



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129494** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2021 02785 (22) Дата подання заявки: 23.09.2013 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 15.05.2025 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/705,900 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.09.2012 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US (41) Публікація відомостей про заявку: 20.10.2021, Бюл.№ 42 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 14.05.2025, Бюл.№ 20 (62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): а201804807, 23.09.2013	(72) Винахідник(и): Чень Ісан (US) (73) Володілець (володільці): АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 10990 Wilshire Blvd Suite 440 Los Angeles, CA 90024, United States of America (US) (74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: SMITH MR et al. ARN-509 IN MEN WITH HIGH RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. ANNALS OF ONCOLOGY; ABSTRACT BOOK OF THE 37TH ESMO CONGRESS, KLUWER, DORDRECHT, NL. VIENNA, AUSTRIA. 01.09.2012. Vol. 23. No. Suppl. 9. P. 303 CLEGG NICOLA J ET AL. ARN-509: A Novel Antiandrogen for Prostate Cancer Treatment. CANCER RESEARCH. 03.2012. Vol. 72. No. 6. P. 1494-1503 RATHKOPF DE (CORRESPONDENCE) ET AL. A first-in-human, open-label, phase I/II safety, pharmacokinetic, and proof-of-concept study of ARN - 509 in patients with progressive advanced castration - resistant prostate cancer (CRPC). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO ANNUAL MEETING 2011, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US; CHICAGO, IL, UNITED STATES. 20.05.2011. Vol. 29. No. 15. P. TPS190 RATHKOPF DE et al. A phase I study of the androgen signaling inhibitor ARN-509 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J. Clin. Oncol. 20.05.2012. 30 Suppl. Abstr. 4548 GOMELLA LG. Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? Rev. Urol. 2009 Spring; Vol. 11. No. 2. P. 52-60
---	---

(54) АНТИАНДРОГЕНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕМЕТАСТАТИЧНОГО КАСТРАЦІЙНО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

UA 129494 C2

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку простати, який включає введення терапевтично ефективної кількості антиандрогену 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміду чоловікові, якому необхідне таке лікування, при цьому кастраційні рівні тестостерону підтримують з допомогою орхіектомії.

Перехресне посилання на споріднені заявки

Ця заявка є більш пріоритетною, ніж патентна заявка США за реєстраційним номером 61/705,900, що заповнена 26 вересня 2012, зміст якої повністю включено в справжній документ шляхом посилання для будь-яких цілей

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

В цьому документі описані методи лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози за допомогою антиандрогенів, включаючи, серед інших, 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід.

10 ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Рак передміхурової залози є другим з найчастіше діагностованих видів раку і другою провідною причиною смерті від раку у чоловіків. Протікання раку передміхурової залози від постановки діагнозу до смерті краще класифікувати як ряд клінічних станів на основі ступеня захворювання, гормонального статусу та відсутності або наявності метастазів, які можуть бути виявлені: локалізоване захворювання, підвищення рівня простат-специфічного антигену (ПСА) після променевої терапії або хірургічного втручання без метастазів, що можуть бути виявлені, і поява клінічних метастазів в некастрованому чи кастрованому стані.

СУТЬ ВІНАХОДУ

В одному з аспектів, описаних в даному документі, метод лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у чоловіків включає введення терапевтично ефективної кількості антиандрогенів чоловікам, хворим на неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення, неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози являє собою неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози з високим ступенем ризику. У деяких варіантах здійснення, у чоловіків з неметастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози з високим ступенем ризику, час подвоєння простат-специфічного антигену (ЧППСА) менше або дорівнює 10 місяцям. У деяких варіантах здійснення прийом антиандрогенів підвищує виживаність без метастазування у людини чоловічої статі.

В іншому аспекті з описаних в даному документі представлений метод підвищення виживаності без метастазування у людини чоловічої статі, хворої на рак передміхурової залози, метод включає введення терапевтично ефективної кількості антиандрогенів чоловікам з раком передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення, рак передміхурової залози являє собою неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення, рак передміхурової залози являє собою неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози з високим ступенем ризику. У деяких варіантах здійснення, у чоловіків з неметастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози з високим ступенем ризику час подвоєння простат-специфічного антигену (ЧППСА) менше або дорівнює 10 місяцям.

У деяких варіантах здійснення антиандроген являє собою нестероїдний антиандроген.

У деяких варіантах здійснення антиандроген зв'язується безпосередньо з ліганд-зв'язуючою ділянкою рецептора андрогену.

У деяких варіантах здійснення антиандроген являє собою антиандроген другого покоління.

У деяких варіантах здійснення антиандрогеном є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід; 4-(3-(4-ціано-3-(трифторметил)феніл)-5,5-диметил-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-фтор-N-метилбензамід (ензалутамід); чи 4-[7-(4-ціано-3-трифторметилфеніл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід (RD162).

У деяких варіантах здійснення антиандроген вводять чоловікам перорально. У деяких варіантах здійснення антиандроген вводять чоловікам у формі таблетки, пігулки, капсули, розчину, суспензії або дисперсії. У деяких варіантах здійснення антиандроген вводять чоловікам згідно з безперервним щоденним режимом дозування.

В деяких варіантах здійснення антиандрогеном є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам щодня. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі від приблизно 30 мг на добу до приблизно 480 мг на добу. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-

діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі від приблизно 180 мг на добу до приблизно 480 мг на добу. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі приблизно 30 мг на добу, приблизно 60 мг на добу, приблизно 90 мг на добу, приблизно 120 мг на добу, приблизно 180 мг на добу, приблизно 240 мг на добу, приблизно 300 мг на добу, приблизно 390 мг на добу або приблизно 480 мг на добу. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі приблизно 240 мг на добу. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам згідно з безперервним щоденним режимом дозування.

В будь-якому з варіантів здійснення, описаних в даному документі, методи лікування додатково включають введення агоніста гонадоліберину (GnRH). У деяких варіантах здійснення агоністом GnRH є леупролід, бусерелін, нафарелін, гістрелін, гoserелін або деслорелін.

В кожному із зазначених вище аспектів ефективна кількість антиандрогенів: (a) систематично вводиться чоловікам; та/або (b) вводиться чоловікам перорально; та/або (c) вводиться чоловікам внутрішньовенно; та/або (d) вводиться чоловікам методом інфузії.

В кожному із зазначених вище аспектів, ефективна кількість антиандрогенів, яку вводять (i) один раз на день; або (ii) кілька разів протягом одного дня. У деяких варіантах здійснення ефективну кількість антиандрогенів вводять один раз на день, двічі на день, тричі на день або чотири рази на день.

В кожному із зазначених вище аспектів ефективну кількість антиандрогенів вводять безперервно або періодично. У деяких варіантах здійснення ефективну кількість антиандрогенів вводять безперервно. У деяких варіантах здійснення ефективну кількість антиандрогенів вводять щоденно.

У деяких варіантах здійснення, лікарські засоби, наведені в даному документі, вводять перорально.

Інші цілі, особливості та переваги методів, способів і композицій, описаних у цьому документі, стануть зрозумілі з представленого нижче докладного опису. Проте слід розуміти, що докладний опис і конкретні приклади, хоча вони і вказують конкретні варіанти здійснення, наведені лише як приклад, оскільки різні зміни і модифікації в рамках сутності та обсягу справжнього опису будуть очевидні фахівцям в даній області з даного докладного опису.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Слід розуміти, що певні елементи цього винаходу, які для ясності описані в контексті різних варіантів здійснення, також можуть бути представлені в комбінації в одному варіанті здійснення. Тобто за винятком очевидно несумісного або спеціально виключеного, кожен окремий варіант здійснення вважається таким, що може бути комбінованим з будь-яким іншим варіантом (-ами), і така комбінація вважається іншим варіантом здійснення. І навпаки, різні особливості винаходу, які, для стислості, описані в контексті одного варіанта здійснення, можуть також бути представлені окремо або в будь-якій комбінації. Нарешті, варіант здійснення може бути описаний в рамках серії етапів або частини більш загальної структури і кожен зазначений етап також може розглядатися в якості незалежного варіанту здійснення, комбінованого з іншими.

Терміни "містить", "складається в основному з" і "складається з" призначені для позначення їх, як правило, в якості загальноприйнятих патентних значення; тобто, термін (i) "містить", синонімічний "включає", "включаючи", або "характеризується", є охоплюючим чи необмеженим і не виключає додаткові незазначені елементи або етапи методу; (ii) "складається з" виключає будь-який елемент, етап, або інгредієнт, не зазначений у формулі винаходу; і (iii) "складається в основному з" обмежує обсяг формули винаходу конкретними матеріалами або етапами "і тими, котрі не чинять істотного впливу на основні і нові характеристики" заявленого винаходу. Варіанти здійснення, описані фразою "містить" (або його еквівалента), мають те ж значення, що й варіанти здійснення, описані незалежно один від одного фразами "складається з" і "складається в основному з".

У разі надання списку, якщо не вказано інше, слід розуміти, що кожен окремий елемент цього списку і кожна комбінація з цього списку є окремим варіантом здійснення. Наприклад, список варіантів здійснення, представлений у вигляді "А, В, або С" слід інтерпретувати як список, що включає варіанти здійснення, "А", "В", "С", "А або В", "А або С", "В або С" або "А, В, або С".

Андрогенний рецептор (AR) є членом суперсімейства стероїдних і ядерних рецепторів. У даному обширному сімействі білків відомі лише п'ять стероїдних рецепторів хребетних, які включають андрогенний рецептор, естрогенний рецептор, прогестероновий рецептор,

глюкокортикоїдний рецептор і мінералокортикоїдний рецептор. AR являє собою розчинний білок, який функціонує як внутрішньоклітинний фактор транскрипції. Функція AR регулюється зв'язуванням андрогенів, що ініціюють послідовні конформаційні зміни рецептора, які впливають на взаємодії рецептор-білок і взаємодії рецептор-ДНК.

AR в основному експресується в тканинах-мішенях андрогену, таких як простата, скелетні м'язи, печінка і центральна нервова система (ЦНС), з найвищим з усіх спостережених рівнів експресії в передміхуровій залозі, наднирнику і придатку яєчника. AR може активуватися зв'язуванням ендогенних андрогенів, включаючи тестостерон і 5 α -дигідротестостерон (5 α -DHT).

Андрогенний рецептор (AR), розміщений в Hq11-12, являє собою ядерний рецептор з масою 110 кДа, який при активації андрогенами опосередковує транскрипцію цільових генів, що регулюють ріст і диференціювання епітеліальних клітин простати. Аналогічно іншим стероїдним рецепторам, вільний AR в основному розміщений в цитоплазмі і зв'язується з комплексом білків теплового шоку (HSP) за рахунок взаємодії з ліганд-зв'язуючою ділянкою. При зв'язуванні агоніста, AR зазнає послідовність конформаційних змін: білки теплового шоку відокремлюються від AR і трансформований AR проходить стадії димеризації, фосфорилування і транслокації в ядро, що опосередковано сигналом внутрішньоядерної локалізації. Транслокований рецептор потім зв'язується з елементом андрогенного відповіді (ARE), який відрізняється консенсусною послідовністю полусайта з шести нуклеотидів 5'-TGTTCT-3', розділеною трьома випадковими нуклеотидами, і який розташований в промоторній або енхансерній областях генів-мішеней AR. Рекрутування інших корегуляторів транскрипції (включаючи коактиватори і корепресори) і механізмів транскрипції додатково забезпечують трансактивацію AR-регульованої експресії генів. Все дані способи ініціюються ліганд-індукованими конформаційними змінами в ліганд-зв'язуючій ділянці.

Сигнал AR має велике значення для формування та функціонування чоловічих репродуктивних органів, включаючи простату, оскільки у генетичних самців з втратою функції через мутацій AR і генно-інженерних мишей з дефектами AR не розвивається простата або рак простати. Дана залежність клітин простати від сигналу AR зберігається навіть після неопластичної трансформації. Деpleція андрогенів (наприклад із застосуванням агоністів гонадоліберину (GnRH)) продовжує залишатися основою лікування раку простати. Однак деpleція андрогенів зазвичай ефективна протягом обмеженого періоду часу, і рак простати знову знаходить здатність до розвитку, незважаючи на низькі рівні андрогенів в системі кровообігу. Кастраційно-резистентний рак простати (CRPC) є смертельним клінічним проявом генетичного захворювання і майже всі пацієнти вмирають від такого раку простати. Цікаво, що в той час як меншість CRPC обходять вимоги для сигналізації AR, переважна більшість CRPC, незважаючи на те, що він часто зветься "андроген-незалежним раком простати" або "гормонорезистентним раком простати", зберігає свою спадкову залежність від сигналізації AR.

Рак простати є другою найбільш поширеною причиною смертності чоловіків від раку в США і приблизно одному з шести американців протягом їх життя буде поставлений такий діагноз. Лікування, спрямоване на знищення пухлини, не є успішним у 30 % чоловіків, у яких розвивається рецидив захворювання, звичайно спочатку проявляється у формі зростання рівня в плазмі простатоспецифічного антигену (ПСА) з подальшим поширенням на віддалені сайти. Оскільки розповсюдження і виживання ракових клітини простати залежить від андрогенних рецепторів (AR), цих чоловіків лікують агентами, які блокують вироблення тестостерону (наприклад, агоністами GnRH), окремо або в комбінації з антиандрогенами (наприклад, бікалутамідом), що є антагоністами будь-якого залишкового тестостерону на AR. Підхід виявляється ефективним, про що свідчить падіння ПСА і регресія видимої пухлини (якщо така присутня) у деяких пацієнтів; однак за цим спостерігається рецидив у формі "кастраційно-резистентного" раку простати (CRPC), в результаті якого гине більшість пацієнтів. Нещодавно проведені дослідження молекулярних основ CRPC продемонстрували, що CRPC як і раніше залежить від сигналу AR і що основним механізмом придбанної резистентності є підвищений рівень білка AR (Nat. Med, 2004, 10, 33-39). Агенти, мішенню яких є AR та які активні проти кастраційно-чутливого і кастраційно-резистентного раку простати мають великий потенціал як засоби лікування даного смертельного захворювання.

Протікання раку передміхурової залози від постановки діагнозу до смерті краще класифікувати як ряд клінічних станів на основі ступеня захворювання, гормонального статусу та відсутності або наявності метастазів, які можуть бути виявлені: локалізоване захворювання, підвищення рівня простат-специфічного антигену (ПСА) після променевої терапії або хірургічного втручання без метастазів, що можуть бути виявлені, і поява клінічних метастазів в некастрованому чи кастрованому стані. Незважаючи на те, що проведення операції, променевої терапії, або поєднання обох методів лікування може призвести до позитивного ефекту в

лікуванні пацієнтів з локалізованим захворюванням, у значної частини цих пацієнтів відбувається рецидив захворювання, про що свідчить підвищення рівня ПСА, що може призвести до розвитку метастазів, особливо в групі високого ризику - переходу до летального клінічного прояву генетичного захворювання.

Зниження рівня андрогенів є стандартним методом лікування з передбачуваним результатом: зниження рівня ПСА, період стабільності, протягом якого не відбувається поширення пухлини, а потім підвищення рівня ПСА і рецидив у формі кастраційно-резистентного захворювання. Дослідження кастраційно-резистентного раку простати методом молекулярного профілювання зазвичай показують підвищену експресію андрогенних рецепторів (AR), яка може відбуватися шляхом ампліфікації гена AR або за допомогою інших механізмів.

Антиандрогени підходять для лікування раку простати на його ранніх стадіях. Однак рак простати часто розвивається в гормон-резистентну форму, при якій захворювання прогресує при наявності постійного руйнування андрогенів або антиандрогенній терапії. Також відомі випадки синдрому відміни антиандрогенів після тривалого лікування антиандрогенами. Синдром відміни антиандрогенів часто спостерігається в клінічних умовах і визначається за регресією пухлини або полегшенням симптомів після припинення антиандрогенної терапії. Таке явище щонайменше частково може бути пов'язане з мутаціями AR, які призводять до неселективних рецепторів і здатності даних антиандрогенів показувати активність агоністів. Наприклад, гідроксифлутамід і бікалутамід функціонують як агоністів AR в мутантів AR T877A і W741L/W741C відповідно.

У разі клітин раку простати, які трансформуються в "кастраційно-резистентні" за допомогою експресії AR, було продемонстровано, що певні антиандрогенні сполуки, такі як бікалутамід, не володіють змішаним антагоністичним/агоністичним профілем активності (Science, 8 травня 2009 г.; 324 (5928): 787-90). Ця агоністична активність допомагає пояснити клінічне спостереження, що називається антиандрогенним синдромом відміни, за яким у приблизно 30 % чоловіків з успішним застосуванням антагоністів AR відзначається зниження сироваткового ПСА після припинення терапії (J Clin Oncol, 1993 р. 11 (8): стор. 1566-72).

Стадії раку простати

На ранніх стадіях раку простати рак локалізується в простаті. На цих ранніх стадіях, лікування, як правило, включає або хірургічне видалення передміхурової залози, або променеву терапію простати, або тільки спостереження без активної інтервенційної терапії у деяких пацієнтів. На ранніх стадіях, коли рак простати локалізована і вимагає втручання, хірургічне втручання або променева терапія є методами лікування захворювання шляхом викорінення ракових клітин. У приблизно 30 % випадків ці процедури виявляються безуспішними і рак простати продовжує прогресувати, як правило, про що свідчить підвищення рівня ПСА. У чоловіків, у яких рак простати прогресував після проведення даних стратегій раннього лікування, рак простати називають поширеним або рецидивуючим.

Оскільки ракові клітини простати залежать від андрогенних рецепторів (AR) для їх проліферації і виживання, чоловіків з прогресуючим раком простати лікують агентами, які блокують вироблення тестостерону (наприклад, агоністами GnRH), окремо або в комбінації з антиандрогенами (наприклад, бікалутамідом), який грає роль антагоніста при впливі на будь-який залишковий тестостерон AR. Ці методи лікування знижують рівень тестостерону до кастраційних рівнів, які, як правило, сповільнюють прогресування захворювання протягом деякого періоду часу. Цей підхід ефективний, що свідчить зниження ПСА і регресія видимих пухлин у деяких пацієнтів. Зрештою, однак, за цим слідує рецидив у формі "кастраційно-резистентного" раку простати (CRPC), в результаті якого гине більшість пацієнтів.

Кастраційно-резистентний рак простати (CRPC) класифікується як неметастатичний або метастатичний, залежно від того, метастазами чи рак простати в інші частини тіла чи ні.

У деяких варіантах здійснення перед лікуванням антиандрогенами другого покоління чоловіки з неметастатичним CRPC характеризуються як мають наступне:

1. Аденокарцинома передміхурової залози, підтверджена при проведенні гістологічного чи цитологічного дослідження, без нейроендокринної диференціювання або дрібноклітинних особливостей, з високим ризиком розвитку метастазів.

2. кастраційно-резистентний рак простати, продемонстрований в ході безперервної антиандрогенної терапії (ADT) / після орхектомії. Наприклад, визначається як 3 послідовних підвищення рівня ПСА в 1 тиждень, в результаті два підвищення на 50 % від нижнього рівня останнього значення ПСА 2 нг/мл.

3. Підтримання кастраційного рівня тестостерону (<50 нг/дл [1,72 нмоль / л]) протягом 4 тижнів рандомізації і протягом усього дослідження.

4. Відсутність віддалених метастазів за результатами сканування кісток, КТ або МРТ-сканування.

Антиандрогени

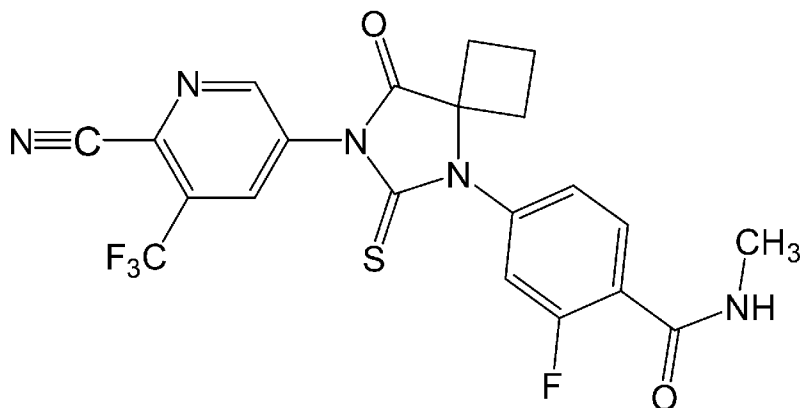
В цьому документі термін "антиандрогенний" відноситься до групи з'єднань-антагоністів рецептора гормону, які здатні запобігати або інгібувати біологічні дії андрогенів в нормально чутливих тканинах організму. У деяких варіантах здійснення антиандроген є маленькою молекулою. У деяких варіантах здійснення, антиандроген є антагоністом AR. У деяких варіантах здійснення, антиандроген є повним антагоністом AR. У деяких варіантах здійснення, антиандроген є антиандрогеном першого покоління. У деяких варіантах здійснення, антиандроген є антиандрогеном другого покоління.

В цьому документі терміни "антагоніст AR" і "інгібітор AR" застосовуються як взаємозамінні в цьому документі і відносяться до агента, який інгібує або знижує щонайменше один тип активності поліпептиду AR. Приклади типів активності поліпептиду AR включають, без обмежень, зв'язування з коактиватором, зв'язування з ДНК, зв'язування з лігандом або ядерну транслокацію.

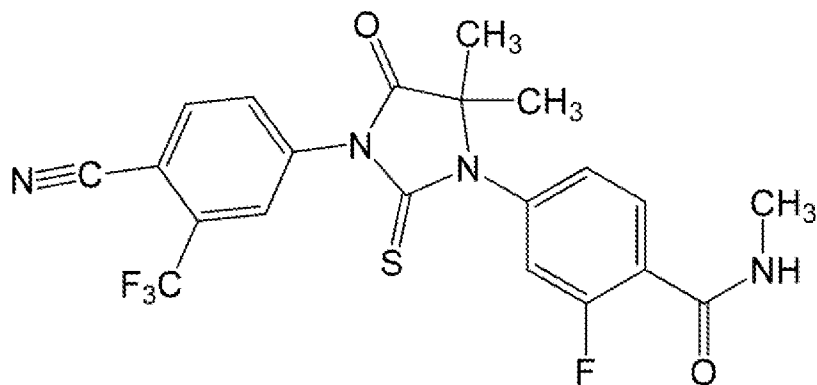
В цьому документі термін "повний антагоніст" відноситься до антагоніста, який в ефективній концентрації по суті повністю інгібує активність поліпептиду AR. У цьому документі термін "частковий антагоніст" відноситься до антагоніста, який здатний частково інгібувати активність поліпептиду AR, але який навіть в найвищій концентрації не є повним антагоністом. Під терміном "по суті повністю" розуміється інгібування активності поліпептиду AR щонайменше приблизно на 80 %, щонайменше приблизно на 90 %, щонайменше приблизно на 95 %, щонайменше приблизно на 96 %, щонайменше приблизно на 97 %, щонайменше приблизно на 98 %, щонайменше приблизно на 99 % або більше.

В цьому документі термін "антиандроген першого покоління" відноситься до агента, який проявляє антагоністичну активність поліпептиду AR дикого типу. Однак антиандрогени першого покоління відрізняються від антиандрогенів другого покоління тим, що антиандрогени першого покоління можуть потенційно виступати в якості агоністів кастраційно-резистентного раку простати (CRPC). Приклади антиандрогенів першого покоління, включають, серед інших, флутамід, нілутамід і бікалутамід.

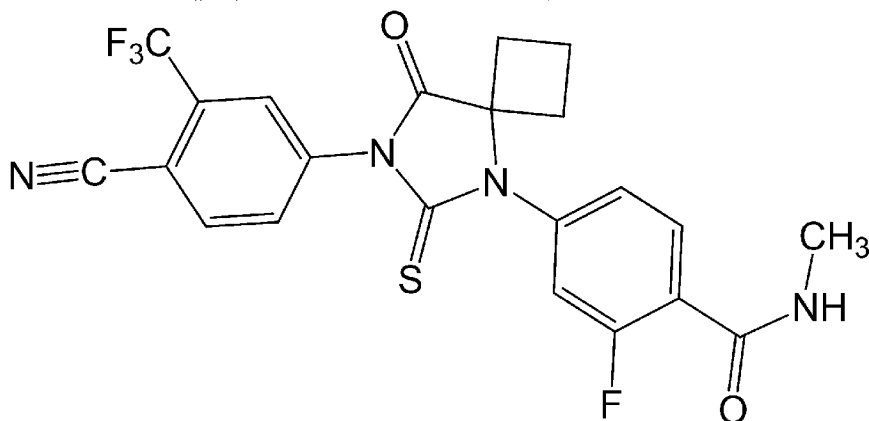
В цьому документі термін "антиандроген другого покоління" відноситься до агента, який проявляє антагоністичну активність поліпептиду AR дикого типу. Антиандрогени другого покоління відрізняються від антиандрогенів першого покоління тим, що антиандрогени другого покоління діють як повні антагоністи в клітинах, експресуються підвищені рівні AR, в таких як, наприклад, кастраційно-резистентного раку простати (CRPC). Приклади антиандрогенів другого покоління включають 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід (також відомий як ARN-509; номер CAS 956104-40-8); 4-(3-(4-ціано-3-(трифторметил)феніл)-5,5-диметил-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-фтор-N-метилбензамід (також відомий, як MDV3100 або ензалутамід; номер CAS: 915087-33-1) і 4-[7-(4-ціано-3-трифторметилфеніл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід (RD162; Номер CAS 915087-27-3). У деяких варіантах здійснення антиандроген другого покоління зв'язується з поліпептидом AR в сайті зв'язування ліганда поліпептиду AR або поруч з ним.



4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід (ARN-509)



4-(3-(4-ціано-3-(трифторметил)феніл)-5,5-диметил-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-фтор-N-метилбензамід (ензалутамід)



4-[7-(4-ціано-3-трифторметилфеніл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід (RD162).

У деяких варіантах здійснення антиандроген, передбачений в описаних тут методах, інгібує ядерну транслокацію AR, зв'язування ДНК з елементами андрогенного відповіді і рекрутинг коактиваторів. У деяких варіантах здійснення антиандроген, передбачений у способах, описаних в даному документі, не проявляє агоністичної активності ракових клітинах простати зі надекспресією AR.

4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід

4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід являє собою антиандроген другого покоління, який зв'язується безпосередньо з ліганд-зв'язуючою ділянкою AR, порушуючи ядерну транслокацію, зв'язування AR з ДНК і модуляцію гена-мішені AR, таким чином, пригнічуючи ріст пухлини і сприяючи апоптозу. 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід пов'язує AR з більшою афінністю, ніж бікалутамід, і викликає часткову або повну регресію пухлини в ксенографтних моделях некастраційного гормон-чутливого і бікалутамід-резистентного раку простати людини (Clegg et al. Cancer Res March 15, 2012 72; 1494). У 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензаміда недостатньо часткової агоністичної активності, помічених у бікалутаміда в контексті надекспресія AR.

У даному документі розкривають застосування 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензаміда у лікуванні неметастатичного кастраційно-резистентного раку простати у чоловіків.

Також в даному документі описується застосування антиандрогену другого покоління в лікуванні неметастатичного кастраційно-резистентного раку простати у чоловіків.

У ході клінічного дослідження 2-ї фази, в якому брали участь чоловіки з неметастатичним кастраційно-резистентним раком простати, пероральний прийом 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензаміда в дозі 240 мг згідно зі схемою постійного щоденного дозування призвів до

зниження рівня ПСА на ≥ 50 % порівняно з вихідним значенням на 12-му тижні (тобто приблизно 3 місяців) у частини пацієнтів. На 3-му місяці ПСА50 (тобто зниження рівня ПСА на ≥ 50 % від вихідних значень) і ПСА90 (тобто зниження рівня ПСА на ≥ 90 % від вихідних значень) спостерігалися у 91 % і 38 % чоловіків, що приймають 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід перорально в дозі 240 мг згідно зі схемою постійного щоденного дозування, відповідно. На 6-му місяці, ПСА50 і ПСА90 спостерігалися у 91 % і 55 % чоловіків, що приймають 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід перорально в дозі 240 мг згідно зі схемою постійного щоденного дозування, відповідно.

Деяка термінологія

У даній специфікації словами представляється їх звичайне значення, ясне фахівцям у даній галузі техніки. Проте, щоб уникнути неправильного розуміння, значення деяких термінів будуть окремо визначені або уточнені.

При застосуванні в цьому документі термін "рак" відноситься до аномального росту клітин, які схильні до неконтрольованої проліферації, а в деяких випадках - до метастазування (розповсюдження).

Термін "рак простати" в даному документі ставиться до гістологічно або цитологічно підтвердженої аденокарциноми простати.

Термін "NM-CRPC" в даному документі ставиться до неметастатичного кастраційно-резистентного раку простати. У деяких варіантах здійснення, NM-CRPC оцінюється за допомогою сканування кісток і комп'ютерної томографії (КТ) або сканувань за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Термін "NM-CRPC з високим ступенем ризику" в даному документі ставиться до ймовірності розвитку метастазів у чоловіка з NM-CRPC. У деяких варіантах здійснення, високий ризик розвитку метастазів визначається як час подвоєння простатспецифічного антигену (PSADT) ≤ 20 місяців, ≤ 19 місяців, ≤ 18 місяців, ≤ 17 місяців, ≤ 16 місяців, ≤ 15 місяців, ≤ 14 місяців, ≤ 13 місяців, ≤ 12 місяців, або ≤ 11 місяців, ≤ 10 місяців, ≤ 9 місяців, ≤ 8 місяців, ≤ 7 місяців, ≤ 6 місяців, ≤ 5 місяців, ≤ 4 місяці, ≤ 3 місяці, ≤ 2 місяці, або ≤ 1 місяць. У деяких варіантах здійснення високий ризик розвитку метастазів визначається як час подвоєння простатспецифічного антигену (PSADT) ≤ 10 місяців.

Терміни "супутні введення" або тому подібне в даному документі означають введення обраних лікарських препаратів одному пацієнтові і призначені для включення схеми лікування, в яких препарати вводять одним і тим же або різними шляхами введення в один і той же або різний час.

При застосуванні в цьому документі, терміни "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" відносяться до достатньої кількості введеного антиандрогену, яке забезпечуватиме деяке ослаблення одного або більше симптомів захворювання або стану, щодо яких проводиться лікування. Результатом може бути зменшення та/або ослаблення ознак, симптомів або причин захворювання, або ж будь-яка інша бажана зміна в біологічній системі. Наприклад, ефективна кількість антиандрогенів - це кількість антиандрогенів, яка після введення протягом 3 місяців чоловікові з неметастатичним кастраційно-резистентним раком простати забезпечує ПСА50 або ПСА90 або показує надійну (наприклад, ≥ 90 %) блокаду AR (наприклад, на FDHT-PET). У деяких варіантах здійснення, ефективна кількість антиандрогенів - це кількість антиандрогенів, яка після введення протягом 6 місяців чоловікові з неметастатичним кастраційно-резистентним раком простати забезпечує ПСА50 або ПСА90. У деяких варіантах здійснення антиандроген вводять за схемою безперервного щоденного дозування. Відповідна "ефективна" кількість в кожному окремому випадку визначається з використанням таких методик, як дослідження зі збільшенням дози.

Термін "FDHT-PET" відноситься до ^{18}F - $^{16}\beta$ -фтор-5 α -дигідротестостерон позитронно-емісійної томографії і являє собою метод на основі дигідротестостерона, який використовує трасувальник і який дозволяє проводити візуальну оцінку зв'язування ліганда з рецептором андрогену у пацієнта. Він може використовуватися для оцінки фармакодинаміки терапії, спрямованої на андрогенні рецептори

Термін "схема неперервного щоденного дозування" відноситься до щоденного введення антиандрогенів без будь-яких пропусків прийому лікарського препарату. У деяких варіантах здійснення, схема безперервного щоденного дозування включає щоденне введення антиандрогенів приблизно в однаковий час щодня.

При застосуванні в цьому документі, терміни "лікувати", "призначати лікування" або "лікування" включають в себе ослаблення, пом'якшення або полегшення щонайменше одного симптому захворювання або стану, профілактику додаткових симптомів, інгібування

захворювання або стану, наприклад, припинення розвитку захворювання або стану, полегшення перебігу захворювання чи стану, регресію захворювання або стану, полегшення загального самопочуття, викликаного захворюванням або станом, або ж усунення симптомів захворювання або стану в рамках профілактики та/або терапії. У деяких варіантах здійснення, в контексті введення антиандрогенів чоловікам з NM-CRPC, лікування включає один будь-який з або поєднання перерахованих варіантів: забезпечення ПСА50 або ПСА90 у чоловіків з NM-CRPC в порівнянні з плацебо протягом 3 місяців; забезпечення ПСА50 або ПСА90 у чоловіків з NM-CRPC в порівнянні з плацебо протягом 6 місяців; демонстрація переваги в виживаності без утворення метастазів (MFS) у чоловіків з NM-CRPC в порівнянні з плацебо (тобто, відсутністю введення антиандрогену другого покоління); збільшення загальної виживаності (OS) у чоловіків з NM-CRPC в порівнянні з плацебо; збільшення тривалості часу до розвитку метастазів (TTM) у чоловіків з NM-CRPC в порівнянні з плацебо; збільшення виживаності без прогресування захворювання (PFS) у чоловіків з NM-CRPC в порівнянні з плацебо; збільшення часу до прогресування ПСА (TTPP) у чоловіків з NM-CRPC в порівнянні з плацебо; підвищення якості життя, пов'язане зі станом здоров'я, і специфічних симптомів для раку простати у чоловіків з NM-CRPC в порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення, NM-CRPC являє собою NM-CRPC з високим ризиком.

Термін "виживаність без утворення метастазів" або "MFS" відноситься до відсотка пацієнтів, що приймають участь у дослідженні, які вижили без поширення раку протягом певного періоду часу або настання смерті. MFS зазвичай представляється у вигляді часу від початку лікування в дослідженні. MFS реєструється для окремого пацієнта чи популяції дослідження. У контексті лікування NM-CRPC антиандрогеном, збільшення виживаності без утворення метастазів є додатковим часом, протягом якого спостерігається відсутність поширення раку або настання смерті, залежно від того що настане раніше, за порівняно з лікуванням плацебо. У деяких варіантах здійснення збільшення виживаності без утворення метастазів становить приблизно 1 місяць, приблизно 2 місяця, приблизно 2 місяця, приблизно 3 місяці, приблизно 4 місяці, приблизно 5 місяців, приблизно 6 місяців, приблизно 7 місяців, приблизно 8 місяців, приблизно 10 місяців, приблизно 11 місяців, приблизно 12 місяців, приблизно 13 місяців, приблизно 14 місяців, приблизно 15 місяців, приблизно 16 місяців, приблизно 17 місяців, приблизно 18 місяців, приблизно 19 місяців, приблизно 20 місяців, або більше ніж 20 місяців.

Термін "плацебо" в даному документі означає введення фармацевтичної композиції, яка не включає в себе антиандрогени другого покоління. У контексті лікування NM-CRPC, чоловікам, яким вводять антиандрогени або плацебо, потрібно буде продовжувати підтримувати кастраційний рівень тестостерону за допомогою якої супутньої терапії агоністами / антагоністами GnRH, або орхектомією.

Способи введення

Відповідні способи введення антиандрогенів включають, серед інших, пероральне або парентеральне введення (наприклад, внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове). Антиандрогени вводять у вигляді дисперсії, розчину, суспензії, таблетки, капсули або пігулки. Всі форми випуску для перорального введення представлені в дозах, що підходять для такого введення. Зведена інформація по описаним у цьому документі фармацевтичним композиціям наведена, наприклад, в публікаціях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, HA and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, NY, 1980; і Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & amp; Wilkins 1999), включених в цей документ шляхом посилання для цього опису.

Терапевтично ефективна кількість андрогенів може змінюватися в широких межах залежно від ступеня тяжкості захворювання, віку і відносного стану здоров'я пацієнта, ефективності застосовуваного андрогену та інших факторів.

При застосуванні в цьому документі термін "прийнятний" щодо складу, композиції або компонента означає відсутність стабільного несприятливого впливу на загальний стан здоров'я отримує лікування чоловіка.

Способи дозування і схеми лікування

В одному аспекті антиандроген другого покоління вводять щоденно чоловікам з NM-CRPC. У деяких варіантах здійснення антиандроген другого покоління вводять перорально чоловікам з NM-CRPC. У деяких варіантах здійснення антиандроген другого покоління вводять чоловікам з NM-CRPC один раз в день. У деяких варіантах здійснення антиандроген другого покоління вводять чоловікам з NM-CRPC два рази на день. У деяких варіантах здійснення антиандроген другого покоління вводять чоловікам з NM-CRPC три рази в день.

Загалом, дози антиандрогену другого покоління, використовуюваного для лікування NM-CRPC у дорослих чоловіків, як правило, застосовують в діапазоні від 10 мг до 1000 мг на день. В одному варіанті здійснення бажану дозу зручно застосовувати в вигляді однієї дози або розділених доз, що вводяться одночасно (або протягом короткого періоду часу) або через

відповідні проміжки часу, наприклад, у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше частин дози на добу. У деяких варіантах здійснення антиандроген другого покоління зручно застосовувати у вигляді розділених доз, які вводять одночасно (або протягом короткого періоду часу) один раз на день. У деяких варіантах здійснення антиандроген другого покоління зручно застосовувати у вигляді розділених доз, які вводять в рівних частках два рази на день.

У деяких варіантах здійснення антиандрогеном другого покоління є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам щодня. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі від приблизно 30 мг на день до приблизно 960 мг в день. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі від приблизно 30 мг на день до приблизно 480 мг в день. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі від приблизно 180 мг в день до приблизно 480 мг в день. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі приблизно 30 мг на день, приблизно 60 мг на день, приблизно 90 мг на день, приблизно 120 мг в день, приблизно 180 мг в день, приблизно 240 мг в день, приблизно 300 мг в день, приблизно 390 мг в день, приблизно 480 мг в день, приблизно 600 мг в день, приблизно 780 мг в день, або приблизно 960 мг в день. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі приблизно 240 мг в день. У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально за схемою безперервного щоденного дозування.

У деяких варіантах здійснення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять перорально чоловікам з NM-CRPC в дозі приблизно 240 мг в день. У деяких варіантах здійснення дозу більш ніж 240 мг в день 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміда вводять чоловікам з NM-CRPC. У деяких варіантах здійснення певну кількість 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміда вводять один раз в день. У деяких варіантах здійснення певну кількість 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміда вводять два рази на день.

У деяких варіантах здійснення 4-(3-(4-ціано-3-(трифторметил)феніл)-5,5-диметил-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-фтор-N-метилбензамід вводять перорально чоловікам з NM-CRPC в дозі приблизно 160 мг в день. У деяких варіантах здійснення дозу більш ніж 160 мг в день 4-(3-(4-ціано-3-(трифторметил)феніл)-5,5-диметил-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-фтор-N-метилбензаміда вводять перорально чоловікам з NM-CRPC.

У деяких варіантах здійснення, де покращення стану NM-CRPC у чоловіків не спостерігається, дозу антиандрогену другого покоління збільшують. У деяких варіантах здійснення, схему дозування один раз на день міняють на схему дозування два рази на день. У деяких варіантах здійснення застосовують схему дозування три рази на день для збільшення кількості введеного антиандрогену другого покоління.

У деяких варіантах здійснення кількість антиандрогену другого покоління, яке вводиться чоловікам з NM-CRPC, варіюється залежно від таких факторів, як, серед іншого, зокрема антиандроген другого покоління, стан і тяжкість NM-CRPC, а також індивідуальних даних чоловіків (наприклад, ваги).

Наступний список варіантів здійснення призначений для того, щоб доповнити, а не витіснити або замінити попередні опису.

Варіант здійснення 1. Спосіб лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку простати у чоловіків, що включає введення терапевтично ефективної кількості антиандрогену чоловікам з неметастатичним кастраційно-резистентним раком простати.

Варіант здійснення 2. Спосіб за варіантом здійснення 1, який відрізняється тим, що неметастатичний кастраційно-резистентний рак простати являє собою неметастатичний кастраційно-резистентний рак простати з високим ступенем ризику.

5 Варіант здійснення 3. Спосіб за варіантом здійснення 2, який відрізняється тим, що час подвоєння простатспецифічного антигену (PSADT) у чоловіків з неметастатичним кастраційно-резистентним раком простати з високим ступенем ризику менше або дорівнює 10 місяцям.

Варіант здійснення 4. Спосіб за одним з варіантів здійснення з 1 до 3, який відрізняється тим, що введення антиандрогена надає збільшення виживаності у чоловіків без утворення метастазів.

10 Варіант здійснення 5. Спосіб збільшення виживаності без утворення метастазів у чоловіків з раком простати, що включає введення терапевтично ефективної кількості антиандрогенів чоловікам з раком простати.

Варіант здійснення 6. Спосіб за варіантом здійснення 5, що відрізняється тим, що рак простати являє собою неметастатичний кастраційно-резистентний рак простати.

15 Варіант здійснення 7. Спосіб за варіантом здійснення 5, що відрізняється тим, що рак простати являє собою неметастатичний кастраційно-резистентний рак простати з високим ступенем ризику.

20 Варіант здійснення 8. Спосіб за варіантом здійснення 7, який відрізняється тим, що час подвоєння простатспецифічного антигену (PSADT) у чоловіків з неметастатичним кастраційно-резистентним раком простати з високим ступенем ризику менше або дорівнює 10 місяцям.

Варіант здійснення 9. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 1 до 8, який відрізняється тим, що антиандроеном є нестероїдний антиандроен.

25 Варіант здійснення 10. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 1 до 9, який відрізняється тим, що антиандроен зв'язується безпосередньо з ліганд-зв'язуючою ділянкою андрогенних рецепторів.

Варіант здійснення 11. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 1 до 10, який відрізняється тим, що антиандроен є антиандроеном другого покоління.

30 Варіант здійснення 12. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 1 до 11, який відрізняється тим, що антиандроеном є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід; 4-(3-(4-ціано-3-(трифторметил)феніл)-5,5-диметил-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-фтор-N-метилбензамід (Ензалутамід); або 4-[7-(4-ціано-3-трифторметилфеніл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід (RD162).

35 Варіант здійснення 13. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 1 до 12, який відрізняється тим, що антиандроеном є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід.

Варіант здійснення 14. Спосіб за варіантом здійснення 13, який відрізняється тим, що 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам щодня.

40 Варіант здійснення 15. Спосіб за варіантом здійснення 13 або 14, який відрізняється тим, що 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально.

45 Варіант здійснення 16. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 13 до 15, який відрізняється тим, що 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі від приблизно 30 мг на день до приблизно 480 мг на день.

50 Варіант здійснення 17. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 13 до 15, який відрізняється тим, що 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі від приблизно 180 мг в день до приблизно 480 мг на день.

Варіант здійснення 18. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 13 до 15, який відрізняється тим, що 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі приблизно 30 мг на день, приблизно 60 мг на день, приблизно 90 мг на день, приблизно 120 мг на день, приблизно 180 мг на день, приблизно 240 мг на день, приблизно 300 мг на день per day, приблизно 390 мг на день, або приблизно 480 мг на день.

60 Варіант здійснення 19. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 13 до 15, який відрізняється тим, що 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально в дозі приблизно 240 мг на день.

Варіант здійснення 20. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення з 13 до 19, який відрізняється тим, що 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікам перорально за схемою безперервного щоденного дозування.

5 ПРИКЛАДИ

Дані приклади представлені виключно в цілях ілюстрації і не обмежують обсяг формули винаходу, представленої в цьому документі.

Приклад 1: Клінічне дослідження третьої фази застосування 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміда у чоловіків з неметастатичним кастраційно-резистентним раком простати (NM-CRPC).

Це рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе, клінічне дослідження третьої фази з оцінки ефективності та безпеки 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміда (група лікування А) в порівнянні з плацебо (група лікування В) у чоловіків з NM-CRPC з високим ступенем ризику, визначеного як час подвоєння ПСА (PSADT) ≤ 10 місяців. Усі чоловіки, які беруть участь у клінічному дослідженні, повинні підтримувати кастраційний рівень тестостерону (< 50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) шляхом безперервного введення агоніста або антагоніста GnRH, або орхіектомії.

4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід будуть вводити перорально за схемою безперервного щоденного дозування з початковою дозою 240 мг в день в групі лікування А. Відповідне плацебо будуть вводити перорально за схемою безперервного щоденного дозування з початковою дозою 240 мг в день в групі лікування В.

Буде проводитися подальше спостереження пацієнтів для оцінки безпеки та ефективності у відповідності з графіком оцінок і вони будуть продовжувати приймати лікування згідно з дослідженням до виникнення документально зареєстрованого прогресування захворювання (розвиток метастазів, підтверджене сліпим незалежним центральним оглядом) або неприйнятної токсичності.

Буде проводитися подальше спостереження пацієнтів, які достроково припинили лікування через прогресування захворювання, на оцінку виживаності і подальший прийом протипухлинних препаратів кожні 4 місяці до смерті, втрати спостереження, або відкликання згоди, залежно від того, що настане раніше.

Пацієнти, які припинили лікування до прогресування захворювання і раніше, будуть проходити оцінювання захворювання за розкладом до прогресування захворювання, почала подальшої протипухлинної терапії при відсутності зареєстрованого прогресування захворювання, відкликання згоди, втрати спостереження, або до смерті, залежно від того, що настане раніше.

КІНЦЕВА ТОЧКА

Первинною кінцевою точкою є виживання без утворення метастазів (MFS).

Вторинні кінцеві точки включають загальну виживаність (OS); час до утворення метастазів (TTM); виживаність без прогресування захворювання (PFS); якість життя, пов'язану із станом здоров'я і специфічні симптоми для раку простати; тип, частота, тяжкість, терміни, серйозність, і спорідненість несприятливих подій і відхилень лабораторних показників від норми; параметри фармакокінетики.

45 ЦІЛЬОВОЇ ПОПУЛЯЦІЇ

Критерії включення

1. Гістологічно або цитологічно підтверджена аденокарцинома простати без нейроендокринного диференціювання або дрібноклітинних особливостей з високим ризиком розвитку метастазів, визначеним як PSADT ≤ 10 місяців

50 2. Кастраційно-резистентний рак простати, продемонстрований в ході безперервної антиандрогенної терапії (ADT) / після орхіектомії, визначений як 3 послідовних підвищення рівня ПСА, через 1 тиждень, в результаті два підвищення на 50 % від нижнього рівня останнього значення ПСА > 2 нг / мл

55 3. Підтримання кастраційного рівня тестостерону (< 50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) протягом 4 тижнів рандомізації і протягом усього дослідження

4. Пацієнти, які в даний час отримують профілактичне лікування від втрати кісткової тканини щадними до кісткової тканини препаратами (наприклад, бісфосфонатами, деносумабом [Prolia®]), повинні отримувати стабільні дози протягом щонайменше 4 тижнів до рандомізації

60 5. Пацієнти, які отримували антиандрогени першого покоління (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід) як частину первісної комбінованої антиандрогенної або гормональної

терапії другої лінії, повинні показати постійне прогресування захворювання (ПСА) від антиандрогенів, принаймні, за 4 тижні до рандомізації

6. Щонайменше 4 тижні має пройти після застосування інгібіторів 5- α редуктази (наприклад, дутастерида, финастерида, аміноглютетаміда), естрогенів, і будь-якої іншої протиракової терапії до рандомізації, в тому числі хіміотерапії за ад'ювантною/неoad'ювантною схемою (наприклад, клінічне випробування)

7. Щонайменше 4 тижні має пройти після проведення серйозної операції або променевої терапії до рандомізації

8. Вік ≥ 18 років

9. Загальний стан 0 або 1 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG)

10. Зниження всіх гострих токсичних ефектів попередньої терапії або хірургічного втручання до оцінки ≤ 1 або базових значень до рандомізації

11. Адекватне функціонування органів, як визначено за такими критеріями:

- аспартаттрансаміназа сироватки (AST; глутамінова щавелевооцтова трансаміназа сироватки [SGOT]) і аланінамінотрансфераза сироватки (ALT; глутамінова піровиноградна трансаміназа сироватки [SGPT]) $\leq$ в 2,5 рази за межами нормальних значень (ULN);

- загальний білірубін сироватки $\leq$ в 1,5 рази за ULN;

- креатинін сироватки $\leq$ в 2 рази за ULN;

- абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) ≥ 1500 /мкл;

- тромбоцити $\geq 100,000$ /мкл

- гемоглобін $\geq 9,0$ г/дл;

- введення факторів росту або переливання крові буде заборонено протягом 4 тижнів до проведення гематологічних лабораторних досліджень, необхідних для підтвердження відповідності вимогам.

12. Підписану і продатовану інформовану згоду про те, що пацієнт (або його законний представник) був проінформований про всі відповідні аспекти дослідження до рандомізації.

13. Готовність і здатність виконувати заплановані візити, плани лікування, проходити лабораторні та рентгенологічні оцінки та інші процедури в рамках дослідження, включаючи здатність ковтати великі капсули, заповнення анкети про результати і довгострокові візити для подальшого спостереження в рамках виживаності.

Критерії виключення

1. Наявність віддалених метастазів, у тому числі залучення ЦНС, хребта або мозкових оболонок. Виняток: можуть допускатися тазові лімфатичні вузли < 2 см за короткою віссю (N1), розташовані нижче клубової біфуркації.

2. Симптоматичні локально-регіональні захворювання, що вимагають медичного втручання, наприклад, помірна або тяжка обструкція сечовивідних шляхів або гідронефроз через первинну пухлину (наприклад, пухлинна обструкція трикутника сечового міхура).

3. Попереднє лікування антиандрогенами другого покоління (наприклад, ензалутамідом).

4. Попереднє лікування інгібіторами CYP17 (наприклад, абіратерон ацетатом, ортеронелем, гелатероном, кетоконазолом).

5. Попереднє лікування радіофармацевтичних агентами (наприклад, стронцієм-89), імунотерапією (наприклад, sipuleucel-T) або будь-яким іншим досліджуваним агентом для лікування NM-CRPC.

6. Попередня хіміотерапія, за винятком випадків, коли проводять ад'ювантну/неoad'ювантну терапію.

7. Наявність в анамнезі епілептичних випадків або станів, які можуть показувати нахил до епілептичних випадків (наприклад, інсульт протягом 1 року до рандомізації, артеріовенозна мальформація мозку, шваннома, менінгіома, або інші доброякісні захворювання ЦНС або мозкових оболонок, які потребують лікування з хірургічним втручанням або застосування променевої терапії).

8. Супутня терапія з будь-яким з наступних засобів (всі повинні бути припинені або заміщені, щонайменше за 4 тижні до рандомізації):

- лікарські препарати, відомі дією по зниженню судомного порога;

- рослинні і не рослинних продукти, які можуть знизити рівень ПСА (тобто, пальметто, гранатовий сік);

- систематичний прийом (пероральний/внутрішньовенний/внутрішньом'язовий) кортикостероїдів. Короткострокове застосування (≤ 4 тижні) кортикостероїдів протягом дослідження допускається, якщо є клінічні показання, але воно повинно бути припинено, як тільки можливо;

- будь-яке інше експериментальне лікування в ході іншого клінічного дослідження.

9. Наявність в анамнезі даних або докази наявності будь-якого з наступних станів:

- будь-яке раніше перенесене злоякісне захворювання (крім адекватно лікованого базальноклітинного або плоскоклітинного раку шкіри, поверхневого раку сечового міхура, або будь-якого іншого раку in situ в даний час в стані повної ремісії) протягом 5 років до рандомізації;
- важка/нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, симптоматична застійна серцева недостатність, артеріальна або венозна тромбоемболія (наприклад, легенева емболія, порушення мозкового кровообігу, включаючи транзиторні ішемічні атаки), або клінічно значущі шлуночкові аритмії протягом 6 місяців до рандомізації;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія (≥ 21 кПа (160 мм рт.ст.), систолічний артеріальний тиск та/або діастолічний артеріальний тиск ≥ 13 кПа (100 мм рт.ст.))
- шлунково-кишкові розлади, що впливають на абсорбцію;
- активна інфекція, така як вірус імунодефіциту людини (HIV);
- будь-який інше стан, який, на думку дослідника, може порушити здатність пацієнта виконувати умови проведення процедур в ході дослідження.

РОЗКЛАД ПРОВЕДЕННЯ ОЦІНОК

План проведення оцінок безпеки

Пацієнти будуть оцінюватися на наявність несприятливих подій при щомісячному відвідуванні клініки протягом проведення дослідження. Небажані явища будуть оцінюватися за шкалою Загальної термінології критеріїв небажаних явищ національного інституту раку (CTCAE), версія 4.0. Небажані явища будуть оцінюватися дослідником як пов'язані або не пов'язані з досліджуванним препаратом. Переривання введення дози та/або зниження дози до наступної дози більш низького рівня буде дозволено у разі необхідності, за умови що критерії дострокового припинення участі в дослідженні не були виконані (наприклад, документально зареєстроване прогресування захворювання або неприйнятна токсичність, як, наприклад, судоми).

Незалежний комітет з моніторингу даних (DMC) буде проводити моніторинг безпеки пацієнтів, за допомогою візитів щонайменше два рази на рік, щоб визначити загальну безпеку і користь: оцінка ризику. Періодичне щоквартальний розгляд даних про небажані явища буде також здійснюватися призначеними членами первинної дослідницької групи спонсора та буде засліплений щодо проведеного лікування в комбінації з несприятливим явищами з обох груп лікування. Будь-які питання безпеки, зазначені основною дослідницькою групою, будуть оперативно доповідатися DMC, відповідно до статуту DMC.

Фахівці в даній галузі техніки повинні розуміти, що численні модифікації і варіації цього винаходу можливі в світлі цих даних, і всі такі зміни розглядаються як передбачені цим документом. Наприклад, на додаток до описаних тут варіантів здійснення, даний винахід передбачає і витребує винаходи, що виникли в результаті комбінації особливостей винаходу, наведених в даному описі і цитованих посиланнях відомого рівня техніки, які доповнюють особливості цього винаходу. Крім того, слід розуміти, що будь-який описаний матеріал, особливості або виріб може бути використано в поєднанні з будь-яким іншим матеріалом, особливістю, або виробом, і такі комбінації розглядаються в рамках цього винаходу.

Розкриття кожного патенту, патентної заявки та публікації, цитовані або описані в цьому документі, включені в даний документ шляхом посилання повністю, для всіх цілей.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку простати, який включає введення терапевтично ефективної кількості антиандрогену 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміду чоловікові, якому необхідне таке лікування, при цьому кастраційні рівні тестостерону підтримують з допомогою орхіектомії.

2. Спосіб за п. 1, причому неметастатичний кастраційно-резистентний рак простати являє собою неметастатичний кастраційно-резистентний рак простати з високим ступенем ризику.

3. Спосіб за п. 2, причому у чоловіка з неметастатичним кастраційно-резистентним раком простати з високим ступенем ризику час подвоєння простатспецифічного антигену (PSADT) менше або складає 10 місяців.

4. Спосіб за п. 1, де введення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміду надає збільшення виживаності у чоловіка без утворення метастазів.

5. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять після орхієктомії.
6. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально.
- 5 7. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові щоденно.
8. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально у дозі від приблизно 30 до приблизно 480 мг на день.
- 10 9. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально у дозі від приблизно 180 мг на день до приблизно 480 мг на день.
10. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально у дозі
- 15 приблизно 30 мг на день.
11. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально у дозі приблизно 60 мг на день.
12. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально у дозі
- 20 приблизно 90 мг на день.
13. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально у дозі приблизно 120 мг на день.
- 25 14. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально у дозі приблизно 240 мг на день.
15. Спосіб за п. 1, причому 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід вводять чоловікові перорально за схемою
- 30 безперервного щоденного дозування.