



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129514** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)**A61K 31/454** (2006.01)**A61K 31/573** (2006.01)**A61K 31/58** (2006.01)

A61P 35/00

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

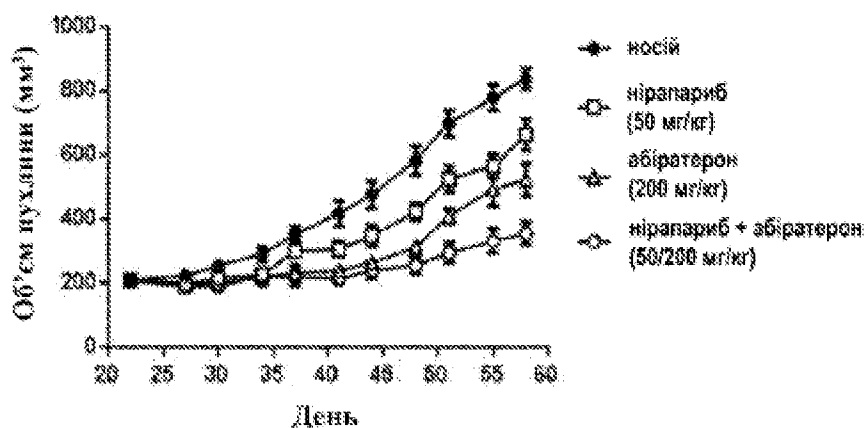
(21) Номер заявки: **а 2019 11057**
(22) Дата подання заявки: **09.04.2018**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **22.05.2025**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/485,164**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13.04.2017**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2020, Бюл.№ 3**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **21.05.2025, Бюл.№ 21**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2018/026661, 09.04.2018**
(72) Винахідник(и):
Ю Маргарет К. (US),
Снайдер Лінда Енн (US)
(73) Володілець (володільці):
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)

(74) Представник:
Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Janssen research & Development, LLC. Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE). ClinicalTrials.gov. 05.10.2016. P. 2
R. J. AUCHUS et al. Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. THE ONCOLOGIST, US. 31.10.2014. Vol. 19. No. 12. P. 1231-1240
RYAN CHARLES J et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. THE LANCET. ONCOLOGY. 02.2015. Vol. 16. No. 2. P. 152-160
US 2014/336157 A1, 13.11.2014
GRAS JORDI. Niraparib hydrochloride. Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) inhibitor, Oncolytic. DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES. 01.10.2013. Vol. 38. No. 10. P. 679-685

(54) КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу і комбінації для лікування раку передміхурової залози шляхом введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості нірапарibu, терапевтично ефективної кількості абіратерону ацетату і терапевтично ефективної кількості преднізону.

UA 129514 C2



На графіку представлено середнє $\pm$ СПС N = 10/групу. Пухлини було імплантовано в день 0, кастрація відбулася в день 22, коли пухлини становили приблизно 200 мм³, і дозування відбувалося в дні 23–57 qd. Зверніть увагу, що нірапариб дозували по 31,4 мг/кг протягом перших 5 днів дозування, а потім у дозі 50 мг/кг протягом решти періоду активного лікування. Абіратерон вводили в дозі по 200 мг/кг протягом усього періоду введення.

Fig. 1

Цей винахід відноситься до застосування низькомолекулярних терапевтичних агентів для лікування раку передміхурової залози.

Рівень техніки

Рак передміхурової залози є найпоширенішим нешкірним злоякісним новоутворенням у чоловіків і другою провідною причиною смерті чоловіків від раку в західному світі. Рак передміхурової залози виникає в результаті неконтрольованого росту аномальних клітин у передміхуровій залозі. Після розвитку ракової пухлини передміхурової залози її росту сприяють андрогени, такі як тестостерон. На ранніх стадіях локалізований рак передміхурової залози часто є виліковним завдяки застосуванню локальної терапії, яка включає, наприклад, хірургічне видалення передміхурової залози та променеву терапію. Однак у разі неефективності локальної терапії раку передміхурової залози, що спостерігається в третини чоловіків, захворювання прогресує в невиліковне метастатичне захворювання (тобто захворювання, що характеризується розповсюдженням раку з однієї частини організму в інші частини).

Протягом багатьох років загальноприйнятим стандартом лікування чоловіків зі злоякісним резистентним до кастрації раком передміхурової залози (mCRPC) була хіміотерапія доцетакселом. Зовсім нещодавно для лікування метастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози було схвалено абіратерону ацетат (ZYTIGA®) в комбінації з преднізоном. Для лікування метастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози на ринку також з'явилися агенти, націлені на андрогенні рецептори (AR), такі як ензалутамід (XTANDI®). У ряді клінічних досліджень за участі пацієнтів із молекулярно невизначеним раком передміхурової залози було випробувано хіміотерапію на основі препаратів платини, яка продемонструвала обмежені результати й значну токсичність. Проте залишається підгрупа пацієнтів, які або не відповідають від самого початку, або стають несприйнятливими (або резистентними) до таких методів лікування. Затверджені терапевтичні варіанти для таких пацієнтів відсутні.

Нірапариб, 2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]індазол-7-карбоксамід, є перорально доступним, високоселективним інгібітором полі(аденозиндифосфат[АДФ]-рибоза)полімерази (ПАРП), що володіє активністю щодо ДНК(дезоксирибонуклеїнова кислота)-репаративних полімераз ПАРП-1 і ПАРП-2. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015 Apr 23;58(8):3302-3314.

ПАРП є ферментами, відповідальними за репарацію одноланцюгових розривів ДНК (ОЛР) за допомогою процесу, що зветься ексцизійною репарацією азотистих основ. Інгібування ПАРП призводить до накопичення нерепарованих ОЛР, що призводить до зупинки й руйнації реплікативних вилок і, отже, до дволанцюгових розривів (ДЛР). Зазвичай репарація ДЛР відбувається шляхом гомологічної рекомбінації (ГР). У разі відсутності репарації ДЛР призводять до загибелі клітини. Коли на пухлинні клітини з дефектної репарації ДНК, що включають шлях ГР (наприклад, гени раку молочної залози [BRCA]-1/2), впливають інгібітором ПАРП, вони не здатні ефективно й точно репарувати ДЛР, що створює стан штучної загибелі. У чоловіків із метастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози (mCRPC) пухлини з аномаліями репарації ДНК становлять приблизно від 20 % до 30 % спорадичних ракових захворювань.

Нещодавно було проведено дослідження фази 2 для оцінки ефективності та безпечності інгібітора ПАРП олапарибу в пацієнтів із mCRPC після застосування хіміотерапії та агентів, націлених на AR. Генетичне секвенування ідентифікувало в зразках пухлин гомозиготні делеції, шкідливі мутації або обидва ці варіанти в генах репарації ДНК, які включають, серед іншого, BRCA-1/2, ATM, гени анемії Фанконі й CHEK2. Шістнадцять із 49 пацієнтів продемонстрували відповідь (33 %; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 20 %, 48 %). Відповідь визначали як одну або більше з таких подій: об'єктивна відповідь, конверсія циркулюючих пухлинних клітин (СТС) або зниження ≤ 50 % рівня простатоспецифічного антигену (ПСА). З цих 16 пацієнтів 14 (88 %) продемонстрували відповідь на олапариб, і в них були наявні біомаркери аномалій у генах репарації ДНК, включаючи всіх 7 пацієнтів із втратою BRCA-2 (4 з біалельною соматичною втратою та 3 з генеративними мутаціями) і 4 з 5 пацієнтів з абераціями ATM. І навпаки, лише 2 з 33 пацієнтів із пухлинами без біомаркерів (6 %) продемонстрували відповідь. Радіографічна виживаність без прогресування захворювання (рВПЗ) була значно більш тривалою в групі з наявністю біомаркерів, ніж у групі без біомаркерів (медіана: 9,8 у порівнянні з 2,7 місяця відповідно). Загальна виживаність (ЗВ) також була більш тривалою в групі з наявністю біомаркерів у порівнянні з групою без біомаркерів (медіана: 13,8 місяця у порівнянні з 7,5 місяця відповідно).

Проте залишається потреба у видах терапії раку передміхурової залози, включаючи гормоночутливий рак передміхурової залози, рак передміхурової залози високого ризику без попередньої гормональної терапії й резистентний до кастрації рак передміхурової залози.

Суть винаходу

5 У цьому документі пропонуються способи лікування раку передміхурової залози, які включають, складаються з та/або по суті складаються з введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітора ПАРП, терапевтично ефективної кількості інгібітора CYP17 і терапевтично ефективної кількості глюкокортикоїду.

10 У цьому документі пропонуються способи лікування раку передміхурової залози, які включають, складаються з та/або по суті складаються з введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості нірапарибу, терапевтично ефективної кількості абіратерону ацетату й терапевтично ефективної кількості преднізону.

15 У цьому документі пропонуються способи лікування раку передміхурової залози, які включають, складаються з та/або по суті складаються з введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості нірапарибу, терапевтично ефективної кількості абіратерону ацетату й терапевтично ефективної кількості преднізону.

Також описано фармацевтичні композиції, які містять, складаються з та/або по суті складаються з нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону в загальній кількості, яка є терапевтично ефективною для лікування раку передміхурової залози в людини.

20 Цей опис також забезпечує набори, які містять, складаються та/або по суті складаються з композиції, яка містить нірапаріб; композиції, яка містить абіратерону ацетат; і композиції, яка містить преднізон; і роздруківки інструкції щодо введення композицій пацієнтові, хворому на рак передміхурової залози.

Опис фігур

25 На Фіг. 1 проілюстровано вплив нірапарибу та/або абіратерону на об'єм пухлини у кастрованих самців мишей із пухлинами VCaP.

На Фіг. 2 проілюстровано вплив нірапарибу та/або абіратерону на виживаність у кастрованих самців мишей із пухлинами VCaP.

Детальний опис ілюстративних варіантів втілення винаходу

30 Ці винаходи можуть бути краще зрозумілими шляхом посилання на подальший детальний опис разом із супровідними прикладами, які утворюють частину цього розкриття. Слід розуміти, що ці винаходи не обмежуються конкретними продуктами, способами, умовами або параметрами, які описані й/або показані в цьому документі, і що термінологія, яка використовується в цьому документі, призначена для опису конкретних варіантів втілення шляхом надання прикладу й не передбачає обмеження будь-яких заявлених винаходів.

35 Повне розкриття кожного патенту, патентної заявки й публікації, процитованої або описаної в цьому документі, включено до цього документа шляхом посилання.

Якщо не вказано інше, терміни та скорочення, які використовуються вище й у всьому розкритті, слід розуміти як такі, що мають наведені нижче значення.

40 У цьому описі форми однини включають посилання на множину, а посилання на конкретне числове значення включає принаймні це конкретне значення, якщо контекст явно не вказує на інше. Таким чином, наприклад, посилання на "інгредієнт" вказує на принаймні один або більше з таких інгредієнтів і їхніх еквівалентів, відомих фахівцям у цій галузі тощо. Крім того, коли вказується, що певний елемент "може бути" X, Y або Z, таке використання не призначене для виключення в усіх випадках інших варіантів вибору елемента.

45 Коли значення виражаються з приблизною точністю з використанням перед ними слова "приблизно", слід розуміти, що конкретне значення утворює інший варіант втілення. Використовуваний у цьому документі термін "приблизно X" (де X являє собою числове значення) переважно відноситься до $\pm 10\%$ від наведеного значення включно. Наприклад, фраза "приблизно 8" відноситься до значення від 7,2 до 8,8 включно; як інший приклад, фраза "приблизно 8%" відноситься до значення від 7,2% до 8,8% включно. Усі діапазони (за наявності) включають граничні значення й можуть поєднуватися. Наприклад, коли зазначено діапазон "від 1 до 5", указаний діапазон слід інтерпретувати як такий, що включає діапазони "від 1 до 4", "від 1 до 3", "1-2", "1-2 і 4-5", "1-3 і 5" тощо. Крім того, коли список альтернатив надається явно, такий список також може включати варіанти втілення, де може бути виключена будь-яка з цих альтернатив. Наприклад, коли описано діапазон "від 1 до 5", такий опис може забезпечувати ситуації, коли будь-який елемент із 1, 2, 3, 4 або 5 виключається; таким чином, повторення "від 1 до 5" може забезпечувати "1 і 3-5, але не 2", або просто "де 2 не включено".

Визначення

Використовувані в цьому документі, і якщо не вказано інше, терміни "лікувати" і "лікування" включають в себе знищення, видалення, модифікацію, ведення або контроль пухлини або первинних, регіонарних або метастатичних клітин або тканини раку передміхурової залози й мінімізацію або затримку поширення раку передміхурової залози.

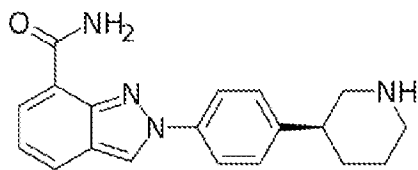
Використовувана в цьому документі фраза "терапевтично ефективна кількість", якщо не вказано інше, означає кількість терапевтичного агента, ефективну для лікування раку передміхурової залози.

Використовувана в цьому документі фраза "безпечний терапевтичний агент", якщо не вказано інше, означає кількість терапевтичного агента, ефективну для лікування раку передміхурової залози.

Цей опис відноситься, серед іншого, до способів лікування раку передміхурової залози, які включають введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону. Як зазначалося вище, сучасні варіанти терапії для чоловіків із метастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози (mCRPC), які покращують виживаність і обмежують прогресування, включають хіміотерапію на основі таксану й застосування агентів, націлених на андрогенні рецептори, таких як апалутамід і ензалутамід (XTANDI®). Проте залишається підгрупа пацієнтів, які або не відповідають від самого початку, або стають несприйнятливими до таких методів лікування. Затверджені терапевтичні варіанти для таких пацієнтів відсутні.

У відповідь на генотоксичне руйнування полі(аденозиндифосфат [АДФ]-рибоза)полімерази (ПАРП) мобілізують білки, які сприяють репарації ДНК. Нещодавні дослідження продемонстрували подвійну роль ПАРП у підтримці активності андрогенних рецепторів на додаток до полегшення репарації ДНК. А саме, моделі CRPC продемонстрували помітну підвищену регуляцію активності ПАРП. Відповідно, інгібування ПАРП у доклінічних моделях посилювало протипухлинний вплив кастрації й затримувало початок резистентності після кастрації. Більш того, первинні культури пухлини передміхурової залози людини *ex vivo* виявили значну протипухлинну відповідь на інгібування ПАРП, що корелювала зі зменшенням активності андрогенних рецепторів. Аналогічно, у доклінічних моделях помітне зниження виживаності клітин, оброблених спільно антиандрогеном, бікалутамідом і інгібітором АТМ, спостерігалось в аналізах колонієутворення в порівнянні з клітинами, обробленими або бікалутамідом, або одним інгібітором АТМ. З огляду на здатність передачі сигналів андрогенного рецептора залишатися після кастраційної терапії CRPC, автори винаходу визначили головну роль щодо потенційної синергії інгібування ПАРП та антагонізму андрогенних рецепторів.

Нірапариб, показаний нижче, є перорально доступним, високоселективним інгібітором полі(аденозиндифосфат[АДФ]-рибоза)полімерази (ПАРП), що володіє сильною активністю щодо ДНК(дезоксирибонуклеїнова кислота)-репаративних полімераз ПАРП-1 і ПАРП-2.



Нірапариб

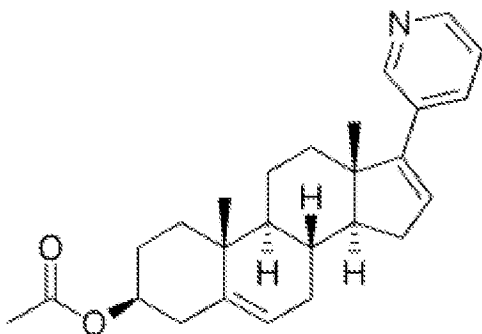
Отримання нірапарибу, 2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]індазол-7-карбоксаміду, описано в патентах США № 8,071,623 і 8,436,185, які обидва включено в цей документ шляхом посилання. Нірапариб досліджується для лікування пухлин яєчників, молочної залози й передміхурової залози в пацієнтів з аномаліями репарації ДНК.

У ракових клітинних лініях, в яких було відключено гени BRCA-1 або BRCA-2 або які мають мутації BRCA-1 і BRCA-2, нірапариб демонструє антипроліферативну активність внаслідок зупинки клітинного циклу з подальшим апоптозом. Крім того, дослідження *in vivo* на мишах показали, що нірапариб має протипухлинну активність проти раку молочної залози з дефіцитом BRCA-1, раку підшлункової залози й яєчника з дефіцитом BRCA-2.

Нірапариб не є сильнодіючим інгібітором або індуктором ферментів цитохрому P450 (CYP); отже вважається, що він має низький потенціал викликати міжлікарські взаємодії (МЛВ). Проте, доклінічні дані показують, що нірапариб має помірний потенціал індукції ферментів CYP1A2. Нірапариб є препаратом із низьким кліренсом, та *in vitro* спостерігався обмежений метаболізм за участю багатьох метаболічних ферментів (як CYP, так і не-CYP). Отже у разі спільного

введення з модуляторами ферментів CYP жодних серйозних змін фармакокінетики (ФК) нірапарibu не очікується. Нірапарibu є субстратом Р-глікопротеїну. У дослідженнях на тваринах спостерігався розподіл нірапарibu в центральній нервовій системі (ЦНС); проте нірапарibu не впливав на неврологічну функцію в дослідженні безпеки для ЦНС із використанням мишей, що перебували у стані свідомості. Інтервал QTc не зазнав змін у анестезованих собак; однак середній артеріальний тиск, частота серцевих скорочень були збільшені, а серцевий інтервал QRS був подовженим. У дослідженнях токсичності в разі застосування повторних доз на щурах і собаках спостерігалася гематологічна токсичність, але вона зникла до кінця відновного періоду (зазвичай від 15 до 28 днів).

Хоча нірапарibu є переважним, у цьому винаході також передбачається використовувати будь-який інгібітор ПАРП, такий як талазопарibu, рукапарibu, олапарibu, ініпарibu, талазопарibu і веліпарibu. Абіратерону ацетат (доступний під торговою назвою ZYTIGA®), проілюстрований нижче, є інгібітором 17 α -гідроксилази/С17,20-ліази (CYP17), який блокує біосинтез андрогенів у пухлині яєчок, надниркової залози й передміхурової залози.



Абіратерону ацетат

Абіратерон, активний метаболіт абіратерону ацетату, інгібує CYP17A1, який проявляється у вигляді двох ферментів, 17 α -гідроксилази (IC₅₀=2,5 nM) і 17,20-ліази (IC₅₀=15 nM) (у шість разів більш селективний для інгібування 17 α -гідроксилази ніж 17,20-ліази), які експресуються в пухлинних тканинах яєчка, надниркової залози й передміхурової залози. CYP17 каталізує дві послідовні реакції: (1) перетворення прегненолону й прогестерону на їх 17 α -гідроксипохідні завдяки активності його 17 α -гідроксилази, і (2) подальше утворення дегідроепіандростерону (ДГЕА) і андростендіону, відповідно, завдяки активності його 17,20-ліази. ДГЕА й андростендіон є андрогенами й попередниками тестостерону. Таким чином, інгібування активності CYP17 під дією абіратерону знижує циркулюючі рівні андрогенів, таких як ДГЕА, тестостерон і дигідротестостерон (ДГТ).

Введення абіратерону ацетату має здатність знижувати рівні циркулюючого тестостерону до менше 1 нг/дл (тобто до невиявлюваного рівня), і ці концентрації набагато нижче, ніж ті, які досягаються кастрацією (20 нг/дл). Було виявлено, що додавання ефектів введення абіратерону ацетату до кастрації знижує рівні ДГТ на 85 %, ДГЕА на 97-98 % і андростендіону на 77-78 % у порівнянні лише з кастрацією.

Нірапарibu і абіратерону ацетат також можна вводити або комбінувати зі стероїдами, такими як кортикостероїди або глюкокортикоїди. Нірапарibu, абіратерону ацетат і стероїд можна вводити в одній і тій же або в різних композиціях. Необмежувальні приклади відповідних стероїдів включають гідрокортизон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон або дексаметазон. Кількість стероїду, який застосовується, є кількістю, достатньою для лікування раку передміхурової залози, незалежно від того, чи вводять його окремо або в комбінації з нірапарибом і абіратерону ацетатом.

В одному варіанті втілення, що пропонується в цьому документі, представлені способи й композиції, які включають нірапарibu, абіратерону ацетат і стероїд, зокрема кортикостероїд, або, більш конкретно, глюкокортикоїд. Стероїди в межах обсягу цього розкриття включають, серед іншого, (1) гідрокортизон (кортизол; кіпріонат (наприклад, CORTEF), пероральний; ін'єкційний з фосфатом натрію (HYDROCORTONE PHOSPHATE); із сукцинатом натрію (наприклад, A-HYDROCORT, Solu-CORTEF); ацетат кортизону в пероральній або ін'єкційній формі тощо), (2) дексаметазон (наприклад, декадрон, пероральний; ін'єкційний декадрон-ЛА тощо), (3) преднізолон (наприклад, Delta-CORTEF, преднізолону ацетат (ECONOPRED), преднізолон фосфат натрію (HYDELTRASOL), преднізолону тебутат (HYDELTRA-TBA тощо)) або (4)

преднізон (DELTASONE тощо) і їх комбінації. Див, наприклад, GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 10TH EDITION 2001.

У конкретному варіанті втілення передбачені одиничні тверді пероральні дозовані форми, які містять кількість від приблизно 50 мг до приблизно 300 мг абіратерону ацетату й кількість від приблизно 0,5 мг до приблизно 3,0 мг стероїду, наприклад глюкокортикоїду в одній композиції, необов'язково з наповнювачами, носіями, розчинниками тощо. Наприклад, одинична дозована форма може містити приблизно 250 мг абіратерону ацетату й приблизно 1,0 мг, 1,25 мг, 1,5 мг або 2,0 мг стероїду, такого як, серед іншого, кортикостероїди або глюкокортикоїди.

Абіратерону ацетат показано для застосування в комбінації з преднізоном як засіб для лікування метастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози.

Відповідно до цих способів пацієнт, якому вводять нірапариб, абіратерону ацетат і преднізон, може мати гормоночутливий рак передміхурової залози, локалізований рак передміхурової залози високого ризику без попередньої гормональної терапії або резистентний до кастрації рак передміхурової залози. У більшості, але не у всіх випадках, рак передміхурової залози є аденокарциномою, і в пацієнта може бути рак передміхурової залози на основі аденокарциноми або саркоми. У будь-якому з цих випадків рак передміхурової залози може бути метастатичним.

До введення першої дози нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону пацієнт може пройти один або більше інших видів лікування раку передміхурової залози. Наприклад, до введення першої дози нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону пацієнт може пройти хіміотерапію на основі таксану. Перед введенням першої дози нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону пацієнт може додатково або альтернативно пройти принаймні одну лінію терапії, націленої на андрогенні рецептори. Період часу між закінченням іншого лікування й введенням нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону відповідно до цього винаходу може становити роки, місяці, тижні, дні, один день або менше 24 годин.

Нірапариб, абіратерону ацетат та/або преднізон можна вводити пацієнтові в одній композиції, такий як одна пігулка (наприклад, таблетка або капсула), болюсна ін'єкція тощо. Альтернативно нірапариб, абіратерону ацетат і преднізон можна вводити пацієнтові окремо, тобто так, щоб нірапариб, абіратерону ацетат і преднізон були фізично відокремлені один від одного перед введенням. Наприклад, нірапариб і абіратерону ацетат можна вводити в першій лікарській формі, тоді як преднізон вводять пацієнтові в другій окремій лікарській формі, або нірапариб, абіратерону ацетат і преднізон можна вводити в окремих лікарських формах. Коли нірапариб, абіратерону ацетат і преднізон вводять пацієнтові окремо, період часу між відповідними введеннями переважно мінімальний (наприклад, менше ніж приблизно 6 годин) або фактично дорівнює нулю (наприклад, коли пацієнт приймає дві окремі лікарські форми одночасно, одна з лікарських форм, яка містить нірапариб, і інші відповідні лікарські форми, які містять абіратерону ацетат і преднізон), але може становити приблизно одну хвилину, приблизно 2 хвилини, приблизно 3 хвилини, приблизно 5 хвилин, приблизно 7 хвилин, приблизно 10 хвилин, приблизно 15 хвилин, приблизно 20 хвилин, приблизно 25 хвилин, приблизно 30 хвилин, приблизно 40 хвилин, приблизно 45 хвилин, приблизно 50 хвилин, приблизно 60 хвилин, приблизно 70 хвилин, приблизно 80 хвилин, приблизно 90 хвилин, приблизно 2 години, приблизно 3 години, приблизно 4 години, приблизно 5 годин, приблизно 6 годин, приблизно 7 годин, приблизно 8 годин, приблизно 9 годин, приблизно 10 годин, приблизно 12 годин, приблизно 13 годин, приблизно 14 годин або приблизно 15 годин. Фармацевтичні композиції, які містять нірапариб, абіратерону ацетат і преднізон або всі три препарати, описані більш повно нижче.

Введення нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону може здійснюватися один раз на день. Іншими словами, нірапариб можна вводити один раз на день, абіратерону ацетат можна вводити один раз на день, та преднізон можна вводити один раз на день. У деяких випадках введення один раз на день включає введення пацієнтові однієї композиції, яка містить нірапариб, абіратерону ацетат і преднізон, один раз на день. В інших варіантах втілення введення один раз на день включає введення пацієнтові однієї композиції, яка містить нірапариб, один раз на день, введення пацієнтові другої композиції, яка містить абіратерону ацетат, один раз на день і введення пацієнтові третьої композиції, яка містить преднізон, один раз на день. Введення один раз на день може альтернативно включати введення пацієнтові однієї або більше композицій, які спільно складають разове добове дозування нірапарибу, протягом одноденного періоду, введення пацієнтові однієї або більше композицій, які спільно складають разове добове дозування абіратерону ацетату, протягом одноденного періоду та введення двох або більше композицій, які складають двократне або більшої кратності добове дозування преднізону. Наприклад, нірапариб можна вводити пацієнтові в одній композиції один

раз на день, тоді як абіратерону ацетат вводять пацієнтові у формі двох або більше окремих лікарських форм один раз на день, а преднізон вводять пацієнтові у формі двох або більше окремих лікарських форм один раз на день. Передбачається будь-яка схема дозування, яка охоплена попереднім описом.

5 Кількість нірапарибу, яку вводять пацієнтові, може становити від приблизно 30 до приблизно 400 мг/день, від приблизно 50 до приблизно 350 мг/день, від приблизно 75 до приблизно 325 мг/день, від приблизно 100 до приблизно 300 мг/день, від приблизно 100 до приблизно 275 мг/день, від приблизно 125 до приблизно 250 мг/день, від приблизно 150 до приблизно 225 мг/день, від приблизно 175 до приблизно 225 мг/день, або від приблизно 190 до приблизно 210 мг/день, або приблизно 30, приблизно 40, приблизно 50, приблизно 60, приблизно 70, приблизно 80, приблизно 90, приблизно 100, приблизно 110, приблизно 120, приблизно 130, приблизно 140, приблизно 150, приблизно 160, приблизно 170, приблизно 180, приблизно 190, приблизно 200, приблизно 210, приблизно 220, приблизно 230, приблизно 240, приблизно 250, приблизно 260, приблизно 270, приблизно 280, приблизно 290, приблизно 300, приблизно 310, приблизно 320, приблизно 330, приблизно 340 або приблизно 350 мг/день.

15 Кількість абіратерону ацетату, яку вводять пацієнтові, може становити від приблизно 500 до приблизно 1500 мг/день, від приблизно 600 до приблизно 1300 мг/день, від приблизно 700 до приблизно 1200 мг/день, від приблизно 800 до приблизно 1200 мг/день, від приблизно 900 до приблизно 1100 мг/день, від приблизно 950 до приблизно 1050 мг/день або може становити 20 приблизно 500, приблизно 600, приблизно 700, приблизно 750, приблизно 800, приблизно 850, приблизно 875, приблизно 900, приблизно 925, приблизно 950, приблизно 1000, приблизно 1025, приблизно 1050, приблизно 1075, приблизно 1100 або приблизно 1125 мг/день.

Кількість преднізону, яку вводять пацієнтові, може становити від приблизно 1 до приблизно 25 мг/день, від приблизно 2 до приблизно 23 мг/день, від приблизно 3 до приблизно 20 мг/день, від приблизно 4 до приблизно 18 мг/день, від приблизно 5 до приблизно 15 мг/день, від приблизно 6 до приблизно 12 мг/день, від приблизно 7 до приблизно 11 мг/день, від приблизно 8 до приблизно 11 мг/день, від приблизно 9 до приблизно 11 мг/день або може становити приблизно 1, приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6, приблизно 7, приблизно 8, приблизно 9, приблизно 10, приблизно 11, приблизно 12, приблизно 13, приблизно 14, приблизно 15, приблизно 16, приблизно 17, приблизно 18, приблизно 19, приблизно 20, приблизно 21, приблизно 22, приблизно 23, приблизно 24 або приблизно 25 мг/день.

Ці способи можуть включати введення нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону пацієнтові протягом багатьох днів, тижнів, місяців або років. Переважно введення нірапарибу й абіратерону ацетату відбувається один раз на день, а введення преднізону — двічі на день. 35 Кількість нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону може бути постійною з плином часу (тобто від одного дня до іншого) або з часом може збільшуватися чи зменшуватися. Наприклад, кількість нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону або двох або всіх трьох із них, які вводять за день, може бути збільшена або зменшена після одного дня введення, після декількох днів введення, після тижня введення, і нова кількість дозування може зберігатися 40 протягом будь-якого бажаного періоду часу, наприклад протягом днів, тижнів або місяців, або може згодом збільшуватися чи зменшуватися після бажаного інтервалу. Таким чином, ці способи можуть включати збільшення дози нірапарибу (наприклад, кількості нірапарибу, яку вводять один раз на день), принаймні один раз протягом певного часу. Ці способи можуть також чи альтернативно включати збільшення дози абіратерону ацетату (наприклад, кількості абіратерону ацетату, яку вводять один раз на день), принаймні один раз протягом певного часу. 45 Ці способи можуть також чи альтернативно включати збільшення дози преднізону (наприклад, загальної кількості преднізону, яку вводять щодня), принаймні один раз протягом певного часу. Величина збільшення або зменшення може бути виражена у відсотках, і за таких обставин величина однієї події збільшення або зменшення може становити приблизно 5 %, приблизно 10 %, приблизно 15 %, приблизно 20 %, приблизно 25 %, приблизно 30 %, приблизно 35 %, 50 приблизно 40 %, приблизно 45 %, приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 100 % або більше ніж приблизно 100 %.

У цьому документі описано способи лікування раку, в яких терапевтично ефективну кількість 55 інгібітора ПАРП, такого як нірапариб, інгібітора 17 α -гідроксилази/C17,20-ліази, такого як абіратерону ацетат (тобто 3 β -ацетокси-17-(3-піридил)андроста-5,16-дієн), і глюкокортикоїду, такого як преднізон, преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон і дексаметазон, вводять пацієнтові, наприклад пацієнтові, який цього потребує, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю принаймні одного додаткового терапевтичного агента, який включає, серед іншого, 60 протираковий агент або стероїд. Такі способи також можуть забезпечувати ефективне лікування

пацієнтів із рефрактерним раком, включаючи осіб, які в цей час проходять лікування раку. Отже, в окремих варіантах втілення спосіб спрямований на лікування резистентного раку передміхурової залози в пацієнта, де пацієнтові, який у цей час отримує протираковий агент, вводять терапевтично ефективну кількість інгібітора 17 α -гидроксилази/C17,20-ліази.

У таких композиціях нірапариб може бути присутнім у кількості, яка сама по собі є терапевтично ефективною, абіратерону ацетат може бути присутнім у кількості, яка сама по собі є терапевтично ефективною, преднізон може бути присутнім у кількості, яка сама по собі є терапевтично ефективною, або можуть виконуватися дві або більше цих умов. В інших варіантах втілення загальна кількість нірапарибу, абіратерону ацетату й преднізону, якщо розглядати їх разом, може являти собою терапевтично ефективну кількість, тобто кількість нірапарибу може сама по собі не бути терапевтично ефективною, кількість абіратерону ацетату може сама по собі не бути терапевтично ефективною, і кількість преднізону може саме по собі не бути терапевтично ефективною. "Терапевтично ефективна кількість" для цілей цих композицій визначається, як описано вище у зв'язку з цими способами.

Композиції, які містять активні інгредієнти, можуть бути у формі, придатній для перорального застосування, наприклад у вигляді таблеток, пастилок, льодяників, водних або масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул, або сиропів чи еліксирів.

Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані відповідно до будь-якого відомого в цій галузі способу виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, які вибирають із групи, що складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників і консервантів, для забезпечення препаратів, що мають відмінні фармацевтичні й смакові характеристики. Таблетки містять активні інгредієнти в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, придатними для виготовлення таблеток. Ці допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; агенти для гранулювання й розпушувачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, кроскармелози натрієва сіль, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, наприклад крохмаль, желатин, полівінілпіролідон або аравійська камедь, і ковзні речовини, наприклад магнію стеарат, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не мати покриття або можуть бути покриті оболонкою з використанням відомих способів для маскування неприємного смаку лікарського засобу або для уповільнення дезінтеграції й абсорбції в шлунково-кишковому тракті й, таким чином, забезпечення пролонгованої дії протягом більш тривалого періоду. Наприклад, можна використовувати водорозчинний матеріал, що маскує смак, такий як гідроксипропілметилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза, або матеріал для затримки дії в часі, такий як етилцелюлоза, ацетатбутират целюлози.

Препарати для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, в яких активні інгредієнти змішано з інертним твердим розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, в яких активні інгредієнти змішано з водорозчинним носієм, таким як поліетиленгліколь, або масляним середовищем, наприклад арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

Водні суспензії містять активні матеріали в суміші з допоміжними речовинами, придатними для виробництва водних суспензій. Такі допоміжні речовини являють собою суспендувальні агенти, наприклад карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантову камедь і аравійську камедь; агенти для диспергування або зволожувальні агенти можуть бути природними фосфатидами, наприклад лецитином, або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад поліоксіетиленстеаратом, або продуктами конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксицетаналем, або продуктами конденсації етиленоксиду з неповними естерами, отриманими з жирних кислот і гекситу, такими як моноолеат поліоксіетиленсорбіту, або продуктами конденсації етиленоксиду з неповними естерами, отриманими з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад моноолеатом поліетиленсорбітану. Водні суспензії також можуть містити один або більше консервантів, наприклад етил або н-пропіл п-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше ароматизаторів і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

Масляні суспензії можуть бути введені до складу лікарської форми шляхом суспендування активних інгредієнтів у рослинній олії, наприклад арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральній олії, такий як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть

містити загущувач, наприклад бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для забезпечення приємного смаку перорального препарату можуть бути додані підсолоджувачі, такі як ті, що вказані вище, і ароматизатори. Ці композиції можуть зберігатися за допомогою додавання антиоксиданту, такого як бутильований гідроксіанізол або альфа-токоферол.

Дисперговані порошки й гранули, придатні для одержання водної суспензії шляхом додавання води, забезпечують активні інгредієнти в суміші з агентом для диспергування або зволожувальним агентом, суспендувальним агентом і одним або більше консервантами. Приклади придатних агентів для диспергування або зволожувальних агентів і суспендувальних агентів вже були згадані вище. Також можуть бути присутні додаткові допоміжні речовини, наприклад підсолоджувачі, ароматизатори й барвники. Ці композиції можна консервувати за допомогою додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом також можуть бути у вигляді емульсії "олія у воді". Масляною фазою може бути рослинна олія, наприклад оливкова олія або арахісова олія, або мінеральна олія, наприклад рідкий парафін, або їхні суміші. Придатні емульгатори можуть бути природними фосфатидами, наприклад соєвим лецитином, і естерами або неповними естерами, отриманими з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад моноолеатом сорбітану, і продуктами конденсації вказаного неповного естеру з етиленоксидом, наприклад моноолеатом поліоксіетиленсорбітану. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, ароматизатори, консерванти й антиоксиданти.

До складу сиропів і еліксирів можуть бути введені підсолоджувачі, наприклад гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахароза. Такі лікарські форми можуть також містити засіб, що зменшує подразнення, консервант, ароматизатор, барвники й антиоксидант.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильного водного розчину для ін'єкцій. До прийнятних носіїв і розчинників, що можуть застосовуватися, належать, наприклад, вода, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію.

Стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильну мікроемульсію для ін'єкцій типу "олія у воді", де активні інгредієнти розчинені в олійній фазі. Наприклад, активні інгредієнти можна спочатку розчинити в суміші соєвої олії й лецитину. Потім олійний розчин вводять у суміш води й гліцерину й обробляють з утворенням мікроемульсії.

Розчини для ін'єкцій або мікроемульсії можна вводити в кровотік пацієнта шляхом місцевої болюсної ін'єкції. Альтернативно, перевагою може бути введення розчину або мікроемульсії таким чином, щоб підтримувати постійну циркулюючу концентрацію заявленої сполуки. Для підтримання такої постійної концентрації можна використовувати пристрій для безперервної внутрішньовенної доставки. Прикладом такого пристрою є внутрішньовенний насос Deltac CADD-PLUS™ моделі 5400.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильного водного розчину або маслянистої суспензії для ін'єкцій, призначених для внутрішньом'язового або підшкірного введення. Цю суспензію можна приготувати відповідно до відомого рівня техніки з використанням тих придатних агентів для диспергування або зволожувальних агентів і суспендувальних агентів, які були згадані вище. Стерильним препаратом, який вводять шляхом ін'єкції, може також бути стерильний розчин, який вводять шляхом ін'єкції, або суспензія у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Крім того, як розчинник або суспендувальне середовище традиційно застосовують стерильні нелеткі олії. Для цього можна використовувати будь-яку легку нелетку олію, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у приготуванні препаратів, які вводять шляхом ін'єкції, використовують такі жирні кислоти, як олеїнова кислота.

Композиції, які містять нірапаріб, абіратерону ацетат і преднізон, також можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Ці композиції можна приготувати шляхом змішування лікарського засобу з придатною не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою за звичайних температур, але стає рідкою за ректальної температури, а отже, розтоплюється в прямій кишці й вивільняє лікарський засіб. Такі матеріали включають какао-масло, гліцеринований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетиленгліколів різної молекулярної маси й естерів жирних кислот і поліетиленгліколю.

Для місцевого застосування використовують креми, мазі, гелі, розчини або суспензії тощо, які містять заявлені сполуки. Для цілей згідно з цим винаходом місцеве застосування має включати полоскання для ротової порожнини й полоскання для горла.

Композиції, які містять нірапаріб, абіратерону ацетат і преднізон, можна вводити в інтраназальній формі за допомогою місцевого застосування відповідних інтраназальних носіїв і засобів доставки або трансдермальними шляхами, використовуючи такі форми трансдермальних шкірних пластирів, які добре відомі середнім фахівцям у цій галузі. Для

введення у вигляді трансдермальної системи доставки введення дозування має бути, звичайно, постійним, а не періодичним протягом усього призначеного курсу введення лікарського засобу.

Коли пацієнтові вводять композиції, що містять нірапариб, абіратерону ацетат і преднізон, вибраний рівень дозування для кожного лікарського засобу буде залежати від різних чинників, які включають, серед іншого, активність конкретної сполуки, тяжкість симптомів у особи, шлях введення, час введення, швидкість виведення сполуки, тривалість лікування, застосування в комбінації з іншими лікарськими засобами, сполуками й/або матеріалами, вік, стать, масу тіла, стан, загальне самопочуття й попередній анамнез пацієнта. Рішення щодо кількості нірапарibu, кількості абіратерону ацетату, а також кількості преднізону й шляху введення буде, у кінцевому підсумку, залежати від лікаря, хоча зазвичай дозування повинне бути таким, щоб досягати місцевих концентрацій у місці дії, які дозволяють досягати бажаного ефекту, не викликаючи істотних небезпечних або шкідливих побічних ефектів.

Композиції можуть містити, наприклад, від приблизно 100 до приблизно 350 мг нірапарibu, від приблизно 100 до приблизно 1500 мг абіратерону ацетату й від приблизно 2 до приблизно 15 мг преднізону.

Наприклад, такі композиції можуть включати нірапариб у кількості, наприклад, від 100 до приблизно 350 мг, від приблизно 100 до приблизно 340 мг, від приблизно 125 до приблизно 340 мг, від приблизно 150 до приблизно 325 мг, від приблизно 175 до приблизно 325 мг, від приблизно 200 до приблизно 300 мг або його кількість може становити приблизно 100, приблизно 110, приблизно 120, приблизно 130, приблизно 140, приблизно 150, приблизно 160, приблизно 170, приблизно 180, приблизно 190, приблизно 200, приблизно 210, приблизно 220, приблизно 230, приблизно 240, приблизно 250, приблизно 260, приблизно 270, приблизно 280, приблизно 290, приблизно 300, приблизно 310, приблизно 320, приблизно 330, приблизно 340 або приблизно 350 мг.

Такі композиції можуть також включати абіратерону ацетат у кількості, наприклад, від приблизно 100 до приблизно 1500 мг, від приблизно 125 до приблизно 1400 мг, від приблизно 150 до приблизно 1300 мг, від приблизно 175 до приблизно 1200 мг, від приблизно 200 до приблизно 1175 мг, від приблизно 225 до приблизно 1150 мг, від приблизно 250 до приблизно 1100 мг, від приблизно 250 до приблизно 1075 мг, від приблизно 250 до приблизно 1050 мг, від приблизно 250 до приблизно 1000 мг, від приблизно 300 до приблизно 950 мг, від приблизно 350 до приблизно 900 мг, від приблизно 400 до приблизно 850 мг, від приблизно 450 до приблизно 800 мг або від приблизно 500 до приблизно 700 мг, або його кількість може становити приблизно 100, приблизно 150, приблизно 175, приблизно 200, приблизно 225, приблизно 250, приблизно 275, приблизно 300, приблизно 325, приблизно 350, приблизно 375, приблизно 400, приблизно 450, приблизно 500, приблизно 550, приблизно 600, приблизно 650, приблизно 700, приблизно 750, приблизно 800, приблизно 850, приблизно 900, приблизно 950, приблизно 1000, приблизно 1050, приблизно 1100, приблизно 1150, приблизно 1200, приблизно 1250, приблизно 1300, приблизно 1350, приблизно 1400, приблизно 1450 або приблизно 1500 мг.

Ці композиції можуть також включати преднізон у кількості, наприклад, від приблизно 2 до приблизно 15 мг, від приблизно 2 до приблизно 14, від приблизно 3 до приблизно 13, від приблизно 4 до приблизно 12, від приблизно 5 до приблизно 11, від приблизно 5 до приблизно 10 від приблизно 6 до приблизно 11, від приблизно 7 до приблизно 11, від приблизно 8 до приблизно 11, від приблизно 9 до приблизно 11, або його кількість може становити приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6, приблизно 7, приблизно 8, приблизно 9, приблизно 10, приблизно 11, приблизно 12, приблизно 13, приблизно 14 або приблизно 15 мг.

У цьому документі також розкриті набори, що включають композицію, яка містить нірапариб, композицію, яка містить абіратерону ацетат, композицію, яка містить преднізон, і роздруківку інструкції щодо введення цих композицій пацієнтові, хворому на рак передміхурової залози. Роздруківка інструкції може містити інструкції щодо введення відповідних композицій один раз на день, два рази на день або кілька разів на день. Наприклад, роздруківка інструкції може містити інструкції щодо введення композиції, яка містить нірапариб, і композиції, яка містить абіратерону ацетат, пацієнтові, хворому на рак передміхурової залози, один раз на день і щодо введення композиції, яка містить преднізон, пацієнтові два рази на день.

У таких наборах композиція, яка містить нірапариб, композиція, яка містить абіратерону ацетат, і композиція, яка містить преднізон, можуть являти собою окремі композиції або дві чи більше композицій, які містять нірапариб, причому композиція, яка містить абіратерону ацетат, і композиція, яка містить преднізон, може бути однією й тією ж. Іншими словами, за останньої умови такі набори містять композицію відповідно до цього винаходу, яка містить два або всі з нірапарibu, абіратерону ацетату й преднізону, як описано вище. Незалежно від того, чи

становлять композиція, яка містить нірапариб, композиція, яка містить абіратерону ацетат, і композиція, яка містить преднізон, відповідно окремі композиції чи ні, відповідні композиції можуть мати характеристики, описані вище для фармацевтичних композицій цього винаходу. Таким чином, композиція або композиції таких наборів можуть бути налаштовані для будь-якого

бажаного шляху введення й містити будь-які наповнювачі, добавки й кількості відповідних лікарських засобів у відповідності з попереднім описом, наприклад, відповідні композиції можуть містити, наприклад, від приблизно 100 до приблизно 350 мг нірапарibu, від приблизно 100 до приблизно 1500 мг абіратерону ацетату й від приблизно 2 до приблизно 15 мг преднізону (або будь-якої їх комбінації) у відповідності з попереднім описом, що стосується таких композицій.

У деяких випадках композиція, яка включає абіратерону ацетат, є лікарською формою, яка призначена для прийому всередину пацієнтом (тобто пероральну лікарську форму), композиція, яка містить преднізон, є лікарською формою, яка призначена для прийому всередину пацієнтом, і композиція, яка містить нірапариб, є лікарською формою, яка призначена для прийому всередину пацієнтом, і набір включає від двох до п'яти лікарських форм, які містять абіратерону ацетат для кожної лікарської форми, що включає нірапариб, і від однієї до трьох лікарських форм, які включають преднізон, для кожної лікарської форми, що містить нірапариб. Відповідно, передбачувана схема введення для таких наборів буде полягати в тому, щоб вводити одну з лікарських форм, що включають нірапариб, для кожних від двох до п'яти лікарських форм, які містять абіратерону ацетат, і для кожної від однієї до трьох лікарських форм, які містять преднізон, що вводять пацієнтові. Наприклад, введення один раз на день, пов'язане з такими наборами, може включати введення одиничної лікарської форми, такої як капсула, яка містить нірапариб, від двох до п'яти лікарських форм, які містять абіратерону ацетат, і від однієї до трьох лікарських форм, які містять преднізон. У таких випадках відповідні лікарські форми, які містять абіратерону ацетат і преднізон, можуть окремо містити меншу кількість абіратерону ацетату й преднізону, ніж така, що забезпечить терапевтично ефективну дозу, але оскільки вони призначені для прийому в групах від двох до п'яти або від однієї до трьох відповідно, комбінація від двох до п'яти або від однієї до трьох лікарських форм представлятиме терапевтично ефективну кількість абіратерону ацетату й преднізону відповідно. В одному варіанті втілення введення, пов'язане з цими наборами, включає введення одиничної лікарської форми, яка містить нірапариб, чотирьох лікарських форм, які містять абіратерону ацетат, і двох лікарських форм, які містять преднізон.

У деяких випадках один або більше з нірапарibu, абіратерону ацетату й преднізону вводять за схемою багаторазового введення на день, а один або обидва інших з нірапарibu, абіратерону ацетату й преднізону вводять один раз на день. Наприклад, нірапариб і абіратерону ацетат можна вводити один раз на день, тоді як преднізон вводять двічі або тричі на день. Один варіант втілення включає введення нірапарibu й абіратерону ацетату один раз на день, а введення преднізону — двічі на день. У конкретному варіанті втілення введення, пов'язане з такими наборами, включає введення одиничної лікарської форми, яка містить нірапариб, чотирьох лікарських форм, які містять абіратерону ацетат, і двох лікарських форм, які містять преднізон, де нірапариб і абіратерону ацетат вводять один раз в день (тобто кожну з окремих лікарських форм вводять разом в одному випадку), а преднізон вводять двічі на день (тобто одну з лікарських форм, що включає преднізон, вводять у певний момент часу протягом певного дня, а другу з лікарських форм, що включає преднізон, вводять у більш пізній момент часу протягом певного дня, наприклад через чотири години, п'ять годин, шість годин, сім годин, вісім годин, дев'ять годин, 10 годин, 11 годин або 12 годин після цього).

Залежно від того, яка з попередніх схем введення або інша схема застосовується, роздруковка інструкції надасть відповідне керівництво для забезпечення введення разової щоденної композиції або композицій, які включено до цього набору.

Цей винахід додатково визначено в наступних прикладах. Слід розуміти, що ці приклади, хоча і вказують переважні варіанти втілення винаходу, наведені тільки як ілюстрація і не повинні розглядатися як такі, що обмежують наведену формулу винаходу. З вищенаведеного обговорення й цих прикладів обізнаний у цій сфері фахівець може вивести невід'ємні характеристики цього винаходу й, не виходячи за межі його сутності та об'єму, може вносити різні зміни та модифікації до винаходу, щоб адаптувати його до різних способів використання й умов.

Приклади

Приклад 1. Комбінована терапія з оцінкою пацієнтів

Нірапариб надається у вигляді капсул або таблеток по 200 мг для прийому всередину пацієнтом один раз на день, абіратерону ацетат надається у вигляді капсул або таблеток (4×250 мг, загальна доза 1000 мг) для прийому всередину один раз на день, а преднізон

надається у вигляді таблеток або капсул (2×5 мг) для прийому всередину двічі на день (одна таблетка по 5 мг двічі на день). Введення нірапарibu починається в початковій дозі 200 мг один раз на день, 67 % від поточної клінічної дози для монотерапії нірапарibu. Доза абіратерону ацетату, 1000 мг один раз на день, залишається незмінною протягом усього періоду лікування, і

5 доза преднізону, 5 мг двічі на день, також залишається незмінною протягом періоду лікування. Усі лікарські засоби вводяться разом з 1-го дня циклу 1 й надалі. Лікарські засоби потрібно ковтати цілими. Пацієнти приймають дозу вранці (з їжею або без їжі), за винятком днів, коли відбувається взяття зразків для дослідження фармакокінетики (ФК). Пити воду дозволено.

10 Через 2 години після взяття зразка крові для дослідження ФК дають перекусити (наприклад, крекери, сир і сік), через 4 години після взяття зразка крові для дослідження ФК дають стандартний обід (наприклад, бутерброд з індичкою та з сиром, листям салату, помідорами й маслом плюс одна чашка чаю або кави), і через 8 години після взяття зразка крові для дослідження ФК дають стандартну вечерю (наприклад, курка, броколі й рис плюс 1 чашка чаю або кави).

15 Оцінка фармакокінетики. Зразки крові вберуть протягом 24-годинного інтервалу в 28-й день 1-го циклу відповідно до графіка подій за часом для оцінки ФК і фармакодинаміки. Вимірюються рівні нірапарibu та його основного метаболіту (M1) у плазмі крові, а також рівні абіратерону ацетату та його активного метаболіту абіратерону, а також рівні преднізону в плазмі крові. Розраховано такі рівноважні параметри ФК нірапарibu, абіратерону ацетату й преднізону.

20 Оцінка протипухлинної активності. Оцінки протипухлинної активності включають наступне: вимірювання пухлини: сканування КТ або МРТ грудної клітини, живота й таза та остеосцинтиграфія всього тіла (^{99m}Tc),

сироватковий простатоспецифічний антиген (ПСА)	статус виживання
СТС	SSE

25 Оцінки простатоспецифічного антигену (ПСА) проводяться із застосуванням рекомендацій Робочої групи 3 щодо раку передміхурової залози (PCWG3). Під час фази лікування, в разі спостереження прогресування ПСА або підозри на клінічне прогресування, на розсуд дослідника можуть необов'язково проводитися радіонуклідна остеосцинтиграфія або візуалізація КТ/МРТ.

30 Будуть проаналізовані всі зареєстровані пацієнти. Будуть виконані оцінки протипухлинної активності. Оцінки. Оцінки ПСА й оцінки прогресування в кістках будуть ґрунтуватися на рекомендаціях PCWG3, оцінки м'яких тканин (вісцеральне й/або вузлове захворювання) будуть ґрунтуватися на критеріях оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST) версії 1.1.

Протипухлинна активність буде проаналізована наступним чином:

35 Зниження рівня ПСА через 12 тижнів: Відсоток зміни ПСА порівняно з вихідним рівнем (зростання або зменшення) через 12 тижнів із використанням каскадної діаграми.

Максимальне зниження ПСА: максимальна зміна (зростання або зменшення) в будь-який час із використанням каскадної діаграми.

Відповідь СТС визначають як СТС = 0 на 7,5 мл крові через 8 тижнів після вихідного рівня.

40 Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) м'яких тканин (вісцеральне й/або вузлове захворювання), як визначено за критеріями RECIST версії 1.1, без ознак прогресування в кістках відповідно до критеріїв PCWG3.

Аналіз частоти відповіді буде зведено в таблицю, а також буде представлено його 2-сторонній 95 % точний довірчий інтервал.

45 Протипухлинні оцінки будуть проводитися відповідно до графіків 1 та 2 подій за часом. Якщо це клінічно показано, необхідно розглянути позапланові оцінки, а результати звести в eIPK. Оцінки протипухлинної активності включають таке:

Вимірювання пухлини: КТ або МРТ-сканування органів грудної клітки, живота й таза та остеосцинтиграфія всього тіла (^{99m}Tc). Під час оцінки окремого пацієнта необхідно використовувати один і той самий метод візуалізації. Результати візуалізації будуть оцінюватися дослідником. Після першого документування відповіді або прогресування для підтвердження потрібна повторна візуалізація приблизно через 4 тижні.

сироватковий ПСА	статус виживання
СТС	симптомні явища з боку кісткової системи (SSE)

Оцінка відповіді на лікування за допомогою ПСА, візуалізації та СТС буде виконуватися відповідно до критеріїв PCWG3. SSE повинні оцінюватися відповідно до критеріїв PCWG3. Прогресування шляхом оцінки пухлин і ПСА має оцінюватися відповідно до PCWG3.

5 Фармакодинаміка. Беруть зразки крові для виділення моноклеарних клітин периферичної крові (МКПК). Лізати моноклеарних клітин периферичної крові (МКПК) використовуються для кількісного визначення поліАДФ-рибози в МКПК методом хемолюмінесцентного твердофазного імуноферментного аналізу.

10 Оцінки біомаркерів. У всіх пацієнтів є пухлинні тканини (архівні або нещодавно взяті) і зразки крові, взяті під час фази скринінгу для визначення аналізу біомаркерів; результати не визначають відповідності пацієнта критеріям участі в дослідженні.

Зразки для аналізу на аномалії репарації ДНК із позитивними результатами аналізу на наявність біомаркерів

15 Щоб оцінити, чи в пацієнтів наявні біомаркери, під час дослідження можна провести аналіз крові, який забезпечить більш швидкий метод визначення статусу наявності біомаркерів, ніж аналіз тканини, і при цьому він буде більш зручним для пацієнтів. До отримання результатів аналізу крові потрібно провести аналіз пухлинної тканини (архівної або нещодавно взятої). Для гарантії того, що всі пацієнти, незалежно від часу вступу в дослідження, мають однакові доступні для аналізу дані щодо біомаркерів (наприклад, для досліджень узгодженості й допоміжних досліджень), у всіх пацієнтів, які підписали форму інформованої згоди (ФІЗ) для попереднього скринінгу, братимуть як пухлинну тканину, так і зразки крові. Процес визначення наявності біомаркерів повинен відрізнятися для пацієнтів, які входять у фазу попереднього скринінгу до отримання результатів аналізу по крові, порівняно з тими пацієнтами, які входять у цю фазу після отримання результатів аналізу по крові. Проте в усіх пацієнтів необхідно оцінити статус наявності біомаркерів у пухлинній тканині й у крові.

25 Щоб відповідати критеріям участі в дослідженні, у пацієнтів повинна бути підтверджена наявність біомаркерів результатами аналізу пухлинної тканини (архівної або нещодавно взятої) або крові, за можливості. Біомаркери, що становлять інтерес у цьому дослідженні, і критерії наявності біомаркерів наведені в таблиці 1. Необхідно провести аналізи для визначення проміжного показника біалельної втрати (наприклад, частоти коекспресії мутацій із втратою числа копій), і ці проміжні показники можуть використовуватися для визначення наявності біомаркерів, коли ця інформація стане доступною.

Таблиця 1

Набір біомаркерів і критерії наявності

Гени	Визначення	Геномне ураження, необхідне для наявності
BRCA-1	Ген 1 раку молочної залози (<u>B</u> reast <u>C</u> ancer <u>1</u>)	Гомозиготна делеція Гетерозиготна делеція + шкідлива мутація Нейтральна втрата копій гетерозиготності + шкідлива мутація
BRCA-2	Ген 2 раку молочної залози (<u>B</u> reast <u>C</u> ancer <u>2</u>)	
FANCA	Ген групи комплементції А анемії Фанконі (<u>F</u> anconi <u>A</u> nemia <u>C</u> omplementation <u>G</u> roup <u>A</u>)	
PALB2	Ген-партнер і локалізатор BRCA2 (<u>P</u> artner and <u>L</u> ocalizer of <u>BRCA2</u>)	
CHEK2	Ген кінази 2 контрольної точки (<u>C</u> heckpoint <u>K</u> inase <u>2</u>)	
BRIP1	Ген білка BRCA1, що взаємодіє з С-кінцевою геліказою 1 (<u>BRCA1</u> <u>I</u> nteracting <u>P</u> rotein <u>C</u> -terminal <u>H</u> elicase <u>1</u>)	
HDAC2	Ген гістондеацетилази 2 (<u>H</u> istone <u>D</u> eacetylase <u>2</u>)	
ATM	Мутантний ген атаксії-телеангіоектазії (<u>A</u> taxia <u>T</u> elangiectasia <u>M</u> utated)	
ATM	Мутантний ген атаксії-телеангіоектазії (<u>A</u> taxia <u>T</u> elangiectasia <u>M</u> utated)	Моноалельна шкідлива мутація в каталітичному домені кінази
Контрольні гени		
AR	Ген андрогенного рецептора (<u>A</u> ndrogen <u>R</u> ecceptor)	
TP53	Ген пухлинного білка 53 (<u>T</u> umor <u>P</u> rotein <u>53</u>)	

Втрата моноалелів у всіх генах залишається прийнятною для вступу в дослідження доти, доки не буде підтверджений існуючий алгоритм визначення біалельної втрати.

Циркулюючі пухлинні клітини

Зразки крові необхідно брати в пробірку Cellsave у моменти часу, визначені в графіку подій за часом. Перелік СТС необхідно оцінювати в центральній лабораторії, щоб оцінити відповідь на досліджуваній препарат.

Зразки цільної крові для аналізу РНК

Зразки цільної крові необхідно брати в пробірки Paxgene. У рибонуклеїновій кислоті (РНК) можуть бути виявлені множинні транскрипти РНК, що присутні в пухлинах передміхурової залози, і аналіз цих зразків дозволить оцінити потенційні механізми резистентності, яка може виникнути в разі застосування нірапарибу.

Циркулююча пухлинна ДНК

Зразки плазми, зібрані під час курсу лікування, необхідно використовувати для відстеження змін рівнів або типів аномалій репарації ДНК, за якими спостерігають протягом певного часу за показниками циркулюючої пухлинної ДНК (цпДНК), і для контролю потенційних маркерів резистентності до нірапарибу.

У всіх суб'єктів будуть наявні пухлинні тканини (архівні або нещодавно взяті) і зразки крові, взяті під час фази скринінгу для визначення аналізу біомаркерів; результати не визначають відповідність пацієнта критеріям участі в дослідженні. Може бути виконано оцінку зв'язку між біомаркерами й протипухлинною активністю. Також може бути оцінено узгодження геномних змін між пухлинною ДНК і циркулюючою пухлинною ДНК. Циркулюючі пухлинні клітини (СТС) будуть оцінюватися за відповіддю на досліджувані препарати.

Оцінювання безпечності. Оцінки безпечності базуються на медичному аналізі звітів про побічні явища й результатів вимірювань основних показників життєдіяльності, електрокардіограм (12 відведень), фізикальних оглядів, клінічних лабораторних аналізів і оцінки загального стану відповідно до критеріїв Східної об'єднаної онкологічної групи США.

Фармакокінетика й фармакокінетичний/фармакодинамічний аналіз. Будуть побудовані графіки, що включають індивідуальні та середні показники концентрації в плазмі крові залежно від часу, узагальнені за допомогою методів описової статистики й профілів концентрації-часу нірапарибу та його основного метаболіту (М1), а також абіратерону ацетату та його активного метаболіту (абіратерон). Параметри ФК узагальнюються за допомогою методів описової статистики. Необов'язково оцінюється взаємозв'язок між нірапарибом, абіратерону ацетатом, преднізоном і фармакодинамікою або клінічною активністю або кінцевими точками безпеки.

Аналізи протипухлинної активності. Проводять аналіз пацієнта на протипухлинну активність. Оцінки ПСА засновані на рекомендаціях PCWG3 і полягають в наступному: частота відповіді ПСА: зниження на $\geq 50\%$ порівняно з вихідним рівнем під час дослідження, і воно підтверджується другим вимірюванням через 3-4 тижні; відповідь ПСА через 12 тижнів: відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем (зростання або зменшення) через 12 тижнів із використанням каскадної діаграми; максимальне зниження ПСА на $\geq 50\%$: максимальна зміна (зростання або зменшення) в будь-який час із використанням каскадної діаграми.

Аналізи безпечності. Оцінюваними параметрами безпечності є частота, інтенсивність і тип ПЯ, вимірювання основних показників життєдіяльності, ЕКГ, фізикальне обстеження (відхилення будуть реєструватися як ПЯ), оцінка загального стану відповідно до критеріїв Східної об'єднаної онкологічної групи США (ECOG PS) і результати клінічних лабораторних аналізів.

Приклад 2. Ефективність нірапарибу плюс абіратерон на моделі пухлини передміхурової залози людини (VCaP), пересадженою кастрованим мишам-самцям

Мета. У цьому дослідженні оцінювалася ефективність нірапарибу в комбінації з абіратероном у кастрованих мишей-самців із пухлинами передміхурової залози людини VCaP. Показниками служили об'єм пухлини й виживаність.

Клітинна культура

Пухлинна лінія передміхурової залози VCaP людини була отримана з метастазу до хребта пацієнта з резистентним до кастрації раком передміхурової залози. Пухлинні клітини VCaP несуть злиття TMPRSS2-ERG і експресують андрогенний рецептор. Клітинну лінію пухлини VCaP зберігали в середовищі Ігла, модифікованому відповідно до способу Дульбеко (DMEM) із додаванням 10 % ембріональної бичачої сироватки за температури 37 °C в атмосфері 5 % CO₂ в повітрі. Пухлинні клітини пересівали двічі на тиждень обробкою трипсином-ЕДТА. Для ін'єкції пухлини збирали клітини у фазі експоненціального росту.

Ін'єкції пухлинних клітин і дизайн дослідження

Кожній миші в правий бік робили підшкірну ін'єкцію пухлинних клітин VCaP (1×10^7) у 0,1 мл ФБР із матригелем (1: 1) для розвитку пухлини. Дата інокуляції пухлинних клітин була

позначена як день 0. Мишей розподіляли по групах лікування для забезпечення середнього розміру пухлини приблизно 200 мм³, і в цей час усім мишам виконували кастрацію. Лікування починали через 1 день після кастрації, як зазначено в таблиці 2, де показано введення досліджуваного препарату й кількість тварин у кожній групі. Дата розподілення на групи до початку лікування була позначена як день 0 після розподілення на групи (PG-D0). Дозування продовжували протягом 35 днів (день 57), і мишей відстежували за об'ємом пухлини під час дозування й до тих пір, поки кожна миша не досягла кінцевої точки дослідження. Коли об'єм пухлини досягав 1500 мм³, мишей піддавали евтаназії.

Об'єми пухлин вимірювали два рази на тиждень у двох вимірах, використовуючи штангенциркуль, а об'єм виражали в мм³ із використанням формули: $V=0,5 a \times b^2$, де a і b є відповідно довжиною й шириною пухлини.

Таблиця 2

Дизайн дослідження

Група	N	Лікування	Доза (мг/кг)	Шлях введення	Схема
1	10	Носій 1 + носій 2	--	п/о + п/о	Один раз на день (Qd) × 35 (до полудня) + Qd × 35 (по полудню)
2	10	Нірапариб	31,4 мг/кг і скориговано до 50 мг/кг із PG-D5	п/о	Qd × 35 (по полудню)
3	10	Абіратерон	200 мг/кг	п/о	Qd × 35 (до полудня)
4	10	Абіратерон + нірапариб	31,4 мг/кг і скориговано до 50 мг/кг із PG-D5+200 мг/кг	п/о + п/о	Qd × 35 (до полудня) + Qd × 35 (по полудню)

Примітка:

1. N: кількість тварин.

2. Обсяг дозування: коригується залежно від маси тіла (10 мкл/г).

3. Спочатку вводять абіратерон, потім, через 7-8 годин, - нірапариб.

Аналіз даних і статистика

Для побудови графіків усіх даних і виконання певних обчислень, включаючи медіанну тривалість життя, виживаність і об'єм пухлини використовували Prism (GraphPad вер. 7). Для оцінки даних про виживаність використовували логарифмічний ранговий критерій Мантеля-Кокса.

Інгібування росту пухлини (ІРП) розраховували таким чином: $ІРП (\%) = 100 \times (1 - T/C)$. T і C представляють середній об'єм пухлини в групах лікування й контролю відповідно в заданий день.

Значимими вважали р-значення нижчі за 0,05.

Результати

Інгібоване кожним видом лікування зростання пухлини в порівнянні з контролем носієм протягом періоду дозування на 23-57 день (Фіг. 1). Нірапариб інгібував зростання пухлини приблизно на 25 % із днів 41-55 у порівнянні з контролем носієм. Абіратерон показав більше інгібування зростання пухлини з днів 37-55 (у діапазоні 35-46 %) у порівнянні з контрольною групою. Комбінація нірапарибу й абіратерону показала найбільш різке інгібування зростання пухлини з днів 37-55 (у діапазоні 38-58 %) у порівнянні з контрольною групою, яка приймала носій.

Інгібування росту пухлини (ІРП) на 58 день розраховане в таблиці 3 і показує, що кожне застосування препарату значно знижувало зростання пухлини в порівнянні з контрольною групою. Ці результати показують, що монотерапія нірапарибом або абіратероном інгібує зростання пухлин VCaP, але комбінація нірапариб/абіратерон була найбільш ефективною для інгібування зростання пухлини.

Таблиця 3

Протипухлинна активність досліджуваних сполук за допомогою аналізу інгібування росту пухлини

Група	Лікування	Доза (мг/кг)	Пухлина на день	ІРП	Р -значення ^c
				(%) ^b	
1	Носій 1 + носій 2	-	839±32	-	-
2	Нірапариб	31,4 мг/кг і скориговано до 50 мг/кг із PG-D5 мг/кг	664±50	20,8	0,032
3	Абіратерон	200 мг/кг	523±51	37,6	< 0,001
4	Абіратерон + нірапариб	200 мг/кг + 31,4 мг/кг і скориговано до 50 мг/кг із PG-D5	355±35	57,7	< 0,001

Примітка: а: середнє ± СПС; b, c: у порівнянні з контролем носієм. ІРП - інгібування росту пухлини.

- 5 Криві виживаності й статистика показані на Фіг. 2 і в таблиці 4. У контрольній групі, яка приймала носій, було продемонстровано МТЖ 77,5 дня (таблиця 3). Нірапариб сам по собі не подовжував МТЖ і не забезпечував значного ефекту виживаності в порівнянні з контрольною групою, яка приймала носій. Абінатерон сам по собі подовжував МТЖ на 10,5 дня й значно збільшував виживаність у порівнянні з контрольною групою, яка приймала носій (p = 0,0192).
- 10 Комбінація нірапариб/абінатерон продемонструвала найбільший вплив на виживаність із МТЖ 105,5 дня й значуще збільшила виживаність у порівнянні з контрольною групою, яка приймала носій (p < 0,0001). Лікування за допомогою комбінації нірапариб/абінатерон також значуще подовжує виживаність у порівнянні з окремими агентами: нірапарибом (p < 0,0001) і абінатероном (p = 0,0021).
- 15 Ці результати показують, що монотерапія нірапарибом або абінатероном значуще подовжує виживаність мишей із пухлинами VCaP, але щодо подовження виживаності найбільш ефективною була комбінація нірапариб/абінатерон.

Таблиця 4

Вплив нірапарибу й/або абінатерону на виживаність мишей із пухлинами

Група	Лікування	МТЖ (днів) ^a	ЗТЖ (%)	Р-значення ^b
1	Носій 1 + носій 2	77,5 (69-93)	-	-
2	Нірапариб (31,4 мг/кг і скориговано до 50 мг/кг із PG-D5)	79 (72-93)	-0,6	0,999
3	Абіратерон (200 мг/кг)	88 (79-104)	13,1	0,026
4	Абіратерон + Нірапариб (200 мг/кг + 31,4 мг/кг і скориговано до 50 мг/кг із PG-D5)	105,5 (97-111)	31,0	< 0,001

Примітка: а: МТЖ - медіанна тривалість життя (діапазони виживання). b: Для визначення р-значень виживаності між кожною групою лікування в порівнянні з контрольною групою, яка приймала носій, використовували логарифмічний ранговий критерій. ЗТЖ - збільшена тривалість життя; у порівнянні з групою 1.

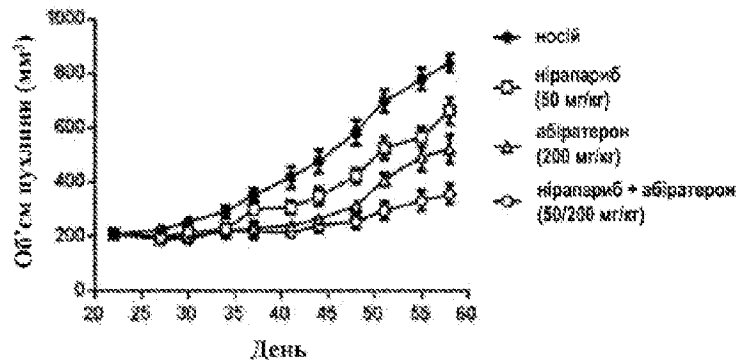
- 20 Хоча наведений опис розкриває принципи цього винаходу на прикладах, призначених для ілюстрації, зрозуміло, що практичне застосування винаходу охоплює всі звичайні варіації, адаптації й/або модифікації, які підпадають під обсяг наведених нижче пунктів формули винаходу та їхніх еквівалентів.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

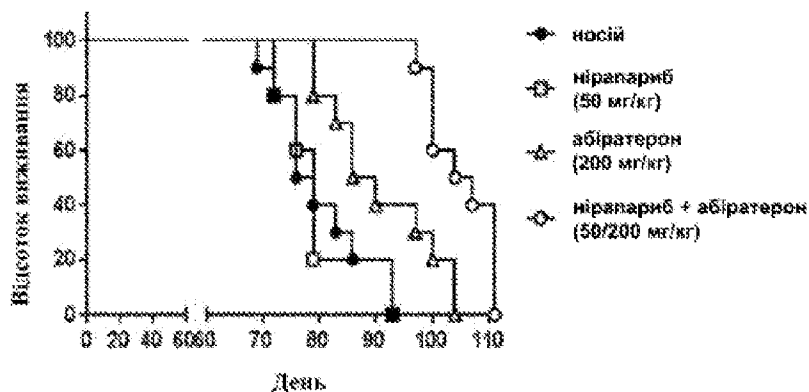
1. Спосіб лікування раку передміхурової залози, який включає введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості нірапарibu, терапевтично ефективної кількості абіратерону ацетату й терапевтично ефективної кількості преднізону.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що рак передміхурової залози є гормоночутливим або резистентним до кастрації раком передміхурової залози.
3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що нірапарib і абіратерону ацетат вводять пацієнтові в одній композиції.
4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що нірапарib вводять у окремій від абіратерону ацетату композиції.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кожен із нірапарibu й абіратерону ацетату вводять пацієнтові один раз на день.
6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нірапарib вводять у окремій від абіратерону ацетату й преднізону композиції.
7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кожен із нірапарibu, абіратерону ацетату й преднізону вводять у окремих композиціях.
8. Спосіб за п. 2, який включає введення пацієнтові від приблизно 500 до приблизно 1500 мг/день абіратерону ацетату.
9. Спосіб за п. 8, який включає введення пацієнтові від приблизно 600 до приблизно 1300 мг/день абіратерону ацетату.
10. Спосіб за п. 9, який включає введення пацієнтові від приблизно 900 до приблизно 1100 мг/день абіратерону ацетату.
11. Спосіб за п. 10, який включає введення пацієнтові приблизно 1000 мг/день абіратерону ацетату.
12. Спосіб за п. 8, який включає введення пацієнтові приблизно 500 мг/день абіратерону ацетату.
13. Спосіб за п. 8, який включає введення пацієнтові від приблизно 30 до приблизно 400 мг/день нірапарibu.
14. Спосіб за п. 13, який включає введення пацієнтові від приблизно 100 до приблизно 300 мг/день нірапарibu.
15. Спосіб за п. 14, який включає введення пацієнтові від приблизно 175 до приблизно 225 мг/день нірапарibu.
16. Спосіб за п. 11, який включає введення пацієнтові приблизно 200 мг/день нірапарibu.
17. Спосіб за п. 12, який включає введення пацієнтові приблизно 200 мг/день нірапарibu.
18. Спосіб за п. 13, який включає введення пацієнтові від приблизно 1 до приблизно 25 мг/день преднізону.
19. Спосіб за п. 14, який включає введення пацієнтові від приблизно 5 до приблизно 15 мг/день преднізону.
20. Спосіб за п. 15, який включає введення пацієнтові від приблизно 9 до приблизно 11 мг/день преднізону.
21. Спосіб за п. 16, який включає введення пацієнтові приблизно 10 мг/день преднізону.
22. Спосіб за п. 17, який включає введення пацієнтові приблизно 10 мг/день преднізону.
23. Спосіб за п. 16, який включає введення пацієнтові приблизно 5 мг/день преднізону.
24. Спосіб за п. 17, який включає введення пацієнтові приблизно 5 мг/день преднізону.
25. Спосіб за п. 1, який включає введення нірапарibu й абіратерону ацетату пацієнтові один раз на день протягом багатьох днів і збільшення дозування одного або обох із нірапарibu й абіратерону ацетату щонайменше один раз протягом певного часу.
26. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що дозу нірапарibu збільшують щонайменше один раз протягом певного часу.
27. Спосіб за п. 25, який включає введення преднізону пацієнтові двічі на день протягом багатьох днів і збільшення дозування преднізону щонайменше один раз протягом певного часу.
28. Спосіб за п. 1, який включає пероральне введення пацієнтові нірапарibu, абіратерону ацетату й преднізону.
29. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перед введенням першої дози нірапарibu й абіратерону ацетату пацієнт пройшов хіміотерапію на основі таксану.
30. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перед введенням першої дози нірапарibu й абіратерону ацетату пацієнт пройшов щонайменше одну лінію терапії, націленої на андрогенні рецептори.

31. Фармацевтична комбінація, яка містить нірапариб, абіратерону ацетат й преднізон у загальній кількості, яка знаходиться в декількох пероральних лікарських формах, що є терапевтично ефективними для лікування у пацієнта раку передміхурової залози.
32. Комбінація за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона призначена для прийому всередину.
- 5 33. Комбінація за п. 31 або 32, яка **відрізняється** тим, що вона містить від приблизно 100 до приблизно 350 мг нірапарibu, від приблизно 100 до приблизно 1500 мг абіратерону ацетату й від приблизно 2 до приблизно 15 мг преднізону.



На графіку представлено середнє $\pm$ СПС $N = 10$ /групу. Пухлини було імплантовано в день 0, кастрація відбулася в день 22, коли пухлини становили приблизно 200 мм³, і дозування відбувалося в дні 23–57 *qd*. Зверніть увагу, що нірапариб дозували по 31,4 мг/кг протягом перших 5 днів дозування, а потім у дозі 50 мг/кг протягом решти періоду активного лікування. Абіратерон вводили в дозі по 200 мг/кг протягом усього періоду введення.

Fig. 1



$N = 10$ /групу. Пухлини було імплантовано в день 0, кастрація відбулася в день 22, і дозування відбувалося в дні 23–57 *qd*. Зверніть увагу, що нірапариб дозували по 31,4 мг/кг протягом перших 5 днів дозування, а потім у дозі 50 мг/кг протягом решти періоду активного лікування. Абіратерон вводили в дозі по 200 мг/кг протягом усього періоду введення.

Fig. 2