

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/555 (2023.08); A61K 51/0402 (2023.08); A61K 51/0497 (2023.08); A61P 35/00 (2023.08); A61N 5/062 (2023.08); A61N 5/10 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2020137434, 16.04.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.04.2019Дата регистрации:
11.01.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.04.2018 US 62/659,016;
11.05.2018 US 62/670,442

(43) Дата публикации заявки: 17.05.2022 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 11.01.2024 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.11.2020(86) Заявка РСТ:
US 2019/027720 (16.04.2019)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/204335 (24.10.2019)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

АРМУР, Элисон А. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭНДОСАЙТ, ИНК. (US)

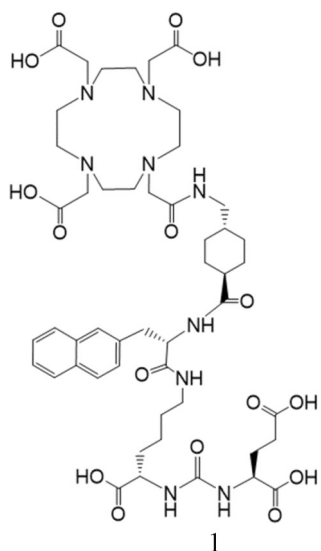
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RAHVAR K. et al, Delayed response
after repeated 177Lu-PSMA-617 radioligand
therapy in patients with metastatic castration
resistant prostate cancer, Eur. J. Nucl. Med. Mol.
Imaging, 2017, v. 45, no. 2, p. 243-246. KAIREMO
K. et al, Lu-177-PSMA treatment for metastatic
prostate cancer - case examples of miracle
responses, Urology Herald, (см. прод.)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, экспрессирующего PSMA у пациента, нуждающегося в таком лечении. Способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1, причем соединение образует комплекс с металлом, где металл представляет собой ¹⁷⁷Lu, терапевтически эффективное количество составляет от около 7 ГБк до около 8 ГБк радиоактивности ¹⁷⁷Lu. Соединение вводят по

схеме один раз каждые 4-8 недель в течение около 4-6 циклов по схеме, и способ обеспечивает общую дозу радиоактивности ¹⁷⁷Lu от около 28 ГБк до около 48 ГБк. Изобретение позволяет достичь благоприятного эффекта, который может заключаться в общей выживаемости пациента, ингибировании роста опухоли, стабильном заболевании, частичном ответе пациента на терапию, полном ответе пациента на терапию, контроле заболевания. 30 з.п. ф-лы, 1 ил., 1 пр.



(56) (продолжение):

07.03.2018, v. 6, no. 1, p. 65-75. US 20160256579 A1, 08.09.2016. US 20160228587 A1, 11.08.2016. WO 2018031507 A1, 15.02.2018. US 20160208021 A1, 21.07.2016. RU 2404193 C2, 20.11.2010.

R U 2 8 1 1 4 0 6 C 2

R U 2 8 1 1 4 0 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 51/04 (2006.01)*A61K 31/555* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61N 5/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/555 (2023.08); *A61K 51/0402* (2023.08); *A61K 51/0497* (2023.08); *A61P 35/00* (2023.08); *A61N 5/062* (2023.08); *A61N 5/10* (2023.08)

(21)(22) Application: **2020137434, 16.04.2019**

(24) Effective date for property rights:
16.04.2019

Registration date:
11.01.2024

Priority:

(30) Convention priority:
17.04.2018 US 62/659,016;
11.05.2018 US 62/670,442

(43) Application published: **17.05.2022 Bull. № 14**(45) Date of publication: **11.01.2024 Bull. № 2**(85) Commencement of national phase: **17.11.2020**

(86) PCT application:
US 2019/027720 (16.04.2019)

(87) PCT publication:
WO 2019/204335 (24.10.2019)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

ARMOUR, Alison A. (US)

(73) Proprietor(s):

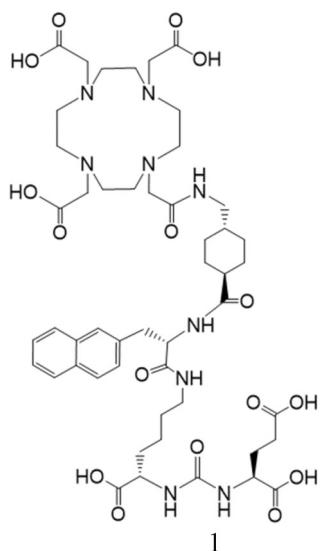
ENDOCYTE, INC. (US)(54) **CANCER TREATMENT METHODS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncology.

SUBSTANCE: invention relates to a method of treating cancer expressing PSMA in a patient in need of such treatment. The method involves administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, wherein the compound forms a complex with a metal, wherein the metal is ¹⁷⁷Lu, the therapeutically effective amount being from about 7 GBq to about 8 GBq of ¹⁷⁷Lu radioactivity. The compound is administered in a regimen of once every 4–8 weeks for about 4–6 cycles of the regimen, and the

method provides a total dose of ¹⁷⁷Lu radioactivity of about 28 GBq to about 48 GBq.



EFFECT: invention makes it possible to achieve a beneficial effect, which may include overall patient survival, tumor growth inhibition, stable disease, partial patient response to therapy, complete patient response to therapy, and disease control.

31 cl, 1 dwg, 1 ex

R U 2 8 1 1 4 0 6 C 2

R U 2 8 1 1 4 0 6 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет согласно 35 USC § 119 (e) к предварительной заявке США с серийным номером 62/659016, поданной 17 апреля 2018 г., и к предварительной заявке США с серийным номером 62/670442, поданной 11 мая 2018 г., описание которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

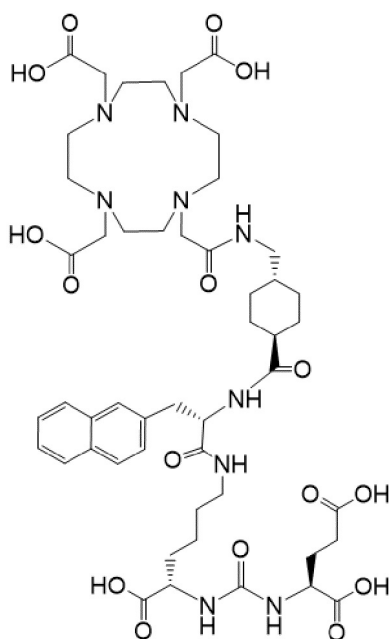
Описанное в данном документе изобретение относится к конъюгатам для доставки лекарств для таргетной терапии. Описанное в данном документе изобретение относится к способам лечения рака, экспрессирующего PSMA, с помощью соединения формулы 1. Изобретение, описанное в данном документе, также относится к способам лечения рака, экспрессирующего PSMA, с помощью соединения формулы 1 у пациентов, у которых после лечения соединением формулы 1 возникает стабильное заболевание.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Простатоспецифический мембранный антиген (PSMA) представляет собой гликопротеин, связанный с мембраной клеточной поверхности II типа с молекулярной массой ~ 110 кДа, включая внутриклеточный сегмент (аминокислоты 1-18), трансмембранный домен (аминокислоты 19-43) и обширный внеклеточный домен (аминокислоты 44-750). В то время как функции внутриклеточного сегмента и трансмембранных доменов в настоящее время считаются незначительными, внеклеточный домен участвует в нескольких различных действиях. PSMA играет роль в центральной нервной системе, где он метаболизирует N-ацетил-аспартилглутамат (NAAG) в глутаминовую и N-ацетиласпарагиновую кислоту. Соответственно, ее также иногда называют кислотной дипептидазой, связанной с N-ацетил-альфа группой (NAALADase). PSMA также иногда называют фолатгидролазой I (FOLH I) или глутаматкарбоксипептидазой (GCP II) из-за его роли в проксимальном отделе тонкой кишки, где он удаляет γ -связанный глутамат из поли- γ -глутаматного фолата и α -связанного глутамата из пептидов и малых молекул.

PSMA назван в основном из-за его более высокого уровня экспрессии в клетках рака простаты; однако его конкретная функция в отношении клеток рака простаты остается нерешенной. PSMA чрезмерно экспрессируется в злокачественных тканях предстательной железы по сравнению с другими органами человеческого тела, такими как почки, проксимальный отдел тонкой кишки и слюнные железы. В отличие от многих других мембраносвязанных белков, PSMA подвергается быстрой интернализации в клетку аналогично рецепторам, связанным с клеточной поверхностью, таким как рецепторы витаминов. PSMA проникает внутрь через ямки, покрытые клатрином, и впоследствии может либо возвращаться на поверхность клетки, либо попадать в лизосомы. Было высказано предположение, что димерная и мономерная формы PSMA взаимно превращаются, хотя прямые доказательства взаимного превращения обсуждаются. Даже в этом случае только димер PSMA обладает ферментативной активностью, а мономер - нет.

Хотя активность PSMA на клеточной поверхности клеток предстательной железы все еще исследуется, авторами данного изобретения было признано, что PSMA представляет собой жизнеспособную мишень для селективной и/или специфической доставки биологически активных агентов, включая лекарственные соединения, в такие клетки предстательной железы. Одним из таких лекарственных соединений является соединение 1.



1

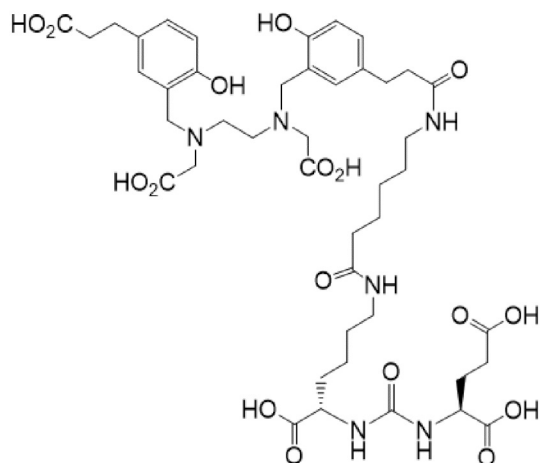
(также известное как (3S,10S,14S)-3-[(нафталин-2-ил)метил]-1,4,12-триоксо-1-[(1R,4S)-4-[[2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]ацетидамидо]метил]циклогексил]-

2,5,11,13-тетраазагексадекан-10,14,16-трикарбоновая кислота), где ^{177}Lu образует комплекс с соединением, применяемым для лечения рака, как описано в WO2015/055318. Соединение 1 можно получить в соответствии со способами, описанными в WO2015/055318 и WO2015/055318 включен в качестве ссылки для получения соединения 1, как описано в Примере 3 и Примере 5.

Не ограничиваясь теорией, можно предположить, что PSMA-617 состоит из фармакофорного лиганда глутамат-мочевина-лизин; хелатор DOTA (способный образовывать комплекс ^{177}Lu); и линкер, соединяющий эти 2 объекта. Также считается, что мотив связывания на основе мочевины позволяет агенту связываться и интернализироваться с PSMA в месте заболевания. Кроме того, предполагается, что связывание ^{177}Lu -PSMA-617 приводит к интернализации через эндоцитоз и устойчивому удержанию лиганда и связанного с ним радиоактивного груза в раковой клетке.

Еще одно такое соединение представляет собой PSMA-визуализирующий конъюгат

4



(так же известный как 4,6,12,19-тетраазадокозан-1,3,7-трикарбоновая кислота, 22-[3-[[[2-[[[5-(2-карбоксиэтил)-2-гидроксифенил]метил](карбоксиметил))амино]этил](карбоксиметил)амино]метил]-4-гидроксифенил]-5,13,20-триоксо-, (3S,7S)), где ^{68}Ga (или аналогичный изотоп радиоактивного металла) образует комплекс с конъюгатом, пригодным для визуализации рака, как описано в Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, Wangler C, Mier W, и др. Липофильность комплекса ^{68}Ga и целенаправленное свойство ингибитора PSMA на основе мочевины для ПЭТ-визуализации. Bioconjug Chem. 2012;23:688-97. PSMA-визуализирующий конъюгат 4 может быть приготовлен в соответствии с методами, описанными в (Eder, 2012), а также (Eder, 2012) включен посредством ссылки для приготовления PSMA-визуализирующего конъюгата 4, как описано в примерах.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложено применение соединения 1 для лечения рака у пациента. В некоторых аспектах применение включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложено применение соединения 1 для приготовления лекарственного средства, пригодного для лечения рака у пациента. В некоторых аспектах лекарственное средство содержит терапевтически эффективное количество соединения 1.

В некоторых аспектах данных вариантов осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий PSMA. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления соединение имеет чистоту по меньшей мере около 98 процентов. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из глиомы, карциномы, саркомы, лимфомы, меланомы, мезотелиомы, карциномы носоглотки, лейкемии, аденокарциномы и миеломы.

В некоторых аспектах данных вариантов осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы, рака шеи, кожной меланомы, внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака эндометрия, рака прямой кишки, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, тройного отрицательного рака молочной железы, метастатического рака молочной железы, рака маточных труб, рака эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака простаты, хронического лейкоза, острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, мезотелиомы плевры, рака мочевого пузыря, лимфомы Беркитта, рака мочеочника, рака почки, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиомы, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза и аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления рак представляет собой первичный или вторичный рак мозга. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления рак представляет собой рак простаты. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления рак представляет собой метастатический рак простаты.

В некоторых аспектах данных вариантов осуществления соединение 1 вводят в

парентеральной лекарственной форме. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления парентеральная лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из внутрикожного, подкожного, внутримышечного, внутривенного, интратекального. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления

5 терапевтически эффективное количество составляет от около 2 ГБк до около 13 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 4 ГБк до около 11 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 5 ГБк до около 10 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления

10 терапевтически эффективное количество составляет от около 6 ГБк до около 9 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 6,5 ГБк до около 8,5 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 7 ГБк до около 8 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления

15 терапевтически эффективное количество составляет около 7,4 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления общая доза находится в диапазоне от около 15 ГБк до около 200 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления общая доза находится в диапазоне от около 25 ГБк до около 185 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления общая доза находится в диапазоне от около 35 ГБк до около

20 150 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления общая доза находится в диапазоне от около 40 ГБк до около 100 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления общая доза составляет около 44 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления максимальная продолжительность лечения субъекта составляет от около 19 до 23 месяцев.

25 В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 2 ГБк до 13 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 4 ГБк до 11 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 5 ГБк до 10 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 6 ГБк до 9 ГБк.

30 В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 6,5 ГБк до 8,5 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 7 ГБк до 8 ГБк. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет 7,4 ГБк.

35 В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 мг/м² до около 6,0 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 мг/м² до около 5,0 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 мг/м² до около 4,0 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 мг/м² до около 3,5

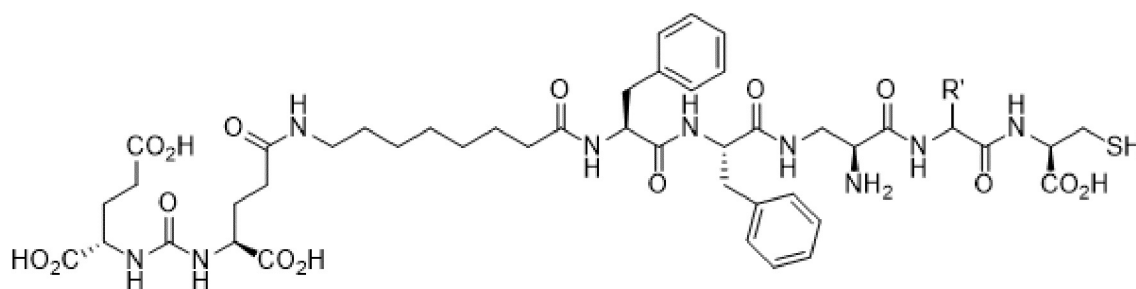
40 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 мг/м² до около 3,0 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 мг/м² до около 2,5 мг/м². В некоторых аспектах данных

вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 мг/м² до около 2,0 мг/м².

В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 мг/м² до 6,0 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 мг/м² до 5,0 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 мг/м² до 4,0 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 мг/м² до 3,5 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 мг/м² до 3,0 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 мг/м² до 2,5 мг/м². В некоторых аспектах данных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 мг/м² до 2,0 мг/м².

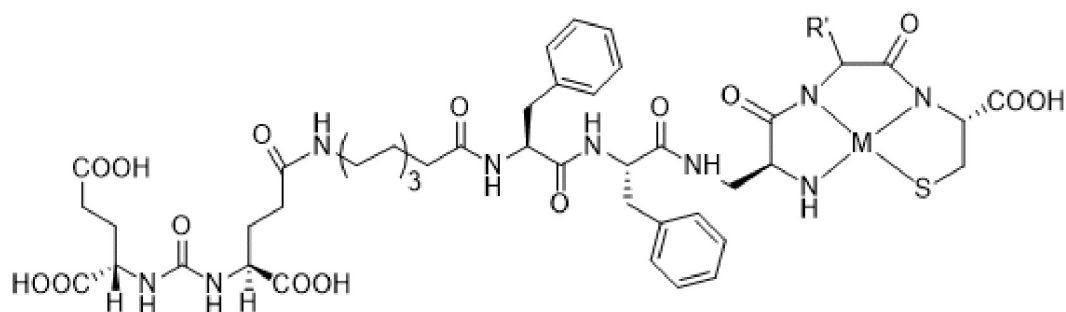
В других аспектах описанные здесь способы и применения дополнительно включают визуализацию экспрессии PSMA при раке. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления этап визуализации происходит перед этапом введения. В некоторых аспектах данные варианты осуществления формирования изображения выполняют путем визуализации и при этом визуализация выбрана из группы, состоящей из визуализации SPECT, визуализации PET (ПЭТ), ИНС и FISH. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления визуализацию выполняют с помощью визуализации SPECT.

В некоторых аспектах данных вариантов осуществления этап визуализации включает введение пациенту PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата формулы 2



или его фармацевтически приемлемой соли, где R' представляет собой водород, или R' выбран из группы, состоящей из алкила, аминоалкила, карбоксиалкила, гидроксипалкила, гетероалкила, арила, арилалкила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен, и причем радионуклид связан с конъюгатом.

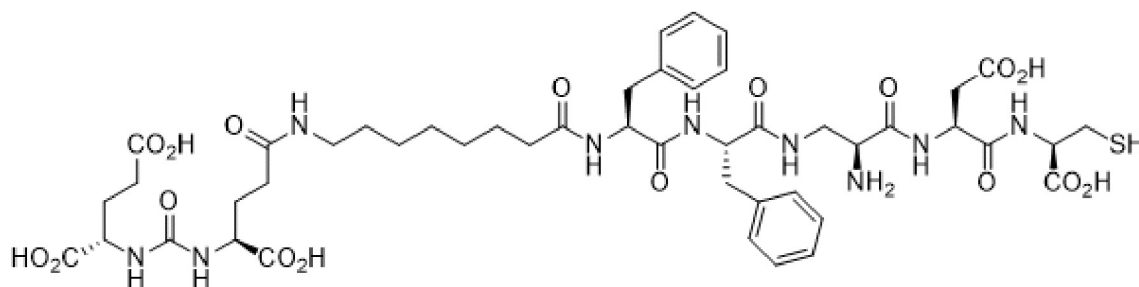
В некоторых аспектах данных вариантов осуществления этап визуализации включает введение PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата формулы 3



3

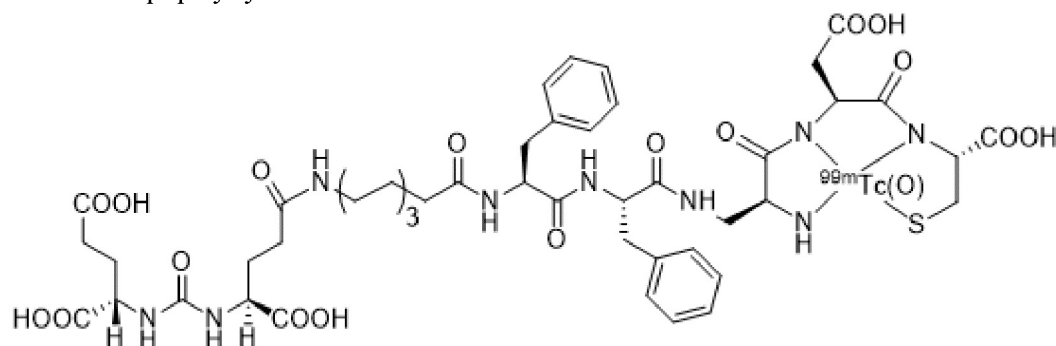
или его фармацевтически приемлемой соли, где R' представляет собой водород, или R' выбран из группы, состоящей из алкила, аминоалкила, карбоксиалкила, гидроксильного алкила, гетероалкила, арила, арилалкила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен, и причем М представляет собой катион радионуклида. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления М в конъюгате или его фармацевтически приемлемой соли выбран из группы, состоящей из изотопа галлия, изотопа индия, изотопа меди, изотопа технеция и изотопа рения. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления М в конъюгате или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой изотоп технеция.

В некоторых аспектах данных вариантов осуществления PSMA-лиганд-визуализирующий конъюгат имеет формулу 2a



2a

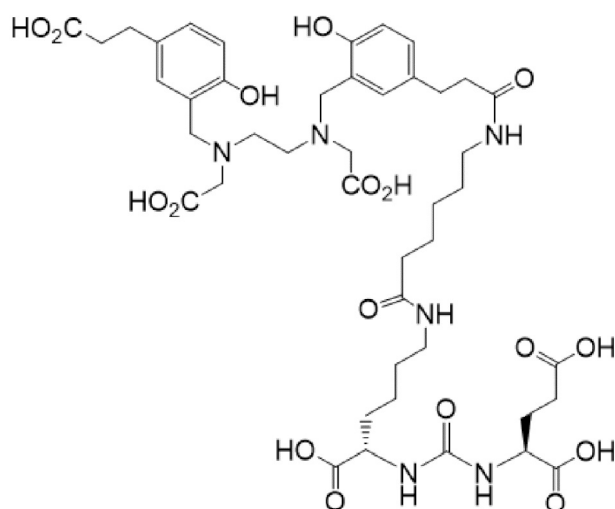
или его фармацевтически приемлемой соли, где радионуклид связан с конъюгатом. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления PSMA-лиганд-визуализирующий конъюгат имеет формулу 3a



3a

или его фармацевтически приемлемая соль.

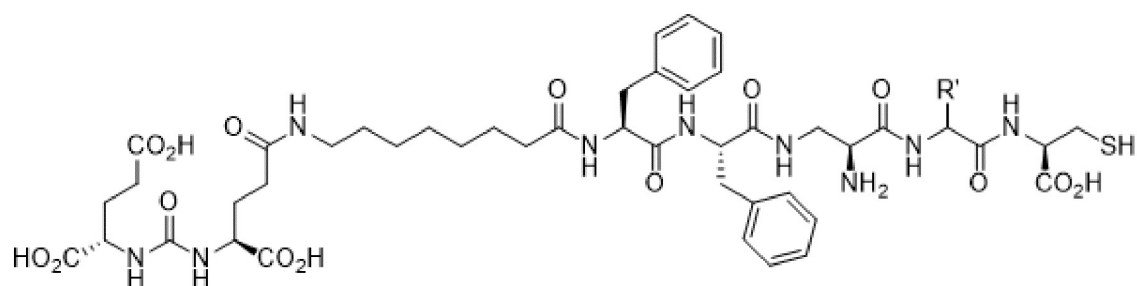
В некоторых аспектах данных вариантов осуществления этап визуализации включает введение пациенту PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата формулы 4



4
или его фармацевтически приемлемой соли, где радионуклид связан с конъюгатом.
В некоторых аспектах данных вариантов осуществления радионуклид представляет собой ^{68}Ga .

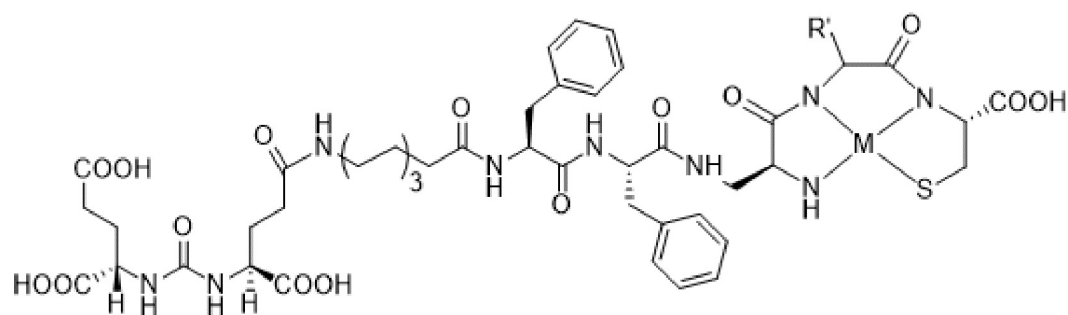
В других аспектах описанные в данном документе способы и применения дополнительно включают определение PSMA статуса пациента по данным визуализации. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления визуализация представляет собой визуализацию SPECT. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления статус PSMA пациента коррелирует с клиническим благоприятным эффектом для пациента. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления клинический благоприятный эффект выбран из группы, состоящей из ингибирования роста опухоли, стабильного заболевания, частичного ответа и полного ответа. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления клинический благоприятный эффект представляет собой стабильное заболевание. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления положительные поражения PSMA указывают на функционально активный PSMA.

В некоторых аспектах данных вариантов осуществления этап определения включает введение пациенту PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата формулы 2.



2
или его фармацевтически приемлемой соли, где R' представляет собой водород, или R' выбран из группы, состоящей из алкила, аминоалкила, карбоксиалкила, гидроксипалкила, гетероалкила, арила, арилалкила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен, и причем конъюгат связан с радионуклидом.

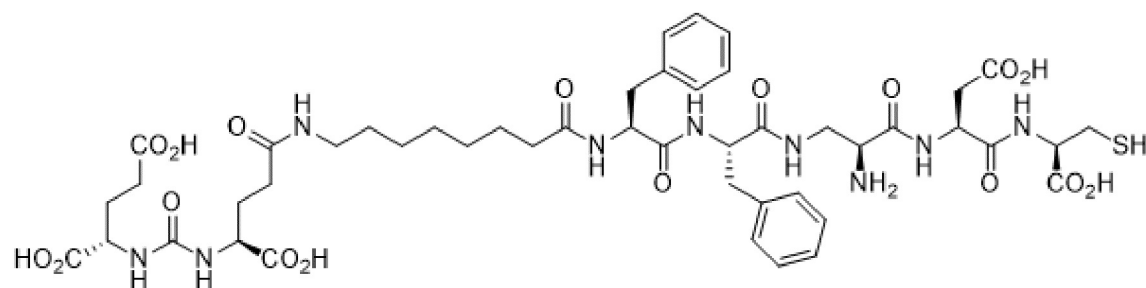
В некоторых аспектах данных вариантов осуществления этап определения включает введение PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата формулы 3



3

или его фармацевтически приемлемой соли, где R' представляет собой водород, или R' выбран из группы, состоящей из алкила, аминоалкила, карбоксиалкила, гидроксипалкила, гетероалкила, арила, арилалкила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен, и причем М представляет собой катион радионуклида.

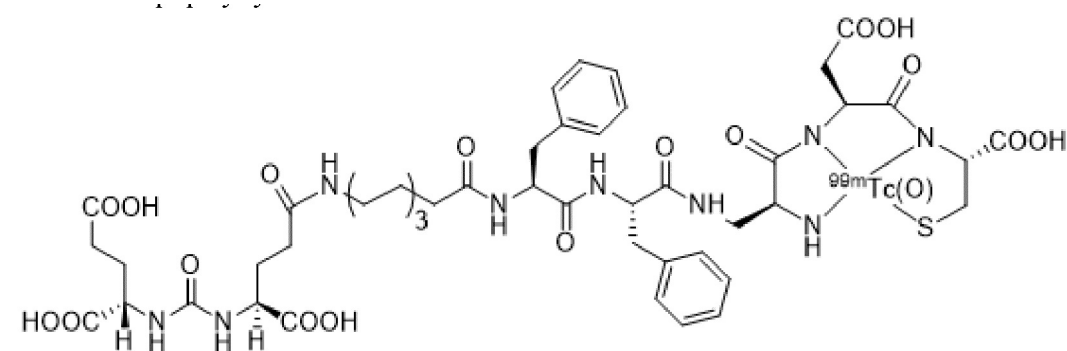
В некоторых аспектах данных вариантов осуществления М в конъюгате или его фармацевтически приемлемой соли выбран из группы, состоящей из изотопа галлия, изотопа индия, изотопа меди, изотопа технеция и изотопа рения. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления М в конъюгате или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой изотоп технеция. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления PSMA-лиганд-визуализирующий конъюгат имеет формулу 2a



2a

или его фармацевтически приемлемой соли, где радионуклид связан с конъюгатом.

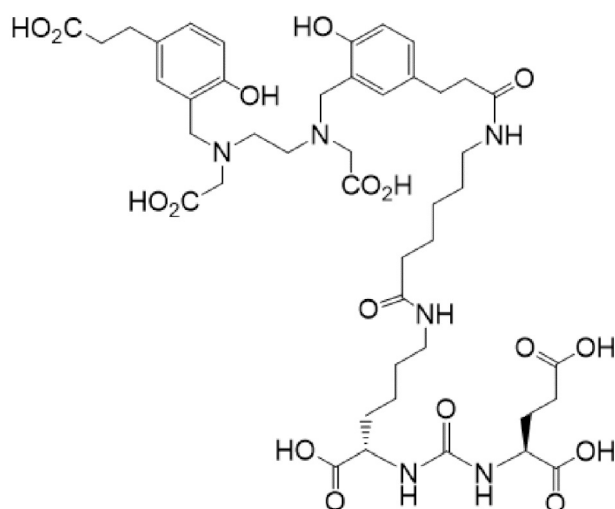
В некоторых аспектах данных вариантов осуществления PSMA-лиганд-визуализирующий конъюгат имеет формулу 3a



3a

или его фармацевтически приемлемая соль.

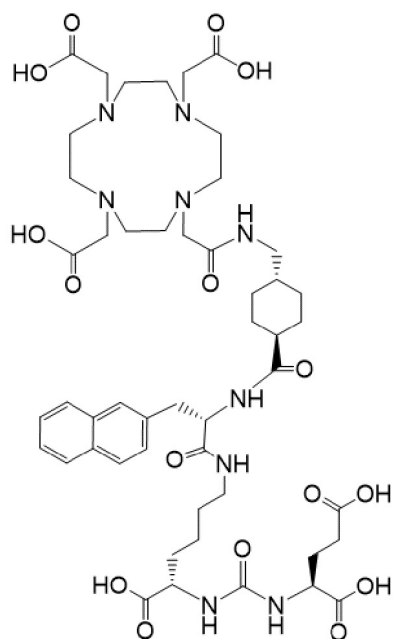
В некоторых аспектах данных вариантов осуществления этап определения включает введение пациенту PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата формулы 4.



4

или его фармацевтически приемлемой соли, где радионуклид связан с конъюгатом. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления радионуклид представляет собой ^{68}Ga .

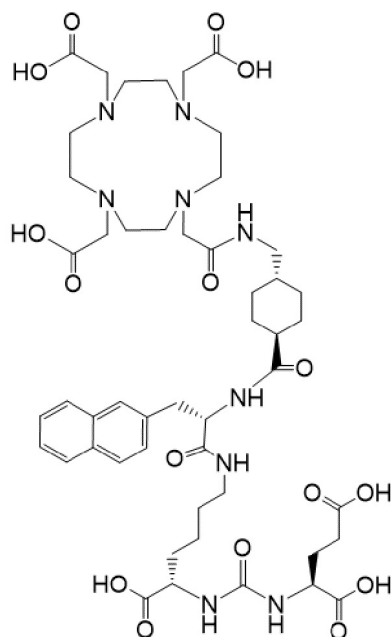
В других вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1.



1

где ^{177}Lu образует комплекс с соединением 1, причем стабильное заболевание возникает после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

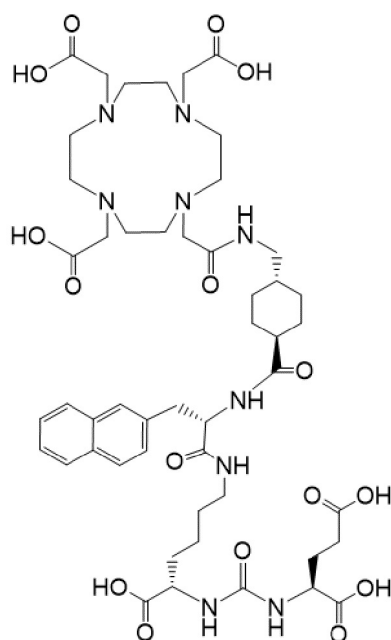
В других вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложено применение соединения 1



1

где ^{177}Lu образует комплекс с соединением 1, причем стабильное заболевание
возникает после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В
некоторых аспектах данных вариантов осуществления применение включает введение
пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1.

В других вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложено применение
соединения 1



1

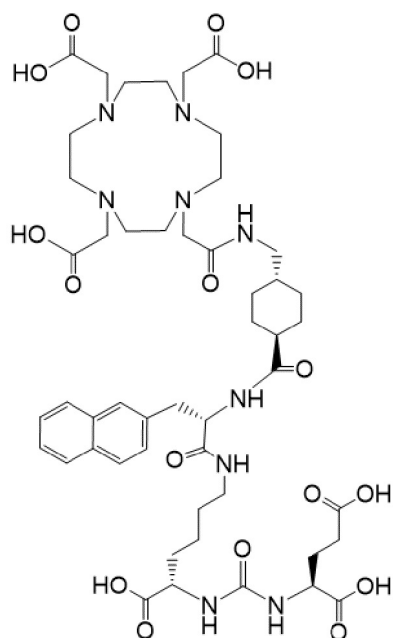
где ^{177}Lu образует комплекс с соединением 1, при приготовлении лекарственного
средства, пригодного для лечения рака у пациента, причем стабильное заболевание
возникает после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В
некоторых аспектах лекарственное средство содержит терапевтически эффективное
количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах данных вариантов осуществления пациент проходил лечение
по меньшей мере одним предшествующим лечением. В некоторых аспектах данных

вариантов осуществления по меньшей мере одно предшествующее лечение выбрано из группы, состоящей из системного лечения андрогенной оси, химиотерапевтического средства, хирургии, лучевой терапии, иммунотерапии, фотодинамической терапии, терапии стволовыми клетками и гипертермии. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления по меньшей мере одно предшествующее лечение является системным лечением. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления системное лечение выбрано из группы, состоящей из палифосфамида, 5-фторурацила, капецитабина, пеметрекседа, цисплатина, карбоплатина, гемцитабина, паклитаксела, винорелбина, эрибулина, доцетаксела, циклофосфамида, доксорубицина, регорафениба и их комбинаций. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий PSMA. В некоторых аспектах данных вариантов осуществления соединения имеет чистоту по меньшей мере около 98 процентов.

Варианты осуществления данного изобретения дополнительно описаны в следующих пронумерованных пунктах:

1. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или 2.



1

причем соединение образует комплекс с металлом.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, экспрессирующий PSMA.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что соединение формулы 1 имеет чистоту по меньшей мере около 98%.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что рак представляет собой рак простаты.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что рак представляет собой метастатический устойчивый к кастрации рак простаты.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение формулы 1 вводят в парентеральной лекарственной форме.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что парентеральная лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из форм для внутрикожного, подкожного, внутримышечного, внутривенного и интратекального введения.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 2 ГБк до около 13 ГБк.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 4 ГБк до около 11 ГБк.

5 10. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 5 ГБк до около 10 ГБк.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 6 ГБк до около 9 ГБк.

10 12. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 6,5 ГБк до около 8,5 ГБк.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 7 ГБк до около 8 ГБк.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет около 7,4 ГБк.

15 15. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий визуализацию экспрессии PSMA раком.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что визуализацию проводят перед этапом введения.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что формирование изображения выполняют
20 путем визуализации и при этом визуализация выбрана из группы, состоящей из визуализации SPECT, визуализации PET, ИНС и FISH.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что визуализацию выполняют с помощью визуализации SPECT.

19. Способ по любому одному из пп. 1-14, дополнительно включающий определение
25 статуса PSMA пациента по данным визуализации.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что визуализация представляет собой визуализацию SPECT.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что статус PSMA пациента коррелирует с клиническим благоприятным эффектом для пациента.

30 22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что клинический благоприятный эффект выбран из группы, состоящей из ингибирования роста опухоли, стабильного заболевания, частичного ответа и полного ответа.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что клинический благоприятный эффект представляет собой стабильное заболевание.

35 24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что по меньшей мере одно PSMA-положительное поражение указывает на функционально активный PSMA.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что пациент прошел лечение по меньшей мере одним предшествующим лечением.

40 26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что по меньшей мере одно предшествующее лечение выбрано из группы, состоящей из системного лечения оси андрогенов, химиотерапевтического агента, хирургии, лучевой терапии, иммунотерапии, фотодинамической терапии, терапии стволовыми клетками и гипертермии.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что по меньшей мере одно предшествующее лечение представляет собой системное лечение лекарственными средствами андрогенной
45 оси.

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что по меньшей мере одно предшествующее лечение выбрано из группы, состоящей из абиратерона, ортеронела, галетерона, севитеронела, апалутамида, энзалутамида и их комбинаций.

29. Способ по п. 25, отличающийся тем, что по меньшей мере одно предшествующее лечение выбрано из группы, состоящей из палифосфамида, 5-фторурацила, капецитабина, пеметрекседа, цисплатина, карбоплатина, гемцитабина, паклитаксела, винорелбина, эрибулина, доцетаксела, циклофосфамида, доксорубицина, регорафениба и их комбинации.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят в сочетании со вторым лечением.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что второе лечение является наилучшим поддерживающим лечением.

32. Способ по п. 30, отличающийся тем, что второе лечение является лучшим стандартным лечением.

33. Способ по п. 30, отличающийся тем, что второе лечение является наилучшим поддерживающим/наилучшим стандартным лечением.

34. Способ по п. 30, отличающийся тем, что второе лечение представляет собой системное лечение андрогенной оси.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что системное лечение андрогенной оси выбрано из группы, состоящей из абиратерона, ортеронела, галетерона, севитеронела, апалутамида, энзалутамида и их комбинаций.

36. Способ по п. 30, отличающийся тем, что второе лечение представляет собой лучевую терапию.

37. Способ по п. 30, отличающийся тем, что лучевая терапия представляет собой внешнюю лучевую терапию (EBRT).

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в неделю.

39. Способ по любому одному из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в каждые 2 недели.

40. Способ по любому одному из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в каждые 3 недели.

41. Способ по любому одному из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в каждые 4 недели.

42. Способ по любому одному из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в каждые 5 недель.

43. Способ по любому одному из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в каждые 6 недель.

44. Способ по любому одному из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в каждые 7 недель.

45. Способ по любому одному из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в каждые 8 недель.

46. Способ по любому одному из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят по графику один раз в каждые 4-6 недель.

47. Способ по любому одному из пп. 38-46, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят в течение около 2-8 циклов данного графика.

48. Способ по любому одному из пп. 38-46, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят в течение около 3-7 циклов данного графика.

49. Способ по любому одному из пп. 38-46, отличающийся тем, что соединение формулы 1 вводят в течение около 4-6 циклов данного графика.

50. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что металл, образующий комплекс с соединением 1 или соединением 2, выбран из группы, состоящей

из ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{64}Cd , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{213}Bi и ^{225}Ac .

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что металл, образующий комплекс с соединением 1, представляет собой ^{177}Lu .

52. Способ по п. 50, отличающийся тем, что металл, образующий комплекс с соединением 1, представляет собой ^{225}Ac .

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 представлена схема протокола способа лечения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В соответствии с данным изобретением «функционально активный PSMA» означает гликопротеин, связанный с мембраной клеточной поверхности, который связывается с лигандом PSMA. Следует понимать, что лиганды PSMA хорошо известны специалистам в данной области, например, как те, которые описаны в патентной публикации США № US 2010/0324008 A1, включенной в данный документ посредством ссылки.

В соответствии с данным изобретением «клинический благоприятный эффект» означает ответ пациента на лечение соединением 1, где ответ включает общую выживаемость пациента, возможность получить четыре или более циклов терапии (например, четыре недели терапии) соединением 1, ингибирование роста опухоли, стабильное заболевание, частичный ответ и/или полный ответ, среди прочих клинических благоприятных эффектов, определенных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами Соединенных Штатов Америки.

В соответствии с данным изобретением «ингибирование роста опухоли» означает уменьшение размера опухоли, полное исчезновение опухоли или рост опухоли пациента менее чем на 30% в ходе терапии соединением 1.

В соответствии с данным изобретением «стабильное заболевание» означает отсутствие существенного прогрессирования заболевания у пациента в течение курса терапии соединением 1.

В соответствии с данным изобретением «частичный ответ» означает уменьшение размера опухоли на 30% или более у пациента, получавшего соединение 1.

В соответствии с данным изобретением «полный ответ» означает исчезновение выявляемого заболевания у пациента, получавшего соединение 1.

В соответствии с данным изобретением «предшествующее лечение» означает, что пациент проходил лечение по меньшей мере одним предшествующим лечением, известным в данной области техники. Следует понимать, что предшествующее лечение может представлять собой любое лечение, известное специалистам в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, химиотерапевтическое средство, хирургию, лучевую терапию, иммунотерапию, фотодинамическую терапию, терапию стволовыми клетками, гипертермию и тому подобное. Предыдущее лечение может включать методы системного лечения, включая, но не ограничиваясь ими, лечение абиратероном, ортеронелом, галетероном, севитеронелом, апалутамидом, энзалутамидом, палифосфамидом, 5-фторурацилом, капецитабином, пеметрекседом, цисплатином, карбоплатином, гемцитабином, паклитакселом, винорелбином, эрибулином, доцетакселом, циклофосфамидом, доксорубицином, регорафенибом и их комбинациями.

В соответствии с данным изобретением термин «алкил» включает цепь атомов углерода, которая необязательно является разветвленной. Также будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления алкил преимущественно имеет ограниченную длину, включая $\text{C}_1\text{-C}_{24}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ и $\text{C}_1\text{-C}_4$. Например, такие алкильные группы с особенно ограниченной длиной, включая $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ и $\text{C}_1\text{-C}_4$, могут называться

низшим алкилом. В данном документе следует понимать, что более короткие алкильные, алкенильные и/или алкинильные группы могут придавать соединению меньшую

5 случае следует понимать, что указание алкила относится к алкилу, как определено в данном документе, и необязательно к низшему алкилу. Иллюстративные примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, гексил, гептил, октил и тому подобное. В контексте данного документа,
10 «карбоксиалкильная» группа включает комбинацию «алкильной» группы, как описано в данном документе, с «карбоксильной» группой. В контексте данного документа, «гидроксиалкильная» группа включает комбинацию «алкильной» группы, как описано в данном документе, с «гидрокси» группой. В данном контексте «аминоалкильная» группа включает комбинацию «алкильной» группы, как описано в данном документе,
15 с «аминогруппой».

В соответствии с данным изобретением термин «гетероалкил» включает цепь атомов, которая включает как углерод, так и по меньшей мере один гетероатом, и необязательно является разветвленной. Иллюстративные примеры гетероатомов включают азот, кислород и серу. В определенных вариантах иллюстративные гетероатомы также
20 включают фосфор и селен.

В соответствии с данным изобретением термин «арил» включает моноциклические и полициклические ароматические карбоциклические группы, содержащие от 6 до 14 атомов углерода в кольце, каждая из которых может быть необязательно замещена. Иллюстративные примеры ароматических карбоциклических групп, описанные в
25 данном документе, включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил и тому подобное. В соответствии с данным изобретением термин «гетероарил» включает ароматические гетероциклические группы, содержащие от 5 до 10 кольцевых атомов, каждая из которых может быть необязательно замещена. Иллюстративные ароматические гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими,
30 пиридинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, тетразинил, хинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, тиенил, пиазозол, имидазол, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, тиадиазол, триазол, бензимидазол, бензоксазол, бензтиазол, бензизоксазол, бензизотиазол и т. п. В соответствии с данным изобретением термин «гетероарилалкил» включает комбинацию «алкильной» группы, описанной в данном документе, с описанной в данном документе «гетероарильной» группой. В соответствии с данным изобретением термин «арилалкил» включает комбинацию «алкильной» группы, описанной в данном документе, с «арильной» группой, описанной в данном документе, например бензильной группой.
35

Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный» включает
40 замену атомов водорода другими функциональными группами на радикале, который необязательно замещен. Такие другие функциональные группы иллюстративно включают, но не ограничиваются ими, амино, гидроксил, галоген, тиол, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилгетероалкил, нитро, сульфоновые кислоты и их
45 производные, карбоновые кислоты и их производные. их производные и тому подобное. Например, любой из амино, гидроксила, тиола, алкила, галогеналкила, гетероалкила, арила, арилалкила, арилгетероалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилгетероалкила и/или сульфоновой кислоты является необязательно

замещенным.

В соответствии с данным изобретением термин «введение», используемый в данном документе, включает все способы введения пациенту соединения 1 и PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, описанные в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный (п/о), внутривенный (в/в), внутримышечный (в/м), подкожный (п/к), трансдермальный, ингаляционный, буккальный, глазной, сублингвальный, вагинальный, ректальный и тому подобное. Соединение 1 и PSMA лиганд-визуализирующие конъюгаты, описанные в данном документе, можно вводить в стандартных лекарственных формах и/или составах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды.

В соответствии с данным изобретением, «Беккерель» означает производную единицу радиоактивности в системе СИ, как это обычно понимается специалистом в данной области техники. Один беккерель определяется как активность определенного количества радиоактивного материала, в котором одно ядро распадается в секунду. Следовательно, беккерель эквивалентен обратной секунде, с – 1. Беккерель известен специалистам в данной области как преемник кюри (Ки), более старой несистемной единицы радиоактивности, основанной на активности 1 грамма радия-226. Кюри определяется как $3,7 \cdot 10^{10} \text{ с}^{-1}$, или 37 ГБк.

В соответствии с данным изобретением, «кюри» или «Ки» означает единицу радиоактивности, названную в честь французского физика и химика Марии Кюри, как обычно понимается специалистом в данной области техники. Приставки «милли» и «микро» взяты из метрической системы и представляют 0,001 и 0,000001, соответственно. Итак, милликюри (мКи) составляет 0,001 кюри. Микрокюри (мкКи) составляет 0,000001 кюри.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с описанным в данном документе изобретением заявителя, варианты осуществления пронумерованных пунктов, представленных в приведенном выше кратком изложении, или любая их комбинация, предусмотрены для комбинации с любым из вариантов осуществления, описанных в разделе «Подробное описание» данной патентной заявки.

Обращаясь к ФИГ. 1 протокол способа может быть описан в соответствии с изображенной схемой. В некоторых вариантах осуществления факторы стратификации для протокола включают, но не ограничиваются ими, сывороточную лактатдегидрогеназу (LDH) ($\leq 260 \text{ МЕ/л}$ значение $> 260 \text{ МЕ/л}$), наличие метастазов в печень, оценка ECOG (0-1 значение 2), включение NAAD в список наилучших поддерживающих/наилучших стандартов лечения и т. д. В некоторых вариантах осуществления первичной конечной точкой может быть общая выживаемость. В некоторых вариантах осуществления вторичные конечные точки включают, но не ограничиваются ими, рентгенологическую выживаемость без прогрессирования (rPFS), ответ RECIST, время до первого симптоматического скелетного события (SSE) и т. п. В некоторых вариантах осуществления дополнительные вторичные конечные точки включают, помимо прочего, безопасность и переносимость, качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL; EQ-5D-5L, FACT-P и краткий опросник выраженности боли - краткая форма [BPI-SF]), фармаэкономика, выживаемость без прогрессирования (PFS) (радиологическое, клиническое или прогрессирование PSA), биохимический ответ, такой как уровни PSA, уровень щелочной фосфатазы и/или уровень лактатдегидрогеназы. В некоторых вариантах осуществления изобретения конечной точкой для описанных в данном документе способов лечения может быть: пациент, у

которого достигнуто снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня, что подтверждается вторым измерением уровня PSA ≥ 4 недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения конечной точкой для описанных в данном документе способов лечения может быть: пациент, у которого достигнуто снижение $\geq 40\%$ от исходного уровня, что подтверждено вторым измерением уровня PSA ≥ 4 недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения конечной точкой для описанных в данном документе способов лечения может быть: пациент, у которого достигнуто снижение $\geq 30\%$ по сравнению с исходным уровнем, что подтверждается вторым измерением уровня PSA ≥ 4 недели.

В одном варианте осуществления способы, описанные в данном документе, можно применять как для клинической медицины, так и для ветеринарии. Таким образом, «пациенту» могут быть введены соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты, описанные в данном документе, и он может быть человеком или, в случае применения в ветеринарии, может быть лабораторным, сельскохозяйственным, домашним или диким животным. В одном из аспектов пациентом может быть человек, лабораторное животное, такое как грызун (например, мыши, крысы, хомяки и т. д.), кролик, обезьяна, шимпанзе, домашние животные, такие как собаки, кошки и кролики, сельскохозяйственные животные, такие как коровы, лошади, свиньи, овцы, козы и дикие животные в неволе, такие как медведи, панды, львы, тигры, леопарды, слоны, зебры, жирафы, гориллы, дельфины и киты.

В некоторых вариантах осуществления пациенты с положительными результатами сканирования PSMA могут быть рандомизированы в соотношении 2:1 для получения либо соединения 1 плюс наилучшее поддерживающее лечение/наилучший стандарт лечения, либо для получения только наилучшего поддерживающего лечения/наилучшего стандарта лечения. В некоторых вариантах осуществления наилучшее поддерживающее лечение/наилучший стандарт лечения может быть определен лечащим врачом/исследователем. В некоторых вариантах осуществления наилучшее поддерживающее лечение/наилучший стандарт лечения может быть определен лечащим врачом/исследователем, но исключает исследуемые агенты, цитотоксическую химиотерапию, другие системные радиоизотопы и лучевую терапию половины тела. В некоторых вариантах осуществления разрешены новые препараты андрогенной оси [NAAD], такие как абиратерон или энзалутамид.

В некоторых вариантах осуществления пациенты будут находиться под наблюдением в течение 6-10-месячного периода лечения на предмет выживаемости, прогрессирования заболевания и нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления длительный период последующего наблюдения может включать сбор данных о выживаемости и лечении, оценку нежелательных явлений, а также анализ крови для гематологического и химического анализа.

В некоторых вариантах осуществления пациенту исполнилось 18 лет или больше. В некоторых вариантах осуществления пациентом является мужчина. В некоторых вариантах осуществления у пациента ранее был диагностирован рак простаты. В некоторых вариантах осуществления у пациента ранее был диагностирован метастатический устойчивый к кастрации рак простаты (mCRPC). В некоторых вариантах осуществления пациент соответствует одному или более критериям, выбранным из группы, состоящей из статуса эффективности от 0 до 2 Восточной объединенной онкологической группы (ECOG); продолжительности жизни не менее 6 месяцев; гистологического, патологического и/или цитологического подтверждения рака простаты; положительного результата сканирования ПЭТ/КТ ^{68}Ga -PSMA-11;

предшествующей орхиэктомии и/или текущей антиандрогенной терапии и кастрационного уровня тестостерона сыворотки (<50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л); ранее полученного хотя бы одного NAAD, такого как энзалутамид и/или абиратерон; ранее полученных по меньшей мере 1 или 2 предшествующих схем таксанов, при этом схема таксанов включает минимальное воздействие из 2 циклов таксана или ранее полученной только одной схемы таксанов, и а. пациента не желающего получать вторую схему лечения таксаном, или б. Врача пациента считает его неподходящим для приема второй схемы лечения таксанами, например, из-за слабости, установленной гериатрической или медицинской оценкой, или непереносимости; прогрессивного mCRPC, такого как документированный прогрессивный mCRPC, основанный по меньшей мере на одном критерии, таком как а. прогрессирование уровня PSA в сыворотке, определяемое как 2 последовательных увеличения PSA по сравнению с предыдущим эталонным значением, измеренным не менее чем за 1 неделю до этого, где минимальное начальное значение составляет 2,0 нг/мл, б. прогрессирование мягких тканей, определяемое как увеличение $\geq 20\%$ суммы диаметров (SOD) (короткая ось для узловых поражений и длинная ось для неузловых поражений) всех целевых поражений на основе наименьшего SOD с момента начала лечения или появления одного или более новых очагов поражения и с. прогрессирование заболевания костей, такое как поддающееся оценке заболевание или новые поражения костей при сканировании костей (критерии 2+2 PCWG3); по меньшей мере одно метастатическое поражение, которое присутствует на исходной компьютерной томографии, МРТ или изображениях сканирования костей, полученных за 28 дней до начала терапии соединением 1; восстановление до стадии ≤ 2 от всех клинически значимых токсических эффектов, связанных с предшествующими терапиями, такими как предшествующая химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия и тому подобное; адекватная функция органа, например а. костномозговой резерв, включая количество лейкоцитов (лейкоцитов) $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$ ($2,5 \times 10^9/\text{л}$ эквивалентно $2,5 \times 10^3/\text{мкл}$ и $2,5 \times \text{К}/\text{мкл}$ и $2,5 \times 10^3/\text{куб.м}$ и $2500/\text{мкл}$) или абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$ эквивалентно $1,5 \times 10^3/\text{мкл}$ и $1,5 \times \text{К}/\text{мкл}$ и $1,5 \times 10^3/\text{куб.мм}$ и $1500/\text{мкл}$), тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($100 \times 10^9/\text{л}$ эквивалентно $100 \times 10^3/\text{мкл}$ и $100 \times \text{К}/\text{мкл}$ и $100 \times 10^3/\text{куб.мм}$ и $100000/\text{мкл}$), и/или гемоглобин ≥ 9 г/дл (9 г/дл эквивалентно 90 г/л и 5,59 ммоль/л); б. печеночный, например, общий билирубин $\leq 1,5$ x установленный верхний предел нормы (ULN) (для пациентов с известным синдромом Жильберта допускается ≤ 3 x ULN), аланинаминотрансфераза (ALT) или аспартатаминотрансфераза (AST) $\leq 3,0$ x ULN OR $\leq 5,0$ x ULN для пациентов с метастазами в печень и с. почечный, такой как креатинин сыворотки $\leq 1,5$ x ULN или клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин; альбумин $> 3,0$ г/дл (3,0 г/дл эквивалентно 30 г/л); и стабильный режим приема бисфосфонатов или деносумаба в течение ≥ 30 дней до лечения.

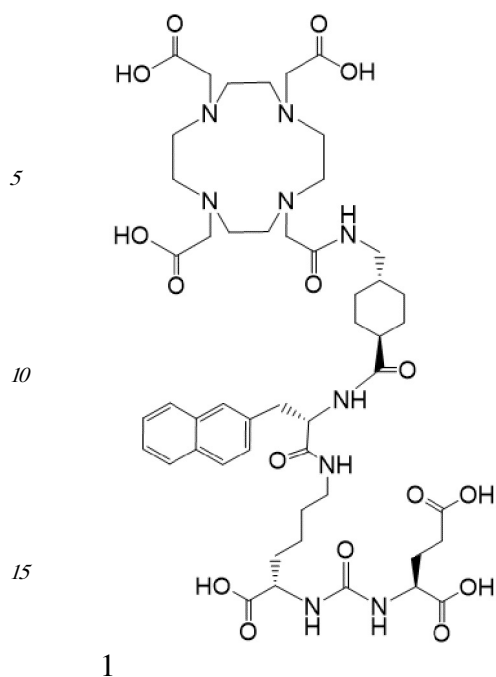
В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент может не получать лечение, если он прошел одно или более предыдущих курсов лечения стронцием-89, самарием-153, рением-186, рением-188, радием-223 или облучением половины тела в течение около 6 месяцев до лечения; предыдущую радиолигандную терапию, нацеленную на PSMA; предшествующую системную противораковую терапию (например, химиотерапию, иммунотерапию или биологическую терапию [включая моноклональные антитела]) в течение около 28 дней до лечения; предыдущее введение исследуемых агентов в течение около 28 дней до лечения; у пациента известна гиперчувствительность к компонентам терапии или ее аналогам; любую другую сопутствующую цитотоксическую химиотерапию, иммунотерапию, радиолигандную терапию или

исследовательскую терапию; переливание крови в течение 30 дней после лечения; наличие в анамнезе метастазов в ЦНС, которые прошли терапию (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, гамма-нож) и являются неврологически стабильными, бессимптомными и не получают кортикостероиды в целях поддержания неврологической целостности; суперскан, как видно на базовом сканировании кости; симптоматическую компрессию позвонков или клинические или рентгенологические данные, указывающие на приближающуюся компрессию позвонков; сопутствующие серьезные (по определению врача) заболевания, включая, помимо прочего, застойную сердечную недостаточность класса III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, врожденный синдром удлиненного интервала QT в анамнезе, неконтролируемую инфекцию, активный гепатит В или С или другие значительные сопутствующие заболевания, которые, по мнению исследователя, могут затруднить лечение или сотрудничество; или были диагностированы другие злокачественные новообразования, которые, как ожидается, повлияют на продолжительность жизни или могут помешать оценке болезни.

В различных вариантах осуществления описанные в данном документе раковые заболевания могут представлять собой популяцию раковых клеток, которая является онкогенной, включая доброкачественные опухоли и злокачественные опухоли, или рак может быть неканцерогенным. Рак может возникать спонтанно или в результате таких процессов, как мутации, присутствующие в зародышевой линии пациента, или соматические мутации, или рак может быть вызван химическим, вирусным или радиационным действием. Рак, применимый в описанном в данном документе изобретении, включает в себя, но не ограничиваются ими, глиому, карциному, саркому, лимфому, меланому, мезотелиому, карциному носоглотки, лейкемию, аденокарциному и миелому.

В некоторых аспектах рак может представлять собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы, рак шеи, меланому кожи, внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак эндометрия, рак прямой кишки, рак желудка, рак толстой кишки, рак груди, тройной отрицательный результат рак груди, метастатический рак груди, рак маточных труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринная система, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак простаты, хронический лейкоз, острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, плевральную мезотелиому рак мочевого пузыря, лимфому Беркитта, рак мочеточника, рак почки, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому, глиому ствола мозга, аденому гипофиза и аденокарциному гастроэзофагеального перехода.

Соединение 1 имеет формулу



где ^{177}Lu образует комплекс с соединением.

В других вариантах осуществления может применяться любой из множества PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, обнаруживаемых с помощью ПЭТ-визуализации, визуализации SPECT и т.п. Точный способ визуализации не ограничивается агентами визуализации, описанными в данном документе. В совокупности PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты, пригодные для визуализации, описанные в данном документе, включая те, которые описаны формулами, и агенты, пригодные для ПЭТ-визуализации, визуализации SPECT и т. д., называются «PSMA-лиганд-визуализирующими конъюгатами».

В одном варианте осуществления описанные в данном документе соединение 1 и PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты связываются с экспрессированным PSMA на раковых клетках. В одном иллюстративном аспекте соединение 1 и PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты способны по-разному связываться с PSMA на раковых клетках по сравнению с нормальными клетками из-за преимущественной экспрессии (или сверхэкспрессии) PSMA на раковых клетках.

В других вариантах реализации способов, описанных в данном документе, представлены фармацевтически приемлемые соли соединения 1 и PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, описанных в данном документе. Фармацевтически приемлемые соли соединения 1 и PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, описанных в данном документе, включают их соли присоединения кислоты и основания.

Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Иллюстративные примеры включают ацетатную, аспартатную, бензоатную, безилатную, гидрокарбонатную/карбонатную, бисульфатную/сульфатную, боратную, камсилатную, цитратную, эдисилатную, эзилатную, формиатную, фумаратную, глюцепатную, глюконатную, глюкуронатную, гексафторфосфатную, гидрохлоридную/хлоридную, гидрохлоридную/хлоридную, бромидную, гидроиодидную/иодидную, изетионатную, лактатную, малатную, малеатную, малонатную, мезилатную, метилсульфатную, нафтилатную, 2-напсилатную, никотинатную, нитратную, оротатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, фосфатную/гидрофосфатную/дигидрогенфосфатную, сахаратную, стеаратную, сукцинатную, тартратную, тозилатную

и трифторацетатную соли.

Подходящие основные соли соединений 1 и PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, описанных в данном документе, образованы из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Иллюстративные примеры включают в себя соли аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например, гемисульфатные и гемикальциевые соли.

В одном варианте осуществления описанные в данном документе соединения 1 и PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты можно вводить в виде композиции в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носители могут представлять собой эксципиенты. Выбор носителя будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние носителя на растворимость и стабильность, а также от природы лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединения 1 и PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, описанных в данном документе, и способы их получения будут очевидны для специалистов в данной области техники. Такие композиции и способы их приготовления могут быть найдены, например, в Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 21-е издание (Lippincott Williams & Wilkins, 2005), включенном в данный документ посредством ссылки.

В одном иллюстративном аспекте фармацевтически приемлемый носитель включает любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т. п., а также их комбинации, которые являются физиологически совместимыми. В некоторых вариантах осуществления носитель подходит для парентерального введения. Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции по данному изобретению.

В различных вариантах осуществления жидкие составы могут включать суспензии и растворы. Такие составы могут содержать носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, а также один или более эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие составы также могут быть приготовлены путем восстановления твердого вещества.

В одном варианте осуществления водная суспензия может содержать активные вещества в смеси с соответствующими эксципиентами. Такие эксципиенты представляют собой суспендирующие агенты, например карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и камедь акации; диспергирующие или смачивающие агенты, которые могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например лецитин; продукт конденсации оксида алкилена с жирной кислотой, например, полиоксиэтиленстеарат; продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например гептадекаэтиленоксицетанолом; продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром жирных кислот и гекситом, таким как моноолеат полиоксиэтиленсорбита; или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирных кислот и ангидридов гекситола, например моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например аскорбиновую кислоту, этил, н-пропил или п-гидроксibenзоат; или один или более красителей.

В одном иллюстративном варианте осуществления диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например красители.

Подходящими эмульгирующими агентами могут быть натуральные камеди, например камедь акации или трагакантовая камедь; встречающиеся в природе фосфатиды, например лецитин соевых бобов; и сложные эфиры, включая неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например моноолеат сорбитана, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с оксидом этилена, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана.

В других вариантах осуществления в композицию могут быть включены изотонические агенты, например сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Длительное всасывание композиций для инъекций может быть достигнуто путем включения в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например, солей моностеарата и желатина.

Иллюстративные форматы для перорального введения включают таблетки, капсулы, эликсиры, сиропы и т.п.

В зависимости от типа рака, как описано в данном документе, пути введения и/или от того, вводят ли соединение 1 и/или PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты локально или системно, в данном документе рассматривается широкий диапазон допустимых дозировок, включая дозы, попадающие в диапазон от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг. В некоторых вариантах осуществления допустимые дозировки в данном документе рассматриваются в единицах ГБк, включая дозы, попадающие в диапазон от около 2 ГБк до около 13 ГБк. Дозировки могут быть однократными или разделенными и могут вводиться в соответствии с широким спектром протоколов, включая один раз в день, два раза в день, трижды или даже через день, два раза в неделю (два раза в неделю), один раз в неделю, один раз в месяц, один раз в квартал и подобное, аналогичное, похожее. В каждом из этих случаев понятно, что терапевтически эффективные количества, описанные в данном документе, соответствуют случаю введения или, альтернативно, общей дневной, еженедельной, ежемесячной или квартальной дозе, как определено протоколом дозирования. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 1 можно вводить один раз в неделю, или один раз в две недели, или один раз в три недели, или один раз в четыре недели, или один раз в пять недель, или один раз в шесть недель, или один раз каждые семь недель или раз в восемь недель и т.д.

В одном аспекте соединение 1 или PSMA-лиганд-визуализирующий конъюгат, как описано в данном документе, можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие пути для такого парентерального введения включают внутривенную, внутриартериальную, внутрибрюшинную, интратекальную, эпидуральную, интрацеребровентрикулярную, внутриуретральную, внутригрудинную, внутричерепную, внутриопухолевую, внутримышечную и подкожную доставку. Подходящие средства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроиглы) инъекторы, безыгольные инъекторы и методы инфузии.

В одном иллюстративном аспекте парентеральные композиции обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать носители или эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно при pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более подходящими в виде стерильного

неводного раствора или высушенной формы для применения в сочетании с подходящей несущей средой, такой как стерильная апиrogenная вода. В других вариантах осуществления любой из жидких составов, описанных в данном документе, может быть адаптирован для парентерального введения соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, описанных в данном документе. Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например лиофилизацией в стерильных условиях, можно легко осуществить с применением стандартных фармацевтических методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. В одном варианте осуществления растворимость соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата, применяемого при приготовлении парентерального препарата, может быть увеличена с помощью использования подходящих методик составления, таких как включение агентов, повышающих растворимость.

В различных вариантах осуществления составы для парентерального введения могут быть составлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. В одном иллюстративном аспекте активные агенты по данному изобретению (то есть, соединение 1 или PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты) можно вводить в составе с замедленным высвобождением, например в составе, который включает полимер с медленным высвобождением. Активные соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты могут быть получены с носителями, которые будут защищать соединение 1 или PSMA-лиганд-визуализирующий конъюгат от быстрого высвобождения, например, состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Могут применяться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир, полимолочная кислота и полимолочные полигликолевые сополимеры (PGLA). Способы приготовления таких составов обычно известны специалистам в данной области техники. В другом варианте осуществления соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты, описанные в данном документе, или композиции, содержащие соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты, можно вводить непрерывно, где это необходимо.

В одном варианте осуществления предложен набор. Если необходимо вводить комбинацию активного соединения 1 и PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, две или более фармацевтических композиций можно объединить в форме набора, подходящего для последовательного введения или совместного введения композиций. Такой набор включает две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере, одна из которых содержит соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты, описанные в данном документе, и средства для отдельного хранения композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. В другом варианте осуществления предложены композиции, содержащие одно или более из соединений 1 или PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, описанных в данном документе, в контейнерах, имеющих этикетки, которые предоставляют инструкции по применению соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов для выбора и/или лечения пациента.

В одном варианте осуществления стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного агента в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, описанных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Обычно дисперсии готовят путем включения активного соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов в стерильную несущую среду, которая содержит

дисперсионную среду и любые дополнительные ингредиенты из тех, что описаны выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными методами приготовления являются вакуумная сушка и лиофильная сушка, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его раствора, предварительно стерилизованного фильтрацией, или ингредиенты можно стерилизовать вместе.

Композиция может быть приготовлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. В одном варианте осуществления надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и использования поверхностно-активных веществ.

Можно применять любую эффективную схему введения соединения 1. Например, соединение 1 можно вводить в виде однократных доз, или дозы можно разделить и вводить в виде ежедневного режима приема нескольких доз. Кроме того, поэтапный режим, например, от одного до пяти дней в неделю, можно использовать в качестве альтернативы ежедневному лечению, и для целей описанных в данном документе способов такой прерывистый или поэтапный ежедневный режим считается эквивалентным ежедневному лечению и предполагается. В одном иллюстративном варианте осуществления пациента лечат множественными инъекциями соединения 1 для лечения рака. В одном варианте осуществления пациенту вводят несколько раз (предпочтительно от 2 до 50 раз) соединения 1, например, с интервалами 12-72 часа или с интервалами 48-72 часа. Дополнительные инъекции соединения 1 можно вводить пациенту с интервалом в дни или месяцы после первоначальной инъекции (й), и дополнительные инъекции могут предотвратить рецидив рака.

Можно применять любой подходящий курс терапии соединением 1. В одном варианте осуществления индивидуальные дозы и режимы дозирования выбирают таким образом, чтобы общая доза, вводимая в течение месяца, составляла около 15 мг. В одном иллюстративном примере соединение 1 вводят в виде однократной суточной дозы пять дней в неделю, в недели 1, 2 и 3 каждого 4-недельного цикла, без введения дозы на 4 неделе. В альтернативном примере соединение 1 вводят в виде однократной суточной дозы, вводимой три дня в неделю, на 1 и 3 неделях каждого 4-недельного цикла, без введения дозы на 2 и 4 неделях. В альтернативном примере соединение 1 вводят раз в две недели на 1 и 2 неделе, т. е. на 1, 4, 8, 11 дни 3-недельного цикла. В альтернативном примере соединение 1 вводят один раз в неделю на 1 и 2 неделе, т. е. на 1 и 8 дни 3-недельного цикла.

Единичная суточная доза соединения 1 может значительно варьироваться в зависимости от состояния пациента, рака, который лечат, пути введения соединения 1 и распределения в тканях, а также возможности совместного использования других терапевтических методов лечения, таких как лучевая терапия. или дополнительные лекарственные средства в комбинированной терапии. Эффективное количество для введения пациенту основывается на площади поверхности тела, массе и оценке состояния пациента врачом. Терапевтически эффективные дозы (также называемые в данном документе «терапевтически эффективным количеством») могут находиться в диапазоне, например, от около 0,5 мг/м² до около 10,0 мг/м². Описанные здесь терапевтически

эффективные дозы также включают диапазоны от около 0,5 мг/м² до около 9,5 мг/м²,
 от около 0,5 мг/м² до около 9,0 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около 8,5 мг/м², от около
 0,5 мг/м² до около 8,0 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около 7,5 мг/м², от около 0,5 мг/м²
 5 до около 7,0 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около 6,5 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около
 6,0 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около 5,5 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около 5,0 мг/м²,
 от около 0,5 мг/м² до около 4,5 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около 4,0 мг/м², от около
 0,5 мг/м² до около 3,5 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около 3,0 мг/м², от около 0,5 мг/м²
 10 до около 2,5 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около 2,0 мг/м², от около 0,5 мг/м² до около
 1,5 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 9,5 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 9,0 мг/м²,
 от около 1,0 мг/м² до около 8,5 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 8,0 мг/м², от около
 1,0 мг/м² до около 7,5 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 7,0 мг/м², от около 1,0 мг/м²
 15 до около 6,5 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 6,0 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около
 5,5 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 5,0 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 4,5 мг/м²,
 от около 1,0 мг/м² до около 4,0 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 3,5 мг/м², от около
 20 1,0 мг/м² до около 3,0 мг/м², от около 1,0 мг/м² до около 2,5 мг/м², от около 1,0 мг/м²
 до около 2,0 мг/м² и от около 1,0 мг/м² до около 1,5 мг/м². Специалист в данной области
 легко поймет, что терапевтически эффективная доза может варьироваться в
 разнообразных диапазонах, представленных выше, на основе факторов, указанных
 выше. Терапевтически эффективная доза для любого конкретного пациента или группы
 25 пациентов может иметь любое числовое значение от около 0,5 мг/м² до около 10,0
 мг/м², включая, но не ограничиваясь ими, 1,0 мг/м², 1,5 мг/м², 2,0 мг/м², 2,5 мг/м², 3,0
 мг/м², 3,5 мг/м², 4,0 мг/м², 4,5 мг/м², 5,0 мг/м², 5,5 мг/м², 6,0 мг/м², 6,5 мг/м², 7,0 мг/м²,
 7,5 мг/м², 8,0 мг/м², 8,5 мг/м², 9,0 мг/м², 9,5 мг/м² и 10,0 мг/м². Общая доза может быть
 30 введена в виде однократной или разделенной дозы и может, по усмотрению врача,
 выходить за пределы типичного диапазона, указанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 1 можно вводить в
 сочетании со вторым лечением. В некоторых вариантах осуществления второе лечение
 35 является наилучшим поддерживающим лечением. В некоторых вариантах осуществления
 второе лечение является наилучшим стандартным лечением. В некоторых вариантах
 осуществления второе лечение является лучшим поддерживающим/наилучшим
 стандартным лечением. В некоторых вариантах осуществления второе лечение
 представляет собой системное лечение андрогенной оси. В некоторых вариантах
 40 осуществления системное лечение андрогенной оси выбрано из группы, состоящей из
 абиратерона, ортеронела, галетерона, севитеронела, апалутамида, энзалутамида и их
 комбинаций. В некоторых вариантах осуществления второе лечение представляет собой
 лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления лучевая терапия представляет
 собой внешнюю лучевую терапию (EBRT).

45 Описанные в данном документе PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты и
 соединение 1 могут содержать один или более хиральных центров или иным образом
 могут существовать в виде множества стереоизомеров. Соответственно, следует
 понимать, что настоящее изобретение включает чистые стереоизомеры, а также смеси
 стереоизомеров, такие как энантиомеры, диастереомеры и смеси, обогащенные

энантиомером или диастереомером. Описанные в данном документе PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты и соединение 1 могут существовать в виде геометрических изомеров. Соответственно, следует понимать, что настоящее изобретение включает чистые геометрические изомеры или смеси геометрических изомеров.

5 Понятно, что PSMA-лиганд-визуализирующие конъюгаты и соединение 1, описанные в данном документе, могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения. Описанные в данном документе PSMA-лиганд-
10 визуализирующие конъюгаты и соединение 1 могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. В общем, все физические формы эквивалентны для применения, предусмотренного настоящим изобретением, и предполагается, что они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления композиции и/или лекарственные формы для
15 введения соединения 1 получают из соединения 1 с чистотой по меньшей мере около 90%, или около 95%, или около 96%, или около 97%, или около 98%, или около 99%, или около 99,5%. В другом варианте осуществления композиции и/или лекарственные формы для введения соединения 1 получают из соединения 1 с чистотой по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере
20 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 99,5%.

В другом варианте осуществления композиции и/или лекарственные формы для введения PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата получают из PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата с чистотой по меньшей мере около 90%, или около 95%, или около 96%, или около 97%, или около 98%, или около 99%, или около 99,5%. В
25 другом варианте осуществления композиции и/или лекарственные формы для введения PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата получают из PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата с чистотой по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 97%, или не менее 98%, или не менее 99%, или не менее 99,5%.

В другом варианте осуществления композиции и/или лекарственные формы для
30 введения радиоактивно меченного PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата получают из PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата с радиохимической чистотой по меньшей мере около 90%, или около 95%, или около 96%, или около 97%, или около 98%, или около 99%, или около 99,5%. В другом варианте осуществления композиции и/или лекарственные формы для введения PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата
35 получают из PSMA-лиганд-визуализирующего конъюгата с чистотой по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или не менее 97%, или не менее 98%, или не менее 99%, или не менее 99,5%.

Чистота соединения 1 или PSMA-лиганд-визуализирующих конъюгатов, описанных в данном документе, может быть измерена с использованием любого обычного метода,
40 включая различные хроматографические или спектроскопические методы, такие как жидкостная хроматография высокого давления или высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), спектроскопия ядерного магнитного резонанса, ТСХ, УФ спектроскопия поглощения, флуоресцентная спектроскопия и тому подобное.

В другом варианте осуществления описанный в данном документе соединение 1 или
45 PSMA-лиганд-визуализирующий конъюгат предложен в стерильном контейнере или упаковке.

В одном аспекте клинический благоприятный эффект пациента от лечения соединением 1 может быть охарактеризован как общая выживаемость (ОС).

Используемый в данном документе термин «общая выживаемость (ОС)» означает время от даты рандомизации до даты смерти от любой причины.

В одном аспекте клинический благоприятный эффект пациента от лечения соединением 1 может быть охарактеризован с использованием критериев оценки ответа на солидные опухоли (RECIST). Например, критерии были адаптированы из оригинального *Руководства ВОЗ (3)* с учетом измерения наибольшего диаметра для всех целевых поражений: полный ответ, (CR) - исчезновение всех целевых поражений; частичный ответ (PR) - уменьшение как минимум на 30% суммы наибольшего диаметра целевых поражений, принимая в качестве эталона базовую сумму наибольшего диаметра; стабильное заболевание (SD) - ни достаточное сжатие, чтобы квалифицировать частичный ответ, ни достаточное увеличение, чтобы квалифицироваться как прогрессирующее заболевание, принимая за эталон наименьшую сумму самого длинного диаметра с момента начала лечения; прогрессирующее заболевание (PD) - увеличение как минимум на 20% суммы наибольшего диаметра целевых поражений, принимая в качестве эталона наименьшую сумму наибольшего диаметра, зарегистрированную с момента начала лечения или появления одного или более новых поражений. В другом аспекте общий коэффициент ответа заболевания (ORR) представляет собой клинический благоприятный эффект и рассчитывается как процент пациентов, у которых достигается лучший ответ по CR или PR. Общий коэффициент контроля заболевания (DCR) может быть еще одним клиническим благоприятным эффектом и рассчитывается как процент пациентов, у которых достигается лучший ответ CR, PR или SD. В некоторых вариантах осуществления ответ может быть уровень контроля заболеваний (DCR) согласно критериям RECIST v1.1.

В другом аспекте клинический благоприятный эффект пациента от лечения соединением 1 может быть охарактеризована как рентгенологическая выживаемость без прогрессирования (rPFS). В данном контексте «рентгенологическая выживаемость без прогрессирования (rPFS)» означает время от даты рандомизации до даты прогрессирования рентгенологического заболевания, как указано в Рекомендациях Рабочей группы 3 по раку простаты (PCWG3), или смерть по любой причине. См., например, Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K и др. Протокол исследования и цели рака простаты, устойчивого к кастрации: обновленные рекомендации Рабочей группы 3 по клиническим исследованиям рака простаты. J Clin Oncol 2016; 34 (12): 1402-18. В другом аспекте клинический благоприятный эффект пациента от лечения соединением 1 может быть охарактеризован как время до первого симптоматического поражения скелета (SSE). Следует понимать, что симптоматическое поражение скелета означает клинически значимый патологический перелом, хирургическое вмешательство, облучение кости или компрессия спинного мозга. В данном контексте «время до первого симптоматического поражения скелета» означает дату рандомизации до даты первого нового симптоматического патологического перелома кости, компрессии спинного мозга, связанного с опухолью ортопедического хирургического вмешательства или потребности в лучевой терапии для облегчения боли в костях, в зависимости от того, что произойдет раньше.

В одном иллюстративном примере общая выживаемость представляет собой время до смерти для данного пациента, определяемое как количество дней с первого дня, когда пациент получил лечение по протоколу (C1D1), до даты смерти пациента. Могут быть включены все события смерти, независимо от того, произошло ли это событие, когда пациент все еще принимал исследуемый препарат, или после того, как пациент прекратил прием исследуемого препарата. Если пациент не умер, то данные могут быть

подвергнуты цензуре при последнем визите для исследования, дате последнего контакта или дате, когда в последний раз было известно, что пациент жив, в зависимости от того, что из них было последним.

Альтернативно, клинический благоприятный эффект для пациента в результате лечения соединением 1 может быть охарактеризован как ингибирование роста опухоли, которое может быть идентифицировано у пациента, например, посредством последующей визуализации рака пациента после лечения соединением 1. Например, ингибирование роста опухоли можно охарактеризовать путем измерения размера опухолей у пациента после введения соединения 1 в соответствии с любым из описанных в данном документе методов визуализации, где ингибирование роста опухоли указывается стабильным размером опухоли или уменьшением размера опухоли. Следует принимать во внимание, что идентификация ингибирования роста опухоли может быть выполнена с использованием множества методов и не ограничивается описанными в данном документе методами визуализации (например, КТ, МРТ, визуализация ПЭТ, визуализация SPECT или рентген грудной клетки).

В одном варианте осуществления предложен способ определения, показано ли соединение 1 для лечения пациента с раком, включающий стадию определения статуса PSMA у пациента с раком, при этом соединение 1 показано для лечения пациента, если статус PSMA пациента положительный.

В одном варианте осуществления предложен способ оценки того, показано ли соединение 1 для лечения пациента с одним из видов рака, описанных в данном документе. Способ включает этапы визуального определения статуса PSMA у пациента, причем статус PSMA основан на визуализации опухолей, которые являются PSMA-положительными у пациента, и при этом соединение 1 показано для лечения пациента, когда статус PSMA пациента положительный.

В описанных выше вариантах осуществления, показано лечение, если пациент находится в группе с положительным статусом PSMA, клинический благоприятный эффект от Соединение 1. В одном варианте осуществления клинический благоприятный эффект для пациента может заключаться в общей выживаемости пациента, способности пройти четыре или более циклов терапии соединением 1, ингибирование роста опухоли, стабильное заболевание, частичный ответ пациента на терапию, полный ответ пациента на терапию, контроль заболевания (т. е. наилучший полученный результат представляет собой полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание), и/или общий ответ на заболевание (т. е. наилучший полученный результат представляет собой полный или частичный ответ). В одном иллюстративном примере клинический благоприятный эффект для пациента, получающего лечение от мезотелиомы плевры или аденокарциномы (например, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода), представляет собой стабильное заболевание.

В другом варианте осуществления описанные в данном документе способы включают следующие примеры. Примеры дополнительно иллюстрируют дополнительные особенности различных вариантов осуществления данного изобретения, описанных в данном документе. Однако следует понимать, что примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие другие варианты осуществления изобретения, описанные в данном документе. Кроме того, следует понимать, что другие варианты примеров включены в различные варианты осуществления изобретения, описанные в данном документе.

ПРИМЕРЫ

Пример 1:

А. Протокол:

Пациенты с положительным результатом сканирования на PSMA были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения либо соединения 1 плюс наилучший поддерживающий/наилучший стандарт лечения, либо только для получения наилучшего поддерживающего/наилучшего стандарта лечения. Наилучший поддерживающий/наилучший стандарт лечения был определен лечащим врачом/исследователем. Это открытое исследование, и пациенты находятся под наблюдением в течение 6-10-месячного периода лечения на предмет выживаемости, прогрессирования заболевания и побочных эффектов. Долгосрочный период последующего наблюдения включает сбор данных о выживаемости и лечении, оценку побочных эффектов, а также анализ крови для гематологического и химического анализа. Во время наблюдения с пациентами связываются каждые 3 месяца (± 1 месяц) по телефону, электронной почте или письмом в течение 24 месяцев или до тех пор, пока общий коэффициент цензуры на выживаемость не снизится до уровня, указанного в SAP.

В. Группа 1: Соединение 1 плюс наилучший поддерживающий/наилучший стандарт лечения (BS/BSOC)

Приблизительно 160 пациентов были рандомизированы для получения исследуемого продукта в дозе 7,4 ГБк ($\pm 10\%$) соединения 1 (доза эквивалентна 200 мКи) внутривенно каждые 6 недель (± 1 неделя) в течение максимум 6 циклов, плюс наилучшее поддерживающее лечение/наилучший стандарт лечения (BS/BSOC). После 4 циклов пациентов оценивают на (1) подтверждение ответа, (2) остаточное заболевание и (3) толерантность к соединению 1. Промывание физиологического раствора с=10 мл нормального физиологического раствора проводят для обеспечения проходимости внутривенной линии перед введением с ^{177}Lu -PSMA-617. ^{177}Lu -PSMA-617 вводили медленно внутривенно через постоянный катетер с последующей промывкой солевым раствором. Время приема необходимо записать. Необходимо измерить общую введенную активность (ГБк). На сегодняшний день пациенты получили 1-6 циклов в рандомизированной группе. На сегодняшний день около 320 пациентов просканированы с помощью Ga- PSMA-визуализирующего конъюгата 4.

С. Группа 2: Только наилучшее поддерживающее лечение/наилучший стандарт лечения (BS/BSOC)

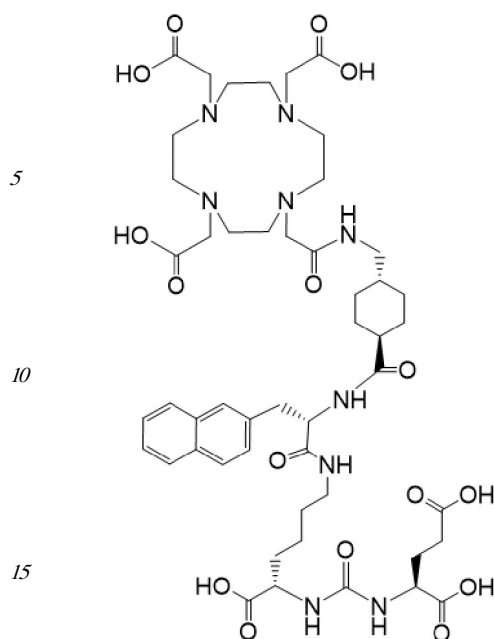
Пациенты, рандомизированные в эту группу, получают наилучшее поддерживающее лечение/наилучший стандарт лечения (BS/BSOC), как определено исследователем.

D. Критерии эффективности:

Общая выживаемость (OS) у пациентов с прогрессирующим PSMA-положительным mCRPC, которые получали соединение 1 в дополнение к наилучшему поддерживающему/стандартному лечению.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака, экспрессирующего PSMA у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1



1,

причем соединение образует комплекс с металлом, где металл представляет собой ^{177}Lu , терапевтически эффективное количество составляет от около 7 ГБк до около 8 ГБк радиоактивности ^{177}Lu , где соединение вводят по схеме один раз каждые 4-8 недель в течение около 4-6 циклов по схеме, и где способ обеспечивает общую дозу радиоактивности ^{177}Lu от около 28 ГБк до около 48 ГБк.

2. Способ по п. 1, где соединение формулы 1 имеет чистоту по меньшей мере около 98%.

3. Способ по п. 1 или 2, где рак представляет собой рак простаты или метастатический устойчивый к кастрации рак простаты.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы 1 вводят в парентеральной лекарственной форме.

5. Способ по п. 4, где парентеральная лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из форм для внутрикожного, подкожного, внутримышечного, внутривенного, интратекального введения.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов где терапевтически эффективное количество составляет около 7,4 ГБк.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий визуализацию экспрессии PSMA при раке.

8. Способ по п. 7, где визуализацию проводят перед этапом введения.

9. Способ по п. 8, где визуализацию выполняют посредством визуализации и при этом визуализация выбрана из группы, состоящей из визуализации SPECT, визуализации PET, ИНС и FISH.

10. Способ по п. 9, где визуализацию выполняют с помощью визуализации SPECT.

11. Способ по любому одному из пп. 1-6, дополнительно включающий определение статуса PSMA пациента по данным визуализации.

12. Способ по п. 11, где визуализация представляет собой визуализацию SPECT.

13. Способ по п. 12, где статус PSMA пациента коррелирует с клиническим благоприятным эффектом для пациента.

14. Способ по п. 13, где клинический благоприятный эффект выбран из группы, состоящей из ингибирования роста опухоли, стабильного заболевания, частичного

ответа и полного ответа.

15. Способ по п. 14, где клинический благоприятный эффект представляет собой стабильное заболевание.

16. Способ по п. 12, где по меньшей мере одно PSMA-положительное поражение указывает на функционально активный PSMA.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, где пациент прошел лечение по меньшей мере одним предшествующим лечением.

18. Способ по п. 17, где по меньшей мере одно предшествующее лечение выбрано из группы, состоящей из системного лечения оси андрогенов, химиотерапевтического агента, хирургии, лучевой терапии, иммунотерапии, фотодинамической терапии, терапии стволовыми клетками и гипертермии.

19. Способ по п. 18, где по меньшей мере одно предшествующее лечение представляет собой системное лечение лекарственными средствами андрогенной оси.

20. Способ по п. 18, где по меньшей мере одно предшествующее лечение выбрано из группы, состоящей из абиратерона, ортеронела, галетерона, севитеронела, апалутамида, энзалутамида и их комбинаций.

21. Способ по п. 17, где по меньшей мере одно предшествующее лечение выбрано из группы, состоящей из палифосфамида, 5-фторурацила, капецитабина, пеметрекседа, цисплатина, карбоплатина, гемцитабина, паклитаксела, винорелбина, эрибулина, доцетаксела, циклофосфамида, доксорубина, регорафениба и их комбинации.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы 1 вводят в сочетании со вторым лечением.

23. Способ по п. 22, где второе лечение является наилучшим поддерживающим лечением.

24. Способ по п. 22, где второе лечение является наилучшим стандартным лечением.

25. Способ по п. 22, где второе лечение является наилучшим поддерживающим/наилучшим стандартом лечения.

26. Способ по п. 22, где второе лечение представляет собой системное лечение андрогенной оси.

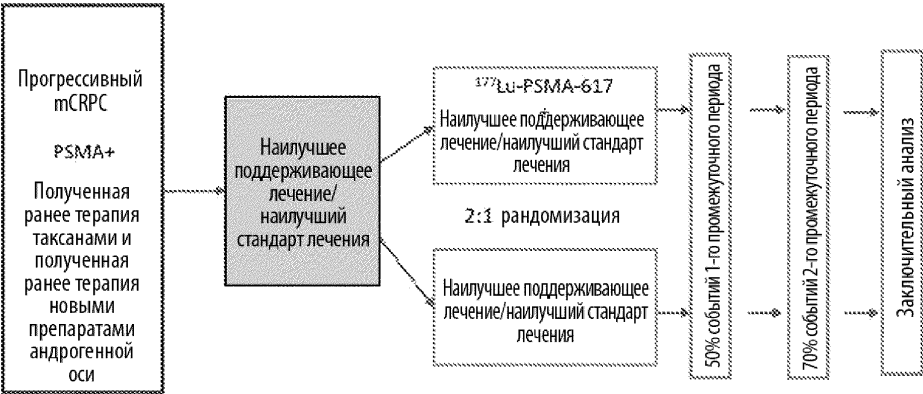
27. Способ по п. 26, где системное лечение андрогенной оси выбрано из группы, состоящей из абиратерона, ортеронела, галетерона, севитеронела, апалутамида, энзалутамида и их комбинаций.

28. Способ по п. 22, где второе лечение представляет собой лучевую терапию.

29. Способ по п. 28, где лучевая терапия представляет собой внешнюю лучевую терапию (EBRT).

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы 1 вводят по схеме один раз в каждые 4 недели, или один раз в каждые 5 недель, или один раз в каждые 6 недель, или один раз в каждые 7 недель, или один раз в каждые 8 недель.

31. Способ по любому одному из пп. 1-29, где соединение формулы 1 вводят по графику один раз каждые 4-6 недель.



Фиг. 1