

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190820 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.29

(51) Int. Cl. A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.09.23

(54) АНТИАНДРОГЕНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРОСТАТЫ

(31) 61/705,900

(72) Изобретатель:

(32) 2012.09.26

Чэнь Исан (US)

(33) US

(62) 201890598; 2013.09.23

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(57) В изобретении описано применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в получении лекарственного средства для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины.

202190820

A1

A1

202190820

АНТИАНДРОГЕНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРОСТАТЫ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка истребует приоритет по патентной заявке США за регистрационным номером 61/705900, заполненной 26 сентября 2012 года, содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки во всех отношениях.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описанные в настоящем документе методы лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты антиандрогенами, включая, среди прочих, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рак простаты является вторым наиболее часто диагностируемым видом рака и второй ведущей причиной смерти от рака у мужчин. Течение рака простаты от постановки диагноза до смерти лучше классифицировать как ряд клинических состояний на основе степени заболевания, гормонального статуса и отсутствия или наличия обнаруживаемых метастазов: локализованное заболевание, повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) после лучевой терапии или хирургического вмешательства без наличия обнаруживаемых метастазов и клинических метастазов без проведения кастрации и в состоянии после кастрации.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из аспектов, описанных в данном документе, метод лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчин включает введение терапевтически эффективного количества антиандрогенов мужчинам с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты. В некоторых вариантах осуществления, неметастатический кастрационно-резистентный рак простаты представляет собой неметастатический кастрационно-резистентный рак простаты с высокой степенью риска. В некоторых вариантах осуществления у мужчин с неметастатическим

кастрационно-резистентным раком простаты с высокой степенью риска, время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) меньше или равно 10 месяцам. В некоторых вариантах осуществления, прием антиандрогенов предоставляет увеличение выживаемости у мужчин без образования метастазов.

В другом аспекте, описанном в данном документе, метод представляет собой способ обеспечения увеличения выживаемости без образования метастазов у мужчин с раком простаты, включающий введение терапевтически эффективного количества антиандрогенов мужчинам с раком простаты. В некоторых вариантах осуществления рак простаты представляет собой неметастатический кастрационно-резистентный рак простаты. В некоторых вариантах осуществления рак простаты представляет собой неметастатический кастрационно-резистентный рак простаты с высокой степенью риска. В некоторых вариантах осуществления у мужчин с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты с высокой степенью риска, время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) меньше или равно 10 месяцам.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой нестероидный антиандроген.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген связывается непосредственно с лиганд-связывающим доменом рецептора андрогена.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения.

В некоторых вариантах осуществления антиандрогеном является 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид; 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (энзалутамид); или 4-[7-(4-циано-3-трифторметилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (RD162).

В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят мужчинам перорально. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят мужчинам в форме таблетки, пиллюли, капсулы, раствора, суспензии или дисперсии. В некоторых вариантах

осуществления антиандроген вводят мужчинам согласно схеме непрерывного ежедневного дозирования.

В некоторых вариантах осуществления антиандрогеном является 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам ежедневно. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе от около 30 мг в сутки до около 480 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе от около 180 мг в сутки до около 480 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе около 30 мг в сутки, около 60 мг в сутки, около 90 мг в сутки, около 120 мг в сутки, около 180 мг в сутки, около 240 мг в сутки, около 300 мг в сутки, около 390 мг в сутки, или около 480 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе около 240 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам согласно схеме непрерывного ежедневного дозирования.

В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, методы лечения дополнительно включают введение агониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). В

некоторых вариантах осуществления агонистом GnRH является леупролид, бузерелин, нафарелин, гистрелин, гoserелин или деслорелин.

В любом из указанных выше аспектов эффективное количество антиандрогенов: (a) систематически вводится мужчинам; и/или (b) вводится перорально мужчинам; и/или (c) вводится внутривенно мужчинам; и/или (d) вводится мужчинам методом инфузии.

В любом из указанных выше аспектов, эффективное количество антиандрогенов вводят (i) один раз в день; или (ii) несколько раз в течение одного дня. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество антиандрогенов вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

В любом из указанных выше аспектов эффективное количество антиандрогенов вводят непрерывно или периодически. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество антиандрогенов вводят непрерывно. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество антиандрогенов вводят ежедневно.

В некоторых вариантах осуществления приведенные в данном документе соединения вводят перорально.

Далее, изобретение включает применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в получении лекарственного средства для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины.

Согласно данному применению, кастрационные уровни тестостерона должны поддерживаться посредством совместного введения лекарственного средства с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или посредством орхиэктомии.

При этом, указанный метастатический кастрационно-резистентный рак простаты представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак простаты с высокой степенью риска.

В одном из вариантов осуществления изобретения, у мужчины с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты с высокой степенью риска, время удвоения простатспецифического

антигена (PSADT) меньше или равно 10 месяцам.

Предпочтительно, данное лекарственное средство должно вводиться мужчине в дозе от около 30 мг в день до около 480 мг в день.

В конкретном варианте осуществления изобретения, лекарственное средство должно вводиться мужчине в дозе около 240 мг в день.

Также, в одном из вариантов осуществления изобретения, кастрационные уровни тестостерона должны поддерживаться посредством орхиэктомии.

Согласно дополнительным вариантам осуществления изобретения, кастрационные уровни тестостерона должны поддерживаться посредством совместного введения лекарственного средства с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH).

Предпочтительно, агонист GnRH представляет собой леупролид, бузерелин, нафарелин, гистрелин, гoserелин или деслорелин.

Далее, изобретение относится к применению 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в получении лекарственного средства для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины, при этом лекарственное средство должно вводиться в количестве 60 мг.

Согласно данному применению, кастрационные уровни тестостерона должны поддерживаться посредством совместного введения лекарственного средства с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или посредством орхиэктомии.

Кроме того, изобретение включает применение соединения 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины, при этом данное соединение предназначено для введения с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или посредством орхиэктомии для поддержания

кастрационных уровней тестостерона.

Согласно указанному применению, нематастатический кастрационно-резистентный рак простаты представляет собой нематастатический кастрационно-резистентный рак простаты с высокой степенью риска.

В одном из вариантов осуществления изобретения, у мужчины с нематастатическим кастрационно-резистентным раком простаты с высокой степенью риска, время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) меньше или равно 10 месяцам.

Предпочтительно, указанное применение предоставляет увеличение выживаемости у мужчин без образования метастазов.

Далее, согласно данному применению, указанное соединение предназначено для введения с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) для поддержания кастрационных уровней тестостерона.

В одном из вариантов осуществления изобретения, соединение предназначено для введения с орхиэктомией для поддержания кастрационных уровней тестостерона.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, агонист GnRH представляет собой леупролид, бузерелин, нафарелин, гистрелин, гoserелин или деслорелин.

Дополнительно, изобретение включает применение соединения 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в количестве 60 мг для лечения нематастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины.

В соответствии с данным применением, указанное соединение предназначено для введения с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или посредством орхиэктомии для поддержания кастрационных уровней тестостерона.

Другие цели, особенности и преимущества методов, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут понятны из представленного ниже подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя они и указывают конкретные варианты осуществления, приведены только в качестве примера, поскольку различные изменения и модификации

в рамках сущности и объема настоящего описания будут очевидны специалистам в данной области из данного подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что определенные элементы настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте разных вариантов осуществления, также могут использоваться в комбинации в одном варианте осуществления. То есть, за исключением очевидно несовместимого или специально исключенного, каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любым другим вариантом (вариантами) и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. В противоположность этому, различные особенности изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой комбинации. Наконец, вариант осуществления может быть описан в рамках серии этапов или части более общей структуры, причем каждый указанный этап также может рассматриваться в качестве независимого варианта осуществления, комбинируемого с другими.

Переходные термины «содержащий», «состоящий в основном из» и «состоящий из» предназначены для обозначения их, как правило, в качестве общепринятых патентных значений; то есть, (i) термин «содержащий», который является синонимом «в том числе», «включая», или «характеризуется» является включающим или неограниченным и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или этапы метода; (ii) «состоящий из» исключает любой элемент, этап, или ингредиент, не указанный в формуле изобретения; и (iii) «состоящий в основном из» ограничивает объем формулы изобретения конкретными материалами или этапами «и теми, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики» заявленного изобретения. Варианты осуществления, описанные в отношении фразы «содержащий» (или его эквивалента), обеспечивают такое же значение, как варианты осуществления, описанные независимо друг от друга в отношении фразы «состоящий в основном из» и «состоящий из».

В случае представления списка, если не указано иное,

следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка, и каждая комбинация из этого списка, является отдельным вариантом осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде «А, В или С» следует интерпретировать как список, включающий варианты осуществления, «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С», или «А, В или С».

Андрогенный рецептор (AR) является членом суперсемейства стероидных и ядерных рецепторов. В данном обширном семействе белков известны лишь пять стероидных рецепторов позвоночных, которые включают андрогенный рецептор, эстрогенный рецептор, прогестероновый рецептор, глюкокортикоидный рецептор и минералокортикоидный рецептор. AR представляет собой растворимый белок, который функционирует как внутриклеточный транскрипционный фактор. Функция AR регулируется связыванием андрогенов, которое инициирует последовательность конформационных изменений рецептора, которые влияют на взаимодействия рецептор-белок и взаимодействия рецептор-ДНК.

AR в основном экспрессируется в тканях-мишенях андрогена, таких как простата, скелетные мышцы, печень и центральная нервная система (ЦНС), с наивысшим уровнем экспрессии, наблюдаемым в предстательной железе, надпочечнике и эпидидимии. AR может активироваться связыванием эндогенных андрогенов, включая тестостерон и 5 α -дигидротестостерон (5 α -DHT).

Андрогенный рецептор (AR), размещенный в Xq11-12, представляет собой ядерный рецептор с массой 110 кДа, который при активации андрогенами опосредует транскрипцию целевых генов, модулирующих рост и дифференцировку эпителиальных клеток простаты. Аналогично другим стероидным рецепторам свободный AR в основном размещен в цитоплазме и связывается с комплексом белков теплового шока (HSP) за счет взаимодействий с лиганд-связывающим доменом. При связывании агониста AR претерпевает последовательность конформационных изменений: белки теплового шока отделяются от AR, и трансформированный AR проходит стадии димеризации, фосфорилирования и транслокации в ядро, которая опосредована сигналом внутриядерной локализации.

Транслоцированный рецептор затем связывается с элементом андрогенного ответа (ARE), который отличается обобщающей типичной последовательностью полусайта из шести нуклеотидов 5'-TGTTCT-3', разделенной тремя случайными нуклеотидами, и размещен в промоторной или энхансерной областях генов-мишеней AR. Рекрутинг других корегуляторов транскрипции (включая коактиваторы и корепрессоры) и механизм транскрипции дополнительно обеспечивают трансактивацию AR-регулируемой экспрессии генов. Все данные способы инициируются лиганд-индуцированными конформационными изменениями в лиганд-связывающем домене.

Сигнал AR имеет большое значение для формирования и сохранения мужских репродуктивных органов, включая простату, поскольку у генетических самцов с потерей функции из-за мутаций AR и генно-инженерных мышей с дефектами AR не развивается простата или рак простаты. Данная зависимость клеток простаты от сигнала AR сохраняется даже после неопластической трансформации. Снижение уровня андрогенов (например, с применением агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH)) продолжает оставаться основой лечения рака простаты. Однако деплеция андрогенов обычно эффективна в течение ограниченного периода времени, и рак простаты вновь обретает способность к развитию, несмотря на низкие уровни андрогенов в системе кровообращения. Кастрационно-резистентный рак простаты (CRPC) является смертельным клиническим проявлением заболевания и почти все пациенты умирают от такого рака простаты. Интересно, что в то время как меньшинство CRPC обходят требования для сигнализации AR, подавляющее большинство CRPC, хотя часто называемый «андроген-независимым раком простаты» или «гормонорезистентным раком простаты», сохраняет свою наследственную зависимость от сигнализации AR.

Рак простаты является второй наиболее распространенной причиной смертности мужчин от рака в США, и приблизительно одному из шести американцев в течение их жизни будет поставлен такой диагноз. Лечение, направленное на уничтожение опухоли, не является успешным у 30% мужчин, у которых развивается рецидив

заболевания, обычно вначале проявляющегося в форме роста уровня в плазме простатспецифического антигена (ПСА) с последующим распространением на удаленные сайты. Учитывая, что раковые клетки простаты зависят от андрогенных рецепторов (AR) для их распространения и выживания, этих мужчин лечат агентами, которые блокируют выработку тестостерона (например, агонистами GnRH), по отдельности или в комбинации с антиандрогенами (например, бикалутамидом), который играет роль антагониста при воздействии на любой остаточный тестостерон на AR. Подход оказывается эффективным, о чем свидетельствует падение ПСА и регрессия видимой опухоли (если присутствует) у некоторых пациентов; однако за этим следует рецидив в форме «кастрационно-резистентного» рака простаты (CRPC), в результате которого погибает большинство пациентов. Недавно проведенные исследования молекулярных основ CRPC продемонстрировали, что CRPC по-прежнему зависит от сигнала AR и что основным механизмом приобретенной резистентности является повышенный уровень белка AR (*Nat. Med*, 2004 г., 10, 33-39). Агенты, мишенью которых является AR, с активностью против кастрационно-чувствительного и кастрационно-резистентного рака простаты имеют большой потенциал как средства лечения данного смертельного заболевания.

Течение рака простаты от постановки диагноза до смерти лучше классифицировать как ряд клинических состояний на основе степени заболевания, гормонального статуса, и отсутствие или наличия обнаруживаемых метастазов: локализованное заболевание, повышение уровня простат-специфического антигена (ПСА) после лучевой терапии или хирургического вмешательства без наличия обнаруживаемых метастазов и клинических метастазов без проведения кастрации и в состоянии после кастрации. Несмотря на то, что проведение операции, лучевой терапии, или сочетание обоих методов лечения может оказать положительный эффект в излечении пациентов с локализованным заболеванием, у значительной части этих пациентов происходит рецидив заболевания, о чем свидетельствует повышение уровня ПСА, что может привести к развитию метастазов, особенно в группе

высокого риска – переход к летальному клиническому проявлению заболевания.

Снижение уровня андрогенов является стандартным методом лечения с предсказуемым результатом: снижение уровня ПСА, период стабильности, в течение которого не происходит распространение опухоли, а затем, повышение уровня ПСА и рецидив в форме кастрационно-резистентного заболевания. Исследования методом молекулярного профилирования кастрационно-резистентного рака простаты обычно показывают экспрессию повышенного уровня андрогенных рецепторов (AR), которая может произойти путем амплификации гена AR или с помощью других механизмов.

Антиандрогены подходят для лечения рака простаты на его ранних стадиях. Однако рак простаты часто развивается в гормон-резистентную форму, при которой заболевание прогрессирует при наличии постоянного разрушения андрогенов или антиандрогенной терапии. Также известны случаи синдрома отмены антиандрогенов после продолжительного лечения антиандрогенами. Синдром отмены антиандрогенов часто наблюдается в клинических условиях и определяется по регрессии опухоли или облегчению симптомов после прекращения антиандрогенной терапии. Такое явление по меньшей мере частично может быть связано с мутациями AR, которые приводят к неселективности рецепторов и способности данных антиандрогенов показывать активность агонистов. Например, гидроксифлутамид и бикалутамид функционируют в качестве агонистов AR в мутантах AR T877A и W741L/W741C соответственно.

В случае клеток рака простаты, которые трансформируются в «кастрационно-резистентные» посредством экспрессии AR, было продемонстрировано, что определенные антиандрогенные соединения, такие как бикалутамид, не обладают смешанным антагонистическим/агонистическим профилем активности (Science, 8 мая, 2009 г.; 324(5928): 787–90). Данная агонистическая активность помогает объяснить клиническое наблюдение, которое называется антиандрогенным синдромом отмены, где у приблизительно 30% мужчин с успешным применением антагонистов

AR отмечается снижение сывороточного ПСА после прекращения терапии (*J Clin Oncol*, 1993 г. **11**(8): стр. 1566-72).

Стадии рака простаты

На ранних стадиях рака простаты рак локализуется в простате. На этих ранних стадиях, лечение, как правило, включает либо хирургическое удаление предстательной железы, либо лучевую терапию простаты, либо только наблюдение без активной интервенционной терапии у некоторых пациентов. На ранних стадиях, когда рак простаты локализован и требует вмешательства, хирургическое вмешательство или лучевая терапия являются методами излечения заболевания путем искоренения раковых клеток. В около 30% случаев эти процедуры оказываются безуспешными, и рак простаты продолжает прогрессировать, как правило, о чем свидетельствует повышение уровня ПСА. У мужчин, у которых рак простаты прогрессировал после проведения данных стратегий раннего лечения, рак простаты называют распространенным или рецидивирующим.

Поскольку раковые клетки простаты зависят от андрогенных рецепторов (AR) для их пролиферации и выживания, мужчин с прогрессирующим раком простаты лечат агентами, которые блокируют выработку тестостерона (например, агонистами GnRH), по отдельности или в комбинации с антиандрогенами (например, бикалутамидом), который играет роль антагониста при воздействии на любой остаточный тестостерон AR. Эти методы лечения понижают уровень тестостерона до кастрационных уровней, которые, как правило, замедляют прогрессирование заболевания в течение некоторого периода времени. Этот подход эффективен, чем свидетельствует снижение ПСА и регрессия видимых опухолей у некоторых пациентов. В конце концов, однако, за этим следует рецидив в форме «кастрационно-резистентного» рака простаты (CRPC), в результате которого погибает большинство пациентов.

Кастрационно-резистентный рак простаты (CRPC) классифицируется как неметастатический или метастатический, в зависимости от того, метастазировал ли рак простаты в другие части тела или нет.

В некоторых вариантах осуществления перед лечением

антиандрогенами второго поколения мужчины с неметастатическим CRPC характеризуются как имеющие следующее:

1. Аденокарцинома предстательной железы, подтвержденная при проведении гистологического или цитологического исследования, без нейроэндокринной дифференцировки или мелкоклеточных особенностей, с высоким риском развития метастазов.

2. Кастрационно-резистентный рак простаты, продемонстрированный в ходе непрерывной антиандрогенной терапии (ADT) /после орхэктомии. Например, определяется как 3 последовательных повышения уровня ПСА в 1 неделю, в результате два повышения на 50% от нижнего уровня последнего значения ПСА >2 нг/мл.

3. Поддержание кастрационного уровня тестостерона (50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель рандомизации и на протяжении всего исследования.

4. Отсутствие отдаленных метастазов по результатам сканирования костей, КТ или МРТ-сканирования.

Антиандрогены

В настоящем документе термин «антиандрогенный» относится к группе соединений-антагонистов рецептора гормона, которые способны предотвращать или ингибировать биологические воздействия андрогенов в нормально чувствительных тканях организма. В некоторых вариантах осуществления антиандроген является маленькой молекулой. В некоторых вариантах осуществления, антиандроген является антагонистом AR. В некоторых вариантах осуществления, антиандроген является полным антагонистом AR. В некоторых вариантах осуществления, антиандроген является антиандрогеном первого поколения. В некоторых вариантах осуществления, антиандроген является антиандрогеном второго поколения.

В настоящем документе термины «антагонист AR» и «ингибитор AR» применяются как взаимозаменяемые в настоящем документе и относятся к агенту, который ингибирует или снижает по меньшей мере один тип активности полипептида AR. Примеры типов активности полипептида AR включают, без ограничений, связывание

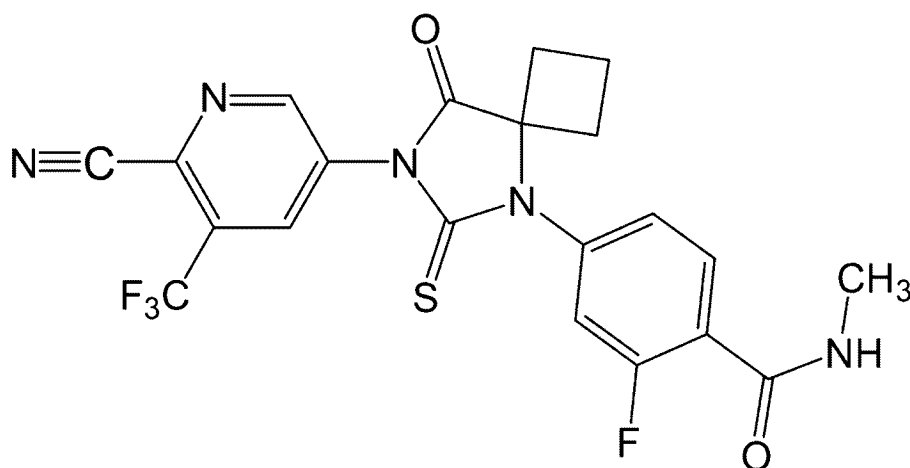
с коактиватором, связывание с ДНК, связывание с лигандом или ядерную транслокацию.

В настоящем документе термин «полный антагонист» относится к антагонисту, который в эффективной концентрации по существу полностью ингибирует активность полипептида AR. В настоящем документе термин «частичный антагонист» относится к антагонисту, который способен частично ингибировать активность полипептида AR, но который даже в наивысшей концентрации не является полным антагонистом. Под термином «по существу полностью» понимается ингибирование активности полипептида AR по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или более.

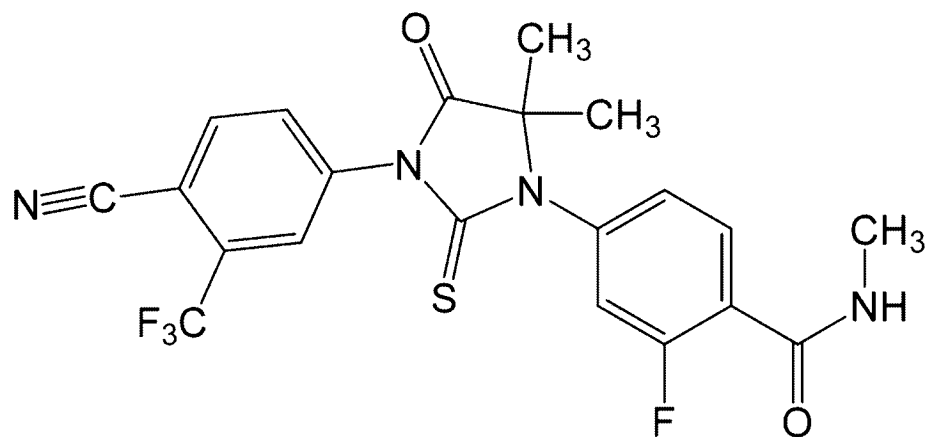
В настоящем документе термин «антиандроген первого поколения» относится к агенту, который проявляет антагонистическую активность полипептида AR дикого типа. Однако антиандрогены первого поколения отличаются от антиандрогенов второго поколения тем, что антиандрогены первого поколения могут потенциально выступать в качестве агонистов кастрационно-резистентного рака простаты (CRPC). Примеры антиандрогенов первого поколения, включают, среди прочих, флутамид, нилутамид и бикалутамид.

В настоящем документе термин «антиандроген второго поколения» относится к агенту, который проявляет антагонистическую активность полипептида AR дикого типа. Антиандрогены второго поколения отличаются от антиандрогенов первого поколения тем, что антиандрогены второго поколения действуют как полные антагонисты в клетках, экспрессирующих повышенные уровни AR, в таких как, например, клетки кастрационно-резистентного рака простаты (CRPC). Примеры антиандрогенов второго поколения включают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (также известный как ARN-509; Регистрационный номер CAS 956104-40-8);

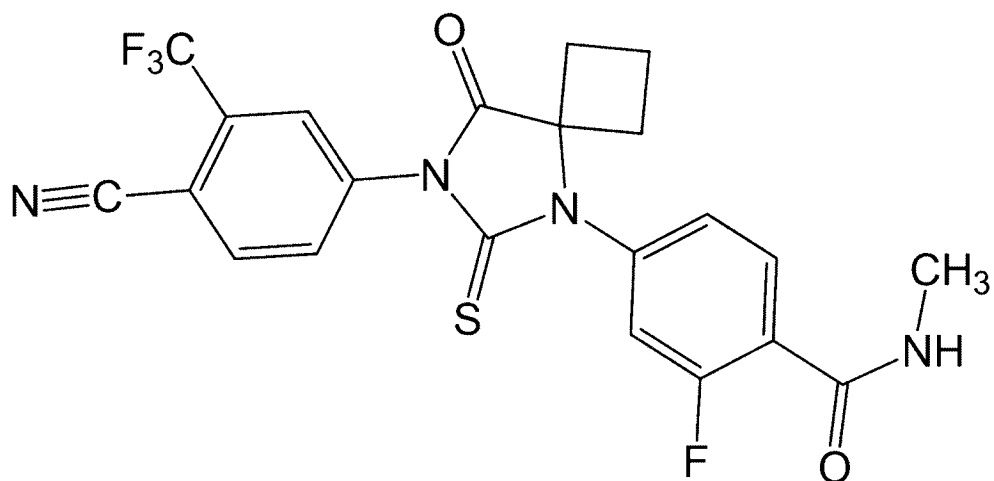
4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (также известный, как MDV3100 или энзалутамид; Регистрационный номер CAS: 915087-33-1) и 4-[7-(4-циано-3-трифторметилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (RD162; Регистрационный номер CAS 915087-27-3). В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения связывается с полипептидом AR на сайте связывания лиганда полипептида AR или рядом с ним.



4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (ARN-509)



4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (энзалутамид)



4-[7-(4-циано-3-трифторметилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (RD162).

В некоторых вариантах осуществления, антиандроген, предусмотренный в описанных здесь методах, ингибирует ядерную транслокацию AR, связывание ДНК с элементами андрогенного ответа и рекрутинг коактиваторов. В некоторых вариантах осуществления, антиандроген, предусмотренный в способах, описанных в данном документе, не проявляет агонистическую активность в раковых клетках простаты со сверхэкспрессией AR.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой антиандроген второго поколения, который связывается непосредственно с лиганд-связывающим доменом AR, нарушая ядерную транслокацию, связывание AR с ДНК и модуляцию гена-мишени AR, таким образом, ингибируя рост опухоли и способствуя апоптозу. 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид связывает AR с большей аффинностью, чем бикалутамид, и вызывает частичную или полную регрессию опухоли в ксенографтных моделях некастрационного гормон-чувствительного и бикалутамид-резистентного рака простаты человека (Clegg et al. Cancer Res March 15, 2012 72; 1494). У 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида недостаточно

частичной агонистической активности, замеченной у бикалутамида в контексте сверхэкспрессии AR.

В данном документе раскрывается применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчин.

Также в данном документе описывается применение антиандрогена второго поколения в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчин.

В ходе клинического исследования 2-й фазы, в котором принимали участие мужчины с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты, пероральный прием 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в дозе 240 мг согласно схеме постоянного ежедневного дозирования привел к понижению уровня ПСА на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным значением на 12-й неделе (т.е. около 3 месяцев) у части пациентов. На 3-м месяце, ПСА50 (т.е. снижение уровня ПСА на $\geq 50\%$ от исходных значений) и ПСА90 (т.е. снижение уровня ПСА на $\geq 90\%$ от исходных значений) наблюдались у 91% и 38% мужчин, принимающих 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально в дозе 240 мг согласно схеме постоянного ежедневного дозирования, соответственно. На 6-м месяце, ПСА50 и ПСА90 наблюдались у 91% и 55% мужчин, принимающих 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально в дозе 240 мг согласно схеме постоянного ежедневного дозирования, соответственно.

Некоторая терминология

В данной спецификации словам придается их обычное значение, понятное специалистам в данной области техники. Тем не менее, во избежание неправильного понимания, значения некоторых терминов будут отдельно определены или уточнены.

При применении в настоящем документе термин «рак» относится к аномальному росту клеток, которые склонны к

неконтролируемой пролиферации, а в некоторых случаях – к метастазированию (распространению).

Термин «рак простаты» в данном документе относится к гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциноме простаты.

Термин «NM-CRPC» в данном документе относится к неметастатическому кастрационно-резистентному раку простаты. В некоторых вариантах осуществления, NM-CRPC оценивается при помощи сканирования костей и компьютерной томографии (КТ) или сканирований посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Термин «NM-CRPC с высокой степенью риска» в данном документе относится к вероятности развития метастазов у мужчины с NM-CRPC. В некоторых вариантах осуществления, высокий риск развития метастазов определяется как время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) ≤ 20 месяцев, ≤ 19 месяцев, ≤ 18 месяцев, ≤ 17 месяцев, ≤ 16 месяцев, ≤ 15 месяцев, ≤ 14 месяцев, ≤ 13 месяцев, ≤ 12 месяцев, или ≤ 11 месяцев, ≤ 10 месяцев, ≤ 9 месяцев, ≤ 8 месяцев, ≤ 7 месяцев, ≤ 6 месяцев, ≤ 5 месяцев, ≤ 4 месяцев, ≤ 3 месяцев, ≤ 2 месяцев, или ≤ 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления, высокий риск развития метастазов определяется как время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) ≤ 10 месяцев.

Термины «сопутствующее введение» или тому подобное в данном документе означают введение выбранных лекарственных препаратов одному пациенту и предназначены для включения схемы лечения, в которых препараты вводят одним и тем же или разными путями введения или в то же или разное время.

При применении в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого антиандрогена, которое будет обеспечивать некоторое ослабление одного или более симптомов заболевания или состояния, в отношении которых проводится лечение. Результатом может быть уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, или же любое другое желательное изменение в биологической системе. Например, эффективное количество антиандрогенов – это

количество антиандрогенов, которое после введения в течение 3 месяцев мужчине с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты обеспечивает ПСА50 или ПСА90 или показывает надежную (например, $\geq 90\%$) блокаду AR (например, на FDHT-PET). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество антиандрогенов – это количество антиандрогенов, которое после введения в течение 6 месяцев мужчине с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты обеспечивает ПСА50 или ПСА90. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят по схеме непрерывного ежедневного дозирования. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае определяется с использованием таких методик, как исследование с увеличением дозы.

Термин «FDHT-PET» относится к ^{18}F - $^{16}\beta$ -фтор- 5α -дигидротестостеронной позитронно-эмиссионной томографии и представляет собой метод на основе дигидротестостерона, который использует трассировщик и который позволяет проводить визуальную оценку связывания лиганда с рецептором андрогена у пациента. Он может использоваться для оценки фармакодинамики терапии, направленной на андрогенные рецепторы

Термин «схема непрерывного ежедневного дозирования» относится к ежедневному введению антиандрогенов без каких-либо пропусков приема лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления схема непрерывного ежедневного дозирования включает ежедневное введение антиандрогенов примерно в одинаковое время каждый день.

При применении в настоящем документе термины «лечить», «назначать лечение» или «лечение» включают в себя ослабление, смягчение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, профилактику дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, облегчение течения заболевания или состояния, регрессию заболевания или состояния, облегчение общего самочувствия, вызванного заболеванием или состоянием, или же устранение симптомов

заболевания или состояния в рамках профилактики и/или терапии. В некоторых вариантах осуществления, в контексте введение антиандрогенов мужчинам с NM-CRPC, лечение включает один любой из или сочетание перечисленных вариантов: обеспечение ПСА50 или ПСА90 у мужчин с NM-CRPC по сравнению с плацебо в течение 3 месяцев; обеспечение ПСА50 или ПСА90 у мужчин с NM-CRPC по сравнению с плацебо в течение 6 месяцев; демонстрация превосходства в выживаемости без образования метастазов (MFS) у мужчин с NM-CRPC по сравнению с плацебо (то есть, отсутствие введения антиандрогена второго поколения); увеличение общей выживаемости (OS) у мужчин с NM-CRPC по сравнению с плацебо; увеличение продолжительности времени до развития метастазов (TTM) у мужчин с NM-CRPC по сравнению с плацебо; увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) у мужчин с NM-CRPC по сравнению с плацебо; увеличение времени до прогрессирования ПСА (TTPP) у мужчин с NM-CRPC по сравнению с плацебо; повышение качества жизни, связанное с состоянием здоровья, и специфических симптомов для рака простаты у мужчин с NM-CRPC по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, NM-CRPC представляет собой NM-CRPC с высоким риском.

Термин «выживаемость без образования метастазов» или «MFS» относится к проценту пациентов, принимающих участие в исследовании, которые выжили без распространения рака в течение определенного периода времени или наступления смерти. MFS обычно представляется в виде времени от начала лечения в исследовании. MFS регистрируется для отдельного пациента или популяции исследования. В контексте лечения NM-CRPC антиандрогеном, увеличение выживаемости без образования метастазов является дополнительным временем, в течение которого наблюдается отсутствие распространения рака или наступления смерти, в зависимости от того что наступит раньше, по сравнению с лечением плацебо. В некоторых вариантах осуществления увеличение выживаемости без образования метастазов составляет около 1 месяца, около 2 месяцев, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев,

около 7 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев, около 14 месяцев, около 15 месяцев, около 16 месяцев, около 17 месяцев, около 18 месяцев, около 19 месяцев, около 20 месяцев, или больше, чем 20 месяцев.

Термин «плацебо» в данном документе означает введение фармацевтической композиции, которая не включает в себя антиандрогены второго поколения. В контексте лечения NM-CRPC, мужчинам, которым вводят антиандрогены или плацебо, нужно будет продолжать поддерживать кастрационный уровень тестостерона посредством либо сопутствующей терапии агонистами/антагонистами GnRH, либо орхиэктомии.

Способы введения

Подходящие способы введения антиандрогенов включают, среди прочих, пероральное или парентеральное введение (например, внутривенное, подкожное, внутримышечное). Антиандрогены вводят в виде дисперсии, раствора, суспензии, таблетки, капсулы или пилюли. Все формы выпуска для перорального введения представлены в дозах, подходящих для такого введения. Сводная информация по описанным в настоящем документе фармацевтическим композициям приведена, например, в публикациях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995 г.); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 г.; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 г.; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ путем ссылки для настоящего описания.

Терапевтически эффективное количество андрогенов может изменяться в широких пределах в зависимости от степени тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья пациента, эффективности применяемого андрогена и других факторов.

При применении в настоящем документе термин «приемлемый» в

отношении состава, композиции или компонента означает отсутствие стабильного неблагоприятного воздействия на общее состояние здоровья получающего лечение мужчины.

Способы дозирования и схемы лечения

В одном аспекте антиандроген второго поколения вводят ежедневно мужчинам с NM-CRPC. В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения вводят перорально мужчинам с NM-CRPC. В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения вводят мужчинам с NM-CRPC один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения вводят мужчинам с NM-CRPC два раза в день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения вводят мужчинам с NM-CRPC три раза в день.

В общем, дозы антиандрогена второго поколения, используемого для лечения NM-CRPC у взрослых мужчин, как правило, применяют в диапазоне от 10 мг до 1000 мг в день. В одном варианте осуществления желательную дозу удобно применять в виде одной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие промежутки времени, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения удобно применять в виде разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения удобно применять в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления антиандрогеном второго поколения является 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам ежедневно. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам

перорально. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе от около 30 мг в день до около 960 мг в день. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе от около 30 мг в день до около 480 мг в день. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе от около 180 мг в день до около 480 мг в день. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе около 30 мг в день, около 60 мг в день, около 90 мг в день, около 120 мг в день, около 180 мг в день, около 240 мг в день, около 300 мг в день, около 390 мг в день, около 480 мг в день, около 600 мг в день, около 780 мг в день, или около 960 мг в день. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе около 240 мг в день. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально по схеме непрерывного ежедневного дозирования.

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально мужчинам с NM-CRPC в дозе около 240 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу более чем 240 мг в день 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят мужчинам с NM-CRPC. В некоторых вариантах осуществления определенное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-

ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления определенное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально мужчинам с NM-CRPC в дозе около 160 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу более чем 160 мг в день 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамида вводят перорально мужчинам с NM-CRPC.

В некоторых вариантах осуществления, где улучшение состояния NM-CRPC у мужчин не наблюдается, дозу антиандрогена второго поколения увеличивают. В некоторых вариантах осуществления схему дозирования один раз в день меняют на схему дозирования два раза в день. В некоторых вариантах осуществления применяют схему дозирования три раза в день для увеличения количества вводимого антиандрогена второго поколения.

В некоторых вариантах осуществления количество антиандрогена второго поколения, которое вводится мужчинам с NM-CRPC, варьируется в зависимости от таких факторов, как, среди прочего, в частности, антиандроген второго поколения, состояние и тяжесть NM-CRPC, а также индивидуальных данных мужчины (например, веса).

Следующий список вариантов осуществления предназначен для того, чтобы дополнить, а не вытеснить или заменить предыдущие описания.

Вариант осуществления 1. Способ лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчин, включающий введение терапевтически эффективного количества антиандрогена мужчинам с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты

Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, причем нематастатический кастрационно-резистентный рак простаты представляет собой нематастатический кастрационно-резистентный рак простаты с высокой степенью риска.

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, причем время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) у мужчин с нематастатическим кастрационно-резистентным раком простаты с высокой степенью риска менее или равно 10 месяцам.

Вариант осуществления 4. Способ по одному из вариантов осуществления с 1 по 3, причем введение антиандрогена предоставляет увеличение выживаемости у мужчин без образования метастазов.

Вариант осуществления 5. Способ увеличения выживаемости без образования метастазов у мужчин с раком простаты, включающий введение терапевтически эффективного количества антиандрогенов мужчинам с раком простаты.

Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 5, причем рак простаты представляет собой нематастатический кастрационно-резистентный рак простаты.

Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 5, причем рак простаты представляет собой нематастатический кастрационно-резистентный рак простаты с высокой степенью риска.

Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 7, причем время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) у мужчин с нематастатическим кастрационно-резистентным раком простаты с высокой степенью риска менее или равно 10 месяцам.

Вариант осуществления 9. Способ по любому из вариантов осуществления с 1 по 8, причем антиандрогеном является нестероидный антиандроген.

Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления с 1 по 9, причем антиандроген связывается непосредственно с лиганд-связывающим доменом андрогенных рецепторов.

Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления с 1 по 10, причем антиандроген является

антиандрогеном второго поколения.

Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления с 1 по 11, причем антиандрогеном является 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид; 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (энзалутамид); или 4-[7-(4-циано-3-трифторметилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (RD162).

Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления с 1 по 12, причем антиандрогеном является 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид.

Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 13, причем 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам ежедневно.

Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 13 или 14, причем 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально.

Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления с 13 по 15, причем 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе от около 30 мг в день до около 480 мг в день.

Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления с 13 по 15, причем 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе от около 180 мг в день до около 480 мг в день.

Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления с 13 по 15, причем 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам

перорально в дозе около 30 мг в день, около 60 мг в день, около 90 мг в день, около 120 мг в день, около 180 мг в день, около 240 мг в день, около 300 мг в день, около 390 мг в день, или около 480 мг в день.

Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления с 13 по 15, причем 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально в дозе около 240 мг в день.

Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления с 13 по 19, причем 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят мужчинам перорально по схеме непрерывного ежедневного дозирования.

ПРИМЕРЫ

Данные примеры представлены исключительно в целях иллюстрации и не ограничивают объем формулы настоящего изобретения, представленной в настоящем документе.

Пример 1: Клиническое исследование 3-й фазы применения 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида у мужчин с нематастатическим кастрационно-резистентным раком простаты (NM-CRPC)

Это рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, клиническое исследование 3-й фазы по оценке эффективности и безопасности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида (группа лечения А) в сравнении с плацебо (группа лечения В) у мужчин с NM-CRPC с высокой степенью риска, определенного как время удвоения ПСА (PSADT) ≤ 10 месяцам. Все мужчины, принимающие участие в клиническом исследовании должны поддерживать кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/дл [$1,72$ нмоль/л]) путем непрерывного введения агониста или антагониста GnRH, или орхиэктомии.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид будут

вводить перорально по схеме непрерывного ежедневного дозирования с начальной дозой 240 мг в день в группе лечения А. Соответствующее плацебо будут вводить перорально по схеме непрерывного ежедневного дозирования с начальной дозой 240 мг в день в группе лечения В.

Будет проведено последующее наблюдение пациентов для оценки безопасности и эффективности в соответствии с графиком оценок и будут продолжать принимать лечение согласно исследованию до возникновения документально зарегистрированного прогрессирования заболевания (развитие метастазов, определенное слепым независимым центральным обзором) или неприемлемой токсичности.

Будет проведено последующее наблюдение пациентов, досрочно прекративших лечение из-за прогрессирования заболевания, на оценку выживания и последующий прием противоопухолевых препаратов каждые 4 месяца до смерти, потери наблюдения, или отзыва согласия, в зависимости от того, что наступит раньше.

Пациенты, прекратившие лечение до прогрессирования заболевания по-прежнему будут проходить оценивание заболевания по расписанию до прогрессирования заболевания, начала последующей противоопухолевой терапии при отсутствии зарегистрированного прогрессирования заболевания, отзыва согласия, потери наблюдения, или до смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Первичной конечной точкой является выживание без образования метастазов (MFS).

Вторичные конечные точки включают общую выживаемость (OS); время до образования метастазов (TТМ); выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS); качество жизни, связанное с состоянием здоровья, и специфические симптомы для рака простаты; тип, частота, тяжесть, сроки, серьезность, и родство неблагоприятных событий и отклонений лабораторных показателей от нормы; параметры фармакокинетики.

ЦЕЛЕВАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Критерии включения

1. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома простаты без нейроэндокринной дифференцировки или мелкоклеточных особенностей, с высоким риском развития метастазов, определенным как PSADT ≤ 10 месяцам.

2. Кастрационно-резистентный рак простаты, продемонстрированный в ходе непрерывной антиандрогенной терапии (ADT)/после орхэктомии, определенный как 3 последовательных повышения уровня ПСА, через 1 неделю, в результате два повышения на 50% от нижнего уровня последнего значения ПСА > 2 нг/мл.

3. Поддержание кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл [$1,72$ нмоль/л]) в течение 4 недель рандомизации и на протяжении всего исследования.

4. Пациенты, которые в настоящее время получают профилактическое лечение потери костной ткани щадящими костную ткань препаратами (например, бисфосфонаты, деносумаб [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недели до рандомизации.

5. Пациенты, которые получали антиандрогены первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первоначальной комбинированной антиандрогенной или в качестве гормональной терапии второй линии, должны показать постоянное прогрессирование заболевания (ПСА) от антиандрогенов, по крайней мере, за 4 недели до рандомизации.

6. По меньшей мере 4 недели должно пройти после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглютетамида), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, по адъювантной/неоадъювантной схеме (например, клиническое испытание).

7. По меньшей мере 4 недели должно пройти после проведения серьезной операции или лучевой терапии до рандомизации.

8. Возраст ≥ 18 лет.

9. Общее состояние 0 или 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

10. Разрешение всех острых токсических эффектов предшествующей терапии или хирургического вмешательства до оценки ≤ 1 или базовых значений до рандомизации.

11. Адекватное функционирование органов, как определено по следующим критериям:

- Аспартаттрансаминаза сыворотки (AST; глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза сыворотки [SGOT]) и аланинаминотрансфераза сыворотки (ALT; глутаминовая пировиноградная трансаминаза сыворотки [SGPT]) $\leq$ в 2,5 раза выше границы нормальных значений (ULN)

- Общий билирубин сыворотки $\leq$ в 1,5 раза ULN

- Креатинин сыворотки $\leq$ в 2 раза ULN

- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1500/\text{мкл}$

- Тромбоциты $\geq 100000/\text{мкл}$

- Гемоглобин $\geq 9,0$ г/дл

- Введение факторов роста или переливания крови будет запрещено в течение 4 недель до проведения гематологических лабораторных исследований, необходимых для подтверждения соответствия требованиям.

12. Подписанное и датированное информированное согласие о том, что пациент (или его законный представитель) был проинформирован обо всех соответствующих аспектах исследования до рандомизации.

13. Готовность и способность выполнять запланированные визиты, планы лечения, проходить лабораторные и рентгенологические оценки, и другие процедуры в рамках исследования, включая способность глотать большие капсулы, заполнение анкеты о результатах и в долгосрочные визиты последующего наблюдения в рамках выживаемости.

Критерии исключения

1. Наличие отдаленных метастазов, в том числе вовлечение ЦНС, позвоночника или мозговых оболочек. **Исключение:** тазовые лимфатические узлы < 2 см по короткой оси (N1), расположенные ниже подвздошной бифуркации, могут допускаться.

2. Симптоматическое локально-региональное заболевание,

требующее медицинского вмешательства, например, умеренная или тяжелая обструкция мочевыводящих путей или гидронефроз из-за первичной опухоли (например, опухолевая обструкция треугольника мочевого пузыря).

3. Предварительное лечение антиандрогенами второго поколения (например, энзалутамидом).

4. Предварительное лечение ингибиторами CYP17 (например, абиратероном ацетат, ортеронелем, гелатероном, кетоконазолом).

5. Предварительное лечение радиофармацевтическими агентами (например, стронций-89), иммунотерапия (например, sipuleucel-T) или любым другим исследуемым агентом для лечения NM-CRPC.

6. Предварительная химиотерапия, за исключением случаев, когда проводят адъювантную/неоадъювантную терапию.

7. Наличие в анамнезе эпилептических припадков или состояния, которые могут показывать предрасположение к эпилептическим припадкам (например, инсульт в течение 1 года до рандомизации, артериовенозная мальформация мозга, шваннома, менингиома, или другие доброкачественные заболевания ЦНС или мозговых оболочек, которые требуют лечения с хирургическим вмешательством или применения лучевой терапии).

8. Сопутствующая терапия с любым из следующих средств (все должны быть прекращены или замещены, по меньшей мере за 4 недели до рандомизации) :

- Лекарственные препараты, известные действием по снижению судорожного порога

- Растительные и нерастительные продукты, которые могут снизить уровень ПСА (то есть, пальметто, гранатовый сок)

- Систематический прием (пероральный/внутривенный/внутримышечный) кортикостероидов. Краткосрочное применение (≤ 4 недели) кортикостероидов в течение исследования допускается, если есть клинические показания, но оно должно быть прекращено, как только возможно

- Любое другое экспериментальное лечение в ходе другого клинического исследования.

9. Наличие в анамнезе данных или доказательства наличия

какого-либо из следующих состояний:

- Любое ранее перенесенное злокачественное заболевание (кроме адекватно леченного базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, поверхностного рака мочевого пузыря, или любого другого рака *in situ* в настоящее время в состоянии полной ремиссии) в течение 5 лет до рандомизации
- Тяжелая/нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, симптоматическая застойная сердечная недостаточность, артериальная или венозная тромбоэмболия (например, легочная эмболия, нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторные ишемические атаки), или клинически значимые желудочковые аритмии в течение 6 месяцев до рандомизации
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (≥ 21 кПа (160 мм рт.ст.) систолическое артериальное давление и/или диастолическое артериальное давление ≥ 13 кПа (100 мм рт.ст.))
- Желудочно-кишечные расстройства, влияющие на абсорбцию
- Активная инфекция, такая как вирус иммунодефицита человека (HIV)
- Любое другое состояние, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента выполнять условия проведения процедур в ходе исследования.

РАСПИСАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНОК

План проведения оценок безопасности

Пациенты будут оцениваться на наличие неблагоприятных событий при ежемесячном посещении клиники в течение проведения исследования. Нежелательные явления будут оцениваться по шкале Общей терминологии критериев нежелательных явлений национального института рака (CTCAE), версия 4.0. Нежелательные явления будут оцениваться исследователем как связанные или несвязанные с исследуемым препаратом. Прерывание введения дозы и/или снижение дозы до следующей дозы более низкого уровня будет разрешено в случае необходимости, при условии, что критерии досрочного прекращения участия в исследовании не были выполнены (например, документально зарегистрированное прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность, как,

например, судороги).

Независимый комитет по мониторингу данных (DMC) будет проводить мониторинг безопасности пациентов, посредством визитов, по меньшей мере два раза в год, чтобы определить общую безопасность и пользу: оценка риска. Периодическое ежеквартальное рассмотрение данных о нежелательных явлениях будет также осуществляться назначенными членами первичной исследовательской группы спонсора и будет проводиться вслепую относительно проводимого лечения в комбинации с неблагоприятным явлениями из обеих групп лечения. Любые вопросы безопасности, указанные основной исследовательской группой будут оперативно докладываться DMC, в соответствии с уставом DMC.

Специалисты в данной области должны понимать, что многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения возможны в свете этих учений, и все такие изменения рассматриваются как предусмотренные настоящим документом. Например, в дополнение к описанным здесь вариантам осуществления, настоящее изобретение предусматривает и истребует изобретения, возникшие в результате комбинации особенностей изобретения, приведенных в данном описании и цитируемых ссылок известного уровня техники, которые дополняют особенности настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что любой описанный материал, особенности, или изделие может быть использовано в сочетании с любым другим материалом, особенностью, или изделием, и такие комбинации рассматриваются в рамках настоящего изобретения.

Раскрытие каждого патента, патентной заявки и публикации цитируемой или описанной в этом документе включены в данный документ путем ссылки полностью, для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в получении лекарственного средства для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины.

2. Применение по п. 1, где кастрационные уровни тестостерона должны поддерживаться посредством совместного введения лекарственного средства с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или посредством орхиэктомии.

3. Применение по п. 1 или 2, где метастатический кастрационно-резистентный рак простаты представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак простаты с высокой степенью риска.

4. Применение по п. 3, где у мужчины с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты с высокой степенью риска, время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) меньше или равно 10 месяцам.

5. Применение по п. 1 или 2, где лекарственное средство должно вводиться мужчине в дозе от около 30 мг в день до около 480 мг в день.

6. Применение по п. 1 или 2, где лекарственное средство должно вводиться мужчине в дозе около 240 мг в день.

7. Применение по п. 1 или 2, где кастрационные уровни тестостерона должны поддерживаться посредством орхиэктомии.

8. Применение по п. 1 или 2, где кастрационные уровни тестостерона должны поддерживаться посредством совместного введения лекарственного средства с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH).

9. Применение по п. 8, в котором агонист GnRH представляет собой леупролид, бузерелин, нафарелин, гистрелин, госерелин или деслорелин.

10. Применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в получении лекарственного средства для лечения

неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины, при этом лекарственное средство должно вводиться в количестве 60 мг.

11. Применение по п. 10, где кастрационные уровни тестостерона должны поддерживаться посредством совместного введения лекарственного средства с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или посредством орхиэктомии.

12. Применение соединения 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины, при этом данное соединение предназначено для введения с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или посредством орхиэктомии для поддержания кастрационных уровней тестостерона.

13. Применение по п. 12, где неметастатический кастрационно-резистентный рак простаты представляет собой неметастатический кастрационно-резистентный рак простаты с высокой степенью риска.

14. Применение по п. 13, где у мужчины с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты с высокой степенью риска, время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) меньше или равно 10 месяцам.

15. Применение по п. 12, где указанное применение предоставляет увеличение выживаемости у мужчин без образования метастазов.

16. Применение по п. 12, где соединение предназначено для введения с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) для поддержания кастрационных уровней тестостерона.

17. Применение по п. 12, где соединение предназначено для введения с орхиэктомией для поддержания кастрационных уровней тестостерона.

18. Применение по п. 12, в котором агонист GnRH представляет собой леупролид, бузерелин, нафарелин, гистрелин,

госерелин или деслорелин.

19. Применение соединения 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в количестве 60 мг для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака простаты у мужчины.

20. Применение по п. 19, где указанное соединение предназначено для введения с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или посредством орхиэктомии для поддержания кастрационных уровней тестостерона.

По доверенности

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202190820

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/4439, A61P 35/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, USPTO, elibrary.ru, Embase, PubMed, Google, Яндекс

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y	SMITH M et al. ARN-509 in men with high risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer. ANNALS OF ONCOLOGY; ABSTRACT BOOK OF THE 37TH ESMO CONGRESS, KLUWER, DORDRECHT, NL; VIENNA, AUSTRIA, Vol. 23, № Suppl. 9, 2012-09-17, page 303 DOI: 10.1200/jco.2013.31.6_suppl.7 Journal реферат Y весь документ	1, 3-7, 10, 19 1-20
Y	KLIMENT J. Re: Salvage Therapy With Bicalutamide 150 mg in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. EUROPEAN UROLOGY, Vol. 59, № 6, 2011-06, pages 1066-1067 DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.042 PlumX Metrics реферат	1- 20
Y	HEATH E. et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3 1-Diindolylmethane) castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. AMERICAN JOURNAL OF TRANSLATIONAL RESEARCH, Vol. 2, № 4, 2010, pages 402-411, реферат, фиг. 2	2, 8, 11, 12, 16, 20
Y	CLEGG N. et al. ARN-509: A Novel Antiandrogen for Prostate Cancer Treatment. CANCER RESEARCH, Vol. 72, № 6, 2012-03, pages 1494-1503 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3948 реферат	7, 17
Y	Лейпрорелин (Leuprorelinum) 2007-12-28 г[онлайн] [найденно 2021-09-03] Найдено в <https://www.rlsnet.ru > mnn_index_id_1769> раздел «Фармакология»	9, 18

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

«P» - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

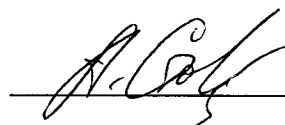
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **01/09/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан