

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293199 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.13

(22) Дата подачи заявки
2021.05.07

(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ
АБИРАТЕРОНА АЦЕТАТА И НИРАПАРИБА

(31) 20173749.1; 63/142,919; 63/174,282
(32) 2020.05.08; 2021.01.28; 2021.04.13
(33) EP; US; US
(86) PCT/EP2021/062180
(87) WO 2021/224467 2021.11.11
(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Квинтен Томас Роналд А, Делат
Юрбен Альфонс К, Хейнс Филип
Эрна Х, Маркоцци Татьяна, Бертелс
Джони, Лейтен Катрин, Тамбвекар
Каустубх Рамеш (BE), Лопес-Гитлиц
Анджела (US), Хартман Кок Паул Й А
(BE)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к комбинации абиратерона ацетата и нирапариба, комбинациям свободных и фиксированных доз абиратерона ацетата и нирапариба, а также к способам лечения рака предстательной железы с помощью указанных комбинаций.

A1

202293199

202293199

A1

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ АБИРАТЕРОНА АЦЕТАТА И НИРАПАРИБА

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к комбинациям противораковых лекарственных средств, способам лечения рака предстательной железы с помощью указанных комбинаций и фармацевтическим составам, содержащим указанные комбинации.

10 ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рак предстательной железы является наиболее распространенным некожным злокачественным новообразованием у мужчин и второй ведущей причиной смерти мужчин от рака в западном мире.

15 Рак предстательной железы возникает в результате неконтролируемого роста аномальных клеток в предстательной железе. После появления опухоли, являющейся раком предстательной железы, андрогены, такие как тестостерон, содействуют росту рака предстательной железы. На своих ранних стадиях локализованный рак предстательной железы зачастую излечим с помощью местной терапии, включая, например, хирургическое удаление предстательной железы и лучевую терапию.

20 Однако, когда местная терапия не приводит к излечению рака предстательной железы, как это происходит у почти трети мужчин, заболевание прогрессирует в неизлечимое метастатическое заболевание (т. е. заболевание, при котором рак распространяется из одной части организма в другие части).

Современные терапевтические возможности для мужчин с метастатическим

25 кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC), которые увеличивают выживаемость и ограничивают прогрессирование, включают химиотерапию на основе таксанов и нацеленные на андрогеновые рецепторы средства, такие как апалутамид (ERLEADA®) и энзалутамид (XTANDI®).

Химиотерапия на основе платины была протестирована в ряде клинических

30 исследований у пациентов с не отобраным на молекулярном уровне раком предстательной железы с ограниченными результатами и значительной токсичностью. Совсем недавно для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы была одобрена схема абиратерона ацетат (ZYTIGA®) вместе с преднизолоном.

Нирапариб представляет собой перорально доступный высокоселективный ингибитор поли(аденозиндифосфат [АДФ]-рибоза)-полимеразы (PARP), обладающий активностью в отношении полимераз репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) PARP-1 и PARP-2. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015 Apr 23;58(8):3302-3314.

PARP представляют собой ферменты, ответственные за репарацию одонитевых разрывов (SSB) ДНК посредством процесса, называемого эксцизионной репарацией оснований. Ингибирование PARP приводит к накоплению не подвергнутых репарации SSB, что приводит к приостановке и разрушению репликационных вилок и, как следствие, к двухнитевым разрывам (DSB). Обычно DSB репарируются посредством гомологичной рекомбинации (HR). Без репарации DSB приводят к гибели клетки. Когда опухолевые клетки с дефектами репарации ДНК, затрагивающими путь HR (например, гены рака молочной железы [BRCA]-1/2), обрабатывают ингибитором PARP, они не способны эффективно и точно репарировать DSB, что создает состояние синтетической летали. У мужчин с формами метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) опухоли с аномалиями репарации ДНК составляют от приблизительно 20% до 30% спорадических случаев рака.

Существует потребность в терапевтических возможностях для пациентов с раком предстательной железы, которые либо изначально не отвечают на существующие методы лечения, либо становятся рефрактерными к ним. Важно отметить, что существует неудовлетворенная потребность в терапевтических возможностях для пациентов с раком предстательной железы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к комбинации абиратерона ацетата и нирапариба, которую можно вводить млекопитающему, в частности человеку, страдающему заболеванием или состоянием, связанным с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, более конкретно раком предстательной железы.

Эти фармацевтические составы представляют собой комбинации фиксированных доз абиратерона ацетата и нирапариба.

Целью настоящего изобретения является обеспечение видов терапии рака предстательной железы, включающих, помимо прочего, гормоночувствительный рак предстательной железы, не имеющий предшествующей гормональной терапии рак предстательной железы высокого риска, кастрационно-резистентный рак

предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC), метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы (mCSPC), неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (nmCRPC), биохимически рецидивирующий (BCR) рак предстательной железы и локализованный рак предстательной железы (LPC).

Целью настоящего изобретения является обеспечение комбинаций свободных доз (FrDC) абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата или комбинаций фиксированных доз (FDC), содержащих абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов, которые поддерживают соблюдение пациентом режима лечения, приверженность терапии и эффективность терапии.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов, которые снижают количество принимаемых пациентами таблеток, например, от шести или четырех таблеток абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата в день до трех или, предпочтительно, двух или одной таблетки в день.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов на основе комбинации фиксированных доз (FDC) с сопоставимой или улучшенной стабильностью или сроком хранения по сравнению с дозированными лекарственными формами лекарственных средств, составленными отдельно.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов на основе комбинации фиксированных доз, которые биоэквивалентны дозированным лекарственным формам лекарственных средств при их введении в виде отдельных лекарственных форм.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов на основе комбинации фиксированных доз с профилем немедленного высвобождения как абиратерона ацетата, так и нирапариба.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов на основе комбинации фиксированных доз с хорошей однородностью содержания или гомогенным распределением абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата.

В некоторых аспектах абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат гомогенно распределены в пределах внутригранулярной фазы. В некоторых аспектах абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат гомогенно распределены в пределах лекарственной формы, например, таблетки. В некоторых аспектах, когда

абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат получают в виде отдельных гранул, при этом соответствующие гранулы гомогенно распределены в смеси гранул. Лекарственные субстанции абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата характеризуются разными размерами частиц (d_{50} 4-5 мкм и d_{50} приблизительно 50 мкм соответственно), разной насыпной плотностью и разным содержанием (33% и 5-10% (вес./вес.) соответственно) в комбинациях фиксированных доз по настоящему изобретению. При смешивании этих двух лекарственных субстанций самих по себе они склонны к расслоению, что вызывает проблемы с гомогенностью смеси и, следовательно, с контролем дозировки в отдельных таблетках. Введение FDC с точными и постоянными количествами двух лекарственных субстанций имеет решающее значение для обеспечения безопасности и эффективности.

На однородность содержания могут влиять условия изготовления состава, такие как температура воздуха на входе, скорость распыления, поток воздуха на входе во время грануляции и потери при сушке во время грануляции.

Целью настоящего изобретения является обеспечение гранул, содержащих абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, с хорошей послойной однородностью содержания.

Целью настоящего изобретения является обеспечение гранул, содержащих абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, с требуемым распределением частиц по размеру, которое может быть выражено в виде значений d_{10} , d_{50} и/или d_{90} . Если гранулы слишком малы, это может привести к проблемам в ходе прессования при получении таблеток. Если гранулы слишком велики, это может привести к различиям в однородности содержания и нежелательному расслоению, проблемам с прессованием в ходе таблетирования и проблемам с растворением и биодоступностью API.

Целью настоящего изобретения является обеспечение покрытого пленочной оболочкой фармацевтического состава на основе комбинации фиксированных доз для перорального введения с немедленным высвобождением, ингредиенты которого не вызывают окислительной деградации абиратерона ацетата, API, которая, как известно, чувствительна к такой деградации. Присутствие органических или неорганических примесей, и/или продуктов деградации, и/или метаболитов, если это является отклонением, может повлиять на безопасность или эффективность терапии для пациента.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов на основе комбинации фиксированных доз с сопоставимыми профилями растворения для

абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата друг относительно друга. Такой профиль растворения может поддерживать применение комбинации фиксированных доз, поскольку оба средства подходят для введения по одной и той же схеме. Другой целью настоящего изобретения является обеспечение составов на основе комбинации фиксированных доз с сопоставимыми или улучшенными профилями растворения одного или обоих, а предпочтительно обоих, активных ингредиентов по сравнению с одним или обоими соответствующими лекарственными средствами, составленными по отдельности, например, в их представленных в настоящее время на рынке коммерческих составах (таких как таблетки абиратерона ацетата и капсулы нирапариба тозилата моногидрата). На профили растворения могут влиять условия изготовления, такие как температура воздуха на входе, скорость распыления, поток воздуха на входе во время грануляции и твердость таблетки.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов на основе комбинации фиксированных доз с сопоставимой или улучшенной биодоступностью для каждого лекарственного средства по сравнению с лекарственными средствами, вводимыми в виде отдельных составов (например, в их представленных в настоящее время на рынке коммерческих составах, которые представляют собой таблетки абиратерона ацетата и капсулы нирапариба тозилата моногидрата). Другой целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов на основе комбинации фиксированных доз, в которых два активных ингредиента демонстрируют один или несколько сопоставимых фармакокинетических параметров по сравнению с отдельными составами (например, аналогичные или улучшенные $T_{\max}$ и/или $t_{1/2}$ или $\% C_{\max}$). Снижение биодоступности по сравнению с введением дозы одного средства или параметры биодоступности, которые не поддерживают одинаковую схему введения доз для обоих средств, будут приводить к низким уровням в плазме крови и влиять на эффективность терапии и могут потребовать увеличения частоты введения доз, числа доз или того и другого.

Целью настоящего изобретения является обеспечение покрытого пленочной оболочкой фармацевтического состава на основе комбинации фиксированных доз для перорального введения с немедленным высвобождением, содержащего 500 мг абиратерона ацетата и либо 50 мг, либо 100 мг свободного основания нирапариба в форме тозилата моногидрата.

Целью настоящего изобретения является обеспечение покрытого пленочной оболочкой фармацевтического состава на основе комбинации фиксированных доз для

перорального введения с немедленным высвобождением, содержащего 375 мг абиратерона ацетата и либо 50 мг, либо 100 мг свободного основания нирапариба в форме тозилата моногидрата.

5 Целью настоящего изобретения является обеспечение покрытого пленочной оболочкой фармацевтического состава на основе комбинации фиксированных доз для перорального введения с немедленным высвобождением, содержащего 250 мг абиратерона ацетата и либо 50 мг, либо 100 мг свободного основания нирапариба в форме тозилата моногидрата.

10 Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов на основе комбинации фиксированных доз с сопоставимой или повышенной эффективностью (например, благодаря повышенной биодоступности при тех же дозах) по сравнению с лекарственными средствами, вводимыми по отдельности.

Ввиду различных физико-химических свойств абиратерона ацетата (липофильный и обладающий плохой биодоступностью) и нирапариба тозилата моногидрата
15 (гидрофильный и обладающий биодоступностью от умеренной до высокой) целью настоящего изобретения также является обеспечение технического решения для разработчиков состава при смешивании этих двух лекарственных средств.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака предстательной железы у пациента-человека мужского пола, предусматривающему введение пациенту
20 эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с глюкокортикоидом, например, преднизолоном, гидрокортизоном, дексаметазоном, преднизолоном, включая метилпреднизолон.

Настоящее изобретение относится к способу лечения mCRPC у пациента-человека мужского пола с mCRPC, при этом способ предусматривает введение пациенту
25 эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизолоном. В одном аспекте лечение mCRPC представляет собой терапию первой линии (L1) для mCRPC. В одном аспекте пациент не подвергался лечению
30 абиратероном ацетатом вместе с преднизолоном в течение более 5 месяцев. В одном аспекте пациент является положительным по дефициту гомологичной рекомбинации (HRD), или пациент не является положительным по HRD. В одном аспекте статус HRD обнаружен по моноаллельным или биаллельным изменениям в одном или нескольких генах репарации ДНК, включая без ограничения BRCA1 (ген 1 рака молочной железы),

BRCA2 (ген 2 рака молочной железы), ATM (мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок), FANCA (ген анемии Фанкони группы комплементации A), PALB2 (партнер и локализатор гена BRCA2), CHEK2 (ген киназы контрольных точек 2), BRIP1 (ген белка С-концевой хеликазы 1, взаимодействующей с BRCA1), HDAC2 (гистондеацетилаза 2) или CDK12 (циклинзависимая киназа 12). В одном аспекте пациент получал терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHa) или подвергся двусторонней орхиэктомии до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте терапия с помощью GnRHa продолжается во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном, если не выполнена хирургическая кастрация.

Настоящее изобретение относится к способу лечения mCSPC у пациента-человека мужского пола с mCSPC, причем у такого пациента имеется mCSPC с вредной мутацией гена зародышевой линии или соматической мутацией гена репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR), при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизоном. В одном аспекте вредная мутация гена зародышевой линии или соматическая мутация гена HRR находится в одном или нескольких генах, включая без ограничения, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B (паралог В RAD51) и RAD54L (RAD54-подобный). В одном аспекте пациент подвергался ADT перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте указанная ADT представляет собой медикаментозную или хирургическую кастрацию. В одном аспекте указанная ADT начиналась в пределах 6 месяцев, предпочтительно за по меньшей мере 14 дней до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент подвергается ADT во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент не подвергался предшествующей терапии ингибитором передачи сигналов андрогенов следующего поколения (например, абиратерона ацетатом, энзалутамидом, апалутамидом, даролутамидом, нилутамидом, флутамидом, бикалутамидом и т. п.). В одном аспекте пациент получал доцетаксел или кабазитаксел перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент подвергался лучевой терапии или хирургическому вмешательству до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент получал абиратерона ацетат вместе с преднизоном перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент получал абиратерона ацетат вместе с

преднизолом в течение месяца перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизолом. В одном аспекте пациент получал лечение локализованного рака предстательной железы до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолом. В одном аспекте указанные виды лечения локализованного рака предстательной железы были завершены за по меньшей мере 1 год до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолом. В одном аспекте указанные виды лечения локализованного рака предстательной железы представляют собой ADT продолжительностью до 3 лет, включая лучевую терапию, простатэктомию, диссекцию лимфатических узлов или виды системной терапии.

Настоящее изобретение относится к способу лечения mCRPC у пациента-человека мужского пола с mCRPC, с дефектами гена репарации ДНК (DRD) или HRD или без них и необязательно с патогенными изменениями циклинзависимой киназы 12 (CDK12), при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизолом. В одном аспекте пациент продолжает терапию с GnRHа во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолом, если не выполнена хирургическая кастрация. В одном аспекте пациент подвергался воздействию антиандрогенов, выбранных из нилутамида, флутамида, бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, даролутамида и абиратерона ацетата; до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолом. В одном аспекте указанные антиандрогены подвергают отмывке перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизолом.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака предстательной железы высокого риска и/или с поражением лимфатических узлов у пациента-человека мужского пола с раком предстательной железы высокого риска и/или с поражением лимфатических узлов, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизолом и лейпрорелина ацетатом до, во время и после лучевой терапии. В одном аспекте указанная лучевая терапия представляет собой стереотаксическую лучевую терапию тела (SBRT) или ультрагипофракционную лучевую терапию с общей дозой, составляющей от приблизительно 37,5 до 40 грей (Гр).

Настоящее изобретение относится к способу лечения не подвергнутого кастрационной терапии рака предстательной железы у пациента-человека мужского пола с не

подвергнутым кастрационной терапии раком предстательной железы с метастазами или без них, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент продолжает терапию с GnRHа во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном, если не выполнена хирургическая кастрация.

Настоящее изобретение относится к способу лечения биохимически рецидивирующего рака предстательной железы у пациента-человека мужского пола с биохимически рецидивирующим раком предстательной железы, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизоном. В одном аспекте указанный биохимически рецидивирующий рак предстательной железы обнаружен по: i) повышению уровня простатспецифического антигена (PSA) на $\geq 2,0$ нг/мл выше надира; или ii) визуализации нового поколения (NGI), включая позитронно-эмиссионную томографию с выявлением простатспецифического мембранного антигена (PSMA-PET). В одном аспекте пациент является положительным по биомаркеру HRD, у него имеется высокий риск и/или олигометастатическое заболевание. В одном аспекте положительным биомаркером HRD является без ограничения один или несколько из BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B и RAD54L.

Настоящее изобретение относится к способу лечения местнораспространенного рака предстательной железы у пациента-человека мужского пола с местнораспространенным раком предстательной железы, который является кандидатом на первичную лучевую терапию, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизоном.

Настоящее изобретение относится к способу лечения mCRPC у пациента-человека мужского пола с mCRPC, необязательно получавшего предшествующую химиотерапию, содержащую доцетаксел или кабазитаксел, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизоном.

Настоящее изобретение относится к способу лечения nmCRPC у пациента-человека мужского пола с nmCRPC, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, как описано в данном документе, вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент характеризуется временем удвоения PSA, равным 10 месяцев или меньше, и является положительным по HRD. В одном аспекте пациент является положительным по HRD. В одном аспекте у пациента имеется BCR высокого риска.

В способах лечения, раскрытых в данном документе, указанный фармацевтический состав может представлять собой комбинацию свободных доз (FrDC) абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата или комбинацию фиксированных доз (FDC), содержащую абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат. В одном аспекте каждая из FrDC или FDC независимо содержит приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 500 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 500 мг абиратерона ацетата; приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 375 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 375 мг абиратерона ацетата; приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата; приблизительно 33 мг экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата или приблизительно 67 мг экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата. В одном аспекте FrDC или FDC представляют собой лекарственные формы для перорального применения. В одном аспекте лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку, капсулу или саше.

В способах лечения, раскрытых данным документе, комбинация фиксированных доз (FDC), содержащая абиратерона ацетат и нирапариб, предпочтительно нирапариба тозилата моногидрат, определена на всем протяжении настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения с преднизоном при лечении рака предстательной железы, такого как mCRPC, такого как mCRPC с терапией первой линии (L1), у пациента. В одном аспекте пациент не подвергался лечению абиратероном ацетатом и преднизоном в течение более 5 месяцев. В одном аспекте пациент является положительным по дефициту

гомологичной рекомбинации (HRD) или пациент не является положительным по HRD. В одном аспекте статус HRD обнаружен по моноаллельным или биаллельным изменениям в одном или нескольких генах репарации ДНК, включая без ограничения BRCA1 (ген 1 рака молочной железы), BRCA2 (ген 2 рака молочной железы), ATM (мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок), FANCA (ген анемии Фанкони группы комплементации А), PALB2 (партнер и локализатор гена BRCA2), CHEK2 (ген киназы контрольных точек 2), BRIP1 (ген белка С-концевой хеликазы 1, взаимодействующей с BRCA1), HDAC2 (гистондеацетилаза 2) или CDK12 (циклинзависимая киназа 12). В одном аспекте пациент получал терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHa) или подвергся двусторонней орхиэктомии до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте терапия с помощью GnRHa продолжается во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном, если не выполнена хирургическая кастрация.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения с преднизоном при лечении mCSPC у пациентов, имеющих mCSPC с вредной мутацией гена зародышевой линии или соматической мутацией гена репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR). В одном аспекте вредная мутация гена зародышевой линии или соматическая мутация гена HRR находится в одном или нескольких генах, включая без ограничения BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B и RAD54L. В одном аспекте пациент подвергался ADT перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте указанная ADT представляет собой медикаментозную или хирургическую кастрацию. В одном аспекте указанная ADT начиналась в пределах 6 месяцев, предпочтительно за по меньшей мере 14 дней до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент подвергается ADT во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент не подвергался предшествующей терапии ингибитором передачи сигналов андрогенов следующего поколения (например, абиратерона ацетатом, энзалутамидом, апалутамидом, даролутамидом, нилутамидом, флутамидом, бикалутамидом и т. п.). В одном аспекте пациент получал доцетаксел или кабазитаксел перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизоном. В одном аспекте пациент подвергался лучевой терапии или хирургическому вмешательству до лечения

фармацевтическим составом вместе с преднизолоном. В одном аспекте пациент получал абиратерона ацетат вместе с преднизолоном перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизолоном. В одном аспекте пациент получал абиратерона ацетат вместе с преднизолоном в течение месяца перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизолоном. В одном аспекте пациент получал лечение локализованного рака предстательной железы до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолоном. В одном аспекте указанные виды лечения локализованного рака предстательной железы были завершены за по меньшей мере 1 год до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолоном. В одном аспекте указанные виды лечения локализованного рака предстательной железы представляют собой ADT продолжительностью до 3 лет, включая лучевую терапию, простатэктомию, диссекцию лимфатических узлов или виды системной терапии.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения вместе с преднизолоном для лечения mCRPC у пациентов с mCRPC, с дефектами гена репарации ДНК (DRD) или HRD или без них и необязательно с патогенными изменениями циклинзависимой киназы 12 (CDK12). В одном аспекте пациент продолжает терапию с GnRHа во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолоном, если не выполнена хирургическая кастрация. В одном аспекте пациент подвергался воздействию антиандрогенов, выбранных из нилутамида, флутамида, бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, даролутамида и абиратерона ацетата; до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолоном. В одном аспекте указанные антиандрогены подвергают отмывке перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизолоном.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения вместе с преднизолоном и лейпрорелина ацетатом для лечения рака предстательной железы высокого риска и/или с поражением лимфатических узлов у пациентов, имеющих рак предстательной железы высокого риска и с поражением лимфатических узлов до, во время и после лучевой терапии. В одном аспекте указанная лучевая терапия представляет собой стереотаксическую лучевую терапию тела (SBRT) или

ультрагипофракционную лучевую терапию с общей дозой, составляющей от приблизительно 37,5 до 40 Гр.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного
5 препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения вместе с преднизолом при лечении не подвергнутого кастрационной терапии рака предстательной железы у пациентов, имеющих не подвергнутый кастрационной терапии рак предстательной железы с метастазами или без них. В одном аспекте терапия с GnRHа продолжается во время лечения фармацевтическим составом вместе с
10 преднизолом, если не выполнена хирургическая кастрация.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения вместе с преднизолом при лечении биохимически рецидивирующего рака предстательной
15 железы у пациентов, имеющих биохимически рецидивирующий рак предстательной железы. В одном аспекте указанный биохимически рецидивирующий рак предстательной железы обнаружен по: i) повышению уровня простатспецифического антигена (PSA) на $\geq 2,0$ нг/мл выше надира; или ii) визуализации нового поколения (NGI), включая позитронно-эмиссионную томографию с выявлением простатспецифического мембранного антигена (PSMA-PET). В одном аспекте
20 пациенты являются положительными по биомаркеру HRD, у них имеется высокий риск и/или олигометастатическое заболевание. В одном аспекте положительным биомаркером HRD является без ограничения один или несколько из BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B и
25 RAD54L.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения вместе с преднизолом при лечении местнораспространенного рака предстательной железы у
30 пациентов, имеющих местнораспространенный рак предстательной железы, которые являются кандидатами на первичную лучевую терапию.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения вместе

с преднизолом при лечении mCRPC у пациентов с mCRPC, необязательно получавших предшествующую химиотерапию, содержащую доцетаксел или кабазитаксел.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного
5 препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения вместе с преднизолом при лечении nmCRPC у пациентов, имеющих nmCRPC. В одном аспекте пациенты характеризуются временем удвоения PSA, равным 10 месяцев или меньше, и являются положительными по HRD. В одном аспекте пациенты являются положительными по HRD. В одном аспекте у пациентов имеется BCR высокого риска.

10 Фармацевтический состав для путей применения, раскрытых в данном документе, может представлять собой комбинацию свободных доз (FrDC) абиратерона ацетата и нирапариба или комбинацию фиксированных доз (FDC), содержащую абиратерона ацетат и нирапариб. Фармацевтический состав для путей применения, раскрытых в данном документе, может представлять собой FrDC абиратерона ацетата и нирапариба
15 тозилата моногидрата или FDC, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат. В одном аспекте каждая из FrDC или FDC независимо содержит приблизительно 50 мг экв. нирапариба (эквивалент свободного основания нирапариба) и приблизительно 500 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 500 мг абиратерона ацетата; приблизительно 50 мг экв. нирапариба и
20 приблизительно 375 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 375 мг абиратерона ацетата; приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата; приблизительно 33 мг экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата или приблизительно 67 мг экв. нирапариба
25 и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата. В одном аспекте FrDC или FDC представляют собой лекарственные формы для перорального применения. В одном аспекте лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку, капсулу или саше.

Комбинация фиксированных доз (FDC), содержащая абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат (или нирапариб), определена на всем протяжении настоящего
30 изобретения.

Настоящее изобретение относится к гранулированной композиции, содержащей абиратерона ацетат, нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель. Настоящее

изобретение относится к фармацевтическому составу, такому как лекарственная форма для перорального применения, содержащему гранулированную композицию.

В одном аспекте гранулы состоят по существу из абиратерона ацетата, нирапариба и фармацевтически приемлемого носителя. В одном аспекте указанные гранулы характеризуются распределением частиц по размеру с d_{50} , составляющим от приблизительно 200 до приблизительно 500 мкм или от приблизительно 231 до приблизительно 396 мкм; с d_{10} , составляющим от приблизительно 50 до приблизительно 250 мкм или от приблизительно 93 до приблизительно 192 мкм, и/или с d_{90} , составляющим от приблизительно 500 до приблизительно 900 мкм или от приблизительно 616 до приблизительно 723 мкм.

В одном аспекте первая часть гранул состоит по существу из абиратерона ацетата и фармацевтически приемлемого носителя, и вторая часть гранул состоит по существу из нирапариба и фармацевтически приемлемого носителя.

В одном аспекте нирапариб находится в солевой форме тозилата моногидрата, сульфата, бензолсульфата, фумарата, сукцината, камфората, манделата, камзилата, лаурилсульфата или смеси тозилата моногидрата и лаурилсульфата. В одном аспекте нирапариба тозилата моногидрат находится в кристаллической форме. В одном аспекте абиратерона ацетат находится в кристаллической форме. В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему нирапариба лаурилсульфат и фармацевтически приемлемый носитель. В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему смесь нирапариба тозилата моногидрата и нирапариба лаурилсульфата и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте фармацевтически приемлемый носитель гранулированной композиции содержит смачивающее средство, разбавитель, разрыхлитель, необязательно вещество, способствующее скольжению, необязательно смазывающее вещество и необязательно связующее. В одном аспекте разбавителем является лактоза, и указанная лактоза также используется в качестве связующего. В одном аспекте разрыхлителем является кросповидон.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическому составу, например, лекарственной форме для перорального применения, содержащей гранулированную композицию, описанную в данном документе. В одном аспекте состав или лекарственная форма для перорального применения содержат приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 500 мг абиратерона ацетата;

приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 500 мг абиратерона ацетата;
 приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 375 мг абиратерона ацетата;
 приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 375 мг абиратерона ацетата;
 приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата;
 5 приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата;
 приблизительно 33 мг экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата
 или приблизительно 67 мг экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона
 ацетата.

В одном аспекте лекарственная форма для перорального применения представляет
 10 собой таблетку, в которой фармацевтически приемлемый носитель содержит
 смачивающее средство, разбавитель, разрыхлитель, вещество, способствующее
 скольжению, смазывающее вещество, необязательно связующее и необязательно
 материал для покрытия оболочкой. В одном аспекте смачивающее средство
 представляет собой лаурилсульфат натрия (SLS) и присутствует в лекарственной форме
 15 в процентном соотношении приблизительно 3-6% (вес/вес). В одном аспекте
 смачивающее средство представляет собой SLS, и он присутствует в конечных
 лекарственных формах при весовом отношении к абиратерона ацетату, составляющем
 от приблизительно 0,05:1 до 0,2:1 (SLS:абиратерона ацетат), предпочтительно
 приблизительно 0,1:1, более предпочтительно приблизительно 0,11:1, приблизительно
 20 0,12:1 или приблизительно 0,123:1. В одном аспекте SLS присутствует как во
 внутригранулярной, так и во внегранулярной фазах таблетки. В одном аспекте
 разрыхлителем является кросповидон, и он присутствует как во внутригранулярной,
 так и во внегранулярной фазах таблетки. В одном аспекте разбавителем
 внегранулярной фазы является силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза.
 25 В одном аспекте таблетка характеризуется твердостью, составляющей от 250 до 350 Н.
 В одном аспекте таблетка характеризуется послойной однородностью содержания от
 75% до 125% или от 90% до 110%. В одном аспекте таблетка характеризуется
 однородностью смеси с относительным стандартным отклонением до 3%.

В одном аспекте таблетка содержит приблизительно 500 мг абиратерона ацетата и
 30 приблизительно 50 мг экв. нирапариба; и где (i) более 40% или приблизительно 50%
 абиратерона ацетата растворяется через 5 минут, (ii) более 75% или приблизительно 80
 или 81% абиратерона ацетата растворяется через 10 минут, (iii) более 85% или
 приблизительно 89 или 90% абиратерона ацетата растворяется через 15 минут, (iv)
 более 87% или приблизительно 92% абиратерона ацетата растворяется через 20 минут;

- (v) более 90% или приблизительно 95% абиратерона ацетата растворяется через 30 минут, (vi) более 91% или приблизительно 96% абиратерона ацетата растворяется через 45 минут, (vii) более 92% или приблизительно 97% абиратерона ацетата растворяется через 60 минут, (viii) более 93% или приблизительно 98% абиратерона ацетата растворяется через 90 минут или (ix) более 93% или приблизительно 98% абиратерона ацетата растворяется через 120 минут; при измерении с помощью метода USP с использованием лопастной мешалки при 75 об./мин в 900 мл водного раствора, содержащего 0,05 мМ натрий-фосфатного буфера с 0,25% (вес/об.) лаурилсульфата натрия при pH 4,5 и температуре $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- 10 В одном аспекте таблетка содержит приблизительно 500 мг абиратерона ацетата и приблизительно 100 мг экв. нирапариба; и где (i) более 36% или приблизительно 41% абиратерона ацетата растворяется через 5 минут, (ii) более 67% или приблизительно 72% абиратерона ацетата растворяется через 10 минут, (iii) более 76% или приблизительно 81% абиратерона ацетата растворяется через 15 минут, (iv) более 81% или приблизительно 86% абиратерона ацетата растворяется через 20 минут, (v) более 85 или 86% или приблизительно 90 или 91% абиратерона ацетата растворяется через 30 минут, (vi) более 90% или приблизительно 95% абиратерона ацетата растворяется через 45 минут, (vii) более 90 или 91% или приблизительно 95 или 96% абиратерона ацетата растворяется через 60 минут, (viii) более 93% или приблизительно 98% абиратерона ацетата растворяется через 90 минут или (ix) более 94% или приблизительно 99% абиратерона ацетата растворяется через 120 минут; при измерении методом USP с использованием лопастной мешалки при 75 об./мин в 900 мл водного раствора, содержащего 0,05 мМ натрий-фосфатного буфера с 0,25% (вес/об.) лаурилсульфата натрия при pH 4,5 и температуре $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- 20 В одном аспекте таблетка содержит приблизительно 500 мг абиратерона ацетата и приблизительно 50 мг экв. нирапариба; и где (i) более 30 или 35% или приблизительно 39 или 40% нирапариба растворяется через 5 минут, (ii) более 79 или 80% или приблизительно 84 или 85% нирапариба растворяется через 10 минут, (iii) более 90% или приблизительно 95% нирапариба растворяется через 15 минут, (iv) более 92% или приблизительно 97% нирапариба растворяется через 20 минут, (v) более 93% или приблизительно 98% нирапариба растворяется через 30 минут, (vi) более 93% или приблизительно 98% нирапариба растворяется через 45 минут, (vii) более 93% или приблизительно 98% нирапариба растворяется через 60 минут, (viii) более 93% или приблизительно 98% нирапариба растворяется через 90 минут или (ix) более 93% или

приблизительно 98% нирапариба растворяется через 120 минут; при измерении методом USP с использованием лопастной мешалки при 75 об./мин в 900 мл водного раствора, содержащего 0,05 мМ натрий-фосфатного буфера с 0,25% (вес/об.) лаурилсульфата натрия при pH 4,5 и температуре $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

- 5 В одном аспекте таблетка содержит приблизительно 500 мг абиратерона ацетата и приблизительно 100 мг экв. нирапариба; и где (i) более 23% или приблизительно 28% нирапариба растворяется через 5 минут, (ii) более 64% или приблизительно 69% нирапариба растворяется через 10 минут, (iii) более 80 или 81% или приблизительно 85 или 86% нирапариба растворяется через 15 минут, (iv) более 87% или приблизительно 92% нирапариба растворяется через 20 минут, (v) более 90% или приблизительно 95% нирапариба растворяется через 30 минут, (vi) более 91% или приблизительно 96% нирапариба растворяется через 45 минут, (vii) более 92% или приблизительно 97% нирапариба растворяется через 60 минут, (viii) более 92% или приблизительно 97% нирапариба растворяется через 90 минут или (ix) более 92% или приблизительно 97% нирапариба растворяется через 120 минут; при измерении методом USP с использованием лопастной мешалки при 75 об./мин в 900 мл водного раствора, содержащего 0,05 мМ натрий-фосфатного буфера с 0,25% (вес/об.) лаурилсульфата натрия при pH 4,5 и температуре $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

- 20 В одном аспекте таблетированные лекарственные формы биоэквивалентны при пероральном введении на основе эквивалентной дозы комбинациям свободных доз абиратерона ацетата и нирапариба (например, где один или несколько фармакокинетических параметров находятся в пределах 20%, или в пределах 10%, или в пределах 5% от соответствующих значений после введения комбинаций свободных доз или отдельных средств).

- 25 В одном аспекте лекарственная форма для перорального применения представляет собой капсулу или саше, необязательно дополнительно содержащую разбавитель.

В одном аспекте лекарственная форма для перорального применения представляет собой комбинацию фиксированных доз (FDC).

- 30 Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому составу или лекарственной форме для перорального применения, описанным в данном документе, для применения при лечении рака предстательной железы у пациента. Аналогичным образом, настоящее изобретение также относится к способу лечения рака предстательной железы у пациента, при этом указанный способ предусматривает

введение пациенту указанного фармацевтического состава или лекарственной формы для перорального применения.

В одном аспекте рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы, распространенный рак предстательной железы, регионарный рак предстательной железы, местнораспространенный рак предстательной железы, локализованный рак предстательной железы, неметастатический рак предстательной железы, неметастатический распространенный рак предстательной железы, неметастатический регионарный рак предстательной железы, неметастатический местнораспространенный рак предстательной железы, локализованный рак предстательной железы, не подвергнутый гормональной терапии рак предстательной железы, не подвергнутый химиотерапии рак предстательной железы, не подвергнутый кастрационной терапии рак предстательной железы с метастазами или без них, не подвергнутый лучевой терапии рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC), неметастатический CRPC (nmCRPC), локализованный CRPC, местнораспространенный CRPC, регионарный CRPC, распространенный CRPC, метастатический CRPC (mCRPC), mCRPC у пациентов, имеющих биаллельный дефект гена репарации ДНК (DRD) или HRD; mCRPC у пациентов, имеющих моноаллельный DRD или HRD; mCRPC у пациентов, не имеющих DRD или HRD; mCRPC у пациентов, имеющих DRD или HRD и получавших таксаны и/или нацеленную на андрогеновый рецептор терапию, mCRPC у пациентов, получавших доцетаксел или кабазитаксел; CRPC у пациентов, получавших гормональную терапию (например энзалутамид, даролутамид, апалутамид), CRPC у пациентов, получавших терапию таксанами (например доцетаксел, митоксантрон, кабазитаксел), не подвергнутый химиотерапии CRPC, не подвергнутый химиотерапии mCRPC, не подвергнутый гормональной терапии CRPC, не подвергнутый гормональной терапии mCRPC, CRPC с прогрессированием, CRPC с висцеральными метастазами, CRPC с висцеральными метастазами у пациентов, получавших гормональную терапию (например энзалутамид, даролутамид, апалутамид), CRPC с висцеральными метастазами у пациентов, получавших терапию таксанами (например доцетаксел, митоксантрон, кабазитаксел), CRPC с висцеральными метастазами и прогрессированием, кастрационно-чувствительный рак предстательной железы (CSPC), неметастатический CSPC (nmCSPC), локализованный CSPC, местнораспространенный CSPC, регионарный CSPC, распространенный CSPC, метастатический CSPC (mCSPC), не подвергнутый химиотерапии CSPC, не

подвергнутый химиотерапии mCSPC, не подвергнутый гормональной терапии CSPC, не подвергнутый гормональной терапии mCSPC, гормоночувствительный рак предстательной железы (HSPC), гормонозависимый рак предстательной железы, андрогензависимый рак предстательной железы, андрогенчувствительный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий HSPC, метастатический HSPC (mHSPC), гормонорезистентный рак предстательной железы (HRPC), неметастатический HRPC (nmHRPC), локализованный HRPC, местнораспространенный HRPC, регионарный HRPC, распространенный HRPC, метастатический HRPC (mHRPC), рецидивирующий рак предстательной железы, рак предстательной железы с сохранением простатспецифического антигена (PSA) или рецидивом после простатэктомии с отдаленными метастазами или без них, резистентный к лучевой терапии рак предстательной железы и любую их комбинацию. В одном аспекте у пациента имеется mCRPC с терапией первой линией (L1), и он является положительным по DRD или HRD. В одном аспекте у пациента имеется mCSPC с вредной мутацией гена зародышевой линии или соматической мутацией гена репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR). В одном аспекте у пациента имеется mCRPC или mCRPC с висцеральными метастазами, с дефектами гена репарации ДНК (DRD) или без них и необязательно с патогенными изменениями циклинзависимой киназы 12 (CDK12). В одном аспекте у пациента имеется локализованный рак предстательной железы высокого риска.

В одном аспекте пациент находится в группе риска, выбранного из очень низкого, низкого, промежуточного благоприятного, промежуточного неблагоприятного, высокого, очень высокого и регионального риска. В одном аспекте медицинское применение или способ лечения предусматривают введение от приблизительно 666 до приблизительно 1500 мг/день абиратерона ацетата; введение от приблизительно 999 до приблизительно 1500 мг/день абиратерона ацетата; введение приблизительно 666 мг/день абиратерона ацетата или введение приблизительно 1000 мг/день абиратерона ацетата. В одном аспекте медицинское применение или способ лечения предусматривают введение от приблизительно 33 до приблизительно 300 мг/день экв. нирапариба; введение от приблизительно 100 до приблизительно 200 мг/день экв. нирапариба; введение приблизительно 66 мг/день экв. нирапариба; введение приблизительно 100 мг/день экв. нирапариба; введение приблизительно 134 мг/день экв. нирапариба или введение приблизительно 200 мг/день экв. нирапариба. В одном аспекте медицинское применение или способ лечения предусматривают введение 1, 2

или 3 лекарственных форм для перорального применения в день. В одном аспекте медицинское применение или способ лечения предусматривают введение лекарственной(-ых) формы(форм) для перорального применения один раз в день (q.d.) или два раза в день (b.i.d.); предпочтительно один раз в день за по меньшей мере 1 час до еды или через по меньшей мере два часа после еды. В одном аспекте медицинское применение или способ лечения предусматривают отдельное введение от приблизительно 1 до приблизительно 60 мг/день преднизона; от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг/день преднизона; от приблизительно 9 до приблизительно 11 мг/день преднизона; приблизительно 10 мг/день преднизона; приблизительно 5 мг/день преднизона или приблизительно 5 мг/день преднизона.

Настоящее изобретение также относится к способу получения определенных гранулированных композиций, раскрытых в данном документе, предусматривающему стадии:

- (a) получения связующего раствора, содержащего смачивающее средство;
- (b) смешивания связующего раствора из стадии (a) с абиратерона ацетатом, нирапарибом и разбавителем, необязательно в присутствии разрыхлителя;
- (c) влажного гранулирования смеси, полученной на стадии (b);
- (d) сушки продукта, полученного на стадии (c).

В одном аспекте связующий раствор содержит связующее, смачивающее средство и растворитель. В одном аспекте температура воздуха на входе во время влажного гранулирования на стадии (c) составляет от 25°C до 65°C. В одном аспекте скорость распыления во время влажного гранулирования на стадии (c) составляет от 190 до 300 г/мин. В одном аспекте поток воздуха на входе во время влажного гранулирования на стадии (c) составляет от 800 до 1300 м³/ч.

Настоящее изобретение также относится к способу получения определенных гранулированных композиций, раскрытых в данном документе, предусматривающему стадии:

- (a) смешивания абиратерона ацетата, нирапариба, смачивающего средства и разбавителя, необязательно в присутствии разрыхлителя и смазывающего вещества;
- (b) сухого гранулирования смеси, полученной на стадии (a);
- (c) перемалывания продукта сухой грануляции, полученного на стадии (b);
- (d) необязательно смешивания продукта, полученного на стадии (c), со смачивающим средством, разбавителем, разрыхлителем и веществом, способствующим скольжению.

Настоящее изобретение также относится к способу получения определенных гранулированных композиций, раскрытых в данном документе, предусматривающему стадии:

- а) смешивания нирапариба с разбавителем, необязательно в присутствии разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества;
- б) сухого гранулирования смеси, полученной на стадии (а);
- с) перемалывания смеси после сухой грануляции, полученной на стадии (б);
- д) получения связующего раствора, содержащего смачивающее средство;
- е) смешивания связующего раствора из стадии (д) с абиратерона ацетатом и разбавителем, необязательно в присутствии разрыхлителя;
- ф) влажного гранулирования смеси, полученной на стадии (е);
- г) сушки продукта, полученного на стадии (ф);
- h) смешивания гранулированных смесей, полученных на стадиях (с) и (г), необязательно в присутствии смачивающего средства, разбавителя, разрыхлителя, смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению;

где стадии d)-г) могут выполняться до стадий а)-с) или параллельно с ними.

В одном аспекте полученную гранулированную композицию дополнительно прессуют в таблетку, необязательно со смазывающим веществом. В одном аспекте способ дополнительно предусматривает получение суспензии для покрытия оболочкой и покрытие оболочкой таблетки с помощью указанной суспензии.

В одном аспекте полученная гранулированная композиция дополнительно вводится в капсулу или саше, необязательно с разбавителем.

25 ГРАФИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

Фиг. 1. Блок-схема технологического процесса и внутрипроизводственного контроля в ходе влажной совместной грануляции абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата.

Фиг. 2. Блок-схема технологического процесса и внутрипроизводственного контроля в ходе покрытия оболочкой таблеток, содержащих абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат.

Фиг. 3. Блок-схема технологического процесса с сухой совместной грануляцией абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата и прессованием в таблетки.

Фиг. 4. Блок-схема технологического процесса и внутрипроизводственного контроля в ходе сухой грануляции нирапариба тозилата моногидрата и смешивания с гранулами абиратерона ацетата, последние получены путем влажной грануляции.

Фиг. 5А. Кривые растворения абиратерона ацетата *in vitro* из i) комбинации отдельных средств, представляющих собой одну капсулу 100 мг экв. нирапариба в форме тозилата моногидрата и 2 таблетки абиратерона ацетата по 250 мг; ii) таблетки FDC с составом из таблицы 2 (50 мг экв. нирапариба в форме тозилата моногидрата и 500 мг абиратерона ацетата) и iii) таблетки FDC с составом из таблицы 4 (100 мг экв. нирапариба в форме тозилата моногидрата и 500 мг абиратерона ацетата).

Фиг. 5В. Кривые растворения нирапариба *in vitro* из i) комбинации отдельных средств, представляющих собой одну капсулу 100 мг экв. нирапариба в форме тозилата моногидрата и 2 таблетки абиратерона ацетата по 250 мг; ii) таблетки FDC с составом из таблицы 2 (50 мг экв. нирапариба в форме тозилата моногидрата и 500 мг абиратерона ацетата) и iii) таблетки FDC с составом из таблицы 4 (100 мг экв. нирапариба в форме тозилата моногидрата и 500 мг абиратерона ацетата).

Фиг. 6. Профили потерь при сушке (LOD) для гранулятов композиций из таблицы 1 и таблицы 3.

Фиг. 7. Анализ гранулометрического состава гранулята из таблицы 1.

Фиг. 8. Анализ гранулометрического состава гранулята из таблицы 3.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение можно более легко понять при обращении к следующему подробному описанию, рассматриваемому в сочетании с прилагаемыми примерами, которые образуют часть настоящего раскрытия. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в данном документе, и что терминология, используемая в данном документе, представлена с целью описания конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не предполагает ограничения заявляемых изобретений.

Полные раскрытия каждого патента, заявки на патент и публикации, цитируемых или описываемых в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки.

Определения

Как используется выше и на всем протяжении настоящего изобретения, следующие термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

В настоящем изобретении формы единственного числа включают ссылку на множественное число, а ссылка на данное числовое значение включает по меньшей мере это значение, если контекст явно не указывает на иное. Так, например, ссылка на "ингредиент" представляет собой ссылку на один или несколько таких ингредиентов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. Кроме того, при указании того, что определенный элемент "может представлять собой" X, Y или Z, такое использование не предназначено для исключения во всех случаях других вариантов выбора для элемента.

Если значения выражены в виде приблизительных величин посредством применения предшествующего "приблизительно", то будет понятно, что конкретное значение составляет другой вариант осуществления. Используемый в данном документе термин "приблизительно X" (где X представляет собой числовое значение) предпочтительно относится к $\pm 10\%$ от указанного значения включительно. Например, фраза "приблизительно 8" относится к значению от 7,2 до 8,8 включительно; в качестве другого примера фраза "приблизительно 8%" относится к значению от 7,2% до 8,8% включительно. Все диапазоны там, где они присутствуют, являются включающими и комбинируемыми. Например, когда указывается диапазон от "1 до 5", указанный диапазон следует рассматривать как включающий диапазоны от "1 до 4", "от 1 до 3", "1-2", "1-2 и 4-5", "1-3 и 5" и т. п. Кроме того, когда определенно предоставлен список альтернатив, такой перечень может также включать варианты осуществления, в которых любая из альтернатив может быть исключена. Например, когда описывается диапазон "от 1 до 5", такое описание может поддерживать ситуации, когда любой из 1, 2, 3, 4 или 5 исключается; таким образом, перечисление "от 1 до 5" может поддерживать "1 и 3-5, но не 2" или просто "где 2 не включено".

Термин "немедленное высвобождение" при использовании в контексте лекарственных форм (таких как фармацевтические составы, комбинации свободных доз, комбинации фиксированных доз, гранулы, таблетки, капсулы и т. п.) относится к быстрому распаду и растворению указанных лекарственных форм для высвобождения активных фармацевтических ингредиентов, содержащихся в указанных лекарственных формах. Лекарственные формы с немедленным высвобождением растворяются или распадаются в желудке в течение короткого периода времени и обеспечивают быстрое растворение

и всасывание активных фармацевтических ингредиентов, что может приводить к быстрому началу действия.

Используемые в данном документе термины "лечить", "проводить лечение" и "лечение", если не указано иное, включают искоренение, удаление, модификацию, ведение или контроль опухоли или первичных, регионарных или метастатических клеток или ткани рака, в частности клеток или ткани рака предстательной железы, и сведение к минимуму или задержку распространения рака, в частности рака предстательной железы. Сведение к минимуму или задержка распространения рака включает торможение прогрессирования рака, снижение скорости прогрессирования рака или остановку скорости прогрессирования рака.

Используемая в данном документе фраза "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество", если не указано иное, означает количество терапевтического средства, эффективное для лечения рака предстательной железы.

Используемая в данном документе фраза "безопасное терапевтическое", если не указано иное, означает количество терапевтического средства, которое является безопасным для лечения рака предстательной железы.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает то, что является в целом безопасным, нетоксичным и не является нежелательным ни с биологической, ни с другой стороны, и включает то, что является приемлемым для фармацевтического применения у человека, а также для ветеринарного применения.

Термины "состав" и "композиция" могут использоваться в настоящем изобретении взаимозаменяемо. Как "состав", так и "композиция" относятся по меньшей мере к объединению двух или более компонентов либо в виде комбинаций фиксированных доз, либо в виде комбинаций свободных доз. Таким образом, термин "фармацевтический состав" относится к комбинациям фиксированных доз и комбинациям свободных доз. В данном документе два или более компонентов охватывают по меньшей мере 1) абиратерона ацетат и 2) нирапариб и любые его фармацевтически приемлемые солевые, сольватные и гидратные формы, например, нирапариба тозилата моногидрат. Дополнительными компонентами обычно являются вспомогательные вещества.

Используемая в данном документе "комбинация фиксированных доз" (FDC) представляет собой составы или композиции, которые включают два или более активных ингредиента, объединенных в одну лекарственную форму. В данном документе двумя активными ингредиентами являются 1) абиратерона ацетат и 2)

нирапариб и любые его фармацевтически приемлемые солевые, сольватные и гидратные формы, например, нирапароба тозилата моногидрат.

Напротив, "комбинация свободных доз" (FrDC) представляет собой составы или композиции, которые включают два или более активных ингредиента, объединенных в
5 отдельных лекарственных формах. В данном документе двумя активными ингредиентами являются 1) абиратерона ацетат и 2) нирапариб и любые его фармацевтически приемлемые солевые, сольватные и гидратные формы, например, нирапароба тозилата моногидрат.

Термины "вспомогательное вещество" и "носитель" используются в настоящем
10 изобретении взаимозаменяемо. Европейская фармакопея (Ph. Eur.) определяет вспомогательное вещество как "любой компонент, кроме активного вещества(веществ), присутствующий в лекарственном средстве или используемый при его изготовлении.

Предполагаемая функция вспомогательного вещества заключается в том, чтобы
15 действовать как носитель (среда-носитель или основа) или как компонент носителя активного(-ых) вещества(веществ) и, таким образом, вносить вклад в такие свойства продукта, как стабильность, биофармацевтический профиль, внешний вид и приемлемость для пациента, а также легкость изготовления продукта. Обычно в составе лекарственного средства применяется более одного вспомогательного вещества".

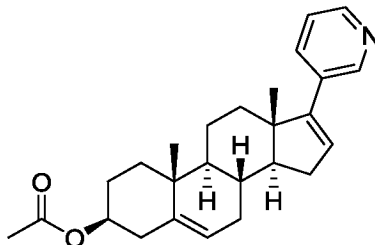
Термины "среда-носитель" и "основа" дополнительно определены в той же фармакопее:
20 "Средой-носителем является носитель, состоящий из одного или нескольких вспомогательных веществ, для активного(-ых) вещества(веществ) в жидком препарате" и "основа представляет собой носитель, состоящий из одного или нескольких вспомогательных веществ, для активного(-ых) вещества(веществ) в полутвердых и твердых препаратах".

"Гранулы", "гранулят" или "гранулированные частицы" определяются в данном
25 документе как частицы, содержащие один или несколько активных фармацевтических ингредиентов (API) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, которые образуются путем грануляции. Гранулированная композиция по настоящему изобретению содержит два API и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый
30 носитель. Одна часть гранулированной композиции, т. е. первая часть гранул, может состоять по существу из одного API и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, а другая часть гранулированной композиции, т. е. вторая часть гранул, может состоять по существу из другого API и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. В другом аспекте каждая и все части

гранулированной композиции, т. е. каждая и все гранулы, содержат два API и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Абиратерона ацетат

Абиратерона ацетат представляет собой соединение формулы:



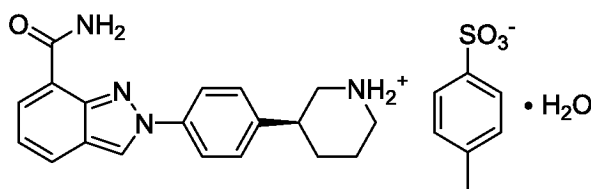
и является пролекарством абиратерона, который является мощным селективным перорально активным ингибитором ключевого фермента синтеза тестостерона, 17 α -гидроксилазы-C17,20-лиазы, также известным как ингибитор стероид-17 α -монооксигеназы или цитохрома P45017 α человека. Подавление синтеза тестостерона было продемонстрировано с помощью абиратерона ацетата у пациентов с раком предстательной железы. Соединение было раскрыто в документе WO 93/20097 (A1). В некоторых аспектах абиратерона ацетат используется в данном документе в кристаллической форме.

Абиратерона ацетат вместе с преднизолоном одобрен для применения при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (mCRPC) и метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы (mHSPC). Таблетки абиратерона ацетата в настоящее время представлены на рынке в виде пероральных таблеток по 250 или 500 мг.

Нирапариб

Нирапариб, или 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид, представляет собой перорально доступный высокоселективный ингибитор поли(аденозиндифосфат [АДФ]-рибоза)-полимеразы (PARP), обладающий активностью в отношении полимераз репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) PARP-1 и PARP-2. Получение нирапариба описано в патентах США №№ 8071623 и 8436185, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Представленный в настоящее время на рынке состав в виде капсул (ZEJULA) содержит 159,4 мг нирапариба тозилата моногидрата (эквивалент (экв.) 100 мг свободного основания нирапариба) в качестве активного ингредиента. Неактивные ингредиенты наполнителя капсулы включают стеарат магния и моногидрат лактозы.



Используемый в данном документе термин "нирапариб" означает любое из свободного основания соединения (2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид), солевой формы, включая фармацевтически приемлемые соли 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид (например, 4-метилбензолсульфокислота; 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид), и/или его сольватированной формы, включая гидратированную форму (например, моногидрат 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид тозилата). Такие формы могут индивидуально называться "свободным основанием нирапароба", "нирапароба тозилатом" и "нирапароба тозилата моногидратом" соответственно. Если не указано иное, термин "нирапариб" включает все кристаллы, полиморфы, псевдополиморфы, гидраты, моногидраты, безводные формы, сольваты, солевые формы и их комбинации, если применимо, соединения 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид. Примеры солей включают без ограничения тозилат или 4-метилбензолсульфонат, сульфат, бензолсульфат, фумарат, сукцинат, камфорат, манделат, камзилат и лаурилсульфат. В конкретном аспекте термин "нирапариб" относится к нирапароба тозилата моногидрату.

Термин "нирапариб" также охватывает аморфные и кристаллические полиморфы этого соединения, а также его гидраты, ансольваты и сольваты. Примеры полиморфов описаны в документе WO 2018/183354 A1, который включен в данный документ посредством ссылки. Кристаллическая форма I моногидрата 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид тозилата характеризуется по меньшей мере одним углом отражения дифракционной рентгенограммы, выбранным из значения 2θ , составляющего $9,5\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $24,9\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$. Кристаллическая форма II нестехиометрического гидрата 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид тозилата характеризуется по меньшей мере одним углом отражения дифракционной рентгенограммы, выбранным из значения 2θ , составляющего $9,7\pm 0,3$, $12,8\pm 0,3$, $17,9\pm 0,3$, $19,7\pm 0,3$ и $21,8\pm 0,3$. Кристаллическая форма III безводной формы 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]-2H-индазол-7-карбоксамид тозилата характеризуется по меньшей мере одним углом отражения дифракционной рентгенограммы, выбранным из

значения 2θ , составляющего $17,8\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$ или $22,8\pm 0,2$. Кристаллическая форма I является предпочтительной. Дополнительные примеры полиморфов описаны в документе WO 2020/072797 A1, который включен в данный документ посредством ссылки.

- 5 Термин "экв. нирапариба" или "эквивалент нирапариба" относится к величине дозы нирапариба в виде свободного основания.

Получение лекарственных форм

- 10 Лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой, показанной на фиг.1 и 2. Связующий раствор, содержащий очищенную воду, связующее (например, гипромеллозу) и смачивающее вещество (например, лаурилсульфат натрия), готовят путем смешивания с помощью мешалки/миксера. Абиратерона ацетат, нирапариба тозилата моногидрат, разбавитель (например, моногидрат лактозы) и разрыхлитель (например, кросповидон) просеивают, смешивают (смесь № 1) и добавляют к связывающему раствору. Выполняют влажную
15 грануляцию, включающую нагрев, распыление и сушку. Содержание влаги и распределение частиц по размеру измеряют на предмет соответствия требованиям качества. Затем смесь разбавителя (например, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы), разрыхлителя (например, кросповидона), смачивающего средства (например, лаурилсульфата натрия) и вещества,
20 способствующего скольжению (например, коллоидного безводного диоксида кремния), просеивают и смешивают с ранее полученным гранулированным материалом (смесь № 2). Смазывающее вещество (например, стеарат магния) просеивают и добавляют к смеси № 2, которую, наконец, смешивают (смесь № 3), прессуют в таблетки и упаковывают. В ходе прессования измеряют внешний вид, вес, твердость, толщину,
25 истираемость и распадаемость таблеток на соответствие требованиям качества.

- Затем готовят суспензию для покрытия оболочкой, содержащую очищенную воду и порошок для покрытия оболочкой (например, Opadry® AMB II, например, Opadry® AMB II 88A220039 желтый). Полученные ранее таблетки, содержащие абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, покрывают пленочной оболочкой с
30 помощью суспензии для покрытия оболочкой. Внешний вид полученных таблеток с покрытием оценивают на соответствие требованиям качества. Затем таблетки упаковывают, например, в блистерные упаковки или флаконы.

В другом аспекте лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть получены, как показано на фиг. 3 и фиг. 2. Абиратерона ацетат и нирапариба тозилата

моногидрат совместно гранулируют с соответствующими вспомогательными веществами посредством грануляции в псевдооживленном слое или посредством грануляции с вальцеванием. Затем гранулированный материал прессуют в однослойные таблетки.

- 5 Затем готовят суспензию для покрытия оболочкой, содержащую очищенную воду и порошок для покрытия оболочкой (например, Opadry® AMB II, например, Opadry® AMB II 88A220039 желтый). Полученные ранее таблетки, содержащие абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, покрывают пленочной оболочкой с помощью суспензии для покрытия оболочкой. Внешний вид полученных таблеток с
10 покрытием оценивают на соответствие требованиям качества. Затем таблетки упаковывают, например, в блистерные упаковки или флаконы.

- В еще одном аспекте лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть получены, как показано на фиг. 4 и фиг. 2. Нирапариба тозилата моногидрат, разбавитель (например, моногидрат лактозы и микрокристаллическая целлюлоза),
15 связующее (например, повидон K30), разрыхлитель (например, кросповидон), вещество, способствующее скольжению (например, коллоидный безводный диоксид кремния), и смазывающее вещество (например, стеарат магния) просеивают, смешивают, совместно перемалывают, снова смешивают и подвергают сухой грануляции (сухая гранулированная композиция № 1). Абиратерона ацетат,
20 разбавитель (например, моногидрат лактозы) и разрыхлитель (например, кроскармеллозу натрия) смешивают и необязательно просеивают. Связующий раствор, содержащий связующее (например, гипромеллозу), смачивающее средство (например, лаурилсульфат натрия) и очищенную воду, готовят и добавляют к смеси абиратерона ацетата, разбавителя и разрыхлителя. Затем гранулы абиратерона ацетата формируют
25 грануляцией в псевдооживленном слое и впоследствии сушат (влажная гранулированная композиция № 2). Влажную гранулированную композицию № 2, разбавитель (например, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу), разрыхлитель (например, кросповидон), смачивающее средство (например, лаурилсульфат натрия) и вещество, способствующее скольжению (коллоидный
30 безводный диоксид кремния), добавляют к сухой гранулированной композиции № 1, и полученную смесь просеивают и смешивают. Смазывающее вещество (например, стеарат магния) добавляют к предыдущей смеси, и полученную смесь дополнительно просеивают, смешивают, прессуют в таблетки и упаковывают. В ходе прессования измеряют свойства таблеток, включая внешний вид, вес, твердость, толщину,

истираемость и распадаемость, на соответствие требованиям качества. Затем готовят суспензию для покрытия оболочкой, содержащую очищенную воду и порошок для покрытия оболочкой (например, Opadry® AMB II, например, Opadry® AMB II 88A220039 желтый). Полученные ранее таблетки, содержащие абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, покрывают пленочной оболочкой с помощью суспензии для покрытия оболочкой. Внешний вид полученных таблеток с покрытием оценивают на соответствие требованиям качества. Затем таблетки упаковывают, например, в блистерные упаковки или флаконы.

Грануляция

Грануляция представляет собой процесс укрупнения порошкообразных частиц с образованием зернистых агломератов. Гранулы, образованные из частиц смеси активного(-ых) фармацевтического(-их) ингредиента(-ов) (API) и вспомогательного вещества, далее эффективно перерабатывают в твердые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, или совокупность отдельных частиц, таких как пеллеты, гранулы или сфероиды для заполнения в капсулы или упаковывания, например, в виде составов для разбрызгивания.

Абиратерона ацетат и нирапариб можно гранулировать совместно. В качестве альтернативы гранулы каждого из 1) абиратерона ацетата и 2) нирапариба можно получить отдельно, а затем перемешать или смешать и подвергнуть дальнейшей обработке.

Совместная грануляция на практике достигается путем приведения двух лекарственных средств в контакт друг с другом и с одним или несколькими вспомогательными веществами, такими как связующий раствор, и осуществление грануляции всей смеси. В качестве альтернативы каждое из лекарственных средств приводят в контакт с одним или несколькими вспомогательными веществами, создавая отдельные смеси, затем каждую из смесей объединяют и приводят в контакт с связующим раствором.

Абиратерона ацетат и нирапариб можно подвергать сухой или влажной грануляции перед дальнейшей обработкой, такой как таблетирование или инкапсулирование.

В одном аспекте абиратерона ацетат и нирапариб можно совместно гранулировать посредством влажной грануляции и подвергать дальнейшей обработке. В одном аспекте абиратерона ацетат и нирапариб можно совместно гранулировать посредством сухой грануляции и подвергать дальнейшей обработке. В одном аспекте абиратерона ацетат подвергают влажной грануляции, а нирапариб подвергают сухой грануляции, и полученные гранулы смешивают и подвергают дальнейшей обработке. В одном аспекте

абиратерона ацетат подвергают сухой грануляции, а нирапариб подвергают влажной грануляции, и полученные гранулы смешивают и подвергают дальнейшей обработке.

Влажная грануляция

Используемый в данном документе термин "влажная грануляция" относится к общему процессу использования грануляционной жидкости в процессе грануляции для последующего формирования гранул, как обсуждается в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е издание (2000), глава 45, которая настоящим включена посредством ссылки.

Влажная грануляция обычно включает стадии смешивания; смачивания и замешивания, т. е. формирование влажной массы; гранулирования; сушки и просеивания. Эти стадии более подробно обсуждаются ниже.

Процесс влажной грануляции начинается с образования порошкообразной смеси терапевтического соединения или соединений и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества путем смешивания, например, с помощью фармацевтического оборудования для грануляции, ингредиентов (т. е. сближения) в подходящей емкости таким образом, чтобы образовалась смесь. Примеры фармацевтического оборудования для грануляции включают, без ограничения, грануляторы с усилием сдвига (например, Hobart, Collette, Beken) в комбинации с вибрационным гранулятором; высокоскоростные смесители/грануляторы (например, Diosna, Fielder, Collette-Gral) и грануляторы с псевдоожиженным слоем (например, Aeromatic, Glatt) с последующим просеивающим оборудованием. Вспомогательные вещества, пригодные для первоначального смешивания с терапевтическим соединением, включают, например, связующие, наполнители, разрыхлители, разбавители, смачивающие средства и любые комбинации вышеперечисленного.

Следующей стадией является формирование влажной массы порошковой смеси путем добавления гранулирующей жидкости при перемешивании или замешивании порошковой смеси до тех пор, пока порошковая смесь не смочится гранулирующей жидкостью с образованием влажной массы. Например, к порошковой смеси добавляют 10-30% (вес/вес) гранулирующей жидкости. В качестве альтернативы к порошковой смеси можно добавить 10-25% (вес/вес) гранулирующей жидкости, например, 20-25%. Гранулирующая жидкость, например, является фармацевтически приемлемой и летучей. Примеры подходящих гранулирующих жидкостей включают без ограничения воду, органические растворители (например, метанол, этанол, изопропанол, ацетон)

либо по отдельности, либо в комбинации. Пример комбинированной гранулирующей жидкости включает воду, этанол и изопропанол все вместе.

В качестве альтернативы процесс влажной грануляции может начинаться с терапевтического соединения или соединений в виде порошка самого по себе. Во время формирования влажной массы гранулирующая жидкость, которую вводят в порошок, представляет собой растворитель, содержащий растворенное вспомогательное вещество, например, связующее. Независимо от того, как происходит формирования влажной массы, фармацевтическая композиция, содержащая терапевтическое соединение и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, смачивается гранулирующей жидкостью. В одном примере в качестве гранулирующей жидкости применяется вода.

Влажную массу необязательно просеивают с образованием увлажненного или влажного гранулята. Влажную массу, например, можно просеять через сито, такое как сетка с размером ячеек 5, 4, 3, 2 или 1 мм, предпочтительно сетка с размером ячеек от 1 до 2 мм. Специалист в данной области техники может выбрать подходящий размер сетки для получения наиболее подходящего размера гранулята.

В качестве альтернативы вместо сетки или сита можно использовать мельницу для измельчения. Примеры мельницы для измельчения включают без ограничения генератор колебаний Стокса, роторный гранулятор Колтона, мельницу для измельчения Фитцпатрика, вихревую мельницу Стокса.

Кроме того, в качестве альтернативы вместо сетки или мельницы для измельчения можно использовать высокоскоростной смеситель, оснащенный, например, рубильного лезвия. Это, например, позволяет объединить формирование влажной массы, гранулирование и перемалывание в одну стадию.

Другие способы влажной грануляции, которые можно использовать, включают грануляцию с высоким усилием сдвига и двухшнековую грануляцию. Грануляция с высоким усилием сдвига включает добавление связующего раствора к порошку, который часто представляет собой смесь API и одного или нескольких вспомогательных веществ, и гранулирование полученной смеси с помощью инструментов для смешивания и измельчителя. Порошок агломерируется в более крупные гранулы, удерживаемые вместе связующим. Двухшнековая грануляция может быть выполнена с помощью имеющихся на рынке двухшнековых экструдеров, таких как те, которые производятся Leistritz Extrusionstechnik GmbH — NANO 16, Thermo Fisher Scientific — Pharma 16 TSG. Система ConsiGma™ от GEA Pharma Systems

представляет собой комплексную непрерывную систему, включающую частично или полностью смешивание, двухшнековую грануляцию, сушку (полунепрерывную), перемалывание и таблетирование.

5 Влажный гранулят, например, впоследствии сушат. Например, влажный гранулят можно собирать на поддонах и переносить в сушильную печь. В качестве альтернативы влажный гранулят можно поместить в сушильный шкаф с циркуляцией воздуха и термостатическим регулированием температуры. Еще одним вариантом является сушка влажного гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем. В этом примере влажный гранулят суспендируют и взбалтывают в потоке теплого воздуха, так что влажный
10 гранулят поддерживается в движении. Например, температура может составлять от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 90°C, например 70°C. Влажный гранулят сушат до значения потери при сушке ("LOD") предпочтительно меньшего или равного приблизительно 3% или 2%, например, меньше 2,6%, меньше 2%, например 1-2%, по весу композиции. Сушка может происходить внутри или
15 независимо от оборудования для грануляции фармацевтических препаратов.

Гранулы, содержащие абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, полученные путем влажной грануляции по настоящему изобретению, позволяют достичь улучшенных LOD от 1 до 2%. Если LOD будут слишком низкими, это могло бы позже приводить к проблемам с прессованием гранул во время таблетирования.
20 Если слишком высокими, у гранул могли бы возникать проблемы со стабильностью.

После сушки гранулят можно дополнительно просеять, т. е. подвергнуть сухому просеиванию отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним вспомогательным веществом. Как правило, это приводит к более однородному размеру частиц гранулята, что подготавливает гранулят к дальнейшей переработке в твердую лекарственную
25 форму для перорального применения. Стандартное оборудование, такое как Quadro comil, можно использовать при фиксированной скорости вращения (об./мин) для просеивания высушенных гранул с получением материала с требуемым размером частиц и не содержащим агломератов. Скорость вращения может составлять от 5 до 15 об./мин, предпочтительно от 8 до 10 об./мин.

30 В одном способе получения путем влажной грануляции, например, путем грануляции в псевдоожиженном слое, связывающий раствор создают путем растворения связующего, смачивающего средства и очищенной воды вплоть до получения прозрачного раствора. Терапевтические соединения, необязательно смешанные с разбавителем и разрыхлителем, переносят в подходящее оборудование для влажной грануляции, и

полученную массу нагревают во время псевдоожижения. Связующий раствор полностью распыляют поверх массы с использованием методики влажной грануляции. Полученный гранулят сушат после распыления во время псевдоожижения. Высушенный порошок собирают и упаковывают в пакеты, например алюминиевые пакеты.

В другом способе получения терапевтического(-ие) соединения(-я) можно подвергнуть влажной грануляции в грануляторе с псевдоожиженным слоем, таком как, например, GEA Sirocco 300 или Niro Aeromatic D600, с получением гранулята лекарственного средства. Температура воздуха на входе псевдоожиженного слоя может варьироваться от 25°C до 80°C или от 25°C до 70°C, предпочтительно от 25°C до 65°C; температура выходящего воздуха может варьироваться от 25°C до 50°C, от 20°C до 50°C или от 25°C до 80°C; поток воздуха на входе может составлять от 500 до 2200 м³/ч, от 2000 до 3000 м³/ч, от 800 до 1300 м³/ч или от 500 до 4500 м³/ч; скорость потока раствора или скорость распыления может варьироваться в зависимости от размера партии и производительности оборудования от 170 до 4200 г/мин, от 190 до 300 г/мин, от 400 до 900 г/мин или от 0,200 до 2 кг/мин; давление распыляемого воздуха может находиться в диапазоне от 2 до 6 бар, от 3 до 4 бар или от 1,00 до 5,00 бар. Например, абиратерона ацетат и нирапариб или нирапариба тозилата моногидрат можно подвергнуть влажной грануляции со связующим раствором, содержащим растворитель, такой как, например, вода, связующее, такое как, например, полимер, например, гипромеллоза, и смачивающее средство, такое как, например, лаурилсульфат натрия. Например, перед началом гранулирования с помощью связующего раствора абиратерона ацетат можно смешать с подходящим разбавителем, таким как, например, моногидрат лактозы, и подходящим разрыхлителем, таким как, например, кросповидон.

Сухая грануляция

Термин "сухая грануляция" означает процесс смешивания терапевтического(-их) соединения(-ий) с по меньшей мере одним вспомогательным веществом. Затем смесь прессуют или уплотняют с образованием прессованного материала или "компактного материала". Затем этот материал разбивают путем дробления, измельчения или разрезания на сухие гранулированные частицы. Необязательно, частицы можно дополнительно обработать, например, далее смешать с дополнительными вспомогательными веществами. Процессы дробления, измельчения или резки включают в себя операцию, которая уменьшает размер спрессованного материала,

такую как осуществляемая посредством перемалывания или других операций, известных специалистам в данной области техники.

"Компактный материал" представляет собой прессованный материал, образованный путем обработки терапевтического соединения или соединений и необязательных вспомогательных веществ путем ударного уплотнения или путем вальцевания.

Для приготовления смеси компоненты взвешивают и помещают в емкость для смешивания. Смешивание проводят в течение определенного периода времени для получения гомогенной смеси с использованием подходящего смесительного оборудования. Необязательно смесь пропускают через сетчатое сито для удаления комков из смеси. Просеянную смесь можно вернуть в емкость для смешивания и смешивать в течение дополнительного периода времени. Затем можно добавить смазывающее вещество и перемешивать смесь в течение дополнительного периода времени. Затем смесь прессуют или уплотняют с образованием компактного материала. Перед прессованием смесь можно подвергнуть стадии предварительного прессования, например, на роторном таблеточном прессе. Прессование смеси с образованием гранул можно выполнить с помощью методик, известных в данной области техники, включая ударное уплотнение, при котором смесь вводят в пресс-формы, содержащие одну или несколько поверхностей пуансона, которые установлены на прессе, таком как таблеточный пресс, и к смеси прикладывают давление с помощью движения одной или нескольких поверхностей пуансона в пресс-форме. Сухую грануляцию также можно осуществлять с помощью роликового пресса. Роликовый пресс обычно включает в себя два или более вальцов, расположенных рядом и параллельно друг другу, с фиксированным или регулируемым зазором между вальцами. Загрузочный бункер или другое подающее устройство помещает смесь между движущимися вальцами, которые уплотняют смесь в уплотненный материал. Роликовые прессы, как правило, оснащены разделителями, которые разрезают или иным образом разделяют уплотненный материал, выходящий из роликового пресса, на ленты. Примером роликового пресса является роликовый пресс TF-Mini (Vector Corporation, Marion, IA, Freund).

Затем компактный материал разбивают с образованием гранул, как правило, с помощью подходящих механических средств, например, дроблением, измельчением или разрезанием. Например, гранулы можно образовать из компактного материала путем перемалывания. Перемалывание включает воздействие на гранулы силы сдвига, так что достигается требуемый размер частиц гранулята. Стадия перемалывания может находиться в пределах от агрессивного процесса, при котором размер частиц

значительно уменьшается, до неагрессивного процесса, при котором размер частиц значительно не уменьшается, а процесс выполняют просто для того, чтобы удалить или разбить более крупные комки гранулята.

В фармацевтической промышленности перемалывание часто используется для уменьшения размера частиц твердых материалов. Доступны многие типы мельниц, включая штифтовые, молотковые и струйные мельницы. Одним из наиболее часто используемых типов мельниц является молотковая мельница. В молотковой мельнице используется высокоскоростной ротор, к которому прикреплен ряд неподвижных или качающихся молотков. Молотки могут быть прикреплены таким образом, что поверхность резака или поверхность молотка вступает в контакт с материалом. Когда материал подается в мельницу, он ударяется о вращающиеся молотки и распадается на более мелкие частицы. Под молотками расположена сетка, которая позволяет более мелким частицам проходить через отверстия в сетке. Более крупные частицы задерживаются в мельнице и продолжают разбиваться молотками до тех пор, пока частицы не станут достаточно мелкими, чтобы проходить через сетку. Необязательно материал можно просеять. При просеивании материал пропускают через сетчатое сито или серию сетчатых сит для получения частиц требуемого размера.

Вспомогательные вещества

Составы по настоящему изобретению, включая гранулы и конечные лекарственные формы, такие как таблетки, могут содержать одно или несколько обычных вспомогательных веществ (фармацевтически приемлемых носителей), таких как разрыхлители, разбавители, связующие, буферные средства, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, загустители, подсластители, вкусоароматические добавки и красящие вещества. Некоторые вспомогательные вещества могут служить для нескольких целей. В одном аспекте составы по настоящему изобретению включают разрыхлитель, разбавитель или наполнитель, смазывающее вещество и вещество, способствующее скольжению. В одном аспекте составы по настоящему изобретению включают разрыхлитель, разбавитель или наполнитель, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, смачивающее средство и связующее. В одном аспекте составы по настоящему изобретению включают разрыхлитель, разбавитель или наполнитель, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, смачивающее средство и связующее, где смачивающее средство или его часть и связующее присутствуют в гранулах абиратерона ацетата и нирапариба. В одном аспекте составы по настоящему

изобретению включают разрыхлитель, разбавитель или наполнитель, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, смачивающее средство и связующее, где смачивающее средство или его часть, связующее и разрыхлитель или его часть присутствуют в гранулах абиратерона ацетата и нирапариба. В одном аспекте составы по настоящему изобретению включают разрыхлитель, разбавитель или наполнитель, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, смачивающее средство и связующее, где смачивающее средство или его часть, связующее, разбавитель и разрыхлитель или его часть присутствуют в гранулах абиратерона ацетата и нирапариба. В одном аспекте составы по настоящему изобретению включают разрыхлитель, разбавитель или наполнитель, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и смачивающее средство, где смачивающее средство или его часть присутствует в гранулах абиратерона ацетата и нирапариба.

В одном аспекте составы по настоящему изобретению содержат внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу.

В одном аспекте внутригранулярная фаза содержит API, разбавитель или наполнитель, разрыхлитель, смачивающее средство и связующее. В одном аспекте внутригранулярная фаза содержит API, разбавитель или наполнитель, разрыхлитель, смачивающее средство, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество.

В одном аспекте внегранулярная фаза содержит разбавитель или наполнитель, разрыхлитель, смачивающее средство, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество.

В одном аспекте внутригранулярная и внегранулярная фазы содержат разрыхлитель, например кросповидон. Присутствие разрыхлителя как во внутригранулярной, так и во внегранулярной фазах улучшает распадаемость таблетки и гранул, вследствие чего увеличивается растворение API в организме и, в конечном итоге, повышается биодоступность API.

Подходящие смачивающие средства могут быть выбраны из анионных, катионных или неионных поверхностно-активных средств или поверхностно-активных веществ. Подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают вещества, которые содержат карбоксилатные, сульфонатные и сульфатные ионы, такие как лаурилсульфат натрия (SLS), лаурат натрия, диалкилсульфосукцинаты натрия, в частности бис-(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия, стеарат натрия, стеарат калия, олеат натрия и т. п.

- Подходящие катионные поверхностно-активные вещества включают вещества, которые содержат длинноцепочечные катионы, такие как бензалкония хлорид, бис-2-гидроксиэтилолеиламин и т. п. Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, жирные спирты, такие как лауриловый, цетиловый и стеариловый спирты; сложные эфиры глицерина, такие как встречающиеся в природе моно-, ди- и триглицериды; сложные эфиры жирных кислот и жирных спиртов и других спиртов, таких как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбитан, сахароза и холестерин. В одном аспекте смачивающее средство представляет собой лаурилсульфат натрия.
- Количество смачивающего средства в таблетках или фармацевтических составах в соответствии с настоящим изобретением в целях удобства может находиться в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 8% (вес/вес) и предпочтительно в диапазоне от приблизительно 1 до 7% (вес/вес), или от приблизительно 2 до 6% (вес/вес), или от приблизительно 3 до 6% (вес/вес). В одном аспекте смачивающее средство представляет собой лаурилсульфат натрия и присутствует в конечных лекарственных формах при процентном содержании, составляющем приблизительно 3,1, приблизительно 3,2, приблизительно 3,3, приблизительно 3,4, приблизительно 3,5, приблизительно 3,6, приблизительно 3,7, приблизительно 3,8, приблизительно 3,85, приблизительно 3,9, приблизительно 4,00, приблизительно 4,07, приблизительно 4,1, приблизительно 4,2, приблизительно 4,3, приблизительно 4,4, приблизительно 4,5, приблизительно 4,6, приблизительно 4,7, приблизительно 4,8, приблизительно 4,9, приблизительно 5,0, приблизительно 5,1, приблизительно 5,2, приблизительно 5,3, приблизительно 5,4, приблизительно 5,5, приблизительно 5,6, приблизительно 5,7, приблизительно 5,8 или приблизительно 5,9% по весу.
- В одном аспекте смачивающее вещество представляет собой лаурилсульфат натрия и присутствует в гранулированной композиции при весовом отношении к абиратерона ацетату, составляющем от приблизительно 0,005:1 до 0,02:1 (SLS:абиратерона ацетат), предпочтительно приблизительно 0,01:1, более предпочтительно приблизительно 0,0112:1.
- В одном аспекте смачивающее средство представляет собой лаурилсульфат натрия и присутствует в конечных лекарственных формах при весовом отношении к абиратерона ацетату, составляющему от приблизительно 0,05:1 до 0,2:1 (SLS:абиратерона ацетат), предпочтительно приблизительно 0,1:1, более

предпочтительно приблизительно 0,11:1, приблизительно 0,12:1 или приблизительно 0,123:1.

Подходящие разрыхлители представляют собой такие разрыхлители, которые характеризуются высоким коэффициентом расширения. Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей включают без ограничения крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты, камеди, гидрофильные, нерастворимые или плохо растворимые в воде сшитые полимеры, такие как кросповидон (сшитый поливинилпирролидон, например, коммерчески доступный как Kollidon CL-F и Polyplasdone XL-10) и кроскармеллоза натрия (сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия). Разрыхлитель может присутствовать в таблетках или фармацевтических составах в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 20% (вес/вес), предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 10% (вес/вес), в частности, от приблизительно 3 до 9% или от приблизительно 5 до 9% (вес/вес).

Для гранулированных композиций по настоящему изобретению и лекарственных форм для перорального применения, содержащих эти гранулированные композиции, вспомогательные вещества, которые могут диссоциировать на ионы, являются менее предпочтительными, хотя в составах, раскрытых в данном документе, сделано исключение для лаурилсульфата натрия (смачивающее средство) и стеарата магния (смазывающее вещество). В конкретных вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой неионизируемый разрыхлитель, такой как кросповидон.

Множество материалов можно применять в качестве разбавителей или заполнителей. Примерами являются моногидрат лактозы, безводная лактоза, сахароза, декстроза, маннит, сорбит, крахмал, целлюлоза (например, микрокристаллическая целлюлоза (Avicel™), силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза), дегидратированный или безводный двухосновный фосфат кальция и другие вещества, известные из уровня техники, и их смеси (например, высушенная распылением смесь моногидрата лактозы (75%) с микрокристаллической целлюлозой (25%), которая является коммерчески доступной как MicrocelLac®). Предпочтительной является микрокристаллическая целлюлоза, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза или моногидрат лактозы. Моногидрат лактозы обычно характеризуется как разбавитель или наполнитель, но он также обладает связывающими свойствами, которые особенно полезны для грануляции внутригранулярной фазы. Количество разбавителя или наполнителя в таблетках или фармацевтических составах в соответствии с настоящим изобретением в целях удобства может находиться в диапазоне от приблизительно 20%

- до приблизительно 70% (вес/вес) и предпочтительно в диапазоне от приблизительно 20% до приблизительно 60% (вес/вес), или от приблизительно 25% до приблизительно 35% (вес/вес), или от приблизительно 25% до приблизительно 30% (вес/вес). Предпочтительно во внегранулярной фазе используют разбавитель на основе
- 5 силикатизированной микрокристаллической целлюлозы. Предпочтительно таблетка FDC содержит внегранулярную фазу, содержащую от приблизительно 25% до приблизительно 30% (вес/вес) силикатизированной MCC HD90. Такое содержание силикатизированной MCC HD90 обеспечивает оптимальный профиль прессуемости таблетки, уменьшая ее истираемость и изнашиваемость.
- 10 Примеры фармацевтически приемлемых связующих включают без ограничения крахмалы; целлюлозы и их производные, например, микрокристаллическую целлюлозу, например, AVICEL PH от FMC (Филадельфия, Пенсильвания, США), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, например, METHOCEL от Dow Chemical Corp.
- 15 (Мидленд, Мичиган, США); сахарозу; декстрозу; кукурузный сироп; полисахариды и желатин. Связующее, например, может присутствовать в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, например, от 0,5 до 3% по весу состава. Связующим предпочтительно является гипромеллоза низкой вязкости, например, НРМС 2910 с 15 мПа·с.
- 20 Смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению, можно использовать в изготовлении определенных лекарственных форм, и их будут обычно применять при получении таблеток. Примерами смазывающих веществ и веществ, способствующих скольжению, являются гидрогенизированные растительные масла, например, гидрогенизированное хлопковое масло, стеарат магния, стеариновая
- 25 кислота, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, коллоидный диоксид кремния, коллоидный безводный диоксид кремния, тальк, их смеси и другие вещества, известные из уровня техники. Смазывающими веществами, представляющими интерес, являются стеарат магния и смеси стеарата магния с коллоидным диоксидом кремния. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния.
- 30 Предпочтительным веществом, способствующим скольжению, является коллоидный безводный диоксид кремния. Вещества, способствующие скольжению, обычно составляют от 0,2 до 5,0% от общей массы композиции, в частности от общей массы таблетки, в частности от 0,25 до 1,5%, более конкретно от 0,3 до 1,0% (вес/вес). Смазывающие вещества, такие как стеарат магния, обычно составляют от 0,2 до 5,0%

от общей массы таблетки, в частности от 0,5 до 2,5%, более конкретно от 0,5 до 2,0%, например, приблизительно 1,0%, приблизительно 1,25% или приблизительно 1,5% (вес/вес).

Конечные фармацевтические составы

- 5 Грануляты можно составлять со вспомогательными веществами в лекарственные формы для перорального применения, твердые лекарственные формы для перорального применения, таблетки, пилюли, леденцы, капли, твердые или мягкие капсулы, саше, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, грануляты.
- 10 Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красящих средств и консервантов, чтобы обеспечить приятные на вид
- 15 и вкус фармацевтические препараты.
Таблетки содержат активные ингредиенты в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые пригодны для изготовления таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, моногидрат
- 20 лактозы, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон или аравийскую камедь; смазывающие средства, например,
- 25 стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк; и вещества, способствующие скольжению, такие как коллоидный безводный диоксид кремния.
Чтобы изготовить, например, таблетку, гранулы объединяют или смешивают с по меньшей мере одним вспомогательным веществом, например, смазывающим
- 30 веществом, с образованием смеси. Смешивание можно выполнять с использованием любого традиционного фармацевтического оборудования, например, V-смесителя.
Кроме того, любые дополнительные используемые вспомогательные вещества можно просеять отдельно от гранул или одновременно с просеиванием гранул, как описано на вышеупомянутой стадии сухого просеивания. Специалист средней квалификации в

данной области будет понимать необходимый размер частиц каждого компонента, который необходим для конкретной составляемой фармацевтической композиции.

После смешивания смесь, например, можно впоследствии спрессовать в таблетку (например, с помощью таблеточного пресса) или заключить в капсулу. Твердость
5 таблетки предпочтительно находится в диапазоне от 250 до 350 Н. Твердые лекарственные формы для перорального применения можно подвергнуть дальнейшей традиционной обработке, известной специалисту средней квалификации в данной области, например, штампованию, тиснению или покрытию оболочкой.

Таблетки могут быть без покрытия или могут быть покрыты оболочкой с помощью
10 известных методик. Таблетки согласно настоящему изобретению могут быть дополнительно покрыты пленочной оболочкой, например, для улучшения вкуса, для обеспечения легкого проглатывания и лучшего внешнего вида. Из уровня техники известно большое количество подходящих полимерных материалов для покрытия пленочной оболочкой. В одном аспекте материал для покрытия пленочной оболочкой
15 представляет собой Opadry® AMB II 88A170010 бежевый, Opadry® AMB II 88A210027 зеленый, Opadry® AMB II 88A620004 желтый, Opadry® AMB II 88A220039 желтый, Opadry® QX 321A220006 желтый или Opadry® II 32F220009. Материал для покрытия пленочной оболочкой обычно смешивают с очищенной водой, отвечающей требованиям Ph. Eur, с образованием суспензии для покрытия оболочкой.

Предпочтительными суспензиями для покрытия оболочкой являются те, в которых
20 материал для покрытия пленочной оболочкой представляет собой Opadry® AMB II 88A170010 бежевый, Opadry® AMB II 88A210027 зеленый и Opadry® AMB II 88A620004 желтый, поскольку полученные таблетки с оболочкой не демонстрируют истирания. В соответствии с данным документом также могут применяться другие
25 подходящие пленкообразующие полимеры, включая гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), в частности HPMC 2910, 5 мПа·с, и акрилат-метакрилатные сополимеры. Предпочтительный материал для покрытия пленочной оболочкой представляет собой водопроницаемый материал для покрытия пленочной оболочкой, такой как, например, HPMC-оболочка Opadry II 32F220009. Помимо
30 пленкообразующего полимера пленочная оболочка может дополнительно содержать пластификатор (например, пропиленгликоль) и необязательно пигмент (например, диоксид титана). Суспензия для покрытия пленочной оболочкой также может содержать тальк в качестве противoadгезивного средства. В таблетках в соответствии с

настоящим изобретением с точки зрения веса пленочная оболочка предпочтительно составляет приблизительно 5% (вес/вес) или меньше от общего веса таблетки.

С целью облегчения проглатывания такого состава млекопитающим предпочтительно придавать составам, в частности таблеткам, соответствующую форму. Пленочная оболочка на таблетке может дополнительно способствовать легкости, с которой ее можно проглотить. В одном аспекте настоящего изобретения таблетка может представлять собой таблетку продолговатой формы, в частности таблетку продолговатой формы длиной ≤ 19 мм.

Другие вспомогательные вещества, такие как красящие средства и пигменты, также можно добавлять к составам по настоящему изобретению. Красящие средства и пигменты включают диоксид титана и красители, подходящие для пищевых продуктов. Красящее средство является необязательным ингредиентом в составе по настоящему изобретению, но при использовании красящее средство может присутствовать в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 6% по весу от общего веса таблетки, например, от приблизительно 2 до приблизительно 5%, от приблизительно 3 до приблизительно 4% или до 3,5% по весу от общего веса таблетки.

Вкусоароматические добавки являются необязательными в составе и могут быть выбраны из синтетических ароматизированных масел и ароматических соединений, корректирующих вкус и запах, или натуральных масел, экстрактов листьев растений, цветов, плодов и т. д., а также их комбинаций. Они могут включать коричное масло, масло грушанки, масла мяты перечной, лавровое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло, тимьяновое масло. В качестве вкусоароматических добавок также применимыми являются ваниль, масло из цитрусовых, в том числе полученное из лимона, апельсина, винограда, лайма и грейпфрута, а также фруктовые эссенции, в том числе полученные из яблока, банана, груши, персика, клубники, малины, вишни, сливы, ананаса, абрикоса и т. д. Количество вкусоароматической добавки может зависеть от ряда факторов, в том числе от требуемого органолептического эффекта. Обычно вкусоароматическая добавка будет присутствовать в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 3% (вес/вес).

Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых или НРМС-капсул, в которых активные ингредиенты смешаны с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активные

ингредиенты смешаны с водорастворимым носителем или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат гранулы с терапевтическими соединениями в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для изготовления водных суспензий.

- 5 Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие средства, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующими или смачивающими средствами могут быть встречающиеся в природе фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации оксида алкилена с
- 10 жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетаналь, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с
- 15 неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат, одно или несколько красящих средств, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам.
- 20 Масляные суспензии можно составить путем суспендирования гранул с терапевтическими соединениями в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители,
- 25 такие как указанные выше, и ароматизаторы можно добавить для получения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции можно сохранить путем добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

- 30 Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для приготовления водной суспензии путем добавления воды, предусматривают активные ингредиенты в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств являются уже упомянутые выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например,

подсластители, ароматизаторы и красящие средства. Эти композиции можно сохранить путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

В первую очередь, в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические составы для перорального введения, такие как таблетки и капсулы, но фармацевтические составы по настоящему изобретению также можно использовать для ректального введения. Предпочтительные составы представляют собой составы, предназначенные для перорального введения, выполненные в форме таблетки. Они могут быть получены с помощью традиционных технологий таблетирования с использованием традиционных ингредиентов или вспомогательных веществ (фармацевтически приемлемого носителя) и с помощью традиционных машин для таблетирования.

Способы лечения и пути медицинского применения

Способы лечения рака предстательной железы или пути медицинского применения фармацевтических составов предусматривают, включают и/или по существу включают введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора PARP нирапариба, терапевтически эффективного количества ингибитора СYP17 абиратерона ацетата и необязательно терапевтически эффективного количества другого лекарственного средства, например глюкокортикоида, например преднизона.

Способы лечения рака предстательной железы или пути медицинского применения фармацевтических составов предусматривают, включают и/или по существу включают введение нуждающемуся в этом пациенту комбинации свободных доз (FrDC) или комбинации фиксированных доз (FDC) нирапариба и абиратерона ацетата. Способы лечения рака предстательной железы или пути медицинского применения фармацевтических составов предусматривают, включают и/или по существу включают введение нуждающемуся в этом пациенту вышеупомянутой комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз вместе с глюкокортикоидом, например преднизоном.

Способы лечения и пути медицинского применения, раскрытые в данном документе, предусматривают введение нуждающемуся в этом пациенту лекарственных форм для перорального применения, как определено в настоящем изобретении, при этом указанные лекарственные формы для перорального применения содержат гранулированную композицию, содержащую абиратерона ацетат, нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель. Эти лекарственные формы для перорального применения и гранулированные композиции составляют FDC.

Также раскрыты схемы введения лекарственных форм для перорального применения, раскрытых в данном документе, при этом указанные схемы введения предусматривают, включают и/или по существу включают введение FDC нирапариба и абиратерона ацетата и необязательно вместе с глюкокортикоидом, например преднизолоном, в общем количестве, которое является терапевтически эффективным для лечения рака предстательной железы у пациента-человека.

В настоящем изобретении также раскрыты наборы, содержащие, состоящие из и/или состоящие по существу из комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз, содержащих нирапариб и абиратерона ацетат, и распечатанной инструкции по введению комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз пациенту-человеку, имеющему рак предстательной железы.

Наборы могут содержать, состоять и/или состоять по существу из комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз, содержащих нирапариб и абиратерона ацетат, отдельной композиции, которая содержит глюкокортикоид, например преднизон; и распечатанной инструкции по введению комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз пациенту-человеку, имеющему рак предстательной железы.

Если в настоящем изобретении сделана конкретная ссылка на "преднизон", специалисту средней квалификации будет понятно, что преднизон можно заменить другим глюкокортикоидом, таким как преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон или дексаметазон. Специалист в данной области техники будет знать, как заменить преднизон этими другими лекарственными средствами и при необходимости скорректировать их дозировку.

Конкретные подходящие глюкокортикоиды включают без ограничения (1) дексаметазон (например, Decadron, перорально; Decadron-LA для инъекций и т. д.), (2) преднизолон (например, Delta-CORTEF[®], преднизолон ацетат (ECONOPRED[®]), преднизолон натрия фосфат (HYDELTRASOL[®]), преднизолон тебутат (HYDELTRA-TBA[®] и т. д.)), (3) преднизон (DELTASONE[®] и т. д.) или (4) метилпреднизолон (например, MEDROL[®]) и их комбинации. См., например, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10-е издание, 2001 г.

Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения пациентов с раком предстательной железы с отрицательным статусом по биомаркерам. Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения пациентов с раком предстательной железы с положительным статусом по биомаркерам.

Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения пациентов с раком предстательной железы с положительным статусом по биомаркерам дефицита гомологичной рекомбинации (HRD). HRD также относится к дефектам репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR) и может возникать в результате дефектов генов репарации ДНК (DRD). Упомянутый положительный статус по HRD или дефектам HRR можно обнаружить путем оценки соматических изменений или изменений гена зародышевой линии или путем оценки полногеномной потери гетерозиготности (LOH) или гомозиготных вредных изменений в генах репарации ДНК. Положительный статус по HRD или дефектам HRR также является синонимом положительного статуса по биомаркеру PARP.

Положительный статус по биомаркеру может быть положительным статусом по HRD. Отрицательный статус по биомаркеру может быть отрицательным статусом по HRD. Статус HRD можно оценить с помощью теста на основе плазмы крови (Resolution Bioscience) или ткани (Foundation Medicine), в частности, путем обнаружения циркулирующей в плазме крови ДНК или циркулирующих опухолевых клеток. Положительный статус по HRD можно определить как наличие моноаллельных или биаллельных изменений в одном или нескольких генах репарации ДНК, включая без ограничения BRCA1 (ген 1 рака молочной железы), BRCA2 (ген 2 рака молочной железы), ATM (мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок), FANCA (ген анемии Фанкони группы комплементации А), PALB2 (партнер и локализатор гена BRCA2), CHEK2 (ген киназы контрольных точек 2), BRIP1 (ген белка С-концевой хеликазы 1, взаимодействующей с BRCA1), HDAC2 (гистондеацетилаза 2), CDK12 (циклинзависимая киназа 12), RAD51B (паралог В RAD51), RAD54L (RAD54-подобный), CDK17 (циклинзависимая киназа 17) или PPP2R2A (изоформа альфа регуляторной субъединицы В протеинфосфатазы 2).

Анализ профиля генной экспрессии и белковые биомаркеры также можно использовать для стратификации риска у пациентов с раком предстательной железы для принятия решений о лечении. Коммерчески доступные тесты включают Prolaris® (Myriad Genetics, Солт-Лейк-Сити, Юта, США); анализ на рак предстательной железы OncotypeDx® (Genomic Health, Редвуд-Сити, Калифорния, США); тест на белковые биомаркеры ProMark™/оценка риска ProMark™ (Metamark Genetics, Кембридж, Массачусетс, США); FoundationOne® CDx (Foundation Medicine, Кембридж, Массачусетс, США); FoundationOne® Liquid CDx (Foundation Medicine, Кембридж, Массачусетс, США); Caris Molecular Intelligence (Caris Life Sciences, Ирвинг, Техас,

США); Guardant360 (Guardant Health Inc., Редвуд-Сити, Калифорния, США); ProstateNext® (Ambry Genetics, Алисо Вьехо, Калифорния, США); цветовой тест на наследственный рак (Color Genomics, Берлингем, Калифорния, США); панель рака предстательной железы Invitae (Invitae Corp., Сан-Франциско, Калифорния, США);
 5 гены рака предстательной железы (GeneHealth, Кембридж, Великобритания, США); тест на наследственный рак Myriad myRisk® (Myriad Genetics Inc., Солт-Лейк-Сити, Юта, США) и тест на рак предстательной железы Decipher® (GenomeDx Biosciences, Сан-Диего, Калифорния, США), этот последний основан на паттерне экспрессии 22 РНК-маркеров в образцах биопсии или радикальной простатэктомии. Prolaris®,
 10 OncotypeDx® и Decipher® представляют собой тесты генной экспрессии на основе тканей.

Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения пациентов с раком предстательной железы с биохимическим рецидивом (BCR) или биохимической неудачей (BF). BCR или BF можно определить по повышению уровня
 15 простатспецифического антигена (PSA) без признаков заболевания при визуализации. Для пациентов, которые прошли первичную лучевую терапию, BCR в настоящее время определяется как повышение уровня PSA на $\geq 2,0$ нг/мл выше надира ("критерии Phoenix"). Для пациентов, которые прошли первичную хирургическую операцию, BCR в настоящее время определяется как подтвержденное повышение уровня PSA на $\geq$
 20 2,0 нг/мл выше надира.

Визуализацию нового поколения (NGI), например, позитронно-эмиссионную томографию с выявлением простатспецифического мембранного антигена (PSMA-PET), можно применять для обнаружения поражений, невидимых при обычной визуализации или ниже порога Phoenix, т. е. при повышении уровня PSA $< 2,0$ нг/мл.
 25 Например, NGI может классифицировать некоторых пациентов с локализованным раком предстательной железы, BCR, nmCRPC или nmHRPC как имеющих метастатический рак предстательной железы.

Составы, описанные в данном документе, можно использовать в способах лечения пациентов с раком предстательной железы с BCR или BF, которые являются
 30 положительными по биомаркеру HRD и/или у которых имеется высокий риск. Положительным биомаркером HRD может быть по меньшей мере один из BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B и RAD54L.

Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения BCR или BF, олигометастатического заболевания или локализованного рака предстательной железы, которые можно обнаружить с помощью обычной визуализации у пациента.

5 Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения BCR или BF, олигометастатического заболевания или локализованного рака предстательной железы, которые можно обнаружить с помощью NGI у пациента.

Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, которые являются кандидатами на первичную лучевую терапию.

10 Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения пациентов с раком, в частности, пациентов с CRPC, у которых тестирование циркулирующих опухолевых клеток дает отрицательный результат на сплайс-вариант 7 андрогенового рецептора (AR-V7). Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения пациентов с раком, в частности, пациентов с CRPC, у
15 которых тестирование циркулирующих опухолевых клеток дает положительный результат на сплайс-вариант 7 андрогенового рецептора (AR-V7).

Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения рака предстательной железы у пациентов с обнаруживаемыми циркулирующими опухолевыми клетками (CTC), с циркулирующей ДНК или снижением ДНК в плазме
20 крови. Составы, описанные в данном документе, можно применять в способах лечения метастатического рака предстательной железы у пациентов с обнаруживаемыми CTC и/или поддающимися измерению и не поддающимися измерению заболеваниями или поражениями костей. Очищение от CTC у пациентов с метастатическим раком предстательной железы можно установить при обнаружении ≥ 5 клеток на 7,5 мл крови
25 на исходном уровне, обнаружении < 5 клеток на 7,5 мл крови в надире, что дополнительно подтверждается вторым последовательным значением, полученным через 4 или более недель.

Комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз абиратерона ацетата и нирапариба и необязательно отдельную композицию, содержащую глюкокортикоид,
30 например преднизон, можно вводить субъекту, пациенту, млекопитающему, в частности человеку, страдающему раком предстательной железы, первичным перитонеальным раком, раком молочной железы или раком яичника. В одном аспекте человек, страдающий раком молочной железы или раком яичника, является пациентом, положительным по биомаркеру.

Рак предстательной железы может представлять собой метастатический рак предстательной железы, распространенный рак предстательной железы, регионарный рак предстательной железы, местнораспространенный рак предстательной железы, локализованный рак предстательной железы, неметастатический рак предстательной железы, неметастатический распространенный рак предстательной железы, неметастатический регионарный рак предстательной железы, неметастатический местнораспространенный рак предстательной железы, неметастатический локализованный рак предстательной железы, не подвергнутый гормональной терапии рак предстательной железы, не подвергнутый химиотерапии рак предстательной железы, не подвергнутый кастрационной терапии рак предстательной железы с метастазами или без них, не подвергнутый лучевой терапии рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC), CRPC с DRD, неметастатический CRPC (nmCRPC), nmCRPC в популяции пациентов со временем удвоения PSA, равным 10 месяцев или меньше, и являющихся положительными по HRD (или с накоплением биомаркера), nmCRPC у пациентов, имеющих DRD или HRD, nmCRPC у пациентов без DRD, nmCRPC у пациентов с BCR высокого риска (например в популяции DRD+), nmCRPC у пациентов, контролируемых с помощью методик визуализации нового поколения (NGI), локализованный CRPC, местнораспространенный CRPC, регионарный CRPC, распространенный CRPC, метастатический CRPC (mCRPC), mCRPC у пациентов, имеющих биаллельный дефект гена репарации ДНК (DRD); mCRPC у пациентов, имеющих моноаллельный DRD; mCRPC у пациентов без DRD; mCRPC у пациентов, имеющих DRD и получавших таксаны и/или нацеленную на андрогеновый рецептор терапию, CRPC у пациентов, получавших гормональную терапию (например энзалутамид, даролутамид, апалутамид), CRPC у пациентов, получавших терапию таксанами (например доцетаксел, митоксантрон, кабазитаксел), не подвергнутый химиотерапии CRPC, не подвергнутый химиотерапии mCRPC, не подвергнутый гормональной терапии CRPC, не подвергнутый гормональной терапии mCRPC, CRPC с прогрессированием, CRPC с висцеральными метастазами, CRPC с висцеральными метастазами у пациентов, получавших гормональную терапию (например энзалутамид, даролутамид, апалутамид), CRPC с висцеральными метастазами у пациентов, получавших терапию таксанами (например доцетаксел, митоксантрон, кабазитаксел), CRPC с висцеральными метастазами и прогрессированием, кастрационно-чувствительный рак предстательной железы (CSPC), неметастатический CSPC (nmCSPC), локализованный CSPC,

- местнораспространенный CSPC, регионарный CSPC, распространенный CSPC, метастатический CSPC (mCSPC), не подвергнутый химиотерапии CSPC, не подвергнутый химиотерапии mCSPC, не подвергнутый гормональной терапии CSPC, не подвергнутый гормональной терапии mCSPC, гормоночувствительный рак предстательной железы (HSPC), гормонозависимый рак предстательной железы, андрогензависимый рак предстательной железы, андрогенчувствительный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий HSPC, метастатический HSPC (mHSPC), гормонорезистентный рак предстательной железы (HRPC), неметастатический HRPC (nmHRPC), локализованный HRPC, местнораспространенный HRPC, регионарный HRPC, распространенный HRPC, метастатический HRPC (mHRPC), рецидивирующий рак предстательной железы, рак предстательной железы с сохранением или рецидивом простатспецифического антигена (PSA) после простатэктомии с отдаленными метастазами или без них, резистентный к лучевой терапии рак предстательной железы и любую их комбинацию.
- 15 Субъект или пациент может находиться в группе риска, выбранной из очень низкого риска, низкого риска, промежуточного благоприятного риска, промежуточного неблагоприятного риска, высокого риска, очень высокого риска и регионального риска. Субъект может быть кастрирован хирургическим путем или химическим путем.
- 20 Большинство, но не все виды рака предстательной железы являются видами аденокарциномы, и у пациента может быть аденокарцинома или рак предстательной железы на основе саркомы. В любом из этих случаев рак предстательной железы может быть метастатическим.
- 25 Пациент мог пройти один или несколько других типов лечения рака предстательной железы до первой дозы комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз нирапариба и абиратерона ацетата. Например, пациент мог пройти химиотерапию на основе таксанов до введения комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз нирапариба и абиратерона ацетата. Дополнительно или в качестве альтернативы пациенту может быть назначена по меньшей мере одна линия терапии, нацеленной на андрогеновые рецепторы, такой как апалутамид (ERLEADA[®]) и/или энзалутамид (XTANDI[®]), до введения комбинации свободных доз или комбинации фиксированных доз нирапариба и абиратерона ацетата. В одном аспекте пациент изначально не отвечает или становится рефрактерным к предшествующим видам лечения до введения комбинации свободных доз или фиксированных доз нирапариба и абиратерона ацетата. Необязательно глюкокортикоид, например преднизон, также
- 30

можно вводить в дополнение к комбинации свободных доз или фиксированных доз нирапариба и абиратерона ацетата.

Период времени между окончанием другого лечения и введением комбинации свободных доз или фиксированных доз нирапариба и абиратерона ацетата и
5 необязательно вместе с глюкокортикоидом, например преднизоном, в соответствии с настоящим изобретением может составлять годы, месяцы, недели, дни, один день или менее 24 часов.

Введение комбинации свободных доз или фиксированных доз нирапариба и абиратерона ацетата и
10 необязательно вместе с глюкокортикоидом, например преднизоном, может осуществляться один, два или три раза в день.

Ежедневное введение включает введение пациенту одной комбинации фиксированных доз (FDC) нирапариба и абиратерона ацетата один, два или три раза в день. Подразумевается любая схема введения, охватываемая предшествующим описанием. В одном аспекте 1 таблетку или капсулу, содержащую FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день. В одном аспекте 2 таблетки или капсулы, содержащие FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день. В одном аспекте 3
15 таблетки или капсулы, содержащие FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день. В одном аспекте 1 таблетку или капсулу, содержащую FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день за по меньшей мере 1 час до
20 еды или через по меньшей мере два часа после еды. В одном аспекте 2 таблетки или капсулы, содержащие FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день за по меньшей мере 1 час до еды или через по меньшей мере два часа после еды. В одном аспекте 3 таблетки или капсулы, содержащие FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день за по меньшей мере 1 час до еды или через по меньшей
25 мере два часа после еды. В одном аспекте 1 таблетку или капсулу, содержащую FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день с водой натощак за по меньшей мере 1 час до еды или через по меньшей мере два часа после еды. В одном аспекте 2 таблетки или капсулы, содержащие FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день с водой натощак за по меньшей мере 1 час до еды или через по
30 меньшей мере два часа после еды. В одном аспекте 3 таблетки или капсулы, содержащие FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день с водой натощак за по меньшей мере 1 час до еды или через по меньшей мере два часа после еды.

В одном аспекте глюкокортикоид вводят один или два раза в день. В одном аспекте таблетки или капсулы преднизона вводят один или два раза в день.

В одном аспекте 1 или 2 таблетки или капсулы, содержащие FDC нирапариба и абиратерона ацетата, вводят один раз в день, а 1 таблетку или капсулу глюкокортикоида, например преднизона, вводят один или два раза в день.

Количество эквивалента нирапариба, которое вводят пациенту, может составлять от приблизительно 30 до приблизительно 400 мг/день, от приблизительно 50 до приблизительно 350 мг/день, от приблизительно 66 до приблизительно 325 мг/день, от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг/день, от приблизительно 100 до приблизительно 275 мг/день, от приблизительно 125 до приблизительно 250 мг/день, от приблизительно 150 до приблизительно 225 мг/день, от приблизительно 175 до приблизительно 225 мг/день или от приблизительно 190 до приблизительно 210 мг/день, или приблизительно 30, приблизительно 33, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 66, приблизительно 67, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90, приблизительно 99, приблизительно 100, приблизительно 110, приблизительно 120, приблизительно 130, приблизительно 132, приблизительно 134, приблизительно 140, приблизительно 150, приблизительно 160, приблизительно 170, приблизительно 180, приблизительно 190, приблизительно 200, приблизительно 201, приблизительно 210, приблизительно 220, приблизительно 230, приблизительно 240, приблизительно 250, приблизительно 260, приблизительно 270, приблизительно 280, приблизительно 290, приблизительно 300, приблизительно 310, приблизительно 320, приблизительно 330, приблизительно 340 или приблизительно 350 мг/день.

Количество абиратерона ацетата, которое вводят пациенту, может составлять от приблизительно 300 до приблизительно 2000 мг/день, от приблизительно 500 до приблизительно 1500 мг/день, от приблизительно 700 до приблизительно 1200 мг/день, от приблизительно 800 до приблизительно 1200 мг/день, от приблизительно 900 до приблизительно 1100 мг/день, от приблизительно 950 до приблизительно 1050 мг/день, или может составлять приблизительно 300, приблизительно 333, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 666, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 875, приблизительно 900, приблизительно 925, приблизительно 950, приблизительно 999, приблизительно 1000, приблизительно 1025, приблизительно 1050, приблизительно 1075, приблизительно 1100, приблизительно 1125 или приблизительно 1500 мг/день.

Количество преднизона, которое вводят пациенту, может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг/день, от приблизительно 2 до приблизительно 23 мг/день, от приблизительно 3 до приблизительно 20 мг/день, от приблизительно 4 до приблизительно 18 мг/день, от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг/день, от приблизительно 6 до приблизительно 12 мг/день, от приблизительно 7 до приблизительно 11 мг/день, от приблизительно 8 до приблизительно 11 мг/день, от приблизительно 9 до приблизительно 11 мг/день, или может составлять приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24 или приблизительно 25 мг/день. В некоторых аспектах у пациента имеется mCSPC, и количество преднизона составляет 5 мг/день. В некоторых аспектах у пациента имеется mCRPC, и количество преднизона составляет 10 мг/день.

Когда пациенту вводят FDC нирапариба и абиратерона ацетата, выбранный уровень дозировки для каждого лекарственного средства будет зависеть от множества факторов, включая без ограничения активность конкретного соединения, тяжесть симптомов индивидуума, путь введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации, а также возраст, пол, вес, заболевание, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента. Количество нирапариба, количество абиратерона ацетата и необязательно количество преднизона, в конечном итоге, будут на усмотрение врача, хотя, как правило, дозировка будет рассчитана для достижения локальных концентраций в месте действия, которые достигают требуемого эффекта, не вызывая существенных вредных или пагубных побочных эффектов.

FDC могут содержать, например, от приблизительно 33 до приблизительно 350 мг нирапариба, от приблизительно 100 до приблизительно 1500 мг абиратерона ацетата.

Например, композиции по настоящему изобретению могут включать эквивалент нирапариба в количестве, например, составляющем от 33 до приблизительно 350 мг, от приблизительно 33 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 150 мг, от

приблизительно 50 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 33 до приблизительно 100 мг, или оно может составлять приблизительно 30, приблизительно 33, приблизительно 50, приблизительно 67, приблизительно 100, приблизительно 110, приблизительно 120, приблизительно 130, приблизительно 140, приблизительно 150, приблизительно 160, приблизительно 170, приблизительно 180, приблизительно 190, приблизительно 200, приблизительно 210, приблизительно 220, приблизительно 230, приблизительно 240, приблизительно 250, приблизительно 260, приблизительно 270, приблизительно 280, приблизительно 290, приблизительно 300, приблизительно 310, приблизительно 320, приблизительно 330, приблизительно 340 или приблизительно 350 мг. Композиции по настоящему изобретению могут включать эквивалент нирапариба в количестве, составляющем приблизительно 33, приблизительно 50, приблизительно 67 или приблизительно 100 мг.

Композиции по настоящему изобретению могут также включать абиратерона ацетат в количестве, например, составляющем от приблизительно 100 до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 125 до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 150 до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 175 до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 1175 мг, от приблизительно 225 до приблизительно 1150 мг, от приблизительно 250 до приблизительно 1100 мг, от приблизительно 250 до приблизительно 1075 мг, от приблизительно 250 до приблизительно 1050 мг, от приблизительно 250 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 950 мг, от приблизительно 350 до приблизительно 900 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 850 мг, от приблизительно 450 до приблизительно 800 мг, или от приблизительно 500 до приблизительно 700 мг, или оно может составлять приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 175, приблизительно 200, приблизительно 225, приблизительно 250, приблизительно 275, приблизительно 300, приблизительно 325, приблизительно 350, приблизительно 375, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950, приблизительно 1000, приблизительно 1050, приблизительно 1100, приблизительно 1150, приблизительно 1200, приблизительно 1250, приблизительно 1300, приблизительно 1350, приблизительно 1400, приблизительно 1450 или приблизительно 1500 мг. Композиции по настоящему

изобретению могут включать абиратерона ацетат в количестве, составляющем приблизительно 333 или приблизительно 500 мг.

Композиции по настоящему изобретению могут включать эквивалент нирапариба в количестве приблизительно 33 мг и абиратерон в количестве 333 мг. Композиции по

5 настоящему изобретению могут включать эквивалент нирапариба в количестве приблизительно 67 мг и абиратерон в количестве 333 мг. Композиции по настоящему изобретению могут включать эквивалент нирапариба в количестве приблизительно 50 мг и абиратерон в количестве 500 мг. Композиции по настоящему изобретению могут включать эквивалент нирапариба в количестве приблизительно 100 мг и
10 абиратерон в количестве 500 мг.

Схемы лечения по настоящему изобретению могут также включать отдельное введение глюкокортикоида, например преднизона, в количестве, например, составляющем от приблизительно 2 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 2 до приблизительно 14, от приблизительно 3 до приблизительно 13, от приблизительно 4
15 до приблизительно 12, от приблизительно 5 до приблизительно 11, от приблизительно 5 до приблизительно 10, от приблизительно 6 до приблизительно 11, от приблизительно 7 до приблизительно 11, от приблизительно 8 до приблизительно 11, от приблизительно 9 до приблизительно 11, или оно может составлять приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6,
20 приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14 или приблизительно 15 мг.

Способы по настоящему изобретению могут включать введение пациенту FDC нирапариба и абиратерона ацетата и необязательно глюкокортикоида или преднизона
25 отдельно на протяжении нескольких дней, недель, месяцев или лет. Предпочтительно введение FDC нирапариба и абиратерона ацетата происходит один, два или три раза в день, и необязательно отдельное введение преднизона происходит один, два или три раза в день. Количество нирапариба, абиратерона ацетата и необязательно отдельно вводимого преднизона может быть постоянным с течением времени (т. е. изо дня в
30 день) или может увеличиваться или уменьшаться с течением времени. Например, количество нирапариба, абиратерона ацетата и необязательно отдельно вводимого преднизона, или двух или всех трех из них, вводимых в день, может быть увеличено или уменьшено после одного дня введения, после нескольких дней введения, после недели введения, и новое количество дозировки может сохраняться в течение любого

требуемого периода времени, например, дней, недель или месяцев, или может быть впоследствии увеличено или уменьшено после требуемого интервала. Таким образом, способы по настоящему изобретению могут включать увеличение или уменьшение дозы FDC нирапариба и абиратерона ацетата (например, количества нирапариба и абиратерона ацетата соответственно, которое вводят один раз в день) по меньшей мере один раз с течением времени. Способы по настоящему изобретению могут также или в качестве альтернативы включать увеличение или уменьшение дозы преднизона (например, общего количества преднизона, которое вводят в день) по меньшей мере один раз с течением времени. Величина увеличения или уменьшения может быть выражена в процентах, и при таких обстоятельствах величина одного эпизода увеличения или уменьшения может составлять приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или более чем приблизительно 100%.

В данном документе описаны способы лечения рака, при которых терапевтически эффективное количество нирапариба, абиратерона ацетата и необязательно отдельно вводимого глюкокортикоида, такого как преднизон, преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон и дексаметазон, вводят пациенту, например, нуждающемуся в этом пациенту, в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, включая без ограничения противораковое средство (например, доцетаксел, митоксантрон, кабазитаксел, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин и этопозид), иммунотерапевтическое средство (например, пембролизумаб, сипулеуцел-Т), терапевтические средства, нацеленные на кости (например, деносуаб, золедроновая кислота, алендронат, радий-223, стронций-89, самарий-153), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHa, включая без ограничения трипторелин, нафарелин, гозерелин, лейпрорелин или лейпролид, гистрелин, гонадорелин и бусерелин) и гормональные терапевтические средства (например, нилутамид, флутамид, бикалутамид, гозерелин, гистрелин, лейпролид, трипторелин, дегареликс, энзалутамид, апалутамид, даролутамид, кетоконазол, диэтилстилбестрол, эстрогены). Такие способы могут также обеспечить эффективное лечение индивидуумов с рефрактерным раком, включая индивидуумов, которые в настоящее время проходят противоопухолевую терапию. Следовательно, способы

могут быть направлены на лечение резистентного к химиотерапии рака предстательной железы у пациента, при котором терапевтически эффективное количество нирарапиба и абиратерона ацетата вводят пациенту, который в настоящее время получает противораковое средство.

5 Кроме того, способы лечения рака, описанные в данном документе, можно комбинировать с андроген-депривационной терапией (ADT). Описанные в данном документе способы лечения рака можно комбинировать с лучевой терапией, предпочтительно у популяции HRD+. В одном аспекте способы лечения рака, описанные в данном документе, можно комбинировать с ADT и дистанционной
10 лучевой терапией (EBRT). Способы лечения рака, описанные в данном документе, можно комбинировать с альтернативными источниками энергии, такими как высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), криохирургия и виды лазерного лечения.

FDC по настоящему изобретению и отдельно вводимый глюкокортикоид (например, преднизон, преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон или дексаметазон; предпочтительно преднизон или преднизолон) можно вводить пациенту, имеющему метастатический рак предстательной железы. В частности, FDC по настоящему изобретению и отдельно вводимый глюкокортикоид (например, преднизон, преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон или дексаметазон; предпочтительно
15 преднизон или преднизолон) можно вводить пациенту, имеющему mCRPC, такой как mCRPC с терапией первой линии (L1) (например, субъектам, которые не получали никакой терапии в условиях метастатического кастрационно-резистентного заболевания, за исключением андроген-депривационной терапии (ADT) и ограниченного воздействия абиратерона ацетата вместе с преднизолоном). Пациент
20 может быть положительным по HRD или не быть положительным по HRD. Предпочтительно, чтобы пациент был положительным по HRD. Метастатический рак предстательной железы может быть подтвержден положительным результатом на сканограмме костей или метастатическими поражениями при компьютерной томографии (CT) или магнитно-резонансной томографии (MRI). Пациент может
25 характеризоваться кастрационными уровнями тестостерона ≤ 50 нг/дл, и он может проходить терапию с GnRHa или перенести двустороннюю орхизектомию. Пациент может продолжать терапию с GnRHa во время лечения, если не выполнена хирургическая кастрация. Пациент может характеризоваться баллом по шкале общего
30

состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS), составляющим 0 или 1.

При ADT используют хирургию или лекарственные препараты для снижения уровня андрогенов, вырабатываемых в яичках, чтобы остановить их подпитывание клеток рака предстательной железы. ADT включает без ограничения хирургическую кастрацию или орхиэктомию и медикаментозную кастрацию, такую как агонисты лютеинизирующий гормон-рилизинг-гормона (LHRH), например, лейпролид, гозерелин, трипторелин, гистрелин; антагонисты LHRH; абиратерона ацетат; кетоконазол; антиандрогены, такие как флутамид, бикалутамид, нилутамид, энзалутамид, апалутамид, дарулутамид; или эстрогены.

FDC по настоящему изобретению и отдельно вводимый глюкокортикоид (например, преднизон, преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон или дексаметазон; предпочтительно преднизон или преднизолон) можно вводить пациенту, имеющему mCSPC, например mCSPC с вредной мутацией гена зародышевой линии или соматической мутацией гена репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR). Вредная мутация гена зародышевой линии или соматическая мутация гена HRR без ограничения может быть по меньшей мере одной из BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B и RAD54L. mCSPC может быть подтвержден с помощью по меньшей мере одного поражения кости на сканограмме костей; при этом костные метастазы предпочтительно дополнительно подтверждаются с помощью СТ или MRI. mCSPC может быть обнаружен с помощью NGI, такой как PSMA-PET. Пациент может характеризоваться баллом по шкале общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS), составляющим менее или равным 2. Пациент может проходить андроген-депривационную терапию (либо медикаментозную, либо хирургическую кастрацию), и эта терапия может быть начата в течение 6 месяцев до лечения с помощью FDC вместе с преднизоном (или преднизолоном), предпочтительно она может быть начата за по меньшей мере 14 дней до лечения с помощью FDC вместе с преднизоном (или преднизолоном). Указанная андроген-депривационная терапия может быть продолжена на всем протяжении лечения с помощью FDC вместе с преднизоном (или преднизолоном). Тем пациентам, которые начали терапию с GnRHа за менее чем 28 дней до лечения с помощью FDC вместе с преднизоном (или преднизолоном), предпочтительно вводят антиандрогены первого поколения, предпочтительно в течение по меньшей мере 14 дней до лечения с помощью FDC вместе с преднизоном (или

преднизолоном). Указанный антиандроген должен быть прекращен до начала лечения с помощью FDC вместе с преднизолоном (или преднизолоном). Пациент мог ранее получать лечение доцетакселом или кабазитакселом; предпочтительно пациент получил максимум 6 циклов терапии доцетакселом; предпочтительно пациент получил последнюю дозу доцетаксела или кабазитаксела в течение 2 месяцев до лечения с FDC вместе с преднизолоном (или преднизолоном). До терапии с помощью FDC вместе с преднизолоном (или преднизолоном) пациент мог получать лучевую терапию или хирургическое вмешательство для контроля симптомов рака предстательной железы.

До терапии с помощью FDC вместе с преднизолоном (или преднизолоном) пациент мог получать абиратерона ацетат вместе с преднизолоном (например, преднизолоном, преднизолоном, гидрокортизоном, метилпреднизолоном или дексаметазоном) предпочтительно в течение месяца до терапии с помощью FDC вместе с преднизолоном (или преднизолоном). До терапии с помощью FDC вместе с преднизолоном (или преднизолоном) пациент мог получать виды лечения локализованного рака предстательной железы, предпочтительно, чтобы эти виды лечения были завершены за по меньшей мере 1 год до лечения с помощью FDC вместе с преднизолоном (или преднизолоном); например, пациент мог подвергаться андроген-депривационной терапии до 3 лет; например, пациент мог получать лучевую терапию, подвергнуться простатэктомии, диссекции лимфатических узлов или видам системной терапии.

FDC по настоящему изобретению и отдельно вводимый глюкокортикоид (например, преднизон, преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон или дексаметазон; предпочтительно преднизон или преднизолон) можно вводить пациенту, имеющему метастатический кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC), с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD) или DRD или без них, и необязательно с патогенными изменениями циклинзависимой киназы 12 (CDK12). FDC может быть с низкой дозировкой: 100 мг экв. нирапариба/1000 мг абиратерона ацетата, принимаемые в виде 2 таблеток FDC (50 мг экв. нирапариба/500 мг абиратерона ацетата), вводимых перорально в виде разовой дозы в модифицированных условиях натошак. FDC может быть с обычной дозировкой: 200 мг экв. нирапариба/1000 мг абиратерона ацетата, принимаемые в виде 2 таблеток FDC (100 мг экв. нирапариба/500 мг абиратерона ацетата), вводимых перорально в виде одной суточной дозы в модифицированных условиях натошак. Пациент может быть способен продолжить терапию с GnRHа во время лечения с помощью FDC вместе с преднизолоном (или преднизолоном), если не выполнена хирургическая кастрация (т. е. субъекты,

которым не была проведена двусторонняя орхиэктомия). Пациент может характеризоваться баллом по шкале общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS), составляющим менее или равным 1. До лечения с помощью FDC вместе с преднизоном (или преднизолоном) пациент мог принимать антиандрогены, включая без ограничения нилутамид, флутамид, бикалутамид, энзалутамид, апалутамид, даролутамид или абиратерона ацетат; предпочтительно указанную предшествующую антиандрогенную терапию подвергают соответствующей отмывке перед введением первой дозы FDC вместе с преднизоном или преднизолоном. В случае бикалутамида, флутамида и нилутамида время отмывки составляет приблизительно 2 недели. Для энзалутамида время отмывки составляет приблизительно 8 недель. Для апалутамида время отмывки составляет приблизительно 6 недель.

FDC по настоящему изобретению и отдельно вводимый глюкокортикоид (например, преднизон, преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон или дексаметазон; предпочтительно преднизон или преднизолон) можно дополнительно вводить в комбинации с лейпрорелина ацетатом (также известным как лейпролида ацетат) пациенту, имеющему рак предстательной железы высокого риска и с поражением лимфатических узлов до, во время и после лучевой терапии. Лучевая терапия может представлять собой стереотаксическую лучевую терапию тела (SBRT) или ультрагипофракционную лучевую терапию с общей дозой, составляющей от приблизительно 37,5 до 40 Гр.

FDC по настоящему изобретению и отдельно вводимый глюкокортикоид (например, преднизон, преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон или дексаметазон; предпочтительно преднизон или преднизолон) можно вводить пациенту, имеющему не подвергнутый кастрационной терапии рак предстательной железы с метастазами или без них. Пациент может быть способен продолжить терапию с GnRHa во время лечения с помощью FDC вместе с преднизоном (или преднизолоном), если не выполнена хирургическая кастрации (т. е. субъекты, которым не была проведена двусторонняя орхиэктомия).

В раскрытых композициях нирапариб может присутствовать в количестве, которое является терапевтически эффективным само по себе, абиратерона ацетат может присутствовать в количестве, которое является терапевтически эффективным само по себе, и необязательно отдельно вводимый преднизон может присутствовать в количестве, которое является терапевтически эффективным само по себе, или могут

применяться два или более из этих условий. В других примерах общее количество нирапариба, ацетата абиратерона и необязательно отдельно вводимого преднизона, если рассматривать их вместе, может представлять терапевтически эффективное количество, т. е. количество нирапариба самого по себе не будет терапевтически эффективным, количество абиратерона ацетата самого по себе не будет терапевтически эффективным, и, если он присутствует, количество преднизона самого по себе не будет терапевтически эффективным.

Также в данном документе раскрыты наборы, включающие композицию, которая содержит нирапариб и абиратерона ацетат, и необязательно композицию, которая содержит преднизон, и распечатанную инструкцию по введению композиций пациенту-человеку, имеющему рак предстательной железы. Распечатанная инструкция может предусматривать инструкции по введению соответствующих композиций один раз в день, два раза в день или несколько раз в день. Например, распечатанная инструкция может предусматривать инструкции по введению композиции, содержащей нирапариб и абиратерона ацетат, пациенту-человеку, имеющему рак предстательной железы, один раз в день и необязательно по введению композиции, содержащей преднизон, пациенту-человеку два раза в день.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу определения биоэквивалентности тестируемого состава на основе комбинации фиксированных доз (FDC) нирапариба и абиратерона ацетата по сравнению с лекарственной формой для перорального применения по настоящему изобретению, при этом указанный способ предусматривает i) измерение параметра биоэквивалентности тестируемого состава на основе FDC и необязательно измерение параметра биоэквивалентности лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению, и ii) сравнение параметра биоэквивалентности тестируемого состава на основе FDC с соответствующим параметром биоэквивалентности лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению.

В одном аспекте параметр биоэквивалентности выбирают из $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, остаточной площади, C_{max} и t_{max} , $AUC_{(0-72ч)}$, константы скорости терминального выведения (λ_z), $t_{1/2}$, $AUC_{(0-\tau)}$, $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, $Ae_{(0-t)}$ и R_{max} , параметров биоэквивалентности, которые хорошо известны специалистам в области биоэквивалентности и фармакокинетики.

Настоящее изобретение дополнительно определено в следующих примерах. Следует понимать, что эти примеры, хотя и указывают предпочтительные варианты

осуществления настоящего изобретения, даны только в качестве иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие прилагаемую формулу изобретения. Из приведенного выше обсуждения и этих примеров специалист в данной области техники может определить основные характеристики настоящего изобретения и, не отступая от его сущности и объема, может внести в настоящее изобретение различные изменения и модификации, чтобы адаптировать его к различным путям применения и условиям.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 – Композиции составов

Таблица 1. Композиция ядра таблетки, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг/50 мг экв., которая получена в соответствии с процедурами из примеров 2.1 и 2.2.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на единицу (мг)
Гранулированная композиция:			
<i>Связующий раствор:</i>			
НРМС 2910, 15 мПа•с	Ph.Eur	Связующее	22,50
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	5,60
Очищенная вода ^a	Ph.Eur	Растворитель ^a	<750,00 ^a >
<i>Внутригранулярная фаза:</i>			
Абиратерона ацетат	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	500,00
Нирапариба тозилата моногидрат ^b	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	79,70 ^b
Моногидрат лактозы	Ph.Eur	Разбавитель	253,20
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	30,00
<i>Внегранулярная фаза:</i>			
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	NF	Разбавитель	451,70
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	75,00
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	56,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	11,30
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	15,00
Вес ядра таблетки:			1500,00

^aУдаляется во время обработки

^bСолевой коэффициент = 1,594; 79,70 мг нирапариба тозилата эквивалентно дозе 50,00 мг нирапариба (основание)

Таблица 2. Композиция покрытой пленочной оболочкой таблетки для перорального применения из таблицы 1, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг /50 мг экв., которая получена в соответствии с процедурой из примера 2.3.

5

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на единицу (мг)
Таблетка для перорального применения из таблицы 1, содержащая абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг /50 мг экв.			1500,00
Очищенная вода ^a	Ph.Eur	Средство обработки ^a	для <240,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A620004 желтый	Стандарт предприятия	Порошок покрытия оболочкой	для 60,00
Общий вес:			1560,00

^aУдаляется во время обработки

Таблица 3. Композиция ядра таблетки, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг/100 мг экв., которая получена в соответствии с процедурами из примеров 2.1 и 2.2.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на единицу (мг)
Гранулированная композиция:			
<i>Связующий раствор:</i>			
HPMC 2910, 15 мПа•с	Ph.Eur	Связующее	24,00
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	5,60
Очищенная вода ^a	Ph.Eur	Растворитель ^a	<800,00 ^a >
<i>Внутригранулярная фаза:</i>			
Абиратерона ацетат	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	500,00
Нирапариба тозилата моногидрат ^b	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	159,40 ^b
Моногидрат лактозы	Ph.Eur	Разбавитель	253,20
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	32,00
<i>Внегранулярная фаза:</i>			
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	NF	Разбавитель	461,80
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	80,00

Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	56,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	12,00
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	16,00
Вес ядра таблетки:			1600,00

^aУдаляется во время обработки

^bСолевой коэффициент = 1,594; 159,40 мг нирапариба тозилата эквивалентно дозе 100,00 мг нирапариба (основание)

Таблица 4. Композиция покрытой пленочной оболочкой таблетки для перорального применения из таблицы 3, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг /100 мг экв., которая получена в соответствии с процедурой из примера 2.3.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на единицу (мг)
Таблетка для перорального применения из таблицы 3, содержащая абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг /100 мг экв.			1600,00
Очищенная вода ^a	Ph.Eur	Средство для обработки ^a	<256,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A170010 бежевый	Стандарт предприятия	Порошок для покрытия оболочкой	64,00
Общий вес:			1664,00

^aУдаляется во время обработки

5

Таблица 5. Композиция ядра таблетки, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 333 мг/33 мг экв., которая получена в соответствии с процедурами из примеров 3.1, 3.2 и 3.3.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на единицу (мг)
<i>Внутренняя фаза:</i>			
Нирапариба тозилата моногидрат ^a	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	53,13 ^a
Моногидрат лактозы	Ph.Eur	Разбавитель	11,56
Микрокристаллическая целлюлоза PH101	Ph.Eur	Разбавитель	37,25
Повидон K30	Ph.Eur	Связующее	2,22
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	1,11
Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее	2,78

Стеарат магния	Ph.Eur	скольжению Смазывающее вещество	0,56
Гранулы абиратерона ацетата ^b	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	531,99
<i>Внешняя фаза:</i>			
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (HD90)	NF	Разбавитель	533,30
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	65,50
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	37,30
Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	10,00
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	13,30
Вес ядра таблетки:			1300,00

^aСолевой коэффициент = 1,594; 53,13 мг нирапариба тозилата эквивалентно дозе 33,00 мг нирапариба (основание)

Таблица 6. Композиция покрытой пленочной оболочкой таблетки для перорального применения из таблицы 5, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 333 мг /33 мг экв., которая получена в соответствии с процедурой из примера 3.4.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на единицу (мг)
Таблетка для перорального применения из таблицы 5, содержащая абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 333 мг /33 мг экв.			1300,00
Очищенная вода ^a	Ph.Eur	Средство для обработки ^a	<221,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A220039 желтый	Стандарт предприятия	Порошок для покрытия оболочкой	39,00
Общий вес:			1339,00

^aУдаляется во время обработки

Таблица 7. Композиция ядра таблетки, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 333 мг/67 мг экв., которая получена в соответствии с процедурами из примеров 3.1, 3.2 и 3.3.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на партию (кг)
<i>Внутренняя фаза:</i>			
Нирапариба тозилата моногидрат ^a	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	1,063
Моногидрат лактозы	Ph.Eur	Разбавитель	0,231
Микrokристаллическая целлюлоза PH101	Ph.Eur	Разбавитель	0,745
Повидон К30	Ph.Eur	Связующее	0,045
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	0,022
Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	0,056
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	0,011
Гранулы абиратерона ацетата	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	5,320
<i>Внешняя фаза:</i>			
Силикатизированная микrokристаллическая целлюлоза (HD90)	NF	Разбавитель	6,109
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	0,755
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	0,373
Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	0,116
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	0,155
Вес ядра таблетки:			15,001

^aСолевой коэффициент = 1,594

Таблица 8. Композиция покрытой пленочной оболочкой таблетки для перорального применения из таблицы 7, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 333 мг /67 мг экв., которая получена в соответствии с процедурой из примера 3.4.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на партию (кг) (11539 таблеток)
Таблетка для перорального применения из таблицы 7, содержащая абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 333 мг /67 мг экв.			15,00
Очищенная вода ^a	Ph.Eur	Средство для обработки ^a	<2,55 ^a >
Opadry® AMB 88A220039 желтый	II Стандарт предприятия	Порошок для покрытия оболочкой	0,45
Общий вес:			15,45
^a Удаляется во время обработки			

5

Таблица 9. Композиция ядра таблетки, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг/100 мг экв., которая получена в соответствии с процедурами из примеров 4.1 и 4.2.

Компонент	Стандарт качества	Функция	мг/таблетка
<i>Внутригранулярная фаза:</i>			
Абиратерона ацетат	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	500
Нирапариба тозилата моногидрат ^a	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	159,40
Моногидрат лактозы	Ph.Eur	Разбавитель	110,0
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	40,0
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	5,6
Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	8,0
Микрокристаллическая целлюлоза PH101	NF	Разбавитель	349,00
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	4,0
<i>Внегранулярная фаза:</i>			
Силикатизированная микрокристаллическая	NF	Разбавитель	308,0

целлюлоза				
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	40,0	
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	56,0	
Коллоидный диоксид кремния	безводный Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	8,0	
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	12,0	
Вес ядра таблетки:			1600	

^aСолевой коэффициент = 1,594

5 Таблица 10. Композиция покрытой пленочной оболочкой таблетки для перорального применения из таблицы 9, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг /100 мг экв., которая получена в соответствии с процедурой из примера 4.3.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на единицу (мг)
Таблетка для перорального применения из таблицы 5, содержащая абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг /100 мг экв.			1600,00
Очищенная вода ^a	Ph.Eur	Средство для обработки ^a	<256,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A170010 бежевый	Стандарт предприятия	Порошок для покрытия оболочкой	64,00
Общий вес:			1664,00

^aУдаляется во время обработки

Таблица 11. Композиция ядра таблетки, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг/50 мг экв., которая получена в соответствии с процедурами из примеров 4.1 и 4.2.

Компонент	Стандарт качества	Функция	мг/таблетка
<i>Внутригранулярная фаза:</i>			
Абиратерона ацетат	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	500
Нирапариба тозилата моногидрат ^a	Стандарт предприятия	Активный ингредиент	79,70
Моногидрат лактозы	Ph.Eur	Разбавитель	130,0
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	40,0
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	5,6

Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	8,0
Микrokристаллическая целлюлоза PH101	NF	Разбавитель	408,70
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	4,0
<i>Внегранулярная фаза:</i>			
Силикатизированная микrokристаллическая целлюлоза	NF	Разбавитель	308,0
Кросповидон	Ph.Eur	Разрыхлитель	40,0
Лаурилсульфат натрия	Ph.Eur	Смачивающее средство	56,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	Ph.Eur	Вещество, способствующее скольжению	8,0
Стеарат магния	Ph.Eur	Смазывающее вещество	12,0
Вес ядра таблетки:			1600

^aСолевой коэффициент = 1,594

Таблица 12. Композиция покрытой пленочной оболочкой таблетки для перорального применения из таблицы 9, содержащей абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг /50 мг экв., которая получена в соответствии с процедурой из примера 4.3.

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество на единицу (мг)
Таблетка для перорального применения из таблицы 5, содержащая абиратерона ацетат:нирапариба тозилата моногидрат, 500 мг /100 мг экв.			1600,00
Очищенная вода ^a	Ph.Eur	Средство для обработки ^a	<256,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A620004 желтый	Стандарт предприятия	Порошок для покрытия оболочкой	64,00
Общий вес:			1664,00

^aУдаляется во время обработки

Пример 2. Получение таблетки с покрытием, содержащей совместные гранулы абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата, полученные влажной грануляцией

2.1 Влажная грануляция абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата

5 Связующий раствор готовили путем растворения НРМС 2910, 15 мПа·с и лаурилсульфата натрия в очищенной воде до получения прозрачного раствора. Ингредиенты абиратерона ацетат, нирапариба тозилата моногидрат, моногидрат лактозы и кросповидон просеивали, предварительно смешивали и переносили в

10 подходящее оборудование для влажной грануляции, гранулятор с псевдоожиженным слоем GPCG30. Эти ингредиенты нагревали во время псевдоожижения. Полный связующий раствор распыляли на ингредиенты с применением методики влажной грануляции. Гранулят сушили после распыления во время псевдоожижения. Высушенный порошок собирали и упаковывали в алюминиевые пакеты.

Таблица 13. Результаты гранулометрии для гранулята, полученного при грануляции связующего раствора с ингредиентами внутригранулярной фазы композиции из

15 таблицы 1 и композиции из таблицы 3

Параметр	Таблица 1	Таблица 3
LOD (%)	1,46	1,41
Угол естественного откоса (°)	34,73	35,07
Насыпная плотность до уплотнения (г/мл)	0,403	0,397
Насыпная плотность после уплотнения (г/мл)	0,455	0,431
d ₁₀ ; d ₅₀ ; d ₉₀ (мкм)	230; 403; 726	256; 399; 695

Профиль LOD для гранулятов композиций из таблицы 1 и таблицы 3 представлен на фигуре 6.

Анализ гранулометрического состава представлен на фигуре 7 для гранулята из

20 таблицы 1 и на фигуре 8 для гранулята из таблицы 3.

2.2 Внегранулярная фаза и прессование

Силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурилсульфат натрия и коллоидный безводный диоксид кремния просеивали и добавляли к грануляту в псевдоожиженном слое. Все материалы просеивали и смешивали в подходящем

25 смесителе. Стеарат магния просеивали и добавляли в емкость, и все материалы снова смешивали в подходящем смесителе. Затем смесь прессовали в ядра таблеток с применением таблеточного пресса Module S (KC11).

LOD, угол естественного откоса, насыпную плотность до уплотнения и насыпную плотность после уплотнения конечной смеси композиций из таблицы 1 и таблицы 3 можно найти в таблице 14.

Таблица 14. LOD, угол естественного откоса и плотности конечной смеси композиции из таблицы 1 и композиции из таблицы 3

Параметр	Таблица 1	Таблица 3
LOD (%)	2,57	2,37
Угол естественного откоса (°)	43,46	41,22
Насыпная плотность до уплотнения (г/мл)	0,47	0,46
Насыпная плотность после уплотнения (г/мл)	0,54	0,53

Результаты по однородности смеси (BU) для конечной смеси композиции из таблицы 1 и таблицы 3 приведены в таблице 15 и таблице 16, тогда как результаты послойной однородности содержания представлены в таблице 17 и таблице 18 соответственно. Результаты BU показывают, что обе смеси хорошо перемешаны и что оба API равномерно распределены в пределах смеси. Результаты послойной однородности содержания демонстрируют хорошее и равномерное распределение абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата в ядрах таблеток в течение всего технологического процесса. Для композиции из таблицы 3 также определяют однородность содержания, и ее можно найти в таблице 19.

Таблица 15. Результаты однородности смеси композиции из таблицы 1

	Абиратерона ацетат	Нирапариба тозилата моногидрат
Среднее значение	100,55	100,20
Минимум	97,19	96,88
Максимум	102,72	102,70

Таблица 16. Результаты однородности смеси композиции из таблицы 3

	Абиратерона ацетат	Нирапариба тозилата моногидрат
Среднее значение	99,70	100,22
Минимум	94,67	95,06
Максимум	103,42	103,84

Таблица 17. Результаты послойной однородности содержания композиции из таблицы 1

	Абиратерона ацетат	Нирапариба тозилата моногидрат
Среднее значение	102,61	102,17
Минимум	97,66	96,99
Максимум	109,76	108,35

Таблица 18. Результаты послойной однородности содержания композиции из таблицы 3

Образец	Абиратерона ацетат	Нирапариба тозилата моногидрат	Вес таблетки (г)
Среднее значение	101,41	101,74	
Минимум	97,20	97,62	
Максимум	104,81	104,99	

Таблица 19. Результаты однородности содержания композиции из таблицы 3

	Абиратерона ацетат	Нирапариба тозилата моногидрат
Среднее значение	101,32	102,18
Ст.откл.	1,94	2,07
RSD	1,91	2,03

Полученные таблетки тестировали в отношении веса, толщины, твердости и времени распадаемости, и результаты показаны в таблице 20. Таблетки собирали и упаковывали в подходящую емкость.

Таблица 20. Вес таблетки, толщина, твердость и время распадаемости для композиции из таблицы 1 и композиции из таблицы 3

Эталонная композиция	Образец	Среднее значение веса (min-max) (мг, n = 10)	Среднее значение толщины (min-max) (мм, n = 5)	Среднее значение твердости (min-max) (Н, n = 5)	Среднее значение времени распадаемости (min-max) (мин:с, n = 6)
Таблица 1	Образец 1	1504,4 (1500,2-1513,6)	7,81 (7,80-7,83)	267 (261-273)	02:59 (02:39-03:13)
	Образец 2	1506,6 (1502,7-1516,1)	7,83 (7,82-7,83)	273 (268-278)	03:06 (02:57-03:23)
	Образец 3	1502,7 (1496,8-1513,7)	7,81 (7,80-7,83)	266 (262-274)	02:51 (02:33-03:03)
	Образец 4	1503,9 (1496,8-1509,8)	7,81 (7,80-7,82)	268 (260-274)	03:07 (02:43-03:25)
	Образец 5	1505,5 (1496,5-1515,8)	7,80 (7,80-7,80)	265 (258-270)	03:12 (02:55-03:29)
Таблица 3	Образец 1	1608,1 (1597,0-1627,2)	8,06 (8,06-8,07)	330 (320-348)	03:07 (02:47-03:23)
	Образец 2	1601,7 (1585,3-1614,3)	8,05 (8,0-8,07)	321 (311-339)	03:02 (02:41-03:31)
	Образец 3	1595,2 (1579,4-1608,2)	8,06 (8,04-8,07)	306 (293-318)	03:36 (03:27-04:05)
	Образец 4	1597,5 (1580,6-1609,7)	8,04 (8,03-8,05)	316 (309-324)	04:27 (04:09-04:45)
	Образец 5	1597,9 (1583,8-1608,6)	8,04 (8,02-8,06)	316 (299-345)	03:39 (03:12-04:06)

Все эти результаты свидетельствуют о том, что можно было успешно изготовить две клинические партии абиратерона ацетата/нирапариба тозилата, т. е. композиции из таблиц 1 и 3.

2.3 Покрытие пленочной оболочкой

Суспензию для покрытия оболочкой готовили путем диспергирования порошка для покрытия оболочкой в очищенной воде до получения суспензии. Ядра таблеток переносили в подходящий дражировочный котел. Затем раствор для покрытия оболочкой распыляли на ядра таблеток с применением техники покрытия пленочной оболочкой. Покрытые пленочной оболочкой таблетки сушили после распыления в том же дражировочном котле. Таблетки с покрытием собирали и упаковывали в подходящую емкость.

У полученных покрытых пленочной оболочкой таблеток, представленных в таблице 2, показано отсутствие потертостей, и у них не наблюдали других дефектов.

У полученных покрытых пленочной оболочкой таблеток, представленных в таблице 4, показано отсутствие дефектов в виде потертостей, и у них отсутствовали белые пятна на поверхности.

5 Таким образом, эти покрытые пленочной оболочкой таблетки, представленные в таблицах 2 и 4, были успешно изготовлены без дефектов.

Пример 3. Получение таблетки с покрытием, содержащей гранулы абиратерона ацетата, полученные грануляцией в псевдооживленном слое, и нирапариба тозилата моногидрата, при этом последние получены сухой грануляцией

3.1 Сухая грануляция нирапариба тозилата моногидрата

10 Нирапариба тозилата моногидрат, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, повидон К30, кросповидон, коллоидный безводный диоксид кремния и стеарат магния просеивали и смешивали с использованием подходящего смесителя. После этого смесь перемалывали, и перемолотый материал дополнительно смешивали с помощью подходящего смесителя. Сухой гранулят получали с применением

15 подходящей методики уплотнения, например, с помощью валкового пресса, и сухой гранулят дополнительно перемалывали с применением подходящей мельницы для сухого перемалывания.

3.2 Влажная грануляция абиратерона ацетата

20 Абиратерона ацетат, моногидрат лактозы и кроскармеллозу натрия смешивали и необязательно просеивали. Получали связующий раствор, содержащий гипромеллозу, лаурилсульфат натрия (SLS) и очищенную воду, и добавляли к смеси абиратерона ацетата, моногидрата лактозы и кроскармеллозы натрия. Затем формовали гранулы путем грануляции в псевдооживленном слое и впоследствии сушили.

3.3 Внегранулярная фаза и прессование

25 Полученные гранулы абиратерона ацетата и гранулы нирапариба тозилата моногидрата просеивали и смешивали с силикатизированной микрокристаллической целлюлозой, кросповидоном, лаурилсульфатом натрия и коллоидным безводным диоксидом кремния в подходящем смесителе. Стеарат магния просеивали и добавляли в емкость, и все материалы снова смешивали в подходящем смесителе.

30 Затем смесь, содержащую гранулы нирапариба тозилата моногидрата и гранулы абиратерона ацетата, прессовали в ядра таблеток с применением подходящего таблеточного пресса. Таблетки собирали и упаковывали в подходящую емкость.

3.4 Покрытие пленочной оболочкой

Суспензию для покрытия оболочкой готовили путем диспергирования порошка для покрытия оболочкой в очищенной воде до получения суспензии. Ядра таблеток переносили в подходящий дражировочный котел. Затем раствор для покрытия оболочкой распыляли на ядра таблеток с применением техники покрытия пленочной оболочкой. Покрытые пленочной оболочкой таблетки сушили после распыления в том же дражировочном котле. Таблетки с покрытием собирали и упаковывали в подходящую емкость.

4.1 Сухая грануляция нирапариба тозилата моногидрата и абиратерона ацетата

Абиратерона ацетат, нирапариба тозилата моногидрат, моногидрат лактозы, кросповидон, лаурилсульфат натрия, коллоидный безводный диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния просеивали и смешивали с использованием подходящего смесителя. После этого смесь перемалывали, и перемолотый материал дополнительно смешивали с помощью подходящего смесителя.

Сухой гранулят получали с применением подходящей методики уплотнения, например, с помощью валкового пресса, и сухой гранулят дополнительно перемалывали с применением подходящей мельницы для сухого перемалывания.

4.2 Внегранулярная фаза и прессование

Полученные совместные гранулы абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата просеивали и смешивали с силикатизированной микрокристаллической целлюлозой, кросповидоном, лаурилсульфатом натрия и коллоидным безводным диоксидом кремния в подходящем смесителе. Стеарат магния просеивали и добавляли в емкость, и все материалы снова смешивали в подходящем смесителе.

Затем смесь прессовали в ядра таблеток с применением подходящего таблеточного пресса. Таблетки собирали и упаковывали в подходящую емкость.

4.3 Покрытие пленочной оболочкой

Суспензию для покрытия оболочкой готовили путем диспергирования порошка для покрытия оболочкой в очищенной воде до получения суспензии. Ядра таблеток переносили в подходящий дражировочный котел. Затем раствор для покрытия оболочкой распыляли на ядра таблеток с применением техники покрытия пленочной оболочкой. Покрытые пленочной оболочкой таблетки сушили после распыления в том же дражировочном котле. Таблетки с покрытием собирали и упаковывали в подходящую емкость.

Пример 5. Данные о стабильности полученных высушенных гранул из таблиц 1 и 3

После получения высушенных гранул, представленных в таблицах 1 и 3, данные о стабильности показывают отсутствие деградации абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата. Продукты окислительной деградации абиратерона ацетата остаются в пределах стандарта через 12 месяцев при 5°C, 25°C/60% относительной влажности и 30°C/75% относительной влажности и через 6 месяцев при температуре 40°C/75% относительной влажности.

Пример 6. Способ растворения для тестирования высвобождения активных фармацевтических ингредиентов из полученных композиций *in vitro*

Параметры способов растворения обобщены в таблице 21 ниже.

Таблица 21

Параметр	Значение
Прибор для растворения:	Лопастная мешалка (USP типа 2, Ph.Eur, JP.)
Температура среды для растворения:	37,0 ± 0,5 °C
Объем среды для растворения:	900 мл
Среда для растворения:	0,25% (вес/об.) SLS в 0,05 М натрий-фосфатном буфере, pH 4,5
Скорость вращения лопастной мешалки:	75 об./мин
Фильтр образца:	Шприцевой фильтр с размером пор 0,2 мкм, мембрана из регенерированной целлюлозы
Завершающий анализ:	UHPLC с УФ-обнаружением при 236 нм

USP= Фармакопея США; JP= Япония; Ph.Eur.= Европейская фармакопея; SLS= лаурилсульфат натрия; UHPLC= сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; УФ= ультрафиолет; вес/об. = вес/объем.

- Кривые растворения абиратерона ацетата и нирапариба *in vitro* представлены на фигурах 5А и 5В соответственно, в случае комбинации отдельных средств представляют собой одну капсулу 100 мг экв. нирапариба в форме тозилата моногидрата и 2 таблетки абиратерона ацетата по 250 мг;
- таблетка FDC с композицией из таблицы 2 (50 мг экв. нирапариба в форме его тозилата моногидрата и 500 мг абиратерона ацетата) и
- таблетка FDC с композицией из таблицы 4 (100 мг экв. нирапариба в форме его тозилата моногидрата и 500 мг абиратерона ацетата).

Пример 7. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы 3 нирапариба в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолом в сравнении с абиратерона ацетатом и преднизолом для лечения субъектов с метастатическим раком предстательной железы, MAGNITUDE

5 Основная цель этого исследования заключается в оценке эффективности нирапариба и абиратерона ацетата вместе с преднизолом (AAP) по сравнению с абиратерона ацетатом вместе с преднизолом и плацебо, которую определяют по выживаемости без радиологических признаков прогрессирования заболевания (rPFS).

10 Исследование состоит из 5 фаз: фазы предварительного скрининга для оценки только биомаркеров, фазы скрининга, фазы лечения, фазы последующего наблюдения и фазы расширения (либо открытой, либо долгосрочной, в зависимости от назначения когорты). Цикл лечения определен как 28 дней.

Когорта 1. Субъекты с mCRPC и изменением гена HRR

15 В когорте 1 оценивают комбинацию нирапариба и AAP в сравнении с плацебо и AAP у субъектов с mCRPC L1 (т.е. не получавших никакой терапии в условиях метастатического кастрационно-резистентного заболевания, за исключением ADT и ограниченного воздействия AAP) и изменением гена HRR. В эту когорту отбирают приблизительно 400 субъектов.

Когорта 2. Субъекты с mCRPC и без изменения гена HRR

20 В когорте 2 оценивают комбинацию нирапариба и AAP в сравнении с плацебо и AAP у субъектов с mCRPC L1 (т.е. не получавших никакой терапии в условиях метастатического кастрационно-резистентного заболевания, за исключением ADT и ограниченного воздействия AAP), и у которых отсутствует изменение гена HRR. В эту когорту могут отобрать приблизительно 600 субъектов. Предварительный анализ
25 целесообразности выполнили после того, как было отобрано приблизительно 200 субъектов и в данной когорте произошло приблизительно 125 случаев прогрессирования.

Когорта 3. Субъекты с mCRPC, получающие FDC нирапариба и абиратерона ацетата

30 Для оценки клинической эффективности и безопасности состава в виде таблетки FDC нирапариба и абиратерона ацетата в исследование была добавлена отдельная открытая когорта (когорта 3). Вплоть до приблизительно 100 субъектов могут быть отобраны в когорту 3 в соответствии с теми же критериями включения/исключения и подвергнуты тем же процедурам исследования, что и когорта 1, за исключением того, что субъекты в

когорте 3 получают открытый препарат нирапариба + абиратерона ацетата как состав в виде таблетки FDC, а не в виде отдельных средств.

Исследуемые популяции

- Популяция пациентов с назначенным лечением (ITT): рандомизированные субъекты из обеих когорт 1 и 2;
- Популяция для оценки безопасности: субъекты в когортах 1 и 2, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства;
- Популяция FDC: Субъекты в когорте 3, которые получили по меньшей мере одну дозу FDC.

Оценки

- Оценки эффективности включают следующее:
 - о Выживаемость без радиографических признаков прогрессирования заболевания (rPFS; первичная конечная точка): оценивается путем измерения опухоли с применением СТ или MRI и получения сканограмм костей всего организма (^{99m}Tc). Сканограммы собирают и их утверждает центральным поставщиком.
 - о Простатспецифический антиген в сыворотке крови (измерения в центральной лаборатории), оцененный согласно критериям Рабочей группы по раку предстательной железы 3 (PCWG3).
 - о Статус выживания.
 - о Последующая системная терапия рака предстательной железы.
 - о Лучевая терапия или хирургические процедуры, связанные с раком.
 - о Симптоматическое прогрессирование.
 - О Результаты, о которых сообщают пациенты.
- Оценки РК. Образцы крови для измерения уровней нирапариба и его метаболита в плазме крови (если это считается уместным) получают в день 1 циклов 2-7. Для нирапариба также определяют параметры РК и вторичное воздействие на популяцию. Образцы крови для измерения уровней абиратерона в плазме крови получают перед введением дозы в день 1 циклов 2 и 3.
- Оценки биомаркеров. Статус изменения гена HRR оценивают по образцам крови и опухолевой ткани (архивным или недавно собранным). Также проводят анализы других исследовательских биомаркеров, если это разрешено местным законодательством.

- Оценки безопасности. Оценки безопасности основаны на медицинской проверке отчетов о нежелательных явлениях и результатах измерений основных показателей жизнедеятельности, физикальных осмотров, лабораторных тестов клинической безопасности, балла по шкале состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы, ЭКГ и других оценках безопасности в определенные моменты времени.

Критерии приемлемости для предварительного скрининга

1. Подписанная форма информированного согласия (ICF).
2. Возраст ≥ 18 лет (или локальный установленный законом возраст совершеннолетия).
3. Подтвержденный гистологически рак предстательной железы.
4. Может предоставить образец крови для определения изменений гена HRR.
5. Согласен предоставить образец опухолевой ткани (архивный или недавно собранный) для определения изменений гена HRR, выбранного из BRCA1, BRCA2, CDK12, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1, HDAC2 и ATM.
6. Метастатический рак предстательной железы в условиях кастрационных уровней тестостерона (т. е. прием аналога гонадотропин-рилизинг-гормона [GnRHa] или двусторонняя орхиэктомия в анамнезе при включении в исследование).

Критерии включения

1. Следующий статус изменения гена HRR:
 - а. Когорта 1: положительный по изменению гена HRR;
 - б. Когорта 2: неположительный по изменению гена HRR (т. е. отсутствие изменений гена HRR);
 - в. Когорта 3: положительный по изменению гена HRR и получающий FDC.
2. Метастатическое заболевание, задокументированное положительной сканограммой костей или метастатическими поражениями согласно компьютерной томографии (СТ) или магнитно-резонансной томографии (MRI).
3. Метастатический рак предстательной железы в условиях кастрационных уровней тестостерона ≤ 50 нг/дл при приеме GnRHa или двусторонней орхиэктомии, что подтверждается прогрессированием уровня простатспецифического антигена (PSA) или радиографическими признаками прогрессирования.
4. Возможность продолжать прием GnRHa во время исследования, если не выполнена хирургическая кастрация.
5. Балл по шкале общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS), составляющий 0 или 1.

6. Балл ≤ 3 по Краткому опроснику оценки выраженности боли (BPI-SF), вопрос № 3 (самая сильная боль за последние 24 часа).
7. Клинические лабораторные показатели в момент скрининга:
- a. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
 - 5 b. Гемоглобин $\geq 9,0$ г/дл, независимо от переливания крови в течение по меньшей мере 30 дней;
 - c. Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;
 - d. Сывороточный альбумин $\geq 3,0$ г/дл;
 - 10 e. Клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, либо рассчитанный, либо непосредственно измеренный с помощью 24-часового сбора мочи;
 - f. Калий в сыворотке крови $\geq 3,5$ ммоль/л;
 - g. Общий билирубин сыворотки $\leq 1,5$ x верхняя граница нормы (ULN) или прямой билирубин ≤ 1 x ULN (примечание: у субъектов с синдромом Жильбера, если общий билирубин $> 1,5$ x ULN, измерьте прямой и непрямой билирубин, и
 - 15 если прямой билирубин $\leq 1,5$ x ULN, субъект может соответствовать критериям включения, установленным медицинским наблюдателем);
 - h. Аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT) ≤ 3 x ULN.
8. Способен проглатывать таблетки и капсулы исследуемого лекарственного средства
- 20 целиком.
9. Во время приема исследуемого лекарственного средства и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства субъект мужского пола должен дать согласие на применение адекватного способа контрацепции, который исследователь сочтет целесообразным, и дать согласие на
- 25 отказ от донорства спермы.
10. Согласие и способность соблюдать запреты и ограничения, указанные в данном протоколе.

Критерии исключения

- 1. Предшествующее лечение ингибитором PARP.
- 30 2. Системная терапия (т. е. новая терапия второго поколения, нацеленная на AR, такая как энзалутамид, апалутамид или даролутамид; химиотерапия на основе таксанов или более 4 месяцев ААР до рандомизации) в условиях mCRPC или ААР без условий mCRPC.

3. Для субъектов, которые получали ААР от 2 до 4 месяцев до рандомизации для лечения mCRPC, доказательства прогрессирования по PSA (согласно PCWG3) во время скрининга. Эти потенциальные субъекты должны иметь 2 значения PSA во время фаз предварительного скрининга и скрининга. Второе значение PSA должно быть получено в пределах 2 недель от рандомизации. Если предполагается, что повышение уровня PSA связано с обострением, исследователь должен подтвердить отсутствие радиологических признаков прогрессирования.
4. Симптоматические метастазы в головном мозге.
5. Наличие в анамнезе или текущий диагноз миелодиспластического синдрома (MDS)/острого миелоидного лейкоза (AML).
6. Другое предшествовавшее злокачественное новообразование (исключения: подвергнутый адекватному лечению базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи, поверхностный рак мочевого пузыря или любой другой рак in situ в настоящее время в полной ремиссии) ≤ 2 лет до рандомизации или злокачественное новообразование, которое в настоящее время требует активной системной терапии.
7. Тяжелая или нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или ишемия, требующая аортокоронарного шунтирования или стентирования в течение предыдущих 6 месяцев, симптоматическая застойная сердечная недостаточность, артериальные или венозные тромбоэмболические явления (например, легочная эмболия, нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторные ишемические атаки), или клинически значимые желудочковые аритмии в пределах 6 месяцев до рандомизации, или заболевания сердца класса II-IV согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).
8. Наличие неконтролируемой артериальной гипертензии (стойкое систолическое артериальное давление [АД] ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.). Субъекты с артериальной гипертензией в анамнезе допускаются, если АД контролируется в этих пределах с помощью антигипертензивного лечения.
9. Текущие свидетельства любого из следующего:
 - а. Любое патологическое состояние, при котором будет противопоказано применение преднизона.
 - б. Любое хроническое патологическое состояние, требующее более высокой дозы кортикостероида, чем 10 мг преднизона (или эквивалента) один раз в день.

10. Активный или симптоматический вирусный гепатит или хроническое заболевание печени (о чем свидетельствуют асцит, энцефалопатия или нарушения свертываемости крови, вторичные по отношению к печеночной дисфункции).
11. Дисфункция надпочечников в анамнезе.
- 5 12. Известные случаи аллергии, гиперчувствительности или непереносимости АА или нирапариба или соответствующих вспомогательных веществ.
13. Субъекты, которые получают опиоидные анальгетики во время скрининга.
14. Субъекты, положительные по вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), с 1 или более из следующего:
 - 10 а. Не получающие высокоактивную антиретровирусную терапию.
 - б. Получающие антиретровирусную терапию, которая может помешать действию исследуемого лекарственного средства.
 - в. Изменение антиретровирусной терапии в пределах 6 месяцев от начала скрининга (за исключением случаев, если изменение сделано, чтобы избежать
 - 15 потенциального лекарственного взаимодействия с исследуемым лекарственным средством).
 - д. Количество CD4 <350 в момент скрининга.
 - е. Оппортунистическая инфекция, определяющая синдром приобретенного иммунодефицита, в пределах 6 месяцев от начала скрининга.
- 20 15. Субъекты, у которых произошло следующее за ≤ 28 дней до рандомизации:
 - а. Переливание (тромбоцитов или эритроцитов);
 - б. Прием гемопоэтических факторов роста;
 - в. Прием исследовательского средства для лечения рака предстательной железы;
 - д. Обширное хирургическое вмешательство (следует проконсультироваться со
 - 25 спонсором относительно того, что представляет собой обширное хирургическое вмешательство);
 - е. Лучевая терапия.

30 **Пример 8. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы 3 нирапариба в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном в сравнении с абиратерона ацетатом и преднизолоном для лечения участников с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (mCSPC) с вредной мутацией гена зародышевой линии или соматической мутацией гена репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR), AMPLITUDE**

Целями данного исследования являются:

- определение того, обеспечивают ли нирапариб и абиратерона ацетат вместе с преднизолом по сравнению с абиратерона ацетатом вместе с преднизолом у участников с mCSPC с вредной мутацией гена зародышевой линии или соматической мутацией гена HRR более высокую эффективность в улучшении выживаемости без радиологических признаков прогрессирования (rPFS);
- оценка клинической пользы нирапариба и абиратерона ацетата вместе с преднизолом по сравнению с абиратерона ацетатом вместе с преднизолом у участников с mCSPC с вредной мутацией гена зародышевой линии или соматической мутацией гена HRR;

определение характеристик профиля безопасности нирапариба и абиратерона ацетата вместе с преднизолом по сравнению с абиратерона ацетатом вместе с преднизолом у участников с mCSPC с вредной мутацией гена зародышевой линии или соматической мутацией гена HRR.

Приблизительно 788 участников рандомизировали в соотношении 1:1 в одну из групп приема нирапариба 200 мг, абиратерона ацетата 1000 мг вместе с преднизолом 5 мг ежедневно или абиратерона ацетата 1000 мг вместе с преднизолом 5 мг ежедневно. Все участники должны получать фоновую андроген-депривационную терапию (ADT, т. е. аналог гонадотропин-рилизинг-гормона или хирургическую кастрацию). Исследование состоит из 4 фаз: фазы предварительного скрининга для оценки биомаркеров только для оценки приемлемости, фазы скрининга, фазы лечения и фазы последующего наблюдения.

Критерии включения

1. Каждый потенциальный участник должен удовлетворять всем следующим критериям, чтобы быть отобранным в данное исследование:
2. Возраст >18 лет (или локальный установленный законом возраст совершеннолетия).
3. Диагноз аденокарциномы предстательной железы.
4. Метастатическое заболевание, подтвержденное ≥ 1 поражением костей на сканограмме костей с ^{99m}Tc . Участники с
5. единичным поражением кости должны иметь подтверждение костного метастаза с помощью СТ или MRI.
6. Должны иметь по меньшей мере одно из вредных изменений гена зародышевой линии или соматической мутации гена HRR, выбранного из BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B и RAD54L.

7. Балл по шкале общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS), составляющий <2 .
8. Андроген-депривационная терапия (либо медикаментозная, либо хирургическая кастрация) должна быть начата за >14 дней до рандомизации и готовность ее продолжения на протяжении фазы лечения. Участники, которые начинают прием агониста GnRH за <28 дней до рандомизации, должны принимать антиандроген первого поколения в течение >14 дней до рандомизации. Прием антиандрогена должен быть прекращен до рандомизации.
9. Участники, которые ранее получали лечение доцетакселом, должны соответствовать следующим критериям:
- a. Получил максимум 6 циклов терапии доцетакселом по поводу mCSPC;
 - b. Получили последнюю дозу доцетаксела за <2 месяца до рандомизации;
 - c. Сохранился ответ на доцетаксел на уровне стабильного заболевания или лучше, согласно оценке исследователем визуализации или уровня PSA до рандомизации.
10. Другая разрешенная предшествующая терапия для mCSPC:
- a. Максимум 1 курс лучевой терапии или хирургического вмешательства для контроля симптомов рака предстательной железы. Лучевая терапия с целью излечения не допускается. Лучевая терапия должна быть завершена до рандомизации;
 - b. <6 месяцев ADT до рандомизации;
 - c. При необходимости допускается 30-дневный курс абиратерона ацетата вместе с преднизоном.
11. Разрешенное предшествующее лечение для локализованного рака предстательной железы (все виды лечения должны быть завершены за ≥ 1 год до рандомизации):
- a. В общей сложности ≤ 3 лет ADT;
 - b. Все другие формы предшествующей терапии, включая лучевую терапию, простатэктомия, диссекцию лимфатических узлов и системную терапию.
12. Клинические лабораторные показатели в момент скрининга:
- a. Абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
 - b. Гемоглобин $\geq 9,0$ г/дл, независимо от переливания крови в течение по меньшей мере 28 дней;
 - c. Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;
 - d. Креатинин <2 x верхняя граница нормы (ULN);

- e. Калий в сыворотке крови $\geq 3,5$ ммоль/л;
- f. Общий билирубин сыворотки $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или прямой билирубин $\leq 1 \times \text{ULN}$ (примечание: у участников с синдромом Жильбера, если общий билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$, измерьте прямой и непрямой билирубин, а если прямой билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, участник может соответствовать критериям включения);
- g. AST или ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$.

13. Способен проглатывать таблетки исследуемого препарата целиком.

14. Должен подписать информированное согласие (письменное или удаленное/виртуальное), свидетельствующее о том, что он понимает цель и процедуры, необходимые для проведения исследования, и готов участвовать в исследовании, включая предоставление образца ДНК.

15. Во время приема исследуемого препарата и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата участник мужского пола должен дать согласие на применение адекватного способа контрацепции, который исследователь сочтет целесообразным.

16. Участник мужского пола должен дать согласие на отказ от донорства спермы во время исследуемого лечения и в течение как минимум 3 месяцев после приема последней дозы препарата.

Критерии исключения

Любой потенциальный участник, соответствующий любому из следующих критериев, исключается из участия в исследовании:

1. Патологические данные соответствуют мелкоклеточной протоковой или нейроэндокринной карциноме предстательной железы.
2. Предшествующее лечение ингибитором PARP.
3. Предшествующая нацеленная на AR терапия (например, кетоконазол при раке предстательной железы, апалутамид, энзалутамид, даролутамид), иммунотерапия или радиофармацевтические средства, но разрешен только 30-дневный прием абиратерона ацетата вместе с преднизоном до рандомизации.
4. Начало лечения бисфосфонатом или деносумабом для лечения костных метастазов за < 28 дней до рандомизации.
5. Дисфункция надпочечников в анамнезе.
6. Длительное применение системно вводимых кортикостероидов (> 5 мг преднизона или эквивалента) во время исследования не допускается. Краткосрочное применение (≤ 4 недели, включая постепенное снижение дозы) и местное введение

стероидов (например, ингаляционное, местное, офтальмологическое и внутрисуставное) разрешено при наличии клинических показаний.

7. Активные злокачественные новообразования (т. е. прогрессирующие или требующие изменения лечения в течение последних 24 месяцев), отличные от заболевания, проходящего лечение в данном исследовании. Единственными допустимыми исключениями являются:
 - а. мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря;
 - б. рак кожи (отличный от меланомы или меланомы), подвергавшийся лечению в пределах последних 24 месяцев и считающийся полностью излеченным;
 - в. рак молочной железы – подвергавшаяся адекватному лечению дольковая карцинома *in situ* или протоковая карцинома *in situ*;
 - г. злокачественное новообразование, которое считается вылеченным с минимальным риском рецидива.
8. Наличие в анамнезе или текущий диагноз MDS/AML.
9. Текущие свидетельства в пределах 6 месяцев до рандомизации любого из следующего: тяжелая/нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, симптоматическая застойная сердечная недостаточность, клинически значимые артериальные или венозные тромбоэмболические явления (например, легочная эмболия) или клинически значимые желудочковые аритмии.
10. Наличие устойчивой неконтролируемой артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст.). Участники с артериальной гипертензией в анамнезе допускаются при условии, что артериальное давление контролируется в этих пределах с помощью антигипертензивного лечения.
11. Известные случаи аллергии, гиперчувствительности или непереносимости вспомогательных веществ для нирапариба, абиратерона ацетата или FDC нирапариба/абиратерона ацетата.
12. Текущие свидетельства любого патологического состояния, при котором будет противопоказано применение преднизона.
13. Получение исследовательского вмешательства (в том числе исследовательских вакцин) или применение инвазивного исследовательского медицинского устройства в пределах 30 дней до запланированной первой дозы исследуемого препарата.
14. Участники, у которых произошло следующее за ≤ 28 дней до рандомизации:
 - а. Переливание (тромбоцитов или эритроцитов);

- b. Прием гемопоэтических факторов роста;
- c. Обширное хирургическое вмешательство (следует проконсультироваться со спонсором относительно того, что представляет собой обширное хирургическое вмешательство).

5 15. Участники, положительные по вирусу иммунодефицита человека, с 1 или более из следующего:

a. Не получающие высокоактивной антиретровирусной терапии или прием антиретровирусной терапии в течение менее 4 недель;

10 b. Получающие антиретровирусную терапию, которая может помешать действию исследуемого препарата (перед отбором в данное исследование проконсультируйтесь со спонсором относительно приема лекарств);

c. Изменение антиретровирусной терапии в пределах 6 месяцев от начала скрининга (за исключением случаев, если после консультации со спонсором по критерию исключения, изменение сделано, чтобы избежать потенциального

15 лекарственного взаимодействия с исследуемым препаратом).

d. Количество CD4 <350 в момент скрининга.

e. Оппортунистическая инфекция, определяющая синдром приобретенного иммунодефицита, в пределах 6 месяцев от начала скрининга.

f. Нагрузка вируса иммунодефицита человека >400 копий/мл.

20 16. Активный или симптоматический вирусный гепатит или хроническое заболевание печени; энцефалопатия, асцит или нарушения свертываемости крови, вторичные по отношению к печеночной дисфункции.

17. Тяжелая печеночная недостаточность класса C по системе классификации Чайлд-Пью.

25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения с преднизоном при лечении рака предстательной железы, где необязательно рак предстательной железы представляет собой mCRPC, где необязательно mCRPC представляет собой mCRPC с терапией первой линии (L1), у пациента-человека мужского пола.
2. Фармацевтический состав для применения по п. 1, где пациент является положительным по дефициту гомологичной рекомбинации (HRD), или пациент не является положительным по HRD.
3. Фармацевтический состав для применения по п. 2, где статус HRD обнаружен по моноаллельным или биаллельным изменениям в одном или нескольких генах репарации ДНК, включая без ограничения BRCA1 (ген 1 рака молочной железы), BRCA2 (ген 2 рака молочной железы), ATM (мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок), FANCA (ген анемии Фанкони группы комплементации А), PALB2 (партнер и локализатор гена BRCA2), CHEK2 (ген киназы контрольных точек 2), BRIP1 (ген белка С-концевой хеликазы 1, взаимодействующей с BRCA1), HDAC2 (гистондеацетилаза 2) или CDK12 (циклинзависимая киназа 12).
4. Фармацевтический состав для применения по любому из пп. 1-3, где пациент получал терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHa) или подвергся двусторонней орхизектомии до лечения с помощью фармацевтического состава вместе с преднизоном.
5. Фармацевтический состав для применения по любому из пп. 1-4, где пациент продолжает терапию с GnRHa во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном, если не выполнена хирургическая кастрация.
6. Фармацевтический состав, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения с преднизоном для лечения mCRPC с

дефектами гена репарации ДНК (DRD) или HRD или без них и необязательно с патогенными изменениями циклинзависимой киназы 12 (CDK12) у пациента-человека мужского пола.

- 5 7. Фармацевтический состав для применения по п. 6, где пациент продолжает терапию с GnRHа во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном, если не выполнена хирургическая кастрация.
- 10 8. Фармацевтический состав для применения по п. 6, где пациент подвергался воздействию антиандрогенов, выбранных из нилутамида, флутамида, бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, даролутамида и абиратерона ацетата; до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном.
- 15 9. Фармацевтический состав для применения по п. 8, где указанные антиандрогены подвергают отмывке перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизоном.
- 20 10. Фармацевтический состав, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения с преднизоном и лейпрорелина ацетатом при лечении рака предстательной железы высокого риска и/или с поражением лимфатических узлов у пациента-человека мужского пола до, во время и после лучевой терапии.
- 25 11. Фармацевтический состав для применения по п. 10, где указанная лучевая терапия представляет собой стереотаксическую лучевую терапию тела (SBRT) или ультрагипофракционную лучевую терапию с общей дозой, составляющей от приблизительно 37,5 до 40 Гр.
- 30 12. Фармацевтический состав, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения с преднизоном при лечении не подвергнутого кастрационной терапии рака предстательной железы с метастазами или без них у пациента-человека мужского пола.

13. Фармацевтический состав для применения по п. 12, где пациент продолжает терапию с GnRHа во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолоном, если не выполнена хирургическая кастрация.

5

14. Фармацевтический состав, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения с преднизолоном при лечении биохимически рецидивирующего рака предстательной железы у пациента-человека мужского пола.

10

15. Фармацевтический состав для применения по п. 14, где указанный биохимически рецидивирующий рак предстательной железы обнаружен по: i) повышению уровня простатспецифического антигена (PSA) на 2,0 нг/мл или больше выше надира; или ii) визуализации нового поколения (NGI), включая позитронно-эмиссионную томографию с выявлением простатспецифического мембранного антигена (PSMA-PET).

15

16. Фармацевтический состав для применения по п. 14 или п. 15, где пациенты являются положительными по биомаркеру HRD, у них имеется высокий риск и/или олигометастатическое заболевание.

20

17. Фармацевтический состав для применения по п. 16, где положительным биомаркером HRD является без ограничения один или более из BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B и RAD54L.

25

18. Фармацевтический состав, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения с преднизолоном при лечении местнораспространенного рака предстательной железы у пациента-человека мужского пола, который является кандидатом на первичную лучевую терапию.

30

19. Фармацевтический состав, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения с преднизолоном при лечении mCRPC у пациента-человека мужского пола, необязательно получавшего предшествующую химиотерапию, включающую доцетаксел или кабазитаксел.
20. Фармацевтический состав, содержащий абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения с преднизолоном при лечении неметастатического CRPC (nmCRPC) у пациента-человека мужского пола.
21. Фармацевтический состав для применения по п. 20, где пациенты характеризуются временем удвоения PSA, равным 10 месяцев или меньше, и являются положительными по HRD.
22. Фармацевтический состав для применения по п. 20, где пациенты являются положительными по HRD.
23. Фармацевтический состав для применения по п. 20, где у пациентов имеется BCR высокого риска.
24. Фармацевтический состав для применения по любому из пп. 1-23, где указанный фармацевтический состав содержит комбинацию свободных доз (FrDC) абиратерона ацетата и нирапариба или FrDC абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата.
25. Фармацевтический состав для применения по любому из пп. 1-23, где указанный фармацевтический состав содержит комбинацию фиксированных доз (FDC), содержащую абиратерона ацетат и нирапариб; или FDC, содержащую абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат.
26. Фармацевтический состав для применения по п. 24 или п. 25, где каждая из FrDC или FDC независимо содержит приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 500 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв.

- нирапариба и приблизительно 500 мг абиратерона ацетата; приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 375 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 375 мг абиратерона ацетата; приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата; приблизительно 33 мг экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата или приблизительно 67 мг экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата.
- 5
- 10 27. Фармацевтический состав для применения по любому из пп. 24-26, где FtDC или FDC представляют собой лекарственные формы для перорального применения.
28. Фармацевтический состав для применения по п. 27, где лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку, капсулу или саше.
- 15
29. Фармацевтический состав для применения по любому из пп. 1-23, где указанный фармацевтический состав содержит комбинацию фиксированных доз (FDC), определенную в любой из таблиц 1-12.
- 20
30. Способ лечения рака предстательной железы, где необязательно рак предстательной железы представляет собой mCRPC, где необязательно mCRPC представляет собой mCRPC с терапией первой линии (L1), у пациента-человека мужского пола, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, вместе с преднизоном.
- 25
31. Способ по п. 30, где пациент является положительным по дефициту гомологичной рекомбинации (HRD), или пациент не является положительным по HRD.
- 30
32. Способ по п. 31, где статус HRD обнаружен по моноаллельным или биаллельным изменениям в одном или нескольких генах репарации ДНК, включая без ограничения BRCA1 (ген 1 рака молочной железы), BRCA2 (ген 2 рака молочной железы), ATM (мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок), FANCA (ген анемии Фанкони группы комплементации A), PALB2 (партнер и локализатор гена

BRCA2), CHEK2 (ген киназы контрольных точек 2), BRIP1 (ген белка С-концевой хеликазы 1, взаимодействующей с BRCA1), HDAC2 (гистондеацетилаза 2) или CDK12 (циклинзависимая киназа 12).

- 5 33. Способ по любому из пп. 30-32, где пациент получал терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHa) или подвергся двусторонней орхиэктомии до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном.
- 10 34. Способ по любому из пп. 30-33, где пациент продолжает терапию с GnRHa во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном, если не выполнена хирургическая кастрация.
- 15 35. Способ лечения mCRPC с дефектами гена репарации ДНК (DRD) или HRD или без них и необязательно с патогенными изменениями циклинзависимой киназы 12 (CDK12) у пациента-человека мужского пола, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, вместе с преднизоном.
- 20 36. Способ по п. 35, где пациент продолжает терапию с GnRHa во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном, если не выполнена хирургическая кастрация.
- 25 37. Способ по п. 35, где пациент подвергался воздействию антиандрогенов, выбранных из нилутамида, флутамида, бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, даролутамида и абиратерона ацетата; до лечения фармацевтическим составом вместе с преднизоном.
- 30 38. Способ по п. 37, где указанные антиандрогены подвергают отмывке перед лечением фармацевтическим составом вместе с преднизоном.
39. Способ лечения рака предстательной железы высокого риска и/или с поражением лимфатических узлов у пациента-человека мужского пола, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества

фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, вместе с преднизолом и лейпрорелина ацетатом до, во время и после лучевой терапии.

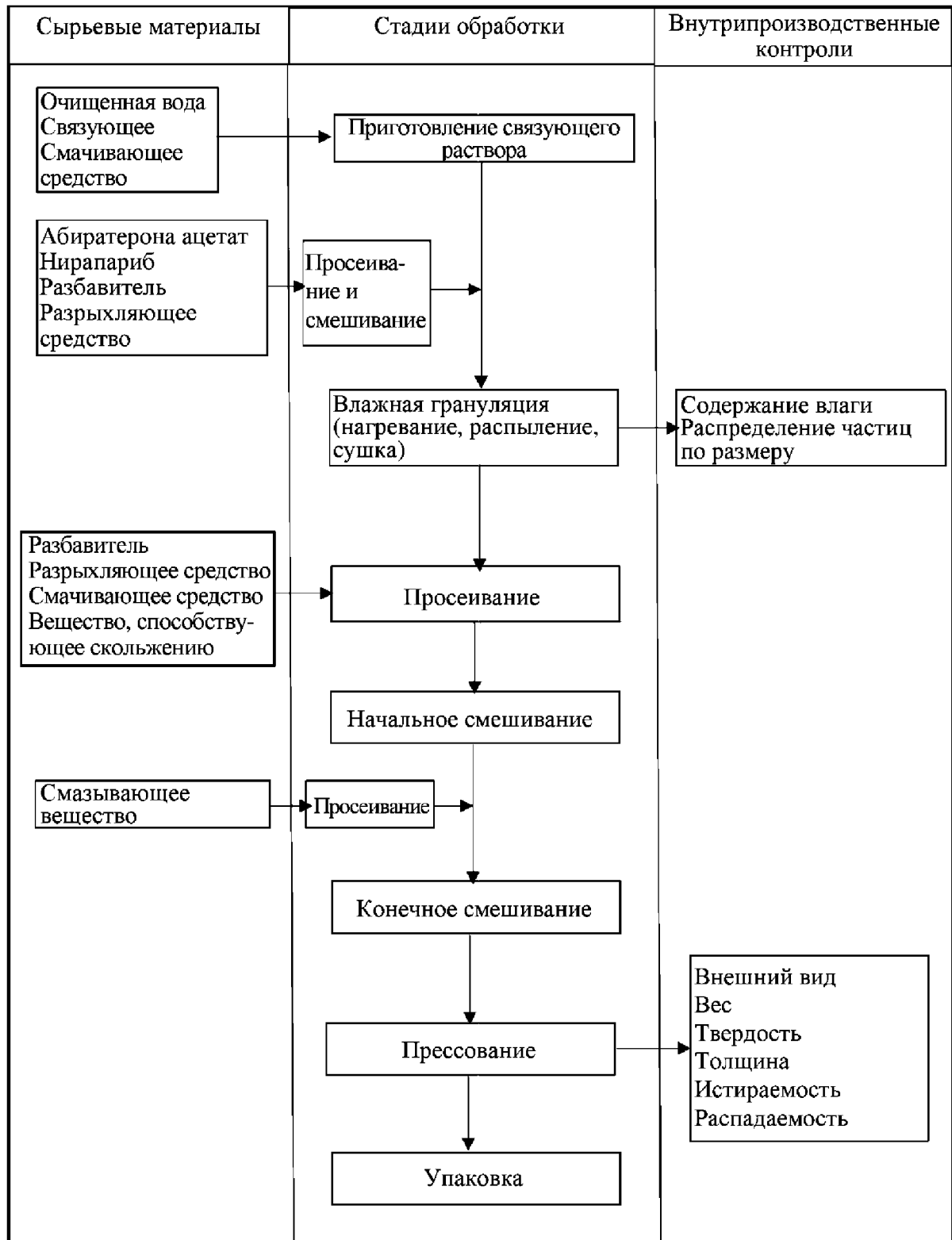
- 5 40. Способ по п. 39, где указанная лучевая терапия представляет собой стереотаксическую лучевую терапию тела (SBRT) или ультрагипофракционную лучевую терапию с общей дозой, составляющей от приблизительно 37,5 до 40 Гр.
- 10 41. Способ лечения не подвергнутого кастрационной терапии рака предстательной железы с метастазами или без них у пациента-человека мужского пола, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, вместе с преднизолом.
- 15 42. Способ по п. 41, где пациент продолжает терапию с GnRHа во время лечения фармацевтическим составом вместе с преднизолом, если не выполнена хирургическая кастрация.
- 20 43. Способ лечения биохимически рецидивирующего рака предстательной железы у пациента-человека мужского пола, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, вместе с преднизолом.
- 25 44. Способ по п. 43, где указанный биохимически рецидивирующий рак предстательной железы обнаружен по: i) повышению уровня простатспецифического антигена (PSA) на 2,0 нг/мл или больше выше надира; или ii) визуализации нового поколения (NGI), включая позитронно-эмиссионную томографию с выявлением простатспецифического мембранного антигена (PSMA-PET).
- 30 45. Способ по п. 43 или п. 44, где пациент является положительным по биомаркеру HRD, у него имеется высокий риск и/или олигометастатическое заболевание.

46. Способ по п. 45, где положительным биомаркером HRD является без ограничения один или более из BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B и RAD54L.
- 5 47. Способ лечения местнораспространенного рака предстательной железы у пациента-человека мужского пола, который является кандидатом на первичную лучевую терапию, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, вместе с преднизоном.
- 10 48. Способ лечения mCRPC у пациента-человека мужского пола, необязательно получавшего предшествующую химиотерапию, содержащую доцетаксел или кабазитаксел, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, вместе с преднизоном.
- 15 49. Способ лечения pmCRPC у пациента-человека мужского пола, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества фармацевтического состава, содержащего абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат, вместе с преднизоном.
- 20 50. Способ по п. 49, где пациент характеризуется временем удвоения PSA, равным 10 месяцев или меньше, и является положительным по HRD.
- 25 51. Способ по п. 49, где пациент является положительным по HRD.
52. Способ по п. 49, где у пациента имеется BCR высокого риска.
- 30 53. Способ по любому из пп. 1-52, где указанный фармацевтический состав представляет собой комбинацию свободных доз (FrDC) абиратерона ацетата и нирапариба или FrDC абиратерона ацетата и нирапариба тозилата моногидрата.
54. Способ по любому из пп. 1-52, где указанный фармацевтический состав представляет собой комбинацию фиксированных доз (FDC), содержащую

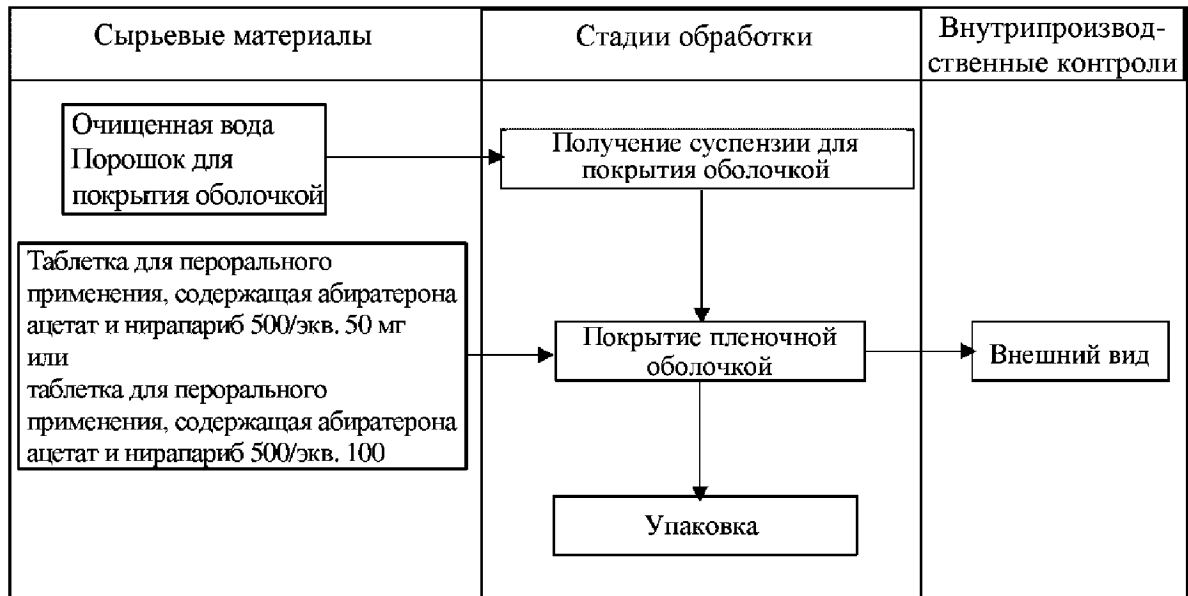
абиратерона ацетат и нирапариб; или FDC, содержащую абиратерона ацетат и нирапариба тозилата моногидрат.

55. Способ по п. 53 или п. 54, где каждая из FrDC или FDC независимо содержит
5 приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно 500 мг абиратерона
ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и приблизительно 500 мг
абиратерона ацетата; приблизительно 50 мг экв. нирапариба и приблизительно
375 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв. нирапариба и
приблизительно 375 мг абиратерона ацетата; приблизительно 50 мг экв. нирапариба
10 и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата; приблизительно 100 мг экв.
нирапариба и приблизительно 250 мг абиратерона ацетата; приблизительно 33 мг
экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата или приблизительно
67 мг экв. нирапариба и приблизительно 333 мг абиратерона ацетата.
- 15 56. Способ по любому из пп. 53-55, где FrDC или FDC представляют собой
лекарственные формы для перорального применения.
57. Способ по п. 56, где лекарственная форма для перорального применения
представляет собой таблетку, капсулу или саше.
- 20 58. Способ по любому из пп. 30-52, где указанный фармацевтический состав
представляет собой комбинацию фиксированных доз (FDC), определенную в любой
из таблиц 1-12.

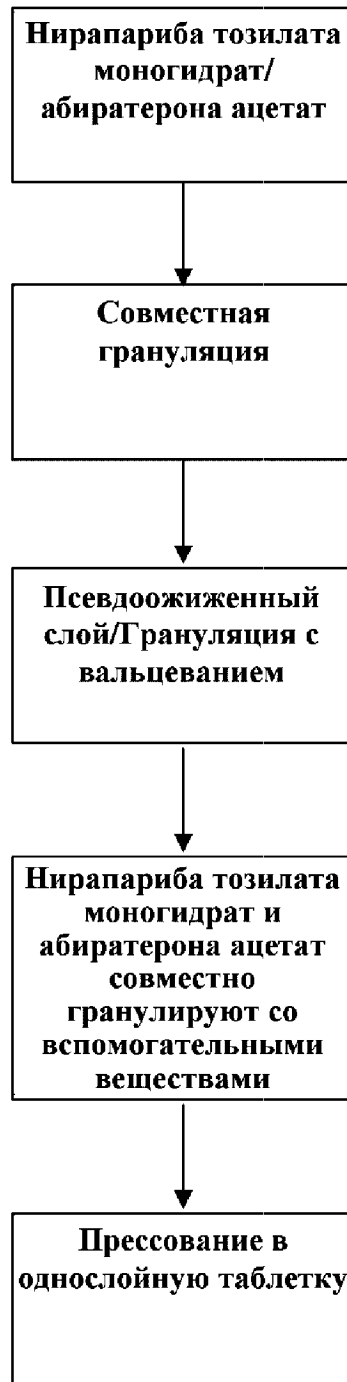
ФИГУРА 1



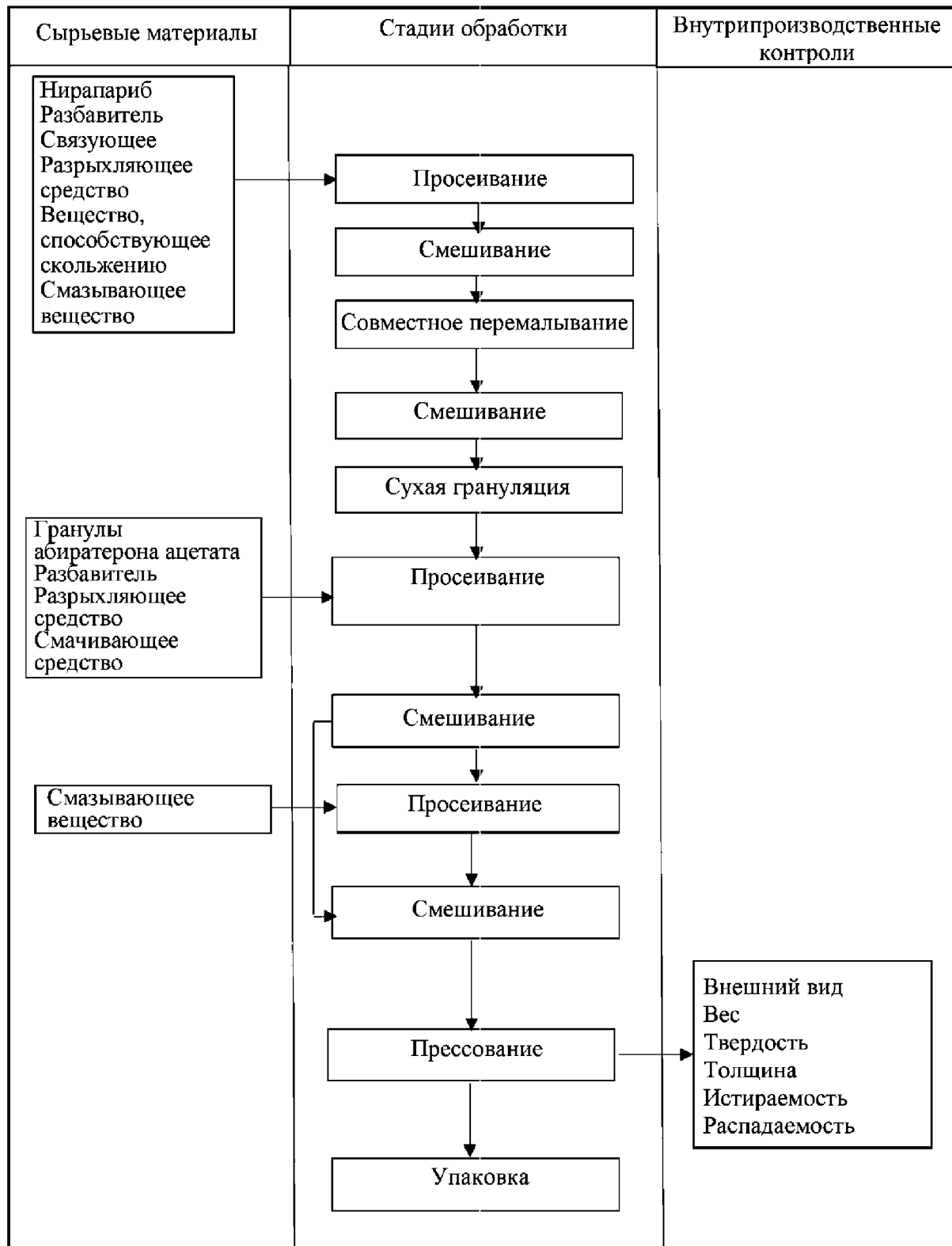
ФИГУРА 2



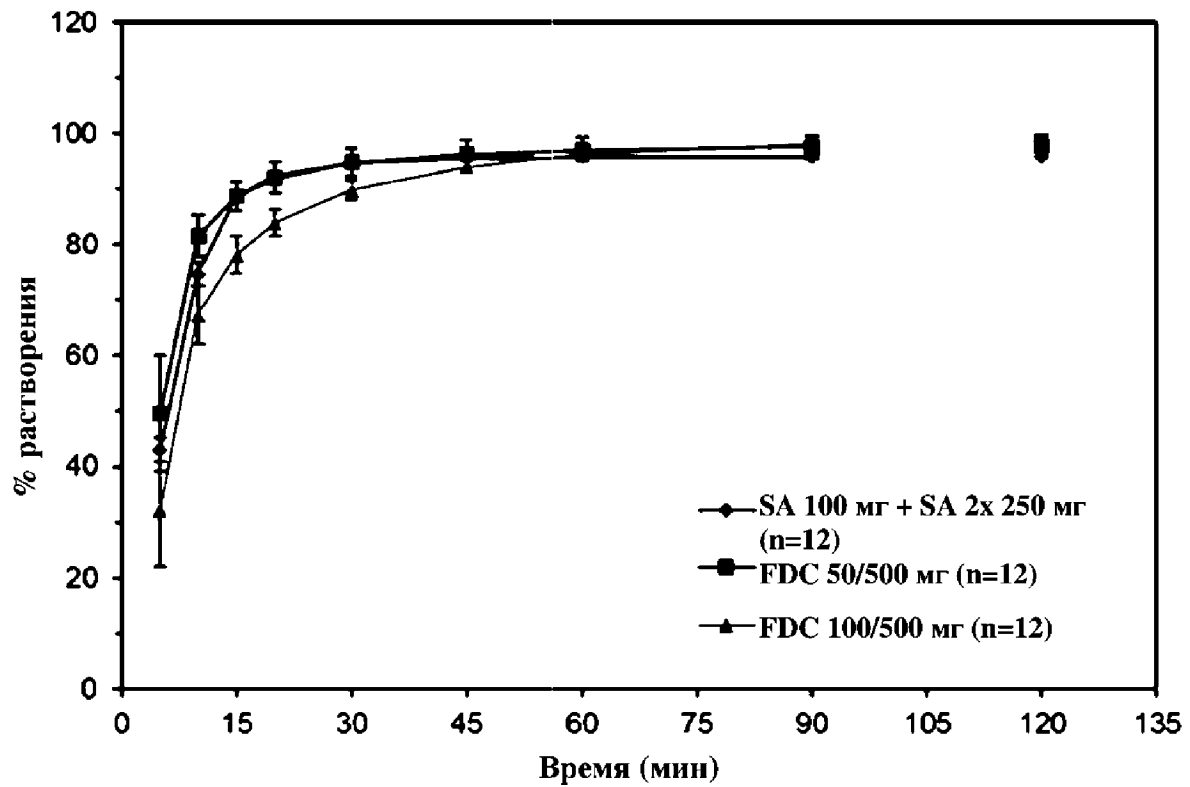
ФИГУРА 3



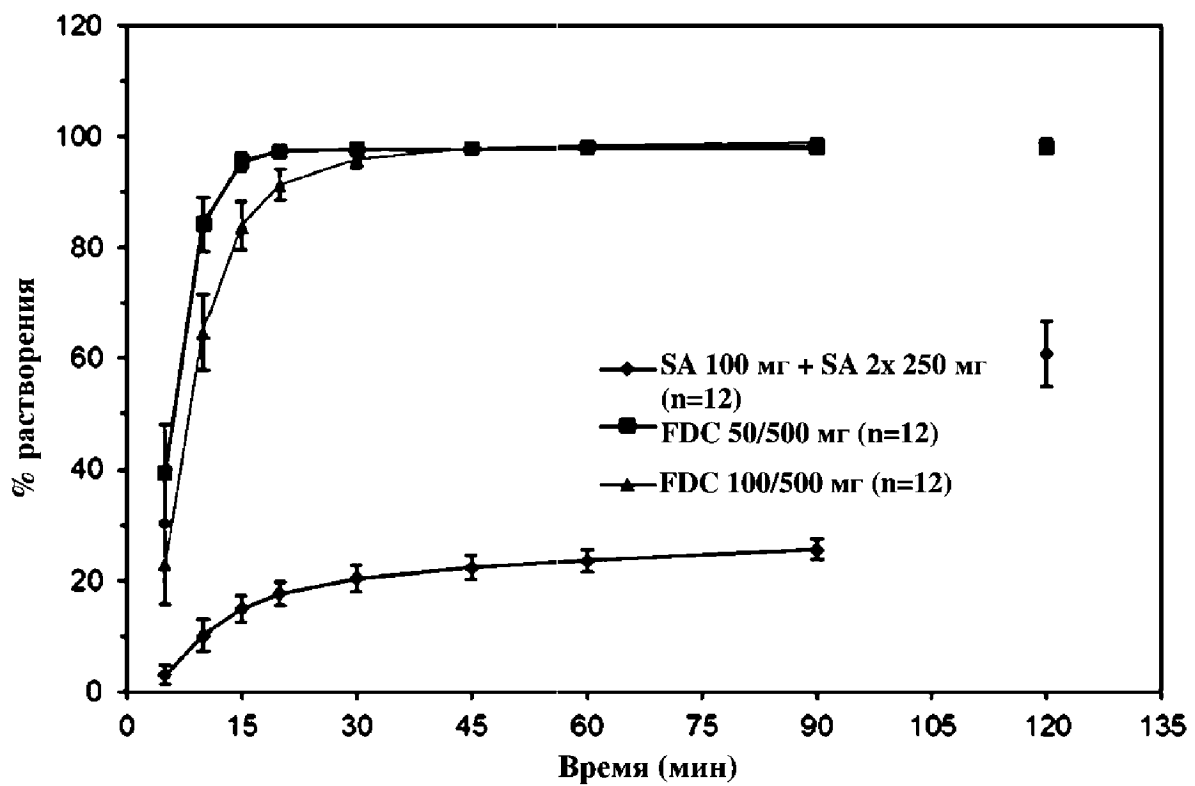
ФИГУРА 4



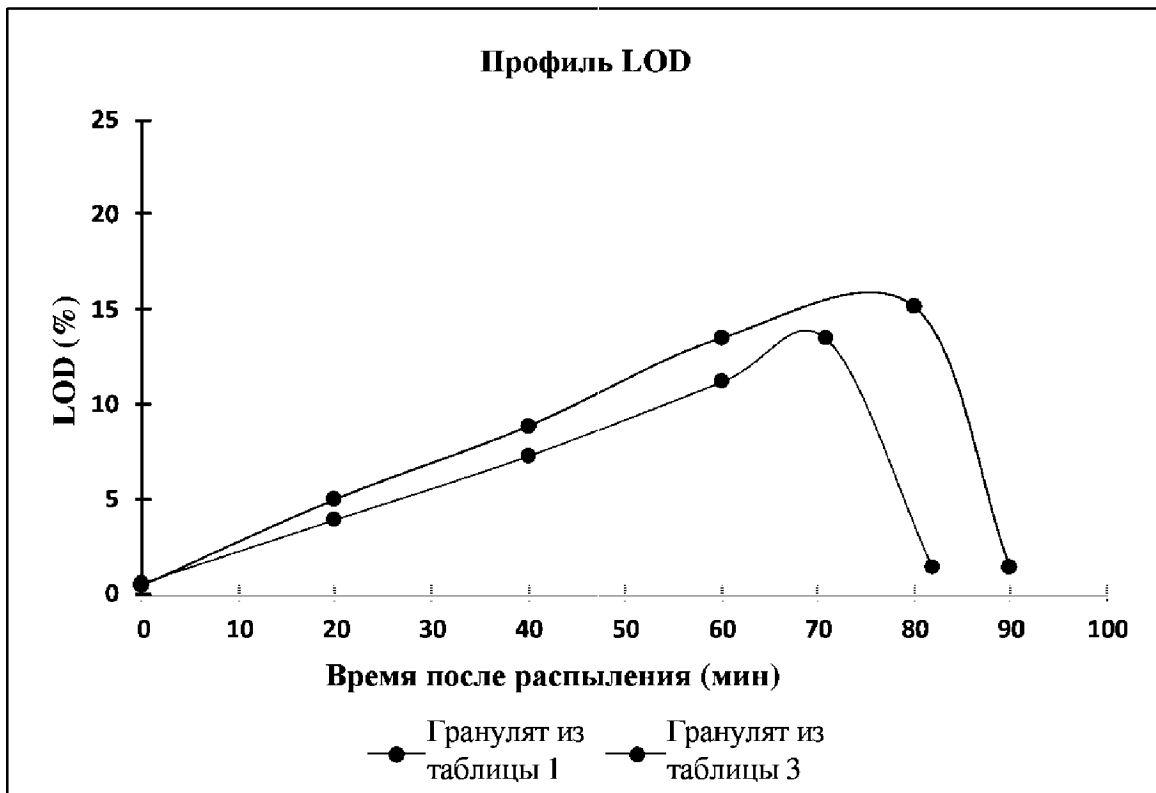
ФИГУРА 5А



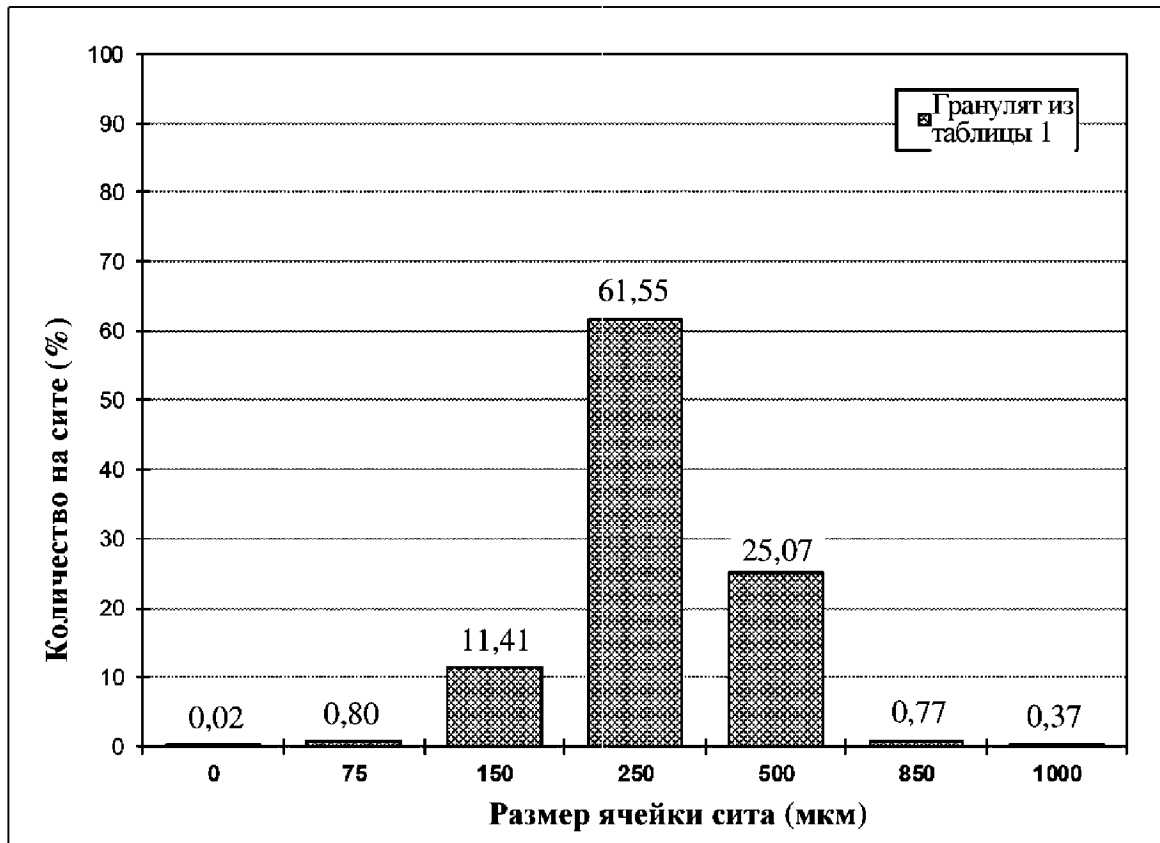
ФИГУРА 5В



ФИГУРА 6



ФИГУРА 7



ФИГУРА 8

