



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.06.15

(21) Номер заявки  
201990843

(22) Дата подачи заявки  
2017.09.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/513* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

## (54) ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 62/402,150; 62/402,004

(32) 2016.09.30

(33) US

(43) 2020.01.09

(86) PCT/EP2017/074849

(87) WO 2018/060463 2018.04.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
МИОВАНТ САЕНСИС ГМБХ (СН);  
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:  
Раджашекхар Виджайкумар Редди,  
Джонсон Брендан Марк, Маклин  
Дэвид Б., Сили Линн, Мадд Пол Н.,  
мл. (US)

(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(56) SHORE NEAL D. ET AL.: "PD28-01 TESTOSTERONE LOWERING, PSA RESPONSE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ADVANCED HORMONE SENSITIVE PROSTATE CANCER RECEIVING TAK-385, AN ORAL GnRH ANTAGONIST: PHASE 2 INTERIM ANALYSIS", JOURNAL OF UROLOGY, vol. 195, № 4, 8 May 2016 (2016-05-08), XP029476663, ISSN: 0022-5347, DOI: 10.1016/J.JURO.2016.02.388, abstract

Anonymous: "NCT02135445 on 2016 06 02: ClinicalTrials.gov Archive", 2 June 2016 (2016-06-02), XP055459576, retrieved from the Internet: URL: [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02135445/2016\\_06\\_02](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02135445/2016_06_02) [retrieved on 2018-03-15], the whole document

Anonymous: "NCT02083185 on 2016 06 02: ClinicalTrials.gov Archive", 2 June 2016 (2016-06-02), XP055459572, retrieved from the Internet:

URL: [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02083185/2016\\_06\\_02](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02083185/2016_06_02) [retrieved on 2018-03-15], the whole document

N. SHORE ET AL.: "S474 Abstracts 2502 ORAL TAK-385, an oral GnRH antagonist: efficacy and safety results from a randomized phase 2 trial in prostate cancer patients (pts)", 1 September 2015 (2015-09-01), XP055459562, retrieved from the Internet: URL: [http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(16\)31324-7/pdf](http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(16)31324-7/pdf) [retrieved on 2018-03-15], abstract CA-A1-2978223

Anonymous: "Bioavailability and Effect of Food on TAK-385 Tablet Formulations in Healthy Participants - Study Results - ClinicalTrials.gov", 25 July 2016 (2016-07-25), XP055459565, retrieved from the Internet: URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02396147?term=relugolix&rank=9> [retrieved on 2018-03-15], the whole document

DAVID B. MACLEAN ET AL.: "Medical Castration Using the Investigational Oral GnRH Antagonist TAK-385 (Relugolix): Phase 1 Study in Healthy Males", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 100, № 12, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 4579-4587, XP055459555, US, ISSN: 0021-972X, DOI: 10.1210/jc.2015-2770, the whole document

KAZUHIRO MIWA ET AL.: "Discovery of 1-{4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl]-3-methoxyurea (TAK-385) as a Potent, Orally Active, Non-Peptide Antagonist of the Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, № 14, 28 July 2011 (2011-07-28), pages 4998-5012, XP055012890, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200216q, abstract, page 5004, column 2, paragraph 3 - page 5005, column 2, paragraph 2

NAKATA DAISUKE ET AL.: "Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: Studies in human GnRH receptor knock", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 723, 11 December 2013 (2013-12-11), pages 167-174, XP028607987, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2013.12.001, abstract

(57) Способы лечения рака предстательной железы, включая поздние стадии развития рака предстательной железы, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие в себя введение субъекту один раз в сутки по меньшей мере 80 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-

диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли. Другой способ включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, один раз в сутки ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей от 240 до 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-мочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и после этого введение субъекту один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы, имеющей от 80 до 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

043716 B1

043716 B1

### **Перекрестная ссылка на родственные заявки**

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/402150, поданной 30 сентября 2016 г., и предварительной заявке США № 62/402004, поданной 30 сентября 2016 г., раскрытия которых полностью включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

### **Область изобретения**

Данное изобретение относится к способам лечения рака предстательной железы, включая рак предстательной железы на поздних стадиях развития, и гормонозависимый или гормоночувствительный рак предстательной железы, у субъекта с помощью пероральной готовой формы. К указанному также относится лечение мужчин с устойчивым к кастрации раком предстательной железы. В частности, данное изобретение относится к способам уменьшения уровней одного или большего количества половых гормонов у субъекта путем перорального введения формы дозировки один раз в сутки. Данное изобретение также относится к упаковке доз, содержащей отдельные ударную дозу пероральной готовой формы и поддерживающую дозу пероральной готовой формы.

### **Уровень техники**

Рак предстательной железы является второй по распространенности формой рака у мужчин и вторым по смертности от рака у мужчин в Соединенных Штатах. По данным Национального института рака в данное время в Соединенных Штатах примерно 2,9 млн мужчин живут с раком простаты и в Соединенных Штатах примерно 180000 мужчинам в год впервые ставят такой диагноз.

После постановки диагноза рака предстательной железы лечение в целом, как правило, включает в себя комбинации хирургии и лучевой терапии, но также применяют анти-андрогенные терапии или ААТ. Рак предстательной железы реагирует на хирургическую кастрацию, и эффективность данной терапии является результатом устранения андрогенов. Андроген может относиться к любому природному или синтетическому соединению, обычно стероидному гормону, который стимулирует или контролирует развитие и поддержание мужских признаков у позвоночных путем связывания с рецепторами андрогенов. Андрогены включают в себя тестостерон, дигидротестостерон (ДГТ), дегидроэпиандростерон и андростендион. Большинство видов рака предстательной железы являются андроген-зависимыми, а андрогены, такие как тестостерон, способствуют росту раковых клеток предстательной железы. ААТ резко уменьшает уровни сывороточного тестостерона, блокирует передачу сигналов рецепторами андрогенов и задерживает прогрессирование рака предстательной железы. ААТ служит альтернативой хирургической кастрации и важен при лечении рака предстательной железы.

Кастрация с помощью орхиэктомии или агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (агониста рецептора GnRH) является основным способом терапии локальных поздних стадий развития рака и метастатического рака, и широко применяются агонисты GnRH, такие как лейпролида ацетат. Когда вводят множество доз агониста GnRH, происходит временное увеличение секреции гонадотропина. Затем следует снижение отклика (десенсбилизация) гипофиза и уменьшение секреции половых гормонов гипофиза, таких как лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), что приводит к уменьшению половых гормонов, которые вырабатываются яичками, таких как тестостерон и ДГТ. Первоначальное увеличение уровней гормонов, вызванное агонистами GnRH, приводит к временному ухудшению симптомов, известному как клиническое обострение, таких как усиление болей в костях и, что более серьезно, компрессия спинного мозга. Эффективность терапии агонистами GnRH начинает проявляться примерно через 3-4 недели после первой дозы. Кроме того, известные агонисты GnRH представляют собой пептиды, которые нельзя вводить перорально, и должны вводиться подкожно (п/к), внутривенно (в/в), внутримышечно или интраназально. Часто данные агонисты GnRH вводят в виде готовой депо-форме один раз каждые 1-3 месяца. Следовательно, необходима разработка нового лечения, которое легко и удобно выполнять, которое не вызывает клинических обострений и которое позволяет приостанавливать лечение на различные периоды времени и повысить уровни сывороточного тестостерона в течение короткого периода времени после того, как приостанавливают лечение.

### **Краткое описание сущности изобретения**

Один аспект изобретения относится к способу лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в повышении уровней сывороточного тестостерона до уровня выше 50 нг/дл, причем способ включает в себя введение субъекту раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, при этом, когда введение раз в сутки приостанавливают на период приостановки, субъект испытывает увеличение уровней сывороточного тестостерона.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает в себя

введение субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;

приостановку введения пероральной готовой формы на период приостановки, чтобы позволить повыситься уровням сывороточного тестостерона; и

возобновление введения субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы в конце периода приостановки.

Один аспект изобретения относится к пероральной готовой форме, содержащей от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

Другой аспект изобретения относится к пероральной готовой форме, содержащей от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающем в себя

введение субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы;

приостановку введение пероральной готовой формы на период приостановки, чтобы позволить повысится уровням сывороточного тестостерона; и

возобновление введения субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы в конце периода приостановки.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего после периода приостановки введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно изобретению не возобновляют.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего уровень сывороточного тестостерона увеличивается до уровня выше, чем при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления уровень сывороточного тестостерона увеличивается до большем чем около 55 нг/дл или до более чем около 350 нг/дл. В некоторых вариантах осуществления уровень сывороточного тестостерона увеличивается от около 300 нг/дл до около 600 нг/дл.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего уровень сывороточного тестостерона повышается до уровня сывороточного тестостерона субъекта до введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего уровень сывороточного тестостерона увеличивается до уровня сывороточного тестостерона субъекта до введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению в течение 7 суток после начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего уровень сывороточного тестостерона увеличивается до уровня сывороточного тестостерона субъекта до введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению в течение 45 суток после начала периода приостановки.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего рак предстательной железы представляет собой гормонозависимый рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический, нематастатический, локальный поздних стадий, поздних стадий, поздних стадий гормоночувствительный, поздних стадий устойчивый к кастрации, или рецидивирующий рак. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы является устойчивым к кастрации нематастатическим раком предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы является гормоночувствительным нематастатическим раком предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего указанное введение включает в себя введение один раз в сутки ударной дозы пероральной готовой формы от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, в течение 1-3 суток в начале лечения. В некоторых вариантах осуществления указанное введение включает в себя введение один раз в сутки ударной дозы пероральной готовой формы от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, в течение 1-3 суток в начале лечения после периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления указанное введение включает в себя введение один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего введение один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы начинается на следующие сутки после введения последней дозы ежедневной пероральной готовой формы ударной дозы.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего период приостановки составляет вплоть до 52 недель, вплоть до 36 недель, вплоть до 24 недель, вплоть до 12 недель, вплоть до 8 недель или вплоть до 4 недель.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего период приостановки прерывают, когда уровень простат-специфического антигена (ПСА) у субъекта составляет

$\geq 20\%$  надира уровня ПСА у субъекта во время лечения. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 50\%$  от уровня ПСА у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта больше чем уровень ПСА у субъекта в начале периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прерывают, когда субъект испытывает возвращение симптомов рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может быть прерван, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 3$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 20$  или  $\geq 30$  нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего пероральную готовую форму вводят один раз в сутки в течение 12 недель подряд или больше, в течение 24 недель подряд или больше, в течение 48 недель подряд или больше, в течение 52 недель подряд или больше, в течение 72 недель подряд или больше или в течение 96 недель подряд или больше.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению приостанавливают после, по меньшей мере проведенных подряд 24 недель лечения, по меньшей мере проведенных подряд 36 недель лечения или по меньшей мере проведенных подряд 52 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего субъект нуждается в увеличении уровней сывороточного тестостерона из-за интеркуррентного заболевания, лучевой терапии, постельного режима, перенесенной травмы, перенесенной хирургической или инвазивной процедуры или желаний получить возобновленную половую функцию в течение промежутка времени. В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в повышении уровней сывороточного тестостерона вследствие интеркуррентного заболевания или хирургической или другой инвазивной процедуры с предполагаемым временем полного восстановления, составляющим по меньшей мере две недели. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению приостанавливают перед хирургической или другой инвазивной процедурой или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению приостанавливают после или в течение хирургической или другой инвазивной процедуры или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению совершают до и во время хирургической или другой инвазивной процедуры или лучевой терапии и введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению приостанавливают после хирургической или другой инвазивной процедуры или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления хирургическая процедура представляет собой операцию на сердце, протезирование коленного сустава, протезирование тазобедренного сустава, операцию на брюшной полости, операцию на органах таза, операцию на сосудах, операцию на позвоночнике или экстренную процедуру из-за травмы. В определенных вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего, субъекта идентифицируют как имеющего риск возникновения острой послеоперационной слабости. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению приостанавливают во время интеркуррентного заболевания или когда субъект прикован к постели. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению приостанавливают после несчастного случая или травмы, требующей длительного восстановления. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению приостанавливают после инсульта, кровоизлияния в мозг, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, перелома бедра или другого события, приводящего к ограниченной подвижности и требующего длительного восстановления. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению возобновляют после того, как субъект был вылечен от интеркуррентного заболевания, больше не прикован к постели, возобновил нормальную повседневную деятельность, или восстановил нормальный уровень физической активности. В некоторых вариантах осуществления инвазивная процедура представляет собой колоноскопию, ангиопластику, установку стента, установку эндоваскулярной спирали, восстановление эндоваскулярной аневризмы, эндоскопию, лапароскопию, артроскопию, коронарную катетеризацию или другую процедуру с применением катетера.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего уровень сывороточного тестостерона выше уровней при терапевтической кастрации в течение 7 суток после приостановки введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего ударная доза пероральной готовой формы содержит около 240 мг, около 360 мг или около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы содержит около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 80 мг, около 120 мг или около 160 мг со-

единения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких вариантах осуществления поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего ударная доза пероральной готовой формы содержит около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и вводится один раз в сутки 1 лечения и поддерживающая пероральная готовая форма содержит около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и вводится один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего пероральная готовая форма содержит от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего введение осуществляется перед приемом пищи. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется по меньшей мере за 1 ч до еды или по меньшей мере через 2 ч после еды. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется по меньшей мере за 30 мин до еды или натощак.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего пероральная готовая форма, ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы представляют собой готовые формы с быстрым высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит от 102 до 204 мг маннита, от 6 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 10 до 20 мг гликолята крахмала натрия и от 2 до 4 мг стеарата магния.

Один аспект данного изобретения относится к любому из вышеупомянутых или нижеследующих способов или применений, дополнительно включающих в себя введение анти-андрогена. В некоторых таких вариантах осуществления анти-андроген выбирают из группы, состоящей из флутамида, нилутамида, бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, ципротерон ацетата, мегестрол ацетата, хлормадинон ацетата, спиронолактона, канренона, дроспиренона, кетоконазола, топилутамида (флуридил) и циметидина.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых или нижеследующих способов или применений, способы или применения дополнительно включают в себя введение ингибитора лиазы CYP17. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор лиазы CYP17 представляет собой абиратерон.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего уровень сывороточного тестостерона субъекта уменьшают до и после приостановки введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего способ или применение не включает в себя введение анти-андрогена.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего способ или применение не включает в себя введение преднизона. В некоторых вариантах осуществления способ или применение дополнительно включает в себя введение преднизона.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего способ или применение дополнительно включает в себя приостановку введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению на последующий период приостановки после завершения периода приостановки и возобновление введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления последующий период приостановки наступает, по меньшей мере, через 12 недель после возобновления введения один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного или нижеследующего в течение от около 4 до около 8 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы, или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы, уровни сывороточного тестостерона субъекта находятся на уровне или ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 4 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы, или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы, уровни сывороточного тестостерона субъекта находятся на уровне или ниже уровня при терапевтической кастрации.

Один аспект данного изобретения относится к применению соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака предстательной железы. В некоторых таких вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой гормонозависимый рак предстательной железы, поздние стадии развития рака предстательной железы, метастатический, неметастатический, локальные поздние стадии развития рака, поздние стадии развития гормоночувствительного рака, поздние стадии развития устойчивого к кастрации рака, рецидивирующий, устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы, устойчивый к кастрации неметастати-

ческий рак предстательной железы, гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы, или гормоночувствительный неметастатический рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство содержит от 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Другие объекты и преимущества данного изобретения станут очевидными из подробного описания, которое следует ниже.

#### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1 графически иллюстрирует средние концентрации сывороточного тестостерона в течение периода лечения, составляющего 28 дней, в соответствии с примером 6.

Фиг. 2 является таблицей индивидуальных изменений сывороточной концентрации тестостерона для каждого уровня дозы соединения 1 в соответствии с примером 6, в котором сывороточные концентрации тестостерона графически изображены на фиг. 1 и 7.

Фиг. 3 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации ЛГ в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 4 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации ФСГ в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 5 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации дигидротестостерона (ДГТ) в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 6 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации связывающего половые гормоны глобулина (СПГТ) в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 7 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации тестостерона в течение периода лечения (часть В) в соответствии с примером 6.

Фиг. 8А и 8В графически иллюстрируют средние сывороточные концентрации тестостерона в течение периода лечения (часть В) для 80 соединения 1 и 120 мг соединения 1 в соответствии с примером 6.

Фиг. 9 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации ЛГ в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 10 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации ФСГ в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 11 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации ДГТ в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 12 графически иллюстрирует средние сывороточные концентрации связывающего половые гормоны глобулина (СПГТ) при 80 мг и 120 мг поддерживающих дозах или в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 13 представляет собой таблицу сывороточного простат-специфического антигена (ПСА) и изменения сывороточного уровня ПСА у субъекта до начала лечения с каждым уровнем дозы соединения 1 (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 14 представляет собой таблицу сывороточного ПСА и изменения уровня сывороточного ПСА субъекта до начала лечения с каждым уровнем дозы соединения 1 (часть В) в соответствии с примером 6.

Фиг. 15А, 15В, 15С графически иллюстрируют средние концентрации в плазме неизменного соединения 1 в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 16 представляет собой таблицу фармакокинетических (ФК) параметров соединения 1 в плазме в течение периода лечения (часть А) в соответствии с примером 6.

Фиг. 17А и 17В графически иллюстрируют средние остаточные концентрации в плазме неизменного соединения 1 в течение периода лечения (часть В) в соответствии с примером 6.

Фиг. 18А и 18В графически иллюстрируют профили средней концентрации в плазме в зависимости от времени соединения 1 после однократного перорального введения дозы (часть 1) в соответствии с примером 7.

Фиг. 19 графически иллюстрирует профили средней концентрации в плазме в зависимости от времени соединения 1 после однократного перорального введения дозы (часть 1) в условиях натощак и сытости в соответствии с примером 7.

Фиг. 20 представляет собой таблицу средних фармакокинетических (ФК) параметров в плазме и моче после однократного перорального введения дозы соединения 1 (часть 1) в соответствии с примером 7.

Фиг. 21А и 21В графически иллюстрируют профили средней концентрации в плазме в зависимости от времени соединения 1 после однократного и многократного перорального введения дозы (часть 2) в соответствии с примером 7.

Фиг. 22 представляет собой таблицу средних фармакокинетических (ФК) параметров соединения 1 в плазме и моче, полученных спустя 1 сутки после перорального введения соединения 1 (часть 2), в соответствии с примером 7.

Фиг. 23 представляет собой таблицу средних фармакокинетических (ФК) параметров соединения 1 в плазме и моче, полученных спустя 14 суток после многократного перорального введения соединения 1 (часть 2), в соответствии с примером 7.

Фиг. 24 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации ЛГ (МЕ/л) в

зависимости от времени в течение периода лечения (часть 1) в соответствии с примером 7.

Фиг. 25 графически иллюстрирует среднее снижение уровня сывороточного тестостерона после однократного введения дозы соединения 1 (часть 1) в соответствии с примером 7.

Фиг. 26 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации тестостерона (нмоль/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 1) в соответствии с примером 7.

Фиг. 27 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации ФСГ (МЕ/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 1) в соответствии с примером 7.

Фиг. 28 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации дигидротестостерона (ДГТ) (нмоль/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 1) в соответствии с примером 7.

Фиг. 29 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации ЛГ (МЕ/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 2) в соответствии с примером 7.

Фиг. 30 графически иллюстрирует среднее снижение уровня сывороточного тестостерона после многократного введения дозы соединения 1 (часть 2) в соответствии с примером 7.

Фиг. 31А и 31В представляют собой таблицы данных по средней сывороточной концентрации тестостерона (нмоль/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 2) в соответствии с примером 7.

Фиг. 32 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации ФСГ (МЕ/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 2) в соответствии с примером 7.

Фиг. 33 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации дигидротестостерона (ДГТ) (нмоль/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 2) в соответствии с примером 7.

Фиг. 34 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации ЛГ (МЕ/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 3) в соответствии с примером 7.

Фиг. 35 графически иллюстрирует среднее снижение уровня сывороточного тестостерона после многократного введения дозы соединения 1 (часть 3) в соответствии с примером 7.

Фиг. 36 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации тестостерона (нмоль/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 3) в соответствии с примером 7.

Фиг. 37 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации ФСГ (МЕ/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 3) в соответствии с примером 7.

Фиг. 38 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации дигидротестостерона (ДГТ) (нмоль/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 3) в соответствии с примером 7.

Фиг. 39 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации ЛГ (МЕ/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 4) в соответствии с примером 7.

Фиг. 40 графически иллюстрирует среднее снижение уровня сывороточного тестостерона после многократного введения дозы соединения 1 (часть 4) в соответствии с примером 7.

Фиг. 41 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации тестостерона (нмоль/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 4) в соответствии с примером 7.

Фиг. 42 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации ФСГ (МЕ/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 4) в соответствии с примером 7.

Фиг. 43 представляет собой таблицу данных по средней сывороточной концентрации дигидротестостерона (ДГТ) (нмоль/л) в зависимости от времени в течение периода лечения (часть 4) в соответствии с примером 7.

Фиг. 44А, 44В, 44С и 44D графически иллюстрируют уменьшение уровня сывороточного тестостерона после лечения (часть 2) с помощью соединения 1 у здоровых мужчин в течение 14 дней в соответствии с примером 7.

Фиг. 45 графически иллюстрирует корреляцию между уменьшением уровня сывороточного тестостерона и стабильным воздействием соединения 1 у здоровых мужчин (часть 2) в соответствии с примером 7.

Фиг. 46А, 46В, 46С и 46D графически иллюстрируют уменьшение уровня сывороточного тестостерона после лечения (часть 3 и 4) с помощью соединения 1 у здоровых мужчин в течение 28 дней в соответствии с примером 7.

Фиг. 47А и 47В графически иллюстрируют процент субъектов, достигших уровней сывороточного тестостерона ниже уровней при кастрации после 28 суток лечения (части 3 и 4) с помощью соединения 1 в соответствии с примером 7.

Фиг. 48 графически иллюстрирует корреляцию между уменьшением уровня сывороточного тестостерона и стабильным воздействием соединения 1 у здоровых мужчин (часть 3 и 4) в соответствии с примером 7.

Фиг. 49 представляет собой таблицу данных по показателю кастрации и полной кастрации для соединения 1 по сравнению с дегареликсом в соответствии с примером 9. ДИ=доверительный интервал, Р4Н=раз в четыре недели, р/с=раз в сутки. (а) Показатель кастрации определяли как оцененную долю



пациентов, которые имели сывороточную концентрацию тестостерона  $<50$  нг/дл во всех запланированных посещениях с суток 1 недели 5 до определенного момента времени (сутки 1, неделя 25). (b) Двусторонний 95% ДИ был рассчитан с использованием метода аппроксимации нормальным распределением; если число некастрированных пациентов составляло 5 в любой группе лечения, был предоставлен точный ДИ. (c) Показатель полной кастрации определяли как оцененную долю пациентов, которые имели сывороточную концентрацию тестостерона  $<20$  нг/дл во всех запланированных посещениях с суток 1 недели 13 до определенного момента времени (сутки 1, неделя 25).

Фиг. 50 графически иллюстрирует кривую выживаемости Каплана-Мейера для времени до восстановления уровня сывороточного тестостерона (т.е. до уровня сывороточного тестостерона субъекта до начала лечения или  $>280$  нг/дл) в соответствии с примером 9. ААТ=анти-андрогенная терапия, р/с=раз в сутки, п/к=подкожно. (a) Время до восстановления сывороточного тестостерона определяли как время с суток 1 после последней дозы соединения 1 или суток 1 плюс 4 недели после последней дозы дегареликса до восстановления тестостерона. Восстановление сывороточного тестостерона определяли как возвращение к сывороточному уровню тестостерона субъекта до начала лечения или  $>280$  нг/дл в зависимости от того что наступит раньше. Его цензурировали для пациентов, начавших альтернативную ААТ, без восстановления при последней лабораторной оценке тестостерона перед началом ААТ.

Фиг. 51 представляет собой таблицу времени восстановления сывороточного тестостерона (т.е. до уровня сывороточного тестостерона субъекта до начала лечения или  $>280$  нг/дл) в соответствии с примером 9. ДИ=доверительный интервал, макс.=максимум, мин.=минимум, НО=не оценено, Р4Н=раз в четыре недели, р/с=раз в сутки. \* Обозначает цензурированное наблюдение. (a) Время до восстановления сывороточного тестостерона определяли как время с суток 1 после последней дозы соединения 1 или суток 1 плюс 4 недели после последней дозы дегареликса до восстановления тестостерона. Восстановление сывороточного тестостерона определяли как возвращение к сывороточному уровню тестостерона субъекта до начала лечения или  $>280$  нг/дл в зависимости от того что наступит раньше. Его цензурировали для пациентов, начавших альтернативную ААТ, без восстановления при последней лабораторной оценке тестостерона перед началом ААТ. (b) Вероятность события ( $n$ =количество субъектов с повышенным риском). (c) 4, 8 или 12 недель с суток 1 после последней дозы соединения 1 или сутки 1 плюс 4, 8 или 12 недель после последней дозы дегареликса. (d) Двусторонний 95% ДИ для части был рассчитан с использованием метода аппроксимации нормальным распределением.

Фиг. 52 графически иллюстрирует уменьшение ПСА, представленное в примере 8.

Фиг. 53 графически иллюстрирует восстановление уровней сывороточного тестостерона, как представлено в примере 9.

Фиг. 54 графически иллюстрирует клиническое испытание, подробно описанное в примере 11. Соединение 1 будет вводиться ежесуточно (с суток 1 до недели 48, суток 7). Лейпролида ацетат будет вводиться раз в 12 недель (сутки 1; неделя 13, сутки 1; неделя 25, сутки 1; и неделя 37, сутки 1). \* Посещения по восстановлению тестостерона +60 суток и +90 суток будут происходить с подгруппой пациентов.

#### **Подробное описание сущности изобретения**

В данном документе раскрыты способы применения перорального активного антагониста GnRH (антагониста рецептора GnRH) - соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли - один раз в сутки для лечения рака предстательной железы. Рак предстательной железы может представлять собой гормонозависимый рак предстательной железы, поздние стадии развития рака предстательной железы, поздние стадии развития гормоночувствительного рака предстательной железы, метастатический, неметастатический, локальные поздние стадии развития рака, локальные поздние стадии развития гормонозависимого рака, поздние стадии развития устойчивого к кастрации рака, рецидивирующий, устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы, устойчивый к кастрации неметастатический рак предстательной железы, гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы, или гормоночувствительный неметастатический рак предстательной железы. После введения субъекту готовые формы, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, быстро ингибируют выработку половых гормонов, таких как тестостерон, ЛГ и ФСГ, и не связаны с первоначальным ухудшением симптомов, также известным как клиническое или гормональные обострения.

В отличие от агонистов GnRH, таких как лейпролида ацетат, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, представлена в пероральной готовой форме и не является депо, или препаратом с медленным высвобождением, и после приостановки лечения уровни гормонов повышаются и могут возвращаться к уровням гормонов в сыворотке субъекта до начала лечения (т.е. исходным уровням) после прекращения введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки, обеспечивая тем самым больший контроль для пациентов и их врачей. Таким образом, в отличие от лечения, в котором применяются инъекции в виде депо, способы лечения и применения согласно данному изобретению предусматривают периоды приостановки, в которые субъекты могут прекратить лечение на некоторый период времени, а затем возобновить лечение без каких-либо побочных эффектов. Приостановку лечения может быть запланированным (например, до, во время или после запланированной хирургической или инвазивной процедуры (например, протезирование коленного сустава или колоноскопия)) или может быть осуществлено после того, как у субъекта случается, например, интеркуррентное заболевание

или травма. В любом сценарии (запланированном или незапланированном) увеличение уровней сывороточного тестостерона способствует восстановлению или помогает поддерживать физическое здоровье субъекта.

Кроме того, у некоторых пациентов, получающих антагонисты GnRH или агонисты GnRH, в течение значительных периодов времени уровни сывороточного тестостерона до лечения не достигаются даже после прекращения лечения. Miranda et al., *The Journal of Urology*, May 16, 2017, vol. 197, issue 4, e1221-e1222 (отмечено, что 23% пациентов, получавших ААТ с агонистом GnRH, сохраняли уровни тестостерона при терапевтической кастрации через 24 месяца после отмены ААТ); Tsumura et al., *World J. Radiol.*, Dec. 28, 2015, 7(12): 494-500 (отмечено, что через пять лет после отмены терапии агонистами GnRH примерно у одной пятой пациентов все еще наблюдались уровни тестостерона как при терапевтической кастрации). Одним из преимуществ соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли является то, что, как показано в примере 9 и на фиг. 50 и 53, 43% пациентов достигали уровней сывороточного тестостерона, как до лечения, или уровня сывороточного тестостерона, составляющего или составляющего около 280 нг/дл, к 12 недели по сравнению с только 5,3% с применением дегареликса.

Описание изобретения раскрывает способы и применения для лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающие в себя введение один раз в сутки готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Субъекты, получающие один раз в сутки пероральные готовые формы, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, испытывают увеличение уровней сывороточного тестостерона после последней дозы готовой формы, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Соответственно описание изобретения раскрывает способы применения пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в увеличении уровней сывороточного тестостерона до уровня выше 50 нг/дл. Введение один раз в сутки готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может быть приостановлено на период приостановки, что приводит к увеличению уровней сывороточного тестостерона субъекта вскоре после начала периода приостановки.

Например, для большинства субъектов уровни сывороточного тестостерона увеличатся в течение 1 недели с начала периода приостановки. Увеличение уровня сывороточного тестостерона может быть очень полезным для субъектов, имеющих интеркуррентное заболевание, получающих лучевую терапию, соблюдающих постельный режим, перенесших травму, перенесших хирургическую или инвазивную процедуру или желающих получить возобновленную половую функцию в течение промежутка времени (например, 25-ю годовщины свадьбы). Более высокие уровни сывороточного тестостерона могут быть полезными для таких субъектов, поскольку тестостерон обладает анаболическим эффектом, помогая восстанавливать ткани, увеличивать вес и мышечную массу, а также стимулирует рост и минерализацию костей. Лечение также может быть приостановлено для улучшения качества жизни и уровней энергии субъекта; чтобы помочь с восстановлением после травмы, интеркуррентного заболевания, хирургической операции или лучевой терапии; чтобы помочь субъектам контролировать свой образ жизни, включая улучшение половой функции; и помочь в восстановлении силы и подвижности после интеркуррентного заболевания или травмы. Даже до того как уровни сывороточного тестостерона достигают уровня сывороточного тестостерона субъекта до начала лечения, польза от увеличения уровня сывороточного тестостерона по сравнению с уровнем при терапевтической кастрации может иметь важное значение для восстановления субъекта, например, после операции, такой как замена коленного сустава или операция на бедре (будь то запланированная или незапланированная). Вклад тестостерона в восстановление тканей и увеличение мышечной массы может стать фактором успешной физиотерапии после операции и восстановления диапазона движений, подвижности и силы. Введение один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может быть возобновлено в конце периода приостановки. В альтернативном варианте введение один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно возобновляют после приостановки введения один раз в сутки, например, если уровни простат-специфического антигена (ПСА) остаются на приемлемом уровне в течение период приостановки.

После первоначального лечения или возобновления введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона обычно падают до или ниже уровней при терапевтической кастрации в течение от около 4 суток до около 8 суток после первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению. Это отличается от лейпролида и других агонистов GnRH. Если субъект останавливает и возобновляет лечение лейпролидом, или другими агонистами GnRH, может потребоваться вплоть до одного месяца чтобы зафиксировать уменьшение уровней сывороточного тестостерона. Кроме того, максимальное снижение ПСА, или надира ПСА, происходит быстрее при введении один раз в сутки соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, чем при использовании агонистов GnRH. Введение один раз в сутки соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли после периода приостановки также приводит к быстрому (в течение нескольких суток) и полному уменьшению ФСГ, в отличие от агонистов GnRH. Существует корреляция между более высокими уровнями ФСГ и прогрессированием рака предстатель-

ной железы, поскольку ФСГ стимулирует рецепторы ФСГ, экспрессируемые на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов опухоли в образцах рака предстательной железы. Кроме того, пациенты с низким уровнем ФСГ имеют значительно больше времени до наступления устойчивости к кастрации.

Эти преимущества данных способов и применений важны как в условиях лечения, например, когда субъект может проходить лучевую терапию, так и когда имеет место патология или процедура, не связанная с лечением рака предстательной железы. Например, как отмечалось ранее, рассмотрим субъекта, подвергающегося лечению рака предстательной железы, который попадает в автомобильную аварию. Независимо от того, требуется ли хирургическое вмешательство, чтобы помочь в восстановлении после автомобильной аварии, более высокие уровни сывороточного тестостерона помогут субъекту в восстановлении, например, в восстановлении поврежденных тканей, или содействуя минерализации костей в случае переломов. В отличие от схемы лечения, использующей депо-готовую форму, которая вводится инъекцией и требует длительного периода времени для увеличения уровней сывороточного тестостерона субъекта даже после завершения номинального периода лечения, данные способы и применения позволяют приостановить лечение путем прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм, приводя к немедленному увеличению уровней сывороточного тестостерона, без побочных эффектов в ответ на неожиданные факторы. Кроме того, когда могут быть запланированы предстоящие операции, например протезирование тазобедренного или коленного сустава, лечение может быть приостановлено незадолго до или во время операции, чтобы обеспечить оптимальное восстановление пациента после операции и потенциально лучшие результаты из-за более высоких уровней анаболического гормона тестостерона. Способы и применения, раскрытые в данном документе, могут предусматривать возобновление введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки на стадии послеоперационного восстановления, если рак предстательной железы субъекта начинает ухудшаться или распространяться. При возобновлении введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли после периода приостановки для проведения операции, уровни сывороточного тестостерона обычно падают до или ниже уровней при терапевтической кастрации в течение от около 4 суток до около 8 суток после первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению. Поскольку может понадобиться вплоть до одного месяца, чтобы зарегистрировать уменьшение уровней сывороточного тестостерона субъекта после введения депо-готовой формы агонистов GnRH, способы лечения, использующие данные агонисты, могут не иметь такой гибкости, как способы лечения, использующие введение один раз в сутки соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Максимальный спад ПСА или надира ПСА также может происходить быстрее при введении один раз в сутки соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли после периода приостановки, чем при использовании агонистов GnRH. Введение один раз в сутки соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли после периода приостановки может привести к быстрому (в течение нескольких дней) и полному уменьшению ФСГ в отличие от агонистов GnRH.

Прерывистая терапия, допускаемая способами, применениями и готовыми формами согласно данному изобретению, может предотвратить переход от гормонозависимого к андроген-независимому раку предстательной железы. Андрогенная независимость может быть внутренним, но неактивным свойством некоторых клеток рака предстательной железы, которое активируется в ответ на андрогенную депривацию. Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, прерывистая терапия, раскрытая в данном описании, может дозироваться так, чтобы не происходила полная и непрерывная депривация андрогенов, по возможности предотвращая андрогенную независимость. Вместо того чтобы иметь стабильно низкий уровень сывороточного тестостерона, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль может позволить колебания тестостерона вверх и вниз (много пиков и впадин). "Прерывистое лечение", "прерывистая терапия" или "прерывистое дозирование" может относиться к начинающемуся, прекращающемуся лечению или "отдыху от лекарств". Примером прерывистого лечения является прекращение введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению, как только уровень ПСА падает до очень низкого уровня, и введение один раз в сутки возобновляют, если уровень ПСА начинает расти. Другая форма прерывистой терапии с использованием заявленных способов и применений может предусматривать терапию в течение фиксированных периодов времени, например, с введением 6 месяцев и без введения 6 месяцев.

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль обладает более быстрым началом действия, чем доступные в данное время агонисты GnRH, и в отличие от доступных пептидных агонистов GnRH, которые вводят либо подкожно, либо интраназально, соединение 1 представляет собой непептидный препарат, который можно вводить перорально и один раз в сутки. По сравнению с агонистами GnRH, такими как лейпролида ацетат, который обычно вводят в виде депо-готовой формы, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль дает несколько преимуществ. Такие преимущества могут включать в себя, но не ограничиваются лишь этими, пероральное введение, быстрое начало уменьшения уровня сывороточного тестостерона в течение четырех дней, быстрое начало уменьшения сывороточного ФСГ, быстрое уменьшение ПСА, отсутствие клинического обострения, отсутствие необходимости в анти-андрогенной терапии для защиты пациент от клинических обострений симптомов. Возможность приостановить лечение на периоды времени может привести к повышению уровней сывороточного тестостерона.

стерона вскоре после того, как приостанавливают лечение, а также может вернуть уровень сывороточного тестостерона до уровня сывороточного тестостерона до начала лечения после приостановки лечения в зависимости от периода приостановки, и каждый из данных результатов может быстро привести к улучшению качества жизни, восстановлению, и возобновлению энергичности.

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль также обладает преимуществами по сравнению с другими антагонистами GnRH. Пероральное введение один раз в сутки готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, позволяет уровням гормонов, таким как уровни сывороточного тестостерона, возвращаться к уровням гормонов в сыворотке субъекта до начала лечения более быстро, чем депо-готовая форма антагониста GnRH, такого как дегареликс, после приостановки. Возможность увеличения уровней сывороточного тестостерона, включая возврат к уровню сывороточного тестостерона субъекта до начала лечения, является желательной для пациентов, желающих устранить любые нежелательные эффекты уменьшения уровней гормонов. Более быстрое возвращение гормональных уровней к уровням гормонов в сыворотке субъекта до начала лечения также способствует восстановлению энергичности и силы у мужчин, например, по причинам, таким как описанные выше. Однако, когда симптомы или маркеры (например, уровни ПСА) рака предстательной железы указывают на целесообразность возобновления лечения, введение один раз в сутки соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли может возобновляться в короткие сроки, с быстрым началом действия и без клинического обострения.

В данном документе предложено применение пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного средства для лечения в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Также предложены пероральные готовые формы, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

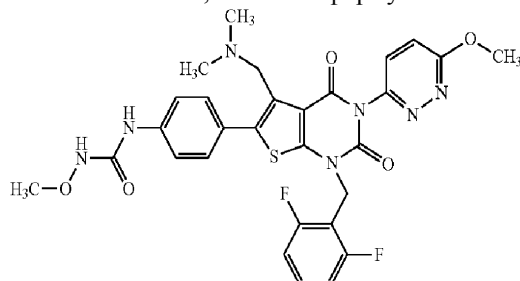
Ниже в данном документе описаны дополнительные варианты осуществления согласно данному изобретению, в которых проиллюстрированы некоторые, но не все варианты осуществления изобретения.

Каждый вариант осуществления, раскрытый в данном документе, может использоваться отдельно или в комбинации с любым другим вариантом осуществления, раскрытым в данном документе.

Публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упомянутые в данной заявке, специально включены в данный документ посредством ссылки.

Соединения.

Как применяется в данном документе, соединение 1, а именно N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевина, показано формулой



Соединение 1 и фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, могут быть получены способами, описанными в патенте США № 7300935, патенте США № 8058280, патенте США № 9346822, патенте США № 9758528, патенте США № 8735401 и WO 2016136849, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представляет собой фармацевтически приемлемую соль. "Физиологически приемлемые", "фармацевтически приемлемые" или "фармакологически приемлемые" соединения и композиции могут содержать вещества, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Например, вещество может быть введено индивиду, не вызывая каких-либо по существу нежелательных биологических эффектов, или не взаимодействует вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Такие соли включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, соли с неорганическими кислотами (например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и т.п.) и соли с органическими кислотами (например, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и т.п.).

Во всем данном раскрытии изобретения количества описанного соединения 1 относятся к количест-

ву свободной формы соединения 1, присутствующей в готовой форме. Термин "соответствующее количество", как применяется в данном документе, относится к количеству фармацевтически приемлемой соли соединения 1, требуемого для получения количества свободной формы соединения 1, указанного в готовой форме. Специалисту в данной области техники будет понятно, как рассчитать "соответствующее количество" соли соединения, такое как соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли соединения 1, с учетом разницы в молекулярной массе между свободной формой соединения и солевой формой. Например, 80,0 мг свободного основания соединения соответствует 84,7 мг соли HCl.

Соединение 1 было охарактеризовано как перорально активный непептидный антагонист GnRH. Было показано, что соединение 1 проявляет антагонизм к GnRH через рецепторы GnRH, которые присутствуют в базофилах передней доли гипофиза (секреторных клетках), и ингибирует GnRH-стимулированную секрецию ЛГ и ФСГ этими клетками. В результате препарат уменьшает концентрацию гормонов в крови, в том числе тестостерона. Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль улучшает клинические симптомы, наблюдаемые у пациентов с раком предстательной железы. Введение пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, также вызывает быстрое снижение уровней сывороточного ПСА. Поскольку соединение 1 является антагонистом GnRH, оно не вызывает клинических обострений и имеет более быстрое начало действия, чем агонисты GnRH. В отличие от агонистов GnRH, соединение 1 не является пептидным препаратом.

Терапевтические применения и способы лечения.

В данном документе раскрыты способы применения перорально активного, вводимого один раз в сутки антагониста GnRH - соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли - для лечения рака предстательной железы.

Согласно данному изобретению предложены пероральные готовые формы, содержащие по меньшей мере 80 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, которые можно использовать в способах и применениях для лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом. "Рак предстательной железы" может охватывать любой рак предстательной железы, такой как те, что описаны в данном документе. Большинство случаев рака предстательной железы представляют собой аденокарциному, но редко могут также включать в себя рак переходных клеток (уротелиальный), плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак, нейроэндокринную опухоль или саркомы. Рак предстательной железы может распространяться за пределы предстательной железы (например, метастатический рак предстательной железы) или он может быть неметастатическим. "Неметастатический рак предстательной железы" может относиться к раку предстательной железы, который не распространился из первичной области рака предстательной железы и может быть гормоночувствительным. Гормональная терапия применяется для уменьшения уровней сывороточного тестостерона при раке предстательной железы. Гормональная терапия также может быть использована для уменьшения уровней ПСА и ФСГ в сыворотке при раке предстательной железы. "Пациент" или "субъект" может относиться к млекопитающему или не млекопитающему. Примеры млекопитающих включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, любого члена класса млекопитающих - людей, не относящихся к человеку приматов, таких как шимпанзе, и другие виды приматов и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Примеры не млекопитающих включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, птиц, рыб и т.п. В некоторых вариантах осуществления согласно данному изобретению, млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления согласно данному изобретению, пациент или субъект представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы является гормонозависимым раком предстательной железы. "Гормонзависимый рак предстательной железы", "гормоночувствительный рак предстательной железы", "андрогензависимый рак предстательной железы" или "андрогенчувствительный рак предстательной железы" могут относиться к раку предстательной железы, для которого требуется относительно высокий уровень андрогенов, чтобы опухоль росла на ранних стадиях своего развития. Такой рак предстательной железы может упоминаться как андроген/гормонозависимый или андроген/гормоночувствительный, потому что лечение, которое уменьшает уровни андрогена или блокирует активность андрогена, может эффективно ингибировать рост опухоли.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития рака предстательной железы. Рак предстательной железы обычно рассматривается как "на поздних стадиях развития", если он распространился за пределы предстательной железы и области вокруг предстательной железы. Он может распространяться на близлежащие ткани, лимфатические узлы, кости или другие части тела. Когда он распространяется на ткани, непосредственно прилегающие к предстательной железе, его часто называют "локальным раком на поздних стадиях предстательной железы". Когда он распространяется за пределы тканей, непосредственно прилегающих к предстательной железе, его обычно называют "метастатическим раком предстательной железы". Метастатический рак предстательной железы обычно может рас-

пространяться на кости, легкие, печень, мозг, лимфатические узлы вне таза, или другие органы, и может быть гормоночувствительным. Следующие типы рака предстательной железы также обычно считаются "поздними стадиями развития рака": биохимический рецидив ПСА после первичной хирургической или лучевой терапии с целью лечения; недавно диагностированный метастатический рак предстательной железы; локальные поздние стадии развития заболевания, при котором не назначают немедленную лучевую или хирургическую терапию, или мужчины, заболевание которых прогрессирует после простатэктомии или лучевой терапии. Клинический рецидив поздних стадий развития рака предстательной железы возникает, когда он обуславливает симптомы. Следовательно, "поздних стадий развития" рак предстательной железы может присутствовать с признаками или без признаков на основе показателей медицинской визуализации, и с клиническими или без клинических симптомов. Способы лечения и применения данного изобретения включают в себя паллиативное лечение поздних стадий развития рака предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития гормоночувствительного рака предстательной железы. Термины "поздние стадии развития гормонозависимого рака предстательной железы", "поздние стадии развития гормоночувствительного рака предстательной железы", "поздние стадии развития андрогензависимого рака предстательной железы" или "поздние стадии развития андрогенчувствительного рака предстательной железы", как применяется в данном документе, могут относиться к раку предстательной железы, который распространился за пределы предстательной железы и области вокруг предстательной железы. Рост злокачественной опухоли предстательной железы подавляется, или опухоль может даже уменьшаться, когда уровни андрогенов уменьшают (например, гормональная терапия, которая уменьшает уровень сывороточного тестостерона ниже уровня при кастрации <50 нг/дл).

В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы является локальным раком на поздних стадиях, устойчивым к кастрации раком на поздних стадиях, или рецидивирующим. "Поздние стадии развития локального рака предстательной железы" может относиться к раку, который начал выходить из предстательной железы или распространился на область, находящуюся за пределами или вблизи предстательной железы. Он также может быть охарактеризован как рак предстательной железы стадии T3 или T4. Он может распространяться на одно или большее количество из, например, следующего: капсулу предстательной железы, семенные пузырьки, лимфатические узлы малого таза, мочевого пузырь и задний проход (прямую кишку). "Поздние стадии развития устойчивого к кастрации рака предстательной железы" или "поздние стадии развития гормоноустойчивого рака предстательной железы" может относиться к устойчивому к кастрации раку предстательной железы, который распространился за пределы предстательной железы и область вокруг предстательной железы. Данный тип рака продолжает расти и прогрессировать, даже когда уровень андрогенов в организме чрезвычайно низок или не обнаруживается. "Рецидив рака предстательной железы" может относиться к раку предстательной железы, который был обнаружен или вернулся после первоначального лечения, например после операции, лучевой терапии и/или гормональной терапии. Рецидивирующий рак предстательной железы может иметь биохимический и/или клинический рецидив. У некоторых пациентов может только наблюдаться повышение уровня ПСА в качестве доказательства рецидива рака предстательной железы (биохимический рецидив), а другие будут иметь признаки рецидива рака предстательной железы исходя из рентгенографии и томографии (клинический рецидив). "Биохимический рецидив" может относиться к возвращению рака предстательной железы после первоначального лечения, но его нельзя обнаружить стандартными способами визуализации. Следовательно, рак предстательной железы может присутствовать с признаками или без признаков на основе показателей диагностической визуализации, и с клиническими или без клинических симптомов. Возврат рака предстательной железы определяется повышением уровня ПСА, что определяется анализом крови. Критерии биохимического рецидива могут включать в себя увеличения уровня ПСА "надир + 2 нг/мл" для рецидива после лучевой терапии, >0,2 нг/мл, если рецидив после простатэктомии, и >2 нг/мл, если рецидив происходит после всех других процедур. "Клинический рецидив" может относиться к возвращению клинических симптомов, связанных с ростом или распространением рака предстательной железы после первоначального лечения рака предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации неметастатический рак предстательной железы. "Устойчивый к кастрации рак предстательной железы" или "гормоноустойчивый рак предстательной железы" может относиться к раку предстательной железы, который продолжает расти, даже когда уровень андрогенов в организме чрезвычайно низок или не обнаруживается. Например, при устойчивом к кастрации раке предстательной железы ПСА может увеличиваться или рак может демон-

стрировать другие признаки роста даже после применения гормональной терапии для доведения уровня сывороточного тестостерона до уровней при кастрации (<50 нг/дл). В отношении устойчивого к кастрации рака предстательной железы гормональную терапию (например, уменьшение уровней сывороточного тестостерона) продолжают, и в протокол лечения добавляют дополнительные способы лечения в дополнение к продолжающемуся введению лекарств, используемых для снижения сывороточного тестостерона. Устойчивый к кастрации рак предстательной железы может быть либо метастатическим (устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы), либо неметастатическим (устойчивый к кастрации неметастатический рак предстательной железы). "Метастатический устойчивый к кастрации рак предстательной железы" или "устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы" может относиться к раку предстательной железы, который распространился за пределы предстательной железы, и продолжает расти и прогрессировать (включая, но не ограничиваясь увеличением ПСА) в условиях уменьшенных уровней андрогенов (т.е. гормональной терапии, которая уменьшает уровень сывороточного тестостерона ниже уровня при кастрации <50 нг/дл). В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, уменьшает уровни сывороточного ФСГ и, следовательно, может снижать частоту появления субъектов, у которых развивается устойчивый к кастрации рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, уменьшает уровни сывороточного ФСГ и, следовательно, может замедлять развитие устойчивого к кастрации рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный неметастатический рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития гормон-наивного рака предстательной железы. "Поздние стадии развития гормон-наивного рака предстательной железы" могут быть разделены на две стадии болезни: биохимический рецидив или традиционный метастатический рак предстательной железы, и могут быть охарактеризованы отсутствием предшествующей гормональной терапии или анти-андрогенной терапии (ААТ).

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно способам и применениям, описанным в данном документе, содержат от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Как применяется в данном документе, термин "пероральная готовая форма" включает в себя термины "ударная доза пероральной готовой формы", "пероральная ударная дозировка", "пероральная ударная доза", "поддерживающая доза пероральной готовой формы", "пероральная поддерживающая дозировка" и т.п., если иное четко не исходит из контекста. "Ударная доза пероральной готовой формы", "пероральная ударная дозировка" или "пероральная ударная доза" представляет собой начальную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, которую можно вводить в начале курса лечения до смены на отличающуюся поддерживающую дозу. Как описано в данном документе, это обычно большая начальная доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или серия таких доз, вводимых для быстрого достижения терапевтически эффективного количества лекарственного средства в организме. "Терапевтически эффективное количество" может относиться к количеству соединения, достаточному для лечения указанного нарушения или заболевания, или одного или большего количества его симптомов, и/или для предотвращения возникновения заболевания или нарушения. Например, терапевтически эффективная доза для лечения рака предстательной железы содержит столько, чтобы лечение вызывало улучшение одного или большего количества симптомов рака предстательной железы, замедляло прогрессирование рака предстательной железы, приводило к ремиссии и т.д. "Поддерживающая доза пероральной готовой формы", "пероральная поддерживающая дозировка" или "пероральная поддерживающая доза" представляет собой дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую после определенного периода приема ударной дозы, и обычно представляет собой меньшее количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, чем ударная доза, но при этом поддерживает желаемый терапевтический эффект.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно способам и применениям, описанным в данном документе, содержат от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно способам и применениям, описанным в данном документе, содержат около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно способам и применениям, описанным в данном документе, содержат около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно способам и применениям, описанным в данном документе, содержат около 240 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вари-

антах осуществления пероральные готовые формы согласно способам и применениям, описанным в данном документе, содержат около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Способы и применения, описанные в данном документе, также включают в себя лечение рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере 12 недель подряд пероральной готовой формы, содержащей по меньшей мере 80 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 120 мг, около 180 мг, около 240 мг или около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 120 мг или около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Способы и применения, описанные в данном документе, также включают в себя лечение рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере 4 недель подряд, по меньшей мере 8 недель подряд, по меньшей мере 12 недель подряд, по меньшей мере 16 недель подряд, по меньшей мере 20 недель подряд, по меньшей мере 24 недель подряд пероральной готовой формы, содержащей по меньшей мере 80 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые преимущества могут быть получены в результате лечения рака предстательной железы, путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым уменьшая уровни одного или большего количества половых гормонов, как описано в данном документе. "Подавление", как используется в данном документе, может происходить путем ингибирования продуцирования лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом, гормона, необходимого яичкам, чтобы вырабатывать тестостерон и другие андрогены или половые гормоны. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) стимулирует рецепторы ФСГ, экспрессированные на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов опухоли в образцах рака предстательной железы. Сигналинг ФСГ в злокачественной опухоли предстательной железы может способствовать прогрессированию устойчивого к кастрации рака предстательной железы. Уменьшение уровней сывороточного тестостерона может означать, что яички не продуцируют тестостерон в количествах, обычно наблюдаемых в отсутствие лечения пероральной готовой формой, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Степень уменьшения измеряется уровнем сывороточного тестостерона, или уровнями других половых гормонов в крови. Половые гормоны могут относиться к любым железистым секретам, которые отвечают за контроль полового развития и репродуктивной функции у мужчин. Такие половые гормоны включают в себя, например, тестостерон, дигидротестостерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), ЛГ, GnRH, андростерон и ингибин. В соответствии с данным раскрытием изобретения, уровни одного или большего количества половых гормонов, включая тестостерон, ФСГ и ЛГ, могут уменьшаться введением один раз в сутки соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему рак предстательной железы. В частности, могут быть достигнуты и поддерживаться с 14 по 28 сутки уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона, после начала введения один раз в сутки. Также после введения один раз в сутки пероральной готовой формы около 180 мг соединения 1 в сутки 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли в течение от 24 до 48 ч с начала введения могут быть достигнуты уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона. Дополнительно после введения один раз в сутки единственной ударной дозы пероральной готовой формы 360 мг и введения один раз в сутки поддерживающих доз пероральной готовой формы 120 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, в течение 48 недель подряд достигаются уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона, к началу 5-й недели, и поддерживаются к концу 48-й недели. Дополнительно после введения один раз в сутки единственной ударной дозы пероральной готовой формы 240 мг и введения один раз в сутки поддерживающих доз пероральной готовой формы 120 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, в течение 48 недель подряд достигаются уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона, к началу 5-й недели, и поддерживаются к концу 48-й недели. Как применяется в данном документе, "терапевтическая кастрация" в целом, как правило, относится к уровням сывороточного тестостерона, составляющим около  $\leq 50$  нг/дл, а термин "полная кастрация" обычно относится к уровням сывороточного тестостерона, составляющим около  $\leq 20$  нг/дл.

В соответствии с данным раскрытием изобретения предложены способы и применения для уменьшения уровней одного или большего количества половых гормонов, включая тестостерон, ЛГ и ФСГ, у субъекта, страдающего раком предстательной железы. Кроме того, в соответствии с данным раскрытием изобретения предложены способы и применения для уменьшения уровней сывороточного ПСА. В некоторых вариантах осуществления способы и применения включают в себя введение субъекту один раз в



сутки в течение по меньшей мере одних суток пероральной формы дозировки, включающей в себя по меньшей мере одну ударную дозу пероральной готовой формы, причем ударная доза пероральной готовой формы содержит от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; и введение субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере 4 недель подряд, по меньшей мере 8 недель подряд, по меньшей мере 12 недель подряд, по меньшей мере 16 недель подряд, по меньшей мере 20 недель подряд, по меньшей мере 24 недель подряд поддерживающей дозы пероральной готовой формы, в котором поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количества его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способы и применения включают в себя введение субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере 24 недель подряд в виде поддерживающей дозы пероральной готовой формы, по меньшей мере, 80 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

В способах и применениях согласно данному изобретению уровень сывороточного тестостерон может быть уменьшен у субъекта до уровня, меньшего чем или составляющего 50 нг/дл (1,73 нмоль/л), или меньшего чем или составляющего 20 нг/дл (0,69 нмоль/л). В некоторых вариантах осуществления после введения один раз в сутки в сутки 1 пероральной готовой формы около 180 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, в течение от 24 до 48 ч с начала введения могут быть достигнуты уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона. В некоторых вариантах осуществления после введения один раз в сутки единственной ударной дозы пероральной готовой формы 360 мг и поддерживающих доз пероральной готовой формы 120 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли в течение 48 недель подряд достигаются уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона, к началу 5-й недели и поддерживаются к концу 48-й недели. В некоторых вариантах осуществления после введения один раз в сутки единственной ударной дозы пероральной готовой формы 240 мг и поддерживающих доз пероральной готовой формы 120 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли в течение 48 недель подряд достигаются уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона, к началу 5-й недели и поддерживаются к концу 48-й недели.

Способы лечения и применения согласно данному изобретению могут обеспечить быстрое начало и быстрое смещение для субъектов. Что касается смещения, в отличие от агонистов GnRH, таких как лейп-ролида ацетат, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль не является ни депо-готовой формой, ни готовой формой с медленным высвобождением, и уровни гормонов, в частности уровни сывороточного тестостерона, увеличиваются и могут вернуться к уровням гормона в сыворотке субъекта до начала лечения, более быстро после прекращения приема один раз в сутки, предоставляя больше возможностей пациентам и их врачам в контроле и лечении. Например, более быстрое увеличение уровней гормонов, в том числе повышение уровней сывороточного тестостерона, в некоторых случаях до уровней гормонов в сыворотке субъекта до начала лечения (уровни до лечения), может быть полезным при лечении интеркуррентного заболевания, помимо других условий и процедур, а также для восстановления половой функции и энергичности у мужчин. Способы и применения, описанные в данном документе, могут обеспечить более быстрое восстановление после кратковременной терапевтической кастрации при использовании для неоадьювантной/адьювантной терапии или прерывистой ААТ. Как отмечалось раньше, эта гибкость важна как в условиях лечения, например, когда субъект может проходить лучевую терапию, или когда возникает происшествие состояния или процедуры, не связанных с лечением рака предстательной железы. Например, как отмечалось ранее, рассмотрим субъекта, подвергающегося лечению рака предстательной железы, который попадает в автомобильную аварию. Независимо от того, требуется ли хирургическое вмешательство, чтобы помочь в восстановлении после автомобильной аварии, более высокие уровни сывороточного тестостерона помогут субъекту в восстановлении, потому что тестостерон имеет анаболический эффект, помогая восстановить ткани и увеличить массу тела и мышечную массу. В отличие от схемы лечения, использующей депо-готовую форму, представленные способы и применения позволяют приостановить лечение без побочных эффектов в ответ на неожиданные факторы (например, болезнь, травму и т.д.). Кроме того, когда могут быть запланированы предстоящие операции, например, протезирование тазобедренного или коленного сустава, лечение может быть приостановлено незадолго до или во время операции, чтобы обеспечить оптимальное восстановление пациента после операции и потенциально лучшие результаты из-за более высоких уровней сывороточного тестостерона.

Субъекты, проходящие лечение в соответствии с данным раскрытием изобретения, могут получить возможность контролировать свой образ жизни и качество жизни. В отличие от обычных способов лечения, в которых используются инъекции депо, лечение готовыми формами согласно данному изобретению делает возможными периоды приостановки или прерывистое лечение, при котором субъекты могут прекратить лечение на некоторый период времени, а затем возобновить лечение без каких-либо побочных эффектов, включая отсутствие клинического обострения. "Клиническое" или "гормональное обострение" может относиться к временному увеличению уровней сывороточного тестостерона по сравнению

с полностью уменьшенными уровнями сывороточного тестостерона в организме, вызванному определенными типами гормональной терапии (например, анти-андрогенной терапией), используемой для лечения рака предстательной железы. Клиническое обострение может иметь серьезный характер, например, вызывая обострение боли в костях и проблемы с мочеиспусканием. Способы лечения и применения согласно данному изобретению могут предоставить субъектам желаемую возможность быстрого увеличения/снижения. Способы лечения и применения согласно данному изобретению позволяют субъектам поддерживать половую активность в определенные моменты времени в течение периода лечения. Увеличение уровней сывороточного тестостерона также может способствовать повышению энергичности, что может оказать положительное влияние на качество жизни субъекта (и семьи субъекта). Например, для важных жизненных событий (например, посещение свадьбы дочери, сопровождение ее к венцу, и танцы с матерью невесты, или празднование важной годовщины свадьбы), данные способы и применения могут включать в себя период приостановки, позволяющий увеличить энергичность или улучшить половую функцию и, следовательно, получать больше удовольствия от таких событий без потенциального неблагоприятного воздействия на контроль рака предстательной железы, связанного с клиническим обострением, связанным с возобновлением лечения после периода приостановки.

Согласно изобретению предложены способы применения пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в увеличении уровней сывороточного тестостерона до уровня выше 50 нг/дл. Согласно изобретению также предложены способы и применения для лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающие в себя введение один раз в сутки готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Введение один раз в сутки готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может быть приостановлено на период приостановки, что приводит к увеличению уровней сывороточного тестостерона субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может быть возобновлено в конце периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, не возобновляют после его приостановки.

Согласно данному изобретению дополнительно предложено то, что после приостановки введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки у субъекта может происходить увеличение уровней сывороточного тестостерона. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, в течение периода приостановки, уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться в течение 1 суток после начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться в течение 2 суток после начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться в течение 3 суток после начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться в течение 4 суток после начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться в течение 5 суток после начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться в течение 6 суток после начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться в течение 7 суток после начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться в течение 10 суток после начала периода приостановки.

В течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиваться до уровня сывороточного тестостерона субъекта до введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Что касается смещения, после прекращения введения один раз в сутки на период приостановки уровень сывороточного тестостерона может увеличиться до уровня сывороточного тестостерона субъекта до введения пероральной готовой формы согласно данному изобретению в течение 4 недель, или в течение 8 недель, или в течение 12 недель, или в течение 16 недель, или в течение 24 недель, после





















согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиться до от около 50 нг/дл до около 100 нг/дл, от около 100 нг/дл до около 150 нг/дл, от около 150 нг/дл до около 200 нг/дл, от около 200 нг/дл до около 250 нг/дл, от около 250 нг/дл до около 300 нг/дл, от около 300 нг/дл до около 350 нг/дл, от около 350 нг/дл до около 400 нг/дл, от около 400 нг/дл до около 450 нг/дл, от около 450 нг/дл до около 500 нг/дл, от около 500 нг/дл до около 550 нг/дл, от около 550 нг/дл до около 600 нг/дл или от около 300 нг/дл до около 600 нг/дл в течение 100 суток с начала периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления после прекращения введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение периода приостановки уровень сывороточного тестостерона субъекта может увеличиться до от около 300 нг/дл до около 600 нг/дл с начала периода приостановки.

В некоторых вариантах осуществления уровень сывороточного тестостерона субъекта может быть уменьшен до и после приостановки введения (например, уровень сывороточного тестостерона ниже уровня при терапевтической кастрации, уровня при полной терапевтической кастрации, значительно ниже уровня у субъекта до лечения (например, меньше чем 50% от уровня до лечения, меньше чем 40%, меньше чем 30%, меньше чем 20%, меньше чем 10%, меньше чем 5% или меньше чем 1%)).

Относительно начала действия согласно данному изобретению также предложено возобновление введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки, чтобы достигнуть возвращения к уровням сывороточного тестостерона как при терапевтической кастрации. Как отмечалось ранее, возобновление введения один раз в сутки соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли не включает в себя неблагоприятное клиническое обострение, связанное с агонистами GnRH, и, следовательно, не должно приводить к ухудшению симптомов или ухудшению достигнутых результатов лечения, как происходит при возобновлении лечения после периода приостановки при лечении агонистами GnRH. В некоторых вариантах осуществления в течение от около 4 суток до около 8 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению, или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 4 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению, или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 5 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 6 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 7 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 8 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 3 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации.

В некоторых вариантах осуществления после возобновления введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению, содержащей около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации в течение от 24 до 48 ч с начала введения. В некоторых вариантах осуществления после возобновления введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению, содержащей около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически

















начиная со следующих суток после введения последней дозы ударной дозы пероральной готовой формы, уровни сывороточного ФСГ могут быть уменьшены на больше чем или около 80%, или около 90% от уровней сывороточного ФСГ субъекта до начала лечения спустя 1 неделю, 4 недели, 12 недель, 24 недели или 48 недель после начала лечения.

Из-за возврата к уровням сывороточного тестостерона до уровня выше 50 нг/дл после последней дозы пероральной готовой формы, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и быстрого срабатывания пероральных готовых форм согласно данному изобретению после возобновления введения один раз в сутки после периода приостановки, введение может быть приостановлено на период приостановки, если это необходимо для повышения уровня сывороточного тестостерона. В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в увеличении уровня сывороточного тестостерона до уровня выше 50 нг/дл. Увеличение уровня сывороточного тестостерона может потребоваться вследствие интеркуррентного заболевания, лучевой терапии, постельного режима, перенесенной травмы, перенесенной хирургической или инвазивной процедуры, или желания получить возобновленную половую функцию в течение промежутка времени. "Интеркуррентное заболевание" может относиться к заболеванию, возникающему во время другого заболевания, не связанного с первичным заболеванием (например, заболевание не является раком предстательной железы или симптомом рака предстательной железы, но может быть, например, пневмонией и т.д.). В некоторых вариантах осуществления интеркуррентное заболевание представляет собой острое заболевание - заболевание с внезапным началом. Интеркуррентное заболевание может привести к потере физической функции или истощению мышц, длительному постельному режиму, длительному воспалению, инфекции или длительной физической терапии. "Травма" может нарушить структуру или функцию организма, и может привести к потере физической функции или истощению мышц, длительному постельному режиму, длительному воспалению, инфекции, длительной физической терапии, или восстановлению после хирургической или инвазивной процедуры. Травма включает в себя, но не ограничивается лишь этими: раны, переломы и ожоги. "Хирургическая процедура" или "другая инвазивная процедура" может относиться к процедуре, которая выполняется путем проникновения в организм через кожу, или через полость тела, или анатомическое отверстие, и включает в себя процедуры, проводимые в операционной комнате, хирургическом блоке или процедурном кабинете. "Хирургическая процедура" может включать в себя, но не ограничивается лишь этими, операцию на сердце, протезирование коленного сустава, протезирование тазобедренного сустава, операцию на брюшной полости, операцию на органах таза, операцию на сосудах, операцию на позвоночнике, или экстренную процедуру из-за травмы. "Инвазивная процедура" может включать в себя, но не ограничивается лишь этими, колоноскопию, ангиопластику, установку стента, установку эндоваскулярной спирали, восстановление эндоваскулярной аневризмы, эндоскопию, лапароскопию, артроскопию, коронарную катетеризацию или другую процедуру с применением катетера. Как отмечалось ранее, увеличение уровня сывороточного тестостерона может быть полезным для таких субъектов, поскольку тестостерон обладает анаболическим эффектом, помогая восстанавливать ткани, увеличивает вес и мышечную массу, а также стимулирует рост и минерализацию костей, что может помочь в противодействии неблагоприятному воздействию хирургического вмешательства, интеркуррентного заболевания, травмы и т.д., как обсуждалось выше. "Восстановленная половая функция" или "восстановление половой функции" может относиться к улучшению половой функции, наблюдаемому при увеличении уровней половых гормонов после приостановки введения один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Например, когда уровни сывороточного тестостерона крови нормализуются до уровней выше чем при терапевтической кастрации, составляя >50 нг/дл, из-за приостановки введения один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, половая функция улучшается. Половая функция и либидо будут продолжать улучшаться по мере того, как уровень сывороточного тестостерона повышается до уровня выше чем 50 нг/дл и возвращается к нормальному (до лечения) уровню. Улучшение половой функции может включать в себя, но не ограничивается лишь этими, улучшение либидо, эректильной дисфункции, возбуждения, оргазма, ночной эрекцией, сексуального желания, морфологии полового члена, эякуляции, качества жизни, общей самооценки и общих взаимоотношений.

Введение один раз в сутки также может быть приостановлено, чтобы

улучшить качество жизни и уровни энергии субъекта;

помочь с восстановлением после травмы, интеркуррентного заболевания, хирургической операции или лучевой терапии;

помочь субъектам контролировать свой образ жизни, включая улучшение половой функции; и

помочь в восстановлении силы и подвижности после интеркуррентного заболевания или травмы.

После приостановки введения оно может быть или может не быть возобновлено по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки возобновляется после того, как субъект выздоравливает от интеркуррентного заболевания, больше не придерживается постельного режима, возобновил нормальную деятельность в повседневной жизни или восстановил нормальный уровень функции (например, возвращается к уровню функции, который субъект имел до заболевания).

Данное изобретение предусматривает приостановку введения один раз в сутки пероральных гото-

вых форм согласно данному изобретению перед хирургическим вмешательством или другой инвазивной процедурой, или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки может быть приостановлено перед хирургической процедурой или другой инвазивной процедурой. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено после хирургической процедуры или другой инвазивной процедуры, травмы или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению происходит до и во время хирургической процедуры или другой инвазивной процедуры, или лучевой терапии, и введение один раз в сутки может быть приостановлено после хирургической процедуры или другой инвазивной процедуры, или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено во время хирургической процедуры или другой инвазивной процедуры, травмы или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено, поскольку субъект нуждается в увеличении уровней сывороточного тестостерона вследствие хирургической процедуры или другой инвазивной процедуры, с предполагаемым временем полного восстановления, составляющим по меньшей мере около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель,

около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недель, около 36 недель, около 48 недель или около 52 недель. В некоторых таких вариантах осуществления время восстановления составляет около 2 недель. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению не возобновляют после приостановки введения до, после или во время хирургической процедуры или другой инвазивной процедуры. В некоторых таких вариантах осуществления введение один раз в сутки не возобновляют после приостановки введения после хирургической процедуры или другой инвазивной процедуры. В некоторых вариантах осуществления хирургическая процедура представляет собой операцию на сердце, протезирование коленного сустава, протезирование тазобедренного сустава, операцию на брюшной полости, операцию на органах таза, операцию на сосудах, операцию на позвоночнике или экстренную процедуру из-за травмы. В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, субъекта, проходящего лечение рака предстательной железы, идентифицируют как имеющего риск возникновения острой послеоперационной слабости.

Согласно данному изобретению предложена приостановка введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению перед лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено после лучевой терапии. Приостановку введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению после лучевой терапии может помочь в восстановлении после лучевой терапии, в то же время позволяя проводить терапевтическое лечение пероральными готовыми формами, содержащими соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, во время лучевой терапии, делая возможным интенсивное лечение рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению происходит до и во время лучевой терапии, и введение может быть приостановлено после лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено во время лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено, поскольку субъект нуждается в увеличении уровней сывороточного тестостерона вследствие лучевой терапии, в течение по меньшей мере около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недель, около 36 недель, около 48 недель или около 52 недель. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению не возобновляют после приостановки введения до, после или во время лучевой терапии. В некоторых таких вариантах осуществления введения один раз в сутки не возобновляют после приостановки введения после лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления введения один раз в сутки может быть возобновлено, когда после лучевой терапии наблюдается увеличение уровня ПСА "надир+2 нг/мл". В некоторых вариантах осуществления введения один раз в сутки может быть возобновлено после лучевой терапии, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 3$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 20$  или  $\geq 30$  нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки может быть приостановлено во время интеркуррентного заболевания или когда субъект соблюдает постельный режим. В некоторых вариантах осуществления введения один раз в сутки может быть приостановлено после интеркуррентного заболевания. В некоторых вариантах осуществления введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено, поскольку субъект нуждается в увеличении уровней сывороточного тестостерона вследствие интеркуррентного заболевания, с предпола-

гаемым временем восстановления по меньшей мере около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недель, около 36 недель, около 48 недель или около 52 недель. В некоторых таких вариантах осуществления время восстановления составляет около 2 недель. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению не возобновляют после приостановки введения после или во время интеркуррентного заболевания. В некоторых таких вариантах осуществления введение один раз в сутки не возобновляют после приостановки введения после интеркуррентного заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено из-за интеркуррентного заболевания, причем заболевание представляет собой инсульт или кровоизлияние в мозг. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки может быть приостановлено из-за интеркуррентного заболевания, причем заболевание представляет собой инфаркт миокарда или застойную сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки приостанавливают после несчастного случая или травмы, требующих длительного восстановления. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки приостанавливают после инсульта, кровоизлияния в мозг, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, перелома бедра или другого фактора, приводящего к ограниченной подвижности и требующего длительного восстановления.

В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено, поскольку субъект нуждается в увеличении уровней сывороточного тестостерона вследствие травмы, с предполагаемым временем восстановления по меньшей мере около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недель, около 36 недель, около 48 недель или около 52 недель. В некоторых таких вариантах осуществления время восстановления составляет около 2 недель. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено из-за травмы, причем травма представляет собой перелом. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки может быть приостановлено из-за травмы, причем травма представляет собой перелом бедра. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению может быть приостановлено из-за травмы, причем травма представляет собой травму колена.

Готовые формы согласно данному изобретению могут обеспечивать увеличение уровня сывороточного тестостерона при необходимости с медицинской точки зрения. Остановка введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может уменьшить катаболический эффект интеркуррентного/острого заболевания и постельного режима у мужчин с раком предстательной железы, тем самым делая возможным увеличение уровней сывороточного тестостерона, чтобы помочь в восстановлении силы и подвижности после интеркуррентного/острого заболевания. Такая польза не может быть достигнута с помощью депо-готовых форм агонистов/антагонистов GnRH. Такая прерывистая анти-андрогенная терапия может минимизировать нежелательные явления, связанные с непрерывной анти-андрогенной терапией, обеспечивая при этом сопоставимую эффективность пациентам с раком предстательной железы.

Продолжительность периода приостановки должна быть такой, чтобы оказывать минимальное неблагоприятное влияние на лечение из-за временной остановки введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления период приостановки составляет от 4 недель или меньше до 12 недель или больше. Возможны более длительные периоды приостановки, до тех пор пока уровни ПСА субъекта остаются низкими, такими как  $<4$  или  $<0,2$  нг/мл. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки может быть возобновлено, когда есть увеличение ПСА "надир+2 нг/мл" в течение периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки может быть возобновлено, когда уровень ПСА у субъекта увеличивается до  $\geq 3$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 20$  или  $\geq 30$  нг/мл в течение периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 60 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 52 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 48 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 24 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 20 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 16 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 4 недель. В некоторых вариантах осуществления период приостановки может составлять вплоть до 8 недель.

Продолжительность периода приостановки может быть изменена в зависимости от одного или большего количества из следующих факторов: тяжесть симптомов, возраст субъекта, вес и чувствитель-

ность. В некоторых вариантах осуществления пока уровень ПСА составляет  $<4$  или  $<0,2$  нг/мл, субъект может не получать терапию. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прекращают, когда уровень простат-специфического антигена (ПСА) у субъекта составляет  $\geq 20\%$  надира уровня ПСА у субъекта во время лечения. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 50\%$  уровня ПСА у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта больше чем уровень ПСА у субъекта в начале периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прерывают, когда субъект испытывает возвращение симптомов рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 3$  нг/мл. В других вариантах осуществления, период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 10$  нг/мл. В некоторых вариантах осуществления период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 20$  нг/мл. В других вариантах осуществления, период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 30$  нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления время, в течение которого субъект может использовать период приостановки в период лечения, должно быть таким, чтобы иметь минимальное неблагоприятное влияние на лечение из-за периода приостановки. В некоторых вариантах осуществления до использования периода приостановки, субъект должен пройти лечение в течение по меньшей мере 4 недель подряд, по меньшей мере 8 недель подряд, по меньшей мере 12 недель подряд, по меньшей мере 16 недель подряд, по меньшей мере 20 недель подряд, по меньшей мере 24 недель подряд, по меньшей мере 36 недель подряд, по меньшей мере 48 недель подряд, по меньшей мере 52 недель подряд, по меньшей мере 72 недель подряд или по меньшей мере 96 недель подряд. В некоторых вариантах осуществления до использования периода приостановки, субъект должен пройти лечение в течение по меньшей мере 24 недель подряд. В некоторых вариантах осуществления до использования периода приостановки, субъект должен пройти лечение в течение по меньшей мере 48 недель подряд. Продолжительность периода приостановки может быть изменена в зависимости от одного или большего количества из следующих факторов: тяжесть симптомов, возраст субъекта, масса и чувствительность.

Относительно начала проявления заболевания, в течение от около 4 суток до около 8 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению, или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению после периода приостановки уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 4 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 5 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 6 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 7 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению, уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 8 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации. В некоторых вариантах осуществления в течение 3 суток первого введения один раз в сутки пероральной готовой формы согласно данному изобретению или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению уровни сывороточного тестостерона субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня при терапевтической кастрации.

Дополнительно относительно начала проявления заболевания в некоторых вариантах осуществления после введения ударной дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению один раз в сутки в течение 1-3 суток в начале лечения и введения один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению, начиная со следующих суток после введения последней дозы ударной дозы пероральной готовой формы и продолжающегося в течение обозначенного















уровня полной кастрации в течение 2 недель с начала введения и поддерживаться до окончания введения. В некоторых вариантах осуществления после введения ударной дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению, содержащей 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки в течение 1-3 суток в начале лечения и введения один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению, содержащей 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, начиная со следующих суток после введения последней дозы ударной дозы пероральной готовой формы, и продолжающегося в течение обозначенного периода лечения, уровни сывороточного тестостерона у субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня полной кастрации в течение 3 недель с начала введения и поддерживаться до окончания введения. В некоторых вариантах осуществления после введения ударной дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению, содержащей 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки в течение 1-3 суток в начале лечения и введения один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению, содержащей 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, начиная со следующих суток после введения последней дозы ударной дозы пероральной готовой формы, и продолжающегося в течение обозначенного периода лечения, уровни сывороточного тестостерона у субъекта могут соответствовать уровню или быть ниже уровня полной кастрации в течение 4 недель с начала введения и поддерживаться до окончания введения.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений, описанных в данном документе, ПСА может быть уменьшен у субъекта до уровня, меньшего чем или составляющего 4 нг/мл или меньшего чем или составляющего 2 нг/мл.

В течение периода лечения (например, по меньшей мере 4 недель подряд или больше, по меньшей мере 8 недель подряд или больше, по меньшей мере 12 недель подряд или больше, по меньшей мере 16 недель подряд или больше, по меньшей мере 20 недель подряд или больше, по меньшей мере 24 недель подряд или больше, по меньшей мере 36 недель подряд или больше, по меньшей мере 48 недель подряд или больше, по меньшей мере 52 недель подряд или больше, по меньшей мере 72 недель подряд или больше или по меньшей мере 96 недель подряд или больше) с введением один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, медианное время от введения первой пероральной готовой формы до надира ПСА может составлять меньше чем 5 недель, меньше чем 6 недель, меньше чем 7 недель, меньше чем 8 недель, меньше чем 9 недель, меньше чем 10 недель, меньше чем 11 недель, меньше чем 12 недель, меньше чем 13 недель, меньше чем 14 недель, меньше чем 15 недель, меньше чем 16 недель, меньше чем 17 недель, меньше чем 18 недель, меньше чем 19 недель, меньше чем 20 недель, меньше чем 21 неделю, меньше чем 22 недели, меньше чем 23 недели, меньше чем 24 недели или меньше чем 25 недель. В некоторых вариантах осуществления в течение периода лечения с введением один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, медианное время от введения первой пероральной готовой формы до надира ПСА может составлять от около 5 недель до около 10 недель, от около 5 недель до около 15 недель, от около 5 недель до около 20 недель, от около 5 недель до около 25 недель, от около 10 недель до около 15 недель, от около 10 недель до около 20 недель, от около 10 недель до около 25 недель или от около 15 недель до около 20 недель. В некоторых вариантах осуществления в течение периода лечения с введением один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, медианное время от введения первой пероральной готовой формы до надира ПСА может составлять от около 10 недель до около 20 недель. В некоторых вариантах осуществления после введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение 4 недель, уровни сывороточного ПСА уменьшаются больше чем на или около 5%, больше чем на или около 10%, больше чем на или около 20%, больше чем на или около 30%, больше чем на или около 40%, больше чем на или около 50%, больше чем на или около 60%, больше чем на или около 70%, больше чем на или около 80%, или больше чем на или около 90% от уровней сывороточного ПСА субъекта до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления после введения один раз в сутки пероральных готовых форм согласно данному изобретению в течение 4 недель, уровни сывороточного ПСА уменьшаются больше чем на или около 50% от уровней сывороточного ПСА субъекта до начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления после введения один раз в сутки ударной дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению в течение 1-3 суток в начале лечения и введения один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению, начиная со следующих суток после введения последней дозы ударной дозы пероральной готовой формы и продолжающегося в течение обозначенного периода лечения, медианное время от начала лечения и до надира ПСА может составлять меньше чем 5 недель, меньше чем 6 недель, меньше чем 7 недель, меньше чем 8 недель, меньше чем 9 недель, меньше чем 10 недель, меньше чем 11 недель, меньше чем 12 недель, меньше чем 13 недель, меньше чем 14 недель, меньше чем 15 недель, меньше чем 16 недель, меньше чем 17 недель, меньше чем 18 недель, меньше чем 19 недель, меньше чем 20 недель, меньше чем 21 неделю, меньше чем 22 недели, меньше чем 23 недели, меньше чем 24 недели или меньше чем 25 недель. В неко-



делю, 4 недели, 12 недель, 24 недели или 48 недель после начала лечения.

Согласно данному изобретению также предложены пероральные готовые формы, содержащие от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

Согласно данному изобретению предложены пероральные готовые формы, содержащие от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающем в себя

введение субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы;

приостановку введения пероральной готовой формы на период приостановки, чтобы позволить повысится уровню сывороточного тестостерона; и

возобновление введения субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы в конце периода приостановки.

Согласно данному изобретению также предложено применение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для лечения рака предстательной железы. В некоторых таких вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой гормонозависимый рак предстательной железы, поздние стадии развития рака предстательной железы, метастатический, неметастатический, локальные поздние стадии развития рака, поздние стадии развития гормоночувствительного рака, поздние стадии развития устойчивого к кастрации рака, рецидивирующий, устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы, устойчивый к кастрации неметастатический рак предстательной железы, гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы, или гормоночувствительный неметастатический рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство содержит от 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Способы и применения, описанные в данном документе, могут обеспечивать уменьшение уровней андрогенов при раке предстательной железы без увеличения риска гипергликемии и диабета по сравнению с агонистами GnRH (например, Lurron). В отличие от других антагонистов GnRH (например, дегареликса) пероральные готовые формы согласно данному изобретению обеспечивают уменьшение уровней андрогенов без необходимости инъекции.

Способы и применения, описанные в данном документе, могут задерживать прогрессирование устойчивого к кастрации заболевания. В частности, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль может обеспечивать улучшенный контроль заболевания по сравнению с агонистом GnRH с точки зрения лучшего уменьшения уровней ФСГ и выживаемости без прогрессирования ПСА.

Способы и применения, описанные в данном документе, могут использоваться для достижения синдрома отмены анти-андрогенов. "Антиандроген" может относиться к любому лекарству или веществу, которое уменьшает уровни или активность андрогенов. Антиандрогены имеют тенденцию ингибировать продуцирование, активность или действие мужского полового гормона или препятствовать тому, чтобы андрогены, такие как тестостерон или дигидротестостерон, опосредовали их биологические эффекты в организме. Синдром отмены анти-андрогенов является хорошо известным явлением при раке предстательной железы. Широко признано, что подгруппа пациентов извлечет выгоду из отмены анти-андрогенного или стероидного гормона при гормональной терапии, демонстрируя уменьшение значений ПСА и клиническое улучшение.

Способы и применения, описанные в данном документе, могут быть использованы для обеспечения пользы для сердца. Польза для сердца может быть связана с лучшим уменьшением уровней ФСГ по сравнению с агонистами. Способы и применения, описанные в данном документе, могут использоваться для обеспечения ААТ с более низкими показателями сердечно-сосудистых побочных эффектов по сравнению с агонистами. Кроме того, готовые формы согласно данному изобретению могут быть полезны в протоколах о смене пола/межполовом переходе. Кроме того, готовые формы согласно данному изобретению могут быть полезны для сохранения фертильности во время химиотерапии.

Дозирование и введение.

Хотя агонисты и антагонисты GnRH обычно вводят либо подкожно, внутримышечно или интраназально, в том числе с помощью депо-готовых форм, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перорально и один раз в сутки, делая введение дозы более простым и более удобным.

Для лечения рака предстательной железы соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перорально один раз в сутки и готовить с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем. В некоторых вариантах осуществления формы дозировки представляет собой твердый препарат, такой как таблетка, капсула, гранула или порошок, для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, имеют кривую быстрого высвобождения. Однако пероральная готовая форма может иметь другие профили высвобождения, включая, например, замедленное высвобо-



ждение, контролируемое высвобождение, отсроченное высвобождение и продленное высвобождение.

В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, в способах и применениях, описанных в данном документе, составляют по меньшей мере 4 подряд недели или больше, по меньшей мере 8 недель подряд или больше, по меньшей мере 12 недель подряд или больше, по меньшей мере 16 недель подряд или больше, по меньшей мере 20 недель подряд или больше, по меньшей мере 24 подряд недели или больше, по меньшей мере 36 недель подряд или больше, по меньшей мере 48 недель подряд или больше, по меньшей мере 52 подряд недели или больше, по меньшей мере 72 подряд недели или больше или по меньшей мере 96 недель подряд или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 4 подряд недели или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 8 недель подряд или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 12 недель подряд или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 16 недель подряд или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 20 недель подряд или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 24 подряд недели или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 36 недель подряд или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 48 недель подряд или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 52 подряд недели или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 72 подряд недели или больше. В некоторых вариантах осуществления периоды введения один раз в сутки составляют 96 недель подряд или больше.

Способы и применения, описанные в данном документе, включают в себя постоянное введение. Например, периоды лечения с применением пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака предстательной железы у субъекта, и с уменьшением уровней ПСА и/или одного или большего количества половых гормонов у субъекта, включая тестостерон, ЛГ и ФСГ, могут быть длительными периодами, например, введением один раз в сутки в течение периодов следующих подряд дней, составляющих 48 недель или больше, введением один раз в сутки в течение периодов следующих подряд дней, составляющих 52 недели или больше, введением один раз в сутки в течение периодов следующих подряд дней, составляющих 72 недели или больше, введением один раз в сутки в течение периодов следующих подряд дней, составляющих 76 недель или больше, введением один раз в сутки в течение периодов следующих подряд дней, составляющих 96 недель или больше, введением один раз в сутки в течение периодов следующих подряд дней, составляющих 104 недели или больше, введением один раз в сутки в течение периодов следующих подряд дней, составляющих 128 недель или больше. В некоторых таких вариантах осуществления период лечения представляет собой введение один раз в сутки в течение периодов подряд дней, составляющих 48 недель или больше.

Способы и применения, описанные в данном документе, включают в себя введение один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения рака предстательной железы. В некоторых таких вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит по меньшей мере от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 80 мг, около 120 мг, около 160 мг, около 180 мг или около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 80 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма содержит около 240 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно данному изобретению предложено введение один раз в сутки пероральных готовых форм, например ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей соединение 1













держивающие дозы пероральных готовых форм могут вводиться один раз в сутки в течение составляющих

48 недель или больше периодов следующих подряд дней, составляющих 52 недели или больше периодов следующих подряд дней, составляющих 72 недели или больше периодов следующих подряд дней, составляющих 96 недель или больше периодов следующих подряд дней, составляющих 104 недели или больше периодов следующих подряд дней, составляющих 128 недель или больше периодов следующих подряд дней. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы или поддерживающие дозы пероральных готовых форм согласно данному изобретению могут вводиться один раз в сутки в течение периодов следующих подряд дней, составляющих 48 недель или больше.

В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, приостанавливают на последующий период приостановки после завершения первого периода приостановки и возобновления введения. В некоторых таких вариантах осуществления последующий период приостановки наступает по меньшей мере через 12 недель после возобновления введения один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Данное изобретение также предусматривает отсутствие возобновления введения после его приостановки. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть приостановлено после завершения лучевой терапии и не возобновлено. В некоторых вариантах осуществления введение после завершения лучевой терапии не будет возобновлено, пока не увеличится ПСА. В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки может быть возобновлено, когда после лучевой терапии наблюдается увеличение уровня ПСА "надир+2 нг/мл". В некоторых вариантах осуществления введение один раз в сутки может возобновляться после лучевой терапии, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 3$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 20$  или  $\geq 30$  нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления введение пероральных готовых форм согласно данному изобретению зависит от приема пищи. В некоторых таких вариантах осуществления введение осуществляется предпочтительно перед любым приемом пищи. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может вводиться перед приемом пищи. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется по меньшей мере за 1 ч до еды или по меньшей мере через 2 ч после еды. В других вариантах осуществления, введение также может осуществляться по меньшей мере за 30 мин до еды или натощак. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется около за 2 ч до еды или через 1 ч после еды. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется по меньшей мере за 30 мин до еды, за 1 ч до еды или за 2 ч до еды. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется по меньшей мере через 30 мин после еды, через 1 ч после еды или через 2 ч после еды.

В некоторых вариантах осуществления введение пероральных готовых форм согласно данному изобретению осуществляется без необходимости придерживаться какого-либо приема натощак или режима питания. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется без необходимости придерживаться какого-либо приема натощак. В некоторых таких вариантах осуществления введение пероральной готовой формы может не зависеть от приема пищи. В некоторых вариантах осуществления введение может осуществляться в течение приема пищи.

Данное изобретение предусматривает, что введение для всех способов и применений, описанных в данном документе, является таким, что отсутствует стимуляция половых гормонов, и, таким образом, у субъектов предотвращается или сводится к минимуму обострение.

В зависимости от одного или большего количества из следующих факторов: тяжесть симптомов, возраст субъекта, масса и чувствительность, а также факторы риска, такие как курение и назначенный прием лекарств, могут быть изменены продолжительность и интервалы введения.

Формы дозировки согласно данному изобретению.

Как применяется в данном документе, пероральные готовые формы согласно данному изобретению могут включать в себя, но не ограничиваются лишь этими, таблетки, капсулы, таблетки в форме капсулы, пилюли, растворяющиеся в полости рта пленки, пастилки, жвачки, гранулы и порошки. В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма представляет собой таблетку или капсулу.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы, включающие в себя пероральные готовые формы ударных и поддерживающих доз, раскрытых в данном документе, имеют профиль быстрого высвобождения. Однако пероральные готовые формы могут иметь другие профили высвобождения, включая в себя, например, замедленное высвобождение, контролируемое высвобождение, отсроченное высвобождение и продленное высвобождение. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе пероральные готовые формы имеют профиль замедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе пероральные готовые формы имеют профиль контролируемого высвобождения. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе пероральные готовые формы имеют профиль замедленного высвобождения. В неко-



торых вариантах осуществления раскрытые в данном документе пероральные готовые формы имеют профиль продленного высвобождения.

Наполнители пероральных готовых форм согласно данному изобретению представляют собой комбинацию наполнителей, и количеств, которые помогают оптимизировать эффективность готовой формы. Следующие компоненты являются основными наполнителями и включают в себя различные органические или неорганические наполнители или вещества-носители, включая, но не ограничиваясь лишь этими, один или большее количество наполнителей или разбавителей, смазывающих веществ, связующих веществ, поверхностно-активных веществ, регуляторов pH, подсластителей, ароматизаторов и разрыхлителей. Может быть пленочное покрытие с фармацевтическими добавками, включая, но не ограничиваясь лишь этими, один(одна) или больше количество пленкообразователей, основ покрытия, добавок оснований, пластификаторов, органических кислот, пигментов или антиоксидантов, светозащитных агентов, агентов улучшения текучести или глянцеваания, и красителей.

Разбавители или наполнители для применения в данном раскрытии изобретения включают в себя органические материалы и неорганические материалы, включая, но не ограничиваясь лишь этими, декстрозу, лактозу, маннит, D-маннит (например, PEARLITOL 50C, PEARLITOL 100SD, PEARLITOL 200SD, PEARLITOL 300 DC, и PEARLITOL 400DC), натрий крахмал, сахарозу, фосфат кальция, безводный фосфат кальция, осажденный карбонат кальция, сульфат кальция, карбонат кальция, силикат кальция, сорбит, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, прежелатинизированный крахмал, пористый крахмал и карбонат кальция крахмал. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой маннит. Разбавители или наполнители для применения в данном раскрытии изобретения включают в себя органические материалы и неорганические материалы, также включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, гидроксипропилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу (например, CEOLUS KG-802 (класс: KG-802) и CEOLUS PH-302 (класс: PH-302)), кристаллическую целлюлозу (частицы), кристаллическую целлюлозу (мелкие частицы), микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гидроксипропилметилцеллюлозу 2910), крахмал, желатин, сахарозу, декстрин, лактозу, повидон (поливинилпирролидон), сополивидон, акриловый эфир, кополивидон, камедь, альгинат натрия и карбоксиметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой D-маннит. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой лактозу.

Связующие вещества для применения в данном раскрытии изобретения включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, гидроксипропилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу (например, CEOLUS KG-802 (класс: KG-802) и CEOLUS PH-302 (класс: PH-302)), кристаллическую целлюлозу (частицы), кристаллическую целлюлозу (мелкие частицы), микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гипромеллозу 2910), крахмал, желатин, сахарозу, декстрин, лактозу, повидон (поливинилпирролидон) и сополивидон. Натуральные и синтетические смолы, которые можно использовать в качестве связующих веществ, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, камедь, альгинат натрия и карбоксиметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

Разрыхлители для применения в данном раскрытии изобретения, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, поперечно-сшитые полимеры, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), поперечно-сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза (натрий кроскармеллоза), поперечно-сшитая натрий кармеллоза, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилкрахмал и натрий крахмал гликолят. Дополнительные разрыхлители для применения в данном раскрытии изобретения включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, кукурузный крахмал, натрий карбоксиметилкрахмал, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-НПС), гидроксипропилкрахмал и алюмосиликат метасиликата магния. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой натрий крахмал гликолят. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой поперечно-сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу.

Смазывающие вещества для применения в данном раскрытии изобретения включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, стеарат магния; стеариновую кислоту; стеарилфумарат натрия; триэтилцитрат; неорганические смазывающие вещества, а именно тальк, коллоидный диоксид кремния и высокодисперсный диоксид кремния; полимерные смазывающие вещества, такие как полиэтиленгликоль, ПЭГ 4000 и ПЭГ 6000; минеральные масла; и гидрогенизированные растительные масла. Однако могут быть использованы другие соединения, такие как жирные кислоты и их металлические соли, сложные эфиры жирных кислот и их соли, органические воски, полимеры и неорганические вещества. Полезные жирные кислоты включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту и стеариновую кислоту. Полезные соли металлов включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, соли кальция, магния и цинка. Полезные сложные эфиры жирных кислот включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, сложные эфиры глицеридов, такие как глицерилмоностеарат, глице-

рилтрибегенат, глицерилпальмитостеарат и глицерилдибегенат. Пригодные сложные эфиры Сахаров включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, сахарозные сложные эфиры жирных кислот, сорбитан моностеарат и сахароза монопальмитат. Их полезные соли включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, натрий олеат, бензоат натрия, ацетат натрия, лаурилсульфат магния и лаурилсульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления смазывающие вещества включают в себя стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. Как применяется в данном документе, полиэтиленгликоль является общим термином для соединений, представленных формулой  $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , причем  $n$  представляет собой натуральное число (соединение, где  $n$  не меньше чем 2000, иногда называют полиэтиленоксидом).

Примеры красителей, используемых в готовых формах согласно данному изобретению, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, пищевые красители, такие как пищевой краситель Желтый № 5, пищевой краситель Красный № 2, пищевой краситель Синий № 2 и т.п., пищевые глазузные краски, красный оксид железа и желтый оксид железа.

Примеры регуляторов pH, применяемых в готовых формах согласно данному изобретению, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, лимонную кислоту или ее соль, фосфорную кислоту или ее соль, угольную кислоту или ее соль, винную кислоту или ее соль, фумаровую кислоту или ее соль, уксусную кислоту или ее соль и аминокислоту или ее соль.

Примеры поверхностно-активных веществ, применяемых в готовых формах согласно данному изобретению, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, лаурилсульфат натрия, полисорбат 80 и полиоксиэтилен (160), полиоксипропилен (30) гликоль.

Примеры подсластителей, применяемых в готовых формах согласно данному изобретению, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, аспартам (торговое наименование), ацесульфам калия, сукралозу, тауматин, натрий сахарин и дикалийглицирризинат.

Примеры ароматизаторов, применяемых в готовых формах согласно данному изобретению, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, ментол, масло мяты перечной, лимонное масло и ванилин.

В некоторых вариантах осуществления пигменты для применения в данном документе включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, диоксид титана.

В некоторых вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия представляет собой покрытие на основе сахаров. Покрытия на основе сахаров для применения в данном документе включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, сахарозу в сочетании с одним или большим количеством из талька, осажденного карбоната кальция, желатина, гуммиарабики, пуллулана или карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия представляет собой водорастворимую основу пленочного покрытия. Водорастворимые основы пленочного покрытия для применения в данном документе, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (например, гидроксипропилметилцеллюлоза 2910, ТС-5), гидроксиэтилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза и т.п.; синтетические полимеры, такие как поливинилацетальдиэтиламиноацетат, аминоалкилметакрилатный сополимер Е, поливинилпирролидон и т.п.; и полисахариды, такие как пуллулан и т.п. В некоторых вариантах осуществления водорастворимая основа пленочного покрытия представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гипромеллозу 2910, ТС-5). В некоторых вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гипромеллозу 2910.

В некоторых вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия содержит полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозу, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозу, фталат ацетата целлюлозы и т.п.; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты L, сополимер метакриловой кислоты LD, сополимер метакриловой кислоты S, сополимер аминоалкилметакрилата RS, суспензию сополимера этилакрилат-метилметакрилат и т.п.; и встречающиеся в природе вещества, такие как шеллак и т.п.

В некоторых вариантах осуществления агент для улучшения текучести/глянцевания представляет собой карнаубский воск. В некоторых вариантах осуществления агент для улучшения текучести/глянцевания представляет собой тальк.

В некоторых вариантах осуществления красители для применения в данном документе, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, оксид железа. В некоторых вариантах осуществления краситель представляет собой красный оксид железа. В некоторых вариантах осуществления краситель представляет собой желтый оксид железа. В некоторых вариантах осуществления краситель представляет собой комбинацию желтого оксида железа и красного оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления пластификаторы для применения, в данном документе,

включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, полиэтиленгликоль (например, макрогол 6000), триэтилцитрат, касторовое масло, полисорбаты и т.п.

В некоторых вариантах осуществления органические кислоты для применения, в данном документе, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, лимонную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, аскорбиновую кислоту и т.п.

В некоторых вариантах осуществления готовые формы согласно данному изобретению, включающие в себя пероральную готовую форму ударной дозы и пероральную готовую форму поддерживающей дозы, содержат, по меньшей мере, один наполнитель, который улучшает стабильность при сохранении вместимости. Было обнаружено, что предложенные согласно данному изобретению пероральные готовые формы для лечения рака предстательной железы, которые содержат натрий крахмала гликолят, имеют улучшенную стабильность и большую вместимость соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, так что количество соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли может быть настолько большим как около 360 мг в ударной дозе пероральной готовой формы и около 120 мг в поддерживающей дозе пероральной готовой формы.

Согласно данному изобретению предложены пероральные готовые формы, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака предстательной железы. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы содержат около 80 мг, или около 120 мг, или около 160 мг, или около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и основные наполнители, такие как один или большее количество разбавителей, одно или большее количество связующих веществ, один или большее количество разрыхлителей, одно или большее количество смазывающих веществ, или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления разбавитель содержит маннит, связующее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу, разрыхлитель содержит натрий крахмал гликолят и смазывающее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы дополнительно содержат одно или большее количество пленкообразующих веществ/основ пленочного покрытия, один или большее количество пигментов, один или большее количество красителей, один или большее количество агентов улучшения текучести/агентов глянцеваания, или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия содержит гипромеллозу 2910, пигмент содержит диоксид титана, краситель содержит оксид железа (III), а агент улучшения текучести/агент глянцеваания содержит карнаубский воск.

В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению содержат от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например около 360 мг или около 240 мг, и основные наполнители, такие как один или большее количество разбавителей, одно или большее количество связующих веществ, один или большее количество разрыхлителей, одно или большее количество смазывающих веществ, или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления разбавитель содержит маннит, связующее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу, разрыхлитель содержит натрий крахмал гликолят и смазывающее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению дополнительно содержат одно или большее количество пленкообразующих веществ/основ пленочного покрытия, один или большее количество пигментов, один или большее количество красителей, один или большее количество агентов улучшения текучести/агентов глянцеваания, или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия содержит гипромеллозу 2910, пигмент содержит диоксид титана, краситель содержит оксид железа (III), а агент улучшения текучести/агент глянцеваания содержит карнаубский воск.

В некоторых вариантах осуществления согласно данному изобретению предложены пероральные готовые формы, содержащие около 80 мг, или около 120 мг, или около 160 мг, или около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и основные наполнители, а именно от 51 до 244 мг маннита, от 3 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 10 до 20 мг натрий крахмал гликолята и от 2 до 4 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению могут содержать 80, или 120, или 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и основные наполнители, а именно от 51 до 244 мг маннита, от 3 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 10 до 20 мг натрий крахмал гликолята и от 2 до 4 мг стеарата магния. Еще согласно данному изобретению также дополнительно предусмотрено, что такие пероральные готовые формы содержат пленочное покрытие, содержащее пленочные наполнители, а именно от 7,12 до 14,24 мг гипромеллозы 2910 (т.е. гидроксипропилметилцеллюлозы), от 0,8 до 1,6 мг диоксида титана, достаточное количество карнаубского воска и от 0,08 до 0,16 мг оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению содержат 80, или 120, или 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и основные наполнители, а именно, от 102 до 204 мг маннита, от 6 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 10 до 20 мг натрий крахмал гликолята и от 2 до 4 мг стеарата магния. Еще со-

гласно данному изобретению также дополнительно предусмотрено, что такие пероральные готовые формы содержат пленочное покрытие, содержащее пленочные наполнители, а именно от 7,12 до 14,24 мг гипромеллозы 2910 (т.е. гидроксипропилметилцеллюлозы), от 0,8 до 1,6 мг диоксида титана, достаточное количество карнаубского воска и от 0,08 до 0,16 мг оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению содержат от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Дополнительно в некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению могут содержать от 306 до 612 мг маннита (включая D-маннит); от 30 до 60 мг натрий крахмалгликолята; от 18 до 36 мг гидроксипропилцеллюлозы; и от 6 до 12 мг стеарата магния в качестве основных наполнителей; а также от 21,36 до 42,72 мг гипромеллозы 2910; от 2,4 до 4,8 мг диоксида титана; от 0,24 до 0,48 мг оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению содержат от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Дополнительно в некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению могут содержать от 306 до 612 мг маннита (включая D-маннит); от 30 до 60 мг натрий крахмал гликолята; от 18 до 36 мг гидроксипропилцеллюлозы; и от 6 до 12 мг стеарата магния. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы согласно данному изобретению дополнительно содержат от 21,36 до 42,72 мг гипромеллозы 2910; от 2,4 до 4,8 мг диоксида титана; от 0,24 до 0,48 мг оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления ударные дозы пероральных готовых форм содержат около 240 мг, около 320 мг, около 360 мг или около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и могут вводиться один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления ударные дозы пероральных готовых форм содержат около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Используют около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, поскольку оно оптимизирует стабильность композиции, а также поддерживает эффективность ударной дозы. В некоторых вариантах осуществления поддерживающие дозы пероральных готовых форм согласно данному изобретению содержат около 80 мг, около 120 мг, около 160 мг или около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и могут вводиться один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления поддерживающие дозы пероральных готовых форм содержат около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Используют около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, поскольку оно оптимизирует стабильность композиции, а также поддерживает эффективность ударной дозы.

Поддерживающие дозы пероральных готовых форм согласно данному изобретению, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть использованы для лечения рака предстательной железы. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению содержат от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например около 120 мг, и основные наполнители, такие как один или большее количество разбавителей, одно или большее количество связующих веществ, один или большее количество разрыхлителей, одно или большее количество смазывающих веществ, или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления разбавитель содержит маннит, связующее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу, разрыхлитель содержит натрий крахмал гликолят и смазывающее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы дополнительно содержат одно или большее количество пленкообразующих веществ/основ пленочного покрытия, один или большее количество пигментов, один или большее количество красителей, один или большее количество агентов улучшения текучести/агентов глянцеваания, или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия содержит гипромеллозу 2910, пигмент содержит диоксид титана, краситель содержит оксид железа (III), а агент улучшения текучести/агент глянцеваания содержит карнаубский воск. Дополнительно в некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению могут содержать от 244 до 488 мг маннита (включая D-маннит); от 80 до 160 мг микрокристаллической целлюлозы; от 12 до 24 мг гидроксипропилцеллюлозы; и от 20 до 40 мг кроскармеллозы натрия; от 4 до 8 мг стеарата магния; от 14,24 до 28,48 мг гипромеллозы 2910; от 1,6 до 3,2 мг диоксида титана; от 0,16 до 0,32 мг оксида железа. С помощью такой и других пероральных готовых форм согласно данному изобретению, воду удаляют во время изготовления поддерживающей дозы пероральной готовой формы.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза пероральной готовой формы согласно данному изобретению содержит 17,54 мас.% соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 53,51 мас.% маннита; 17,54 мас.% микрокристаллической целлюлозы;

2,63 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; 4,39 мас.% кроскармеллозы натрия и 0,88 мас.% стеарата магния в качестве основных наполнителей. В некоторых таких вариантах осуществления поддерживающая доза пероральной готовой формы согласно данному изобретению также содержит следующие другие наполнители: 3,12 мас.% гипромеллозы 2910; 0,35 мас.% диоксида титана; и 0,04 мас.% оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающие дозы пероральных готовых форм, предложенные согласно данному изобретению, содержат от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Дополнительно в некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению могут содержать от 102 до 204 мг маннита (включая D-маннит); от 10 до 20 мг натрий крахмал гликолята; от 6 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы; и от 2 до 4 мг стеарата магния; от 7,12 до 14,24 мг гипромеллозы 2910; от 0,8 до 1,6 мг диоксида титана; от 0,08 до 0,16 мг оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающие дозы пероральной готовой формы, предложенные согласно данному изобретению, содержат от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Дополнительно в некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению могут содержать от 102 до 204 мг маннита (включая D-маннит); от 10 до 20 мг натрий крахмал гликолята; от 6 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы; и от 2 до 4 мг стеарата магния. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению дополнительно содержат от 7,12 до 14,24 мг гипромеллозы 2910; от 0,8 до 1,6 мг диоксида титана; от 0,08 до 0,16 мг оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению содержат 38,46 мас.% соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 49,04 мас.% маннита; 4,81 мас.% натрий крахмал гликолята (тип А); 2,88 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и 0,96 мас.% стеарата магния, в качестве основных наполнителей. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению также содержат следующие другие наполнители: 3,42 мас.% гипромеллозы 2910; 0,38 мас.% диоксида титана; и 0,04 мас.% оксида железа, и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению содержат 80 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 244 мг маннита; 80 мг микрокристаллической целлюлозы; 12 мг гидроксипропилцеллюлозы; 20 мг кроскармеллозы натрия и 4 мг стеарата магния, в качестве основных наполнителей. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению также содержат пленочное покрытие, содержащее 14,24 мг гипромеллозы 2910; 1,6 мг диоксида титана; и 0,16 мг оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению содержат: 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 366 мг маннита (наполнитель/разбавитель); 120 мг микрокристаллической целлюлозы (наполнитель/разбавитель); 18 мг гидроксипропилцеллюлозы (связывающее вещество); 30 мг кроскармеллозы натрия (разрыхлитель), и 6 мг стеарата магния (смазывающее вещество), в качестве основных наполнителей. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению также содержат следующие другие наполнители: 21,36 мг гипромеллозы 2910 (основа пленочного покрытия); 2,4 мг диоксида титана (пигмент); и 0,24 мг оксида железа (краситель).

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению содержат 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 488 мг маннита; 160 мг микрокристаллической целлюлозы; 24 мг гидроксипропилцеллюлозы; 40 мг кроскармеллозы натрия и 8 мг стеарата магния, в качестве основных наполнителей. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы согласно данному изобретению также содержат в качестве пленочного покрытия 28,48 мг гипромеллозы 2910; 3,2 мг диоксида титана; и 0,32 мг оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы, предложенные согласно данному изобретению, содержат 80 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 102 мг маннита; 10 мг натрий крахмал гликолята; 6 мг гидроксипропилцеллюлозы; 2 мг стеарата магния; 7,12 мг гипромеллозы 2910; и 0,8 мг диоксида титана; 0,08 оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы, предложенные согласно данному изобретению, содержат 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 153 мг маннита (наполнитель/разбавитель); 15 мг натрий крахмал гликолята (разрыхлитель); 9 мг гидроксипропилцеллюлозы (связывающее вещество); 3 мг стеарата магния (смазывающее вещество); 10,68 мг гипромеллозы 2910 (основа пленочного покрытия); и

1,2 мг диоксида титана (пигмент); 0,12 оксида железа (краситель); и достаточное количество карнаубского воска (агент улучшения текучести/агент глянцеваания для таблеток).

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы поддерживающей дозы, предложенные согласно данному изобретению, содержат 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 204 мг маннита; 20 мг натрий крахмал гликолята; 12 мг гидроксипропилцеллюлозы; 4 мг стеарата магния; 14,24 мг гипромеллозы 2910; и 1,6 мг диоксида титана; 0,16 оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

Согласно данному изобретению предложены ударные дозы пероральной готовой формы, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака предстательной железы. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению содержат от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например около 360 или 240 мг, и основные наполнители, такие как один или большее количество разбавителей, одно или большее количество связующих веществ, один или большее количество разрыхлителей, одно или большее количество смазывающих веществ или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления разбавитель содержит маннит, связующее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу, разрыхлитель содержит натрий крахмал гликолят и смазывающее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению дополнительно содержат одно или большее количество пленкообразующих веществ/основ пленочного покрытия, один или большее количество пигментов, один или большее количество красителей, один или большее количество агентов улучшения текучести/агентов глянцеваания или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия содержит гипромеллозу 2910, пигмент содержит диоксид титана, краситель содержит оксид железа (III), а агент улучшения текучести/агент глянцеваания содержит карнаубский воск. Дополнительно в некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению могут содержать от 732 до 1464 мг маннита (включая D-маннит); от 240 до 480 мг микрокристаллической целлюлозы; от 36 до 72 мг гидроксипропилцеллюлозы; от 60 до 120 мг кроскармеллозы натрия; от 12 до 24 мг стеарата магния; от 42,72 до 85,44 мг гипромеллозы 2910; от 4,8 до 9,6 мг диоксида титана; от 0,48 до 0,96 мг оксида железа. Для этих и других пероральных готовых форм воду удаляют в процессе изготовления ударной дозы пероральной готовой формы.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению содержат 17,54 мас.% соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 53,51 мас.% маннита; 17,54 мас.% микрокристаллической целлюлозы; 2,63 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; 4,39 мас.% кроскармеллозы натрия и 0,88 мас.% стеарата магния в качестве основных наполнителей. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению также содержат следующие другие наполнители: 3,12 мас.% гипромеллозы 2910; 0,35 мас.% диоксида титана; и 0,04 мас.% оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления ударные дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению содержат от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению могут содержать от 306 до 612 мг маннита (включая D-маннит); от 30 до 60 мг натрий крахмал гликолята; от 18 до 36 мг гидроксипропилцеллюлозы; и от 6 до 12 мг стеарата магния, в качестве основных наполнителей; а также от 21,36 до 42,72 мг гипромеллозы 2910; от 2,4 до 4,8 мг диоксида титана; от 0,24 до 0,48 мг оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления ударные дозы пероральной готовой формы согласно данному изобретению содержат от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению могут содержать: от 306 до 612 мг маннита (включая D-маннит); от 30 до 60 мг натрий крахмал гликолята; от 18 до 36 мг гидроксипропилцеллюлозы; и от 6 до 12 мг стеарата магния. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению дополнительно содержат от 21,36 до 42,72 мг гипромеллозы 2910; от 2,4 до 4,8 мг диоксида титана; от 0,24 до 0,48 мг оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению содержат 38,46 мас.% соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 49,04 мас.% маннита; 4,81 мас.% натрий крахмал гликолята (тип А); 2,88 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и 0,96 мас.% стеарата магния, в качестве основных наполнителей. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению также содержат следующие другие наполнители: 3,42 мас.% гипромеллозы 2910; 0,38 мас.% диоксида титана; и 0,04 мас.% оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данно-

му изобретению содержат 240 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 732 мг маннита; 240 мг микрокристаллической целлюлозы; 36 мг гидроксипропилцеллюлозы; 60 мг кроскармеллозы натрия; 12 мг стеарата магния, 42,72 мг гипромеллозы 2910; 4,8 мг диоксида титана; и 0,48 мг оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению содержат 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 1098 мг маннита (наполнитель/разбавитель); 360 мг микрокристаллической целлюлозы (наполнитель/разбавитель); 54 мг гидроксипропилцеллюлозы (связывающее вещество); 90 мг кроскармеллозы натрия (разрыхлитель); и 18 мг стеарата магния (смазывающее вещество) в качестве основных наполнителей. В некоторых таких вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы согласно данному изобретению также содержат следующие другие наполнители: 64,08 мг гипромеллозы 2910 (основа пленочного покрытия); 7,2 мг диоксида титана (пигмент); и 0,72 мг оксида железа (краситель).

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы согласно данному изобретению содержит 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 1464 мг маннита; 480 мг микрокристаллической целлюлозы; 72 мг гидроксипропилцеллюлозы; 120 мг кроскармеллозы натрия; 24 мг стеарата магния, 85,44 мг гипромеллозы 2910; 9,6 мг диоксида титана; и 0,96 мг оксида железа.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы, предложенные согласно данному изобретению, содержат 240 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 306 мг маннита; 30 мг натрий крахмал гликолята; 18 мг гидроксипропилцеллюлозы; 6 мг стеарата магния; 21,36 мг гипромеллозы 2910; 2,4 мг диоксида титана; 0,24 оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы, предложенные согласно данному изобретению, содержат 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 459 мг маннита (наполнитель/разбавитель); 45 мг натрий крахмал гликолята (разрыхлитель); 27 мг гидроксипропилцеллюлозы (связывающее вещество); 9 мг стеарата магния (смазывающее вещество); 32,04 мг гипромеллозы 2910 (основа пленочного покрытия); и 3,6 мг диоксида титана (пигмент); 0,36 оксида железа (краситель); и достаточное количество карнаубского воска (агент улучшения текучести/агент глянцеваания для таблеток).

В некоторых вариантах осуществления пероральные готовые формы ударной дозы, предложенные согласно данному изобретению, содержат 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; 612 мг маннита; 60 мг натрий крахмал гликолята; 36 мг гидроксипропилцеллюлозы; 12 мг стеарата магния; 42,72 мг гипромеллозы 2910; 4,8 мг диоксида титана; 0,48 оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска.

Упаковки доз согласно данному изобретению.

Согласно данному изобретению предложены упаковки доз, содержащие ударные и поддерживающие дозы готовой формы, раскрытые в данном документе. Упаковка доз согласно данному изобретению содержит ударную дозу пероральной готовой формы, отделенную от поддерживающей дозы пероральной готовой формы. В некоторых таких вариантах осуществления упаковка доз применяется для лечения рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы в упаковке доз имеет другой цвет, форму и/или размер, чем поддерживающая доза пероральной готовой формы.

В некоторых вариантах осуществления упаковка доз, предложенная согласно данному изобретению, содержит ударную дозу пероральной готовой формы, содержащую наполнители и от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; и поддерживающую дозу пероральной готовой формы, содержащую наполнители и от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких вариантах осуществления ударные и поддерживающие дозы пероральной готовой формы независимо содержат наполнители, такие как один или большее количество разбавителей, одно или большее количество связующих веществ, один или большее количество разрыхлителей, одно или большее количество смазывающих веществ или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления разбавитель содержит маннит, связующее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу, разрыхлитель содержит натрий крахмал гликолят и смазывающее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления ударные и поддерживающие дозы пероральной готовой формы независимо дополнительно содержат одно или большее количество пленкообразующих веществ/основ пленочного покрытия, один или большее количество пигментов, один или большее количество красителей, один или большее количество агентов улучшения текучести/агентов глянцеваания или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления пленкообразующее вещество/основа пленочного покрытия содержит гипромеллозу 2910, пигмент содержит диоксид титана, краситель содержит оксид железа (III), а агент улучшения текучести/агент глянцеваания содержит карнаубский воск.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы в упаковке доз

согласно данному изобретению содержит от 306 до 612 мг маннита, от 18 до 36 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 30 до 60 мг натрий крахмал гликолята и от 6 до 12 мг стеарата магния.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению дополнительно содержит от 21,36 до 42,72 мг гипромеллозы 2910, от 2,4 до 4,8 мг диоксида титана, от 0,24 до 0,48 мг оксида железа и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению содержит от 102 до 204 мг маннита, от 6 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 10 до 20 мг натрий крахмал гликолята и от 2 до 4 мг стеарата магния.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению дополнительно содержит от 7,12 до 14,24 мг гипромеллозы 2910, от 0,8 до 1,6 мг диоксида титана, от 0,08 до 0,16 мг оксида железа и достаточное количество карнаубского воска.

В некоторых аспектах данного изобретения ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы в упаковке доз содержат по меньшей мере один наполнитель, который улучшает стабильность при сохранении вместимости. В некоторых вариантах осуществления натрий крахмал гликолят в ударной дозе пероральной готовой формы и поддерживающей дозе пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению улучшает стабильность и вместимость количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, в ударной дозе пероральной готовой формы и поддерживающей дозе пероральной готовой формы.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы из упаковки доз содержит около 240 мг, около 320 мг, около 360 мг или около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению содержит около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению содержит около 240 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза пероральной готовой формы в упаковке доз содержит около 80 мг, около 120 мг или около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению содержит около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению содержит около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению содержит около 240 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению представляют собой таблетки.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы в упаковке доз согласно данному изобретению имеют профиль немедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления упаковка доз согласно данному изобретению дополнительно содержит, по меньшей мере, одно из анти-андрогенный ингибитор или ингибитор лиазы СYP17. В некоторых таких вариантах осуществления анти-андроген включает в себя энзалутамид, бикалутамид, энзалутамид или флутамид, а ингибитор лиазы СYP17 включает в себя абиратерон.

Комбинированная терапия.

Способ введения пероральных готовых форм согласно данному изобретению, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и сопутствующего лекарственного средства, может, например, представлять собой

1) введение одновременно одной пероральной готовой формы, полученной приготовлением соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и сопутствующего лекарственного средства;

2) одновременное введение одинаковым путем двух пероральных готовых форм, полученных путем отдельного приготовления соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и сопутствующего лекарственного средства;

3) последовательное и прерывистое введение одинаковым путем двух пероральных готовых форм, полученных путем отдельного приготовления соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли,



и сопутствующего лекарственного средства.

В соответствии с данным изобретением способы и применения, включающие в себя введение пероральных готовых форм согласно данному изобретению, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут дополнительно включать в себя лучевую терапию.

В соответствии с данным изобретением способы и применения, включающие в себя введение пероральных готовых форм согласно данному изобретению, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут дополнительно включать в себя химиотерапию. "Химиотерапия" может относиться к категории лечения с применением агентов/лекарственных, которые разрушительны для опухолевых клеток и определенных тканей. Примеры таких агентов/лекарственных средств включают в себя соединения малые молекулы и биологические лекарственные средства, такие как антитело или полипептид. Лекарственные средства для химиотерапии, которые могут быть использованы с описанными в данном документе способами и применениями, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, алкилирующие агенты, антимиетаболиты, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы митоза, кортикостероиды, агенты дифференциации, ингибиторы протеосом, иммунотерапевтические и гормональные лекарства. Лекарственные средства для химиотерапии могут включать в себя, но не ограничиваются лишь этими, абиратерона ацетат с преднизолоном или без, энзалутамид, доцетаксел, кабазитаксел, митоксантрон, эстрамустин, доксорубицин, этопозид, винбластин и ингибиторы фермента полиаденозиндифосфат-рибоз-полимеразы (PARP).

В соответствии с данным изобретением, пероральные готовые формы согласно данному изобретению, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут вводиться ежедневно вместе с анти-андрогеном. Антиандроген может назначаться и отменяться в течение всего лечения, чтобы получить выгоду от синдрома отмены анти-андрогена. В альтернативном варианте пероральные готовые формы, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут назначаться и отменяться в течение всего цикла лечения, чтобы вызвать синдром отмены анти-андрогена. Чтобы способствовать лечению клинического обострения у субъектов с раком предстательной железы, анти-андроген может быть введен вместе с пероральной готовой формой согласно данному изобретению, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Иллюстративные анти-андрогены включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, флутамид, нилутамид, бикалутамид, энзалутамид, апалутамид, ципротерона ацетат, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, спиронолактон, канренон, дроспиренон, кетоконазол, топилутадимид и флуридутидим (флуоридемид). Такие анти-андрогены обычно вводят в течение первых 2-4 недель лечения. Иллюстративной дозировкой является пероральная готовая форма, содержащая около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и 160 мг энзалутамида.

В некоторых вариантах осуществления пероральная готовая форма согласно данному изобретению, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может вводиться с ингибитором лиазы CYP17. В некоторых вариантах осуществления ингибитор лиазы CYP17 представляет собой абиратерон или его соли, галетерон или его соли, кетоконазол или его соли или севитеронел или его соли. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор лиазы CYP17 включает в себя абиратерон или его соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор лиазы CYP17 и пероральная готовая форма, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть введены с глюкокортикоидом. В некоторых таких вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизон. Иллюстративным режимом введения является ежедневное введение абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном. В некоторых таких вариантах осуществления 1000 мг абиратерона ацетата вводят перорально один раз в сутки в комбинации с 5 мг преднизона, вводимого перорально два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор лиазы CYP17 и пероральная готовая форма, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть введены в отсутствие глюкокортикоида.

В соответствии со способами лечения и применениями согласно данному изобретению, если рак предстательной железы является зависимым от гормона роста, пероральная готовая форма согласно данному изобретению, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может вводиться в комбинации с антагонистом гормона роста (рецептора) или антагонистом пролактина (рецептора) или другими лекарственными средствами, которые могут уменьшать количество гормона роста или IGF-1.

Еще одна польза данного изобретения состоит в том, что пероральная готовая форма согласно данному изобретению, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, может быть введена субъекту в комбинации с одним или большим количеством мер, которые смягчают или помогают избежать побочных эффектов, обычно связанных с антагонистом GnRH, таких как потеря минеральной плотности костей (BMD). Меры включают в себя в изменение образа жизни и фармакологические меры. Такие изменения в образе жизни включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, физические упражнения, воздержание от курения, и воздержание от алкоголя. Такие фармакологические меры включают в себя, но не ограничиваются лишь этими, добавки кальция, добавки витамина D, бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонин, SERM и стронций.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, предложенные в данном документе, не включают в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, в течение 6 часов после введения ингибитора Р-гликопротеина (Р-гр), индуктора СУР3А, или индуктора Р-гр, или любой их комбинации. Р-гр опосредует экспорт лекарств из определенных клеток, таких как клетки, расположенные в тонкой кишке, гематоэнцефалическом барьере, гепатоцитах и проксимальной трубке почки. На Р-гр могут воздействовать индукторы или ингибиторы Р-гр, которые снижают опосредованное Р-гр поглощение или экспорт или усиливают активность Р-гр соответственно. СУР3А представляет собой подсемейство монооксигеназ, которые могут участвовать в метаболизме лекарств. Индукторы Р-гр или СУР3А могут включать в себя карбамазепин, рифампин, зверобой, бозентан, эфавиренц, митотан, модафинил или нафциллин. Ингибиторы Р-GR могут включать в себя амиодарон, азитромицин, каптоприл, карведилол, кларитромицин, конавейпен, циклоспорин, дилтиазем, дронедарон, элиглустат, эритромицин, фелодипин, итраконазол, кетоконазол, лапатиниб, лопинавир/ритонавир, пропафенон, кварцетин, хинидин, резерпин, ранолазин, саквинавир, телупревир, типранавир, тикагрелор, такролимус и верапамил. Обсуждение транспортной системы Р-гр можно найти в J.D. Wesslery, et al. JACC (2013) 61(25): 2495-502. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль, вводят не меньше чем за 6 ч, не меньше чем за 8 ч, не меньше чем за 10 ч или не меньше чем за 12 ч до введения ингибитора Р-гр, индуктора СУР3А, или индуктора Р-гр, или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль, вводят не меньше чем 6 ч, не меньше чем 8 ч, не меньше чем 10 ч или не меньше чем 12 ч после введения ингибитора Р-гр, индуктора СУР3А, или индуктора Р-гр, или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления например, когда начинается лечение, включающее в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не меньше чем за 16 ч, не меньше чем за 20 ч или не менее чем за 24 ч до введения ингибитора Р-гр, индуктора СУР3А, или индуктора Р-гр, или любой их комбинации. В других вариантах осуществления, например, когда начинается лечение, включающее в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не меньше чем 16 ч, не меньше чем 20 ч или не менее чем 24 ч после введения ингибитора Р-гр, индуктора СУР3А, или индуктора Р-гр, или любой их комбинации.

#### Фармакокинетика.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлены для достижения желаемого ФК профиля, например эффективных уровней в плазме для лечения один раз в сутки с помощью низкой дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Фармакокинетические характеристики определяли у здоровых субъектов после однократного или повторяющегося введения дозы (один раз в сутки, пока не будет достигнуто устойчивое фармакокинетическое состояние, по меньшей мере, в течение 5 периодов полужизни). Эффект пищи или приемов пищи определяли после однократного введения дозы, причем фармакокинетику соединения 1 до/во время/после приема пищи сравнивали с введением в голодном состоянии (без приема пищи в течение по меньшей мере 8 ч до введения и в течение 4 ч после введения). После введения соединения 1 собирали образцы крови с заданными интервалами, собирали плазму и определяли концентрацию соединения 1, применяя аналитические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография в тандеме с масс-спектрометрией. Фармакокинетические параметры (такие как  $C_{max}$ , AUC и период полужизни) определяли из данных концентрации в плазме с течением времени для каждого отдельного субъекта, применяя некомпартментные способы анализа, как реализовано в программном обеспечении, таком как Phoenix WinNonlin. Эти параметры могут быть затем обобщены или сравнены с использованием статистических способов.

В некоторых вариантах осуществления форма дозы "высоко-биодоступной готовой формы", содержащая около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, принимаемая перорально перед обедом, может обеспечить концентрацию в плазме крови, по меньшей мере, около 22,68 нг/мл через 1 ч после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления она может обеспечивать концентрацию в плазме крови около 48,6 нг/мл спустя 1 ч после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления она может обеспечивать концентрацию в плазме крови около 84 нг/мл спустя 1 ч после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления готовая форма с высокой биодоступностью может иметь более низкую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, но в то же время может достигать такого же среднего воздействия лекарственного средства у субъектов.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль, могут быть приготовлены для достижения низкой вариабельности фармакокинетических и фармакодинамических эффектов у субъектов. В некоторых вариантах осуществления форма дозировки "готовой формы с низкой вариабельностью", содержащая около 40 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, принимаемая перорально перед обедом, может обеспечивать фармакодинамические эффекты, которые менее подвержены изменению у субъектов, однако может достигать того же среднего воздействия лекарственного средства у субъектов, что и в других вариантах

осуществления, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы-таблетки, содержащая от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и поддерживающая доза пероральной готовой формы-таблетки, содержащая от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, приготовлена таким образом, чтобы обе они имеют высокую биодоступность, не зависят от приема пищи и могут обеспечивать фармакокинетические и фармакодинамические эффекты, которые менее подвержены изменениям у субъектов.

В некоторых вариантах осуществления ударная доза пероральной готовой формы-таблетки, содержащая около 360 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и поддерживающая доза пероральной готовой формы-таблетки, содержащая около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, приготовлены таким образом, чтобы обе они имеют высокую биодоступность, не зависят от приема пищи и могут обеспечивать фармакокинетические и фармакодинамические эффекты, которые менее подвержены изменениям у субъектов.

В некоторых вариантах осуществления пациент может принимать пероральную готовую форму, содержащую соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, до или после приема пищи, что требует минимального влияния потребления пищи на среднее значение AUC в плазме по сравнению с состоянием натощак. В некоторых вариантах осуществления "не зависящий от приема пищи состав" пероральной поддерживающей дозы готовой формы, содержащей около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, принимаемой перорально, может иметь соотношение среднего значения AUC в плазме для введения в состоянии сытости относительно введения в состоянии натощак [среднее  $AUC_{(сытость)}$  в плазме/среднее  $AUC_{(натощак)}$  в плазме], которое составляет от 0,9 до 1,1, например от 0,95 до 1,05, или 1. В некоторых вариантах осуществления среднее  $AUC_{(сытость)}$  в плазме/среднее  $AUC_{(натощак)}$  в плазме составляет от 0,8 до 1,25.

Согласно данному изобретению предложено способ или применение для лечения рака предстательной железы, что включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в сутки в течение 24 недель подряд или больше в течение периода лечения, формы дозировки, содержащей, по меньшей мере, около 80 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, в дозированной готовой форме, которая может производить фармакокинетический (ФК) профиль, в котором площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени ( $AUC_{(0-tau)}$ ) увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза, или в 2 раза, или больше, при измерении с первого по последний день периода лечения. В некоторых таких вариантах осуществления  $AUC_{(0-tau)}$  может увеличиваться по меньшей мере в 1,5 раза, когда проводят измерения с первого по последний день периода лечения. В некоторых таких вариантах осуществления  $AUC_{(0-tau)}$  может увеличиваться по меньшей мере в 2 раза или больше, когда проводят измерения с первого по последний день периода лечения.

Согласно данному изобретению также предложен способ или применение для лечения рака предстательной железы у субъекта, включающий в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в течение первого периода лечения ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; и введение субъекту по меньшей мере один раз в сутки в течение 24 недель подряд или больше в течение второго периода лечения поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $AUC_{(0-tau)}$  плазмы может увеличиваться по меньшей мере в 1,5 раза, или в 2 раза, или больше, когда проводят измерения с первых суток первого периода лечения до последних суток второго периода лечения. В некоторых таких вариантах осуществления поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль, в котором среднее  $AUC_{(0-tau)}$  плазмы может увеличиваться по меньшей мере в 2 раза или больше, когда проводят измерения с первого по последний день периода лечения.

Согласно данному изобретению еще дополнительно предложено способ или применение для уменьшения уровней одного или большего количества половых гормонов у субъекта, имеющего рак предстательной железы, что включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в сутки в течение 24 недель подряд, или больше, в течение периода лечения, пероральной готовой формы (состава), содержащей по меньшей мере около 80 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, в форме дозировки, которая может производить ФК профиль, в котором среднее ( $AUC_{(0-tau)}$ ) в плазме может увеличиваться по меньшей мере в 1,5 раза, или в 2 раза, или больше, при измерении с первого по последний день периода лечения. В некоторых таких вариантах осуществления  $AUC_{(0-tau)}$  может увеличиваться по меньшей мере в 1,5 раза, когда проводят измерения с первого по последний день периода лечения. В некоторых таких вариантах осуществления  $AUC_{(0-tau)}$  может увеличиваться по меньшей мере в 2 раза или больше, когда проводят измерения с первого по последний день периода лечения.

Согласно данному изобретению предложен способ или применение для уменьшения уровней одно-

го или большего количества половых гормонов у субъекта, имеющего рак предстательной железы, включающий в себя

введение субъекту по меньшей мере один день в течение первого периода лечения ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; и

введение субъекту по меньшей мере один раз в сутки в течение 24 недель подряд или больше в течение второго периода лечения поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $AUC_{(0-\tau)}$  плазмы может увеличиваться по меньшей мере в 1,5 раза, или в 2 раза, или больше, когда проводят измерения с первых суток первого периода лечения до последних суток второго периода лечения.

В некоторых таких вариантах осуществления  $AUC_{(0-\tau)}$  может увеличиваться по меньшей мере в 2 раза или больше, когда проводят измерения с первого по последний день периода лечения.

Согласно данному изобретению дополнительно предложен способ или применение для лечения рака предстательной железы, что включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в сутки в течение 24 недель подряд или больше, в течение периода лечения, пероральной готовой формы, содержащей по меньшей мере около 80 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, в форме дозировки, чтобы получить ФК профиль, в котором среднее  $C_{max}$  может увеличиваться по меньшей мере в 2 раза, когда проводят измерения с первого по последний день периода лечения.

Согласно данному изобретению дополнительно предложен способ или применение для лечения рака предстательной железы, что включает в себя

введение субъекту по меньшей мере один день в течение первого периода лечения, пероральной готовой формы, содержащей от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; и

введение субъекту по меньшей мере один раз в сутки в течение 24 недель подряд или больше в течение второго периода лечения поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль, в котором среднее  $C_{max}$  может увеличиваться по меньшей мере в 2 раза, когда проводят измерения с первых суток первого периода лечения до последних суток второго периода лечения.

Согласно данному изобретению также предложено способ или применение для уменьшения уровней одного или большего количества половых гормонов у субъекта, имеющего рак предстательной железы, что включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в сутки в течение 24 недель подряд или больше в течение периода лечения пероральной готовой формы, содержащей по меньшей мере около 80 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, в форме дозировки, чтобы получить ФК профиль, в котором среднее  $C_{max}$  может увеличиваться по меньшей мере в 2 раза, когда проводят измерения с первого по последний день периода лечения.

Согласно данному изобретению дополнительно предложено способ или применение для уменьшения уровней одного или большего количества половых гормонов у субъекта, имеющего рак предстательной железы, что включает в себя

введение субъекту по меньшей мере один день в течение первого периода лечения, ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 240 мг до около 480 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; и

введение субъекту по меньшей мере один раз в сутки в течение 24 недель подряд или больше в течение второго периода лечения поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 160 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, и поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $C_{max}$  может увеличиваться по меньшей мере в 2 раза, когда проводят измерения с первых суток первого периода лечения до последних суток второго периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления некоторые положительные эффекты могут быть результатом введения пероральной готовой формы, содержащей соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, перед приемом пищи. В некоторых вариантах осуществления среднее  $C_{max}$  может быть выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи. Кроме того, среднее  $AUC_{(0-\tau)}$  в плазме может быть выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи спустя по меньшей мере 30 мин.

Некоторые положительные эффекты могут быть результатом лечения рака предстательной железы путем введения пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту, нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах осуществления среднее  $C_{max}$  может быть достигнуто между 1 и 2 ч ( $T_{max}$ ) после начала лечения. Среднее  $T_{1/2}$  плазмы может составлять от 30 до 70 ч, как измерено на 14 сутки после начала лечения. Устойчивое состояние может быть достигнуто в течение 10 суток после начала лечения. Меньше чем 4% соединения 1 может быть выведено из

организма неизменным с мочой субъекта, как измерено на 14 сутки после начала лечения. Могут быть достигнуты и поддерживаться с 14 по 28 сутки после начала лечения уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона.

Дополнительные положительные эффекты, которые могут быть результатом лечения рака предстательной железы путем введения пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту, включают в себя, например, среднее  $AUC_{(0-tau)}$  в плазме, которое может увеличиться в 1,5-2,5 раза (в от 150 до 250%) с 1 по 14 сутки после начала лечения. В некоторых вариантах осуществления среднее  $C_{max}$  может увеличиться в 1,5-2,5 раза (в от 150 до 250%) с 1 по 14 сутки после начала лечения.

Дополнительные положительные эффекты, которые могут быть результатом лечения рака предстательной железы путем введения пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту, включают в себя, например, среднее  $AUC_{(0-tau)}$  в плазме, которое может увеличиться в 1,5-2,5 раза (в от 150 до 250%) с 1 по 14 сутки после начала лечения. В некоторых вариантах осуществления среднее  $C_{max}$  может увеличиться в 1,5-2,5 раза (в от 150 до 250%) с 1 по 14 сутки после начала лечения.

В соответствии с данным раскрытием изобретения, среднее  $T_{1/2}$  в плазме соединения 1 может составлять по меньшей мере 15 ч, по меньшей мере около 30 ч или по меньшей мере около 35 ч, как измерено в конце периода лечения. В некоторых вариантах осуществления среднее  $T_{1/2}$  в плазме соединения 1 может составлять от около 35 до около 45 ч, например от около 37 до около 42 ч, как измерено в конце периода лечения.

После введения поддерживающих доз пероральной готовой формы, содержащих около 80 мг или около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, раз в сутки в течение 25 недель подряд, состав, средняя остаточная концентрация в плазме ( $C_{min}$ ) неизменного соединения 1 может быть в диапазоне между 1,0 и 9,0 нг/мл, в частности между 2,0 и 8,0 нг/мл и более конкретно между 2,5 и 7,5 нг/мл для дозы 80 мг и между 2,0 и 14,0 нг/мл, в частности между 4,0 и 12,0 нг/мл и более конкретно между 4,5 и 11,5 нг/мл для дозы 120 мг.

В некоторых вариантах осуществления  $C_{min}$  может поддерживаться постоянным в течение периода лечения.

Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления абсорбция соединения 1 в плазму может быть уменьшена и отсрочена после единственной дозы, введенной спустя 30 мин с начала стандартного согласно Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров (примерно 800-1000 калорий, 50% из жира) по сравнению с условиями натощак. Медианное  $T_{max}$  может увеличиться в условиях приема пищи. Среднее  $C_{max}$  и среднее  $AUC_{\infty}$  в плазме могут быть уменьшены в условиях сытости по сравнению с условиями натощак, что указывает на клинически значимый эффект еды на пероральную биодоступность соединения 1. Когда соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться раз в сутки за 30 мин до приема стандартизированного завтрака (примерно 600 калорий, 27% из жира), системное воздействие соединения 1 может быть уменьшено в меньшей степени и не наблюдается каких-либо очевидных изменений в скорости абсорбции по сравнению с условиями натощак. В некоторых вариантах осуществления субъекты должны принимать пероральные готовые формы, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, при подъеме утром, натощак, и начинать есть примерно через 30 мин после введения, в случае, когда это возможно.

После введения поддерживающих доз пероральной готовой формы, содержащих около 80 мг или около 120 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли ("готовая форма соединения 1"), раз в сутки в течение 13 недель подряд, содержащих следующие наполнители: 244 или 549 мг маннита, 40 или 90 мг микрокристаллической целлюлозы, 12 или 27 мг гидроксипропилцеллюлозы, 20 или 45 мг кроскармеллозы натрия, 4 или 10 мг стеарата магния, 14,24 или 35,6 мг гипромеллозы 2910, 1,6 или 3,6 мг диоксида титана и 0,16 или 0,36 мг оксида железа, изменение относительно исходного значения (т.е. уровня ПСА в сыворотке субъекта до начала лечения) средней концентрации ПСА в сыворотке через 13 недель подряд (т.е. неделя 13, сутки 1) может быть снижением с 10,6004 до 1,0823 нг/л (т.е. снижением в 10,6 раза (1060%)) для дозы 80 мг и снижением с 6,6275 до 0,5849 нг/л (т.е. снижением в 11,3 раза (1130%)) для дозы 120 мг. Изменение средней сывороточной концентрации ПСА относительно исходного значения может составить для дозы 80 мг уменьшение в от 6,5 до 15,5 раз (от 650 до 1550%), в частности в от 7,5 до 14,5 раз (от 750 до 1450%) и более конкретно в от 8,0 до 12 раз (800 до 1200%), и для дозы 120 мг уменьшение в от 7,5 до 16,5 раз (от 750 до 1650%), в частности в от 8,5 до 15,5 раз (от 850 до 1550%) и более конкретно в от 9,0 до 13 раз (900 до 1300%). Показатели снижения ПСА, достигаемые с помощью соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, могут быть сопоставимы с лейпролида ацетатом и дегареликсом, но готовые формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивают большую простоту применения.

После введения поддерживающих доз пероральной готовой формы, содержащих около 80 мг или около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли ("готовая форма соединения 1"), раз в сутки в течение 16 подряд дней, изменение относительно исходно-

го значения (т.е. уровня сывороточного ЛГ субъекта до начала лечения) средней концентрации сывороточного ЛГ в конце 16 подряд дней, т.е. в конце лечения, может быть уменьшением с 3,90 до 0,23 МЕ/л (т.е. снижением в 13,8 раз (1380%)) для дозы 180 мг и уменьшением с 4,57 до 0,33 МЕ/л (т.е. снижением в 17 раз (1700%)) для дозы 80 мг. Изменение средней сывороточной концентрации ЛГ относительно исходного значения может составить для дозы 80 мг уменьшение в от 10 до 18 раз (от 1000 до 1800%), в частности в от 12 до 16 раз (от 1200 до 1600% и более конкретно в от 12,5 до 15,5 раз (от 1250 до 1550%)), и для дозы 180 мг уменьшение в от 14 до 20 раз (от 1400 до 2000%), в частности в от 15 до 19 раз (от 1500 до 1900%) и более конкретно в от 15,5 до 18,5 раз (от 1550 до 1850%).

После введения поддерживающих доз пероральной готовой формы, содержащих около 80 мг или около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли ("готовая форма соединения 1"), раз в сутки в течение 16 подряд дней, изменение относительно исходного значения (т.е. уровня сывороточного тестостерона субъекта до начала лечения) средней концентрации сывороточного тестостерона в конце 16 подряд дней, может быть уменьшением с 10,40 до 0,4320 нмоль/л (т.е. снижением в 29 раз (2900%)) для дозы 80 мг и уменьшением с 10,40 до 0,4320 нмоль/л (т.е. снижением в 24 раза (2400%)) для дозы 180 мг. Изменение средней сывороточной концентрации тестостерона относительно исходного значения может составить для дозы 80 мг уменьшение в от 25 до 33 раз (от 2500 до 3300%), в частности в от 27 до 31 раз (от 2700 до 3100%) и более конкретно в от 27,5 до 30,5 раз (от 2750 до 3050%), и для дозы 180 мг уменьшение в от 20 до 28 раз (от 2000 до 2800%), в частности в от 22 до 26 раз (от 2200 до 2600%) и более конкретно в от 22,5 до 25,5 раз (от 2250 до 2550%). Показатели уменьшения уровня тестостерона, достигаемые с помощью соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, могут быть сопоставимы с лейпролида ацетатом и дегареликсом, но готовые формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивают большую простоту применения.

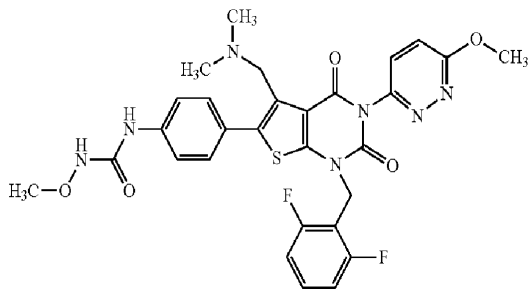
После введения поддерживающих доз пероральной готовой формы, содержащих около 80 мг или около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли ("готовая форма соединения 1"), раз в сутки в течение 16 подряд дней, изменение относительно исходного значения средней концентрации сывороточного ФСГ в конце 16 подряд дней, может быть уменьшением с 6,07 до 0,67 МЕ/л (т.е. снижением в 9,1 раз (910%)) для дозы 80 мг и уменьшением с 3,88 до 0,33 МЕ/л (т.е. снижением в 11,8 раз (1180%)) для дозы 180 мг. Изменение средней сывороточной концентрации ФСГ относительно исходного значения может составить для дозы 80 мг уменьшение в от 5 до 13 раз (от 500 до 1300%), в частности в от 7 до 11 раз (от 700 до 1100%) и более конкретно в от 7,5 до 10,5 раз (от 750 до 1050%), и для дозы 180 мг уменьшение в от 8 до 16 раз (от 800 до 1600%), в частности в от 10 до 14 раз (от 1000 до 1400%) и более конкретно в от 10,5 до 13,5 раз (от 1050 до 1350%).

После введения поддерживающих доз пероральной готовой формы, содержащих около 80 мг или около 180 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли ("готовая форма соединения 1"), раз в сутки в течение 16 подряд дней, изменение относительно исходного значения (т.е. уровня сывороточного ДГТ субъекта до начала лечения) средней концентрации сывороточного ДГТ в конце 16 подряд дней, может быть уменьшением с 1,883 до 1,095 нмоль/л (т.е. снижением в 1,7 раз (170%)) для дозы 80 мг и уменьшением с 1,882 до 0,865 нмоль/л (т.е. снижением в 2,2 раз (220%)) для дозы 180 мг. Изменение средней сывороточной концентрации ДГТ относительно исходного значения может составить для дозы 80 мг уменьшение в от 1,1 до 5 раз (от 110 до 500%), в частности в от 1,1 до 3 раз (от 110 до 300%) и более конкретно в от 1,1 до 2,5 раз (от 110 до 250%), и для дозы 180 мг уменьшение в от 1,1 до 6 раз (от 110 до 600%), в частности в от 1,1 до 4 раз (от 110 до 400%) и более конкретно в от 1,1 до 3,5 раз (от 110 до 350%).

Следующие неограничивающие примеры предоставлены для иллюстрации изобретения.

### Примеры

Пример 1. Получение "соединения 1".



N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-5-((метиламино)метил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину (150 мг, 0,259 ммоль) растворяли в ДМФ (диметилформамиде) (4 мл) и сюда же добавляли йодистый метил (0,010 мл, 0,164 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, объединяли с водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат/метанол=40/1) и перекристаллизовывали из дихлорметана/метанола/диэтилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (17,3 мг, 17%) в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,15 (6H, s), 3,6-3,8 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,18 (3H, s), 5,35 (2H), 6,92 (2H, t, J=8,2 Гц), 7,12 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,2-7,65 (7H, m), 7,69 (1H, s).

Пример 2. Производство таблеток "соединения 1" с пленочным покрытием.

Таблетки с пленочным покрытием получали с использованием соединения, полученного в примере 1 (120 мг), маннита (366 мг), микрокристаллической целлюлозы (120 мг), гидроксипропилцеллюлозы (18 мг), кроскармеллозы натрия (30 мг), стеарата магния (6 мг) и достаточного количества очищенной воды. Воду удалили во время производства. В грануляторе с сушилкой кипящего слоя (LAB-1, Powrex Corporation) соединение, полученное в примере 1, маннит, в частности D-маннит, и микрокристаллическую целлюлозу предварительно нагревали и смешивали, распыляли водный раствор гидроксипропилцеллюлозы, и смесь сушили, чтобы получить гранулированный порошок. К полученному гранулированному порошку добавляли натрий кроскармеллозу и стеарат магния и их смешивали в камере для получения смешанного порошка. Смешанный порошок таблетировали с помощью роторной таблетировочной машины (компактная таблетировочная машина 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) с 6,0 ммφ пресовщиком для получения основы таблеток. Основу таблеток помещали в покрывающую пленкой машину (DRC-200, Powrex Corporation), раствор для пленочного покрытия с композицией гипромеллозы 2910 (21,36 мг), диоксида титана (2,4 мг) и красного оксида железа (0,24 мг) распыляли для получения таблеток с пленочным покрытием. Полученные таблетки с пленочным покрытием помещали в стеклянную бутылку, которую плотно закрывали и хранили при 60°C в течение 2 недель.

Пример 3. Производство таблеток соединения 1 с пленочным покрытием.

Таблетки с пленочным покрытием получали с использованием соединения, полученного в примере 1 (360 мг), маннита (1098 мг), микрокристаллической целлюлозы (360 мг), гидроксипропилцеллюлозы (54 мг), кроскармеллозы натрия (90 мг), стеарата магния (18 мг) и достаточного количества очищенной воды. Воду удалили во время производства. В грануляторе с сушилкой кипящего слоя (LAB-1, Powrex Corporation) соединение, полученное в примере 1, маннит, в частности D-маннит, и микрокристаллическую целлюлозу предварительно нагревали и смешивали, распыляли водный раствор гидроксипропилцеллюлозы, и смесь сушили, чтобы получить гранулированный порошок. К полученному гранулированному порошку добавляли натрий кроскармеллозу и стеарат магния, и их смешивали в камере для получения смешанного порошка. Смешанный порошок таблетировали с помощью роторной таблетировочной машины (компактная таблетировочная машина 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) с 6,0 ммφ пресовщиком для получения основы таблеток. Основу таблеток помещали в покрывающую пленкой машину (DRC-200, Powrex Corporation), раствор для пленочного покрытия с композицией гипромеллозы 2910 (64,08 мг), диоксида титана (7,2 мг) и красного оксида железа (0,72 мг) распыляли для получения таблеток с пленочным покрытием. Полученные таблетки с пленочным покрытием помещали в стеклянную бутылку, которую плотно закрывали и хранили при 60°C в течение 2 недель.

Пример 4. Производство таблеток соединения 1 с пленочным покрытием.

Таблетки с пленочным покрытием получали с использованием соединения, полученного в примере 1 (120 мг), маннита (153 мг), натрий крахмал гликолята (тип А) (15 мг), гидроксипропилцеллюлозы (9 мг), стеарата магния (3 мг) и достаточного количества очищенной воды. Как и раньше, воду удалили во время производства. В грануляторе с сушилкой кипящего слоя (LAB-1, Powrex Corporation) соединение, полученное в примере 1, D-маннит и натрий крахмал гликолят предварительно нагревали и смешивали, распыляли водный раствор гидроксипропилцеллюлозы, и смесь сушили, чтобы получить гранулированный порошок. К полученному гранулированному порошку добавляли стеарат магния, и их смешивали в камере, для получения смешанного порошка. Смешанный порошок таблетировали с помощью роторной таблетировочной машины (компактная таблетировочная машина 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) с 6,0 ммφ пресовщиком для получения основы таблеток. Основу таблеток помещали в покрывающую пленкой машину (DRC-200, Powrex Corporation), распыляли раствор для пленочного покрытия с композицией гипромеллозы 2910 (10,68 мг), диоксида титана (1,2 мг), оксида железа (0,12 мг), и достаточного количества карнаубского воска, для получения таблеток с пленочным покрытием. Полученные таблетки с пленочным покрытием помещали в стеклянную бутылку, которую плотно закрывали и хранили при 60°C в течение 2 недель.

Пример 5. Производство таблеток соединения 1 с пленочным покрытием.

Таблетки с пленочным покрытием получали с использованием соединения, полученного в примере 1 (360 мг), маннита (459 мг), натрий крахмал гликолята (тип А) (45 мг), гидроксипропилцеллюлозы (27 мг), стеарата магния (9 мг) и достаточного количества очищенной воды. Как и раньше, воду удалили во время производства. В грануляторе с сушилкой кипящего слоя (LAB-1, Powrex Corporation) соединение, полученное в примере 1, D-маннит, и натрий крахмал гликолят предварительно нагревали и смешивали, распыляли водный раствор гидроксипропилцеллюлозы, и смесь сушили, чтобы получить гранулированный порошок. К полученному гранулированному порошку добавляли стеарат магния, и их смешивали в

камере, для получения смешанного порошка. Смешанный порошок таблетировали с помощью роторной таблетировочной машины (компактная таблетировочная машина 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) с 6,0 mmφ пресовщиком для получения основы таблеток. Основу таблеток помещали в покрывающую пленкой машину (DRC-200, Powtex Cogroation), распыляли раствор для пленочного покрытия с композицией гипромеллозы 2910 (32,04 мг), диоксида титана (3,6 мг), оксида железа (0,36 мг) и достаточного количества карнаубского воска для получения таблеток с пленочным покрытием. Полученные таблетки с пленочным покрытием помещали в стеклянную бутылку, которую плотно закрывали и хранили при 60°C в течение 2 недель.

Пример 6. Исследование для оценки влияния соединения 1 на фармакокинетику и фармакодинамику у мужчин с метастатическим раком предстательной железы.

Данное исследование состояло из двух частей: часть А, фаза повышения дозы, и часть В, фаза расширения. Будет ли или не будет исследование продолжаться на следующей группе или для части В, определялось путем оценки переносимости при текущей дозе, основываясь на частоте побочных эффектов в течение периода оценивания.

Готовую форму соединения 1 принимали перорально один раз в сутки в течение 28 дней. Готовая форма 120 мг соединения 1 содержала основу таблетки из соединения 1 (120 мг), маннита (366 мг), микрокристаллической целлюлозы (60 мг), гидроксипропилцеллюлозы (18 мг), кроскармеллозы натрия (30 мг) и стеарата магния (6 мг). Основу таблеток покрывали пленочным покрытием, содержащим гипромеллозу 2910 (21,36 мг), диоксид титана (2,4 мг) и красный оксид железа (0,06 мг). Количество наполнителей в основе таблетки и пленочном покрытии корректировали соответствующим образом в зависимости от количества соединения 1 в основе таблетки (например, для 360 мг таблетки количество наполнителя, добавленного в основу таблетки и пленочное покрытие, было в три раза больше, чем количество, добавленное в 120 мг таблетку).

Субъекты в группе 1 получали ударную дозу 320 мг и поддерживающую дозу 80 мг; субъекты в группе 2 получали ударную дозу 320 мг и поддерживающую дозу 120 мг; субъекты в группе 3 получали ударную дозу 320 мг и поддерживающую дозу 160 мг; и субъекты в группе 4 получали ударную дозу 360 мг и поддерживающую дозу 120 мг. Субъекты, которых переводят на лечение агонистами GnRH (например, лейпролид ацетатом) или антагонистами GnRH (например, дегареликсом), проходят 1-недельный период наблюдения после получения их последней дозы готовой формы соединения 1.

Если переносимость была подтверждена в группе 2, то исследование продолжалось одновременно в группе 3 и части В. Однако, если переносимость не была подтверждена в группе 2, вводили дополнительную группу, в которой субъекты получали нагрузочную или ударную дозу 320 мг соединения 1 и поддерживающую дозу 40 мг. Группу 4 использовали после подтверждения переносимости в группе 3.

В части В субъектов рандомизировали в соотношении 1:1 (по 15 пациентов в каждой) либо в группу 80 мг (ударная доза 320 мг соединения 1 и поддерживающая 80 мг, перорально один раз в сутки), либо в группу 120 мг (ударная доза 320 мг соединения 1 и поддерживающая доза 120 мг, перорально один раз в сутки) для оценки безопасности готовой формы соединения 1. В дополнение к оценкам безопасности, также проводили оценивание эффективности в соответствии с графиком исследования, и готовую форму соединения 1 вводили до тех пор, пока каждый субъект не соответствовал критериям прекращения.

Сывороточные концентрации тестостерона и другие фармакодинамические параметры, вовлеченные в путь синтеза тестостерона, такие как ЛГ, ФСГ, ДГТ и СПГГ, измеряли в течение 28 суток периода лечения в части А и вплоть до 96 недель в части В. Способы анализа сывороточного тестостерона, ЛГ и ФСГ - хемилюминесцентный иммуноанализ (CLIA) (нижние пределы количественного определения [НПКО] составляли 0,04 нг/мл, 0,10 и 0,10 мМЕ/мл соответственно), ДГТ - радиоиммуноанализ (RIA) высаливаемого сульфатом аммония (НПКО составлял 0,02 нг/мл), а СПГГ - двухсторонний CLIA (НПКО составлял 2,0 нмоль/л).

Для части А средняя концентрация сывороточного тестостерона для каждого уровня дозы соединения 1 показана на фиг. 1, а отдельные изменения концентрации сывороточного тестостерона для каждого уровня дозы исследуемого лекарственного средства представлены на фиг. 2. Концентрация сывороточного тестостерона быстро снижалась после первой дозы при всех уровнях дозы (поддерживающая доза 80, 120 или 160 мг). Средняя концентрация сывороточного тестостерона падала ниже уровней при терапевтической кастрации (т.е. ниже 50 нг/дл) в течение первых 3 суток введения. Концентрация сывороточного тестостерона достигала уровней как при терапевтической кастрации между днем 2 и днем 14 и после этого поддерживалась вплоть до 3 суток после последней дозы в сутки 28 у всех субъектов.

Для части А средние концентрации ЛГ, ФСГ, ДГТ и СПГГ в сыворотке для каждого уровня дозы исследуемого лекарственного средства графически показаны на фиг. 3-6 соответственно. Концентрации ЛГ, ФСГ и ДГТ в сыворотке быстро уменьшались, подобно концентрации сывороточного тестостерона, при всех уровнях дозы. Не было никаких особых отличий между исходным значением (т.е. уровнями гормона в сыворотке субъекта до начала лечения) и концентрациями СПГГ в сыворотке после введения дозы.

Для части В средняя концентрация сывороточного тестостерона для каждого уровня дозы исследуемого лекарственного средства показана на фиг. 7, а изменения концентрации сывороточного тестостерона



стерона для каждого уровня дозы исследуемого лекарственного средства показаны на фиг. 8А и 8В, и сводные статистические данные концентраций сывороточного тестостерона показаны на фиг. 2. Концентрация сывороточного тестостерона быстро уменьшалась после первой дозы при всех уровнях дозы (поддерживающая доза 80 или 120 мг). Средняя концентрация сывороточного тестостерона была уменьшена ниже уровней при терапевтической кастрации (т.е. ниже 50 нг/дл) в течение первых 4 суток после введения. У всех субъектов концентрация сывороточного тестостерона достигала уровня как при терапевтической кастрации между 2 и 3 сутками. Уровни терапевтической кастрации поддерживались у всех субъектов в течение периода оценивания.

Для части В средние концентрации ЛГ, ФСГ, ДГТ и СПГТ в сыворотке для каждого уровня дозы исследуемого лекарственного средства графически показаны на фиг. 9-12 соответственно. Концентрации ЛГ, ФСГ и ДГТ в сыворотке быстро уменьшались, подобно концентрации сывороточного тестостерона, при всех уровнях дозы. Не было никаких особых отличий между исходными сывороточными концентрациями СПГТ и концентрациями после введения дозы.

Для оценки клинической эффективности соединения 1 при раке предстательной железы измеряли концентрацию ПСА в сыворотке, общепринятого диагностического маркера рака предстательной железы, в течение 28 суток периода лечения в части А и вплоть до 96 недель в части В. Способ оценивания ПСА - хемилюминесцентный иммуоферментный анализ (CLEIA), и НПКО составлял 0,008 нг/мл.

Для части А на 28-е сутки средние и медианные процентные изменения сывороточной концентрации ПСА по сравнению с исходным значением составили -76,37 и -77,50% соответственно в группе 1, -60,10 и -72,30% соответственно в группе 2 и -32,10 и -50,50% соответственно в группе 3. Для части А сводные статистические данные по сывороточному ПСА и изменению ПСА по сравнению с исходным значением представлены в виде таблицы на фиг. 13.

Для части В средние и медианные процентные изменения сывороточной концентрации ПСА по сравнению с исходным значением в сутки 1 неделю 13 (LOCF) составили -89,47 и -97,20% соответственно в группе 80 мг и -93,11 и -95,80% соответственно в группе 120 мг. Для части В сводные статистические данные по сывороточному ПСА и изменению ПСА по сравнению с исходным значением представлены в виде таблицы на фиг. 14.

После продолжающегося введения до суток 1 недели 13 в части В изменение средней концентрации ПСА в сыворотке по сравнению с исходным значением в сутки 1 недели 13 составляет уменьшение в 10,6 раз (1060%) для дозы 80 мг (снижение с 10,6004 до 1,0823 нг/л) и уменьшение в 11,3 раз (1130%) для дозы 180 мг (снижение с 6,6275 до 0,5849 нг/л).

Чтобы предварительно оценить фармакокинетику соединения 1, концентрацию неизмененного соединения 1 в плазме измеряли утвержденным способом ЖХ-МС/МС (НПКО: 0,01 нг/мл) у пациентов с раком предстательной железы, когда исследуемое лекарственное средство вводили повторно.

Для части А готовую форму соединения 1 вводили один раз в сутки в течение 28 дней. Профили концентрации соединения 1 в плазме - время в сутки 1 (ударная доза) и сутки 14 и 28 (поддерживающая доза) - показаны на фиг. 15А-15С, и предварительные фармакокинетические параметры подытожены на фиг. 16.

В сутки 1 ударную дозу 320 мг вводили перорально. Концентрация в плазме неизмененного соединения 1 быстро увеличивалась после введения в когортах разных доз. Медианное время до максимальной концентрации лекарственного средства ( $T_{max}$ ) составляло 1,0 или 1,5 ч. Были небольшие различия в средней  $C_{max}$  или средней  $AUC_{24}$  в плазме между группами. После суток 2 поддерживающую дозу от 80 до 160 мг вводили повторно один раз в сутки. В сутки 14 и 28 концентрация в плазме неизмененного соединения 1 быстро увеличивалась во всех группах после введения. Медианное  $T_{max}$  составило 0,5-2,0 ч. Средние  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$  и медианное  $AUC_{24}$  в плазме в целом, как правило, увеличилось пропорционально дозе. В сутки 28 среднее значение  $T_{1/2}$  в плазме составило 66,5-78,1 ч, и различия между группами были незначительными.

Для части В поддерживающую дозу 80 или 120 мг (начиная с ударной дозы 320 мг в сутки 1 для обоих случаев) вводили повторно один раз в сутки. Средняя остаточная концентрация в плазме неизмененного соединения 1 между недель 2 и недель 25 показана на фиг. 17А и 17В. Средняя остаточная концентрация в плазме неизмененного соединения 1 находилась в диапазоне от 2,60 до 6,09 нг/мл в группе 80 мг (n=3-15) и от 5,72 до 10,7 нг/мл в группе 120 мг (n=3-14) и поддерживалась почти постоянной с течением времени в обеих группах.

Пример 7. Двойное слепое, рандомизированное, с контролем-плацебо исследование для оценки влияния соединения 1 на фармакокинетику и фармакодинамику уменьшения тестостерона у здоровых мужчин.

Цель: оценить ФК, ФД, безопасность и переносимость соединения 1 у здоровых мужчин после однократного приема и приема один раз в сутки в течение 2 и 4 недель.

Основные результаты: ФК дозировали пропорционально в диапазоне 80-360 мг. Эффект приема пищи при дозе 180 мг был аналогичен эффекту, наблюдаемому при дозе 40 мг, демонстрируя, что эффект приема пищи не зависит от дозы. Результаты дисперсионного анализа показали, что коэффициенты  $C_{max}$  и  $AUC_{0-inf}$  взвешенных средних (90% ДИ) для состояния сытости по сравнению с состоянием натощак

составили 48,25 (22,62-102,90) и 52,74 (29,99-92,76) соответственно. Однократная доза 360 мг приводила к уровням кастрации (<50 нг/дл) в течение 24 ч после введения дозы. 360 мг в сутки 1 и 40 мг в сутки с 2 по 14 день приводили к уровню быстрой кастрации и уровню устойчивой кастрации. 320 мг в сутки 1, 160 мг в сутки 2 и 40 мг в сутки с 3 по 28 не поддерживали уровень кастрации. Требовалось вплоть до 21 суток 80 мг один раз в сутки, чтобы достичь уровня кастрации.

Это было рандомизированное, двойное слепое, с контролем-плацебо, с однократной и многократными дозами исследование у здоровых мужчинах для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и эффективности снижения тестостерона для соединения 1, перорального антагониста GnRH. Исследование состояло из 4 частей: часть 1 (стационар) включала в себя однократное введение готовой формы соединения 1 всем 4 дозовым группам плюс плацебо и включала в себя группы сытости/натошак; часть 2 (стационар) включала в себя многократное введение готовой формы соединения 1 в течение 14 суток всем 5 дозовым группам плюс плацебо; и части 3 и 4 (амбулаторно) включали в себя многократное введение один раз в сутки (р/с) готовой формы соединения 1 в течение 28 суток двум дозовым группам (всего 4 уровня дозы) плюс плацебо.

Готовая форма соединения 1 предоставлялась в виде окрашенных в светло-красный, покрытых пленкой таблеток, каждая из которых содержала активное соединение 1. Готовая форма 120 мг соединения 1 содержала основу таблетки из соединения 1 (120 мг), маннита (366 мг), микрокристаллической целлюлозы (60 мг), гидроксипропилцеллюлозы (18 мг), кроскармеллозы натрия (30 мг) и стеарата магния (6 мг). Основу таблеток покрывали пленочным покрытием, содержащим гипромеллозу 2910 (21,36 мг), диоксид титана (2,4 мг) и красный оксид железа (0,06 мг). Количества наполнителей в основе таблетки и пленочном покрытии корректировали соответствующим образом в зависимости от количества соединения 1 в основе таблетки (например, для 360 мг таблетки количество наполнителя, добавленного в основу таблетки и пленочное покрытие, было в три раза больше, чем количество, добавленное в 120 мг таблетку).

В части 1 перорально однократно вводили дозу 80, 120, 180 и 360 мг готовой формы соединения 1. В части 2 в течение 14 суток вводили 80, 180, 40 и 20 мг готовой формы соединения 1. Дозу 40 мг вводили один раз в сутки с однократной ударной дозой 360 мг в сутки 1 из 14 суток лечения. Для доз 20 мг, одну дозу 20 мг вводили с ударными дозами 320 мг в сутки 1, 240 мг в сутки 2 и 160 мг в сутки 3, а другую дозу 20 мг вводили с ударными дозами 320 мг в 1 сутки и 160 мг в 2 сутки. В частях 3 и 4 исследования в течение 28 суток один раз в сутки вводили 40 или 160 мг и 60 или 80 мг готовой формы соединения 1. Дозу 40 мг вводили с ударными дозами 320 и 160 мг в 1- и 2-й сутки лечения соответственно.

Часть 1 включала в себя однократное пероральное введение дозы; часть 2 включала в себя 14 суток ежедневного лечения; и части 3 и 4 включали в себя 28 суток ежедневного лечения.

Образцы крови (примерно 4 мл) и мочи собирали для определения концентраций соединения 1 в плазме (части 1-4) и в моче (части 1 и 2). Образцы анализировали с использованием утвержденных способов жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ/МС/МС). НПКО составлял 0,0100 нг/мл в плазме и 0,500 нг/мл для мочи.

Основные фармакодинамические переменные включали в себя сывороточные концентрации ЛГ и тестостерона, измеренные через равные промежутки времени после введения одной и нескольких доз готовой формы соединения 1 в частях 1-4. ФСГ, ДГТ и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1; только части 3 и 4) измеряли в подгруппе образцов. Уровень сывороточного тестостерона анализировали с использованием обычного иммуноанализа для скрининга (НПКО=0,4 нмоль/л). Утвержденный способ ЖХ/МС/МС с НПКО 0,173 нмоль/л и ВПКО (верхний предел) 10,425 нмоль/л использовали для всех последующих измерений исходных значений (т.е. уровней гормонов в сыворотке субъекта до начала лечения) и значений после введения дозы.

Отдельные данные по концентрации с течением времени соединения 1 в плазме и моче, полученные в частях 1 и 2, анализировали с использованием некоммерческих способов (WinNonlin Enterprise версия 5.2), чтобы охарактеризовать фармакокинетику одно- и многократных доз готовой формы соединения 1 и оценить влияние пищи на фармакокинетику готовой формы соединения 1. Отдельные концентрации в плазме и/или моче, и ФК параметры однократной и многократных доз готовой формы соединения 1 были перечислены и статистически обобщены по частям исследования, дням исследования, и уровням дозы. Пропорциональность дозе ФК параметров готовой формы соединения 1 после однократного и многократного введения сначала исследовалась графически путем построения отдельных нормированных по дозе параметров воздействия: наблюдаемое среднее значение  $C_{max}/D$  с поправкой на дозу, среднее значение  $AUC_{0-t_{1/2}}/D$  в плазме с поправкой на дозу и среднее значение  $AUC_{0-\infty}/D$  в плазме с поправкой на дозу или среднее значение  $AUC_{0-t_{1/2}}/D$  в плазме с поправкой на дозу на всем интервале введения в зависимость от дозы. Затем была проведена формальное оценивание с использованием как способов дисперсионного анализа (ANOVA), так и мощных подходов моделирования. В части 1 (группа 3) был выполнен дисперсионный анализ с ln-трансформированными ФК параметрами [среднее  $AUC_{0-t_{1/2}}$  в плазме, среднее  $AUC_{0-\infty}$  в плазме и среднее  $C_{max}$ ] соединения 1, чтобы оценить эффект приема пищи на пероральную биодоступность соединения 1. В части 2 достижение устойчивого состояния определяли на основе визуального изучения средней наблюдаемой концентрации в плазме перед введением дозы при

многократном введении дозы ( $C_{\text{trough}}$ ) в зависимости от временных профилей на каждом уровне дозы. Не был запланирован анализ данных из частей 3 и 4 с использованием бескамерной модели, учитывая ограниченное количество образцов после введения дозы, отобранных у каждого субъекта в сутки 1 и 28.

Фармакодинамические измерения включали в себя сывороточные концентрации тестостерона, ДГТ, ЛГ и ФСГ. В части 2 в таблицу были сведены данные о количестве и проценте субъектов со средними уровнями сывороточного тестостерона меньше чем 0,69 нмоль/л, встречающиеся в течение второй недели введения. В частях 3 и 4 в таблицу были сведены данные о количестве и проценте субъектов с уровнями сывороточного тестостерона, которые постоянно были ниже 0,69 нмоль/л с 14 по 28 сутки.

В части 1 фармакокинетику однократной дозы соединения 1 оценивали у здоровых мужчин для 4 уровней дозы (80, 120, 180 и 360 мг) в условиях натощак и для 1 уровня дозы (180 мг) через 30 мин после приема стандартного, рекомендуемого FDA, с высоким содержанием жиров, высококалорийного завтрака (в условиях сытости). Профили средней концентрации соединения 1 в плазме в зависимости от времени представлены на фиг. 18A, 18B и 19. Сводка релевантных ФК параметров в плазме и моче приведена на фиг. 20.

В части 2 фармакокинетику многократного введения дозы соединения 1 оценивали у здоровых мужчин для 4 схем введения доз (20, 40, 80 и 180 мг), выполняемого раз в сутки в течение 14 дней; из этих доз три включали в себя ударную дозу, вводимую в течение первых 1, 2 или 3 дней. Профили средней концентрации соединения 1 в плазме в зависимости от времени в сутки 1 и 14 представлены в виде графика на фиг. 21A и 21B. Сводные статистические данные по всем релевантным ФК параметрам в плазме и моче, полученные в сутки 1 и 14, представлены на фиг. 22 и 23 соответственно.

В сутки 1 и 14 соединение 1 вводили здоровым взрослым мужчинам за 30 мин до приема стандартизированного завтрака, которое легко абсорбировалось в плазму. Наблюдаемые пиковые концентрации обычно возникали в течение 1-2 ч после введения дозы. При сравнении профилей абсорбции однократной 180 мг дозы в состоянии натощак (часть 1) или за 30 мин до стандартизированного приема пищи (часть 2, сутки 1), было отмечено, что среднее значение  $AUC_{0-24}$  в плазме уменьшилось в меньшей степени (примерно на 28%), в то время как не наблюдали каких-либо изменений в скорости абсорбции (средние  $C_{\text{max}}$  и  $T_{\text{max}}$ ) соединения 1.

Соединение 1 легко абсорбировалось в плазму после однократного и многократного перорального введения. Фаза абсорбции была несколько изменчивой, с отдельными в первый раз значениями  $T_{\text{max}}$  в диапазоне от 0,5 до 12 ч после введения дозы (в среднем примерно 2 ч) для всех исследованных доз. Одновременное введение с пищей уменьшало среднее  $C_{\text{max}}$  и среднее  $AUC_{0-\infty}$  в плазме примерно на 50% и задерживало абсорбцию (медианное  $T_{\text{max}}$  5 ч) по сравнению с условиями натощак. При введении дозы за 30 мин до стандартизированного приема пищи скорость абсорбции не изменялась, в то время как системное воздействие соединения 1 (среднее значение  $AUC$  в плазме) уменьшалось в среднем примерно на 28%.

Абсорбция соединения 1 в плазму уменьшалась и задерживалась после единственной 180 мг дозы, вводимой спустя 30 мин с начала стандартного согласно FDA США, с высоким содержанием жиров, высококалорийного завтрака (примерно 800-1000 калорий, 50% из жира) по сравнению с условиями натощак. Медианное  $T_{\text{max}}$  увеличилось с 1,75 до 5,00 ч в условиях сытости. Соотношения среднего  $C_{\text{max}}$  и среднего  $AUC_{\infty}$  в плазме (и соответствующий 90% ДИ) взвешенных средних для состояния сытости по сравнению с состоянием натощак составляли 48,25% (22,62, 102,90%) и 52,74% (29,99, 92,76%) соответственно, что указывает на клинически значимое влияние приема пищи на пероральную биодоступность соединения 1. В 14-дневной части 2 с многократным введением дозы в стационаре, готовую форму соединения 1 вводили один раз в сутки за 30 мин до приема стандартного завтрака (примерно 600 калорий, 27% из жира). В данных условиях системное воздействие соединения 1 было уменьшено в меньшей степени (в среднем примерно на 28%), и по сравнению с условиями натощак не наблюдали каких-либо очевидных изменений в скорости абсорбции. Следовательно, в 28-дневных частях 3 и 4 с многократным введением дозы амбулаторно, субъектов инструктировали принимать готовую форму соединения 1 после пробуждения утром, натощак, и начать есть примерно через 30 мин после введения дозы, когда это возможно.

В целом, как правило, примерные зависимые от дозы увеличения среднего  $C_{\text{max}}$  и среднего  $AUC_{0-\infty}$  в плазме наблюдали после однократного приема доз от 80 до 360 мг. В устойчивом состоянии, среднее  $AUC_{0-\tau}$  в плазме увеличивалось пропорционально дозе после многократного введения дозы соединения 1 в диапазоне доз от 20 до 180 мг один раз в сутки, тогда как среднее  $C_{\text{max}}$  увеличивалось чуть больше чем пропорционально дозе. Было отмечено, что между системными воздействиями соединения 1 во всех частях исследования наблюдалась межиндивидуальная изменчивость от средней до большой.

После достижения среднего значения  $C_{\text{max}}$  концентрации соединения 1 в плазме снижались мультиэкспоненциальным образом со средним  $T_{1/2}$  в плазме в диапазоне от 19,1 до 21,7 ч после однократного приема, и от 35,8 (180 мг раз в сутки) до 64,5 ч (20 мг раз в сутки) после повторяемого введения дозы. Устойчивого состояния достигали в течение 11-14 суток с начала введения дозы один раз в сутки. Наблюдаемый индекс накопления, основанный на среднем значении  $AUC_{0-\tau}$  в плазме, составлял 1,92 и

2,16 для схем введения доз 80 и 180 мг раз в сутки соответственно.

Меньше чем 4% соединения 1 неизменным выводилось с мочой из организма, после однократного и повторяющегося введения дозы. Средний почечный клиренс соединения 1 представлял небольшую часть его полного клиренса, что указывает на то, что почечная экскреция играет незначительную роль в выведении соединения 1.

Было отмечено, что клинически значимое уменьшение среднего уровня сывороточного тестостерона происходило через 4-6 ч после однократного введения доз 80, 120, 180 и 360 мг соединения 1, и оно сохранялось в течение 36 ч после введения дозы. Профили средней концентрации сывороточного ЛГ были сходны с тестостероном для данных 4 доз. Данные о средней концентрации сывороточного ЛГ в зависимости от времени (МЕ/л) для периода лечения (часть 1) представлены на фиг. 24. Среднее снижение уровня сывороточного тестостерона после однократного введения дозы соединения 1 (часть 1) графически показано на фиг. 25. Данные о средней сывороточной концентрации тестостерона в зависимости от времени (нмоль/л) для периода лечения (часть 1) представлены на фиг. 26.

Данные о средней концентрации сывороточного ФСГ в зависимости от времени (МЕ/л) для периода лечения (часть 1) представлены на фиг. 27. Профиль средней сывороточной концентрации ФСГ был похожим в соответствующих дозовых группах в соответствующие моменты времени для групп 80, 120, 180 и 360 мг. Средние сывороточные концентрации ФСГ стали уменьшаться через 2 ч после введения дозы до низких к 48 ч.

Данные о средней сывороточной концентрации ДГТ в зависимости от времени (нмоль/л) для периода лечения (часть 1) представлены на фиг. 28. Профиль средней сывороточной концентрации ДГТ был похожим в соответствующих дозовых группах в соответствующие моменты времени для групп 80, 120, 180 и 360 мг. Средние сывороточные концентрации ДГТ стали снижаться через 2 ч после введения дозы. Снижение уровня ДГТ было более выраженным в дозовых группах 180 и 360 мг, причем незначительные и дополнительно варьирующие уменьшения происходили после 12 ч.

После 14 суток введения один раз в сутки, средние значения сывороточного ЛГ и тестостерона и профили концентрации были похожими для дозовых групп 80, 180 и 40 мг соединения 1. Концентрации уменьшались в период с 2 до 6 ч после введения дозы в течение 14-х суток. Либо схемы введения ударных доз в течение 1-3 дней, либо дозы 180 мг раз в сутки приводили к быстрому снижению сывороточной концентрации тестостерона в течение первых 48 ч после начала введения доз. Тем не менее поддерживающая доза раз в сутки была основной определяющей устойчивого уменьшения уровня сывороточного тестостерона. Порог полной кастрации (определенный для данного исследования как средние уровни сывороточного тестостерона  $<0,69$  нмоль/л) был достигнут при многократном введении дозы в течение 14 суток для доз 40, 80 и 180 мг; однако 20 мг раз в сутки было недостаточно для поддержания адекватного уменьшения уровней концентрации ЛГ и сывороточного тестостерона в течение второй недели.

При увеличении дозы соединения 1 не наблюдали увеличения частоты побочных эффектов (ПЭ). Наиболее распространенными возникающими при лечении побочными эффектами (ТЕАЕ), наблюдаемыми во всех дозовых группах, были брадикардия, приливы жара и головная боль. Самым распространенным ТЕАЕ, связанным с лекарственными средствами, был прилив жара. Не было случаев смерти, серьезных побочных эффектов (SAE) или тяжелых ПЭ после лечения однократной дозой или лечения многократными дозами соединения 1 в течение 14 или 28 дней.

Результаты проверки безопасности показали, что однократные и многократные дозы введенной готовой формы соединения 1 были безопасны и хорошо переносились.

Соединение 1 легко абсорбировалось в плазму после однократного и многократного перорального введения. После достижения среднего значения  $C_{max}$ , обычно случающегося в течение 1-2 ч после повторного введения дозы, концентрации соединения 1 в плазме снижались мультиэкспоненциальным образом со средним временем диспозиции. Среднее  $T_{1/2}$  в плазме составляло примерно от 36 до 65 ч для диапазона доз от 20 до 180 мг при введении раз в сутки. Была очевидной вариабельность среди индивидов от умеренной до большой при системном воздействии соединения 1 во всех частях исследования.

В устойчивом состоянии среднее  $AUC_{0-tau}$  в плазме увеличивалось пропорционально дозе после многократного введения дозы соединения 1 в диапазоне доз от 20 до 180 мг один раз в сутки, тогда как среднее  $C_{max}$  увеличивалось чуть больше чем пропорционально дозе. Условия устойчивого состояния достигались в течение 10-14 дней, и системное воздействие соединения 1 увеличилось примерно в 2 раза (200%) после введения дозы раз в сутки.

Одновременное введение с пищей уменьшало системное воздействие соединения 1 (среднее  $C_{max}$  и среднее  $AUC_{0-\infty}$  в плазме) примерно на 50% и задерживало абсорбцию по сравнению с условиями натощак.

Эффективная терапевтическая кастрация была постепенно достигнута при поддерживающих дозах 80, 160 и 180 мг раз в сутки. Только ударные дозы 180 мг или больше приводили к уровням сывороточного тестостерона ниже предела терапевтической кастрации в 1,73 нмоль/л в течение 24-48 ч. В то время как большая вариабельность фармакодинамического ответа была очевидной для разных групп, более высокие дозы соединения 1 вызывали более сильное уменьшение уровня сывороточного тестостерона. Рекомендованный безопасный и эффективный режим введения, основанный на данном исследовании,

составляет  $\geq 80$  мг соединения 1 один раз в сутки для устойчивой кастрации в течение периода лечения.

В соответствии с механизмом действия антагонистов GnRH, соединение 1 вызывало немедленное и эффективное уменьшение уровней гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) и сывороточного тестостерона в результате конкурентного связывания с рецепторами GnRH гипофиза.

Данные о средней концентрации сывороточного ЛГ (МЕ/л) в зависимости от времени для периода лечения (часть 2) представлены на фиг. 29. Среднее снижения уровня сывороточного тестостерона после многократного перорального введения дозы соединения 1 (часть 2) графически показано на фиг. 30. Данные о средней сывороточной концентрации тестостерона (нмоль/л) в зависимости от времени для периода лечения (часть 2) представлены на фиг. 31А и 31В.

Данные о средней концентрации сывороточного ФСГ в зависимости от времени (МЕ/л) для периода лечения (часть 2) представлены на фиг. 32. Профили средней сывороточной концентрации ФСГ были похожими в соответствующих дозовых группах в соответствующие моменты времени для групп 80, 180, 40 и 20 мг, в которых они уменьшались после дозы спустя 24 ч и до суток 14 (конец введения).

Данные о средней сывороточной концентрации ДГТ (нмоль/л) в зависимости от времени для периода лечения (часть 2) представлены на фиг. 33. Профили средней концентрации ДГТ в сыворотке в целом соответствовали таковым сывороточного тестостерона.

После введения 80 и 180 мг готовой формы соединения 1 в течение 16 суток в части 2, изменение по сравнению с исходным значением средней сывороточной концентрации ЛГ в конце 16 суток лечения являлось уменьшением в 13,8 раз (1380%) для дозы 80 мг (снижение с 4,57 до 0,33 МЕ/л) и уменьшением в 17 раз (1700%) для дозы 180 мг (снижение с 3,90 до 0,23 МЕ/л).

После введения в течение 16 суток в части 2, изменение по сравнению с исходным значением средней сывороточной концентрации тестостерона в конце 16 суток лечения являлось уменьшением в 29 раз (2900%) для дозы 80 мг (снижение с 10,40 до 0,3565 нмоль/л) и уменьшением в 24 раз (2400%) для дозы 180 мг (снижение с 10,40 до 0,4320 нмоль/л).

После введения в течение 16 суток в части 2, изменение по сравнению с исходным значением средней сывороточной концентрации ФСГ в конце 16 суток лечения являлось уменьшением в 9,1 раз (910%) для дозы 80 мг (снижение с 6,07 до 0,67 МЕ/л) и уменьшением в 11,8 раз (1180%) для дозы 180 мг (снижение с 3,88 до 0,33 МЕ/л).

После введения в течение 16 суток в части 2, изменение по сравнению с исходным значением средней сывороточной концентрации дигидротестостерона в конце 16 суток лечения являлось уменьшением в 1,7 раза (170%) для дозы 80 мг (снижение с 1,883 до 1,095 нмоль/л) и уменьшением в 2,2 раз (220%) для дозы 180 мг (снижение с 1,882 до 0,865 нмоль/л).

У здоровых пожилых мужчин в частях 3 и 4 исследования эффективная терапевтическая кастрация постепенно достигалась в течение 14 и 28 суток введения раз в сутки доз от 40 до 180 мг (14 дней) и от 80 до 160 мг (28 дней). Использование ударной дозы вплоть до 3 суток (или суточных доз 160 мг или выше) приводило к уменьшению сывороточного тестостерона ниже уровней при кастрации (50 нг/дл или 1,73 нмоль/л) в течение 24-48 ч.

Данные о средней концентрации сывороточного ЛГ (МЕ/л) в зависимости от времени для периода лечения (часть 3) представлены на фиг. 34 и для периода лечения (часть 4) на фиг. 39. Среднее снижения уровня сывороточного тестостерона со временем после многократного перорального введения дозы соединения 1 (часть 3) показано на фиг. 35, и введения дозы соединения 1 (часть 4) показано на фиг. 40. Данные о средней концентрации сывороточного тестостерона (нмоль/л) в зависимости от времени для периода лечения (часть 3) представлены на фиг. 36 и для периода лечения (часть 4) на фиг. 41.

Данные о средней концентрации сывороточного ФСГ (МЕ/л) в зависимости от времени для периода лечения (часть 3) представлены на фиг. 37 и для периода лечения (часть 4) представлены на фиг. 42.

Данные о средней концентрации дигидросывороточного тестостерона (нмоль/л) в зависимости от времени для периода лечения (часть 3) представлены на фиг. 38 и для периода лечения (часть 4) представлены на фиг. 43.

При введении в течение 28 дней и 160 мг (часть 3), и 80 мг (часть 4) были эффективны для достижения терапевтической ( $< 1,73$  нмоль/л) и полной ( $< 0,69$  нмоль/л) кастрации в течение третьей и четвертой недель повторяющегося введения. Однако доза 40 мг раз в сутки оказалась неэффективной в поддержании кастрации между 14 и 28 сутками. Результаты для 60 мг раз в сутки были средними по сравнению с 40 и 80 мг, и предполагают, что вероятная минимальная, полностью эффективная поддерживающая доза для терапевтической кастрации будет 80 мг раз в сутки или выше.

В соответствии с наблюдаемым дозозависимым уменьшением сывороточного тестостерона для диапазона исследуемых доз от 20 до 180 мг раз в сутки, величина ответа в виде снижения уровня сывороточного тестостерона коррелировала с индивидуальными остаточными концентрациями соединения 1 в плазме; чем выше системное воздействие соединения 1, тем большее число субъектов достигало и сохраняло терапевтическую кастрацию в течение всего периода лечения. Медианные остаточные концентрации соединения 1, большие чем 4 нг/мл, которые обуславливались поддерживающими дозами 80 мг или больше, снижали тестостерон в сыворотке ниже уровней при терапевтической кастрации, составляющие 1,73 нмоль/л, у всех субъектов, у большинства из которых уровень сывороточного тестостерона

уменьшался ниже порогового значения полной кастрации в 0,69 нмоль/л, после 28 суток лечения готовой формой соединения 1.

Уменьшение уровня сывороточного тестостерона после лечения (часть 2) соединением 1 у здоровых мужчин в течение 14 суток показано на фиг. 44А-44D. Корреляция между уменьшением уровня сывороточного тестостерона и стабильным воздействием соединения 1 у здоровых мужчин (часть 2) показана на фиг. 45 и у здоровых мужчин (части 3 и 4) показана на фиг. 48. Уменьшение уровня сывороточного тестостерона со временем после лечения (части 3 и 4) соединением 1 у здоровых мужчин в течение 28 суток показано на фиг. 46А-46D. Процент субъектов, достигших уровня сывороточного тестостерона ниже уровней кастрации после 28 суток лечения (части 3 и 4) с помощью соединения 1, показан на фиг. 47А и 47В.

Соединение 1 хорошо переносилось, без каких-либо побочных эффектов с симптоматическим характером, если только они не были напрямую связаны с эффектами острой терапевтической кастрации. Наблюдали повышение уровня трансаминаз от легкого до умеренного без симптомов или изменений общего билирубина. Изменения в интервалах QT/QTc соответствовали тем, которые описаны в литературе для других агентов терапевтической кастрации.

Пример 8. Исследование для оценки влияния соединения 1 на снижение уровня тестостерона и ПСА-ответ у мужчин с поздними стадиями развития рака предстательной железы.

В данном исследовании пациенты с поздними стадиями развития рака предстательной железы, которые нуждаются в анти-андрогенной терапии первой линии (ААТ), получали или 80 или 120 мг раз в сутки пероральной готовой формы соединения 1 (с ударной дозой 320 мг в сутки 1) или 22,5 мг лейпролида ацетата подкожно. Готовая форма 120 мг соединения 1 содержала основу таблетки из соединения 1 (120 мг), маннита (366 мг), микрокристаллической целлюлозы (60 мг), гидроксипропилцеллюлозы (18 мг), кроскармеллозы натрия (30 мг) и стеарата магния (6 мг). Основу таблеток покрывали пленочным покрытием, содержащим гипромеллозу 2910 (21,36 мг), диоксид титана (2,4 мг) и красный оксид железа (0,06 мг). Количество наполнителей в основе таблетки и пленочном покрытии корректировали соответствующим образом в зависимости от количества соединения 1 в основе таблетки (например, для 360 мг таблетки количество наполнителя, добавленного в основу таблетки и пленочное покрытие, было в три раза больше, чем количество, добавленное в 120 мг таблетку).

Готовую форму соединения 1 или обычный лейпролида ацетат вводили в течение вплоть до 48 недель. Для лечения соединением 1 посещения согласно исследованию происходили в исходной точке (неделя 1), 1-е сутки недель 2, 3 и 5, а затем каждые 4 недели до недели 49 (конец 48-недельного периода основного исследования). Все пациенты, которые завершили  $\geq 12$  недель терапии соединением 1, получали перерыв в 12 недель с оценками в 4-ю (конец лечения, КЛ), 8-ю (посещения для наблюдения) и 12-ую (конец исследования, КИ) недели. Для пациентов, получавших лейпролида ацетат (лейпрорелин), посещения с лечением происходили в исходной точке (сутки 1, неделя 1), 1-е сутки недель 2, 3 и 5, а затем каждые 4 недели до 25 недели и затем с 12-недельными интервалами (неделя 37 и 49). Пациенты на лейпрорелине получали свою последнюю инъекцию в 1-е сутки 37 недели, а 1-е сутки 49 недели считали окончанием воздействия лейпрорелина. Пациенты получали лейпрорелин при посещениях в 16-ю (КЛ), 20-ю (посещения для наблюдения) и 24-ю (КИ) недели после последней инъекции лейпрорелина.

Подходящие мужчины были в возрасте  $\geq 18$  лет с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарцинома предстательной железы, и были кандидатами на ААТ для лечения гормоночувствительного рака предстательной железы с одним из следующих клинических состояний заболевания: локальные поздние стадии развития заболевание, не подходящее для первичной хирургической или лучевой терапии; наличие доказательства биохимического или клинического рецидива ПСА после первичной хирургии или лучевой терапии с целью лечения; или недавно диагностированное метастатическое заболевание, которое было бессимптомным и без вовлечения внутренних органов. Дополнительные критерии включения при скрининге включали в себя уровень сывороточного тестостерона здоровых яичек  $>150$  нг/дл (5,2 нмоль/л); концентрацию ПСА в сыворотке  $>2$  нг/мл (или, если применимо,  $>0,2$  нг/мл после радикальной простатэктомии или  $>2$  нг/мл выше надира после лучевой терапии); индекс массы тела  $\geq 18,0$  при скрининге и/или в исходной точке (т.е. ИМТ субъекта до начала лечения); и общее состояние 0 или 1 согласно Восточной объединенной группе онкологов (ECOG). Пациенты с поздними стадиями, локального M0N1 или M1 заболевания с клинически значимыми симптомами или поражением внутренних органов, которые нуждались в немедленной GnRH-терапии, химиотерапии или лучевой терапии, не имели права участвовать в исследовании.

Время и интенсивность снижения уровня сывороточного тестостерона, наблюдаемые у пациентов в данном исследовании, получавших готовую форму соединения 1, были аналогичны тем, которые наблюдались в исследовании у здоровых пожилых мужчин в примере 7. Уровни сывороточного тестостерона измеряли при каждом посещении. В среднем у пациентов, получавших готовую форму соединения 1, уровень сывороточного тестостерона падал ниже порогового значения терапевтической кастрации, составляющего 50 нг/дл (1,73 нмоль/л), к визиту в сутки 4 (конец 3-х суток) и ниже порогового значения полной кастрации, составляющего 20 нг/дл (0,69 нмоль/л) к посещению в сутки 1 недели 5. Напротив, у

пациентов, получающих лейпролида ацетат, уровни сывороточного тестостерона повышались в течение первых 1-2 недель терапии, а затем снижались до уровней при кастрации к дню 1 недели 5. В группах соединения 1 медианное значение сывороточного тестостерона было уменьшено до значения ниже порогового значения полной кастрации (<20 нг/дл) в течение 5-49 недель. Наиболее частым побочным эффектом был прилив жара у 31 (55%), 35 (65%) и 15 (63%) пациентов в группах 80 мг соединения 1, 120 мг соединения 1, лейпрорелина соответственно.

Качество жизни (КЖ) оценивали на протяжении всего исследования и периода наблюдения. Заполнялись во время скрининга в сутки 1 недель 5, 13, 25, 37 и 49, и, если применимо, во время последующих посещений анкета из 25 пунктов по раку простаты Опросника по качеству жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-PR25), Опросник мужчин в возрасте (AMS), и основной из 30 пунктов Опросник по качеству жизни EORTC (EORTC QLQ-C30).

Уровни ПСА измеряли при каждом посещении. В среднем у пациентов, получающих готовую форму соединения 1, уровни ПСА уменьшались до меньше чем 0,4 нг/мл к посещению в сутки 1 недели 13 и до меньше чем 0,2 нг/мл к посещению в сутки 1 недели 21. После начала лечения ответ ПСА был более быстрым у пациентов, получавших соединение 1, по сравнению с лейпрорелином (фиг. 52). Пациенты, получавшие соединение 1, также достигли надира ПСА быстрее, чем пациенты, получавшие лейпролида ацетат (табл. 1). 83% пациентов, получавших соединение 1, имели  $\geq 50\%$  уменьшение сывороточного ПСА после 4 недель лечения по сравнению с только 20% пациентов, получавших лейпролид. 8%, получавших соединение 1, имели  $\geq 90\%$  уменьшение сывороточного ПСА после 4 недель лечения по сравнению с 0% пациентов, получавших лейпролид.

Таблица 1

Медианное время от первой дозы до надира ПСА

	Соединение 1 80 мг раз в сутки (N = 56)	Соединение 1 120 мг раз в сутки (N = 54)	Лейпролид P12H (N = 24)
Медианное время от первой дозы до	16,1 (1,60 – 24,70)	12,3 (2,00 – 24,60)	20,5 (8,00 – 24,60)
надира ПСА в неделях (диапазон)			

Уровни ФСГ также измеряли при каждом посещении. Соединение 1 вызывало большее уменьшение ФСГ по сравнению с лейпрорелином (лейпролида ацетатом). Это было видно как при 80 мг, так и 120 мг дозах соединения 1 (табл. 2). Медианное значение ФСГ составило примерно 4,2 мМЕ/мл с лейпролидом (агонистом) после 48 недель лечения. Хотя ФСГ действительно падал с лейпролидом, это не являлось устойчивым уменьшением. Однако с соединением 1 (антагонистом) среднее ФСГ составляло 1,62 мМЕ/мл после 48 недель лечения, и это было гораздо более стабильно в течение 48 недель. ФСГ падал с >10 мМЕ/мл в исходной точке до значения в диапазоне 0,6-1,6 мМЕ/мл для соединения 1, 120 мг дозы, в течение 48-недельного курса.

Таблица 2

Уровни ФСГ (МЕ/л) с течением времени  
Соединение 1

	80 мг раз в сутки (N=56) n (%)	120 мг раз в сутки (N=54) n (%)	Всего (N=110) n (%)	Лейпрорелин P12H (N=24) n (%)
Исходное значение (b) n	56	54	110	24
Среднее (CO)	14,729 (14,3473)	15,830 (12,8724)	15,269 (13,5920)	19,688 (19,1894)
Медианное	9,550	11,050	9,850	14,500
Мин., Макс.	2,80, 77,60	2,80, 68,60	2,80, 77,60	2,00, 79,40
Неделя 2, Сутки 1 n	52	52	104	22
Среднее (CO)	3,112 (3,0612)	3,183 (2,8956)	3,147 (2,9653)	7,650 (5,4542)
Медианное	2,100	2,300	2,150	5,150
Мин., Макс.	0,30, 13,90	0,30, 16,10	0,30, 16,10	0,60, 18,80
Неделя 5, Сутки 1				

n	54	52	106	24
Среднее (СО)	1,248 (2,6737)	1,035 (1,0479)	1,143 (2,0379)	2,946 (1,4428)
Медианное	0,400	0,600	0,550	2,550
Мин., Макс.	0,30, 17,40	0,30, 5,70	0,30, 17,40	0,90, 6,30
Неделя 13, Сутки 1				
n	52	50	102	24
Среднее (СО)	1,137 (2,4242)	0,908 (0,8104)	1,025 (1,8164)	4,625 (2,5594)
Медианное	0,500	0,600	0,500	3,600
Мин., Макс.	0,30, 16,90	0,30, 3,10	0,30, 16,90	0,40, 11,50
Неделя 25, Сутки 1				
n	49	48	97	23
Среднее (СО)	1,090 (0,9932)	1,344 (0,9675)	1,215 (0,9838)	5,043 (2,8221)
Медианное	0,800	1,200	0,900	4,400
Мин., Макс.	0,30, 6,10	0,30, 4,00	0,30, 6,10	1,90, 14,50
Неделя 49, Сутки 1				
n	46	42	88	20
Среднее (СО)	1,802 (1,3956)	1,938 (1,2169)	1,867 (1,3077)	5,145 (2,8201)
Медианное	1,450	1,600	1,500	4,250
Мин., Макс.	0,30, 8,00	0,30, 4,60	0,30, 8,00	2,10, 10,70

НПО=нижний предел определения.

Макс.=максимум.

Мин.=минимум.

P12H=раз в 12 недель.

p/c=раз в сутки.

СО=среднеквадратичное отклонение.

(а) Исходное значение определяли, как значение, полученное в ближайшее время, но до начала введения исследуемого лекарственного средства. Значение <0,1 мМЕ/мл (НПО) принимали за 0,1 мМЕ/мл.

(б) Исходное значение определяли, как значение, полученное в ближайшее время, но до начала введения исследуемого лекарственного средства. Значение <0,3 МЕ/л (НПО) принимали за 0,3 МЕ/л.

Результаты данного исследования указывают на то, что время и интенсивность снижения уровня сывороточного тестостерона, наблюдаемые у пациентов, получавших готовую форму соединения 1, были аналогичны тем, которые наблюдались в исследовании у здоровых пожилых мужчин в примере 7. В среднем, у пациентов, получавших готовую форму соединения 1, уровень сывороточного тестостерона падал ниже порогового значения терапевтической кастрации, составляющего 50 нг/дл (1,7 нмоль/л), к визиту в сутки 4 (конец 3-х суток) и ниже порогового значения полной кастрации, составляющего 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) к посещению в сутки 1 недели 5. Напротив, у пациентов, получающих лейпролида ацетат, уровни сывороточного тестостерона повышались в течение первых 1-2 недель терапии, а затем снижались до уровней при кастрации к дню 1 недели 5. После начала лечения соединением 1 не наблюдалось всплеска сывороточного тестостерона или результирующего временного усугубление симптомов рака. Более быстрое снижение ПСА в течение первых 2 недель при введении соединения 1, по сравнению с задержанным ПСА-ответом с лейпрорелином, иллюстрирует быстрое начало действия и терапевтический эффект опосредованного соединением 1 антагонизма GnRH. Доступные данные в конце 24 недель введения показали, что % ПСА-ответов превышает 90% у большинства пациентов.

Медианные уровни сывороточного тестостерона в КЛ (через 4 недели после окончания лечения) составляли 72,9 нг/дл для 120 мг соединения 1, по сравнению с 9,8 нг/дл для лейпрорелина (табл. 3 и 4). При посещениях для наблюдения через 8 недель после прекращения лечения медианные уровни сывороточного тестостерона составляли 329,8 нг/дл для 120 мг соединения 1 по сравнению с 9,8 нг/дл для лейпрорелина. В КИ через 12 недель после прекращения лечения медианные уровни сывороточного тестостерона составляли 322,8 нг/дл для 120 мг соединения 1 по сравнению с 13,5 нг/дл для лейпрорелина. Сывороточные уровни тестостерона после прекращения лечения соединением 1 были выше уровней при терапевтической кастрации (50 нг/дл или 1,7 нмоль/л) через 4 недели после окончания лечения.



Таблица 3

## Уровни тестостерона во время посещений для наблюдения

Медианное значение тестостерона нг/дл (диапазон)	Соединение 1					Лейпрорелин P12H
	п	80 мг раз в сутки	п	120 мг раз в сутки	п	
КИ	14	90·0 (10·9-929·4)	21	72·9 (4·3-362·9)	18	9·8 (3·5-108·)
Посещения для наблюдения	8	3797 (17·9-480 7)	11	329·8 (21·9-646·6)	15	9·8 (4·3-265·0)
КЛ	15	153·8 (2·9-490·8)	15	322·8 (3·7-602·5)	14	13·5 (4·3-332·9)

С=сутки.

КИ=конец исследования.

КЛ=конец лечения.

P12H=раз в 12 недель.

р/с=раз в сутки.

Таблица 4

Значения тестостерона (нмоль/л) во время наблюдения  
Соединение 1

	80 мг раз в сутки (N=56) п (%)	120 мг раз в сутки (N=54) п (%)	Всего (N=110) п (%)	Лейпрорелин P12H (N=24) п (%)
Исходное значение (b)				
п	55	54	109	24
Среднее (СО)	13,755 (4,7256)	15,139 (5,4871)	14,441 (5,1404)	11,363 (5,0204)
Медианное	12,700	14,350	13,600	11,120
Мин., Макс.	5,03, 27,20	4,51, 27,03	4,51, 27,20	4,30, 24,01
Неделя 49,				
Сутки 1				
п	44	38	82	20
Среднее (СО)	0,526 (0,4621)	0,443 (0,2745)	0,487 (0,3867)	0,478(0,6313)
Медианное	0,380	0,365	0,380	0,300
Мин., Макс.	0,11, 2,08	0,10, 1,42	0,10, 2,08	0,10, 3,05
Конец лечения				
п	14	21	35	18
Среднее (СО)	7,211 (9,2178)	3,592 (3,7809)	5,039 (6,6432)	0,641 (0,9616)
Медианное	3,125	2,530	2,530	0,340
Мин., Макс.	0,38, 32,27	0,15, 12,60	0,15, 32,27	0,12, 3,75
Наблюдение				
п	8	11	19	15
Среднее (СО)	11,004 (5,9971)	12,886 (6,1331)	12,094 (5,9829)	0,992 (2,2948)
Медианное	13,185	11,450	11,970	0,340
Мин., Макс.	0,62, 16,69	0,76, 22,45	0,62, 22,45	0,15, 9,20
Конец исследования				
п	15	15	30	14
Среднее (СО)	6,933 (6,4298)	9,565 (7,6479)	8,249 (7,0702)	1,695(3,0345)
Медианное	5,340	11,210	7,425	0,470
Мин., Макс.	0,10, 17,04	0,13, 20,92	0,10, 20,92	0,15, 11,56

НПО=нижний предел определения.

Макс.=максимум.

Мин.=минимум.

P12H=раз в 12 недель.

р/с=раз в сутки.

СО=среднеквадратичное отклонение.

(а) Исходное значение определяли, как значение, полученное в ближайшее время, но до начала введения исследуемого лекарственного средства. Значение <0,10 нмоль/л (НПО) принимали за 0,10 нмоль/л.

У пациентов с 12-ю неделями данных по восстановлению после прекращения 48-недельного лечения соединением 1 в соответствии с данными восстановления тестостерона, КЖ, например AMS (табл. 5 и 6, более низкая оценка AMS - лучшая) и оценками половой активности из EORTC QLQ-PR25 кажется улучшилось больше в группе соединения 1, чем в группе лейпрорелина.

Таблица 5

Среднее (95% ДИ)	Общий балл AMS - во время лечения					
	80 мг раз в сутки (N=56)		Соединение 1 120 мг раз в сутки (N=54)		Лейпрорелин P12H (N=24)	
<b>Общий балл AMS</b>						
Исходное значение*	55	29.8 (27.1-32.6)	53	29.9 (27.6-32.3)	24	28.3 (24.2-32.3)
Процент изменения по сравнению с исходным значением						
N5, Д1	54	3.9 (-2.8-10.6)	52	10.9 (2.6-19.1)	24	10.1 (-1.4-21.6)
N13, Д1	52	14.8 (8.1-21.5)	51	17.3 (7.7-26.8)	24	21.9 (6.5-37.3)
N25, Д1	49	20.3 (10.1-30.4)	48	20.4 (10.4-30.3)	23	47.0 (23.1-70.9)
N37, Д1	47	21.1 (14.2-34.1)	46	24.5 (13.9-35.1)	22	49.4 (22.3-76.5)
N49, Д1	46	30.1 (18.8-41.4)	41	24.4 (13.8-35.0)	21	60.0 (32.5-87.4)

Таблица 6

Среднее (95% ДИ)	Общий балл AMS - после лечения					
	80 мг раз в сутки (N=56)		Соединение 1 120 мг раз в сутки (N=54)		Лейпрорелин P12H (N=24)	
КЛ**	13	30.5 (-2.4-63.3)	16	39.2 (21.8-56.5)	13	61.1 (22.7-99.2)
Наблюдение	5	31.8 (-10.2-73.9)	8	25.2 (-12.2-62.5)	14	53.8 (18.2-89.4)
КИ	14	21.9 (8.9-34.9)	12	25.3 (-6.1-56.7)	16	49.9 (21.0-78.7)

AMS=опросник мужчин в возрасте.

ДИ=доверительный интервал.

С=сутки.

КИ=конец исследования.

КЛ=конец лечения.

P12H=раз в 12 недель.

р/с=раз в сутки.

Данные представлены как среднее (95% ДИ) изменение по сравнению с исходным значением и процентное изменение по сравнению с исходным значением в указанные моменты времени для оценок AMS. Для общей суммы исходных оценок AMS, большее число указывает на ухудшение или увеличение числа симптомов.

\* Исходное значение было определено как значение, полученное в момент времени наиболее близкий до введения исследуемого лекарственного средства, но перед самим введением.

\*\* Оценки качества жизни КЛ, наблюдения и КИ включают в себя только пациентов, которые не прошли в фазу продления, или которые не начали альтернативную ААТ или не продолжали ААТ, после предусмотренного исследованием посещения N49Д1 (сутки 1 неделя 49).

Анализ эффективности и безопасности проводился с использованием популяции для оценки безопасности (получили  $\geq 1$  дозы исследуемого лекарственного средства). Популяция для оценки безопасности включала в себя 56, 54 и 24 пациента в группах 80 мг соединения 1, 120 мг соединения 1 и лейпрорелина, соответственно. Безопасность оценивали

путем документирования частоты, тяжести и типов возникающих при лечении побочных эффектов; путем медицинского осмотра (включая исследование передней камеры глаза с помощью щелевой лампы); и

путем оценивания изменений по сравнению с исходными значениями массы тела, показателей жизнедеятельности, электрокардиограммы (ЭКГ) с 12 отведениями и клинических лабораторных показателей.

Все побочные эффекты и серьезные побочные эффекты документировались в течение всего периода исследования, и в течение 30 суток после последней дозы соединения 1 или в течение 12 недель плюс 30 суток после последней инъекции лейпрорелина. Побочные эффекты кодировали с использованием Медицинского словаря регуляторной деятельности версии 19.0 и классифицировали в соответствии с Общей терминологией критериев Национального института рака версии 4.03 (табл. 7 и 8). Связанные с безопасностью измерения по гематологии, химии и анализу мочи, проводились при каждом посещении и анализировались в центральной лаборатории (LabCorp).

Фосфолипидоз оценивали как часть оценивания безопасности. Общий профиль безопасности со-

единения 1 оказался похожим на тот, что наблюдали в меньшей наблюдаемой группе лейпрорелина, и не предусматривал "нецелевых" или не связанных с ААТ побочных эффектов, которые могут повлиять на соблюдение пациентом режима лечения или длительное поддержание. Была проведена интенсивная офтальмологическая оценка пациентов, которых лечили соединением 1, для оценки наличия фосфолипидоза, побочного эффекта лечения соединением 1, наблюдаемого у крыс в неклинических исследованиях токсичности. Хотя катаракта проявилась в группах соединения 1, только пациенты, которых лечили соединением 1, и которых не лечили лейпрорелином, проходили всестороннее глазное обследование, которое включало в себя оценивание с помощью щелевой лампы. Небольшое увеличение среднего скорректированного интервала QT, с неизвестной клинической значимостью, наблюдалось во всех группах лечения, подтверждая предыдущие наблюдения у пациентов, получавших ААТ.

Таблица 7

Сводные данные по возникающих при лечении побочных эффектах (популяция для оценки безопасности) и наиболее часто сообщаемых ( $\geq 10\%$ ) побочных эффектах

n (%)	Соединение 1		Соединение 1		Лейпрорелин	
	80 мг раз в сутки (N=56)	120 мг раз в сутки (N=54)	120 мг раз в сутки (N=54)	120 мг раз в сутки (N=54)	P12H (N=24)	P12H (N=24)
Любой побочный эффект	53 (95)	50 (93)	50 (93)	50 (93)	23 (96)	23 (96)
Балл $\geq 3$ побочного эффекта	5 (9)	4 (7)	4 (7)	4 (7)	2 (8)	2 (8)
Побочный эффект, связанный с лекарственным средством	44 (79)	45 (83)	45 (83)	45 (83)	18 (75)	18 (75)
Серьезный побочный эффект	6 (11)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (8)	2 (8)
Побочный эффект, приводящий к прекращению приема исследуемого лекарственного средства	2 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0	0
Смерть	1 (2)	0(0)	0(0)	0(0)	1 (4)	1 (4)
Наиболее частые побочные эффекты, n (%)	Балл $\leq 2$	Балл $\geq 3$	Балл $\leq 2$	Балл $\geq 3$	Балл $\leq 2$	Балл $\geq 3$
Пациенты с любым вызванным побочным эффектом	48 (86)	5 (9)	46 (85)	4 (7)	21 (88)	2 (8)
Прилив жара	31 (55)	0	35 (65)	0	15 (63)	0
Усталось	11 (20)	0 (0)	17 (32)	0	7 (29)	0
Катаракта <sup>‡</sup>	5 (9)	0	11 (20)	0	НД	НД
Увеличение АЛТ	5 (9)	1(2)	3 (6)	0	4 (17)	0
Артралгия	5 (9)	0	3 (6)	1 (2)	1 (4)	0

АЛТ=аланинаминотрансфераза.

НД=не доступно.

P12H=раз в 12 недель.

р/с=раз в сутки.

Возникающий при лечении побочный эффект определяли, как любой побочный эффект, который возникает после введения первой дозы лекарственного средства и до 30 суток после последней дозы соединения 1, или 12 недели плюс 30 суток после последней дозы лейпрорелина. Процент вычислен по общему количеству пациентов в популяции для оценки безопасности 48-недельного основного периода.

<sup>‡</sup> Офтальмологические обследования проводились только для пациентов, получавших соединение 1.

Общий балл  $\geq 3$  побочных эффектов в течение 48-недельного периода лечения

n (%)	Соединение 1		Лейпрорелин P12H (N=24)
	80 мг раз в сутки (N=56)	120 мг раз в сутки (N=54)	
Пациенты с по меньшей мере с одной оценкой $\geq 3$ для побочных эффектов	9 (16)	8 (15)	2 (8)
Увеличенный уровень аланинаминотрансферазы	2 (4)	0	0
Увеличенный уровень аспарагин-аминотрансферазы	2 (4)	0	0
Смерть	0	1 (2)	0
Внезапная смерть	0	1 (2)	0
Острый коронарный синдром	0	1 (2)	0
Артралгия	0	1 (2)	0
Трепетание предсердий	0	1 (2)	0
Рак мочевого пузыря	1 (2)	0	0
Кровоизлияние в мозг	1 (2)	0	0
Нарушение мозгового кровообращения	1 (2)	0	0
Перелом шейного отдела позвоночника	1 (2)	0	0
Усталось	1 (2)	0	0
Увеличенный уровень гамма-глутамилтрансферазы	1 (2)	0	0
Гиперкальциемия	0	1 (2)	0
Гипертония	0	1 (2)	0
Гипотония	1 (2)	0	0
Паховая грыжа	0	1 (2)	0
Вывих сустава	1 (2)	0	0
Метастазирование костей	1 (2)	0	0
Скелетно-мышечная боль	0	1 (2)	0
Боль в груди несердечного происхождения	0	1 (2)	0
Остеоартрит	0	1 (2)	0
Боль во время процедуры	0	1 (2)	0
Сепсис	1 (2)	0	0
Обморок	0	1 (2)	0
Транзиторная ишемическая атака	1 (2)	0	0
Инфекция мочевыводящих путей	1 (2)	0	0
Сахарный диабет	0	0	1 (4)
Инфаркт миокарда	0	0	1 (4)

Пример 9. Исследование для оценки влияния соединения 1 у мужчин с раком предстательной железы, требующих ААТ в качестве неоадьюванта и адьюванта перед дистанционной лучевой терапией.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является стандартным вариантом лечения рака предстательной железы среднего/высокого риска. Добавление анти-андрогенной терапии (ААТ) в качестве адьюванта/неоадьюванта, например аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), к ДЛТ продемонстрировало продленную общую выживаемость. В данном исследовании изучалась эффективность и безопасность пероральных готовых форм, содержащих соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

Приемлемые пациенты мужского пола были в возрасте  $\geq 18$  лет с гистологически подтвержденным

диагнозом локализованного рака предстательной железы среднего риска, которым была назначена 6-месячная неoadъювантная и адъювантная анти-андрогенная терапия (ААТ) перед дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). Критерии для обоснования рака предстательной железы среднего риска включали в себя наличие одного из следующих факторов без какого-либо признака высокого риска: болезнь T2b-T2c, 7 баллов по Глиссону, или простат-специфический антиген (ПСА) 10-20 нг/мл. Дополнительные критерии вхождения включали в себя: ДЛТ планируется начать через  $\geq 12$  недель после посещения в исходной точке; уровень сывороточного тестостерона  $> 150$  нг/дл (5,2 нмоль/л) при скрининге; концентрация ПСА  $> 2$  нг/мл при скрининге; индекс массы тела  $\geq 18,0$  при скрининге или в исходной точке (т.е. ИМТ субъекта до начала лечения); общее состояние 0 или 1 согласно Восточной объединенной группе онкологов (ECOG) при скрининге. Исходя из усмотрения исследователя и клинической оценки общего медицинского состояния пациента и состояния болезни, было разрешено участие пожилых пациентов с высоким риском возникновения болезни (например, на основании оценки Глиссона или состояния опухоли), которые, как полагалось, могут получить пользу от 6 месяцев неoadъювантной/адъювантной ААТ. У большинства пациентов была болезнь среднего риска. Тем не менее несколько пациентов, исходя из оценки Глиссона или системы стадий опухоли, лимфоузлов и метастазирования, технически были выше среднего риска.

Исключали пациентов с предшествующим или текущим использованием аналога гонадотропин-рилизинг-гормона или антагониста андрогенных рецепторов в качестве гормональной терапии первой линии (не считая случаев, когда общая продолжительность лечения была  $< 6$  месяцев и была завершена за  $\geq 1$  год до запланированного посещения в исходной точке), историей другого злокачественного новообразования за 2 года до первой дозы исследуемого лекарственного средства, или предшествующим злокачественным новообразованием с подтверждением остаточного заболевания. Дополнительные критерии исключения включали в себя наличие основного заболевания с клиническими проявлениями.

В данном исследовании пациенты получали 120 мг пероральной готовой формы соединения 1 раз в сутки (с ударной дозой 320 мг в 1-е сутки) или 80 мг дегареликса п-кож. раз в 4 недели (P4N) (с ударной дозой 240 мг в 1-е сутки). Обе группы лечения получали лечение в течение 24 недель. Пациенты оставались на лечении в течение по меньшей мере 12 недель до начала дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), которая была начата для большинства пациентов между днем 1 недели 13 и днем 1 недели 15. ДЛТ начали не позднее суток 1 недели 17.

Готовая форма 120 мг соединения 1 содержала основу таблетки из соединения 1 (120 мг), маннита (366 мг), микрокристаллической целлюлозы (60 мг), гидроксипропилцеллюлозы (18 мг), кроскармеллозы натрия (30 мг) и стеарата магния (6 мг). Основу таблеток покрывали пленочным покрытием, содержащим гипромеллозу 2910 (21,36 мг), диоксид титана (2,4 мг) и красный оксид железа (0,06 мг). Количество наполнителей в основе таблетки и пленочном покрытии корректировали соответствующим образом в зависимости от количества соединения 1 в основе таблетки (например, для 360 мг таблетки количество наполнителя, добавленного в основу таблетки и пленочное покрытие, было в три раза больше, чем количество, добавленное в 120 мг таблетку).

Пациентов оценивали каждые 4 недели в течение периода лечения (включая сутки 1 недели 25), в конце лечения (определялось как неделя 29), в течение периода наблюдения (неделя 33) и в конце исследования (КИ). Посещение в КЛ определяли, как неделю 37, или 12 (соединение 1) или 16 (дегареликс) недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, что наступало раньше.

Образцы для тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ и ПСА были взяты при скрининге, в сутки 1 первой недели (дополнительно сутки 2 и 4 для тестостерона и ЛГ) и в сутки 1 недель 2, 3, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33 и 37 после этого. В среднем у пациентов, получавших готовую форму соединения 1, уровни ПСА уменьшились до  $< 0,2$  нг/мл к посещению в сутки 1 недели 13. Ко дню 4 уровни ЛГ были низкими в обеих группах лечения соединением 1 и дегареликсом (соединение 1: 0,462 мМЕ/мл; дегареликс: 0,499 мМЕ/мл). Уровни ФСГ в данный момент времени были недоступны; однако снижение по сравнению с уровнями до введения соединения 1 или дегареликса (соединение 1: 11,826 МЕ/л; дегареликс: 11,716 МЕ/л) было отмечено в сутки 1 недели 2 (соединение 1: 2,363 МЕ/л; дегареликс: 2,519 МЕ/л) для обеих групп. Подавление ФСГ было менее выраженным, чем таковое для ЛГ, но соответствовало литературе, и было больше, чем наблюдаемое для агонистов GnRH. Средние уровни ЛГ и ФСГ оставались низкими до посещения в сутки 1 недели 25 для обеих групп (соединение 1, ЛГ: 0,325 МЕ/л; дегареликс, ЛГ: 0,342 МЕ/л; соединение 1, ФСГ: 1,475 МЕ/л; дегареликс, ФСГ: 1,471 МЕ/л).

Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью основного из 30 пунктов, опросника по качеству жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30), анкеты из 25 пунктов по раку предстательной железы, опросника EORTC (EORTC QLQ-PR25) и опросника мужчин в возрасте (AMS). Оценивания качества жизни выполняли при скрининге, в первый сутки недель 1, 5, 13 и 25, а также в неделе 29, 33 и 37.

Время и интенсивность снижения уровня сывороточного тестостерона, наблюдаемые у пациентов в данном исследовании, получавших готовую форму соединения 1, были аналогичны тем, которые наблю-

дались в течение исследования у здоровых пожилых мужчин в примере 7, и в течение исследования у пациентов с раком предстательной железы в примере 8. Уровни сывороточного тестостерона измеряли при каждом посещении. В среднем, у пациентов, получавших готовую форму соединения 1, уровень сывороточного тестостерона падал ниже порогового значения терапевтической кастрации, составляющего 50 нг/дл (1,73 нмоль/л), к визиту в сутки 4 (конец 3-х суток) и ниже порогового значения полной кастрации, составляющего 20 нг/дл (0,69 нмоль/л) к посещению в сутки 1 недели 5.

Для данного исследования снижение уровня сывороточного тестостерона с суток 1 по сутки 15 показало быстрое уменьшение в течение первых 24 ч и в среднем ниже уровней при терапевтической кастрации сывороточного тестостерона через 72 ч (сутки 4 недели 1) после начала введения (или инъекции ударной дозы). Влияние 120 мг соединения 1 раз в сутки на снижение сывороточного тестостерона в течение 25 недель было таким же устойчивым, как и у инъецируемого аналога антагониста дегареликса. В конце 8 недель введения (до начала лучевой терапии) у пациентов с гормоночувствительным раком, у которых предстательная железа и опухоль остаются *in situ*, % ответов ПСА были меньше, чем наблюдалось в исследовании в примере 8, но тем не менее превышал 89% у большинства пациентов. Ответы ПСА в группах лечения готовой формой соединения 1 и дегареликсом кажутся одинаковыми. Доля пациентов, достигших значений ПСА, меньших чем 0,2 нг/мл, к концу 12 недель, составляла 6 из 30 пациентов для группы готовой формы соединения 1 и 1 из 20 пациентов для группы дегареликса.

Показатели для терапевтической кастрации (меньше чем 50 нг/дл) и полной кастрации (меньше чем 20 нг/дл) определялись в течение всего курса длиной 24 недели для субъектов, получавших лечение по меньшей мере 12 недель, и для субъектов, получавших лечение по меньшей мере 24 недели. В целом показатели для обеих терапевтической кастрации и полной кастрации в течение 24 недель были выше для соединения 1 (95% и 82% соответственно) по сравнению с группой дегареликса (89 и 68% соответственно), как показано на фиг. 49. У субъектов, которые прошли по меньшей мере 12 недель лечения, показатели кастрации были в целом похожие. У субъектов, которые прошли по меньшей мере 24 недели лечения, продолжалась тенденция более высоких показателей кастрации при лечении соединением 1 (98 и 84% для терапевтической кастрации и полной кастрации, соответственно) по сравнению с дегареликсом (86 и 71% для терапевтической кастрации и глубокой кастрации соответственно), как показано на фиг. 49.

Определяли время достижения уровня сывороточного тестостерона терапевтической кастрации (меньше чем 50 нг/дл [1,73 нмоль/л] и меньше чем 20 нг/дл [0,69 нмоль/л]) и расчетное время до восстановления уровня сывороточного тестостерона (включая предполагаемый процент пациентов, которые восстановились до исходного значения и процент пациентов, которые восстановились до более чем 280 нг/дл в течение 12 недель после лечения).

Время до кастрации оказалось сопоставимым в группах лечения. Медианное время до терапевтической кастрации ( $\leq 50$  нг/дл) составляло 4 суток (95% ДИ: 2-4) для группы соединения 1, и 3 суток (95% ДИ: 2-4) для группы дегареликса. Медианное время до полной кастрации ( $\leq 20$  нг/дл) составляло 15 суток (95% ДИ: 8-15) для группы соединения 1 и 12 суток (95% ДИ: 8-15) для группы дегареликса.

После отмены терапии, средние уровни сывороточного тестостерона в группе дегареликса оставались низкими до конца исследования. Для группы соединения 1 уровни сывороточного тестостерона увеличились до примерно 10 нмоль/л в контрольное посещение и в конце исследования (1,7 нмоль/л - это уровень при терапевтической кастрации). Как показано на фиг. 50, время восстановления сывороточного тестостерона до исходных уровней или выше 280 нг/дл было меньшим для соединения 1 по сравнению с группой дегареликса. Через двенадцать недель после лечения примерно 43% субъектов достигают уровня сывороточного тестостерона до лечения или уровня сывороточного тестостерона равного или больше 280 нг/дл к 12 неделе по сравнению с только 5,3% для дегареликса (табл. 9). Результаты были похожи для пациентов, которые получали лечение по меньшей мере 12 недель или 24 недели. На основании достижения исходных уровней сывороточного тестостерона или больших чем 280 нг/дл сывороточных концентраций тестостерона, группа соединения 1 показала более быстрое достижение данных уровней по сравнению с группой дегареликса (фиг. 53).

Таблица 9

Значения тестостерона и время до восстановления тестостерона (исходных уровней или >280 нг/дл [9,72 нмоль/л]) для всей группы для оценки безопасности		
	Соединение 120 мг раз в сутки (N=65)	Дегареликс 80 мг раз в сутки (N=38)
Исходное значение <sup>b</sup>		
n	65	38
Среднее (СО)	14,067 (6,7100)	14,567 (5,5680)
Медианное	12,350	14,020
Мин., Макс.	5,17, 44,76	4,79, 32,55
Неделя 25, Сутки 1		
n	64	37
Среднее (СО)	0,395 (0,5584)	0,582 (1,5107)
Медианное	0,280	0,310
Мин., Макс.	0,11, 4,34	0,10, 9,47
КЛ		
n	61	38
Среднее (СО)	5,117 (5,7671)	0,576 (1,2218)
Медианное	3,260	0,335
Мин., Макс.	0,10, 28,42	0,10, 7,81
Наблюдение		
n	62	37
Среднее (СО)	9,889 (6,3879)	1,206 (1,9330)
Медианное	8,275	0,560
Мин., Макс.	0,35, 32,24	0,11, 9,13
КИ		
n	61	38
Среднее (СО)	9,661 (5,4611)	3,038 (4,0224)
Медианное	8,920	1,040
Мин., Макс.	0,33, 29,81	0,13, 13,15
Время до восстановления тестостерона (сутки)		
Число с событиями, n (%)	34 (52)	6(16)
Число неучтенных, n (%)	30 (46)	32 (84)
25-тый процентиль (95% ДИ)	57 (45,62)	100 (87,106)
Медианное (95% ДИ)	91 (62,127)	100 (100,106)
75-тый процентиль (95% ДИ)	127 (93,127)	106 (100,106)
Мин., Макс.	7*,127	58,106
Оценка Каплана-Майера <sup>c</sup> (95% ДИ)		
4 недели после последней дозы <sup>d</sup>	0,03 (0,00, 0,08)	0,00 (0,00, 0,00)
8 недель после последней дозы <sup>d</sup>	0,24 (0,13, 0,34)	0,00 (0,00, 0,00)
12 недель после последней дозы <sup>d</sup>	0,45 (0,33, 0,58)	0,06 (0,00, 0,13)
Процент восстановления (95% ДИ) <sup>a</sup>		
4 недели после последней дозы <sup>d</sup>	3,1 (0,4, 10,7)	НО
8 недель после последней дозы <sup>d</sup>	23,1 (13,5, 35,2)	НО
12 недель после последней дозы <sup>d</sup>	43,1 (30,8, 56,0)	5,3 (0,6, 17,7)

(а) Время до восстановления тестостерона определяли как время с суток 1 после последней дозы соединения 1 или суток 1 плюс 4 недели после последней дозы дегареликса до восстановления тестостерона. Восстановление тестостерона определяли как возвращение к исходному уровню или >280 нг/дл в зависимости от того, что наступит раньше. Его цензурировали для пациентов, начавших альтернативную ААТ, без восстановления при последней лабораторной оценке тестостерона перед началом ААТ.

(б) Исходное значение было определено как значение, полученное в момент времени наиболее близкий до введения исследуемого лекарственного средства, но перед самим введением. Значение <0,10 нмоль/л (LLQ) условно обозначали как 0,10 нмоль/л.

(с) Вероятность события (n=количество пациентов в группе риска).

(д) 4, 8 или 12 недель с суток 1 после последней дозы соединения 1 или сутки 1 плюс 4, 8 или 12 недель после последней дозы дегареликса.

Сводные данные по времени до восстановления уровня сывороточного тестостерона на основе оценок Каплана-Мейера для всей группы для оценки безопасности представлены на фиг. 51. Медианное (95% ДИ) количество суток до восстановления составляло 91 (62, 127) сутки для группы соединения 1, и 100 (100, 106) суток для группы дегареликса. Пациенты, лечившиеся соединением 1, имели более высокую вероятность достижения восстановления уровня сывороточного тестостерона на протяжении всего

исследования по сравнению с пациентами, получавшими дегареликс, как показано на фиг. 51. Для пациентов, получавших лечение по меньшей мере 12 недель, результаты были такими же, как и для всей группы для оценки безопасности. Для пациентов, получавших лечение в течение по меньшей мере 24 недель, результаты были относительно похожи на общие результаты для обеих групп; однако для группы соединения 1 медианное (95% ДИ) количество суток до восстановления составило 86 (58, 93) дней, а процент восстановления (95% ДИ) к 12 неделе после последней дозы составил 46,0% (31,8, 60,7%). Когда восстановление уровня сывороточного тестостерона оценивалось отдельно по возврату к исходному уровню или большему чем 280 нг/дл, была более высокая вероятность достижения >280 нг/дл по сравнению с достижением исходных уровней сывороточного тестостерона для группы соединения 1.

После прекращения терапии в конце 24 недель пациенты наблюдались в течение дополнительных 12 недель для оценки восстановления сывороточного тестостерона и связанных с ним изменений ПСА и качества жизни. В конце периода наблюдения примерно половина пациентов, получавших соединение 1, восстанавливалась либо до исходных значений тестостерона, либо до больших чем 280 нг/дл в зависимости от того, что было меньше, по сравнению только с 6% пациентов, получавших дегареликс. В группе дегареликса наблюдалось относительно небольшое восстановление ЛГ, и средний уровень сывороточного тестостерона оставался < 50 нг/дл в конце посещения исследования; уровень сывороточного тестостерона соответствовал определению восстановления только у 6 из 38 пациентов. Результаты, сообщаемые пациентами, были одинаковыми в обеих группах лечения в течение первых 12 недель лечения, что соответствовало острой терапевтической кастрации. В группе, лечившейся соединением 1 была тенденция к более быстрому смягчению гормональных и половых симптомов (например, приливов жара).

Медианный тестостерон в посещение в неделю 28/КЛ составил 93,9 нг/дл (табл. 10). Это было через 4 недели после остановки прекращения соединения 1. Таким образом, медианный тестостерон через 4 недели после прекращения лечения был значительно выше кастрационного порога 50 нг/дл. Для сравнения, медианный тестостерон составлял 9,6 нг/дл для дегареликса в тот же момент времени (неделя 28/КЛ), 16,1 нг/дл 8 недель без введения (неделя 32/наблюдение) и 30,0 нг/дл 12 недель без введения (неделя 36/КИ). Таким образом, для инъекционного антагониста GnRH (дегареликса) тестостерон все еще уменьшался до значения ниже кастрационного порога через 12 недель после 24-недельного исследования (через 16 недель после последней ежемесячной инъекции дегареликса).

Таблица 10

## Восстановление ЛГ и тестостерона с течением времени от связанных уровней ПСА

	Соединение 1, 120 мг раз в сутки (N=65)			Дегареликс, 80 мг Р4Н (N=38)		
	Медианное значение ЛГ мМЕ/мл (диапазон)	Медианное значение тестостерона нг/дл (диапазон)	Медианное значение ПСА, мкг/л (диапазон)	Медианное значение ЛГ мМЕ/мл (диапазон)	Медианное значение тестостерона на нг/дл (диапазон)	Медианное значение ПСА, мкг/л (диапазон)
Исходное значение	4·7 (0·8-32·2)	355·7 (148·9-1289·1)	7·3 (2·6-31·5)	4·8 (1·3-42·0)	403·8 (138·0-937·4)	7·3 (2·5-88·9)
Неделя 24	0·1 (0·1-3·9)	8·1 (3·2-125·0)	0·07 (0·07-1·6)	0·1 (0·1-3·7)	8·9 (2·9-272·7)	0·1 (0·07-1·9)
Неделя 28/посещение КЛ	3·1 (0·2-15·7)	93·9 (2·9-818·5)	0·07 (0·07-1·5)	0·2 (0·1-2·8)	9·6 (2·9-224·9)	0·07 (0·07-2·1)
Неделя 32/наблюдение	8·3 (0·1-32·4)	238·3 (10·1-928·5)	0·2 (0·07-3·2)	0·5 (0·1-7·7)	16·1 (3·2-262·9)	0·07 (0·07-2·2)
Неделя 36/КИ	10·7 (0·1-38·7)	256·9 (9·5-858·5)	0·2 (0·07-2·3)	1·4 (0·1-15·7)	30·0 (3·7-378·7)	0·07 (0·07-2·0)

КИ=конец исследования.

КЛ=конец лечения.

ЛГ=лютеинизирующий гормон.

ПСА=простат специфический антиген.

Р4Н=раз в 4 недели.

р/с=раз в сутки.

От КЛ до КИ показатели КЖ, такие как AMS и балы половой активности, по-видимому, улучшались в большей степени в группе соединения 1, чем в группе дегареликса, в соответствии с наблюдаемой картиной восстановления тестостерона (табл. 11). После прекращения лечения исследуемым лекарственным средством в конце 24-й недели (или через 4 недели после последней инъекции дегареликса в сутки 1 недели 21) восстановление тестостерона и связанные с ним изменения в ПСА наблюдались в течение дополнительных 12 недель. Почти половина пациентов, получавших соединение 1, восстановилась к 8-й неделе наблюдения до исходных значений или >280 нг/дл с небольшим видимым восстановлением в те-



чение последующих 4 недель (12 недель наблюдения). Напротив, только 6% пациентов, получавших дегареликс, восстановились к 12-й неделе наблюдения. Были минимальные различия в изменении ПСА в течение периода восстановления, увеличение на около 0,2-0,4 нг/мл у пациентов, получающих Соединение 1. Исходя из относительной стабильности между 8- и 12-й неделями периода наблюдения это восстановление могло быть связано с секрецией ПСА из остаточной нормальной простаты, а не опухолевой ткани. Результаты предполагают, что быстрое восстановление тестостерона в группе соединения 1 после 24 недель неoadьюванта адьюванта перед ДЛТ для рака предстательной железы среднего риска не обладает значительным риском в отношении долгосрочных результатов лечения.

Таблица 11

	Изменение в КЖ во время лечения (с исходной точки до 25-й недели) или восстановлении (с 25 недели до 36 недели)					
	Общее здоровья/КЖ*		Половая активность		Связанные с гормональным лечением симптомы**	
	Соединение 1, 120 мг раз в сутки (N=65)	Дегареликс, 80 мг Р4Н (N=38)	Соединение 1, 120 мг раз в сутки (N=65)	Дегареликс, 80 мг Р4Н (N=38)	Соединение 1, 120 мг раз в сутки (N=65)	Дегареликс, 80 мг Р4Н (N=38)
Изменение с исходной точки по неделе 25 (сутки 1)						
n	60	38	60	38	60	38
Среднее (СО)	-10·1 (18·9)	-7·5 (13·7)	-19·7 (29·4)	-11·8 (36·3)	13·4 (12·1)	12·9 (10·4)
Изменение с недели 25 по неделе 36						
n	58	38	58	38	58	38
Среднее (СО)	2·3 (16·6)	0·7 (15·5)	12·1 (21·8)	6·6 (22·8)	-5·0 (10·3)	-1·2 (9·1)
Изменение с исходной точки по неделе 36 (КИ)						
n	62	38	62	38	62	38
Среднее (СО)	-7·7 (17·8)	-6·8 (16·0)	-7·3 (30·0)	-5·3 (34·7)	8·5 (11·3)	11·7 (10·2)

КИ=конец исследования,

Р4Н=раз в 4 недели,

р/с=раз в сутки,

КЖ=качество жизни,

СО=среднеквадратичное отклонение.

\* Более высокие баллы общего здоровья/КЖ и половой активности отображают лучшее КЖ.

\*\* Более высокие баллы связанных с гормональным лечением симптомов отображают худшее КЖ.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало быстрое и устойчивое уменьшение уровней сывороточного тестостерона в течение 24 недель лечения. Важно, что в данном исследовании восстановление сывороточного тестостерона после последней дозы лекарственного средства было более быстрым в группе соединения 1, чем в группе дегареликса.

Пример 10. Фаза 1, открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование, оценивающее относительную биодоступность и влияние пищи на таблетированную готовую форму соединения 1 у здоровых субъектов.

Это было открытое рандомизированное трехстороннее перекрестное исследование с однократными дозами, построенное для оценки пероральной биодоступности двух вариантов таблетированной готовой формы соединения 1 (Т4 готовая форма В и Т4 готовая форма С)) относительно третьей таблетированной готовой формы соединения 1 (Т2 готовая форма) и влияния пищи на ФК соединения 1 после перорального введения Т4 готовых форм В и С. Было пять схем лечения однократной дозой.

Схема А: соединение 1, 120 мг доза Т2 готовой формы в условиях натощак.

Схема Б: соединение 1, 120 мг Т4 готовой формы В в условиях натощак.

Схема С: соединение 1, 120 мг Т4 готовой формы В в условиях сытости (стандартный согласно Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [FDA] с высоким содержанием жира, высококалорийный завтрак).

Схема D: соединение 1, 120 мг T4 готовой формы C в условиях натощак.

Схема E: соединение 1, 120 мг T4 готовой формы C в условиях сытости (стандартный FDA США, с высоким содержанием жира, высококалорийный завтрак).

Скрининговые оценивания проводились в течение 28 суток до 1-х суток приема соединения 1. После подтверждения пригодности субъекты были случайным образом распределены в последовательность в одну из двух групп лечения.

Группа 1: T2 готовая форма (схема A служит в качестве контроля) и T4 готовая форма B (схемы B и C).

Группа 2: T2 готовая форма (схема A служит в качестве контроля) и T4 готовая форма C (схемы D и E).

В каждой группе исследования каждый субъект участвовал в 3 периодах лечения с 10-дневным интервалом отмыывания между каждой дозой. Субъекты получали однократную пероральную дозу 120 мг соединения 1 в сутки 1, сутки 11 и сутки 21 для назначенной группы и последовательности с последующим серийным забором крови для оценки ФК в заранее определенные моменты времени вплоть до 120 ч после введения. В течение каждого из 3 периодов лечения субъекты были ограничены нахождением в клиническом центре в общей сложности на 4 суток. Каждый пригодный субъект проверялся в клиническом центре вечером в сутки 1 и проходил исходное оценивание по безопасности.

Субъекты были ограничены нахождением в клиническом центре с суток 1 по сутки 4. После отбора крови для оценки ФК в сутки 4 (72 ч после введения дозы) пациентов выписывали из клинического центра. Субъектов инструктировали вернуться в клинику проведения исследования утром 5-х суток для 96-часовой оценки ФК, и утром 6-х суток для 120-часовой оценки ФК. Субъекты должны были вернуться в клинику проведения исследования вечером 10-х суток и были ограничены нахождением там с 10-го по 14-е сутки. После забора крови в сутки 14 (72 ч после введения дозы) пациенты были выписаны из клинического центра. Субъектов инструктировали вернуться в клинику проведения исследования утром 15-х суток для 96-часовой оценки ФК, и утром 16-х суток для 120-часовой оценки ФК. Субъекты должны были вернуться в клинику проведения исследования вечером 20-х суток и были ограничены нахождением там с 20-го по 24-е сутки. После отбора крови для оценки ФК в сутки 24 (72 ч после введения дозы) пациентов выписывали из клинического центра. Субъектов инструктировали вернуться в клинику проведения исследования утром 25-х суток для 96-часовой оценки ФК и утром 26-х суток для 120-часовой оценки ФК. Исследуемое лекарственное средство вводили утром в сутки 1, 11 и 21 в состоянии сытости или натощак. Во время нахождения в центре субъекты получали стандартизированное питание, предоставляемое в одно и то же время каждые сутки. Для каждого субъекта были получены данные по показателям жизнедеятельности, данные медицинских осмотров, оценки побочных эффектов (ПЭ), лабораторные показатели (химия, гематология и анализ мочи), и электрокардиограммы с 12 отведениями (ЭКГ) для оценки безопасности и переносимости соединения 1. Считалось, что субъекты завершили исследование, если они завершили каждый из 3 периодов лечения и прошли оценивание в конце исследования (КИ) (через 30 суток после последней дозы исследуемого лекарственного средства). Субъекты могут прекратить участие в исследовании в любое время. Каждый субъект должен был быть здоровым взрослым мужчиной в возрасте от 18 до 55 лет (включительно), чтобы быть включенным в данное исследование. Табл. 12 и 13 содержат сводные данные по группе 1 лечения и группе 2 лечения исследования.

Таблица 12

Последовательность периодов лечения группы 1

Последовательность	Период <sup>a</sup> 1	Период <sup>a</sup> 2	Период <sup>a</sup> 3
1	Схема A <sup>b</sup>	Схема B <sup>c</sup>	Схема C <sup>d</sup>
2	Схема A:	Схема C:	Схема B:
3	Схема B:	Схема A:	Схема C:
4	Схема B:	Схема C:	Схема A:
5	Схема C:	Схема A:	Схема B:
6	Схема C:	Схема B:	Схема A:

(a) Продолжительность каждого периода лечения составляла 10 дней. Субъекты получали однократные дозы соединения 1 в первые сутки каждого периода лечения (т.е. сутки 1, сутки 11 и сутки 21).

(b) Схема A: соединение 1, 120 мг доза (таблетки 80+40 мг) T2 готовой формы в условиях натощак.

(c) Схема B: соединение 1, 120 мг доза (таблетка 1×120 мг) T4 готовой формы B в условиях натощак.

(d) Схема C: соединение 1, 120 мг (таблетка 1×120 мг) T4 готовой формы B в условиях сытости (стандартный FDA США, с высоким содержанием жира, высококалорийный завтрак).

Последовательность периодов лечения группы 2

Последовательность	Период <sup>а</sup> 1	Период <sup>а</sup> 2	Период <sup>а</sup> 3
1	Схема А <sup>б</sup>	Схема D <sup>с</sup>	Схема E <sup>д</sup>
2	Схема А:	Схема E:	Схема D:
3	Схема D:	Схема А:	Схема E:
4	Схема D:	Схема E:	Схема А:
5	Схема E:	Схема А:	Схема D:
6	Схема E:	Схема D:	Схема А:

(а) Продолжительность каждого периода лечения составляла 10 дней. Субъекты получали однократные дозы соединения 1 в первые сутки каждого периода лечения (т.е. сутки 1, сутки 11 и сутки 21).

(б) Схема А: соединение 1, 120 мг доза (таблетки 80+40 мг) Т2 готовой формы в условиях натощак.

(с) Схема D: соединение 1, 120 мг (таблетка 1×120 мг) Т4 готовой формы С в условиях натощак.

(д) Схема E: соединение 1, 120 мг (таблетка 1×120 мг) Т4 готовой формы С в условиях сытости (стандартный FDA США, с высоким содержанием жира, высококалорийный завтрак).

Всего было зарегистрировано и завершило исследование 54 субъекта. В каждой группе исследования было по 27 субъектов. Все 54 субъекта были включены в популяцию для оценки безопасности и в популяцию для оценивания ФК. Не произошло каких-либо серьезных отклонений от протокола ни для одного субъекта во время данного исследования. У одного субъекта было небольшое отклонение от протокола, связанное с интервалом введения дозы, которое произошло больше чем через 30 мин после начала завтрака. В Период 3 субъекту вводили Т4 готовую форму В в условиях сытости; время начала введения дозы соединения 1 после начала завтрака составляло 31 мин и 3 с. Все ФК параметры для данного субъекта после перорального введения Т4 готовой формы В в условиях приема пищи в целом, как правило, были аналогичны средним значениям ФК параметров в данной группе лечения; следовательно, ФК параметры данного субъекта были включены в описательный и дисперсионный статистический анализ. В табл. 14 и 15 ниже представлены сводные данные по некоторым фармакокинетическим параметрам после введения различных готовых форм.

Таблица 14

Сводная статистика фармакокинетических параметров соединения 1 в плазме после однократного перорального введения 120 мг соединения 1 в виде таблетированной готовой формы Т4 В или С по сравнению с таблетированной готовой формой Т2 в условиях натощак

Статистический параметр (единица измерения)	Группа 1:		Группа 2:	
	Форма Т2.	Форма Т4. В	Форма Т2.	Форма Т4. С
N	27	26	27	27
t <sub>max</sub> (ч)				
Медиана	2,01	3,00	3,00	3,00
Мин., Макс.	0,500, 6,00	0,502, 12,0	0,499, 6,02	0,499, 12,0
C <sub>max</sub> (нг/мл)				
СГ	46,7	42,0	52,0	43,5
КВ%	115	153	93,3	147
AUC <sub>120</sub> (нг•ч/мл)				
СГ	447	440	532	415
КВ%	64,7	83,3	55,4	85,1
AUC <sub>∞</sub> (нг•ч/мл)				
СГ	476	467	563	440
КВ%	63,5	82,8	55,1	84,8
t <sub>1/2z</sub> (ч)				
Среднее	36,3	36,1 <sup>а</sup>	34,9	35,5
СО	4,40	4,90	4,13	4,22
Мин., Макс.	28,8, 46,5	27,4, 44,7	29,2, 44,8	25,4, 46,0

КВ=геометрический коэффициент вариации.

СГ=среднее геометрическое.

(а) N=27.

Таблица 15

Сводная статистика фармакокинетических параметров соединения 1 в плазме после однократного перорального введения 120 мг соединения 1 в виде таблетированной готовой формы Т4 В или С в условиях приема пищи

Статистический параметр (единица измерения)	Т4 готовая форма В	Т4 готовая форма С
N	27	27
t <sub>max</sub> (ч)		
Медиана	3,00	3,00
Мин., Макс.	0,500, 8,00	1,00, 8,00
C <sub>max</sub> (нг/мл)		
СГ	33,0	41,2
КВ%	116	106
AUC <sub>120</sub> (нг•ч/мл)		
СГ	350	386
КВ%	65,0	52,4
AUC <sub>∞</sub> (нг•ч/мл)		
СГ	372	409
КВ%	64,1	51,8
t <sub>1/2z</sub> (ч)		
Среднее	35,1	35,4
СО	4,11	2,97
Мин., Макс.	29,9, 45,7	29,9, 42,2

КВ=геометрический коэффициент вариации.

СГ=среднее геометрическое.

Все субъекты, включенные в данное исследование, были здоровыми мужчинами, большинство из которых были белыми (81%), и испаноговорящими или латиноамериканцами (65%). Общий средний (СО) возраст испытуемых составлял 38,9 (10,8) лет, с диапазоном возрастов от 19 до 55 лет. Общая средняя (СО) масса тела и ИМТ субъектов составили 83,4 (12,7) кг и 27,2 (3,2) кг/м<sup>2</sup> соответственно. Демографические характеристики были похожи для обеих групп лечения. Ни один субъект не был исключен из популяции, оцениваемой по ФК; следовательно, демографические данные для данной популяции были такими же, как и для популяции для оценки безопасности. Информация о составе для различных готовых форм, используемых в данном примере, и других иллюстративных готовых форм представлена в табл. 16.

Таблица 16

## Иллюстративные готовые формы

	Функция	1-20 мг (Т1)	40 мг (Т2)	40 мг (Т3)	40 мг (Т4-В)	120 мг (Т4-В)	120 мг (Т4-С)
Соединение 1	Лекарственное вещество	1-20	40	40	40	120	120
Маннит	Разбавитель	80-61	122	122	51	153	234
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	10	20	40	-	-	30
Полиэтиленгликоль 8000	Смазывающее вещество	-	-	-	-	-	1,8
Гидроксипропил-целлюлоза	Связывающее вещество	3	6	6	3	9	11,4
Натрий кроскармеллоза	Разрыхлитель	5	10	10	-	-	19,05

Натрий крахмал гликолят	Разрыхлитель	-	-	-	5	15	-
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1	2	2	1	3	3,75
Очищенная вода*	растворитель	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется
От всего (Основа таблеток)		100	220	220	100	300	420
Гипромеллоза 2910	Пленочное покрытие	2,93	7,12	7,12	3,56	10,68	13,5
Полиэтиленгликоль 8000	пластифицирующая добавка	0,67	-	-	-	-	-
Диоксида титана	Пигмент	0,33	0,8	0,8	0,4	1,2	1,5
Оксид железа, красный	Краситель	0,07	0,02	0,02	0,04	0,12	0,15
Оксид железа, желтый	Краситель	-	-	0,06	-	-	-
Очищенная вода*		сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется
От всего (слой пленочного покрытия)		4	8	8	4	12	15,15
Всего		104	228	228	104	312	435,15
Карнаубский воск		-	-	0,012	0,004	0,008	сколько требуется

Пример 11. Исследование для оценки безопасности и эффективности соединения 1 у пациентов с поздними стадиями андроген-чувствительного рака предстательной железы.

Данное исследование представляет собой мультинациональное, рандомизированное, открытое, исследование с параллельными группами 3-й фазы для оценки безопасности и эффективности соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, у пациентов с поздними стадиями развития андроген-чувствительного рака предстательной железы, которым требуется по меньшей мере 1 год непрерывной анти-андрогенной терапии (фиг. 54). Соединение 1 представляет собой пероральный антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), который снижает уровень тестостерона путем ингибирования выброса гипофизом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Пациентам с раком предстательной железы, которые нуждаются в анти-андрогенной терапии, будет перорально вводиться 120 мг соединения 1 раз в сутки или 22,5 мг депо суспензии лейпролида ацетата (или 11,25 мг в некоторых странах Азии) каждые 3 месяца (3-М). В данном исследовании будет оцениваться способность соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, достигать и поддерживать уменьшение уровня сывороточного тестостерона на уровнях при кастрации ( $\leq 50$  нг/дл [1,7 нмоль/л]) в течение 48 недель у пациентов с поздними стадиями развития андроген-чувствительного рака предстательной железы.

Чтобы иметь право на участие в исследовании, пациент должен быть, по мнению исследователя, кандидатом на по меньшей мере 1 год непрерывной анти-андрогенной терапии для лечения поздних стадий развития андроген-чувствительного рака предстательной железы и не должен быть кандидатом на

хирургическое лечение. Подходящие пациенты включают в себя тех, кто имеют признаки биохимического рецидива (повышение уровня ПСА) после локального первичного вмешательства в лечебных целях, недавно диагностированное метастатическое заболевание (исключая метастазы в мозг) и/или локальных поздних стадий развития заболевания. Пациенты могут проходить лучевую терапию, криотерапию или высокочастотное ультразвуковое исследование не раньше, чем через 2 месяца после начала анти-андрогенной терапии. Пациенты могут быть включены, если они раньше не получали анти-андрогенную терапию в течение больше чем 12 месяцев, и если анти-андрогенную терапию завершили по меньшей мере за 12 месяцев до исходной точки исследования. Исключали пациентов, которые раньше лечились таксанами или, как ожидалось, будут получать таксаны после начала анти-андрогенной терапии, как и пациентов, получающих анти-андрогенную терапию как адъювант или неоадъювант перед лучевой терапией в качестве первичной радикальной терапии. Исходное значение сывороточного тестостерона должно быть  $\geq 150$  нг/дл (5,2 нмоль/л) для включения в исследование.

Пациенты, включенные в данное исследование, будут рандомизированы в соотношении 2:1 для введения перорально 120 мг соединения 1 один раз в сутки после ударной дозы 360 мг в сутки 1 или 22,5 мг депо лейпролида ацетата 3-М (или 11,25 мг в некоторых странах Азии), плюс анти-андроген в течение первых 4 недель или дольше, если это указано в заключении исследователя. Рандомизация будет стратифицирована по географическому региону, наличию метастатического заболевания и возрасту.

Примерно 1125 пациентов будут включены в данное исследование из примерно 200 исследовательских центров в Северной и Южной Америке, Европе и Азиатско-Тихоокеанском регионе. Исследование включает в себя период скрининга вплоть до 28 дней, период лечения 48 недель, и период наблюдения вплоть до 90 суток (с посещениями в 30 и 60 сутки после окончания периода лечения). Кроме того, могут быть организованы внеплановые проверочные посещения для пациентов с проблемами безопасности, предусмотренными исследованием по мере необходимости. Подходящие пациенты будут получать лечение согласно исследованию в течение 48 недель. В течение данного времени тестостерон и ПСА будут оцениваться ежемесячно, а результаты, о которых сообщают пациенты (Европейская организация исследования и лечения рака [EORTC] QLQ-C30, европейский Опросник качества жизни с 5-ю показателями с 5 уровнями каждый [EuroQol EQ-5D-5L]) будут оцениваться примерно каждые 3 месяца в течение периода лечения и чаще в течение периода наблюдения. Дополнительные гормональные анализы сыворотки будут включать в себя ЛГ, ФСГ, дигидротестостерон и связывающий половые гормоны глобулин. Фармакокинетические (ФК) образцы с соединением 1 будут собираться на протяжении всего исследования. Полные ФК профили будут определены в подгруппе пациентов в Азии. Время до восстановления тестостерона будет измеряться примерно у 100 пациентов, рандомизированных по соединению 1, и примерно у 50 пациентов, рандомизированных по лейпролида ацетату, которые закончат 48 недель лечения и которые не планируют начинать альтернативную анти-андрогенную терапию в течение следующих 12 недель (или в течение 24 недель после последней инъекции депо лейпролида ацетата 3-М). Оценки безопасности будут включать в себя возникающие при лечении побочные эффекты, показатели жизненно важных функций, данные медицинских осмотров, клинические лабораторные анализы, электрокардиограммы с 12 отведениями (ЭКГ) и тесты на остроту зрения.

Пациенты с прогрессированием заболевания в течение периода лечения в условиях уменьшения уровня тестостерона до уровней при кастрации (уровень тестостерона  $\leq 50$  нг/дл [1,7 нмоль/л]) должны оставаться в исследовании и могут получать дополнительную пероральную терапию, системную противоопухолевую терапию и/или лучевую терапию, как предписано исследователем.

Первичной конечной точкой исследования является показатель устойчивой кастрации, определяемый как кумулятивная вероятность уменьшения уровня тестостерона до  $\geq 50$  нг/дл (1,7 нмоль/л) во время лечения с суток 1 недели 5 (29-е сутки исследования) до суток 1 недели 49 (сутки 337 исследования).

Вторичные конечные показатели включают в себя

показатель кастрации, определяемый как совокупная вероятность уменьшения уровня тестостерона до  $\geq 50$  нг/дл (1,7 нмоль/л) до введения в сутки 4 недели 1, до введения в неделю 2 и до введения в неделю 3;

показатель полной кастрации, определяемый как кумулятивная вероятность уменьшения уровня тестостерона до  $\geq 20$  нг/дл (0,7 нмоль/л), в течение лечения в рамках исследования с суток 1 недели 25 до суток 1 недели 49;

время до восстановления тестостерона у первых 100 пациентов, рандомизированных по соединению 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и у первых 50 пациентов, рандомизированных по лейпролида ацетату, которые завершили 48 недель лечения и которые не планируют начинать альтернативную анти-андрогенную терапию в течение следующих 12 недель (или в течение 24 недель после последней инъекции депо лейпролида ацетата 3-М);

долю пациентов с подтвержденным ответом ПСА в соответствии с Руководствами по клиническим испытаниям для рака предстательной железы рабочей группы 3 в посещения 2- и 5-й недель;

долю пациентов с концентрацией ПСА  $< 0,2$  н/мл (0,2 мкг/л) при посещении в неделю 25;

абсолютные значения и изменения по сравнению с исходным значением в баллах домена общего

здоровья EORTC-QLQ-C30, и половой активности EORTC-QLQ-PR25, и субдоменах для симптомов, связанных с гормональным лечением, через регулярные промежутки времени во время лечения и, при необходимости, во время наблюдения и/или при посещении в конце лечения;

абсолютные значения и изменения по сравнению с исходным значением в остальных доменах EORTC-QLQ-C30 и EORTC-QLQ-PR25, а также в опроснике EuroQol EQ-5D-5L через регулярные промежутки времени во время лечения и, если применимо во время посещений для наблюдения;

частоту побочных эффектов;

частоту отклонений от нормы в клинических лабораторных данных;

гормональные маркеры эффектов соединения 1 и лейпролида ацетата, измеренные как абсолютное значение и изменение по сравнению с исходным значением для: ЛГ при посещениях в неделю 2, неделю 3 и неделю 5, а затем каждые 4 недели до последнего проверочного посещения; ФСГ при посещениях в неделю 5, неделю 13, неделю 25, неделю 37 и неделю 49; дигидротестостерона при посещениях в неделю 5, неделю 13, неделю 25, неделю 37 и неделю 49; и связывающего половые гормоны глобулина при посещениях в неделю 13, неделю 25, и неделю 49;

концентрации соединения 1 в плазме крови до введения;

ФК параметры соединения 1 в плазме для однократного и повторяющихся введений дозы, такие как максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ), площадь под кривой концентрация-время с времени 0 до конца интервала введения ( $AUC_{0,t}$ ), и время до максимальной концентрации в плазме ( $t_{max}$ ) в подгруппе пациентов из Азии во время посещения в сутки 1.

Конечные показатели исследования включают в себя

общую выживаемость, определенную как время от рандомизации до даты смерти до даты прекращения сбора данных; и

присутствие полиморфизмов в генах зародышевой линии, связанных с гипоталамо-гипофизарно-андрогенным путем, риском рака предстательной железы или с метаболизирующими лекарством ферментами и белками-переносчиками, которые могут быть связаны с локализацией, безопасностью или эффективностью соединения 1.

#### **Иллюстративные варианты осуществления**

Некоторые варианты осуществления данного изобретения относятся к варианту осуществления I следующим образом.

Вариант осуществления I-1. Способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в повышении уровней сывороточного тестостерона до уровня выше 50 нг/дл, включающий в себя введение субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, при этом когда введение раз в сутки приостанавливают на период приостановки, субъект испытывает повышение уровней сывороточного тестостерона.

Вариант осуществления I-2. Способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя

введение субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли;

приостановку введения пероральной готовой формы на период приостановки, чтобы позволить увеличиться уровням сывороточного тестостерона; и

возобновление введения субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы в конце периода приостановки.

Вариант осуществления I-3. Способ по варианту осуществления I-1, отличающийся тем, что после периода приостановки введение не возобновляют.

Вариант осуществления I-4. Способ по варианту осуществления I-2, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона увеличивается выше уровня при терапевтической кастрации.

Вариант осуществления I-5. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона увеличивается выше чем около 55 нг/дл.

Вариант осуществления I-6. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона увеличивается выше чем около 350 нг/дл.

Вариант осуществления I-7. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-3, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона увеличивается до от около 300 до около 600 нг/дл.

Вариант осуществления I-8. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона увеличивается до уровня сывороточного тестостерона субъекта до введения пероральной готовой формы.

Вариант осуществления I-9. Способ по варианту осуществления I-8, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона увеличивается до уровня сывороточного тестостерона субъекта до введения пероральной готовой формы в течение 7 суток после начала периода приостановки.

Вариант осуществления I-10. Способ по варианту осуществления I-8, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона увеличивается до уровня сывороточного тестостерона субъекта до введения пероральной готовой формы в течение 45 суток после начала периода приостановки.

Вариант осуществления I-11. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что увеличение уровня сывороточного тестостерона происходит в течение 7 суток после начала периода приостановки.

Вариант осуществления I-12. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой гормонозависимый рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-13. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития рака предстательной железы.

Вариант осуществления I-14. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что рак предстательной железы является метастатическим, неметастатическим, локальным раком на поздних стадиях, гормоночувствительным раком на поздних стадиях, устойчивым к кастрации раком на поздних стадиях, или рецидивирующим.

Вариант осуществления I-15. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что указанное введение включает в себя введение один раз в сутки ударной дозы пероральной готовой формы от около 240 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 1-3 суток в начале лечения.

Вариант осуществления I-16. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что указанное введение включает в себя введение один раз в сутки ударной дозы пероральной готовой формы от около 240 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, в течение 1-3 суток в начале лечения после периода приостановки.

Вариант осуществления I-17. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что указанное введение включает в себя введение один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы от около 80 мг до около 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-18. Способ по варианту осуществления I-17, отличающийся тем, что введение поддерживающей дозы пероральной готовой формы начинается на следующие сутки после введения последней дозы ударной дозы пероральной готовой формы.

Вариант осуществления I-19. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-18, отличающийся тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 52 недель.

Вариант осуществления I-20. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-18, отличающийся тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 36 недель.

Вариант осуществления I-21. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-18, отличающийся тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 24 недель.

Вариант осуществления I-22. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-18, отличающийся тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 12 недель.

Вариант осуществления I-23. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-18, отличающийся тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 8 недель.

Вариант осуществления I-24. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-18, отличающийся тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 4 недель.

Вариант осуществления I-25. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что период приостановки прерывают, когда уровень простат-специфического антигена (ПСА) у субъекта составляет  $\geq 20\%$  надира уровня ПСА у субъекта во время лечения.

Вариант осуществления I-26. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 50\%$  уровня ПСА у субъекта до лечения.

Вариант осуществления I-27. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта становится больше чем уровень ПСА у субъекта в начале периода приостановки.

Вариант осуществления I-28. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что период приостановки прерывают, когда субъект испытывает возвращение симптомов рака предстательной железы.



Вариант осуществления I-29. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 3$  нг/мл.

Вариант осуществления I-30. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 10$  нг/мл.

Вариант осуществления I-31. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 20$  нг/мл.

Вариант осуществления I-32. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 30$  нг/мл.

Вариант осуществления I-33. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пероральную готовую форму вводят в течение подряд 12 недель или больше.

Вариант осуществления I-34. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пероральную готовую форму вводят в течение подряд 24 недель или больше.

Вариант осуществления I-35. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пероральную готовую форму вводят в течение подряд 48 недель или больше.

Вариант осуществления I-36. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пероральную готовую форму вводят в течение подряд 52 недель или больше.

Вариант осуществления I-37. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пероральную готовую форму вводят в течение подряд 72 недель или больше.

Вариант осуществления I-38. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пероральную готовую форму вводят в течение подряд 96 недель или больше.

Вариант осуществления I-39. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-32, отличающийся тем, что введение приостанавливают после по меньшей мере проведенных подряд 24 недель лечения.

Вариант осуществления I-40. Способ по варианту осуществления I-39, отличающийся тем, что введение приостанавливают после по меньшей мере проведенных подряд 36 недель лечения.

Вариант осуществления I-41. Способ по варианту осуществления I-39, отличающийся тем, что введение приостанавливают после по меньшей мере проведенных подряд 52 недель лечения.

Вариант осуществления I-42. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что субъект нуждается в увеличении уровней сывороточного тестостерона вследствие интеркуррентного заболевания, лучевой терапии, постельного режима, перенесенной травмы, перенесенной хирургической или инвазивной процедуры или желания возобновить половую функцию на определенный период.

Вариант осуществления I-43. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-41, отличающийся тем, что субъект нуждается в увеличении уровней сывороточного тестостерона вследствие интеркуррентного заболевания или хирургической или другой инвазивной процедуры с предполагаемым временем полного восстановления, составляющим по меньшей мере две недели.

Вариант осуществления I-44. Способ по варианту осуществления I-42 или I-43, отличающийся тем, что введение приостанавливают перед хирургической или другой инвазивной процедурой, или лучевой терапией.

Вариант осуществления I-45. Способ по варианту осуществления I-42 или I-43, отличающийся тем, что введение приостанавливают после хирургической или другой инвазивной процедурой, травмы, или лучевой терапией.

Вариант осуществления I-46. Способ по любому из вариантов осуществления I-42-I-45, отличающийся тем, что введение приостанавливают во время хирургической или другой инвазивной процедурой, травмы, или лучевой терапией.

Вариант осуществления I-47. Способ по варианту осуществления I-42 или I-43, отличающийся тем, что введение осуществляют до и во время хирургической или другой инвазивной процедуры, или лучевой терапии, и введение приостанавливают после хирургической или другой инвазивной процедуры, или лучевой терапии.

Вариант осуществления I-48. Способ по любому из вариантов осуществления I-42-I-47, отличающийся тем, что хирургическая процедура представляет собой операцию на сердце, протезирование коленного сустава, протезирование тазобедренного сустава, операцию на брюшной полости, операцию на органах таза, операцию на сосудах, операцию на позвоночнике или экстренную процедуру из-за травмы.

Вариант осуществления I-49. Способ по любому из вариантов осуществления I-42-I-48, отличающийся тем, что субъекта идентифицируют как имеющего риск возникновения острой послеоперационной слабости.

Вариант осуществления I-50. Способ по варианту осуществления I-42 или I-43, отличающийся тем, что введение приостанавливают во время интеркуррентного заболевания или когда субъект соблюдает постельный режим.

Вариант осуществления I-51. Способ по любому из вариантов осуществления I-43 или I-49, отличающийся тем, что введение возобновляют после того, как субъект был вылечен от интеркуррентного

заболевания, больше не соблюдает постельный режим, возобновил нормальную повседневную деятельность, или восстановил нормальный уровень физической активности.

Вариант осуществления I-52. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона выше уровней при терапевтической кастрации в течение 7 суток приостановки введения.

Вариант осуществления I-53. Способ по любому из вариантов осуществления I-15-I-52, отличающийся тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит около 240 мг, около 360 мг или около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-54. Способ по варианту осуществления I-53, отличающийся тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит около 360 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-55. Способ по любому из вариантов осуществления I-17-I-54, отличающийся тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 80 мг, около 120 мг или около 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-56. Способ по варианту осуществления I-55, отличающийся тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 120 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-57. Способ по любому из вариантов осуществления I-17-I-54, отличающийся тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит около 360 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и вводится один раз в сутки 1 лечения, и поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 120 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и вводится один раз в сутки.

Вариант осуществления I-58. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-14 или I-19-I-52, отличающийся тем, что пероральная готовая форма содержит от около 80 мг до около 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-59. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение осуществляется перед приемом пищи.

Вариант осуществления I-60. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение осуществляют по меньшей мере за 1 ч до еды и по меньшей мере через 2 ч после еды.

Вариант осуществления I-61. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-58, отличающийся тем, что введение осуществляется по меньшей мере за 30 мин до еды или натощак.

Вариант осуществления I-62. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пероральная готовая форма, ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы представляют собой готовые формы с быстрым высвобождением.

Вариант осуществления I-63. Способ по любому из вариантов осуществления I-17-I-52, отличающийся тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит от 102 до 204 мг маннита, от 6 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 10 до 20 мг гликолята крахмала натрия и от 2 до 4 мг стеарата магния.

Вариант осуществления I-64. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно включающий в себя введение анти-андрогена.

Вариант осуществления I-65. Способ по варианту осуществления I-64, отличающийся тем, что анти-андроген выбирают из группы, состоящей из флутамида, нилутамида, бикалутамида, энзалутамида, апарлутамида, ципротерон ацетата, мегестрол ацетата, хлормадинон ацетата, спиронолактона, канренона, дростириона, кетоконазола, топилутамида (флуридил) и циметидина.

Вариант осуществления I-66. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно включающий в себя введение ингибитора лиазы CYP17.

Вариант осуществления I-67. Способ по варианту осуществления I-66, отличающийся тем, что ингибитор лиазы CYP17 представляет собой абиратерон.

Вариант осуществления I-68. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона субъекта уменьшают до и после приостановки введения.

Вариант осуществления I-69. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-63 или I-66-I-68, отличающийся тем, что способ не включает в себя введение анти-андрогена.

Вариант осуществления I-70. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что способ не включает в себя введение преднизона.

Вариант осуществления I-71. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-69, отличающийся тем, что способ дополнительно включает в себя введение преднизона.

Вариант осуществления I-72. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно включающий в себя стадию приостановки введения на последующий период приостановки после завершения периода приостановки и возобновления введения.

Вариант осуществления I-73. Способ по варианту осуществления I-72, отличающийся тем, что последующий период приостановки наступает по меньшей мере через 12 недель после возобновления введения один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-74. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-75. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации неметастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-76. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-77. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный неметастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-78. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что в течение от около 4 до около 8 суток первого введения пероральной готовой формы, или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы, уровни сывороточного тестостерона субъекта находятся на уровне или ниже уровня при терапевтической кастрации.

Вариант осуществления I-79. Способ по варианту осуществления I-78, отличающийся тем, что в течение 4 суток первого введения пероральной готовой формы, или ударной дозы пероральной готовой формы и поддерживающей дозы пероральной готовой формы, уровни сывороточного тестостерона субъекта находятся на уровне или ниже уровня при терапевтической кастрации.

Вариант осуществления I-80. Пероральная готовая форма, содержащая от около 80 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления I-81. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-80, отличающегося тем, что субъект нуждается в увеличении уровней сывороточного тестостерона до уровня выше 50 нг/дл.

Вариант осуществления I-82. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-80 или варианту осуществления I-81, отличающегося тем, что способ включает в себя введение пероральной готовой формы субъекту один раз в сутки.

Вариант осуществления I-83. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-80-варианту осуществления I-82, отличающегося тем, что когда введение один раз в сутки приостанавливают на период приостановки, у субъекта происходит увеличение уровней сывороточного тестостерона.

Вариант осуществления I-84. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-83, отличающегося тем, что после периода приостановки введение не возобновляют.

Вариант осуществления I-85. Пероральная готовая форма, содержащая от около 80 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающем в себя

введение субъекту пероральной готовой формы один раз в сутки;  
приостановку введения пероральной готовой формы на период приостановки, чтобы позволить увеличиться уровням сывороточного тестостерона; и  
возобновление введения субъекту один раз в сутки пероральной готовой формы в конце периода приостановки.

Вариант осуществления I-86. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-85, отличающегося тем, что увеличение уровня сывороточного тестостерона является увеличением выше уровня при терапевтической кастрации.

Вариант осуществления I-87. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-86, отличающегося тем, что увеличение уровня сывороточного тестостерона является увеличением до более чем около 55 нг/дл.

Вариант осуществления I-88. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-87, отличающегося тем, что увеличение уровня сывороточного тестостерона является увеличением до более чем около 350 нг/дл.

Вариант осуществления I-89. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-86, отличающегося тем, что увеличение уровня сывороточного тестостерона является увеличением до от около 300 нг/дл до около 600 нг/дл.

Вариант осуществления I-90. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-89, отличающегося тем, что рак предстательной железы представляет собой гормонозависимый рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-91. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-90, отличающегося тем, что рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития рака предстательной железы.

Вариант осуществления I-92. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-91, отличающегося тем, что рак предстательной железы является метастатическим, неметастатическим, локальным раком на поздних стадиях, гормоночувствительным раком на поздних стадиях, устойчивым к кастрации раком на поздних стадиях, или рецидивирующим.

Вариант осуществления I-93. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-92, отличающегося тем, что указанное введение включает в себя введение один раз в сутки ударной дозы пероральной готовой формы от около 240 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, в течение 1-3 суток в начале лечения.

Вариант осуществления I-94. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-93, отличающегося тем, что указанное введение включает в себя введение один раз в сутки ударной дозы пероральной готовой формы от около 240 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, в течение 1-3 суток в начале лечения после периода приостановки.

Вариант осуществления I-95. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-94 отличающаяся тем, что указанное введение включает в себя введение один раз в сутки поддерживающей дозы пероральной готовой формы от около 80 мг до около 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-96. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-95, отличающегося тем, что введение поддерживающей дозы пероральной готовой формы начинается на следующие сутки после введения последней дозы ударной дозы пероральной готовой формы.

Вариант осуществления I-97. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-96, отличающегося тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 52 недель.

Вариант осуществления I-98. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-96, отличающегося тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 36 недель.

Вариант осуществления I-99. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-96, отличающегося тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 24 недель.

Вариант осуществления I-100. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-96, отличающегося тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 12 недель.

Вариант осуществления I-101. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-96, отличающегося тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 8 недель.

Вариант осуществления I-102. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-96, отличающегося тем, что указанный период приостановки составляет вплоть до 4 недель.

Вариант осуществления I-103. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществ-

ления I-80-I-102, отличающегося тем, что период приостановки прерывают, когда уровень простат-специфического антигена (ПСА) у субъекта составляет  $\geq 20\%$  надира уровня ПСА у субъекта во время лечения.

Вариант осуществления I-104. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-103, отличающегося тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 50\%$  уровня ПСА у субъекта до лечения.

Вариант осуществления I-105. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-104, отличающегося тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта больше чем уровень ПСА у субъекта в начале периода приостановки.

Вариант осуществления I-106. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-105, отличающегося тем что период приостановки прерывают, когда субъект испытывает возвращение симптомов рака предстательной железы.

Вариант осуществления I-107. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-106, отличающегося тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 3$  нг/мл.

Вариант осуществления I-108. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-107, отличающегося тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 10$  нг/мл.

Вариант осуществления I-109. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-108, отличающегося тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 20$  нг/мл.

Вариант осуществления I-110. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-109, отличающегося тем, что период приостановки прерывают, когда уровень ПСА у субъекта составляет  $\geq 30$  нг/мл.

Вариант осуществления I-111. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-110, отличающегося тем, что пероральную готовую форму вводят в течение 12 недель подряд или больше.

Вариант осуществления I-112. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-111, отличающегося тем, что пероральную готовую форму вводят в течение 24 недель подряд или больше.

Вариант осуществления I-113. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-112, отличающегося тем, что пероральную готовую форму вводят в течение 48 недель подряд или больше.

Вариант осуществления I-114. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-113, отличающегося тем, что пероральную готовую форму вводят в течение 52 недель подряд или больше.

Вариант осуществления I-115. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-114, отличающегося тем, что пероральную готовую форму вводят в течение 72 недель подряд или больше.

Вариант осуществления I-116. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-115, отличающегося тем, что пероральную готовую форму вводят в течение 96 недель подряд или больше.

Вариант осуществления I-117. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-110, отличающегося тем, что введение приостанавливают после по меньшей мере проведенных подряд 24 недель лечения.

Вариант осуществления I-118. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-117, отличающегося тем, что введение приостанавливают после по меньшей мере проведенных подряд 36 недель лечения.

Вариант осуществления I-119. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-117, отличающегося тем, что введение приостанавливают после по меньшей мере проведенных подряд 52 недель лечения.

Вариант осуществления I-120. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-93-I-119, отличающегося тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит около 240 мг, около 360 мг или около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-121. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-120, отличающегося тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит около 360 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-122. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-95-I-121, отличающегося тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 80 мг, около 120 мг или около 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-123. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-122, отличающегося тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 120 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-124. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-95-I-121, отличающегося тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит около 360 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и вводится один раз в сутки 1 лечения, и поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит около 120 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и вводится один раз в сутки.

Вариант осуществления I-125. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-92 или I-97-I-119, отличающегося тем, что пероральная готовая форма содержит от около 80 мг до около 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-126. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-125, отличающегося тем, что введение осуществляется перед приемом пищи.

Вариант осуществления I-127. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-126, отличающегося тем, что введение осуществляют по меньшей мере за 1 ч до еды и по меньшей мере через 2 ч после еды.

Вариант осуществления I-128. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-125, отличающегося тем, что введение осуществляют по меньшей мере за 30 мин до еды или натощак.

Вариант осуществления I-129. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-128, отличающегося тем, что пероральная готовая форма, ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы представляют собой готовые формы с быстрым высвобождением.

Вариант осуществления I-130. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-95-I-119, отличающегося тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит от 102 до 204 мг маннита, от 6 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 10 до 20 мг натрия крахмал гликолята, и от 2 до 4 мг стеарата магния.

Вариант осуществления I-131. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-130, отличающегося тем, что способ дополнительно включает в себя введение антиандрогена.

Вариант осуществления I-132. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-131, отличающегося тем, что анти-андроген выбирают из группы, состоящей из флутамида, нилутамида, бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, ципротерон ацетата, мегестрол ацетата, хлормадинон ацетата, спиронолактона, канренона, дроспиренона, кетоконазола, топилутамида (флуридил) и циметидина.

Вариант осуществления I-133. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-132, отличающегося тем, что способ дополнительно включает в себя введение ингибитора лиазы CYP17.

Вариант осуществления I-134. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-133, отличающегося тем, что ингибитор лиазы CYP17 представляет собой абиратерон.

Вариант осуществления I-135. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-130 или I-133-I-134, отличающегося тем, что способ не включает в себя введение антиандрогена.

Вариант осуществления I-136. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-135, отличающегося тем, что способ не включает в себя введение преднизона.

Вариант осуществления I-137. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-135, отличающегося тем, что способ дополнительно включает в себя введение преднизона.

Вариант осуществления I-138. Готовая форма для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления I-80-I-137, отличающегося тем, что способ дополнительно включает в себя стадию приостановку введения на последующий период приостановки после завершения периода приостановки

и возобновления введения.

Вариант осуществления I-139. Готовая форма для применения по варианту осуществления I-138, отличающегося тем, что последующий период приостановки наступает по меньшей мере через 12 недель после возобновления введения один раз в сутки пероральной готовой формы, содержащей от около 80 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления I-140. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-139, отличающегося тем, что рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-141. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-140, отличающегося тем, что рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации нематастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-142. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-141, отличающегося тем, что рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-143. Готовая форма для применения по любому из вариантов осуществления I-80-I-142, отличающегося тем, что рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный нематастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-144. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для лечения рака предстательной железы.

Вариант осуществления I-145. Применение по варианту осуществления I-144, отличающееся тем, что рак предстательной железы представляет собой гормонозависимый рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-146. Применение по варианту осуществления I-144, отличающееся тем, что рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития рака предстательной железы.

Вариант осуществления I-147. Применение по варианту осуществления I-144, отличающееся тем, что рак предстательной железы является метастатическим, нематастатическим, локальным раком на поздних стадиях, гормоночувствительным раком на поздних стадиях, устойчивым к кастрации раком на поздних стадиях, или рецидивирующим.

Вариант осуществления I-148. Применение по варианту осуществления I-144, отличающееся тем, что рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации метастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-149. Применение по варианту осуществления I-144, отличающееся тем, что рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации нематастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-150. Применение по варианту осуществления I-144, отличающееся тем, что рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-151. Применение по варианту осуществления I-144, отличающееся тем, что рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный нематастатический рак предстательной железы.

Вариант осуществления I-152. Применение по любому из вариантов осуществления I-144-I-151, отличающееся тем, что лекарственное средство содержит от около 80 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления данного изобретения относятся к варианту осуществления II следующим образом.

Вариант осуществления II-1. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-78, отличающийся тем, что достигают ФК профиля, в котором среднее  $AUC_{(0-tau)}$  в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза, когда проводят измерения с первого по последние сутки периода лечения.

Вариант осуществления II-2. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-78, отличающийся тем, что достигают ФК профиля, в котором среднее  $C_{max}$  увеличивается по меньшей мере в 2 раза, когда проводят измерения с первого по последние сутки периода лечения.

Вариант осуществления II-3. Способ по варианту осуществления II-1, отличающийся тем, что увеличение является по меньшей мере 1,5-кратным, или 2-кратным, или больше.

Вариант осуществления II-4. Способ по любому из вариантов осуществления II-1-II-3, отличающийся тем, что введение осуществляется без каких-либо требований приема натошак.

Вариант осуществления II-5. Способ по любому из вариантов осуществления II-1-II-3, отличающийся тем, что среднее  $C_{max}$  выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема

пищи.

Вариант осуществления П-6. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что среднее  $AUC_{(0-tau)}$  в плазме выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи через по меньшей мере 30 мин.

Вариант осуществления П-7. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-78 или П-1-П-6, отличающийся тем, что пероральная готовая форма содержит по меньшей мере один наполнитель, который улучшает стабильность при сохранении несущей способности.

Вариант осуществления П-8. Способ по любому из вариантов осуществления I-1-I-78 или П-1-П-7, отличающийся тем, что пероральная готовая форма является таблеткой.

Вариант осуществления П-9. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что среднее  $T_{1/2}$  в плазме составляет от около 37 ч до около 42 ч, как измерено в конце введения.

Вариант осуществления П-10. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что среднего  $C_{max}$  достигают между 1 и 2 ч ( $T_{max}$ ) с начала введения.

Вариант осуществления П-11. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что стабильного состояния достигают в течение 10 суток с начала введения.

Вариант осуществления П-12. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что уровень простат-специфического антигена (ПСА) уменьшают у субъекта до уровня, меньшего чем или составляющего 4 нг/мл.

Вариант осуществления П-13. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что уровень простат-специфического антигена (ПСА) уменьшают у субъекта до уровня, меньшего чем или составляющего 2 нг/мл.

Вариант осуществления П-14. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что меньше чем 4% N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины неизменными попадают в мочу субъекта, как измерено в сутки 14 или сутки 28 с начала введения.

Вариант осуществления П-15. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что достигаются и поддерживаются с 14 по 28 сутки с начала введения уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона.

Вариант осуществления П-16. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-15, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 360 мг ударной дозы пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли и 120 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 48 недель подряд достигаются уровни терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона, к началу 5-ой недели, и поддерживаются к концу 48-ой недели.

Вариант осуществления П-17. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-15, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 мг или 120 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 13 недель подряд изменения средней сывороточной концентрации ПСА по сравнению с исходным значением в конце 13 недель подряд является уменьшением в 8-12 раз для дозы 80 мг и в 9-13 раз для дозы 120 мг.

Вариант осуществления П-18. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-15, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 мг или 120 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 25 недель подряд медианная остаточная концентрация в плазме ( $C_{min}$ ) неизменного соединения N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или его фармацевтически приемлемой соли, колебалась в диапазоне между 2,0 и 8,0 нг/мл для дозы 80 мг и между 4,0 и 12,0 нг/мл для дозы 120 мг.

Вариант осуществления П-19. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-3, отличающийся тем, что введение приводит к тому, что  $C_{min}$  поддерживается постоянным в течение введения.

Вариант осуществления П-20. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-15, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 мг или 180 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 16 суток подряд изменения средней сывороточной концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) по сравнению с исходным значением в конце 16 суток подряд является уменьшением в 12-16 раз для дозы 80 мг и в 15-19 раз для дозы 180 мг.

Вариант осуществления П-21. Способ по любому из вариантов осуществления П-1-П-15, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 мг или 180 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 16 суток



подряд изменения средней сывороточной концентрации тестостерона по сравнению с исходным значением в конце 16 суток подряд является уменьшением в 27-31 раз для дозы 80 мг и в 22-26 раз для дозы 180 мг.

Вариант осуществления II-22. Способ по любому из вариантов осуществления II-1-II-15, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 или 180 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 16 суток подряд изменения средней сывороточной концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по сравнению с исходным значением в конце 16 суток подряд является уменьшением в 7-11 раз для дозы 80 мг и в 10-14 раз для дозы 180 мг.

Вариант осуществления II-23. Способ по любому из вариантов осуществления II-1-II-15, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 мг или 180 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 16 суток подряд изменения средней сывороточной концентрации дигидротестостерона (ДГТ) по сравнению с исходным значением в конце 16 суток подряд является уменьшением в 1,1-3 раз для дозы 80 мг и в 1,1-4 раз для дозы 180 мг.

Вариант осуществления II-24. Способ по любому из вариантов осуществления II-1-II-3, отличающийся тем, что введение является таковым, что отсутствует стимуляция половых гормонов и тем самым предотвращается или минимизируется клиническое обострение.

Вариант осуществления II-25. Способ лечения гормонозависимого рака предстательной железы у субъекта, включающий в себя

введение субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере одних суток в течение первого периода лечения ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 240 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N<sup>1</sup>-метоксимочевины; и

введение субъекту один раз в сутки в течение 24 подряд недель или больше в течение второго периода лечения поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей от 80 до 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N<sup>1</sup>-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли,

при этом поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $AUC_{(0-\tau)}$  в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза, когда измеряли с первых суток первого периода лечения и до последних суток второго периода лечения.

Вариант осуществления II-26. Способ лечения гормонозависимого рака предстательной железы у субъекта, включающий в себя

введение субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере одних суток в течение первого периода лечения ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 240 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N<sup>1</sup>-метоксимочевины; и

введение субъекту один раз в сутки в течение 24 подряд недель или больше в течение второго периода лечения поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей от 80 до 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N<sup>1</sup>-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли,

при этом поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $C_{max}$  в плазме увеличивается по меньшей мере в 2 раза, когда измеряли с первых суток первого периода лечения и до последних суток второго периода лечения.

Вариант осуществления II-27. Способ уменьшения уровней одного или большего количества половых гормонов у субъекта, имеющего гормонозависимый рак предстательной железы, включающий в себя

введение субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере одних суток в течение первого периода лечения ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 240 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N<sup>1</sup>-метоксимочевины; и

введение субъекту один раз в сутки в течение 24 подряд недель или больше в течение второго периода лечения поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей от 80 до 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N<sup>1</sup>-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли,

при этом поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $AUC_{(0-\tau)}$  в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза, когда измеряли с первых суток первого периода лечения и до последних суток второго периода лечения.

Вариант осуществления II-28. Способ уменьшения уровней одного или большего количества половых гормонов у субъекта, имеющего гормонозависимый рак предстательной железы, включающий в себя

введение субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере одних суток в течение первого периода лечения ударной дозы пероральной готовой формы, содержащей от около 240 мг до около 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевин; и

введение субъекту один раз в сутки в течение 24 подряд недель или больше в течение второго периода лечения поддерживающей дозы пероральной готовой формы, содержащей от 80 до 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевин или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли,

при этом поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $C_{\max}$  в плазме увеличивается по меньшей мере в 2 раза, когда измеряли с первых суток первого периода лечения и до последних суток второго периода лечения.

Вариант осуществления II-29. Способ по варианту осуществления II-25 или II-27, отличающийся тем, что по меньшей мере 1,5 раза представляет собой 2 раза или больше.

Вариант осуществления II-30. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что первый период лечения представляет собой 1 сутки или больше.

Вариант осуществления II-31. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что первый период лечения представляет собой 2 суток или больше.

Вариант осуществления II-32. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что первый период лечения представляет собой 3 суток или больше.

Вариант осуществления II-33. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что второй период лечения представляет собой 52 недели подряд или больше.

Вариант осуществления II-34. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что второй период лечения представляет собой 72 недели подряд или больше.

Вариант осуществления II-35. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что второй период лечения представляет собой 96 недель подряд или больше.

Вариант осуществления II-36. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что введение осуществляется перед приемом пищи.

Вариант осуществления II-37. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что введение осуществляется по меньшей мере за 1 ч до еды и по меньшей мере через 2 ч после еды.

Вариант осуществления II-38. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что введение осуществляется по меньшей мере за 30 мин до еды или натощак.

Вариант осуществления II-39. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что введение осуществляется без каких-либо требований приема натощак.

Вариант осуществления II-40. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что среднее  $C_{\max}$  выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи.

Вариант осуществления II-41. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что среднее  $AUC_{(0-\tau)}$  в плазме выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи через по меньшей мере 30 мин.

Вариант осуществления II-42. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы являются таблетками.

Вариант осуществления II-43. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы имеют профиль с быстрым высвобождением.

Вариант осуществления II-44. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что среднее  $T_{1/2}$  в плазме составляет от около 37 до около 42 ч, как измерено в конце введения.

Вариант осуществления II-45. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что среднего  $C_{\max}$  достигают между 1 и 2 ч ( $T_{\max}$ ) с начала введения.

Вариант осуществления II-46. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что стабильного состояния достигают в течение 10 суток с начала введения.

Вариант осуществления II-47. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона уменьшают у субъекта до уровня при кастрации, меньшего чем или составляющего 50 нг/дл (1,73 нмоль/л).

Вариант осуществления II-48. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что уровень сывороточного тестостерона уменьшают у субъекта до уровня при полной кастрации, меньшего чем или составляющего 20 нг/дл (0,69 нмоль/л).

Вариант осуществления II-49. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что уровень простат-специфического антигена (ПСА) уменьшают у субъекта до уровня,

меньшего чем или составляющего 4 нг/мл.

Вариант осуществления П-50. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что уровень простат-специфического антигена (ПСА) уменьшают у субъекта до уровня, меньшего чем или составляющего 2 нг/мл.

Вариант осуществления П-51. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что ударная доза пероральной готовой формы составляет 240, или 360, или 480 мг, или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и поддерживающая доза пероральной готовой формы составляет 80, или 120, или 160 мг, или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления П-52. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что ударная доза пероральной готовой формы составляет 360 мг или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли и поддерживающая доза пероральной готовой формы составляет 120 мг или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления П-53. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что ударная доза пероральной готовой формы составляет 360 мг или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и вводится в сутки 1 первого периода лечения и поддерживающая доза пероральной готовой формы составляет 120 мг или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и вводится начиная с суток 1 или суток 2 второго периода лечения.

Вариант осуществления П-54. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что меньше чем 4% N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины неизменными попадают в мочу субъекта, как измерено в сутки 14 или сутки 29 с начала первого периода лечения.

Вариант осуществления П-55. Способ по любому из вариантов осуществления, отличающийся тем, что достигаются и поддерживаются с 14 по 28 сутки с начала введения уровни как при терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона.

Вариант осуществления П-56. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 360 мг ударной дозы пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли и 120 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, в течение 48 недель подряд, достигаются уровни терапевтической кастрации, меньшие чем или составляющие 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) сывороточного тестостерона, к началу 5-й недели и поддерживаются к концу 48-й недели.

Вариант осуществления П-57. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 или 120 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 13 недель подряд изменения средней сывороточной концентрации ПСА по сравнению с исходным значением в конце 13 подряд недель является уменьшением в 8-12 раз для дозы 80 мг и в 9-13 раз для дозы 120 мг.

Вариант осуществления П-58. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 или 120 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 25 недель подряд медианная остаточная концентрация в плазме ( $C_{\min}$ ) неизменного соединения N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, или его фармацевтически приемлемой соли, колебалась в диапазоне между 2,0 и 8,0 нг/мл для дозы 80 мг и между 4,0 и 12,0 нг/мл для дозы 120 мг.

Вариант осуществления П-59. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что введение приводит к тому, что  $C_{\min}$  поддерживается постоянным в течение второго периода лечения.

Вариант осуществления П-60. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 мг или 180 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, в течение 16 суток подряд, изменения средней сывороточной концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) по сравнению с исходным значением в конце 16 суток подряд является уменьшением в 12-16 раз для дозы 80 мг, и уменьшением в 15-19 раз для дозы 180 мг.

Вариант осуществления П-61. Способ по любому из вариантов осуществления П-25-П-29, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 или 180 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, в течение 16 суток подряд, изменения средней сывороточной концентрации тестостерона по сравнению с исходным значением в конце 16 суток подряд является уменьшением в 27-31 раз для дозы 80 мг и уменьшением в 22-26 раз для дозы 180 мг.

Вариант осуществления II-62. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 или 180 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 16 суток подряд изменения средней сывороточной концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по сравнению с исходным значением в конце 16 суток подряд является уменьшением в 7-11 раз для дозы 80 мг и в 10-14 раз для дозы 180 мг.

Вариант осуществления II-63. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что после введения один раз в сутки 80 или 180 мг поддерживающих доз пероральной готовой формы или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение 16 суток подряд изменения средней сывороточной концентрации дигидротестостерона (ДГТ) по сравнению с исходным значением в конце 16 суток подряд является уменьшением в 1,1-3 раз для дозы 80 мг и в 1,1-4 раз для дозы 180 мг.

Вариант осуществления II-64. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что субъект имеет локальные поздние стадии развития гормонозависимого рака предстательной железы.

Вариант осуществления II-65. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что введение может быть приостановлено на период, составляющий от 4 недель или меньше, до 24 недель или больше, после по меньшей мере 24 подряд недель введения.

Вариант осуществления II-66. Способ по варианту осуществления II-65, отличающийся тем, что после приостановки введения, в пределах от 4 недель до 12 недель после последней дозы достигают возвращения к исходным уровням сывороточного тестостерона.

Вариант осуществления II-67. Способ по варианту осуществления II-65, отличающийся тем, что после возобновления введения, в пределах от 24 до 48 ч достигают возвращения к уровням при кастрации, у субъекта.

Вариант осуществления II-68. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что введение является таковым, что отсутствует стимуляция половых гормонов, и тем самым предотвращается или минимизируется клиническое обострение.

Вариант осуществления II-69. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития рака предстательной железы.

Вариант осуществления II-70. Способ по любому из вариантов осуществления II-25-II-29, отличающийся тем, лечение является паллиативным и рак предстательной железы представляет собой поздние стадии развития рака предстательной железы.

Вариант осуществления II-71. Упаковка доз содержит

ежесуточную ударную дозу пероральной готовой формы, содержащую от 240 до 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и наполнители; и

ежесуточную поддерживающую дозу пероральной готовой формы, содержащую от 80 до 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и наполнители,

при этом ежесуточная поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $AUC_{(0-\tau)}$  в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза, когда измеряли с первого по последние сутки периода лечения, причем период лечения поддерживающей дозой пероральной готовой формы раз в сутки составляет 24 недели подряд или больше.

Вариант осуществления II-72. Упаковка доз содержит

ежесуточную ударную дозу пероральной готовой формы, содержащую от 240 до 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и наполнители; и

ежесуточную поддерживающую дозу пероральной готовой формы, содержащую от 80 до 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и наполнители,

при этом ежесуточная поддерживающая доза пероральной готовой формы имеет ФК профиль в котором среднее  $C_{max}$  увеличивается по меньшей мере в 2 раза, когда измеряли с первого по последние сутки периода лечения, причем период лечения поддерживающей дозой пероральной готовой формы раз в сутки составляет 24 недели подряд или больше.

Вариант осуществления II-73. Способ по варианту осуществления II-71, отличающийся тем, что по меньшей мере 1,5 раза представляет собой 2 раза или больше.

Вариант осуществления П-74. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 - П-72, отличающаяся тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит от 306 до 612 мг маннита, от 18 до 36 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 30 до 60 мг натрий крахмал гликолята и от 6 до 12 мг стеарата магния.

Вариант осуществления П-75. Упаковка доз по варианту осуществления П-74, отличающаяся тем, что ударная доза пероральной готовой формы дополнительно содержит от 21,36 до 42,72 мг гипромеллозы 2910, от 2,4 до 4,8 мг диоксида титана, от 0,2 до 0,48 мг оксида железа и достаточное количество карнаубского воска.

Вариант осуществления П-76. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 или П-72, отличающаяся тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит от 102 до 204 мг маннита, от 6 до 12 мг гидроксипропилцеллюлозы, от 10 до 20 мг натрий крахмал гликолята и от 2 до 4 мг стеарата магния.

Вариант осуществления П-77. Упаковка доз по варианту осуществления П-76, отличающаяся тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы дополнительно содержит от 7,12 до 14,24 мг гипромеллозы 2910, от 0,8 до 1,6 мг диоксида титана, от 0,08 до 0,16 мг оксида железа и достаточное количество карнаубского воска.

Вариант осуществления П-78. Упаковка доз по варианту осуществления П-75 или П-77, отличающаяся тем, что ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы содержат по меньшей мере один наполнитель, который улучшает стабильность при сохранении вместимости.

Вариант осуществления П-79. Упаковка доз по варианту осуществления П-74 или П-76, отличающаяся тем, что натрий крахмал гликолят в ударной дозе пероральной готовой формы и поддерживающей дозе пероральной готовой формы улучшает стабильность и несущую способность для N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, или его фармацевтически приемлемой соли, в ударной дозе пероральной готовой формы и поддерживающей дозе пероральной готовой формы.

Вариант осуществления П-80. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 или П-72, отличающаяся тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит 240, или 360, или 480 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления П-81. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 или П-72, отличающаяся тем, что поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит 80, или 120, или 160 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления П-82. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 или П-72, отличающаяся тем, что ударная доза пероральной готовой формы содержит 360 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, и поддерживающая доза пероральной готовой формы содержит 120 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления П-83. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 или П-72, отличающаяся тем, что ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы представляют собой таблетки.

Вариант осуществления П-84. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 или П-72, отличающаяся тем, что ударная доза пероральной готовой формы и поддерживающая доза пероральной готовой формы имеют профиль быстрого высвобождения.

Вариант осуществления П-85. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 или П-72, дополнительно содержит, по меньшей мере, одно из анти-андроген или ингибитор лиазы СYP17.

Вариант осуществления П-86. Упаковка доз по варианту осуществления П-85, отличающаяся тем, что анти-андроген включает в себя энзалутамид, бикалутамид, энзалутамид или флутамид, а ингибитор лиазы СYP17 включает в себя абиратерон.

Вариант осуществления П-87. Упаковка доз по варианту осуществления П-71 или П-72, которая применяется для лечения гормонозависимого рака предстательной железы.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где

ударную дозу пероральной готовой формы, содержащую 360 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, вводят субъекту один раз в первые сутки периода лечения; и

поддерживающую дозу пероральной готовой формы, содержащую 120 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, вводят субъекту один раз в сутки начиная со вторых суток периода лечения.

2. Применение по п.1, где введение пероральной готовой формы приостанавливают на период остановки, чтобы позволить увеличиться уровням сывороточного тестостерона.

3. Применение по п.2, отличающееся тем, что уровень сывороточного тестостерона субъекта увеличивается до более чем 55 нг/дл в течение 30 суток с начала периода приостановки.

4. Применение по п.2, отличающееся тем, что уровень сывороточного тестостерона субъекта увеличивается до более чем 280 нг/дл в течение 12 недель с начала периода приостановки.

5. Применение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что введение приостанавливают после по меньшей мере проведенных подряд 24 недель лечения, предпочтительно после по меньшей мере проведенных подряд 36 недель лечения и наиболее предпочтительно после по меньшей мере проведенных подряд 52 недель лечения.

6. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что субъект нуждается в увеличении уровня сывороточного тестостерона из-за интеркуррентного заболевания, лучевой терапии, постельного режима, перенесенной травмы, перенесенной хирургической или другой инвазивной процедуры или желая возобновить половую функцию на определенный период.

7. Применение по любому из пп.1-6, где после введения поддерживающей дозы в течение 48 недель подряд достигается уровень как при терапевтической кастрации, меньше чем или составляющий 50 нг/дл (1,73 нмол/л) сывороточного тестостерона, к началу 5-й недели и поддерживается к концу 48-й недели.

8. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли для уменьшения уровней одного или более половых гормонов, выбранных из лютеинизирующего гормона, тестостерона, дигидротестостерона и ФСГ (фолликулстимулирующего гормона) у субъекта, имеющего гормонозависимый рак предстательной железы, где

ударную дозу пероральной готовой формы, содержащей 360 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, вводят субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере одних суток в первый период лечения; и

поддерживающую дозу пероральной готовой формы, содержащей 120 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, вводят субъекту один раз в сутки в течение 24 последующих недель или больше в течение второго периода лечения.

9. Применение по п.8, где половой гормон представляет собой ФСГ.

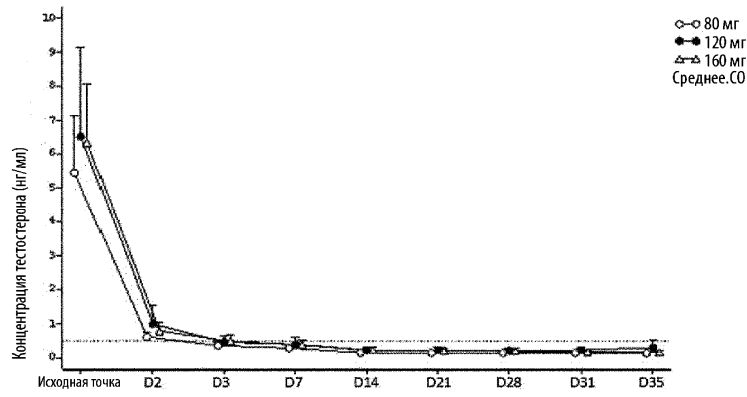
10. Применение по п.9, где ФСГ субъекта составляет от 0,6 до 1,6 мМЕ/мл в течение 48-недельного курса лечения.

11. Применение по любому из пп.1 или 8, где достигают полной кастрации.

12. Применение по п.11, где полной кастрации достигают в течение от 24 до 48 ч с начала введения и поддерживают до конца введения.

13. Применение по любому из пп.1 или 8, где время до устойчивости к кастрации дольше, чем у субъекта, получающего терапию агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH).

14. Применение по любому из пп.1 или 8, где дополнительно вводят энзалутамид.

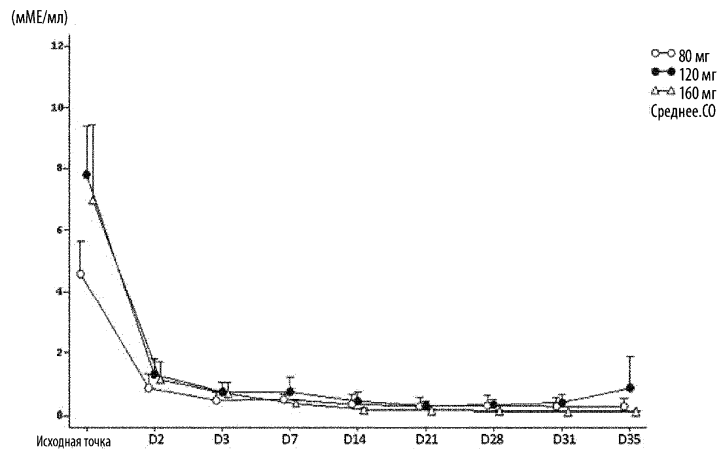


Фиг. 1

Переменная - f - Посещение	Лечение	№	Сводные статистические данные <sup>α</sup>							95% ДИ	
			Среднее <sup>α</sup>	СО <sup>α</sup>	Мин. <sup>α</sup>	Квант.1 <sup>α</sup>	Медианное значение <sup>α</sup>	Квант.3 <sup>α</sup>	Макс. <sup>α</sup>	Нижняя граница <sup>α</sup>	Верхняя граница <sup>α</sup>
Исходная точка	80 мг	15	6.367	1.9930	2.93	4.950	6.020	7.380	10.20	5.2630 <sup>α</sup>	7.4704 <sup>α</sup>
	120 мг	15	7.243	2.2424	3.17	5.540	7.240	9.800	10.70	6.0009 <sup>α</sup>	8.4844 <sup>α</sup>
WK1D2 <sup>α</sup>	80 мг	15	0.975	0.5247	0.39	0.550	0.890	1.320	2.05	0.6841 <sup>α</sup>	1.2653 <sup>α</sup>
	120 мг	15	0.667	0.5835	0.43	0.560	0.670	0.900	2.00	0.5442 <sup>α</sup>	1.1905 <sup>α</sup>
WK1D4 <sup>α</sup>	80 мг	15	0.384	0.0868	0.24	0.300	0.410	0.440	0.57	0.3301 <sup>α</sup>	0.4376 <sup>α</sup>
	120 мг	15	0.463	0.2313	0.28	0.360	0.400	0.470	1.25	0.3346 <sup>α</sup>	0.5907 <sup>α</sup>
WK2D1 <sup>α</sup>	80 мг	16	0.286	0.0741	0.16	0.210	0.300	0.330	0.41	0.2443 <sup>α</sup>	0.3263 <sup>α</sup>
	120 мг	15	0.318	0.1165	0.17	0.230	0.300	0.430	0.59	0.2535 <sup>α</sup>	0.3825 <sup>α</sup>
WK3D1 <sup>α</sup>	80 мг	15	0.207	0.0580	0.13	0.160	0.200	0.240	0.33	0.1752 <sup>α</sup>	0.2395 <sup>α</sup>
	120 мг	15	0.235	0.0925	0.13	0.150	0.220	0.280	0.44	0.1834 <sup>α</sup>	0.2859 <sup>α</sup>
WK5D1 <sup>α</sup>	80 мг	15	0.213	0.0701	0.12	0.160	0.200	0.260	0.36	0.1745 <sup>α</sup>	0.2521 <sup>α</sup>
	120 мг	15	0.190	0.0670	0.09	0.140	0.170	0.240	0.33	0.1529 <sup>α</sup>	0.2271 <sup>α</sup>
WK9D1 <sup>α</sup>	80 мг	15	0.195	0.0554	0.13	0.140	0.200	0.250	0.29	0.1647 <sup>α</sup>	0.2260 <sup>α</sup>
	120 мг	15	0.191	0.0818	0.10	0.130	0.170	0.240	0.39	0.1454 <sup>α</sup>	0.2360 <sup>α</sup>
WK13D1 <sup>α</sup>	80 мг	12	0.216	0.0786	0.14	0.150	0.195	0.255	0.38	0.1659 <sup>α</sup>	0.2657 <sup>α</sup>
	120 мг	10	0.188	0.0634	0.13	0.140	0.175	0.200	0.33	0.1427 <sup>α</sup>	0.2333 <sup>α</sup>
WK17D1 <sup>α</sup>	80 мг	8	0.210	0.0733	0.13	0.150	0.195	0.275	0.31	0.1487 <sup>α</sup>	0.2713 <sup>α</sup>
	120 мг	6	0.185	0.0712	0.13	0.130	0.150	0.260	0.29	0.1103 <sup>α</sup>	0.2597 <sup>α</sup>
WK21D1 <sup>α</sup>	80 мг	4	0.180	0.0606	0.14	0.145	0.155	0.215	0.27	0.0836 <sup>α</sup>	0.2764 <sup>α</sup>
	120 мг	5	0.162	0.0507	0.13	0.130	0.140	0.160	0.25	0.0991 <sup>α</sup>	0.2249 <sup>α</sup>
WK25D1 <sup>α</sup>	80 мг	3	0.143	0.0115	0.13	0.130	0.150	0.150	0.15	0.1146 <sup>α</sup>	0.1720 <sup>α</sup>
	120 мг	3	0.187	0.0814	0.13	0.130	0.150	0.280	0.28	-0.0157 <sup>α</sup>	0.3890 <sup>α</sup>
WK37D1 <sup>α</sup>	80 мг	0									
WK49D1 <sup>α</sup>	80 мг	0									
WK61D1 <sup>α</sup>	80 мг	0									
WK73D1 <sup>α</sup>	80 мг	0									
WK85D1 <sup>α</sup>	80 мг	0									
WK97D1 <sup>α</sup>	80 мг	0									

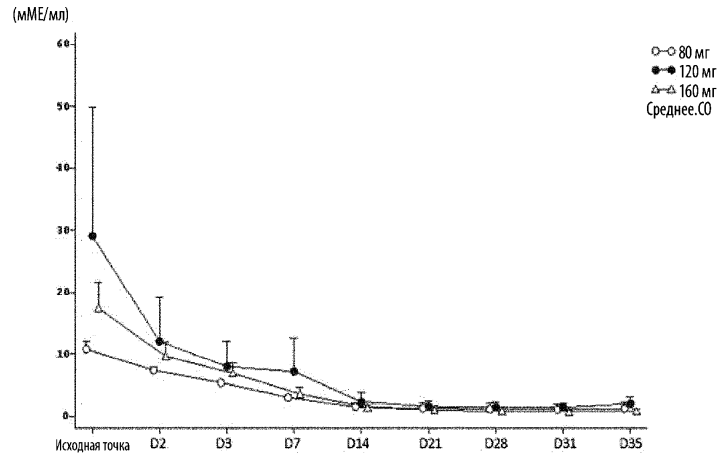
Фиг. 2

Сывороточные концентрации ЛГ



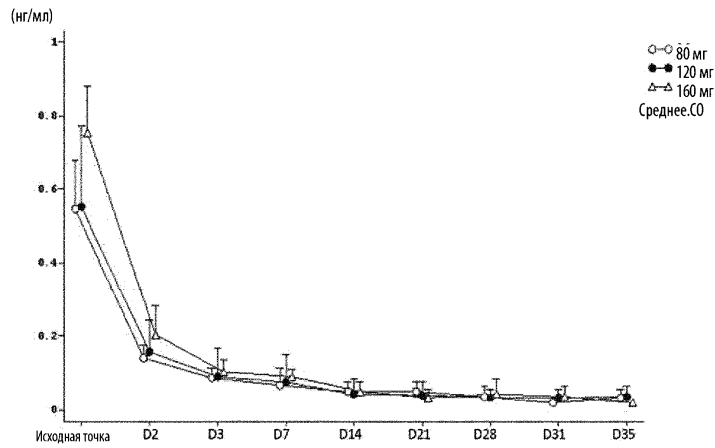
Фиг. 3

Сывороточные концентрации ФСГ



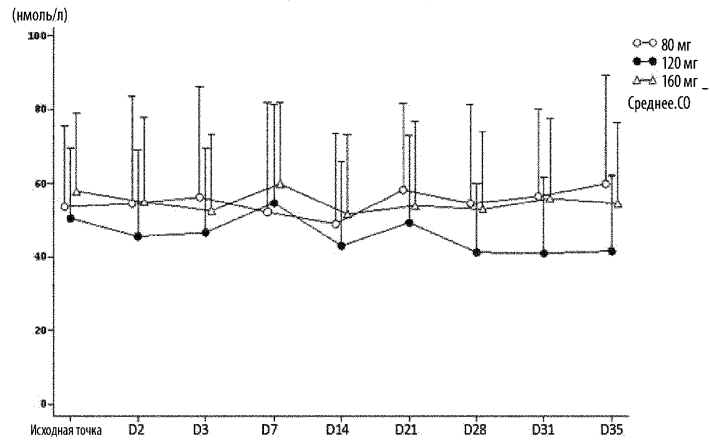
Фиг. 4

Сывороточные концентрации ДГТ



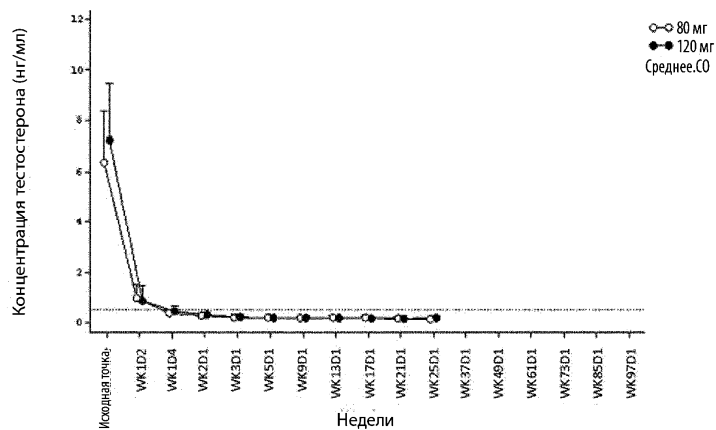
Фиг. 5

Сывороточные концентрации ГСПГ



Фиг. 6





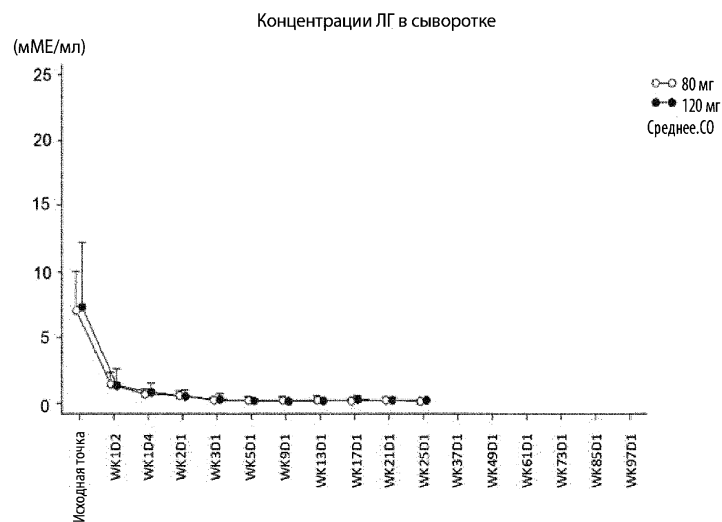
Фиг. 7



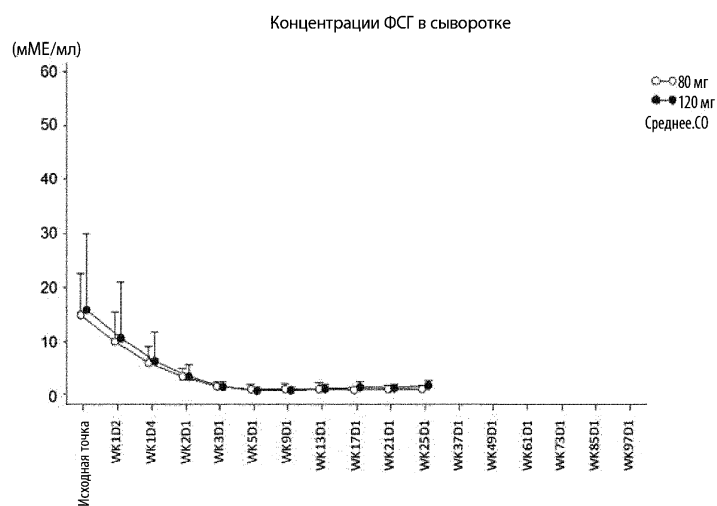
Фиг. 8А



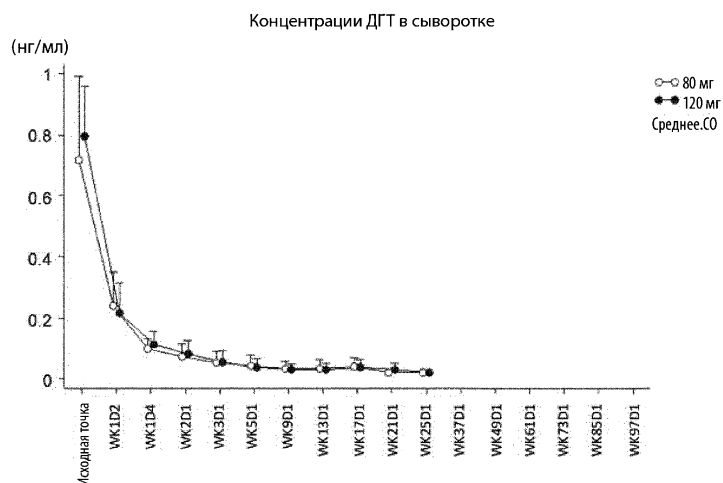
Фиг. 8В



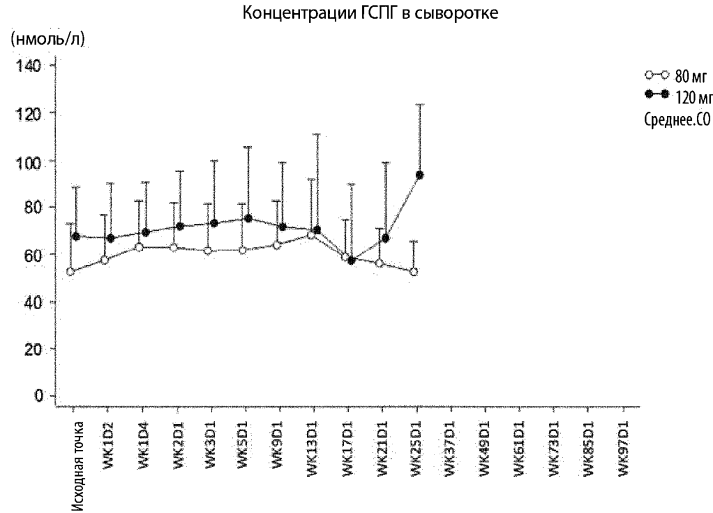
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



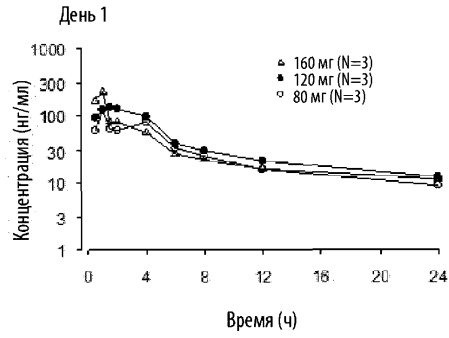
Фиг. 12

Переменная - f - Посещение	Лечение	N	Сводные статистические данные				95% ДИ			
			Среднее	СО	Мин.	Медианное зн.	Макс.	Нижняя граница	Верхняя граница	
ПСА (нг/мл)	Исходная точка	80 мг	3	6.7267	6.38138	0.990	5.5900	13.600	-9.12556	22.57690
		120 мг	4	12.1325	5.29514	6.440	12.3450	17.400	3.70675	20.55825
		160 мг	3	8.4567	2.32707	5.770	9.7600	9.840	2.67592	14.23742
	D28	80 мг	3	1.7967	1.54085	0.080	2.2500	3.060	-2.03103	5.62436
		120 мг	4	4.1825	2.64538	1.930	3.4900	7.820	-0.02689	8.39139
		160 мг	3	4.9300	2.41156	2.570	4.8300	7.390	-1.06064	10.92064
Процентное изменение от исходного значения по ПСА (%)	D28	80 мг	3	-76.37	16.130	-91.9	-77.50	-59.7	-116.436	-36.298
		120 мг	4	-60.10	32.576	-83.8	-72.30	-12.0	-111.935	-8.265
		160 мг	3	-32.10	53.431	-73.9	-50.50	28.1	-164.831	100.631

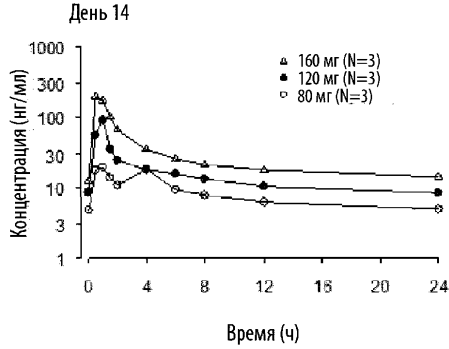
Фиг. 13

Переменная - f - Посещение	Лечение	N	Сводные статистические данные				95% ДИ				
			Среднее	СО	Мин.	Медианное зн.	Макс.	Нижняя гр.	Верхняя гр.		
ПСА (нг/мл)	Исходная точка	80 мг	15	10.6004	14.56030	0.298	5.8400	54.200	2.53718	18.66362	
		120 мг	15	6.6275	6.65774	0.434	4.7200	21.400	2.94054	10.31440	
	WK5D1	80 мг	15	2.2865	2.60359	0.008	1.6500	9.990	0.84465	3.72829	
		120 мг	15	1.9922	2.53302	0.029	0.7590	8.250	0.58946	3.39494	
	WK9D1	80 мг	15	0.9800	1.63119	0.008	0.4110	6.390	0.07668	1.88332	
		120 мг	15	0.6365	0.84759	0.008	0.2530	2.570	0.16709	1.10585	
	WK13D1	80 мг	12	1.0823	1.89921	0.008	0.3305	6.670	-0.12437	2.28903	
		120 мг	10	0.5849	0.93700	0.008	0.1220	2.460	-0.08539	1.25519	
	WK17D1	80 мг	8	1.1209	1.86509	0.008	0.2380	5.730	-0.52198	2.76373	
		120 мг	6	0.4125	0.66581	0.008	0.0815	1.690	-0.28023	1.11123	
	WK21D1	80 мг	4	1.6148	2.70462	0.008	0.4055	5.640	-2.68890	5.91840	
		120 мг	5	0.4232	0.60005	0.008	0.1530	1.430	-0.32186	1.16826	
	WK25D1	80 мг	3	1.8270	3.12034	0.008	0.0430	5.430	-5.92435	9.57835	
		120 мг	3	0.5253	0.88605	0.008	0.0080	1.560	-1.70057	2.75124	
	WK13D1	80 мг	15	0.9098	1.72590	0.008	0.2790	6.670	-0.04597	1.86557	
	(LOCF)	120 мг	15	0.6254	0.86640	0.008	0.2130	2.460	0.14560	1.10520	
	End of Study	80 мг	15	0.7853	1.41087	0.008	0.2190	5.430	0.00396	1.56858	
		120 мг	15	0.5664	0.80460	0.008	0.2130	2.460	0.12083	1.01197	
	Процентное изменение от исходного значения по ПСА (%)	WK5D1	80 мг	15	-73.57	20.242	-98.0	-79.20	-25.4	-84.776	-62.357
			120 мг	15	-75.87	17.063	-97.3	-83.80	-36.5	-85.316	-66.417
WK9D1		80 мг	15	-88.32	13.589	-98.9	-94.30	-58.1	-95.845	-80.795	
		120 мг	15	-92.53	5.762	-99.2	-94.40	-79.9	-95.718	-89.336	
WK13D1		80 мг	12	-88.77	15.424	-98.9	-97.35	-51.0	-98.567	-78.967	
		120 мг	10	-93.17	5.554	-99.3	-95.55	-80.8	-97.143	-89.197	
WK17D1		80 мг	8	-88.74	14.657	-98.9	-96.55	-61.2	-100.991	-76.484	
		120 мг	6	-95.42	2.583	-98.4	-96.35	-92.1	-98.127	-92.706	
WK21D1		80 мг	4	-95.80	4.290	-99.2	-97.20	-89.6	-102.626	-88.974	
		120 мг	5	-96.04	2.489	-98.4	-96.80	-93.3	-99.130	-92.950	
WK25D1		80 мг	3	-95.83	5.107	-99.5	-98.00	-90.0	-108.520	-83.146	
		120 мг	3	-96.43	3.235	-98.4	-98.20	-92.7	-104.469	-88.398	
WK13D1		80 мг	15	-89.47	13.849	-98.9	-97.20	-51.0	-97.142	-81.804	
(LOCF)		120 мг	15	-93.11	5.671	-99.3	-95.80	-80.8	-96.254	-89.973	
Конец исследования	80 мг	15	-90.69	11.709	-99.5	-96.80	-61.2	-97.171	-84.203		
	120 мг	15	-94.12	5.577	-99.3	-95.90	-80.8	-97.208	-91.032		

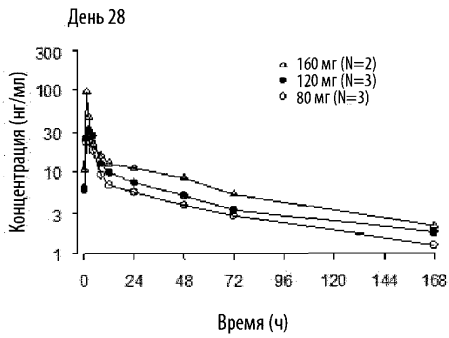
Фиг. 14



Фиг. 15А



Фиг. 15В

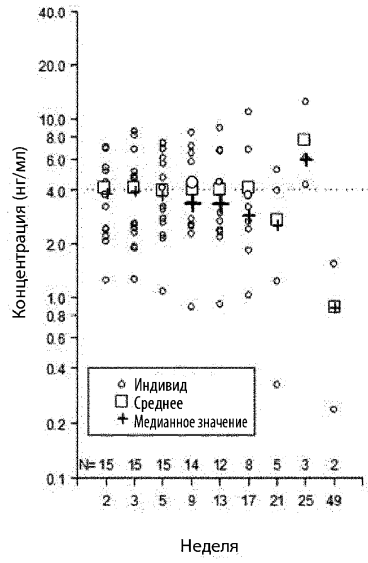


Фиг. 15С

	Группа 1 80 мг (N=3)	Группа 2 120 мг (N=3)	Группа 3 160 мг (N=3)
День 1(320 мг)			
$C_{max}$ (нг/мл)	192(49.3)	198(31.5)	250(83.0)
$t_{max}$ (ч)	1.0(0.5, 4.0)	1.5(1.0, 2.0)	1.0(0.5, 1.0)
$AUC_{24}$ (нг·ч/мл)	686(14.5)	944(65.3)	770(33.3)
День 14			
$C_{trough}$ (нг/мл)	4.84(40.3)	8.76(63.1)	12.5(25.0)
$C_{max}$ (нг/мл)	23.5(6.0)	94.4(121.9)	216(70.2)
$t_{max}$ (ч)	0.5(0.5, 1.0)	0.5(0.5, 1.0)	0.5(0.5, 1.0)
$AUC_{24}$ (нг·ч/мл)	201(25.1)	368(80.2)	738(51.4)
День 28			
$C_{trough}$ (нг/мл)	6.07(37.5)	5.86(67.7)	10.6(NE) <sup>5</sup>
$C_{max}$ (нг/мл)	38.1(57.1)	34.4(72.5)	94.7(NE) <sup>5</sup>
$t_{max}$ (ч)	2.0(1.0, 4.0)	2.0(1.0, 4.0)	1.0(1.0, 1.0) <sup>5</sup>
$AUC_{24}$ (нг·ч/мл)	242(31.5)	329(71.7)	463(NE) <sup>5</sup>
$t_{1/2}$ (ч)	75.5(14.4)	78.1(26.2)	66.5(NE) <sup>5</sup>

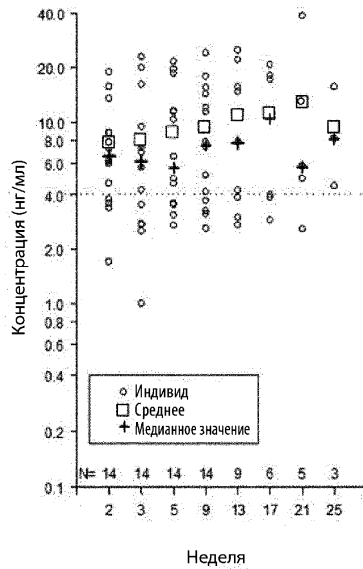
Фиг. 16

Поддерживающая доза: 80 мг



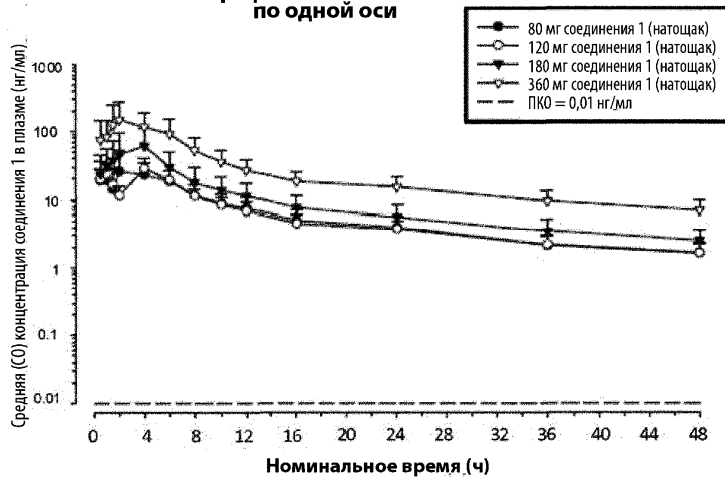
Фиг. 17А

Поддерживающая доза: 120 мг

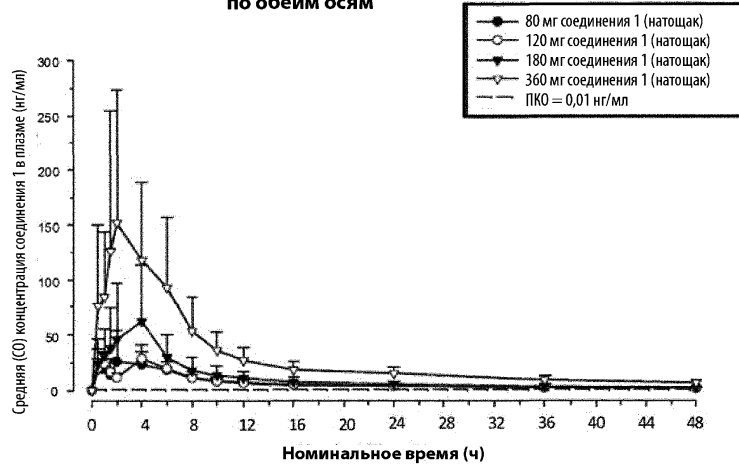


Фиг. 17В

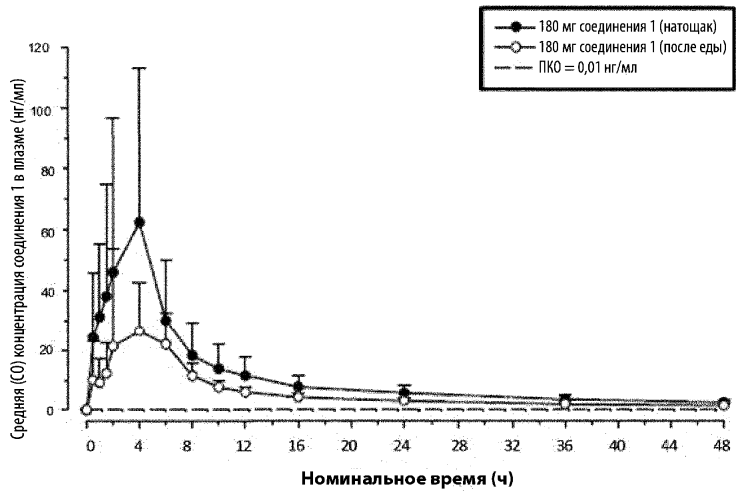
График с лог-шкалой по одной оси



Фиг. 18А

График в линейном масштабе  
по обеим осям

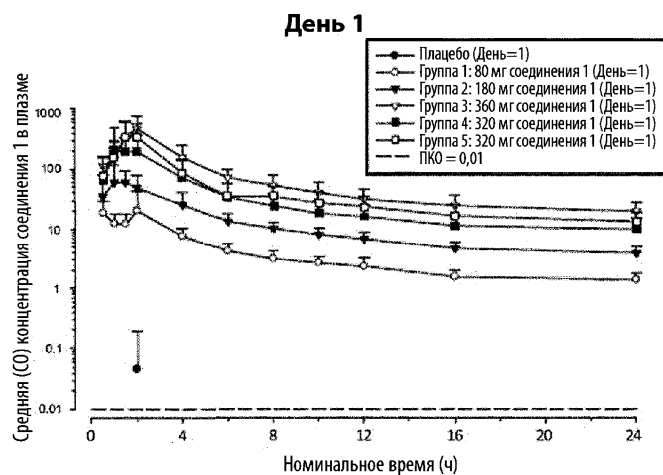
Фиг. 18В



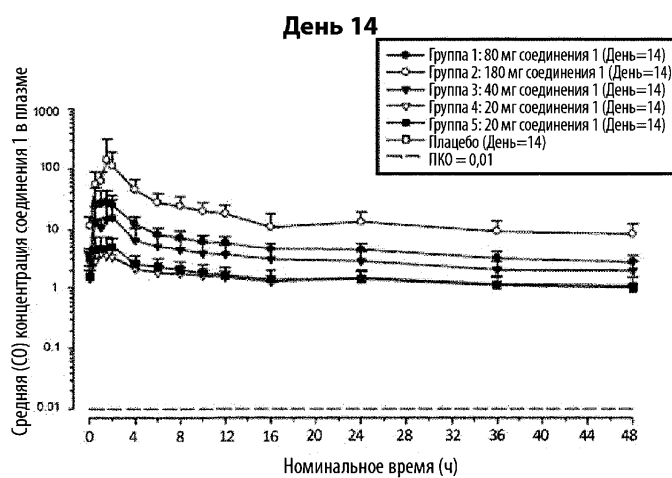
Фиг. 19

ФК параметры	Группа 1: 80 мг натошак N = 6	Группа 2: 120 мг натошак N = 6	Группа 3: 180 мг натошак N = 6	Группа 3: 180 мг после еды N = 6	Группа 4: 360 мг натошак N = 6
Плазма					
$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)	357 (40.2)	349 (29.4)	617 (54.8)	313 (40.9)	1650 (43.3)
$AUC_{0-t_{1/2}}$ (нг·ч/мл)	312 (41.0)	300 (29.3)	545 (57.1)	284 (35.7)	1440 (43.4)
$AUC_{0-24ч}$ (нг·ч/мл)	253 (41.1)	241 (28.6)	454 (59.3)	233 (39.8)	1190 (44.8)
$C_{max}$ (нг/мл)	39.6 (50.0)	35.8 (8.9)	83.6 (59.3)	38.5 (64.9)	194 (60.3)
	2.00	4.00	1.75	5.00	1.75
$T_{max}^a$ (ч)	(0.50, 4.00)	(0.50, 4.00)	(0.50, 4.00)	(2.00, 6.03)	(0.50, 4.00)
$t_{1/2}$ (ч)	19.1 (13.0)	20.8 (5.2)	20.3 (11.1)	21.3 (20.0)	21.7 (8.9)
CL/F (л/ч)	264 (48.2)	373 (33.1)	366 (47.4)	690 (56.1) <sup>b</sup>	257 (46.8)
$V_z/F$ (л)	7224 (44.8)	11273 (35.8)	10964 (53.2)	19010 (44.1) <sup>b</sup>	8056 (49.8)
Моча					
Fe (%)	2.95 (41.5)	2.05 (33.4)	3.34 (69.5)	1.46 (38.7)	3.41 (43.5)
CLr (л/ч)	7.57 (13.4)	8.11 (12.7)	10.6 (27.3)	9.24 (10.0)	8.64 (10.8)

Фиг. 20



Фиг. 21А



Фиг. 21В

ФК параметры	Группа 1: 80 мг N = 6	Группа 2: 180 мг N = 6	Группа 4: 320 мг N = 6	Группа 5: 320 мг N = 6	Группа 3: 360 мг N = 6
<b>Плазма</b>					
AUC <sub>0-24</sub> (нг·ч/мл)	112 (42.6) <sup>a</sup>	328 (42.9) <sup>a</sup>	874 (72.0) <sup>a</sup>	1358 (53.1)	1878 (51.9)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	29.9 (67.5)	84.1 (63.7)	357 (73.6)	400 (61.9)	489 (60.7)
T <sub>max</sub> <sup>c</sup> (ч)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 1.50)	1.50 (1.02, 12.0)	1.50 (1.00, 2.00)	2.00 (1.50, 2.00)
<b>Моча</b>					
Fe (%)	0.934 (39.4)	1.45 (35.6)	2.20 (74.7)	2.61 (62.3)	3.43 (29.4)
CLr (л/ч)	7.29 (13.2)	8.39 (18.5)	7.25 (36.2)	5.87 (30.6)	7.36 (25.9)

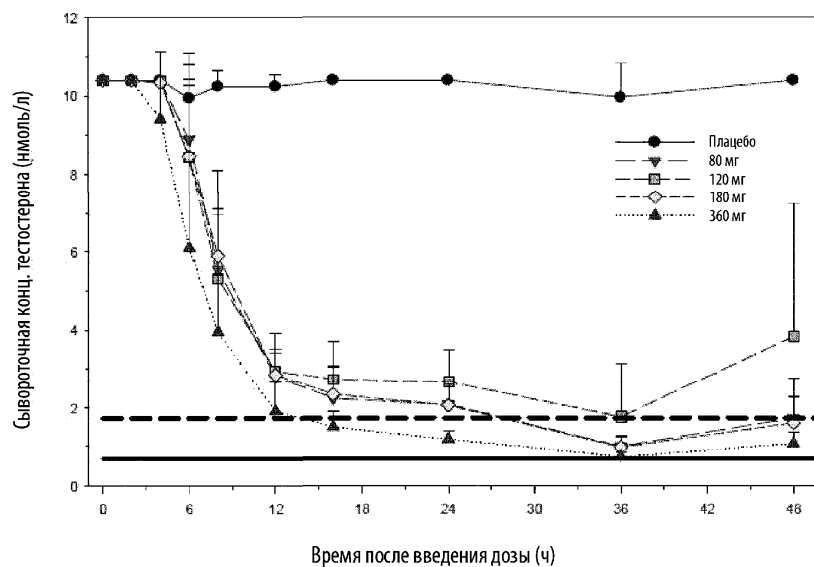
Фиг. 22

ФК параметры	Группа 4:	Группа 5:	Группа 3:	Группа 1:	Группа 2:
	20 мг N = 6	20 мг N = 6	40 мг N = 6	80 мг N = 6	180 мг N = 6
<b>Плазма</b>					
AUC <sub>0-tau</sub> (нг·ч/мл)	42.3 (24.9)	49.8 (38.6)	121 (55.5)	203 (26.9)	704 (50.8)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	3.91 (35.8)	5.99 (43.8)	20.8 (64.0)	35.6 (54.0)	168 (97.4)
C <sub>min</sub> (нг/мл)	1.27 (25.4)	1.35 (43.2)	2.74 (46.0)	3.48 (31.2)	11.4 (42.8)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ч)	1.01 (0.50, 1.50)	1.50 (0.50, 2.00)	1.59 (0.50, 2.00)	1.26 (0.50, 4.00)	1.50 (1.00, 4.00)
t <sub>1/2</sub> (ч)	64.5 (52.6) <sup>b</sup>	50.6 (20.2)	49.4 (30.6)	36.5 (17.4)	35.8 (23.0)
CL <sub>ss</sub> /F (л/ч)	498 (25.0)	458 (41.1)	420 (47.9)	424 (32.1)	337 (62.5)
V <sub>z</sub> /F (л)	43341 (34.4) <sup>b</sup>	32108 (31.4)	32753 (71.3)	23144 (46.5)	17344 (72.7)
R (AUC)	NA	NA	NA	1.92 (23.5)	2.16 (43.0)
R(C <sub>max</sub> )	NA	NA	NA	1.52 (67.2)	1.80 (37.0)
<b>Моча</b>					
Fe (%)	1.44 (31.8)	1.35 (40.0)	1.76 (38.6)	1.89 (20.2)	2.88 (45.6)
CLr (л/ч)	6.92 (29.5)	5.51 (26.7)	6.42 (25.0)	7.66 (17.4)	7.43 (16.2)

Фиг. 23

	Плацебо N = 8	Соединение 1			
		80 мг N = 6	120 мг N = 6	180 мг N = 6	360 мг N = 6
День 1, до введения дозы	3.68 (0.930)	3.92 (1.162)	3.73 (0.958)	5.03 (1.875)	2.70 (0.583)
День 1, 2 ч	2.99 (0.745)	2.32 (0.818)	2.23 (0.829)	2.80 (0.906)	1.83 (0.819)
День 1, 4 ч	3.33 (1.234)	1.42 (0.496)	1.50 (0.583)	1.70 (0.506)	1.13 (0.372)
День 1, 6 ч	2.98 (1.265)	0.92 (0.337)	1.18 (0.462)	1.32 (0.407)	0.82 (0.232)
День 1, 8 ч	4.08 (2.017)	0.73 (0.250)	1.10 (0.562)	1.15 (0.418)	0.67 (0.234)
День 1, 12 ч	2.94 (0.796)	0.63 (0.294)	1.08 (0.581)	1.07 (0.356)	0.45 (0.105)
День 1, 16 ч	4.31 (1.840)	0.60 (0.283)	1.13 (0.547)	1.03 (0.728)	0.37 (0.151)
День 1, 24 ч	3.60 (0.940)	0.42 (0.204)	0.95 (0.589)	0.87 (0.398)	0.35 (0.084)
День 1, 36 ч	4.33 (2.561)	0.36 (0.089)	1.20 (1.156)	0.67 (0.225)	0.40 (0.141)
День 3, 48 ч	3.48 (1.174)	0.56 (0.336)	1.43 (1.181)	0.90 (0.415)	0.35 (0.176)

Фиг. 24



Фиг. 25



	Соединение 1				
	Плацебо N = 8	80 мг N = 6	120 мг N = 6	180 мг N = 6	360 мг N = 6
День 1, до введения дозы	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)
День 1, 2 ч	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)
День 1, 4 ч	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.34 (0.161)	9.407 (1.7175)
День 1, 6 ч	9.942 (1.1343)	8.893 (1.8972)	8.438 (1.8295)	8.455 (1.9686)	6.088 (2.4688)
День 1, 8 ч	10.24 (0.412)	5.546 (1.5486)	5.308 (1.6415)	5.892 (2.1882)	3.942 (1.4508)
День 1, 12 ч	10.24 (0.308)	2.794 (0.7218)	2.935 (0.9802)	2.839 (0.5809)	1.904 (0.7469)
День 1, 16 ч	10.40 (0.000)	2.231 (0.8145)	2.727 (0.9797)	2.336 (0.7409)	1.494 (0.4078)
День 1, 24 ч	10.40 (0.000)	2.071 (0.7208)	2.655 (0.8199)	2.053 (0.5270)	1.179 (0.2204)
День 1, 36 ч	9.958 (0.8694)	0.9952 (0.25155)	1.753 (1.3677)	0.9730 (0.29733)	0.7462 (0.10129)
День 3, 48 ч	10.40 (0.000)	1.727 (1.0094)	3.829 (3.3913)	1.602 (0.6683)	1.069 (0.2861)

Фиг. 26

	Соединение 1				
	Плацебо N = 8	80 мг N = 6	120 мг N = 6	180 мг N = 6	360 мг N = 6
День 1, до введения дозы	4.40 (2.104)	2.90 (0.986)	2.38 (1.284)	4.60 (2.102)	3.73 (1.155)
День 1, 2 ч	4.21 (1.746)	2.72 (1.038)	2.13 (1.174)	4.12 (1.923)	3.50 (1.064)
День 1, 4 ч	4.40 (2.055)	2.55 (0.989)	2.00 (0.867)	3.95 (1.802)	3.08 (0.968)
День 1, 12 ч	4.19 (1.938)	2.02 (0.744)	1.57 (0.650)	3.07 (1.583)	2.43 (0.692)
День 1, 24 ч	4.25 (1.858)	1.60 (0.654)	1.77 (0.981)	2.63 (1.400)	2.07 (0.731)
День 3, 48 ч	4.26 (2.049)	1.13 (0.476)	1.32 (0.598)	1.93 (0.979)	1.48 (0.531)

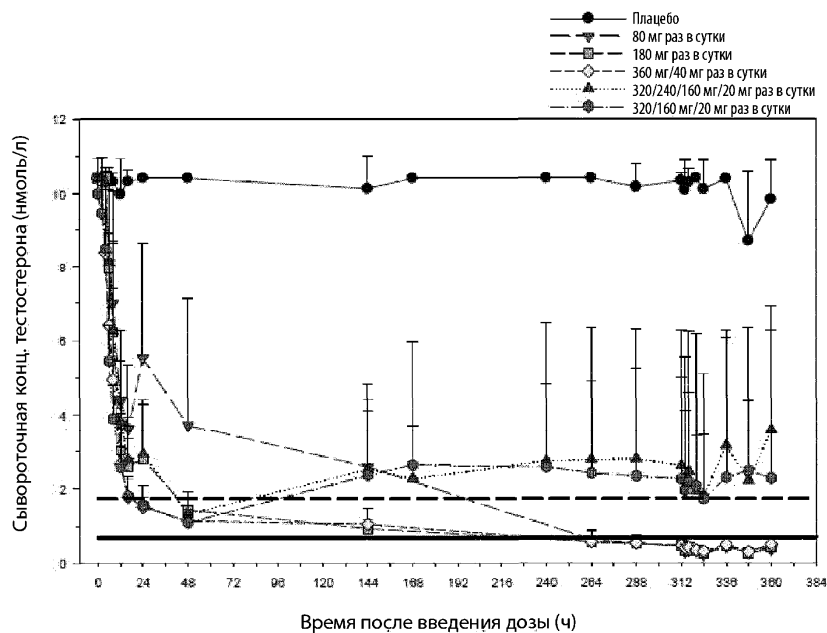
Фиг. 27

	Соединение 1				
	Плацебо N = 8	80 мг N = 6	120 мг N = 6	180 мг N = 6	360 мг N = 6
День 1, до введения дозы	2.726 (1.1555)	3.245 (0.6473)	2.615 (0.2837)	3.383 (1.4974)	1.708 (0.2099)
День 1, 2 ч	2.589 (1.1444)	3.158 (0.6161)	2.352 (0.2363)	2.714 (0.9308)	1.748 (0.5755)
День 1, 4 ч	2.531 (1.0216)	2.728 (0.5287)	2.153 (0.2251)	2.454 (0.8176)	1.475 (0.4613)
День 1, 12 ч	1.811 (1.2582)	1.552 (0.4034)	1.250 (0.1964)	1.183 (1.4652)	0.827 (0.1880)
День 1, 24 ч	2.283 (1.3795)	1.502 (0.4528)	1.445 (0.2025)	0.715 (0.4461)	0.898 (0.1254)
День 3, 48 ч	2.146 (1.4958)	1.415 (0.4148)	1.558 (0.2014)	0.768 (0.3568)	0.853 (0.0944)

Фиг. 28

Соединение 1						
	Плацебо N = 10	80 мг N = 6	180 мг N = 6	360/40 мг <sup>a</sup> N = 6	320/240/160/ 20 мг <sup>a</sup> N = 6	320/160/ 20 мг <sup>a</sup> N = 6
День 1, до введения дозы	3.70 (1.130)	4.57 (1.694)	3.90 (2.706)	4.77 (1.576)	5.53 (2.410)	3.40 (1.722)
День 1, 2 ч	3.56 (1.622)	2.58 (0.674)	2.40 (1.444)	2.37 (0.662)	3.88 (1.609)	1.57 (0.628)
День 1, 4 ч	3.63 (2.384)	1.70 (0.469)	1.55 (0.952)	1.55 (0.501)	2.40 (0.990)	1.00 (0.620)
День 1, 6 ч	3.26 (1.161)	1.47 (0.969)	1.13 (0.635)	1.18 (0.354)	2.30 (1.438)	0.72 (0.417)
День 1, 8 ч	2.85 (1.088)	1.47 (1.498)	1.00 (0.718)	1.00 (0.276)	1.60 (0.669)	0.60 (0.335)
День 1, 12 ч	3.17 (1.546)	1.10 (0.815)	0.73 (0.367)	0.72 (0.232)	1.33 (0.568)	0.58 (0.319)
День 1, 16 ч	3.62 (1.357)	1.65 (1.019)	0.87 (0.372)	0.58 (0.214)	1.63 (1.093)	0.40 (0.228)
День 1, 24 ч	3.31 (1.438)	1.38 (0.920)	0.62 (0.232)	0.52 (0.248)	1.15 (0.672)	0.45 (0.251)
День 3, до введения дозы	3.29 (1.588)	1.18 (1.192)	0.35 (0.138)	0.47 (0.258)	0.55 (0.327)	0.33 (0.082)
День 7, до введения дозы	3.09 (1.873)	1.13 (0.983)	0.32 (0.147)	0.73 (0.455)	1.83 (1.229)	1.23 (1.211)
День 8, до введения дозы	2.58 (0.250)	НД	НД	НД	1.67 (1.510)	1.07 (0.816)
День 11, до введения дозы	2.33 (0.680)	НД	НД	НД	2.00 (2.097)	1.32 (1.107)
День 12, до введения дозы	3.64 (1.300)	0.43 (0.524)	0.27 (0.082)	0.40 (0.190)	1.95 (2.183)	1.43 (1.597)
День 13, до введения дозы	3.47 (1.619)	0.38 (0.402)	0.22 (0.041)	0.42 (0.204)	1.67 (1.659)	1.42 (1.468)
День 14, до введения дозы	3.15 (0.711)	0.35 (0.321)	0.22 (0.041)	0.43 (0.207)	2.03 (2.199)	1.17 (1.169)
День 14, 2 ч	3.63 (1.306)	0.30 (0.245)	0.22 (0.041)	0.30 (0.126)	1.55 (1.571)	1.13 (1.371)
День 14, 4 ч	3.26 (1.059)	0.25 (0.122)	0.22 (0.041)	0.30 (0.167)	1.68 (1.826)	1.07 (1.255)
День 14, 8 ч	4.04 (1.973)	0.28 (0.160)	0.22 (0.041)	0.32 (0.183)	1.80 (2.105)	0.98 (0.991)
День 14, 12 ч	2.97 (1.370)	0.28 (0.204)	0.22 (0.041)	0.30 (0.126)	2.07 (1.908)	1.08 (1.361)
День 15, 24 ч	3.51 (1.065)	0.33 (0.280)	0.23 (0.082)	0.40 (0.190)	2.03 (2.129)	1.48 (1.592)
День 15, 36 ч	3.51 (1.653)	0.27 (0.163)	0.20 (0.000)	0.33 (0.197)	2.23 (2.673)	2.08 (1.517)
День 16, 48 ч	3.72 (1.451)	0.33 (0.280)	0.23 (0.052)	0.43 (0.266)	2.10 (1.899)	1.50 (1.481)

Фиг. 29



Фиг. 30

	Плацебо N = 10	80 мг N = 6	180 мг N = 6	360/40 мг <sup>а</sup> N = 6	320/240/160/ 20 мг <sup>а</sup> N = 6	320/160/ 20 мг <sup>а</sup> N = 6
День 1, до введения дозы	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	9.981 (0.9249)
День 1, 2 ч	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.31 (0.233)	10.40 (0.000)	9.452 (1.4867)
День 1, 4 ч	10.28 (0.385)	10.40 (0.014)	10.40 (0.000)	8.368 (2.1854)	10.28 (0.303)	8.473 (1.6294)
День 1, 6 ч	10.40 (0.000)	8.104 (2.5795)	7.937 (2.1683)	6.396 (2.5160)	8.113 (2.1650)	5.439 (0.9648)
День 1, 8 ч	10.30 (0.227)	6.978 (3.0752)	6.204 (2.4295)	4.932 (2.4668)	6.245 (2.4316)	3.887 (0.9098)
День 1, 12 ч	9.963 (0.9452)	4.376 (1.8784)	3.019 (1.0295)	2.651 (0.9647)	3.801 (1.6254)	2.555 (0.5386)
День 1, 16 ч	10.31 (0.297)	3.604 (1.7200)	2.602 (0.7410)	1.770 (0.4960)	2.761 (1.1640)	1.791 (0.5205)
День 1, 24 ч	10.40 (0.012)	5.510 (3.1307)	2.779 (1.4823)	1.495 (0.2748)	2.914 (1.5102)	1.552 (0.5156)
День 3, до введения дозы	10.40 (0.000)	3.705 (3.4236)	1.421 (0.5044)	1.126 (0.3027)	1.312 (0.4639)	1.082 (0.2278)
День 7, до введения дозы	10.12 (0.875)	2.573 (1.8408)	0.9224 (0.23054)	1.040 (0.4348)	2.517 (1.5968)	2.354 (2.4590)
День 8, до введения дозы	10.40 (0.000)	НД	НД	НД	2.266 (1.4202)	2.628 (3.3226)
День 11, до введения дозы	10.40 (0.000)	НД	НД	НД	2.732 (2.0999)	2.572 (3.8940)
День 12, до введения дозы	10.40 (0.000)	0.6281 (0.25253)	0.5647 (0.26864)	0.5692 (0.26992)	2.770 (2.1199)	2.405 (3.9437)
День 13, до введения дозы	10.16 (0.635)	0.5444 (0.20422)	0.5164 (0.17481)	0.5269 (0.15462)	2.751 (2.4287)	2.326 (3.9742)
День 14, до введения дозы	10.33 (0.223)	0.4367 (0.18193)	0.4722 (0.23309)	0.4736 (0.12379)	2.608 (2.3716)	2.249 (4.0088)
День 14, 2 ч	10.08 (0.809)	0.2974 (0.07455)	0.3284 (0.11020)	0.4008 (0.11507)	2.251 (1.8394)	1.951 (3.5877)
День 14, 4 ч	10.28 (0.373)	0.3299 (0.10565)	0.3402 (0.11174)	0.4166 (0.14217)	2.458 (2.1101)	2.177 (4.0429)
День 14, 8 ч	10.40 (0.000)	0.3252 (0.13748)	0.3136 (0.09694)	0.3424 (0.11791)	1.924 (1.4998)	2.069 (4.0884)
День 14, 12 ч	10.10 (0.797)	0.2198 (0.05308)	0.2536 (0.05322)	0.3047 (0.09957)	1.819 (1.6463)	1.713 (3.3795)
День 15, 24 ч	10.38 (0.067)	0.4331 (0.15422)	0.4612 (0.24051)	0.4897 (0.18025)	3.143 (2.8942)	2.289 (3.9852)

Фиг. 31А

	Плацебо N = 10	80 мг N = 6	180 мг N = 6	360/40 мг <sup>а</sup> N = 6	320/240/160/ 20 мг <sup>а</sup> N = 6	320/160/ 20 мг <sup>а</sup> N = 6
День 15, 36 ч	8.684 (1.8874)	0.2749 (0.08908)	0.2525 (0.06407)	0.2961 (0.10424)	2.210 (2.1701)	2.472 (3.8509)
День 16, 48 ч	9.829 (1.0749)	0.3565 (0.13337)	0.4320 (0.20198)	0.4963 (0.18653)	3.568 (3.3580)	2.271 (4.0048)

Фиг. 31В

	Плацебо N = 10	80 мг N = 6	180 мг N = 6	360/40 мг <sup>а</sup> N = 6	320/240/160/ 20 мг <sup>а</sup> N = 6	320/160/ 20 мг <sup>а</sup> N = 6
День 1, до введения дозы	5.64 (2.449)	6.07 (2.716)	3.88 (1.378)	8.37 (1.973)	9.65 (6.706)	4.95 (1.067)
День 1, 24 ч	5.32 (2.335)	3.95 (2.048)	2.17 (0.686)	4.33 (1.019)	5.67 (4.003)	2.93 (0.907)
День 7, до введения дозы	5.15 (2.720)	2.23 (1.484)	0.90 (0.261)	2.18 (0.902)	2.37 (1.166)	1.52 (0.685)
День 14, до введения дозы	4.83 (2.324)	0.75 (0.675)	0.45 (0.187)	1.07 (0.918)	1.88 (1.221)	1.13 (0.779)
День 14, 2 ч	4.88 (2.420)	0.80 (0.707)	0.45 (0.176)	1.00 (0.897)	1.80 (1.226)	1.07 (0.712)
День 14, 4 ч	4.87 (2.429)	0.73 (0.680)	0.42 (0.160)	1.02 (0.993)	1.70 (1.030)	1.05 (0.774)
День 15, 24 ч	5.36 (2.718)	0.67 (0.561)	0.40 (0.110)	0.98 (0.945)	1.83 (1.184)	1.27 (0.929)
День 16, 48 ч	5.13 (2.185)	0.67 (0.609)	0.33 (0.103)	0.98 (1.052)	1.97 (1.286)	1.22 (0.842)

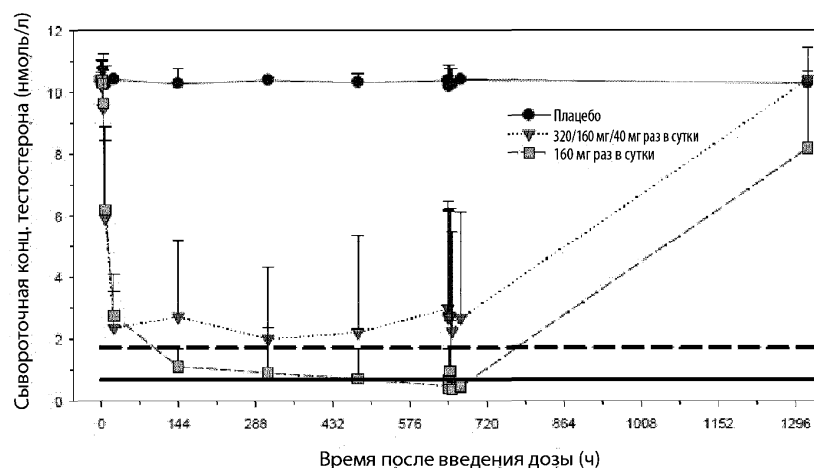
Фиг. 32

	Плацебо N = 10	80 мг N = 6	180 мг N = 6	360/40 мг <sup>a</sup> N = 6	320/240/160/ 20 мг <sup>a</sup> N = 6	320/160/ 20 мг <sup>a</sup> N = 6
День 1, до введения дозы	2.295 (0.9019)	1.883 (0.6065)	1.882 (0.6004)	3.157 (2.5690)	2.578 (1.3090)	2.978 (1.1200)
День 1, 24 ч	2.178 (1.0653)	1.198 (0.5137)	1.177 (0.4642)	1.757 (1.6372)	1.237 (0.3702)	1.582 (0.5295)
День 7, до введения дозы	2.115 (0.7658)	0.983 (0.4872)	1.023 (0.4549)	1.652 (1.4214)	1.072 (0.4234)	1.662 (0.8359)
День 14, до введения дозы	2.008 (0.4845)	0.883 (0.4489)	0.953 (0.3888)	1.378 (1.3521)	1.248 (0.6892)	1.820 (1.1129)
День 14, 2 ч	1.809 (0.4629)	0.780 (0.3931)	0.860 (0.3664)	1.248 (1.1975)	1.143 (0.5807)	1.525 (0.9163)
День 14, 4 ч	1.869 (0.5316)	0.840 (0.4128)	0.887 (0.3778)	1.277 (1.1130)	1.098 (0.5098)	1.640 (0.9314)
День 15, 24 ч	2.158 (0.9912)	1.118 (0.7726)	0.968 (0.3788)	1.380 (1.4071)	1.205 (0.7234)	1.660 (0.9627)
День 16, 48 ч	2.137 (0.5961)	1.095 (0.7712)	0.865 (0.3086)	1.348 (1.2425)	1.365 (0.9330)	1.748 (1.0694)

Фиг. 33

	Соединение 1		
	Плацебо N = 22	320/160/40 мг <sup>a</sup> N = 22	160 мг N = 20
День 1, до введения дозы	4.41 (2.869)	3.89 (1.789)	3.63 (2.211)
День 1, 1 ч	4.86 (2.694)	3.38 (1.403)	2.83 (1.305)
День 1, 2 ч	5.45 (2.875)	2.26 (0.960)	2.01 (0.941)
День 1, 4 ч	4.95 (2.776)	1.47 (0.620)	1.37 (0.726)
День 1, 8 ч	5.03 (3.158)	0.95 (0.450)	1.18 (0.919)
День 1, 24 ч	4.64 (2.779)	0.54 (0.246)	0.69 (0.385)
День 7, до введения дозы	4.82 (3.386)	1.18 (0.807)	0.40 (0.304)
День 14, до введения дозы	4.25 (3.287)	1.13 (1.031)	0.26 (0.188)
День 21, до введения дозы	4.43 (2.447)	1.09 (1.068)	0.23 (0.091)
День 28, до введения дозы	4.54 (2.280)	1.30 (1.366)	0.23 (0.112)
День 28, 1 ч	5.04 (2.865)	1.27 (1.108)	0.23 (0.091)
День 28, 2 ч	5.38 (3.415)	1.06 (0.997)	0.44 (0.982)
День 28, 4 ч	4.81 (2.389)	0.94 (0.865)	0.23 (0.091)
День 28, 8 ч	5.20 (2.474)	1.04 (1.378)	0.27 (0.187)
День 29, 24 ч	4.69 (2.711)	1.18 (1.058)	0.23 (0.113)

Фиг. 34



Фиг. 35

	Плацебо N = 22	Соединение 1	
		320/160/40 мг <sup>a</sup> N = 22	160 мг N = 20
День 1, до введения дозы	10.33 (0.306)	10.40 (0.029)	10.40 (0.000)
День 1, 1 ч	10.38 (0.090)	10.23 (0.815)	10.39 (0.072)
День 1, 2 ч	10.28 (0.465)	10.20 (0.779)	10.28 (0.503)
День 1, 4 ч	10.31 (0.419)	9.483 (1.7577)	9.649 (1.1905)
День 1, 8 ч	10.22 (0.607)	5.934 (2.5164)	6.196 (2.6666)
День 1, 24 ч	10.40 (0.000)	2.365 (1.1612)	2.759 (1.3242)
День 7, до введения дозы	10.27 (0.491)	2.720 (2.4823)	1.111 (0.5742)
День 14, до введения дозы	10.38 (0.112)	2.008 (2.2999)	0.9140 (1.43914)
День 21, до введения дозы	10.31 (0.299)	2.217 (3.1365)	0.7229 (0.97368)
День 28, до введения дозы	10.37 (0.135)	2.993 (3.4746)	0.4949 (0.22777)
День 28, 1 ч	10.20 (0.681)	2.687 (3.5239)	0.4291 (0.22357)
День 28, 2 ч	10.18 (0.706)	2.742 (3.4347)	0.6790 (1.03855)
День 28, 4 ч	10.26 (0.472)	2.719 (3.5361)	0.9861 (1.60951)
День 28, 8 ч	10.24 (0.524)	2.254 (3.2330)	0.3870 (0.24450)
День 29, 24 ч	10.40 (0.000)	2.675 (3.4580)	0.4781 (0.22188)
Конец исследования (День 56)	10.28 (0.394)	10.40 (0.000)	8.180 (3.2445)

Фиг. 36

	Плацебо N = 22	320/160/40 мг <sup>a</sup> N = 22	160 мг N = 20
День 1, до введения дозы	9.30 (8.677)	5.88 (2.717)	6.65 (4.412)
День 14, до введения дозы	8.42 (8.862)	1.67 (1.322)	0.72 (0.517)
День 28, до введения дозы	9.14 (8.378)	1.42 (1.142)	0.40 (0.295)

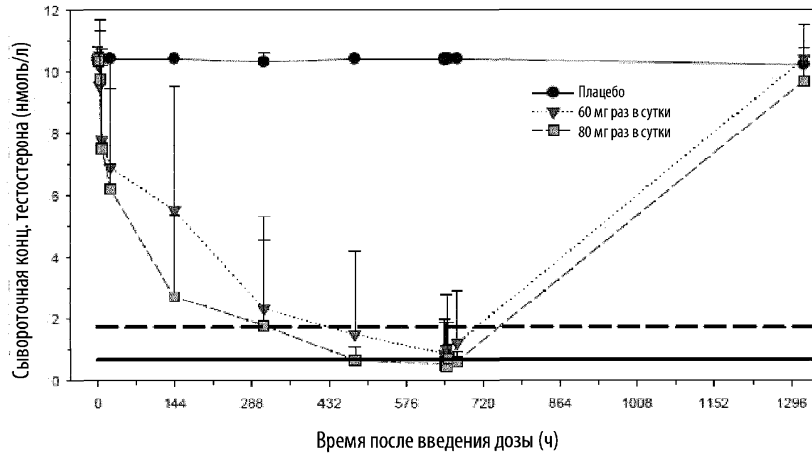
Фиг. 37

	Плацебо N = 22	320/160/40 мг <sup>a</sup> N = 22	160 мг N = 20
День 1, до введения дозы	2.510 (0.7979)	3.182 (2.0511)	3.396 (3.1601)
День 14, до введения дозы	2.262 (0.6936)	1.538 (0.8288)	1.604 (1.5718)
День 28, до введения дозы	2.650 (0.8370)	1.505 (0.9282)	1.445 (1.6542)

Фиг. 38

	Плацебо N = 8	60 мг N = 13	80 мг N = 14
День 1, до введения дозы	3.04 (1.536)	3.91 (1.582)	3.29 (2.282)
День 1, 1 ч	4.13 (1.990)	3.68 (1.696)	3.15 (1.436)
День 1, 2 ч	3.71 (0.866)	2.78 (1.407)	2.26 (1.115)
День 1, 4 ч	3.06 (1.585)	1.96 (0.973)	1.35 (0.612)
День 1, 8 ч	3.39 (1.835)	1.65 (0.722)	1.30 (0.732)
День 1, 24 ч	2.99 (1.237)	1.32 (0.653)	0.85 (0.433)
День 7, до введения дозы	3.50 (1.587)	2.03 (1.691)	0.72 (0.560)
День 14, до введения дозы	3.06 (1.683)	0.78 (0.943)	0.44 (0.386)
День 21, до введения дозы	3.05 (1.683)	0.66 (0.701)	0.27 (0.168)
День 28, до введения дозы	3.48 (1.543)	0.29 (0.180)	0.24 (0.109)
День 28, 1 ч	3.66 (1.549)	0.30 (0.204)	0.24 (0.109)
День 28, 2 ч	3.38 (0.835)	0.26 (0.145)	0.26 (0.116)
День 28, 4 ч	3.31 (0.946)	0.36 (0.439)	0.23 (0.107)
День 28, 8 ч	3.36 (1.336)	0.23 (0.085)	0.24 (0.134)

Фиг. 39



Фиг. 40

	Плацебо N = 8	60 мг N = 13	80 мг N = 14
День 1, до введения дозы	10.40 (0.000)	10.25 (0.559)	10.40 (0.000)
День 1, 1 ч	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)
День 1, 2 ч	10.40 (0.000)	10.40 (0.000)	10.33 (0.285)
День 1, 4 ч	10.40 (0.000)	9.539 (2.1512)	9.735 (1.5661)
День 1, 8 ч	10.40 (0.000)	7.786 (2.9281)	7.504 (2.7045)
День 1, 24 ч	10.40 (0.000)	6.893 (3.5707)	6.216 (3.2193)
День 7, до введения дозы	10.40 (0.000)	5.523 (3.9871)	2.725 (2.6230)
День 14, до введения дозы	10.30 (0.282)	2.335 (2.9752)	1.786 (2.7768)
День 21, до введения дозы	10.40 (0.000)	1.503 (2.7069)	0.6715 (0.40817)
День 28, до введения дозы	10.40 (0.000)	0.8702 (1.15500)	0.5327 (0.22539)
День 28, 1 ч	10.36 (0.117)	0.8069 (1.15824)	0.4877 (0.16698)
День 28, 2 ч	10.40 (0.000)	0.7607 (1.12303)	0.4902 (0.17901)
День 28, 4 ч	10.40 (0.000)	1.025 (1.8005)	0.4462 (0.13827)
День 28, 8 ч	10.40 (0.000)	0.5276 (0.62607)	0.7041 (1.19608)
День 29, 24 ч	10.40 (0.000)	1.227 (1.6861)	0.6297 (0.29079)
Конец исследования (День 56)	10.21 (0.532)	10.40 (0.000)	9.682 (1.8278)

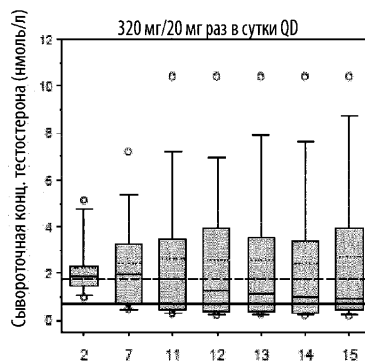
Фиг. 41

	Плацебо N = 8	60 мг N = 13	80 мг N = 14
День 1, до введения дозы	5.99 (3.154)	6.32 (3.762)	4.74 (1.644)
День 14, до введения дозы	6.14 (3.873)	1.53 (1.243)	0.69 (0.363)
День 28, до введения дозы	6.64 (4.759)	0.52 (0.359)	0.29 (0.103)

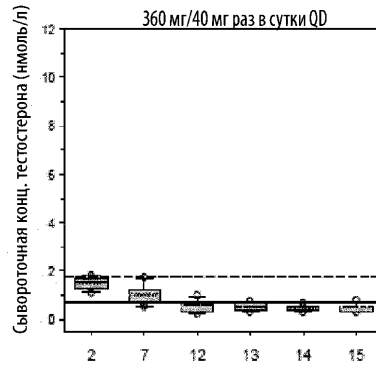
Фиг. 42

	Плацебо N = 8	60 мг N = 13	80 мг N = 14
День 1, до введения дозы	2.028 (0.7543)	2.518 (1.1714)	1.806 (0.4186)
День 14, до введения дозы	2.145 (0.7945)	1.232 (0.5434)	0.830 (0.3134)
День 28, до введения дозы	2.083 (0.6336)	1.105 (0.4462)	0.801 (0.2782)

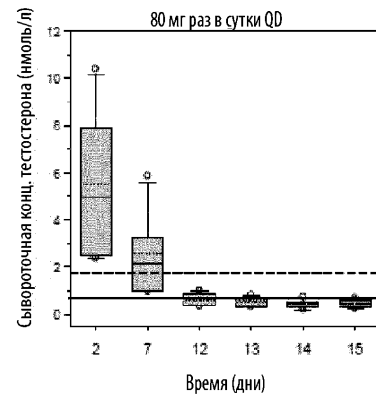
Фиг. 43



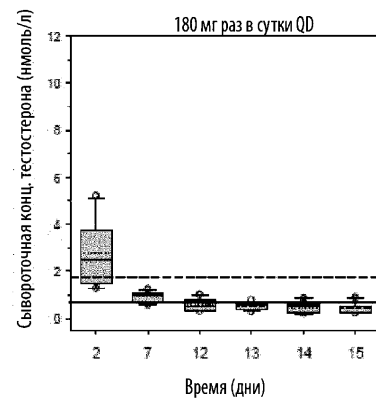
Фиг. 44А



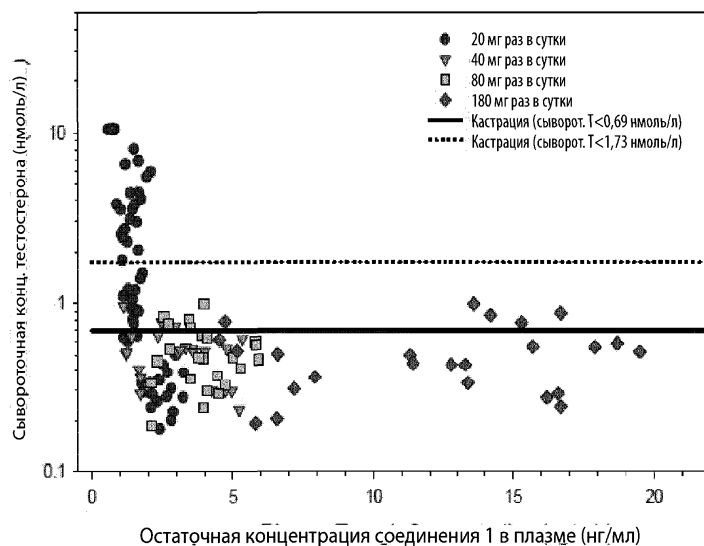
Фиг. 44В



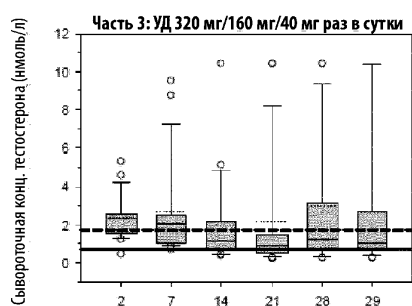
Фиг. 44С



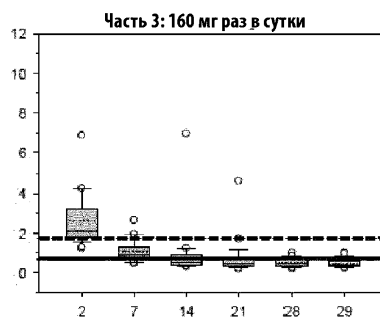
Фиг. 44D



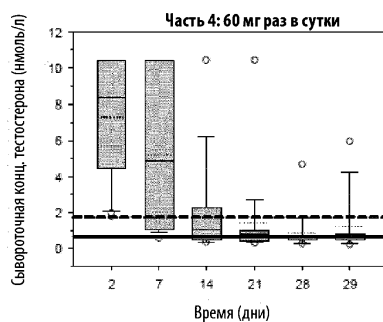
Фиг. 45



Фиг. 46А

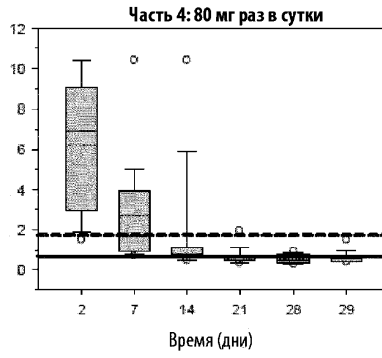


Фиг. 46В

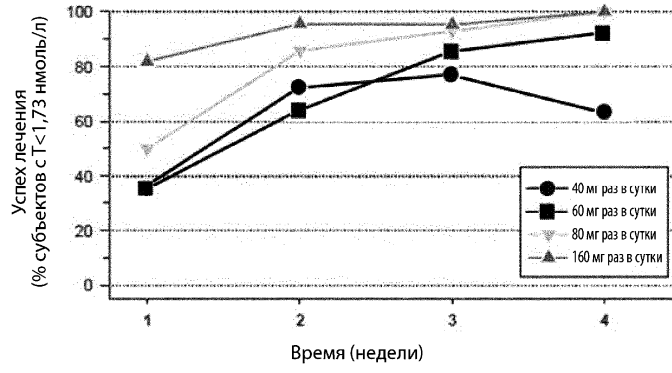


Фиг. 46С

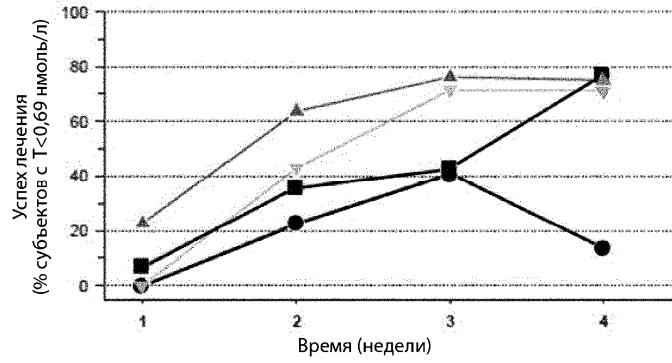




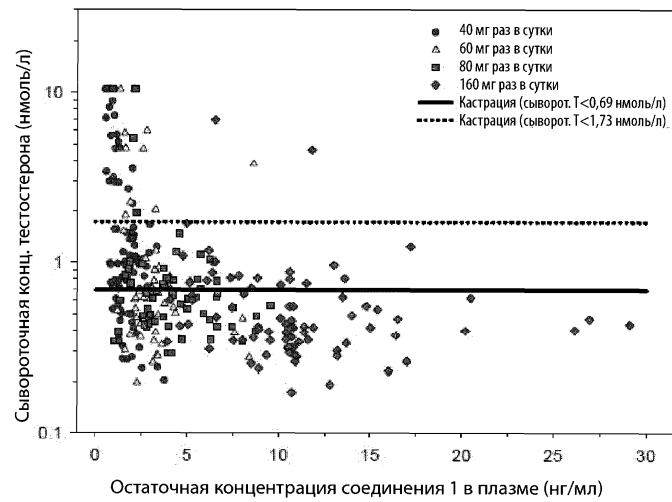
Фиг. 46D



Фиг. 47A



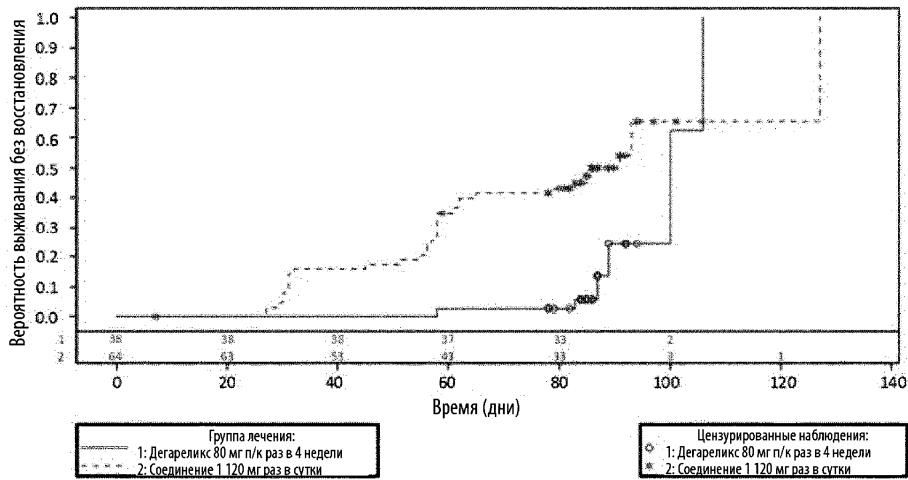
Фиг. 47B



Фиг. 48

	Соединение 1 $\leftrightarrow$ 120 мг раз в сутки $\leftrightarrow$ (N=65) $\square$	Дегареликс $\leftrightarrow$ 80 мг раз в 4 недели $\leftrightarrow$ (N=38) $\square$
Пациенты с по меньшей мере одной дозой лечения $\square$	$\square$	$\square$
N $\square$	65 $\square$	38 $\square$
Показатель кастрации за 24 недели $\times$	$\square$	$\square$
n $\square$	62 (95) $\square$	34 (89) $\square$
95% ДИ <sup>b</sup> $\square$	87.1-99.0 $\square$	75.2-97.1 $\square$
Показатель глубокой кастрации за 24 недели $\times$	$\square$	$\square$
n $\square$	53 (82) $\square$	26 (68) $\square$
95% ДИ <sup>b</sup> $\square$	70.0-90.1 $\square$	51.3-82.5 $\square$
Пациенты, которые получали лечение по меньшей мере в течение 12 недель	$\square$	$\square$
N $\square$	64 $\square$	38 $\square$
Показатель кастрации за 24 недели	$\square$	$\square$
n $\square$	61 (95) $\square$	34 (89) $\square$
95% ДИ <sup>b</sup> $\square$	86.9-99.0 $\square$	75.2-97.1 $\square$
Показатель глубокой кастрации за 24 недели	$\square$	$\square$
n $\square$	52 (81) $\square$	26 (68) $\square$
95% ДИ <sup>b</sup> $\square$	69.5-89.9 $\square$	51.3-82.5 $\square$
Пациенты, которые получали лечение по меньшей мере в течение 24 недель	$\square$	$\square$
N $\square$	50 $\square$	28 $\square$
Показатель кастрации за 24 недели $\times$	$\square$	$\square$
n $\square$	49 (98) $\square$	24 (86) $\square$
95% ДИ <sup>b</sup> $\square$	89.4-99.9 $\square$	67.3-96.0 $\square$
Показатель глубокой кастрации за 24 недели $\times$	$\square$	$\square$
n $\square$	42 (84) $\square$	20 (71) $\square$
95% ДИ <sup>b</sup> $\square$	70.9-92.8 $\square$	51.3-86.8 $\square$

Фиг. 49

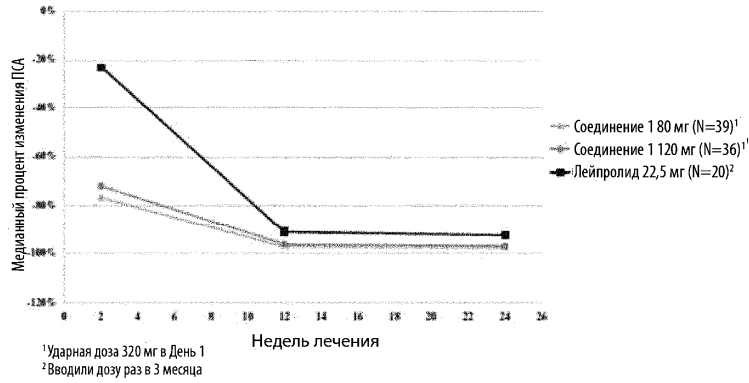


Фиг. 50

	Соединение 1 $\leftrightarrow$ 120 мг раз в сутки $\leftrightarrow$ (N=65) $\square$	Дегареликс $\leftrightarrow$ 80 мг раз в 4 недели $\leftrightarrow$ (N=38) $\square$
Время до восстановления тестостерона (дни) $\square$	$\square$	$\square$
Число с событиями, n (%) $\square$	34 (52) $\square$	6 (16) $\square$
Число неучтенных, n (%) $\times$	30 (46) $\square$	32 (84) $\square$
25-тый процентиль (95% ДИ) $\square$	57 (45,62) $\square$	100 (87,106) $\square$
Медианное (95% ДИ) $\square$	91 (62,127) $\square$	100 (100,106) $\square$
75-тый процентиль (95% ДИ) $\square$	127 (93,127) $\square$	106 (100,106) $\square$
Мин., Макс. $\square$	7*,127 $\square$	58,106 $\square$
Оценка Каплана-Майера (95% ДИ) $\square$	$\square$	$\square$
4 недели после последней дозы $\square$	0.03 (0.00,0.08) $\square$	0.00 (0.00,0.00) $\square$
8 недель после последней дозы $\times$	0.24 (0.13,0.34) $\square$	0.00 (0.00,0.00) $\square$
12 недель после последней дозы $\square$	0.45 (0.33,0.58) $\square$	0.06 (0.00,0.13) $\square$
Процент восстановления (95% ДИ) $\times$	$\square$	$\square$
4 недели после последней дозы $\square$	3.1 (0.4,10.7) $\square$	НО $\square$
8 недель после последней дозы $\times$	23.1 (13.5,35.2) $\square$	НО $\square$
12 недель после последней дозы $\square$	43.1 (30.8,56.0) $\square$	5.3 (0.6,17.7) $\square$

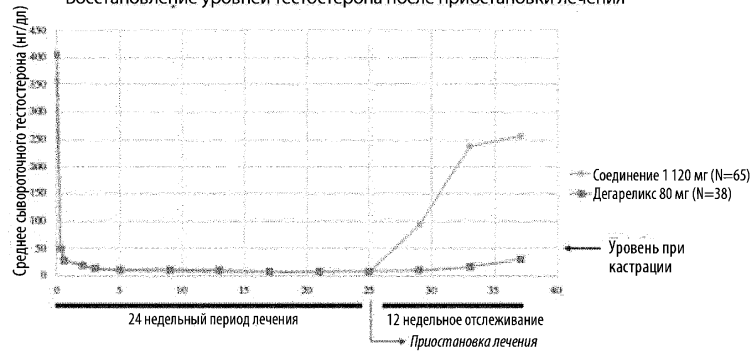
Фиг. 51

Снижение ПСА  
Медианный процент изменения от исходного значения



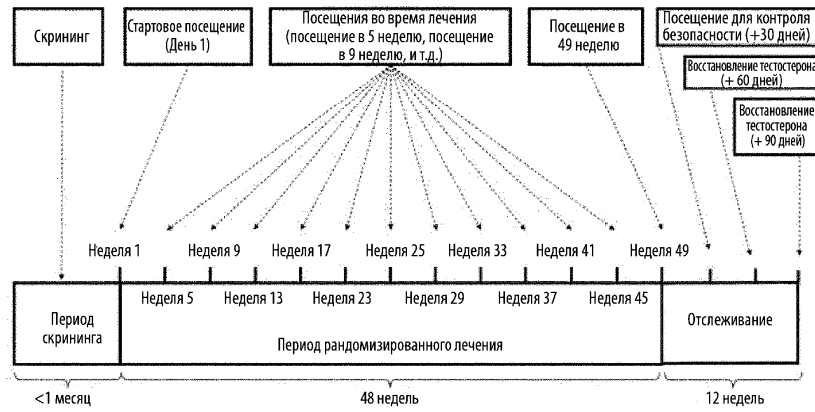
Фиг. 52

Восстановление уровней тестостерона после приостановки лечения



Фиг. 53

План исследования



Фиг. 54

