

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.08.09

(21) Номер заявки

201991772

(22) Дата подачи заявки

2014.01.09(51) Int. Cl. **A61K 31/4439** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**A61P 35/04** (2006.01)**A61P 5/28** (2006.01)**A61P 17/14** (2006.01)**A61K 47/10** (2006.01)**A61K 47/34** (2006.01)**A61K 47/44** (2006.01)**A61K 9/48** (2006.01)(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ МОДУЛЯТОР
АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА**(31) **61/752,842**(32) **2013.01.15**(33) **US**(43) **2019.12.30**(62) **201591340; 2014.01.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Чэнь Исан, Хэджер Джеффри Х.,
Маневал Эдна Чоу, Херберт Марк Р.,
Смит Николас Д. (US)**

(74) Представитель:

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

(56) RATHKOPF DANA E. (CORRESPONDENCE) ET AL. "A phase II study of the androgen signaling inhibitor ARN - 509 in patients with castration - resistant prostate cancer (CRPC)", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2012 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, ASCO, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US; CHICAGO, IL, UNITED STATES, vol. 30, no. 15, SUPPL. 1, 20 May 2012 (2012-05-20), XP008166219, ISSN: 0732-183X, abstract

RATHKOPF DANA E. (CORRESPONDENCE) ET AL. "Phase I/II safety and pharmacokinetic (PK) study of ARN - 509 in patients with metastatic castration - resistant prostate cancer (mCRPC): Phase I results of a Prostate Cancer Clinical Trials Consortium study", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US vol. 30, no. 5, SUPPL. 1 10 February 2012 (2012-02-10), page Abstr.43, XP008166218, ISSN: 0732-183X Retrieved from the Internet: URL: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/5_suppl/43?sid=da07e9ae-7922-40d6-a532-cc0037240c2f [retrieved on 2014-02-21], abstract

RATHKOPF D.E. (CORRESPONDENCE) ET AL. "A first-in-human, open-label, phase I/II safety, pharmacokinetic, and proof-of-concept study of ARN - 509 in patients with progressive advanced castration - resistant prostate cancer (CRPC)" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO ANNUAL MEETING 2011, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US; CHICAGO, IL, UNITED STATES, vol. 29, no. 15, SUPPL. 1, 20 May 2011 (2011-05-20), page TPS190, XP008166220, ISSN: 0732-183X, abstract

Dana E. Rathkopf ET AL. "A phase I study of the androgen signaling inhibitor ARN-509 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).", J. Clin. Oncol. 30, Suppl. Abstr. 4548, 30 May 2012 (2012-05-30), XP055092165, Retrieved from the Internet: URL: http://jco.ascopubs.org/gca?gca=ascomt_g%3B30%2F15_suppl%2F4548&allch=citmgr&submit=Go, [retrieved on 2013-12-09], abstract

SMITH M.R. ET AL. "ARN-509 IN MEN WITH HIGH RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER", ANNALS OF ONCOLOGY; ABSTRACT BOOK OF THE 37TH ESMO CONGRESS, KLUWER, DORDRECHT, NL; VIENNA, AUSTRIA, vol. 23, no. Suppl. 9, 1 September 2012 (2012-09-01), page 303, XP008166216, ISSN: 0923-7534, DOI:10.1093/ANNONC/MDS400, abstract

CLEGG NICOLA J. ET AL. "ARN-509: A Novel Antiandrogen for Prostate Cancer Treatment", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US" vol. 72, no. 6 15 March 2012 (2012-03-15), pages 1494-1503, XP008166073, ISSN: 0008-5472, DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-3948, Retrieved from the Internet: URL: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/6/1494.full.pdf+html>, [retrieved on 2012-01-20], the whole document, page 1502, right-hand column, paragraph 2

US-A1-2011003839

US-A1-2010190991

WO-A1-2014052237

WO-A1-2013152342

WO-A1-2012142208

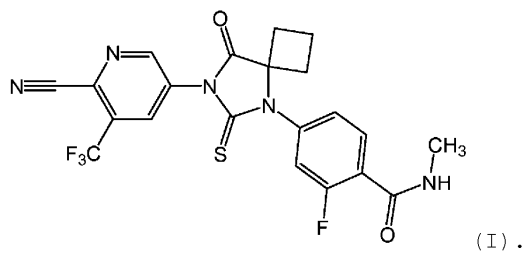
WO-A1-2012145330

WO-A1-2013184681

WO-A1-2013066440

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции в форме гелевой капсулы, содержащей неводный липидный раствор соединения формулы (I), которая может быть использована для

лечения заболеваний или состояний, которые поддаются лечению модулятором андрогенного рецептора, где указанная композиция содержит соединение формулы (I), витамин E d- α -токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат NF (витамин E TPGS), полиэтиленгликоль 400 NF/EP (ПЭГ 400), глицеринмонокаприлокапрат EP и каприлокапроилмакроглицериды EP/NF:



044267 B1

044267 B1

Перекрестные ссылки на смежные заявки

Настоящая заявка истребует приоритет заявки на патент США за регистрационным номером 61/752,842, поданной 15 января 2013 года, содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки во всех отношениях

Область применения изобретения

Модулятор андрогенного рецептора 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении рака предстательной железы, рака молочной железы, андрогензависимого гирсутизма, андрогенной алопеции, фиброматки, лейомиомы, карциномы эндометрия или эндометриоза отдельно, или в комбинации с другими терапевтическими средствами.

Предпосылки создания изобретения

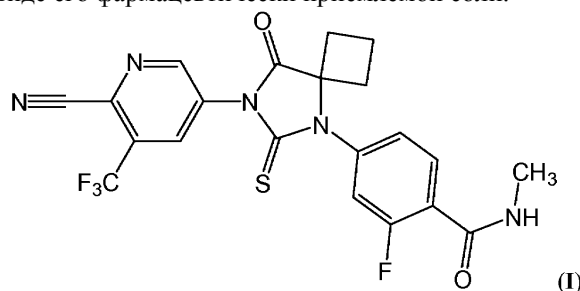
Андрогенный рецептор (AR) представляет собой активируемый лигандом транскрипционный регуляторный белок, который опосредует индукцию различных биологических воздействий за счет его взаимодействия с андрогенными андрогенами. Эндогенные андрогены включают стероиды, такие как тестостерон и дигидротестостерон. Тестостерон во многих тканях преобразуется в дигидротестостерон под действием фермента 5-альфа-редуктазы.

Действия андрогенов, связанных с андрогенными рецепторами, играют роль во многих заболеваниях или состояниях, таких как рак предстательной железы, рак молочной железы, андрогензависимый гирсутизм, андрогенная алопеция, фиброма матки, лейомиома, карцинома эндометрия или эндометриоз. Модулятор андрогенного рецептора 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид применяется при лечении этих заболеваний или состояний, в которых играют роль андрогенные рецепторы.

Изложение сущности изобретения

Для лечения распространенного рака простаты у человека мужского пола может быть использован 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки человеку мужского пола с распространенным раком простаты, в комбинации с (a) абиратерон ацетатом; и (b) преднизолоном. Рак простаты представляет собой кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска. Предпочтительно рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. Более предпочтительно метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, не леченный химиотерапией, или метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы после лечения абиратерона ацетатом.

4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представлен структурой формулы (I) и может применяться или быть доступным в виде данного соединения или в виде его фармацевтически приемлемой соли.



4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в форме гелевых капсул.

Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в форме гелевых капсул в дозе от приблизительно 180 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки.

Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в форме гелевых капсул в дозе приблизительно 180 мг в сутки, приблизительно 240 мг в сутки, приблизительно 300 мг в сутки, приблизительно 390 мг в сутки или приблизительно 480 мг в сутки.

Наиболее предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в форме гелевых капсул в дозе приблизительно 240 мг в сутки.

Еще более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в режиме непрерывного ежесуточного дозирования.

Описанный способ лечения рака предстательной железы может дополнительно включать введение человеку мужского пола терапевтически эффективного количества агониста или антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона. Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в дозе от приблизительно 120 мг в день до приблизительно 240 мг в сутки. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в дозе приблизительно 240 мг в сутки. Наиболее предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в форме гелевой капсулы. Предпочтительно абиратерон ацетат (зитига) вводят в дозе от приблизительно 500 мг в сутки до приблизительно 1000 мг в сутки. Более предпочтительно абиратерон ацетат (зитига) вводят в дозе приблизительно 1000 мг в сутки. Наиболее предпочтительно абиратерон ацетат вводят в комбинации с преднизолоном. Еще более предпочтительно абиратерон ацетат вводят один раз в сутки, а преднизон вводят два раза в сутки.

Описанный способ лечения рака предстательной железы у человека мужского пола также может включать введение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска в комбинации с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона. Гонадотропин-высвобождающий гормон (GnRH) также известен как рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LHRH).

Предпочтительно агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой золадекс (гозерелин), дегареликс, озареликс, АВТ-620 (элаголикс), ТАК-385 (релуголикс), ЕР-100 или КЛН-2109. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в дозе от приблизительно 120 мг в день до приблизительно 240 мг в сутки. Наиболее предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в дозе приблизительно 240 мг в сутки. Еще более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в форме гелевой капсулы. Предпочтительно агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой золадекс (гозерелин). Более предпочтительно золадекс (гозерелин) вводят в виде подкожного имплантата в дозе приблизительно 3,6 мг каждые 4 недели или приблизительно 10,8 мг каждые 12 недель. Наиболее предпочтительно агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой дегареликс. Еще более предпочтительно дегареликс вводят в виде подкожной инъекции в дозе приблизительно 240 мг с последующим введением приблизительно 80 мг каждые 4 недели.

Любой из описанных способов лечения дополнительно включает введение агониста или антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). Предпочтительно агонист или антагонист GnRH представляет собой леупролид, или гозерелин.

Эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида: (а) вводят человеку мужского пола системным путем; и/или (b) вводят человеку мужского пола перорально; и/или (с) вводят человеку мужского пола внутривенно; и/или (d) вводят человеку мужского пола путем инъекции.

Предпочтительно эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят (i) один раз в сутки; или (ii) многократно на протяжении одних суток. Более предпочтительно эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки. Наиболее предпочтительно эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят на каждые вторые сутки, два раза в неделю, один раз в неделю или каждые две недели.

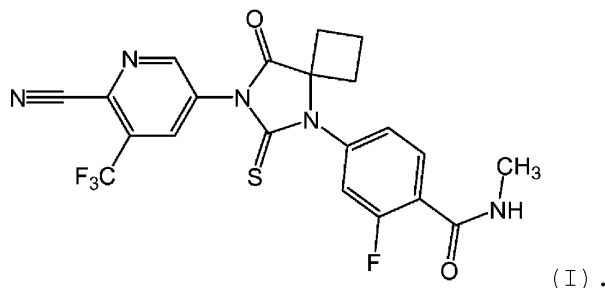
Эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят непрерывно или периодически. Предпочтительно эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят непрерывно. Более предпочтительно эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят ежесуточно.

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

Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]

окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в режиме непрерывного ежедневного дозирования.

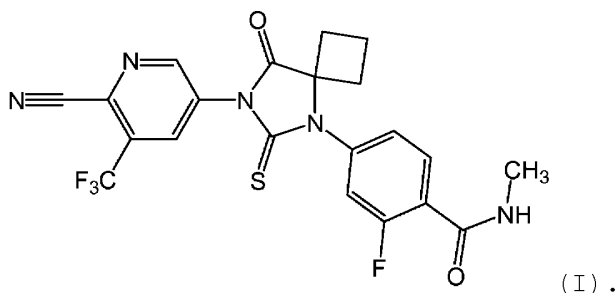
Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей неводный липидный раствор соединения формулы (I) в форме гелевой капсулы, где композиция содержит соединение формулы (I), витамин E d- α -токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат NF (витамин E TPGS), полиэтиленгликоль 400 NF/EP (ПЭГ 400), глицеринмонокаприлокапрат EP и каприлокапроилмакроглицериды EP/NF:



Предпочтительно фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит 3 мас.% соединения формулы (I) в неводном липидном растворе.

Более предпочтительно оболочка гелевой капсулы фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит желатин NF/EP, смесь 50:50 сорбит/глицерин USP/EP и очищенную воду USP/EP.

Наиболее предпочтительно фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению в виде единичной стандартной дозируемой формы содержит 30 мг соединения формулы (I)



Другие цели, особенности и преимущества настоящего изобретения станут понятны из представленного ниже подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя они и указывают конкретные варианты осуществления, приведены только для иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего описания будут очевидны специалистам в данной области техники из данного подробного описания.

Подробное описание изобретения

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

AR в основном экспрессируется в тканях-мишенях андрогена, таких как предстательная железа, скелетные мышцы, печень и центральная нервная система (ЦНС), причем самый высокий уровень экспрессии наблюдают в предстательной железе, надпочечнике и эпидидимии. AR может активироваться связыванием эндогенных андрогенов, включая тестостерон и 5 α -дигидротестостерон (5 α -DHT).

Андрогенный рецептор (AR), локализованный на Xq11-12, представляет собой ядерный рецептор массой 110 кДа, который при активации андрогенами опосредует транскрипцию генов-мишеней, модулирующих рост и дифференцировку эпителиальных клеток предстательной железы. Подобно другим стероидным рецепторам, несвязанный AR в основном локализован в цитоплазме и связан с комплексом белков теплового шока (HSP) за счет взаимодействий с лиганд-связывающим доменом. При связывании агониста AR проходит серию конформационных изменений: белки теплового шока отделяются от AR, и трансформированный AR претерпевает димеризацию, фосфорилирование и транслокацию в ядро, опосредованную сигналом внутриядерной локализации. Затем транслоцированный рецептор связывается с элементом андрогенного ответа (ARE), который отличается обобщающей типичной последовательностью полусайта из шести нуклеотидов 5'-TGTTCT-3', разделенной тремя случайными нуклеотидами, и

локализован в промоторной или энхансерной областях генов-мишеней AR. Рекрутинг других корегуляторов транскрипции (включая коактиваторы и корепрессоры) и механизм транскрипции дополнительно обеспечивают трансактивацию AR-регулируемой экспрессии генов. Все эти процессы инициируются лиганд-индуцированными конформационными изменениями в лиганд-связывающем домене.

Сигнал AR имеет большое значение для формирования и сохранения мужских репродуктивных органов, включая предстательную железу, поскольку у генетических самцов, несущих мутации утраты функции AR, и у мышей, у которых генно-инженерным путем сконструированы дефекты AR, не развиваются предстательные железы или рак предстательной железы. Данная зависимость клеток предстательной железы от передачи сигнала AR сохраняется даже после неопластической трансформации. Снижение уровня андрогенов (например, с применением агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH)) продолжает оставаться основой лечения рака предстательной железы. Однако снижение уровня андрогенов обычно эффективно в течение ограниченного периода времени, и рак предстательной железы развивается, вновь обретая способность к росту, несмотря на низкие уровни андрогенов в системе кровообращения. Каstrationно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) является смертельным клиническим проявлением заболевания, и почти все пациенты умирают от такого рака предстательной железы. Интересно, что в то время как меньшинство CRPC обходят потребность в передаче сигнала AR, подавляющее большинство CRPC, хотя его часто называют "андроген-независимым раком предстательной железы" или "гормонорезистентным раком предстательной железы", сохраняет свою наследственную зависимость от передачи сигнала AR.

Рак предстательной железы является второй наиболее распространенной причиной смертности мужчин от рака в США, и приблизительно у одного из каждых шести американцев в течение его жизни диагностируют это заболевание. Лечение, нацеленное на уничтожение опухоли, является безуспешным у 30% мужчин, у которых развивается рецидивирующее заболевание, обычно вначале проявляющегося как повышение в плазме уровня простатспецифического антигена (ПСА) с последующим распространением в отдаленные сайты. Поскольку пролиферация и выживание раковых клеток предстательной железы зависят от андрогенного рецептора (AR), этих мужчин лечат средствами, блокирующими продуцирование тестостерона (например, агонистами GnRH), отдельно или в комбинации с антиандрогенами (например, бикалутамидом), антагонизирующими действие какого-либо остаточного тестостерона на AR. Данный подход является эффективным, о чем свидетельствует падение ПСА и регрессия видимой опухоли (при ее наличии) у некоторых пациентов; однако за этим следует возобновление роста в виде каstrationно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), от которого в конечном счете умирает большинство пациентов. Недавно проведенные исследования молекулярных основ CRPC продемонстрировали, что CRPC продолжает зависеть от передачи сигнала AR, и что основным механизмом приобретенной резистентности является повышенный уровень белка AR (Nat. Med, 2004, 10, 33-39). Средства, нацеленные на AR, обладающие активностью против каstrationно-чувствительного и каstrationно-резистентного рака предстательной железы, имеют большой потенциал при лечении данного смертельного заболевания.

Течение рака простаты от постановки диагноза до смерти лучше всего классифицировано как ряд клинических состояний на основании степени заболевания, гормонального статуса и наличия или отсутствия обнаружимых метастазов: локализованное заболевание, повышение уровней простатспецифического антигена (ПСА) после лучевой терапии или хирургического вмешательства без обнаружимых метастазов и клинические метастазы в некастрированном или кастрированном состоянии. Несмотря на то что проведение операции, лучевой терапии или сочетание обоих способов лечения может оказать лечебный эффект у пациентов с локализованным заболеванием, у значительной части этих пациентов происходит рецидив заболевания, о чем свидетельствует возрастающий уровень ПСА, что может привести к развитию метастазов, особенно в группе высокого риска - переход к смертельному клиническому проявлению заболевания.

Снижение уровня андрогена представляет собой стандартное лечение, чаще всего с прогнозируемым исходом: снижение уровня ПСА, период стабильности, в течение которого опухоль не пролиферирует, с последующим возрастанием уровня ПСА и рецидивом в форме каstrationно-резистентного заболевания. Исследования каstrationно-резистентных раков простаты способом молекулярного профилирования обычно показывают повышенную экспрессию андрогенного рецептора (AR), которая может происходить за счет амплификации гена AR или других механизмов.

Антиандрогены полезны для лечения рака предстательной железы на его ранних стадиях. Однако рак предстательной железы часто прогрессирует до гормонорезистентного состояния, при котором заболевание прогрессирует при наличии постоянного удаления андрогенов или антиандрогенной терапии. Также известны случаи синдрома отмены антиандрогенов после продолжительного лечения антиандрогенами. Синдром отмены антиандрогенов часто наблюдают в клинических условиях и определяют на основании регрессии опухоли или облегчения симптомов, наблюдаемого после прекращения антиандрогенной терапии. Такое явление, по меньшей мере частично, может быть связано с мутациями AR, которые приводят в результате к отсутствию селективности рецепторов и способности данных антиандрогенов к проявлению агонистической активности. Например, гидроксифлутамид и бикалутамид действуют в качестве агонистов AR в мутантах AR T877A и W741L/W741C соответственно.

В случае клеток рака предстательной железы, которые стали кастрационно-резистентными в результате гиперэкспрессии AR, продемонстрировано, что определенные антиандрогенные соединения, такие как бикалутамид, обладают смешанным антагонистическим/агонистическим профилем (Science, 8 мая, 2009 г.; 324(5928): 787-90). Данная агонистическая активность помогает объяснить клиническое наблюдение, называемое синдромом отмены антиандрогенов, где приблизительно у 30% мужчин с успешным применением антагонистов AR происходит снижение сывороточного ПСА после прекращения терапии (J Clin Oncol, 1993 г. 11 (8): p. 1566-72).

Стадии рака предстательной железы.

На ранних стадиях рака предстательной железы рак локализуется в предстательной железе. На этих ранних стадиях лечение, как правило, включает либо хирургическое удаление предстательной железы, либо лучевую терапию в области предстательной железы, либо только наблюдение без активной интервенционной терапии у некоторых пациентов. На ранних стадиях, когда рак предстательной железы локализован и требует вмешательства, хирургическое вмешательство или лучевая терапия обеспечивают лечебный эффект за счет устранения раковых клеток. В течение приблизительно 30% периода времени эти способы оказываются безуспешными, и рак предстательной железы продолжает прогрессировать, о чем в характерном случае свидетельствует повышение уровня ПСА. У мужчин, у которых рак простаты прогрессировал после проведения этих ранних стратегий лечения, рак предстательной железы называют распространенным или рецидивирующим.

Поскольку пролиферация и выживание раковых клеток предстательной железы зависят от андрогенных рецепторов (AR), мужчин с распространенным раком предстательной железы лечат средствами, блокирующими продуцирование тестостерона (например, агонистами GnRH), отдельно или в комбинации с антиандрогенами (например, бикалутамидом), антагонизирующими действия какого-либо остаточного тестостерона на AR. Эти способы лечения понижают уровень тестостерона до кастрационных уровней, что, как правило, замедляет прогрессирование заболевания в течение некоторого периода времени. Этот подход эффективен, о чем свидетельствует падение уровня ПСА и регрессия видимых опухолей у некоторых пациентов. В конце концов, однако, за этим следует возобновление роста, относящееся к кастрационно-резистентному раку предстательной железы (CRPC), от которого большинство пациентов, в конце концов, умирает.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) классифицируют на метастатический или метастатический в зависимости от того, метастазировал ли рак предстательной железы в другие части организма.

Перед лечением антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом) мужчин с метастатическим CRPC характеризуют как имеющих:

1. Гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному предстательной железы с высоким риском развития метастазов.

2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, продемонстрированный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхэктомии. Например, определяется как 3 последовательных повышения уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, приводящие в результате к двум повышениям на 50% от нижнего уровня последнего значения ПСА >2 нг/мл при с кастрационном уровне тестостерона (<50 нг/мл [1,72 нмоль/л]).

3. Отсутствие отдаленных метастазов по результатам сканирования костей скелета, компьютерного томографического (КТ) или магнитно-резонансно-томографического (МРТ) сканирования.

Перед лечением антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом) мужчин с метастатическим CRPC характеризуют как имеющих:

1. Гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному предстательной железы с прогрессирующим метастатическим заболеванием на основании либо ПСА, либо рентгенографического подтверждения прогрессирования на сканировании костей скелета, КТ- или МРТ-сканированиях.

2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, продемонстрированный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхэктомии. Например, определяется как 3 последовательных повышения уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, приводящие в результате к двум повышениям на 50% от нижнего уровня последнего значения ПСА >2 нг/мл при с кастрационном уровне тестостерона (<50 нг/мл [1,72 нмоль/л]).

Перед лечением антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом) мужчин с метастатическим CRPC, леченным абиратерона ацетатом, характеризуют как имеющих:

1. Гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному предстательной железы с прогрессирующим метастатическим заболеванием на основании либо ПСА, либо рентгенографических данных, подтверждающих прогрессирующее, на сканировании костей скелета, КТ- или МРТ-сканированиях после по меньшей мере 6 месяцев лечения абиратерона ацетатом.

2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, продемонстрированный в ходе непре-

рванной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхэктомии. Например, определяется как 3 последовательных повышения уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, приводящие в результате к двум повышениям на 50% от нижнего уровня последнего значения ПСА >2 нг/мл при с кастрационном уровне тестостерона (<50 нг/мл [1,72 нмоль/л]).

Перед лечением антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметил пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом) мужчин с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы характеризуют как имеющих:

1. Гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному предстательной железы с метастатическим заболеванием на основании рентгенографических подтверждающих данных на сканировании костей скелета, КТ- или МРТ-сканированиях.

2. Рак предстательной железы, который все еще реагирует на андрогенную депривационную терапию (ADT).

Перед лечением антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметил пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом) мужчин с неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы характеризуют как имеющих:

1. Гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному предстательной железы с высоким риском развития метастазов.

2. Отсутствие отдаленных метастазов по результатам сканирования костей скелета, компьютерного томографического (КТ) или магнитно-резонансно-томографического (МРТ) сканирования.

3. Рак предстательной железы, который все еще реагирует на андрогенную депривационную терапию (ADT).

Перед лечением антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметил пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом) мужчин с локализованным раком предстательной железы высокого риска характеризуют как имеющих:

1. Отсутствие отдаленных метастазов по результатам сканирования костей скелета, компьютерного томографического (КТ) или магнитно-резонансно-томографического (МРТ) сканирования.

2. Локально-регионарный рак предстательной железы с высоким риском рецидива заболевания после локального лечения путем хирургического вмешательства или лучевой терапии.

Антиандрогены.

Термин "антиандроген" относится к группе соединений-антагонистов рецептора гормона, которые способны предотвращать или ингибировать биологические воздействия андрогенов на нормально чувствительные ткани организма. Предпочтительно антиандроген представляет собой малую молекулу. Более предпочтительно антиандроген представляет собой антагонист AR. Наиболее предпочтительно антиандроген представляет собой полный антагонист AR. Предпочтительно антиандроген представляет собой антиандроген первого поколения. Более предпочтительно антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения.

Термины "антагонист AR" и "ингибитор AR" используют взаимозаменяемо и относят к средству, ингибирующему или снижающему по меньшей мере один тип активности полипептида AR. Примеры типов активности полипептида AR включают без ограничений связывание коактиватора, связывание ДНК, связывание лиганда или внутриядерную транслокацию.

Термин "полный антагонист" относится к антагонисту, который в эффективной концентрации по существу полностью ингибирует активность полипептида AR. Термин "частичный антагонист" относится к антагонисту, который способен частично ингибировать активность полипептида AR, но который даже в самой высокой концентрации не является полным антагонистом. Под термином "по существу полностью" понимают ингибирование активности полипептида AR по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или более.

Термин "антиандроген первого поколения" относится к средству, которое проявляет антагонистическую активность против полипептида AR дикого типа. Однако антиандрогены первого поколения отличаются от антиандрогенов второго поколения тем, что антиандрогены первого поколения могут потенциально действовать в качестве агонистов при кастрационно-резистентных раках простаты (CRPC). Примеры антиандрогенов первого поколения, включают без ограничения флутамид, нилутамид и бикалутамид.

Термин "антиандроген второго поколения" относится к средству, которое проявляет полную антагонистическую активность против полипептида AR дикого типа. Антиандрогены второго поколения отличаются от антиандрогенов первого поколения тем, что антиандрогены второго поколения действуют как полные антагонисты в клетках, экспрессирующих повышенные уровни AR, как, например, при кастрационно-резистентных раках предстательной железы (CRPC). Типичные антиандрогены второго поколения включают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-

ил]-2-фтор-N-метилбензамид (также известный как ARN-; № CAS 956104-40-8); 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (также известный как MDV3100) или энзалутамид; № CAS: 915087-33-1) и RD162 (№ CAS 915087-27-3). Предпочтительно антиандроген второго поколения связывается с полипептидом AR на сайте связывания лиганда полипептида AR или вблизи этого сайта.

Предпочтительно, описанный антиандроген ингибирует внутриядерную транслокацию AR, связывание ДНК с элементами андрогенного ответа и рекрутинг коактиваторов. Более предпочтительно, описанный антиандроген не проявляет агонистическую активность в раковых клетках предстательной железы с гиперэкспрессией AR.

4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (I) представляет собой антиандроген второго поколения, который связывается непосредственно с лиганд-связывающим доменом AR, нарушая внутриядерную транслокацию, связывание AR с ДНК и модулирование гена-мишени посредством AR, и в результате ингибирует рост опухоли и стимулирует апоптоз. 4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид связывает AR с более высоким сродством, чем бикалутамид, и вызывает частичную или полную регрессию опухоли в моделях ксенотрансплантата некастрационного гормональночувствительного и бикалутамид-резистентного рака предстательной железы человека (Clegg et al., Cancer Res March 15, 2012 72; 1494). У 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отсутствует частичная агонистическая активность, наблюдаемая для бикалутамида в условиях гиперэкспрессии AR.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека. Предпочтительно лечение метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека, ранее не получавшего химиотерапию. Предпочтительно лечение метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека, не получавшего химиотерапию, включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека после лечения абиратерона ацетатом. Предпочтительно лечение метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека после лечения абиратерона ацетатом включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека. Предпочтительно лечение кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека. Предпочтительно лечение кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении локализованного рака предстательной железы высокого риска у человека. Предпочтительно лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска у человека включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека. Предпочтительно лечение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у человека включает по меньшей мере одно

дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека. Предпочтительно лечение метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении неметастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека. Предпочтительно лечение неметастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении рака молочной железы у человека. Предпочтительно лечение рака молочной железы у человека включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть использован при лечении андрогензависимого гирсутизма у человека. Предпочтительно лечение андрогензависимого гирсутизма у человека включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (т.е. комбинированную терапию).

В клиническом исследовании фазы II у людей мужского пола с неметастатическим CRPC высокого риска, ранее не леченным метастатическим CRPC и метастатическим CRPC, который прогрессировал после предшествующего лечения абиратерона ацетатом (Зитига®), пероральное введение 240 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в режиме непрерывного ежесуточного дозирования очень хорошо переносилось и приводило к устойчивым и длительным ответам ПСА, а также к признакам объективных ответов. Всего 25 пациентам с метастатическим CRPC, ранее не подвергавшимся химиотерапии и лечению абиратерона ацетатом, у которых заболевание прогрессировало на стандартной андрогенной депривационной терапии (когорта, ранее не получающая лечение (TN)), и 21 пациенту, у которого заболевание прогрессировало после лечения абиратерона ацетатом (когорта PA), перорально вводили 240 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в режиме непрерывного ежесуточного дозирования. Основной целью была оценка противоопухолевой активности и кинетики ПСА, определяемых по критериям Рабочей группы по клиническим исследованиям рака простаты (PCWG2). Предварительные результаты продемонстрировали 12-недельные снижения ПСА на >50% или более от исходного уровня у 88% и 29% испытуемых когорты TN и PA, соответственно. Медианное время до прогрессирования ПСА не было достигнуто в когорте TN в течение предварительного 12-недельного периода, и составило 16 недель в когорте PA. Кроме того, частота объективной реакции (согласно руководству RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)) составила 63% у пациентов TN, имеющих измеряемые проявления заболевания на исходном уровне, что дополнительно подтверждает противоопухолевую активность 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

Всего 47 пациентам с неметастатическим CRPC перорально вводили 240 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида с использованием режима непрерывного ежесуточного дозирования. На 12-й неделе лечения у 91% пациентов наблюдалось снижение ПСА на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем. На 24-й неделе процент пациентов, у которых наблюдалось снижение ПСА на $\geq 50\%$, оставался равным 91%, а процент пациентов, у которых наблюдалось снижение ПСА на >90%, составил 55%, что подтверждает продолжительность ответа на 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. Медианное время до прогрессирования ПСА не было достигнуто в течение данного периода наблюдения.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид подходит в качестве монотерапии, а также в качестве комбинированной терапии распространенного рака предстательной железы.

Некоторая терминология.

Термин "рак" относится к аномальному росту клеток, которые склонны к неконтролируемой пролиферации, а в некоторых случаях к метастазированию (распространению).

Термин "рак предстательной железы" относится к гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциноме предстательной железы.

Термин "андрогенная депривационная терапия (ADT)" относится к снижению уровней андрогена у пациента с раком предстательной железы до уровней тестостерона после кастрации (< 50 нг/дл). Такие способы лечения могут включать орхиэктомию или применение агонистов или антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона.

Термин "локально-распространенный рак предстательной железы" относится к раку предстательной железы, при котором все активные раковые клетки, вероятнее всего, ограничены предстательной железой и связанными с ней органами или смежными органами (например, семенной пузырьки, шейка мочевого пузыря и стенка прямой кишки).

Термин "локализованный рак простаты высокого риска" относится к локально-распространенному раку простаты, при котором имеется вероятность развития метастазов или рецидива заболевания после первичной терапии с целью излечения. Предпочтительно высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) ≤ 20 месяцев, ≤ 19 месяцев, ≤ 18 месяцев, ≤ 17 месяцев, ≤ 16 месяцев, ≤ 15 месяцев, ≤ 14 месяцев, ≤ 13 месяцев, ≤ 12 месяцев или ≤ 11 месяцев, ≤ 10 месяцев, ≤ 9 месяцев, ≤ 8 месяцев, ≤ 7 месяцев, ≤ 6 месяцев, ≤ 5 месяцев, ≤ 4 месяцев, ≤ 3 месяцев, ≤ 2 месяцев или ≤ 1 месяца. Более предпочтительно высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) ≤ 10 месяцев. Наиболее предпочтительно высокий риск развития метастазов определяют как высокий балл по шкале Глисона или массивную опухоль.

Термин "кастрационно-чувствительный рак предстательной железы" относится к раку, который является чувствительным к андрогенной депривационной терапии (ADT) в форме локализованного заболевания, рецидива на биохимическом уровне или в условиях метастазирования.

Термин "метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы" относится к раку, который распространился (метастазировал) в кости, лимфатические узлы или другие части организма у мужчины, и который является чувствительным к андрогенной депривационной терапии (ADT).

Термин "неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы" относится к раку, который не распространился (не метастазировал) у мужчины, и который является чувствительным к андрогенной депривационной терапии (ADT). Предпочтительно неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы оценивают при помощи сканирования костей скелета и сканирований посредством компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Термин "CRPC" относится к кастрационно-резистентному раку предстательной железы. CRPC представляет собой рак предстательной железы, который продолжает расти, несмотря на подавление мужских гормонов, которые стимулируют рост раковых клеток предстательной железы.

Термин "метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы" относится к кастрационно-резистентному раку предстательной железы, который метастазировал в другие части организма человека.

Термин "NM-CRPC" относится к неметастатическому кастрационно-резистентному раку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления NM-CRPC оценивают при помощи сканирования костей скелета и сканирований посредством компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Термин "метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии" относится к метастатическому кастрационно-резистентному раку предстательной железы, который ранее не лечили химиотерапевтическим средством.

Термин "метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы после лечения абиратерона ацетатом" относится к метастатическому кастрационно-резистентному раку предстательной железы, который уже лечили абиратерона ацетатом.

Термин "NM-CRPC высокого риска" относится к вероятности развития метастазов у мужчины с NM-CRPC. Предпочтительно высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) ≤ 20 месяцев, ≤ 19 месяцев, ≤ 18 месяцев, ≤ 17 месяцев, ≤ 16 месяцев, ≤ 15 месяцев, ≤ 14 месяцев, ≤ 13 месяцев, ≤ 12 месяцев или ≤ 11 месяцев, ≤ 10 месяцев, ≤ 9 месяцев, ≤ 8 месяцев, ≤ 7 месяцев, ≤ 6 месяцев, ≤ 5 месяцев, ≤ 4 месяцев, ≤ 3 месяцев, ≤ 2 месяцев или ≤ 1 месяца. Более предпочтительно высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) ≤ 10 месяцев. Наиболее предпочтительно высокий риск развития метастазов определяют как наличие локально-регионарного рецидива (например, ложе первичной опухоли, шейка мочевого пузыря, область анастомоза, тазовые лимфатические узлы).

Термины "совместное введение" или тому подобное подразумевают как включающие введение выбранных терапевтических средств одному пациенту, и подразумевают как включающие схемы лечения, при которых эти средства вводят одним и тем же путем или разными путями введения или в одно и то же

или в разное время.

Термин "фармацевтическая комбинация" обозначает препарат, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и совместно вводимое средство вводят пациенту одновременно в форме одного препарата или дозируемой формы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и совместно вводимое средство вводят пациенту в виде отдельных препаратов одновременно, параллельно или последовательно без специальных временных ограничений между введениями, где такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к терапии смесью, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству вводимого антиандрогена, которое в некоторой степени ослабляет один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результатом может быть уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, либо любое другое желательное изменение биологической системы. Например, эффективное количество антиандрогена представляет собой количество антиандрогена, которое после введения в течение 3 месяцев человеку мужского пола с раком предстательной железы обеспечивает ПСА50 или ПСА90 или показывает надежную (например, $\geq 90\%$) блокаду AR (например, с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордигидро тестостероном (ФДГТ-ПЭТ)).

Предпочтительно эффективное количество антиандрогенов представляет собой количество антиандрогенов, которое после введения в течение 6 месяцев мужчине с раком предстательной железы обеспечивает ПСА50 или ПСА90. Более предпочтительно эффективное количество антиандрогенов представляет собой количество антиандрогенов, которое после введения в течение 6 месяцев мужчине с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы замедляет прогрессирование рака предстательной железы. Наиболее предпочтительно эффективное количество антиандрогенов представляет собой количество антиандрогенов, которое после введения в течение 6 месяцев человеку мужского пола с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы повышает выживаемость этого человека мужского пола. Предпочтительно антиандроген вводят в режиме непрерывного ежесуточного дозирования. Соответствующее "эффективное" количество в каждом отдельном случае можно определить с использованием таких методик, как исследование с увеличением дозы.

Термин "ФДГТ-ПЭТ" относится к позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F - $^{16}\beta$ -фтор-5 α -дигидротестостероном и представляет собой методику, в которой используют радиоактивный индикатор на основе дигидротестостерона, и которая позволяет проводить визуальную оценку связывания лиганда с рецептором андрогена у пациента. Она может использоваться для оценки фармакодинамики терапии, направленной на андрогенные рецепторы.

Термин "режим непрерывного ежесуточного дозирования" относится к введению конкретного терапевтического средства без каких-либо пропусков приема этого конкретного терапевтического агента. Предпочтительно режим непрерывного ежесуточного дозирования конкретного терапевтического агента включает ежесуточное введение конкретного терапевтического агента примерно в одинаковое время каждые сутки.

Термины "лечить", "лечащий" или "лечение" включают ослабление, смягчение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, профилактику дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, облегчение течения заболевания или состояния, индукцию регрессии заболевания или состояния, приостановку прогрессирования состояния, облегчение общего самочувствия, вызванного заболеванием или состоянием, или остановку развития симптомов заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически. Предпочтительно в отношении введения антиандрогена человеку мужского пола с раком предстательной железы лечение включает любое из следующего: обеспечение ПСА50 или ПСА90 у мужчин с раком предстательной железы по сравнению с плацебо через 3 месяца; обеспечение ПСА50 или ПСА90 у мужчин с раком предстательной железы по сравнению с плацебо через 6 месяцев; демонстрация улучшения в отношении выживаемости без метастазов (MFS) у мужчин с раком предстательной железы по сравнению с плацебо (то есть без введения антиандрогена второго поколения); увеличение общей выживаемости (OS) у мужчин с раком предстательной железы по сравнению с плацебо; увеличение времени до образования метастазов (TTM) у мужчин с раком предстательной железы по сравнению с плацебо; увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) у мужчин с раком предстательной железы по сравнению с плацебо; увеличение времени до прогрессирования ПСА (TTPP) у мужчин с раком предстательной железы по сравнению с плацебо; увеличение связанного со здоровьем качества жизни и ослабление симптомов, специфичных для рака предстательной железы, у мужчин с раком

предстательной железы по сравнению с плацебо. Более предпочтительно рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска.

Термин "выживаемость без метастазов" или "MFS" относится к проценту субъектов, принимающих участие в исследовании, которые выжили без распространения рака в течение определенного периода времени или до наступления смерти. MFS обычно представляют как время от начала включения в исследование, рандомизации или лечения в исследовании. MFS представляют для отдельного пациента или популяции исследования. В контексте лечения CRPC антиандрогеном увеличение выживаемости без метастазов представляет собой дополнительное время, в течение которого не наблюдают распространившегося рака или наступления смерти в зависимости от того, какое событие произойдет раньше, по сравнению с лечением плацебо. Предпочтительно увеличение выживаемости без образования метастазов составляет приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 7 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 10 месяцев, приблизительно 11 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 13 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 17 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 19 месяцев, приблизительно 20 месяцев или более 20 месяцев.

Термин "плацебо" означает введение фармацевтической композиции, в которую не включен антиандроген второго поколения. В контексте лечения CRPC мужчинам, которым вводят антиандроген или плацебо, необходимо продолжать поддерживать кастрационные уровни тестостерона либо путем совместного введения агониста/антагониста GnRH, либо путем орхиэктомии.

Термин "преимущество в отношении выживаемости" означает увеличение выживаемости пациента с момента рандомизации в исследовании вводимого лекарственного средства до наступления смерти. Предпочтительно преимущество в отношении выживаемости составляет приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 80, приблизительно 100 месяцев или более 100 месяцев.

Термин "приостановка развития симптомов, связанных с прогрессированием заболевания", означает увеличение времени развития таких симптомов, как боль, закупорка мочевых путей, и улучшение качества жизни с момента рандомизации в исследовании вводимого лекарственного средства.

Термин "рандомизация" по отношению к клиническому исследованию относится к времени, когда пациента признают подходящим для участия в клиническом исследовании и назначают в группу лечения.

Термины "набор" и "готовое изделие" используют как синонимы.

Термины "субъект" и "пациент" и "человек" используют взаимозаменяемо.

Пути введения и фармацевтические композиции

Терапевтические средства, описанные здесь, вводят любым подходящим способом или в любом подходящем препарате. Подходящие пути введения терапевтических средств включают без ограничения пероральный и парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный). Все препараты находятся в дозируемых формах, подходящих для введения человеку. Сводную информацию о фармацевтических композициях можно найти, например, в публикациях

Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999),

включенных в настоящий документ путем ссылки на такое описание.

Терапевтически эффективное количество вводимых терапевтических средств может изменяться в широких пределах в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого терапевтического средства и других факторов.

Термин "приемлемый" в отношении препарата, композиции или ингредиента означает отсутствие стабильного неблагоприятного воздействия на общее состояние здоровья человека мужского пола, полу-

чающего лечение.

Как описано здесь, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально. Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в форме капсулы. Более предпочтительно капсула представляет собой гелевую капсулу. Фармацевтические композиции, описанные здесь, дают возможность системного введения 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

Гелевые (также называемые мягкими желатиновыми или эластичными) капсулы состоят из цельных герметично запаянных мягких оболочек. Предпочтительно желатиновые капсулы получают путем добавления к желатину пластификатора, такого как глицерин или многоатомный спирт (например, сорбит). Пластификатор придает желатину эластичность. Желатиновые капсулы выпускают в различных формах, например сферической, эллиптической и продолговатой. Они могут содержать неводные жидкости или суспензии.

Предпочтительно гелевая капсула содержит компонент(ы) из компонента № 1 и компонента № 2:

Компонент № 1: Оболочка гелевой капсулы. Примеры включают без ограничений желатин, крахмал и каррагинан.

Компонент № 2: Пластификатор гелевой капсулы. Примеры включают без ограничений сорбит, глицерин, ксилозу, мальтит и полиэтиленгликоль (ПЭГ).

Более предпочтительно оболочка гелевой капсулы содержит желатин NF/EP, смесь сорбит/глицерин 50: 50 USP/EP и очищенную воду USP/EP.

Предпочтительно наружная оболочка содержит необязательные ингредиенты, такие как красящие добавки или корригенты.

Имеются три типа внутренних наполнителей для гелевых капсул: чистое вещество, наполнитель в виде раствора и наполнитель в виде суспензии.

Чистое вещество подходит для масляных жидкостей.

Наполнитель в виде раствора содержит активное вещество, растворенное в носителе. Носители включают без ограничений масла (такие как соевое масло и Miglyol 812 (нейтральное масло, триглицериды среднецепочечных жирных кислот)), полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400-600), любой другой растворитель, который не разрушает или не солюбилизирует желатиновую оболочку (диметилизосорбид, поверхностно-активные вещества, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля). Необязательные ингредиенты включают без ограничений воду или спирт (до 10 мас.%, если необходимо для растворимости), глицерин (1-4 мас.%, для удерживания перемещения глицерина из оболочки в наполнитель), поливинилпирролидон (до 10 мас.%, при применении в комбинации с ПЭГ может увеличить растворимость лекарственного средства, а также улучшить стабильность путем ингибирования рекристаллизации лекарственного средства).

Наполнитель в виде суспензии содержит активное вещество, диспергированное в носителе. Носители включают без ограничений масляные смеси, полиэтиленгликоли и глицериды. Масляные смеси включают без ограничений традиционные масляные смеси, такие как соевое масло с пчелиным воском (4-10 мас.%) и лецитин (2-4 мас.%); гелеобразное масло (например, Geloil® SC), представляющее собой готовую к применению систему, состоящую из соевого масла, суспендирующего агента и смачивающего агента. Полиэтиленгликоль включает без ограничений ПЭГ 800-1000 для полутвердых наполнителей, ПЭГ 10 000-100 000 для твердых наполнителей или их смеси. Глицериды включают без ограничений глицериды длинноцепочечных жирных кислот. Необязательные ингредиенты включают без ограничений поверхностно-активное вещество (например, производные сорбитана, такие как полисорбат 80, или лецитин).

Фармацевтическая композиция 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида относится к смеси 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида с другими химическими компонентами (то есть фармацевтически приемлемыми неактивными ингредиентами). Предпочтительно фармацевтическая композиция 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида гелевой капсулы включает по меньшей мере один из следующих эксципиентов: а. желатин; б. смягчитель (пластификатор) (например, сорбит, ксилозу, мальтит, глицерин, ПЭГ, воду); с. консерванты (например, метилпарабен, пропилпарабен, бутилированный гидроксанилин, этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), бензоат натрия); d. красители, пигменты (например, оксид титана, оксид железа); e. полярный(ые) растворитель(и) (например, глицерин, ПЭГ, ПЭГ 400, ПЭГ 3350, этанол, полипропиленгликоль (ППГ), воду); f. неполярный(ые) растворитель(и) (например, пчелиный воск, кокосовое масло, триглицерин, кукурузное масло, минеральное масло, соевое масло, D,L- α -токоферол); g. pH-регулирующая добавка; h. корригент и ароматическое вещество; i. средство против слеживания (например, диоксид кремния); j. увлажнитель (например, полиол).

В одном аспекте настоящего изобретения описана фармацевтическая композиция, состоящая из неводного липидного раствора 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в гелевой капсуле.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения неводный липидный раствор 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида содержит: 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, витамин E d- α -токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат NF (витамин E TPGS), полиэтиленгликоль 400 NF/EP (ПЭГ 400), глицеринмонокаприлокапрат EP (Carmul MCM) и каприлокапроилмакроглицериды EP/NF (Acconon MC8-2).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения неводный липидный раствор 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида содержит 3% 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения единичная стандартная дозируемая форма фармацевтической композиции содержит 30 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят многократные дозы единичной стандартной дозируемой формы фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 30 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

Описанная единичная стандартная дозируемая форма фармацевтической композиции также может содержать 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и по меньшей мере одно из следующих соединений:

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-N-метилбензамид, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-тиоксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, метил-4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензоат, 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензойная кислота, 4-(7-(6-циано-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензотиаамид, 2-хлор-4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-N-метилбензамид, 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрил, 1-((4-(метилкарбамоил)фенил)амино)циклобутанкарбоновая кислота или 1-(3-фтор-4-(метилкарбамоил)фениламино)циклобутанкарбоновая кислота.

Описанная единичная стандартная дозируемая форма фармацевтической композиции может содержать приблизительно 30 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида и по меньшей мере одно из следующих соединений:

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-N-метилбензамид, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-тиоксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, метил-4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензоат, 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензойная кислота, 4-(7-(6-циано-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, 4-(7-(6-

циано-5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -8-оксо-6-тиоксо-5,7-
 диазаспиро [3.4]октан-5-ил) -2-фтор-N-метилбензотиаамид, 2-хлор-
 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил) -8-оксо-6-тиоксо-
 5,7-дiazаспиро [3.4]октан-5-ил) -N-метилбензамид, 5-амино-3-
 (трифторметил) пиколинонитрил, 1-((4-
 (метилкарбамоил) фенил) амино) циклобутанкарбоновая кислота или 1-
 (3-фтор-4-(метилкарбамоил) фениламино) циклобутанкарбоновая
 кислота.

Описанная единичная стандартная дозируемая форма фармацевтической композиции может содержать приблизительно 30 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида и по меньшей мере одно из следующих соединений:

4-[7-(6-циано-5-
 трифторметилпиридин-3-ил) -8-оксо-6-тиоксо-5,7-
 diaзаспиро [3.4]окт-5-ил) -N-метилбензамид, 4-[7-(6-циано-5-
 трифторметилпиридин-3-ил) -8-тиоксо-6-тиоксо-5,7-
 diaзаспиро [3.4]окт-5-ил) -2-фтор-N-метилбензамид, метил 4-(7-(6-
 циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил) -8-оксо-6-тиоксо-5,7-
 diaзаспиро [3.4]октан-5-ил) -2-фторбензоат, 4-(7-(6-циано-5-
 (трифторметил) пиридин-3-ил) -8-оксо-6-тиоксо-5,7-
 diaзаспиро [3.4]октан-5-ил) -2-фторбензойная кислота, 4-(7-(6-
 циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил) -8-оксо-6-тиоксо-5,7-
 diaзаспиро [3.4]октан-5-ил) -2-фтор-N-метилбензамид, 5-амино-3-
 (трифторметил) пиколинонитрил, 1-((4-
 (метилкарбамоил) фенил) амино) циклобутанкарбоновая кислота или 1-
 (3-фтор-4-(метилкарбамоил) фениламино) циклобутанкарбоновая
 кислота.

Описанная гелевая фармацевтическая композиция может содержать гелевую капсулу, заполненную неводным липидным раствором, содержащим 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-N-метилбензамид.

Описанная гелевая фармацевтическая композиция может содержать гелевую капсулу, заполненную неводным липидным раствором, содержащим 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-тиоксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид.

Описанная гелевая фармацевтическая композиция может содержать гелевую капсулу, заполненную неводным липидным раствором, содержащим 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и метил-4-(7-(6-циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензоат.

Описанная гелевая фармацевтическая композиция может содержать гелевую капсулу, заполненную неводным липидным раствором, содержащим 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензойную кислоту.

Описанная гелевая фармацевтическая композиция может содержать гелевую капсулу, заполненную неводным липидным раствором, содержащим 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамид.

Описанная гелевая фармацевтическая композиция может содержать гелевую капсулу, заполненную неводным липидным раствором, содержащим 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и 1-((4-(метилкарбамоил) фенил) амино)-циклобутанкарбоновую кислоту.

Описанная гелевая фармацевтическая композиция может содержать гелевую капсулу, заполненную неводным липидным раствором, содержащим 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и 1-(3-фтор-4-(метилкарбамоил) фенил амино)-циклобутанкарбоновую кислоту.

Эти препараты производят с помощью традиционных методов приготовления препаратов. Существует несколько методов получения желатиновых капсул, таких как способ с использованием пластин,

способ ротационного прессования и способ поршневого прессования. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гелевые капсулы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида получают, как описано в примерах.

Все препараты для перорального введения находятся в дозируемых формах, подходящих для такого введения.

Также описано соединение, представляющее собой 1-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(3-фтор-4-(метилкарбамоил)фенил)уреидо)циклобутанкарбоновую кислоту.

Предпочтительно описана фармацевтически приемлемая соль 1-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(3-фтор-4-(метилкарбамоил)фенил)уреидо)циклобутанкарбоновой кислоты.

Более предпочтительно описана фармацевтическая композиция, содержащая 1-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(3-фтор-4-(метилкарбамоил)фенил)уреидо)циклобутанкарбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

Также описано соединение, представляющее собой 4-(7-(6-циано-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамид. Предпочтительно описана фармацевтически приемлемая соль 4-(7-(6-циано-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамида. Более предпочтительно описана фармацевтическая композиция, содержащая 4-(7-(6-циано-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть заменен 1-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(3-фтор-4-(метилкарбамоил)фенил)уреидо)циклобутанкарбоновой кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть заменен 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-6,8-диоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть заменен 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть заменен 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фторбензойной кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид может быть заменен 4-(7-(6-циано-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

Способы дозирования и схемы лечения.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят ежедневно людям, нуждающимся в терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом. Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят людям перорально. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят два раза в сутки. Наиболее предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят три раза в сутки. Еще более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят через сутки. Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят дважды в неделю. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят один раз в неделю. Наиболее предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят через неделю.

Как правило, дозы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, применяемые для лечения описанных заболеваний или состояний у людей, обычно находятся в диапазоне от 10 мг до 1000 мг в сутки. Предпочтительно желательную дозу удобно представлять в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид для удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) один раз в сутки. Наиболее предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид для удобства представлен в

виде разделенных доз, которые вводят равными частями два раза в сутки.

Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку ежесуточно. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально. Наиболее предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки. Еще более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в дозе от приблизительно 180 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки. Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в дозе приблизительно 30 мг в сутки, приблизительно 60 мг в сутки, приблизительно 90 мг в сутки, приблизительно 120 мг в сутки, приблизительно 180 мг в сутки, приблизительно 240 мг в сутки, приблизительно 300 мг в сутки, приблизительно 390 мг в сутки, приблизительно 480 мг в сутки. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в дозе приблизительно 240 мг в сутки. Наиболее предпочтительно человеку вводят дозу 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида более 240 мг в сутки. Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в режиме непрерывного ежесуточного дозирования.

Предпочтительно определенное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят один раз в сутки. Более предпочтительно определенное количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида вводят два раза в сутки.

В случае, если не наблюдают улучшения статуса заболевания или состояния у человека, суточную дозу 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамида увеличивают. Предпочтительно режим дозирования один раз в сутки меняют на режим дозирования два раза в сутки. Более предпочтительно для увеличения вводимого количества 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамида применяют режим дозирования три раза в сутки.

Предпочтительно количество 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамида, которое вводят человеку, изменяется в зависимости от таких факторов, как, без ограничений, состояние и тяжесть заболевания или состояния и характеристики (например, масса) человека, а также конкретные дополнительные вводимые терапевтические средства (если применимо).

Комбинированные терапии.

В некоторых случаях целесообразно вводить антиандроген второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид) в комбинации с другим терапевтическим средством.

Предпочтительно антиандроген второго поколения вводят совместно с дополнительным терапевтическим средством, причем антиандроген второго поколения и дополнительное терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания или состояния, подлежащего лечению, таким образом, обеспечивая большее общее преимущество, чем при введении каждого терапевтического средства отдельно.

В любом случае независимо от заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, общая польза для пациента может представлять собой простую сумму полезных эффектов двух терапевтических средств, либо пациент может получить преимущество за счет их синергического действия.

Очевидно, что схему дозирования для лечения, предотвращения или облегчения состояния(й), улучшение которого необходимо достичь, модифицируют в соответствии с рядом факторов. Эти факторы включают заболевание, расстройство или состояние, которым страдает субъект, а также от возраста, массы, пола, режима питания и состояния здоровья субъекта. Таким образом, в некоторых случаях фактически используемая схема дозирования изменяется, а в некоторых вариантах осуществления отличается от схем дозирования, описанных в настоящем документе.

При комбинированных терапиях множественные терапевтические средства (одно из которых представляет собой любое из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Комбинированные терапии не должны ограничиваться применением только двух средств; также предполагают применение множественных терапевтических комбинаций.

Предпочтительно, описанные способы лечения рака предстательной железы включают введение человеку антиандрогена второго поколения в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством. Предпочтительно рак представляет собой распространенный рак предстательной железы. Более предпочтительно рак является кастрационно-чувствительным. Наиболее предпочтительно рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы. Еще более

предпочтительно рак представляет собой локализованный рак предстательной железы высокого риска. Предпочтительно комбинированная терапия нацелена на пациентов, у которых идентифицирован кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC), проявляющих наследственную или приобретенную резистентность к абиратерона ацетату и/или MDV-3100.

Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид применяют для лечения рака предстательной железы у человека в комбинации с другим терапевтическим средством. Более предпочтительно рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска. Учитывая центральную роль AR в развитии и прогрессировании рака предстательной железы, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид полезен при лечении распространенного рака предстательной железы, либо отдельно, либо в комбинации с другими средствами, которые могут модулировать другие критические биохимические пути при раке предстательной железы, включая без ограничений средства, нацеленные на IGF1R, ось PI3K/AKT/mTOR или HSP90.

В некоторых случаях целесообразно вводить антиандроген второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид) в комбинации с абиратерона ацетатом, золадексом (гозерелином, представляющим собой агонист LHRH), дегареликсом (антагонистом GnRH), озареликсом, АВТ-620 (элаголиксом), ТАК-385 (релуголиксом), EP-100, KLH-210 В некоторых примерах целесообразно вводить антиандроген второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид) в комбинации с противорвотными средствами для лечения тошноты или рвоты, которые могут возникать при применении антиандрогена второго поколения. Противорвотные средства включают преднизон.

Комбинация с ингибитором CYP17.

Неполное подавление мишени или биохимического пути может привести в результате к терапевтическому ответу меньше оптимального. Одним из способов избежать этого и максимально улучшить результаты лечения является ингибирование множественных узлов в пределах данного биохимического пути. Предпочтительно гормональная терапия рака предстательной железы включает агонист GnRH (например, люпрон) в комбинации с антиандрогеном (бикалутамидом, MDV3100 или 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом). Более предпочтительно дополнительное подавление уровней андрогена ниже кастрационных уровней включает комбинирование ингибитора CYP17 с агонистом GnRH и антиандрогеном.

Предпочтительно описан способ лечения рака предстательной железы у человека мужского пола, включающий введение антиандрогена второго поколения человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска в комбинации с ингибитором CYP17. Более предпочтительно антиандроген второго поколения представляет собой MDV-3100 или 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид.

Предпочтительно описан способ лечения рака предстательной железы у человека мужского пола, включающий введение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска в комбинации с ингибитором CYP17.

Предпочтительно способ лечения рака предстательной железы дополнительно включает введение человеку мужского пола терапевтически эффективного количества агониста или антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона.

Ингибитор CYP17 представляет собой абиратерона ацетат (зитига). Предпочтительно абиратерона ацетат (зитига) вводят в дозе от приблизительно 500 мг в сутки до приблизительно 1000 мг в сутки. Более предпочтительно абиратерона ацетат (зитига) вводят в дозе приблизительно 1000 мг в сутки. Наиболее предпочтительно абиратерона ацетат вводят в комбинации с преднизолоном. Еще более предпочтительно абиратерона ацетат вводят один раз в сутки, а преднизон вводят два раза в сутки.

Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в дозе от приблизительно 120 мг в день

до приблизительно 240 мг в сутки. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в дозе приблизительно 240 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в форме гелевой капсулы.

Комбинация с агонистом или антагонистом GnRH.

Также описан способ лечения рака предстательной железы у человека мужского пола, включающий введение антиандрогена второго поколения в комбинации с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска. Предпочтительно антиандроген второго поколения представляет собой MDV-3100 или 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. Более предпочтительно антиандроген второго поколения представляет собой MDV-3100. Наиболее предпочтительно антиандроген второго поколения представляет собой 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид.

Также описан способ лечения рака предстательной железы у человека мужского пола, включающий введение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска в комбинации с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона.

Гонадотропин-высвобождающий гормон (GnRH) также известен как релизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LHRH).

Предпочтительно агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой золадекс (гозерелин), дегареликс, озареликс, АВТ-620 (элаголикс), ТАК-385 (релуголикс), EP-100 или KLN-2109.

Предпочтительно агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой люпрон. Более предпочтительно люпрон вводят в виде инъекции замедленного всасывания в дозе приблизительно 7,5 мг каждые 4 недели, либо 22,5 мг каждые 3 месяца, либо приблизительно 30 мг каждые 4 месяца, либо приблизительно 45 мг каждые 6 месяцев.

Предпочтительно агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой золадекс (гозерелин). Более предпочтительно золадекс (гозерелин) вводят в виде подкожного имплантата в дозе приблизительно 3,6 мг каждые 4 недели или приблизительно 10,8 мг каждые 12 недель.

Предпочтительно агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой дегареликс. Более предпочтительно дегареликс вводят в виде подкожной инъекции в дозе приблизительно 240 мг с последующим введением приблизительно 80 мг каждые 4 недели.

Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку перорально в дозе от приблизительно 120 мг в день до приблизительно 240 мг в сутки. Более предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в дозе приблизительно 240 мг в сутки. Предпочтительно 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в форме гелевой капсулы.

Биомаркеры.

Эффективность лечения антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида) оценивают посредством мониторинга любого из следующих параметров: циркулирующие опухолевые клетки (СТС); позитронно-эмиссионная томография с [18F]-фтордигидротестостероном (ФДГТ-ПЭТ); кинетика ПСА; модуляция гена-мишени AR в первичной опухоли (неоадьювантные/предоперационные исследования), биоптатах опухоли и СТС; Ki67, TUNEL и другие маркеры пролиферации и апоптоза в первичной опухоли (неоадьювантные/предоперационные исследования), биоптатах опухоли и СТС; трансмембранная протеаза, слияние гомолога онкогена E26 (ERG) и вируса эритробластоза (TMPRSS2)-v-ets серин 2 (слияние TMPRSS2:ERG); или любого из вышеперечисленного в первичной опухоли после радикальной простатэктомии или биопсии под контролем КТ.

Подсчет самих циркулирующих опухолевых клеток (СТС) является биомаркером и может прогнозировать исход лечения. Было показано, что число СТС на базовом уровне и его изменение со временем от неблагоприятного (> 5 СТС/7,5 мл крови) к благоприятному (< 5 СТС/7,5 мл крови) коррелирует со

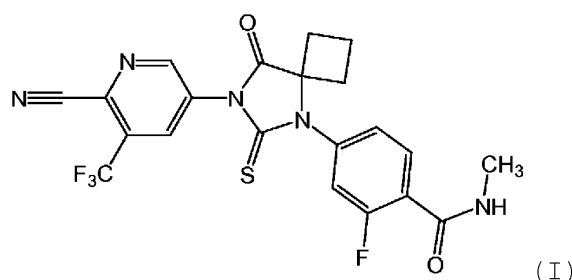
статистически повышенной выживаемостью среди пациентов с метастатическим CRPC. Число СТС на базовом уровне также связывают с риском смерти. Увеличенное число СТС на базовом уровне коррелирует с повышенным риском смерти от рака предстательной железы. Определение статуса PTEN/PI3K, RHLPP1 или AR с помощью СТС используют для разделения пациентов на группы, а также прогнозирования исхода лечения. Предпочтительно можно выявлять генетические изменения в СТС. Оценка статуса PTEN/PI3K и/или AR на базовом уровне потенциально позволяет индивидуализировать план лечения пациента с метастатическим раком предстательной железы путем составления надлежащей комбинированной терапии (например, с помощью ингибитора PI3K у пациентов с потерей PTEN в опухоли) или выбора другого метода лечения для пациентов с отклонениями AR, из-за которых их ответ на лечение антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом) становится маловероятным.

Было показано, что ФДГТ-ПЭТ является подходящим фармакодинамическим биомаркером для антиандрогенных лекарственных средств. ФДГТ-ПЭТ позволяет определить минимальную дозу, которая приведет к устойчивой блокаде андрогена антиандрогеном второго поколения (например, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом).

Подобно СТС, изменения в кинетике ПСА в ходе лечения рака предстательной железы могут служить прогностическим фактором клинической пользы. Было показано, что мужчины с метастатическим раком предстательной железы, у которых уровень ПСА составляет 4 нг/мл или менее после 7 месяцев гормональной терапии, имеют более длительную выживаемость, а 30% снижение уровня ПСА через 3 месяца химиотерапии связано с повышением выживаемости.

Следующий список предназначен для того, чтобы дополнить, а не заменить или аннулировать предшествующие описания.

1. Способ лечения прогрессирующего рака предстательной железы у человека мужского пола, включающий введение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки человеку мужского пола с кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, кастрационно-резистентным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска.



2. Способ в соответствии с 1, где кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

3. Способ в соответствии с 2, где метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии, или метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы после лечения абиратерона ацетатом.

4. Способ снижения уровня простатспецифического антигена у человека мужского пола с прогрессирующим раком предстательной железы, включающий введение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки человеку мужского пола с кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, кастрационно-резистентным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска.

5. Способ в соответствии с 4, где уровни простатспецифического антигена у человека мужского пола снижаются по меньшей мере на 50% от базового уровня после введения 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида или его фармацевтически приемлемой соли в течение 3 месяцев в режиме непрерывного ежедневного дозирования.

6. Способ в соответствии с 1-5, где 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку перорально в форме гелевых капсул.

7. Способ в соответствии с 1-6, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую

соль вводят человеку перорально в форме гелевых капсул в дозе от приблизительно 180 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки.

8. Способ в соответствии с 1-7, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку перорально в форме гелевых капсул в дозе приблизительно 180 мг в сутки; приблизительно 240 мг в сутки, приблизительно 300 мг в сутки, приблизительно 390 мг в сутки или приблизительно 480 мг в сутки.

9. Способ в соответствии с 1-7, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку перорально в форме гелевых капсул в дозе приблизительно 240 мг в сутки.

10. Способ в соответствии с 6-9, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку перорально в режиме непрерывного ежедневного дозирования.

11. Способ лечения рака предстательной железы у человека мужского пола, включающий введение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска в комбинации с ингибитором CYP17.

12. Способ в соответствии с 11, дополнительно включающий введение человеку мужского пола терапевтически эффективного количества агониста или антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона.

13. Способ в соответствии с 11 или в соответствии с 12, в котором ингибитор CYP17 представляет собой абиратерона ацетат (зитига).

14. Способ в соответствии с 11-13, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозе от приблизительно 120 мг в сутки до приблизительно 240 мг в сутки.

15. Способ в соответствии с 11-14, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозе приблизительно 240 мг в сутки.

16. Способ в соответствии с 11-15, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в форме гелевой капсулы.

17. Способ в соответствии с 11-16, в котором ингибитор CYP17 представляет собой абиратерона ацетат (зитига).

18. Способ в соответствии с 17, в котором абиратерона ацетат (зитига) вводят в дозе от приблизительно 500 мг в сутки до приблизительно 1000 мг в сутки вместе с преднизолоном в дозе приблизительно 5 мг два раза в сутки.

19. Способ в соответствии с 18, где абиратерона ацетат (зитига) вводят в дозе приблизительно 1000 мг в сутки.

20. Способ лечения рака предстательной железы у человека мужского пола, включающий введение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от приблизительно 30 мг в сутки до приблизительно 480 мг в сутки человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска в комбинации с агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона.

21. Способ в соответствии с 20, в котором агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой золадекс (гозерелин), дегареликс, озареликс, АВТ-620 (элаголикс), ТАК-385 (релуголикс), ЕР-100 или КЛН-2109.

22. Способ в соответствии с 33 или в соответствии с 21, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозе от приблизительно 120 мг в сутки до приблизительно 240 мг в сутки.

23. Способ в соответствии с 20-22, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозе приблизительно 240 мг в сутки.

24. Способ в соответствии с 20-23, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-

тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в форме гелевой капсулы.

25. Способ в соответствии с 20-24, в котором агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой золадекс (гозерелин).

26. Способ в соответствии с 25, в котором золадекс (гозерелин) вводят в виде подкожного имплантата в дозе приблизительно 3,6 мг каждые 4 недели или приблизительно 10,8 мг каждые 12 недель.

27. Способ в соответствии с 20-24, в котором агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой дегареликс.

28. Способ в соответствии с 27, в котором дегареликс вводят в виде подкожной инъекции в дозе приблизительно 240 мг с последующим введением приблизительно 80 мг каждые 4 недели.

Примеры

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

Пример 1. Безводный липидный препарат.

В одном варианте осуществления готовят безводный липидный препарат 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида со следующим перечнем ингредиентов:

Таблица 1
Безводный липидный препарат

Ингредиент	Конечная концентрация
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид	3-30 мг/мл
Сармил МСМ	45% масс.
ПЭГ-400	30% масс.
Вит Е-TPGS	15% масс.
Ассонон МС8-2	10% масс.

В некоторых вариантах осуществления липидный раствор помещают в пероральные твердые желатиновые капсулы.

Пример 2. Препарат в виде гелевых капсул.

Препарат 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида готовят в форме неводного липидного раствора, которым заполняют овальные гелевые капсулы размера 18 для перорального введения. Раствор для заполнения состоит из 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в смеси с витамином Е d-α-токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинатом NF (витамин Е TPGS), полиэтиленгликолем 400 NF/EP (ПЭГ 400), глицеринмонокаприлокапратом EP (Сармил МСМ) и каприлокапроилмакроглицеридами EP/NF (Ассонон МС8-2). Оболочка гелевой капсулы содержит желатин NF/EP, смесь 50:50 сорбит/глицерин USP/EP и очищенную воду USP/EP. Гелевые капсулы (где каждая капсула содержит 30 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида) упакованы по 30 шт. в 100 мл флаконы из ПЭВД с крышками, защищенными от вскрытия детьми и термозапечатываемыми с индикацией вскрытия.

Таблица 2
 Препарат в виде гелевых капсул

Компонент	Количество на единицу (мг/капсула)	Масс. (%)
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид	30,00	3,00
ПЭГ 400	291,00	29,10
Capmul MCM	436,50	43,65
Acconon MC8-2	97,00	9,70
Витамин Е TPGS	144,50	14,55
Оболочка гелевых капсул	Овальные гелевые капсулы размер 18	н/д
Общий вес заполняющего препарата	1000,00	100,00

Способ изготовления гелевой капсулы:

Изготовление заполняющего препарата.

Полиэтиленгликоль 400 NF/EP (ПЭГ 400) и каприлокапроилмакроглицериды EP/NF (Acconon MC8-2) переносят в вакууме в предварительно нагретый (30°C) смеситель и гомогенизатор Весomix на 30 л. Смесь нагревают до 35°C в вакууме, обеспечивая перемешивание и гомогенизацию. Витамин Е d-α-токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат NF (витамин Е TPGS) нагревают до 35-45°C в сосуде из нержавеющей стали, а затем переносят в вакууме в 30-литровый Весomix. Смесь перемешивают и гомогенизируют в вакууме при 35°C не менее 15 мин. 4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и треть общего количества глицеринмонокаприлокапрата EP (Capmul MCM) переносят в защитную камеру с перчатками в атмосфере азота. 4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид переносят в стакан из нержавеющей стали и смешивают с Capmul MCM (аликвота 1), чтобы получить суспензию. Смесь гомогенизируют не менее 15 мин, чтобы получить тонкодисперсную суспензию без комков. Суспензию извлекают из защитной камеры с перчатками, а затем переносят в вакууме в 30-литровый Весomix. Стакан из нержавеющей стали с 4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и Capmul MCM споласкивают второй порцией трети общего количества Capmul MCM (аликвота 2), а затем под вакуумом переносят в 30-литровый Весomix. Данный процесс повторяют с последней порцией, составляющей треть общего количества Capmul MCM (аликвота 3). Смесь перемешивают и гомогенизируют в вакууме при 35°C не менее 60 мин. После образования прозрачного раствора гомогенизатор отключают, и раствор деаэрируют в вакууме при перемешивании при 35°C не менее 60 мин. Затем раствор фильтруют через 75-мм встроенный фильтр из нержавеющей стали и переносят в подходящий контейнер для хранения промежуточного продукта. Конечный раствор 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида для заполнения взвешивают и унифицируют.

Инкапсуляция гелевых капсул.

Раствор 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида для заполнения и гелевую массу (желатин) переносят в машину для инкапсуляции гелевых капсул. Гелевую массу заливают на две ленты со смазкой. Смазываемые гелевые ленты проходят между вращающимися пресс-формами, и раствор 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида для заполнения под действием силы тяжести подают на насос для инкапсуляции в атмосфере газообразного азота NF. Насос действует по принципу объемного вытеснения и подает целевую массу для заполнения через нагретый (30°C) закладной клин между вращающимися пресс-формами, что приводит к расширению гелевых лент с образованием овальных гелевых капсул размера 18. Пресс-формы образуют герметичные соединения и вырезают капсулы из лент в ходе непрерывного процесса герметичного соединения. После инкапсуляции гелевые капсулы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида высушивают на воздухе в барабанной сушилке, а затем переносят в глубокие лотки для сушки. Гелевые капсулы в лотках для сушки распределяют в один слой и сушат в туннельных сушилках с регулируемыми внешними условиями. После сушки гелевые капсулы переносят в глубокие лотки для хранения. Гелевые капсулы проходят процесс заключительной обработки для удаления поверхностного смазывающего вещества, использованного при инкапсуляции, и снижения размера конечного продукта по размерам, после чего упаковывают вручную в картонный ящик для насыпного хранения с двумя полиэтиленовыми прокладками. Гелевые капсулы взвешивают, унифицируют и хранят

в условиях охлаждения (2-8°C) до упаковки для клинического применения.

Упаковка гелевых капсул.

Гелевые капсулы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида упаковывают по 30 шт. в 100 мл флаконы из ПЭВД с крышками, защищенными от вскрытия детьми (CRC). Для закрытия каждого флакона применяется соответствующий крутящий момент, включается индукционная герметизация, и крышку снова затягивают, так чтобы интервал ее отворачивания составлял 1,1-1,8 Ньютон-метр (10-16 фунт-дюйм). На заполненные запечатанные флаконы наклеивают этикетку. Флаконы унифицируют, проверяют и хранят в условиях охлаждения [2-8°C (36-46°F)].

Пример 3. MDA MB 453: Анализ ксенотрансплантатов рака молочной железы.

Гранулы пролонгированного высвобождения (12,5 мг 5 α -дигидротестостерона/60 суток) подкожно имплантировали самкам безволосых аутбредных мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) (SHO). Клетки MDA MB 453 выращивали в среде RPMI, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (ФБС), 10 мкг/мл инсулина, 10 мМ пируват натрия, 10 мМ заменимые аминокислоты, при 5% CO₂, 37°C. Клетки центрифугировали и ресуспендировали в 50% RPMI (без сыворотки) и 50% Matrigel (BD, высокая концентрация с содержанием фенолового красного) до концентрации 1 \times 10⁷ клеток/мл. Клетки MDA MB 453 подкожно вводили (100 мкл/животное) в правый бок через 2-3 суток после имплантации гранул. Раз в две недели контролировали объем опухоли (длина \times ширина²/2). После того как средний объем опухоли достигал ~ 350 мм³, животных рандомизировали и начинали лечение. В течение 28 суток животные получали носитель или 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид ежесуточно. На протяжении всего исследования раз в две недели контролировали объем опухоли и массу тела. По завершении периода лечения отбирали образцы плазмы и опухоли для фармакокинетического и фармакодинамического анализов, соответственно.

Таблица 3

Результаты анализа ксенотрансплантатов рака молочной железы

Соединение	Число регрессий опухоли
Носитель (+ 5 α -дигидротестостерон (DHT))	1/8
Носитель (-DHT)	3/8
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид 30 мг/кг в сутки (-DHT)	5/10
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид 30 мг/кг в сутки (+DHT)	9/9

Пример 4. Модель гирсутизма.

Приобретали самок сирийского золотистого хомячка в возрасте приблизительно 11 недель [Lak: LVG (SYR) (аутбредные)]. У десяти животных на каждые 5-е последующие сутки шерсть на спине на боковых частях тела и вокруг них выстригали электрической машинкой, а остатки удаляли кремом для удаления волос Surgex Hair Remover Cream. Во время этой процедуры, а также во время последующих обработок хомячки находились под эфирной анестезией. Каждая группа из десяти хомячков получала одну из следующих доз тестостерона пропионата (TP) на каждое животное в 0,05 мл арахисового масла, вводимых подкожно в дорсальную часть шеи или в область лопаток: 400 мкг, 135 мкг, 45 мкг, 15 мкг, 0 мкг. Инъекции проводили ежесуточно, кроме выходных дней, в течение 3 недель. Хомячков усыпляли на 22-й день со дня начала лечения посредством ингаляции двуокиси углерода. Весь волосяной покров в пределах 1 см от выросшей шерсти на боковых частях тела состригали как можно ближе к коже тонкими ножницами. Затем шерсть на боковых частях тела, стимулированную TP, которая отличалась своей жесткостью и пигментацией от волосяного покрова, выщипывали с помощью воска. Шерсть отделяли путем растворения воска в ксилоле и улавливания шерсти на стекловолоконных фильтрах с уравновешенной влажностью, пропитанных этим раствором. После отмывки шерсти от воска и испарения остаточного ксилола, вновь уравновешивали влажность шерсти и фильтров и взвешивали их. В начале эксперимента возраст хомячков, использованных для определения местного воздействия 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида на рост шерсти на боковых частях тела TP-стимулированных животных, составлял 12 недель. Этих хомячков стимулировали подкожной инъекцией 200 мкг TP ежесуточно в течение приблизительно 3 недель, причем, такую дозу устанавливали по результатам пробит-анализа, с тем чтобы получить по меньшей мере удвоенную массу шерсти боковых частей тела у испытуемых животных. Сразу же после инъекции

каждого хомячка подвергали местной обработке 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом в носителе, например, ацетоне, на одной из боковых частей тела, и контрольной обработке (то есть только ацетоном) боковой части тела на противоположной стороне. Контрольная группа не получала ТР, а только носитель-ацетон. Шерсть в группах обработки и контрольных группах отделяли, как описано выше, и взвешивали.

Пример 5. Исследования лейомиомы матки.

Для изучения действия 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензида на лейомиому матки здоровых самок крыс Eker в возрасте 12 месяцев рандомизировали в группы исследуемого препарата и носителя. В группе лечения 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом дозирование 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензида проводили ежесуточно крысам в возрасте двенадцати месяцев и 10 крысам в возрасте четырнадцати месяцев. Животных, получавших 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, индивидуально отслеживали с помощью подкожных транспондеров, введенных нехирургическим путем. Статистический анализ частоты появления опухоли проводили с использованием анализа по критерию хи-квадрат, а сравнение размеров опухоли между группами проводили посредством анализа факторной таблицы с помощью точного критерия Фишера. За два часа до эвтаназии крысам из каждой группы вводили 5'-бром-2'-дезоксисуридин (BrdU) в дозе 100 мг/кг. Животных подвергали эвтаназии с помощью CO₂ (газ) и исследовали на наличие крупных видимых опухолей в репродуктивных органах. Влагалища, яичники и матки фиксировали в 10% формалине в нейтральном буфере (NBF). Проводили измерения крупных видимых опухолей матки, и срезы опухолей фиксировали в 10% NBF. Части опухолей достаточного размера быстро замораживали в жидком азоте. Ткани оставляли в 10% NBF на 48 ч, а затем заключали в парафин стандартными способами. Готовили срезы всех образцов с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Регистрировали микроскопические поражения матки, и все опухоли классифицировали по их морфологии. Гистологические препараты кодировались и анализировались двумя независимыми патологами.

Пример 6. Клиническое испытание для рака молочной железы.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания для рака молочной железы у людей, включающего применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензида.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке эффективности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензида в качестве монотерапии или комбинированной терапии в качестве терапии первой или второй линии рака молочной железы, при котором AR может быть направляющим фактором роста опухоли, в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данное соединение в качестве монотерапии или комбинированной терапии, а также в оценке фармакокинетических свойств соединения в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают до 480 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензида в сутки в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Критерии эффективности. Первичные критерии эффективности: ответная реакция опухоли и/или контроль заболевания.

Вторичные критерии эффективности: (a) побочные эффекты; (b) фармакокинетические свойства; (c) время до прогрессирования и общая выживаемость; и (d) биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Подробное описание. Пациенты будут получать 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально один раз в сутки в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Перед каждым циклом дозирования будет проводиться общее обследование, анализ крови и оценка любых побочных эффектов. Каждые 8-12 недель будет проводиться повторная оценка опухолей пациентов с помощью КТ или МРТ сканирования, чтобы определить действенность лечения. Участие в данном исследовании будет продолжаться до момента прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

Критерии отбора для участия. Субъекты женского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденный диагноз инвазивного рака молочной железы, IV стадия заболевания; по меньшей мере один целевой опухолевый очаг в соответствии с RECIST, который ранее не лечился с применением локальной терапии; постменопаузный статус; AR-позитивный рак молочной железы; HER2 негативный рак молочной железы или HER2-позитивный рак молочной железы (после лечения средством (ами), нацеленным на HER-2); до одного ранее проводившегося курса гормональной терапии прогрессирующего или метастатического заболевания; общее состояние здоровья по критериям Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0-1; продолжительность жизни >12 недель; адекватная функция печени и костного мозга: Аспаратами-

нотрансфераза (АСТ) $< 2,5 \times \text{ВГН}$; билирубин $< 1,5 \times \text{ВГН}$; абсолютное количество нейтрофилов (АЧН) $> 1500/\text{мкл}$; число тромбоцитов $> 100000/\text{мкл}$; нормальные показатели протромбинового времени (ПВ) и частичного тромбопластинового времени (ЧТВ); по меньшей мере 2 недели после ранее проведенной лучевой терапии и восстановления после токсичности, связанной с лечением.

Критерии исключения. Ранее проведенная схема химиотерапии метастатического заболевания; анамнез или наличие метастазов головного мозга; параллельное лечение экспериментальным лекарственным средством; анамнез других злокачественных заболеваний в течение последних 5 лет, кроме проводившегося терапевтического лечения по поводу карциномы шейки матки *in situ* или немеланоцитарного рака кожи; неконтролируемая инфекция; активное кровотечение или анамнез кровотечения, требующего переливания крови; активное сердечное заболевание; серьезное соматическое или психиатрическое заболевание.

Пример 7. Клиническое испытание для карциномы эндометрия.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания для карциномы эндометрия у людей, включающего применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке эффективности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в качестве монотерапии или комбинированной терапии прогрессирующей или метастатической карциномы эндометрия, в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данное соединение в качестве монотерапии или комбинированной терапии, а также в оценке фармакокинетических свойств соединения при в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают до 480 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в сутки в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Критерии эффективности.

Первичные критерии эффективности: ответная реакция опухоли и/или контроль заболевания.

Вторичные критерии эффективности:

- (a) побочные эффекты;
- (b) фармакокинетические свойства;
- (c) время до прогрессирования и общая выживаемость; и
- (d) биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Подробное описание. Пациенты будут получать 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально один раз в сутки в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Перед каждым циклом дозирования будет проводиться общее обследование, анализ крови и оценка любых побочных эффектов. Каждые 8-12 недель будет проводиться повторная оценка опухолей пациентов с помощью КТ- или МРТ-сканирования, чтобы определить действенность лечения. Участие в данном исследовании будет продолжаться до момента прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

Критерии отбора для участия. Субъекты женского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденный диагноз прогрессирующей или метастатической карциномы эндометрия; по меньшей мере один целевой опухолевый очаг в соответствии с RECIST, который ранее не лечился с применением локальной терапии; гормон-рецептор-положительная карцинома эндометрия; общее состояние здоровья по критериям ECOG 0-1; продолжительность жизни > 12 недель; адекватная функция печени и костного мозга: АСТ $< 2,5 \times \text{ВГН}$; билирубин $< 1,5 \times \text{ВГН}$; АЧН $> 1500/\text{мкл}$; число тромбоцитов $> 100\,000/\text{мкл}$; нормальные ПВ и ЧТВ; по меньшей мере 2 недели после ранее проведенной лучевой терапии и восстановления после ранее проведенного хирургического вмешательства или токсичности, связанной с лечением.

Критерии исключения. Анамнез или наличие метастазов головного мозга; параллельное лечение экспериментальным лекарственным средством; анамнез других злокачественных заболеваний в течение последних 5 лет, кроме проводившегося терапевтического лечения по поводу карциномы шейки матки *in situ* или немеланоцитарного рака кожи; неконтролируемая инфекция; активное кровотечение или анамнез кровотечения, требующего переливания крови; активное сердечное заболевание; серьезное соматическое или психиатрическое заболевание.

Пример 8. Клиническое испытание для эндометриоза.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания для эндометриоза у людей, включающего применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке эффективности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в качестве монотерапии или комбинированной терапии при лечении пациентов с симптоматическим/тяжелым эндометриозом, в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызы-

вать данное соединение в качестве монотерапии или комбинированной терапии, а также в оценке фармакокинетических свойств соединения в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают до 480 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в сутки в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Критерии эффективности. Критериями эффективности данного исследования являются симптомы улучшения и/или купирования боли, количество потерь менструальной крови и сокращение эндометриальной ткани.

Подробное описание. Пациенты будут получать 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид один раз или два раза в сутки перорально в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Перед каждым циклом дозирования будет проводиться общее обследование, анализ крови и оценка любых побочных эффектов.

Критерии отбора для участия. Субъекты женского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Диагноз симптоматического эндометриоза; пре- или перименопаузный статус; общее состояние здоровья по критериям ECOG 0-1; адекватная функция печени и костного мозга: АСТ <2,5×ВГН; билирубин <1,5×ВГН; АЧН >1500/мкл; число тромбоцитов >100000/мкл; нормальные ПВ и ЧТВ; по меньшей мере 2 недели после ранее проведенного хирургического вмешательства или восстановления после токсичности, связанной с лечением.

Критерии исключения. Беременность или лактация; анамнез других злокачественных заболеваний в течение последних 5 лет, кроме проводившегося терапевтического лечения по поводу карциномы шейки матки *in situ* или немеланоцитарного рака кожи; одновременное лечение экспериментальным лекарственным средством; неконтролируемая инфекция; активное сердечное заболевание; серьезное соматическое или психиатрическое заболевание.

Пример 9. Клиническое испытание для лейомиомы матки.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания для лейомиомы матки у людей, включающего применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке эффективности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в качестве монотерапии или комбинированной терапии пациентов с симптоматической лейомиомой матки, в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данное соединение в качестве монотерапии или комбинированной терапии, а также в оценке фармакокинетических свойств соединения в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 480 мг 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в сутки в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Критерии эффективности. Критериями эффективности данного исследования являются симптомы улучшения и/или купирования боли и сокращение лейомиомы.

Подробное описание. Пациенты будут получать 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид один раз или два раза в сутки перорально в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Перед каждым циклом дозирования будет проводиться общее обследование, анализ крови и оценка любых побочных эффектов.

Критерии отбора для участия. Субъекты женского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Диагноз симптоматической лейомиомы матки; пре- или перименопаузный статус; общее состояние здоровья по критериям ECOG 0-1; адекватная функция печени и костного мозга: АСТ <2,5×ВГН; билирубин <1,5×ВГН; АЧН >1500/мкл; число тромбоцитов >100000/мкл; нормальные ПВ и ЧТВ; по меньшей мере 2 недели после ранее проведенного хирургического вмешательства или восстановления после токсичности, связанной с лечением.

Критерии исключения. Беременность или лактация; анамнез других злокачественных заболеваний в течение последних 5 лет, кроме проводившегося терапевтического лечения по поводу карциномы шейки матки *in situ* или немеланоцитарного рака кожи; одновременное лечение экспериментальным лекарственным средством; неконтролируемая инфекция; активное сердечное заболевание; серьезное соматическое или психиатрическое заболевание.

Пример 10. Модель LNCaP/AR для исследований ксенотрансплантат а кастрационно-резистентного рака предстательной железы в комбинированной терапии.

Самцам безволосых аутбредных мышей SCID (SHO, Charles Rivers Laboratories) в возрасте от шести до семи недель проводили двустороннюю орхиэктомию под анестезией изофлураном. Клетки LNCaP/AR выращивали в среде RPMI при 5% CO₂, 37°C. Клетки центрифугировали и ресуспендировали в 50% RPMI (без сыворотки) и 50% Matrigel при концентрации 1×10⁷ клеток/мл. Клетки LNCaP/AR подкожно вводили (100 мкл/животное) в правый бок через 3-5 дней после кастрации. Раз в неделю контролировали объем опухоли (длина×ширина²/2). После того как средний объем опухоли достигал ~200 мм³, животных

рандомизировали в группы лечения. В течение периода лечения объем опухоли контролировали раз в две недели. По окончании исследования опухоли собирали и хранили для дальнейшего анализа. Все соединения ежедневно вводили перорально через зонд. Статистические анализы проводили с использованием программы Graphpad Prism.

Например, в одном из вариантов осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (ARN-509) вводили в комбинации с ВКМ120 (ингибитор PI3K, который также известен как 5-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)-4-(трифторфенил)пиридин-2-амин) в данной модели LNCaP/AR кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC).

Таблица 4
Комбинация с ингибитором PI3K

Соединение 1	Соединение 2	Количество регрессий >50%
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид 3 мг/кг/сутки	-	2/10
ВКМ120 20 мг/кг	-	1/10
ВКМ120 40 мг/кг	-	0/9
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид 3 мг/кг/сутки	ВКМ120 20 мг/кг	0/9
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид 3 мг/кг/сутки	ВКМ120 40 мг/кг	5/10

В другом варианте осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (ARN-509) вводили в комбинации с эверолимусом в данной модели LNCaP/AR CRPC.

Таблица 5
Комбинация с ингибитором TORC

Соединение 1	Соединение 2	Количество регрессий > 50%
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид 3 мг/кг/сутки	-	1/10
Эверолимус 5 мг/кг/сутки	-	0/8
Эверолимус 10 мг/кг/сутки	-	2/10
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид 3 мг/кг/сутки	Эверолимус 5 мг/кг/сутки	4/9
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид 3 мг/кг/сутки	Эверолимус 10 мг/кг/сутки	6/10

Пример 11. Модель рака предстательной железы с нокаутированным PTEN.

До начала и после завершения лечения проводили сканирование мышей Ptenlox/lox; PV-Cre (возраст 6-8 месяцев) с помощью МРТ с магнитом для мелких животных. Все мыши были кастрированы. Хирургическая кастрация проводилась под анестезией изофлураном. Наблюдали послеоперационное восстановление мышей.

Мышам вводили контрольный носитель или тестируемый препарат посредством перорального введения через зонд по схеме ежедневно с понедельника по пятницу в течение 35 дней. Для каждой мыши регистрировали объемы опухоли по данным МРТ в нулевой момент времени (T0) в начале исследования и в момент времени 35 дней (T35) после завершения исследования. Рассчитывали изменения в объеме опухоли в промежутке между T0 и T35 и отражали их в виде каскадной гистограммы. В конце исследования мышей подвергали эвтаназии путем асфиксии в атмосфере CO₂, и отбирали образцы ткани для гистологического исследования, анализа мРНК, анализа белков и других анализов.

Пример 12. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с ингибитором PI3K, ингибитором TORC или двойным ингибитором PI3K/TORC.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и ингибитором PI3K, ингибитором TORC или двойным ингибитором PI3K/TORC.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и ингибитором PI3K, ингибитором TORC или двойным ингибитором PI3K/TORC у людей с раком предстательной железы (например, с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы после лечения абиратерона ацетатом, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Ингибитор TORC эверолимус будет вводиться в дозе 5 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 5 мг до 20 мг в сутки) эверолимуса.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы после лечения абиратерона ацетатом, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхизектомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА > 2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (< 50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать продолжающееся прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 неде-

ли после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглутетамид), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адьювантной/неoadьювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Анамнез судорожных припадков, метастазы центральной нервной системы (ЦНС).

Пример 13. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с ингибитором СУР17.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и ингибитором СУР17.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и ингибитором СУР17 у людей с раком предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. Ингибитор СУР17 абиратерона ацетат будет вводиться в дозе 1000 мг один раз в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытаний будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 500 мг до 1000 мг в сутки) абиратерона ацетата. Пациенты, которым вводится абиратерона ацетат, будут также получать преднизон (5 мг) два раза в сутки.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхиэктомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА >2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (<50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать продолжающееся прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 недели после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглутетамид), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адьювантной/неoadьювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся химиотерапия, ранее проводившаяся терапия СУР17 или терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

Пример 14. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с агонистом/антагонистом GnRH/LHRH.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и агонистом/антагонистом GnRH/LHRH.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и агонистом/антагонистом GnRH/LHRH у людей с раком предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду пациенты также будут получать агонист/антагонист GnRH/LHRH. В некоторых вариантах осуществления агонист/антагонист GnRH/LHRH представляет собой люпрон, который вводят в виде инъекции с замедленным всасыванием в дозе приблизительно 7,5 мг каждые 4 недели или 22,5 мг каждые 3 месяца, или приблизительно 30 мг каждые 4 месяца, или приблизительно 45 мг каждые 6 месяцев. В других вариантах осуществления агонист/антагонист GnRH/LHRH представляет собой золадекс (гозерелин), который вводят в виде подкожного имплантата в дозе приблизительно 3,6 мг каждые 4 недели или приблизительно 10,8 мг каждые 12 недель. В других вариантах осуществления агонист/антагонист GnRH/LHRH представляет собой дегареликс, который вводят в виде подкожной инъекции в дозе приблизительно 240 мг с последующим введением дозы приблизительно 80 мг каждые 4 недели.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, ранее получавшие противораковую терапию до рандомизации, в том числе химиотерапию, применяемую в условиях адъювантной/неоадъювантной химиотерапии (например, клинического испытания), должны восстановиться после острой токсической реакции на лечение; должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся терапия СУР17 или терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

Пример 15. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с остеопротективным средством.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и остеопротективным средством.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и остеопротективным средством у людей с раком предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-

чувствительным раком предстательной железы, нематастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду пациенты также будут получать остеопротективное средство. В некоторых вариантах осуществления остеопротективное средство представляет собой деносумаб, который вводят в виде подкожной инъекции в дозе от приблизительно 60 мг до приблизительно 120 мг с последующим введением от одного раза каждые 4 недели до одного раза каждые 6 месяцев. В других вариантах осуществления остеопротективное средство представляет собой золедроновую кислоту, которую вводят в виде внутривенной инфузии в дозе приблизительно 4 мг от одного раза каждые 4 недели до одного раза каждые 12 недель.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентный рак предстательной железы, нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, нематастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхиэктомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА >2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (<50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать продолжающееся прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 недели после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглютетамид), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адьювантной/неоадьювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

Пример 16. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с лучевой терапией.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и лучевой терапией.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и лучевой терапией у людей с раком предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, нематастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, нематастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до

480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду пациенты также будут получать второе терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой альфарадин, который вводят в виде внутривенной инфузии в дозе от приблизительно 25 до приблизительно 50 кБк/кг каждые 4 недели. В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой ^{177}Lu -J591, который вводят в виде внутривенной инфузии в дозе от приблизительно 1×10^9 распадов в секунду/м² до приблизительно 26×10^8 распадов в секунду/м² (от 30 мКи/м² до приблизительно 70 мКи/м²).

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхиэктомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА >2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (<50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать продолжающееся прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 недели после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглутетамид), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адьювантной/неоадьювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

Пример 17. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с ингибитором киназы.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и ингибитором киназы.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и ингибитором киназы у людей с раком предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы после лечения абиратерона ацетатом, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-

тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду пациенты также будут получать ингибитор киназы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой кабозантиниб, который вводят перорально в дозе от приблизительно 40 мг в сутки до приблизительно 100 мг в сутки. В других вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, который вводят перорально в дозе от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг. В некоторых других вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой гефитиниб, который вводят перорально в дозе приблизительно 250 мг в сутки. В некоторых других вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой раметиниб, который вводят перорально в дозе от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы после лечения абиратерона ацетатом, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхиэктомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА >2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (<50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать продолжающееся прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 недели после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглютетамид), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адьювантной/неoadьювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

Пример 18. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с иммунотерапией.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и иммунотерапией.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и провенджем, простваком, ипилимумабом или ингибитором PD-1 у людей с раком предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-

ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду пациенты также будут получать второе терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ипилимумаб, который вводят в виде внутривенной инфузии в дозе от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг внутривенно каждые 3 недели, всего 4 дозы. В других вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор PD-1 BMS-936558, который вводят в виде внутривенной инфузии в дозе от приблизительно 1,0 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 15 и 29 6-недельных циклов. В некоторых других вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой Провендж® (сипулейцел-Т), который вводят в виде 3 доз приблизительно с 2-х недельными интервалами. В некоторых других вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой проствак, который вводят в виде подкожных инъекций в дни 1, 14, 28, 56, 84, 112 и 140. Сенсибилизирующая иммунизация rV-PSA-TRICOM (2×10^8 БОЕ) с последующими вторичными прививками с использованием rF-PSA-TRICOM (1×10^9 БОЕ) вместе с GM-CSF или без него подкожно по 100 мкг в сутки каждой вакцинации.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхиэктомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА >2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (<50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать продолжающееся прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 недели после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглутетамид), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адьювантной/неоадьювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

Пример 19. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с химиотерапией.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей комбинированной терапией 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и химиотерапией.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и таксаном или ингибитором тубулина у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска, в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-

ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду пациенты будут получать второе терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой доцетаксел, который вводят в виде внутривенной инфузии в дозе от приблизительно 35 мг/м² до приблизительно 75 мг/м² каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой кабацитаксел, который вводят в виде внутривенной инфузии в дозе от приблизительно 13 мг/м² до приблизительно 25 мг/м² каждые 3 недели.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхиэктомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА >2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (<50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать продолжающееся прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 недели после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглютетамиды), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адъювантной/неоадъювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

Пример 20. Клинические испытания комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с конъюгатом лекарственного средства с антителом против STEAP-1.

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинического испытания лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и конъюгатом лекарственного средства с антителом против STEAP-1.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и конъюгатом лекарственного средства с антителом против STEAP-1 у мужчин с раком предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазапиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Пациенты также будут получать конъюгат лекарственного средства с антителом против STEAP-1.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL);

побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты времени; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхиэктомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА >2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (<50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать продолжающееся прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 недели после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглутетамид), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адьювантной/неоадьювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

Пример 21. Клиническое испытание комбинированной терапии антиандрогенным препаратом с ингибитором белка теплового шока (HSP).

Ниже приводится описание неограничивающего примера клинических испытаний лечения рака предстательной железы у людей, включающего комбинированную терапию 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и ингибитором HSP.

Цель. Цели данного исследования состоят в оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом и ингибитором HSP (например, HSP90 или HSP27) у мужчин с раком предстательной железы (например, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, неметастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы или локализованным раком предстательной железы высокого риска), в сборе информации о любых побочных эффектах, которые может вызывать данная комбинированная терапия, а также в оценке фармакокинетических свойств соединений в условиях комбинированной терапии.

Процедура. Пациенты получают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в дозе 240 мг в сутки. Тем не менее, если это считают необходимым, в ходе испытания будет рассматриваться возможность корректировки дозы (от 120 мг до 480 мг в сутки) 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В дополнение к 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду пациенты также будут получать ингибитор HSP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HSP представляет собой OGX-011 (кустирсен), который вводят в виде внутривенной инфузии в дозе от приблизительно 320 мг до приблизительно 640 мг еженедельно. В других вариантах осуществления ингибитор HSP представляет собой OGX-427, который вводят в виде внутривенной инфузии в насыщающей дозе от приблизительно 300 мг до приблизительно 600 мг с последующими введениями от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг еженедельно.

Критерии эффективности. Общий и 12-недельный ответ ПСА (снижение ПСА на >50% по сравнению с исходным); время до прогрессирования ПСА; общая выживаемость (OS); PFS (выживаемость без прогрессирования по данным КТ/МРТ/радиоизотопного индикатора); уровень качества жизни (QOL); побочные эффекты; фармакокинетика (PK); ответ опухоли и/или контроль заболевания; доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным течением заболевания в определенные моменты време-

ни; биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ.

Критерии отбора для участия. Субъекты мужского пола в возрасте 18 лет и старше.

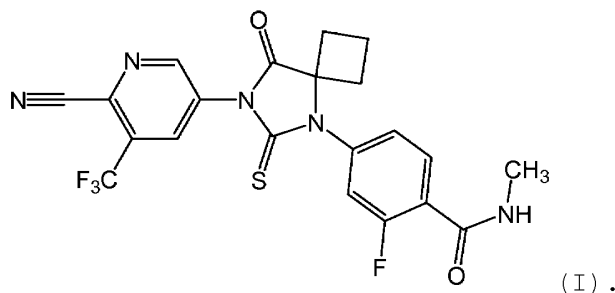
Критерии включения. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы (например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы, неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или локализованный рак предстательной железы высокого риска); кастрационно-резистентный рак предстательной железы, показанный в ходе непрерывной андрогенной депривационной терапии (ADT)/после орхиэктомии, определенный по 3 последовательным повышением уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, которые приводят к двум 50% повышениям по сравнению с нижним уровнем, где последнее значение ПСА >2 нг/мл; сохранение кастрационных уровней тестостерона (<50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель после рандомизации и в ходе исследования; пациенты, в настоящее время получающие лечение для профилактики потери костной массы с применением сохраняющих кость препаратов (например, бисфосфонатов, деносумаба [Prolia®]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации; пациенты, получавшие антиандрогенные препараты первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид) как часть первичной комбинированной андрогенной блокады или в качестве гормональной терапии второй линии, должны демонстрировать прогрессирующее прогрессирование заболевания (ПСА) после отмены антиандрогена по меньшей мере в течение 4 недель до рандомизации; должно пройти по меньшей мере 4 недели после применения ингибиторов 5- α редуктазы (например, дутастерида, финастерида, аминоглутетамида), эстрогенов и любой другой противораковой терапии до рандомизации, в том числе химиотерапии, применяемой в условиях адьювантной/неадьювантной химиотерапии (например, клинического испытания); должно пройти по меньшей мере 4 недели после радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии до рандомизации.

Критерии исключения. Ранее проводившаяся терапия антиандрогенами второго поколения, метастазы ЦНС, анамнез судорожных припадков.

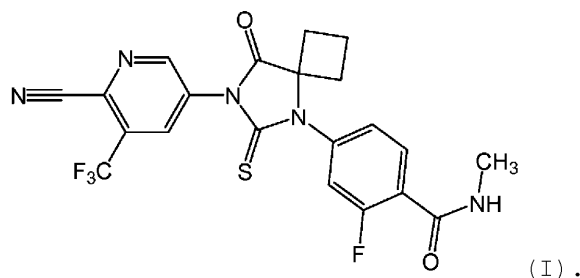
Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления приведены только с целью иллюстрации, и различные модификации или изменения, которые могут предложить специалисты в данной области техники, считают включенными в сущность и сферу действия данной заявки и в объем приложенной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая неводный липидный раствор соединения формулы (I) в форме гелевой капсулы, где композиция содержит соединение формулы (I), витамин E d- α -токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат NF (витамин E TPGS), полиэтиленгликоль 400 NF/EP (ПЭГ 400), глицеринмонокаприлокапрат EP и каприлокапроилмакроглицериды EP/NF:



2. Фармацевтическая композиция по п.1, где неводный липидный раствор соединения формулы (I) содержит 3 мас.% соединения формулы (I)



3. Фармацевтическая композиция по п.1, где оболочка гелевой капсулы содержит желатин NF/EP, смесь 50:50 сорбит/глицерин USP/EP и очищенную воду USP/EP.

4. Фармацевтическая композиция по п.1 в виде единичной стандартной дозируемой формы, содер-

жацией 30 мг соединения формулы (I)

