

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392281** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.10.31**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.04.09**

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

---

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

---

(31) **62/485,164**

(32) **2017.04.13**

(33) **US**

(62) **201992430; 2018.04.09**

(71) Заявитель:  
**ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)**

(72) Изобретатель:

**Ю Маргарет К., Снайдер Линда Энн  
(US)**

(74) Представитель:

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

---

(57) Предложены способы и композиции для лечения рака предстательной железы посредством введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора PARP, например нирапариба; терапевтически эффективного количества ингибитора CYP17, например абиратерона ацетата, и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида, например преднизона.

**A1**

**202392281**

**202392281**

**A1**

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее описание относится к применению терапевтических агентов на основе малых молекул для лечения рака предстательной железы.

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Рак предстательной железы является наиболее часто встречающейся неонакожной злокачественной опухолью у мужчин и второй ведущей причиной смерти у мужчин от рака в западном мире. Рак предстательной железы обусловлен неконтролируемым ростом аномальных клеток предстательной железы. При развитии раковой опухоли предстательной железы андрогены, такие как тестостерон, стимулируют развитие рака предстательной железы. На ранних стадиях локализованный рак предстательной железы часто излечим с помощью местной терапии, включая, например, хирургическое удаление предстательной железы и радиотерапию. Однако если при помощи местной терапии не удастся вылечить рак предстательной железы, что происходит примерно у трети мужчин, заболевание прогрессирует в неизлечимое метастазирующее заболевание (т. е. заболевание, при котором рак распространяется из одной части тела в другие).

[0003] Многие годы признанным стандартом лечения для мужчин со злокачественным кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC) была доцетаксельная химиотерапия. В последнее время для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы был одобрен абиратерона ацетат (ZYTIGA®) в комбинации с преднизолоном. Для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы на рынке также появились агенты, мишенями которых являются андрогеновые рецепторы (AR), такие как энзалутамид (XTANDI®). В ряде клинических исследований проводились испытания химиотерапии с применением производных платины для пациентов с раком предстательной железы при неселективном молекулярном отборе, при этом отмечались ограниченные результаты и высокая токсичность. Вместе с тем существует подгруппа пациентов, организм которых либо изначально не демонстрирует ответа, либо становится невосприимчивым (или резистентным) по отношению к таким схемам лечения. Для таких пациентов не существует одобренных вариантов лечения.

[0004] Нирапариб, 2-[4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил]индазол-7-карбоксамид, представляет собой доступный для перорального приема высокоселективный ингибитор поли(аденозиндифосфат[АДФ]рибозы)-полимеразы (PARP), проявляющий активность к PARP-1 и PARP-2 полимеразам репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015 Apr 23;58(8):3302-3314.

[0005] PARP представляют собой ферменты, ответственные за репарацию одноцепочечных разрывов (SSB) в ДНК в ходе процесса, называемого эксцизионной репарацией оснований. Ингибирование PARP приводит к накоплению невосстановленных SSB, что приводит к остановке и коллапсу репликационных вилок и впоследствии к образованию двухцепочечных разрывов (DSB). Как правило, DSB восстанавливаются в процессе гомологичной рекомбинации (HR). Невосстановленные DSB приводят к гибели клетки. Если опухолевые клетки с дефектами репарации ДНК, включающей путь HR (например, гены рака молочной железы [BRCA]–1/2), обрабатывают ингибитором PARP, они оказываются не в состоянии эффективно и точно восстанавливать DSB, что приводит к состоянию синтетической летальности. У мужчин с метастатическим кастрационно–резистентным раком предстательной железы (mCRPC) опухоли с нарушениями репарации ДНК составляют от приблизительно 20% до 30% случаев спорадического рака.

[0006] Недавно, в рамках фазы 2 исследования проводилось изучение ингибитора PARP олапариба, с тем чтобы оценить эффективность и безопасность для пациентов с mCRPC после химиотерапии и агентов против AR. Генетическое секвенирование выявило гомозиготные делеции, вредные мутации или оба нарушения в генах репарации ДНК, включая, без ограничений, BRCA–1/2, ATM, гены анемии Фанкони и CHEK2 в образцах опухоли. У шестнадцати из 49 пациентов наблюдался ответ (33%; доверительный интервал [ДИ] 95%: 20%, 48%). Ответом считалось наступление одного или более из следующих событий: объективный ответ, конверсия циркулирующих опухолевых клеток (CTC) или снижение простатспецифического антигена (PSA) на  $\leq 50\%$ . Из этих 16 пациентов у 14 (88%) отмечался ответ на олапариб и положительная реакция по биомаркерам на аномалии в генах репарации ДНК, в том числе у всех 7 пациентов с отсутствующим BRCA–2 (4 с биаллельной соматической потерей и 3 с генеративной мутацией) и у 4 из 5 пациентов с абберациями ATM. В то же время ответ отмечался только у 2 из 33 отрицательных по биомаркерам опухолей у пациентов (6%). Выживаемость без прогрессирования по данным рентгенографии (rPFS) была значительно более продолжительной в положительной по биомаркерам группе, чем в отрицательной по биомаркерам группе (медиана: 9,8 по сравнению 2,7 месяца соответственно). Общая выживаемость (OS) была также более продолжительной в положительной по биомаркерам группе по сравнению с отрицательной по биомаркерам группой (медиана: 13,8 месяца по сравнению с 7,5 месяца соответственно).

[0007] Тем не менее сохраняется потребность в терапии рака простаты, включая гормоночувствительную, характеризующуюся высоким риском без предшествующей гормональной терапии и кастрационно–резистентную формы рака предстательной железы.

#### ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В настоящем документе предложены способы лечения рака предстательной железы, включающие, предусматривающие и/или по существу предусматривающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества

ингибитора PARP, терапевтически эффективного количества ингибитора СYP17 и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида.

[0009] В настоящем документе предложены способы лечения рака предстательной железы, включающие, предусматривающие и/или по существу предусматривающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества нирапариба, терапевтически эффективного количества абиратерона ацетата и терапевтически эффективного количества преднизона.

[0010] В настоящем документе предложены способы лечения рака предстательной железы, включающие, предусматривающие и/или по существу предусматривающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества нирапариба, терапевтически эффективного количества абиратерона ацетата и терапевтически эффективного количества преднизона.

[0011] Описаны также фармацевтические композиции, содержащие, включающие и/или по существу включающие нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон в общем количестве, терапевтически эффективном для лечения рака предстательной железы у пациента–человека.

[0012] В настоящем описании также предложены наборы, содержащие, включающие и/или по существу включающие композицию, которая содержит нирапариб; композицию, которая содержит абиратерона ацетат; и композицию, которая содержит преднизон; и печатную инструкцию по введению композиций пациенту–человеку, страдающему раком предстательной железы.

#### ОПИСАНИЕ ФИГУР

На Фиг. 1 показан пример воздействия нирапариба и/или абиратерона на объем опухоли у кастрированных самцов мышей с опухолями VCaP.

На Фиг. 2 показан пример воздействия нирапариба и/или абиратерона на выживаемость кастрированных самцов мышей с опухолями VCaP.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0013] Настоящие изобретения будут более понятны со ссылкой на приведенное ниже подробное описание в сочетании с прилагаемыми примерами, которые являются частью настоящего описания. Следует понимать, что настоящие изобретения не ограничены конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что используемая в настоящем документе терминология имеет своей целью описание конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана ограничивать заявленные изобретения.

[0014] Полные описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, включены в настоящий документ путем ссылки.

[0015] При использовании выше и во всем тексте настоящего описания

приведенные ниже термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

[0016] В настоящем описании формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает в себя по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Так, например, ссылка на «ингредиент» подразумевает ссылку на один или более таких ингредиентов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т. д. Более того, указание на то, что определенный элемент «может составлять» X, Y или Z, не предполагает, что такое указание исключает все возможные случаи других вариантов для данного элемента.

[0017] Когда значения указаны как приблизительные с использованием предшествующего слова «около», следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. При использовании в настоящем документе «около X» (где X представляет собой численное значение) предпочтительно относится к интервалу, включающему  $\pm 10\%$  от указанного значения, включительно. Например, выражение «около 8» относится к значению от 7,2 до 8,8, включительно; в другом примере выражение «около 8%» относится к значению от 7,2% до 8,8%, включительно. Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Например, при указании диапазона «от 1 до 5», упомянутый диапазон должен рассматриваться как включающий диапазоны «от 1 до 4», «от 1 до 3», «1–2», «1–2 и 4–5», «1–3 и 5» и т. п. Кроме того, если непосредственно приводится перечень альтернативных вариантов, такой перечень также может включать в себя варианты осуществления, из которых может быть исключен любой из альтернативных вариантов. Например, при описании диапазона «от 1 до 5» такое описание может предусматривать ситуации, при которых исключены любые из 1, 2, 3, 4 или 5; таким образом, указание «от 1 до 5» может предусматривать «1 и 3–5, но не 2» или просто ситуацию «причем 2 не включается».

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0017] При использовании в настоящем документе, и если не определено иначе, термины «лечить», «процесс лечения» и «лечение» включают в себя уничтожение, удаление, модификацию, регулирование или контроль опухоли или первичных, локальных или метастатических клеток рака предстательной железы или ткани, и сведение к минимуму или замедление распространения рака предстательной железы.

[0018] При использовании в настоящем документе, и если не определено иначе, выражение «терапевтически эффективное количество» означает количество терапевтического агента, эффективного для лечения рака предстательной железы.

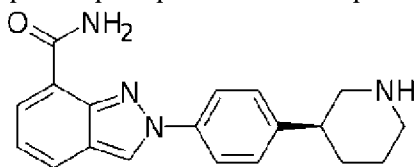
[0019] При использовании в настоящем документе, и если не определено иначе, выражение «безопасное терапевтическое средство» означает количество терапевтического агента, эффективного для лечения рака предстательной железы.

[0020] Настоящее описание, среди прочего, относится к способам лечения рака предстательной железы, включающим введение нуждающемуся в этом пациенту

терапевтически эффективного количества нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона. Как отмечалось выше, существующие возможные методики лечения для мужчин, страдающих метастатическим кастрационно–резистентным раком предстательной железы (mCRPC), которые улучшают выживаемость и ограничивают прогрессирование, включают в себя химиотерапию на основе таксана и агенты, мишенью которых являются андрогеновые рецепторы, например апалутамид и энзалутамид (XTANDI®). Вместе с тем существует подгруппа пациентов, организм которых либо изначально не демонстрирует ответа, либо становится невосприимчивым по отношению к таким схемам лечения. Для таких пациентов не существует одобренных вариантов лечения.

[0021] В ответ на генотоксическое воздействие поли(аденозиндифосфат[АДФ]–рибозы)–полимеразы (PARP) взаимодействуют с белками, которые способствуют репарации ДНК. В ходе недавно проведенных исследований наблюдалась двойственная роль PARP в поддержании активности андрогеновых рецепторов в дополнение к облегчению репарации ДНК. В частности, модели CRPC демонстрировали заметное повышение активности PARP. Соответственно, ингибирование PARP в доклинических моделях усиливало противоопухолевые эффекты кастрации и задерживало проявления кастрационной резистентности. Более того, культуры первичной опухоли предстательной железы человека *ex vivo* демонстрировали заметный противоопухолевый ответ на ингибирование PARP, что коррелировало со снижением активности андрогеновых рецепторов. Аналогичным образом, в доклинических моделях наблюдалось заметное снижение выживаемости клеток, одновременно обрабатываемых антиандрогеном, бикалутамидом и ингибитором ATM, при анализе колониеобразования по сравнению с клетками, обрабатываемыми только бикалутамидом или ингибитором ATM по отдельности. Учитывая способность сохранения передачи сигнала андрогенового рецептора после кастрационной терапии в CRPC, авторы настоящего изобретения установили определяющую роль возможной синергии ингибирования PARP и антагонизма андрогенового рецептора.

[0022] Нирапариб, рассматриваемый ниже, является доступным для перорального приема высокоселективным ингибитором поли(аденозиндифосфат[АДФ]рибозы)–полимеразы (PARP), который проявляет высокую активность к PARP–1 и PARP–2 полимеразам репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).



Нирапариб

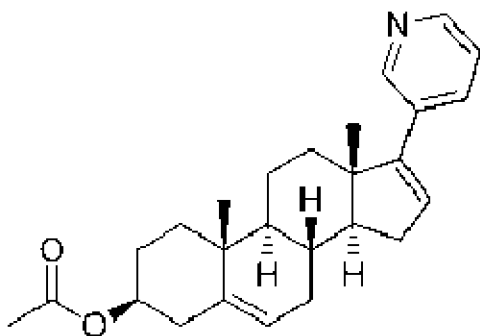
[0023] Синтез нирапариба, 2–[4–[(3S)–пиперидин–3–ил]фенил]индазол–7–карбоксамид, описан в патентах США № 8,071,623 и 8,436,185, оба из которых включены в настоящий документ путем ссылки. Нирапариб исследуют как средство для лечения опухолей яичников, молочной железы и простаты у пациентов с аномалиями репарации

ДНК.

[0024] В линиях раковых клеток с подавленными генами BRCA-1 или BRCA-2 или с мутациями BRCA-1 и BRCA-2 нирапариб демонстрирует антипролиферативную активность за счет остановки клеточного цикла с последующим апоптозом. Кроме того, исследования на мышах *in vivo* показали, что нирапариб обладает противоопухолевой активностью против BRCA-1-дефицитного рака молочной железы и BRCA-2-дефицитных раков поджелудочной железы и яичника.

[0025] Нирапариб не является мощным ингибитором или индуктором ферментов семейства цитохромов P450 (CYP); поэтому считается, что он обладает незначительными способностями вызывать межлекарственные взаимодействия (DDI). Вместе с тем доклинические данные показывают, что нирапариб обладает умеренными способностями индуцирования ферментов CYP1A2. Нирапариб является лекарственным препаратом с низким клиренсом, и *in vitro* наблюдался ограниченный метаболизм с участием множества метаболических ферментов (как относящихся к CYP, так и не относящихся к CYP). Поэтому нет оснований ожидать существенных изменений в фармакокинетике нирапариба (PK) при одновременном введении с модуляторами ферментов CYP. Нирапариб является субстратом P-гликопротеина. В исследованиях на животных регистрировалось проникновение нирапариба в центральную нервную систему (ЦНС); однако нирапариб не оказывал никакого воздействия на неврологическую функцию в ходе исследования безопасности для ЦНС у бодрствующих мышей. У анестезированных собак не отмечалось воздействия на скорректированный интервал QT; при этом возрастали среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений и комплекс QRS кардиограммы. При исследованиях токсичности многократного приема дозы у крыс и собак наблюдалась гематологическая токсичность, которая разрешалась к концу восстановительного периода (обычно от 15 до 28 дней).

[0026] Несмотря на то что нирапариб является предпочтительным, любой ингибитор PARP, такой как талазопариб, рукапариб, олапариб, инипариб, талазопариб и велипариб, также считается приемлемым в настоящем изобретении. Абиратерона ацетат (предлагаемый под торговым названием ZYTIGA®), рассматриваемый ниже, представляет собой ингибитор 17 $\alpha$ -гидроксилазы/C17,20-лиазы (CYP17), который блокирует биосинтез андрогена в опухолях яичек, надпочечника и предстательной железы.



### Абиратерона ацетат

[0027] Абиратерон, активный метаболит абиратерона ацетата, ингибирует CYP17A1, который проявляет свое действие в виде двух ферментов, 17 $\alpha$ -гидроксилазы (IC<sub>50</sub>=2,5 нМ) и 17,20-лиазы (IC<sub>50</sub>=15 нМ) (с шестикратно более высокой селективностью ингибирования 17 $\alpha$ -гидроксилазы по сравнению с 17,20-лиазой), которые экспрессируются в тканях опухоли яичек, надпочечников и предстательной железы. CYP17 катализирует две последовательные реакции: (1) конверсия прегненолона и прогестерона в их 17 $\alpha$ -гидрокси производные за счет активности его 17 $\alpha$ -гидроксилазы, и (2) последующее образование дегидроэпиандростерона (DHEA) и андростендиона, соответственно, за счет активности его 17,20-лиазы. DHEA и андростендион являются андрогенами и предшественниками тестостерона. Таким образом, ингибирование активности CYP17 абиратероном снижает уровни циркулирующих в крови андрогенов, например DHEA, тестостерона и дигидротестостерона (DHT).

[0028] Введение абиратерона ацетата в состоянии снизить уровни тестостерона в кровообращении до менее чем 1 нг/дл (т. е. до неопределяемых), и такие концентрации гораздо ниже достигаемых посредством кастрации (20 нг/дл). Было установлено, что объединение эффектов введения абиратерона ацетата с кастрацией снижает уровни DHT на 85%, DHEA на 97–98% и андростендиона на 77–78% по сравнению с одной только кастрацией.

[0029] Нирапариб и абиратерона ацетат можно также вводить или комбинировать со стероидами, например кортикостероидами или глюкокортикоидами. Нирапариб и абиратерона ацетат и стероид можно вводить в одной или в разных композициях. Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих стероидов включают в себя гидрокортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон или дексаметазон. Количество вводимого стероида представляет собой количество, достаточное для лечения рака предстательной железы, при монотерапии или в комбинации с нирапарибом и абиратерона ацетатом.

[0030] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены способы и композиции, содержащие нирапариб, абиратерона ацетат и стероид, в частности кортикостероид, или более точно, глюкокортикоид. Стероиды, входящие в объем настоящего описания, включают в себя, без ограничений: (1) гидрокортизон (кортизол; циприонат (например, CORTEF), для перорального применения; инъекция фосфата натрия (HYDROCORTONE PHOSPHATE); сукцинат натрия (например, A-HYDROCORT, Solu-CORTEF); пероральная или инъекционная формы кортизона ацетата и пр.), (2) дексаметазон (например, Decadron, для перорального применения; Decadron-LA для инъекций и пр.), (3) преднизолон (например, Delta-CORTEF, преднизолон ацетат (ECONOPRED), преднизолон натрия фосфат (HYDELTRASOL), преднизолон тебутат (HYDELTRA-TBA и пр.)) или (4) преднизолон (DELTASONE и пр.) и их комбинации. См., например, GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 10TH EDITION 2001.



[0031] В конкретном варианте осуществления рассмотрены твердые дозированные формы для однократного перорального введения, которые содержат абиратерона ацетат в количестве от около 50 мг до около 300 мг и стероид в количестве от около 0,5 мг до около 3,0 мг, например глюкокортикоид в единой композиции необязательно с эксципиентами, носителями, разбавителями и пр. Например, дозированная форма для однократного применения может содержать около 250 мг абиратерона ацетата и около 1,0 мг, 1,25 мг, 1,5 мг или 2,0 мг стероида, такого как, без ограничений, кортикостероиды или глюкокортикоиды.

[0032] Абиратерона ацетат показан для применения в комбинации с преднизолоном для лечения метастатического кастрационно–резистентного рака предстательной железы.

[0033] В соответствии с настоящими способами пациент, которому вводят нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон, может страдать гормоночувствительным раком предстательной железы, характеризующимся высоким риском раком предстательной железы без предшествующей гормональной терапии или кастрационно–резистентным раком предстательной железы. Большинство, но не все формы рака предстательной железы относятся к аденокарциномам, и у пациента может наблюдаться рак предстательной железы в форме аденокарциномы или саркомы. В любом из этих случаев рак предстательной железы может быть метастатическим.

[0034] Пациент мог проходить одну или более других схем лечения рака предстательной железы до приема первой дозы нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона. Например, пациент мог проходить химиотерапию на основе таксана до введения первой дозы нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона. В дополнительном или альтернативном варианте осуществления пациент мог проходить по меньшей мере одну терапию первой линии против андрогеновых рецепторов до введения первой дозы нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона. Промежуток времени между окончанием другого лечения и введением нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона в соответствии с настоящим изобретением может составлять годы, месяцы, недели, дни, один день или менее 24 часов.

[0035] Нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон можно вводить пациенту в объединенной композиции, например в одной пилюле (например, в таблетке или капсуле), болюсной инъекции или т. п. Альтернативно нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон можно вводить пациенту отдельно, например, так что нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон физически отделены друг от друга перед введением. Например, нирапариб и абиратерона ацетат могут вводить в первой дозированной форме, а преднизон вводят пациенту во второй отдельной дозированной форме, или нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон могут вводить в отдельных дозированных формах. При отдельном введении пациенту нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона промежуток времени между соответствующими введениями должен быть предпочтительно минимальным (например, менее около 6 часов) или по существу равным нулю (например, так, что если пациент принимает внутрь две отдельные дозированные формы одновременно, одна из

дозированных форм содержит нирапариб, а другие соответствующие дозированные формы содержат абиратерона ацетат и преднизон), но может составлять около одной минуты, около 2 минут, около 3 минут, около 5 минут, около 7 минут, около 10 минут, около 15 минут, около 20 минут, около 25 минут, около 30 минут, около 40 минут, около 45 минут, около 50 минут, около 60 минут, около 70 минут, около 80 минут, около 90 минут, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов или около 15 часов. Фармацевтические композиции, содержащие нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон или все три упомянутых компонента, более подробно описаны ниже.

[0036] Введение нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона можно проводить один раз в день. Иными словами, нирапариб можно вводить один раз в день, абиратерона ацетат можно вводить один раз в день и преднизон можно вводить один раз в день. В некоторых случаях введение один раз в день включает в себя введение пациенту одной композиции, содержащей нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон, один раз в день. В других вариантах осуществления введение один раз в день включает в себя введение пациенту одной композиции, содержащей нирапариб, один раз в день, введение пациенту второй композиции, содержащей абиратерона ацетат, один раз в день, и введение пациенту третьей композиции, содержащей преднизон, один раз в день. Альтернативно введение один раз в день может включать в себя введение одной или более композиций, в совокупности составляющих однократную ежедневную дозу нирапариба для пациента за период в один день, введение одной или более композиций, в совокупности составляющих однократную ежедневную дозу абиратерона ацетата для пациента за период в один день, и введение двух или более композиций, составляющих двух или более кратные ежедневные дозы преднизона. Например, нирапариб могут вводить пациенту в одной композиции один раз в день, тогда как абиратерона ацетат вводят пациенту в виде двух или более отдельных дозированных форм один раз в день и преднизон вводят пациенту в виде двух или более отдельных дозированных форм один раз в день каждую. Предусматривается любая схема приема лекарственного средства, которая соответствует приведенному выше описанию.

[0037] Количество нирапариба, которое вводят пациенту, может составлять от около 30 до около 400 мг/день, от около 50 до около 350 мг/день, от около 75 до около 325 мг/день, от около 100 до около 300 мг/день, от около 100 до около 275 мг/день, от около 125 до около 250 мг/день, от около 150 до около 225 мг/день, от около 175 до около 225 мг/день или от около 190 до около 210 мг/день или около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90, около 100, около 110, около 120, около 130, около 140, около 150, около 160, около 170, около 180, около 190, около 200, около 210, около 220, около 230, около 240, около 250, около 260, около 270, около 280, около 290, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340 или около 350 мг/день.

[0038] Количество абиратерона ацетата, которое вводят пациенту, может

составлять от около 500 до около 1500 мг/день, от около 600 до около 1300 мг/день, от около 700 до около 1200 мг/день, от около 800 до около 1200 мг/день, от около 900 до около 1100 мг/день, от около 950 до около 1050 мг/день или может составлять около 500, около 600, около 700, около 750, около 800, около 850, около 875, около 900, около 925, около 950, около 1000, около 1025, около 1050, около 1075, около 1100 или около 1125 мг/день.

[0039] Количество преднизона, которое вводят пациенту, может составлять от около 1 до около 25 мг/день, от около 2 до около 23 мг/день, от около 3 до около 20 мг/день, от около 4 до около 18 мг/день, от около 5 до около 15 мг/день, от около 6 до около 12 мг/день, от около 7 до около 11 мг/день, от около 8 до около 11 мг/день, от около 9 до около 11 мг/день или может составлять около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25 мг/день.

[0040] Настоящие способы могут включать введение пациенту нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона в течение нескольких дней, недель, месяцев или лет. Введение нирапариба и абиратерона ацетата предпочтительно происходит один раз в день, и введение преднизона происходит дважды в день. Количество нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона может быть постоянным во времени (например, на ежедневной основе) или могут увеличивать или уменьшать с течением времени. Например, количество нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона, или двух, или всех трех из перечисленных, которое вводят в течение дня, могут увеличивать или уменьшать через один день после введения, через несколько дней после введения, через неделю после введения, и новое количество в дозе могут оставлять неизменным в течение любого желательного периода времени, например дней, недель или месяцев, или могут впоследствии увеличивать или уменьшать после желательного промежутка времени. Таким образом, настоящие способы могут включать увеличение дозировки нирапариба (например, количества нирапариба, которое вводят один раз в день) по меньшей мере один раз за время приема. Настоящие способы могут также или альтернативно включать увеличение дозировки абиратерона ацетата (например, количества абиратерона ацетата, которое вводят один раз в день) по меньшей мере один раз за время приема. Настоящие способы могут также или альтернативно включать увеличение дозировки преднизона (например, общего количества преднизона, которое вводят ежедневно) по меньшей мере один раз за время приема. Величина увеличения или уменьшения может выражаться в процентах, и при таких условиях величина однократного увеличения или уменьшения может составлять около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100% или более около 100%.

[0041] В настоящем документе описаны способы лечения рака, в которых терапевтически эффективное количество ингибитора PARP, например нирапариба,

ингибитора 17 $\alpha$ -гидроксилазы/C17,20-лиазы, например абиратерона ацетата (т. е. 3 $\beta$ -ацетокси-17-(3-пиридил)андроста-5,16-диена), и глюкокортикоида, например преднизона, преднизолона, метилпреднизолона и дексаметазона, вводят пациенту, например нуждающемуся в этом пациенту, в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, включая, без ограничений, противораковое средство или стероид. Такие способы также могут обеспечивать эффективное лечение для субъектов с рефрактерным раком, в том числе субъектов, которые в настоящее время проходят противоопухолевую терапию. Поэтому в некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению резистентного рака предстательной железы у пациента, в ходе которого терапевтически эффективное количество ингибитора 17 $\alpha$ -гидроксилазы/C17,20-лиазы вводят пациенту, в настоящее время получающему противораковое средство.

[0042] В таких композициях нирапариб может присутствовать в таком количестве, которое само по себе является терапевтически эффективным, абиратерона ацетат может присутствовать в таком количестве, которое само по себе является терапевтически эффективным, преднизон может присутствовать в таком количестве, которое само по себе является терапевтически эффективным, или могут быть применены два или более из приведенных выше условий. В других вариантах осуществления общее количество нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона в совокупности может представлять собой терапевтически эффективное количество, т. е. количество нирапариба не будет терапевтически эффективным само по себе, количество абиратерона ацетата не будет терапевтически эффективным само по себе, и количество преднизона не будет терапевтически эффективным само по себе. В рамках настоящих композиций «терапевтически эффективное количество» определяется в соответствии с приведенным выше описанием в связи с рассматриваемыми способами.

[0043] Композиции, содержащие активные ингредиенты, могут присутствовать в форме, приемлемой для перорального применения, например в виде таблеток, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или эликсиров.

[0044] Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов для получения фармацевтически первоклассных и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат активные ингредиенты в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, приемлемыми для изготовления таблеток. Такие эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и улучшающие распадаемость агенты, например микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту;

связывающие агенты, например крахмал, желатин, поливинилпирролидон или гуммиарабик, и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия, или на них известными методами может быть нанесено покрытие, маскирующее неприятный вкус лекарства или замедляющее распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного времени. Например, можно использовать водорастворимый маскирующий вкус материал, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, или замедляющий материал, такой как этилцеллюлоза или ацетобутират целлюлозы.

[0045] Составы для перорального применения могут также быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активные ингредиенты смешаны с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активные ингредиенты смешаны с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль, или с масляной средой, например арахисовым маслом, парафиновым маслом или оливковым маслом.

[0046] Водные суспензии содержат активные материалы в смеси с эксципиентами, приемлемыми для производства водных суспензий. Такие эксципиенты представляют собой суспендирующие агенты, например натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой фосфатид природного происхождения, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например стеарат полиоксиэтилена, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетаналь, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, например моноолеат полиоксиэтиленсорбитола, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например моноолеат полиэтиленсорбитана. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например этил или *n*-пропил *p*-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам.

[0047] Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования активных ингредиентов в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как парафиновое масло. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Можно добавлять подсластители, такие как описанные выше, и ароматизаторы для получения приятного на вкус препарата для перорального введения. Эти композиции можно защищать путем добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

[0048] Диспергируемые порошки и гранулы, приемлемые для приготовления

водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активные ингредиенты в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и с одним или более консервантами. Приемлемые диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты представлены вышеупомянутыми примерами. Также могут присутствовать дополнительные эксципиенты, например подсластители, ароматизаторы и красители. Эти композиции можно защищать путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0049] Фармацевтические композиции изобретения также могут присутствовать в форме эмульсии типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например парафиновое масло, или их смеси. Приемлемые эмульгирующие агенты могут представлять собой фосфатиды природного происхождения, например соевый лецитин, и эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например моноолеат сорбитана, и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсии также могут содержать подсластители, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[0050] Сиропы и эликсиры могут находиться в смеси с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы также могут содержать средства, уменьшающие раздражение, консервант, ароматизаторы и красители, а также антиоксидант.

[0051] Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильного водного раствора для инъекций. Приемлемые несущие среды и растворители, которые можно использовать, представляют собой, например, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия фармацевтической чистоты.

[0052] Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильную микроэмульсию «вода в масле», в которой в масляной фазе растворены активные ингредиенты. Например, активные ингредиенты могут быть сначала растворены в смеси соевого масла и лецитина. Затем масляный раствор вводят в смесь воды и глицерина и подвергают воздействию для образования микроэмульсии.

[0053] Растворы для инъекций или микроэмульсии можно вводить в кровоток пациента путем локальной болюсной инъекции. Альтернативно может быть полезно вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать в крови постоянную текущую концентрацию композиции. Для поддержания такой постоянной концентрации можно использовать устройство непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является внутривенный насос Deltac CADD-PLUS™ модели 5400.

[0054] Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильного водного раствора для инъекций или масляной суспензии для внутримышечного или подкожного введения. Эта суспензия может быть приготовлена в соответствии с известным уровнем техники с применением приемлемых диспергирующих или смачивающих агентов и

суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения препаратов для инъекций применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0055] Композиции, содержащие нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон, можно также вводить в виде суппозиторий для ректального введения лекарственного средства. Данные композиции можно получать путем смешивания лекарственного средства с приемлемым нераздражающим эксципиентом, являющимся твердым при обычной температуре, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавящимся в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. К таким материалам относятся какао-масло, глицеринированный желатин, гидрогенизированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей различной молекулярной массы и эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля.

[0056] Для местного применения используют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т. п., содержащие быстрорастворимые композиции. Для целей настоящего описания к местному применению относятся средства для очистки и полоскания рта.

[0057] Композиции, содержащие нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон, можно вводить в форме для интраназального введения посредством местного применения приемлемых интраназальных несущих сред и средств доставки или трансдермально с применением таких форм, как кожные трансдермальные пластыри, хорошо известные средним специалистам в данной области. Для введения в форме трансдермальной системы доставки введение дозы, конечно, должно быть скорее непрерывным, чем периодическим, на протяжении всей схемы приема лекарственного средства.

[0058] При введении пациенту композиций, содержащих нирапариб, абиратерона ацетат и преднизон, выбранный уровень дозы для каждого лекарственного средства будет зависеть от различных факторов, включая, без ограничений, активность конкретной композиции, тяжесть симптомов у субъекта, способ введения, время введения, скорость выведения композиции из организма, длительность лечения, другие одновременно вводимые лекарственные средства, композиции и/или материалы, и возраст, пол, вес, патология, общее состояние здоровья и анамнез пациента. Количество нирапариба, количество абиратерона ацетата и количество преднизона и способы введения, в конечном итоге, определяются по усмотрению врача, хотя в целом доза должна создать такие локальные концентрации в месте действия, которые обеспечивают желаемый эффект, не вызывая существенных вредных или пагубных побочных эффектов.

[0059] Композиции могут содержать, например, от около 100 до около 350 мг нирапариба, от около 100 до около 1500 мг абиратерона ацетата и от около 2 до около 15

мг преднизона.

[0060] Например, рассматриваемые композиции могут включать в себя нирапариб в количестве, например, от 100 до около 350 мг, от около 100 до около 340 мг, от около 125 до около 340 мг, от около 150 до около 325 мг, от около 175 до около 325 мг, от около 200 до около 300 мг, или количество может составлять около 100, около 110, около 120, около 130, около 140, около 150, около 160, около 170, около 180, около 190, около 200, около 210, около 220, около 230, около 240, около 250, около 260, около 270, около 280, около 290, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340 или около 350 мг.

[0061] Рассматриваемые композиции могут также включать в себя абиратерона ацетат в количестве, например, от около 100 до около 1500 мг, от около 125 до около 1400 мг, от около 150 до около 1300 мг, от около 175 до около 1200 мг, от около 200 до около 1175 мг, от около 225 до около 1150 мг, от около 250 до около 1100 мг, от около 250 до около 1075 мг, от около 250 до около 1050 мг, от около 250 до около 1000 мг, от около 300 до около 950 мг, от около 350 до около 900 мг, от около 400 до около 850 мг, от около 450 до около 800 мг или от около 500 до около 700 мг, или количество может составлять около 100, около 150, около 175, около 200, около 225, около 250, около 275, около 300, около 325, около 350, около 375, около 400, около 450, около 500, около 550, около 600, около 650, около 700, около 750, около 800, около 850, около 900, около 950, около 1000, около 1050, около 1100, около 1150, около 1200, около 1250, около 1300, около 1350, около 1400, около 1450 или около 1500 мг.

[0062] Настоящие композиции могут также включать в себя преднизон в количестве, например, от около 2 до около 15 мг, от около 2 до около 14, от около 3 до около 13, от около 4 до около 12, от около 5 до около 11, от около 5 до около 10, от около 6 до около 11, от около 7 до около 11, от около 8 до около 11, от около 9 до около 11, или количество может составлять около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14 или около 15 мг.

[0063] В настоящем документе также описаны наборы, включающие в себя композицию, которая содержит нирапариб, абиратерона ацетат, композицию, которая содержит преднизон, и печатную инструкцию по введению композиции пациенту–человеку, страдающему раком предстательной железы. Печатная инструкция может содержать указания по введению соответствующих композиций один раз в день, два раза в день или несколько раз в день. Например, печатная инструкция может содержать указания по введению композиции, содержащей нирапариб, и композиции, содержащей абиратерона ацетат, пациенту–человеку, страдающему раком предстательной железы, один раз в день и по введению композиции, содержащей преднизон, пациенту–человеку два раза в день.

[0064] В рассматриваемых наборах композиция, содержащая нирапариб, композиция, содержащая абиратерона ацетат, и композиция, содержащая преднизон, могут быть представлены отдельными композициями, или две или более из композиции, содержащей нирапариб, композиции, содержащей абиратерона ацетат, и композиции,



содержащей преднизон, могут быть одной и той же композицией. Иными словами, в последнем случае рассматриваемые наборы содержат композицию в соответствии с настоящим описанием, которая содержит два или все из нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона, как описано выше. Независимо от того, представляют ли собой композиция, содержащая нирапариб, композиция, содержащая абиратерона ацетат, и композиция, содержащая преднизон, отдельные индивидуальные композиции или нет, соответствующие композиции могут иметь характеристики, описанные выше для фармацевтических композиций, обладающих признаками изобретения. Поэтому композиция или композиции рассматриваемых наборов могут быть предназначены для любого способа введения и могут содержать любые эксципиенты, добавки и количества соответствующих лекарственных средств согласно приведенному выше описанию, например соответствующие композиции могут содержать, например, от около 100 до около 350 мг нирапариба, от около 100 до около 1500 мг абиратерона ацетата и от около 2 до около 15 мг преднизона (или любую комбинацию из перечисленного) в соответствии с приведенным выше описанием, относящимся к рассматриваемым композициям.

[0065] В некоторых случаях композиция, которая включает в себя абиратерона ацетат, представляет собой дозированную форму, выполненную с возможностью перорального введения пациенту (например, пероральная дозированная форма), композиция, которая включает в себя преднизон, представляет собой дозированную форму, которая выполнена с возможностью перорального введения пациенту, и композиция, которая включает в себя нирапариб, представляет собой дозированную форму, выполненную с возможностью перорального введения пациенту, и набор включает в себя от двух до пяти дозированных форм, содержащих абиратерона ацетат, на каждую дозированную форму, включающую в себя нирапариб, и от одной до трех дозированных форм, включающих в себя преднизон, на каждую дозированную форму, содержащую нирапариб. Соответственно, предполагаемая схема введения для таких наборов будет предусматривать введение одной дозированной формы, включающей в себя нирапариб, на каждые от двух до пяти дозированных форм, содержащих абиратерона ацетат, и на каждые от одной до трех дозированных форм, содержащих преднизон, которые вводят пациенту. Например, введение один раз в день с использованием таких наборов может включать в себя введение единичной дозированной формы, например капсулы, содержащей нирапариб, от двух до пяти дозированных форм, содержащих абиратерона ацетат, и от одной до трех дозированных форм, содержащих преднизон. В таких случаях соответствующие дозированные формы, содержащие абиратерона ацетат и преднизон, могут в отдельности содержать меньше абиратерона ацетата и преднизона, чем обеспечивала бы терапевтически эффективная доза, но поскольку они предназначены для приема в группах от двух до пяти или от одной до трех соответственно, комбинация от двух до пяти или от одной до трех дозированных форм будет представлять собой терапевтически эффективное количество абиратерона ацетата и преднизона соответственно. В одном варианте осуществления введение с использованием

рассматриваемых наборов включает в себя введение единичной дозированной формы, содержащей нирапариб, четырех дозированных форм, содержащих абиратерона ацетат, и двух дозированных форм, содержащих преднизон.

[0066] В определенных случаях один или более из нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона вводят в рамках схемы многократного приема в день, и один или оба из оставшихся нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона вводят один раз в день. Например, нирапариб или абиратерона ацетат могут вводить один раз в день, тогда как преднизон вводят два или три раза в день. Один вариант осуществления включает в себя введение нирапариба и абиратерона ацетата один раз в день и введение преднизона два раза в день. В конкретном варианте осуществления введение с использованием рассматриваемых наборов включает в себя введение единичной дозированной формы, содержащей нирапариб, четырех дозированных форм, содержащих абиратерона ацетат, и двух дозированных форм, содержащих преднизон, причем нирапариб и абиратерона ацетат вводят один раз в день (т. е. каждую из отдельных дозированных форм вводят вместе одновременно), а преднизон вводят дважды в день (т. е. одну из дозированных форм, включающих в себя преднизон, вводят в определенный момент времени в течение определенного дня, а вторую из дозированных форм, включающих в себя преднизон, вводят в более поздний момент времени в течение определенного дня, например четыре часа, пять часов, шесть часов, семь часов, восемь часов, девять часов, 10 часов, 11 часов или 12 часов спустя).

[0067] В зависимости от выбора приведенной выше схемы введения или другой схемы введения в печатной инструкции будут приведены соответствующие указания для обеспечения введения один раз в день композиции или композиций, которые включены в набор.

[0068] Настоящее изобретение далее определено в приведенных ниже примерах. Следует понимать, что хотя в таких примерах приведены предпочтительные варианты осуществления изобретения, они представлены исключительно с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие прилагаемую формулу изобретения. Из приведенного выше описания и этих примеров специалист в данной области может установить основные характеристики настоящего изобретения и, не отклоняясь от его сущности и объема, внести различные изменения и модификации в изобретение, чтобы адаптировать его к различным вариантам применения и условиям.

#### ПРИМЕРЫ

##### *Пример 1. Комбинированная терапия с оценкой состояния пациента*

[0069] Нирапариб обеспечен в виде капсул или таблеток по 200 мг для перорального введения пациенту один раз в день, абиратерона ацетат обеспечен в виде капсул или таблеток ( $4 \times 250$  мг, суммарная доза 1000 мг) для перорального введения один раз в день, и преднизон обеспечен в виде таблеток или капсул ( $2 \times 5$  мг) для перорального введения два раза в день (по одной таблетке по 5 мг два раза в день). Введение нирапариба начинают с начальной дозы по 200 мг один раз в день, что

соответствует 67% используемой в настоящее время клинической дозы при монотерапии нирапариба. Доза абиратерона ацетата – 1000 мг один раз в день – остается неизменной в течение всего периода лечения, и доза преднизона – 5 мг два раза в день – также остается неизменной в течение всего периода лечения. Все лекарственные средства вводят вместе, начиная со дня 1 цикла 1. Лекарственные средства необходимо проглатывать целиком. Пациенты получают свою дозу утром (с пищей или без), кроме дней забора материала для исследования фармакокинетики (РК). Разрешено потребление воды. Предлагают закуску (например, печенье, сыр и сок) после забора проб крови для 2–часовой РК, обычный обед (например, большой сандвич с индейкой, сыром, салатом, помидорами и спредом, а также одна чашка чая или кофе) после отбора проб крови для 4–часовой РК, и обычный ужин (например, курица, брокколи и рис с одной чашкой чая или кофе) после забора проб крови для 8–часовой РК.

[0070] *Оценка фармакокинетики.* Пробы крови собирают в течение 24–часового интервала дозирования в день 28 цикла 1 в соответствии с графиком проведения мероприятий для оценок РК и фармакодинамики. Измеряют уровни нирапариба и его основного метаболита (M1) в плазме, а также уровни абиратерона ацетата и его активного метаболита абиратерона, наряду с уровнями преднизона в плазме. Рассчитывают следующие основные равновесные параметры РК для нирапариба, абиратерона ацетата и преднизона.

[0071] *Оценка противоопухолевой активности.* Оценки противоопухолевой активности включают в себя следующее:

- измерения опухоли: сканы КТ или МРТ грудной клетки, брюшной полости и таза и сканы костей всего тела ( $^{99m}\text{Tc}$ ),
- сывороточный простатспецифический антиген (PSA)
- статус выживания
- циркулирующие опухолевые клетки (CTC)
- симптомные явления со стороны скелетной системы (SSE)

[0072] Оценивают уровень простатспецифического антигена (PSA) в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по исследованиям рака предстательной железы 3 (PCWG3). В ходе фазы лечения радионуклидное сканирование костей или сканирование КТ/МРТ проводят при необходимости по усмотрению исследователя в соответствии с правилами учреждения в случае регистрации увеличения уровня PSA или подозрения на клиническое прогрессирование.

[0073] Анализ проводят для всех включенных в исследование субъектов. Будут подготовлены оценки противоопухолевой активности. Оценки. Оценки уровня PSA и оценки прогрессирования в костной ткани будут основаны на рекомендациях PCWG3, оценки для мягких тканей (метастазирование во внутренние органы и/или лимфоузлы) будут основаны на критериях оценки ответа солидных опухолей на терапию (RECIST) ред. 1.1.

Противоопухолевую активность будут анализировать следующим образом.

- Снижение уровня PSA по состоянию на 12 недель: процент изменения PSA по сравнению с исходным уровнем (рост или падение) по состоянию на 12 недель по данным каскадной диаграммы.

- Максимальное снижение уровня PSA: максимальное изменение (рост или падение) в любой момент времени по данным каскадной диаграммы.

- Ответ СТС, определяемый как СТС=0 на 7,5 мл крови и по состоянию на 8 недель после исходного уровня.

- Частота объективного ответа (ORR) для мягких тканей (метастазирование во внутренние органы и/или лимфоузлы) в соответствии с определением RECIST ред. 1.1 без демонстрации прогрессирования в костной ткани в соответствии с критериями PCWG3.

[0074] Анализ частоты ответа будет внесен в таблицу и будет указан также его 2–сторонний 95%–й точный доверительный интервал.

[0075] Оценки опухолей будут проводить в соответствии с графиками проведения мероприятий 1 и 2. Возможность проведения внеплановых оценок следует рассматривать при наличии клинических показаний, а их результаты вносят в eCRF. Оценки противоопухолевой активности включают в себя следующее.

Измерения опухоли: сканы КТ или МРТ грудной клетки, брюшной полости и таза и сканы костей всего тела ( $^{99m}\text{Tc}$ ). В ходе всех оценок для отдельного субъекта следует применять одинаковые методы визуализации. Визуализацию будет оценивать исследователь. После первого документального оформления ответа или прогрессирования для подтверждения результатов приблизительно через 4 недели следует провести повторное диагностическую визуализацию.

- сывороточный PSA
- статус выживания
- СТС
- симптомные явления со стороны скелетной системы (SSE)

Оценка ответа на лечение по PSA, визуализации и СТС будут проводить в соответствии с критериями PCWG3. SSE следует оценивать в соответствии с критериями PCWG3. Прогрессирование по оценкам опухоли и PSA следует проводить в соответствии с PCWG3.

[0076] *Фармакодинамика.* Собирают пробы крови для отделения мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC). Лизаты мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) применяют для количественного определения поли(АДФ–рибозы) в PBMC с помощью хемилюминесцентного твердофазного иммуноферментного анализа.

[0077] *Оценки биомаркеров.* Для всех пациентов есть в наличии образцы опухолевой ткани (полученные в прошлом или взятые недавно) и пробы крови, собранные на этапе скрининга проведения анализа биомаркеров; результаты не определяют соответствие критериям.

Образец, положительный по биомаркерам аномалий репарации ДНК

[0078] В ходе исследования могут быть получены результаты анализа по крови,

определяющего положительность пациента по биомаркерам и являющегося более быстрым способом, чем анализ ткани на положительность по биомаркерам, и при этом более удобным для пациентов. До получения результатов анализа по крови требуется анализ опухолевой ткани (полученной в прошлом или взятой недавно). Чтобы гарантировать наличие у всех пациентов, независимо от времени начала их участия в исследовании, одинаковых доступных для анализа данных по биомаркерам (т. е. для согласования и вспомогательных исследований), у всех пациентов, подписавших форму информированного согласия (ICF) на предскрининг, будут собраны как образцы опухолевой ткани, так и пробы крови. Процесс определения положительности по биомаркерам должен отличаться для пациентов, вошедших в предскрининговую фазу до получения результатов анализа по крови, и пациентов, вошедших после получения результатов анализа по крови. Однако состояние положительности по биомаркерам как в опухолевой ткани, так и в крови необходимо оценивать у всех пациентов.

[0079] Чтобы пациент был признан пригодным для исследования, он должен иметь подтвержденную положительность по биомаркерам в опухолевой ткани (полученной в прошлом или взятой недавно) или в анализе крови, когда он станет доступен. Представляющие интерес для данного исследования биомаркеры и критерии положительности по биомаркерам перечислены в таблице 1. Необходимо выполнять анализы для определения посредника для биаллельной потери (например, частоты коэкспрессии мутации с потерей числа копий), и эти посредники могут использовать для определения положительности по биомаркерам, когда такая информация станет доступной.

Таблица 1. Панель биомаркеров и критерии положительности

Гены	Определение	Повреждение генома, обязательное для положительности <small>Ошибка! Источник ссылки не найден.</small>
BRCA-1	Ген 1 рака молочной железы ( <u>B</u> reast <u>C</u> ancer gene 1)	
BRCA-2	Ген 2 рака молочной железы ( <u>B</u> reast <u>C</u> ancer gene 2)	– Гомозиготная делеция
FANCA	Ген комплементирующей группы А анемии Фанкони ( <u>F</u> anconi <u>A</u> nemia <u>C</u> omplementation Group <u>A</u> gene)	– Гетерозиготная делеция+вредная мутация
PALB2	Ген-партнер и локализатор для BRCA-2 ( <u>P</u> artner and <u>L</u> ocalizer of <u>B</u> RC <u>A</u> 2 gene)	– утрата гетерозиготности+вредная мутация
CHEK2	Ген киназы 2 контрольной точки ( <u>C</u> heckpoint <u>K</u> inase <u>2</u> gene)	
BRIP1	Ген взаимодействующего с BRCA-1	

	белка С–концевой геликазы 1 ( <u>B</u> RC <u>A</u> 1 <u>I</u> nteracting <u>P</u> rotein C–terminal <u>H</u> elicase <u>1</u> gene)	
HDAC2	Ген гистондеацетилазы 2 ( <u>H</u> istone <u>D</u> ea <u>C</u> etylase <u>2</u> gene)	
ATM	Мутированный ген телеангиоэктатической атаксии ( <u>A</u> taxia <u>T</u> elangiectasia <u>M</u> utated gene)	
ATM	Мутированный ген телеангиоэктатической атаксии ( <u>A</u> taxia <u>T</u> elangiectasia <u>M</u> utated gene)	Моноаллельная вредная мутация в каталитическом домене киназы
Контрольные гены		
AR	Ген андрогенового рецептора ( <u>A</u> ndrogen <u>R</u> eceptor gene)	
TP53	Ген опухолевого белка 53 ( <u>T</u> umor <u>P</u> rotein <u>53</u> gene)	

Для вхождения в исследование приемлемой будет моноаллельная утрата во всех генах, пока не будет подтвержден существующий алгоритм для биаллельной утраты.

#### **Циркулирующие опухолевые клетки**

[0080] Образцы крови собирают в пробирку Cellsave в моменты времени, указанные в графике проведения мероприятий. Подсчет циркулирующих опухолевых клеток (СТС) проводят в центральной лаборатории с целью оценки ответа на исследуемое лекарственное средство.

#### **Цельная кровь на РНК**

[0081] Образцы цельной крови будут собирать в пробирку Paxgene. В РНК можно определить множество транскриптов рибонуклеиновой кислоты (РНК), обнаруживаемых в опухолях предстательной железы, и анализ таких образцов позволяет оценить потенциальные механизмы резистентности к нирапарибу, которые могут сформироваться.

#### **Циркулирующая опухолевая ДНК**

[0082] Пробы плазмы, полученные в ходе курса лечения, будут использовать для контроля изменений уровней или типов аномалий репарации ДНК, наблюдаемых с течением времени по циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), а также для отслеживания потенциальных маркеров резистентности к нирапарибу.

[0083] Для всех субъектов в наличии будут образцы опухолевой ткани (полученные в прошлом или взятые недавно) и пробы крови, собранные на этапе скрининга проведения анализа биомаркеров; результаты не определяют соответствие критериям. Можно провести оценку связи между биомаркерами и противоопухолевой активностью. Также

можно оценить соответствие геномных изменений между опухолевой ДНК и циркулирующей опухолевой ДНК. Ответ на исследуемые лекарственные препараты будет оцениваться по циркулирующим опухолевым клеткам (СТС).

[0084] *Оценка безопасности.* Оценки безопасности основаны на медицинском обзоре отчетов о неблагоприятных явлениях и результатах определения показателей жизнедеятельности, электрокардиограммах (12 электродов), физических обследованиях, клинических лабораторных тестах и показателях общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы.

[0085] *Анализ фармакокинетики и фармакодинамики.* Будут построены графики индивидуальных и средних данных зависимости концентрации в плазме от времени вместе с описательной статистикой и зависимости концентрации от времени для нирапариба и его основного метаболита (M1), а также абиратерона ацетата и его активного метаболита (абиратерона). Приведены сводные параметры РК с описательной статистикой. При необходимости оценивают взаимосвязь между нирапарибом, абиратерона ацетатом, преднизолоном и фармакодинамикой, или клинической активностью, или конечными точками безопасности.

[0086] *Анализ противоопухолевой активности.* Анализировали пациента на предмет противоопухолевой активности. Оценки PSA проводили на основе рекомендаций PCWG3 следующим образом: частота ответа PSA:  $\geq 50\%$  снижение по сравнению с исходным уровнем в течение исследования и подтвержденное вторым измерением 3 или 4 недели спустя; ответ PSA на момент 12 недель: процент изменения относительно исходного уровня (рост или падение) на момент времени 12 недель с использованием каскадной диаграммы; максимальное снижение PSA на  $\geq 50\%$ : максимальное изменение (рост или падение) в любой момент времени с использованием каскадной диаграммы.

[0087] *Анализ безопасности.* К оцениваемым параметрам безопасности относятся частота возникновения, интенсивность и вид неблагоприятного явления, определение основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ, физическое обследование (отклонения будут регистрироваться как неблагоприятные явления), ECOG PS и результаты клинических лабораторных тестов.

*Пример 2. Эффективность нирапариба с абиратероном в модели опухоли рака предстательной железы человека (VCaP) с приживлением трансплантата кастрированным самцам мышей*

Цель. В настоящем исследовании оценивалась эффективность нирапариба в сочетании с абиратероном у кастрированных самцов мышей с опухолью предстательной железы человека VCaP. Параметрами исследования были объем опухоли и выживаемость.

### **Клеточная культура**

Линию клеток опухоли предстательной железы человека VCaP получали из метастазов позвоночника пациента с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Опухолевые клетки VCaP содержат белок слияния TMPRSS2-ERG и экспрессируют андрогеновый рецептор. Линию опухолевых клеток VCaP выдерживали в

среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки при 37 °С в атмосфере 5%-го CO<sub>2</sub> в воздухе. Опухолевые клетки пересеивали дважды в неделю с обработкой трипсин–ЭДТА. Клетки собирали в экспоненциальной фазе роста для введения опухоли.

#### Введение опухолевой клетки и план исследования

Для развития опухоли каждой мыши в область правого бока подкожно вводили опухолевые клетки VCaP ( $1 \times 10^7$ ) в 0,1 мл PBS с Matrigel (1 : 1). Дату инокуляции опухолевыми клетками обозначали как 0 сутки. Мышей распределяли по группам лечения, с тем чтобы средний размер опухоли в группе составлял приблизительно 200 мм<sup>3</sup>, и в этот же момент времени проводили кастрацию всех мышей. Лечение начинали через 1 день после кастрации, как описано в таблице 2, в которой указано введение исследуемого препарата и приведены номера животных в каждой группе. Дата группирования до начала лечения отмечалась как день 0 после группирования (PG–D0). Дозирование продолжали в течение 35 дней (день 57), и мышей отслеживали на предмет оценки объема опухоли в течение дозирования и до тех пор, пока каждая из мышей не достигала конечной точки исследования. Мышей умерщвляли, когда объем опухоли достигал 1500 мм<sup>3</sup>.

Объемы опухоли измеряли дважды в неделю в двух направлениях с использованием штангенциркуля; объем выражали в мм<sup>3</sup> с использованием формулы:  $V=0,5 a \times b^2$ , где  $a$  и  $b$  представляют собой длину и ширину опухоли соответственно.

Таблица 2. План исследования

Группа	Количество	Лечение	Доза (мг/кг)	Путь введения	График
1	10	Несущая среда 1+несущая среда 2	—	<i>n/o+n/o</i>	1 р/д x 35 (утро) + 1 р/д x 35 (вечер)
2	10	Нирапариб	31,4 мг/кг и скорректиро вано до 50 мг/кг, начиная с PG–D5	<i>n/o</i>	1 р/д x 35 (вечер)
3	10	Абиратерон	200 мг/кг	<i>n/o</i>	1 р/д x 35 (утро)
4	10	Абиратерон+нира париб	31,4 мг/кг и скорректиро вано до 50	<i>n/o+n/o</i>	1 р/д x 35 (утро) + 1 р/д x 35 (вечер)



			мг/кг, начиная с PG-D5, + 200 мг/кг		
--	--	--	--	--	--

Примечание.

1. N: количество животных;
2. Объем дозы: корректировали на основании массы тела (10 мкл/г).
3. Сначала вводили абиратерон с последующим введением нирапариба через 7–8 часов.

#### Анализ данных и статистика

Prism (GraphPad, версия 7) использовали для графического построения всех данных и выполнения определенных расчетов, включая медианную продолжительность жизни, выживаемость и объем опухоли. Для оценки данных выживаемости использовали логранговый критерий Кокса – Мантеля.

Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали следующим образом:  $TGI (\%) = 100 \times (1 - T/C)$ . T и C представляют собой средний объем опухоли в получавшей лечение и контрольной группе соответственно в заданный день.

Значение  $p < 0,05$  считали значимым.

#### Результаты

Каждый случай ингибирования роста опухоли затем сопоставляли с контролем с несущей средой в период дозирования в дни 23–57 (Фиг. 1). Нирапариб ингибировал рост опухоли приблизительно на 25%, начиная с дней 41–55 по сравнению с контролем с несущей средой. Абиратерон демонстрировал более высокий уровень ингибирования роста опухоли, начиная с дней 37–55 (в диапазоне 35%–46%) по сравнению с контрольной группой. Комбинация нирапариба и абиратерона демонстрировала наиболее заметный уровень ингибирования роста опухоли, начиная с дней 37–55 (в диапазоне 38%–58%) по сравнению с контрольной группой с несущей средой.

Ингибирование роста опухоли (TGI) на день 58 рассчитано в таблице 3 и показано, что каждое лечение значительно снижало рост опухоли по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты показывают, что нирапариб или абиратерон как отдельные агенты ингибировали рост опухолей VCaP, но комбинация нирапариб/абиратерон была наиболее эффективной для ингибирования роста опухоли.

**Таблица 3. Противоопухолевая активность исследуемых композиций по результатам анализа ингибирования роста опухоли**

Группа	Лечение	Доза (мг/кг)	Опухоль на день	TGI (%) <sup>b</sup>	Значение P <sup>c</sup>
1	Несущая среда 1+несущая среда 2	–	839 ± 32	–	—

		31,4 мг/кг и			
2	Нирапариб	скорректировано до 50 мг/кг, начиная с PG-D5	664 ± 50	20,8	0,032
3	Абиратерон	200 мг/кг	523 ± 51	37,6	< 0,001
4	Абиратерон+нирапариб	200 мг/кг+31,4 мг/кг и скорректировано до 50 мг/кг, начиная с PG-D5	355 ± 35	57,7	< 0,001

Примечание. а: среднее ± станд. ош. среднего; b, c: по сравнению с контролем с несущей средой. TGI (ингибирование роста опухоли).

Кривые выживаемости и статистика приведены на Фиг. 2 и в таблице 4. У контрольной группы, получавшей несущую среду, наблюдалась медианная продолжительность жизни (MLS), составляющая 77,5 дня (таблица 3). Монотерапия нирапарибом не увеличивала MLS или не обеспечивала значительного улучшения выживаемости по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Монотерапия абиратероном увеличивала MLS на 10,5 дня и значительно повышала выживаемость по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду ( $p=0,0192$ ). В группе, получавшей комбинацию нирапариб/абиратерон, отмечалось наибольшее воздействие на выживаемость, при этом MLS составляла 105,5 дня, и значительно возрастала выживаемость по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду ( $p < 0,0001$ ). Лечение нирапарибом/абиратероном также значительно увеличивало выживаемость по сравнению с терапией нирапарибом ( $p < 0,0001$ ) и абиратероном ( $p=0,0021$ ) в виде отдельных агентов.

Полученные результаты показывают, что нирапариб или абиратерон как отдельные агенты значительно увеличивали выживаемость мышей с опухолью VCaP, но комбинация нирапариб/абиратерон была наиболее эффективной для увеличения выживаемости.

**Таблица 4. Влияние нирапариба и/или абиратерона на выживаемость мышей с опухолями**

Группа	Лечение	MLS (дни) <sup>a</sup>	ILS (%)	Значение P <sup>b</sup>
1	Несущая среда 1+несущая среда 2	77,5 (69–93)	–	–
2	Нирапариб (31,4 мг/кг и скорректировано до 50 мг/кг, начиная с PG-D5)	79 (72–93)	–0,6	0,999
3	Абиратерон (200 мг/кг)	88 (79–104)	13,1	0,026

4	Абиратерон+нирапариб (200 мг/кг+31,4 мг/кг и скорректировано до 50 мг/кг, начиная с PG-D5)	105,5 (97–111)	31,0	< 0,001
---	--	----------------	------	---------

Примечание. а: MLS, медианная продолжительность жизни (диапазоны выживаемости). b: логранговый критерий использовали, чтобы определять значения p для выживаемости между каждой из групп лечения по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. ILS, увеличение продолжительности жизни; по сравнению с группой 1.

Хотя приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными с целью иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения рака предстательной железы, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту дневной дозы от 30 до 400 мг/день нирапариба, вводимого один раз в день, и дневной дозы от 500 до 1500 мг/день абиратерона ацетата, вводимого один раз в день.

2. Способ по п. 1, в котором пациент является положительным по меньшей мере по одному биомаркеру, выбранному из BRCA-1, BRCA-2, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1, HDAC2 и ATM.

3. Способ по п. 1, в котором способ дополнительно включает введение пациенту терапевтически эффективного количества преднизона.

4. Способ по п. 1, в котором рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный или кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

5. Способ по п. 2, в котором рак предстательной железы представляет собой гормоночувствительный или кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

6. Способ по п. 1, в котором пациенту вводят нирапариб и абиратерона ацетат в одной и той же дозированной форме.

7. Способ по п. 2, в котором пациенту вводят нирапариб и абиратерона ацетат в одной и той же дозированной форме.

8. Способ по п. 6, в котором дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу.

9. Способ по п. 7, в котором дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу.

10. Способ по п. 1, включающий введение пациенту 1000 мг/день абиратерона ацетата.

11. Способ по п. 2, включающий введение пациенту 1000 мг/день абиратерона ацетата.

12. Способ по п. 1, включающий введение пациенту 200 мг/день нирапариба.

13. Способ по п. 2, включающий введение пациенту 200 мг/ день нирапариба.
14. Способ по п. 1, включающий введение пациенту 100 мг/ день нирапариба.
15. Способ по п. 2, включающий введение пациенту 100 мг/ день нирапариба.
16. Способ по п. 3, включающий введение пациенту от 1 до 25 мг/день преднизона или преднизолона.
17. Способ по п. 16, включающий введение пациенту 10 мг/день преднизона.
18. Способ по п. 3, включающий введение пациенту 5 мг/день преднизона.
19. Способ по п. 1, включающий пероральное введение пациенту нирапариба и абиратерона ацетата.
20. Способ по п. 1, в котором пациент проходил химиотерапию на основе таксана до введения первой дозы нирапариба и абиратерона ацетата.
21. Способ по п. 1, в котором пациент проходил, по меньшей мере, терапию первой линии против андрогеновых рецепторов до введения первой дозы нирапариба и абиратерона ацетата.
22. Способ по п. 1, в котором нирапариб вводят в отдельной дозированной форме от абиратерона ацетата.
23. Способ по п. 3, в котором нирапариб вводят в отдельной дозированной форме от абиратерона ацетата.
24. Фармацевтическая композиция, содержащая нирапариб и абиратерона ацетат в одной пероральной дозированной форме, где композиция выполнена с возможностью приема один раз в день.
25. Композиция по п. 24, где композиция содержит от 50 до 300 мг нирапариба и от 100 до 1500 мг абиратерона ацетата.
26. Композиция по п. 24, где композиция содержит 50 мг нирапариба и 500 мг абиратерона ацетата.
27. Композиция по п. 24, где композиция представляет собой таблетку или капсулу.

28. Композиция по п. 24, где композиция содержит от 100 до 350 мг нирапариба и от 100 до 1500 мг абиратерона ацетата.

29. Композиция по п. 24, где композиция содержит от 100 до 350 мг нирапариба и 500 мг абиратерона ацетата.

30. Композиция по п. 24, где композиция содержит 100 мг нирапариба и от 100 до 1500 мг абиратерона ацетата.

31. Композиция по п. 24, где композиция содержит 100 мг нирапариба и 500 мг абиратерона ацетата.

32. Композиция по п. 24, где композиция дополнительно содержит преднизон.

33. Композиция по п. 24, где композиция содержит 50 мг нирапариба и 500 мг абиратерона ацетата.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая нирапариб и абиратерона ацетат в общем количестве, которое находится в нескольких пероральных дозированных формах и которое является терапевтически эффективным для лечения рака предстательной железы у пациента-человека, при этом композиция выполнена с возможностью дозирования один раз в день.

35. Композиция по п. 34, где композиция содержит от 50 до 300 мг нирапариба и от 100 до 1500 мг абиратерона ацетата.

36. Композиция по п. 34, где композиция содержит от 50 до 300 мг нирапариба и 500 мг абиратерона ацетата.

37. Композиция по п. 34, где композиция содержит 100 мг нирапариба и 500 мг абиратерона ацетата.

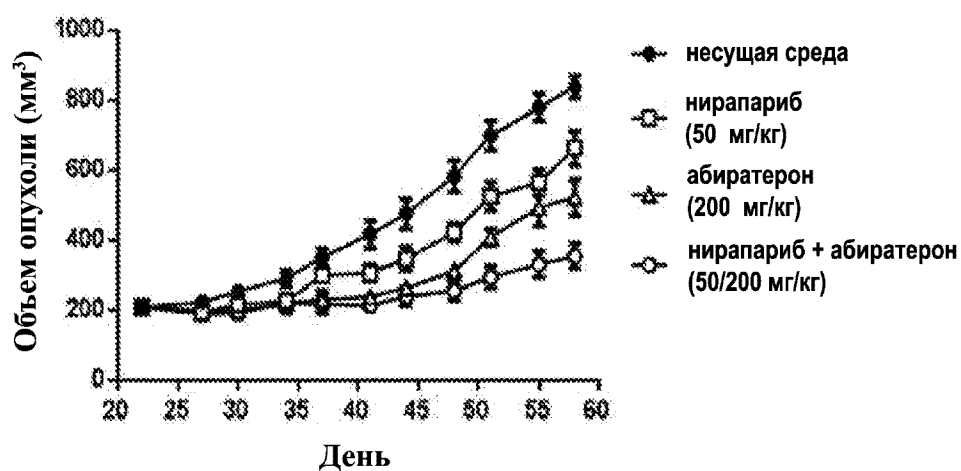
38. Композиция по п. 34, где композиция содержит 50 мг нирапариба и 500 мг абиратерона ацетата.

39. Композиция по п. 34, где композиция дополнительно содержит преднизон.

40. Способ лечения рака предстательной железы, включающий пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, суточной дозы 200 мг/день нирапариба,

вводимого один раз в день, и суточной дозы 1000 мг/день абиратерона ацетата, вводимого один раз в день, при этом пациент является положительным по меньшей мере по одному биомаркеру, выбранному из BRCA-1 и BRCA-2.

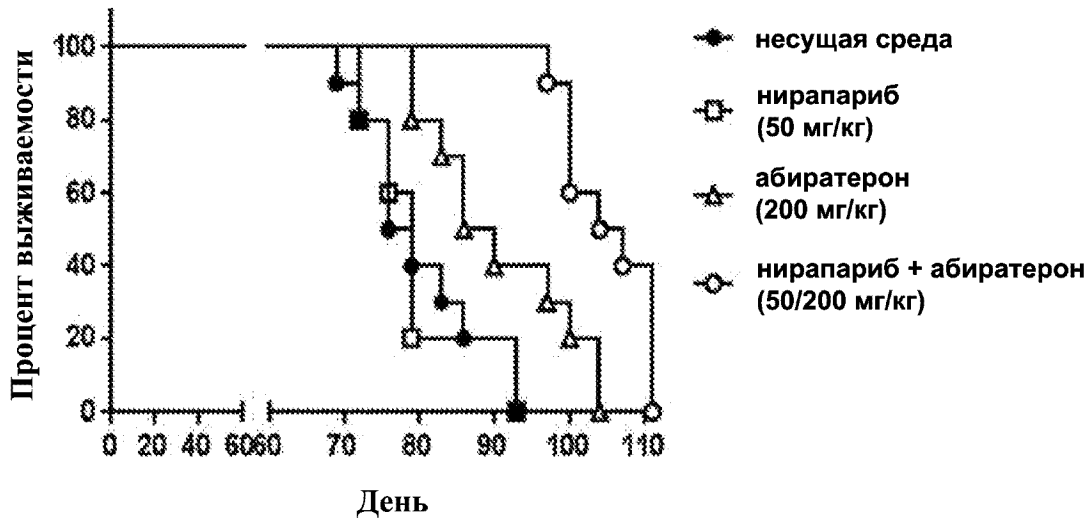
**Фиг. 1:** Влияние нирапариба и/или абиратерона на объем опухоли у кастрированных самцов мышей с опухолями VCaP



На графике приведены средние значения  $\pm$  станд. ош. среднего.  $N = 10$ /группа. Опухоли имплантировали на день 0, кастрацию осуществляли на день 22, когда опухоли составляли приблизительно  $200 \text{ мм}^3$ , а дозирование проводилось в дни 23–57 один раз в день. Следует отметить, что доза нирапариба составляла  $31,4 \text{ мг/кг}$  в течение первых 5 дней дозирования, затем —  $50 \text{ мг/кг}$  на остальной период дозирования. Доза абиратерона составляла  $200 \text{ мг/кг}$  в течение всего периода дозирования.



**Фиг. 2:** Влияние нирапариба и/или абиратерона на выживаемость кастрированных самцов мышей с опухолями VCaP



N = 10/группа. Опухоли имплантировали на день 0, кастрацию осуществляли на день 22, а дозирование проводилось в дни 23–57 один раз в день. Следует отметить, что доза нирапариба составляла 31,4 мг/кг в течение первых 5 дней дозирования, затем — 50 мг/кг на остальной период дозирования. Доза абиратерона составляла 200 мг/кг в течение всего периода дозирования.

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD3446WOPCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2018/026661	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 9 April 2018 (09-04-2018)	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 13 April 2017 (13-04-2017)
Applicant  JANSSEN PHARMACEUTICA NV		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed  
 a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
 as suggested by the applicant  
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b.  none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2018/026661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K31/454 A61K31/573 A61K31/58 A61P35/00  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Janssen research & Development, LLC: "A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE)", ClinicalTrials.gov, 5 October 2016 (2016-10-05), XP002782025, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T02924766 [retrieved on 2018-06-14] page 2 ----- -/--	1-36

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search <b>14 June 2018</b>	Date of mailing of the international search report <b>13/07/2018</b>
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>Pacreu Largo, Marta</b>
--	--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2018/026661

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	R. J. AUCHUS ET AL: "Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", THE ONCOLOGIST, vol. 19, no. 12, 31 October 2014 (2014-10-31), pages 1231-1240, XP055483431, US ISSN: 1083-7159, DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0167 page 1236 -----	1-36
Y	RYAN CHARLES J ET AL: "Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study.", THE LANCET. ONCOLOGY, vol. 16, no. 2, February 2015 (2015-02), pages 152-160, XP002782026, ISSN: 1474-5488 abstract -----	1-36
Y	US 2014/336157 A1 (AUERBACH ALAN H [US] ET AL) 13 November 2014 (2014-11-13) claims -----	1-36
Y	GRAS JORDI: "Niraparib hydrochloride. Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) inhibitor, Oncolytic", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 38, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 679-685, XP009195509, PROUS SCIENCE, ES ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/DOF.2013.38.10.2059820 page 683 -----	1-36

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/026661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2014336157	A1	13-11-2014	US 2008051380 A1	28-02-2008
			US 2011144016 A1	16-06-2011
			US 2014336157 A1	13-11-2014
			US 2015005268 A1	01-01-2015
			US 2015290221 A1	15-10-2015
			US 2016151394 A1	02-06-2016
			US 2017136042 A1	18-05-2017
			US 2018000840 A1	04-01-2018
-----				