

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046538**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.25**

(21) Номер заявки  
**202193257**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.05.26**

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2017.01)  
**A61K 38/09** (2006.01)

---

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЙПРОЛИДА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У СУБЪЕКТА С ГОРМОН-РЕЦЕПТОР-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

---

(31) **62/853,153**

(32) **2019.05.27**

(33) **US**

(43) **2022.03.10**

(86) **PCT/IB2020/054984**

(87) **WO 2020/240417 2020.12.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ТОЛМАР ИНТЕРНЭШНЛ  
ЛИМИТЕД (IE)**

(72) Изобретатель:  
**Миддлтон Джон, Нангия Авинаш,  
Маклейн Джон Артур, Мортон  
Терри Л. (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) HB RAVIVARAPU ET AL.: "Sustained Activity and Release of Leuprolide Acetate from an In Situ Forming Polymeric Implant", AAPS PHARMSCITECH, vol. 01, no. 01, 1 January 2000 (2000-01-01), page e1, XP055143271, DOI: 10.1208/pt010101, the whole document

HARISH B. RAVIVARAPU ET AL.: "Sustained suppression of pituitary-gonadal axis with an injectable, in situ forming implant of leuprolide acetate", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 89, no. 6, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 732-741, XP055143312, US, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/(SICI)1520-6017(200006)89:6<732::AID-JPS4>3.0.CO;2-D, the whole document  
US-A1-2016331802

---

(57) Изобретение относится к применению лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли для подавления функции яичников у субъекта с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы, где композиция содержит: а) органический растворитель; б) лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, где количество эквивалента свободного основания лейпролида составляет от 26 до 30 мг; и с) биоразлагаемый полимер, содержащий сегменты сополимера лактида с гликолидом (PLG), где молярное соотношение мономеров лактида и гликолида находится в диапазоне от 70:30 до 80:20, причем биоразлагаемый полимер не имеет титруемых групп карбоновых кислот и по меньшей мере одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы, при этом композиция способна к высвобождению количества лейпролида в течение 3 месяцев. Изобретение обеспечивает подавление функции яичников у пациентов с HR-положительным раком молочной железы в течение длительного периода времени.

---

**046538**  
**B1**

**046538**  
**B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится, в общем, к области онкологии. В настоящем документе описаны лейпролидные композиции, которые применяются, в частности, для подавления функции яичников и в способах лечения гормон-рецептор-положительного рака молочной железы.

### Уровень техники

Рак молочной железы является наиболее распространенной формой злокачественной опухоли и основной причиной смерти от злокачественной опухоли у женщин во всем мире. Примерно в 80% всех случаев рака молочной железы, опухоль, для своего прогрессирования и роста, экспрессирует рецепторы эстрогена (ER) и зависит от них. Модуляция активности и/или синтеза гормонов, в частности эстрогенов, является основой подходов терапии у женщин с гормон-рецептор-положительным (HR-положительным) раком молочной железы. Подавление функции яичников является важным элементом терапии у пациентов в пременопаузе или менопаузе со средним или высоким риском HR-положительного/отрицательного по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) заболевания, получающих эндокринную терапию (включая ингибиторы ароматазы [AI]) для дальнейшего снижения уровней эстрогена.

В клинической практике, в соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и Национальной комплексной онкологической сети®, агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) используются в Соединенных Штатах (США) для подавления функции яичников у пациентов в пре/перименопаузе с раком молочной железы с риском рецидива от умеренной до более высокой степени. При лечении пациентов с HR-положительным раком молочной железы, в качестве монотерапии не назначают агонисты GnRH. Современные способы лечения включают использование адъювантных эндокринных средств терапии, таких как селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), селективные деструкторы рецепторов эстрогена (SERD) и другие препараты, которые снижают высвобождение эндогенного неовариального эстрогена, (например, ингибиторы ароматазы [AI]).

Существует потребность в лекарственном средстве, которое эффективно и устойчиво обеспечивает подавление функции яичников у пациентов с HR-положительным раком молочной железы в течение длительного периода времени и которое можно использовать одновременно с указанными адъювантными эндокринными средствами терапии и другими видами терапии рака молочной железы.

### Сущность изобретения

Изобретение относится к способам подавления функции яичников и способам лечения гормон-рецептор-положительного (HR-положительного) рака молочной железы у пациента с раком молочной железы путем введения биоразлагаемой полимерной композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль или аналог.

Таким образом, в одном из аспектов, настоящее изобретение обеспечивает способы подавления функции яичников у субъектов с HR-положительным раком молочной железы путем введения терапевтически эффективного количества текучей композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей органический растворитель, лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль или их аналог, и биоразлагаемый полимер для пациента с HR-положительным раком молочной железы, нуждающегося в таком лечении. При инъекции текучей композиции с пролонгированным высвобождением субъекту и контакте с физиологической жидкостью, органический растворитель в текучей композиции с пролонгированным высвобождением диссипирует и образуется *in situ* твердое или полутвердое депо.

В этих способах биоразлагаемый полимер может представлять собой сополимер лактида и гликолида (PLG) с молярным соотношением мономеров лактида к гликолида в диапазоне от примерно 70:30 до примерно 80:20 включительно или, в одном из аспектов, до примерно 85:15 включительно, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновых кислот и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. В этих способах, биоразлагаемый полимер может предпочтительно представлять собой сополимер лактида с гликолидом с молярным соотношением мономеров лактида и гликолида, составляющего 75:25, причем полимер по существу не имеет титруемые группы карбоновой кислоты и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. В этих способах биоразлагаемый полимер может иметь средневесовую молекулярную массу от примерно 15 кДа до примерно 45 кДа, или от примерно 15 кДа до примерно 26 кДа, или от примерно 17 кДа до примерно 21 кДа. В этих способах биоразлагаемый полимер может присутствовать в количестве от примерно 35 до примерно 60 мас.% текучей композиции с пролонгированным высвобождением.

В этих методах органический растворитель может быть выбран из N-метил-2-пирролидона (NMP), ацетона, цирена, бутиролактона, ε-капролактона, капролактама, N-циклогексил-2-пирролидона, монометилового эфира диэтиленгликоля, диметилацетамида, N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этиллактата, N-этил-2-пирролидона, глицеринформала, гликофуrolа, N-гидроксиэтил-2-пирролидона, изопропилиденглицерина, молочной кислоты, метоксиполиэтиленгликоля, метоксипропиленгликоля, метилацетата, метилэтилкетона, метиллактата, бензилбензоата (BnBzO), поли-

сорбата 80, полисорбата 60, полисорбата 40, полисорбата 20, полиоксила 35, полиэтиленгликоля (ПЭГ), гидрогенизированного касторового масла, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла, сорбитан монолаурата, сорбитан моностеарата, сорбитан моноолеата, бензилового спирта, *n*-пропанола, изопропанола, трет-бутанола, пропиленкарбоната, пропиленгликоля, 2-пирролидона,  $\alpha$ -токоферола, триацетина, трибутилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, триэтилцитрата, их сложных эфиров и их сочетаний. В этих методах органический растворитель предпочтительно представляет собой *N*-метил-2-пирролидон.

В этих способах фармацевтически приемлемая соль или аналог лейпролида могут быть выбраны из группы, состоящей из ацетата лейпролида, моноацетата лейпролида, олеата лейпролида, пальмитата лейпролида, мезилата лейпролида, лейпролид трифторуксусной кислоты (ТФУ), трифторацетата лейпролида, лейпролида (5-9), (D-His2)-лейпролид трифторуксусной кислоты (ТФУ), лейпролид соляной кислоты (HCL), лейпролид-D5 ацетата, лейпролида (L-Leu) и их сочетаний. В этих способах, фармацевтически приемлемая соль лейпролида предпочтительно представляет собой ацетат лейпролида. В этих способах, композиция может содержать от около 26 мг до около 30 мг эквивалента свободного основания лейпролида, например, текучая композиция с пролонгированным высвобождением может содержать от около 28 мг до около 32 мг ацетата лейпролида. В этих способах, композиция может предпочтительно содержать около 28 мг эквивалента свободного основания лейпролида, например, текучая композиция с пролонгированным высвобождением может содержать около 30 мг ацетата лейпролида.

В этих методах, HR-положительный рак молочной железы может представлять собой положительный по рецепторам к эстрогену (ER) и/или рецепторам к прогестерону (PgR) рак молочной железы. В этих методах рак молочной железы может представлять собой HR-положительный/отрицательный по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) рак молочной железы.

В этих способах, субъектом может быть женщина в пременопаузе или менопаузе. В этих способах, возраст субъекта может составлять больше 18 лет. В этих способах, возраст субъекта может составлять больше 18 лет и меньше 40 лет, или больше 18 лет и меньше 45 лет, или больше 18 лет и меньше 55 лет.

В этих способах текучую композицию с пролонгированным высвобождением можно вводить одновременно с одним или несколькими терапевтическими средствами для лечения HR-положительного рака молочной железы, включая, но этим не ограничиваясь, эндокринную терапию. В этих способах, текучая композиция с пролонгированным высвобождением может вводиться одновременно с антигормональным средством и/или ингибитором ароматазы. В этих способах текучую композицию с пролонгированным высвобождением можно вводить одновременно с одним или несколькими следующими средствами: тамоксифен, летрозол, анастрозол и экземестан. Альтернативно или дополнительно текучую композицию с пролонгированным высвобождением можно вводить одновременно с применением химиотерапии и/или лучевой терапии.

В этих способах текучая композиция с пролонгированным высвобождением может вводиться субъекту подкожно. В этих способах, текучая композиция с пролонгированным высвобождением может вводиться субъекту примерно один раз в 90 суток (т.е. примерно один раз в 3 месяца). В этих способах, текучая композиция с пролонгированным высвобождением может вводиться субъекту, по меньшей мере два раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 12 раз, по меньшей мере 16 раз, по меньшей мере 20 раз или более 20 раз.

В этих способах введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением может обеспечить у субъекта высвобождение *in vivo* около 10 мг ацетата лейпролида в месяц из твердой или полутвердой депо-композиции *in situ*. В этих способах, введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением может обеспечить приближенно линейное высвобождение лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли или аналога (например, ацетата лейпролида) в течение примерно 90 суток (т.е. примерно 3 месяцев) после "взрывного" повышения концентрации в плазме после введения дозы композиции субъекту.

В этих способах, введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением может обеспечить площадь под фармакокинетической кривой (AUC) ацетата лейпролида у субъекта от примерно 10 сутки $\times$ нг/мл до примерно 225 сутки $\times$ нг/мл. В этих способах, введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением может обеспечить среднюю площадь под фармакокинетической кривой (AUC) ацетата лейпролида в течение примерно 80 суток у субъекта от примерно 75 сутки $\times$ нг/мл до примерно 100 сутки $\times$ нг/мл. В этих способах, введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением обеспечивает первичное "взрывное" высвобождение лейпролидацетата из композиции у субъекта, при этом введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением может обеспечить площадь под фармакокинетической кривой (AUC) ацетата лейпролида (AUC) у субъекта от примерно 90 сутки $\times$ нг/мл до примерно 370 сутки $\times$ нг/мл, или среднюю площадь под фармакокинетической кривой (AUC) ацетата лейпролида в течение примерно 80 суток у субъекта от примерно 205 сутки $\times$ нг/мл до около 210 сутки $\times$ нг/мл.

В этих способах введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением, отдельно или одновременно с одним или несколькими терапевтическими средствами для лечения HR-

положительного рака молочной железы, включая, им не ограничиваясь, эндокринное терапевтическое средство, такое как антигормональное средство и ингибитор ароматазы, может снизить выработку эстрадиола (E2) у субъекта до постменопаузальных уровней (<20 пг/мл). В этих способах введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением, отдельно или одновременно с одним или несколькими антигормональными средствами и/или ингибиторами ароматазы, может снизить уровень эстрадиола у субъекта примерно до значения, составляющего 20 пг/мл или меньше, или примерно 10 пг/мл или меньше. В этих способах введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением, одновременно с ингибитором ароматазы, может снизить уровень эстрадиола у субъекта примерно до значения, составляющего 2,7 пг/мл или меньше. В этих способах введение текучей композиции с пролонгированным высвобождением, отдельно или одновременно с одним или несколькими антигормональными средствами и/или ингибиторами ароматазы, может снизить уровень фолликулостимулирующего гормона (FSH) у субъекта примерно до значения, составляющего 40 МЕ/л или меньше.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает продукт производства, который включает первый контейнер, содержащий лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль или и аналог, и второй контейнер, содержащий биоразлагаемый полимер и органический растворитель. Эти продукты производства могут включать инструкции по их применению, а также могут включать инструкции по объединению содержимого первого и второго контейнеров с образованием текучей композиции с пролонгированным высвобождением для введения субъекту. В указанных продуктах производства первый контейнер может содержать от около 26 мг до около 30 мг эквивалента свободного основания лейпролида, например, первый контейнер может содержать от около 28 мг до около 32 мг ацетата лейпролида. В указанных продуктах производства первый контейнер может предпочтительно содержать около 28 мг эквивалента свободного основания лейпролида, например, около 30 мг ацетата лейпролида. В указанных продуктах производства, второй контейнер может содержать меньше 1,0 мл композиции биоразлагаемого полимера/органического растворителя, более предпочтительно, второй контейнер может содержать от около 0,30 мл до около 0,50 мл композиции биоразлагаемого полимера/органического растворителя, или предпочтительно примерно 0,375 мл композиции биоразлагаемого полимера/органического растворителя.

В указанных продуктах производства, биоразлагаемый полимер может представлять собой сополимер лактида и гликолида с молярным соотношением мономеров лактида и гликолида в диапазоне от примерно 70:30 до примерно 80:20 включительно или, в одном из аспектов, до примерно 85:15 включительно, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновых кислот, и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. В указанных продуктах производства, биоразлагаемый полимер предпочтительно может представлять собой сополимер лактида и гликолида с молярным соотношением мономеров лактида и гликолида, составляющим 75:25, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновой кислоты и причем, по крайней мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. В указанных продуктах производства, биоразлагаемый полимер может иметь средневесовую молекулярную массу, составляющую от примерно 15 кДа до примерно 45 кДа, или от примерно 15 кДа до примерно 26 кДа, или от примерно 17 кДа до примерно 21 кДа. В указанных продуктах производства, содержание биоразлагаемого полимера может составлять примерно от 35 до примерно 60 мас.% текучей композиции с пролонгированным высвобождением.

В указанных продуктах производства, органический растворитель может быть выбран из N-метил-2-пирролидона (NMP), ацетона, цирена, бутиролактона, ε-капролактона, капролактама, N-циклогексил-2-пирролидона, монометилового эфира диэтиленгликоля, диметилацетамида, N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этиллактата, N-этил-2-пирролидона, глицеринформаля, гликофура, N-гидроксиэтил-2-пирролидона, изопропилиденглицерина, молочной кислоты, метоксиполиэтиленгликоля, метоксипропиленгликоля, метилацетата, метилэтилкетона, метиллактата, бензилбензоата (BnBzO), полисорбата 80, полисорбата 60, полисорбата 40, полиоксилата 20, полиоксилата 20, полиэтиленгликоля (PEG), гидрогенизированного касторового масла, полиоксил 40 гидрированного касторового масла, монолаурата сорбитана, моностеарата сорбитана, моноолеата сорбитана, бензилового спирта, n-пропанола, изопропанола, трет-бутанола, пропиленкарбоната, пропиленгликоля, 2-пирролидона, α-токоферола, триацетина, трибутилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, триэтилцитрата, их сложных эфиров и их сочетаний. В указанных продуктах производства, органический растворитель предпочтительно представляет собой N-метил-2-пирролидон.

В указанных продуктах производства, первый и второй контейнеры могут представлять собой первую и вторую камеры двухкамерного шприца, и содержимое первой и второй камер может быть смешано путем добавления содержимого второй камеры в первую камеру или наоборот, и перемешивания содержимого с образованием текучей композиции с пролонгированным высвобождением. В указанных продуктах производства, первый и второй контейнеры могут представлять собой первый и второй шприцы, и содержимое первого и второго шприцев может быть смешано, соединяя шприцы вместе и возвратно-поступательно перемещая содержимое между двумя шприцами до тех пор, пока содержимое не будет

эффективно перемешано с образованием текучей композиции с пролонгированным высвобождением. В указанных продуктах производства, инъекруемый объем текучей композиции с пролонгированным высвобождением может составлять меньше, чем примерно 1,0 мл, предпочтительно меньше, чем примерно 0,5 мл или более предпочтительно примерно 0,375 мл.

Указанные продукты производства могут также содержать иглу, приспособленную для прикрепления к шприцу, содержащему текучую композицию с пролонгированным высвобождением для подкожного введения композиции субъекту. Указанные продукты производства могут также содержать листок-вкладыш, который предоставляет данные об эффективности и/или безопасности применения текучей композиции с пролонгированным высвобождением при подавлении функции яичников у субъектов с HR-положительным раком молочной железы.

Предпочтительные варианты настоящего изобретения включают композицию с пролонгированным высвобождением для подавления функции яичников у субъекта с HR-положительным раком молочной железы, включающую около 0,375 мл композиции, содержащей N-метил-2-пирролидон, 30 мг лейпролидацетата и биоразлагаемый полимер, содержащий сегменты сополимера лактида с гликолидом (PLG) 75:25, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновой кислоты и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. В этих композициях с пролонгированным высвобождением биоразлагаемый термопластичный полимер может иметь химическую формулу



где Ra представляет собой алкановый бирадикал, содержащий от примерно 4 до примерно 8 атомов углерода, и представляет собой остаток алкандиола, при этом P представляет собой полимерный сегмент повторяющихся звеньев лактида, гликолида или (лактид-ко-гликолид).

Раздел "Сущность изобретения" не подразумевает и не должен толковаться в качестве репрезентативного в отношении полного объема и сущности настоящего изобретения. Кроме того, ссылки, сделанные в настоящем документе на "настоящее изобретение" или его аспекты, должны пониматься как обозначение определенных вариантов осуществления настоящего изобретения и не должны обязательно восприниматься в качестве ограничения конкретным описанием всех вариантов осуществления. Настоящее изобретение представлено при различных степенях детализации в разделе "Сущность изобретения", а также на прилагаемых чертежах и в разделе "Подробное описание", при этом какое-либо ограничение в отношении объема настоящего изобретения не подразумевается вследствие включения или невключения элементов, компонентов и тому подобного в разделе "Сущность изобретения". Дополнительные аспекты настоящего изобретения станут более очевидными из раздела "Подробное описание", в частности при рассмотрении совместно с чертежами.

#### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны линейные профили концентрации лейпролида в сыворотке от времени, смоделированные для введения 30 мг ацетата лейпролида каждые 3 месяца для 2 доз.

На фиг. 2 показаны логарифмически-линейные профили концентрации лейпролида в сыворотке от времени, смоделированные для введения 30 мг ацетата лейпролида инъекцией каждые 3 месяца для 2 доз.

На фиг. 3 показана максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>), смоделированная для введения двух количеств ацетата лейпролида в биоразлагаемых полимерах, которые высвобождают лейпролид в течение 3 или 4 месяцев.

На фиг. 4 схематично показано клиническое исследование на людях эффективности инъекруемой депо-композиции с пролонгированным высвобождением 30 мг суспензии ацетата лейпролида, предназначенной для высвобождения ацетата лейпролида со скоростью 10 мг/месяц в течение 3 месяцев ("TOL2506"). Стрелки обозначают введение дозы TOL2506. (Сокращения: mo=месяц; QD=ежедневно; SC=подкожно; PO=вводится перорально.)

#### Подробное описание

Глоссарий некоторых использованных в настоящем документе сокращений: площадь под фармакокинетической кривой (AUC) (AUC), доверительный интервал (CI), максимальная концентрация (C<sub>max</sub>), полный ответ (CR), дозимитирующая токсичность (DLT), гель-проникающая хроматография (GPC), митомицин, цисплатин и 5-фторурацил (MCF), рецептор эстрогена (ER), рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), рецептор гормона (HR), циклофосфамид, метотрексат, эстрадиол (E2), эстрон (E1), сульфат эстрогена (E1S), фолликулостимулирующий гормон (FSH) и лютеинизирующий гормон (LH), гормон, стимулирующий высвобождение лютеинизирующего гормона (LHRH), метастатический рак молочной железы (MBC), незначительный (NS), общая выживаемость (OS), прогрессирующее заболевание (PD), выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), фармакокинетика (PK), частичный ответ (PR), рецептор прогестерона (PgR), серьезная нежелательная реакция (SAE) и время достижения максимальной концентрации в плазме (t<sub>max</sub>).

Определения.

Термин "алкил" относится к разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 24 атомов углерода, такой как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил,

изобутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, децил, тетрадецил, гексадецил, эйкозил, тетракозил и тому подобное. "Низшая алкильная" группа представляет собой насыщенный разветвленный или неразветвленный углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода. Алкильные группы могут быть "замещенными алкилами", в которых один или несколько атомов водорода замещены заместителем, таким как галоген, циклоалкил, алкокси, amino, гидроксил, арил, алкенил или карбоксил. Например, низший алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил может представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, пентил, 3-пентил или гексил; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил может представлять собой циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 2-циклопропилэтил, 2-циклобутилэтил, 2-циклопентилэтил или 2-цилогексилэтил; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси может представлять собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентокси, 3-пентокси или гексилокси; (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил может представлять собой винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил или 5-гексенил; (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил может представлять собой этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил или 5-гексинил; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоил может представлять собой ацетил, пропаноил или бутаноил; галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил может представлять собой иодметил, бромметил, хлорметил, фторметил, трифторметил, 2-хлорэтил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил или пентафторэтил; гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил может представлять собой гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 1-гидроксипентил, 5-гидроксипентил, 1-гидроксигексил или 6-гидроксигексил; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонил может представлять собой метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил или гексилоксикарбонил; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио может представлять собой метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, изобутилтио, пентилтио или гексилтио; (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси может представлять собой ацетокси, пропаноилокси, бутаноилокси, изобутаноилокси, пентаноилокси или гексаноилокси.

Термины "молекулярная масса" и "средняя молекулярная масса", если не указано иное, означают средневесовую молекулярную массу, измеренную с помощью обычного прибора для гель-проникающей хроматографии (GPC) (например, жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity Quaternary LC с рефрактометрическим детектором Agilent G1362A) с использованием стандартов полистирола и тетрагидрофурана (ТГФ) в качестве растворителя.

Используемый в настоящем документе термин "химиотерапия" относится к лечению, включающему введение химиотерапевтического средства, определенного в настоящем документе ниже.

Используемый в настоящем документе термин "эндокринная терапия" или "гормональная терапия" рака молочной железы относится к терапии(ям), которая блокирует прикрепление эстрогена и/или прогестерона к рецепторам в клетках рака молочной железы. Типичные средства эндокринной терапии включают селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), селективные деструкторы рецепторов эстрогена (SERD), ингибиторы ароматазы (AI) и могут включать средства или методы лечения, которые оказывают влияние на подавление функции яичников.

"Выживаемость" относится к пациенту, оставшемуся в живых, и включает общую выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования заболевания.

"Общая выживаемость" или "OS" относится к пациенту, остающемуся живым в течение определенного периода времени, например 1 год, 5 лет и т.д., с момента постановки диагноза или лечения. Для целей клинических испытаний лечения рака молочной железы общая выживаемость (OS) определяется как время от даты рандомизации популяции пациентов до даты смерти по любой причине.

"Выживаемость без признаков прогрессирования заболевания" или "PFS" относится к пациенту, оставшемуся в живых, без признаков прогрессирования или ухудшения состояния рака молочной железы. Для целей клинических исследований лечения рака молочной железы, выживаемость без признаков прогрессирования (PFS) определяется как время от рандомизации исследуемой популяции до первого задокументированного прогрессирующего заболевания, не поддающегося лечению токсического явления или смерти по любой причине в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование заболевания может быть подтверждено любыми клинически приемлемыми методами, например, рентгенографическим методом определения прогрессирования заболевания.

Под "продлением выживаемости" подразумевается увеличение общей выживаемости или выживаемости без признаков прогрессирования заболевания у пациента с раком молочной железы, например у пациента, получавшего лечение в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с пациентом, не получавшим лечение, и/или по сравнению с пациентом, получавшим лечение с применением одного или нескольких одобренных противоопухолевых препаратов, но не получающие лечения в соответствии с настоящим изобретением.

"Объективный ответ" относится к поддающемуся измерению ответу, включая полный ответ (CR) или частичный ответ (PR).

Под "полным ответом" или "CR" подразумевается исчезновение всех признаков злокачественной опухоли в ответ на лечение. Это не всегда означает, что злокачественная опухоль была излечена.

"Частичный ответ" или "PR" относится к уменьшению размера одной или нескольких опухолей или поражений, или уменьшению распространения злокачественной опухоли в организме в ответ на лечение.

Термины "злокачественная опухоль/рак" и "злокачественный" относятся или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток.

"Распространенный" рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, который распространился за пределы молочной железы в результате местного прорастания или метастазирования. Соответственно, термин "распространенный" рак включает как местно-распространенное, так и метастатическое заболевание.

"Рефрактерный" рак представляет собой злокачественную опухоль, которая прогрессирует, даже если пациенту с раком молочной железы вводят противоопухолевое средство, такое как химиотерапевтическое средство. Примером рефрактерного рака является рак, который невосприимчив к препаратам платины.

"Рецидивирующий" рак представляет собой злокачественную опухоль, которая повторно прорастает либо на начальном участке, либо на удаленном участке после ответа на начальную терапию, такую как хирургическое вмешательство.

"Местно рецидивирующий" рак представляет собой злокачественную опухоль, которая возвращается после лечения в том же месте, что и ранее пролеченная злокачественная опухоль.

"Неоперабельная" или "нерезектабельная" злокачественная опухоль не может быть удалена (резектирована) хирургическим путем.

"Рак молочной железы на ранней стадии" в настоящем документе относится к раку молочной железы, который не распространился за пределы молочной железы или подмышечных лимфатических узлов. Такую злокачественную опухоль обычно лечат неoadъювантной или адъювантной терапией.

"Неoadъювантная терапия" относится к системной терапии, проводимой перед оперативным вмешательством.

"Адъювантная терапия" относится к системной терапии, проводимой после оперативного вмешательства.

"Метастатический" рак относится к злокачественной опухоли, которая распространилась из одной части тела (например, молочной железы) в другую часть тела.

В настоящем документе "пациент" или "субъект" относится к пациенту-человеку. Пациент может быть пациентом женского или мужского пола. Пациент может представлять собой "пациента со злокачественной опухолью", то есть того, кто страдает или находится в группе риска возникновения одного или нескольких симптомов злокачественной опухоли, в частности рака молочной железы.

Термин "популяция пациентов" относится к группе больных со злокачественной опухолью. Такие популяции можно использовать для демонстрации статистически значимой эффективности и/или безопасности лекарственного средства, такого как лейпролид.

Термин "рецидивирующий" пациент относится к пациенту, у которого после ремиссии появляются признаки или симптомы злокачественной опухоли. Необязательно, у пациента возникает рецидив после адъювантной или неoadъювантной терапии.

Термин "перименопауза" или "менопаузальный переход" означает период до, во время или после менопаузы, в течение которого организм женщины совершает естественный переход к постоянному бесплодию (менопаузе). Перименопауза у женщины может начаться в разном возрасте и женщины могут замечать признаки прогрессирования менопаузы, такие как нарушение менструального цикла, в возрасте 40 лет или даже уже в возрасте 35 лет. Во время перименопаузы, уровень эстрогена может повышаться и снижаться неравномерно, менструальные циклы могут удлиняться или сокращаться, и могут начаться менструальные циклы, в которых яйцеклетка не выходит из яичников (овулировать).

Термин "женщина в постменопаузе" включает не только женщину пожилого возраста, пережившую менопаузу, но также женщину, перенесшую гистерэктомию или у которой, по какой-либо другой причине, нарушена выработка эстрогена, например, у женщины, которая подвергалась длительному лечению с применением кортикостероидов, которая страдает синдромом Кушинга или имеет дисгенезию гонад.

"Противоопухолевое средство" относится к лекарственному средству, применяемому для лечения злокачественной опухоли.

"Лечение" относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, а также к вспомогательным (дополнительным) схемам лечения, которые вводятся одновременно с терапевтическими лечебными мероприятиями, чтобы обеспечить дополнительный клинический эффект пациенту и/или максимизировать эффективность мер терапевтического воздействия. Те субъекты, которые нуждаются в лечении, включают тех, которые уже имеют злокачественную опухоль, а также тех, у которых злокачественную опухоль необходимо предотвратить. Следовательно, у пациента, подлежащего лечению, может быть диагностирована злокачественная опухоль, или у него может быть предположенность или он может иметь фактор риска образования злокачественной опухоли.

Термин "эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства или лекарственной композиции, эффективному для подавления функции яичников, лечения злокачественной опухоли.

ли и/или обеспечения другого клинического эффекта для пациента, такого как усиление или максимизация эффективности терапевтического лечения злокачественной опухоли у пациента. Эффективное количество препарата может снизить количество клеток злокачественной опухоли; уменьшить размер опухоли; подавлять (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) инфильтрацию клеток злокачественной опухоли в периферические органы; подавлять (т.е. до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; подавлять до некоторой степени рост опухоли; подавляют функцию яичников; снижать уровень эстрадиола; снижать уровни фолликулостимулирующего гормона (FSH); и/или облегчить до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных со злокачественной опухолью. В той степени, в которой лекарственное средство может предотвращать рост и/или уничтожать существующие клетки злокачественной опухоли, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим.

Используемый в настоящем документе термин "цитотоксическое средство" относится к веществу, которое ингибирует или предотвращает функцию клеток и/или вызывает разрушение клеток. Термин включает радиоактивные изотопы (например,  $At^{211}$ ,  $I^{131}$ ,  $I^{125}$ ,  $Y^{90}$ ,  $Re^{186}$ ,  $Re^{188}$ ,  $Sm^{153}$ ,  $Bi^{212}$ ,  $P^{32}$  и радиоактивные изотопы Lu), химиотерапевтические средства и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, включая их фрагменты и/или варианты.

"Химиотерапия" представляет собой применение химического соединения, применяется при лечении злокачественной опухоли. Примеры химиотерапевтических средств, применяемых в химиотерапии, включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и CYTOXAN (циклофосфамид); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентрифосфорамид и триметилломеламин; TLK 286 (TELCYTA); ацетогенины (в частности буллатацин и буллатацинон); дельта-9-тетрагидроканнабинол (дронабинол, MARINOL); бета-лапахон; лапахол; колхицины; бетулиновая кислота; камптотецин (включая синтетический аналог топотекан (HUCAMTIN), СРТ-11 (иринотекан, CAMPTOSAR), ацетилкамптотецин, скополектин и 9-аминокамптотецин); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические адозелезиновые, карзелезиновые и бизелезиновые аналоги); подофиллотоксин; подофиллиновая кислота; тенипозид; криптофицины (в частности криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксида гидрохлорид, мельфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урамустин; нитрозомочевинны, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; бисфосфонаты, такие как клодронат; антибиотики, такие как эндиновые антибиотики и антрациклины, такие как аннамицин, AD 32, алкарубицин, даунорубицин, дексразоксан, DX-52-1, эпирубицин, GPX-100, идарубицин, KRN5500, меногарил, динемидин, включая динемидин А, эсперамицин, хромофор неокарзиностатина и связанные хромопротеин эндин антибиотические хромофоры, аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомизины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицин, дактиномицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, доксорубицин-морфолибицин, 2-пирролинодоксорубицин, липосомальный доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эзорубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин и зорубицин; аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, птероптерин и триметрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин и флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепитиостан и тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан и трилостан; пополнитель фолиевой кислоты, такой как фолиевая кислота (лейковорин); ацеглатон; антифолатные антинеопластические средства, такие как ALIMTA, LY231514 пеметрексед, ингибиторы дигидрофолатредуктазы, такие как метотрексат, антиметаболиты, такие как 5-фторурацил (5-FU) и его пролекарства, такие как UFT, S-1 и капецитабин, а также ингибиторы тимидилатсинтазы и ингибиторы глицинамидрибонуклеотид-формилтрансферазы, такие как ралтитрексед (TOMUDEX, TDX); ингибиторы дигидропиримидиндегидрогеназы, такие как энилурацил; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотечены (в частности Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин (ELDISINE, FILDESIN); дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); таксаны; хлоранбуцил; гемцитабин (GEMZAR); 6-тиогуанин; меркаптопурин; платина; аналоги платины

или аналоги на основе платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин (VELBAN); этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин (ONCOVIN); алкалоид барвинка; винорелбин (NAVELBINE); новантрон; эдатрексат; дауномицин; аминокптерин; кселода; ибандронат; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (ДФМО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных веществ; а также сочетание двух или более из вышеперечисленных веществ, таких как CHOP, сокращение для комбинированной терапии циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном, и FOLFOX, сокращение для схемы лечения оксалиплатином (ELOXATIN) в сочетании с 5-FU и лейковорином.

Антигормональные средства, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли и/или подавляют функцию яичников, включают антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (NOLVADEX), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен FARESTON; ингибиторы ароматазы; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог 1,3-диоксолан нуклеозид цитозина); антисмысловые олигонуклеотиды, в частности те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в aberrантной пролиферации клеток, таких как PKC-альфа, Raf, H-Ras и рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R); вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например вакцина ALLOVECTIN, вакцина LEUVECTIN и вакцина VAXID; PROLEUKIN rIL-2; ингибитор топоизомеразы 1 LURTOTECAN; ABARELIX gmRH; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных веществ. В этих методах, антигормональным средством может быть тамоксифен.

"Таксан" представляет собой химиотерапевтическое средство, которое подавляет митоз и оказывает влияние на микротрубочки. Примеры таксанов включают паклитаксел (TAXOL); не содержащая крематоров, созданная с использованием альбумина композиция в виде наночастиц паклитаксела или напаклитаксела (ABRAXANE); и доцетаксел (TAXOTERE).

"Антациклин" представляет собой тип антибиотика, который получен из грибка *Streptococcus reusetius*, и примеры включают: даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин и т.д. "Химиотерапия на основе антрациклина" относится к режиму химиотерапии, который состоит из или включает один или несколько антрациклинов. Примеры включают 5-ФУ, эпирубицин и циклофосфамид (FEC); 5-ФУ, доксорубицин и циклофосфамид (FAC); доксорубицин и циклофосфамид (AC); эпирубицин и циклофосфамид (EC); и так далее.

Для целей настоящего описания, "химиотерапия на основе карбоплатина" относится к режиму химиотерапии, который состоит из или включает один или нескольких карбоплатинов. Примером является TCH (доцетаксел/TAXOL, карбоплатин и трастузумаб/HERCEPTIN).

"Ингибитор ароматазы" подавляет фермент ароматазу, который регулирует выработку эстрогена в надпочечниках. Примеры ингибиторов ароматазы включают: 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегестрола ацетат MEGASE, экземестан AROMASIN, форместан, фадрозол, ворозол RIVISOR, летрозол FEMARA и анастрозол ARIMIDEX. В этих способах, ингибитор ароматазы может представлять собой одно или несколько из следующего: летрозол, анастрозол и экземестан.

"Ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6", также называемый "ингибитор CDK4/6", ингибирует ферменты CDK4 и CDK6. Примеры ингибитора CDK4/6 включают: абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб.

"Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы", также называемый "ингибитор PI3K", ингибирует один или несколько ферментов фосфоинозитид-3-киназы, которые являются частью пути PI3K/AKT/mTOR. Примеры ингибиторов PI3K включают: альпелисиб, идеалалисиб и бупарлисиб.

"Мишень ингибитора рапамицина у млекопитающих", также называемая "ингибитором mTOR", ингибирует мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), которая представляет собой серин/треонин-специфическую протеинкиназу, принадлежащую к семейству киназ (PIKK), родственных фосфатидилинозитол-3 киназе (PI3K). Примеры ингибиторов mTOR включают: темсиролиму, сиролиму, эверолиму и ридафорлиму.

"Химиотерапия антиметаболитами" представляет собой применение средства, которое структурно сходно с метаболитом, но не может быть использовано организмом продуктивным образом. Многие виды химиотерапии антиметаболитами препятствуют продукции нуклеиновых кислот, РНК и ДНК. Примеры антиметаболитных химиотерапевтических средств включают гемцитабин (GEMZAR), 5-фторурацил (5-FU), капецитабин (XELODA.TM.), 6-меркаптопурин, метотрексат, 6-тиогуанин, пеметрексед, ралтитрексед, арабинозилцитозин, АРА-С, цитарабин (CYTOSAR-U), дакарбазин (DTIC-DOME), азцитозин, дезоксицитозин, пиридмиден, флударабин (FLUDARA), кладрабин, 2-дезоксид-D-глюкоза и так далее.

Под "резистентной к химиотерапии" злокачественной опухолью подразумевается, что рост злокачественной опухоли прогрессирует у пациента, получающего режим химиотерапии (т.е. опухоль у пациента "резистентна к химиотерапии"), или рост опухоли прогрессировал у пациента в течение 12 месяцев (например, в течение 6 месяцев) после завершения режима химиотерапии.

Термин "платина" в настоящем документе используется для обозначения химиотерапевтического средства на основе платины, включая, без ограничения, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин.

Термин "фторпиримидин" в настоящем документе используется для обозначения химиотерапии антиметаболитами, включая, без ограничения, капецитабин, флоксуридин и фторурацил (5-FU).

"Фиксированная" или "базовая" доза терапевтического средства в настоящем документе относится к дозе, которая вводится пациенту-человеку без учета массы (WT) или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, фиксированная или базовая доза предоставляется не в виде дозы в мг/кг или мг/м<sup>2</sup>, а в виде абсолютного количества терапевтического средства.

"Нагрузочная" доза в настоящем документе обычно включает начальную дозу терапевтического средства, вводимого пациенту, за которой следует одна или несколько поддерживающих доз. Обычно вводят одну нагрузочную дозу, но в настоящем документе предусмотрены множественные ударные дозы. Обычно количество вводимых нагрузочных доз превышает количество вводимых поддерживающих доз, и/или нагрузочные дозы вводятся чаще, чем поддерживающие дозы, так, чтобы достичь желаемой равновесной концентрации терапевтического средства раньше, чем это может быть достигнуто с помощью поддерживающей(их) дозы(доз).

"Поддерживающая" доза в настоящем документе относится к одной или нескольким дозам терапевтического средства, вводимым пациенту в течение периода лечения. Обычно поддерживающие дозы вводят через определенные интервалы лечения, например, приблизительно каждый месяц, приблизительно каждые 2 месяца, приблизительно каждые 3 месяца или приблизительно каждые 4 месяца, предпочтительно каждые 3 месяца.

"Инфузия" или "вливание" относится к введению раствора, содержащего лекарственное средство, в организм через вену для терапевтических целей. Обычно, это достигается с помощью пакета для внутривенного (IV) введения.

"Листок-вкладыш" представляет собой информационный листок, который по указанию Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) или другого регулирующего органа должен быть помещен в упаковку каждого рецептурного лекарственного средства. В листке обычно указывается товарный знак препарата, его родовое название и механизм действия; указывается его показания, противопоказания, предупреждения, меры предосторожности, побочные эффекты и лекарственные формы; и включает инструкции по рекомендуемой дозе, времени и способу введения.

Выражение "данные о безопасности" относится к данным, полученным в контролируемых клинических испытаниях, показывающих распространенность и серьезность нежелательных явлений, чтобы помочь пользователю в вопросах безопасности препарата, включая руководство по мониторингу и предотвращению побочных реакций на лекарственное средство.

"Данные эффективности" относятся к данным, полученным в контролируемом клиническом исследовании, показывающим, что лекарственное средство фактически соответствует первичным клиническим результатам, например, путем достижения определенного фармакокинетического ожидаемого результата у удивительного процента субъектов (например, подавление уровней эстрадиола) или в некоторых примерах, лечения болезни, например злокачественной опухоли.

Под "стабильной смесью", при упоминании смеси двух или более лекарственных средств, подразумевается, что каждое из лекарственных средств в смеси по существу сохраняет свою физическую и химическую стабильность в смеси, что определяется одним или несколькими аналитическими анализами. Примеры аналитических анализов для этой цели включают: анализ цвета, внешнего вида и прозрачности (CAC), анализ концентрации и мутности, анализ частиц, эксклюзионную хроматографию размеров (SEC), ионообменную хроматографию (IEC), капиллярно-зональный электрофорез (CZE), капиллярное изоэлектрическое фокусирование с детекцией непосредственно в капилляре (iCIEF) и определение содержания действующего вещества.

Термин "монотерапия" соответствует терапии, которая использует один тип лечения, например лучевую терапию или только хирургическое вмешательство, для лечения определенного заболевания или состояния, или в лекарственной терапии, относится к использованию одного лекарственного средства или метода для лечения заболевания или состояния.

Термин "комбинированная терапия" соответствует терапии, которая использует более одного типа лечения, например лучевую терапию или хирургическое вмешательство, для лечения определенного заболевания или состояния, или в лекарственной терапии, относится к использованию более одного лекарственного средства или метода для лечения определенного заболевания или состояния.

Лекарственное средство, которое вводят "одновременно" с другим видом лечения, или одним или несколькими другими лекарственными средствами, вводят в течение того же цикла лечения, что и другие методы лечения или лекарственные средства, так что пациент получает эффекты обоих лекарственных средств и/или терапий в течение цикла лечения. В способах по настоящему изобретению, цикл лечения пациента с раком молочной железы может составлять 3 месяца, и лекарственные средства и/или методы лечения, вводимые одновременно с лейпролидными композициями по настоящему изобретению, могут включать, без ограничения, один или несколько эндокринных средств терапии, такие как селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM; такие как тамоксифен, торемифен, ралоксифен, оспемифен и

базедоксифен), селективные биодеструкторы рецепторов эстрогена (SERD; такие как фулвестрант), ингибиторы ароматазы (AI; такие как анастрозол, летрозол, экземестан, ворозол, форместан и фадрозол); мишень ингибиторов рапамицина (mTOR) у млекопитающих; такие как темсиролимус, сиролимус, эверолимус и ридафоролимус); ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназ (PI-3 киназа или PI3K; такие как алпелисиб, иделалисиб и бупарлисиб); ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (ингибиторы CDK4/6; такие как абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб); химиотерапия; иммунотерапия, генная терапия, лучевая терапия; и хирургия.

Лейпролидные композиции.

Лейпролид представляет собой синтетический нонапептид, который является мощным агонистом рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRHR) (аналог агониста LHRH), одобренный в США и других странах для паллиативного лечения злокачественной опухоли простаты, эндометриоза, миомы матки, центрального преждевременного полового созревания и методы экстракорпорального оплодотворения. В качестве основного механизма, лейпролид подавляет секрецию гонадотропного лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, который впоследствии подавляет продукцию стероидных половых гормонов. При продолжительном применении, лейпролид вызывает десенсибилизацию и подавление гипофиза, влияя на ось гипофиз-гонады, что обеспечивает подавление циркулирующих уровней лютеинизирующих и половых гормонов. Использование лейпролидных продуктов в одном состоянии не означает, что тот же самый активный ингредиент, система доставки или доза будут эффективны в другом состоянии, а также что они не будут в какой-либо степени обеспечивать аналогичный эффект. Клиницисты считают лечение эффективным, если оно дает положительный эффект по определенным результатам, применимым к конкретной группе пациентов в конкретном состоянии.

Биоразлагаемые полимеры используются для многих медицинских целей, включая устройства для доставки лекарственных средств. Лекарственное средство обычно вводят в полимерную композицию и принимают желаемую форму вне организма. Затем этот твердый имплантат обычно вводят в организм пациента через разрез. Альтернативно, небольшие дискретные частицы (микросферы), состоящие из данных полимеров, можно вводить в организм с помощью шприца. Некоторые из этих полимеров можно вводить с помощью шприца в виде текучей полимерной композиции, которая образует твердый или полутвердый имплант *in situ*. Типичные полимерные композиции лейпролида для лечения рака простаты у пациента-мужчины, снижающие уровни тестостерона в сыворотке крови, подробно описаны в патенте США № 9254307, выданном 9 февраля 2016 г., который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Продукты с лейпролидными микросферами сложны в производстве, и для их введения необходима глубокая внутримышечная инъекция с использованием больших объемов жидкости для обеспечения надлежащего введения всех микросфер в организм пациента. Часто эти инъекции очень болезненны и приводят к повреждению тканей.

В настоящее время не существует лекарственной формы с пролонгированным высвобождением на основе лейпролида, одобренной для использования у человека с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы, которая требует только однократного введения в течение примерно трех месяцев и/или которая обеспечивает дозирование лейпролида до уровня примерно 10 мг/мл лейпролида в месяц. Трехмесячный период дозирования продукта по настоящему изобретению будет выгоден как для пациентов, так и для врачей, поскольку он обеспечит значительное снижение частоты инъекций (учитывая, что адъювантная эндокринная терапия рекомендуется в течение 5 лет) и повысит уверенность в том, что эстрадиол (E2) будут эффективно подавлены. Кроме того, ожидается, что сочетание по настоящему изобретению более высокой дозы активного лекарственного средства в системе доставки полимера через 3 месяца приведет к более высокому воздействию лекарственного средства, чем это было ранее доступно для пациентов с раком молочной железы, таким образом снижая вероятность высвобождения в E2 выше постменопаузальных уровней в течение периода дозирования. Наконец, подкожный способ доставки композиций с пролонгированным высвобождением на основе лейпролида по настоящему изобретению улучшит переносимость/комплаентность пациента и увеличит адаптивность участков инъекции по сравнению с существующим применением агонистов GnRH в композициях микросфер, которые обеспечиваются глубокой внутримышечной инъекцией в больших объемах.

Текучие композиции с пролонгированным высвобождением, подходящие для использования в способах по настоящему изобретению, которые также могут называться композициями с контролируемым высвобождением, могут применяться для обеспечения биоразрушаемого или биоразлагаемого микропористого сформированного *in situ* имплантата или депо у субъекта. Текучая композиция состоит из биоразлагаемого термопластичного полимера или сополимера в сочетании с подходящим органическим растворителем. Биоразрушаемые термопластичные сложные полиэфиры или сополимеры по существу являются нерастворимыми в воде и физиологических жидкостях, биосовместимы, биоразрушаемы и/или биоразлагаемы в организме субъекта. Текучую композицию вводят в виде жидкости или геля в ткань, где твердый или полутвердый имплант формируется *in situ* при рассеивании растворителя. Композиция является биосовместимой, и полимерная матрица не вызывает существенного раздражения или некроза тканей в месте имплантации. Сформированный таким образом имплантат оптимально используется для

доставки лейпролида или его фармацевтически приемлемых солей или аналогов (например, ацетат лейпролида) с контролируемым или пролонгированным высвобождением субъекту в течение периода от примерно 30 до примерно 120 суток, предпочтительно примерно 90 суток.

Текущая композиция с пролонгированным высвобождением может быть жидкостью или гелем, подходящей для инъекции пациенту (например, человеку). Используемый в настоящем документе термин "текущий" относится к способности композиции вводиться с помощью средства (например, шприца) в организм пациента. Например, композиция может быть введена с помощью шприца под кожу пациента (т.е. подкожно). Возможность введения композиции пациенту обычно зависит от вязкости композиции. Композиция, таким образом, будет иметь подходящую вязкость перед инъекцией, благодаря чему композиция может быть введена с использованием средства (например, шприца) в организм пациента. Композицию можно вводить путем инъекции с помощью шприца с иглой калибра от 6 до 32 или больше, предпочтительно с иглой калибра от 18 до 30, или, в других случаях, можно вводить путем инъекции с помощью автоинъектора. Используемый в настоящем документе термин "жидкость" означает вещество, которое подвергается непрерывной деформации под воздействием сдвигового напряжения.

Текущие композиции с пролонгированным высвобождением, используемые в способах по настоящему изобретению, представляют собой термопластические композиции, в которых твердый биоразлагаемый полиэфир и лейпролидацетат растворены в биосовместимом полярном апротонном растворителе с образованием текучей композиции, которую затем можно вводить с помощью шприца и иглы. Может быть использован любой подходящий биоразлагаемый термопластичный полиэфир при условии, что биоразлагаемый термопластичный полиэфир, по меньшей мере, практически нерастворим в водной среде или физиологической жидкости. Подходящие биоразлагаемые термопластичные полиэфирные описаны, например, в патентах США № 5324519; 4938763; 5702716; 5744153; и 5990194; где подходящий биоразлагаемый термопластичный полиэфир описан как термопластичный полимер. Примеры подходящих биоразлагаемых термопластичных полиэфиров включают полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, их сополимеры, их терполимеры и любые их сочетания. Предпочтительно подходящий биоразлагаемый термопластичный полиэфир представляет собой полилактид, полигликолид, их сополимер, их терполимер или их сочетание.

Тип, молекулярная масса и количество биоразлагаемого термопластичного полиэфира, присутствующего в композиции, обычно будут зависеть от желаемых свойств имплантата с пролонгированным высвобождением. Например, тип, молекулярная масса и количество биоразлагаемого термопластичного полиэфира могут оказывать влияние на продолжительность высвобождения лейпролида из имплантата с пролонгированным высвобождением. В частности, один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой трехмесячную систему доставки ацетата лейпролида (то есть композиции, которую требует введения только один раз примерно в три месяца). В данном варианте осуществления, биоразлагаемый термопластичный полиэфир может предпочтительно представлять собой сополимер DL-лактида с гликолидом (PLG) без концевой группы карбоновой кислоты с молярным соотношением мономеров лактида и гликолида от примерно 70:30 до примерно 80:20, или 85:15, и предпочтительно с молярным соотношением мономеров лактида и гликолида, составляющим примерно 75:25. Биоразлагаемый полимер может присутствовать в количестве примерно от 35 мас.% до примерно 60 мас.% композиции и может иметь средневесовую молекулярную массу от примерно 15 кДа до примерно 45 кДа включительно, или от примерно 15 кДа до примерно 26 кДа включительно, или от примерно 17 кДа до примерно 21 кДа включительно.

В этих полимерах PLG концевые группы сополимера DL-лактида с гликолидом могут быть либо гидроксильными, либо сложными эфирами, в зависимости от метода полимеризации. Полимеризация с раскрытием цикла циклических лактидных или гликолидных мономеров с водой, молочной кислотой или гликолевой кислотой обеспечит полимеры с такими же концевыми группами. Однако раскрытие цикла циклических мономеров монофункциональным спиртом, таким как метанол, этанол или 1-додеканол, обеспечит полимер с одной гидроксильной группой и одной сложноэфирной концевыми группами. Полимеризация с раскрытием цикла циклических мономеров с диолом, таким как 1,6-гександиол или полиэтиленгликоль, обеспечит полимер только с гидроксильными концевыми группами. Предпочтительно полимеры PLG, используемые в способах по настоящему изобретению, получают посредством полимеризации с раскрытием цикла циклических мономеров с 1,6-гександиолом и, соответственно, имеют только концевые гидроксильные группы.

Может быть использован любой подходящий растворитель при условии, что он смешивается с диспергируемым в водной среде или физиологической жидкости.

Подходящие растворители описаны, например, в *Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment*, Milwaukee, Wis. (2000); патентах США № 5324519; 4938763; 5702716; 5744153; и 5990194. Растворитель должен диффундировать в физиологическую жидкость, чтобы текучая композиция коагулировала или затвердела. Растворитель может растворять или не растворять полимер. Предпочтительные растворители для биоразлагаемого полимера нетоксичны и в иных случаях биосовместимы. Подходящие растворители могут включать один или несколько растворителей, выбранных из группы, состоящей из амидов, кислот, спиртов, сложных эфиров одноосновных кислот, простые эфиры спиртов, суль-

фоксидов, лактонов, многоатомных спиртов, сложных эфиров многоатомных спиртов, кетонов и простых эфиров. Предпочтительно, растворитель представляет собой органический растворитель, выбранный, по меньшей мере, из одного из следующих веществ: N-метил-2-пирролидон (NMP), ацетон, цирен, бутиролактон,  $\epsilon$ -капролактон, капролактамы, N-циклогексил-2-пирролидон, монометилловый эфир диэтиленгликоля, диметилацетамид, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этиллактат, N-этил-2-пирролидон, глицеринформаль, гликофурил, N-гидроксиэтил-2-пирролидон, изопропилиденглицерин, молочная кислота, метоксиполиэтиленгликоль, метоксипропиленгликоль, метилацетат, метилэтилкетон, метиллактат, бензилбензоат (BnBzO), полисорбат 80, полисорбат 60, полисорбат 40, полисорбат 20, полиоксил 35, полиэтиленгликоль (PEG), гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, сорбитанмонолаурат, сорбитанмоностеарат, сорбитанмоноолеат, бензиловый спирт, n-пропанол, изопропанол, трет-бутанол, пропиленкарбонат, пропиленгликоль, 2-пирролидон,  $\alpha$ -токоферол, триацетин, трибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, их сложные эфиры и их сочетания. Предпочтительно растворителем является N-метил-2-пирролидон (NMP).

Растворитель может присутствовать в любом подходящем количестве при условии, что растворитель может смешиваться и диспергироваться в водной среде или физиологической жидкости. Тип и количество растворителя, присутствующего в композиции, обычно зависят от желаемых свойств имплантата с пролонгированным высвобождением. Например, тип и количество растворителя могут влиять на продолжительность высвобождения лейпролида из имплантата с пролонгированным высвобождением. Например, композиция может быть использована для составления трехмесячной полимерной системы доставки ацетата лейпролида. В такой системе биосовместимый полярный апротонный растворитель, N-метил-2-пирролидон, предпочтительно присутствует в количестве примерно 50 мас.% до примерно 60 мас.% композиции.

Таким образом, текучие композиции с пролонгированным высвобождением, используемые в способах по настоящему изобретению, могут содержать органический растворитель, лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль или аналог и биоразлагаемый полимер. Фармацевтически приемлемые соли или аналоги лейпролида включают ацетат лейпролида, моноацетат лейпролида, олеат лейпролида, пальмитат лейпролида, мезилат лейпролида, лейпролид трифторуксусную кислоту (ТФУ), трифторацетат лейпролида, лейпролид (5-9), (B-His2)-лейпролид трифторуксусная кислота (ТФУ), лейпролид соляная кислота (HCL), лейпролид-D5 ацетат и их сочетание. Последовательности и химические структуры любой из этих солей лейпролида легко известны и доступны. Особенно предпочтительной фармацевтически приемлемой солью лейпролида является ацетат лейпролида.

В некоторых вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер может представлять собой сополимер лактида с гликолидом (PLG), имеющий молярное соотношение мономеров лактида и гликолида от примерно 70:30 до примерно 80:20, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновой кислоты и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. Предпочтительно, биоразлагаемый полимер содержит 75:25 сегменты сополимера лактида и гликолида, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновых кислот и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. Биоразлагаемый полимер может содержать 85:15 сегменты сополимера лактида и гликолида, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновой кислоты и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы.

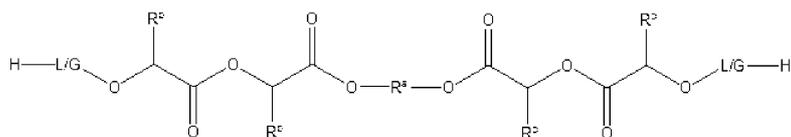
Биоразлагаемый полимер может иметь средневесовую молекулярную массу от примерно 12 кДа до примерно 45 кДа или средневесовую молекулярную массу от примерно 15 кДа до примерно 45 кДа, от примерно 15 кДа до примерно 26 кДа, от примерно 15 кДа до примерно 21 кДа, от примерно 19 кДа до примерно 26 кДа или от примерно 17 кДа до примерно 21 кДа включительно. Предпочтительно биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу от любого целого числа до любого другого целого числа, от примерно 12 кДа до примерно 45 кДа включительно.

Полимер может иметь химическую формулу



где Ra представляет собой алкановый бирадикал, содержащий от примерно 4 до примерно 8 атомов углерода, и представляет собой остаток алкандиола, и P представляет собой полимерный сегмент повторяющихся звеньев лактида, гликолида или со(лактид-гликолид).

Полимер по настоящему изобретению может быть структурно представлен как соединение формулы (I)

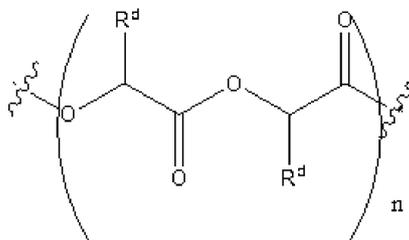


(I)

где "L/G" означает сегмент сополимера PLG, атомы Н на обоих дистальных концах

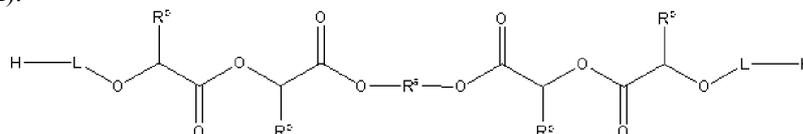
означают атомы водорода, переносимые концевыми гидроксильными группами, и  $R^a$  представляет собой алкановый бирадикал. Группы  $R^b$  и  $R^c$ , показанные по обе стороны от остатка ядра  $R^a$ , могут быть водородом или метилом, при условии, что обе группы  $R^b$  являются водородом или метилом одновременно, и обе группы  $R^c$  одновременно являются водородом или метилом, но  $R^b$  и  $R^c$  не обязательно должно быть одинаковыми.

Группы, обозначенные как "L/G" в формуле (I), таким образом, обозначают сегменты сополимера лактида с гликолидом структуры:



где группы  $R^d$  независимо представляют собой водород или метил, опять же при условии, что, как описано выше, водородные заместители или металльные заместители обычно находятся парами вследствие их включения парами в качестве повторяющихся звеньев из димерных лактидных или гликолидных реагентов. Помимо указанного требования о том, чтобы группы  $R^d$  обычно находились парами, металльные группы и водородные группы расположены случайным образом по всем сегментам сополимера L/G, исходя из предположения, что, вследствие более высокой скорости взаимодействия групп G-G, они будут иметь тенденцию чаще находится рядом с  $R^a$ . Волнистые линии обозначают точки присоединения к другим радикалам, например к атомам водорода на дальних концах и к основным гидроксильным группам алкандиола на ближних концах. Для каждого сегмента сополимера, число повторяющихся звеньев  $n$  находится в диапазоне от примерно 20 до примерно 750, обеспечивая полимер со средневесовой молекулярной массой в диапазоне от примерно 6 кДа до примерно 200 кДа. Предполагается, что два сегмента сополимера L/G не обязательно должны быть идентичными и, вероятно, не идентичны ни по последовательности, ни по молекулярной массе каждого сегмента сополимера в данной молекуле полимера. Кроме того, конкретный состав каждой молекулы в образце полимера изменяется аналогичным образом.

Еще один полимер по настоящему изобретению может быть структурно представлен как соединенные формулы (II):



(II)

где L означает полилактидный или полилактатный полимерный сегмент, атомы Н на обоих дальних концах означают атомы водорода, переносимые гидроксильными группами, и  $R^a$  представляет собой алкановый бирадикал. Все группы  $R^b$  по обе стороны от фрагмента ядра  $R^a$  являются метилом.

Как описано выше, в полимерах формул (I) и (II), дистальные концы сополимерных сегментов содержат гидроксильные группы. Проксимальные концы сополимерных сегментов, соответственно, содержат карбоксильные фрагменты на противоположном конце лактида или повторяющегося звена гликолида, которые связаны сложноэфирными связями с гидроксильными группами алкандиолов ядра. Этот структурный элемент обуславливает отсутствие титруемых групп карбоновой кислоты в полимере по настоящему изобретению, причем продукт является нейтральным полимером.

Алкандиол ядра может быть  $\alpha,\omega$ -диолюм, с которым сополимерные сегменты связаны через две первичные гидроксильные группы. Конкретные примеры  $\alpha,\omega$ -диолюв включают 1,4-бутандиол, 1,5-пентандиол, 1,6-гександиол, 1,7-гептандиол и 1,8-октандиол. Особенно предпочтительным алкандиолом является 1,6-гександиол.

Полимер формулы (I) может быть образован реакцией полимеризации, в которой алкандиол ядра, содержащий  $R^a$ , служит инициатором полимеризации с раскрытием кольца лактидных и гликолидных реагентов. Молярный процент и, соответственно, массовый процент, алкандиола, присутствующего в реакции полимеризации, оказывает влияние на молекулярную массу образующегося биоразлагаемого полимера. Использование более высокого процентного содержания алкандиола в реакции полимеризации обеспечивает, в среднем, полимер с более низкой молекулярной массой, который имеет относительно более короткие сегменты сополимера PL или PLG, связанные с алкандиольным ядром.

Предпочтительный вариант осуществления по настоящему изобретению представляет собой способ получения полимера формулы (I), включающий контактирование алкандиола, гликолида, лактида и катализатора, причем катализатор адаптирован для катализа полимеризации лактида и гликолид с раскрытием кольца, инициированный на алкандиоле.

Полимер по настоящему изобретению, содержащий сегменты сополимера PLG, предпочтительно получают с использованием катализатора, подходящего для полимеризации лактида и гликолида с раскрытием кольца. Катализируемая реакция раскрытия кольца первоначально происходит между лактидным или гликолидным реагентом и гидроксильной группой единицы алкандиолового ядра, в результате чего лактид или гликолидная единица образует сложноэфирную связь. Таким образом, после первой стадии полимеризации, только гидроксильные группы на растянутой полимерной цепи остаются доступными для дальнейшего добавления лактида или гликолида. По мере продолжения полимеризации, каждая стадия продолжает приводить к образованию только сегментов сополимера с концевыми гидроксильными группами, присоединенных к алкандиолу. Таким образом, полимеризация происходит до тех пор, пока запас лактидных и гликолидных реагентов не будет исчерпан, производя полимер с концевыми гидроксильными группами. Подразумевается, что полимер по настоящему изобретению, содержащий сегменты сополимера PL, может быть получен аналогичным образом, только без использования гликолидного реагента.

Алкандиол может быть  $\alpha,\omega$ -диолом, таким как 1,6-гександиол. Алкандиол может присутствовать в реакционной смеси полимеризации в количествах от примерно 0,05 мас.% до примерно 5,0 мас.%, предпочтительно примерно от 0,5 мас.% до примерно 2,0 мас.%.

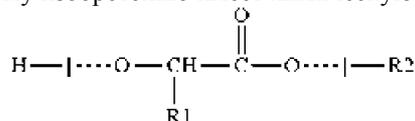
Катализатором может быть любой катализатор, подходящий для полимеризации с раскрытием кольца, но предпочтительным катализатором является соль олова и органической кислоты. Соль олова может быть в форме соли двухвалентного олова (дивалентной) или четырехвалентного олова (четырёхвалентной). В частности, предпочтительным катализатором является октаноат олова. Катализатор может присутствовать в реакционной смеси полимеризации в любом подходящем количестве, обычно в диапазоне от примерно 0,01 мас.% до 1,0 мас.%.

Реакция полимеризации может проводиться в различных температурно-временных условиях, а также в различных растворителях. Альтернативно, растворитель может отсутствовать, а полимеризацию проводят в чистом расплаве. Реакция полимеризации, в которой реагенты включают алкандиол (такой как гексан-1,6-диол), лактид и гликолид в определенных массовых пропорциях, и катализатор, такой как октаноат двухвалентного олова, предпочтительно проводится в виде чистого расплава в отсутствие кислорода при повышенной температуре в течение, по крайней мере, нескольких часов. Предпочтительно реакцию проводят при температуре около 140°C либо в вакууме, либо в атмосфере инертного газа, такого как азот.

Массовый процент и, соответственно, молярный процент повторяющихся звеньев лактида или гликолида в полимере можно изменять, изменяя массовые проценты двух реагентов, присутствующих в реакционной смеси полимеризации. Свойства полимера можно изменить, изменяя соотношение компонентов мономера лактида и гликолида, а также процентное содержание присутствующего алкандиольного инициатора.

В частности, диапазон молекулярной массы полимера можно регулировать с помощью количества алкандиола в ядре, присутствующего в реакции полимеризации, по сравнению с количествами лактида и гликолида. Чем больше массовый процент и, соответственно, больше молярная доля алкандиола в реакционной смеси полимеризации, тем короче длины цепей полимеров, присоединенных к ядру алкандиола, вследствие пониженной доступности реагентных молекул лактида или гликолида на одну иницирующую гидроксильную группу.

Другой полимер по настоящему изобретению имеет химическую структуру:



где R1 представляет собой H или CH<sub>3</sub>; R2 представляет собой алкильную группу; и где полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновых кислот.

Используемый в настоящем документе термин "титруемая группа карбоновой кислоты" относится к группе карбоновой кислоты в свободной форме, то есть не связанной в виде сложного эфира или другого производного, где группа карбоновой кислоты может нести свободный протон, который может диссоциировать (ионизировать) в водном растворе с образованием карбоксилатного аниона и протона (кислоты). Соответственно, органический полимер без титруемых групп карбоновой кислоты не является кислотным полимером, и все карбоксилатные фрагменты в полимере соединены в сложные эфиры, амиды или другие не кислотные производные.

Растворимость биоразлагаемых термопластичных полиэфиров в различных растворителях будет различной в зависимости от их композиции, степени кристалличности, гидрофильности, наличия водородных связей и молекулярной массы. Также было установлено, что растворы, содержащие очень высокие концентрации высокомолекулярных полимеров, иногда коагулируют или затвердевают медленнее, чем более разбавленные растворы. Предполагается, что высокая концентрация полимера препятствует диффузии растворителя из полимерной матрицы и, следовательно, предотвращает проникновение воды в матрицу, на которой могут осаждать полимерные цепи. Таким образом, существует оптимальная концен-

трация, при которой растворитель может диффундировать из раствора полимера, а вода проникает в него и коагулирует полимер.

В текучих композициях с пролонгированным высвобождением, используемых в способах по настоящему изобретению, лейпролид предпочтительно присутствует в виде ацетатной соли (т.е. ацетата лейпролида), хотя другие фармацевтически приемлемые соли или аналоги лейпролида описаны в настоящем документе и непосредственно предназначены для использования в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, соль лейпролида лиофилизуют перед применением. Типично, соль лейпролида может быть растворена в водном растворе, стерилизована фильтрованием и лиофилизована в шприце. Другой шприц может заполняться раствором полимера в растворителе. Затем два шприца могут соединяться вместе и их содержимое перемешиваться возвратно-поступательными перемещениями между двумя шприцами до тех пор, пока раствор полимера в растворителе и ацетат лейпролида эффективно не смешаются друг с другом с образованием текучей композиции. Текучая композиция может заполняться в один шприц. Далее два шприца могут разъединяться. Альтернативно, лиофилизованная соль лейпролида или раствор лейпролида в растворителе и раствор полимера в растворителе могут содержаться в двухкамерном шприце, и содержимое двух камер может смешиваться с образованием текучей композиции. Игла может присоединяться к шприцу, содержащему текучую композицию. Альтернативно, полимер, растворитель и соль лейпролида могут объединяться в одном шприце. Текучую композицию затем можно через иглу инъецировать в организм. Текучая композиция может быть составлена и введена пациенту способом, описанным, например, в патентах США № 5324519; 4938763; 5702716; 5744153; и 5990194; или как описано в настоящем документе.

Оказавшись в организме, растворитель диссипирует, а оставшийся полимер затвердевает с образованием твердой или полутвердой структуры или депо. Растворитель диссипирует, а полимер затвердевает и захватывает или инкапсулирует соль лейпролида в твердой или полутвердой матрице.

Для образования типичных текучих композиций с пролонгированным высвобождением, применимых в способах по настоящему изобретению, поли(DL-лактид-со-гликолид) с молярным соотношением лактида и гликолида, составляющего 75:25, может быть растворен в NMP с получением раствора с 45 мас.% полимера. Этот раствор может быть заполнен в полипропиленовые шприцы объемом 3,0 кубических сантиметров со штыревой винтовым соединителем типа Люэр и окончательно стерилизован путем воздействия гамма-излучения при поглощенной дозе 23,2-24,6 кГр, или путем облучения электронным пучком. Средневесовая молекулярная масса полимера после облучения может составлять 15094 дальтон. Ацетат лейпролида может быть растворен в воде, стерильно отфильтрован через 0,2 см фильтр и заполнен в шприц из полипропилена или сополимера циклического олефина со штыревым винтовым соединителем типа Люэр. Водный раствор может быть заморожен, а вода удалена с помощью вакуума с получением лиофилизованного осадка лейпролида. Непосредственно перед введением субъекту, эти два шприца могут соединяться вместе с помощью соединителя, а содержимое двух шприцев смешиваться возвратно-поступательно перемещениями содержимого между двумя шприцами с получением восстановленного продукта, например, с примерно 4-8 мас.% ацетата лейпролида. Затем продукт может заполняться в шприц с помощью штыревого винтового соединителя типа Люэр и присоединенной иглы калибра 20 длиной полдюйма для инъекции субъекту, предпочтительно подкожной инъекции.

Высвобождение ацетата лейпролида из данных твердых или полутвердых имплантатов будет происходить в соответствии с теми же самыми общими правилами высвобождения лекарственного средства, что и из монолитного полимерного средства. На высвобождение ацетата лейпролида могут оказывать влияние размер и форма имплантата, загрузка ацетата лейпролида в имплантат, факторы проницаемости, включающие ацетат лейпролида и конкретный полимер, а также распад полимера.

Количество ацетата лейпролида, введенное в текучий имплантат, *in situ* образующий твердую фазу, зависит от желаемого профиля высвобождения, концентрации ацетата лейпролида, необходимой для достижения желаемого биологического эффекта, а также продолжительности периода времени, в течение которого ацетат лейпролида будет высвобождаться в организме субъекта для проведения лечения. Для количества ацетата лейпролида, введенного в раствор полимера, не существует критического верхнего предела за исключением предела, определяемого вязкостью раствора или дисперсии, приемлемой для инъецирования через иглу шприца. Нижний предел для количества ацетата лейпролида, введенного в систему доставки, зависит только от активности ацетата лейпролида и продолжительности времени, необходимого для проведения лечения, и заболевания, которое подвергают лечению. В частности, в иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения, композиция может применяться для получения трехмесячной системы доставки ацетата лейпролида, в которой ацетат лейпролида предпочтительно может присутствовать в количестве примерно 4 мас.% до примерно 8 мас.% композиции, или общее количество ацетата лейпролида или эквивалентов лейпролидного основания составляет от примерно 22 мг до примерно 40 мг. Предпочтительно количество ацетата лейпролида составляет от около 28 мг до около 32 мг, более предпочтительно около 30 мг. Твердый или полутвердый имплантат, образованный из текучей композиции, будет с контролируемой скоростью высвобождать ацетат лейпролида, содержащийся в его матрице, до тех пор, пока количество ацетата лейпролида не будет эффективно исчерпано.

Эти композиции можно использовать для получения трехмесячной системы доставки ацетата лейп-

ролида, в которой меньше, чем примерно 1,0 мл, предпочтительно меньше, чем примерно 0,50 мл включительно, предпочтительно от примерно 0,30 мл до примерно 0,50 мл, или более предпочтительно примерно 0,375 мл, текучей композиции может вводиться субъекту в виде разовой дозы, предпочтительно подкожно.

Продукты производства.

В настоящем изобретении также представлены продукты производства или наборы в соответствии с полимерными композициями и способами смешивания и введения, описанными выше. Типичный продукт производства по настоящему изобретению может включать контейнер с лейпролидной композицией с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, описанной выше. Контейнер может представлять собой отдельный шприц. В указанных продуктах производства шприц может содержать от около 26 мг до около 30 мг эквивалента свободного основания лейпролида, предпочтительно около 28 мг эквивалента свободного основания лейпролида (например, от около 28 мг до около 32 мг ацетата лейпролида, предпочтительно около 30 мг ацетата лейпролида). В указанных продуктах производства, шприц может содержать меньше примерно 1,0 мл композиции с пролонгированным высвобождением, предпочтительно меньше примерно 0,5 мл композиции с пролонгированным высвобождением, предпочтительно от примерно 0,30 мл до примерно 0,50 мл композиции с пролонгированным высвобождением, или более предпочтительно примерно 0,375 мл композиции с пролонгированным высвобождением. В указанных продуктах производства, биоразлагаемый полимер может быть полимером, содержащим молярное соотношение мономеров лактида и гликолида от примерно 70:30 до примерно 80:20, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновой кислоты и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. В указанных продуктах производства биоразлагаемый полимер предпочтительно может представлять собой сополимер лактида с гликолидом, имеющий молярное соотношение мономеров лактида и гликолида, составляющее 75:25, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновой кислоты и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. В указанных продуктах производства, биоразлагаемый полимер может предпочтительно представлять собой сополимер лактида и гликолида, имеющий молярное соотношение мономеров лактида и гликолида, составляющее 85:15, причем полимер по существу не имеет титруемых групп карбоновой кислоты и причем, по меньшей мере, одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы. Биоразлагаемый полимер может присутствовать примерно от 35 мас.% до примерно 60 мас.% композиции и имеют средневесовую молекулярную массу от примерно 12 кДа до примерно 45 кДа. Биоразлагаемый полимер может иметь средневесовую молекулярную массу от примерно 15 кДа до примерно 45 кДа, от примерно 15 кДа до примерно 26 кДа, от примерно 15 кДа до примерно 21 кДа, от примерно 19 кДа до примерно 26 кДа или от примерно 17 кДа до примерно 21 кДа включительно. В некоторых вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу от любого целого числа до любого другого целого числа, от примерно 12 кДа до примерно 45 кДа включительно. Органический растворитель может представлять собой N-метил-2-пирролидон (NMP).

Другой типичный продукт производства в соответствии с настоящим изобретением может включать первый контейнер, содержащий лиофилизированную соль (например, ацетат лейпролида) или раствор лейпролида в растворителе, и второй контейнер, содержащий раствор, содержащий биоразлагаемый полимер и органический растворитель, а также инструкции по объединению и/или смешиванию содержимого первого и второго контейнеров с образованием текучей композиции с пролонгированным высвобождением для введения субъекту. В указанных продуктах производства, первый и второй контейнеры могут представлять собой первую и вторую камеры отдельного двухкамерного шприца. Содержимое первой и второй камер может быть объединено в шприце путем добавления содержимого второй камеры в первую камеру с последующим смешиванием раствора полимера и лейпролида с образованием текучей композиции. Альтернативно, содержимое первой камеры может быть добавлено во вторую камеру с последующим перемешиванием с образованием текучей композиции. В указанных продуктах производства, первая камера может содержать от около 26 мг до около 30 мг эквивалента свободного основания лейпролида, предпочтительно около 28 мг эквивалента свободного основания лейпролида (например, от около 28 мг до около 32 мг ацетата лейпролида, предпочтительно примерно 30 мг ацетата лейпролида), а вторая камера может содержать меньше, чем примерно 1,0 мл композиции биоразлагаемого полимера/органического растворителя, предпочтительно меньше, чем примерно 0,5 мл композиции биоразлагаемого полимера/органического растворителя, предпочтительно от примерно 0,30 мл до примерно 0,50 мл композиции биоразлагаемый полимер/органический растворитель, или более предпочтительно примерно 0,375 мл композиции биоразлагаемый полимер/органический растворитель.

В указанных продуктах производства, первый и второй контейнеры могут представлять собой первый и второй шприцы двушприцевой системы соответственно. Содержимое первого и второго шприцев можно объединить, соединяя шприцы вместе, возвратно-поступательно перемещая содержимое между двумя шприцами до тех пор, пока раствор полимера в растворителе и лейпролид не смешаются друг с другом с образованием текучей композиции. В указанных продуктах производства, первый шприц может содержать от около 26 мг до около 30 мг эквивалента свободного основания лейпролида, предпочтитель-

но около 28 мг эквивалента свободного основания лейпролида (например, от около 28 мг до около 32 мг ацетата лейпролида, предпочтительно около 30 мг ацетата лейпролида). В указанных продуктах производства, второй шприц может содержать меньше, чем примерно 1,0 мл композиции биоразлагаемый полимер/органический растворитель, предпочтительно меньше, чем примерно 0,5 мл, предпочтительно от примерно 0,30 мл до примерно 0,50 мл композиции биоразлагаемый полимер/органический растворитель, или более предпочтительно примерно 0,375 мл композиции биоразлагаемый полимер/органический растворитель.

Указанные продукты производства могут дополнительно включать иглу, адаптированную для присоединения к шприцу, содержащему текучую лейпролидную композицию, для подкожного введения текучей лейпролидной композиции субъекту. Необязательно, текучая композиция лейпролида является стабильной в течение, по меньшей мере, 30 мин или до 30 минут при температуре 25°C. Стабильность текучей композиции лейпролида может быть оценена посредством одного или нескольких анализов, выбранных из группы, состоящей из анализов цвета, органолептических свойств и прозрачности (CAC), анализа концентрации и мутности, анализа твердых частиц, эксклюзионной хроматографии (SEC), ионообменной хроматографии (LEC), капиллярно-зонального электрофореза (CZE), изоэлектрического фокусирования под визуализационным контролем (iCIEF) и определения содержания действующего вещества.

Указанные продукты производства могут дополнительно содержать инструкции по их применению для подавления функции яичников у субъекта с HR-положительным раком молочной железы. Указанные продукты производства могут также содержать листок-вкладыш, который предоставляет данные об эффективности и/или безопасности применения лейпролида для подавления функции яичников у субъекта с HR-положительным раком молочной железы, который одновременно получает терапевтическое лечение рака молочной железы.

Способы лечения.

Стадии рака молочной железы зависят от ряда факторов, таких как размер опухоли, обнаружена ли злокачественная опухоль в лимфатических узлах и насколько далеко она распространилась. Стадии пронумерованы цифрами 0, I, II, III или IV, причем стадия I является наименее прогрессирующей стадией, а стадия IV является наиболее прогрессирующей стадией. Стадия 0 считается неинвазивным раком молочной железы. Стадии I-II считаются ранним раком молочной железы. Стадия III считается местнораспространенным раком молочной железы. Стадия IV считается метастатическим раком молочной железы. Эти описания являются широкими описаниями стадий рака молочной железы и могут не включать все варианты. Способы по настоящему изобретению могут применяться для подавления функции яичников у субъекта с гормон-рецепторно-положительным раком молочной железы на любой стадии, включая стадии 0, I, II, III или IV и их подстадии.

Стадии I, IА и IВ (а также некоторые виды рака IIIА стадии) считаются ранним раком молочной железы. На этих стадиях рак не распространился за пределы молочной железы или аксиллярных лимфатических узлов (под мышкой).

Местно-локализованный рак молочной железы включает стадии IIIА, IIIВ и IIIС. Рак молочной железы стадии IIIА включает случаи, когда размер опухоли небольшой, однако злокачественная опухоль распространилась на множество аксиллярных (подмышечных) лимфатических узлов или лимфатических узлов около грудины. Рак молочной железы стадии IIIА включает случаи, когда размер опухоли большой, однако опухоль не распространилась на лимфатические узлы. Стадия IIIВ описывает рак молочной железы, при котором опухоль распространилась на стенку грудной клетки или кожу молочной железы и могла или не могла распространиться на лимфатические узлы. Стадия IIIС описывает злокачественную опухоль, которая распространилась на лимфатические узлы ниже или выше ключицы, на многие аксиллярные (подмышечные) лимфатические узлы или на лимфатические узлы около грудины. Опухоль может быть любого размера.

Стадия IV описывает метастатический рак молочной железы, который представляет собой злокачественную опухоль, распространившуюся из молочной железы на другие части тела, такие как кости или печень, легкие или мозг (висцеральные метастазы).

У женщин в пременопаузе примерно 60% опухолей молочной железы являются HR-положительными и может возникнуть положительный эффект подавления эстрогенов хирургическими, радиологическими или фармакологическими средствами. Традиционный способ лечения с овариальной абляцией или подавлением путем облучения или овариэктомии навсегда исключает возможность будущего зачатия. Альтернативно, использование адьювантной эндокринной терапии (также называемой "гормональной терапией"), такой как селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), селективные деструкторы рецепторов эстрогена (SERD) и препараты, которые уменьшают высвобождение эндогенного эстрогена, не связанного с яичниками (например, как ингибиторы ароматазы), временно подавляют выработку эстрогена, сохраняя возможность будущей беременности. Эти препараты можно комбинировать с агонистами или антагонистами гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), такими как лейпролид, для индукции и поддержания подавления функции яичников. Агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (также обычно называемого гормоном, стимулирующим высвобождение лю-

теинизирующего гормона (LHRH)) имитируют эффект GnRH, способствуя высвобождению фолликулостимулирующего гормона (FSH) и лютеинизирующего гормона (LH) из гипофиза. Эти гормоны стимулируют выработку половых стероидов яичниками, и постоянное воздействие агонистов GnRH на гипофиз обеспечивает подавление рецепторов GnRH и последующему ингибированию гипоталамо-гипофизарно-гонадной (HPG) оси, подавляя высвобождение эстрогена яичниками.

Подавление эстрогена в результате длительного высвобождения агониста GnRH, вводимого одновременно со средствами терапии рака молочной железы, включая, им не ограничиваясь, эндокринную терапию, может быть эффективным при лечении пациентов с HR-положительным раком молочной железы в пременопаузе и в менопаузе.

Инъецируемая композиция ацетата лейпролида с трехмесячным пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению для снижения уровней эстрогена до постменопаузальных значений у женщин в пременопаузе и менопаузе с HR-положительным раком молочной железы станет еще одним важным вариантом для включения в схему лечения HR-положительного рака молочной железы пациента.

В настоящем изобретении представлены способы подавления функции яичников у субъектов с HR-положительным раком молочной железы путем введения терапевтически эффективного количества текучей композиции с пролонгированным высвобождением по изобретению, содержащей лейпролид. В настоящем изобретении также представлены способы лечения HR-положительного рака молочной железы у субъекта путем введения средства для терапии HR-положительного рака молочной железы одновременно с текучей композицией с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению. В этих способах, рак молочной железы может быть распространенным раком молочной железы. В этих способах, рак молочной железы может быть метастатическим или местнораспространенным. Рак молочной железы может быть раком молочной железы, имеющий положительные рецепторы к эстрогену (ER) и/или рецепторы к прогестерону (PgR). В этих способах, рак молочной железы может быть HR-положительной/отрицательной по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) злокачественной опухолью.

В этих способах, у субъекта может быть подтвержденный диагноз - HR-положительный рак молочной железы стадии I, II, III или IV, такой как HR-положительный, HER12-отрицательный рак молочной железы. Субъект или пациентка может быть женщиной в пременопаузе или перименопаузе с HR-положительным раком молочной железы. В этих способах, субъект является вариантом эндокринной терапии с подавлением функции яичников. В этих способах, последний менструальный цикл у субъекта мог наступить в течение 12 месяцев до лечения лейпролидными композициями по настоящему изобретению. В этих способах, до лечения лейпролидными композициями по настоящему изобретению, субъект мог иметь исходную концентрацию эстрадиола (E2) выше 30 пг/мл и/или концентрацию фолликулостимулирующего гормона (FSH) выше 40 МЕ/л. В некоторых вариантах осуществления, субъектом может быть мужчина с HR-положительным раком молочной железы. В этих способах, возраст субъекта может составлять не меньше 18 лет. В этих способах, возраст субъекта может составлять от 18 до 40 лет или от 18 до 45 лет или от 18 до 55 лет.

Способы по настоящему изобретению могут использоваться в комбинированной схеме лечения HR-положительного рака молочной железы путем подкожного введения текучей композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением одновременно с терапевтическим лечением HR-положительного рака молочной железы. В этих способах текучая композиция с пролонгированным высвобождением может вводиться субъекту примерно один раз в 90 суток (то есть примерно раз в 3 месяца), по меньшей мере, 2 дозами, по меньшей мере, 3 дозами, по меньшей мере, 4 дозами, по меньшей мере, 5 дозами, по меньшей мере, 6 дозами, по меньшей мере, 7 дозами, по меньшей мере, 8 дозами, по меньшей мере, 9 дозами, по меньшей мере, 10 дозами, по меньшей мере, 11 дозами, по меньшей мере, 12 дозами, по меньшей мере, 13 дозами, по меньшей мере, 14 дозами, по меньшей мере, 15 дозами, по меньшей мере, 16 дозами, по меньшей мере, 17 дозами, по меньшей мере, 18 дозами, по меньшей мере, 19 дозами, по меньшей мере, 20 дозами или большим количеством доз, до тех пор, пока не будет наблюдаться клинически прогрессирующее заболевание или неконтролируемая токсичность. Предполагаются более длительные периоды лечения, включая большее количество циклов лечения.

Способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения HR-положительного рака молочной железы путем введения текучей композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением одновременно с одним или несколькими адъювантными эндокринными терапевтическими средствами, такими как селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), селективные биодеструкторы рецепторов эстрогена (SERD), другие препараты, которые уменьшают высвобождение эндогенного неовариального эстрогена (например, ингибиторы ароматазы; AI). Способы по настоящему изобретению можно применять для лечения HR-положительного рака молочной железы путем введения текучей композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением одновременно с одним или несколькими ингибиторами CDK4/6, ингибиторами PI3K и/или ингибиторами mTOR.

В этих способах, текучая композиция лейпролида с пролонгированным высвобождением может вводиться одновременно с тамоксифеном. Тамоксифен представляет собой нестероидный SERM антиэс-

трогена на основе трифенилэтилена, который проявляет антиэстрогенные эффекты в тканях молочной железы в результате конкурентного связывания с рецепторами эстрогена в клетках молочной железы. Тамоксифен можно вводить перорально в виде таблеток или раствора, например, 20 мг один раз в сутки или 10 мг два раза в сутки или в соответствии с иным предписанием. В этих способах, текучая композиция лейпролида с пролонгированным высвобождением может вводиться одновременно с одним или несколькими из следующих веществ: летрозол, анастрозол и экземестан. Летрозол и анастрозол являются нестероидными ингибиторами ароматазы, которые снижают уровень эстрогена, блокируя фермент ароматазы (также называемый эстрогенсинтазой), ответственный за продукцию эстрогенов путем ароматизации андрогенов в жировой ткани. Летрозол можно вводить перорально посредством таблетки, например таблетки 2,5 мг, принимаемой перорально один раз в сутки или в соответствии с иным предписанием. Анастрозол также можно вводить перорально посредством таблетки, например, одной таблетки 1 мг, принимаемой перорально один раз в сутки или в соответствии с иным предписанием. Экземестан представляет собой стероидный ингибитор ароматазы, который можно вводить перорально в таблетках, например, одну таблетку 25 мг перорально один раз в сутки или в соответствии с иным предписанием.

Способы по настоящему изобретению можно применять для лечения HR-положительного рака молочной железы путем введения текучей композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей лейпролид, одновременно с химиотерапией, такой как химиотерапия на основе антрациклина или химиотерапия на основе карбоплатина. Химиотерапия рака молочной железы на основе антрациклинов может включать 5-ФУ, эпирубицин и циклофосфамид (FEC). Химиотерапия на основе карбоплатина может включать таксан (например, доцетаксел), карбоплатин в дополнение к трастузумабу (например, режим TCH). Рассматриваемая в настоящем документе HR-положительная терапия рака молочной железы может включать неoadъювантную и адъювантную терапию.

Методы терапии по настоящему изобретению могут обеспечить подавление продукции эстрадиола (E2) у субъекта до постменопаузальных уровней (<20 пг/мл). Методы терапии по настоящему изобретению могут приводить к снижению уровня эстрадиола (E2) у субъекта до значения меньше, чем примерно 20 пг/мл примерно через 6 недель или дольше после введения лейпролидной композиции. В некоторых случаях способ обеспечивает снижение уровня эстрадиола у субъекта до значения меньше, чем примерно 20 пг/мл примерно через 12 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, примерно через 24 недели или дольше после введения лейпролидной композиции примерно через 36 недель или дольше после введения лейпролидной композиции или примерно через 48 недель или дольше после введения лейпролидной композиции. В некоторых случаях, способ обеспечивает снижение уровня эстрадиола у субъекта до значения меньше, чем примерно 20 пг/мл у больше, чем примерно 80%, больше, чем примерно 85%, больше, чем примерно 90%, больше, чем примерно 95% или примерно 100%, или от любого целого числа процентов до любого другого целого числа процентов (от 80% до 100%) пациентов, получавших лейпролидную композицию. Эти результаты могут быть получены путем введения одной композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением или одновременно с тамоксифеном или другими противогормональными средствами, ингибиторами ароматазы, ингибиторами CDK4/6, ингибиторами PI3K и/или ингибиторами mTOR.

Методы терапии по настоящему изобретению могут обеспечить снижение уровня эстрадиола (E2) у субъекта до значения меньше, чем примерно 10 пг/мл. Методы терапии по настоящему изобретению могут обеспечить снижение уровня эстрадиола (E2) у субъекта до значения меньше, чем примерно 10 пг/мл примерно через 6 недель или дольше после введения лейпролидной композиции. В некоторых случаях, способ обеспечивает снижение уровня эстрадиола у субъекта до значения меньше, чем примерно 10 пг/мл примерно через 12 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, примерно через 24 недели или дольше после введения лейпролидной композиции, примерно через 36 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, или примерно через 48 недель или дольше после введения лейпролидной композиции. В некоторых случаях, способ обеспечивает снижение уровня эстрадиола у субъекта до значения меньше, чем примерно 10 пг/мл у больше, чем примерно 80%, больше, чем примерно 85%, больше, чем примерно 90%, больше, чем примерно 95% или примерно 100%, или от любого целого числа процентов до любого другого целого числа процентов (от 80% до 100%) пациентов, получавших лейпролидную композицию. Эти результаты могут быть получены путем введения одной композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением или одновременно с тамоксифеном или другими противогормональными средствами, ингибиторами ароматазы, ингибиторами CDK4/6, ингибиторами PI3K и/или ингибиторами mTOR.

Методы терапии по настоящему изобретению могут обеспечить снижение уровня эстрадиола (E2) у субъекта до значения меньше, чем примерно 2,7 пг/мл, когда способы включают введение ингибитора ароматазы или аналогичного терапевтического средства. В некоторых случаях, способ обеспечивает снижение уровня эстрадиола у субъекта до значения меньше, чем примерно 2,7 пг/мл примерно через 6 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, вводимой одновременно с другим терапевтическим средством, таким как ингибитор ароматазы. В некоторых случаях, способ обеспечивает снижение уровня эстрадиола у субъекта до значения меньше, чем примерно 2,7 пг/мл примерно через 12 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, вводимой одновременно с другим тера-

пептическим средством, таким как ингибитор ароматазы, примерно через 24 недели или дольше после введения лейпролидной композиции, вводимой одновременно с другим терапевтическим средством, таким как ингибитор ароматазы, примерно через 36 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, вводимой одновременно с другим терапевтическим средством, таким как ингибитор ароматазы, или примерно через 48 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, вводимой одновременно с другим терапевтическим средством, таким как ингибитор ароматазы. В некоторых случаях способ обеспечивает снижение уровня эстрадиола у субъекта до значения меньше, чем примерно 2,7 пг/мл у больше, чем примерно 80%, больше, чем примерно 85%, больше, чем примерно 90%, больше, чем примерно 95% или примерно у 100% или от любого целого числа процентов до любого другого целого числа процентов (от 80% до 100%) пациентов, получавших лейпролидную композицию, вводимую одновременно с другим терапевтическим средством, таким как ингибитор ароматазы. Эти результаты могут быть получены путем введения композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением одновременно с летрозолом, анастрозолом, экземестаном и/или другими ингибиторами ароматазы, антигормональными средствами, ингибиторами CDK4/6, ингибиторами PI3K и/или ингибиторами mTOR. Эти результаты могут быть получены путем введения композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением одновременно с одним или несколькими из следующих средств: летрозол, анастрозол и экземестан.

Методы терапии по настоящему изобретению могут обеспечить снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (FSH) у субъекта до значения меньше, чем примерно 40 МЕ/л. В некоторых случаях, способ обеспечивает снижение уровня FSH у субъекта до значения меньше, чем примерно 40 МЕ/л примерно через 6 недель или дольше после введения лейпролидной композиции. В некоторых случаях, способ обеспечивает снижение уровня FSH у субъекта до значения меньше, чем примерно 40 МЕ/л примерно через 12 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, примерно через 24 недели или дольше после введения лейпролидной композиции, примерно через 36 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, или примерно через 48 недель или дольше после введения лейпролидной композиции. В некоторых случаях, способ обеспечивает снижение уровня FSH у субъекта до значения меньше, чем примерно 40 МЕ/л у больше, чем примерно 80%, больше, чем примерно 85%, больше, чем примерно 90%, больше, чем примерно 95% или примерно у 100% или от любого целого числа процентов до любого другого целого числа процентов (от 80% до 100%) пациентов, получавших лейпролидную композицию. Эти результаты могут быть получены путем введения только одной композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением или одновременно с тамоксифеном или другими противогормональными средствами, ингибиторами ароматазы, ингибиторами CDK4/6, ингибиторами PI3K и/или ингибиторами mTOR.

Методы терапии по настоящему изобретению могут обеспечить подавление менструального цикла у субъекта. В некоторых случаях, способ обеспечивает отсутствие менструаций примерно через 6 недель или дольше после введения лейпролидной композиции. В некоторых случаях, способ обеспечивает отсутствие менструальных циклов примерно через 12 недель или дольше после введения лейпролидной композиции, примерно через 24 недели или дольше после введения лейпролидной композиции, примерно через 36 недель или дольше после введения лейпролидной композиции или примерно через 48 недель или дольше после введения лейпролидной композиции. В некоторых случаях, способ обеспечивает отсутствие менструальных циклов больше, чем у 80%, больше чем у 85%, больше чем у 90%, больше чем у 95% или у примерно 100% или от любого целого числа процентов до любого другого целого числа процентов (от 80% до 100%) пациентов, получавших лейпролидную композицию. Эти результаты могут быть получены путем введения только одной композиции лейпролида с пролонгированным высвобождением или одновременно с тамоксифеном или другими противогормональными средствами, ингибиторами ароматазы, ингибиторами CDK4/6, ингибиторами PI3K и/или ингибиторами mTOR.

В иллюстративных вариантах осуществления способов лечения по настоящему изобретению, около 28 мг эквивалента свободного основания лейпролида (например, около 30 мг ацетата лейпролида) в объеме около 0,375 мл текучих композиций с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, вводят подкожно пациенту с FtR-положительным раком молочной железы. Поддерживающие дозы аналогичной композиции и количества ацетата лейпролида предпочтительно вводят, по крайней мере, 1 дозой, по крайней мере, 2 дозами, по крайней мере, 3 дозами, по крайней мере, 4 дозами, по крайней мере, 5 дозами, по крайней мере, 6 дозами, по крайней мере, 7 дозами, по крайней мере, 8 дозами, по крайней мере, 9 дозами, по крайней мере, 10 дозами, по крайней мере, 11 дозами, по крайней мере, 12 дозами, по крайней мере, 13 дозами, по крайней мере, 14 дозами, по крайней мере, 15 дозами, по крайней мере, 16 дозами, по крайней мере, 17 дозами, по крайней мере, 18 дозами, по крайней мере, 19 дозами, по крайней мере, 20 дозами или большим количеством доз до тех пор, пока не будет наблюдаться клинически прогрессирующее заболевание или неуправляемая токсичность. Предполагаются более длительные периоды лечения, включая большее количество циклов лечения.

Дозировки, схемы и способы введения композиции ацетата лейпролида по настоящему изобретению, применяемой для лечения HR-положительного рака молочной железы, описаны в примерах ниже, однако возможны другие дозировки, схемы и способы.

Все публикации, патенты и патентные документы включены в настоящий документ посредством

ссылки, как если бы каждый из них в отдельности был включен посредством ссылки. Далее изобретение будет проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

### Примеры

Пример 1. Фармакокинетические модели.

Фармакокинетические модели подготавливали для определения концентраций лейпролида в сыворотке и оценок фармакокинетических (ФК) параметров после введения 30 мг ацетата лейпролида путем инъекции каждые три месяца двумя дозами.

Моделирование осуществляли с использованием данных о концентрации лейпролида в сыворотке, полученных от мужчин с распространенным раком простаты, которым вводили [ELIGARD® ((ацетат лейпролида) для инъекцируемой суспензии), 22,5 мг каждые 3 месяца (7,5 мг/месяц)]. Прогнозировали фармакокинетические параметры лейпролида после двух инъекций ацетата лейпролида по 30 мг композиции в течение 3 месяцев (достигая 10 мг/месяц). Моделирование осуществляли с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin (версия 6.4; Certara Corporation, Princeton, NJ).

Смоделированные кривые зависимости концентрации лейпролида в плазме от времени представлены на фиг. 1 (линейная) и фиг. 2 (логарифмически-линейная). Оценивали ФК-параметры, предусматривая дозирование через 2 интервала дозирования (один раз в 3 месяца), включая "взрывную" кинетику после введения каждой дозы (табл. 1). Также оценивали ФК-параметры за исключением двух "всплесков" (по одному после каждой дозы; табл. 2). Стах определяли для различных доз ацетата лейпролида и различных профилей изменяющегося во времени высвобождения лекарственного средства из биоразлагаемой полимерной композиции PLG 75:25 (фиг. 3).

Таблица 1

Оценочные данные смоделированных ФК-параметров вводимой подкожно инъекции 30 мг ацетата лейпролида. Один раз в 3 месяца 2 дозы: все данные моделирования

Статистический показатель	T <sub>max</sub> (сутки)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-84</sub> суток (сутки×нг/мл)	AUC <sub>84-168</sub> суток (сутки×нг/мл)	AUC <sub>0-168</sub> суток (сутки×нг/мл)	AUC <sub>τ</sub> (сутки×нг/мл)	C <sub>avg</sub> (нг/мл)	C <sub>last</sub> (нг/мл)
N	23	23	23	23	23	23	23	23
Среднее значение	0,196	171,443	208,659	206,577	415,236	208,659	2,484	0,392
SD	0,064	52,148	64,911	62,666	107,528	64,911	0,773	0,24
CV%	32,8	30,4	31,1	30,3	25,9	31,1	31,1	61,3
Min	0,17	68,63	92,67	36,64	228,66	92,67	1,1	0,15
Медианное значение	0,17	171,57	204,47	198,93	382,88	204,47	2,43	0,34
Max	0,33	284,62	368,14	298,26	636,72	368,14	4,38	1,23

N - Число значений; SD - стандартное отклонение; CV% - коэффициент вариации в процентах; Min - минимум; Max - максимум; C<sub>max</sub> - максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; T<sub>max</sub> - время достижения C<sub>max</sub>; AUC<sub>x-y</sub> - смоделированная площадь под кривой зависимости концентрации от времени в интервале дозирования; AUC<sub>τ</sub> - площадь под кривой зависимости концентрации от времени в равновесном состоянии; C<sub>avg</sub> - средняя концентрация в плазме в равновесном состоянии; C<sub>last</sub> - последняя измеряемая концентрация в плазме в равновесном состоянии.

Таблица 2

Оценочные данные смоделированных ФК-параметров вводимой подкожно инъекции 30 мг ацетата лейпролида. Один раз в 3 месяца 2 дозами: без "взрывного" повышения концентрации в плазме после введения дозы (после каждой инъекции). Смоделированные данные за исключением "взрывных" концентраций

Статистический показатель	T <sub>max</sub> (сутки)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>3-84</sub> сутки (сутки×нг/мл)	AUC <sub>87-168</sub> сутки (сутки×нг/мл)	AUC <sub>τ</sub> (сутки×нг/мл)	C <sub>avg</sub> (нг/мл)	C <sub>last</sub> (нг/мл)
N	23	23	23	23	23	23	23
Среднее значение	4,739	5,184	79,12	98,591	86,196	1,026	0,392
SD	5,61	2,179	39,302	44,362	39,226	0,467	0,24
CV%	118,4	42	49,7	45	45,5	45,5	61,3
Min	3	2,57	10,12	34,95	14,84	0,18	0,15
Медианное значение	3	4,91	63,08	87,23	70,48	0,84	0,34
Max	28	11,31	188,37	223,35	192,25	2,29	1,23

N - Число значений; SD - стандартное отклонение; CV% - процентный коэффициент вариации; Min - минимум; Max - максимум; C<sub>max</sub> - максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; T<sub>max</sub> - время достижения C<sub>max</sub>; AUC<sub>x-y</sub> сутки - смоделированная площадь под кривой зависимости концентрации от времени в интервале дозирования; AUC<sub>τ</sub> - площадь под кривой зависимости концентрации от времени в равновесном состоянии; C<sub>avg</sub> - средняя концентрация в плазме в равновесном состоянии; C<sub>last</sub> - последняя измеряемая концентрация в плазме в равновесном состоянии.

Пример 2. Клинические исследования на человеке.

Клиническое исследование проводится на человеке для оценки подавления функции яичников после подкожного введения ацетата лейпролида у пациентов с раком молочной железы.

Основной целью этого клинического исследования является оценка снижения уровней эстрадиола до постменопаузальных значений после введения полимерной композиции ацетата лейпролида по настоящему изобретению у больше чем 85% женщин-субъектов в пременопаузе с гормон-рецептор-положительным (HR-положительным)/отрицательным по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) раком молочной железы.

Вторичные цели исследования заключаются в оценке безопасности и переносимости полимерной композиции ацетата лейпролида у пациентов в пременопаузе с HR-положительным/HER2-отрицательным раком молочной железы, а также в определении фармакокинетического профиля полимерной композиции ацетата лейпролида и фармакодинамического (PD) профиля после введения полимерной композиции ацетата лейпролида у пациентов в пременопаузе с HR-положительным/HER2-отрицательным раком молочной железы.

Исследование проводится как фаза 3, открытое неконтролируемое исследование, оценивающее эффективность инъекционной депо-композиции с пролонгированным высвобождением 30 мг суспензии ацетата лейпролида, предназначенной для высвобождения ацетата лейпролида со скоростью 10 мг/месяц ("композиция для исследования лейпролида") с периодом дозирования 3 месяца для подавления функции яичников у женщин в пременопаузе с HR-положительным/HER2-отрицательным ранним раком молочной железы.

Композиция для исследования лейпролида представляет собой суспензию 30 мг ацетата лейпролида для подкожной (SC) инъекции, поставляемую в наборе одноразового применения. Набор состоит из двухприцевой смешивающей системы, стерильной иглы (калибр 18, длиной 5/8 дюйма), пакетика с осушителем силикагелем для контроля поглощения влаги. Каждый шприц упаковывается индивидуально. Один шприц содержит полимерную систему доставки, а другой содержит лиофилизированный порошок ацетата лейпролида. После восстановления, ацетат лейпролида вводят в виде однократной дозы с объемом инъекции 0,5 мл или меньше. Полимерная система доставки состоит из поли-(DL-лактид-со-гликолид [PLG]) или поли-(DL-лактид-со-гликолид)-COO (PLGH), растворенного в N-метил-2-пирролидоне (NMP). Сополлимер PLG имеет молярное соотношение DL-лактида и гликолида, составляющее 75:25. Соотношение PLG и NMP составляет 45:55 (% мас./мас.). Раствор полимера окончательно

стерилизуют гамма-излучением. Конечная композиция восстановленного продукта представлена в следующей таблице.

Компонент	Количество
Ацетат лейпролида доставленный	30,0 мг <sup>a</sup>
PLG доставленный	158,6 мг
NMP доставленный	193,9 мг
Объем инъекции <sup>b</sup>	0,375 мл
Общее доставленное количество <sup>b</sup>	382,5 мг

Сокращения: LA=ацетат лейпролида; NMP=N-метил-2-пирролидон;  
PLG=сополимер поли-(DL-лактид-гликолид); масса/масса=в массовом соотношении.

<sup>a</sup> Обеспечивает примерно 28 мг эквивалента свободного основания лейпролида.

<sup>b</sup> Общий объем и количество инъекции являются теоретическими и могут быть меньше в результате потерь при смешивании и остаточных потерь в шприце и игле при инъекции восстановленного продукта, исходя из существующей информации на этикетке продукта.

Температура набора двухшприцевой смешивающей системы доводится до значения комнатной минимум за 30 минут до восстановления и введения. После смешивания содержимого двух шприцев, конечный продукт вводится меньше, чем за 30 минут.

Испытуемые субъекты участвуют в исследовании в течение до 56 недель, включая период скрининга до 4 недель, период лечения 48 недель и визит в конце исследования в течение 4 недель после последнего посещения в период лечения. Субъекты, соответствующие критериям участия, входят в период лечения в одной из двух групп: те, кто должен получать тамоксифен одновременно с исследуемой композицией лейпролида, или те, кто должен начать терапию ингибитором ароматазы (AI) (летрозол, анастрозол или экземестан) через 6 недель после первого введения исследуемой композиции лейпролида. Схематический план исследования представлен на фиг. 4.

В моменты времени, указанные на фиг. 4, исследуемая композиция лейпролида вводится в виде подкожной инъекции с интервалом  $84 \pm 2$  суток (т.е. каждые 12 недель) в течение 48 недель. Тамоксифен или терапевтическое средство на основе ингибитора ароматазы (AI) вводится в виде суточной пероральной дозы в соответствии с маркировкой этих коммерчески доступных лекарственных средств. В конце периода лечения, субъекты могут продолжать лечение на основе сострадательного применения (расширенный доступ).

В исследование включены примерно 260 субъектов и все субъекты, отвечающие установленным критериям, получают исследуемую композицию лейпролида. Руководитель клинических испытаний, осуществляющий исследование, после консультации с субъектом определяет, будет ли субъект получать тамоксифен, начиная с исследуемой композиции лейпролида, или лечение летрозолом, анастрозолом или экземестаном, начиная через 6 недель после первого введения исследуемой композиции лейпролида/мл. Не допускается коррекция дозы исследуемой композиции лейпролида. Коррекция дозы тамоксифена, летрозола, анастрозола и экземестана и/или переключение между тамоксифеном и AI осуществляется по усмотрению исследователя.

При необходимости субъект преждевременно исключается из исследования, а также прилагаются усилия по сбору всех клинических и лабораторных данных в соответствии с графиком окончания визита во время лечения, причем субъект находится под наблюдением в целях безопасности, а исследователь принимает окончательное решение и сообщает, максимально подробно, причины исключения субъекта.

Субъекты, включенные в исследование, соответствуют всем следующим критериям включения.

1. Способен понять исследовательский характер данного исследования и предоставить письменное информированное согласие перед участием в исследовании.

2. Женщины в пременопаузе от 18 до 55 лет включительно.

3. Наличие подтвержденного диагноза HR-положительного/HER2-отрицательного рака молочной железы I, II, III, IV стадии.

4. Является кандидатом для эндокринной терапии+подавление функции яичников.

5. Пременопаузальный статус определяется в соответствии со следующим:

a) исходный уровень E2 >30 пг/мл;

b) последняя менструация была в течение последних 12 месяцев и/или

c) в случае вызванной терапией аменореи, уровень эстрадиола в плазме должен быть > 30 пг/мл и/или уровень FSH должен быть >40 МЕ/мл.

Субъекты, включенные в исследование, не соответствуют ни одному из следующих критериев исключения.

1. Имеет индекс массы тела (BMI) <15,00 кг/м<sup>2</sup>.

2. Кормящая грудью женщина.

3. Прогнозируемая продолжительность жизни <12 месяцев.

4. Активное или текущее злокачественное новообразование, не связанное с молочной железой.

5. Имеет статус работы Восточной совместной онкологической группы (ECOG) на уровне  $\geq 3$ .
6. Предшествующий прием тамоксифена, других селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (например, ралоксифен) или антагонистов (например, фулвестрант), ингибиторов/инактиваторов ароматазы, ингибиторов mTOR или заместительная гормональная терапия в течение 1 года до постановки диагноза - рак молочной железы.
7. Предыдущая неoadьювантная или адьювантная эндокринная терапия с момента постановки диагноза - рак молочной железы.
8. Любое другое заболевание или серьезное сопутствующее заболевание или наличие клинически значимых результатов физического осмотра, лабораторных исследований, истории болезни, которые, по мнению исследователя, могут помешать проведению исследования, оказывать влияние на безопасность субъекта или интерпретацию результатов исследования.
9. Субъект, который уже получает и/или ранее получал аналоги GnRH в течение 1 года до постановки диагноза - рак молочной железы.
10. Психиатрические, аддиктивные или другие расстройства, препятствующие соблюдению режима исследования.
11. Употребление любых наркотических и психоактивных веществ (кокаин, амфетамины, барбитураты, бензодиазепины и морфин) или злоупотребление наркотическими средствами или алкоголем в анамнезе в течение последних 6 месяцев, или положительный результат анализа мочи на наркотические средства/алкоголь (однократный повторный контроль может быть осуществлен в течение 2 недель с момента получения первоначального результата).
12. Лекарственные средства, которые могут оказать влияние на безопасность субъектов и/или повлиять на фармакокинетику лекарственного препарата и гормональные оценки, включая, но ими не ограничиваясь:
  - a) пероральные или трансдермальные гормональные терапевтические средства в течение 30 суток перед скринингом;
  - b) эстроген, прогестерон или андрогены в течение 30 суток перед скринингом и/или
  - c) гормональные противозачаточные средства в течение 30 суток перед скринингом.
13. Известная гиперчувствительность, идиосинкразия или аллергические реакции на GnRH, аналоги агонистов GnRH или на любой из компонентов IP.
14. Женщины-субъекты, ведущие половую жизнь с партнером-мужчиной и не желающие использовать негормональные методы контрацепции на протяжении всего исследования.
15. Женщины с детородным потенциалом с положительным результатом серологического теста на беременность при скрининге и/или в сутки 0.
16. Неприемлемый гематологический статус:
  - a) гемоглобин  $\leq 9$  г/дл;
  - b) абсолютное количество нейтрофилов  $\leq 1500$  клеток/мкл и/или
  - c) количество тромбоцитов  $\leq 75000$  клеток/мкл.
17. Неприемлемая функция печени:
  - a) аланинаминотрансфераза (ALT)  $\geq 2 \times$  верхнего предела нормы (ULN);
  - b) аспартатаминотрансфераза (AST)  $\geq 2 \times$  ULN;
  - c) билирубин  $\geq 2 \times$  ULN; и/или
  - d) щелочная фосфатаза  $\geq 2 \times$  ULN.
18. Неприемлемая функция почек:
  - a) креатинин  $\geq 3 \times$  ULN и/или
  - b) клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин.
19. Воздействие любого исследуемого вещества в течение 60 суток до введения первой дозы исследуемой композиции лейпролида, по усмотрению исследователя и спонсора/Независимого комитета по мониторингу данных и безопасности субъектов исследования (DSMB).
20. Донорство и/или потеря крови (1 ед. или 350 мл) в течение 90 суток до введения первой дозы исследуемой композиции лейпролида.

Субъекты исключаются из исследования по любой из следующих причин.

  1. Отзыв согласия субъектом.
  2. По усмотрению исследователя.
  3. Беременность субъекта.
  4. Изменения состояния субъекта, которые, по мнению исследователя, делают его неприемлемым для дальнейшего лечения исследуемым препаратом.
  5. Серьезное нежелательное явление(ия) (AE) или AE, которое, по мнению исследователя, делает субъекта неприемлемым для дальнейшего лечения исследуемым препаратом.
  6. Несоблюдение субъектом протокола исследования.
  7. Прекращение исследования спонсором, Экспертным советом организации (IRB), Независимым комитетом по вопросам этики (IEC) или другими регулирующими органами.

8. У субъекта не определяется снижение уровней эстрадиола до постменопаузальных значений (<20 пг/мл) при двух посещениях подряд через 6 недель.

Это исследование является открытым исследованием, и все включенные в исследование субъекты получают исследуемую композицию лейпролида. Исследователь, консультируясь с субъектом, решает, будет ли субъект получать сопутствующее лечение тамоксифеном, летрозолом, анастрозолом или экземестаном. Субъектов в исследовании не распределяют в различные группы для лечения тамоксифеном или летрозолом/анастрозолом/экземестаном. Пациенты, получающие тамоксифен, получают тамоксифен перорально в таблетках или растворах по 20 мг один раз в сутки или 10 мг два раза в сутки. Пациенты, получающие ингибиторы ароматазы, получают летрозол по одной таблетке 2,5 мг перорально один раз в сутки; или анастрозол по одной таблетке 1 мг, принимаемой перорально один раз в сутки; или экземестан по одной таблетке 25 мг, принимаемой перорально один раз в сутки.

Исследуемая композиция лейпролида вводится в виде подкожной инъекции. Конкретный участок, выбранный для инъекции исследуемой композиции лейпролида, представляет собой область с достаточным количеством мягкой или рыхлой подкожной ткани (например, области верхней или средней части живота). Необходимо избегать участки с мускулатурой или фиброзной подкожной тканью или участки, которые могут подвергаться трению или сжатию (например, ремнем или поясом для одежды). Допускается применение локального или местного анестетика для "онемения" участка инъекции исследуемого препарата, однако он регистрируется в качестве препарата сопутствующей терапии, включая время его введения.

В период скрининга, субъекты подписывают информированное согласие и проходят скрининг, исходя из демографических данных, физического обследования, включая показатели жизненно важных функций, показатель общего состояния по шкале ECOG, медицинско-хирургический анамнез, лекарственный анамнез, электрокардиограмму (ECG) и лабораторные исследования (включая исходный уровень эстрона [E1], эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и лютеинизирующего гормона (LH)). Собираются данные о менструальном цикле при скрининге и при каждом посещении. Во время скрининга и при каждом визите для введения препарата регистрируется индекс массы тела (BMI).

Субъекты, соответствующие критериям участия, входят в период лечения в одной из двух групп: те, кто должен получать тамоксифен одновременно с исследуемой композицией лейпролида, или те, кто должен начать терапию летрозолом, анастрозолом или экземестаном через 6 недель после первого приема исследуемой композиции лейпролида, что определено исследователем. Обе группы получают первое введение исследуемой композиции лейпролида в сутки 0. Последующие 3 дозы исследуемой композиции лейпролида вводят в сутки 84 (12 неделя), 168 (неделя 24) и 252 (неделя 36). Допускается окно в  $\pm 3$  суток для введения исследуемой композиции лейпролида. Субъекты исследования предоставляют в клинический центр данные о внутрибрюшинном введении в эти сутки и оценки через 8 часов после введения дозы.

Дополнительные посещения субъектами осуществляются в недели 2, 4 и 6.

Образцы крови, для оценки фармакокинетики и фармакодинамики, собирают у всех субъектов при исходном уровне (сутки 0) в недели 6, 12, 24, 36 и 48. Образцы, собранные при визите для введения препарата, собирают за 30 минут до введения исследуемой композиции лейпролида. При визите для введения препаратов, осуществляемом в неделю 0 и неделю 12, после сбора образцов крови перед введением препарата следует сбор образцов через 4 и 8 часов после введения препарата.

Для подгруппы из 20 субъектов необходимы дополнительные посещения в течение первых 24 недель для сбора образцов для оценки фармакокинетики. Уровень эстрадиола из образцов, собранных в недели 2, 4, 6, 12, 24, 36 и 48, определяется с помощью одобренного высокочувствительного метода жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Пятнадцать образцов крови по 3 мл каждый, для измерения уровней E1, эстрадиола, FSH, LH и прогестерона, собирают в пробирки, содержащие антикоагулянт K<sub>2</sub>EDTA, в заранее определенные моменты времени. Методы гормонального анализа представлены в следующей таблице:

Гормональные анализы

Гормон (единицы)	Аналитический метод	Нижний предел количественного определения
E1 (пг/мл)	Свободный эстрон ЖХ-МС/МС	2,5
E2 (пг/мл)	ЖХ-МС/МС	1
FSH (мМЕ/мл)	ИФА	1
LH (мМЕ/мл)	ИФА	1
Прогестерон (пг/мл)	ЖХ-МС/МС	20

Сокращения: E1=эстрон; E2=эстрадиол; ИФА=иммуноферментный анализ; FSH=фолликулостимулирующий гормон; LC=жидкостная хроматография; LH=лютеинизирующий гормон; МС=масс-спектрометрия.

После завершения периода лечения, субъекты имеют право продолжить лечение исследуемой композицией лейпролида посредством сострадательного применения (расширенный доступ) на срок до 4 дополнительных лет.

Концентрация в равновесном состоянии и/или концентрация до введения дозы представляют собой статистическое описание лейпролидных концентраций, полученных в каждый контрольный момент, по крайней мере, через 1 месяц после первого введения и до последующего введения исследуемой композиции лейпролида. Представлена площадь под кривой концентрации в интервале дозирования при равновесном состоянии (площадь под кривой,  $AUC_{\tau_{ss}}$ ) системной концентрации лейпролида между каждой дозой и в течение всего периода лечения. Максимальные концентрации лейпролида в сыворотке (максимальная концентрация [ $C_{max}$ ] или максимальная концентрация в устойчивом состоянии [ $C_{max_{ss}}$ ]), а также время достижения  $C_{max}$  и время достижения  $C_{max_{ss}}$  ( $T_{max}$  и  $T_{max_{ss}}$ , соответственно) определяют во время каждого интервала дозирования. Средняя концентрация в равновесном состоянии и время достижения равновесного состояния определяются по концентрациям до введения дозы (концентрация непосредственно перед введением дозы).

Субъектов наблюдают в течение всего участия в исследовании на предмет возникновения нежелательных явлений, а также изменений показателей жизнедеятельности и лабораторных данных. Гинекологические осмотры могут осуществляться по усмотрению исследователя при наличии медицинских показаний.

Уровень глюкозы в крови, гликозилированный гемоглобин, электролиты и плотность костей могут быть измерены во время скрининга, периодически в процессе проведения исследования и в конце визита, предусмотренного исследованием.

Данные о классификации заболевания (гистологический тип и стадия карциномы), а также данные о диагностической визуализации/степени заболевания собираются для всех субъектов исследования, при этом для оценки степени заболевания будет использоваться система распространенности опухолевого процесса - TNM. Во время первоначального скринингового визита собираются полные демографические данные и анамнез, а также данные о всех сопутствующих заболеваниях за последние 60 суток и любых серьезных медицинских состояниях (например, госпитализации, оперативные вмешательства, предыдущая история злокачественной опухоли и т.д.). После чего любая информация и отчеты о нежелательном событии собираются в виде нежелательного явления (AE). AE соответствует развитию нежелательного медицинского состояния или ухудшению ранее существовавшего медицинского состояния после включения в клиническое исследование, включая, но этим не ограничиваясь, после или во время воздействия фармацевтического продукта, независимо от того, считается ли оно случайно связанным с этим продуктом или нет. В клинических исследованиях, AE может включать нежелательное медицинское состояние, возникающее в любое время, включая базовый период или период вымывания, даже если бы исследуемое лечение не применялось. Серьезное нежелательное явление (SAE) представляет собой нежелательное явление, удовлетворяющее одному или нескольким из следующего: приводит к смерти, представляет непосредственную угрозу для жизни, требует госпитализации или продления существующей госпитализации субъекта, приводит к стойкой или серьезной форме инвалидности или нетрудоспособности, приводит к аномалии развития или врожденному дефекту, является важным медицинским событием, которое может субъекта подвергнуть опасности или может потребовать медицинского вмешательства для предотвращения любого из этих исходов. Непредвиденная нежелательная реакция представляет собой любой нежелательный и непредусмотренный ответ, связанный с введением исследуемой композиции лейпролида в любой дозе, которая не соответствует информации о применимом продукте.

Все лекарственные препараты сопутствующей терапии, принимаемые во время каждого субъектного исследования, до конца этого исследования регистрируются.

Измерения основных показателей жизнедеятельности, сделанные и зарегистрированные у каждого участника исследования, включают систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания или пульс и температуру (артериальное давление и частоту сердечных сокращений регистрируют после того, как субъект отдохнет в сидячем положении не менее 5 минут). В отношении всех субъектов исследования проводится физикальное обследование (PE), включая обследование кожи, головы, глаз, ушей, носа и горла, лимфатических узлов, сердца, груди, легких, живота, конечностей, а также неврологическое, включая рост и массу. Индекс массы тела регистрируется в начале и в конце каждого интервала дозирования. При скрининге проводится полное физикальное обследование (PE). Впоследствии проводится сокращенное физикальное обследование, хотя полное физикальное обследование может быть проведено по усмотрению исследователя.

ЭКГ в 12 отведениях осуществляется в трех повторностях и включает частоту сердечных сокращений, PR-интервал, продолжительность QRS, интервал QT и скорректированный интервал QT (QTc) (ЭКГ измерения выполняются после того, как субъект отдохнет в положении лежа на спине не менее 10 минут перед проведением обследования). При получении любых результатов ЭКГ, выходящих за пределы нормального диапазона, измерения повторяются на усмотрение исследователя. Любые результаты, выходящие за пределы нормальных диапазонов, которые считаются клинически значимыми, регистрируются как нежелательное явление. Плотность костной ткани измеряется путем сканирования с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (DEXA).

Лабораторные гематологические и клинические биохимические анализы выполняются для каждого участника исследования в местной лаборатории и включают общий анализ крови, анализ уровня лейкоцитов в крови и анализ мочи.

Анализ образцов крови, собранных у участников исследования во время посещения в неделю 6, показывает, что более 85% субъектов исследования имели уровни эстрадиола меньше, чем 20 пг/мл, что свидетельствует о подавлении функции яичников.

Дополнительный анализ образцов крови, собранных у участников исследования, получавших исследуемую композицию лейпролида и тамоксифена, показывает, что более 85% этих субъектов исследования имели уровень эстрадиола меньше, чем 20 пг/мл в одну или несколько недель 12, 24, 36 и 48 исследования.

Дополнительный анализ образцов крови, собранных у участников исследования, получавших исследуемую композицию лейпролида и летрозола, анастрозола или экземестана, показывает, что более 85% этих субъектов исследования имели уровень эстрадиола меньше чем 2,7 пг/мл в одну или несколько недель 12, 24, 36 и 48 исследования.

Дополнительный анализ образцов крови, собранных у всех участников исследования, показывает, что более 85% этих субъектов исследования имели уровень FSH меньше чем 40 МЕ/л в одну или несколько недель 6, 12, 24, 36 и 48 исследования.

Дополнительная оценка данных участников исследования показывает, что большинство участников сообщают об отсутствии менструальных циклов в одну или несколько недель 6, 12, 24, 36 и 48.

Процентное изменение исходных уровней эстрадиола и FSH (от "исходных уровней", полученных от каждого участника исследования, до первой дозы исследуемой композиции лейпролида) определяется путем анализа образцов крови участников исследования, собранных в недели 6, 12, 24, 36 и 48. Аналогичным образом определяется количество (процент) субъектов исследования с клинически значимым сниженным средним уровнем LH в сыворотке в недели 6, 12, 24, 36 и 48 (по сравнению с исходными уровнями). Аналогичным образом определяется количество (процент) субъектов исследования с клинически значимым сниженным средним уровнем FSH в сыворотке в недели 6, 12, 24, 36 и 48 (по сравнению с исходными уровнями). Аналогичным образом статистическое изменение уровней E1 и прогестерона в сыворотке у исследуемых субъектов (по сравнению с исходными уровнями) определяется в недели 6, 12, 24, 36 и 48.

Различные функции и процессы, описанные выше, могут использоваться независимо друг от друга или могут комбинироваться различными способами. Предполагается, что все возможные комбинации и субкомбинации входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления могут быть исключены некоторые блоки методов или процессов. Описанные в настоящем документе способы и процессы также не ограничиваются какой-либо конкретной последовательностью, и относящиеся к ним блоки или состояния могут выполняться в других соответствующих последовательностях. Например, описанные блоки или состояния могут быть выполнены в порядке, отличном от конкретно описанного порядка, или несколько блоков или состояний могут быть объединены в одном блоке или состоянии. Иллюстративные блоки или состояния могут быть выполнены последовательно, параллельно или любым другим способом. Блоки или состояния могут быть добавлены или удалены из описанных иллюстративных вариантов осуществления. Описанные в настоящем документе иллюстративные системы и компоненты могут быть выполнены иным образом, чем описано. Например, элементы могут быть добавлены, удалены или перегруппированы в сравнении с описанными иллюстративными вариантами осуществления.

Условный язык, используемый в настоящем документе, такой как, среди прочего, "может", "может бы", "выполнен с возможностью", "например" и тому подобное, если специально не указано иное, или иным образом не понимается в рамках используемого контекста, в общем случае предназначен для передачи того, что некоторые варианты осуществления включают в себя, а другие примеры не включают в себя, конкретные признаки, элементы и/или стадии. Таким образом, такой условный язык в общем случае не подразумевает, что признаки, элементы и/или стадии каким-либо образом необходимы для одного или нескольких вариантов осуществления, или что один или несколько вариантов осуществления обязательно включают в себя логику для принятия решения, с авторским вводом или подсказкой или без авторского ввода или подсказки, независимо от того, включены ли эти признаки, элементы и/или стадии или они должны выполняться в любом конкретном варианте осуществления. Термины "содержащий", "включающий", "имеющий" и тому подобное являются синонимами и используются включительно, в открытом смысле, и не исключают дополнительные элементы, признаки, действия, операции и так далее. Также, термин "или" используется в своем инклюзивном смысле (а не в своем исключительном смысле), так что при использовании, например, для создания списка элементов, термин "или" означает, что один, несколько или все из этих элементов находятся в указанном списке.

Хотя были описаны некоторые иллюстративные варианты осуществления, эти варианты осуществления были представлены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема описанных в настоящем документе изобретений. Прилагаемая формула изобретения и ее эквиваленты предназначены для охвата таких форм или модификаций, которые находятся в пределах объема и сущности некоторых из описанных в настоящем документе изобретений.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли для получения композиции с пролонгированным высвобождением для подавления функции яичников у субъекта с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы, где композиция содержит:

- a) органический растворитель;
- b) лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, где количество эквивалента свободного основания лейпролида составляет от 26 до 30 мг; и
- c) биоразлагаемый полимер, содержащий сегменты сополимера лактида с гликолидом (PLG), где молярное соотношение мономеров лактида и гликолида находится в диапазоне от 70:30 до 80:20, причем биоразлагаемый полимер не имеет титруемых групп карбоновых кислот и по меньшей мере одна дистальная концевая группа полимера имеет концевые гидроксильные группы, причем при контакте композиции, обладающей пролонгированным высвобождением, с физиологической жидкостью органический растворитель способен к диссипации и образованию *in situ* твердого или полутвердого депо, при этом композиция способна к высвобождению количества лейпролида в течение 3 месяцев.

2. Применение по п.1, где гормон-рецептор-положительный рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, отрицательный по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), и субъектом является женщина в пременопаузе.

3. Применение по п.1 или 2, где молярное соотношение мономеров лактида и гликолида в композиции составляет 75:25.

4. Применение по любому из пп.1-3, где биоразлагаемый полимер в композиции имеет средневесовую молекулярную массу, составляющую от 15 до 45 кДа, предпочтительно от 17 до 21 кДа.

5. Применение по п.1, где биоразлагаемый полимер присутствует в композиции в количестве от 35 до 60 мас.% композиции.

6. Применение по любому из пп.1-5, где органический растворитель в композиции выбран из группы, состоящей из N-метил-2-пирролидона (NMP), ацетона, цирена, бутиролактона,  $\epsilon$ -капролактона, капролактама, N-циклогексил-2-пирролидона, монометилового эфира диэтиленгликоля, диметилацетамида, N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этиллактата, N-этил-2-пирролидона, глицеринформала, гликофуrolа, N-гидроксиэтил-2-пирролидона, изопропилиденглицерина, молочной кислоты, метоксиполиэтиленгликоля, метоксипропиленгликоля, метилацетата, метилэтилкетона, метиллактата, бензилбензоата (BnBzO), полисорбата 80, полисорбата 60, полисорбата 40, полисорбата 20, полиоксила 35, полиэтиленгликоля (ПЭГ), гидрогенизированного касторового масла, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла, сорбитан монолаурата, сорбитан моностеарата, сорбитан моноолеата, бензилового спирта, n-пропанола, изопропанола, трет-бутанола, пропиленкарбоната, пропиленгликоля, 2-пирролидона,  $\alpha$ -токоферола, триацетина, трибутилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, триэтилцитрата, их сложных эфиров и их сочетаний.

7. Применение по п.6, где органический растворитель в композиции представляет собой N-метил-2-пирролидон.

8. Применение по п.7, где N-метил-2-пирролидон предпочтительно присутствует в композиции в количестве от 50 до 60 мас.% композиции.

9. Применение по любому из пп.1-8, где фармацевтически приемлемая соль лейпролида выбрана из группы, состоящей из ацетата лейпролида, моноацетата лейпролида, олеата лейпролида, пальмитата лейпролида, мезилата лейпролида, лейпролида трифторуксусной кислоты (ТФУ), трифторацетата лейпролида, лейпролида (5-9), (D-His2)-лейпролид трифторуксусной кислоты (ТФУ), лейпролид соляной кислоты (HCL), лейпролид-DS ацетата и их сочетаний.

10. Применение по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемая соль лейпролида представляет собой ацетат лейпролида, и количество ацетата лейпролида составляет 30 мг.

11. Применение по п.10, где композиция с пролонгированным высвобождением способна к высвобождению 10 мг ацетата лейпролида в месяц из твердого или полутвердого депо *in situ* у субъекта.

12. Применение по п.10, где композиция с пролонгированным высвобождением способна обеспечить увеличение площади под фармакокинетической кривой (AUC) ацетата лейпролида у субъекта от 10 до 225 сутки $\times$ нг/мл.

13. Применение по любому из пп.1-12, где композиция с пролонгированным высвобождением при введении субъекту способна снизить уровень эстрадиола у субъекта до значения меньше чем 20 пг/мл.

14. Применение по любому из пп.1-13, где композиция с пролонгированным высвобождением способна снизить уровень фолликулостимулирующего гормона (FSH) у субъекта до значения меньше чем 40 МЕ/л.

15. Применение по любому из пп.1-14, где композиция с пролонгированным высвобождением способна снизить средний уровень лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке субъекта.

16. Применение по любому из пп.1-15, где биоразлагаемый полимер в композиции имеет формулу  
 $\text{HO-(p)-C(=O)O-Ra-O(O=C)-(p)-OH}$ ,

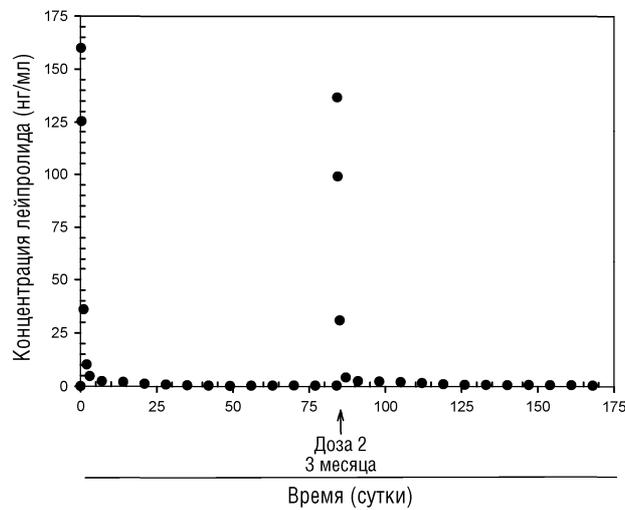
где Ra представляет собой алкановый бирадикал, содержащий от 4 до 8 атомов углерода, и p представляет собой полимерный сегмент повторяющихся звеньев лактида, гликолида или (лактид-со-гликолид).

17. Применение композиции, охарактеризованной в любом из пп.1-16, для подавления функции яичников у субъекта с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы.

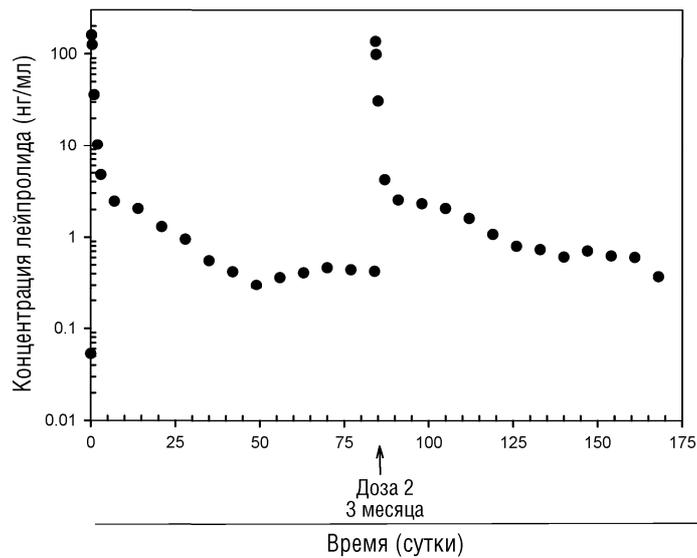
18. Способ подавления функции яичников у субъекта с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы, включающий введение композиции, охарактеризованной в любом из пп.1-16, посредством подкожной инъекции один раз в три месяца.

19. Способ по п.18, где субъект получает дополнительную эндокринную терапию рака молочной железы, где эндокринная терапия выбрана из группы, включающей одно или несколько из селективного модулятора рецепторов эстрогена (SERM), селективного деструктора рецепторов эстрогена (SERD) и ингибитора ароматазы (AI).

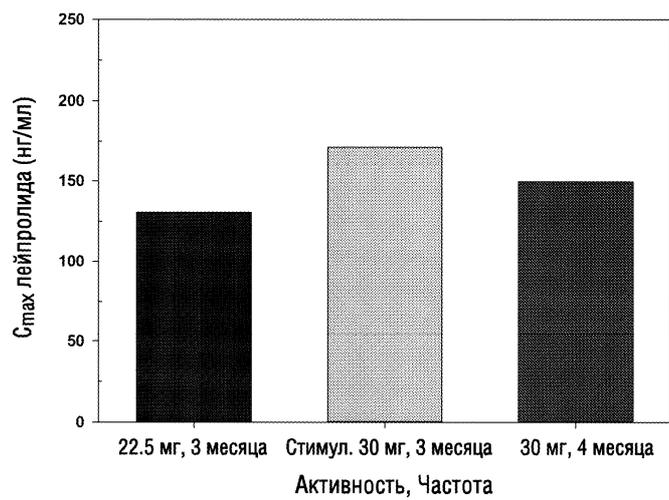
20. Способ по п.19, где SERM представляет собой тамоксифен, и AI выбран из группы, состоящей из летрозола, анастрозола и экземестана.



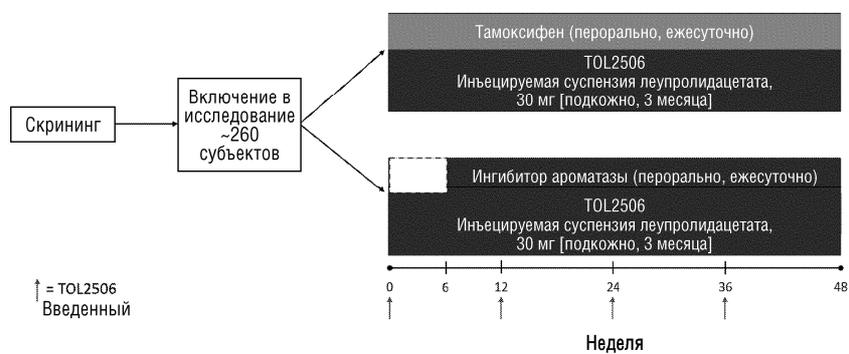
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4