

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048255**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.11.12</p> <p>(21) Номер заявки
202292936</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2021.04.22</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/4745</i> (2006.01)
<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
<i>A61K 31/519</i> (2006.01)
<i>A61K 31/436</i> (2006.01)
<i>A61K 45/06</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

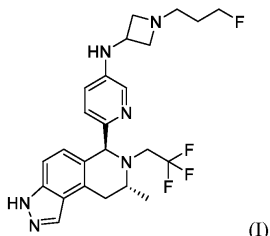
(54) РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

- | | |
|--|--|
| <p>(31) 63/014,914</p> <p>(32) 2020.04.24</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2022.12.09</p> <p>(86) PCT/EP2021/060589</p> <p>(87) WO 2021/214253 2021.10.28</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)</p> <p>(72) Изобретатель:
Морентин Гутьеррес Пабло (GB),
Гангль Эрик Тодд (US), Де Альмейда
Камила (GB)</p> <p>(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2018077630
GU GUOWEI ET AL.: "Targeted therapy for breast cancer and molecular mechanisms of resistance to treatment", CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 31, 22 November 2016 (2016-11-22), pages 97-103, XP029837222, ISSN: 1471-4892, DOI: 10.1016/J.COPH.2016.11.005, abstract
Hamilton Erika Paige: "A phase I dose escalation and expansion study of the next generation oral SERD AZD9833 in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer", 20 May 2020 (2020-05-20), XP055819027, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1024 [retrieved on 2021-06-29], the whole document
Baird Richard: "Abstract PS11-05: Updated data from SERENA-1: A Phase 1 dose escalation and expansion study of the next generation oral SERD AZD9833 as a monotherapy and in combination with palbociclib, in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer", 1 February 2021 (2021-02-01), XP055819045, Retrieved from the Internet: URL:https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/4_Supplement/PS11-05 [retrieved on 2021-06-29], page 1, line 1 - page 2, line 22</p> |
|--|--|
- (57) Описание относится к AZD9833 для применения в лечении рака и к способам лечения рака, включающим введение AZD9833, где в каждом случае AZD9833 вводят перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг. AZD9833 можно вводить отдельно или его можно применять в комбинации с дополнительным противораковым средством, таким как ингибитор CDK, эверолимус или ингибитор АКТ.

B1**048255****048255 B1**

Область техники

Настоящее описание относится к N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амину (AZD9833, соединение (I), представленное ниже) для применения в лечении рака, характеризующегося тем, что соединение предназначено для перорального введения один раз в сутки в указанной дозе. Описание также относится к способам лечения, включающим пероральное введение AZD9833 один раз в сутки в указанной дозе пациенту, нуждающемуся в этом, применению AZD9833 для получения лекарственного препарата, где лекарственный препарат предназначен для перорального введения один раз в сутки в указанной дозе, фармацевтическим композициям, содержащим определенные количества AZD9833, и наборам таких фармацевтических композиций:



(I)

Предпосылки изобретения

Рецептор эстрогена альфа ($ER\alpha$, ESR1, NR3A) и рецептор эстрогена бета ($ER\beta$, ESR2, NR3b) представляют собой рецепторы стероидных гормонов, которые являются представителями большого семейства ядерных рецепторов. Будучи организованным подобным всем ядерным рецепторам образом, $ER\alpha$ состоит из шести функциональных доменов (называемые от А до F) (Dahlman-Wright, et al., Pharmacol. Rev., 2006, 58:773-781), и его классифицируют как лиганд-зависимый фактор транскрипции, поскольку после его связывания со специфическим лигандом (женским половым стероидным гормоном, представляющим собой 17 β -эстрадиол (E2)) комплекс связывается с геномными последовательностями, называемыми элементами рецептора эстрогена (ERE), и взаимодействует с корегуляторами для модуляции транскрипции целевых генов. Ген $ER\alpha$ расположен в 6q25.1 и кодирует белок 595AA, и множественные изоформы можно получать за счет альтернативных сплайсинга и сайтов инициации трансляции. В дополнение к ДНК-связывающему домену (домену С) и лиганд-связывающему домену (домену Е), рецептор содержит N-концевой домен (А/В), шарнирный домен (D), который соединяет домены С и Е, и С-концевой удлинённый участок (домен F). В то время как домены $ER\alpha$ и $ER\beta$ являются достаточно консервативными (соответственно 96 и 55% идентичности аминокислот), консервативность доменов А/В, D и F является низкой (менее 30% идентичности аминокислот). Оба рецептора вовлечены в регуляцию и развитие репродуктивного тракта женщины и, кроме того, выполняют функции в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой системе и в метаболизме костной ткани. Геномное действие ER происходит в ядре клетки, когда рецептор связывается с ERE непосредственно (прямая активация или классический путь) или опосредованно (непрямая активация или неклассический путь). В отсутствие лиганда ER ассоциированы с белками теплового шока, представляющими собой Hsp90 и Hsp70, и ассоциированный шаперонный механизм стабилизирует лиганд-связывающий домен (LBD), делая его доступным для лиганда. ER с присоединенным лигандом отделяется от белков теплового шока, что приводит к конформационному изменению рецептора, которое делает возможным димеризацию, связывание с ДНК взаимодействие с коактиваторами или корепрессорами и модуляцию экспрессии целевых генов. В неклассическом пути AP-1 и Sp-1 представляют собой альтернативные регуляторные последовательности ДНК, используемые обеими изоформами рецептора для модуляции экспрессии генов. В данном примере ER не взаимодействует с ДНК непосредственно, но через связывание с другими факторами транскрипции, связанными с ДНК, например, c-Jun или c-Fos (Kushner et al., Pure Applied Chemistry 2003, 75:1757-1769). Точный механизм, посредством которого ER влияет на транскрипцию генов, плохо изучен, но, по-видимому, он опосредован многочисленными ядерными факторами, которые рекрутируются рецептором, связанным с ДНК. Рекрутинг корегуляторов в основном опосредуется двумя поверхностями белков, AF2 и AF1, которые расположены в домене Е и домене А/В соответственно. AF1 регулируется факторами роста, и его активность зависит от окружения клетки и промотора, при этом активность AF2 полностью зависит от связывания с лигандом. Хотя два домена могут действовать независимо, максимальная транскрипционная активность ER достигается посредством синергетических взаимодействий благодаря двум доменам (Tzukerman, et al., Mol. Endocrinology, 1994, 8:21-30). Хотя ER считаются факторами транскрипции, они могут также действовать через негеномные механизмы, о чем свидетельствуют быстрые эффекты ER в тканях после введения E2 в сроки, которые считаются слишком короткими для геномного действия. До сих пор неясно, являются ли рецепторы, ответственные за быстрое действие эстрогена, теми же ядерными ER или другими стероидными рецепторами, связанными с G-белком (Warner, et al., Steroids, 2006, 21:91-95), но было выявлено растущее число путей, индуцируемых E2, например путь MAPK/ERK, и активация эндотелиальной синтазы оксида азота, и путь PI3K/Akt. В дополнение к лиганд-зависимым

путям, показано, что ER α обладает лиганд-независимой активностью, опосредованной AF-1, которую ассоциируют со стимуляцией MAPK посредством передачи сигнала, опосредованной фактором роста, например инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) и эпидермальным фактором роста (EGF). Активность AF-1 зависит от фосфорилирования Ser118, и примером перекрестного взаимодействия между ER и опосредованной фактором роста передачей сигнала является фосфорилирование Ser 118 с помощью MAPK в ответ на факторы роста, такие как IGF-1 и EGF (Kato, et al., Science. 1995, 270:1491-1494).

Показано, что с ER связывается большое число структурно различающихся соединений. Некоторые соединения, такие как эндогенный лиганд E2, действуют в качестве агонистов рецептора, при этом другие конкурентно ингибируют связывание E2 и действуют в качестве антагонистов рецептора. Такие соединения можно поделить на два класса в зависимости от их функциональных эффектов. Селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM), такие как тамоксифен, обладают способностью действовать в качестве как агонистов, так и антагонистов рецептора, в зависимости от окружения клетки и промотора, а также от целевой изоформы ER. Например, тамоксифен действует в качестве антагониста в ткани молочной железы, но действует в качестве частичного агониста в костной ткани, сердечно-сосудистой системе и матке. Все SERM, по-видимому, действуют в качестве антагонистов AF2 и получают свои свойства частичных агонистов посредством AF1. Представители второй группы, примером которой является фульвестрант, классифицируются как полные антагонисты и способны блокировать активность эстрогена путем полного ингибирования доменов AF1 и AF2 посредством индукции уникального изменения конформации лиганд-связывающего домена (LBD) при связывании с соединением, которое приводит к полному устранению взаимодействия между спиралью 12 и остальной частью LBD, блокируя рекрутинг кофактора (Wakeling, et al., Cancer Res., 1991, 51:3867-3873; Pike, et al., Structure. 2001, 9:145-153).

В присутствии E2 внутриклеточные уровни ER α снижаются посредством убиквитин/протеасомного (Ub/26S) пути. Полиубиквитинирование ER α с присоединенным лигандом катализируется по меньшей мере тремя ферментами; убиквитин, активированный убиквитин-активирующим ферментом E1, конъюгируется посредством E2 с остатками лизина с помощью изопептидной связи посредством E3, представляющего собой убиквитин лигазу, и полиубиквитинированный ER α затем направляется в протеасому для расщепления. Хотя регуляция ER-зависимой транскрипции и опосредованное протеасомой расщепление ER связаны (Lonard, et al., Mol. Cell, 2000, 5:939-948), сама по себе транскрипция не требуется для расщепления ER α , и сборки комплекса инициации транскрипции достаточно для того, чтобы сделать ER α мишенью для расщепления ядерными протеасомами. Считается, что данный процесс расщепления, индуцируемый E2, необходим для обеспечения его способности быстро активировать транскрипцию в ответ на потребность в клеточной пролиферации, дифференциации и метаболизме (Stenoien, et al., Mol. Cell Biol., 2001, 21:4404-4 412). Фульвестрант также классифицируется как селективный супрессор рецепторов эстрогена (SERD), подкласс антагонистов, которые могут также индуцировать быструю супрессию ER α посредством протеасомного пути 26S. Напротив, SERM, такой как тамоксифен, может повышать уровни ER α , хотя эффект в отношении транскрипции является подобным тому, который наблюдают в случае SERD.

Примерно 70% видов рака молочной железы характеризуются экспрессией ER и/или рецепторов прогестерона, что указывает на зависимость роста данных опухолевых клеток от гормонов. Считается, что в случае других видов рака, таких как рак яичника и рак эндометрия, рост также зависит от опосредованной ER α передачи сигнала. Средства терапии в случае таких пациентов могут подавлять опосредованную ER передачу сигнала либо путем антагонизма связыванию лиганда с ER, как, например, тамоксифен, который применяется для лечения ранней и поздней стадий ER-положительного рака молочной железы, как в пред-, так и в постменопаузной схеме лечения; либо путем антагонизма и супрессирования ER α , как, например, фульвестрант, который применяют для лечения у женщин рака молочной железы, который прогрессировал, несмотря на терапию с помощью тамоксифена или ингибиторов ароматазы; либо путем блокирования синтеза эстрогена, как, например, ингибиторы ароматазы, которые применяются для лечения ER-положительного рака молочной железы на ранней и поздней стадиях. Хотя данные средства терапии оказали чрезвычайно положительное влияние на лечение рака молочной железы, у значительного числа пациентов, у которых опухоли характеризуются экспрессией ER, проявляется устойчивость *de novo* к существующим средствам терапии на основе ER либо устойчивости к этим препаратам развивается с течением времени. Для объяснения возникновения устойчивости к тамоксифену при первом лечении описано несколько различающихся механизмов, которые главным образом предусматривают переключение тамоксифена, действующего в качестве антагониста на действующего в качестве агониста, либо за счет более низкой аффинности некоторых кофакторов, связывающихся с комплексом тамоксифен-ER α , которая смещается вследствие сверхэкспрессии данных кофакторов, либо за счет образования дополнительных сайтов, которые облегчают взаимодействие комплекса тамоксифен-ER α с кофакторами, которые обычно не связываются с комплексом. Следовательно, устойчивость может возникать в результате разрастания клеток, экспрессирующих конкретные кофакторы, которые стимулируют активность комплекса тамоксифен-ER α . Также существует возможность того, что другие пути опосредованной фактором роста передачи сигнала непосредственно активируют рецептор или коактиваторы ER

со стимуляцией клеточной пролиферации независимо от опосредованной лигандом передачи сигнала.

В недавнем времени мутации в ESR1 были идентифицированы как возможный механизм устойчивости в метастатических ER-положительных образцах опухолей, полученных от пациентов, и в моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDX), с частотой, варьирующей в диапазоне 17-25%. Такие мутации преимущественно, но не исключительно, находятся в лиганд-связывающем домене, приводя к возникновению мутантных функциональных белков; примеры аминокислотных замен включают Ser463Pro, Val543Glu, Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn и Asp538Gly, при этом замены по аминокислотам 537 и 538 составляют большинство замен, описанных в настоящее время. Такие мутации ранее не обнаруживали в геномах из образцов первичного рака молочной железы, охарактеризованных в базе данных Cancer Genome Atlas. Из 390 образцов первичного рака молочной железы, положительных в отношении экспрессии ER, ни одной мутации не было обнаружено в ESR1 (Cancer Genome Atlas Network, 2012, Nature, 490:61-70). Считается, что мутации лиганд-связывающего домена возникли в качестве ответа, представляющего собой устойчивость в отношении средств эндокринной терапии, представляющих собой ингибитор ароматазы, поскольку в отсутствие эстрадиола данные мутантные рецепторы демонстрируют основную транскрипционную активность. Кристаллическая структура ER с мутацией по аминокислотам 537 и 538 демонстрирует, что обе мутации способствовали конформации ER, соответствующей связыванию с агонистом, путем сдвига положения спирали 12 таким образом, чтобы обеспечить рекрутинг коактиватора и с имитацией, таким образом, дикого типа ER, активированного агонистом. В опубликованных данных продемонстрировано, что средства эндокринной терапии, такие как тамоксифен и фульвестрант, все же могут связываться с мутантным ER и до некоторой степени ингибировать активацию транскрипции и что фульвестрант способен обеспечивать расщепление рецептора с Tyr537Ser, но для полного подавления функции рецептора могут быть необходимы более высокие дозы (Toy et al., Nat. Genetics, 2013, 45:1439-1445; Robinson et al., Nat. Genetics, 2013, 45:1446-1451; Li, S. et al. Cell Rep. 4, 1116-1130 (2013). Таким образом, возможно, что соединение (I) или его фармацевтически приемлемые соли (описанные в данном документе здесь и далее) будут способны к супрессии и антагонизму в отношении мутантного ER, хотя на данном этапе неизвестно, ассоциированы ли мутации ESR1 с измененным клиническим исходом.

Независимо от того, какой механизм устойчивости или комбинация механизмов имеет место, многие из них все же характеризуются зависимостью от активности, обусловленной ER, и удаление рецептора посредством механизма на основе SERD обеспечивает наилучший способ удаления рецептора ER α из клетки. Фульвестрант в настоящее время является единственным SERD, одобренным для клинического применения, однако, несмотря на его свойства в отношении механизма реакции, фармакологические свойства лекарственного средства ограничивают его эффективность ввиду существующего на данный момент ограничения дозы, составляющего 500 мг в месяц, в результате чего обновление рецептора составляет менее 50% в образцах, полученных от пациента, по сравнению с полной супрессией рецептора, наблюдаемой в экспериментах с линией клеток молочной железы *in vitro* (Wardell, et al., Biochem. Pharm., 2011, 82:122-130).

AZD9833, представляющий собой N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пирозоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин, при необходимости поставляемый в виде его фармацевтически приемлемой соли, был идентифицирован как соединение, обладающее способностью действовать в качестве селективного супрессора рецептора эстрогена (SERD). AZD9833 описан в качестве примера 17 в WO 2018/077630 A1, где раскрыты способы синтеза данного соединения и его биологическая активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, в отличие от фульвестранта, представляющего собой единственный SERD, одобренный в настоящее время для клинического применения, который вводится путем внутримышечной инъекции, доклиническое исследование показало, что AZD9833 имеет физико-химический профиль, совместимый с пероральным введением.

Учитывая его благоприятные свойства, предполагалось, что AZD9833, вводимый перорально ежедневно, может привести к лучшему расщеплению рецепторов эстрогена, чем это обеспечивается с помощью фульвестранта. Как впервые описано в данном документе, предварительные результаты клинических испытаний ежедневного перорального введения AZD9833 привели к открытию диапазона доз, которые у пациентов, предварительно получавших интенсивное лечение, вызывали частичный ответ, установленный в соответствии с критериями RECIST (например, согласно критериям RECIST 1.1, см. <https://recist.eortc.org/>; Eur. J. Cancer, 2016, 62, Pages 132-137).

Сущность изобретения

Целью настоящего описания является обеспечение соответствующих доз и режима введения доз для применения AZD9833 в лечении рака, например для применения в лечении рака молочной железы.

В первом аспекте настоящего описания предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

Во втором аспекте настоящего описания предусмотрен способ лечения рака, включающий введение AZD9833 в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, один раз в сутки пациенту, нуждающемуся в этом.

В третьем аспекте настоящего описания предусмотрено применение AZD9833 в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе,

составляющей от 25 до 450 мг.

В четвертом аспекте настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция для перорального введения один раз в сутки, содержащая от 25 до 450 мг AZD9833 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В пятом аспекте настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция для перорального введения один раз в сутки, содержащая от 25 до 450 мг AZD9833 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в лечении рака.

В шестом аспекте настоящего описания предусмотрен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую AZD9833 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и инструкции по применению фармацевтической композиции в лечении рака, где AZD9833 предназначен для введения один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

Фигуры

Чтобы лучше понять настоящее описание, даются ссылки на следующие фигуры.

Фиг. 1. Схема, отображающая фазу повышения дозы клинического испытания фазы I у пациентов с раком молочной железы, предварительно получавших интенсивное лечение, подходящая для демонстрации преимуществ лечения с помощью AZD9833 во всем диапазоне доз.

Фиг. 2. График "дорожек бассейна", отображающий реакцию пациентов после лечения с помощью возрастающих доз AZD9833.

Фиг. 3. Комбинированная каскадная диаграмма, показывающая наилучшее изменение размера опухоли по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших лечение с помощью различных доз AZD9833.

Фиг. 4. График зависимости средней концентрации AZD9833 в плазме крови от времени после его введения в различных дозах.

Подробное описание

Изобретение, подробно описанное в данном документе, не следует интерпретировать как ограниченное каким-либо из приведенных вариантов осуществления или примеров. Другие варианты осуществления будут понятны читателю, являющемуся специалистом в данной области техники.

Формы единственного числа означают "по меньшей мере один". В любом варианте осуществления, где форма единственного числа применяется для обозначения заданного элемента, форма единственного числа может означать единицу. В любом варианте осуществления, где форма единственного числа применяется для обозначения заданного элемента, форма единственного числа может означать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Когда упоминается, что "в некоторых вариантах осуществления ..." может присутствовать определенный признак, признак может присутствовать в соответствующем варианте осуществления в любой части описания, а не только в соответствующем варианте осуществления в том же разделе или текстовой области описания.

Пункты формулы изобретения представляют собой варианты осуществления.

Терапевтическое применение.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в получении антипролиферативного эффекта, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для селективного подавления ER α , где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение AZD9833 в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение AZD9833 в изготовлении лекарственного препарата для получения антипролиферативного эффекта, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение AZD9833 в изготовлении лекарственного препарата для селективного подавления ER α , где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ осуществления лечения рака у пациента, представляющего собой человека или животное, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту AZD9833 перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ получения антипролиферативного эффекта у пациента, представляющего собой человека или животное, нуждающегося в таком эффекте, включающий введение пациенту AZD9833 перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ селективного подавления ER α у пациента,

представляющего собой человека или животное, нуждающегося в таком эффекте, включающий введение пациенту AZD9833 перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

Соединение.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 может представлять собой N-(1-(3-фторпропил)-азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин или его фармацевтически приемлемую соль. N-(1-(3-Фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин имеет структуру соединения (I), указанного выше.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 может представлять собой N-(1-(3-фторпропил)-азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин в бессолевой форме (например, в нейтральной или цвиттерионной форме или, например, в форме свободного основания).

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 может представлять собой фармацевтически приемлемую соль N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин.

Термин "фармацевтически приемлемый" применяется для указания того, что объект (например, соль, лекарственная форма или вспомогательное вещество) подходит для применения у пациентов. Иллюстративный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", P.H. Stahl and C.G. Wermuth, editors, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VFiCA, 2002 или последующих изданиях.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин представляет собой, например, соль присоединения кислоты. Соль присоединения кислоты N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин может быть образована с помощью приведения соединения в контакт с подходящей неорганической или органической кислотой в условиях, известных специалисту в данной области техники.

Соль присоединения кислоты может быть образована, например, с применением неорганической кислоты, выбранной из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты также может быть образована с применением органической кислоты, выбранной из уксусной кислоты, адипиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, D,L-молочной кислоты, этандисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, хлористоводородной кислоты, L-винной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, нападизиловой кислоты, фосфорной кислоты, сахараина, янтарной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты и трифторуксусной кислоты.

Дополнительная подходящая фармацевтически приемлемая соль N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин представляет собой, например, соль, образующуюся в организме человека или животного после введения N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин в указанный организм человека или животного.

Уровень дозы.

В некоторых вариантах осуществления доза AZD9833 может быть выбрана из 25, 75, 150, 300 и 450 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза AZD9833 может составлять 25 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза AZD9833 может составлять 75 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза AZD9833 может составлять 150 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза AZD9833 может составлять 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза AZD9833 может составлять 450 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза AZD9833 может представлять собой пероральную суточную дозу.

Термин "пероральная суточная доза" представляет собой количество AZD9833, вводимого через рот в течение периода, составляющего 24 ч.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить в виде однократной дозы.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить в виде разделенной дозы.

Термин "разделенная доза" представляет собой дозу в случае, когда общую дозу (например, пероральную суточную дозу) вводят несколькими (например, 1, 2, 3, 4 или 5) порциями.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить в виде одной единицы дозы или в виде множества единиц дозы.

Термин "единица дозы" представляет собой дискретную лекарственную форму, например определенное число (например, 1, 2, 3, 4 или 5) таблеток или капсул.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить в виде одной таблетки.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить в виде одной таблетки один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить перорально в виде одной таблетки один раз в сутки.

Во избежание сомнений, когда в данном документе представлен диапазон доз для AZD9833, например доза, составляющая от 25 до 450 мг, диапазон включает дозы в конечных точках диапазона, а также дозы, находящиеся между этими конечными точками, т.е. 25 и 450 мг и количества между ними.

Рак.

Термин "рак" применяется в настоящем описании как синоним опухоли и очага поражения. Рак может включать первичный рак, а также виды вторичного рака и метастазы.

Термины "лечение рака", "осуществление лечения рака" и подобные термины охватывают осуществление лечения существующего рака и/или предупреждение рака.

В некоторых вариантах осуществления "лечение рака" или "осуществление лечения рака" может означать осуществление лечения и предупреждение рака.

В некоторых вариантах осуществления "лечение рака" или "осуществление лечения рака" может означать осуществление лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления "лечение рака" или "осуществление лечения рака" может означать предупреждение рака.

В некоторых вариантах осуществления рак может быть выбран из рака молочной железы и гинекологического рака.

Термин "гинекологический рак" включает рак матки, рак яичника, рак шейки матки, рак вульвы и рак влагалища.

В некоторых вариантах осуществления рак может быть выбран из рака молочной железы, рака матки, рака яичника, рака шейки матки, рака вульвы и рака влагалища.

В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой ER-положительный HER2-негативный рак молочной железы.

Термин "ER-положительный HER2-негативный рак молочной железы" включает опухоли с рецепторами эстрогена (являются ER-положительными), которые не имеют высоких уровней гена HER2 или белка HER2 (являются HER2-негативным). ER-положительный и HER2-негативный статус можно определить способами, известными из данной области техники, включая применение коммерческих наборов.

В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы может представлять собой ER-положительный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы может представлять собой HER2-негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой ER-положительный HER2-негативный рак молочной железы на поздней стадии.

В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы может представлять собой ER-положительный рак молочной железы на поздней стадии.

В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы может представлять собой HER2-негативный рак молочной железы на поздней стадии.

Отбор пациентов.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить женщине в пре- или постменопаузе.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить женщине в пременопаузе.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить женщине в постменопаузе.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить женщине в пре- или постменопаузе, у которой рак является ER-положительным.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить женщине в пре- или постменопаузе, у которой рак является HER2-негативным.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить женщине в пре- или постменопаузе, у которой рак является ER-положительным и HER2-негативным.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить женщине в пре- или постменопаузе, у которой рак характеризуется мутацией ESR1.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить женщине в пре- или постменопаузе, у которой рак не характеризуется мутацией ESR1.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого лечение рака ранее осуществляли с помощью от 1 до 15 средств противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого лечение рака ранее осуществляли с помощью от 1 до 10 средств противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого лечение рака ранее осуществляли с помощью от 1 до 5 средств противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого лечение рака

ранее осуществляли с помощью от 5 до 10 средств противораковой терапии.

Если у пациента "лечение ранее осуществляли", то это относится к любому средству лечения, вводимому пациенту до введения ему дозы AZD9833. Предшествующее лечение не означает, что рассматриваемая терапия была успешной или излечивающей, а только то, что пациент получал лечение с помощью терапии (например, в результате назначения терапии медицинским работником с соответствующей квалификацией).

"Средства противораковой терапии" включают лекарственные препараты, лекарственные средства, соединения или другие медицинские подходы (например, лечение с применением собственных иммунологических средств пациента), направленные на лечение рака. Иллюстративные средства противораковой терапии представляют собой средства эндокринной терапии и средства химиотерапии.

"Средства эндокринной терапии" представляют собой те средства лечения, которые действуют посредством модулирования гормональных путей у пациента. Примеры включают ингибиторы эстрогена (такие как тамоксифен или фулвестрант), ингибиторы ароматазы (такие как летрозол, анастрозол, воразол или эксеместан), прогестагены (такие как мегестрола ацетат) и блокаторы лютеинизирующего гормона (такие как лейпролид или гозерелин).

"Средства химиотерапии" представляют собой средства терапии рака, которые не являются средствами эндокринной терапии. Они включают, например, следующее:

i) традиционные антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, включая алкилирующие средства (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоломид и нитрозомочевины); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, как, например, 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексид, метотрексат, цитозинарабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, как, например, адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомоцин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, как, например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, как, например, таксол и таксотер, и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, как, например, этопозид и тенопозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);

ii) ингибиторы функции фактора роста и их нисходящих путей передачи сигнала, включая модуляторы антител любого фактора роста или мишени рецепторов факторов роста, как, например, рассмотренные в обзоре Stern et al. *Critical Reviews in Oncology/Haematology*, 2005, 54, p. 11-29; низкомолекулярные ингибиторы таких мишеней, например ингибиторы киназ. Конкретные примеры включают трастузумаб [Herceptin™] и пертузумаб [Perjeta™], представляющие собой антитела к erbB2, трастузумаб дерукстекан [Enhertu™] и трастузумаб эмтансин [Kadcyla™], представляющие собой направленные на HER-2 конъюгаты антитело-лекарственное средство, панитумумаб, представляющий собой антитело к EGFR, цетуксимаб, представляющий собой антитело к EGFR (эрбитукс, C225), и ингибиторы тирозинкиназы, включая ингибиторы семейства рецепторов erbB, таких как рецептор семейства эпидермального фактора роста (EGFR/erbB1), ингибиторы тирозинкиназы, такие как гефитиниб, осимертиниб или эрлотиниб, ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб, и смешанные ингибиторы erb1/2, такие как афатиниб. Другие иллюстративные классы факторов роста и модуляторов их рецепторов включают, например, ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов или их рецепторов (включая c-met и gon); ингибиторы семейства инсулина и инсулиновых факторов роста или их рецепторов (IGFR, IR), ингибиторы семейства факторов роста тромбоцитов (PDGFR) или их рецепторов и ингибиторы передачи сигнала, опосредованной другими рецепторными тирозинкиназами, такими как c-kit, AnLK и CSF-1R; модуляторы, которые нацелены на сигнальные белки в пути передачи сигнала PI3-киназы, например ингибиторы изоформ PI3-киназы, таких как PI3K- α , PI3K- β , PI3K- γ и PI3K- δ , и киназы ser/thr, такие как АКТ (такая как капивасертиб, афуресертиб, мирансертиб, ARQ751, ипатасертиб, МК-2206 или перифозин), mTOR (такая как AZD2014 или эверолимус), PDK, SGK, PI4K или PIP5K; ингибиторы серин/треонинкиназ, не перечисленные выше, например ингибиторы raf, такие как вемурафениб, ингибиторы MEK, такие как селуметиниб (AZD6244), ингибиторы Abl, такие как иматиниб или нилотиниб, ингибиторы Btk, такие как ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб, ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб, ингибиторы киназы Аутога (например, AZD1152), ингибиторы других киназ ser/thr, такие как JAK, STAT и IRAK4, и ингибиторы циклинзависимых киназ, например, ингибиторы CDK1, CDK4, CDK6, CDK7, CDK9 и CDK4/6 (такие как палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, лероциклиб и трилациклиб);

iii) модуляторы пути передачи сигнала ответа на повреждение ДНК, например ингибиторы PARP (например, олапариб, рукапариб, нирапариб и талазопариб), ингибиторы ATR (такие как AZD6738) или ингибиторы ATM;

iv) модуляторы путей передачи сигнала при апоптозе и гибели клеток, такие как модуляторы семейства Bcl (например, АВТ-263/навитоклакс, АВТ-199);

v) антиангиогенные средства, такие как средства, которые подавляют эффекты фактора роста эндотелия сосудов, например бевацизумаб, представляющий собой антитело к фактору роста клеток эндоте-

лия сосудов (Avastin™), или ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, такой как сорафениб, акситиниб, пазопаниб, сунитиниб или вандетаниб (и соединения, которые действуют посредством других механизмом (например, линомид, ингибиторы функции интегрин и ангиостатин);

vi) средства, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин А4;

vii) антиинвазивные средства, например ингибиторы семейства киназ c-Src, как, например, дазатиниб (J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) и бозутиниб (SKI-606), и ингибиторы металлопротеиназы, как, например, маримастат, ингибиторы функции рецептора активатора плазминогена урокиназного типа или антитела к гепараназе;

viii) средства иммунотерапии, включая, например, подходы *ex vivo* и *in vivo* для повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин-2, интерлейкин-4, или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходы для снижения толерантности Т-клеток, подходы с применением трансфицированных иммунных клеток, таких как дендритные клетки, трансфицированные цитокинами, подходы с применением линий опухолевых клеток, трансфицированных цитокинами, и подходы с применением антиидиотипических антител. Конкретные примеры включают моноклональные антитела, нацеленные на PD-1 (например, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб), PD-L1 (например, дурвалумаб, атезолизумаб или авелумаб) или CTLA4 (например, ипилимумаб и тремелимумаб);

ix) средства антисмысловой терапии или терапии, основанной на RNAi, например, те, которые направлены на мишени, перечисленные в данном описании; и

x) подходы генной терапии, включая, например, подходы для замены аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2, GDEPT (геноопосредованной ферментативной пролекарственной терапии), подходы, такие как подходы с применением цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы, и подходы для повышения переносимости пациентом химиотерапии или лучевой терапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого лечение рака ранее осуществляли с помощью одного или более средств эндокринной терапии и двух или менее средств химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого лечение рака ранее осуществляли с помощью одного или более средств эндокринной терапии и двух или менее средств химиотерапии для ER-положительного HER2-негативного рака молочной железы.

"Средства химиотерапии для ER-положительного HER2-негативного рака молочной железы" могут включать любой противораковый (противораковые) режим (режимы) лечения, предусматривающий по меньшей мере одно цитотоксическое средство, применяемое в течение 21 суток или дольше.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого лечение рака ранее осуществляли с помощью одного или более средств эндокринной терапии и двух или менее средств химиотерапии для ER-положительного HER2-негативного рака молочной железы на поздней стадии.

В некоторых вариантах осуществления ≥ 1 средство эндокринной терапии может быть выбрано из ингибитора эстрогена, ингибитора ароматазы, прогестагена и блокатора лютеинизирующего гормона.

В некоторых вариантах осуществления ≥ 1 средство эндокринной терапии может быть выбрано из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, дролоксифена, идоксифена, фулвестранта, летроззола, анастрозола, воразола, экземестана, мегестрола ацетата, лейпролида и гозерелина.

В некоторых вариантах осуществления ≤ 2 средства химиотерапии могут быть выбраны из ингибитора CDK (такого как CD4, CDK6 или двойной ингибитор CDK4/CDK6) и ингибитора mTOR.

В некоторых вариантах осуществления ≤ 2 средства химиотерапии могут быть выбраны из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба, трилациклиба, лероциклиба и эверолимуса.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого рак является устойчивым к ингибиторам ароматазы.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого рак является устойчивым к нестероидным ингибиторам ароматазы.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого рак является устойчивым к ингибитору ароматазы, выбранному из летроззола и анастрозола.

Когда у пациента рак является "устойчивым" (или рефрактерным) к определенному лекарственному средству или терапии, рак больше не отвечает на лечение в достаточной степени, чтобы его можно было считать подходящим вариантом лечения в будущем, вследствие чего лечащий врач рекомендует другой терапевтический подход.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого рак является устойчивым к тамоксифену.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого рак является устойчивым к фулвестранту.

В некоторых вариантах осуществления AZD9833 можно вводить пациенту, у которого рак является устойчивым к ингибиторам CDK.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и лекарственное средство достигает средней пиковой концентрации в плазме крови у пациента с раком, составляющей 10-1000 нг/мл.

"Средняя пиковая концентрация в плазме крови" относится к максимальному количеству AZD9833, достигаемому в плазме крови пациента после лечения.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и обеспечивает среднее значение конечного периода полувыведения лекарственного средства у пациента с раком, составляющее от 8 до 14 ч.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и обеспечивает среднее значение конечного периода полувыведения лекарственного средства у пациента с раком, составляющее 12 ч.

"Среднее значение конечного периода полувыведения" представляет собой среднее время, в течение которого концентрация лекарственного средства в плазме крови пациента снижается вдвое после достижения псевдоравновесия.

Клинические свойства.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и обеспечивает частоту объективных ответов, составляющую от 10 до 20%.

"Частота объективных ответов" представляет собой процент пациентов с поддающимся измерению заболеванием на исходном уровне, у которых дата первой дозы соответствует ≥ 17 неделям или дата обследования после лечения соответствует ≥ 15 неделям, что указывает на подтвержденный ответ, измеренный с помощью критериев RECIST.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и обеспечивает частоту клинической эффективности, составляющую от 25 до 100%.

"Частота клинической эффективности" представляет собой процент пациентов, у которых дата первой дозы соответствует ≥ 25 неделям или дата обследования после лечения соответствует ≥ 23 неделям, что указывает на подтвержденный ответ или стабильное заболевание, измеренные с помощью критериев RECIST для ≥ 23 недель после лечения.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и обеспечивает частоту клинической эффективности, составляющую более 25%.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и обеспечивает частоту клинической эффективности, составляющую от 25 до 90%.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и обеспечивает частоту клинической эффективности, составляющую от 25 до 80%.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, и обеспечивает частоту клинической эффективности, составляющую от 25 до 75%.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе от, составляющей 25 до 450 мг, и лекарственное средство не вызывает каких-либо серьезных побочных эффектов у пациента с раком.

В некоторых вариантах осуществления серьезные побочные эффекты могут быть определены как нежелательные явления степени 4 или 5.

"Нежелательные явления степени 4 или 5" можно классифицировать в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для нежелательных явлений (CTCAE).

Комбинированное лечение.

В одном варианте осуществления предусмотрен AZD9833 для применения в лечении рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг, в комбинации со средством дополнительной противораковой терапии.

Когда лекарственное средство вводят "в комбинации" с AZD9833, комбинация может включать раздельное, последовательное или одновременное введение лекарственных средств. Если лечение является раздельным и/или последовательным, интервал между дозой AZD9833 и дозой средства дополни-

тельной противораковой терапии может быть выбран для обеспечения получения комбинированного терапевтического эффекта.

В некоторых вариантах осуществления введение AZD9833 и средства дополнительной противораковой терапии является отдельным.

В некоторых вариантах осуществления введение AZD9833 и средства дополнительной противораковой терапии является последовательным.

В некоторых вариантах осуществления введение AZD9833 и средства дополнительной противораковой терапии является отдельным и последовательным.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой ингибитор CDK.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой ингибитор CDK4.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой ингибитор CDK6.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой двойной ингибитор CDK4/CDK6.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой ингибитор CDK, выбранный из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба, лероциклиба или трилациклиба.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой палбоциклиб.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой ингибитор mTOR.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой ингибитор mTOR, выбранный из сиролимуса, дефоролимуса, эверолимуса и темсиролимуса.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой эверолимус.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой эверолимус, который вводится перорально один раз в сутки в дозе, составляющей до 10 мг.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может быть выбрано из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба, лероциклиба, трилациклиба и эверолимуса.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может быть выбрано из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба, лероциклиба и трилациклиба.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может представлять собой ингибитор АКТ.

В некоторых вариантах осуществления средство дополнительной противораковой терапии может быть выбрано из капивасертиба, афуресертиба, мирансертиба, ARQ751, ипатасериба, МК-2206 или перифозина.

Композиции.

В одном варианте осуществления предусмотрена композиция для перорального введения один раз в сутки, содержащая от 25 до 450 мг AZD9833 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны из инертных разбавителей (например, микрокристаллической целлюлозы или безводного фосфата дикальция), гранулирующих средств, разрыхлителей (например, крахмалгликолята натрия), связующих средств, смазывающих средств (например, стеарата магния), консервантов, антиоксидантов и хелатирующих средств.

В некоторых вариантах осуществления композиция для перорального введения один раз в сутки содержит от 25 до 450 мг AZD9833, например 25, 75 или 100 мг AZD9833, и по меньшей мере один разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы (МСС), безводного фосфата дикальция (DCPA), маннита, лактозы, фосфата дикальция, дигидрата сульфата кальция, трехосновного фосфата кальция, дигидрата двухосновного фосфата кальция, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, их совместно обработанных комбинаций, полидекстрозы, трегалозы, сахарозы, глюкозы, циклодекстрина и гидроксипропилцеллюлозы.

Композиция для перорального введения один раз в сутки может дополнительно содержать по меньшей мере один разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кросповидона, крахмалгликолята натрия (SSG) и низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC).

Композиция для перорального введения один раз в сутки может дополнительно содержать по меньшей мере одно смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, стеарилфумарата натрия, бегената глицерина и стеариновой кислоты.

Лекарственные формы.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая от 25 до 450 мг AZD9833 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в форме таблетки или капсулы для перорального введения один раз в сутки.

Составы в виде таблеток могут не быть покрытыми оболочкой или быть покрытыми оболочкой с целью изменения их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида, в любом случае с применением обычных средств для нанесения покрытия и процедур, известных из данной области техники. Например, составы в виде таблеток можно обрабатывать таким образом, чтобы они немедленно высвобождали активные ингредиенты.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая от 25 до 450 мг AZD9833, например от 25 до 100 мг AZD9833, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причем композиция представляет собой композицию с немедленным высвобождением.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая от 25 до 450 мг AZD9833, например от 25 до 100 мг AZD9833, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в форме одной таблетки для перорального введения один раз в сутки.

Как и таблетки, композиции для перорального применения альтернативно могут быть представлены в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая от 25 до 450 мг AZD9833, например от 25 до 100 мг AZD9833, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в форме одной капсулы для перорального введения один раз в сутки.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтической композиции, содержащей от 25 до 450 мг AZD9833, например от 25 до 100 мг AZD9833, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в лечении рака, где фармацевтическая композиция вводится один раз в сутки.

Наборы.

В одном варианте осуществления предусмотрен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую AZD9833 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и инструкции по применению фармацевтической композиции в лечении рака, где AZD9833 предназначен для введения один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до и 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрен набор, содержащий следующее:

фармацевтическую композицию, содержащую AZD9833 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

дополнительное противораковое средство для введения в комбинации с AZD9833;

инструкции по применению фармацевтической композиции в лечении рака, где AZD9833 предназначен для введения один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрен набор, содержащий следующее:

фармацевтическую композицию, содержащую AZD9833 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

дополнительное противораковое средство для введения в комбинации с AZD9833;

инструкции по применению фармацевтической композиции в лечении рака, где AZD9833 предназначен для введения один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

В одном варианте осуществления предусмотрен набор, содержащий следующее:

фармацевтическую композицию, содержащую AZD9833 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

дополнительное противораковое средство, выбранное из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба или трилациклиба для введения в комбинации с AZD9833; и

инструкции по применению фармацевтической композиции в лечении рака, где AZD9833 предназначен для введения один раз в сутки в дозе, составляющей от 25 до 450 мг.

Примеры

Протокол клинических испытаний.

Введение. Чтобы определить оптимальный режим введения доз для AZD9833 фазу 1 повышения и расширения когорты установленной дозы у пациентов с ER-положительным, HER2-негативным раком молочной железы на поздней стадии проводили в соответствии со следующим основным протоколом.

Обоснование. AZD9833 может потенциально обеспечить превосходящую клиническую эффективность по сравнению с существующими средствами эндокринной терапии за счет повышенной биодоступности (по сравнению с фулвестрантом, который вводят внутримышечно) и вовлечения и модуляции мишени (рецептора эстрогена) у пациентов с раком молочной железы, положительным по рецептору эстрогена (ER+). Основная цель исследования состоит в определении безопасности и переносимости AZD9833 у женщин с ER+ раком молочной железы на поздней стадии, негативным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-). Кроме того, будут исследованы фармакокинетика и

предварительная противоопухолевая активность AZD9833.

Основные цели и конечные точки.

Таблица 1

Основная цель/цель безопасности	Основные конечные точки/переменные
Исследовать безопасность и переносимость AZD9833 у женщин с раком молочной железы на поздней стадии, положительным по рецептору эстрогена (ER+) и негативным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-), чтобы	<ul style="list-style-type: none"> • Дозолимитирующие токсические эффекты (DLT). • Нежелательные явления (AE)/серьезные нежелательные явления (SAE). • Основные показатели жизнедеятельности.
определить дозы и схемы для дальнейшей клинической оценки AZD9833 в качестве монотерапии.	<ul style="list-style-type: none"> • Параметры клинической биохимии/гематологии. • Электрокардиограммы в трех повторностях (ECG)

Второстепенные цели и конечные точки.

Таблица 2

Второстепенная цель	Основные конечные точки/переменные
Оценить противоопухолевую активность и эффективность AZD9833 в качестве монотерапии.	<ul style="list-style-type: none"> • В соответствии с критериями оценки ответа • при солидных опухолях (RECIST) 1.1 согласно оценке исследователя: <ul style="list-style-type: none"> - Частота объективных ответов (ORR) - Продолжительность ответа (DoR) - Частота клинической эффективности через 24 недели (CBR 24 недели) • Процентное изменение размера опухоли • Выживаемость без прогрессирования (PFS).
Охарактеризовать фармакокинетику одно- и многократных доз AZD9833.	Концентрации AZD9833 в плазме крови и моче и производные фармакокинетические параметры.
Исследовать активность AZD9833 в опухолевых клетках.	Оценить изменения биомаркеров, которые включают уровни экспрессии рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PgR) и белка Ki67.

Исследовательские цели и конечные точки.

Таблица 3

Второстепенная цель	Основные конечные точки/переменные
Исследовать активность AZD9833 в опухоли, циркулирующих опухолевых клетках (CTC) и крови, включая циркулирующую в плазме крови ДНК из опухолевых клеток (ctDNA).	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить изменения исследуемых биомаркеров, которые могут включать без ограничения уровни экспрессии генов, регулируемых рецепторами эстрогена, и мутационный статус генов.
Исследовать прогностические маркеры ответа и/или приобретенной	<ul style="list-style-type: none"> • Мутационный статус ассоциированных с раком генов в опухоли и ctDNA.

устойчивости к AZD9833 в ctDNA опухоли, крови и плазме крови.	<ul style="list-style-type: none"> Оценить исследуемые гемопоэтические биомаркеры, включая без ограничения экспрессию генов.
Провести в будущем изучение исследуемых биомаркеров, которые могут влиять на развитие рака молочной железы и/или ответ на лечение.	<ul style="list-style-type: none"> Исследуемая опухоль и циркулирующие биомаркеры.
Собирать и хранить ДНК в соответствии с процедурами каждой страны и этическими процедурами для будущего изучения исследуемых генов/генетических вариаций, которые могут влиять на ответ на лечение.	<ul style="list-style-type: none"> Возможные будущие генетические исследования. Результаты могут быть представлены за пределами CSR настоящего исследования.
Исследовать любые изменения соотношения 4 β -гидроксихолестерина/холестерина в качестве маркера индукции цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) с помощью AZD9833.	<ul style="list-style-type: none"> Изменения соотношения 4β-гидроксихолестерина/холестерина по сравнению с исходным уровнем.
Исследовать любые изменения соотношения 4 β -гидроксихолестерина/холестерина в качестве маркера индукции цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) с помощью AZD9833.	<ul style="list-style-type: none"> Изменения соотношения 4β-гидроксихолестерина/холестерина по сравнению с исходным уровнем.
Исследовать эффект AZD9833 на параметры ЭКГ и сердечно-сосудистой системы.	<ul style="list-style-type: none"> Исследовательская оценка кровяного давления, данных эхокардиограммы и ЭКГ, причем последние должны включать как трехкратные, так и непрерывно получаемые данные, и методики расчета интервала QTc.

Общая схема. Это первое исследование на людях с повышением и расширением когорты установленной дозы, предназначенное для оценки безопасности и переносимости AZD9833, вводимого отдельно, (части А и В) у женщин с эндокринно-резистентным ER+ HER2- раком молочной железы, который не поддается лечению с целью излечения.

Часть А исследования допускает повышение дозы AZD9833, вводимого отдельно. Для данных частей "когорты" будет состоять из всех пациентов, получавших дозу на данном конкретном уровне дозы в схеме повышения дозы, как показано на фиг. 1. В части В исследования (расширения когорты установленной дозы) подходящие субъекты будут рандомизированы для получения выбранных доз AZD9833 на основе результатов, полученных в части А.

На протяжении всего исследования субъекты в пременопаузе будут принимать AZD9833 на фоне приема агониста LHRH (см. Фоновая лекарственная терапия).

Часть А. Подходящие субъекты в пре- и постменопаузе будут получать AZD9833. Для первоначального введения доз первого пациента в каждой когорте будут наблюдать до суток 8, прежде чем следующим пациентам распределять в когорту данного уровня дозы; см. раздел 6.1.5.5. При наличии достаточного количества поддающихся оценке субъектов для принятия решения касательно повышения дозы (от 3 до 6 субъектов) когорты может быть дополнительно расширена для включения дополнительных субъектов (до 12 поддающихся оценке субъектов в когорте) и/или когорты может быть открыта на следующем уровне дозы. В части А исследования ожидают максимум до 8 когорт уровня дозы. Повышение остановится на MTD/MFD. Часть А будет включать по меньшей мере 2 субъектов с биопсиями опухоли в двух повторностях на каждом уровне дозы.

В фазе повышения дозы исследования будут определять MTD или MFD для AZD9833 на основе оценки данных безопасности, переносимости и фармакокинетики, собранных во время первых 28 суток ежедневного введения доз. План повышения и понижения дозы для оценки AZD9833 будет следовать схеме байесовского адаптивного плана (Neuenschwander et al., Stat Med. 2008, 15:2420), которая объединяет предварительные ожидания относительно соотношения дозы и токсичности и применяет данные в

конец исследования каждой когорты, чтобы рекомендовать дозу для следующей когорты. Как только безопасность и переносимость были установлены после по меньшей мере 7 суток лечения первого субъекта в каждой когорте уровня дозы, будут включены в исследование до 3 дополнительных субъектов, чтобы обеспечить наличие по меньшей мере 3 поддающихся оценке субъектов через 28 суток.

Необязательные расширения когорты установленной дозы во время повышения дозы включены в дозах AZD9833, где данные дозы имеют доклинически предсказанный фармакодинамический эффект на ER, больший или равный фулвестранту, что является приемлемым стандартом лечения в условиях настоящего заболевания. Это предоставит субъектам ранний доступ к получению лекарственного средства в потенциально терапевтических дозах и позволит провести дальнейшее исследование безопасности, переносимости, профиля фармакологической и биологической активности AZD9833. Уровень (уровни) дозы, который(ые) подлежит(ат) расширению когорты установленной дозы, будет(ут) основан на появляющихся данных и будет(ут) одобрен Комитетом по оценке безопасности (SRC).

Расширение когорты установленной дозы в части А исследования также предусматривает набор по меньшей мере 2 субъектов, подходящих для биопсий опухоли в двух повторностях в ходе исследования, чтобы обеспечить предварительную оценку фармакодинамики опухоли в более широком диапазоне доз, чем будет рассмотрено в части В.

Часть В. Подходящие субъекты в пременопаузе (n=12) будут получать 300 мг AZD9833 (наиболее высокую из трех выбранных уровней доз из части А), и субъекты в постменопаузе (n=36) будут рандомизированы 1:1:1 для получения либо 300 мг AZD9833, 150 мг AZD9833, либо 75 мг AZD9833. Часть В будет включать по меньшей мере 5 субъектов, поддающихся оценке по биопсии в двух повторностях, в каждой из 4 групп лечения (доза для субъектов в пременопаузе составляет 300 мг, доза для субъектов в постменопаузе составляет 300 мг, доза для субъектов в постменопаузе составляет 150 мг, доза для субъектов в постменопаузе составляет 75 мг).

Часть В будет позволять провести дальнейшую оценку профиля безопасности AZD9833 в большей группе субъектов в постменопаузе при трех различающихся уровнях доз. Цель исследования трех уровней дозы состоит в том, чтобы обеспечить надежный выбор рекомендуемых доз для дальнейшего клинического обследования в будущих исследованиях AZD9833 как в условиях рака молочной железы на поздней стадии, так и, потенциально, в условиях заболевания на ранней стадии/адьювантной терапии. Для распределения 36 субъектов на один из трех уровней переносимой дозы из части А применяют рандомизированное исследование, чтобы облегчить надежное сравнение профиля безопасности, избегая ошибки при распределении или любой другой потенциальной экспериментальной ошибки. Часть В также позволит распределить до 12 субъектов в пременопаузе в отношении наиболее высокой из 3 доз, которые считаются безопасными и хорошо переносимыми по данным части А (300 мг).

Часть В также включает положение о наборе подгруппы субъектов (n=15 субъектов в постменопаузе, т.е. по 5 субъектов на каждый уровень дозы, и n=5 субъектов в пременопаузе на уровне дозы, составляющей 300 мг), подходящих для биопсий опухоли в двух повторностях в ходе исследования для возможности дальнейшей оценки фармакодинамики опухоли.

Исследуемая популяция. Проспективного одобрения отклонений протокола от критериев набора и включения, также известных как исключения из протокола или освобождения от требований протокола, не допускается. Каждый субъект должен соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения для назначения/рандомизирования по AZD9833. Ни при каких обстоятельствах не может быть исключений из настоящего правила. Субъекты, которые не соответствуют требованиям включения, являются не прошедшими скрининг.

Включенных в исследование субъектов определяют как лица, подписавшие информированное согласие. Субъектами, получавшими лечение, являются те, кто получает по меньшей мере одну дозу AZD9833. В частях В и D включенных в исследование субъектов рандомизируют в их группы лечения. Рандомизированных субъектов определяют как тех, кто подвергается рандомизации и получает рандомизационный номер.

Критерии включения. Пациенты являются подходящими для включения в исследование, только если ни один из критериев исключения не применим и применимы все следующие критерии включения:

1. Предоставление подписанного и датированного письменного информированного согласия до проведения любых обязательных процедур для конкретного исследования, отбора проб и анализов. Если субъект отказывается от участия в каком-либо добровольном предварительном исследовании и/или генетическом компоненте исследования, для субъекта не будет штрафа или потери выгоды, и он не будет исключен из других аспектов исследования.

2. Возраст по меньшей мере 18 лет.

3. Следующий статус менопаузы:

- (а) женщины в пременопаузе должны были начать лечение с помощью агониста LHRH по меньшей мере за 4 недели до начала приема AZD9833 и должны быть готовы продолжать получать терапию с помощью агониста LHRH на протяжении всего периода исследования;

- (б) статус постменопаузы, определенный как тот, что соответствует по меньшей мере одному из следующих критериев:

- (i) перенесенная двусторонняя овариэктомия,
 - (ii) возраст ≥ 60 лет,
 - (iii) возраст ≥ 50 лет и прекращение регулярных менструаций в течение ≥ 12 месяцев и интактная матка в отсутствие оральной контрацепции или заместительной гормональной терапии до постановки диагноза рака молочной железы,
 - (iv) возраст < 60 лет и прекращение регулярных менструаций в течение ≥ 12 месяцев и уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в постменопаузальном диапазоне (с использованием диапазонов из местной лаборатории).
- (c) тех, кто не соответствует определению статуса постменопаузы, считают имеющими статус пременопаузы.

4. Гистологическое или цитологическое подтверждение аденокарциномы молочной железы.

5. Задокументированный положительный статус эстрогеновых рецепторов первичной или метастатической опухолевой ткани в соответствии с местными лабораторными параметрами и там, где эти лабораторные параметры соответствуют принятым диагностическим руководствам, например рекомендациям Американского общества клинической онкологии/Коллегии американских патологов по иммуногистохимическому тестированию рецепторов эстрогена и прогестерона при раке молочной железы (Hammond et al. 2010). Показатель статуса HER2-, определенный иммуногистохимически (IHC), равный 0 или 1+, или отрицательный, определенный с помощью гибридизации in situ (ISH; FISH/CISH/SISH); если IHC 2+, требуется негативность по ISH. Если такая возможность имеется, оценка статуса ER и HER2 должна основываться на самом последнем образце биопсии опухоли.

6. Метастатическое заболевание или локальное метастатическое рецидивирующее заболевание, которое является рефрактерным к существующему(им) средству(ам) терапии, о котором(ых) известно, что оно(они) обеспечивает(ют) клиническую пользу, или непереносимым.

7. Следующая предшествующая химиотерапия, эндокринная терапия и другая терапия:

- (a) не более двух линий химиотерапии при заболевании на поздней стадии;
- (b) рецидив или прогрессирование по меньшей мере в одной линии эндокринной терапии в условиях заболевания на поздней стадии/метастатического заболевания;
- (c) число линий предшествующей эндокринной терапии не ограничено;
- (d) разрешено предшествующее лечение с помощью ингибиторов CDK4/6.

Линия химиотерапии при заболевании на поздней стадии представляет собой противораковый режим(мы) лечения, который(ые) содержит(ат) по меньшей мере одно средство цитотоксической химиотерапии и применяемое в течение 21 суток или дольше. Если режим цитотоксической химиотерапии был прекращен по причине, отличной от прогрессирования заболевания и продолжался менее 21 суток, то настоящий режим не считается предшествующей линией химиотерапии.

Повторное введение того же средства противоракового режима лечения в отдельном случае не считается новой линией химиотерапии.

8. Метастатическое заболевание или локальное метастатическое рецидивирующее заболевание, которое является рефрактерным к существующему(им) средству(ам) терапии, о котором(ых) известно, что оно(они) обеспечивает(ют) клиническую пользу, или непереносимым.

9. Женщины с потенциалом деторождения должны согласиться применять одно высокоэффективное средство контрацепции (определенное в разделе 5.3.1 "Меры контрацепции") с момента скрининга до 4 недель после прекращения приема AZD9833, не должны кормить грудью и должны иметь отрицательный тест на беременность до начала введения доз.

10. По крайней мере один очаг поражения (поддающееся измерению и/или не поддающееся измерению в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1 [RECIST 1.1]), которое можно точно оценить на исходном уровне и которое подходит для повторной оценки с помощью компьютерной томографии (СТ), магнитно-резонансной томографии (MRI), или простой рентгенограммы; или клинического обследования. Бластические очаги поражения костей не считают поддающимися оценке.

11. Показатель общего состояния по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG)/Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляющий от 0 до 1, без ухудшения состояния на протяжении 2 предыдущих недель и минимальной ожидаемой продолжительностью жизни, составляющей 12 недель.

Критерии исключения. Пациенты не должны участвовать в исследовании, если выполняется любой из следующих критериев исключения:

1. Влияние любого из следующего:

- (a) любые средство цитотоксической химиотерапии, исследуемые средства или другие противораковые лекарственные средства для лечения рака молочной железы на поздней стадии из предыдущего режима лечения или клинического исследования в течение 14 суток после первой дозы AZD9833;
- (b) средства лекарственной терапии или растительные добавки, которые, как известно, являются сильными ингибиторами/индукторами цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5) и чувствительными субстра-

тами цитохрома P450 2B6 (CYP2B6) (обычно назначаемые лекарственные средства перечислены в приложении В), или невозможность прекращения применения в течение периода вымывания, как указано в приложении В, до получения первой дозы AZD9833;

(с) лекарственные средства, которые, как известно, удлиняют интервал QT и имеют известный риск двунаправленной тахикардии;

(d) лучевая терапия с ограниченным полем облучения для временного облегчения в течение 1 недели после первой дозы AZD9833, за исключением пациентов, получающих облучение более 30% костного мозга или широкое поле облучения в течение 4 недель после первой дозы AZD9833;

(е) обширное хирургическое вмешательство или серьезное травматическое повреждение, по оценке исследователя, в течение 4 недель после первой дозы AZD9833 или ожидаемая необходимость серьезного хирургического вмешательства и/или любого хирургического вмешательства, требующего общей анестезии, во время исследования.

2. Любые неустраненные токсические эффекты от предшествующей терапии выше, чем степень 1 согласно Общепринятым терминологическим критериям для нежелательных явлений (CTCAE) на момент начала введения AZD9833, за исключением алопеции.

3. Наличие опасного для жизни метастатического заболевания внутренних органов, по оценке исследователя, неконтролируемое метастатическое заболевание центральной нервной системы (CNS). Пациенты с компрессией спинного мозга и/или метастазами в головном мозге могут быть включены в исследование, если они прошли окончательное лечение (например, хирургическое вмешательство или лучевую терапию) и стабильно не принимают стероиды в течение по меньшей мере 4 недель до начала введения AZD9833.

4. Любой признак тяжелых или неконтролируемых системных заболеваний, включая неконтролируемую артериальную гипертензию и активный геморрагический диатез или, например, инфекцию, требующую внутривенную антибиотикотерапию, которая, по мнению исследователя, делает нежелательным участие пациента в исследовании или может поставить под угрозу соблюдение протокола, или активную инфекцию (требующую противовирусного лечения), включая гепатит В, гепатит С и вирус иммунодефицита человека (HIV).

5. Любой из следующих критериев сердечной деятельности:

(а) среднее значение интервала QT в состоянии покоя, скорректированное с помощью формулы Фредерика (QTcF), составляющее >470 мс, полученное из электрокардиограммы в трех повторностях (ECG);

(b) любые клинически значимые отклонения в ритме, проводимости или морфологии ECG в состоянии покоя (эго, полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка, блокада сердца второй и третьей степени) или клинически значимая остановка синусового узла. В исследование могут быть включены пациенты с контролируемой фибрилляцией предсердий;

(с) любые факторы, которые повышают риск удлинения интервала QTc или риск аритмических событий, такие как симптоматическая сердечная недостаточность, гипокалиемия, врожденный синдром удлиненного интервала QT, синдром удлиненного интервала QT или необъяснимая внезапная смерть в возрасте <40 лет среди ближайших родственников в анамнезе. Гипертрофическая кардиомиопатия и клинически значимая стенозирующая болезнь клапана сердца;

(d) опыт любой из следующих процедур или состояний за предшествующие 6 месяцев: аортокоронарное шунтирование, ангиопластика, стентирование сосудов, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность степени ≥ 2 согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака;

(е) неконтролируемая артериальная гипертензия. Пациенты с артериальной гипертензией могут быть подходящими, но кровяное давление должно адекватно контролироваться на исходном уровне. Пациенты могут быть повторно подвергнуты скринингу относительно требования к кровяному давлению.

6. Недостаточный костномозговой резерв или нарушенная функция органов, о чем свидетельствует любой из следующих лабораторных показателей:

(а) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $<1,5 \times 10^9$ /л;

(b) количество тромбоцитов $<100 \times 10^9$ /л;

(с) гемоглобин <90 г/л;

(d) уровень аланинаминотрансферазы (ALT) более чем в 2,5 раза превышает верхний предел нормы (ULN);

(е) уровень аспартатаминотрансферазы (AST) $>2,5 \times \text{ULN}$;

(f) общий билирубин (TBL) $>1,5 \times \text{ULN}$ или $>3 \times \text{ULN}$ при наличии задокументированного синдрома Жильбера (неконъюгированная гипербилирубинемия);

(g) скорость клубочковой фильтрации (GFR) <50 мл/мин.

7. Участие в планировании и осуществлении исследования.

8. Рефрактерная тошнота и рвота, неконтролируемые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), неспособность проглотить лекарственный продукт или предшествующая зна-

чительная резекция кишечника, которая препятствовала адекватному всасыванию AZD9833. Наличие в анамнезе гиперчувствительности к активным или неактивным вспомогательным веществам AZD9833 или лекарственным средствам с подобными AZD9833 химической структурой или классом.

9. Решение исследователя о том, что пациенту не следует участвовать в исследовании, если маловероятно, что пациент будет соблюдать процедуры, ограничения и требования исследования.

10. Субъекты мужского пола исключены из настоящего исследования.

Исследуемые средства лечения. AZD9833, вводимый в виде таблеток по 25 и 100 мг. AZD9833 будут вводить в виде пероральной дозы, первоначально один раз в сутки. Его следует принимать утром, вместе с пищей или без нее, примерно в одно и то же время суток. SRC может принять решение о необходимости введения доз AZD9833 после приема пищи или натощак (т.е. без приема пищи в течение как минимум 2 ч до каждой дозы AZD9833 и 1 ч после каждой дозы AZD9833), в зависимости от появляющихся данных исследования. Альтернативные частоты или прерывистые схемы введения доз AZD9833 могут быть иницированы по рекомендации SRC в ответ на появляющиеся данные безопасности, переносимости и фармакокинетики.

Введение доз начнется с 75 мг один раз в сутки. При каждом уровне дозы субъекта 1 будут подвергать воздействию и наблюдать до суток 8 после введения; для получения подробной информации. После каждого уровня дозы во время фазы повышения доз исследования SRC будет оценивать всю доступную информацию о безопасности. Доза для последующих когорт или решение о прекращении набора будут согласованы SRC после рассмотрения данных по каждой когорте. Решение о повышении и понижении дозы будет приниматься SRC. Предлагаемая схема повышения дозы в принципе позволит удвоить дозу для каждой когорты, например 75, 150, 300 мг и т.д. Тем не менее альтернативные или промежуточные уровни доз могут быть проверены SRC после рассмотрения данных безопасности.

По меньшей мере 2 субъектов в каждом уровне дозы в части А и по меньшей мере 5 субъектов в каждой когорте в Части В будут выбирать таким образом, чтобы они были подходящими и дали согласие на предоставление по одному образцу биопсии опухоли в двух повторностях до лечения и в период лечения. В случае, если субъекта выбрали для проведения биопсий в двух повторностях и это становится клинически невыполнимым в ходе его курса лечения, отдельные когорты могут быть расширены за счет набора дополнительных субъектов, подходящих для проведения биопсии, до тех пор, пока не будет достигнуто требуемое число биопсий, поддающихся оценке, в двух повторностях в каждой отобранной когорте.

Максимальной продолжительности лечения не существует, и субъекты могут продолжать получать AZD9833 до тех пор, пока у них продолжается проявления клинической пользы, по оценке исследователя. Если введение AZD9833 прекращается по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, у субъекта должны продолжать оценку опухоли до прогрессирования заболевания или до введения следующей линии противораковой терапии.

Дозолимитирующая токсичность (DLT). DLT определяют как АЕ или аномальное лабораторное значение, которое возникает с первой дозы AZD9833 до суток 28 цикла 1 (период DLT) и включительно, которое оценивают как не связанное с прогрессированием заболевания, сопутствующим заболеванием или сопутствующими средствами лекарственной терапии и которое, несмотря на оптимальное терапевтическое вмешательство, соответствует любому из следующих критериев:

- (a) любая смерть, не связанная явно с основным заболеванием или внешними причинами;
- (b) следующие гематологические токсические эффекты (СТСАЕ):
 - (i) любая гематологическая токсичность степени 4 или более, присутствующая в течение более 4 суток подряд или требующая трансфузий крови, G-CSF или эритропоэтинов,
 - (ii) нейтропения степени 3 или более любой продолжительности, сопровождающаяся лихорадкой 38,5°C или более и/или системной инфекцией,
 - (iii) тромбоцитопения степени 3 или более любой продолжительности с кровотечением,
 - (iv) тромбоцитопения степени 4 (независимо от продолжительности или кровотечения);
- (c) любая негематологическая токсичность степени 3 или более согласно СТСАЕ, но со следующими условиями:
 - (i) тошнота степени 3 или более согласно СТСАЕ в течение более 3 суток подряд, несмотря на введение максимальных доз средств противорвотной терапии,
 - (ii) рвота степени 3 или более согласно СТСАЕ в течение более 3 суток подряд, несмотря на введение максимальных доз средств противорвотной терапии,
 - (iii) рвота степени 4 или более согласно СТСАЕ (независимо от продолжительности),
 - (iv) диарея степени 3 или более согласно СТСАЕ в течение более 3 суток подряд, несмотря на введение максимальных доз средств антидиарейной терапии,
 - (v) диарея степени 4 или более согласно СТСАЕ (независимо от продолжительности),
 - (vi) утомляемость степени 3 или более согласно СТСАЕ, которая сохраняется более 4 суток,
 - (vii) повышение уровня креатинина степени 3 или более согласно СТСАЕ;
- (d) другая токсичность:
 - (i) значение QTcF более 500 мс или удлинение QTcF от исходного уровня на 60 мс и более 480 мс,

подтвержденное по меньшей мере на двух отдельных ECG,

(ii) удлинение скорректированного интервала QT на электрокардиограмме степени ≥ 4 согласно STCAE,

(iii) повышение уровня AST или ALT в сыворотке/плазме 3 или более \times ULN и одновременно TBL 2 или более ULN;

(e) любая другая токсичность, которая:

(i) больше, чем на исходном уровне, и является клинически значимой и/или неприемлемой, несмотря на оптимальное терапевтическое вмешательство, и оценивается SRC как DLT, или

(ii) приводит к нарушению схемы введения доз более чем на 14 суток, несмотря на оптимальное терапевтическое вмешательство.

Фоновая лекарственная терапия. Женщины в пременопаузе должны были начать лечение с помощью агониста LHRH по меньшей мере за 4 недели до начала приема AZD9833 и продолжать терапию с помощью агониста LHRH на протяжении всего исследования.

Оценка эффективности. Противоопухолевую активность будут оценивать с применением RECIST 1.1 по оценкам исследователей. Оценки опухоли на исходном уровне должны охватывать все известные области склонности к метастазированию для оцениваемого заболевания и должны дополнительно исследовать области, которые могут быть вовлечены, на основании признаков и симптомов у отдельных субъектов. Оценки на исходном уровне следует проводить не более чем за 28 суток до начала введения AZD9833, в идеале как можно ближе к началу введения AZD9833. Способы оценки, применяемые на исходном уровне, следует применять при каждой последующей оценке во время лечения и последующей части исследования. Любые другие участки, в которых подозревается новое заболевание, также должны быть соответствующим образом визуализированы.

Если проводится внеплановая оценка и заболевание пациента не прогрессирует, следует делать все возможное для проведения последующих оценок во время плановых визитов, пока субъект продолжает получать AZD9833 или до тех пор, пока его заболевание не прогрессирует. Категоризация оценки объективного ответа опухоли будет основываться на рекомендациях RECIST 1.1 для ответа: полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD) и прогрессирование заболевания (PD). Для субъектов, у которых на исходном уровне имеется только заболевание, не поддающееся измерению, категоризация оценки объективного ответа опухоли будет основываться на рекомендациях RECIST 1.1 для ответа на нецелевые очаги поражения (NTL): CR, PD и не-CR/не-PD. Если исследователь не уверен, произошло ли прогрессирование, особенно в ответ на NTL или появление нового очага поражения, рекомендуется продолжить введение AZD9833 и повторно оценить статус субъекта при следующей плановой оценке или раньше при наличии клинических показаний. Для достижения статуса "однозначное прогрессирование" на основе нецелевого заболевания должен был быть такой общий уровень значительного ухудшения нецелевого заболевания, чтобы даже при наличии SD или PR в отношении целевого заболевания общая опухолевая масса увеличилась достаточно для того, чтобы вынести решение о прекращении терапии. Умеренное увеличение размера одного или нескольких NTL является обычно недостаточным для однозначного определения статуса прогрессирования заболевания.

Оценки безопасности и клинические оценки. Безопасность и переносимость AZD9833 являются основной целью настоящего исследования. Связанными критериями эффективности являются DLT, AE/SAE, основные показатели жизнедеятельности, клиническая биохимия/гематология и ECG.

Лабораторные оценки клинической безопасности. Клиническую биохимию, гематологию, анализ мочи и коагулограмму будут проводить в местной лаборатории в исследовательском центре или рядом с ним. Пробирки для образцов и размеры образцов могут варьироваться в зависимости от применяемого лабораторного способа и обычной практики в исследовательском центре.

Фармакокинетика. Изучение характеристик фармакокинетики однократных и многократных доз AZD9833 является второстепенной целью настоящего исследования. Любые образцы, остающийся после проведения фармакокинетического анализа, могут применять для выявления, изучения характеристик и установления концентрации метаболитов AZD9833 и продуктов, связанных с лекарственным средством, в плазме крови и/или для осуществления изучения исследуемых биомаркеров. Анализ AZD9833 в плазме крови и моче будут проводить с применением соответствующих биоаналитических способов. Полную информацию о применяемых аналитических способах будут описывать в отдельных биоаналитических отчетах.

Будут анализировать все образцы, находящиеся в пределах известной стабильности представляющих интерес аналитов на момент поступления в биоаналитическую лабораторию. Кроме того, фармакокинетические образцы могут подвергаться дальнейшему анализу для выявления, изучения характеристик и определения концентрации метаболитов в плазме крови. Любые результаты таких анализов будут сообщать отдельно от отчета о клиническом исследовании. Анализ воспроизводимости исследуемых образцов при его наличии выполнялся вместе с биоанализом испытуемых образцов. Результаты оценки будут представлять не в отчете о клиническом исследовании, но отдельно в биоаналитическом отчете.

Фармакодинамика. Будут проводить фармакодинамические измерения ряда биомаркеров (напри-

мер, необязательные биопсии опухоли, ctDNA плазмы крови, СТС и архивной опухолевой ткани). Биологические образцы (архивная опухолевая ткань, обязательные и необязательные биопсии, где это применимо) будут собирать для анализа ДНК из опухолевых клеток в качестве исследовательской цели в настоящем исследовании. Перед введением первой дозы AZD9833 у субъектов, давших согласие на участие в компоненте генетического анализа настоящего исследования, возьмут образец крови объемом 2 мл для выделения ДНК. Если по какой-либо причине образец не взяли до введения доз, его можно взять во время любого визита до последнего исследовательского визита. Во время исследования у каждого субъекта должны взять только один образец для генетического исследования. Участие является необязательным. Субъекты, которые не желают участвовать в генетическом исследовании, все равно могут участвовать в исследовании.

Биомаркеры. Следующие образцы для изучения исследуемых биомаркеров являются необязательными или требуемыми, как указано, и их отберут у соответствующих субъектов.

В части А образцы биопсии опухоли в двух повторностях возьмут по меньшей мере у 2 субъектов при каждом уровне дозы. В части В эти биопсии возьмут по меньшей мере у 5 субъектов в постменопаузе при каждом уровне дозы AZD9833, составляющем 300, 150 и 75 мг, и по меньшей мере у 5 субъектов в пременопаузе при дозе, составляющей 300 мг. Если субъекты готовы участвовать в настоящей части исследования, они подпишут письменное информированное согласие на конкретную биопсию. Биопсии опухоли в двух повторностях будут получать от субъектов с доступными опухолями, давших согласие на биопсии. Доступные очаги поражения определяются как опухолевые очаги поражения, поддающиеся биопсии и поддающиеся повторной биопсии.

Биопсию перед лечением возьмут во время скрининга как можно ближе к началу лечения. Образец в период лечения должен быть взят в сутки 1 (± 7 суток) цикла 2, но может быть взят вне этого временного промежутка, если это согласовано с AstraZeneca. Дополнительную (необязательную) биопсию опухоли также должны проводить при прогрессировании заболевания или в конце лечения. Биомаркеры, которые необходимо исследовать с применением образцов опухоли, могут включать, но не обязательно ограничиваться ER, PgR, Ki67, геномными/генетическими изменениями и другой ER-регулируемой экспрессией генов. Там, где это возможно, рекомендуется взятие биопсии опухоли при прогрессировании заболевания. Настоящий образец будут применять для исследования изменений в пути передачи сигнала и потенциальных механизмов устойчивости (то есть генетических изменений или доказательства активации альтернативного пути).

Фиксированные в формалине архивные опухолевые ткани, залитые в парафиновые блоки, должны получать у всех субъектов, если такая возможность имеется. Если также можно собрать образцы биопсии на исходном уровне, поиск архивного диагностического материала опухоли по-прежнему требуется для того, чтобы получить данные о том, как развилась опухоль с момента постановки диагноза. Архивные образцы могут получать из первичной опухоли и/или метастатического участка, и, по возможности, требуется самый недавно отобранный архивный образец. Принимаются свежеприготовленные неокрашенные препараты на предметных стеклах из архивного блока с опухолью, если блоки с опухолью не могут быть представлены. Из представленных архивных блоков с опухолью могут удалять ядра для создания тканевых микрочипов для последующего анализа биомаркеров. Оставшуюся часть блока с опухолью могут вернуть в учреждение.

В каждый из моментов времени возьмут один образец крови объемом 2 мл для оценки ракового антигена СА15.

Образцы крови возьмут в каждый из моментов времени. Настоящие образцы возьмут для получения предварительной оценки активности AZD9833 в опухоли путем оценки изменений фармакодинамических биомаркеров, которые могут включать без ограничения общее количество и уровни экспрессии ER, белка Ki67 и ER-регулируемых генов.

Один образец крови объемом 10 мл возьмут в моменты времени, указанные ниже, чтобы получить два образца плазмы крови и один образец сыворотки крови для каждого момента времени. Образцы будут собирать и хранить для обеспечения ретроспективного анализа исследуемых биомаркеров и будут анализировать в отношении ряда онкологических биомаркеров, которые могут коррелировать с реакцией на лекарственное средство.

Два образца цельной крови объемом 2,5 мл будут собирать в пробирки PAXgene для подготовки образцов РНК и микроРНК/РНК. Анализ РНК могут осуществлять для формулирования гипотез, ассоциированных с механизмами действия молекулы, оцениваемой в исследовании, и потенциально для выявления изменений в экспрессии генов, которые коррелируют с реакцией на лечение.

Один образец крови объемом 20 мл возьмут при скрининге, и образец крови объемом 10 мл возьмут во все остальные моменты времени для получения плазмы крови. Он будет применен для выделения и анализа ctDNA с целью анализа прогностических и фармакодинамических биомаркеров для изучения перемен в генетических изменениях и потенциальных механизмов устойчивости.

Результаты клинических испытаний.

Клиническое испытание в соответствии с вышеуказанным протоколом было проведено с участием 60 пациентов. Результаты можно обобщить следующим образом.

60 пациентов (медианный возраст 61 год (диапазон 39-79 лет)) получали лечение с помощью пяти доз: 25 мг QD n=12, 75 мг QD n=12, 150 мг QD n=13, 300 мг QD n=13, 50 мг QD n=10. Воздействие AZD9833 было пропорциональным дозе после многократных доз со средним конечным значением $t_{1/2}$, составляющим 12 ч.

АЕ, связанными с лечением, которые наблюдались у $\geq 10\%$ пациентов, представляли собой нарушения зрения (53%; 91% G1, 6% G2, 3% G3), брадикардия/синусовая брадикардия (45%; 93% G1, 7% G2), тошнота (18%; 46% G1, 55% G2), утомляемость (13%; 38% G1, 63% G2), головокружение (10%; 83% G1, 17% G3), рвота (10%; 50% G1, 33% G2, 17% G3) и астения (10%; 67% G1, 33% G2). У трех пациентов наблюдались проявления DLT: удлинение интервала QTcF G3 (300 мг); рвота G3 (450 мг) и комбинация нарушения зрения G2, головная боль G2 и нарушение походки G2 (450 мг). Случаи DLT регулировали снижением дозы. Не сообщалось ни об одном случае АЕ G4 или 5. Ни одно из наблюдаемых АЕ не считалось клинически значимым.

Данные об эффективности представлены в табл.5; частота объективных ответов (ORR) и частота клинической эффективности (CBR) через 24 недели.

Таблица 5

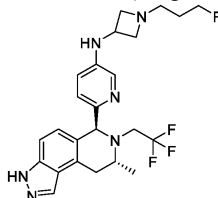
	25 мг (n=12)	75 мг (n=12)	150 мг (n=13)	300 мг (n=13)	450 мг (n=10)	Всего (n=60)
ORR (%)	1/9 (11,1)	1/7 (14,3)	2/11 (18,2)	2/10 (20,0)	1/6 (16,7)	7/43 (16,3)
CBR (%)	4/12 (33,3)	8/12 (66,7)	4/13 (30,8)	3/11 (27,3)	3/4 (75,0)	22/52 (42,3)

Модуляция пути передачи сигнала ER наблюдалась во всех когортах доз. У пациентов, у которых наблюдались клинические ответы и были получены биопсии в двух повторностях, было измерено снижение K₆₇ на 98%.

Эти данные показывают, что AZD9833 обладает обнадеживающей эффективностью и дозозависимым профилем безопасности. Доказательство клинической пользы и взаимодействия с мишенью наблюдалось при всех уровнях доз у женщин с ER+ ABC, включая пациенток, предварительно получавших лечение с помощью ингибиторов CDK4/6 и фулвестранта, а также женщин с мутациями ESR1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пироло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин (AZD9833)



для лечения рака, выбранного из рака молочной железы и гинекологического рака, где AZD9833 вводится перорально один раз в сутки в дозе 75 или 150 мг.

2. Применение по п.1, где AZD9833 вводится в виде одной единицы дозы или в виде множества единиц дозы, возможно где AZD9833 вводится в виде одной таблетки.

3. Применение по п.1 или 2, где AZD9833 вводится в комбинации с ингибитором CDK, возможно где ингибитор CDK представляет собой палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, лероциклиб или трилациклиб.

4. Применение по любому из предыдущих пунктов, где AZD9833 вводится в комбинации с палбоциклибом.

5. Применение по любому из пп.1, 2, где AZD9833 вводится в комбинации с ингибитором mTOR, возможно где ингибитор mTOR представляет собой эверолимус.

6. Применение по п.1, где рак представляет собой ER-положительный HER2-негативный рак молочной железы на поздней стадии.

7. Применение по любому из предыдущих пунктов, где AZD9833 вводится женщине в пре- или постменопаузе.

8. Применение по любому из предыдущих пунктов, где лечение рака ранее осуществляли с помощью одного или более средств эндокринной терапии и двух или менее средств предшествующей химиотерапии для ER-положительного HER2-негативного рака молочной железы на поздней стадии.

9. Применение по любому из предыдущих пунктов, где AZD9833 вводится пациенту, у которого рак является устойчивым к нестероидным ингибиторам ароматазы.

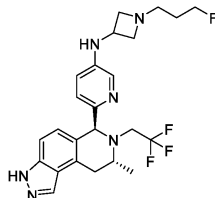
10. Применение по любому из предыдущих пунктов, где доза AZD9833 (1) обеспечивает у пациента с раком среднюю пиковую концентрацию в плазме крови, составляющую 10-1000 нг/мл; и/или (2) обеспечивает у пациента с раком среднее значение конечного периода полувыведения, составляющее от 8 до

14 ч; и/или обеспечивает у пациента с раком среднее значение конечного периода полувыведения, составляющее 12 ч.

11. Применение по любому из предыдущих пунктов, где доза AZD9833 обеспечивает частоту объективных ответов, составляющую по меньшей мере 10%.

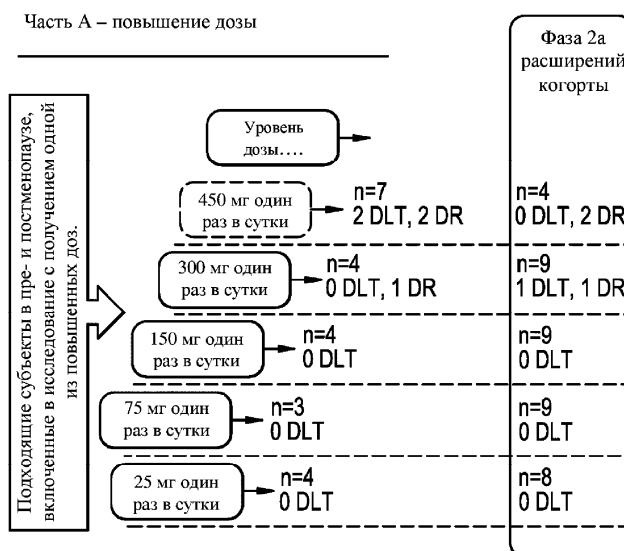
12. Применение по любому из предыдущих пунктов, где доза AZD9833 не вызывает каких-либо серьезных побочных эффектов у пациента с раком.

13. Применение фармацевтической композиции, содержащей N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин (AZD9833)



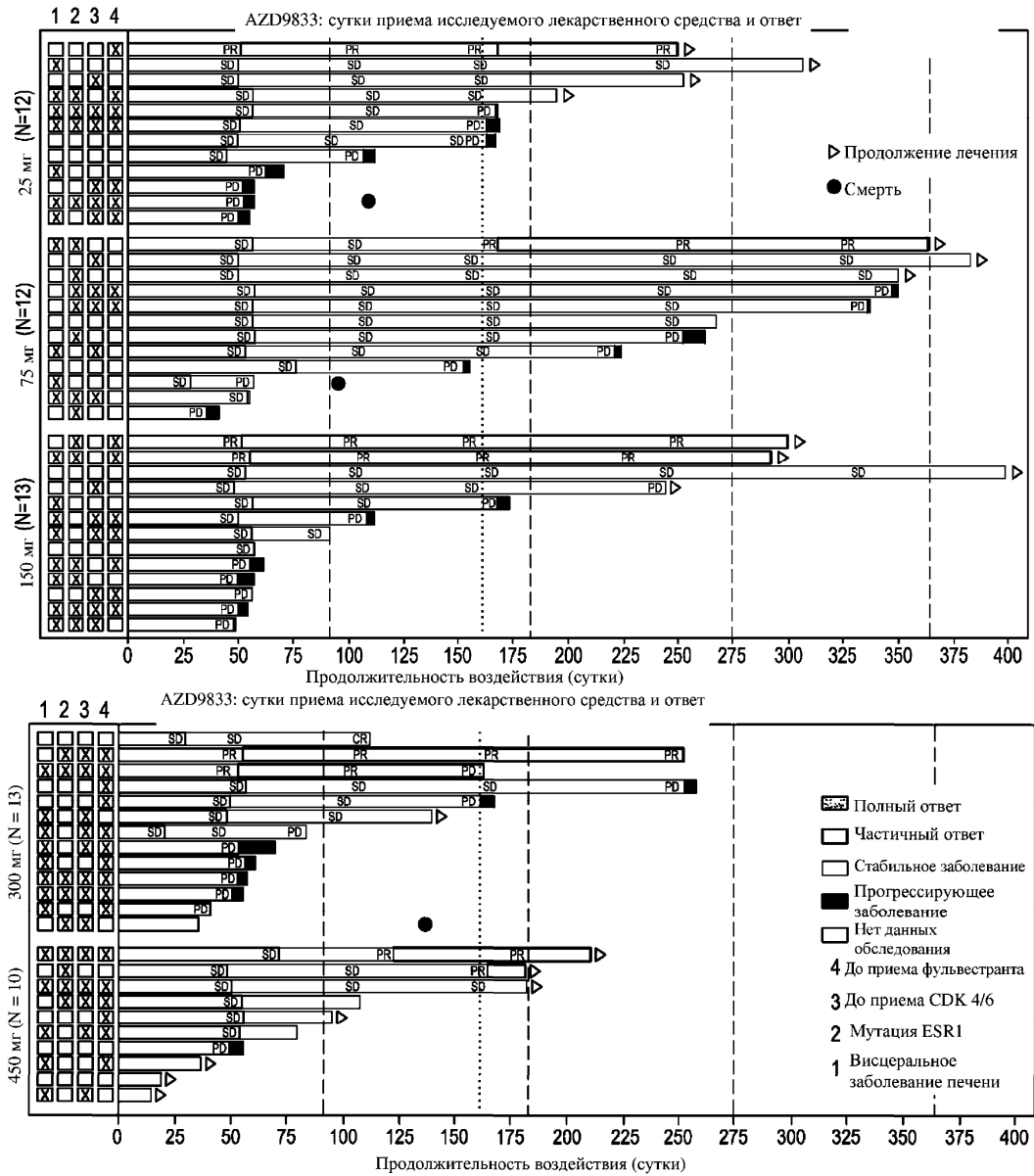
и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для перорального введения один раз в сутки в дозе 75 или 150 мг для лечения рака, выбранного из рака молочной железы и гинекологического рака.

14. Применение по п.13, где указанная фармацевтическая композиция находится в форме одной таблетки.



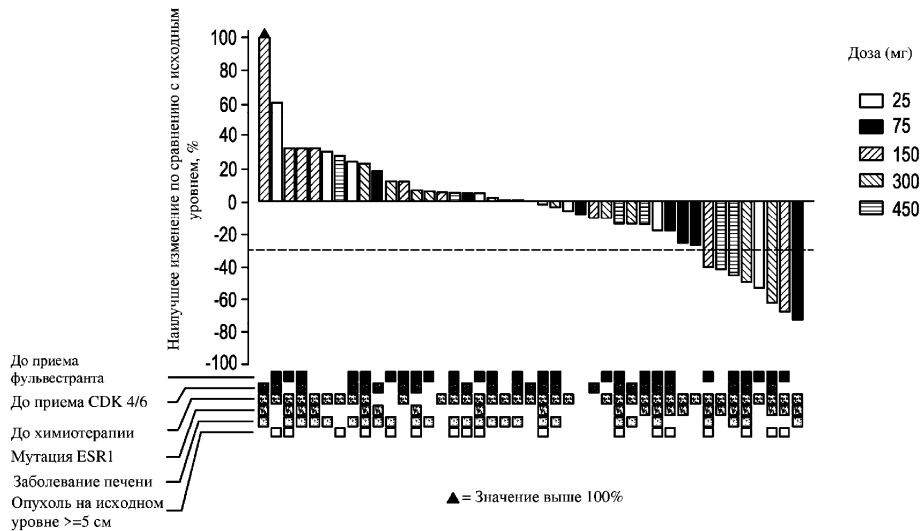
DLT - дозолимитирующая токсичность, DR – снижение дозы

Фиг. 1



Данные по состоянию на 20 января 2020 г. Средние сутки лечения когорты A4:168,5; A1: 265,5; A2: 92; A3: 77; A5: 88

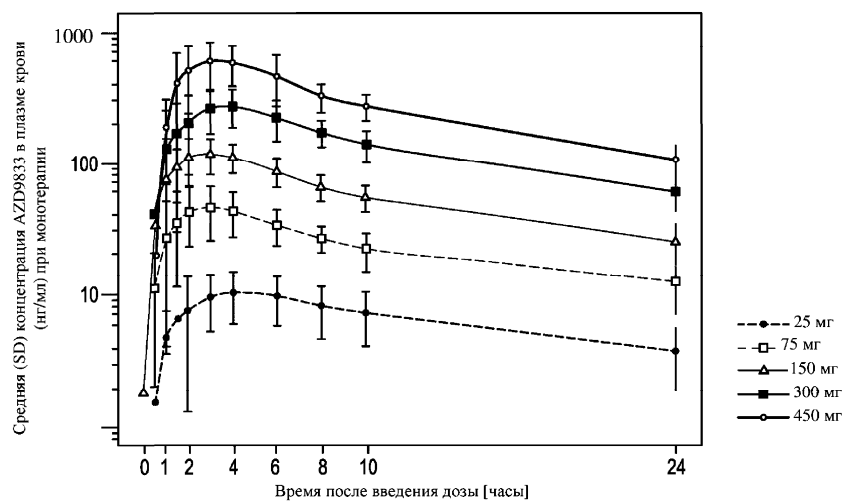
Фиг. 2



Фиг. 3

D8530C00001 Зависимость средней фармакокинетической концентрации
AZD9833 в плазме крови от времени курса монотерапии

Сутки 1 – цикл 1



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2