



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130922** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)**A61K 31/454** (2006.01)**A61K 31/573** (2006.01)**A61K 31/58** (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61P 35/00**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2022 04568	(73) Володілець (володільці): ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ , Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (BE)
(22) Дата подання заявки: 07.05.2021	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 18.06.2026	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2018/191141 A1, 18.10.2018 WO 2015/032873 A1, 12.03.2015 WO 2019/206472 A1, 31.10.2019 WO 2016/001208 A1, 07.01.2016 WO 2019/067634 A1, 04.04.2019 WO 2016/044701 A1, 24.03.2016 DAMLE RAJENDRA N. et al. Abstract 2134: Niraparib combined with abiraterone acetate inhibits the growth of BRCA2 wt prostate tumors. EXPERIMENTAL AND MOLECULAR THERAPEUTICS. 01.07.2019. P. 2134 – 2134 JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT et al. A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE). INTERNET CITATION. 02.10.2016. XP002782025 SAAD F et al. Interim results of a phase Ib study of niraparib plus androgen receptor-targeted therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. 01.10.2018. XP055809465 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment report EMA - Procedure No. EMEA/H/C/004249/0000 - Zejula. 01.09.2017. XP009527811 WO 2018/183354 A1, 04.10.2018
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 20173749.1, 63/142,919, 63/174,282	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08.05.2020, 28.01.2021, 13.04.2021	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 24.05.2023, Бюл.№ 21	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 17.06.2026, Бюл.№ 24	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2021/062188, 07.05.2021	
(72) Винахідник(и): Квінтен Томас Рональд А. (BE), Делае Урбен Альфонс К. (BE), Хейнс Філіп Ерна Х. (BE), Маркоцці Татіана (BE), Бертелс Джоні (BE), Люйтен Кетрін (BE), Тамбвекар Каустуб Рамеш (BE), Лопес-Гітліц Анхела (US), Хартман Кок Пол Дж. А. (BE)	

(54) ГРАНУЛЬОВАНА КОМПОЗИЦІЯ АБІРАТЕРОНУ АЦЕТАТУ ТА НІРАПАРИБУ МОНОГІДРАТУ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВІ ЗАЛОЗИ**(57)** Реферат:

Винахід стосується комбінації абіратерону ацетату і нірапарibu, призначеної для лікування раку

UA 130922 C2

передміхурової залози.



Fig. 3

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується комбінацій протиракових лікарських засобів, способів лікування раку передміхурової залози за допомогою вказаних складів і фармацевтичних композицій, що містять вказані комбінації.

5 Передумови винаходу

Рак передміхурової залози являє собою найбільш поширене злоякісне новоутворення нешкірного походження у чоловіків і є другою основною причиною смерті серед чоловіків від раку у країнах Заходу.

10 Рак передміхурової залози виникає в результаті неконтрольованого росту аномальних клітин у передміхуровій залозі. Як тільки у випадку раку передміхурової залози розвивається пухлина, андрогени, такі як тестостерон, сприяють росту раку передміхурової залози. Рак передміхурової залози, локалізований на його ранніх стадіях, часто є виліковним за допомогою місцевої терапії, яка включає, наприклад, хірургічне видалення передміхурової залози та променеви терапію. Однак, коли місцева терапія не допомагає вилікувати рак передміхурової

15 залози, що відбувається в майже третини чоловіків, захворювання прогресує до невиліковного метастатичного захворювання (тобто захворювання, за якого рак поширюється з однієї частини тіла в інші частини).

Існуючі варіанти засобів терапії для чоловіків з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (mCRPC), які забезпечують поліпшення виживання й обмеження

20 прогресування, включають хіміотерапію на основі таксанів і засоби, націлені на рецептори андрогенів, такі як апалутамід (ERLEADA®) й ензалутамід (XTANDI®).

Хіміотерапія на основі платини була протестована в ряді клінічних досліджень у пацієнтів з раком передміхурової залози без селекції на молекулярному рівні з обмеженими результатами та значною токсичністю.

25 Нещодавно абіратерону ацетат (ZYTIGA®) разом із преднізоном були схвалені для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози.

Нірапаріб є перорально доступним, високоселективним інгібітором полі(аденозиндифосфат [АДФ]-рибоза)-полімераз (PARP), що має активність щодо полімераз PARP-1 і PARP-2, які здійснюють репарацію дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(Adp-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015 Apr 23;58(8):3302-3314.

30 PARP являють собою ферменти, що відповідають за репарацію одониткових розривів ДНК (SSB) за допомогою процесу, який називається ексцизійною репарацією основ. Інгібування PARP приводить до накопичення нерепарованих SSB, які приводять до зупинки роботи реплікаційних вилок і їхнього руйнування й, отже, до виникнення двониткових розривів (DSB). Зазвичай репарація DSB здійснюється за допомогою гомологічної рекомбінації (HR). Якщо DSB не відновлюються, це приводить до загибелі клітини. Якщо пухлинні клітини з дефектами репарації ДНК, у виникненні яких задіяні шляхи HR (наприклад, гени раку молочної залози [BRCA]-1/2), обробляють інгібітором PARP, вони не можуть забезпечувати ефективної й точної

40 репарації DSB, що створює штучні летальні умови. У чоловіків із формами метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (mCRPC) пухлини з аномаліями репарації ДНК становлять від приблизно 20 % до 30 % спорадичних випадків раку.

Існує потреба у варіантах засобів терапії для пацієнтів з раком передміхурової залози, які або спочатку не відповідають на існуючі засоби лікування, або стають рефрактерними до них.

45 Важливо відзначити, що існує незадоволена потреба у варіантах засобів терапії для пацієнтів з раком передміхурової залози.

Суть винаходу

Даний винахід належить до комбінації абіратерону ацетату й нірапаріб, яка може бути введена ссавцеві, зокрема людині, яка страждає захворюванням або станом, пов'язаним з

50 рецептором андрогену (AR), зокрема раком, зокрема раком передміхурової залози.

Ці фармацевтичні склади являють собою комбінації з фіксованою дозою абіратерону ацетату й нірапаріб.

Метою даного винаходу є забезпечення видів терапії раку передміхурової залози, що включають, крім іншого, гормоночутливий рак передміхурової залози, не підданий гормональній

55 терапії рак передміхурової залози високого ризику, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози, метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (mCRPC), метастатичний кастраційно-чутливий рак передміхурової залози (mCSPC), неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (nmCRPC), біохімічно рецидивний (BCR) рак передміхурової залози та локалізований рак передміхурової залози

60 (LPC).

Метою даного винаходу є забезпечення комбінацій вільних доз (FrDC) абіратерону ацетату та нірапарибу тозилату моногідрату або комбінацій фіксованих доз (FDC), що містять абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат.

Метою даного винаходу є надання фармацевтичних складів, які сприяють дотриманню пацієнтом схеми лікування, дотриманню пацієнтом режиму терапії та ефективності терапії.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів, які знижують кількість прийнятих пацієнтами таблеток, наприклад, від шести або чотирьох таблеток абіратерону ацетату і нірапарибу тозилату моногідрату в день до трьох або, переважно, двох або однієї таблетки в день.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів на основі комбінації фіксованих доз (FDC) з порівнянною або поліпшеною стабільністю або терміном зберігання у порівнянні з дозованими лікарськими формами лікарських засобів, складеними окремо.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів на основі комбінації фіксованих доз, які є біоеквівалентними дозованим лікарським формам лікарських засобів у разі їх введення у вигляді окремих лікарських форм.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів на основі комбінації фіксованих доз із профілем негайного вивільнення як абіратерону ацетату, так і нірапарибу.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів на основі комбінації фіксованих доз із належною однорідністю вмісту або гомогенним розподілом абіратерону ацетату й нірапарибу тозилату моногідрату. У деяких аспектах абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат гомогенно розподілені в межах внутрішньогранулярної фази. У деяких аспектах абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат гомогенно розподілені в межах лікарської форми, наприклад, таблетки. У деяких аспектах, коли абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат одержують у вигляді окремих гранул, при цьому відповідні гранули гомогенно розподілені у гранульованій суміші. Лікарські субстанції абіратерону ацетату та нірапарибу тозилату моногідрату характеризуються різними розмірами частинок (d_{50} 4-5 мкм і d_{50} приблизно 50 мкм відповідно), різною насипною щільністю і різним вмістом (33 % і 5-10 % (вага/вага) відповідно) у комбінаціях фіксованих доз за даним винаходом. Під час змішування цих двох лікарських субстанцій самих по собі вони схильні до розшарування, що викликає проблеми з гомогенністю суміші та, отже, з контролем дозування в окремих таблетках. Введення FDC з точними й постійними кількостями двох лікарських субстанцій має вирішальне значення для забезпечення безпеки й ефективності.

На однорідність вмісту можуть впливати умови виготовлення складу, такі як температура повітря на вході, швидкість розпилення, потік повітря на вході під час грануляції та втрати у процесі висушування під час грануляції.

Метою даного винаходу є забезпечення гранул, що містять абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, з належною пошаровою однорідністю вмісту.

Метою даного винаходу є забезпечення гранул, що містять абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, з необхідним розподілом частинок за розміром, який може бути виражений у вигляді значень d_{10} , d_{50} і/або d_{90} . Якщо гранули занадто малі, це може привести до проблем у процесі пресування під час одержання таблеток. Якщо гранули занадто великі, це може привести до відмінностей в однорідності вмісту та небажаного розшарування, проблем із пресуванням під час таблетування та проблем із розчиненням і біодоступністю API.

Метою даного винаходу є забезпечення покритого плівковою оболонкою фармацевтичного складу на основі комбінації фіксованих доз для перорального введення з негайним вивільненням, інгредієнти якого не викликають окисної деградації абіратерону ацетату, API, яка, як відомо, чутлива до такої деградації. Присутність органічних або неорганічних домішок, та/або продуктів деградації, та/або метаболітів, якщо це є відхиленням, може вплинути на безпеку або ефективність терапії для пацієнта.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів на основі комбінації фіксованих доз із порівнянними профілями розчинення для абіратерону ацетату й нірапарибу тозилату моногідрату відносно один одного. Такий профіль розчинення може підтримувати застосування комбінації фіксованих доз, оскільки обидва засоби є придатними для введення за однаковою схемою. Іншою метою даного винаходу є забезпечення складів на основі комбінації фіксованих доз із порівнянними або поліпшеними профілями розчинення одного або обох, а переважно обох, активних інгредієнтів у порівнянні з одним або обома відповідними лікарськими засобами, складеними окремо, наприклад, у їхніх представлених у даний час на ринку комерційних складах (таких як таблетки абіратерону ацетату та капсули нірапарибу тозилату моногідрату). На профілі розчинення можуть впливати умови виготовлення, такі як температура повітря на вході, швидкість розпилення, потік повітря на вході під час грануляції та твердість

таблетки.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів на основі комбінації фіксованих доз із порівнянню або поліпшеною біодоступністю для кожного лікарського засобу у порівнянні з лікарськими засобами, що вводяться у вигляді окремих складів (наприклад, у їхніх представлених у даний час на ринку комерційних складах, які являють собою таблетки абіратерону ацетату та капсули нірапарибу тозилату моногідрату). Іншою метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів на основі комбінації фіксованих доз, у яких два активні інгредієнти демонструють один або декілька порівнянних фармакокінетичних параметрів у порівнянні з окремими складами (наприклад, аналогічні або поліпшені T_{max} і/або $t_{1/2}$ або $\% C_{max}$). Зниження біодоступності у порівнянні із введенням дози одного засобу або параметри біодоступності, які не підтримують однакову схему введення доз для обох засобів, будуть приводити до низьких рівнів у плазмі крові та впливати на ефективність терапії й можуть потребувати збільшення частоти введення доз, числа доз або того й іншого.

Метою даного винаходу є забезпечення покритого плівковою оболонкою фармацевтичного складу на основі комбінації фіксованих доз для перорального введення з негайним вивільненням, що містить 500 мг абіратерону ацетату та або 50 мг, або 100 мг вільної основи нірапарибу у формі тозилату моногідрату.

Метою даного винаходу є забезпечення покритого плівковою оболонкою фармацевтичного складу на основі комбінації фіксованих доз для перорального введення з негайним вивільненням, що містить 375 мг абіратерону ацетату та або 50 мг, або 100 мг вільної основи нірапарибу у формі тозилату моногідрату.

Метою даного винаходу є забезпечення покритого плівковою оболонкою фармацевтичного складу на основі комбінації фіксованих доз для перорального введення з негайним вивільненням, що містить 250 мг абіратерону ацетату та або 50 мг, або 100 мг вільної основи нірапарибу у формі тозилату моногідрату.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів на основі комбінації фіксованих доз із порівнянню або підвищеною ефективністю (наприклад, завдяки підвищеній біодоступності за тих самих доз) у порівнянні з лікарськими засобами, що вводяться окремо.

Через різні фізико-хімічні властивості абіратерону ацетату (ліпофільний і з поганою біодоступністю) і нірапарибу тозилату моногідрату (гідрофільний і з біодоступністю від помірної до високої) метою даного винаходу також є забезпечення технічного рішення для розробників складу у випадку змішування цих двох лікарських засобів.

Даний винахід стосується способу лікування раку передміхурової залози у пацієнта-людини чоловічої статі, що передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, який містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із глюкокортикоїдом, наприклад, преднізоном, гідрокортизоном, дексаметазоном, преднізолоном, включаючи метилпреднізолон.

Даний винахід належить до способу лікування mCRPC у пацієнта-людини чоловічої статі з mCRPC, при цьому спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із преднізоном. В одному аспекті лікування mCRPC являє собою терапію першої лінії (L1) для mCRPC. В одному аспекті пацієнт не піддавався лікуванню абіратерону ацетатом разом із преднізоном протягом більше ніж 5 місяців. В одному аспекті пацієнт є позитивним за дефіцитом гомологічної рекомбінації (HRD), або пацієнт не є позитивним за HRD. В одному аспекті статус HRD виявлений за моноалельними або біалельними змінами в одному або декількох генах репарації ДНК, включаючи без обмеження BRCA1 (ген 1 раку молочної залози), BRCA2 (ген 2 раку молочної залози), ATM (мутантний у випадку атаксії-телеангіектазії білок), FANCA (ген анемії Фанконі групи комплементу А), PALB2 (партнер і локалізатор гена BRCA2), CHEK2 (ген кінази контрольних точок 2), BRIP1 (ген білка С-кінцевої гелікази 1, що взаємодіє з BRCA1), HDAC2 (гістондеацетилаза 2) або CDK12 (циклінзалежна кіназа 12). В одному аспекті пацієнт одержував терапію агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRHа) або піддавався двосторонній орхіектомії до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті терапія за допомогою GnRHа продовжується під час лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном, якщо не виконана хірургічна кастрація.

Даний винахід стосується способу лікування mCSPC у пацієнта-людини чоловічої статі з mCSPC, причому у такого пацієнта є mCSPC зі шкідливою мутацією гена зародкової лінії або соматичною мутацією гена, що бере участь у репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR), при цьому вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як

описано в даному документі, разом із преднізоном. В одному аспекті шкідлива мутація гена зародкової лінії або соматична мутація гена, що бере участь в HRR, знаходиться в одному або декількох генах, включаючи без обмеження, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B (паралог В RAD51) і RAD54L (RAD54-подібний). В одному аспекті пацієнт

5 піддавався ADT до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті вказана ADT являє собою медикаментозну або хірургічну кастрацію. В одному аспекті вказана ADT починалася в межах 6 місяців, переважно за щонайменше 14 днів, до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт піддається ADT під час лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт не

10 піддавався попередній терапії інгібітором передачі сигналів андрогенів наступного покоління (наприклад, абіратерону ацетатом, ензалутамідом, апалутамідом, даролутамідом, нілутамідом, флутамідом, бікалутамідом тощо). В одному аспекті пацієнт одержував доцетаксел або кабазитаксел до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт піддавався променевій терапії або хірургічному втручанню до лікування

15 фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт одержував абіратерону ацетат разом із преднізоном до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт одержував абіратерону ацетат разом із преднізоном протягом місяця до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт одержував лікування локалізованого раку передміхурової залози до лікування

20 фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті вказані види лікування локалізованого раку передміхурової залози були завершені за щонайменше 1 рік до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті вказані види лікування локалізованого раку передміхурової залози являють собою ADT тривалістю до 3 років, включаючи променеву терапію, простатектомію, дисекцію лімфатичних вузлів або види системної терапії.

25

Даний винахід стосується способу лікування mCRPC у пацієнта-людини чоловічої статі з mCRPC, з дефектами гена репарації ДНК (DRD) або HRD або без них і необов'язково з патогенними змінами циклінзалежної кінази 12 (CDK12), при цьому вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить абіратерону

30 ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт продовжує терапію з GnRHa під час лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном, якщо не виконана хірургічна кастрація. В одному аспекті пацієнт піддавався впливу антиандрогенів, вибраних із нілутаміду, флутаміду, бікалутаміду, ензалутаміду, апалутаміду, даролутаміду й абіратерону ацетату, до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті вказані антиандрогени піддають відмиванню до

35 лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном.

Даний винахід стосується способу лікування раку передміхурової залози високого ризику й/або з ураженням лімфатичних вузлів у пацієнта-людини чоловічої статі з раком передміхурової залози високого ризику й/або з ураженням лімфатичних вузлів, при цьому

40 вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить атабіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із преднізоном і лейпрореліну ацетатом до, під час і після променевої терапії. В одному аспекті вказана променева терапія являє собою стереотаксичну променеву терапію тіла (SBRT) або ультрагіпофракційну променеву терапію із загальною дозою, що становить від

45 приблизно 37,5 до 40 грей (Гр).

Даний винахід стосується способу лікування не підданого кастраційній терапії раку передміхурової залози у пацієнта-людини чоловічої статі з не підданим кастраційній терапії раком передміхурової залози з метастазами або без них, при цьому вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить

50 абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт продовжує терапію з GnRHa під час лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном, якщо не виконана хірургічна кастрація.

Даний винахід стосується способу лікування біохімічно рецидивного раку передміхурової залози у пацієнта-людини чоловічої статі з біохімічно рецидивним раком передміхурової залози, при цьому вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із преднізоном. В одному аспекті вказаний біохімічно рецидивний рак передміхурової залози виявлений за: i) підвищенням рівня простатспецифічного антигену (PSA) на $\geq 2,0$ нг/мл вище надіру; або ii) візуалізацією нового

55

60 покоління (NGI), включаючи позитронно-емісійну томографію із виявленням

простатспецифічного мембранного антигена (PSMA-PET). В одному аспекті пацієнт є позитивним за біомаркером HRD, у нього є високий ризик і/або олігометастатичне захворювання. В одному аспекті позитивним біомаркером HRD є без обмеження один або декілька з BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B і RAD54L.

Даний винахід стосується способу лікування місцеворозповсюдженого раку передміхурової залози у пацієнта-людини чоловічої статі з місцеворозповсюдженим раком передміхурової залози, який є кандидатом на первинну променеву терапію, при цьому вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із преднізоном.

Даний винахід стосується способу лікування mCRPC у пацієнта-людини чоловічої статі з mCRPC, який необов'язково одержував попередню хіміотерапію, що містить доцетаксел або кабазитаксел, при цьому вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із преднізоном.

Даний винахід стосується способу лікування pmCRPC у пацієнта-людини чоловічої статі з pmCRPC, при цьому вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, як описано в даному документі, разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт характеризується часом подвоєння PSA, що дорівнює 10 місяців або менше, і є позитивним за HRD. В одному аспекті пацієнт є позитивним за HRD. В одному аспекті в пацієнта є BCR високого ризику.

У способах лікування, розкритих у даному документі, вказаний фармацевтичний склад може являти собою комбінацію вільних доз (FrDC) абіратерону ацетату та нірапарибу тозилату моногідрату або комбінацію фіксованих доз (FDC), що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат. В одному аспекті кожна з FrDC або FDC незалежно містить приблизно 50 мг екв. нірапарибу і приблизно 500 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 500 мг абіратерону ацетату; приблизно 50 мг екв. нірапарибу і приблизно 375 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 375 мг абіратерону ацетату; приблизно 50 мг екв. нірапарибу і приблизно 250 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 250 мг абіратерону ацетату; приблизно 33 мг екв. нірапарибу і приблизно 333 мг абіратерону ацетату або приблизно 67 мг екв. нірапарибу і приблизно 333 мг абіратерону ацетату. В одному аспекті FrDC або FDC являють собою лікарські форми, призначені для перорального застосування. В одному аспекті лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку, капсулу або саше.

У способах лікування, розкритих у даному документі, комбінація фіксованих доз (FDC), що містить абіратерону ацетат і нірапариб, переважно нірапарибу тозилату моногідрат, визначена протягом всього даного винаходу.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування із преднізоном у лікуванні раку передміхурової залози, такого як mCRPC, такого як mCRPC з терапією першої лінії (L1), у пацієнта. В одному аспекті пацієнт не піддавався лікуванню абіратерону ацетатом і преднізоном протягом більше 5 місяців. В одному аспекті пацієнт є позитивним за дефіцитом гомологічної рекомбінації (HRD), або пацієнт не є позитивним за HRD. В одному аспекті статус HRD виявлений за моноалельними або біалельними змінами в одному або декількох генах репарації ДНК, включаючи без обмеження BRCA1 (ген 1 раку молочної залози), BRCA2 (ген 2 раку молочної залози), ATM (мутантний у випадку атаксії-телеангіектазії білок), FANCA (ген анемії Фанконі групи комплементу A), PALB2 (партнер і локалізатор гена BRCA2), CHEK2 (ген кінази контрольних точок 2), BRIP1 (ген білка C-кінцевої гелікази 1, що взаємодіє з BRCA1), HDAC2 (гістондеацетилаза 2) або CDK12 (циклінзалежна кіназа 12). В одному аспекті пацієнт одержував терапію агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRHа) або піддавався двосторонній орхіектомії до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті терапія за допомогою GnRHа продовжується під час лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном, якщо не виконана хірургічна кастрація.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування із преднізоном у лікуванні mCSPC у пацієнтів, що мають mCSPC зі шкідливою мутацією гена зародкової лінії або соматичною мутацією гена репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR). В одному аспекті шкідлива мутація гена

зародкової лінії або соматична мутація гена HRR перебуває в одному або декількох генах, включаючи без обмеження BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B і RAD54L. В одному аспекті пацієнт піддавався ADT до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті вказана ADT являє собою медикаментозну або хірургічну кастрацію. В одному аспекті вказана ADT починалася в межах 6 місяців, переважно за щонайменше 14 днів до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт піддається ADT під час лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт не піддавався попередній терапії інгібітором передачі сигналів андрогенів наступного покоління (наприклад, абіратерону ацетатом, ензалутамідом, апалутамідом, даролутамідом, нілутамідом, флутамідом, бікалутамідом тощо). В одному аспекті пацієнт одержував доцетаксел або кабазитаксел до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт піддавався променевій терапії або хірургічному втручанню до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт одержував абіратерону ацетат разом із преднізоном до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт одержував абіратерону ацетат разом із преднізоном протягом місяця до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті пацієнт одержував лікування локалізованого раку передміхурової залози до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті вказані види лікування локалізованого раку передміхурової залози були завершені за щонайменше 1 рік до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті вказані види лікування локалізованого раку передміхурової залози являють собою ADT тривалістю до 3 років, включаючи променеву терапію, простатектомію, дисекцію лімфатичних вузлів або види системної терапії.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування разом із преднізоном для лікування mCRPC у пацієнтів з mCRPC, з дефектами гена репарації ДНК (DRD) або HRD або без них і необов'язково з патогенними змінами циклінзалежної кінази 12 (CDK12). В одному аспекті пацієнт продовжує терапію з GnRHа під час лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном, якщо не виконана хірургічна кастрація. В одному аспекті пацієнт піддавався впливу антиандрогенів, вибраних із нілутаміду, флутаміду, бікалутаміду, ензалутаміду, апалутаміду, даролутаміду й абіратерону ацетату, до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном. В одному аспекті вказані антиандрогени піддають відмиванню до лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування разом із преднізоном і лейпрореліну ацетатом для лікування раку передміхурової залози високого ризику та/або з ураженням лімфатичних вузлів у пацієнтів, що мають рак передміхурової залози високого ризику і з ураженням лімфатичних вузлів до, під час і після променевої терапії. В одному аспекті вказана променева терапія являє собою стереотаксичну променеву терапію тіла (SBRT) або ультрагіпофракційну променеву терапію із загальною дозою, що становить від приблизно 37,5 до 40 Гр.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування разом із преднізоном у лікуванні не підданого кастраційній терапії раку передміхурової залози у пацієнтів, що мають не підданий кастраційній терапії рак передміхурової залози з метастазами або без них. В одному аспекті терапія з GnRHа продовжується під час лікування фармацевтичним складом разом із преднізоном, якщо не виконана хірургічна кастрація.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування разом із преднізоном у лікуванні біохімічно рецидивного раку передміхурової залози у пацієнтів, що мають біохімічно рецидивний рак передміхурової залози. В одному аспекті вказаний біохімічно рецидивний рак передміхурової залози виявлений за: i) підвищенням рівня простатспецифічного антигену (PSA) на $\geq 2,0$ нг/мл вище надіру; або ii) візуалізацією нового покоління (NGI), включаючи позитронно-емісійну томографію із виявленням простатспецифічного мембранного антигена (PSMA-PET). В одному аспекті пацієнти є позитивними за біомаркером HRD, у них є високий ризик і/або олігометастатичне захворювання. В одному аспекті позитивним біомаркером HRD є без обмеження один або декілька з BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA,

HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B і RAD54L.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування разом із преднізоном у лікуванні місцеворозповсюдженого раку передміхурової залози у пацієнтів, що мають місцеворозповсюджений рак передміхурової залози, які є кандидатами на первинну променеви терапію.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування разом із преднізоном у лікуванні mCRPC у пацієнтів з mCRPC, які необов'язково одержували попередню хіміотерапію, що містить доцетаксел або кабазитаксел.

Даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування разом із преднізоном у лікуванні pmCRPC у пацієнтів, що мають pmCRPC. В одному аспекті пацієнти характеризуються часом подвоєння PSA, що дорівнює 10 місяців або менше, і є позитивними за HRD. В одному аспекті пацієнти є позитивними за HRD. В одному аспекті у пацієнтів є BCR високого ризику.

Фармацевтичний склад для шляхів застосування, розкритих у даному документі, може являти собою комбінацію вільних доз (FrDC) абіратерону ацетату та нірапарибу або комбінацію фіксованих доз (FDC), що містить абіратерону ацетат і нірапариб. Фармацевтичний склад для шляхів застосування, розкритих у даному документі, може являти собою FrDC абіратерону ацетату та нірапарибу тозилату моногідрату або FDC, що містять абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат. В одному аспекті кожна з FrDC або FDC незалежно містить приблизно 50 мг екв. нірапарибу (еквівалент вільної основи нірапарибу) і приблизно 500 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 500 мг абіратерону ацетату; приблизно 50 мг екв. нірапарибу і приблизно 375 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 375 мг абіратерону ацетату; приблизно 50 мг екв. нірапарибу і приблизно 250 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 250 мг абіратерону ацетату; приблизно 33 мг екв. нірапарибу і приблизно 333 мг абіратерону ацетату або приблизно 67 мг екв. нірапарибу і приблизно 333 мг абіратерону ацетату. В одному аспекті FrDC або FDC являють собою лікарські форми, призначені для перорального застосування. В одному аспекті лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку, капсулу або саше.

Комбінація фіксованих доз (FDC), що містить абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат (або нірапариб), визначена протягом всього даного винаходу.

Даний винахід стосується гранульованої композиції, що містить абіратерону ацетат, нірапариб і фармацевтично прийнятний носій. Даний винахід стосується фармацевтичного складу, такого як лікарська форма для перорального застосування, що містить гранульовану композицію.

В одному аспекті гранули складаються по суті з абіратерону ацетату, нірапарибу і фармацевтично прийнятного носія. В одному аспекті вказані гранули характеризуються розподілом частинок за розміром з d_{50} , що становить від приблизно 200 до приблизно 500 мкм або від приблизно 231 до приблизно 396 мкм; з d_{10} , що становить від приблизно 50 до приблизно 250 мкм або від приблизно 93 до приблизно 192 мкм, і/або з d_{90} , що становить від приблизно 500 до приблизно 900 мкм або від приблизно 616 до приблизно 723 мкм.

В одному аспекті перша частина гранул складається по суті з абіратерону ацетату і фармацевтично прийнятного носія, і друга частина гранул складається по суті з нірапарибу і фармацевтично прийнятного носія.

В одному аспекті нірапариб знаходиться в сольовій формі моногідрату тозилату, сульфату, бензолсульфату, фумарату, сукцинату, камфорату, манделату, камзилату, лаурилсульфату або суміші тозилату моногідрату й лаурилсульфату. В одному аспекті нірапарибу тозилату моногідрат знаходиться в кристалічній формі. В одному аспекті абіратерону ацетат знаходиться в кристалічній формі. В одному аспекті даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить лаурилсульфат нірапарибу і фармацевтично прийнятний носій. В одному аспекті даний винахід стосується фармацевтичного складу, що містить суміш нірапарибу тозилату моногідрату і лаурилсульфату нірапарибу та фармацевтично прийнятний носій.

В одному аспекті фармацевтично прийнятний носій гранульованої композиції містить змочувальний засіб, розріджувач, розпушувач, необов'язково речовину, що сприяє ковзанню, необов'язково змащувальну речовину та необов'язково зв'язувальну речовину. В одному

аспекті розріджувачем є лактоза, і вказана лактоза також використовується як зв'язувальна речовина. В одному аспекті розпушувачем є кросповідон.

Даний винахід додатково стосується фармацевтичного складу, наприклад лікарської форми, призначеної для перорального застосування, що містить гранульовану композицію, описану в даному документі В одному аспекті склад або лікарська форма для перорального застосування містить приблизно 50 мг екв. нірапарибу і приблизно 500 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 500 мг абіратерону ацетату; приблизно 50 мг екв. нірапарибу і приблизно 375 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 375 мг абіратерону ацетату; приблизно 50 мг екв. нірапарибу і приблизно 250 мг абіратерону ацетату; приблизно 100 мг екв. нірапарибу і приблизно 250 мг абіратерону ацетату; приблизно 33 мг екв. нірапарибу і приблизно 333 мг абіратерону ацетату або приблизно 67 мг екв. нірапарибу і приблизно 333 мг абіратерону ацетату.

В одному аспекті лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку, в якій фармацевтично прийнятний носій містить змочувальний засіб, розріджувач, розпушувач, речовину, що сприяє ковзанню, змащувальну речовину, необов'язково зв'язувальну речовину і необов'язково матеріал для покриття оболонкою. В одному аспекті змочувальний засіб являє собою лаурилсульфат натрію (SLS) і присутній у лікарській формі у відсотковому вмісті від приблизно 3 до 6 % (ваг./ваг.). В одному аспекті змочувальний засіб являє собою SLS, і присутній у кінцевих лікарських формах у ваговому співвідношенні до абіратерону ацетату, що становить від приблизно 0,05:1 до 0,2:1 (SLS:абіратерону ацетат), переважно приблизно 0,1:1, більш переважно приблизно 0,11:1, приблизно 0,12:1 або приблизно 0,123:1. В одному аспекті SLS присутній як у внутрішньогранулярній, так і у позаранулярній фазах таблетки. В одному аспекті розпушувачем є кросповідон, і він присутній як у внутрішньогранулярній, так і у позагранулярній фазах таблетки. В одному аспекті розріджувачем позагранулярної фази є силікатизована мікрокристалічна целюлоза. В одному аспекті таблетка характеризується твердістю, що становить від 250 до 350 Н. В одному аспекті таблетка характеризується пошаровою однорідністю вмісту, що становить від 75 % до 125 % або від 90 % до 110 %. В одному аспекті таблетка характеризується однорідністю суміші з відносним стандартним відхиленням, що становить не більше 3 %.

В одному аспекті таблетка містить приблизно 500 мг абіратерону ацетату і приблизно 50 мг екв. нірапарибу; і при цьому (i) більше 40 % або приблизно 50 % абіратерону ацетату розчиняється через 5 хвилин, (ii) більше 75 % або приблизно 80 або 81 % абіратерону ацетату розчиняється через 10 хвилин, (iii) більше 85 % або приблизно 89 або 90 % абіратерону ацетату розчиняється через 15 хвилин, (iv) більше 87 % або приблизно 92 % абіратерону ацетату розчиняється через 20 хвилин; (v) більше 90 % або приблизно 95 % абіратерону ацетату розчиняється через 30 хвилин, (vi) більше 91 % або приблизно 96 % абіратерону ацетату розчиняється через 45 хвилин, (vii) більше 92 % або приблизно 97 % абіратерону ацетату розчиняється через 60 хвилин, (viii) більше 93 % або приблизно 98 % абіратерону ацетату розчиняється через 90 хвилин або (ix) більше 93 % або приблизно 98 % абіратерону ацетату розчиняється через 120 хвилин під час вимірювання за допомогою методу USP з використанням лопатевої мішалки за 75 об/хв в 900 мл водяного розчину, що містить 0,05 мМ натрій-фосфатного буфера з 0,25 % (вага/об.) лаурилсульфату натрію за pH 4,5 і температурі $37,0 \pm 0,5$ °C.

В одному аспекті таблетка містить приблизно 500 мг абіратерону ацетату й приблизно 100 мг екв. нірапарибу; і при цьому (i) більше 36 % або приблизно 41 % абіратерону ацетату розчиняється через 5 хвилин, (ii) більше 67 % або приблизно 72 % абіратерону ацетату розчиняється через 10 хвилин, (iii) більше 76 % або приблизно 81 % абіратерону ацетату розчиняється через 15 хвилин, (iv) більше 81 % або приблизно 86 % абіратерону ацетату розчиняється через 20 хвилин; (v) більше 85 або 86 % або приблизно 90 або 91 % абіратерону ацетату розчиняється через 30 хвилин, (vi) більше 90 % або приблизно 95 % абіратерону ацетату розчиняється через 45 хвилин, (vii) більше 90 або 91 % або приблизно 95 або 96 % абіратерону ацетату розчиняється через 60 хвилин, (viii) більше 93 % або приблизно 98 % абіратерону ацетату розчиняється через 90 хвилин або (ix) більше 94 % або приблизно 99 % абіратерону ацетату розчиняється через 120 хвилин під час вимірювання за допомогою методу USP з використанням лопатевої мішалки за 75 об/хв в 900 мл водного розчину, що містить 0,05 мМ натрій-фосфатного буфера з 0,25 % (вага/об.) лаурилсульфату натрію за pH 4,5 і температурі $37,0 \pm 0,5$ °C.

В одному аспекті таблетка містить приблизно 500 мг абіратерону ацетату й приблизно 50 мг екв. нірапарибу; і при цьому (i) більше 30 або 35 % або приблизно 39 або 40 % нірапарибу розчиняється через 5 хвилин, (ii) більше 79 або 80 % або приблизно 84 або 85 % нірапарибу

розчиняється через 10 хвилин, (iii) більше 90 % або приблизно 95 % нірапарибу розчиняється через 15 хвилин, (iv) більше 92 % або приблизно 97 % нірапарибу розчиняється через 20 хвилин, (v) більше 93 % або приблизно 98 % нірапарибу розчиняється через 30 хвилин, (vi) більше 93 % або приблизно 98 % нірапарибу розчиняється через 45 хвилин, (vii) більше 93 % або приблизно 98 % нірапарибу розчиняється через 60 хвилин, (viii) більше 93 % або приблизно 98 % нірапарибу розчиняється через 90 хвилин або (ix) більше 93 % або приблизно 98 % нірапарибу розчиняється через 120 хвилин під час вимірювання за допомогою методу USP з використанням лопатевої мішалки за 75 об/хв в 900 мл водного розчину, що містить 0,05 мМ натрій-фосфатного буфера з 0,25 % (вага/об.) лаурилсульфату натрію за pH 4,5 і температури 37,0±0,5 °C.

В одному аспекті таблетка містить приблизно 500 мг абіратерону ацетату й приблизно 100 мг екв. нірапарибу; і при цьому (i) більше 23 % або приблизно 28 % нірапарибу розчиняється через 5 хвилин, (ii) більше 64 % або приблизно 69 % нірапарибу розчиняється через 10 хвилин, (iii) більше 80 або 81 % або приблизно 85 або 86 % нірапарибу розчиняється через 15 хвилин, (iv) більше 87 % або приблизно 92 % нірапарибу розчиняється через 20 хвилин, (v) більше 90 % або приблизно 95 % нірапарибу розчиняється через 30 хвилин, (vi) більше 91 % або приблизно 96 % нірапарибу розчиняється через 45 хвилин, (vii) більше 92 % або приблизно 97 % нірапарибу розчиняється через 60 хвилин, (viii) більше 92 % або приблизно 97 % нірапарибу розчиняється через 90 хвилин або (ix) більше 92 % або приблизно 97 % нірапарибу розчиняється через 120 хвилин під час вимірювання за допомогою методу USP з використанням лопатевої мішалки за 75 об/хв в 900 мл водного розчину, що містить 0,05 мМ натрій-фосфатного буфера з 0,25 % (вага/об.) лаурилсульфату натрію за pH 4,5 і температури 37,0±0,5 °C.

В одному аспекті таблетовані лікарські форми біоеквівалентні у випадку перорального введення на основі еквівалентної дози комбінаціям вільних доз абіратерону ацетату й нірапарибу (наприклад, де один або декілька фармакокінетичних параметрів перебувають у межах 20 %, або у межах 10 %, або у межах 5 % від відповідних значень після введення комбінацій вільних доз або окремих засобів).

В одному аспекті лікарська форма для перорального застосування являє собою капсулу або саше, що необов'язково додатково містить розріджувач.

В одному аспекті лікарська форма для перорального застосування являє собою комбінацію фіксованих доз (FDC).

Даний винахід також стосується фармацевтичного складу або лікарської форми для перорального застосування, описаних у даному документі, для застосування у лікуванні раку передміхурової залози у пацієнта. Аналогічно даний винахід також стосується способу лікування раку передміхурової залози у пацієнта, при цьому вказаний спосіб передбачає введення пацієнтові вказаного фармацевтичного складу або лікарської форми для перорального застосування.

В одному аспекті рак передміхурової залози являє собою метастатичний рак передміхурової залози, розповсюджений рак передміхурової залози, регіонарний рак передміхурової залози, місцеворозповсюджений рак передміхурової залози, локалізований рак передміхурової залози, неметастатичний рак передміхурової залози, неметастатичний розповсюджений рак передміхурової залози, неметастатичний регіонарний рак передміхурової залози, неметастатичний місцеворозповсюджений рак передміхурової залози, неметастатичний локалізований рак передміхурової залози, не підданий гормональній терапії рак передміхурової залози, не підданий хіміотерапії рак передміхурової залози, не підданий кастраційній терапії рак з метастазами або без них, не підданий променевій терапії рак передміхурової залози, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (CRPC), неметастатичний CRPC (nmCRPC), локалізований CRPC, місцеворозповсюджений CRPC, регіонарний CRPC, розповсюджений CRPC, метастатичний CRPC (mCRPC), mCRPC у пацієнтів, які мають біалельний дефект гена репарації ДНК (DRD) або HRD; mCRPC у пацієнтів, які мають моноалельний DRD або HRD; mCRPC у пацієнтів, які не мають DRD або HRD; mCRPC у пацієнтів, які мають DRD або HRD і одержували таксан і/або націлену на андрогенний рецептор терапію, mCRPC у пацієнтів, які одержували доцетаксел або кабазитаксел; CRPC у пацієнтів, які одержували гормональну терапію (наприклад, ензалутамід, даролутамід, апалутамід), CRPC у пацієнтів, які одержували терапію таксанами (наприклад, доцетаксел, мітоксантрон, кабазитаксел), не підданий хіміотерапії CRPC, не підданий хіміотерапії mCRPC, не підданий гормональній терапії CRPC, не підданий гормональній терапії mCRPC, CRPC із прогресуванням, CRPC з вісцеральними метастазами, CRPC з вісцеральними метастазами у пацієнтів, які одержували гормональну терапію (наприклад, ензалутамід, даролутамід,

апалутамід), CRPC з вісцеральними метастазами у пацієнтів, які одержували терапію таксанами (наприклад, доцетаксел, мітоксантрон, кабазитаксел), CRPC з вісцеральними метастазами й прогресуванням, кастраційно-чутливий рак передміхурової залози (CSPC), неметастатичний CSPC (nmCSPC), локалізований CSPC, місцеворозповсюджений CSPC, регіонарний CSPC, розповсюджений CSPC, метастатичний CSPC (mCSPC), не підданий хіміотерапії CSPC, не підданий хіміотерапії mCSPC, не підданий гормональній терапії CSPC, не підданий гормональній терапії mCSPC, гормоночутливий рак передміхурової залози (HSPC), гормонозалежний рак передміхурової залози, андрогензалежний рак передміхурової залози, андрогенчутливий рак передміхурової залози, біохімічно рецидивний HSPC, метастатичний HSPC (mHSPC), гормонорезистентний рак передміхурової залози (HRPC), неметастатичний HRPC (nmHRPC), локалізований HRPC, місцеворозповсюджений HRPC, регіонарний HRPC, розповсюджений HRPC, метастатичний HRPC (mHRPC), рецидивний рак передміхурової залози, рак передміхурової залози зі збереженням простатспецифічного антигену (PSA) або рецидивом після простатектомії з віддаленими метастазами або без них, резистентний до променевої терапії рак передміхурової залози й будь-яку їх комбінацію. В одному аспекті у пацієнта є mCRPC з лікуванням першої лінії (L1), і він є позитивним за DRD або HRD. В одному аспекті у пацієнта є mCSPC зі шкідливою мутацією гена зародкової лінії або соматичною мутацією гена, що бере участь у репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR). В одному аспекті у пацієнта є mCRPC або mCRPC з вісцеральними метастазами, з дефектами гена репарації ДНК (DRD) або без них і необов'язково з патогенними змінами циклінзалежної кінази 12 (CDK12). В одному аспекті у пацієнта є локалізований рак передміхурової залози високого ризику.

В одному аспекті пацієнт знаходиться в групі ризику, вибраного з дуже низького, низького, проміжного сприятливого, проміжного несприятливого, високого, дуже високого й регіонарного ризику. В одному аспекті медичне застосування або спосіб лікування передбачають введення від приблизно 666 до приблизно 1500 мг/день абіратерону ацетату; введення від приблизно 999 до приблизно 1500 мг/день абіратерону ацетату; введення приблизно 666 мг/день абіратерону ацетату або введення приблизно 1000 мг/день абіратерону ацетату. В одному аспекті медичне застосування або спосіб лікування передбачають введення від приблизно 33 до приблизно 300 мг/день екв. нірапарибу; введення від приблизно 100 до приблизно 200 мг/день екв. нірапарибу; введення приблизно 66 мг/день екв. нірапарибу; введення приблизно 100 мг/день екв. нірапарибу; введення приблизно 134 мг/день екв. нірапарибу або введення приблизно 200 мг/день екв. нірапарибу. В одному аспекті медичне застосування або спосіб лікування передбачають введення 1, 2 або 3 лікарських форм для перорального застосування на день. В одному аспекті медичне застосування або спосіб лікування передбачають введення лікарської форми(форм), призначеної(призначених) для перорального застосування, один раз на день (q.d.) або два рази на день (b.i.d.), переважно один раз на день за щонайменше 1 годину до прийому їжі або через щонайменше дві години після прийому їжі. В одному аспекті медичне застосування або спосіб лікування передбачають окреме введення від приблизно 1 до приблизно 60 мг/день преднізону; від приблизно 5 до приблизно 15 мг/день преднізону; від приблизно 9 до приблизно 11 мг/день преднізону; приблизно 10 мг/день преднізону; приблизно 5 мг/день преднізону або приблизно 5 мг/день преднізону.

Даний винахід також стосується способу одержання певних гранульованих композицій, розкритих у даному документі, що передбачає стадії:

- (a) одержання зв'язувального розчину, що містить змочувальний засіб;
- (b) змішування зв'язувального розчину зі стадії (a) з абіратерону ацетатом, нірапарібом і розріджувачем, необов'язково у присутності розпушувача;
- (c) вологого гранулювання суміші, одержаної на стадії (b);
- (d) висушування продукту, одержаного на стадії (c).

В одному аспекті зв'язувальний розчин містить зв'язувальну речовину, змочувальний засіб і розріджувач. В одному аспекті температура повітря на вході під час вологого гранулювання на стадії (c) становить від 25 °C до 65 °C. В одному аспекті швидкість розпилення під час вологого гранулювання на стадії (c) становить від 190 до 300 г/хв. В одному аспекті потік повітря на вході під час вологого гранулювання на стадії (c) становить від 800 до 1300 м³/год.

Даний винахід також стосується способу одержання певних гранульованих композицій, розкритих у даному документі, що передбачає стадії:

- (a) змішування абіратерону ацетату, нірапарибу, змочувального засобу й розріджувача, необов'язково у присутності розпушувача й змащувальної речовини;
- (b) сухого гранулювання суміші, одержаної на стадії (a);
- (c) перемелювання продукту сухого гранулювання, одержаного на стадії (b);

(d) необов'язково змішування продукту, одержаного на стадії (с), зі змочувальним засобом, розріджувачем, розпушувачем і речовиною, що сприяє ковзанню.

Даний винахід також стосується способу одержання певних гранульованих композицій, розкритих у даному документі, що передбачає стадії:

- 5 а) змішування нірапарибу з розріджувачем, необов'язково у присутності розпушувача, речовини, що сприяє ковзанню, й змащувальної речовини;
- б) сухого гранулювання суміші, одержаної на стадії (а);
- с) перемелювання сухої гранульованої суміші, одержаної на стадії (б);
- д) одержання зв'язувального розчину, що містить змочувальний засіб;
- 10 е) змішування зв'язувального розчину зі стадії (д) з абіратерону ацетатом і розріджувачем, необов'язково у присутності розпушувача;
- ф) вологого гранулювання суміші, одержаної на стадії (е);
- г) висушування продукту, одержаного на стадії (ф);
- 15 х) змішування гранульованих сумішей, одержаних на стадіях (с) і (г), необов'язково у присутності змочувального засобу, розріджувача, розпушувача, змащувальної речовини й речовини, що сприяє ковзанню;

де стадії d)-g) можуть виконуватися до стадій а)-с) або паралельно з ними.

В одному аспекті одержану гранульовану композицію додатково пресують у таблетку, необов'язково зі змащувальною речовиною. В одному аспекті спосіб додатково передбачає одержання суспензії для покриття оболонкою і покриття оболонкою таблетки за допомогою вказаної суспензії.

В одному аспекті одержана гранульована композиція додатково вводиться в капсулу або саше, необов'язково з розріджувачем.

Графічні матеріали

25 Фіг. 1. Блок-схема технологічного процесу й внутрішньовиробничого контролю в ході вологої спільної грануляції абіратерону ацетату та нірапарибу тозилату моногідрату.

Фіг. 2. Блок-схема технологічного процесу й внутрішньовиробничого контролю в ході покриття оболонкою таблеток, що містять абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат.

30 Фіг. 3. Блок-схема технологічного процесу із сухою спільною грануляцією абіратерону ацетату та нірапарибу тозилату моногідрату і пресуванням у таблетки.

Фіг. 4. Блок-схема технологічного процесу й внутрішньовиробничого контролю в ході сухої грануляції нірапарибу тозилату моногідрату і змішування із гранулами абіратерону ацетату, при цьому останні одержані шляхом вологої грануляції.

35 Фіг. 5А. Криві розчинення абіратерону ацетату *in vitro* із i) комбінації окремих засобів, що являють собою одну капсулу 100 мг екв. нірапарибу у формі моногідрату тозилату і 2 таблетки абіратерону ацетату по 250 мг; ii) таблетки FDC зі складом з таблиці 2 (50 мг екв. нірапарибу у формі моногідрату тозилату і 500 мг абіратерону ацетату) та iii) таблетки FDC зі складом з таблиці 4 (100 мг екв. нірапарибу у формі моногідрату тозилату і 500 мг абіратерону ацетату).

40 Фіг. 5В. Криві розчинення нірапарибу *in vitro* із i) комбінації окремих засобів, що являють собою одну капсулу 100 мг екв. нірапарибу у формі моногідрату тозилату і 2 таблетки абіратерону ацетату по 250 мг; ii) таблетки FDC зі складом з таблиці 2 (50 мг екв. нірапарибу у формі моногідрату тозилату і 500 мг абіратерону ацетату) та iii) таблетки FDC зі складом з таблиці 4 (100 мг екв. нірапарибу у формі моногідрату тозилату і 500 мг абіратерону ацетату).

45 Фіг. 6. Профілі втрат під час висушування (LOD) для гранулятів композицій з таблиці 1 і таблиці 3.

Фіг. 7. Аналіз гранулометричного складу грануляту з таблиці 1.

Фіг. 8. Аналіз гранулометричного складу грануляту з таблиці 3.

Докладний опис

50 Даний винахід можна легше зрозуміти, звернувшись до наступного докладного опису, що розглядається в поєднанні з доданими прикладами, які утворюють частину даного розкриття. Слід розуміти, що даний винахід не обмежується конкретними продуктами, способами, умовами або параметрами, описаними і/або показаними в даному документі, і що термінологія, використовувана в даному документі, представлена з метою опису конкретних варіантів здійснення винятково як приклад і не передбачає обмеження заявлених винаходів.

55 Повні розкриття кожного патенту, заявки на патент і публікації, які цитуються або описані в даному документі, тим самим включені в даний документ за допомогою посилання.

Визначення

Як використовується вище і протягом всього даного винаходу, наступні терміни і скорочення, якщо не вказане інше, слід розуміти як такі, що мають наступні значення.

60 У даному винаході форми однини включають посилання на множину, й посилання на дане

числове значення включає щонайменше це значення, якщо контекст явно не вказує на інше. Так, наприклад, посилання на "інгредієнт" являє собою посилання на один або декілька таких інгредієнтів і їхніх еквівалентів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, й так далі. Крім того, у разі вказання того, що певний елемент "може являти собою" X, Y або Z, таке використання не

5 призначене для виключення в усіх випадках інших варіантів вибору для елемента.

Якщо значення виражені у вигляді приблизних величин за допомогою застосування попереднього "приблизно", то буде зрозуміло, що конкретне значення становить інший варіант здійснення. Використовуваний у даному документі термін "приблизно X" (де X являє собою

10 числове значення) переважно стосується $\pm 10\%$ від вказаного значення включно. Наприклад, фраза "приблизно 8" стосується значення від 7,2 до 8,8 включно; як інший приклад фраза "приблизно 8 %" стосується значення від 7,2 % до 8,8 % включно. Усі діапазони там, де вони присутні, є такими, що включають і комбінуються. Наприклад, коли вказується діапазон від "1 до 5", вказаний діапазон слід розглядати як такий, що включає діапазони від "1 до 4", "від 1 до 3", "1-2", "1-2 і 4-5", "1-3 і 5" тощо. Крім того, якщо точно наданий список альтернатив, то такий

15 перелік може також включати варіанти здійснення, у яких будь-яка з альтернатив може бути виключена. Наприклад, коли описується діапазон "від 1 до 5", такий опис може підтримувати ситуації, коли будь-який з 1, 2, 3, 4 або 5 виключається; отже, перелічення "від 1 до 5" може підтримувати "1 і 3-5, але не 2" або просто "де 2 не включено".

Термін "негайне вивільнення" у разі використання в контексті лікарських форм (таких як

20 фармацевтичні склади, комбінації вільних доз, комбінації фіксованих доз, гранули, таблетки, капсули тощо) стосується швидкого розпаду й розчинення вказаних лікарських форм для вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, що містяться у вказаних лікарських формах. Лікарські форми з негайним вивільненням розчиняються або розпадаються у шлунку протягом короткого періоду часу та забезпечують швидке розчинення і всмоктування активних

25 фармацевтичних інгредієнтів, що може приводити до швидкого початку дії.

Використовувані в даному документі терміни "лікувати", "проводити лікування" й "лікування", якщо не вказано інше, включають викорінювання, видалення, модифікацію, ведення або контроль пухлини або первинних, регіонарних або метастатичних клітин або тканини раку, зокрема клітин або тканини раку передміхурової залози, й зведення до мінімуму або затримку

30 розповсюдження раку, зокрема раку передміхурової залози. Зведення до мінімуму або затримка поширення раку включає гальмування прогресування раку, зниження швидкості прогресування раку або зупинку швидкості прогресування раку.

Використовувана в даному документі фраза "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість", якщо не вказано інше, означає кількість терапевтичного засобу,

35 ефективну для лікування раку передміхурової залози.

Використовувана в даному документі фраза "безпечна терапевтична", якщо не вказано інше, означає кількість терапевтичного засобу, яка є безпечною для лікування раку передміхурової залози.

Термін "фармацевтично прийнятний" означає те, що є в цілому безпечним, нетоксичним і не

40 є небажаним ні з біологічної, ні з іншої сторони, і включає те, що є прийнятним для фармацевтичного застосування у людини, а також для ветеринарного застосування.

Терміни "склад" і "композиція" можуть використовуватися в даному винаході взаємозамінно. Як "склад", так і "композиція" стосуються щонайменше об'єднання двох або більше компонентів або у вигляді комбінацій фіксованих доз, або у вигляді комбінацій вільних доз. Отже, термін

45 "фармацевтичний склад" стосується комбінацій фіксованих доз і комбінацій вільних доз. У даному документі два або більше компонентів охоплюють щонайменше 1) абіратерону ацетат і 2) нірапариб і будь-які його фармацевтично прийнятні сольові, сольватні та гідратні форми, наприклад, нірапарибу тозилату моногідрат. Додатковими компонентами зазвичай є допоміжні речовини.

Використовувана в даному документі "комбінація фіксованих доз" (FDC) являє собою склади або композиції, які включають два або більше активних інгредієнта, об'єднаних в одну лікарську форму. У даному документі двома активними інгредієнтами є 1) абіратерону ацетат і 2) нірапариб і будь-які його фармацевтично прийнятні сольові, сольватні та гідратні форми, наприклад нірапарибу тозилату моногідрат.

50

Навпаки, "комбінація вільних доз" (FrDC) являє собою склади або композиції, які включають два або більше активних інгредієнти, об'єднаних в окремих лікарських формах. У даному документі двома активними інгредієнтами є 1) абіратерону ацетат і 2) нірапариб і будь-які його фармацевтично прийнятні сольові, сольватні та гідратні форми, наприклад нірапарибу тозилату моногідрат.

55

Терміни "допоміжна речовина" й "носій" використовуються в даному винаході

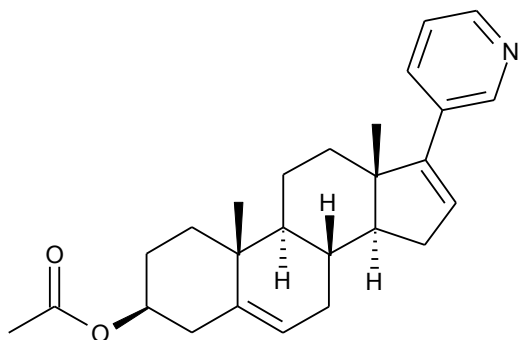
60

взаємозамінно. Європейська фармакопея (Ph. Eur.) визначає допоміжну речовину як "будь-який компонент, крім активної речовини(речовин), присутній у лікарському засобі або використовуваний під час його виготовлення". Передбачувана функція допоміжної речовини полягає в тому, щоб діяти як носій (середовище-носій або основа) або як компонент носія активної речовини(речовин) і, таким чином, вносити вклад у такі властивості продукту, як стабільність, біофармацевтичний профіль, зовнішній вигляд і прийнятність для пацієнта, а також легкість виготовлення продукту. Зазвичай в складі лікарського засобу застосовується більше однієї допоміжної речовини". Терміни "середовище-носій" і "основа" додатково визначені в тій самій фармакопеї: "Середовищем-носієм є носій, що складається з однієї або декількох допоміжних речовин, для активної(активних) речовини(речовин) у рідкому препараті" і "основа являє собою носій, що складається з одного або декількох допоміжних речовин, для активної(активних) речовини(речовин) у напівтвердих і твердих препаратах".

"Гранули", "гранулят" або "гранульовані частинки" визначаються в даному документі як частинки, що містять один або декілька активних фармацевтичних інгредієнтів (API) і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, які утворюються шляхом грануляції. Гранульована композиція за даним винаходом містить два API і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Одна частина гранульованої композиції, тобто перша частина гранул, може складатись по суті з одного API і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія, а інша частина гранульованої композиції, тобто друга частина гранул, може складатись по суті з іншого API і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія. В іншому аспекті кожна і всі частини гранульованої композиції, тобто кожна і всі гранули, містять два API і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Абіратерону ацетат

Абіратерону ацетат являє собою сполуку формули:



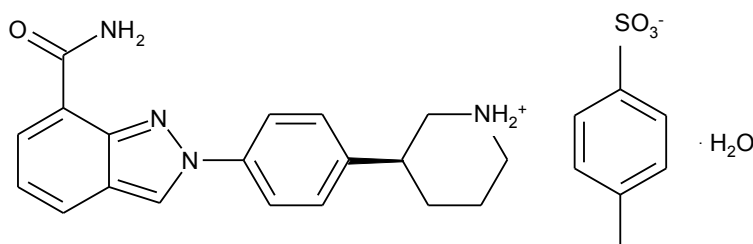
і є проліками абіратерону, який є потужним селективним перорально активним інгібітором ключового ферменту синтезу тестостерону, 17 α -гидроксилази-C17,20-ліази, також відомим як інгібітор стероїд-17 α -монооксигенази або цитохрому P45017 α людини. Пригнічення синтезу тестостерону було продемонстровано за допомогою абіратерону ацетату у пацієнтів з раком передміхурової залози. Сполука була розкрита в документі WO 93/20097 (A1). У деяких аспектах абіратерону ацетат використовується в даному документі в кристалічній формі.

Абіратерону ацетат разом із преднізоном схвалений для застосування у випадку метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (mCRPC) і метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (mHSPC). Таблетки абіратерону ацетату в даний час представлені на ринку у вигляді пероральних таблеток по 250 або 500 мг.

Нірапариб

Нірапариб, або 2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]-2H-індазол-7-карбоксамід, являє собою перорально доступний високоселективний інгібітор полі(аденозиндифосфат [АДФ]-рибоза)-полімерази (PARP), що має активність щодо полімераз репарації дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) PARP-1 і PARP-2. Одержання нірапарибу описане в патентах США №№ 8071623 і 8436185, обое з яких включені в даний документ за допомогою посилання.

Представлений у даний час на ринку склад у вигляді капсул (ZEJULA) містить 159,4 мг нірапарибу тозилату моногідрату (еквівалент (екв.) 100 мг вільної основи нірапарибу) як активний інгредієнт. Неактивні інгредієнти наповнювача капсули включають стеарат магнію і моногідрат лактози.



Використовуваний у даному документі термін "нірапариб" означає будь-яке з вільної основи
 5 сполуки (2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]-2H-індазол-7-карбоксамід), сольової форми,
 включаючи фармацевтично прийнятні солі 2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]-2H-індазол-7-
 карбоксаміду (наприклад, 4-метилбензолсульфокислота; 2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]-2H-
 індазол-7-карбоксамід), і/або його сольватованої форми, включаючи гідратовану форму
 (наприклад, моногідрат 2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]-2H-індазол-7-карбоксаміду тозилату).
 Такі форми можуть індивідуально називатися "вільною основою нірапарibu", "нірапарibu
 10 тозилатом" і "нірапарibu тозилату моногідратом" відповідно. Якщо не вказано інше, термін
 "нірапариб" включає всі кристали, поліморфи, псевдополіморфи, гідрати, моногідрати, безводні
 форми, сольвати, сольові форми та їхні комбінації, якщо застосовно, сполуки 2-[4-[(3S)-
 піперидин-3-іл]феніл]-2H-індазол-7-карбоксамід. Приклади солей включають без обмеження
 15 тозилат або 4-метилбензолсульфонат, сульфат, бензолсульфат, фумарат, сукцинат, камфорат,
 манделат, камзилат і лаурилсульфат. У конкретному аспекті термін "нірапариб" стосується
 нірапарibu тозилату моногідрату.

Термін "нірапариб" також охоплює аморфні й кристалічні поліморфи цієї сполуки, а також її
 гідрати, ансольвати й сольвати. Приклади поліморфів описані в документі WO 2018/183354A1,
 який включений у даний документ за допомогою посилання Кристалічна форма I моногідрату 2-
 20 [4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]-2H-індазол-7-карбоксаміду тозилату характеризується
 щонайменше одним кутом відбиття дифракційної рентгенограми, вибраним зі значення 2θ , що
 становить $9,5 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$ і
 $26,9 \pm 0,2$. Кристалічна форма II нестехіометричного гідрату 2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]-2H-
 індазол-7-карбоксаміду тозилату характеризується щонайменше одним кутом відбиття
 25 дифракційної рентгенограми, вибраним зі значення 2θ , що становить $9,7 \pm 0,3$, $12,8 \pm 0,3$, $17,9 \pm 0,3$,
 $19,7 \pm 0,3$ і $21,8 \pm 0,3$. Кристалічна форма III безводної форми 2-[4-[(3S)-піперидин-3-іл]феніл]-2H-
 індазол-7-карбоксаміду тозилату характеризується щонайменше одним кутом відбиття
 дифракційної рентгенограми, вибраним зі значення 2θ , що становить $17,8 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$ або
 $22,8 \pm 0,2$. Кристалічна форма I є переважною. Додаткові приклади поліморфів описані в
 30 документі WO 2020/072797 A1, який включений у даний документ за допомогою посилання.

Термін "екв. нірапарibu" або "еквівалент нірапарibu" стосується величини дози нірапарibu у
 вигляді вільної основи.

Одержання лікарських форм

Лікарські форми за даним винаходом можуть бути одержані згідно зі схемою, показаною на
 35 Фіг. 1 і 2. Зв'язувальний розчин, що містить очищену воду, зв'язувальну речовину (наприклад,
 гіпромелозу) і змочувальну речовину (наприклад, лаурилсульфат натрію), готують шляхом
 змішування за допомогою мішалки/міксеру. Абіратерону ацетат, нірапарibu тозилату
 моногідрат, розріджувач (наприклад, моногідрат лактози) і розпушувач (наприклад, кросповідон)
 просіюють, змішують (суміш № 1) і додають до зв'язувального розчину. Виконують вологу
 40 грануляцію, що включає нагрівання, розпилення і висушування. Вміст вологи й розподіл
 частинок за розміром вимірюють на предмет відповідності вимогам якості. Потім суміш
 розріджувача (наприклад, силікатизованої мікрокристалічної целюлози), розпушувача
 (наприклад, кросповідону), змочувального засобу (наприклад, лаурилсульфату натрію) і
 речовини, що сприяє ковзанню (наприклад, колоїдного безводного діоксиду кремнію), просіюють
 45 і змішують із раніше одержаним гранульованим матеріалом (суміш № 2). Змашувальну
 речовину (наприклад, стеарат магнію) просіюють і додають до суміші № 2, яку, нарешті,
 змішують (суміш № 3), пресують у таблетки й упаковують. Під час пресування оцінюють
 зовнішній вигляд, вагу, твердість, товщину, міцність на стирання і здатність до розпадання
 таблеток на відповідність вимогам якості.

Потім готують суспензію для покриття оболонкою, що містить очищену воду та порошок для
 50 покриття оболонкою (наприклад, Opadry® AMB II, наприклад, Opadry® AMB II 88A220039
 жовтий). Одержані раніше таблетки, що містять абіратерону ацетат і нірапарibu тозилату
 моногідрат, покривають плівковою оболонкою за допомогою суспензії для покриття оболонкою.

Зовнішній вигляд одержаних таблеток з покриттям оцінюють на відповідність вимогам якості. Потім таблетки упаковують, наприклад, у блістерні упаковки або флакони.

В іншому аспекті лікарські форми за даним винаходом можуть бути одержані, як показано на Фіг. 3 і Фіг. 2. Абіраторону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат спільно гранулюють із відповідними допоміжними речовинами за допомогою грануляції у псевдозрідженому шарі або за допомогою грануляції з вальцюванням. Потім гранульований матеріал пресують в одношарові таблетки.

Потім готують суспензію для покриття оболонкою, що містить очищену воду та порошок для покриття оболонкою (наприклад, Opadry® AMB II, наприклад, Opadry® AMB II 88A220039 жовтий). Одержані раніше таблетки, що містять абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, покривають плівковою оболонкою за допомогою суспензії для покриття оболонкою. Зовнішній вигляд одержаних таблеток з покриттям оцінюють на відповідність вимогам якості. Потім таблетки упаковують, наприклад, у блістерні упаковки або флакони.

У ще одному аспекті лікарські форми за даним винаходом можуть бути одержані, як показано на Фіг. 4 і Фіг. 2. Нірапарибу тозилату моногідрат, розріджувач (наприклад, моногідрат лактози й мікрористалічна целюлоза), зв'язувальну речовину (наприклад, повідон K30), розпушувач (наприклад, кросповідон), речовину, що сприяє ковзанню (наприклад, колоїдний безводний діоксид кремнію), змащувальну речовину (наприклад, стеарат магнію) просіюють, змішують, спільно перемелюють, знову змішують і піддають сухій грануляції (суха гранульована композиція № 1). Абіраторону ацетат, розріджувач (наприклад, моногідрат лактози) і розпушувач (наприклад, кроскармелозу натрію) змішують і необов'язково просіюють. Зв'язувальний розчин, що містить зв'язувальну речовину (наприклад, гіпромелозу), змочувальний засіб (наприклад, лаурилсульфат натрію) і очищену воду, готують і додають до суміші абіратерону ацетату, розріджувача та розпушувача. Потім гранули абіратерону ацетату формують грануляцією в псевдозрідженому шарі та потім висушують (волога гранульована композиція № 2). Вологу гранульовану композицію № 2, розріджувач (наприклад, силікатизовану мікрористалічну целюлозу), розпушувач (наприклад, кросповідон), змочувальний засіб (наприклад, лаурилсульфат натрію) та речовину, що сприяє ковзанню (колоїдний безводний діоксид кремнію), додають до сухої гранульованої композиції № 1, і одержану суміш просіюють і змішують. Змащувальну речовину (наприклад, стеарат магнію) додають до попередньої суміші, і одержану суміш додатково просіюють, змішують, пресують у таблетки та упаковують. Під час пресування оцінюють властивості таблеток, включаючи зовнішній вигляд, вагу, твердість, товщину, міцність на стирання і здатність до розпадання, на відповідність вимогам якості. Потім готують суспензію для покриття оболонкою, що містить очищену воду та порошок для покриття оболонкою (наприклад, Opadry® AMB II, наприклад, Opadry® AMB II 88A220039 жовтий). Одержані раніше таблетки, що містять абіратерону ацетат і нірапарибу тозилату моногідрат, покривають плівковою оболонкою за допомогою суспензії для покриття оболонкою. Зовнішній вигляд одержаних таблеток з покриттям оцінюють на відповідність вимогам якості. Потім таблетки упаковують, наприклад, у блістерні упаковки або флакони.

Грануляція

Грануляція являє собою процес збільшення порошкоподібних частинок з утворенням зернистих агрегатів. Гранули, утворені із частинок суміші активного(-их) фармацевтичного(-их) інгредієнта(-ів) (API) та допоміжної речовини, далі ефективно переробляють у тверді лікарські форми, такі як таблетки й капсули, або сукупність окремих частинок, таких як пелети, гранули або сфероїди для заповнення в капсули або упаковування, наприклад, у вигляді складів для розбризкування.

Абіраторону ацетат і нірапариб можна гранулювати спільно. Як альтернатива гранули кожного з 1) абіратерону ацетату та 2) нірапарибу можна одержати окремо, а потім перемішувати або змішувати і піддавати подальшій обробці.

Спільна грануляція на практиці досягається шляхом приведення двох лікарських засобів у контакт один з одним і з одним або декількома допоміжними речовинами, такими як зв'язувальний розчин, і здійснення грануляції всієї суміші. Як альтернатива кожний із лікарських засобів приводять у контакт із одним або декількома допоміжними речовинами, створюючи окремі суміші, потім кожну із сумішей об'єднують і приводять у контакт зі зв'язувальним розчином.

Абіраторону ацетат і нірапариб можна піддавати сухій або вологій грануляції перед подальшою обробкою, такою як таблетування або інкапсулювання.

В одному аспекті абіратерону ацетат і нірапариб можна спільно гранулювати за допомогою вологої грануляції та піддавати подальшій обробці. В одному аспекті абіратерону ацетат і

нірапариб можна спільно гранулювати за допомогою сухої грануляції й піддавати подальшій обробці. В одному аспекті абіратерону ацетат піддають вологій грануляції, а нірапариб піддають сухій грануляції, і одержані гранули змішують та піддають подальшій обробці. В одному аспекті абіратерону ацетат піддають сухій грануляції, а нірапариб піддають вологій грануляції, і одержані гранули змішують та піддають подальшій обробці.

Волога грануляція

Використовуваний у даному документі термін "волога грануляція" стосується загального процесу використання грануляційної рідини у процесі грануляції для наступного формування гранул, як обговорюється в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е видання (2000), глава 45, яка тим самим включена за допомогою посилання.

Волога грануляція зазвичай включає стадії змішування; змочування й замішування, тобто формування вологої маси; гранулювання; висушування та просіювання. Ці стадії більш детально обговорюються нижче.

Процес вологої грануляції починається з утворення порошкоподібної суміші терапевтичної сполуки або сполук і щонайменше однієї фармацевтично прийнятної допоміжної речовини шляхом змішування, наприклад, за допомогою фармацевтичного обладнання для грануляції, інгредієнтів (тобто зближення) у придатній ємності у такий спосіб, щоб утворилася суміш. Приклади фармацевтичного обладнання для грануляції включають без обмеження гранулятори із зусиллям зсуву (наприклад, Hobart, Collette, Beken) у комбінації з вібраційним гранулятором; високошвидкісні змішувачі/гранулятори (наприклад, Diosna, Fielder, Collette-Gral) і гранулятори із псевдозрідженим шаром (наприклад, Aeromatic, Glatt) з наступним обладнанням, що просіює. Допоміжні речовини, придатні для первинного змішування з терапевтичною сполукою, включають, наприклад, зв'язувальні речовини, наповнювачі, розпушувачі, розріджувачі, змочувальні засоби та будь-які комбінації перерахованого вище.

Наступною стадією є формування вологої маси порошкової суміші шляхом додавання рідини, що гранулює, з перемішуванням або змішуванням порошкової суміші, доки порошкова суміш не змочиться гранулювальною рідиною з утворенням вологої маси. Наприклад, до порошкової суміші додають 10-30 % (вага/вага) гранулювальної рідини. Як альтернатива до порошкової суміші можна додати 10-25 % (вага/вага) гранулювальної рідини, наприклад, 20-25 %. Гранулювальна рідина, наприклад, є фармацевтично прийнятною і летючою. Приклади придатних гранулювальних рідин включають без обмеження воду, органічні розчинники (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, ацетон) або окремо, або в комбінації. Приклад комбінованої гранулювальної рідини включає воду, етанол та ізопропанол разом.

Як альтернатива процес вологої грануляції може починатися з терапевтичної сполуки або сполук у вигляді порошку самого по собі. Під час формування вологої маси гранулювальна рідина, яку вводять у порошок, являє собою розріджувач, що містить розчинену допоміжну речовину, наприклад, зв'язувальну речовину. Незалежно від того, як відбувається формування вологої маси, фармацевтична композиція, що містить терапевтичну сполуку та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, змочується гранулювальною рідиною. В одному прикладі як гранулювальна рідина застосовується вода.

Вологу масу необов'язково просіюють із утворенням зволоженого або вологого грануляту. Вологу масу, наприклад, можна просіяти через сито, таке як сітка з розміром отворів 5, 4, 3, 2 або 1 мм, переважно сітка з розміром отворів від 1 до 2 мм. Фахівець у даній галузі техніки може вибрати придатний розмір сітки для одержання найбільш придатного розміру грануляту.

Як альтернатива замість сітки або сита можна використовувати млин для подрібнювання. Приклади млина для подрібнювання включають без обмеження генератор коливань Стокса, роторний гранулятор Колтона, млин для подрібнювання Фітцпатріка, вихровий млин Стокса.

Крім того, як альтернативу замість сітки або млина для подрібнювання можна використовувати високошвидкісний змішувач, оснащений, наприклад, рубильним лезом. Це, наприклад, дозволяє об'єднати формування вологої маси, гранулювання та перемелювання в одну стадію.

Інші способи вологої грануляції, які можна використовувати, включають грануляцію з високим зусиллям зсуву та двошнекову грануляцію. Грануляція з високим зусиллям зсуву включає додавання сполучного розчину до порошку, який часто являє собою суміш API і одної або декількох допоміжних речовин, та гранулювання одержаної суміші за допомогою інструментів для змішування і подрібнювача. Порошок агломерується в більші гранули, утримувані разом зв'язувальною речовиною. Двошнекова грануляція може бути виконана за допомогою наявних на ринку двошнекових екструдерів, таких як ті, що виготовляються Leistritz Extrusionstechnik GmbH - NANO 16, Thermo Fisher Scientific - Pharma 16 TSG. Система Consigma™ від GEA Pharma Systems являє собою комплексну безперервну систему, що

включає частково або повністю змішування, двошнекову грануляцію, висушування (напівбезперервне), перемелювання і таблетування.

Вологий гранулят, наприклад, потім висушують. Наприклад, вологий гранулят можна збирати на піддонах і переносити в сушильну піч. Як альтернатива вологий гранулят можна помістити в сушильну шафу із циркуляцією повітря та термостатичним регулюванням температури. Ще одним варіантом є висушування вологого грануляту в сушарці із псевдозрідженим шаром. У цьому прикладі вологий гранулят суспендують і збовтують у потоці теплого повітря таким чином, що вологий гранулят підтримується у русі. Наприклад, температура може становити від приблизно кімнатної температури до приблизно 90 °C, наприклад 70 °C. Вологий гранулят висушують до значення втрати під час висушування ("LOD"), переважно меншого або такого, що дорівнює приблизно 3 % або 2 %, наприклад, менше 2,6 %, менше 2 %, наприклад 1-2 %, за вагою композиції. Висушування може відбуватися всередині або незалежно від обладнання для грануляції фармацевтичних препаратів.

Гранули, що містять абіратерону ацетат і нірапарibu тозилату моногідрат, одержані шляхом вологої грануляції за даним винаходом, дозволяють досягти поліпшених LOD від 1 до 2 %. Якщо LOD будуть занадто низькими, це може пізніше приводити до проблем із пресуванням гранул під час таблетування. Якщо занадто високими, у гранул можуть виникати проблеми зі стабільністю.

Після висушування гранулят можна додатково просіяти, тобто піддати сухому просіюванню окремо або в комбінації із щонайменше однією допоміжною речовиною. Зазвичай це приводить до більш однорідного розміру частинок грануляту, що забезпечує підготовку грануляту до подальшої переробки у тверду лікарську форму для перорального застосування. Стандартне обладнання, таке як Quadro comil, можна використовувати за фіксованої швидкості обертання (об/хв) для просіювання висушених гранул з одержанням матеріалу з необхідним розміром частинок і який не містить агломератів. Швидкість обертання може становити від 5 до 15 об/хв, переважно від 8 до 10 об/хв.

В одному способі одержання шляхом вологої грануляції, наприклад, шляхом грануляції у псевдозрідженому шарі, і зв'язувальний розчин створюють шляхом розчинення зв'язувальної речовини, змочувального засобу та очищеної води до одержання прозорого розчину. Терапевтичні сполуки, необов'язково змішані з розріджувачем і розпушувачем, переносять у придатне обладнання для вологої грануляції, і одержану масу нагрівають під час псевдозрідження. Зв'язувальний розчин повністю розпилюють поверх маси з використанням методики вологої грануляції. Одержаний гранулят висушують після розпилення під час псевдозрідження. Висушений порошок збирають і упаковують у пакети, наприклад алюмінієві пакети.

В іншому способі одержання терапевтичну(-і) сполуку(-и) можна піддати вологій грануляції в грануляторі із псевдозрідженим шаром, такому як, наприклад, GEA Sirocco 300 або Niro Aegromatic D600, з одержанням грануляту лікарського засобу. Температура повітря на вході псевдозрідженого шару може варіюватися від 25 °C до 80 °C або від 25 °C до 70 °C, переважно від 25 °C до 65 °C; температура повітря на виході може варіюватися від 25 °C до 50 °C, від 20 °C до 50 °C або від 25 °C до 80 °C; потік повітря на вході може становити від 500 до 2200 м³/год., від 2000 до 3000 м³/год., від 800 до 1300 м³/год. або від 500 до 4500 м³/год.; швидкість потоку розчину або швидкість розпилення може варіюватися залежно від розміру партії та продуктивності обладнання від 170 до 4200 г/хв, від 190 до 300 г/хв, від 400 до 900 г/хв або від 0,200 до 2 кг/хв; тиск повітря, що розпилюється, може знаходитися в діапазоні від 2 до 6 бар, від 3 до 4 бар або від 1,00 до 5,00 бар. Наприклад, абіратерону ацетат і нірапарibu або нірапарibu тозилату моногідрат можна піддати вологій грануляції зі зв'язувальним розчином, що містить розріджувач, такий як, наприклад, вода, зв'язувальну речовину, таку як, наприклад, полімер, наприклад, гіпромелоза, і змочувальний засіб, такий як, наприклад, лаурилсульфат натрію. Наприклад, перед початком гранулювання за допомогою зв'язувального розчину абіратерону ацетат можна змішати з придатним розріджувачем, таким як, наприклад, моногідрат лактози, і придатним розпушувачем, таким як, наприклад, кросповідон.

Суха грануляція

Термін "суха грануляція" означає процес змішування терапевтичної(терапевтичних) сполуки(сполук) із щонайменше однією допоміжною речовиною. Потім суміш пресують або ущільнюють із утворенням пресованого матеріалу або "компактного матеріалу". Потім цей матеріал розбивають шляхом дроблення, подрібнювання або розрізання на сухі гранульовані частинки. Необов'язково частинки можна додатково обробити, наприклад, потім змішати з додатковими допоміжними речовинами. Процеси дроблення, подрібнювання або різання включають операцію, яка зменшує розмір спресованого матеріалу, таку як виконувана за

допомогою перемелювання або інших операцій, відомих фахівцям у даній галузі техніки.

"Компактний матеріал" являє собою пресований матеріал, утворений шляхом обробки терапевтичної сполуки або сполук і необов'язкових допоміжних речовин шляхом ударного ущільнення або шляхом вальцювання.

Для приготування суміші компоненти зважують і поміщають у ємність для змішування. Змішування проводять протягом певного періоду часу для одержання гомогенної суміші з використанням придатного змішувального обладнання. Необов'язково суміш пропускають через сито для видалення грудок із суміші. Просіяну суміш можна повернути в ємність для змішування і змішувати протягом додаткового періоду часу. Потім можна додати змащувальну речовину і перемішувати суміш протягом додаткового періоду часу. Потім суміш пресують або ущільнюють із утворенням компактного матеріалу. Перед пресуванням суміш можна піддати стадії попереднього пресування, наприклад, на роторному таблетковому пресі. Пресування суміші з утворенням гранул можна виконати за допомогою методик, відомих у даній галузі техніки, включаючи ударне ущільнення, за якого суміш вводять у прес-форми, що містять одну або декілька поверхонь пуансона, які встановлені на пресі, такому як таблетковий прес, і до суміші прикладають тиск за допомогою руху однієї або декількох поверхонь пуансона в прес-формі. Суху грануляцію також можна здійснювати за допомогою роликового преса. Роликовий прес зазвичай включає два або більше вальців, розташованих поруч і паралельно один одному, з фіксованим або регульованим проміжком між вальцями. Завантажувальний бункер або інше обладнання для подачі поміщає суміш між рухомими вальцями, які ущільнюють суміш в ущільнений матеріал. Роликові преси зазвичай оснащені роздільниками, які розрізають або іншим способом розділяють ущільнений матеріал, що виходить із роликового пресу, на стрічки. Прикладом роликового пресу є роликовий прес Tf-Mini (Vector Corporation, Marion, IA, Freund).

Потім компактний матеріал розбивають із утворенням гранул, зазвичай за допомогою придатних механічних засобів, наприклад, дробленням, подрібнюванням або розрізанням. Наприклад, гранули можна утворювати з компактного матеріалу шляхом перемелювання. Перемелювання включає вплив на гранули сили зсуву таким чином, що досягається необхідний розмір частинок грануляту. Стадія перемелювання може знаходитися в межах від агресивного процесу, за якого розмір частинок значно зменшується, до неагресивного процесу, за якого розмір частинок значно не зменшується, а процес виконують просто для того, щоб вилучити або розбити більші грудки грануляту.

У фармацевтичній промисловості перемелювання часто використовується для зменшення розміру частинок твердих матеріалів. Доступно багато типів млинів, включаючи штифтові, молоткові і струминні млини. Одним з найчастіше використовуваних типів млинів є молотковий млин. У молотковому млині використовується високошвидкісний ротор, до якого прикріплений ряд нерухоливих молотків або молотків, що гойдаються. Молотки можуть бути прикріплені таким чином, що поверхня різача або поверхня молотка вступає в контакт із матеріалом. Коли матеріал подається в млин, він б'ється об молотки, що обертаються, і розпадається на дрібніші частинки. Під молотками розташована сітка, що дозволяє більш дрібним частинкам проходити через отвори в сітці. Більші частинки затримуються в млині та продовжують розбиватися молотками, доки частинки не стануть досить дрібними, щоб проходити через сітку. Необов'язково матеріал можна просіяти. Під час просіювання матеріал пропускають через сітчасте сито або серію сітчастих сит для одержання частинок необхідного розміру.

Допоміжні речовини

Склади за даним винаходом, включаючи гранули та кінцеві лікарські форми, такі як таблетки, можуть містити одну або декілька звичайних допоміжних речовин (фармацевтично прийнятних носіїв), таких як розпушувачі, розріджувачі, зв'язувальні речовини, буферні засоби, змащувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, згущувачі, підсолоджувачі, смакоароматичні добавки та барвники. Деякі допоміжні речовини можуть служити для декількох цілей. В одному аспекті склади за даним винаходом включають розпушувач, розріджувач або наповнювач, змащувальну речовину і речовину, що сприяє ковзанню. В одному аспекті склади за даним винаходом включають розпушувач, розріджувач або наповнювач, змащувальну речовину, речовину, що сприяє ковзанню, змочувальний засіб і зв'язувальну речовину. В одному аспекті склади за даним винаходом включають розпушувач, розріджувач або наповнювач, змащувальну речовину і речовину, що сприяє ковзанню, змочувальний засіб і зв'язувальну речовину, де змочувальний засіб або його частина і зв'язувальна речовина присутні в гранулах абіратерону ацетату і нірапарibu. В одному аспекті склади за даним винаходом включають розпушувач, розріджувач або наповнювач, змащувальну речовину і речовину, що сприяє ковзанню, змочувальний засіб і зв'язувальну речовину, де змочувальний засіб або його частина, зв'язувальна речовина і розпушувач або його частина присутні в

гранулах абіратерону ацетату і нірапарибу. В одному аспекті складу за даним винаходом включають розпушувач, розріджувач або наповнювач, змачувальну речовину і речовину, що сприяє ковзанню, змочувальний засіб і зв'язувальну речовину, де змочувальний засіб або його частина, зв'язувальна речовина, розріджувач і розпушувач або його частина присутні в гранулах абіратерону ацетату і нірапарибу. В одному аспекті складу за даним винаходом включають розпушувач, розріджувач або наповнювач, змачувальну речовину і речовину, що сприяє ковзанню, і змочувальний засіб, де змочувальний засіб або його частина присутні в гранулах абіратерону ацетату і нірапарибу.

В одному аспекті складу за даним винаходом містять внутрішньогранулярну фазу та позагранулярну фазу.

В одному аспекті внутрішньогранулярна фаза містить API, розріджувач або наповнювач, розпушувач, змочувальний засіб і зв'язувальну речовину. В одному аспекті внутрішньогранулярна фаза містить API, розріджувач або наповнювач, розпушувач, змочувальний засіб, речовину, що сприяє ковзанню, і змачувальну речовину.

В одному аспекті позагранулярна фаза містить розріджувач або наповнювач, розпушувач, змочувальний засіб, речовину, що сприяє ковзанню, і змачувальну речовину.

В одному аспекті внутрішньогранулярна та позагранулярна фази містять розпушувач, наприклад кросповідон. Присутність розпушувача як у внутрішньогранулярній, так і у позагранулярній фазах поліпшує розпадання таблетки та гранул, внаслідок чого збільшується розчинення API в організмі і, зрештою, підвищується біодоступність API.

Придатні змочувальні засоби можуть бути вибрані з аніонних, катіонних або неіонних поверхнево-активних засобів або поверхнево-активних речовин. Придатні аніонні поверхнево-активні речовини включають речовини, які містять карбоксилатні, сульфонатні та сульфатні іони, такі як лаурилсульфат натрію (SLS), лаурат натрію, диалкілсульфосукцинати натрію, зокрема біс-(2-етилгексил)сульфосукцинат натрію, стеарат натрію, стеарат калію, олеат натрію тощо. Придатні катіонні поверхнево-активні речовини включають речовини, які містять довголанцюгові катіони, такі як бензалконію хлорид, біс-2-гідроксиетилфосфат тощо. Придатні неіонні поверхнево-активні речовини включають естери поліоксиетиленсорбітану і жирних кислот, жирні спирти, такі як лауриловий, цетиловий і стеариловий спирти; естери гліцерину, такі як моно-, ди- і тригліцериди, що зустрічаються в природі; естери жирних кислот і жирних спиртів та інших спиртів, таких як пропіленгліколь, поліетиленгліколь, сорбітан, сахароза та холестерин. В одному аспекті змочувальний засіб являє собою лаурилсульфат натрію.

Кількість змочувального засобу в таблетках або фармацевтичних складах відповідно до даного винаходу з метою зручності може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 8 % (вага/вага) і переважно в діапазоні від приблизно 1 до 7 % (вага/вага), або від приблизно 2 до 6 % (вага/вага), або від приблизно 3 до 6 % (вага/вага). В одному аспекті змочувальний засіб являє собою лаурилсульфат натрію і присутній у кінцевих лікарських формах у відсотковому вмісті, що становить приблизно 3,1, приблизно 3,2, приблизно 3,3, приблизно 3,4, приблизно 3,5, приблизно 3,6, приблизно 3,7, приблизно 3,8, приблизно 3,85, приблизно 3,9, приблизно 4,00, приблизно 4,07, приблизно 4,1, приблизно 4,2, приблизно 4,3, приблизно 4,4, приблизно 4,5, приблизно 4,6, приблизно 4,7, приблизно 4,8, приблизно 4,9, приблизно 5,0, приблизно 5,1, приблизно 5,2, приблизно 5,3, приблизно 5,4, приблизно 5,5, приблизно 5,6, приблизно 5,7, приблизно 5,8 або приблизно 5,9 % за вагою.

В одному аспекті змочувальний засіб являє собою лаурилсульфат натрію і присутній у гранульованій композиції у ваговому співвідношенні до абіратерону ацетату, що становить від приблизно 0,005:1 до 0,02:1 (SLS:абіратерону ацетат), переважно приблизно 0,01:1, більш переважно приблизно 0,0112:1.

В одному аспекті змочувальний засіб являє собою лаурилсульфат натрію і присутній у кінцевих лікарських формах у ваговому співвідношенні до абіратерону ацетату, що становить від приблизно 0,05:1 до 0,2:1 (SLS:абіратерону ацетат), переважно приблизно 0,1:1, більш переважно приблизно 0,11:1, приблизно 0,12:1 або приблизно 0,123:1.

Придатні розпушувачі являють собою такі розпушувачі, які характеризуються високим коефіцієнтом розширення. Приклади фармацевтично прийнятних розпушувачів включають без обмеження крохмалі, глини, целюлози, альгінати, камеді, гідрофільні, нерозчинні або погано розчинні у воді зшиті полімери, такі як кросповідон (зшитий полівінілпіролідон, наприклад, комерційно доступний як Kollidon CL-F і Polyplasdone XL-10) і кроскармелоза натрію (зшита карбоксиметилцелюлоза натрію). Розпушувач може бути присутнім у таблетках або фармацевтичних складах у кількості від приблизно 1 до приблизно 20 % (вага/вага), переважно від приблизно 2 до приблизно 10 % (вага/вага), зокрема, від приблизно 3 до 9 % або від приблизно 5 до 9 % (вага/вага).

Для гранульованих композицій за даним винаходом та лікарських форм для перорального застосування, що містять ці гранульовані композиції, допоміжні речовини, які можуть дисоціювати на іони, є менш бажаними, хоча в складах, розкритих у даному документі, зроблено виключення для лаурилсульфату натрію (змочувальний засіб) і стеарату магнію (змащувальна речовина). У конкретних варіантах здійснення розпушувач являє собою неіонізований розпушувач, такий як кросповідон.

Безліч матеріалів можна застосовувати як розріджувачі або наповнювачі. Прикладами є моногідрат лактози, безводна лактоза, сахароза, декстроза, маніт, сорбіт, крохмаль, целюлоза (наприклад, мікрокристалічна целюлоза (Avicel™), силікатизована мікрокристалічна целюлоза), дегідратований або безводний двоосновний фосфат кальцію та інші речовини, відомі з рівня техніки, і їх суміші (наприклад, висушена розпиленням суміш моногідрату лактози (75 %) з мікрокристалічною целюлозою (25 %), яка є комерційно доступною як Microcelac®). Більш бажаною є мікрокристалічна целюлоза, силікатизована мікрокристалічна целюлоза або моногідрат лактози. Моногідрат лактози зазвичай характеризується як розріджувач або наповнювач, але він також має зв'язувальні властивості, які особливо корисні для грануляції внутрішньогранулярної фази. Кількість розріджувача або наповнювача в таблетках або фармацевтичних складах відповідно до даного винаходу з метою зручності може перебувати в діапазоні від приблизно 20 % до приблизно 70 % (вага/вага) і переважно в діапазоні від приблизно 20 % до приблизно 60 % (вага/вага), або від приблизно 25 % до приблизно 35 % (вага/вага), або від приблизно 25 % до приблизно 30 % (вага/вага). Переважно у позагранулярній фазі використовують розріджувач на основі силікатизованої мікрокристалічної целюлози. Переважно таблетка FDC містить позагранулярну фазу, що містить від приблизно 25 % до приблизно 30 % (вага/вага) силікатизованої MCC HD90. Такий вміст силікатизованої MCC HD90 забезпечує оптимальний профіль пресування таблетки, зменшуючи її міцність на стирання і зношування.

Приклади фармацевтично прийнятних зв'язувальних речовин включають без обмеження крохмаль; целюлози та їх похідні, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, наприклад, AVICEL PH від FMC (Філадельфія, Пенсільванія, США), гідроксипропілцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу, наприклад, METHOCEL від Dow Chemical Corp. (Мідленд, Мічиган, США); сахарозу; декстрозу; кукурудзяний сироп; полісахариди та желатин. Зв'язувальна речовина, наприклад, може бути присутньою у кількості від приблизно 0,5 % до приблизно 5 %, наприклад, від 0,5 до 3 % за вагою складу. Зв'язувальною речовиною переважно є гіпромелоза низької в'язкості, наприклад, HPMC 2910 з 15 мПа·с.

Змащувальні речовини та речовини, що сприяють ковзанню, можна застосовувати у виготовленні певних лікарських форм, і їх будуть зазвичай застосовувати під час одержання таблеток. Прикладами змащувальних речовин і речовин, що сприяють ковзанню, є гідрогенізовані рослинні олії, наприклад гідрогенізована бавовняна олія, стеарат магнію, стеаринова кислота, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, колоїдний діоксид кремнію, колоїдний безводний діоксид кремнію, тальк, їх суміші та інші речовини, відомі з рівня техніки. Змащувальними речовинами, що становлять інтерес, є стеарат магнію і суміші стеарату магнію з колоїдним діоксидом кремнію. Переважною змащувальною речовиною є стеарат магнію. Переважною речовиною, що сприяє ковзанню, є колоїдний безводний діоксид кремнію. Речовини, що сприяють ковзанню, зазвичай становлять від 0,2 до 5,0 % від загальної маси композиції, зокрема від загальної маси таблетки, зокрема від 0,25 до 1,5 %, більш конкретно від 0,3 до 1,0 % (вага/вага). Змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, зазвичай становлять від 0,2 до 5,0 % від загальної маси таблетки, зокрема від 0,5 до 2,5 %, більш конкретно від 0,5 до 2,0 %, наприклад, приблизно 1,0 %, приблизно 1,25 % або приблизно 1,5 % (вага/вага).

Кінцеві фармацевтичні склади

Грануляти можна складати з допоміжними речовинами в лікарські форми для перорального застосування, тверді лікарські форми, призначені для перорального застосування, таблетки, пігулки, льодяники, каплетти, тверді або м'які капсули, саше, пастилки, водні або масляні суспензії, дисперговані порошки або гранули, грануляти.

Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути одержані відповідно до будь-якого способу, відомого в даній галузі техніки для виготовлення фармацевтичних складів, і такі композиції можуть містити один або декілька засобів, вибраних із групи, що складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, забарвлювальних засобів і консервантів, щоб забезпечити приємні на вигляд і смак фармацевтичні препарати.

Таблетки містять активні інгредієнти в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, які придатні для виготовлення таблеток. Ці допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат

натрію, моногідрат лактози, силікатизована мікрокристалічна целюлоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулювальні і розпушувальні засоби, наприклад, кросповідон, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кукурудзяний крохмаль або альгінову кислоту; зв'язувальні засоби, наприклад, крохмаль, желатин, полівінілпіролідон або аравійську камедь; змашувальні засоби, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк; і речовини, що сприяють ковзанню, такі як колоїдний безводний діоксид кремнію.

Щоб виготовити, наприклад, таблетку, гранули об'єднують або змішують із щонайменше однією допоміжною речовиною, наприклад, змашувальною речовиною, з утворенням суміші. Змішування можна виконувати з використанням будь-якого традиційного фармацевтичного обладнання, наприклад, V-змішувача.

Крім того, будь-які додаткові використовувані допоміжні речовини можна просіяти окремо від гранул або одночасно із просіюванням гранул, як описано на вищезгаданій стадії сухого просіювання. Фахівець середньої кваліфікації в даній галузі буде розуміти необхідний розмір частинок кожного компонента, який необхідний для конкретної фармацевтичної композиції, що складають.

Після змішування суміш, наприклад, можна згодом спресувати в таблетку (наприклад, за допомогою таблеткового преса) або помістити в капсулу. Твердість таблетки переважно перебуває в діапазоні від 250 до 350 Н. Тверді лікарські форми, призначені для перорального застосування, можна піддати подальшій традиційній обробці, відомій фахівцеві середньої кваліфікації в даній галузі техніки, наприклад, штампуванню, тисненню або покриттю оболонкою.

Таблетки можуть бути без покриття або можуть бути покриті оболонкою за допомогою відомих методик. Таблетки за даним винаходом можуть бути додатково покриті плівковою оболонкою, наприклад, для поліпшення смаку, для забезпечення легкого проковтування та кращого зовнішнього вигляду. З рівня техніки відома велика кількість придатних полімерних матеріалів для покриття плівковою оболонкою. В одному аспекті матеріал для покриття плівковою оболонкою являє собою Opadry® AMB II 88A170010 бежевий, Opadry® AMB II 88A210027 зелений, Opadry® AMB II 88A620004 жовтий, Opadry® AMB II 88A220039 жовтий, Opadry® QX 321A220006 жовтий або Opadry® II 32F220009. Матеріал для покриття плівковою оболонкою зазвичай змішують із очищеною водою, що відповідає вимогам Ph. Eur, з утворенням суспензії для покриття оболонкою. Переважними суспензіями для покриття оболонкою є ті, у яких матеріал для покриття плівковою оболонкою являє собою Opadry® AMB II 88A170010 бежевий, Opadry® AMB II 88A210027 зелений і Opadry® AMB II 88A620004 жовтий, оскільки одержані таблетки з оболонкою не демонструють стирання. Відповідно до даного документа також можуть застосовуватися інші придатні плівкоутворювальні полімери, включаючи гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), зокрема HPMC 2910, 5 мПа·с, і акрилат-метакрилатні співполімери. Переважний матеріал для покриття плівковою оболонкою являє собою водопроникний матеріал для покриття плівковою оболонкою, такий як, наприклад, HPMC-оболонка Opadry II 32F220009. Крім плівкоутворювального полімера плівкова оболонка можуть додатково містити пластифікатор (наприклад, пропіленгліколь) та необов'язково пігмент (наприклад, діоксид титану). Суспензія для покриття плівковою оболонкою також може містити тальк як протиадгезивний засіб. У таблетках відповідно до даного винаходу у перерахунку на вагу плівкова оболонка переважно становить приблизно 5 % (вага/вага) або менше від загальної ваги таблетки.

З метою полегшення проковтування такого складу ссавцем переважно надавати складам, зокрема таблеткам, відповідну форму. Плівкова оболонка на таблетці може додатково сприяти легкості, з якою її можна проковтнути. В одному аспекті даного винаходу таблетка може являти собою таблетку продовгуватої форми, зокрема таблетку продовгуватої форми довжиною ≤ 19 мм.

Інші допоміжні речовини, такі як забарвлювальні засоби та пігменти, також можна додавати до складів за даним винаходом. Забарвлювальні засоби та пігменти включають діоксид титану і барвники, придатні для харчових продуктів. Забарвлювальний засіб є необов'язковим інгредієнтом у складі за даним винаходом, але у разі використання забарвлювальний засіб може бути присутнім у кількості від приблизно 1 до приблизно 6 % за вагою від загальної ваги таблетки, наприклад, від приблизно 2 до приблизно 5 %, від приблизно 3 до приблизно 4 % або до 3,5 % за вагою від загальної ваги таблетки.

Смакоароматичні добавки є необов'язковими в складі та можуть бути вибрані із синтетичних ароматизованих олій і ароматичних сполук, що коректують смак і запах, або натуральних олій, екстрактів листя рослин, квітів, плодів тощо, а також їх комбінацій. Вони можуть включати коричну олію, олію грушанки, олії м'яти перцевої, лаврову олію, анісову олію, евкаліптову олію

або олію чебрецю. Як смакоароматичні добавки також застосовними є ваніль, олія із цитрусових, у тому числі одержана з лимона, апельсина, винограду, лайма та грейпфрута, а також фруктові есенції, у тому числі одержані з яблуні, банана, груші, персика, полуниці, малини, вишні, сливи, ананаса, абрикоса тощо. Кількість смакоароматичної добавки може залежати від ряду факторів, у тому числі від бажаного органолептичного ефекту. Зазвичай смакоароматична добавка буде присутньою у кількості від приблизно 0 % до приблизно 3 % (вага/вага).

Склади для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових або НРМС-капсул, у яких активні інгредієнти змішані з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активні інгредієнти змішані з водорозчинним носієм або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковою олією.

Водні суспензії містять гранули з терапевтичними сполуками в суміші з допоміжними речовинами, що підходять для виготовлення водних суспензій. Такими допоміжними речовинами є суспендувальні засоби, наприклад, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і аравійська камедь; диспергувальними або змочувальними засобами можуть бути фосфатиди, що зустрічаються в природі, наприклад, лецитин, або продукти конденсації оксиду алкілену з жирними кислотами, наприклад, поліоксиетиленстеарат, або продукти конденсації етиленоксиду із довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетаналь, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними естерами, одержаними з жирних кислот і гекситу, такі як поліоксиетиленсорбітмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними естерами, одержаними з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або декілька консервантів, наприклад, етил- або n-пропіл-p-гідроксибензоат, один або декілька забарвлювальних засобів, один або декілька ароматизаторів і один або декілька підсолоджувачів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

Масляні суспензії можна скласти шляхом суспендування гранул з терапевтичними сполуками в рослинній олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральній олії, такий як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити згущувач, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі, такі як вказані вище, і ароматизатори можна додати для одержання приємного на смак препарату для перорального застосування. Ці композиції можна зберегти шляхом додавання антиоксиданту, такого як бутильований гідроксианізол або альфа-токоферол.

Дисперговані порошки та гранули, придатні для приготування водної суспензії шляхом додавання води, передбачають активні інгредієнти в суміші з диспергувальним або змочувальним засобом, суспендувальним засобом і одним або декількома консервантами. Прикладами придатних диспергувальних або змочувальних засобів і суспендувальних засобів є вже згадані вище. Також можуть бути присутніми додаткові допоміжні речовини, наприклад, підсолоджувачі, ароматизатори та забарвлювальні засоби. Ці композиції можна зберегти шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

У першу чергу, у даному винаході передбачені фармацевтичні склади для перорального введення, такі як таблетки та капсули, але фармацевтичні склади за даним винаходом також можна використовувати для ректального введення. Переважні склади являють собою склади, призначені для перорального введення, виконані у формі таблетки. Вони можуть бути одержані за допомогою традиційних технологій таблетування з використанням традиційних інгредієнтів або допоміжних речовин (фармацевтично прийнятного носія) і за допомогою традиційних машин для таблетування.

Способи лікування та шляхи медичного застосування

Способи лікування раку передміхурової залози або шляхи медичного застосування фармацевтичних складів передбачають, включають і/або по суті включають введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітора PARP нірапарибу, терапевтично ефективної кількості інгібітора CYP17 абіратерону ацетату та необов'язково терапевтично ефективної кількості іншого лікарського засобу, наприклад глюкокортикоїда, наприклад преднізону.

Способи лікування раку передміхурової залози або шляхи медичного застосування фармацевтичних складів передбачають, включають і/або по суті включають введення пацієнтові, який цього потребує, комбінації вільних доз (FrDC) або комбінації фіксованих доз (FDC) нірапарибу та абіратерону ацетату. Способи лікування раку передміхурової залози або

шляхи медичного застосування фармацевтичних складів передбачають, включають і/або по суті включають введення пацієнтові, який цього потребує, вищезгаданої комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз разом із глюкокортикоїдом, наприклад преднізоном.

Способи лікування та шляхи медичного застосування, розкриті в даному документі, передбачають введення пацієнтові, який цього потребує, лікарських форм для перорального застосування, як визначено в даному винаході, при цьому вказані лікарські форми, призначені для перорального застосування містять гранульовану композицію, що містить абіратерону ацетат, нірапариб і фармацевтично прийнятний носій. Ці лікарські форми для перорального застосування та гранульовані композиції складають FDC.

Також розкриті схеми введення лікарських форм для перорального застосування, розкритих у даному документі, при цьому вказані схеми введення передбачають, включають і/або по суті включають введення FDC нірапарибу та абіратерону ацетату і необов'язково разом із глюкокортикоїдом, наприклад преднізоном, у загальній кількості, яка є терапевтично ефективною для лікування раку передміхурової залози в пацієнта-людини.

У даному винаході також розкриті набори, що містять, складаються із та/або складаються по суті з комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз, що містять нірапариб і абіратерону ацетат, і роздрукованої інструкції з введення комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз пацієнтові-людині, що має рак передміхурової залози.

Набори можуть містити, складатися та/або складатися по суті з комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз, що містять нірапариб і абіратерону ацетат, окремої композиції, яка містить глюкокортикоїд, наприклад преднізон; і роздрукованої інструкції з введення комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз пацієнтові-людині, що має рак передміхурової залози.

Якщо в даному винаході зроблене конкретне посилання на "преднізон", фахівцеві середньої кваліфікації буде зрозуміло, що преднізон можна замінити іншим глюкокортикоїдом, таким як преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон або дексаметазон. Фахівець у даній галузі техніки буде знати, як замінити преднізон цими іншими лікарськими засобами та за необхідності скорегувати їх дозування.

Конкретні придатні глюкокортикоїди включають без обмеження (1) дексаметазон (наприклад, Decadron, перорально; Decadron-LA для ін'єкцій тощо), (2) преднізолон (наприклад, Delta-CORTEF®, преднізолону ацетат (ECONOPRED®), преднізолону натрію фосфат (HYDELTRASOL®), преднізолону тебутат (HYDELTRA-TBA® тощо)), (3) преднізон (DELTASONE® тощо) або (4) метилпреднізолон (наприклад, MEDROL®) та їх комбінації. Див., наприклад, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10-е видання, 2001 р.

Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування пацієнтів з раком передміхурової залози з негативним статусом за біомаркерами. Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування пацієнтів з раком передміхурової залози з позитивним статусом за біомаркерами.

Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування пацієнтів з раком передміхурової залози з позитивним статусом за біомаркерами дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD). HRD також стосується дефектів репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR) і може виникати в результаті дефектів генів репарації ДНК (DRD). Згаданий позитивний статус за HRD або дефектами HRR можна виявити шляхом оцінки соматичних змін або змін гена зародкової лінії або шляхом оцінки повногеномної втрати гетерозиготності (LOH) або гомозиготних шкідливих змін у генах репарації ДНК. Позитивний статус за HRD або дефектами HRR також є синонімом позитивного статусу за біомаркером PARP.

Позитивний статус за біомаркером може бути позитивним статусом за HRD. Негативний статус за біомаркером може бути негативним статусом за HRD. Статус HRD можна оцінити за допомогою тесту на основі плазми крові (Resolution Bioscience) або тканини (Foundation Medicine), зокрема, шляхом виявлення циркулюючої в плазмі крові ДНК або циркулюючих пухлинних клітин. Позитивний статус за HRD можна визначити як наявність моноалельних або біалельних змін в одному або декількох генах репарації ДНК, включаючи без обмеження BRCA1 (ген 1 раку молочної залози), BRCA2 (ген 2 раку молочної залози), ATM (мутантний у випадку атаксії-телеангіектазії білок), FANCA (ген анемії Фанконі групи комплементу А), PALB2 (партнер і локалізатор гена BRCA2), CHEK2 (ген кінази контрольних точок 2), BRIP1 (ген білка С-кінцевої гелікази 1, що взаємодіє з BRCA1), HDAC2 (гістондеацетилаза 2), CDK12 (циклінзалежна кіназа 12), RAD51B (паралог В RAD51), RAD54L (RAD54-подібний), CDK17 (циклінзалежна кіназа 17) або PPP2R2A (ізоформа альфа регуляторної субодиниці В протеїнфосфатази 2).

Аналіз профілю генної експресії та білкові біомаркери також можна використовувати для стратифікації ризику у пацієнтів з раком передміхурової залози для прийняття рішень про

лікування. Комерційно доступні тести включають Prolaris® (Myriad Genetics, Солт-Лейк-Сіті, Юта, США); аналіз на рак передміхурової залози Oncotypedx® (Genomic Health, Редвуд-Сіті, Каліфорнія, США); тест на білкові біомаркери Promark™/оцінка ризику Promark™ (Metamark Genetics, Кембридж, Массачусетс, США); Foundationone® Cdx (Foundation Medicine, Кембридж, Массачусетс, США); Foundationone® Liquid Cdx (Foundation Medicine, Кембридж, Массачусетс, США); Caris Molecular Intelligence (Caris Life Sciences, Ірвінг, Техас, США); Guardant360 (Guardant Health Inc., Редвуд-Сіті, Каліфорнія, США); Prostatenext® (Ambry Genetics, Аліко-В'єхо, Каліфорнія, США); колірний тест на спадковий рак (Color Genomics, Берлінгейм, Каліфорнія, США); панель раку передміхурової залози Invitae (Invitae Corp., Сан-Франциско, Каліфорнія, США); гени раку передміхурової залози (Genehealth, Кембридж, Великобританія, США); тест на спадковий рак Myriad myRisk® (Myriad Genetics Inc., Солт-Лейк-Сіті, Юта, США) і тест на рак передміхурової залози Decipher® (Genomedx Biosciences, Сан-Дієго, Каліфорнія, США), останній заснований на патерні експресії 22 РНК-маркерів у зразках біопсії або радикальної простатектомії. Prolaris®, Oncotypedx® і Decipher® являють собою тести генної експресії на основі тканин.

Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування пацієнтів з раком передміхурової залози з біохімічним рецидивом (BCR) або біохімічною недостатністю (BF). BCR або BF можна визначити за підвищенням рівня простатспецифічного антигену (PSA) без ознак захворювання на візуалізації. Для пацієнтів, які пройшли первинну променеви терапію, BCR у даний час визначається як підвищення рівня PSA на $\geq 2,0$ нг/мл вище надіру ("критерії Phoenix"). Для пацієнтів, які пройшли первинну хірургічну операцію, BCR у даний час визначається як підтверджене підвищення рівня PSA на $\geq 2,0$ нг/мл вище надіру.

Візуалізацію нового покоління (NGI), наприклад, позитронно-емісійну томографію з виявленням простатспецифічного мембранного антигену (PSMA-PET), можна застосовувати для виявлення уражень, невидимих на звичайній візуалізації або нижче порога Phoenix, тобто у разі підвищення рівня PSA $< 2,0$ нг/мл. Наприклад, NGI може класифікувати деяких пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози, BCR, pmCRPC або pmHRPC, як таких, що мають метастатичний рак передміхурової залози.

Склади, описані в даному документі, можна використовувати в способах лікування пацієнтів з раком передміхурової залози з BCR або BF, які є позитивними за біомаркером HRD і/або у яких є високий ризик. Позитивним біомаркером HRD може бути щонайменше один з BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B і RAD54L.

Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування BCR або BF, олігометастатичного захворювання або локалізованого раку передміхурової залози, які можна виявити за допомогою звичайної візуалізації у пацієнта.

Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування BCR або BF, олігометастатичного захворювання або локалізованого раку передміхурової залози, які можна виявити за допомогою NGI у пацієнта.

Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком передміхурової залози, які є кандидатами на первинну променеви терапію.

Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування пацієнтів з раком, зокрема, пацієнтів з CRPC, у яких тестування циркулюючих пухлинних клітин дає негативний результат на сплайс-варіант 7 андрогенного рецептора (AR-V7). Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування пацієнтів з раком, зокрема, пацієнтів з CRPC, у яких тестування циркулюючих пухлинних клітин дає позитивний результат на сплайс-варіант 7 андрогенного рецептора (AR-V7).

Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування раку передміхурової залози у пацієнтів з виявленими циркулюючими пухлинними клітинами (CTC), з циркулюючою ДНК або зниженням ДНК у плазмі крові. Склади, описані в даному документі, можна застосовувати в способах лікування метастатичного раку передміхурової залози у пацієнтів з виявленими CTC та/або захворюваннями або ураженнями кісток, які піддаються вимірюванню і не піддаються вимірюванню. Очищення від CTC у пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози можна встановити у разі виявлення ≥ 5 клітин на 7,5 мл крові на вихідному рівні, виявлення < 5 клітин на 7,5 мл крові в надірі, що додатково підтверджується другим послідовним значенням, одержаним через 4 або більше тижнів.

Комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз абіратерону ацетату та нірапарибу і необов'язково окрему композицію, що містить глюкокортикоїд, наприклад преднізон, можна вводити суб'єктові, пацієнтові, ссавцеві, зокрема людині, що страждає раком передміхурової

залози, первинним перитонеальним раком, раком молочної залози або раком яєчника. В одному аспекті людина, що страждає раком молочної залози або раком яєчника, є пацієнтом, позитивним за біомаркером.

Рак передміхурової залози може являти собою метастатичний рак передміхурової залози, розповсюджений рак передміхурової залози, регіонарний рак передміхурової залози, місцеворозповсюджений рак передміхурової залози, локалізований рак передміхурової залози, неметастатичний рак передміхурової залози, неметастатичний розповсюджений рак передміхурової залози, неметастатичний регіонарний рак передміхурової залози, неметастатичний місцеворозповсюджений рак передміхурової залози, неметастатичний локалізований рак передміхурової залози, не підданий гормональній терапії рак передміхурової залози, не підданий хіміотерапії рак передміхурової залози, не підданий кастраційній терапії рак передміхурової залози з метастазами або без них, не підданий променевої терапії рак передміхурової залози, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (CRPC), CRPC з DRD, неметастатичний CRPC (nmCRPC), nmCRPC у популяції пацієнтів з часом подвоєння PSA, що дорівнює 10 місяців або менше і, які є позитивними за HRD (або з накопиченням біомаркера), nmCRPC у пацієнтів, що мають DRD або HRD, nmCRPC у пацієнтів без DRD, nmCRPC у пацієнтів з BCR високого ризику (наприклад, у популяції DRD+), nmCRPC у пацієнтів, контрольованих за допомогою методик візуалізації нового покоління (NGI), локалізований CRPC, місцеворозповсюджений CRPC, регіонарний CRPC, розповсюджений CRPC, метастатичний CRPC (mCRPC), mCRPC у пацієнтів, що мають біалельний дефект гена репарації ДНК (DRD); mCRPC у пацієнтів, що мають моноалельний DRD; mCRPC у пацієнтів без DRD; mCRPC у пацієнтів, що мають DRD і одержували таксани та/або націлену на андрогенний рецептор терапію, CRPC у пацієнтів, що одержували гормональну терапію (наприклад, ензалутамід, даролутамід, апалутамід), CRPC у пацієнтів, що одержували терапію таксанами (наприклад, доцетаксел, митоксантрон, кабазитаксел), не підданий хіміотерапії CRPC, не підданий хіміотерапії mCRPC, не підданий гормональній терапії CRPC, не підданий гормональній терапії mCRPC, CRPC із прогресуванням, CRPC з вісцеральними метастазами, CRPC з вісцеральними метастазами у пацієнтів, що одержували гормональну терапію (наприклад, ензалутамід, даролутамід, апалутамід), CRPC з вісцеральними метастазами у пацієнтів, що одержували терапію таксанами (наприклад, доцетаксел, митоксантрон, кабазитаксел), CRPC з вісцеральними метастазами й прогресуванням, кастраційно-чутливий рак передміхурової залози (CSPC), неметастатичний CSPC (nmCSPC), локалізований CSPC, місцеворозповсюджений CSPC, регіонарний CSPC, розповсюджений CSPC, метастатичний CSPC (mCSPC), не підданий хіміотерапії CSPC, не підданий хіміотерапії mCSPC, не підданий гормональній терапії CSPC, не підданий гормональній терапії mCSPC, гормоночутливий рак передміхурової залози (HSPC), гормонозалежний рак передміхурової залози, андрогенозалежний рак передміхурової залози, андрогеночутливий рак передміхурової залози, біохімічно рецидивний HSPC, метастатичний HSPC (mHSPC), гормонорезистентний рак передміхурової залози (HRPC), неметастатичний HRPC (nmHRPC), локалізований HRPC, місцеворозповсюджений HRPC, регіонарний HRPC, розповсюджений HRPC, метастатичний HRPC (mHRPC), рецидивний рак передміхурової залози, рак передміхурової залози зі збереженням або рецидивом простатспецифічного антигену (PSA) після простатектомії з віддаленими метастазами або без них, резистентний до променевої терапії рак передміхурової залози та будь-яку їх комбінацію.

Суб'єкт або пацієнт може знаходитися в групі ризику, вибраній з дуже низького ризику, низького ризику, проміжного сприятливого ризику, проміжного несприятливого ризику, високого ризику, дуже високого ризику і регіонарного ризику.

Суб'єкт може бути кастрований хірургічним шляхом або хімічним шляхом.

Більшість, але не всі види раку передміхурової залози є видами аденокарциноми, і в пацієнта може бути аденокарцинома або рак передміхурової залози на основі саркоми. У кожному із цих випадків рак передміхурової залози може бути метастатичним.

Пацієнт міг пройти один або декілька інших типів лікування раку передміхурової залози до першої дози комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз нірапарибу і абіратерону ацетату. Наприклад, пацієнт міг пройти хіміотерапію на основі таксанів до введення комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз нірапарибу і абіратерону ацетату. Додатково або як альтернатива пацієнтові може бути призначена щонайменше одна лінія терапії, націлена на андрогенні рецептори, така як апалутамід (ERLEADA®) та/або ензалутамід (XTANDI®), до введення комбінації вільних доз або комбінації фіксованих доз нірапарибу і абіратерону ацетату. В одному аспекті пацієнт спочатку не відповідає або стає рефрактерним до попередніх видів лікування до введення комбінації вільних доз або фіксованих доз нірапарибу і абіратерону

ацетату. Необов'язково глюкокортикоїд, наприклад преднізон, також можна вводити на додаток до комбінації вільних доз або фіксованих доз нірапарибу і абіратерону ацетату.

Період часу між закінченням іншого лікування і введенням комбінації вільних доз або фіксованих доз нірапарибу та абіратерону ацетату і необов'язково разом із глюкокортикоїдом, наприклад преднізоном, відповідно до даного винаходу може становити роки, місяці, тижні, дні, один день або менше 24 годин.

Введення комбінації вільних доз або фіксованих доз нірапарибу та абіратерону ацетату і необов'язково разом із глюкокортикоїдом, наприклад преднізоном, може здійснюватися один, два або три рази в день.

Щоденне введення включає введення пацієнтові однієї комбінації фіксованих доз (FDC) нірапарибу і абіратерону ацетату один, два або три рази в день. Мається на увазі будь-яка схема введення, охоплювана попереднім описом. В одному аспекті 1 таблетку або капсулу, що містить FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день. В одному аспекті 2 таблетки або капсули, що містять FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день. В одному аспекті 3 таблетки або капсули, що містять FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день. В одному аспекті 1 таблетку або капсулу, що містить FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день за щонайменше 1 годину до їжі або через щонайменше дві години після їжі. В одному аспекті 2 таблетки або капсули, що містять FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день за щонайменше 1 годину до їжі або через щонайменше дві години після їжі. В одному аспекті 3 таблетки або капсули, що містять FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день за щонайменше 1 годину до їжі або через щонайменше дві години після їжі. В одному аспекті 1 таблетку або капсулу, що містить FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день із водою натщесерце за щонайменше 1 годину до їжі або через щонайменше дві години після їжі. В одному аспекті 2 таблетки або капсули, що містять FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день із водою натщесерце за щонайменше 1 годину до їжі або через щонайменше дві години після їжі. В одному аспекті 3 таблетки або капсули, що містять FDC нірапарибу і абіратерону ацетату, вводять один раз в день із водою натщесерце за щонайменше 1 годину до їжі або через щонайменше дві години після їжі.

В одному аспекті глюкокортикоїд вводять один або два рази в день. В одному аспекті таблетки або капсули преднізону вводять один або два рази в день.

В одному аспекті 1 або 2 таблетки або капсули, що містять FDC нірапарибу і абіратерону ацетат, вводять один раз в день, а 1 таблетку або капсулу глюкокортикоїду, наприклад преднізону, вводять один або два рази в день.

Кількість еквівалента нірапарибу, яку вводять пацієнтові, може становити від приблизно 30 до приблизно 400 мг/день, від приблизно 50 до приблизно 350 мг/день, від приблизно 66 до приблизно 325 мг/день, від приблизно 100 до приблизно 300 мг/день, від приблизно 100 до приблизно 275 мг/день, від приблизно 125 до приблизно 250 мг/день, від приблизно 150 до приблизно 225 мг/день, від приблизно 175 до приблизно 225 мг/день або від приблизно 190 до приблизно 210 мг/день, або приблизно 30, приблизно 33, приблизно 40, приблизно 50, приблизно 60, приблизно 66, приблизно 67, приблизно 70, приблизно 80, приблизно 90, приблизно 99, приблизно 100, приблизно 110, приблизно 120, приблизно 130, приблизно 132, приблизно 134, приблизно 140, приблизно 150, приблизно 160, приблизно 170, приблизно 180, приблизно 190, приблизно 200, приблизно 201, приблизно 210, приблизно 220, приблизно 230, приблизно 240, приблизно 250, приблизно 260, приблизно 270, приблизно 280, приблизно 290, приблизно 300, приблизно 310, приблизно 320, приблизно 330, приблизно 340 або приблизно 350 мг/день.

Кількість абіратерону ацетату, яку вводять пацієнтові, може становити від приблизно 300 до приблизно 2000 мг/день, від приблизно 500 до приблизно 1500 мг/день, від приблизно 700 до приблизно 1200 мг/день, від приблизно 800 до приблизно 1200 мг/день, від приблизно 900 до приблизно 1100 мг/день, від приблизно 950 до приблизно 1050 мг/день, або може становити приблизно 300, приблизно 333, приблизно 500, приблизно 600, приблизно 666, приблизно 700, приблизно 750, приблизно 800, приблизно 850, приблизно 875, приблизно 900, приблизно 925, приблизно 950, приблизно 999, приблизно 1000, приблизно 1025, приблизно 1050, приблизно 1075, приблизно 1100, приблизно 1125 або приблизно 1500 мг/день.

Кількість преднізону, яку вводять пацієнтові, може становити від приблизно 1 до приблизно 25 мг/день, від приблизно 2 до приблизно 23 мг/день, від приблизно 3 до приблизно 20 мг/день, від приблизно 4 до приблизно 18 мг/день, від приблизно 5 до приблизно 15 мг/день, від приблизно 6 до приблизно 12 мг/день, від приблизно 7 до приблизно 11 мг/день, від приблизно 8 до приблизно 11 мг/день, від приблизно 9 до приблизно 11 мг/день, або може становити

приблизно 1, приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6, приблизно 7, приблизно 8, приблизно 9, приблизно 10, приблизно 11, приблизно 12, приблизно 13, приблизно 14, приблизно 15, приблизно 16, приблизно 17, приблизно 18, приблизно 19, приблизно 20, приблизно 21, приблизно 22, приблизно 23, приблизно 24 або приблизно 25 мг/день. У деяких аспектах у пацієнта є mCSPC, і кількість преднізону становить 5 мг/день. У деяких аспектах у пацієнта є mCRPC, і кількість преднізону становить 10 мг/день.

Коли пацієнтові вводять FDC нірапарибу й абіратерону ацетату, вибраний рівень дозування для кожного лікарського засобу буде залежати від багатьох факторів, включаючи без обмеження активність конкретної сполуки, тяжкість симптомів індивідуума, шлях введення, час введення, швидкість виведення сполуки, тривалість лікування, інші лікарські засоби, сполуки й/або матеріали, використовувані в комбінації, а також вік, стать, вагу, захворювання, загальний стан здоров'я й попередню історію хвороби пацієнта. Кількість нірапарибу, кількість абіратерону ацетату і необов'язкова кількість преднізону, в остаточному підсумку, будуть на розсуд лікаря, хоча, зазвичай, дозування буде розраховано для досягнення локальних концентрацій у місці дії, які досягають необхідного ефекту, не викликаючи істотних шкідливих або згубних побічних ефектів.

FDC можуть містити, наприклад, від приблизно 33 до приблизно 350 мг нірапарибу, від приблизно 100 до приблизно 1500 мг абіратерону ацетату.

Наприклад, композиції за даним винаходом можуть включати еквівалент нірапарибу в кількості, наприклад, від 33 до приблизно 350 мг, від приблизно 33 до приблизно 300 мг, від приблизно 50 до приблизно 200 мг, від приблизно 50 до приблизно 150 мг, від приблизно 50 до приблизно 100 мг, від приблизно 33 до приблизно 100 мг, або може становити приблизно 30, приблизно 33, приблизно 50, приблизно 67, приблизно 100, приблизно 110, приблизно 120, приблизно 130, приблизно 140, приблизно 150, приблизно 160, приблизно 170, приблизно 180, приблизно 190, приблизно 200, приблизно 210, приблизно 220, приблизно 230, приблизно 240, приблизно 250, приблизно 260, приблизно 270, приблизно 280, приблизно 290, приблизно 300, приблизно 310, приблизно 320, приблизно 330, приблизно 340 або приблизно 350 мг. Композиції за даним винаходом можуть включати еквівалент нірапарибу в кількості приблизно 33, приблизно 50, приблизно 67 або приблизно 100 мг.

Композиції за даним винаходом можуть також включати абіратерону ацетат у кількості, наприклад, від приблизно 100 до приблизно 1500 мг, від приблизно 125 до приблизно 1400 мг, від приблизно 150 до приблизно 1300 мг, від приблизно 175 до приблизно 1200 мг, від приблизно 200 до приблизно 1175 мг, від приблизно 225 до приблизно 1150 мг, від приблизно 250 до приблизно 1100 мг, від приблизно 250 до приблизно 1075 мг, від приблизно 250 до приблизно 1050 мг, від приблизно 250 до приблизно 1000 мг, від приблизно 300 до приблизно 950 мг, від приблизно 350 до приблизно 900 мг, від приблизно 400 до приблизно 850 мг, від приблизно 450 до приблизно 800 мг, або від приблизно 500 до приблизно 700 мг, або може бути приблизно 100, приблизно 150, приблизно 175, приблизно 200, приблизно 225, приблизно 250, приблизно 275, приблизно 300, приблизно 325, приблизно 350, приблизно 375, приблизно 400, приблизно 450, приблизно 500, приблизно 550, приблизно 600, приблизно 650, приблизно 700, приблизно 750, приблизно 800, приблизно 850, приблизно 900, приблизно 950, приблизно 1000, приблизно 1050, приблизно 1100, приблизно 1150, приблизно 1200, приблизно 1250, приблизно 1300, приблизно 1350, приблизно 1400, приблизно 1450, або приблизно 1500 мг. Композиції за даним винаходом можуть включати абіратерон у кількості приблизно 333 або приблизно 500 мг.

Композиції за даним винаходом можуть включати еквівалент нірапарибу в кількості приблизно 33 мг і абіратерон у кількості 333 мг. Композиції за даним винаходом можуть включати еквівалент нірапарибу в кількості приблизно 67 мг і абіратерон у кількості 333 мг. Композиції за даним винаходом можуть включати еквівалент нірапарибу в кількості приблизно 50 мг і абіратерон у кількості 500 мг. Композиції за даним винаходом можуть включати еквівалент нірапарибу в кількості приблизно 100 мг і абіратерон у кількості 500 мг.

Схеми лікування за даним винаходом можуть також включати роздільне введення глюкокортикоїду, наприклад преднізону, в кількості, наприклад, що становить від приблизно 2 до приблизно 15 мг, від приблизно 2 до приблизно 14, від приблизно 3 до приблизно 13, від приблизно 4 до приблизно 12, від приблизно 5 до приблизно 11, від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 6 до приблизно 11, від приблизно 7 до приблизно 11, від приблизно 8 до приблизно 11, від приблизно 9 до приблизно 11, або вона може становити приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6, приблизно 7, приблизно 8, приблизно 9, приблизно 10, приблизно 11, приблизно 12, приблизно 13, приблизно 14 або приблизно 15 мг.

Способи за даним винаходом можуть включати введення пацієнтові FDC нірапарибу і абіратерону ацетату і необов'язково глюкокортикоїду або преднізону окремо протягом декількох

днів, тижнів, місяців або років. Переважне введення FDC нірапарибу і абіратерону ацетату відбувається один, два або три рази в день, і необов'язково роздільне введення преднізону відбувається один, два або три рази в день. Кількість нірапарибу, абіратерону ацетату і необов'язково преднізону, що вводиться окремо, може бути постійною протягом певного часу (тобто день у день) або може збільшуватися або зменшуватися протягом певного часу. Наприклад, кількість нірапарибу, абіратерону ацетату і необов'язково преднізону, що вводиться окремо, або двох або всіх трьох з них, що вводяться в день, може бути збільшена або зменшена після одного дня введення, після декількох днів введення, після тижня введення, і нова кількість дозування може зберігатися протягом будь-якого необхідного періоду часу, наприклад, днів, тижнів або місяців, або може бути згодом збільшена або зменшена після необхідного інтервалу. Таким чином, способи за даним винаходом можуть включати збільшення або зменшення дози FDC нірапарибу і абіратерону ацетату (наприклад, кількості нірапарибу і абіратерону ацетату відповідно, яку вводять один раз в день) щонайменше один раз протягом певного часу. Способи за даним винаходом можуть також або як альтернативи включати збільшення або зменшення дози преднізону (наприклад, загальної кількості преднізону, яку вводять в день) щонайменше один раз протягом певного часу. Величина збільшення або зменшення може бути виражена у відсотках, і у таких обставинах величина одного епізоду збільшення або зменшення може становити приблизно 5 %, приблизно 10 %, приблизно 15 %, приблизно 20 %, приблизно 25 %, приблизно 30 %, приблизно 35 %, приблизно 40 %, приблизно 45 %, приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 100 % або більше ніж приблизно 100 %.

У даному документі описані способи лікування раку, у яких терапевтично ефективна кількість нірапарибу, абіратерону ацетату і необов'язково глюкокортикоїду, що вводиться окремо, такого як преднізон, преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон і дексаметазон, вводять пацієнтові, наприклад пацієнтові, що потребує цього, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу, включаючи без обмеження протираковий засіб (наприклад, доцетаксел, кабазитаксел, кабазитаксел, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин і етопозид), імунотерапевтичний засіб (наприклад, пембролізумаб, сипулеуцел-Т), терапевтичні засоби, націлені на кістки (наприклад, деносумаб, золедронові кислота, алендронат, радій-223, стронцій-89, самарій-153), агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRHA, включаючи без обмеження трипторелін, нафарелін, гозерелін, лейпрорелін або лейпролід, гістрелін, гонадорелін і бусерелін) та гормональні терапевтичні засоби (наприклад, нілутамід, флутамід, бікалутамід, гозерелін, гістрелін, лейпролід, трипторелін, дегарелікс, ензалутамід, апалутамід, даролутамід, кетоконазол, диетилstilбестрол, естрогени). Такі способи можуть також забезпечити ефективне лікування індивідумів з рефрактерним раком, включаючи індивідумів, які в цей час проходять протипухлинну терапію. Отже, способи можуть бути спрямовані на лікування резистентного до хіміотерапії раку передміхурової залози в пацієнта, за якого терапевтично ефективну кількість нірапарибу і абіратерону ацетату вводять пацієнтові, який у цей час одержує протираковий засіб.

Крім того, способи лікування раку, описані в даному документі, можна комбінувати з андроген-деприваційною терапією (ADT). Описані в даному документі способи лікування раку можна комбінувати із променевою терапією, переважно в популяції HRD+. В одному аспекті способи лікування раку, описані в даному документі, можна комбінувати з ADT і дистанційною променевою терапією (EBRT). Способи лікування раку, описані в даному документі, можна комбінувати з альтернативними джерелами енергії, такими як високоінтенсивний фокусований ультразвук (HIFU), кріохірургія та види лазерного лікування.

FDC за даним винаходом і глюкокортикоїд, що вводиться окремо (наприклад, преднізон, преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон або дексаметазон; переважно преднізон або преднізолон), можна вводити пацієнтові, що має метастатичний рак передміхурової залози. Зокрема, FDC за даним винаходом і глюкокортикоїд, що вводиться окремо (наприклад, преднізон, преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон або дексаметазон; переважно преднізон або преднізолон), можна вводити пацієнтові, що має mCRPC, такий як mCRPC з терапією першої лінії (L1) (наприклад, суб'єктам, які не одержували ніякої терапії в умовах метастатичного кастраційно-резистентного захворювання, за винятком андроген-деприваційної терапії (ADT) і обмеженого впливу абіратерону ацетату разом із преднізоном). Пацієнт може бути позитивним за HRD або не бути позитивним за HRD. Бажано, щоб пацієнт був позитивним за HRD. Метастатичний рак передміхурової залози може підтверджений позитивним результатом на сканограмі кісток або метастатичними ураженнями на комп'ютерній томографії

(СТ) або магнітно-резонансній томографії (MRI). Пацієнт може характеризуватися кастраційними рівнями тестостерону ≤ 50 нг/дл, і він може проходити терапію з GnRHA або перенести двосторонню орхіектомію. Пацієнт може продовжувати терапію з GnRHA під час лікування, якщо не виконана хірургічна кастрація. Пацієнт може характеризуватися балом за шкалою загального стану пацієнта Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG PS), що становить 0 або 1.

Під час ADT використовують хірургію або лікарські препарати для зниження рівня андрогенів, що виробляються у яєчках, щоб зупинити їх підживлювання клітин раку передміхурової залози. ADT включає без обмеження хірургічну кастрацію або орхіектомію та медикаментозну кастрацію, таку як агоністи лютеїнізуючий гормон-рилізінг-гормону (LHRH), наприклад, лейпролід, гозерелін, трипторелін, гістрелін; антагоністи LHRH; абіратерону ацетат; кетоконазол; антиандрогени, такі як флутамід, бікалутамід, нілутамід, ензалутамід, апалутамід, даролутамід; або естрогени.

FDC за даним винаходом і глюкокортикоїд, що вводиться окремо (наприклад, преднізон, преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон або дексаметазон; переважно преднізон або преднізолон), можна вводити пацієнтові, що має mCSPC, наприклад mCSPC зі шкідливою мутацією гена зародкової лінії або соматичною мутацією гена репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR). Шкідлива мутація гена зародкової лінії або соматична мутація гена HRR без обмеження може бути щонайменше однією з BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDK12, CDK17, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B і RAD54L. mCSPC може бути підтверджений за допомогою щонайменше одного ураження кістки на сканограмі кісток; при цьому кісткові метастази переважно додатково підтверджуються за допомогою СТ або MRI. mCSPC може бути виявлений за допомогою NGS, такої як PSMA-PET. Пацієнт може характеризуватися балом за шкалою загального стану пацієнта Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG PS), що становить менше або дорівнює 2. Пацієнт може проходити андроген-деприваційну терапію (або медикаментозну, або хірургічну кастрацію), і ця терапія може бути почата протягом 6 місяців до лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном), переважно вона може бути почата за щонайменше 14 днів до лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном). Вказана андроген-деприваційна терапія може бути продовжена протягом всього лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном). Тим пацієнтам, які почали терапію з GnRHA за менш ніж 28 днів до лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном), переважно вводять антиандрогени першого покоління, переважно протягом щонайменше 14 днів до лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном). Вказаний антиандроген повинен бути припинений до початку лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном). Пацієнт міг раніше одержувати лікування доцетакселом або кабазитакселом; переважно пацієнт одержав максимум 6 циклів терапії доцетакселом; переважно пацієнт одержав останню дозу доцетакселу або кабазитакселу протягом 2 місяців до лікування з FDC разом із преднізоном (або преднізолоном). До терапії за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном) пацієнт міг одержувати променеву терапію або хірургічне втручання для контролю симптомів раку передміхурової залози. До терапії за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном) пацієнт міг одержувати абіратерону ацетат разом із преднізоном (наприклад, преднізоном, преднізолоном, гідрокортизоном, метилпреднізолоном або дексаметазоном) переважно протягом місяця до терапії за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном). До терапії за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном) пацієнт міг одержувати види лікування локалізованого раку передміхурової залози, при цьому переважно, щоб ці види лікування були завершені за щонайменше 1 рік до лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном); наприклад, пацієнт міг піддаватися андроген-деприваційній терапії до 3 років; наприклад, пацієнт міг одержувати променеву терапію, піддатися простатектомії, дисекції лімфатичних вузлів або видам системної терапії.

FDC за даним винаходом і глюкокортикоїд, що вводиться окремо (наприклад, преднізон, преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон або дексаметазон; переважно преднізон або преднізолон), можна вводити пацієнтові, що має метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (mCRPC), з дефіцитом гомологічної рекомбінації (HRD) або DRD або без них, і необов'язково з патогенними змінами циклінзалежної кінази 12 (CDK12). FDC може бути з низьким дозуванням: 100 мг екв. нірапарибу/1000 мг абіратерону ацетату, які приймаються у вигляді 2 таблеток FDC (50 мг екв. нірапарибу/500 мг абіратерону ацетату), що вводяться перорально у вигляді разової дози в модифікованих умовах натщесерце. FDC може бути зі звичайним дозуванням: 200 мг екв. нірапарибу/1000 мг абіратерону ацетату, які приймаються у

вигляді 2 таблеток FDC (100 мг екв. нірапарибу/500 мг абіратерону ацетату), що вводяться перорально у вигляді однієї добової дози в модифікованих умовах натщесерце. Пацієнт може бути здатний продовжити терапію з GnRHA під час лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном), якщо не виконана хірургічна кастрація (тобто суб'єкти, яким не була проведена двостороння орхіектомія). Пацієнт може характеризуватися балом за шкалою загального стану пацієнта Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG PS), що становить менше або дорівнює 1. До лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном) пацієнт міг приймати антиандрогени, включаючи без обмеження нілутамід, флутамід, бікалутамід, ензалутамід, апалутамід, даролутамід або абіратерону ацетат; переважно вказану попередню антиандрогенну терапію піддають відповідному відмиванню перед введенням першої дози FDC разом із преднізоном або преднізолоном. У випадку бікалутаміду, флутаміду і нілутаміду час відмивання становить приблизно 2 тижні. Для ензалутаміду час відмивання становить приблизно 8 тижнів. Для апалутаміду час відмивання становить приблизно 6 тижнів.

FDC за даним винаходом і глюкокортикоїд, що вводиться окремо (наприклад, преднізон, преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон або дексаметазон; переважно преднізон або преднізолон), можна додатково вводити в комбінації з лейпрореліну ацетатом (також відомим як лейпролід ацетат) пацієнтові, що має рак передміхурової залози високого ризику і з ураженням лімфатичних вузлів до, під час і після променевої терапії. Променева терапія може являти собою стереотаксичну променеву терапію тіла (SBRT) або ультрагіпофракційну променеву терапію із загальною дозою, що становить від приблизно 37,5 до 40 Гр.

FDC за даним винаходом і глюкокортикоїд, що вводиться окремо (наприклад, преднізон, преднізолон, гідрокортизон, метилпреднізолон або дексаметазон; переважно преднізон або преднізолон) можна вводити пацієнтові, що має не підданий кастраційній терапії рак передміхурової залози з метастазами або без них. Пацієнт може бути здатний продовжити терапію з GnRHA під час лікування за допомогою FDC разом із преднізоном (або преднізолоном), якщо не виконана хірургічна кастрації (тобто суб'єкти, яким не була проведена двостороння орхіектомія).

У розкритих композиціях нірапариб може бути присутнім у кількості, яка є терапевтично ефективною сама по собі, абіратерону ацетат може бути присутнім у кількості, яка є терапевтично ефективною сама по собі, та необов'язково преднізон, що вводиться окремо, може бути присутнім у кількості, яка є терапевтично ефективною сама по собі, або можуть застосовуватися дві або більше із цих умов. В інших прикладах загальна кількість нірапарибу, ацетату абіратерону та необов'язково преднізону, що вводиться окремо, якщо розглядати їх разом, може становити терапевтично ефективну кількість, тобто кількість нірапарибу самого по собі не буде терапевтично ефективною, кількість абіратерону ацетату самого по собі не буде терапевтично ефективною, і, якщо він присутній, кількість преднізону самого по собі не буде терапевтично ефективною.

Також у даному документі розкриті набори, що включають композицію, яка містить нірапариб і абіратерону ацетат, і необов'язково композицію, яка містить преднізон, та роздруковану інструкцію з введення композицій пацієнтові-людині, що має рак передміхурової залози. Роздрукована інструкція може передбачати інструкції із введення відповідних композицій один раз у день, два рази в день або кілька разів у день. Наприклад, роздрукована інструкція може передбачати інструкції із введення композиції, що містить нірапариб і абіратерону ацетат, пацієнтові-людині, що має рак передміхурової залози, один раз в день і необов'язково із введення композиції, що містить преднізон, пацієнтові-людині два рази в день.

Даний винахід додатково стосується способу визначення біоеквівалентності тестованого складу на основі комбінації фіксованих доз (FDC) нірапарибу та абіратерону ацетату порівняно з лікарською формою для перорального застосування за даним винаходом, при цьому вказаний спосіб передбачає i) вимірювання параметра біоеквівалентності тестованого складу на основі FDC і необов'язково вимірювання параметра біоеквівалентності лікарської форми для перорального застосування за даним винаходом, і ii) порівняння параметра біоеквівалентності тестованого складу на основі FDC з відповідним параметром біоеквівалентності лікарської форми для перорального застосування за даним винаходом.

В одному аспекті параметр біоеквівалентності вибирають із $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, залишкової площі, C_{max} і t_{max} , $AUC_{(0-72\text{год})}$, константи швидкості термінального виведення (λ_z), $t_{1/2}$, $AUC_{(0-\tau)}$, $C_{max, ss}$, $t_{max, ss}$, $Ae_{(0-t)}$ і R_{max} , параметрів біоеквівалентності, які добре відомі фахівцям в галузі біоеквівалентності та фармакокінетики.

Даний винахід додатково визначений у наступних прикладах. Слід розуміти, що ці приклади, хоча й вказують переважні варіанти здійснення даного винаходу, наведені тільки як ілюстрації і

не повинні розглядатися як такі, що обмежують формулу винаходу, що додається. З наведеного вище обговорення та цих прикладів фахівець у даній галузі техніки може визначити основні характеристики даного винаходу і, не відступаючи від його сутності та обсягу, може внести в даний винахід різні зміни та модифікації, щоб адаптувати його до різних шляхів застосування та умов.

5

Приклади

Приклад 1. Композиції складів

Таблиця 1

Композиція ядра таблетки, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/50 мг екв., яка одержана відповідно до процедур із прикладів 2.1 і 2.2.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на одиницю (мг)
Гранульована композиція:			
Зв'язувальний розчин:			
НРМС 2910, 15 мПа·с	Ph.Eur	Зв'язувальна речовина:	22,50
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	5,60
Очищена вода ^a	Ph.Eur	Розчинник ^a	<750,00 ^a >
Внутрішньогранулярна фаза:			
Абіратерону ацетат	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	500,00
Нірапарибу тозилату моногідрат ^b	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	79,70 ^b
Моногідрат лактози	Ph.Eur	Розріджувач	253,20
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	30,00
Позагранулярна фаза:			
Силікатизована мікрокристалічна целюлоза	NF	Розріджувач	451,70
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	75,00
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	56,00
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	11,30
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змашувальна речовина	15,00
Вага ядра таблетки:			1500,00

^aВидаляється під час обробки

^bСольовий коефіцієнт = 1,594; 79,70 мг нірапарибу тозилату еквівалентно дозі 50,00 мг нірапарибу (основа)

Таблиця 2

Композиція покритої плівковою оболонкою таблетки для перорального застосування з таблиці 1, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/50 мг екв., яка одержана відповідно до процедури із прикладу 2.3.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на одиницю (мг)
Таблетка для перорального застосування з таблиці 1, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/50 мг екв.			1500,00
Очищена вода ^a	Ph.Eur	Засіб обробки ^a для	<240,00 ^a >

10

Таблиця 2 (продовження)

Композиція покритої плівковою оболонкою таблетки для перорального застосування з таблиці 1, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/50 мг екв., яка одержана відповідно до процедури із прикладу 2.3.

Opadry® AMB II 88A620004 жовтий	Стандарт підприємства	Порошок покриття оболонкою	для	60,00
Загальна вага:				1560,00

^aВидаляється під час обробки

Таблиця 3

Композиція ядра таблетки, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/100 мг екв., яка одержана відповідно до процедур із прикладів 2.1 і 2.2.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на одиницю (мг)
Гранульована композиція:			
Зв'язувальний розчин:			
НРМС 2910, 15 мПа·с	Ph.Eur	Зв'язувальна речовина:	24,00
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	5,60
Очищена вода ^a	Ph.Eur	Розчинник ^a	<800,00 ^a >
Внутрішньогранулярна фаза:			
Абіратерону ацетат	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	500,00
Нірапарибу тозилату моногідрат ^b	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	159,40 ^b
Моногідрат лактози	Ph.Eur	Розріджувач	253,20
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	32,00
Позагранулярна фаза:			
Силікатизована мікрокристалічна целюлоза	NF	Розріджувач	461,80
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	80,00
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	56,00
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	12,00
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змашувальна речовина	16,00
Вага ядра таблетки:			1600,00

^aВидаляється під час обробки

^bСольовий коефіцієнт = 1,594; 159,40 мг нірапарибу тозилату еквівалентно дозі 100,00 мг нірапарибу (основа)

Таблиця 4

Композиція покритої плівковою оболонкою таблетки для перорального застосування з таблиці 3, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/100 мг екв., яка одержана відповідно до процедури із прикладу 2.3.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на одиницю (мг)
Таблетка для перорального застосування з таблиці 3, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/100 мг екв.			1600,00
Очищена вода ^a	Ph.Eur	Засіб для обробки ^a	<256,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A170010 бежевий	Стандарт підприємства	Порошок для покриття оболонкою	64,00
Загальна вага:			1664,00

^aВидаляється під час обробки

Таблиця 5

Композиція ядра таблетки, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 333 мг/33 мг екв., яка одержана відповідно до процедур із прикладів 3.1, 3.2 і 3.3.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на одиницю (мг)
Внутрішня фаза:			
Нірапарибу тозилату моногідрат ^a	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	53,13 ^a
Моногідрат лактози	Ph.Eur	Розріджувач	11,56
Мікрокристалічна целюлоза PH101	Ph.Eur	Розріджувач	37,25
Повідон K30	Ph.Eur	Зв'язувальна речовина:	2,22
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	1,11
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	2,78
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змащувальна речовина	0,56
Гранули ацетату абіратерону ^b	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	531,99
Зовнішня фаза:			
Силікатизована мікрокристалічна целюлоза (HD90)	NF	Розріджувач	533,30
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	65,50
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	37,30
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	10,00
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змащувальна речовина	13,30
Вага ядра таблетки:			1300,00

^aСольовий коефіцієнт = 1,594; 53,13 мг нірапарибу тозилату еквівалентно дозі 33,00 мг нірапарибу (основа)

Таблиця 6

Композиція покритої плівковою оболонкою таблетки для перорального застосування з таблиці 5, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 333 мг/33 мг екв., яка одержана відповідно до процедури із прикладу 3.4.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на одиницю (мг)
Таблетка для перорального застосування з таблиці 5, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 333 мг/33 мг екв.			1300,00
Очищена вода ^a	Ph.Eur	Засіб обробки ^a для	<221,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A220039 жовтий	Стандарт підприємства	Порошок для покриття оболонкою	39,00
Загальна вага:			1339,00

^aВидаляється під час обробки

Таблиця 7

Композиція ядра таблетки, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 333 мг/67 мг екв., яка одержана відповідно до процедур із прикладів 3.1, 3.2 і 3.3.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на партію (кг)
Внутрішня фаза:			
Нірапарибу тозилату моногідрат ^a	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	1,063
Моногідрат лактози	Ph.Eur	Розріджувач	0,231
Мікрокристалічна целюлоза PH101	Ph.Eur	Розріджувач	0,745
Повідон K30	Ph.Eur	Зв'язувальна речовина:	0,045
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	0,022
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	0,056
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змашувальна речовина	0,011
Гранули абіратерону ацетату	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	5,320
Зовнішня фаза:			
Силікатизована мікрокристалічна целюлоза (HD90)	NF	Розріджувач	6,109
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	0,755
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	0,373
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	0,116
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змашувальна речовина	0,155
Вага ядра таблетки:			15,001

^aСольовий коефіцієнт = 1,594

Таблиця 8

Композиція покритої плівковою оболонкою таблетки для перорального застосування з таблиці 7, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 333 мг/67 мг екв., яка одержана відповідно до процедури із прикладу 3.4.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на партію (кг) (11539 таблеток)
Таблетка для перорального застосування з таблиці 7, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 333 мг/67 мг екв.			15,00
Очищена вода ^a	Ph.Eur	Засіб для обробки ^a	<2,55 ^a >
Opadry® AMB II 88A220039 жовтий	Стандарт підприємства	Порошок для покриття оболонкою	0,45
Загальна вага:			15,45

^aВидаляється під час обробки

Таблиця 9

Композиція ядра таблетки, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/100 мг екв., яка одержана відповідно до процедур із прикладів 4.1 і 4.2.

Компонент	Стандарт якості	Функція	мг/таблетка
Внутрішньогранулярна фаза:			
Абіратерону ацетат	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	500
Нірапарибу тозилату моногідрат ^a	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	159,40
Моногідрат лактози	Ph.Eur	Розріджувач	110,0
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	40,0
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	5,6
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	8,0
Мікрокристалічна целюлоза PH101	NF	Розріджувач	349,00
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змащувальна речовина	4,0
Позагранулярна фаза:			
Силікатизована мікрокристалічна целюлоза	NF	Розріджувач	308,0
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	40,0
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	56,0
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	8,0
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змащувальна речовина	12,0
Вага ядра таблетки:			1600

^aСольовий коефіцієнт = 1,594

Таблиця 10

Композиція покритої плівковою оболонкою таблетки для перорального застосування з таблиці 9, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/100 мг екв., яка одержана відповідно до процедури із прикладу 4.3.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на одиницю (мг)
Таблетка для перорального застосування з таблиці 5, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/100 мг екв.			1600,00
Очищена вода ^a	Ph.Eur	Засіб обробки ^a для	<256,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A170010 бежевий	Стандарт підприємства	Порошок для покриття оболонкою	64,00
Загальна вага:			1664,00

^aВидаляється під час обробки

Таблиця 11

Композиція ядра таблетки, що містить абіратерону ацетат:нірапарибу тозилату моногідрат, 500 мг/50 мг екв., яка одержана відповідно до процедур із прикладів 4.1 і 4.2.

Компонент	Стандарт якості	Функція	мг/таблетка
Внутрішньогранулярна фаза:			
Абіратерону ацетат	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	500
Нірапарибу тозилату моногідрат ^a	Стандарт підприємства	Активний інгредієнт	79,70
Моногідрат лактози	Ph.Eur	Розріджувач	130,0
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	40,0
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	5,6
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	8,0
Мікрокристалічна целюлоза PH101	NF	Розріджувач	408,70
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змашувальна речовина	4,0
Позагранулярна фаза:			
Силікатизована мікрокристалічна целюлоза	NF	Розріджувач	308,0
Кросповідон	Ph.Eur	Розпушувач	40,0
Лаурилсульфат натрію	Ph.Eur	Змочувальний засіб	56,0
Колоїдний безводний діоксид кремнію	Ph.Eur	Речовина, що сприяє ковзанню	8,0
Стеарат магнію	Ph.Eur	Змашувальна речовина	12,0
Вага ядра таблетки:			1600

^aСольовий коефіцієнт = 1,594

Таблиця 12

Композиція покритої плівковою оболонкою таблетки для перорального застосування з таблиці 9, що містить абіратерону ацетат:нірапарibu тозилату моногідрат, 500 мг/50 мг екв., яка одержана відповідно до процедури із прикладу 4.3.

Компонент	Стандарт якості	Функція	Кількість на одиницю (мг)
Таблетка для перорального застосування з таблиці 5, що містить абіратерону ацетат:нірапарibu тозилату моногідрат, 500 мг/100 мг екв.			1600,00
Очищена вода ^a	Ph.Eur	Засіб обробки ^a для	<256,00 ^a >
Opadry® AMB II 88A620004 жовтий	Стандарт підприємства	Порошок покриття оболонкою для	64,00
Загальна вага:			1664,00

^aВидаляється під час обробки

Приклад 2. Одержання таблетки з покриттям, що містить сумісні гранули абіратерону ацетату і нірапарibu тозилату моногідрату, одержані вологою грануляцією

5 2.1 Волога грануляція абіратерону ацетату і нірапарibu тозилату моногідрату

Зв'язувальний розчин готували шляхом розчинення НРМС 2910, 15 мПа·с і лаурилсульфату натрію в очищеній воді до одержання прозорого розчину. Інгредієнти абіратерону ацетат, нірапарibu тозилату моногідрат, моногідрат лактози і кросповідон просіювали, попередньо змішували та переносили в придатне устаткування для вологої грануляції, гранулятор із псевдозрідженим шаром GPCG30. Ці інгредієнти нагрівали під час псевдозрідження. Повний зв'язувальний розчин розпиляли на інгредієнти із застосуванням методики вологої грануляції. Гранулят сушили після розпилення під час псевдозрідження. Висушений порошок збирали та упаковували в алюмінієві пакети.

Таблиця 13

Результати гранулометрії для грануляту, одержаного під час грануляції зв'язувального розчину з інгредієнтами внутрішньогранулярної фази композиції з таблиці 1 і композиції з таблиці 3

Параметр	Таблиця 1	Таблиця 3
LOD (%)	1,46	1,41
Кут природного укосу (°)	34,73	35,07
Насипна щільність до ущільнення (г/мл)	0,403	0,397
Насипна щільність після ущільнення (г/мл)	0,455	0,431
d ₁₀ ; d ₅₀ ; d ₉₀ (мкм)	230; 403; 726	256; 399; 695

15 Профіль LOD для гранулятів композицій з таблиці 1 і таблиці 3 представлений на фігурі 6.

Аналіз гранулометричного складу представлений на фігурі 7 для грануляту з таблиці 1 і на фігурі 8 для грануляту з таблиці 3.

2.2 Позагранулярна фаза і пресування

20 Силікатизовану мікрокристалічну целюлозу, кросповідон, лаурилсульфат натрію та колоїдний безводний діоксид кремнію просіювали і додавали до грануляту в псевдозрідженому шарі. Усі матеріали просіювали і змішували в придатному змішувачі. Стеарат магнію просіювали і додавали в ємність і всі матеріали знову змішували в придатному змішувачі. Потім суміш пресували в ядра таблеток із застосуванням таблеткового преса Module S (KC11).

25 LOD, кут природного укосу, насипну щільність до ущільнення та насипну щільність після ущільнення кінцевої суміші композицій з таблиці 1 і таблиці 3 можна знайти в таблиці 14.

Таблиця 14

LOD, кут природного укосу і щільності кінцевої суміші композиції з таблиці 1 і композиції з таблиці 3

Параметр	Таблиця 1	Таблиця 3
LOD (%)	2,57	2,37
Кут природного укосу (°)	43,46	41,22
Насипна щільність до ущільнення (г/мл)	0,47	0,46
Насипна щільність після ущільнення (г/мл)	0,54	0,53

Результати щодо однорідності суміші (BU) для кінцевої суміші композиції з таблиці 1 і таблиці 3 наведені в таблиці 15 і таблиці 16, тоді як результати пошарової однорідності вмісту представлені в таблиці 17 і таблиці 18 відповідно. Результати BU показують, що обидві суміші добре перемішані й що обидва API рівномірно розподілені в межах суміші. Результати пошарової однорідності вмісту демонструють гарний і рівномірний розподіл абіратерону ацетату і нірапарибу тозилату моногідрату в ядрах таблеток протягом усього технологічного процесу. Для композиції з таблиці 3 також визначають однорідність умісту, і її можна знайти в таблиці 19.

Таблиця 15

Результати однорідності суміші композиції з таблиці 1

	Абіратерону ацетат	Нірапарибу тозилату моногідрат
Середнє значення	100,55	100,20
Мінімум	97,19	96,88
Максимум	102,72	102,70

Таблиця 16

Результати однорідності суміші композиції з таблиці 3

	Абіратерону ацетат	Нірапарибу тозилату моногідрат
Середнє значення	99,70	100,22
Мінімум	94,67	95,06
Максимум	103,42	103,84

Таблиця 17

Результати пошарової однорідності вмісту композиції з таблиці 1

	Абіратерону ацетат	Нірапарибу тозилату моногідрат
Середнє значення	102,61	102,17
Мінімум	97,66	96,99
Максимум	109,76	108,35

Таблиця 18

Результати пошарової однорідності вмісту композиції з таблиці 3

Зразок	Абіратерону ацетат	Нірапарибу тозилату моногідрат	Вага таблетки (г)
Середнє значення	101,41	101,74	
Мінімум	97,20	97,62	
Максимум	104,81	104,99	

Таблиця 19

Результати однорідності вмісту композиції з таблиці 3		
	Абіраторону ацетат	Нірапарибу тозилату моногідрат
Середнє значення	101,32	102,18
Ст.відхил.	1,94	2,07
RSD	1,91	2,03

Одержані таблетки тестували щодо ваги, товщини, твердості й часу розпадання, й результати показані в таблиці 20. Таблетки збирали й упаковували в придатну ємність.

5

Таблиця 20

Вага таблетки, товщина, твердість і час розпадання для композиції з таблиці 1 і композиції з таблиці 3

Еталонна композиція	Зразок	Середнє значення ваги (min-max) (мг, n=10)	Середня товщина (min-max) (мм, n=5)	Середня твердість (min-max) (Н, n=5)	Середнє значення часу розпадання (min-max) (хв.:с, n=6)
Таблиця 1	Зразок 1	1504,4 (1500,2-1513,6)	7,81 (7,80-7,83)	267 (261-273)	02:59 (02:39-03:13)
	Зразок 2	1506,6 (1502,7-1516,1)	7,83 (7,82-7,83)	273 (268-278)	03:06 (02:57-03:23)
	Зразок 3	1502,7 (1496,8-1513,7)	7,81 (7,80-7,83)	266 (262-274)	02:51 (02:33-03:03)
	Зразок 4	1503,9 (1496,8-1509,8)	7,81 (7,80-7,82)	268 (260-274)	03:07 (02:43-03:25)
	Зразок 5	1505,5 (1496,5-1515,8)	7,80 (7,80-7,80)	265 (258-270)	03:12 (02:55-03:29)
Таблиця 3	Зразок 1	1608,1 (1597,0-1627,2)	8,06 (8,06-8,07)	330 (320-348)	03:07 (02:47-03:23)
	Зразок 2	1601,7 (1585,3-1614,3)	8,05 (8,0-8,07)	321 (311-339)	03:02 (02:41-03:31)
	Зразок 3	1595,2 (1579,4-1608,2)	8,06 (8,04-8,07)	306 (293-318)	03:36 (03:27-04:05)
	Зразок 4	1597,5 (1580,6-1609,7)	8,04 (8,03-8,05)	316 (309-324)	04:27 (04:09-04:45)
	Зразок 5	1597,9 (1583,8-1608,6)	8,04 (8,02-8,06)	316 (299-345)	03:39 (03:12-04:06)

Усі ці результати свідчать про те, що можна було успішно виготовити дві клінічні партії абіраторону ацетату/нірапарибу тозилату, тобто композиції з таблиць 1 і 3.

2.3 Покриття плівковою оболонкою

10 Суспензію для покриття оболонкою готували шляхом диспергування порошку для покриття оболонкою в очищеній воді до одержання суспензії. Ядра таблеток переносили в придатний дражувальний котел. Потім розчин для покриття оболонкою розпиляли на ядра таблеток із застосуванням техніки покриття плівковою оболонкою. Покриті плівковою оболонкою таблетки сушили після розпилення в тому самому дражувальному котлі. Таблетки з покриттям збирали й

15 упаковували в придатну ємність.
В одержаних покритих плівковою оболонкою таблеток, представлених у таблиці 2, показана відсутність потертостей, і в них не спостерігали інших дефектів.

В одержаних покритих плівковою оболонкою таблеток, представлених у таблиці 4, показана відсутність дефектів у вигляді потертостей, і в них були відсутні білі плями на поверхні.

20 Таким чином, ці покриті плівковою оболонкою таблетки, представлені в таблицях 2 і 4, були успішно виготовлені без дефектів.

Приклад 3. Одержання таблетки з покриттям, що містить гранули абіраторону ацетату, одержані грануляцією в псевдозріженому шарі, і нірапарибу тозилату моногідрату, при цьому останні одержані сухою грануляцією.

3.1 Суха грануляція нірапарибу тозилату моногідрату

Нірапарибу тозилату моногідрат, моногідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу, повідон K30, кросповідон, колоїдний безводний діоксид кремнію та стеарат магнію просіювали і змішували з використанням придатного змішувача. Після цього суміш перемелювали і

5 перемелений матеріал додатково змішували за допомогою придатного змішувача. Сухий гранулят одержували із застосуванням придатної методики ущільнення, наприклад, за допомогою валкового преса, і сухий гранулят додатково перемелювали із застосуванням придатного млина для сухого перемелювання.

3.2 Волога грануляція абіратерону ацетату

10 Абіратерону ацетат, моногідрат лактози й кроскармелозу натрію змішували й необов'язково просіювали. Одержували зв'язувальний розчин, що містить гіпромелозу, лаурилсульфат натрію (SLS) і очищену воду, і додавали до суміші абіратерону ацетат, моногідрат лактози і кроскармелозу натрію. Потім формували гранули шляхом грануляції в псевдозрідженому шарі та згодом сушили.

3.3 Позагранулярна фаза і пресування

15 Одержані гранули абіратерону ацетату й гранули нірапарибу тозилату моногідрату просіювали й змішували із силікатизованою мікрокристалічною целюлозою, кросповідоном, лаурилсульфатом натрію й колоїдним безводним діоксидом кремнію в придатному змішувачі. Стеарат магнію просіювали і додавали в ємність і всі матеріали знову змішували в придатному

20 змішувачі.

Потім суміш, що містить гранули нірапарибу тозилату моногідрату й гранули абіратерону ацетату, пресували в ядра таблеток із застосуванням придатного таблеткового преса. Таблетки збирали й упаковували в придатну ємність.

3.4 Покриття плівковою оболонкою

25 Суспензію для покриття оболонкою готували шляхом диспергування порошку для покриття оболонкою в очищеній воді до одержання суспензії. Ядра таблеток переносили в придатний дражувальний котел. Потім розчин для покриття оболонкою розпиляли на ядра таблеток із застосуванням техніки покриття плівковою оболонкою. Покриті плівковою оболонкою таблетки сушили після розпилення в тому самому дражувальному котлі. Таблетки з покриттям збирали й

30 упаковували в придатну ємність.

4.1 Суха грануляція нірапарибу тозилату моногідрату й абіратерону ацетату

35 Абіратерону ацетат, нірапарибу тозилату моногідрат, моногідрат лактози, кросповідон, лаурилсульфат натрію, колоїдний безводний діоксид кремнію, мікрокристалічну целюлозу й стеарат магнію просіювали й змішували з використанням придатного змішувача. Після цього суміш перемелювали і перемелений матеріал додатково змішували за допомогою придатного змішувача. Сухий гранулят одержували із застосуванням придатної методики ущільнення, наприклад, за допомогою валкового преса, і сухий гранулят додатково перемелювали із застосуванням придатного млина для сухого перемелювання.

4.2 Позагранулярна фаза і пресування

40 Одержані сумісні гранули абіратерону ацетату й нірапарибу тозилату моногідрату просіювали й змішували із силікатизованою мікрокристалічною целюлозою, кросповідоном, лаурилсульфатом натрію й колоїдним безводним діоксидом кремнію в придатному змішувачі. Стеарат магнію просіювали і додавали в ємність і всі матеріали знову змішували в придатному змішувачі.

45 Потім суміш пресували в ядра таблеток із застосуванням придатного таблеткового преса. Таблетки збирали й упаковували в придатну ємність.

4.3 Покриття плівковою оболонкою

50 Суспензію для покриття оболонкою готували шляхом диспергування порошку для покриття оболонкою в очищеній воді до одержання суспензії. Ядра таблеток переносили в придатний дражувальний котел. Потім розчин для покриття оболонкою розпиляли на ядра таблеток із застосуванням техніки покриття плівковою оболонкою. Покриті плівковою оболонкою таблетки сушили після розпилення в тому самому дражувальному котлі. Таблетки з покриттям збирали й упаковували в придатну ємність.

Приклад 5. Дані про стабільність одержаних висушених гранул із таблиць 1 і 3

55 Після одержання висушених гранул, представлених у таблицях 1 і 3, дані про стабільність показують відсутність деградації абіратерону ацетату й нірапарибу тозилату моногідрату. Продукти окисної деградації абіратерону ацетату залишаються в межах стандарту через 12 місяців за 5°C, 25°C/60 % відносної вологості і 30°C/75 % відносної вологості та через 6 місяців за температури 40°C/75 % відносної вологості.

60 Приклад 6. Спосіб розчинення для тестування вивільнення активних фармацевтичних

інгредієнтів з одержаних композицій in vitro

Параметри способів розчинення узагальнені в таблиці 21 нижче.

Таблиця 21

Параметр	Значення
Прилад для розчинення:	Лопатева мішалка (USP типу 2, Ph.Eur, JP.)
Температура середовища для розчинення:	37,0±0,5 °C
Об'єм середовища для розчинення:	900 мл
Середовище для розчинення:	0,25 % (вага/об.) SLS в 0,05 М натрій-фосфатному буфері, pH 4,5
Швидкість обертання лопатевої мішалки:	75 об./хв
Фільтр зразка:	Шприцевий фільтр із розміром пор 0,2 мкм, мембрана з регенованої целюлози
Завершальний аналіз:	UHPLC з УФ-виявленням при 236 нм

5 USP = Фармакопея США; JP = Японія; Ph.Eur. = Європейська фармакопея; SLS = лаурилсульфат натрію; UHPLC = надвисокоєфективна рідинна хроматографія; УФ = ультрафіолет; вага/об. = вага/об'єм.

10 - Криві розчинення in vitro для абіратерону ацетату й нірапарибу представлені на фігурах 5A і 5B відповідно, у випадку комбінації окремих засобів являють собою одну капсулу 100 мг екв. нірапарибу у формі тозилату моногідрату й 2 таблетки абіратерону ацетату по 250 мг;
 - таблетка FDC з композицією з таблиці 2 (50 мг екв. нірапарибу у формі його тозилату моногідрату й 500 мг абіратерону ацетату); й
 - таблетка FDC з композицією з таблиці 4 (100 мг екв. нірапарибу у формі його тозилату моногідрату й 500 мг абіратерону ацетату).

15 Приклад 7. Рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження фази 3 нірапарибу в комбінації з абіратерону ацетатом і преднізоном порівняно з абіратерону ацетатом і преднізоном для лікування суб'єктів із метастатичним раком передміхурової залози, MAGNITUDE

20 Основна мета цього дослідження полягає в оцінці ефективності нірапарибу й абіратерону ацетату разом із преднізоном (AAP) порівняно з абіратерону ацетатом разом із преднізоном і плацебо, яку визначають за виживаністю без радіографічних ознак прогресування захворювання (rPFS).

25 Дослідження складається з 5 фаз: фази попереднього скринінгу для оцінки тільки біомаркерів, фази скринінгу, фази лікування, фази наступного спостереження та фази розширення (або відкритої, або довгострокової, залежно від призначення когорти). Цикл лікування визначений як 28 днів.

Когорта 1. Суб'єкти з mCRPC і зміною гена HRR

30 У когорті 1 оцінюють комбінацію нірапарибу й AAP порівняно із плацебо й AAP у суб'єктів із mCRPC L1 (тобто, які не одержували жодної терапії в умовах метастатичного кастраційно-резистентного захворювання, за винятком ADT і обмеженого впливу AAP) і зміною гена HRR. У цю когорту відбирають приблизно 400 суб'єктів.

Когорта 2. Суб'єкти із mCRPC і без зміни гена HRR

35 У когорті 2 оцінюють комбінацію нірапарибу і AAP порівняно із плацебо і AAP у суб'єктів із mCRPC L1 (тобто, що не одержували жодної терапії в умовах метастатичного кастраційно-резистентного захворювання, за винятком ADT і обмеженого впливу AAP), і в яких відсутня зміна гена HRR. У цю когорту можуть відібрати приблизно 600 суб'єктів. Попередній аналіз доцільності виконали після того, як було відібрано приблизно 200 суб'єктів і в даній когорті відбулося приблизно 125 випадків прогресування.

Когорта 3. Суб'єкти із mCRPC, що одержують FDC нірапарибу й абіратерону ацетату

40 Для оцінки клінічної ефективності та безпеки складу у вигляді таблетки FDC нірапарибу й абіратерону ацетату в дослідження була додана окрема відкрита когорта (когорта 3). До приблизно 100 суб'єктів можуть бути відібрані в когорті 3 відповідно до тих самих критеріїв включення/виключення і піддані тим самим процедурам дослідження, що й когорта 1, за винятком того, що суб'єкти в когорті 3 одержують відкритий препарат нірапарибу + абіратерону ацетат як склад у вигляді таблетки FDC, а не у вигляді окремих засобів.

Досліджувані популяції

- Популяція пацієнтів із призначеним лікуванням (ITT): рандомізовані суб'єкти з обох когорт 1 і 2;

5 - Популяція для оцінки безпеки: суб'єкти в когортах 1 і 2, які одержали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу;

- Популяція FDC: суб'єкти в когорті 3, які одержали щонайменше одну дозу FDC.

- Оцінки

--- Оцінка ефективності включає наступне:

10 --- Виживаність без радіографічних ознак прогресування захворювання (rPFS; первинна кінцева точка): оцінюється шляхом вимірювання пухлини із застосуванням СТ або MRI й одержання сканограм кісток усього організму (99mTc). Сканограми збирають, і їх затверджує центральний постачальник.

--- Простатспецифічний антиген у сироватці крові (вимірювання в центральній лабораторії), оцінений згідно із критеріями Робочої групи з раку передміхурової залози 3 (PCWG3).

15 --- Статус виживання.

-- Наступна системна терапія раку передміхурової залози.

-- Променева терапія або хірургічні процедури, пов'язані з раком.

-- Симптоматичне прогресування.

-- Результати, про які повідомляють пацієнти.

20 - Оцінки РК. Зразки крові для вимірювання рівнів нірапарibu і його метаболіту в плазмі крові (якщо це вважається доречним) одержують у день 1 циклів 2-7. Для нірапарibu також визначають параметри РК і вторинний вплив на популяцію. Зразки крові для вимірювання рівнів абіратерону в плазмі крові одержують перед введенням дози в день 1 циклів 2 і 3.

25 - Оцінки біомаркерів. Статус зміни гена HRR оцінюють за зразками крові та пухлинної тканини (архівними або недавно зібраними). Також проводять аналізи інших дослідних біомаркерів, якщо це дозволено місцевим законодавством.

30 - Оцінки безпеки. Оцінки безпеки базуються на медичній перевірці звітів про небажані явища та результатах вимірювань основних показників життєдіяльності, фізикальних оглядах, лабораторних тестах клінічної безпеки, балі за шкалою стану пацієнта Східної об'єднаної онкологічної групи, ЕКГ та інших оцінках безпеки в певні моменти часу.

Критерії прийнятності для попереднього скринінгу

1. Підписана форма інформованої згоди (ICF).

2. Вік ≥ 18 років (або локальний установлений законом вік повноліття).

35 3. Підтверджений гістологічно рак передміхурової залози.

4. Може надати зразок крові для визначення змін гена HRR.

5. Згодний надати зразок пухлинної тканини (архівний або недавно зібраний) для визначення змін гена HRR, вибраного з BRCA1, BRCA2, CDK12, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1, HDAC2 і ATM.

40 6. Метастатичний рак передміхурової залози в умовах кастраційних рівнів тестостерону (тобто приймання аналога гонадотропін-рилізінг-гормону [GnRHa] або двостороння орхієктомія в анамнезі під час включення в дослідження).

Критерії включення

1. Наступний статус зміни гена HRR:

45 a. Когорта 1: позитивний за зміною гена HRR;

b. Когорта 2: неспозитивний за зміною гена HRR (тобто відсутність змін гена HRR);

c. Когорта 3: позитивний за зміною гена HRR і одержує FDC.

2. Метастатичне захворювання, задокументоване позитивною сканограмою кісток або метастатичними ураженнями згідно з комп'ютерною томографією (СТ) або магнітно-резонансною томографією (MRI).

50 3. Метастатичний рак передміхурової залози в умовах кастраційних рівнів тестостерону ≤ 50 нг/дл під час приймання GnRHa або за двосторонньої орхієктомії, що підтверджується прогресуванням рівня простатспецифічного антигену (PSA) або радіографічними ознаками прогресування.

55 4. Можливість продовжувати приймання GnRHa під час дослідження, якщо не виконана хірургічна кастрація.

5. Бал за шкалою загального стану пацієнта Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG PS), що становить 0 або 1.

6. Бал ≤ 3 за Коротким опитувальником оцінки виразності болю (BPI-SF), питання № 3 (найсильніший біль за останні 24 години).

60 7. Клінічні лабораторні показники в момент скринінгу:

- a. Абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- b. Гемоглобін $\geq 9,0$ г/дл, незалежно від переливання крові протягом щонайменше 30 днів;
- c. Кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;
- d. Сироватковий альбумін $\geq 3,0$ г/дл;
- 5 e. Кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв, або розрахований, або безпосередньо виміряний за допомогою 24-годинного збору сечі;
- f. Калій у сироватці крові $\geq 3,5$ ммоль/л;
- g. Загальний білірубін сироватки крові $\leq 1,5$ x верхня межа норми (ULN) або прямий білірубін ≤ 1 x ULN (примітка: у суб'єктів із синдромом Жильбера, якщо загальний білірубін $>1,5$ x ULN, виміряйте прямий і непрямий білірубін, і якщо прямий білірубін $\leq 1,5$ x ULN, суб'єкт може відповідати критеріям включення, встановленим медичним спостерігачем);
- 10 h. Аспартатамінотрансфераза (AST) і аланінамінотрансфераза (ALT) ≤ 3 x ULN.
8. Здатний проковтувати таблетки та капсули досліджуваного лікарського засобу цілком.
9. Під час приймання досліджуваного лікарського засобу й протягом 3 місяців після
- 15 приймання останньої дози досліджуваного лікарського засобу суб'єкт чоловічої статі повинен дати згоду на застосування адекватного способу контрацепції, який дослідник буде вважати доцільним, і дати згоду на відмову від донорства сперми.
10. Згода і здатність дотримуватися заборон і обмежень, вказаних у даному протоколі.
- Критерії виключення
- 20 1. Попереднє лікування інгібітором PARP.
2. Системна терапія (тобто нова терапія другого покоління, націлена на AR, така як ензалутамід, апалутамід або даролутамід; хіміотерапія на основі таксанів або більш ніж 4 місяці AAP до рандомізації) в умовах mCRPC або AAP без умов mCRPC.
3. Для суб'єктів, які одержували AAP від 2 до 4 місяців до рандомізації для лікування
- 25 mCRPC, докази прогресування за PSA (згідно з PCWG3) під час скринінгу. Ці потенційні суб'єкти повинні мати 2 значення PSA під час фаз попереднього скринінгу та скринінгу. Друге значення PSA повинне бути одержано в межах 2 тижнів від рандомізації. Якщо передбачається, що підвищення рівня PSA пов'язане із загостренням, дослідник повинен підтвердити відсутність радіографічних ознак прогресування.
- 30 4. Симптоматичні метастази в головному мозку.
5. Наявність в анамнезі або поточний діагноз мієлодиспластичного синдрому (MDS)/гострого мієлоїдного лейкозу (AML).
6. Інше попереднє злоякісне новоутворення (винятки: підданий адекватному лікуванню базальноклітинний або плоскоклітинний рак шкіри, поверхневий рак сечового міхура або будь-
- 35 який інший рак in situ у цей час у повній ремісії) ≤ 2 років до рандомізації або злоякісне новоутворення, яке у цей час потребує активної системної терапії.
7. Важка або нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда або ішемія, що потребує аортокоронарного шунтування або стентування, протягом попередніх 6 місяців, симптоматична
- 40 застійна серцева недостатність, артеріальні або венозні тромбоемболічні явища (наприклад, легенева емболія, порушення мозкового кровообігу, включаючи транзиторні ішемічні атаки), або клінічно значущі шлуночкові аритмії в межах 6 місяців до рандомізації, або захворювання серця класу II-IV відповідно до Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA).
8. Наявність неконтрольованої артеріальної гіпертензії (стійкий систолічний артеріальний тиск [AT] ≥ 160 мм рт. ст. або діастолічний AT ≥ 100 мм рт. ст.). Суб'єкти з артеріальною
- 45 гіпертензією в анамнезі допускаються, якщо AT контролюється в цих межах за допомогою антигіпертензивного лікування.
9. Поточні свідчення будь-чого з наступного:
 - a. Будь-який патологічний стан, за якого застосування преднізону протипоказане.
 - b. Будь-який хронічний патологічний стан, що потребує більш високої дози кортикостероїду,
 - 50 ніж 10 мг преднізону (або еквівалента) один раз на день.
10. Активний або симптоматичний вірусний гепатит або хронічне захворювання печінки (про що свідчать асцит, енцефалопатія або порушення згортання крові, вторинні щодо печінкової дисфункції).
11. Дисфункція надниркових залоз в анамнезі.
- 55 12. Відомі випадки алергії, гіперчутливості або непереносимості АА або нірапарибу або відповідних допоміжних речовин.
13. Суб'єкти, які одержують опіоїдні анальгетики під час скринінгу.
14. Суб'єкти, позитивні за вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), з 1 або більше із наступного:
 - a. Не одержують високоактивну антиретровірусну терапію.
 - 60 b. Одержують антиретровірусну терапію, яка може перешкодити дії досліджуваного

лікарського засобу.

с. Зміна антиретровірусної терапії в межах 6 місяців від початку скринінгу (за винятком випадків, якщо зміна зроблена, щоб уникнути потенційної лікарської взаємодії з досліджуваним лікарським засобом).

5 d. Кількість CD4 < 350 у момент скринінгу.

е. Опортуністична інфекція, що визначає синдром набутого імунodefіциту, у межах 6 місяців від початку скринінгу.

15. Суб'єкти, у яких відбулося наступне за ≤ 28 днів до рандомізації:

а. Переливання (тромбоцитів або еритроцитів);

10 b. Приймання гемопоетичних факторів росту;

с. Приймання дослідницького засобу для лікування раку передміхурової залози;

d. Велике хірургічне втручання (слід проконсультуватися зі спонсором щодо того, що являє собою велике хірургічне втручання);

е. Променева терапія.

15 Приклад 8. Рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження фази 3 нірапарибу в комбінації з абіратерону ацетатом і преднізоном порівняно з абіратерону ацетатом і преднізоном для лікування учасників з метастатичним кастраційно-чутливим раком передміхурової залози (mCSPC) зі шкідливою мутацією гена зародкової лінії або соматичною мутацією гена репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR), AMPLITUDE

20 Цілями даного дослідження є:

- визначення того, чи забезпечують нірапариб і абіратерону ацетат разом із преднізоном у порівнянні з абіратерону ацетатом разом із преднізоном в учасників з mCSPC зі шкідливою гермінативною або соматичною мутацією гена, що бере участь в HRR, більш високу ефективність у поліпшенні виживаності без радіографічних ознак прогресування (rPFS);

25 - оцінка клінічної користі нірапарибу й абіратерону ацетату разом із преднізоном у порівнянні з абіратерону ацетатом разом із преднізоном у учасників з mCSPC зі шкідливою гермінативною або соматичною мутацією гена, що бере участь в HRR;

визначення характеристик профілю безпеки нірапарибу й абіратерону ацетату разом із преднізоном порівняно з абіратерону ацетатом разом із преднізоном в учасників із mCSPC зі шкідливою мутацією гена зародкової лінії або соматичною мутацією гена HRR.

30 Приблизно 788 учасників рандомізували в співвідношенні 1:1 в одну із груп приймання нірапарибу 200 мг, абіратерону ацетату 1000 мг разом із преднізоном 5 мг щодня або абіратерону ацетату 1000 мг разом із преднізоном 5 мг щодня. Усі учасники повинні одержувати фонову андроген-деприваційну терапію (ADT, тобто аналог гонадотропін-рилізінг-гормону або хірургічну кастрацію). Дослідження складається з 4 фаз: фази попереднього скринінгу для оцінки біомаркерів тільки для оцінки прийнятності, фази скринінгу, фази лікування та фази наступного спостереження.

Критерії включення

40 1. Кожний потенційний учасник повинен задовольняти всі наступні критерії, щоб бути відібраним у дане дослідження:

2. Вік > 18 років (або локальний установлений законом вік повноліття).

3. Діагноз аденокарциноми передміхурової залози.

4. Метастатичне захворювання, підтверджене ≥ 1 ураженням кісток на сканограмі кісток із ^{99m}Tc . Учасники з

45 5. одиничним ураженням кістки повинні мати підтвердження кісткового метастазу за допомогою СТ або MRI.

6. Повинні мати щонайменше одну зі шкідливих змін гена зародкової лінії або соматичної мутації гена HRR, вибраного з BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B і RAD54L.

50 7. Бал за шкалою загального стану пацієнта Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG PS), що становить < 2.

8. Андроген-деприваційна терапія (або медикаментозна, або хірургічна кастрація) повинна бути почата за > 14 днів до рандомізації, та має бути готовність її продовження протягом фази лікування. Учасники, які починають приймання агоніста GnRH за < 28 днів до рандомізації, повинні приймати антиандроген першого покоління протягом > 14 днів до рандомізації. Приймання антиандрогену повинне бути припинене до рандомізації.

9. Учасники, які раніше одержували лікування доцетакселом, повинні відповідати наступним критеріям:

а. Одержали максимум 6 циклів терапії доцетакселом для mCSPC;

60 b. Одержали останню дозу доцетакселу за < 2 місяці до рандомізації;

с. Збереглася відповідь на доцетаксел на рівні стабільного захворювання або краще, згідно з оцінкою дослідником візуалізації або рівня PSA до рандомізації.

10. Інша дозволена попередня терапія для mCSPC:

а. Максимум 1 курс променевої терапії або хірургічного втручання для контролю симптомів раку передміхурової залози. Променева терапія для лікування не допускається. Променева терапія повинна бути завершена до рандомізації;

б. < 6 місяців ADT до рандомізації;

с. За необхідності допускається 30-денний курс абіратерону ацетату разом із преднізоном.

11. Дозволене попереднє лікування для локалізованого раку передміхурової залози (усі види лікування повинні бути завершені за ≥ 1 рік до рандомізації):

а. Загалом ≤ 3 років ADT;

б. Усі інші форми попередньої терапії, включаючи променеву терапію, простатектомію, дисекцію лімфатичних вузлів і системну терапію.

12. Клінічні лабораторні показники в момент скринінгу:

а. Абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;

б. Гемоглобін $\geq 9,0$ г/дл, незалежно від переливання крові протягом щонайменше 28 днів;

с. Кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;

д. Креатинін < 2 x верхня межа норми (ULN);

е. Калій у сироватці крові $\geq 3,5$ ммоль/л;

ф. Загальний білірубін сироватки крові $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ або прямий білірубін $\leq 1 \times \text{ULN}$ (примітка: у учасників із синдромом Жильбера, якщо загальний білірубін $> 1,5 \times \text{ULN}$, виміряйте прямий і непрямий білірубін, а якщо прямий білірубін $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, учасник може відповідати критеріям включення);

г. AST або ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$.

13. Здатний проковтувати таблетки досліджуваного препарату цілком.

14. Повинен підписати інформовану згоду (письмову або віддалену/віртуальну), що свідчить про те, що він розуміє мету і процедури, необхідні для проведення дослідження, і готовий брати участь у дослідженні, включаючи надання зразка ДНК.

15. Під час приймання досліджуваного препарату та протягом 3 місяців після приймання останньої дози досліджуваного препарату учасник чоловічої статі повинен дати згоду на застосування адекватного способу контрацепції, який дослідник буде вважати доцільним.

16. Учасник чоловічої статі повинен дати згоду на відмову від донорства сперми під час досліджуваного лікування та протягом як мінімум 3 місяців після приймання останньої дози препарату.

Критерії виключення

Будь-який потенційний учасник, що відповідає будь-якому з наступних критеріїв, виключається з участі в дослідженні:

1. Патологічні дані, що відповідають дрібноклітинній протоковій або нейроендокринній карциномі передміхурової залози.

2. Попереднє лікування інгібітором PARP.

3. Попередня націлена на AR терапія (наприклад, кетоконазол у разі раку передміхурової залози, апалутамід, ензалутамід, даролутамід), імунотерапія або радіофармацевтичні засоби, але дозволене тільки 30-денне приймання абіратерону ацетату разом із преднізоном до рандомізації.

4. Початок лікування бісфосфонатом або деносумабом для лікування кісткових метастазів за < 28 днів до рандомізації.

5. Дисфункція надниркових залоз в анамнезі.

6. Тривале застосування кортикостероїдів, що вводяться системно (> 5 мг преднізону або еквіваленту), під час дослідження не допускається. Короткострокове застосування (≤ 4 тижні, включаючи поступове зниження дози) і місцеве введення стероїдів (наприклад, інгаляційне, місцеве, офтальмологічне та внутрішньосуглобове) дозволене за наявності клінічних показань.

7. Активні злоякісні новоутворення (тобто ті, які прогресують або потребують зміни лікування протягом останніх 24 місяців), відмінні від захворювання, що піддається лікуванню в даному дослідженні. Єдиними припустимими винятками є:

а. м'язово-неінвазивний рак сечового міхура;

б. рак шкіри (відмінний від меланоми або меланома), що піддавався лікуванню в межах останніх 24 місяців і вважається повністю вилікованим;

с. рак молочної залози - часточкова карцинома in situ або протокова карцинома in situ, що піддавалися адекватному лікуванню;

д. злоякісне новоутворення, яке вважається вилікованим із мінімальним ризиком рецидиву.

8. Наявність в анамнезі або поточний діагноз MDS/AML.

9. Поточні свідчення в межах 6 місяців до рандомізації будь-чого з наступного: важка/нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, симптоматична застійна серцева недостатність, клінічно значущі артеріальні або венозні тромбоемболічні явища (наприклад, легенева емболія) або клінічно значущі шлуночкові аритмії.

10. Наявність стійкої неконтрольованої артеріальної гіпертензії (систолічний артеріальний тиск > 160 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 100 мм рт. ст.). Учасники з артеріальною гіпертензією в анамнезі допускаються за умови, що артеріальний тиск контролюється в цих межах за допомогою антигіпертензивного лікування.

11. Відомі випадки алергії, гіперчутливості або непереносимості допоміжних речовин для нірапарибу, абіратерону ацетату або FDC нірапарибу/абіратерону ацетату.

12. Поточні свідчення будь-якого патологічного стану, за якого застосування преднізону протипоказане.

13. Одержання дослідницького втручання (у тому числі дослідних вакцин) або застосування інвазивного дослідницького медичного обладнання в межах 30 днів до запланованої першої дози досліджуваного препарату.

14. Учасники, у яких відбулося наступне за ≤ 28 днів до рандомізації:

a. Переливання (тромбоцитів або еритроцитів);

b. Приймання гемопоетичних факторів росту;

c. Велике хірургічне втручання (слід проконсультуватися зі спонсором щодо того, що являє собою велике хірургічне втручання).

15. Учасники, позитивні за вірусом імунодефіциту людини, з 1 або більше із наступного:

a. Не одержують високоактивної антиретровірусної терапії або прийом антиретровірусної терапії протягом менше ніж 4 тижнів;

b. Одержують антиретровірусну терапію, яка може перешкодити дії досліджуваного препарату (перед відбором у дане дослідження проконсультуйтеся зі спонсором щодо приймання ліків);

c. Зміна антиретровірусної терапії в межах 6 місяців від початку скринінгу (за винятком випадків, якщо після консультації зі спонсором за критерієм виключення зміна зроблена, щоб уникнути потенційної лікарської взаємодії з досліджуванним препаратом).

d. Кількість CD4 < 350 у момент скринінгу.

e. Опортуністична інфекція, що визначає синдром набутого імунодефіциту, у межах 6 місяців від початку скринінгу.

f. Навантаження вірусу імунодефіциту людини > 400 копій/мл.

16. Активний або симптоматичний вірусний гепатит або хронічне захворювання печінки; енцефалопатія, асцит або порушення згортання крові, вторинні щодо печінкової дисфункції.

17. Важка печінкова недостатність класу C за системою класифікації Чайлд-П'ю.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Гранульована композиція, яка містить абіратерону ацетат, нірапарибу тозилату моногідрат та фармацевтично прийнятний носій, де гранули складаються з абіратерону ацетату, нірапарибу тозилату моногідрату та фармацевтично прийнятного носія, де фармацевтично прийнятний носій гранул містить змочувальний засіб, розріджувач і розпушувач, при цьому змочувальний засіб являє собою лаурилсульфат натрію, і при цьому розпушувач являє собою кросповідон.

2. Гранульована композиція за п. 1, у якій фармацевтично прийнятний носій гранул додатково містить зв'язувальну речовину.

3. Гранульована композиція за п. 1, у якій фармацевтично прийнятний носій гранул додатково містить речовину, що сприяє ковзанню.

4. Гранульована композиція за п. 1, у якій фармацевтично прийнятний носій гранул додатково містить змащувальну речовину.

5. Гранульована композиція за п. 1, у якій гранули мають розподіл частинок за розміром: з d_{50} , що становить від 200 до 500 мкм або від 231 до 396 мкм, з d_{10} , що становить від 50 до 250 мкм або від 93 до 192 мкм, і/або з d_{90} - від 500 до 900 мкм або від 616 до 723 мкм.

6. Гранульована композиція за п. 1 або 2, у якій розріджувач являє собою лактозу, і де лактозу додатково використовують як зв'язувальну речовину.

7. Гранульована композиція за п. 3, у якій речовина, що сприяє ковзанню, являє собою колоїдний безводний діоксид кремнію.

8. Гранульована композиція за п. 4, у якій змащувальна речовина являє собою стеарат магнію.

9. Гранульована композиція за п. 2, у якій зв'язувальна речовина являє собою НРМС 2910,

15 мПа·с.

10. Пероральна дозована композиція, яка містить гранульовану композицію за п. 1.

11. Пероральна дозована композиція за п. 10, яка містить 50 мг еквівалентів нірапарибу і 500 мг абіратерону ацетату, 100 мг еквівалентів нірапарибу і 500 мг абіратерону ацетату, 50 мг еквівалентів нірапарибу і 375 мг абіратерону ацетату, 100 мг еквівалентів нірапарибу і 375 мг абіратерону ацетату, 50 мг еквівалентів нірапарибу і 250 мг абіратерону ацетату, 100 мг еквівалентів нірапарибу і 250 мг абіратерону ацетату, 33 мг еквівалентів нірапарибу і 333 мг абіратерону ацетату або 67 мг еквівалентів нірапарибу і 333 мг абіратерону ацетату.

12. Пероральна дозована композиція за п. 10, яка являє собою таблетку, у якій фармацевтично прийнятний носій містить змочувальний засіб, розріджувач, розпушувач, речовину, що сприяє ковзанню, і змащувальну речовину.

13. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій фармацевтично прийнятний носій додатково містить зв'язувальну речовину.

14. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій фармацевтично прийнятний носій додатково містить матеріал для покриття.

15. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій змочувальний засіб являє собою лаурилсульфат натрію (ЛСН) та присутній у пероральній дозованій композиції у відсотковому вмісті від 3 до 6 % (мас./мас.).

16. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій змочувальний засіб являє собою ЛСН і присутній у кінцевій пероральній дозованій композиції у масовому відношенні до абіратерону ацетату від 0,05:1 до 0,2:1 (ЛСН:абіратерону ацетат), 0,1:1, 0,11:1, 0,12:1 або 0,123:1.

17. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій ЛСН присутній як у внутрішньогранулярній, так і у позагранулярній фазах таблетки.

18. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій розпушувач являє собою кросповідон і присутній як у внутрішньогранулярній, так і у позагранулярній фазах таблетки.

19. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій розріджувач позагранулярної фази являє собою силікатизовану мікрокристалічну целюлозу.

20. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій таблетка має твердість, що становить від 250 до 350 Н.

21. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій таблетка має пошарову однорідність вмісту, що становить від 75 до 125 % або від 90 до 110 %.

22. Пероральна дозована композиція за п. 12, у якій таблетка має однорідність суміші з відносним стандартним відхиленням, що становить не більше 3 %.

23. Пероральна дозована композиція за п. 12 для застосування у виготовленні лікарського засобу для лікування раку передміхурової залози у пацієнта.

24. Пероральна дозована композиція за п. 23, де рак передміхурової залози являє собою метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (mCRPC) з терапією першої лінії (L1), і пацієнт є позитивним за дефектами репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR).

25. Пероральна дозована композиція за п. 24, де дефект HRR є зміною в BRCA1 (ген 1 раку молочної залози) або BRCA2 (ген 2 раку молочної залози).

26. Пероральна дозована композиція за п. 23, де рак передміхурової залози являє собою метастатичний кастраційно-чутливий рак передміхурової залози (mCSPC) зі шкідливою гермінативною або соматичною мутацією гена, що бере участь в HRR.

27. Пероральна дозована композиція за п. 26, де дефект HRR є зміною в BRCA1, BRCA2, BRIP1 (ген білка С-кінцевої гелікази 1, що взаємодіє з BRCA1), CDK12 (циклінзалежна кіназа 12), CHEK2 (ген кінази контрольних точок 2), FANCA (ген анемії Фанконі групи комплементативності А), PALB2 (партнер і локалізатор гена BRCA2), RAD51B (паралог BRAD51) і RAD54L (RAD54-подібний).

28. Спосіб одержання гранульованої композиції за п. 1, що включає стадії, де:

(а) одержують зв'язувальний розчин, що містить змочувальний засіб;

(b) змішують зв'язувальний розчин зі стадії (а) з абіратерону ацетатом, нірапарибу тозилату моногідратом і розріджувачем;

(c) волого гранулюють суміш, одержану на стадії (b);

(d) висушують продукт, одержаний на стадії (c).

29. Спосіб за п. 28, де стадію змішування (b) здійснюють у присутності розпушувача.

30. Спосіб за п. 28 або 29, де зв'язувальний розчин містить зв'язувальну речовину, змочувальний засіб і розчинник.

31. Спосіб за п. 28, де температура повітря на вході під час вологого гранулювання на стадії c) становить від 25 до 65 °С.

32. Спосіб за п. 28, де швидкість розпилення під час волого гранулювання на стадії с) становить від 190 до 300 г/хв.
33. Спосіб за п. 28, де потік вхідного повітря під час волого гранулювання на стадії с) становить від 800 до 1300 м³/год.

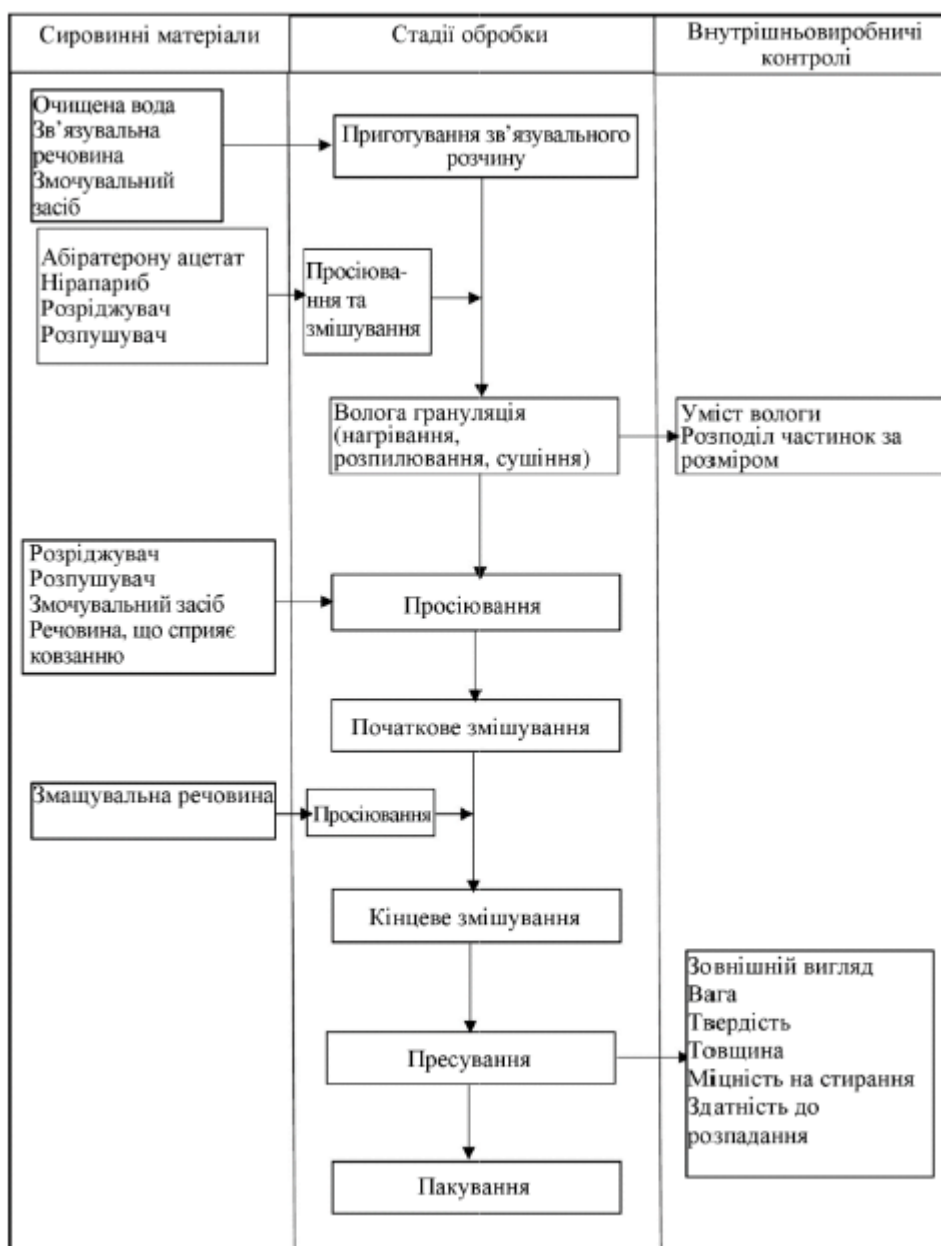
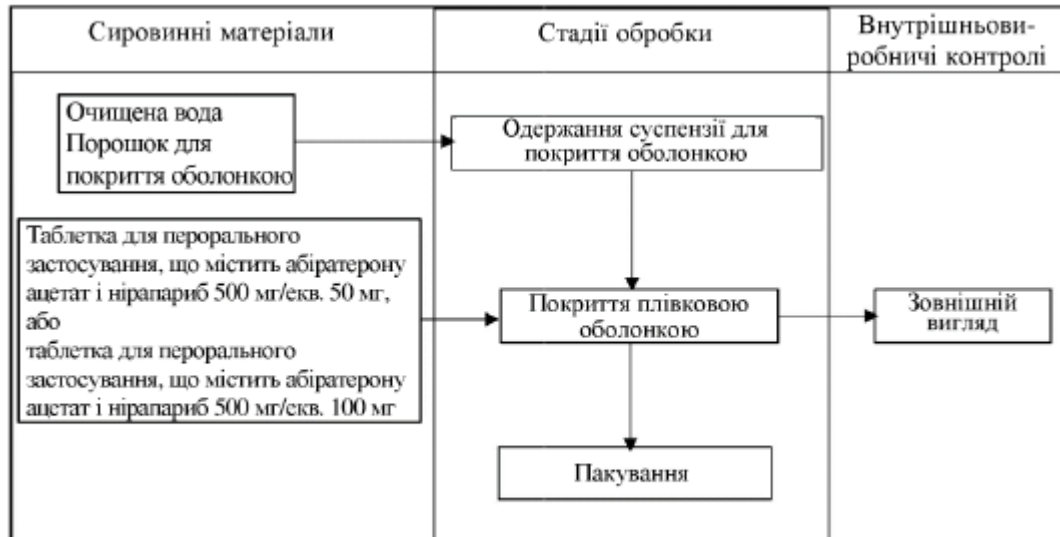


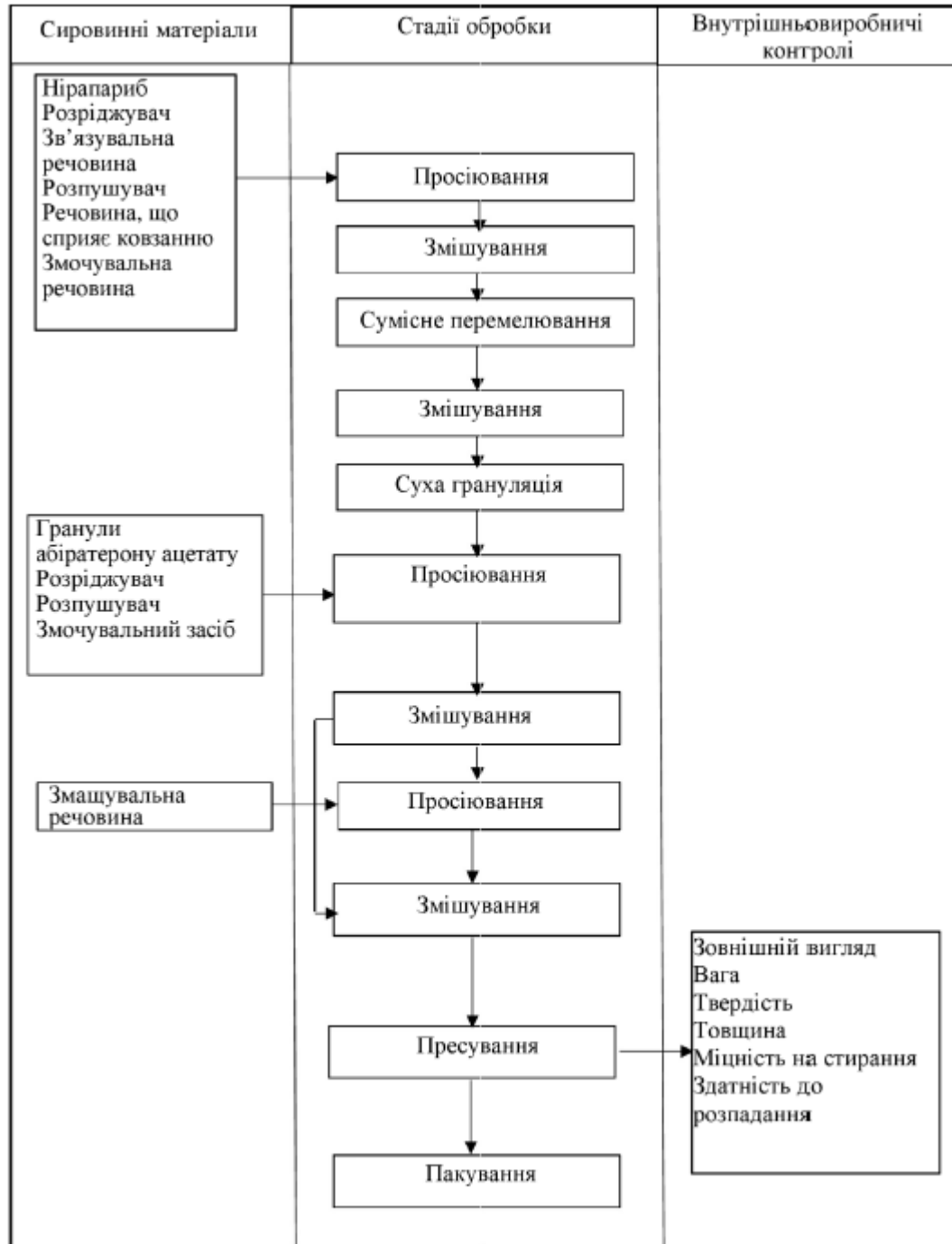
Fig. 1



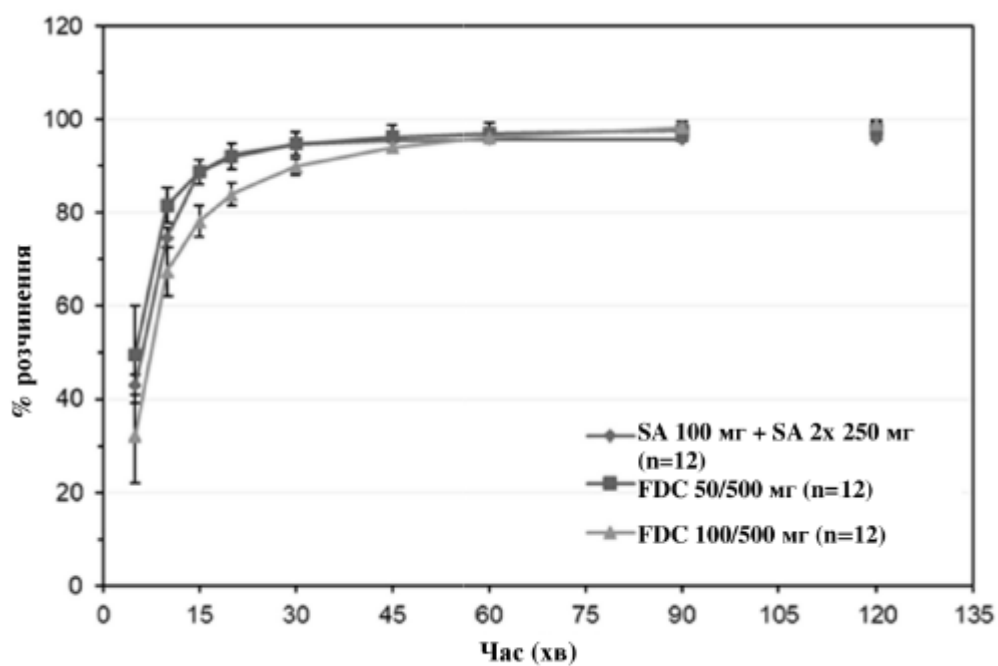
Фіг. 2



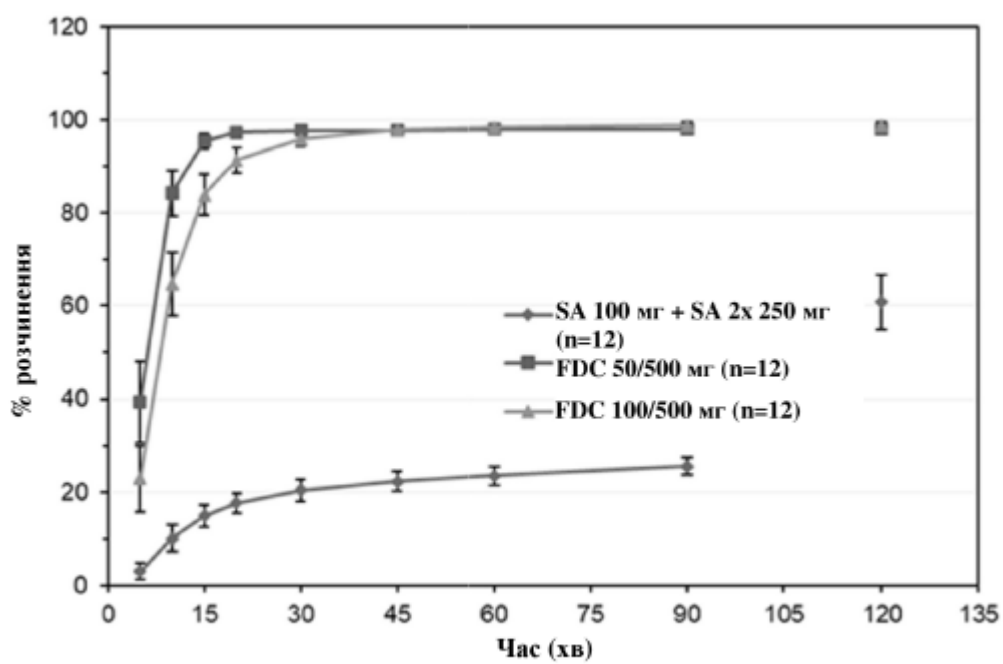
Fig. 3



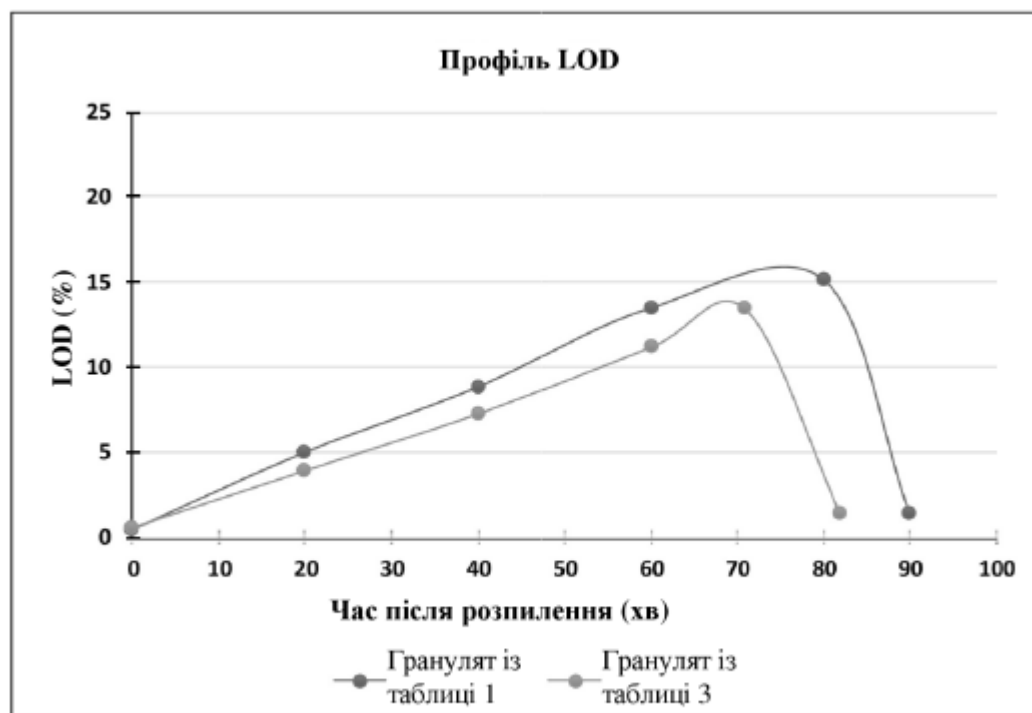
Фіг. 4



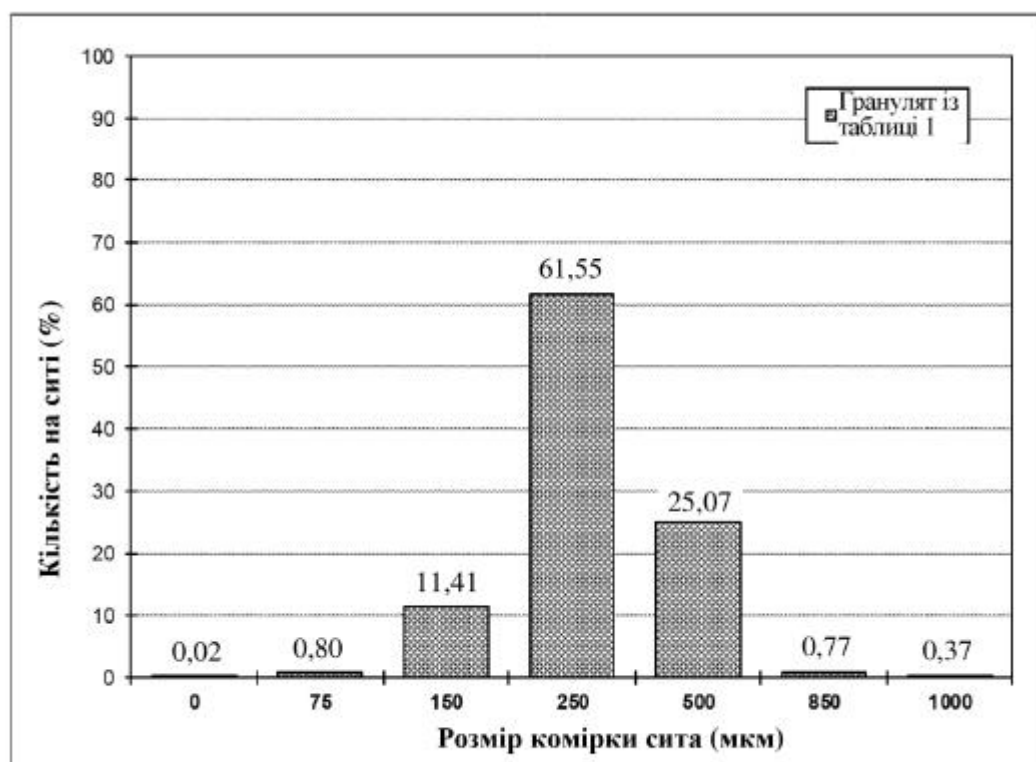
Фиг. 5А



Фиг. 5В



Фіг. 6



Фіг. 7

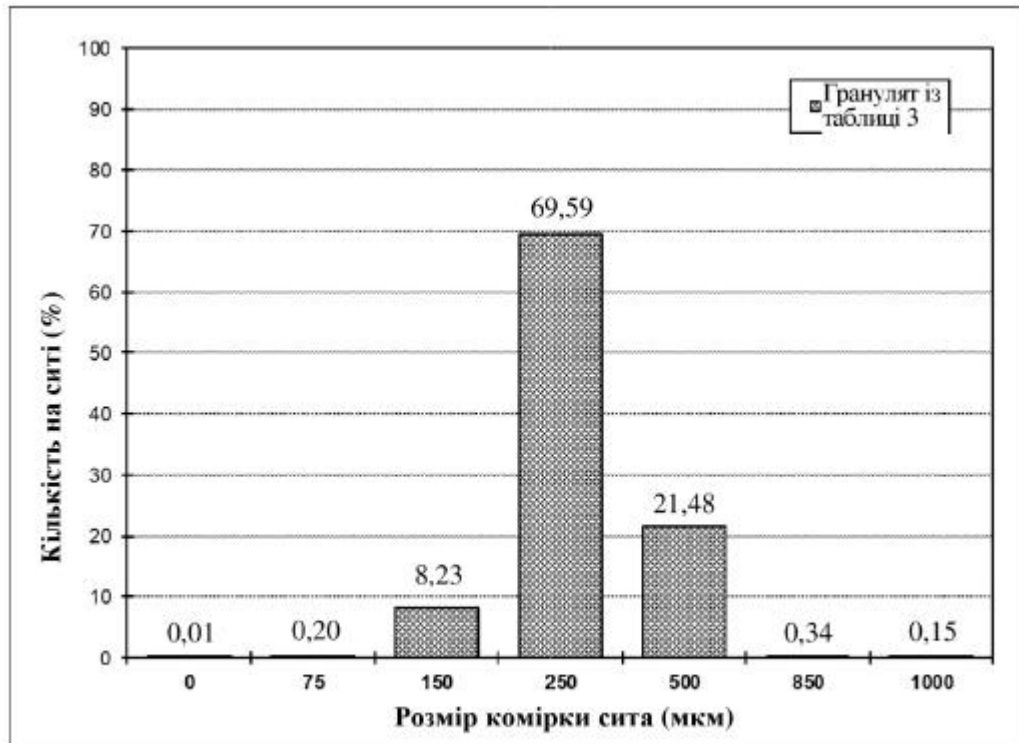


Fig. 8