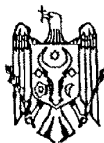




MD/EP 3609497 T2 2023.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3609497 (13) T2

(51) Int. Cl: A61K 31/454 (2006.01.01)
A61K 31/573 (2006.01.01)
A61K 31/58 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2020 0190</p> <p>(22) Data de depozit: 2018.04.09</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18720895.4, 2018.04.09</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3609497, 2020.02.19</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201762485164 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.04.13</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2023, 2023.03.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 41/2022, 2022.10.12</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2020, 2020.03.31</p>
<p>(71) Solicitant: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE</p> <p>(72) Inventatori: YU Margaret K., US; SNYDER Linda Anne, US</p> <p>(73) Titular: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>	

(54) Niraparib, acetat de abirateronă și prednison pentru tratamentul cancerului de prostată

(57) Rezumat:

1
Sunt furnizate metode și compoziții, pentru tratarea cancerului prin administrarea unui pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeuțic dintr-un inhibitor PARB, de ex. niraparib; a unei cantități eficiente dintr-un inhibitor CYP17, de ex.

2
acetat de abirateron, și a unei cantități eficiente terapeuțic dintr-un glucocorticoid, de ex. prednison.

Revendicări: 15
Figuri: 2

MD/EP 3609497 T2 2023.03.31

(54) Niraparib, abiraterone acetate and prednisone for treating prostate cancer**(57) Abstract:**

Provided ¹ are methods and compositions, for treating prostate cancer by administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a PARP inhibitor, e.g., niraparib; a therapeutically effective amount of a CYP17 inhibitor, e.g.,

² abiraterone acetate, and a therapeutically effective amount of a glucocorticoid, e.g., prednisone.

Claims: 15

Fig.: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta divulgare se referă la utilizarea agenților terapeutici micromoleculari pentru tratamentul unui cancer la prostată.

FUNDAL

R. J. Auchus și colab, *The Oncologist*, vol. 19, nr. 12, 31 octombrie 2014, se referă la „Utilizarea de prednison cu acetat de abirateron în cancerul metastatic la prostată rezistent la castrare”.

Ryan C. J. și colab, *The Lancet Oncology*, vol. 16, nr. 2, februarie 2015, se referă la „Acetat de abirateron plus prednison versus placebo plus prednison la bărbații naivi la chimioterapie cu cancer metastatic la prostată rezistent la castrare (COU-AA-302): analiza globală finală de supraviețuire a unui studiu de fază 3 randomizat, dublu mascat, controlat cu placebo”.

US 2014/336157 se referă la metode și compoziții pentru tratarea cancerului cu un inhibitor 17 α -hidroxilază/C_{17,20}-liază și un agent terapeutic suplimentar.

Gras J: *Drugs of the Future, Prous Science*, vol. 38, nr. 10, 1 octombrie 2013, se referă la „Clorhidrat de niraparib. Inhibitor poli [ADP-riboză] polimerază (PARP), Oncolitic”.

Cancerul la prostată este cea mai comună malignitate necutanată la bărbați și a doua cauză de deces la bărbați din cauza cancerului în lumea occidentală. Cancerul la prostată rezultă din creșterea necontrolată a celulelor anormale în glanda prostatică. Odată ce o tumoare de cancer la prostată se dezvoltă, androgenii cum ar fi testosteronul promovează creșterea cancerului la prostată. În stadiile sale timpurii, cancerul la prostată localizat, este adesea tratabil cu terapie locală incluzând, de exemplu, îndepărtarea chirurgicală a glandei prostatice și radioterapie. Totuși, când terapia locală eșuează în vindecarea cancerului la prostată, cum se întâmplă cu până la o treime din bărbați, boala progresează într-o boală metastatică incurabilă (adică, boală în care cancerul s-a răspândit dintr-o parte a corpului în alte părți).

Timp de mulți ani, standardul de îngrijire stabilit pentru bărbații cu cancer malign la prostată rezistent la castrare (mCRPC) a fost chimioterapia cu docetaxel. Mai recent, a fost aprobat acetatul de abirateron (ZYTIGA[®]) în combinație cu prednison pentru tratarea cancerului metastatic la prostată rezistent la castrare. Agenții țintiți de receptorul androgen (AR), cum ar fi enzalutamida (XTANDI[®]), au intrat de asemenea pe piață pentru tratarea cancerului metastatic la prostată rezistent la castrare. Chimioterapia pe bază de platină a fost testată într-un număr de studii clinice pe pacienții cu cancer la prostată neselectați molecular cu rezultate limitate și toxicități semnificative. Totuși, rămâne un subset de pacienți care fie nu răspund inițial, sau fie devin refractari (sau rezistenți) la aceste tratamente. Nici o opțiune terapeutică aprobată nu este disponibilă pentru astfel de pacienți.

Niraparib, 2-[4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil]indazol-7-carboxamida, este un inhibitor disponibil oral, puternic selectiv de poli ([ADP]-riboză difosfat de adenzină) polimerază (PARP), cu activitate împotriva polimerazelor reparatoare a acizilor deoxiribonucleici (ADN) PARP-1 și PARP-2. 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.* 23 aprilie 2015; 58(8):3302-3314.

PARP-urile sunt enzime responsabile pentru repararea rupturilor monocatenare de ADN (SSB-uri) printr-un procedeu denumit repararea prin excizie a bazei. Inhibarea PARP conduce la o acumulare de SSB-uri nereparate, care conduce la blocarea și colapsul furcilor de replicare și, în consecință, la rupturi dublu catenare (DSB-uri). În mod normal, DSB-urile sunt reparate prin recombinare omoloagă (HR). Dacă nu sunt reparate, DSB-urile conduc la moartea celulei. Când celulele tumorale cu defecte de reparare ADN care implică calea HR (de exemplu, genele de cancer la sân [BRCA]-1/2) care sunt tratate cu un inhibitor PARP, sunt incapabile să repare eficient și cu precizie DSB-urile, ceea ce creează o afecțiune sintetică letală. La bărbații cu cancer metastatic la prostată rezistent la castrare (mCRPC), tumorile cu anomalii de reparare ADN reprezintă aproximativ 20% până la 30% din cancerurile sporadice.

Recent, inhibitorul PARP, olaparib, a fost investigat într-un studiu de fază 2 pentru a evalua eficacitatea și siguranța la pacienții cu mCRPC post-chimioterapie și agenți țintiți AR. Secvențierea genetică a identificat deleții homozigote, mutații dăunătoare, sau ambele în genele reparatoare ADN, incluzând, dar fără a se limita la genele BRCA-1/2, ATM, de anemie Fanconi, și CHEK2 în mostrele tumorale. Șaisprezece din 49 de pacienți au avut un răspuns (33%; 95% interval de încredere [CI]: 20%, 48%). Răspunsul a fost definit ca unul sau mai multe din următoarele: răspuns obiectiv, conversia celulei tumorale (CTC) în circulație, sau scădere a antigenului specific prostatei (PSA) \leq 50%. Dintre acești 16 pacienți, 14 (88%) au avut un răspuns la olaparib și au fost biomarker-pozitivi pentru anomaliile din genele reparatoare de ADN, incluzând toți cei 7 pacienți cu pierdere BRCA-2 (4 cu pierdere somatică bi-

alelică, și 3 cu mutații ale liniei germinative) și 4 din 5 pacienți cu aberații ATM. În schimb, numai 2 din 33 de tumori ale pacienților biomarker-negativi (6%) au avut un răspuns. Supraviețuirea fără progres radiografic (PFSr) a fost semnificativ mai lungă în grupul biomarker-positiv decât în grupul biomarker-negativ (mediană: 9,8 versus 2,7 luni, respectiv). Supraviețuirea globală (OS) a fost de asemenea prelungită în grupul biomarker-positiv versus grupul biomarker-negativ (mediană: 13,8 luni versus 7,5 luni, respectiv).

Totuși, rămâne o necesitate pentru terapii împotriva unui cancer la prostată, incluzând cancerelor sensibile la hormoni, cu risc naiv ridicat la hormoni, și la prostată rezistente la castrare.

REZUMAT

Sunt furnizate aici niraparib, acetat de abirateron, și prednison (compuși revendicați) pentru utilizare în metode pentru tratarea unui cancer la prostată cuprinzând, constând din și/sau constând în mod esențial din, administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un inhibitor PARP cum s-a definit în revendicări, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un inhibitor CYP17 cum s-a definit în revendicări și a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un glucocorticoid cum s-a definit în revendicări.

Sunt furnizați aici compușii revendicați pentru utilizare în metode pentru tratarea unui cancer la prostată cuprinzând, constând din și/sau constând în mod esențial din administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un niraparib, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un acetat de abirateron și a unei cantități eficiente terapeutic de prednison.

Sunt furnizați aici compușii revendicați pentru utilizare în metode pentru tratarea unui cancer la prostată cuprinzând, constând din și/sau constând în mod esențial din administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic de niraparib, a unei cantități eficiente terapeutic de acetat de abirateron, și a unei cantități eficiente terapeutic de prednison.

De asemenea sunt furnizate compoziții farmaceutice cum s-a definit în revendicări cuprinzând, constând din și/sau constând în mod esențial din, niraparib, acetat de abirateron, și prednison într-o cantitate totală care este eficientă terapeutic pentru tratamentul unui cancer la prostată la un pacient uman.

Prezenta divulgare furnizează de asemenea truse constând din, și/sau constând în mod esențial din, o compoziție care cuprinde niraparib; o compoziție care cuprinde acetat de abirateron; și o compoziție care cuprinde prednison; și, o instrucțiune tipărită pentru administrarea compozițiilor la un pacient uman care are un cancer la prostată.

DESCRIEREA FIGURILOR

Figura 1 ilustrează efectul niraparibului și/sau abirateronului asupra volumului tumoral la șoarecii masculi castrați care poartă tumori VCaP.

Figura 2 ilustrează efectul niraparibului și/sau abirateronului asupra supraviețuirii șoarecilor masculi castrați care poartă tumori VCaP.

DESCRIERE DETALIATĂ A REALIZĂRILOR ILUSTRATIVE

Prezenta invenție poate fi înțeleasă mai ușor prin referire la următoarea descriere detaliată, luată în legătură cu exemplele însoțitoare, care formează o parte din această divulgare. Trebuie să se înțeleagă că aceste invenții nu sunt limitate la produsele specifice, metodele, condițiile sau parametrii descriși și/sau arătați aici, și că terminologia utilizată aici este în scopul descrierii realizărilor particulare numai cu titlu de exemplu și nu intenționează să fie limitativă pentru invențiile revendicate.

Așa cum s-a utilizat mai sus și pe parcursul divulgării, următorii termeni și abrevieri, dacă nu se indică altfel, vor fi înțeleși ca având următoarele semnificații.

În prezenta divulgare formele la singular „o”, „un”, și forma articulată includ referința plurală, și referința la o anumită valoare numerică include cel puțin acea valoare particulară, în afară de cazul când contextul indică clar altfel. Astfel, de exemplu, o referință la „un ingredient” este o referință la unul sau mai multe astfel de ingrediente și echivalenți ai acestora cunoscuți celor calificați în domeniu, și tot așa. Mai mult, când se indică că un anumit element „poate fi” X, Y, sau Z, nu se intenționează printr-o astfel de utilizare să se excludă în toate cazurile alte alegeri ale elementului.

Când valorile sunt exprimate ca aproximări, prin utilizarea antecedentului „aproximativ”, se va înțelege că valoarea particulară formează altă realizare. Așa cum s-a utilizat în acest document, „aproximativ X” (unde X este o valoare numerică) se referă preferabil la $\pm 10\%$ din valoarea enumerată, inclusiv. De exemplu, exprimarea „aproximativ 8” se referă la o valoare de la 7,2 până la 8,8, inclusiv; ca un alt exemplu, exprimarea „aproximativ 8%” se referă la o valoare de la 7,2% până la 8,8%, inclusiv. Unde sunt prezente, toate intervalele sunt inclusive și combinabile. De exemplu, când este enumerat un interval de „1 până la 5”, intervalul enumerat ar trebui să fie interpretat ca incluzând intervalele „1 până la 4”, „1 până la 3”, „1-2”, „1-2 & 4-5”, „1-3 & 5”, și altele asemenea. În plus, când este furnizată pozitiv o listă de alternative, o astfel de listă poate include de asemenea realizări unde oricare din alternative poate

fi exclusă. De exemplu, când este descris un interval de „1 până la 5”, o astfel de descriere poate susține situații în care oricare dintre 1, 2, 3, 4, sau 5 sunt excluși; astfel, o enumerare de „1 până la 5” poate susține „1 și 3-5, dar nu 2”, sau simplu „în care 2 nu este inclus.”

DEFINIȚII

5 Așa cum s-a utilizat în acest document, și în afară de cazul când s-a definit altfel, termenii „tratează”, „tratare” și „tratament” includ eradicarea, îndepărtarea, modificarea, managementul sau controlul unei tumori sau celule sau țesut metastatic primar, regional, sau de cancer la prostată și minimizarea sau întârzierea răspândirii cancerului la prostată.

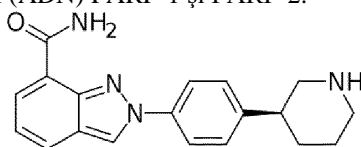
10 Așa cum s-a utilizat în acest document, și în afară de cazul când s-a definit altfel, exprimarea „cantitate eficientă terapeutic” înseamnă o cantitate de agent terapeutic eficientă pentru tratarea unui cancer la prostată.

Așa cum s-a utilizat în acest document, și în afară de cazul când s-a definit altfel, exprimarea „sigur terapeutic” înseamnă o cantitate de agent terapeutic eficientă pentru tratarea unui cancer la prostată.

15 Prezenta invenție se referă, *inter alia*, la compuşii revendicați pentru utilizare în metode pentru tratarea cancerului la prostată cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic de niraparib, acetat de abirateron, și prednison. Cum s-a notat mai sus, opțiunile terapeutice curente pentru bărbații cu cancer metastatic la prostată rezistent la castrare (mCRPC) care îmbunătățesc supraviețuirea și limitează progresul includ chimioterapia pe bază de taxan, și agenți
20 țintiți pe receptorul androgen cum ar fi apalutamida și enzalutamida (XTANDI®). Totuși, rămâne un subset de pacienți care fie nu răspund inițial sau fie devin refractari la aceste tratamente. Nici o opțiune aprobată terapeutic nu este disponibilă pentru astfel de pacienți.

25 Ca răspuns la insulta genotoxică, poli ([ADP]-riboza difosfat de adenzină) polimeraza (PARP) recrutează proteine care promovează repararea ADN. Studii recente au observat roluri duale pentru PARP în susținerea activității receptorului androgen, în plus față de facilitarea reparării ADN. Și anume, modelele de CRPC au prezentat suprareglarea marcată a activității PARP. Corespunzător, inhibarea PARP în modelele preclinice a sporit efectele antitumorale ale castrării și a întârziat debutul rezistenței la castrare. Mai mult, culturile *ex vivo* tumorale primare de prostată umană au dezvăluit un răspuns antitumoral semnificativ la inhibarea PARP, care a fost corelat cu activitatea diminuată a receptorului
30 androgen. Similar, în modelele preclinice, a fost observată o sădere marcată în supraviețuirea celulelor cotratate cu anti-androgen, bicalutamidă, și un inhibitor ATM în evaluarea formării coloniilor în comparație cu cele tratate fie cu bicalutamidă sau fie cu un inhibitor ATM singur. Dată fiind abilitatea semnalizării receptorului androgen de a rămâne după terapia de castrare în CRPC, prezenții inventatori au identificat un rol major pentru potențiala sinergie a inhibării PARP și antagonismului receptorului
35 androgen.

Niraparib, ilustrat mai jos, este un inhibitor disponibil oral, puternic selectiv de poli ([ADP]-riboză difosfat de adenzină) polimerază (PARP), cu activitate potentă împotriva polimerazelor de reparare a acizilor deoxiribonucleici (ADN) PARP-1 și PARP-2.



Niraparib

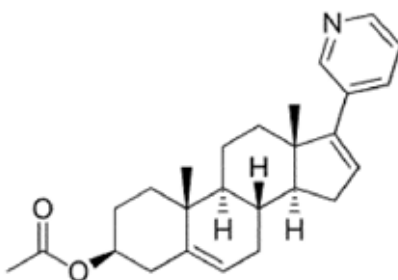
40 Prepararea de niraparib, 2-[4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil]indazol-7-carboxamidă, este descrisă în brevetele S.U.A. numerele 8.071.623 și 8.436.185. Niraparib a fost investigat pentru tratamentul tumorilor ovariene, la sân, și la prostată la pacienții cu anomalii de reparare a ADN-ului.

45 În liniile celulare de cancer care au fost reduse la tăcere pentru genele BRCA-1 sau BRCA-2, sau care au mutații BRCA-1 și BRCA-2, niraparib demonstrează activitate antiproliferativă din cauza opririi ciclului celular, urmată de apoptoză. În plus, studiile *in vivo* pe șoareci au arătat că niraparib are activitate antitumorală împotriva cancerului mamar cu deficit de BRCA-1, cancerelor pancreatic și ovarian cu deficit de BRCA-2.

50 Niraparib nu este un inhibitor sau inductor potent de enzime citocrom P450 (CYP); prin urmare, se consideră că are potențial scăzut pentru a determina interacțiuni medicament-medicament (DDI-uri). Totuși, datele preclinice arată că niraparib are un potențial moderat de a induce enzime CYP1A2. Niraparib este un medicament cu degajare scăzută, și *in vitro* s-a observat un metabolism limitat cu implicarea a multiple enzime metabolice (atât CYP-uri cât și non-CYP-uri). Prin urmare, nu sunt așteptate modificări majore în farmacocineticele (PK) niraparibului când este coadministrat cu modulatori ai enzimelor CYP. Niraparib este un substrat de P-glicoproteină. În studiile pe animale, s-a observat

distribuția de niraparib la sistemul nervos central (CNS); totuși, niraparib nu a avut efect asupra funcționării neurologice într-un studiu de siguranță al CNS utilizând șoareci conștienți. Intervalul QTc a fost neafectat la câinii aneștiați; totuși, presiunea arterială medie, ritmul cardiac, și intervalul cardiac QRS au crescut. În studiile de toxicitate cu doze repetate pe șobolani și câini, s-au observat toxicități hematologice dar au fost rezolvate până la sfârșitul perioadei de recuperare (de obicei 15 până la 28 zile).

În timp ce niraparib este preferat, orice inhibitor PARP, cum ar fi talazoparib, rucaparib, olaparib, iniparib, talazoparib, și veliparib, este de asemenea descris aici. Acetatul de abirateron (disponibil sub numele comercial ZYTIGA®), ilustrat mai jos, este un inhibitor 17 α -hidroxilază/C17,20-liază (CYP17) care blochează biosinteza androgenului în tumoarea la testicule, glandă suprarenală, și prostată.



Acetat de abirateron

Abirateronul, metabolitul activ al acetatului de abirateron, inhibă CYP17A1, care se manifestă ca două enzime, 17 α -hidroxilază (IC₅₀ = 2,5 nM) și 17,20-liază (IC₅₀ = 15 nM) (de șase ori mai selectivă pentru inhibarea 17 α -hidroxilazei față de 17,20-liază) care sunt exprimate în țesuturile tumorale testiculare, adrenale, și prostatice. CYP17 catalizează două reacții secvențiale: (1) conversia de pregnenolon și progesteron la derivații lor 17 α -hidroxi prin activitatea lor de 17 α -hidroxilază, și (2) formarea ulterioară de dehidroepiandrosteron (DHEA) și androstenedion, respectiv, prin activitatea sa de 17,20-liază. DHEA și androstenedionul sunt androgeni și precursori de testosteron. Inhibarea activității CYP17 prin abirateron scade astfel nivelurile în circulație de androgeni cum ar fi DHEA, testosteron, și dihidrotestosteron (DHT).

Administrarea acetatului de abirateron are capacitatea de a scădea nivelurile în circulație de testosteron până la mai puțin de 1 ng/dL (*adică*, nedetectabile), și aceste concentrații sunt mult mai scăzute decât cele obținute prin castrare (20 ng/dL). S-a descoperit că adăugarea efectelor de administrare a acetatului de abirateron la castrare a redus nivelurile de DHT cu 85%, DHEA cu 97-98%, și androstenedion cu 77-78% față de castrarea singură.

Niraparibul și acetatul de abirateron pot fi de asemenea administrate sau combinate cu prednison. Niraparibul și acetatul de abirateron și prednisonul pot fi administrate în aceeași compoziție sau în compoziții diferite. Exemplele de steroizi includ hidrocortizon, prednison, prednisolon, metil-prednisolon sau dexametazonă. Cantitatea de prednison administrată este o cantitate care este suficientă pentru a trata cancerul la prostată dacă este administrată singură sau în combinație cu niraparib și acetat de abirateron.

Într-o realizare, sunt furnizați aici compușii revendicați pentru utilizare în metode și compoziții cuprinzând niraparib, acetat de abirateron și un steroid în special un corticosteroid, sau mai în special un glucocorticoid cum s-a definit în revendicări. Steroizii includ (1) hidrocortizon (cortisol; ciprionat (de exemplu, CORTEF), oral; injecție cu fosfat de sodiu (HIDROCORTON FOSFAT); succinat de sodiu (de exemplu, A-HIDROCORT, Solu-CORTEF); forme orale sau injectabile de acetat de cortizon, etc.), (2) dexametazonă (de exemplu, Decadron, oral; injecție decadron-LA, etc.), (3) prednisolon (de exemplu, Delta-CORTEF, acetat de prednisolon (ECONOPRED), fosfat de sodiu de prednisolon (HYDELTRASOL), tebutat de prednisolon (HYDELTRA-TBA, etc.)), sau (4) prednison DELTASONE, etc.) și combinații ale acestora. Vezi, de exemplu, GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, a 10-a ediție 2001.

Într-o realizare specifică, sunt avute în vedere forme de dozare orale solide unice care cuprind o cantitate de la aproximativ 50 mg până la aproximativ 300 mg de acetat de abirateron și o cantitate de la aproximativ 0,5 mg până la aproximativ 3,0 mg dintr-un steroid cum s-a definit în revendicări într-o singură compoziție, opțional cu excipienți, purtători, diluanți, etc. De exemplu, forma de dozare unitară unică poate cuprinde aproximativ 250 mg de acetat de abirateron și aproximativ 1,0 mg, 1,25 mg, 1,5 mg, sau 2,0 mg dintr-un steroid cum s-a definit în revendicări.

Acetatul de abirateron este indicat pentru utilizare în combinație cu prednisonul ca tratament pentru cancerul metastatic la prostată rezistent la castrare.

În conformitate cu prezenta invenție, pacientul căruia îi sunt administrate niraparib, acetatul de abirateron, și prednisonul poate avea cancer la prostată sensibil la hormoni, cancer la prostată cu risc ridicat localizat naiv hormonal, sau cancer la prostată rezistent la castrare. Majoritatea, dar nu toate cancerile la prostată sunt adenocarcinoame, și pacientul poate avea adenocarcinom sau cancer la prostată pe bază de sarcom. În oricare din aceste cazuri, cancerul la prostată poate fi metastatic.

Pacientul poate fi suportat unul sau mai multe alte tipuri de tratament pentru cancerul la prostată înainte de prima doză de niraparib, acetat de abirateron, și prednison. De exemplu, pacientul poate fi suportat chimioterapie pe bază de taxan înainte de administrarea unei prime doze de niraparib, acetat de abirateron, și prednison. Suplimentar sau alternativ, pacientul poate fi suportat cel puțin o linie de terapie țintită de receptorul androgen înainte de administrarea unei prime doze de niraparib, acetat de abirateron, și prednison. Perioada de timp dintre sfârșitul celui alt tratament și administrarea de niraparib, acetat de abirateron, și prednison în conformitate cu prezenta invenție poate fi de ani, luni, săptămâni, zile, o singură zi, sau mai puțin de 24 ore.

Niraparibul, acetatul de abirateron, și/sau prednisonul pot fi administrate pacientului într-o singură compoziție, cum ar fi o singură pilulă (de exemplu, o tabletă sau o capsulă), injecție bolus, sau altele asemenea. Alternativ, niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pot fi administrate pacientului separat, *adică*, astfel încât niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul sunt separate fizic unul de cel alt înainte de administrare. De exemplu, niraparibul, acetatul de abirateron pot fi administrate într-o primă formă de dozare, în timp ce prednisonul este administrat pacientului într-o a doua, formă de dozare separată, sau niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pot fi administrate în forme de dozare separate. Când niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul sunt administrate pacientului separat, perioada de timp dintre respectivele administrări este preferabil minimă (de exemplu, mai puțin de aproximativ 6 ore) sau eficientă zero (de exemplu, cum ar fi când pacientul ingerează două forme de dozare separate simultan, una din formele de dozare conținând niraparib, și cealaltă respectivă formă de dozare conținând acetat de abirateron și prednison), dar poate fi aproximativ de un minut, de aproximativ 2 minute, de aproximativ 3 minute, de aproximativ 5 minute, de aproximativ 7 minute, de aproximativ 10 minute, de aproximativ 15 minute, de aproximativ 20 minute, de aproximativ 25 minute, de aproximativ 30 minute, de aproximativ 40 minute, de aproximativ 45 minute, de aproximativ 50 minute, de aproximativ 60 minute, de aproximativ 70 minute, de aproximativ 80 minute, de aproximativ 90 minute, de aproximativ 2 ore, de aproximativ 3 ore, de aproximativ 4 ore, de aproximativ 5 ore, de aproximativ 6 ore, de aproximativ 7 ore, de aproximativ 8 ore, de aproximativ 9 ore, de aproximativ 10 ore, de aproximativ 12 ore, de aproximativ 13 ore, de aproximativ 14 ore, sau de aproximativ 15 ore. Compozițiile farmaceutice cuprinzând niraparib, acetat de abirateron, și prednison, sau toate cele trei sunt descrise mai complet *mai jos*.

Administrarea de niraparib, acetat de abirateron, și prednison poate fi pe o bază de o dată zilnic. Cu alte cuvinte, niraparibul poate fi administrat pe o bază de o dată zilnic, acetatul de abirateron poate fi administrat pe o bază de o dată zilnic, și prednisonul poate fi administrat pe o bază de o dată zilnic. În unele cazuri, administrarea o dată zilnic include administrarea unei singure compoziții cuprinzând niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul la pacient o dată pe zi. În alte realizări, administrarea o dată zilnic include administrarea unei singure compoziții cuprinzând niraparib la pacient o dată pe zi, administrarea unei a doua compoziții cuprinzând acetat de abirateron la pacient o dată pe zi, și administrarea unei a treia compoziții cuprinzând prednison la pacient o dată pe zi. Administrarea o dată zilnic poate include alternativ administrarea uneia sau mai multor compoziții care formează colectiv dozajul zilnic de niraparib la pacient în timpul unei perioade de o singură zi, administrarea uneia sau mai multor compoziții care formează colectiv dozajul zilnic de acetat de abirateron la pacient în timpul unei perioade de o singură zi, și administrarea a două sau mai multe compoziții care formează două sau mai multe dozaje zilnice de prednison. De exemplu, niraparib poate fi administrat pacientului într-o singură compoziție o dată pe zi, în timp ce acetatul de abirateron este administrat pacientului sub forma a două sau mai multe forme de dozare separate o dată pe zi, și prednisonul este administrat pacientului sub forma a două sau mai multe forme de dozare separate o dată fiecare pe zi. Este avut în vedere orice regim de dozaj care este cuprins în descrierea precedentă.

Cantitatea de niraparib care este administrată pacientului poate fi de la aproximativ 30 până la aproximativ 400 mg/zi, de la aproximativ 50 până la aproximativ 350 mg/zi, de la aproximativ 75 până la aproximativ 325 mg/zi, de la aproximativ 100 până la aproximativ 300 mg/zi, de la aproximativ 100 până la aproximativ 275 mg/zi, de la aproximativ 125 până la aproximativ 250 mg/zi, de la aproximativ 150 până la aproximativ 225 mg/zi, de la aproximativ 175 până la aproximativ 225 mg/zi, sau de la aproximativ 190 până la aproximativ 210 mg/zi, sau, de aproximativ 30, de aproximativ 40, de aproximativ 50, de aproximativ 60, de aproximativ 70, de aproximativ 80, de aproximativ 90, de aproximativ 100, de aproximativ 110, de aproximativ 120, de aproximativ 130, de aproximativ 140, de

aproximativ 150, de aproximativ 160, de aproximativ 170, de aproximativ 180, de aproximativ 190, de aproximativ 200, de aproximativ 210, de aproximativ 220, de aproximativ 230, de aproximativ 240, de aproximativ 250, de aproximativ 260, de aproximativ 270, de aproximativ 280, de aproximativ 290, de aproximativ 300, de aproximativ 310, de aproximativ 320, de aproximativ 330, de aproximativ 340, sau de aproximativ 350 mg/zi.

Cantitatea de acetat de abirateron care este administrată pacientului poate fi de la aproximativ 500 până la aproximativ 1500 mg/zi, de la aproximativ 600 până la aproximativ 1300 mg/zi, de la aproximativ 700 până la aproximativ 1200 mg/zi, de la aproximativ 800 până la aproximativ 1200 mg/zi, de la aproximativ 900 până la aproximativ 1100 mg/zi, de la aproximativ 950 până la aproximativ 1050 mg/zi, sau poate fi de aproximativ 500, de aproximativ 600, de aproximativ 700, de aproximativ 750, de aproximativ 800, de aproximativ 850, de aproximativ 875, de aproximativ 900, de aproximativ 925, de aproximativ 950, de aproximativ 1000, de aproximativ 1025, de aproximativ 1050, de aproximativ 1075, de aproximativ 1100, sau de aproximativ 1125 mg/zi.

Cantitatea de prednison care este administrată pacientului poate fi de la aproximativ 1 până la aproximativ 25 mg/zi, de la aproximativ 2 până la aproximativ 23 mg/zi, de la aproximativ 3 până la aproximativ 20 mg/zi, de la aproximativ 4 până la aproximativ 18 mg/zi, de la aproximativ 5 până la aproximativ 15 mg/zi, de la aproximativ 6 până la aproximativ 12 mg/zi, de la aproximativ 7 până la aproximativ 11 mg/zi, de la aproximativ 8 până la aproximativ 11 mg/zi, de la aproximativ 9 până la aproximativ 11 mg/zi, sau poate fi de aproximativ 1, de aproximativ 2, de aproximativ 3, de aproximativ 4, de aproximativ 5, de aproximativ 6, de aproximativ 7, de aproximativ 8, de aproximativ 9, de aproximativ 10, de aproximativ 11, de aproximativ 12, de aproximativ 13, de aproximativ 14, de aproximativ 15, de aproximativ 16, de aproximativ 17, de aproximativ 18, de aproximativ 19, de aproximativ 20, de aproximativ 21, de aproximativ 22, de aproximativ 23, de aproximativ 24, sau de aproximativ 25 mg/zi.

Prezenta invenție poate include administrarea niraparibului, acetatului de abirateron, și prednisonului la pacient timp de mai multe zile, săptămâni, luni sau ani. Preferabil, administrarea de niraparib și acetat de abirateron, are loc pe o bază o dată zilnic, și administrarea de prednison are loc pe o bază de două ori zilnic. Cantitatea de niraparib, acetat de abirateron, și prednison poate fi constantă în timp (*adică*, de la zi la zi), sau poate fi crescută sau scăzută în timp. De exemplu, cantitatea de niraparib, acetat de abirateron, și prednison, sau două sau toate cele trei din acestea, care sunt administrate pe zi pot fi crescute sau scăzute după o zi de administrare, după câteva zile de administrare, după o săptămână de administrare, și noua cantitate de dozaj poate fi menținută pentru orice perioadă de timp dorită, *de exemplu*, zile, săptămâni, sau luni, sau poate fi ulterior crescută sau scăzută după intervalul dorit. În această manieră, prezenta invenție poate include creșterea dozării de niraparib (*de exemplu*, cantitatea de niraparib care este administrată pe o bază o dată zilnic) cel puțin o dată în timp. Prezenta invenție poate include de asemenea sau alternativ creșterea dozării de acetat de abirateron (*de exemplu*, cantitatea de acetat de abirateron care este administrată pe o bază o dată zilnic) cel puțin o dată în timp. Prezenta invenție poate include de asemenea sau alternativ creșterea dozării de prednison (*de exemplu*, cantitatea totală de prednison care este administrată pe o bază o dată zilnic) cel puțin o dată în timp. Cantitatea de creștere sau scădere poate fi exprimată în termeni ai unui procentaj, și sub astfel de circumstanțe cantitatea unui singur episod de creștere sau scădere poate fi de aproximativ 5%, de aproximativ 10%, de aproximativ 15%, de aproximativ 20%, de aproximativ 25%, de aproximativ 30%, de aproximativ 35%, de aproximativ 40%, de aproximativ 45%, de aproximativ 50%, de aproximativ 55%, de aproximativ 60%, de aproximativ 65%, de aproximativ 70%, de aproximativ 80%, de aproximativ 85%, de aproximativ 90%, de aproximativ 95%, de aproximativ 100%, sau mai mare de aproximativ 100%.

În unele realizări, compușii revendicați sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea unui cancer la prostată în care o cantitate eficientă terapeutic de inhibitor PARP, care este niraparib, un inhibitor de 17 α -hidroxilază/C17,20-liază, care este acetat de abirateron (*adică*, 3 β -acetoxi-17-(3-piridil)androsta-5,16-dienă), și un glucocorticoid, care este prednison, sunt administrate unui pacient, de exemplu, un pacient care are nevoie de acestea, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un agent terapeutic suplimentar incluzând, dar fără a se limita la, un agent anti-cancer sau steroid. Astfel de metode pot furniza de asemenea un tratament eficient pentru indivizii cu un cancer refractar, incluzând indivizii care sunt supuși în prezent unui tratament pentru cancer. Prin urmare, în anumite realizări, invenția este direcționată spre tratarea unui cancer la prostată rezistent la un pacient, în care o cantitate eficientă terapeutic de inhibitor de 17 α -hidroxilază/C17,20-liază cum s-a definit în revendicări este administrată unui pacient care primește în prezent un agent anti-cancer.

În astfel de compoziții, niraparibul poate fi prezent într-o cantitate care este eficientă terapeutic ea însuși, acetatul de abirateron poate fi prezent într-o cantitate care este eficientă terapeutic ea însuși, prednisonul poate fi prezent într-o cantitate care este eficientă terapeutic ea însuși, sau se pot aplica două

sau mai multe din aceste condiții. În alte realizări, cantitatea totală de niraparib, acetat de abirateron, și prednison când sunt considerate împreună poate reprezenta o cantitate eficientă terapeutică, *adică*, cantitatea de niraparib nu ar fi eficientă terapeutică ea înșiși, cantitatea de acetat de abirateron nu ar fi eficientă terapeutică ea înșiși, și cantitatea de prednison nu ar fi eficientă terapeutică ea înșiși. „Cantitatea eficientă terapeutică” pentru scopurile din prezentele compoziții este definită cum s-a descris mai sus.

Compozițiile care conțin ingredientele active pot fi într-o formă adecvată pentru utilizare orală, de exemplu, ca tablete, pilule, pastile, suspensii apoase sau uleioase, pulberi sau granule dispersabile, emulsii, capsule tari sau moi, sau siropuri sau elixire.

Compozițiile intenționate pentru utilizare orală pot fi preparate în conformitate cu orice metodă cunoscută în domeniu pentru fabricarea compozițiilor farmaceutice și astfel de compoziții pot conține unul sau mai mulți agenți selectați din grupul constând din agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de conservare pentru a furniza preparări elegante farmaceutic și gustoase. Tabletele conțin ingredientele active în amestec cu excipienți netoxici acceptabili farmaceutic care sunt adecvați pentru fabricarea tabletelor. Acești excipienți pot fi de exemplu, diluanți inerti, cum ar fi carbonatul de calciu, carbonatul de sodiu, lactoza, fosfatul de calciu sau fosfatul de sodiu; agenți de granulare și de dezintegrare, de exemplu, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu, amidon din porumb, sau acid alginic; agenți de legare, de exemplu amidon, gelatină, polivinil-pirolidonă sau acacia, și agenți de lubrifiere, de exemplu, stearat de magneziu, acid stearic sau talc. Tabletele pot fi neacoperite sau ele pot fi acoperite prin tehnici cunoscute pentru a masca gustul neplăcut al medicamentului sau întârzia dezintegrarea și absorbția în tractul gastrointestinal și prin urmare asigurând o acțiune susținută pe o perioadă mai lungă de timp. De exemplu, poate fi utilizat un material de mascare a gustului solubil în apă cum ar fi hidroxipropil-metilceluloza sau hidroxipropilceluloza, sau un material de întârziere în timp cum ar fi etil celuloza, acetatul de celuloză butirat.

Formulările pentru utilizare orală pot fi de asemenea prezentate ca capsule de gelatină tari în care ingredientele active sunt amestecate cu un diluant solid inert, de exemplu, carbonat de calciu, fosfat de calciu sau caolin, sau ca capsule de gelatină moi în care ingredientele active sunt amestecate cu purtători solubili în apă cum ar fi polietilenglicol sau un ulei mediu, de exemplu ulei de arahide, parafină lichidă, sau ulei de măsline.

Suspensiile apoase conțin materiale active în amestec cu excipienți adecvați pentru fabricarea suspensiilor apoase. Astfel de excipienți sunt agenți de punere în suspensie, de exemplu carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, hidroxipropilmetil-celuloză, alginat de sodiu, polivinilpirolidonă, gumă tragacant și gumă de salcâm; agenții de dispersare sau de umezire pot fi o fosfatidă care apare natural, de exemplu lecitină, sau produse de condensare ale unui oxid de alchilen cu acizi grași, de exemplu polioxietilen stearat, sau produse de condensare ale oxidului de etilen cu alcoolii alifatici cu catenă lungă, de exemplu heptadecaetilenoxicetanal, sau produse de condensare ale oxidului de etilen cu derivați esterici parțiali din acizi grași și un hexitol cum ar fi monooleatul de polioxietilen sorbitol, sau produse de condensare ale oxidului de etilen cu derivați esterici parțiali din acizi grași și hexitol anhidride, de exemplu monooleat de polietilenă sorbitan. Suspensiile apoase pot conține de asemenea unul sau mai mulți conservanți, de exemplu etil, sau n-propil p-hidroxibenzoat, unul sau mai mulți agenți de colorare, unul sau mai mulți agenți de aromatizare, și unul sau mai mulți agenți de îndulcire, cum ar fi zaharoză, zaharină sau aspartam.

Suspensiile uleioase pot fi formulate prin suspendarea ingredientelor active într-un ulei vegetal, de exemplu ulei de arahide, ulei de măsline, ulei de susan sau ulei de nucă de cocos, sau în ulei mineral cum ar fi parafină lichidă. Suspensiile uleioase pot conține un agent de îngroșare, de exemplu ceară de albine, parafină tare sau alcool cetilic. Se pot adăuga agenți de îndulcire cum ar fi cei stabiliți mai sus, și agenți de aromatizare pentru a furniza o preparare orală gustoasă. Aceste compoziții pot fi conservate prin adăugarea unui anti-oxidant cum ar fi hidroxianisolul butilat sau alfa-tocoferol.

Pulberile și granulele dispersabile adecvate pentru prepararea unei suspensii apoase prin adăugarea de apă asigură ingredientele active în amestec cu un agent de dispersare sau de umezire, agent de punere în suspensie și unul sau mai mulți conservanți. Agenții de dispersare sau de umezire adecvați și agenții de punere în suspensie sunt exemplificați prin cei deja menționați mai sus. Pot fi de asemenea prezenți excipienți suplimentari, de exemplu agenți de îndulcire, de aromatizare și de colorare. Aceste compoziții pot fi conservate prin adăugarea unui anti-oxidant cum ar fi acidul ascorbic.

Compozițiile farmaceutice ale invenției pot fi de asemenea în forma unei emulsii de ulei-în-apă. Faza uleioasă poate fi un ulei vegetal, de exemplu ulei de măsline sau ulei de arahide, sau un ulei mineral, de exemplu parafină lichidă sau amestecuri ale acestora. Agenții de emulsionare adecvați pot fi fosfatide care apar natural, de exemplu lecitină din fasole soia, și esteri sau derivați esterici parțiali din acizi grași și hexitol anhidride, de exemplu monooleat de sorbitan, și produse de condensare ale respectivilor esteri

parțiali cu oxid de etilen, de exemplu monooleat de polioxietilen sorbitan. Emulsiile pot conține de asemenea agenți de îndulcire, de aromatizare, conservanți, și antioxidanți.

Siropurile și elixirele pot fi formulate cu agenți de îndulcire, de exemplu glicerol, propilen glicol, sorbitol sau zaharoză. Astfel de formulări pot conține de asemenea un demulcent, un conservant, agenți

de aromatizare și de colorare și un antioxidant.

Compozițiile farmaceutice pot fi în forma unei soluții injectabile sterile apoase. Printre vehiculele și solvenții acceptabili care pot fi utilizați sunt, de exemplu, apă, soluție Ringer, și soluție de clorură de sodiu izotonică.

Prepararea injectabilă sterilă poate fi de asemenea o microemulsie de ulei-în-apă injectabilă sterilă unde ingredientele active sunt dizolvate în faza uleioasă. De exemplu, ingredientele active pot fi mai întâi dizolvate într-un amestec de ulei de soia și lecitină. Soluția uleioasă este apoi introdusă într-un amestec de apă și glicerol și procesată pentru a forma o microemulsie.

Soluțiile injectabile sau microemulsiile pot fi introduse în fluxul sanguin al pacientului prin injecție bolus locală. Alternativ, poate fi avantajoasă administrarea soluției sau microemulsiei într-un astfel de mod pentru a menține o concentrație în circulație constantă a compusului instant. Pentru a menține o astfel de concentrație constantă, poate fi utilizat un dispozitiv de livrare intravenoasă continuă. Un exemplu de un astfel de dispozitiv este pompa intravenoasă Deltec CADD-PLUS™ modelul 5400.

Compozițiile farmaceutice pot fi în forma unei suspensii apoase sterile injectabile sau oleaginoase pentru administrarea intramusculară și subcutanată. Această suspensie poate fi formulată în conformitate cu domeniul cunoscut utilizând acei agenți de dispersare sau de umectare adecvați și agenți de punere în suspensie care au fost menționați mai sus. Prepararea injectabilă sterilă poate fi de asemenea o soluție sau suspensie injectabilă sterilă într-un diluant sau solvent non-toxic acceptabil parenteral, de exemplu ca soluție în 1,3-butanediol. În plus, uleiurile sterile, nevolatile sunt utilizate în mod convențional ca solvent sau mediu de suspensie. În acest scop poate fi utilizat orice ulei nevolatil insipid incluzând mono- sau digliceride sintetice. În plus, acizii grași cum ar fi acidul oleic își găsesc utilizare în prepararea injectabilelor.

Compozițiile cuprinzând niraparib, acetat de abirateron, și prednison pot fi de asemenea administrate în formă de supozitoare pentru administrarea rectală a medicamentului. Aceste compoziții pot fi preparate prin amestecarea medicamentului cu un recipient adecvat neiritant care este solid la temperaturi obișnuite dar lichid la temperatura rectală și prin urmare se vor topi în rect pentru a elibera medicamentul. Astfel de materiale includ unt de cacao, gelatină glicerinată, uleiuri hidrogenate vegetale, amestecuri de polietilen glicoli de diferite mase moleculare și esteri de acid gras de polietilen glicol.

Pentru utilizare topică, sunt utilizate creme, unguente, gelatină, soluții sau suspensii, și altele asemenea, conținând compuși instant. În scopurile din prezenta divulgare, aplicarea topică va include spălări și gargară bucală.

Compozițiile cuprinzând niraparib, acetat de abirateron, și prednison pot fi administrate în formă intranasală prin utilizarea topică a unor vehicule intranasale adecvate și dispozitiv de livrare, sau pe căi transdermale, utilizând acele forme de plasturi de piele transdermali bine cunoscute celor având calificare obișnuită în domeniu. Pentru a fi administrat în forma unui sistem de livrare transdermal, administrarea dozajului va fi desigur, continuă mai degrabă decât intermitentă pe durata regimului de dozare.

Când compozițiile cuprinzând niraparib, acetat de abirateron, și prednison sunt administrate unui pacient, nivelul de dozaj selectat pentru fiecare medicament va depinde de o varietate de factori incluzând, dar fără a se limita la, activitatea compusului particular, severitatea simptomelor individului, calea de administrare, momentul administrării, rata de excreție a compusului, durata tratamentului, alte medicamente, compuși, și/sau materiale utilizate în combinație, și vârsta, sexul, greutatea, afecțiunea, sănătatea generală, și istoricul medical anterior al pacientului. Cantitatea de niraparib, cantitatea de acetat de abirateron, și cantitatea de prednison, și calea de administrare vor fi în final la discreția medicului, deși în general dozajul va fi cel pentru a obține acele concentrații locale la locul de acțiune care obțin efectul dorit fără să cauzeze efecte secundare substanțial nocive sau dăunătoare.

Compozițiile pot cuprinde, de exemplu, de la aproximativ 100 până la aproximativ 350 mg de niraparib, de la aproximativ 100 până la aproximativ 1500 mg de acetat de abirateron, și de la aproximativ 2 până la aproximativ 15 mg de prednison.

De exemplu, compozițiile instant pot include niraparib într-o cantitate de, de exemplu, de la 100 până la aproximativ 350 mg, de la aproximativ 100 până la aproximativ 340 mg, de la aproximativ 125 până la aproximativ 340 mg, de la aproximativ 150 până la aproximativ 325 mg, de la aproximativ 175 până la aproximativ 325 mg, de la aproximativ 200 până la aproximativ 300 mg, sau poate fi de aproximativ 100, de aproximativ 110, de aproximativ 120, de aproximativ 130, de aproximativ 140, de aproximativ 150, de aproximativ 160, de aproximativ 170, de aproximativ 180, de aproximativ 190, de aproximativ 200, de aproximativ 210, de aproximativ 220, de aproximativ 230, de aproximativ 240, de

aproximativ 250, de aproximativ 260, de aproximativ 270, de aproximativ 280, de aproximativ 290, de aproximativ 300, de aproximativ 310, de aproximativ 320, de aproximativ 330, de aproximativ 340, sau de aproximativ 350 mg.

5 Compozițiile instant pot include de asemenea acetat de abirateron într-o cantitate de, de exemplu, de la aproximativ 100 până la aproximativ 1500 mg, de la aproximativ 125 până la aproximativ 1400 mg, de la aproximativ 150 până la aproximativ 1300 mg, de la aproximativ 175 până la aproximativ 1200 mg, de la aproximativ 200 până la aproximativ 1175 mg, de la aproximativ 225 până la aproximativ 1150 mg, de la aproximativ 250 până la aproximativ 1100 mg, de la aproximativ 250 până la aproximativ 1075 mg, de la aproximativ 250 până la aproximativ 1050 mg, de la aproximativ 250 până la aproximativ 1000 mg, de la aproximativ 300 până la aproximativ 950 mg, de la aproximativ 350 până la aproximativ 900 mg, de la aproximativ 400 până la aproximativ 850 mg, de la aproximativ 450 până la aproximativ 800 mg, sau de la aproximativ 500 până la aproximativ 700 mg, sau poate fi de aproximativ 100, de aproximativ 150, de aproximativ 175, de aproximativ 200, de aproximativ 225, de aproximativ 250, de aproximativ 275, de aproximativ 300, de aproximativ 325, de aproximativ 350, de aproximativ 375, de aproximativ 400, de aproximativ 450, de aproximativ 500, de aproximativ 550, de aproximativ 600, de aproximativ 650, de aproximativ 700, de aproximativ 750, de aproximativ 800, de aproximativ 850, de aproximativ 900, de aproximativ 950, de aproximativ 1000, de aproximativ 1050, de aproximativ 1100, de aproximativ 1150, de aproximativ 1200, de aproximativ 1250, de aproximativ 1300, de aproximativ 1350, de aproximativ 1400, de aproximativ 1450, sau de aproximativ 1500 mg.

20 Prezentele compoziții pot include de asemenea prednison într-o cantitate de, de exemplu, de la aproximativ 2 până la aproximativ 15 mg, de la aproximativ 2 până la aproximativ 14, de la aproximativ 3 până la aproximativ 13, de la aproximativ 4 până la aproximativ 12, de la aproximativ 5 până la aproximativ 11, de la aproximativ 5 până la aproximativ 10, de la aproximativ 6 până la aproximativ 11, de la aproximativ 7 până la aproximativ 11, de la aproximativ 8 până la aproximativ 11, de la aproximativ 9 până la aproximativ 11, sau poate fi de aproximativ 2, de aproximativ 3, de aproximativ 4, de aproximativ 5, de aproximativ 6, de aproximativ 7, de aproximativ 8, de aproximativ 9, de aproximativ 10, de aproximativ 11, de aproximativ 12, de aproximativ 13, de aproximativ 14, sau de aproximativ 15 mg.

30 De asemenea sunt divulgate în acest document truse care includ o compoziție care cuprinde niraparib, o compoziție care cuprinde acetat de abirateron, o compoziție care cuprinde prednison, și, o instrucțiune tipărită pentru administrarea compozițiilor la un pacient uman care are cancer la prostată. Instrucțiunea tipărită poate furniza instrucțiuni pentru administrarea respectivelor compoziții o dată zilnic, de două ori zilnic, sau de mai multe ori zilnic. De exemplu, instrucțiunea tipărită poate furniza instrucțiuni pentru administrarea compoziției care cuprinde niraparib și compoziției care cuprinde acetat de abirateron la un pacient uman care are cancer la prostată pe o bază de o dată zilnic, și pentru administrarea compoziției care cuprinde prednison pacientului uman pe o bază de două ori zilnic.

35 În trusele instant, compoziția care cuprinde niraparib, compoziția care cuprinde acetat de abirateron, și compoziția care cuprinde prednison pot reprezenta compoziții separate, sau două sau mai multe din compozițiile care cuprind niraparib, compoziția care cuprinde acetat de abirateron, și compoziția care cuprinde prednison putând fi una și aceeași. Cu alte cuvinte, în condiția din urmă, trusa instant cuprinde o compoziție în conformitate cu prezenta divulgare care cuprinde două sau toate dintre niraparib, acetat de abirateron, și prednison cum s-a descris *mai sus*. Indiferent dacă compoziția care cuprinde niraparib, compoziția care cuprinde acetat de abirateron, și respectiv compoziția care cuprinde prednison reprezintă compoziții separate sau nu, respectivele compoziții pot avea caracteristicile descrise mai sus pentru compozițiile farmaceutice ale invenției. Astfel, compoziția sau compozițiile trusei instant pot fi configurate pentru orice cale de administrare dorită și să conțină orice excipienți, aditivi, și cantități din respectivele medicamente în conformitate cu descrierea anterioară, de exemplu, respectivele compoziții pot cuprinde, de exemplu, de la aproximativ 100 până la aproximativ 350 mg de niraparib, de la aproximativ 100 până la aproximativ 1500 mg de acetat de abirateron, și de la aproximativ 2 până la aproximativ 15 mg de prednison (sau orice combinație a acestora) în conformitate cu descrierea anterioară cu privire la compozițiile instant.

50 În unele cazuri, compoziția care include acetat de abirateron este o formă de dozare care este configurată pentru administrare orală la un pacient (*adică*, o formă de dozare orală), compoziția care cuprinde prednison este o formă de dozare care este configurată pentru administrare orală la un pacient, și compoziția care cuprinde niraparib este o formă de dozare care este configurată pentru administrare orală la un pacient, și trusa include două până la cinci din formele de dozare cuprinzând acetat de abirateron pentru fiecare formă de dozare care include niraparib, și una până la trei din formele de dozare incluzând prednison pentru fiecare formă de dozare cuprinzând niraparib. Corespunzător, regimul de administrare intenționat pentru astfel de truse ar fi de a administra una din formele de dozare incluzând niraparib

5 pentru fiecare două până la cinci din formele de dozare care cuprind acetat de abirateron și pentru fiecare una până la trei din formele de dozare care cuprind prednison care sunt administrate unui pacient. De exemplu, administrarea o dată zilnic asociată cu astfel de truse poate cuprinde administrarea unei singure forme de dozare, cum ar fi o capsulă, cuprinzând niraparib, a două până la cinci din formele de dozare care cuprind acetat de abirateron, și una până la trei din formele de dozare care cuprind prednison. În astfel de cazuri, respectivele forme de dozare care cuprind acetat de abirateron și prednison pot conține individual mai puțin acetat de abirateron și prednison decât ar furniza o doză eficientă terapeutic, dar, deoarece ele sunt destinate pentru a fi luate în grupuri de două până la cinci sau de unu până la trei, respectiv, combinația celor două până la cinci sau unu până la trei forme de dozare ar reprezenta o cantitate eficientă terapeutic de acetat de abirateron și prednison, respectiv. Într-o realizare, administrarea asociată cu trusele instant cuprinde administrarea unei singure forme de dozare cuprinzând niraparib, patru forme de dozare cuprinzând acetat de abirateron, și două forme de dozare cuprinzând prednison.

10 În anumite cazuri, unul sau mai mulți dintre niraparib, acetat de abirateron, și prednison sunt administrați într-un regim de mai multe ori zilnic, și unul sau ambii dintre celelalte dintre niraparib, acetat de abirateron și prednison sunt administrați pe o bază de o dată zilnic. De exemplu, niraparibul și acetatul de abirateron pot fi administrați pe o bază de o dată zilnic, în timp ce prednisonul este administrat pe o bază de două ori sau de trei ori zilnic. O realizare implică administrarea de niraparib și acetat de abirateron pe o bază de o dată zilnic, și administrarea de prednison pe o bază de două ori zilnic. Într-o realizare particulară, administrarea asociată cu trusa instant cuprinde administrarea unei singure forme de dozare cuprinzând niraparib, patru forme de dozare cuprinzând acetat de abirateron, și două forme de dozare cuprinzând prednison, în care niraparibul și acetatul de abirateron sunt administrate pe o bază de o dată zilnic (*adică*, fiecare din formele de dozare separate sunt administrate împreună într-o singură instanță), și prednisonul este administrat pe o bază de două ori zilnic (*adică*, una din formele de dozare incluzând prednison este administrată la un anumit moment de timp în timpul unei anumite zile, și cea de a doua din formele de dozare incluzând prednison este administrată la un moment mai târziu în timp în timpul unei anumite zile, cum ar fi la patru ore, cinci ore, șase ore, șapte ore, opt ore, nouă ore, 10 ore, 11 ore, sau 12 ore mai târziu).

15 Depinzând de care din regimurile de administrare precedente, sau un alt regim, se aplică, instrucțiunea tipărită va furniza o ghidare adecvată pentru furnizarea administrării o dată zilnic a compoziției sau compozițiilor care sunt incluse în trusă.

20 Prezentă invenție este definită suplimentar în următoarele exemple. Trebuie să se înțeleagă că aceste exemple, în timp ce indică realizări preferate ale invenției, sunt date numai cu scop de ilustrare, și nu trebuie să fie interpretate ca limitând revendicările anexate.

35 **EXEMPLE**

Exemplul 1 - Terapie de combinație cu evaluarea pacientului

40 Niraparib este prevăzut ca capsule sau tablete de 200 mg pentru administrare orală o dată zilnic la un pacient, acetatul de abirateron este prevăzut ca capsule sau tablete (4×250 mg, doză totală de 1000 mg) pentru administrare orală o dată zilnic, și prednisonul este prevăzut ca tablete sau capsule (2×5 mg) pentru administrare orală de două ori zilnic (o tabletă de 5 mg fiecare de două ori zilnic). Dozarea niraparibului este începută la o doză inițială de 200 mg o dată zilnic, 67% din doza clinică curentă pentru monoterapia cu niraparib. Doza de acetat de abirateron, 1000 mg o dată zilnic, rămâne nemodificată pe perioada de tratament, și doza de prednison, 5 mg de două ori zilnic, rămâne nemodificată de asemenea în timpul perioadei de tratament. Toate medicamentele sunt administrate împreună începând cu Ciclul 1 Ziua 1. Medicamentele trebuie să fie înghițite întregi. Pacienții își iau doza lor dimineața (cu sau fără alimente), cu excepția zilelor când are loc prelevarea unei mostre farmacocinetice (PK). Apa este permisă. O gustare (de exemplu, biscuiți, brânză, și suc) este dată după 2 ore de la colectarea mostrei de sânge PK, un prânz standard (de exemplu, sandwich submarin de curcan cu brânză, salată verde, roșie, și tartinat plus o ceașcă de ceai sau cafea) este prevăzut după 4 ore de la prelevarea mostrei de sânge PK, și o cină standard (de exemplu, pui, broccoli, și orez plus 1 ceașcă de ceai sau cafea) este prevăzută după 8 ore de la prelevarea mostrei de sânge PK.

50 *Evaluare farmacocinetică.* Probele de sânge sunt colectate pe un interval de dozare de 24 de ore pe Ciclul 1 Ziua 28 conform programului de timp și evenimente pentru evaluarea PK și a farmacodinamicilor. Sunt măsurate nivelurile în plasmă de niraparib și a metabolitului său major (M1), precum și de acetat de abirateron și a metabolitului său activ, abirateron, împreună cu nivelurile în plasmă de prednison. Se calculează următorii parametri PK cheie ai stării de echilibru a niraparibului, acetatului de abirateron, și prednisonului.

Evaluarea activității antitumorale. Evaluările activității antitumorale includ următoarele:

• Măsurători tumorale: tomografie CT sau RMN toracică, la abdomen, și pelvis și a oaselor întregului corp scanări (^{99m} Tc),	
• Antigen seric specific prostatei (PSA)	• stare de supraviețuire
• CTC	• SSE-uri

5 Sunt efectuate evaluările antigenului specific prostatei (PSA), aplicând recomandările Grupului de lucru 3 pentru cancerul la prostată (PCWG3). În timpul fazei de tratament, scanările osoase cu radionuclizi sau evaluările imagistice CT/RMN sunt efectuate opțional la discreția investigatorului în conformitate cu ghidurile instituționale, în cazul observării progresului PSA sau a suspiciunii de progres clinic.

10 Vor fi analizați toți subiecții înscriși. Se vor efectua evaluări ale activității antitumorale. Evaluări. Evaluările PSA și evaluările progresului osos se vor baza pe recomandările PCWG3, evaluările țesutului moale (boală viscerală și/sau nodală) vor fi pe baza Criteriilor de Evaluare a Răspunsului la Tumorile Solide (RECIST) Versiunea 1.1.

Activitatea antitumorală va fi analizată după cum urmează:

- 15
- scăderea PSA la 12 săptămâni: modificare procentuală a PSA față de linia de bază (creștere sau scădere) la 12 săptămâni utilizând un grafic în cascadă.
 - scăderea maximă a PSA: modificarea maximă (creștere sau scădere) la orice moment utilizând un grafic în cascadă.
 - răspuns CTC definit ca CTC=0 pe 7,5 mL sânge la 8 săptămâni după linia de bază.
 - rata obiectivă de răspuns (ORR) a țesutului moale (boală viscerală și/sau nodală) cum s-a definit prin RECIST Versiunea 1.1 fără dovada progresului osos în conformitate cu criteriile PCWG3.

20 Analiza ratelor de răspuns va fi tabelată și va fi prezentat de asemenea intervalul de încredere exact de 95% pe două fețe.

25 Evaluările antitumorale vor fi efectuate conform specificațiilor din programele de timp și evenimente 1 și 2. Evaluările neprogramate ar trebui să fie considerate dacă sunt indicate clinic, și rezultatele colectate în eCRF. Evaluările activității antitumorale includ următoarele:

Măsurători tumorale: tomografiile CT sau RMN toracice, la abdomen, și pelvis și ale oaselor întregului corp (^{99m}Tc). Aceeași modalitate imagistică ar trebui să fie utilizată pe durata evaluării unui subiect individual. Imagistica va fi evaluată de către investigator. După prima documentare a răspunsului sau progresului, este necesară repetarea imagisticii la aproximativ 4 săptămâni mai târziu pentru confirmare.

30

• PSA seric	• Stare de supraviețuire
• CTC	• Evenimente scheletice simptomatice (SSE-uri)

Evaluarea răspunsului la tratament prin PSA, imagistică, și CTC-uri va fi efectuată în conformitate cu criteriile PCWG3. SSE-urile ar trebui să fie evaluate în conformitate cu criteriile PCWG3. Progresul prin evaluările tumorale și PSA ar trebui să fie evaluat în conformitate cu PCWG3.

35 *Farmacodinamici.* Sunt colectate probe de sânge pentru izolarea celulelor mononucleare din sângele periferic (PBMC). Lizatele celulelor mononucleare din sângele periferic (PBMC) sunt utilizate pentru a cuantifica poliADP-riboza în PBMC-uri printr-un test imunoabsorbant legat de enzima chemiluminescentă.

40 *Evaluări de biomarker.* Toți pacienții au țesut tumoral (de arhivă sau colectat recent) și probe de sânge colectate în timpul fazei de selecție pentru determinarea analizei biomarkerului; rezultatele nu determină eligibilitatea.

Mostră biomarker-pozitivă pentru anomaliile de reparație a ADN-ului

45 Pentru a evalua dacă pacienții sunt biomarker-pozitivi, un test pe bază de sânge poate deveni disponibil în timpul studiului care va furniza o metodă mai rapidă decât analiza pe bază de țesut pentru determinarea stării biomarker-pozitive, fiind în același timp mai convenabilă pentru pacienți. Înainte ca testul pe bază de sânge să devină disponibil, țesutul tumoral (fie de arhivă sau recent colectat) va necesita analiză. Pentru a asigura că toți pacienții, indiferent de când ei aderă la studiu, au aceleași date biomarker disponibile pentru analiză (adică, pentru studii de concordanță și de legătură), atât țesutul tumoral cât și probele de sânge vor fi colectate de la toți pacienții care semnează formularul de consimțământ informat de preselectie (ICF). Procesul pentru determinarea biomarker-pozitivității va fi diferit pentru pacienți care aderă la faza de preselectie înainte ca testul pe bază de sânge să fie disponibil, comparativ cu acei pacienți

50

care aderă după ce testul pe bază de sânge este disponibil. Totuși, starea biomarker-positivității atât în țesutul tumoral cât și în sânge va fi evaluată pentru toți pacienții.

Pentru a fi eligibili pentru studiu, pacienții trebuie să fie confirmați biomarker-pozitivi prin țesutul tumoral (fie din arhivă sau fie recent colectat), sau prin testul de sânge când este disponibil.

5 Biomarkerii de interes pentru acest studiu și criteriile biomarker-pozitive sunt listate în Tabelul 1. Analizele vor fi efectuate pentru a defini un proxy pentru pierderea bi-alelică (de exemplu, frecvența de coexpresie a mutației cu pierderea numărului de copii) și acești proxy pot fi utilizați pentru a determina biomarker-positivitatea pe măsură ce acea informație devine disponibilă.

10 Tabelul 1: Panou de biomarkeri și criterii pentru pozitivitate

Gene	Definiție	Leziune genomică necesară pentru pozitivitate
BRCA-1	Gena de cancer la sân 1	- deleție homozigotă - deleție homozigotă + mutație dăunătoare - pierdere neutră a copiilor de heterozigozitate + mutație dăunătoare
BRCA-2	Gena de cancer la sân 2	
FANCA	Gena grupului A complementar anemiei Fanconi	
PALB2	Partener și localizator al genei BRCA2	
CHEK2	Gena 2 a kinazei punctului de control	

BRIP1	Gena 1 helicază C-terminală a proteinei C care interacționează cu BRCA1	
HIDAC1	Gena 2 deacetilază histonă	
ATM	Gena mutantă Ataxia Telangiectasia	
ATM	Gena mutantă Ataxia Telangiectasia	
Gene de control		Mutație dăunătoare mono-alelică în domeniul catalitic kinază
AR	Gena receptor de androgen	
TP53	Gena 53 a proteinei tumorale	

15 Pierderea mono-alelică în toate genele va fi acceptabilă pentru intrarea în studiu până când algoritmul existent pentru pierderea bi-alelică este validat.

Celule tumorale în circulație

Probele de sânge vor fi colectate într-un tub Cellsave la momente de timp specificate în programul de timp și evenimente. Enumerarea CTC va fi evaluată la laboratorul central, pentru a evalua răspunsul la medicamentul de studiu.

20 **Sânge integral pentru ARN**

Mostrele din sânge integral vor fi colectate într-un tub Paxgene. Multiple transcripturi de acid ribonucleic (ARN) găsite în tumorile de prostată sunt detectabile în ARN și analiza acestor mostre va permite evaluarea potențialelor mecanisme de rezistență care pot apare cu niraparib.

ADN tumorale în circulație

25 Mostrele de plasmă colectate în decursul tratamentului vor fi utilizate la selecție pentru modificările în nivelurile sau tipurile de anomalii de reparare a ADN-ului observate în timp de către ADN-urile tumorale în circulație (ADNct), și la monitorizarea potențialilor markeri de rezistență la niraparib.

30 Toți subiecții vor avea țesut tumoral (din arhivă sau recent colectat) și mostre de sânge colectate în timpul fazei de selecție pentru determinarea analizei biomarkerului; rezultatele nu determină eligibilitate. Se poate face evaluarea asocierii între biomarkeri și activitatea antitumorală. Concordanța alterărilor genomice între ADN-urile tumorale și ADN-urile tumorale în circulație poate fi de asemenea evaluată. Celulele tumorale în circulație (CTC-uri) vor fi evaluate pentru răspunsul la medicamentele de studiu.

35 *Evaluarea siguranței.* Evaluările de siguranță sunt pe baza revizuirii medicale a rapoartelor de evenimente adverse și rezultatelor măsurătorilor semnelor vitale, electrocardiogramelor (12-derivații), examinărilor fizice, testelor clinice de laborator, și a stării de performanță a Grupului Estic de Oncologie Cooperativă.

Farmacocinetici și analize de farmacocinetici/farmacodinamici. Vor fi reprezentate grafic datele individuale și medii ale concentrației în plasmă funcție de timp, rezumate cu statistici descriptive și profiluri de concentrație în funcție de timp ale niraparibului și metabolitului său major (M1), precum și ale acetatului de abirateron și metabolitului său activ (abirateron). Parametri PK sunt rezumați cu statistici descriptive. Relațiile dintre niraparib, acetatul de abirateron, prednison, și farmacodinamici sau activitatea clinică sau obiectivele finale de siguranță sunt evaluate opțional.

Analiza activității antitumorale. Pacientul este analizat pentru activitatea antitumorală. Evaluările PSA sunt pe baza recomandărilor PCWG3 și după cum urmează: rata de răspuns PSA: o scădere $\geq 50\%$ față de linia de bază în timpul studiului și să fie confirmată de o a doua măsurătoare la 3 până la 4 săptămâni mai târziu; răspuns PSA la 12 săptămâni: modificare procentuală față de linia de bază (creștere sau scădere) la 12 săptămâni utilizând un grafic în cascadă; scădere PSA maximă $\geq 50\%$: modificare maximă (creștere sau scădere) în orice moment utilizând un grafic în cascadă.

Analize de siguranță. Parametri de siguranță evaluați sunt incidența, intensitatea, și tipul de AE-uri, măsurători ale semnalelor vitale, ECG-uri, examinare fizică (anormalitățile vor fi înregistrate ca AE-uri), ECOG PS, și rezultate clinice de laborator.

Exemplul 2 – Eficacitatea niraparib plus abirateron la un model tumoral de prostată umană (VCaP) greșat la șoarecii masculi castrați

Scop: Acest studiu a evaluat eficacitatea niraparib combinat cu abirateron la șoarecii masculi castrați care poartă tumori de prostată VCaP umane. Citirile au fost volumul tumoral și supraviețuirea.

Cultură celulară

Linia tumorală de prostată VCaP umană a fost derivată dintr-o metastază vertebrală a unui pacient cu cancer la prostată rezistent la castrare. Celulele tumorale VCaP poartă o fuziune TMPRSS2-ERG, și exprimă receptorul androgen. Linia celulară tumorală VCaP a fost menținută în mediu DMEM suplimentat cu 10% ser fetal bovin la 37C într-o atmosferă de 5% CO₂ în aer. Celulele tumorale au fost subcultivate de două ori săptămânal cu tratament cu tripsină-EDTA. Celulele au fost recoltate în faza de creștere exponențială pentru injecția tumorală.

Injecția celulei tumorale și conceperea studiului

Fiecare șoarece a fost injectat subcutanat în flancul drept cu celule tumorale VCaP (1×10^7) în 0,1 ml de PBS cu Matrigel (1:1) pentru dezvoltarea tumorii. Data de inoculare a celulei tumorale a fost denumită ca ziua 0. Șoarecii au fost distribuiți în grupurile de tratament pentru a asigura dimensiunea medie a tumorii de aproximativ 200 mm³, și în acel moment castrarea a fost efectuată la toți șoarecii. Tratamentul a fost inițiat la 1 zi după castrare cum s-a evidențiat în Tabelul 2, care prezintă administrarea articolului de test și numărul de animale din fiecare grup. Data de grupare înainte de începerea tratamentului a fost denumită ca ziua 0 după grupare (PG-D0). Dozarea a continuat timp de 35 zile (ziua 57) și șoarecii au fost monitorizați pentru volumul tumoral în timpul dozării și până când fiecare șoarece a atins obiectivul final al studiului. Șoarecii au fost eutanasiați când volumul tumoral a atins 1500 mm³.

Volumul tumorale au fost măsurate de două ori pe săptămână bidimensional utilizând un șubler, și volumul a fost exprimat în mm³ utilizând formula: $V = 0,5 a \times b^2$ unde a și b sunt lungimea și lățimea tumorii, respectiv.

Tabelul 2: Conceperea studiului

Grup	N	Tratament	Doză (mg/kg)	Cale de dozare	Program
1	10	Vehicul 1+Vehicul 2	--	<i>p.o. + p.o.</i>	Qd \times 35 (A.M.) + Qd \times 35 (P.M.)
2	10	Niraparib	31,4 mg/kg și ajustată până la 50 mg/kg din PG-D5	<i>p.o.</i>	Qd \times 35 (P.M.)
3	10	Abirateron	200mg/kg	<i>p.o.</i>	Qd \times 35 (A.M.)
4	10	Abirateron + Niraparib	31,4 mg/kg și ajustată până la 50 mg/kg din PG-D5 + 200mg/kg	<i>p.o. + p.o.</i>	Qd \times 35 (A.M.) + Qd \times 35 (P.M.)

Note:

1. N: număr de animale;

2. Volum de dozare: ajustat pe baza masei corporale (10 μ L/g).

3. Dozat mai întâi abirateronul, urmat de niraparib 7-8 ore mai târziu.

Analiza datelor și statistici

Prism (GraphPad versiunea 7) a fost utilizat pentru a reprezenta grafic toate datele și a efectua anumite calcule, incluzând durata medie de viață, supraviețuirea și volumul tumoral. Testul Mantel-Cox la scară logaritmică a fost utilizat pentru a evalua datele de supraviețuire.

Inhibarea creșterii tumorale (TGI) a fost calculată după cum urmează: $TGI (\%) = 100 \times (1 - T/C)$. T și C sunt mediile volumelor tumorale ale grupurilor tratate și respectiv de control, la o anumită zi. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă.

Rezultate

5 Fiecare tratament a inhibat creșterea tumorii în comparație cu controlul cu vehicul, în timpul perioadei de dozare din zilele 23-57 (Figura 1). Niraparib a inhibat creșterea tumorii cu aproximativ 25% din zilele 41-55, în comparație cu controlul cu vehicul. Abirateronul a prezentat o inhibare mai mare a creșterii tumorii din zilele 37-55 (care variază 35%-46%), în comparație cu grupul de control. Combinația de niraparib și abirateron a prezentat cea mai dramatică inhibare a creșterii tumorii din zilele 37-55 (care variază 38%-58%), în comparație cu grupul tratat cu control cu vehicul.

10 Inhibarea creșterii tumorale (TGI) în ziua 58 este calculată în Tabelul 3 și arată că fiecare tratament a redus semnificativ creșterea tumorii comparativ cu grupul de control. Aceste rezultate arată că niraparib sau abirateron ca agenți singuri au inhibat creșterea tumorilor VCaP, dar că combinația de niraparib/abirateron a fost cea mai eficientă pentru a inhiba creșterea tumorii.

15

Tabelul 3. Activitatea antitumorală a compușilor de test prin analiza inhibării creșterii tumorale

Grup	Tratament	Doză (mg/kg)	Tumoare pe zi	TGI (%) ^b	Valoare p ^c
1	Vehicul 1+ Vehicul 2	-	839±32	-	--
2	Niraparib	31,4 mg/kg și ajustată până la 50 mg/kg din PG-D5 mg/kg	664±50	20,8	0,032
3	Abirateron	200 mg/kg	523±51	37,6	<0,001
4	Abirateron + Niraparib	200 mg/kg + 31,4 mg/kg și ajustată până la 50 mg/kg din PG-D5	355±35	57,7	<0,001

Note: a: Medie ± SEM; b, c: vs. control cu vehicul. TGI, inhibarea creșterii tumorale.

20 Curbele de supraviețuire și statisticile sunt prezentate în Figura 2 și Tabelul 4. Grupul tratat cu control cu vehicul a prezentat MLS de 77,5 zile (Tabelul 3). Niraparib singur nu a crescut MLS sau nu a furnizat un beneficiu de supraviețuire semnificativ în comparație cu grupul tratat cu control cu vehicul. Abirateron singur a crescut MLS cu 10,5 zile și a crescut semnificativ supraviețuirea vs grupul tratat cu control cu vehicul ($p = 0,0192$). Combinația grupării niraparib/abirateron a prezentat cel mai mare impact asupra supraviețuirii, cu MLS de 105,5 zile și a crescut semnificativ supraviețuirea vs grupul tratat cu control cu vehicul ($p < 0,0001$). Tratamentul cu niraparib/abirateron a prelungit de asemenea semnificativ supraviețuirea față de agenții singuri niraparib ($p < 0,0001$) și abirateron ($p = 0,0021$).

25 Aceste rezultate demonstrează că niraparib sau abirateron ca agenți singuri au prelungit semnificativ supraviețuirea șoarecilor care poartă tumori VCaP, dar că combinația de niraparib/abirateron a fost cea mai eficientă pentru a prelungi supraviețuirea.

30 **Tabelul 4. Efectul niraparibului și/sau abirateronului asupra supraviețuirii șoarecilor care poartă tumori**

Grup	Tratament	MLS (zile) ^a	ILS (%)	Valoare p ^b
1	Vehicul 1+ Vehicul 2	77,5 (69-93)	-	-
2	Niraparib (31,4 mg/kg și ajustat până la 50 mg/kg din PG-D5)	79 (72-93)	-0,6	0,999
3	Abirateron (200 mg/kg)	88 (79-104)	13,1	0,026
4	Abirateron + Niraparib (200mg/kg + 31,4 mg/kg și ajustat până la 50 mg/kg din PG-D5)	105,5 (97-111)	31,0	<0,001

Note: a: MLS, speranța medie de viață (intervale de supraviețuire). b: Testul la scară logaritmică a fost utilizat pentru a determina valorile p ale supraviețuirii între fiecare grup de tratament comparativ cu grupul tratat cu controlul cu vehicul. ILS, a crescut speranța de viață; comparativ cu grupul 1.

35 În timp ce specificațiile anterioare ne învață principiile din prezenta invenție, cu exemple furnizate în scop de ilustrare, se va înțelege că practica invenției cuprinde toate variațiile uzuale, adaptările și/sau modificările care intră în domeniul următoarelor revendicări.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- US-A1- 2014 336 157
- Janssen research & Development, LLC: "A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE)", ClinicalTrials.gov, 5 October 2016 (2016-10-05), XP002782025, Retrieved from the Internet: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T02924766> [retrieved on 2018-06-14]
- R. J. AUCHUS ET AL: "Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", THE ONCOLOGIST, vol. 19, no. 12, 31 October 2014 (2014-10-31), pages 1231-1240, XP055483431, US ISSN: 1083-7159, DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0167
- RYAN CHARLES J ET AL: "Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study.", THE LANCET. ONCOLOGY, vol. 16, no. 2, February 2015 (2015-02), pages 152-160, XP002782026, ISSN: 1474-5488
- GRAS JORDI: "Niraparib hydrochloride. Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) inhibitor, Oncolytic", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 38, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 679-685, XP009195509, PROUS SCIENCE, ES ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/DOF.2013.38.10.2059820

(57) Revendicări:

1. Niraparib, acetat de abirateron, și prednison pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unui cancer la prostată cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic de niraparib, a unei cantități eficiente terapeutic de acetat de abirateron, și a unei cantități eficiente terapeutic de prednison.

2. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care cancerul la prostată este cancer la prostată sensibil la hormoni sau rezistent la castrare.

3. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1 sau 2, în care niraparibul este administrat într-o compoziție separată față de acetatul de abirateron, în care niraparibul este administrat într-o compoziție separată față de acetatul de abirateron și prednison, în care prednisonul este administrat într-o compoziție separată de niraparib și acetatul de abirateron, sau în care niraparibul, acetatul de abirateron și prednisonul sunt fiecare administrate în compoziții separate.

4. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu oricare din revendicările precedente, în care niraparibul și acetatul de abirateron sunt fiecare administrate o dată zilnic pacientului.

5. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu oricare din revendicările precedente, cuprinzând administrarea a aproximativ 500 până la aproximativ 1500 mg/zi, a aproximativ 600 până la aproximativ 1300 mg/zi, sau a aproximativ 900 până la aproximativ 1100 mg/zi de acetat de abirateron pacientului.

6. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 5, cuprinzând administrarea a aproximativ 1000 mg/zi sau a aproximativ 500 mg/zi de acetat de abirateron pacientului.

7. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, cuprinzând administrarea a aproximativ 30 până la aproximativ 400 mg/zi, a aproximativ 100 până la aproximativ 300 mg/zi, sau a aproximativ 175 până la aproximativ 225 mg/zi de niraparib pacientului.

8. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 6, cuprinzând administrarea a aproximativ 200 mg/zi de niraparib pacientului.

9. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4 și 7, cuprinzând administrarea a aproximativ 1 până la aproximativ 25 mg/zi, a aproximativ 5 până la aproximativ 15 mg/zi, sau a aproximativ 9 până la aproximativ 11 mg/zi de prednison pacientului.

10. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 8, cuprinzând administrarea a aproximativ 10 mg/zi sau a aproximativ 5 mg/zi de prednison pacientului.

11. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu oricare din revendicările precedente, cuprinzând administrarea de niraparib și de acetat de abirateron pacientului o dată pe zi timp de mai multe zile, și creșterea dozajului din unul sau ambele dintre niraparib și acetat de abirateron cel puțin o dată în timp, de exemplu în care dozarea de niraparib este crescută cel puțin o dată în timp, opțional cuprinzând în plus administrarea prednisonului la pacient de două ori pe zi timp de mai multe zile, și creșterea dozajului de prednison cel puțin o dată în timp.

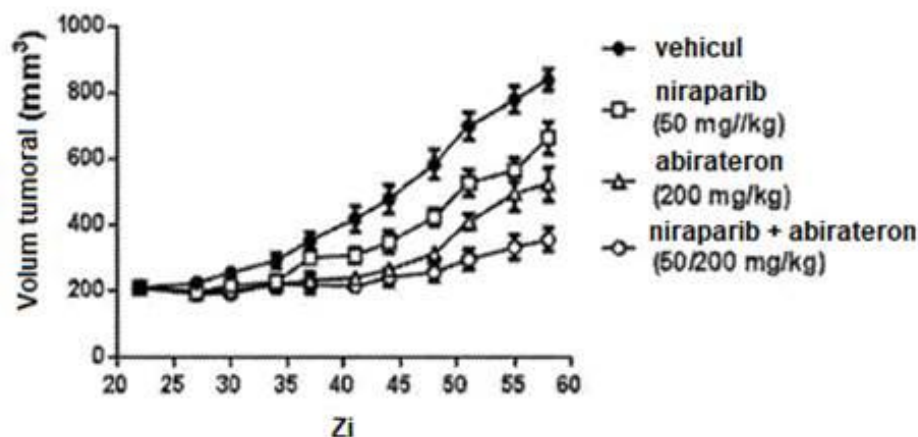
12. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu oricare din revendicările precedente, cuprinzând administrarea orală de niraparib, acetat de abirateron, și de prednison pacientului.

13. Niraparibul, acetatul de abirateron, și prednisonul pentru utilizare în conformitate cu oricare din revendicările precedente, în care pacientul a suportat o chimioterapie pe bază de taxan înainte de administrarea unei prime doze de niraparib și acetat de abirateron, și/sau în care pacientul a suportat cel puțin o linie de terapie țintită a receptorului androgen înainte de administrarea unei prime doze de niraparib și acetat de abirateron.

14. O compoziție farmaceutică cuprinzând niraparib, acetat de abirateron, și prednison într-o cantitate totală care este eficientă terapeutic în multiple forme de dozare orale pentru tratamentul cancerului la prostată la un pacient uman.

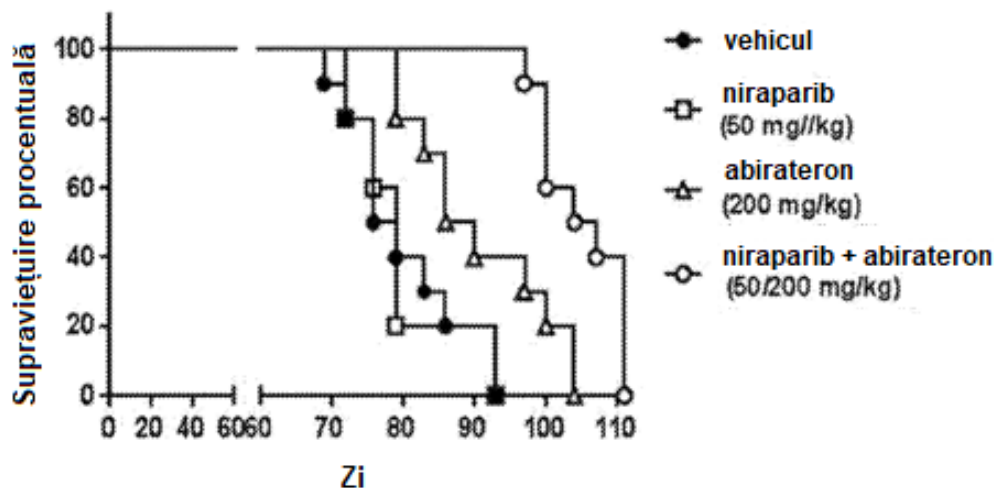
15. Compoziția în conformitate cu revendicarea 14, în care respectiva compoziție este configurată pentru administrare orală, și/sau în care compoziția cuprinde de la aproximativ 100 până la aproximativ 350 mg de niraparib, de la aproximativ 100 până la aproximativ 1500 mg de acetat de abirateron, și de la aproximativ 2 până la aproximativ 15 mg de prednison.

Figura 1: Efectul niraparibului și/sau abirateronului asupra volumului tumoral la șoarecii masculi castrați care poartă tumori VCaP



Mediile +/- SEM sunt reprezentate grafic. N=10/grup. Tumorile au fost implantate în ziua 0, castrarea a avut loc în ziua 22 când tumorile au fost de aproximativ 200 mm³, și dozarea a avut loc în zilele 23-57 qd. De observat că niraparibul a fost dozat la 31,4 mg/kg în primele 5 zile de dozare, apoi la 50 mg/kg pe perioada rămasă. Abirateronul a fost dozat la 200 mg/kg de-a lungul întregii perioade de dozare.

Figura 2: Efectul niraparibului și/sau abirateronului asupra supraviețuirii la șoarecii masculi castrați care poartă tumori VCaP



N=10/grup. Tumorile au fost implantate în ziua 0, castrarea a avut loc în ziua 22 și dozarea a avut loc în zilele 23-57 qd. De notat că niraparibul a fost dozat la 31,4 mg/kg în primele 5 zile de dozare, apoi la 50 mg/kg pe perioada rămasă. Abirateronul a fost dozat la 200 mg/kg de-a lungul întregii perioade de dozare.