



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007140243/14, 31.03.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.03.2006

(30) Конвенционный приоритет:
31.03.2005 DK PA200500452

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2009

(45) Опубликовано: 27.11.2010 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2003147936 A1, 07.08.2003. WO 9916423 A1, 08.04.1999. WO 9816209 A2, 23.04.1998. US 5795330 A, 18.08.1998. WO 2004098560 A1, 18.11.2004. BRIAN I. RINI, VIVIAN WEINBERG et al Prostate-Specific Antigen Kinetics as a Measure of the Biologic Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Patients With Serologic Progression of Prostate Cancer., Journal of Clinical Oncology, 2003, Vol 21, Issue 1, 99-105.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 31.10.2007

(86) Заявка РСТ:
EP 2006/003194 (31.03.2006)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/103112 (05.10.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

ЛЕННЕРНАС Ханс (SE),
ЛЕННЕРНАС Бо (SE),
ХУГОССОН Йонас (SE),
АКСЕН Никлас (SE)

(73) Патентообладатель(и):
ЛИДДС АБ (SE)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСНОВАННЫЙ НА МЕСТНОЙ ДОСТАВКЕ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к урологии, и может быть использовано для лечения у субъекта заболеваний, связанных с предстательной железой. Способ и набор обеспечивают

максимальный терапевтический эффект со значительным уменьшением токсичности. Проводят необязательное введение субъекту начальной бустерной дозы одного или более активных веществ и/или пролекарств и местное введение в предстательную железу

фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, включающей одно или более активных веществ в биоразлагаемом керамическом носителе. Биоразлагаемый гидратирующий керамический материал может быть выбран из группы, состоящей из негидратированного или гидратированного сульфата кальция, фосфата кальция, карбоната кальция, фторида кальция, силиката кальция, сульфата магния, фосфата магния, карбоната магния, фторида магния, силиката магния, сульфата бария, фосфата бария, карбоната бария, фторида бария, силиката бария или их смесей. В частном

варианте осуществления биоразлагаемый гидратирующий керамический материал является негидратированным или гидратированным сульфатом кальция. Также используется набор, представляющий собой начальную бустерную дозу одного или более активных веществ и/или пролекарств и второй компонент, представляющий собой фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением, включающую одно или более активных веществ в биоразлагаемом керамическом носителе и их применение. 3 н. и 51 з.п. ф-лы, 7 табл., 4 ил.

RU 2 4 0 4 7 4 7 C 2

RU 2 4 0 4 7 4 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)**A61K 9/22** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007140243/14, 31.03.2006**(24) Effective date for property rights:
31.03.2006(30) Priority:
31.03.2005 DK PA200500452(43) Application published: **10.05.2009**(45) Date of publication: **27.11.2010 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **31.10.2007**(86) PCT application:
EP 2006/003194 (31.03.2006)(87) PCT publication:
WO 2006/103112 (05.10.2006)

Mail address:
**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

**LENNERNAS Khans (SE),
LENNERNAS Bo (SE),
KhUGOSSON Jonas (SE),
AKSEN Niklas (SE)**

(73) Proprietor(s):

LIDDS AB (SE)**(54) METHOD FOR TREATMENT OF PROSTATE GLAND DISEASES BASED ON LOCAL DELIVERY OF ACTIVE MATERIALS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medicine, in particular to urology, and may be used to treat prostate-related diseases of an individual. Initial booster dose of one or more active materials and/or prodrugs are administered to an individual in a non-obligatory manner, and pharmaceutical composition with controlled release including one or more active materials in biodegradable ceramic carrier is locally introduced into prostate gland. Biodegradable hydrating ceramic material may be selected from the group consisting of non-hydrated or hydrated calcium sulfate, calcium phosphate, calcium carbonate, calcium fluoride, calcium silicate, magnesium sulfate, magnesium phosphate,

magnesium carbonate, magnesium fluoride, magnesium silicate, barium sulfate, barium phosphate, barium carbonate, barium fluoride, barium silicate or their mixtures. In a particular version of realisation, biodegradable hydrating ceramic material is non-hydrated or hydrated calcium sulfate. Also a set is used, representing initial booster dose of one or more active materials and/or prodrugs and the second component representing pharmaceutical composition with controlled release including one or more active materials in biodegradable ceramic carrier, and their application.

EFFECT: method provides for maximum therapeutic effect, with considerable reduction of toxicity.

54 cl, 7 tbl, 10 ex, 5 dwg

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому способу лечения заболеваний, связанных с предстательной железой, с помощью i) необязательного введения субъекту начальной импульсной/бустерной дозы одного или более активных веществ и ii) введения локально в предстательную железу фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, включающей одно или более активных веществ в биоразлагаемом носителе. Носитель может быть представлен биоразлагаемым керамическим материалом и/или биоразлагаемым полимером. Соответственно, носитель является биологически совместимым. Способ подходит для лечения, например, рака предстательной железы, доброкачественной гиперплазии предстательной железы или острого и хронического простатита.

Уровень техники изобретения

Рак предстательной железы является самой распространенной причиной нежного рака у мужчин и является ведущим смертельным злокачественным образованием с повышающейся заболеваемостью во всем мире. Смертность от рака предстательной железы непрерывно снижается приблизительно на 4% ежегодно с 1994, в то время как заболеваемость повышается чуть менее чем на 2% ежегодно. Рак предстательной железы продолжает иметь самую высокую заболеваемость и второй наивысший показатель смертности среди любых раковых заболеваний у мужчин в США. В 2004 в США было отмечено более 230000 новых случаев рака предстательной железы, и 29000 мужчин умерли от заболевания. В целом, рак является второй ведущей причиной смерти мужчин, и рассмотренный в отдельности рак предстательной железы находится среди 10 основных причин смерти мужчин в США. В связи с тем, что заболеваемость раком предстательной железы повышается с возрастом, ожидается, что старение популяции приведет в будущем к повышению смертности от рака предстательной железы. Кроме того, улучшенные методы диагностики приводят к более ранней постановке диагноза, и в настоящее время многие мужчины получают лечение, оставаясь в то же время физически и сексуально активными.

Применяемые в настоящее время методы лечения рака предстательной железы, включающие терапевтическую или хирургическую кастрацию, оказывают существенное влияние на многие аспекты качества жизни. Терапия нестероидными пероральными антиандрогенами, включая флутамид (EulexinTM, Schering; Eulecin; Flutacan; Flutamid), бикалутамид (CasodexTM, AstraZeneca) и нилутамид (AnandronTM, Aventis), демонстрирует эффективность при нескольких стадиях рака предстательной железы и представляет собой терапевтическую стратегию, альтернативную кастрации. Данные о выживаемости мужчин с предварительно нелеченным, локально запущенным заболеванием свидетельствуют о том, что монотерапия антиандрогенами обеспечивает благоприятное влияние на выживаемость, которое существенно не отличается от кастрации. К сожалению, системное гормональное лечение также вызывает обширные побочные эффекты. Эти данные стимулировали изучение и исследование альтернативных способов лечения и терапевтических агентов, с помощью которых могут быть улучшены существующие в настоящее время схемы лечения, например с помощью локального направленного воздействия, а также режимов, сфокусированных на задержку развития устойчивости к андрогенам и влияние на инвазию рака предстательной железы. Один из способов, обеспечивающих успешный результат антиандрогенной терапии, то есть высокую эффективность и низкую вероятность развития серьезных побочных эффектов, состоит в обеспечении локального специфического направленного воздействия терапевтического вещества

на участок опухоли и таким образом в уменьшении системных эффектов.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ВРН) может быть гистологически обнаружена у более 50% мужчин в возрасте 60 лет и приблизительно у 90% мужчин в возрасте 85 лет. Симптомы наблюдаются у четверти этих мужчин. С увеличением в настоящее время популяции пожилых людей также увеличивается число случаев ВРН. Согласно рекомендациям Американской Ассоциации Урологов по лечению ВРН, трансуретральная резекция предстательной железы (TURP) является самым распространенным способом хирургического лечения симптоматической ВРН. Однако для пациентов результат не всегда является удовлетворительным, так как для TURP требуется госпитализация и существует риск различных осложнений. Медикаментозное лечение, включая альфа-1-блокаторы, является другим возможным выбором для лечения ВРН, но в отдаленном периоде может развиваться толерантность. Для лечения ВРН была предложена минимально инвазивная терапия, находящаяся между медикаментозным лечением и радикальным хирургическим лечением, но существующие в настоящее время способы требуют новейшей техники и дорогостоящих устройств.

Зависимость между воспалением предстательной железы и раком предстательной железы все в большей степени попадает в центр внимания клинических и фундаментальных научных исследований в урологии. В обзорах эпидемиологических и клинических исследований предполагается связь между хроническим воспалением предстательной железы и развитием рака предстательной железы. Доказательство биологического правдоподобия этой связи охватывает диапазон от воспалительных моделей онкогенеза предстательной железы *in vivo* до повышения воспалительных медиаторов и маркеров окислительного стресса в сыворотке, моче и опухолях пациентов с раком предстательной железы. Несмотря на то что причинную роль воспаления на раке предстательной железы еще предстоит установить, к возможным механизмам относятся образование реактивных частиц кислорода, индукция циклооксигеназы-2 и высвобождение паракринных факторов, которые могут привести к индукции или пролиферации рака. Воспаление предстательной железы, особенно при сопутствующей бактериальной инфекции, сочетается с повышением уровней PSA в сыворотке. Предстательная железа расположена кпереди от прямой кишки. Выше предстательной железы находится мочевого пузыря, а ниже мочеполовая диафрагма. Семенные пузырьки образуют семявыбрасывающие протоки и входят в железу в заднебоковом направлении и выходят в уретру приблизительно в средней части железы. Железа покрыта фиброзной капсулой и имеет эластичную консистенцию. Функцией предстательной железы является секреция молочно-белой субстанции семенной жидкости. До периода полового созревания эта функция отсутствует и железа является очень маленькой. В отличие от многих органов рост предстательной железы продолжается на протяжении всей жизни человека, часто приводя к доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Патология и патофизиология рака предстательной железы

Гистопатология высокодифференцированной интраэпителиальной неоплазии предстательной железы характеризуется архитектурно доброкачественными ацинусами предстательной железы, выстланными клетками, которые похожи на злокачественные. Предстательные железы с карциномой имеют большее число этих фокусов, чем железы без карциномы. Предстательные железы с распространенной высокодифференцированной интраэпителиальной неоплазией предстательной железы также имеют более мультифокальные карциномы. На момент постановки диагноза

большинство пациентов имеют локальное раковое поражение предстательной железы без распространения или метастазов.

К пациентам с локально прогрессирующими неметастатическими заболеваниями относятся те, у которых имеется патологический процесс, пенетрирующий капсулу предстательной железы или имеющий инвазию в семенной пузырек при пальцевом ректальном исследовании. Заболеваемость локально прогрессирующим заболеванием варьирует от популяции к популяции и включает пациентов, которые либо не затронуты скрининговыми исследованиями, либо имеют необычно агрессивное течение болезни с быстрым развитием заболевания между интервалами скрининга.

Андрогены играют важную роль в дифференцировке и росте репродуктивного тракта мужчины, половом созревании и развитии вторичных мужских половых признаков, иницировании и регуляции сперматогенеза и сексуального поведения мужчины. Стероидные андрогены увеличивают мышечную массу, массу костной ткани и силу; стимулируют мужское облысение и изменяют профили липидов в сыворотке и распределение жира. Тестостерон, синтезируемый и секретируемый яичками, и его более активный 5-редуцированный метаболит, дигидротестостерон (ДГТ), являются основными биологически активными эндогенными андрогенами. Тестостерон и дигидротестостерон оказывают тканеспецифичные биологические воздействия. Например, тестостерон выполняет функции стимулирования развития мышечной массы, полового развития и сперматогенеза, тогда как дигидротестостерон играет ключевую роль в росте волос на лице и теле, образовании угрей и увеличении предстательной железы. Воздействия как тестостерона, так и дигидротестостерона опосредуются внутриклеточным андрогеновым рецептором (AR), членом суперсемейства нуклеарных рецепторов, активируемых лигандами факторов транскрипции. После связывания тестостерона или дигидротестостерона андрогеновый рецептор подвергается конформационному изменению, связывается со специфичными последовательностями ДНК, которые называют андроген-респонсивными элементами, образует комплексы с нуклеарными корегуляторными факторами и модулирует транскрипцию генов-мишеней.

Андрогены важны в развитии и лечении рака предстательной железы. Прекращение воздействия тестостерона с помощью хирургической или медикаментозной кастрации является общеизвестным способом лечения рака предстательной железы и эффективно у 75-80% пациентов с метастатическим раком предстательной железы. У животных тестостерон и дигидротестостерон индуцировали раковые опухоли предстательной железы, но связь между андрогенами и развитием рака у человека менее ясна.

Варианты лечения

Сегодня варианты лечения ранней стадии рака предстательной железы могут быть сгруппированы в четыре обширные категории:

- наблюдение ("выжидательный подход"),
- хирургическое лечение (радикальная простатэктомия),
- лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия или оба метода),
- гормональная терапия.

Подвергаться обследованию без проведения лечения могут главным образом пожилые пациенты и те, кто имеет сопутствующую патологию. Хирургическое лечение (радикальная простатэктомия) и лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия или оба метода) являются наиболее широко признанными вариантами лечения пациентов, нуждающихся во вмешательстве.

Радикальная простатэктомия является стандартом, с которым сравнивают другие

способы местного лечения. Эта процедура была усовершенствована, что привело в результате к высоким показателям эффективности лечения при сниженной заболеваемости у должным образом отобранных пациентов. Сокращение заболеваемости не привело к снижению контроля за заболеванием.

5 Дистанционная лучевая терапия предусматривает ежедневное лечение в течение 7-8 недель. Она также была тщательно изучена для ранней стадии рака предстательной железы и подобно радикальной простатэктомии претерпела технологическую революцию, с результатами, демонстрирующими выживаемость, сопоставимую
10 хирургическому лечению, но с отличным профилем побочных эффектов. Брахитерапия, которая предусматривает помещение радиоактивных источников непосредственно в заинтересованную область предстательной железы, применяется во многих центрах. В качестве способа лечения ранней стадии рака предстательной
15 железы в настоящее время она обеспечивает практически безрецидивную выживаемость, сопоставимую с таковой при радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии. Преимуществом брахитерапии является повышение дозы в раковой опухоли без повышения дозы в окружающей здоровой ткани. Все эти
20 способы местного лечения были усовершенствованы, что привело в результате к сопоставимым показателям эффективности лечения; однако все они имеют различные профили побочных эффектов.

Гормональная терапия, несмотря на ее эффективность при назначении в качестве вспомогательного метода лечения у некоторых пациентов с ранней стадией
25 заболевания, может применяться в отдельности и как альтернатива наблюдению. Простата является гормонально чувствительным органом, и это наблюдение стало основанием для воздействий на рак простаты, которые как уменьшают уровень тестостерона сыворотки, так и блокируют эффекты этого гормона.

Гормоны применяли в комбинации с простатэктомией с ограниченным успехом.
30 Однако гормоны улучшают результаты выживания в комбинации с лучевой терапией, вероятно вследствие их отличающихся механизмов действия. Гормональная терапия может независимо разрушать рак предстательной железы и сенсibilизировать опухоль к радиации. Полезный эффект гормональной терапии в дополнение к
35 дистанционной лучевой терапии при промежуточной стадии и локально распространенном заболевании был продемонстрирован во многих рандомизированных исследованиях. По-видимому, у выбранных пациентов с ранней стадией заболевания, которые имеют один или более отрицательных прогностических факторов (высокодифференцированное заболевание, высокий уровень PSA
40 (простатспецифический антиген), или и тот и другой), имеет место специфическое улучшение, и если это будет подтверждено в результирующих исследованиях, вероятно в будущем гормональная терапия будет применяться намного больше у больных с ранней стадией заболевания.

Наиболее часто применяемыми в настоящее время пероральными гормональными
45 терапевтическими средствами являются бикалутамид (Casodex) и флутамид (Eulexin, Eulecin, Flutacan, Flutamid). Спектр побочных эффектов бикалутамида и флутамида включает диарею, гипертрофию молочных желез, тошноту, импотенцию, снижение либидо, боль в животе, метеоризм, усталость, астению, остеопороз, потливость,
50 приливы, потерю либидо или эректильной функции, повышение массы тела, гинекомастию и токсическое воздействие на печень и, как результат, снижение качества жизни. Эти побочные эффекты связаны с наибольшей величиной дозы и концентрацией в плазме/ткани и таким образом зависят от высокого содержания

активного лекарственного средства в большом круге кровообращения и различных тканях за пределами ткани предстательной железы. И важно то, что ни один из этих побочных эффектов не связан или не опосредован локальным воздействием лекарственного средства на ткань предстательной железы. Таким образом, целесообразно сфокусироваться на новых терапевтических способах лечения, которые нацелены на улучшение профиля локальной концентрации/количества в зависимости от времени и повышение активности противоракового агента в ткани предстательной железы. Подобная концепция действует с тех пор, как были получены сообщения о том, что пероральная терапия флутамидом оказывает воздействие посредством подавления связывания внутрипростатического дигидротестостерона (активного метаболита тестостерона) с внутриклеточным андрогенным рецептором (AR).

Кроме того, было разработано множество других способов лечения заболеваний предстательной железы. Некоторые основаны на внутримышечном или подкожном введении композиций с замедленной доставкой лекарственного средства, содержащих активное вещество (таких как агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) и антагонисты GnRH). Также были описаны инъекции активных веществ в предстательную железу (например, антибиотиков) и в патологический очаг. Эти способы имеют недостатки в обеспечении как пролонгированного системного воздействия, так и в необходимости повторных инъекций через значительные промежутки времени.

Соответственно, существует потребность в разработке новых способов лечения заболеваний, связанных с предстательной железой, которые приведут к более эффективному лечению и одновременно позволят уменьшить необходимость в хирургическом лечении и лучевой терапии и свести к минимуму побочные эффекты, связанные с применением гормонов. В этих целях авторы данного изобретения разработали способ, который включает локальную инъекцию в пределах пораженной ткани предстательной железы композиции с контролируемым высвобождением одного или более активных веществ.

Подобный сайт-специфичный способ доставки лекарственного средства имеет множество преимуществ по сравнению с методами системного фармакологического лечения млекопитающих при локализованных заболеваниях. Например, частота развития многих серьезных побочных эффектов будет значительно ниже, и лекарственное средство будет доставляться в патологический участок, то есть участок воздействия, с более высокой, менее переменной и более предсказуемой локальной доступностью лекарственного средства и эффектом. Суточная доза, получаемая с композицией с сайт-специфичной доставкой, значительно ниже, чем при системной пероральной терапии. Следовательно, эта сайт-специфичная доставка лекарственного средства приведет к уменьшению дозозависимых побочных эффектов, поскольку системная концентрация активного лекарственного средства(средств) и его активного метаболита(ов) будет ниже, особенно в сравнении с соответствующей пероральной лекарственной терапией. Маловероятно, что активное лекарственное средство в низкой системной концентрации будет каким-либо образом взаимодействовать с другими лекарственными средствами, то есть не предполагается ни взаимодействие между лекарственными средствами, ни любые взаимодействия лекарственного средства и продуктов питания.

Подробное описание изобретения

Способ лечения

Настоящее изобретение относится к способу лечения у субъекта заболеваний,

связанных с предстательной железой, где способ включает i) необязательное введение пациенту импульсной/бустерной дозы одного или более активных веществ и ii) локальное введение в предстательную железу фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, включающей одно или более активных веществ в биоразлагаемом керамическом носителе.

Как правило, субъектом, получающим лечение, является млекопитающее, предпочтительно человек. Авторы данного изобретения обнаружили, что подходящим и эффективным способом может быть лечение, включающее начальную импульсную или бустерную дозу одного или более активных веществ с последующим контролируемым высвобождением, обеспечиваемым локально вводимой композицией, включающей одинаковые или различные активные вещества. Бустерная доза обеспечивает должную начальную концентрацию специфического активного вещества в участке воздействия. Метод начального бустерного введения гарантирует, что наименьший необходимый уровень лекарственного средства в предстательной железе достигается немедленно или в течение 3 часов, и что оптимальное стационарное соотношение концентрация-эффект устанавливается сразу или в течение 3 часов (предотвращая недостаточное лекарственное воздействие с начала периода лечения). Бустерная доза также способствует ослаблению возрастания уровня PSA (простат-специфический антиген) в плазме, вызванного местным введением композиции с медленным высвобождением, и она помогает избежать развития толерантности. После бустерного введения вводимая местно композиция с контролируемым высвобождением обеспечивает пролонгированную доставку активн(ых)ого веществ(а) в патологически измененную ткань предстательной железы в пределах интервала местной терапевтической концентрации в ткани предстательной железы для каждого активного вещества. Другими словами, бустерная доза обеспечивает немедленное начало противоракового воздействия, тогда как композиция с контролируемым высвобождением обеспечивает продолжительное воздействие с достаточной местной концентрацией активн(ых)ого веществ(а).

В зависимости от заболевания и состояния субъекта, которому проводится лечение, бустерная доза и композиция с контролируемым высвобождением могут вводиться одновременно, в основном одновременно или последовательно. Как здесь было описано, могут иметь место ситуации, при которых бустерная доза обеспечивается композицией с контролируемым высвобождением. Соответственно, введение i) и ii) могут быть разделены по времени, предпочтительно на менее чем 24 часа.

Несмотря на это, в специфичном аспекте шаг введения бустерной дозы является необязательным и в некоторых случаях может быть исключен в зависимости от заболевания и, например, какого-либо предварительного лечения. Подобная ситуация может встречаться, например, в тех случаях, когда пациент уже получает лечение, так что стационарные концентрации уже достигнуты, и задача состоит в том, чтобы изменить проводимое лечение на местное лечение с контролируемым высвобождением в ткани предстательной железы, как здесь было описано.

Важным признаком настоящего изобретения является введение фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением в ткань предстательной железы и характеристики такой композиции. Особенно подходящей композицией является композиция, которую легко вводить в ткань предстательной железы без хирургического вмешательства, например с помощью инъекции или минимально инвазивного хирургического вмешательства, и которая остается в ткани предстательной железы в течение длительного периода времени, высвобождая

активное вещество местно в патологически измененную ткань предстательной железы. В этих целях настоящие изобретатели разработали подходящую композицию с контролируемым высвобождением (см. WO 2005/039537). Вкратце, подобная композиция с контролируемым высвобождением основана на биоразлагаемой керамической матрице. Композицию можно вводить в жидкой форме (дисперсии, суспензии или в виде пасты), которая может оставаться жидкой или которая может затвердевать с формированием твердого и биоразлагаемого имплантата *in vivo*. В альтернативном варианте ее можно вводить в виде предварительно затвердевшего вещества.

Инъецируемая композиция с контролируемым высвобождением разработана для высыхания (затвердевания) в течение интервала времени от 5 до 20 минут, чтобы после этого твердый имплантат был устойчив к движениям окружающей ткани и протеканию через ткань мочи. Процесс затвердевания прежде всего регулируется с помощью количества воды, содержащейся в композиции и в окружающей ткани после введения, а также с помощью времени, необходимого для затвердевания композиции. Реакция происходит с водой (жидкостями), которая является частью процесса затвердевания, как вне, так и внутри организма (*in vivo*).

Согласно способу изобретения керамический материал может также быть имплантирован в виде твердых, предварительно затвердевших частиц различной формы, например цилиндрической, сферической, палочковидной и т.д., которые достаточно малы, чтобы проходить через канюли, ширококанальные иглы, трубки или катетеры. Можно проникнуть в множество участков предстательной железы и наполнить ее большим количеством частиц композиций с медленным высвобождением. Независимо от того, представлен ли имплантат в виде жидкости, дисперсии или суспензии, или твердой частицы, имплантированная затвердевшая композиция сохраняется в патологически измененной ткани до завершения биологического распада.

Способ по изобретению предназначен для лечения заболеваний, связанных с предстательной железой, включая рак предстательной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы или острый или хронический простатит. Способ включает введение необязательно бустерной дозы и композиции с контролируемым высвобождением; во всяком случае, последнюю вводят в ткань предстательной железы или в окружающее ее пространство через трансуретральный, трансректальный или чрезпромежностный доступ. Осуществление инъекции композиции с контролируемым высвобождением возможно через клинически применяемые стандартные шприцы, иглы, системы трубок и канюли. Композиция с контролируемым высвобождением может также быть имплантирована в ткань предстательной железы в тех участках предстательной железы, в которых присутствуют раковые клетки или иначе патологически измененная ткань. Это введение можно осуществлять через уретру с помощью обычной цистоскопии или с помощью контроля рукой через прямую кишку при помощи ультразвуковой визуализации; магнитно-резонансной визуализации; рентгенографической трансмиссионной визуализации; визуализации с помощью компьютерной томографии; визуализации на основе изотопов, включая позитронную эмиссионную томографию или гамма-камеру/SPECT; систем позиционирования на основе магнитных или радиоволн и т.д; или через брюшную полость.

Если применяется бустерная доза, ее можно вводить с помощью любого подходящего способа введения, такого как, например, пероральный,

трансдермальный, легочный, назальный, сублингвальный, ректальный или любой парентеральный путь введения, или ее можно вводить местно в ткань предстательной железы. Пероральное введение бустерной дозы может осуществляться с уже известными композициями, которые эффективны для специфического лечения.

5 Местное введение бустерной дозы может производиться из композиции с контролируемым высвобождением, имплантированной с помощью способов, подобных тем, что используются для композиции с замедленным высвобождением. Введение бустерной дозы и введение с контролируемым высвобождением могут
10 происходить из одной и той же местно имплантированной композиции. В целом принимается, что имплантаты, содержащие лекарственное вещество или комбинацию нескольких соединений для длительного высвобождения, могут иметь некоторую фракцию дозы, доступную для быстро высвобождаемой части лекарственного
15 вещества или комбинации нескольких соединений на поверхности имплантата. В некоторых случаях такого количества может быть достаточно, чтобы предоставить местную бустерную дозу и, соответственно, в подобных ситуациях нет необходимости в отдельной бустерной дозе. Также возможно создать специальный быстро высвобождаемый наружный слой имплантата, состоящий из лекарственного вещества
20 или комбинации нескольких соединений, с помощью нанесения, например, методом распыления.

Вследствие собственных свойств керамического материала, содержащегося в композиции, композиция является рентгеноконтрастной и доступна для визуализации с
25 помощью стандартных клинических способов рентгеноскопии. Таким образом, расположение композиции с контролируемым высвобождением, основанной на биоразлагаемом керамическом материале, может легко контролироваться во время инъекции и во время периода лечения с помощью, например, ультразвуковой визуализации; магнитно-резонансной визуализации; рентгенографической
30 трансмиссионной визуализации; визуализации с помощью компьютерной томографии; визуализации на основе изотопов, включая позитронную эмиссионную томографию или гамма-камеру/SPECT; систем позиционирования на основе магнитных или радиоволн. Соответственно, можно гарантировать, что композиция с контролируемым высвобождением преимущественно достигает участков
35 патологически измененной ткани, а не здоровых участков ткани предстательной железы. В предпочтительном варианте осуществления способ изобретения включает подобный мониторинг.

Рентгеноконтрастные свойства композиции с контролируемым высвобождением
40 могут также применяться для повышения точности лучевой терапии, таким образом, предоставляя возможность комбинировать адьювантную/неадьювантную местную гормональную и антигормональную терапию с высокоточной дистанционной лучевой терапией с брахиусилением или без него.

Мониторинг совместно с упомянутыми выше способами может также применяться
45 во время периода лечения. Предпочтительная композиция с контролируемым высвобождением для применения в способе согласно изобретению высвобождает активное вещество прежде всего посредством эрозии и/или диффузии, то есть в таком случае скорость разложения фармацевтической композиции с контролируемым
50 высвобождением является способом *in vivo* мониторинга скорости высвобождения одного или более активных веществ. Как правило, рекомендуется, чтобы подобный мониторинг, если таковой проводится, осуществлялся с заданными интервалами после инъекции, например приблизительно каждый 1 месяц, приблизительно каждые 2

месяца или приблизительно каждые 3 месяца после первой инъекции в ткань предстательной железы фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением.

5 Как упомянуто выше, фармацевтическая композиция с контролируемым высвобождением является видимой *in vivo* у субъектов, которые получают лечение, для мониторинга регуляции дозы. Следовательно, доза композиции с контролируемым высвобождением может быть скорректирована с помощью дополнительной дозы, а различия между субъектами по разложению лекарственной формы и высвобождению
10 активного вещества можно контролировать и рассчитывать с более высокой точностью, в отличие от стандартизированного протокола. Кроме того, во время лечения размер предстательной железы, а также условия внутри предстательной железы могут изменяться, например, в отношении pH. Подобные изменения могут также обуславливать коррекцию дозы или требуемого высвобождения активного
15 вещества.

В случае, если мониторинг обнаруживает более быстрое разложение, чем ожидалось, или он показывает значительное разложение фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, субъект, получающий лечение, будет
20 обычно нуждаться в дополнительном введении одной или более дополнительных доз одного или более активных веществ. Эта доза может быть в виде импульсной/бустерной дозы активного вещества и/или в виде последующей инъекции в форме фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением.

Фармацевтическая композиция с контролируемым высвобождением может быть
25 разработана для высвобождения активного вещества в течение заданного периода времени. Как правило, период высвобождения составляет приблизительно от 1 недели до приблизительно 6 месяцев (такой как, например, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 1 месяц,
30 приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца и предпочтительно приблизительно 6 месяцев или дольше после инъекции первой введенной фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением) и, соответственно, в любом случае может быть необходимо повторять введение композиции с контролируемым высвобождением через регулярные интервалы (то есть
35 если период высвобождения составляет приблизительно 1 месяц, новое введение можно произвести через период от приблизительно 3 недель до приблизительно 1 месяца после первого введения, тогда как, если период высвобождения составляет приблизительно 6 месяцев, новое введение можно производить через период от
40 приблизительно 5 до приблизительно 6 месяцев после первого введения). В некоторых случаях может также оказаться необходимым добавление бустерной дозы, в зависимости от поставленного врачом диагноза и выбранного лечения.

Другой или альтернативный способ мониторинга эффекта лечения состоит в
45 определении PSA (простатспецифический антиген) в плазме (общепринятый биомаркер рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы), то есть в обычной практике в ведении и последующем
врачебном наблюдении пациентов с раком предстательной железы применяются сходные диагностические системы. Эффективное местное лечение будет уменьшать
50 уровень PSA плазмы, таким образом уменьшая риск метастазирования в ткани. Воздействие эффективного местного лечения также будет снижать уровни в плазме и/или в тканях любых других биомаркеров заболеваний, связанных с предстательной железой. Соответственно, в одном варианте осуществления изобретения способ

дополнительно включает шаг *in vivo* мониторинга скорости высвобождения одного или более активных веществ с помощью мониторинга уровней одного или более активных веществ в плазме.

5 В предпочтительном варианте осуществления активное вещество в шаге i) и ii) является 2-гидроксифлутамидом или предоставляет 2-гидроксифлутамид. 2-гидроксифлутамид является активным метаболитом флутамида, то есть введение флутамида может обеспечить эффективную терапевтическую концентрацию 2-гидроксифлутамида, по меньшей мере после перорального, трансдермального, 10 легочного, носового, сублингвального, ректального, подкожного или внутримышечного введения.

В другом частном варианте осуществления активное вещество в шаге i) является флутамидом, а активное вещество во шаге ii) является 2-гидроксифлутамидом. В другом предпочтительном варианте осуществления активное вещество в шаге i) и ii) 15 является бикалутамидом.

Для активных веществ флутамида или 2-гидроксифлутамида бустерная доза для обычного пациента, страдающего раком предстательной железы, в шаге i) находится в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг, например 20 предпочтительно от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг в сутки для перорального приема, и в диапазоне приблизительно от 1 мг приблизительно до 100 мг, например предпочтительно от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг в сутки для местного введения в предстательную железу. Фармацевтическая композиция с контролируемым высвобождением в шаге ii) предоставляет количество активного 25 вещества в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг в сутки в течение периода по меньшей мере в 1 месяц, 3 месяцев, 6 месяцев или дольше.

Для активного вещества бикалутамида бустерная доза для обычного пациента, страдающего раком предстательной железы, в шаге i) находится в диапазоне от 30 приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, например предпочтительно от приблизительно 25 мг до приблизительно 500 мг в сутки для перорального приема, и в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг, например предпочтительно от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг в сутки для 35 местного введения в предстательную железу. С фармацевтической композицией с контролируемым высвобождением в шаге ii) вводится количество активного вещества в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг в сутки в течение периода по меньшей мере в 1 месяц, 3 месяцев, 6 месяцев или дольше.

После перорального приема 250 мг флутамида и/или 2-гидроксифлутамида 3 раза в 40 день стационарная концентрация активного метаболита в плазме, сыворотке или крови находится предпочтительно в диапазоне от приблизительно 500 до приблизительно 2000 нг/мл в плазме, сыворотке или крови. В способе по изобретению концентрация 2-гидроксифлутамида или бикалутамида в плазме снижена по меньшей мере до 25%, например по меньшей мере до 10% или по меньшей мере до 5% или менее 45 от значений, достигаемых после перорального приема стандартной композиции флутамида в суточной дозе, которая обеспечивает эквивалентный терапевтический эффект.

При применении бикалутамида с аналогом гонадорелина при паллиативном 50 лечении обычная доза составляет 50 мг ежедневно, тогда как суточная доза 150 мг может применяться в виде монотерапии. Стандартная композиция бикалутамида представлена, например, таким коммерчески доступным таблетированным продуктом, как Casodex® (см., например, Martindale The Complete Drug Reference, 34th

Edition, Pharmaceutical Press, 2005). Стандартная композиция флутамида представлена, например, таким коммерчески доступным таблетированным или капсулированным продуктом, как, например, Eulecin®, Flutacan®, Flutamid®, Eulexin® и т.д. (см., например, Martindale The Complete Drug Reference, 34th Edition, Pharmaceutical Press, 2005). Суточная доза, обычно применяемая для достижения адекватного терапевтического эффекта, составляет 250 мг 3 раза в день, то есть суммарная суточная доза составляет 750 мг. Эта доза должна быть эффективной для достижения эффективной концентрации активного вещества в патологически измененной ткани предстательной железы.

Задачей способа согласно изобретению, включающего применение флутамида, 2-гидроксифлутамида и/или бикалутамида, является достижение местной концентрации 2-гидроксифлутамида в ткани предстательной железы в диапазоне от приблизительно 0,001 нМ до приблизительно 10,0 мкМ в равновесном состоянии в течение периода времени от приблизительно 1 приблизительно до 6 месяцев. Концентрация активного вещества в предстательной железе может быть оценена в равновесном состоянии после введения первой, или любой дополнительной, инъекции фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, на основе мониторинга скорости разложения, как упомянуто выше, и учитывая объем предстательной железы и, в случае необходимости, концентрацию в плазме. Концентрация активного вещества в предстательной железе может также быть определена с помощью биопсии. Все три лекарственных средства, флутамид, 2-гидроксифлутамид, бикалутамид, являются липофильными (гидрофобными), имеют низкую степень образования водородных связей и низкую молекулярную массу. Следовательно, все три лекарственных средства быстро и эффективно транспортируются через сосудистое пространство, через мембраны клеток и другие внутриклеточные компоненты и обеспечивают достаточно высокий местный профиль концентрации, выше минимальной антагонистической концентрации.

Как упомянуто во введении, традиционные пероральные режимы лечения лекарственными средствами, проявляющими антиандрогенный эффект, приводят к множеству побочных эффектов. Настоящий способ включает местное введение композиции с контролируемым высвобождением, которая остается в участке введения, высвобождая активное вещество местно в ткани предстательной железы. Соответственно, возможно достижение терапевтического эффекта при значительно меньших дозах в сутки и из расчета на массу тела пациента, чем те, что применяются в настоящее время при традиционном пероральном приеме или других путях введения, которые включают транспорт и распределение активного вещества по кровеносной системе к патологически измененной ткани предстательной железы. Кроме того, согласно способу по настоящему изобретению активное вещество (то есть то, что находится в композиции с контролируемым высвобождением) находится в форме имплантата, то есть пока активное вещество высвобождается, оно остается неподвижным в пределах биоразлагаемого керамического материала. Соответственно, концентрация активного вещества в кровеносной системе заметно снижается по сравнению с традиционным лечением. Как следствие, уменьшаются все дозозависимые побочные эффекты.

Соответственно, в частном варианте осуществления, включающем применение флутамида, 2-гидроксифлутамида и/или бикалутамида, лечение приводит к уменьшению дозозависимых побочных эффектов, таких как, например, диарея, увеличение молочных желез, тошнота, импотенция, снижение либидо, боль в животе,

метеоризм, усталость, астения, остеопороз, повышенное потоотделение, приливы, потеря либидо или эректильной функции, увеличение массы тела, гинекомастия и токсическое влияние на печень, по сравнению с развивающимися после перорального приема стандартного флутамида или композиции бикалутамида в суточной дозе, которая обеспечивает эквивалентный терапевтический эффект.

Концентрация активного вещества (например, 2-гидроксифлутамида, или флутамида, или бикалутамида) в тканях печени указывает на возможность развития индуцированных лекарственным средством специфических побочных эффектов со стороны печени. В частном варианте осуществления, включающем применение флутамида, 2-гидроксифлутамида и/или бикалутамида, местная концентрация 2-гидроксифлутамида или бикалутамида в ткани печени по меньшей мере в 5 раз, например по меньшей мере приблизительно в 25 раз, по меньшей мере приблизительно в 50 раз, по меньшей мере приблизительно в 75 раз или по меньшей мере приблизительно в 100 раз меньше той, что наблюдается во время фазы абсорбции после перорального приема стандартного флутамида или композиции бикалутамида в суточной дозе, которая обеспечивает эквивалентный терапевтический эффект.

Концентрация активного вещества в ткани печени может быть определена с помощью биопсии и/или установлена по концентрациям активного лекарственного средства, определяемым в плазме периферической крови, и применения традиционных способов вычисления фармакокинетики.

Способ по изобретению хорошо подходит для применения в комбинации с любым общепризнанным способом лечения или новым экспериментальным лечением рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы или острого и хронического простатита, таким как дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, хирургическое лечение или специализированная диета.

Изобретение также относится к набору для применения согласно изобретению. Подобный набор может содержать один или более компонентов и, необязательно, инструкции для применения набора. Примером подобного набора может служить набор, содержащий первый компонент в форме, например, порошковой композиции, содержащей керамический носитель, смешанный с одним или более активными веществами и, необязательно, одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями или добавками, и содержащий в качестве второго компонента воду или водную среду, предназначенную для смешивания перед применением с первым компонентом и последующего введения субъекту либо до, либо после затвердевания полученной подобным образом композиции.

Либо первый, либо второй компонент могут содержать одно или более веществ, подходящих для регулировки скорости высвобождения активн(ых)ого веществ(а), для улучшения инъектируемости композиции (например, агенты, регулирующие вязкость, включая загущающие агенты, такие как целлюлоза или производные целлюлозы) или для улучшения свойств затвердевания композиции. В этих целях это могут быть вещества, которые усиливают или ослабляют процесс затвердевания, в зависимости от предполагаемого применения композиции. Для улучшения устойчивости лекарственного вещества могут быть включены другие добавки, такие как, например, стабилизаторы (например, антиоксиданты, агенты, регулирующие pH, и т.д.)

В другом варианте осуществления набор по изобретению может в качестве первого компонента включать композицию из одного или более активных веществ, в которой предполагается, что высвобождение этих веществ после введения происходит относительно быстро, чтобы обеспечить надлежащую высокую местную начальную

концентрацию активного веществ(а). Второй компонент подобного набора может соответственно содержать композицию с контролируемым высвобождением одного или более активных веществ в форме керамической композиции, как здесь было описано. Необязательно, в состав может быть включен третий компонент в форме воды или водной среды, предназначенной для смешивания перед применением со вторым компонентом и последующего введения субъекту либо до, либо после затвердевания полученной подобным образом композиции.

Соответственно, изобретение также относится к набору, включающему: i) первый компонент, включающий биоразлагаемый и гидратирующийся керамический носитель и одно или более активных веществ, ii) второй компонент, включающий воду или водную среду.

В альтернативном варианте набор согласно изобретению включает: i) первый компонент, включающий биоразлагаемый и гидратирующийся керамический носитель и, необязательно, одно или более активных веществ, ii) второй компонент, включающий воду или водную среду и одно или более активных веществ.

В другом варианте осуществления набор согласно изобретению включает: i) первый компонент, включающий биоразлагаемый и гидратирующийся керамический носитель и, необязательно, одно или более активных веществ, ii) второй компонент, включающий одно или более активных веществ, iii) третий компонент, включающий воду или водную среду и, необязательно, одно или более активных веществ.

Набор согласно изобретению соответственно применяется для получения композиции с контролируемым высвобождением одного или более активных веществ.

В частном варианте осуществления набор включает: i) первый компонент, предоставляющий начальную бустерную дозу одного или более активных веществ и/или пролекарств; и ii) второй компонент, включающий фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением, содержащую одно или более активных веществ в биоразлагаемом керамическом носителе.

В подобных наборах первый компонент может быть представлен фармацевтической композицией для местного введения в предстательную железу, такой как, например, инъекционная композиция, включающая фармацевтическую композицию, содержащую керамический носитель.

Далее приведены конкретные варианты осуществления. Однако эти примеры представлены только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения изобретения никаким образом.

В первом варианте осуществления набор для лечения заболеваний, связанных с предстательной железой, включает:

Первый компонент А: парентеральную фармацевтическую композицию на основе гидратирующегося керамического материала в форме порошка, содержащую активное лекарственное средство или комбинацию активных лекарственных средств в общем количестве до 50% от всей композиции, для продолжительности высвобождения от 3 недель до 6 месяцев. Керамический материал может быть предпочтительно основан на сульфате кальция, а активное лекарственное средство может предпочтительно быть антиандрогеном, например 2-гидроксифлутамидом; ингибитором ферментов, например финастеридом; цитостатическим агентом, например циклофосфамидом; противовоспалительным агентом, например НПВС, в отдельности или в любой комбинации.

Второй компонент В: раствор на водной основе для получения пасты для инъекций. Композицию для введения изготавливают с помощью смешивания А с В в

пропорциях с содержанием в порошке до 50% воды и помещают в предстательную железу с помощью инъекции или хирургического вмешательства в общем количестве до 10 мл. Композиция может затвердевать посредством гидратации *in vivo* или *ex vivo*.

В особенно интересном наборе этого типа А содержится:

250 мг 2-гидроксифлутамида (например, № по каталогу 161.01 от Micromol), смешанные с керамической порошковой смесью, включающей:

2,25 г дигидрата сульфата кальция (например, Продукт № 12090 от Riedel-de-Haen, или Продукт № 30,766-1 от Sigma-Aldrich в гидратированной форме) или 4,75 г дигидрата сульфата кальция, или комбинацию:

2,25 г дигидрата сульфата кальция и 2,5 г полугидрата сульфата кальция или 5,0 г полугидрата сульфата кальция.

В особенно интересном наборе этого типа В содержится:

5,0 мл водного раствора с 1,0% метилцеллюлозы (в качестве загущающего агента) и 1,0% уксусной кислоты (в качестве замедлителя высыхания), или подобные добавки с подобным влиянием на вязкость и время высыхания.

Метилцеллюлоза является соответственно Продуктом № 64632, Ph Eur от Fluka, а уксусная кислота является соответственно Продуктом № 45741 от Fluka. Раствор соответственно изготавливают из Продукта № 95280, Aqua Purificata, Ph Eur от Fluka.

Пасту с вязкостью, подходящей для инъекции в предстательную железу, получают с помощью смешивания 3,5 мл водного раствора с 2,5 г дигидрата сульфата кальция и 5,0 г полугидрата сульфата кальция и 250 мг 2-гидроксифлутамида; или соответствующим образом для других порошковых смесей.

Водный раствор смешивают с порошком, применяя шпатель, и соответственно перемещают в шприц объемом 10 мл и вводят в предстательную железу в течение 5 минут после смешивания (вследствие высыхания пасты). Для инъекции через прямую кишку и стенку прямой кишки в предстательную железу вводят иглу, имеющую длину 4-6 дюймов, 12-15 калибр. Предпочтительно в каждую долю предстательной железы проникают по отдельности. Позиционирование канюли и инъекцию (контрастный для ультразвука) пасты соответственно выполняют с применением ультразвуковой визуализации. Окончательное высыхание пасты происходит *in vivo*.

Во втором варианте осуществления предоставляется набор для лечения заболеваний, связанных с предстательной железой, содержащий:

А: Парентеральную фармацевтическую композицию на основе сульфата кальция в форме порошка, содержащую антиандрогенное лекарственное средство, например 2-гидроксифлутамид, в общем количестве до 30%, для общей продолжительности высвобождения от 3 недель до 6 месяцев, в течение которых 30-50% лекарственного средства высвобождаются в течение первых 1-7 дней, а 50-70% лекарственного средства высвобождаются через срок от 1 недели до 6 месяцев после введения.

В: Раствор на водной основе для приготовления из А пасты для инъекций.

Композицию для введения изготавливают с помощью смешивания А с В в пропорциях с содержанием в порошке до 50% воды и помещают в предстательную железу с помощью инъекции или хирургического вмешательства в общем количестве до 10 мл. Композиция может затвердевать посредством гидратации *in vivo* или *ex vivo*.

Особенно интересный набор этого типа описан в первом варианте осуществления.

Третий вариант осуществления относится к фармацевтической композиции для лечения заболеваний, связанных с предстательной железой. Композиция содержит:

Порошок из гидратирующегося керамического материала, например сульфата кальция, и активного лекарственного средства. Активное лекарственное средство

может предпочтительно быть антиандрогеном, например 2-гидроксифлутамидом; ингибитором ферментов, например финастеридом; цитостатическим агентом, например циклофосфамидом; противовоспалительным агентом, например НПВС, в
5 отдельности или в любой комбинации, в общем количестве до 50%, и раствор на водной основе. При применении водный раствор смешивают с порошком для изготовления пасты.

Раствор на водной основе может соответственно содержать загуститель, такой как метилцеллюлоза, и замедлитель гидратации, такой как уксусная кислота.

10 Смешанная композиция располагается в предстательной железе и обеспечивает общую продолжительность высвобождения активного лекарственного средства от 3 недель до 6 месяцев. Во время периода высвобождения 30-50% лекарственного средства высвобождаются в течение первых 1-7 дней, а 50-70% лекарственного средства высвобождаются через срок от 1 недели до 6 месяцев после введения.

15 Особенно интересный набор этого типа описан в первом варианте осуществления.

В четвертом варианте осуществления имплантат, высвобождающий лекарственное средство, произвольной формы или в форме частиц, содержит гидратирующийся керамический материал, например сульфат кальция и одно или более активное
20 лекарственное средство, например антиандроген, такой как 2-гидроксифлутамид, или комбинацию активных лекарственных средств.

Имплантат размещается в предстательной железе и обеспечивает общую продолжительность высвобождения активного лекарственного средства(средств) от 3
25 недель до 6 месяцев. Во время периода высвобождения 30-50% лекарственного средства высвобождаются в течение первых 1-7 дней, а 50-70% лекарственного средства высвобождаются через срок от 1 недели до 6 месяцев после помещения в предстательную железу.

Особенно интересные имплантаты этого типа изготовлены из:

30 250 мг 2-гидроксифлутамида (например, Каталогный № 161.01 от Micromol).

2,25 г или 4,75 г полугидрата сульфата кальция (например Продукт № 12090 от Riedel-de-Haen, или Продукт № 30,766-1 от Sigma-Aldrich), соответственно двум рассматриваемым загрузкам лекарственного средства.

2,0 или 4,0 мл воды, например Продукт № 95280, Aqua Purificata, Ph Eur от Fluka.

35 Из этой пастообразной смеси формируют соответственно 5 или 10 имплантатов в виде, например, палочек или сфер и их изготавливают так, чтобы они высохли до помещения в предстательную железу с помощью хирургического вмешательства.

40 Вариант осуществления 5 относится к имплантату, высвобождающему лекарственное средство, либо произвольной формы, либо в форме частиц, содержащему гидратирующийся керамический материал, например сульфат кальция, и активное лекарственное средство, например антиандроген, такой как 2-гидроксифлутамид, или комбинацию активных лекарственных средств, образованному из внутреннего гидратированного ядра и наружного слоя из
45 керамического материала.

Имплантат помещается в предстательную железу и обеспечивает общую продолжительность высвобождения активного лекарственного средства(средств) от 3
50 недель до 6 месяцев. Во время периода высвобождения 30-50% лекарственного средства высвобождаются в течение первых 1-7 дней, а 50-70% лекарственного средства высвобождаются через срок от 1 недели до 6 месяцев после помещения в предстательную железу.

Особенно интересный имплантат этого типа описан в четвертом варианте

осуществления.

Вариант осуществления 6 предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую гидратирующийся носитель на керамической основе в форме порошка (например, сульфат кальция), и активное лекарственное средство, активное лекарственное средство может предпочтительно быть антиандрогеном, например 2-гидроксифлутамидом; ингибитором ферментов, например финастеридом; цитостатическим агентом, например циклофосфамидом; противовоспалительным агентом, например НПВС, в отдельности или в любой комбинации.

Порошок состоит из двух (или более) фракций величины гранул; одна соответственно из негидратированных гранул величиной <10 микрон, а другая - из гидратированных гранул величиной в диапазоне 50-500 микрон. Одна или обе фракции величины гранул могут быть смешаны с активным лекарственным средством(ами). Композиция дополнительно содержит воду, которую смешивают с порошком для формирования пасты для помещения в предстательную железу с помощью инъекции или хирургического вмешательства.

В предстательной железе композиция обеспечивает общую продолжительность высвобождения активного лекарственного средства от 3 недель до 6 месяцев. Во время периода высвобождения 30-50% лекарственного средства высвобождаются в течение первых 1-7 дней, а 50-70% лекарственного средства высвобождаются через срок от 1 недели до 6 месяцев после введения.

Особенно интересная фармацевтическая композиция этого типа состоит из: 250 мг 2-гидроксифлутамида (например, Каталогный № 161.01 от Micromol), смешанных с 2,25 г дигидрата сульфата кальция (например, Продукт № 12090 от Riedel-de-Haen, или Продукт № 30,766-1 от Sigma-Aldrich, в гидратированной форме). Порошковая смесь 2-гидроксифлутамида и дигидрата сульфата кальция имеет размер гранул соответственно от 50 до 150 или 150-500 микрон.

5,0 г полугидрата сульфата кальция (например, Продукт № 12090 от Riedel-de-Haen, или Продукт № 30,766-1 от Sigma-Aldrich).

3,5 мл водного раствора с 1,0% метилцеллюлозы (в качестве загустителя) и 1,0 % уксусной кислоты (в качестве замедлителя высыхания), как в первом варианте осуществления. Пасту изготавливают и вводят, как в первом варианте осуществления. Вариант осуществления 7 предоставляет набор для лечения заболеваний, связанных с предстательной железой, содержащий:

А: Парентеральную композицию на основе гидратирующегося керамического материала в порошковой форме, содержащую активное лекарственное средство или комбинацию активных лекарственных средств в общем количестве менее 50% от всей композиции для продолжительности высвобождения от 1 до 7 дней. (Керамический материал может быть предпочтительно основан на сульфате кальция, а активное лекарственное средство может предпочтительно быть антиандрогеном, например 2-гидроксифлутамидом; ингибитором ферментов, например финастеридом; цитостатическим агентом, например циклофосфамидом; противовоспалительным агентом, например НПВС, в отдельности или в любой комбинации.)

В: Парентеральную композицию на основе гидратирующегося керамического материала в порошковой форме, содержащую активное лекарственное средство или комбинацию активных лекарственных средств в общем количестве менее 50% от всей композиции для продолжительности высвобождения от 3 недель до 6 месяцев. (Керамический материал может быть предпочтительно основан на сульфате кальция, а активное лекарственное средство может предпочтительно быть антиандрогеном,

например 2-гидроксифлутамидом; ингибитором ферментов, например финастеридом; цитостатическим агентом, например циклофосфамидом; противовоспалительным агентом, например НПВС, в отдельности или в любой комбинации).

5 С: Раствор на водной основе для приготовления из А и В инъекционной формы пасты.

А смешивают с С и вводят в предстательную железу в количестве до 10 мл.

В смешивают с С и вводят в предстательную железу в количестве до 10 мл одновременно с А или в течение 7 дней после введения А.

10 Вариант осуществления 8 предоставляет набор для лечения рака предстательной железы, содержащий:

А: Пероральную таблетку или инъекционный раствор с активным лекарственным средством или комбинацией активных лекарственных средств (таким как антиандроген, например 2-гидроксифлутамид; ингибитор ферментов, например
15 финастерид; цитостатический агент, например циклофосфамид; противовоспалительный агент, например НПВС, в отдельности или в любой комбинации) для введения внутривенно, подкожно, внутримышечно, легочно и т.д., - для системного воздействия в течение нескольких часов. Компонент А может
20 соответственно быть представлен пероральной таблеткой, содержащей 250 мг (или сопоставимое количество) 2-гидроксифлутамида, флутамида или бикалутамида, или раствором для внутривенных инъекций, состоящим из 25 мг 2-гидроксифлутамида, флутамида или бикалутамида, растворенного в стерильном солевом растворе (54%) с полиэтиленгликолем (40%) и этанолом (6%).

25 В: Парентеральную композицию на основе гидратирующегося керамического материала в порошковой форме, содержащую активное лекарственное средство или комбинацию активных лекарственных средств в общем количестве менее 50% от всей композиции для продолжительности высвобождения от 3 недель до 6 месяцев.

30 (Керамический материал может быть предпочтительно основан на сульфате кальция, а активное лекарственное средство может предпочтительно быть антиандрогеном, например 2-гидроксифлутамидом; ингибитором ферментов, например финастеридом; цитостатическим агентом, например циклофосфамидом; противовоспалительным агентом, например НПВС, в отдельности или в любой комбинации.)

35 С: Раствор на водной основе для приготовления из В пасты.

В и С соответственно приготавливают, как в первом варианте осуществления.

В смешивают с С и вводят в предстательную железу в количестве до 10 мл одновременно с А или в течение 7 дней после введения А.

40 Вариант осуществления 9 предоставляет имплантат, высвобождающий лекарственное средство, либо произвольной формы, либо в форме частиц, состоящий из гидратирующегося керамического материала, например сульфата кальция, и активного лекарственного средства, например антиандрогена, или комбинации
45 активных лекарственных средств, имплантат содержит две или более различных фазы с различными скоростями высвобождения активного лекарственного средства.

Имплантат помещается в предстательную железу и обеспечивает общую продолжительность высвобождения активного лекарственного средства(средств) от 3
50 недель до 6 месяцев. Во время периода высвобождения 30-50% лекарственного средства высвобождаются в течение первых 1-7 дней, а 50-70% лекарственного средства высвобождаются через срок от 1 недели до 6 месяцев после помещения в предстательную железу.

Особенно интересные имплантаты этого типа изготовлены из:

250 мг 2-гидроксифлутамида (например, Каталоговый № 161.01 от Micromol), 2,25 г дигидрата сульфата кальция, с которыми смешан 2-гидроксифлутамид, и 2,5 г полугидрата сульфата кальция (например, Продукт № 12090 от Riedel-de-Haen, или

5 2,0 мл воды, соответственно Продукт № 95280, Aqua Purificata, Ph Eur от Fluka.

Из этой пастообразной смеси соответственно формируют 5 или 10 имплантатов в виде, например, палочек или сфер и их изготавливают так, чтобы они высохли до помещения в предстательную железу с помощью хирургического вмешательства.

10 В отдельном аспекте изобретения оно относится к условиям применения первого и второго компонентов для получения набора, как определено здесь, для лечения заболеваний, связанных с предстательной железой.

15 Необходимо подчеркнуть, что все подробности и сведения, упомянутые относительно любого из аспектов изобретения, также относятся к другим аспектам изобретения.

Активные вещества для применения в способе согласно изобретению

20 В настоящем контексте термин "активное вещество" предназначен для обозначения терапевтически, профилактически и/или диагностически активного вещества или вещества, которое оказывает физиологическое воздействие. Предполагается, что термин включает активное вещество в любой подходящей форме, такой как, например, фармацевтически приемлемая соль, комплекс, сольват, или ее пролекарство в любой физической форме, такой как, например, форма кристаллов, аморфная или

25 полиморфная форма или, если подходит, в любой стереоизомерной форме, включая любую энантиомерную или рацемическую форму, или комбинацию любых из вышеупомянутых.

В способе согласно изобретению одно или более активных веществ выбраны из группы, включающей андроген или его производное (включая любую солевую форму, любую кристаллическую форму, любую энантиомерную форму), антиандроген или его производное, нестероидный селективный модулятор андрогенных рецепторов или его производное, эстроген или его производное, антиэстроген или его производное, гестаген или его производное, антигестаген или его производное, олигонуклеотид, прогестаген или его производное, гонадотропин-рилизинг гормон или его аналог или

35 производное, ингибитор гонадотропина или его производное, антагонисты гонадотропина или их производные, ингибитор ферментов надпочечников и/или предстательной железы, антибиотики, ингибитор циклооксигеназы или его производное, ингибитор 5-альфа-редуктазы, альфа-адренергический антагонист, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НПВС),

40 кортикостероид, ингибитор редуктазы HMG-CoA или его производное (статины), белок мембранного эффлюкса и/или мембранного транспорта, модулятор иммунной системы, ингибитор ангиогенеза и их комбинации.

45 Терапевтически, профилактически и/или диагностически активное вещество(а) лекарственного средства может также быть в форме фармацевтически приемлемой соли, активной энантиомерной формы, сольвата или их комплекса, или в любой подходящей кристаллической или аморфной форме, или оно может быть в форме пролекарства.

50 В частном варианте осуществления применяют два активных вещества, одно, выбранное из антиандрогенов, и другое, выбранное из гонадотропин-рилизинг гормонов, или их аналогов.

В другом частном варианте осуществления одно или более активных веществ

выбраны из группы, состоящей из антиандрогенов, включая флутамид, 2-гидроксифлутамид, ципротерона ацетат, мегестерола ацетат, нилутамид и бикалутамид, или им подобные. В предпочтительном аспекте одно или более активное вещество представляет собой 2-гидроксифлутамид, флутамид или бикалутамид.

5 Комбинация нестероидного антиандрогена, такого как флутамид, 2-гидроксифлутамид, бикалутамид, нилутамид или ципротерона ацетат, мегестерола ацетат, вместе с ингибиторами 5-альфа-редуктазы, ингибиторами редуктазы HMG-CoA (статины), ингибиторами циклооксигеназы, нестероидным противовоспалительным
10 лекарственным средством (НПВС), кортикостероидами, альфа-адренергическими антагонистами, эстрогенами, противораковыми медикаментами (такими как циклофосфамид, 5-фторурацил, винкристин, цисплатин, эпирубицин, таксотер), факторами усиления лучевого воздействия (гипоксические цитотоксины), или
15 факторами роста и антифакторами роста может еще более улучшить терапевтический эффект при лечении любого связанного с предстательной железой заболевания, такого как упомянутые здесь.

Кроме того, любая комбинация активных веществ в пределах одной из упомянутых выше групп, или любая комбинация из двух или более активных веществ из
20 упомянутых выше групп может применяться в способе согласно изобретению или в наборе согласно изобретению. К тому же, примеры подходящих комбинаций для применения согласно изобретению, не ограничивающие изобретение, приведены ниже.

Комбинации веществ в составе лекарственных средств для применения в лечении рака предстательной железы: гидроксифлутамид и финастерид в дозах 200-2000 мг
25 и 0,5-4 мг, соответственно, в виде имплантата для лечения по меньшей мере в течение двух месяцев. Местная бустерная доза, при ее применении, может составлять от 0 до 25% от дозы, например 5-25% от дозы. Бустерная доза может применяться для одного или обоих веществ в составе лекарственных средств и может вводиться с
30 помощью различных композиций и/или других путей введения, и дозы могут составлять 250 мг и 1 мг для гидроксифлутамида и финастерида, соответственно.

Комбинации веществ в составе лекарственных средств для применения в лечении доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН): гидроксифлутамид и
35 финастерид в дозах 200-2000 мг и 0,5-4 мг, соответственно, в виде имплантата для лечения по меньшей мере в течение двух месяцев. Местная бустерная доза, при ее применении, может составлять от 0 до 25% от дозы, например 5-25% от дозы. Бустерная доза может применяться для одного или обоих веществ лекарственных средств и может вводиться с помощью различных композиций и/или других путей
40 введения, и дозы должны составлять 250 и 1 мг для гидроксифлутамида и финастерида, соответственно.

Комбинации лекарственных средств для применения в технологии доставки лекарственного средства LIDDS для лечения доброкачественной гипертрофии
45 предстательной железы (ВРН) и простатита: гидроксифлутамид и финастерид в дозах 200-2000 мг и 0,5-4 мг в виде имплантата для лечения по меньшей мере в течение двух месяцев. Местная бустерная доза может составлять от 0 до 25% от дозы, например 5-25% от дозы. Бустерная доза может применяться для одного или обоих веществ лекарственного средства и может вводиться с помощью различных
50 композиций и/или других путей введения, и дозы должны составлять 250 и 1 мг для гидроксифлутамида и финастерида, соответственно.

Лекарственное средство для применения в лечении простатита: ципрофлоксацин.

Комбинации лекарственных средств для применения в лечении простатита:

ципрофлоксацин и антибиотик.

Комбинации лекарственных средств для применения в лечении простатита: цiproфлоксацин и напроксен (или любое другое НПВС).

Комбинации лекарственных средств для применения в лечении простатита: цiproфлоксацин и преднизолон (или любой другой кортикостероид).

Фармацевтические композиции для применения в способе по изобретению

Способ согласно настоящему изобретению может необязательно включать две последовательных скорости высвобождения активн(ых)ого веществ(а), первую, относительно быструю скорость высвобождения активн(ых)ого веществ(а) для получения бустерной или импульсной дозы, и вторую скорость местного контролируемого высвобождения того же активн(ых)ого веществ(а) и/или пролекарств в течение длительного периода времени для поддержания терапевтического эффекта.

Высвобождение, которое вызывает бустерный эффект, если он имеется, может осуществляться с помощью любых подходящих систем доставки лекарственного средства, таких как, например, применяются при пероральном, парентеральном, носовом, ректальном, легочном, трансдермальном, местном, топическом и т.д. введении, и они могут быть в форме, например, растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, спреев, таблеток, капсул, пакетиков, порошков, капель, кремов, мазей, гелей, гидрогелей и т.д, или оно может обеспечиваться с помощью свободно высвобождаемой части активного вещества в биоразлагаемых композициях с медленным высвобождением для местной имплантации.

Обращаясь теперь к системе доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением, носителем для одного или более активных веществ и/или пролекарств является биоразлагаемый гидратирующийся керамический материал или смесь биоразлагаемых керамических материалов. Биоразлагаемый гидратирующийся керамический материал является негидратированным, гидратированным, полугидратированным или частично гидратированным керамическим материалом, выбранным из группы, состоящей из сульфата кальция, такого как, например, α -сульфат кальция, β -сульфат кальция, полугидрат сульфата кальция; фосфат кальция, карбонат кальция, фторид кальция, силикат кальция, сульфат магния, фосфат магния, карбонат магния, фторид магния, силикат магния, сульфат бария, фосфат бария, карбонат бария, фторид бария, силикат бария, гидроксиапатит или их смеси. В предпочтительном аспекте изобретения биоразлагаемый гидратирующийся керамический материал является негидратированным, гидратированным, полугидратированным или частично гидратированным сульфатом кальция, таким как, например, α -сульфат кальция, β -сульфат кальция, полугидрат сульфата кальция или их смеси.

Применение керамического материала в композиции с контролируемым высвобождением для применения согласно изобретению является очень подходящим, поскольку оно позволяет получить композицию в сухой форме, которая непосредственно или в основном непосредственно перед введением смешивается с водной средой. В полученной подобным образом смеси применяемый керамический материал сорбирует воду, и может начинаться процесс высыхания, вследствие чего композиция еще более затвердевает. Другими словами, в определенный интервал времени композиция имеет достаточную текучесть (и вязкость), чтобы позволить осуществить ее введение через шприц в ткани предстательной железы. Этот интервал времени зависит среди прочего от конкретного используемого керамического

материала, добавления фармацевтических наполнителей, если они имеются, одной или более применяемых активных веществ, состава водной среды, используемой в качестве дисперсионной среды, и отдельных количеств или применяемых концентраций.

5 Соответственно, с помощью правильного выбора отдельных компонентов и их количеств возможно достичь временного интервала, которого достаточно для возможности введения композиции. Поле введения композиции (например, с помощью позиционирования композиции в патологически измененной ткани, как было описано здесь ранее) композиция быстро затвердевает, то есть активное вещество
10 иммобилизуется в патологически измененной ткани, пока она находится внутри керамического материала. Биоразлагаемая керамическая композиция с контролируемым высвобождением может также применяться в виде предварительно высушенных частиц, которые имплантируют в предстательную железу или рядом с ней. Предварительно сформированные частицы могут быть в форме частиц, которые
15 могут быть взвешены в жидкости. Процесс затвердевания этого специфического материала-носителя частиц может таким образом происходить как вне, так и внутри организма.

Фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением помещают в
20 ткань предстательной железы, например, с помощью ультразвукового наведения или других подходящих способов, и имплантат (то есть затвердевшая композиция) обеспечивает местно в ткани профиль концентрации активного вещества-времени, который характеризуется длительным высвобождением активного вещества. При лечении рака предстательной железы (РС), доброкачественной гиперплазии
25 предстательной железы (ВРН) или острого и хронического простатита, скорость контролируемой доставки активного вещества может быть отрегулирована относительно предполагаемого уменьшенного размера/объема ткани предстательной железы вследствие ожидаемого фармакологического эффекта введенного активного
30 вещества.

Обычно, содержание активн(ых)ого веществ(а) в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, то есть общее количество активн(ых)ого
веществ(а) по сравнению с общей массой композиции с контролируемым высвобождением, находится в диапазоне от приблизительно 0,1% мас./мас. до
35 приблизительно 50% мас./мас., например от приблизительно 0,5% мас./мас. до приблизительно 40% мас./мас., от приблизительно 1% мас./мас. до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 2% мас./мас. до приблизительно 20% мас./мас., и предпочтительно от приблизительно 5% мас./мас. до приблизительно 10% мас./мас.

40 Активное(ые) вещество(а) смешивают с керамическим материалом до затвердения и включают в матрицу керамического материала. В зависимости от концентрации активного вещества и особенностей процедуры смешивания, активное вещество может присутствовать в разных вариантах, например на молекулярном уровне в виде твердой дисперсии, в виде больших преципитатов в различных кристаллических и
45 солевых формах, или других вариантах.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что для возможности быстрого введения и минимизации неудобства для пациента, если таковые имеются, объем вводимой в ткани предстательной железы фармацевтической композиции с
50 контролируемым высвобождением должен быть в диапазоне приблизительно от 0,05 мл до приблизительно 8 мл, например от приблизительно 0,1 мл до приблизительно 6 мл, от приблизительно 0,25 мл до приблизительно 4 мл, и предпочтительно от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2 мл. Объем может быть разделен на более

чем одну инъекцию (в основном одновременные), чтобы распределить дозу по всему или в основном по всему патологически измененному объему предстательной железы. Число инъекций может быть до 50, предпочтительно менее 20.

5 Со способом по изобретению становится возможным i) местное применение в мягких тканях фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, содержащей активное(ые) вещество(а), и ii) направленное контролируемое высвобождение в патологически измененную ткань в течение надлежащего промежутка времени.

10 Подобная направленная и контролируемая доставка активн(ых)ого веществ(а) в отдельности или в комбинации оптимизирует профиль местной концентрации-времени активн(ых)ого веществ(а) и его местный фармакологический эффект(ы) и минимизирует системное воздействие, что предполагает уменьшение побочных эффектов.

15 Высвобождение активного вещества

Скорость высвобождения из имплантата с контролируемым высвобождением измеряется исходя из уменьшения побочных эффектов, например уменьшения диареи, или в виде уменьшения концентрации активного метаболита в сыворотке или тканях, или в виде уменьшения значений PSA.

20 Контролируемое высвобождение здесь относится к высвобождению, пролонгированному во времени на период, который предпочтительно превышает период полураспада, характерный для активного вещества в составе лекарственного средства в соответствующих тканях. Понятие/термин контролируемого высвобождения в основном тождественно пролонгированному, замедленному, программируемому, модифицированному или отсроченному высвобождению. Контролируемое высвобождение относится к заданному характеру высвобождения, включая или не включая начальное усиление. В настоящем контексте применяемый термин высвобождение в основном является синонимом термину доставка.

25 Как упомянуто выше, высвобождение активн(ых)ого веществ(а) из композиции с контролируемым высвобождением происходит в течение подходящего промежутка времени, например от приблизительно 1 недели до приблизительно 6 месяцев при лечении рака предстательной железы (РС), доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ВРН) или острого и хронического простатита.

30 В специфичном варианте осуществления максимально приблизительно 20% мас./мас. одной или более активных веществ (суммарно), содержащихся в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, высвобождаются в пределах максимально 5 дней после инъекции человеку, и/или максимально приблизительно 50% мас./мас. активного вещества, содержащегося в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, высвобождаются в течение 1 месяца или более после инъекции человеку. Кроме того, или в альтернативном варианте осуществления, максимально приблизительно 75% мас./мас. активного вещества, содержащегося в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, высвобождаются в течение 1,5 месяца или более, например в течение 2 месяцев или более после инъекции человеку, и/или максимально приблизительно 100% мас./мас. активного вещества, содержащегося в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, высвобождаются в течение 2 месяцев или более, например в течение 3 месяцев или более, или в течение 6 месяцев после инъекции человеку.

50 Следующие не ограничивающие примеры предназначены для иллюстрации

изобретения.

Пример 1

Этот пример *in vivo* иллюстрирует возможность местного введения в предстательную железу собаки фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением на керамической основе с 2-гидроксифлутамидом при анестезии, с доступными в настоящее время технологиями введения и ультразвуковым наведением, и что способ обеспечивает профиль контролируемого высвобождения активного вещества в участке применения и воздействия.

Материалы и методы

Первоначально, четыре самца собак (Н1-Н4) (Лабрадор, приблизительно 1-летнего возраста и массой 30 кг) получали 2-гидроксифлутамид (25 мг) в однократных дозах посредством болюсного внутривенного введения в течение 30 секунд. Основой раствора для внутривенного введения был стерильный солевой 54% раствор, стерильный 46% полиэтиленгликоль 400 и этанол (95%) 6%. Забор образцов крови 1,0 мл производили из головной вены через 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360 и 600 минут. Образцы крови немедленно центрифугировали со скоростью 3000 об/мин и образцы плазмы замораживали при -80°C до проведения анализа.

Через одну неделю те же животные местно получали 2-гидроксифлутамид посредством фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением в тканях предстательной железы. Дозы 2-гидроксифлутамида составляли 0 мг (Н1), 30 мг (Н3), 60 мг (Н2) и 120 мг (Н4), и каждая собака получала только один имплантат. При этом Н1 являлась контролем, получая композицию без 2-гидроксифлутамида. Все дозы 2-гидроксифлутамида животные получали после ночного голодания. Перед операцией собаке 1 (Н1) и собаке 3 (Н3) ставили клизму. После местного введения фармацевтической композиции в предстательную железу через прямую кишку вводили антибиотик (хинолон) в обычных дозах.

Фармацевтическая композиция с контролируемым высвобождением была составлена из керамического материала на основе сульфата кальция и 2-гидроксифлутамида (Каталоговый № 161.01, от Micromol). Для изготовления имплантата полугидрат сульфата кальция (Calcium Sulfate-0.5-hydrate, Продукт № 12090, от Riedel-de Haen) смешивают в виде мелкозернистого порошка с водой и активным агентом для образования инъекционной пасты. Паста затвердевает *in vivo* приблизительно через 5 минут до твердого имплантата. Соотношение керамического порошка к воде в процентах составляет 1:2, и дозу активного агента (30, 60 или 120 мг) смешивают с пастой общим объемом 0,8 мл.

Фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением вводили местно в ткань предстательной железы через иглы с помощью ультразвукового наведения. Во время процедуры введения животные находились под общей анестезией. Иглу (15 см длиной с наружным диаметром 0,9 мм) вводили в подготовленную прямую кишку (предоперационная постанова клизмы) и вводили через стенку прямой кишки и брюшную стенку и помещали в ткань предстательной железы с помощью ультразвукового наведения. Фармацевтическую композицию вводили в виде множества тонких нитей, имеющих приблизительно длину 12 мм и диаметр 1-2 мм.

После введения фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением в ткани предстательной железы в течение 3 недель производили забор образцов крови. Забор образцов крови 1,0 мл производили из головной вены в день 0, через 6 часов и затем утром в день 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 14, 16, 19 и 20 после введения имплантата. Образцы крови немедленно центрифугировали с частотой 3000 об/мин и образцы

плазмы замораживали при -20°C до анализа.

После 20 дня каждую собаку умерщвляли с помощью внутривенного введения смеси пентобарбитала и калия. Для исследования эффекта и безопасности хирургическим способом удаляли и замораживали следующие органы:
5 предстательную железу, яичко, печень и почку. Эти органы тщательно исследовали на последствия местного воздействия на ткани 2-гидроксифлутамида и имплантата на керамической основе.

Определение количества 2-гидроксифлутамида в плазме и образцах ткани
10 осуществляли с помощью ВЭЖХ-МС. ВЭЖХ осуществляли на системе ВЭЖХ Surveyor, оборудованной СТС Pal автосэмплером. Применяли аналитическую колонку Zorbax Eclipse XDB-18 (2,1 мм \times 50 мм, величина частиц 5 мкм), связанную с защитной колонкой. Применяли аналитическую колонку Zorbax Eclipse XDB-18 (2,1 мм
15 \times 50 мм, величина частиц 5 мкм), связанную с защитной колонкой. Элюент состоял из растворителя А (водный раствор муравьиной кислоты 0,1%) и В (ацетонитрил), применяли линейный градиент растворителя В от 25 до 90% в течение 5 минут. Затем относительное содержание растворителя В уменьшили до 25% за одну минуту и позволили установиться равновесию на этом уровне на две минуты перед следующей
20 инъекцией. Объемная скорость потока составляла 200 мкл/мин, а объем инъекции был равен 20 мкл. На выходе колонка ВЭЖХ была связана с тройным квадрупольным тандемным масс-спектрометром TSQ Quantum Ultra (ThermoFinnigan, San Jose, Ca, USA). Для 2-гидроксифлутамида применяли переход m/z 291 $[\text{M}-\text{H}]^{-} \rightarrow 205$, а для нилутамида
25 применяли m/z 316 $[\text{M}-\text{H}]^{-} \rightarrow 273$ (внутренний стандарт). Предел количественного определения в плазме собаки составлял 0,50 нг/мл. Калибровочные образцы изготовили с помощью повышения концентрации до пиковой в чистой плазме с помощью растворов 2-гидроксифлутамида различной концентрации объемом 100 мкл. Калибровочные кривые концентраций 2-гидроксифлутамида построили с помощью
30 функции линейной регрессии пиковой области соотношения 2-гидроксифлутамида и внутреннего стандарта. Эффективность способа изучали с применением образцов контроля качества (QC), которые изготовили с помощью повышения концентрации до пиковой в чистой плазме с помощью 2-гидроксифлутамида. Уровни составляли 12, 120
35 и 610 нг/мл ($n=3$) для нижней калибровочной кривой (0,5-1370 нг 2-гидроксифлутамида/мл плазмы) и 0,12, 0,61 и 5,75 мкг/мл ($n=3$) для верхней калибровочной кривой (2,73-10,9 мкг 2 гидроксифлутамида/мл плазмы). Точность аналитических проб вычисляли как $100 \cdot (\text{средняя определенная концентрация в образце QC} / \text{пиковая концентрация}) \%$, а точность внутренних расчетов вычисляли как
40 относительное стандартное отклонение (RSD%) концентраций, определенных на каждом уровне QC.

Плазму собаки (неизвестно, QC или калибровочный образец) в объеме 100 мкл смешали с 100 мкл внутренним стандартным раствором (нилутамид в 0,025 мкг/мл) и 250 мкл ацетонитрила. Далее в течение 20 секунд осуществляли перемешивание с
45 помощью потряхивания с последующим центрифугированием в течение 10 минут. 450 мкл супернатанта переместили в чистую пробирку и выпаривали до сухого состояния при 50°C в легком потоке азота. Остаток ресуспендировали в 100 мкл водного раствора муравьиной кислоты (0,1%) и перенесли в пробирку для анализа ЖХ-
50 МС/МС. Данные представлены на Фиг.1 и Фиг.2, для внутривенного и местного введения соответственно.

Макроскопический фармакологический антипролиферативный эффект 2-гидроксифлутамида исследовали по соотношению объема-массы ткани

предстательной железы собаки до и после местного введения 2-гидроксифлутамида в виде одной фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением.

Результаты

5 Поведение животных было обычным, и они отлично воспринимали фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением. После внутривенного введения (когда все собаки подвергались наибольшему воздействию в плазме 2-гидроксифлутамида) все собаки страдали от диареи, которая не наблюдалась ни у одного животного после местного введения фармацевтической композиции с 10 контролируемым высвобождением в ткани предстательной железы собаки.

Исследование ясно показало возможность введения фармацевтической композиции на керамической основе, содержащей 2-гидроксифлутамид, в ткань предстательной железы собаки при анестезии с помощью доступных в настоящее время технологий введения при ультразвуковом наведении.

15 Все фармакокинетические показатели для внутривенных инъекций приведены в Таблице 1, и профиль концентрации в плазме 2-гидроксифлутамида в зависимости от времени для каждой собаки приведен на Фиг.1. После внутривенного введения происходила быстрая элиминация 2-гидроксифлутамида и период полувыведения 20 составлял $1,75 \pm 0,2$.

Фармакокинетические показатели 2-гидроксифлутамида после в/в введения						
Животное №	Доза (мг)	AUC (нг/млхчас)	Cl (мл/минут)	V (л)	$t_{1/2}$ (часы)	C_{max} (нг/мл)
Собака 1 (Н1)	25	1260	330	49	1,70	639
Собака 2 (Н2)	25	716	581	60	1,2	816
Собака 3 (Н3)	25	1257	331	63	2,2	653
Собака 4 (Н4)	25	1499	278	46	1,9	835

AUC = область под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, Cl = клиренс, V = объем распределения и $t_{1/2}$ = период полувыведения

Это показывает, что скорость высвобождения 2-гидроксифлутамида была значительно медленнее в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением на керамической основе. Когда лекарственное вещество вводили в композицию, для трех животных, которым производили введение, период 35 полувыведения изменялся в пределах от 35 до 45 часов (Таблица 2 и Фиг.2). Кроме того, профили концентрации в плазме 2-гидроксифлутамида в зависимости от времени после введения каждой дозы композиции были сверхвынужденными, то есть повышение воздействия в плазме (AUC) увеличивалось линейно с увеличением дозы имплантата. Это означает, что не наблюдалось никакого необратимого связывания 40 и/или любых нелинейных процессов, вовлеченных в доставку лекарства из локализованного имплантата в окружающую ткань. Приближенное значение биодоступности 2-гидроксифлутамида из внутрипростатической ткани составляло в среднем до 100%, и это означает, что в ткани предстательной железы не происходило 45 никакого значительного разложения активного соединения.

Фармакокинетические показатели 2-гидроксифлутамида после местного введения					
Животное №	Доза (мг)	AUC (нг/млхчас)	C_{max} (нг/мл)	t_{max} (часы)	$T_{1/2}$ (часы)
Собака 1 (Н1)					
Собака 2 (Н2)	60	4024	69,5	6	45
Собака 3 (Н3)	30	990	26,4	6	35

Собака 4 (Н4)	120	9409	142	24	41
AUC - Область под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, C_{max} - максимальная концентрация в плазме, t_{max} = время достижения C_{max} , $t_{1/2}$ = период полувыведения					

5 Также показано, что наблюдается большое различие в системном воздействии 2-гидроксифлутамида между внутривенным введением и введением местного имплантата, что видно из Таблицы 2. Максимальная концентрация (C_{max}) 2-гидроксифлутамида, наблюдаемая после внутривенного введения (25 мг), приблизительно в 6 раз выше, чем соответствующее значение C_{max} , наблюдаемое
10 после введения местного имплантата (120 мг), см. Фиг.1 и 2. Интересно отметить, что максимальная концентрация в плазме в 6 раз выше, несмотря на то что внутривенная доза составляет только одну пятую (20%) от дозы в местном имплантате. Значительно более высокая концентрация в плазме (особенно пиковая концентрация), достигаемая
15 после внутривенного введения, также соответствует выявляемой диарее, известному побочному эффекту после пероральной терапии флутамидом.

Производилось наблюдение макроскопического эффекта на основе измерения объема (до) и массы (после) после местного введения 2-гидроксифлутамида (Таблица 3). Полученные данные означают, что две наивысшие дозы (60 мг, Н2 и 120
20 мг, Н4) привели к макроскопическому эффекту в сравнении с плацебо (Н1) и низкой дозой (30 мг, Н3).

Таблица 3				
Измеренный объем (до) и масса (после) ткани предстательной железы (0=нет эффекта, +=незначительный эффект; ++=средний эффект; +++=сильный эффект)				
Животное №	Объем (см ³)	Масса (г)	Доза (мг)	Пальпация
Собака 1 (Н1)	11,9	17	Контроль	0
Собака 2 (Н2)	13,3	13	60	++
Собака 3 (Н3)	12,4	17	30	0
Собака 4 (Н4)	11,3	13	120	+++

35 После трех недель лечения было невозможно количественно определить концентрацию 2-гидроксифлутамида в ткани предстательной железы. Это - вероятно является следствием относительно быстрого высвобождения лекарственного средства в дни с 0 по 7 сразу после введения имплантата на керамической основе. Несмотря на то что невозможно было определить количество активного лекарственного вещества в ткани предстательной железы, было возможным определение чистого антипролиферативного эффекта 2-гидроксифлутамида. Это может наблюдаться
40 вследствие продолжительного эффекта активного лекарственного вещества, который поддерживается медленной пролиферацией клеток предстательной железы. Соответственно, периодическое эндокринное лечение рака предстательной железы является лечебным подходом, который прошел тщательное клиническое исследование.

Пример 2

45 Главная цель настоящего исследования на животных состояла в том, чтобы исследовать фармакокинетику, эффективность и безопасность новой системы местной доставки лекарственного средства с 2-гидроксифлутамидом, селективным антагонистом андрогеновых рецепторов (AR). Продукт доставки лекарственного средства на керамической основе вводили в андрогензависимую ткань
50 (бульбоуретральная железа) у самцов овец. Всего 11 самцов овец были разделены на две отдельные группы. Одна группа получала 2-гидроксифлутаид посредством системы доставки с помощью местного имплантата в виде однократного введения в бульбоуретральную железу, и мониторинг проводили в течение 2 месяцев. Каждой

овце в этой группе лечения в предстательную железу был введен имплантат в однократной дозе 250 мг. Другая группа получала только керамическую композицию без какого-либо активного лекарственного вещества.

5 Систему доставки лекарственного средства с помощью имплантата вводили местно, через прямую кишку, в андрогензависимую ткань (бульбоуретральная железа) через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым наведением. Во время всей процедуры животные находились под анестезией. Стерильный имплантат на керамической основе содержал два главных компонента: сульфат кальция ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) и 2-гидроксифлутамид. Композицию составили из 250 мг 2-гидроксифлутамида + 2,25 г дигидрата сульфата кальция + 5,0 г полугидрата сульфата кальция и ее смешали с раствором: 3,5 мл водного раствора (с 1% уксусной кислотой и 1% метилцеллюлозой). Изготовленные подобным образом композиции упаковали в 10 стеклянные пробирки и стерилизовали до использования с помощью гамма-облучения. Количество, введенное в каждую долю андрогенчувствительной 15 бульбоуретральной железы, составляло приблизительно 2,0-3,0 мл.

Определение количества 2-гидроксифлутамида в образцах плазмы осуществлялось с помощью ВЭЖХ-МС. ВЭЖХ производилась с системой ВЭЖХ Surveyor, 20 оборудованной автосэмплером CTC Pal. Применяли аналитическую колонку Zorbax Eclipse XDB-18 (2,1 мм × 50 мм, величина частиц 5 мкм), связанную с защитной колонкой. Калибровочные кривые концентраций 2-гидроксифлутамида построили с помощью функции линейной регрессии пиковой области соотношения 2-гидроксифлутамида и внутреннего стандарта. Эффективность способа изучали с 25 применением образцов контроля качества (QC), которые изготовили с помощью повышения концентрации до пиковой в чистой плазме с помощью 2-гидроксифлутамида.

Плазму овец (неизвестно, QC или калибровочный образец) в объеме 100 мкл 30 смешали с 100 мкл внутреннего стандартного раствора (нилутамид 0,025 мкг/мл) и 250 мкл ацетонитрила. Далее в течение 20 секунд осуществляли перемешивание с помощью потряхивания с последующим центрифугированием в течение 10 минут. 450 мкл супернатанта переместили в чистую пробирку и выпаривали до сухого состояния при 50°C в легком потоке азота. Остаток ресуспендировали в 100 мкл водного 35 раствора муравьиной кислоты (0,1%) и переместили в пробирку для анализа ЖХ-МС/МС.

40 Композицию успешно ввели 11 самцам овец. С помощью стандартных способов вычислили фармакокинетические показатели на основе профиля воздействия в плазме (Таблица 4).

Таблица 4

Фармакокинетические показатели 2-гидроксифлутамида после введения в андрогензависимую ткань (бульбоуретральная железа) у семи самцов овец системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением в виде имплантата с 250 мг 2-гидроксифлутамида

Животное №	Доза (мг)	AUC (нг/млхчас)	C_{max} (нг/мл)	t_{max} (часы)	$t_{1/2}$ (часы)
Овца 3	250	4287	26	24	159
Овца 4	250	3725	84	6	253
Овца 6	250	3390	35	6	117
Овца 7	250	3755	19,8	6	67
Овца 8	250	1855	16,3	6	168
Овца 9	250	4948	34	6	119
Овца 12	250	4436	31	6	140
Среднее значение		3771	42	9	146

Стандартная ошибка среднего		993	24	7	58
--------------------------------	--	-----	----	---	----

Период полувыведения был увеличен до приблизительно 146 часов, что является следствием уменьшения скорости высвобождения лекарственного средства 2-гидроксифлутамида из композиции с контролируемым высвобождением, введенной в предстательную железу. Определенная через 6 часов первая концентрация в плазме также была наибольшей, что подтверждает относительно быстрое высвобождение активного лекарственного средства только после введения. Как полагают, эта пиковая концентрация в плазме является благоприятной для местного фармакологического эффекта 2-гидроксифлутамида. Во время эксперимента концентрация в плазме была низкой и не наблюдались никакие андрогензависимые побочные эффекты. Профиль зависимости средней концентрации в плазме 2-гидроксифлутамида от времени показан на Фиг.3. Также было возможно количественно определить уровни 2-гидроксифлутамида в предстательной железе через три месяца после инъекции. Все вместе, пролонгированный период полураспада и доступные для определения количества внутри ткани указывают на то, что высвобождение из имплантата с контролируемым высвобождением было успешно пролонгировано. То же отмечается в отношении макроскопического эффекта, который отображается с помощью уменьшения объема и массы андрогензависимой ткани (бульбоуретральная железа). Правая доля (участок от 1 до 4 см в масштабе) не подвергалась лечению и имела неизменный объем. Для оценочных целей произвели биопсию не подвергавшейся лечению правой доли. Уретра занимает приблизительно 1,3 см в масштабе и проходит вертикально через железу. В отсутствие лечения левая и правая доли имеют одинаковый размер и объем.

Эти наблюдения подтверждают цель настоящего исследования, которое должно было продемонстрировать, что имплантат с контролируемым высвобождением 2-гидроксифлутамида, введенный в бульбоуретральную железу, будет приводить к низким концентрациям в плазме и одновременно обеспечит местное антиандрогенное воздействие.

Пример 3

Общей целью настоящего преclinical исследования являлась дальнейшая разработка новой местной системы доставки лекарственного средства в виде имплантата для специфичной и направленной антиандрогенной терапии в ткани предстательной железы человека. Целью этой стратегии является разработка инновационных фармацевтических продуктов, полезных в лечении рака, которые значительно способствуют более эффективной терапии с меньшим количеством побочных эффектов при различных патологических состояниях, когда основной функцией является антагонистическое воздействие на андрогенные рецепторы (например, при раке предстательной железы, доброкачественной гиперплазии предстательной железы).

Главной целью настоящего исследования на животных являлось исследование эффективности и безопасности новой местной системы доставки лекарственного средства с 2-гидроксифлутамидом, селективным антагонистом андрогенных рецепторов (AR), в качестве активного вещества в ткань предстательной железы человека во время различных периодов лечения собак самцов.

Собака была выбрана как экспериментальная модель вследствие ее доказанной возможности применения в этом типе исследования. Исследование выполняли на 12 собаках самцах породы бигль от Harlan Winkelmann GmbH, Germany.

Стерильный имплантат с контролируемым высвобождением был составлен из керамических соединений и 2-гидроксифлутамида. Были даны инструкции по хранению и эксплуатации. Композиция в низкой и высокой дозах состояла из 250 мг 2-гидроксифлутамида + 2,25 г дигидрата сульфата кальция + 5,0г полугидрата сульфата кальция и ее смешивали с раствором: 3,5 мл водного раствора (с 1% уксусной кислоты и 1% метилцеллюлозы).

Окончательная работа по созданию композиции производилась в стерильных условиях обученным персоналом в день эксперимента. Количество, вводимое в каждую долю андрогенчувствительной бульбоуретральной железы, составляло приблизительно 2,0-3,0 мл для низкой дозы (250 мг) и 4,0-6,0 мл для высокой дозы (500 мг). Животные голодали в течение по меньшей мере 12 часов до процедуры введения в День 1. Система доставки лекарственного средства в виде имплантата была локально введена в ткань предстательной железы через прямую кишку, через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым наведением. Во время процедуры введения каждое животное находилось под анестезией.

Группы, величины доз, продолжительность исследования и номера животных приведены ниже в Таблице 5.

Группа	Доза (мг/имплантат)	Продолжительность исследования	Животное №
A	250	3 месяца	7-10
B	500	3 месяца	11-14
C	500	6 месяцев	15-18

Забор образцов крови для фармакокинетики производили следующим образом: В День 1: До введения и через 6 часов после введения. Забор образцов крови производили утром в Дни 2, 3, 4, 5, 6 и 7. Во время остальной части исследования забор образцов крови производили один раз в неделю.

Забор образцов крови приблизительно по 3 мл производили из яремной вены. Кровь собирали в вакуумные контейнеры, содержащие EDTA в качестве антикоагулянта. Кровь помещали в воду со льдом до центрифугирования (10 минут, 1270 G, +4°C). Плазму перемещали в Nunc cryotubes (Nunc, Denmark) и замораживали при -18°C или ниже и пересылали с сухим льдом в Шведский Ветеринарный Институт, Uppsala для анализа.

Фармакокинетические показатели в плазме вычисляли с применением стандартных фармакокинетических способов, и результаты приведены для имплантируемых доз 250 мг и 500 мг в Таблицах 6 и 7. Приблизительное значение биодоступности (F) вычисляли с применением среднего значения клиренса 2-гидроксифлутамида, когда его вводили с помощью внутривенного введения в исследовании на собаках, представленном в Примере 1.

Фармакокинетические показатели гидроксифлутамида после местной имплантации дозы 250 мг у четырех животных						
Животное №	Доза (мг)	AUC (нг/млхчасы)	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (часы)	F (%)	t _{1/2} (часы)
Собака 7	250	5446	58	6	46	34
Собака 8	250	5921	85	6	50	39
Собака 9	250	13237	131	6	112	26
Собака 10	250	8701	97	48	74	32
Среднее значение		8326	93	17	71	33
Стандартная погрешность среднего		3575	30	21	30	5

Таблица 7

Фармакокинетические показатели гидроксифлутамида после местной имплантации дозы 500 мг у четырех животных

Животное №	Доза (мг)	AUC (нг/мл×час)	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (часы)	F (%)	t _{1/2} (часы)
Собака 11	500	13009	142	6	110	59
Собака 12	500	13420	202	6	113	34
Собака 13	500	11631	133	48	98	28
Собака 14	500	10207	102	48	86	57
Среднее значение		12067	145	27	102	45
Стандартная погрешность среднего		1457	42	24	12	16

Фармакокинетические данные в плазме (период полувыведения) в настоящем исследовании на животных демонстрируют, что эта версия композиции имплантата с контролируемым высвобождением имеет более высокую скорость высвобождения, чем версия, применяемая в исследовании на овцах, представленная в Примере 2. Это показывает, что можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства *in vivo* при использовании различных композиций подобных лекарственных форм имплантатов с контролируемым высвобождением. Это будет очень полезным в лечении различных заболеваний предстательной железы.

Также было ясно, что животные хорошо воспринимали лечение, и не наблюдались никакие побочные эффекты. Например, не наблюдалась диарея, что соответствовало низкой экспозиции в плазме антиандрогена 2-гидроксифлутамида. Профили зависимости средней концентрации в плазме от времени для доз 500 мг и 250 мг приведены на Фиг.4. Высокая биодоступность 2-гидроксифлутамида, наблюдаемая после внутривенной инъекции композиции с контролируемым высвобождением, означает, что в предстательной железе не происходило значительного расщепления. Лечение не оказывало никакого эффекта на объем мочи у собак, что ясно показывает, что процедура введения настоящего имплантата с контролируемым высвобождением хорошо воспринимается *in vivo*. Данные микроскопического исследования ткани предстательной железы при использовании анализа гистопатологии показали повышение частоты развития вакуолизации и образования кистозных ацинусов в группах, получавших лечение 2-гидроксифлутамидом, что соответствует ожидаемой атрофии железы вследствие местного воздействия антиандрогена, такого как 2-гидроксифлутамид. Все вместе, эти местные эффекты и отсутствие побочных эффектов подтверждают клинически рациональную эффективность настоящего местного имплантата с контролируемым высвобождением.

Пример 4

Плановое преклиническое исследование

Открытое исследование финастерида в параллельных группах на крысах или собаках

Исследование № 1

Цель состоит в том, чтобы исследовать фармакокинетику и фармакодинамику финастерида в дозах 0,2-4 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от трех недель до шести месяцев. Финастерид является ингибитором 5- α -редуктазы и уменьшает местное образование дигидротестостерона в предстательной железе.

Согласно гипотезе безопасность и эффективность лечения рака предстательной железы могут быть достигнуты с помощью применения финастерида для местного

лечения рака предстательной железы и/или доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН).

Цель исследования состоит в том, чтобы оценить безопасность и эффективность различных доз финастерида для улучшенного местного лечения с контролируемым высвобождением рака предстательной железы и/или доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН).

Дизайн исследования будет следующим: открытое исследование в параллельных группах, с определением дозы (преклиническая фаза) финастерида будет проводиться на 28 самцах (крыс или собак).

Финастерид будут вводить в дозах 0,5-5 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от трех недель до шести месяцев. 0,5-5 мг финастерида 2,25 г + дигидрата сульфата кальция + 5,0 г полугидрата сульфата кальция будут смешивать с раствором: 3,5 мл водного раствора (с 1% уксусной кислоты и 1% метилцеллюлозы). Забор образцов крови для анализа финастерида будут производить до введения и через 6 часов, а затем один раз в неделю после введения исследуемых лекарственных средств. Забор образцов крови производят из периферической вены. Каждый образец крови центрифугируют, и плазму переносят в отдельную пробирку, и все образцы хранят до анализа в замороженном состоянии (-70°C).

В каждый день исследования животным будут вводить лекарственное средство в состоянии голода. Введение лекарственного средства производят согласно стандартной процедуре в лаборатории, где проводят исследование. Систему доставки лекарственного средства в форме имплантата будут вводить локально в ткань предстательной железы, через прямую кишку, через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым наведением. Во время процедуры введения животные будут находиться под анестезией.

Мониторинг эффекта лечения будут производить как в отношении побочных эффектов, так и оценки местного эффекта. Фармакодинамические показатели, такие как местная гистопатология и макроскопические эффекты (масса/объем), будут анализировать в соответствии с стандартным фармакодинамическим исследованием.

Фармакокинетические показатели для каждого лекарственного средства будут вычислять с применением анализа без компартментализации и WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA). Максимальные пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и моменты времени, в которые отмечались максимальные пики (t_{max}), будут получены непосредственно из профиля зависимости концентрации в плазме от времени.

Предполагаемый терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) будет получен из k_e .

Критерии включения: Самцы крыс массой приблизительно 250 г и собаки самцы массой приблизительно 10-20 кг.

Показатели эффекта: Фармакодинамические показатели исследуемого лекарственного средства. Фармакокинетические показатели и профили концентрации в плазме исследуемого лекарственного средства.

Пример 5

Плановое преклиническое исследование

Открытое исследование в параллельных группах 2-гидроксифлутамида и финастерида на крысах или собаках

Исследование № 2

Цель состоит в том, чтобы исследовать фармакокинетику и фармакодинамику комбинации 2-гидроксифлутамида и финастерида в дозах 200-4000 мг и 0,5-4 мг в виде

имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от трех недель до шести месяцев. 2-гидрофлутамид является чистым антиандрогенным соединением, финастерид является ингибитором 5- α -редуктазы. 2-гидроксифлутамид действует как антагонист на андрогеновые рецепторы (AR) в предстательной железе, а финастерид уменьшает местное образование дигидротестостерона в предстательной железе.

Согласно гипотезе безопасность и эффективность местного лечения рака предстательной железы и/или доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН) с помощью имплантата с контролируемым высвобождением могут быть достигнуты при применении комбинации 2-гидроксифлутамида и финастерида.

Цель исследования состоит в том, чтобы оценить безопасность и эффективность различных доз комбинации 2-гидроксифлутамида и финастерида для улучшенного местного лечения с контролируемым высвобождением рака предстательной железы и/или доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН).

Запланирован следующий дизайн исследования:

Открытое исследование в параллельных группах с определением дозы (преклиническая фаза) комбинации 2-гидроксифлутамида и финастерида будут проводить на 28 самцах (крыс или собак).

2-гидроксифлутамид и финастерид будут вводить в дозах 200-4000 мг и 0,5-5 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от трех недель до шести месяцев. 200-4000 мг 2-гидроксифлутамида + 0,5-5 мг финастерида + 2,25 г дигидрата сульфата кальция + 5,0 г полугидрата сульфата кальция будут смешивать с раствором: 3,5 мл водного раствора (с 1% уксусной кислоты и 1% метилцеллюлозы).

Забор образцов крови для анализа 2-гидроксифлутамида и финастерида будут производить до введения и через 6 часов и затем один раз в неделю после введения исследуемых лекарственных средств. Забор образцов крови производят из периферической вены. Каждый образец крови центрифугируют, а плазму помещают в отдельную пробирку, и до анализа все образцы хранят в замороженном состоянии (-70°C).

В каждый день исследования животным в состоянии голода будут вводить лекарственное средство. Введение лекарственного средства производят согласно стандартной процедуре в лаборатории, в которой проводят исследование. Систему доставки лекарственного средства в виде имплантата будут вводить местно в ткань предстательной железы через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым наведением. Во время процедуры введения животные будут находиться под анестезией.

Мониторинг эффекта лечения будут осуществлять как в отношении побочных эффектов, так и оценки местного эффекта. Фармакодинамические показатели, такие как местная гистопатология и макроскопические эффекты (масса/объем), будут анализировать в соответствии с стандартным фармакодинамическим исследованием.

Фармакокинетические показатели для каждого лекарственного средства будут вычислять, применяя анализ без компартиментализации и WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA). Максимальные пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и моменты времени, в которые наблюдаются максимальные пики (t_{max}), будут получены непосредственно из профиля зависимости концентрации в плазме от времени. Предполагаемый терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) будет получен из k_e .

Критерии включения: Самцы крыс массой приблизительно 250 г и собаки самцы массой приблизительно 10-20 кг.

Показатели эффекта: Фармакодинамические показатели исследуемого лекарственного средства. Фармакокинетические показатели и профили концентрации в плазме исследуемого лекарственного средства.

Запланированный срок: приблизительно 1-2 года

Пример 6

Плановое преклиническое исследование

Открытое исследование в параллельных группах доксазозина и финастерида на крысах или собаках

Исследование № 3

Цель исследования состоит в том, чтобы исследовать фармакокинетику и фармакодинамику комбинации доксазозина и финастерида в дозах 4-40 мг и 0,5-4 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от трех недель до шести месяцев. Доксазозин является соединением α -адренергическим антагонистом, финастерид является ингибитором 5- α -редуктазы. Доксазозин будет действовать как селективный антагонист α -адренергических рецепторов в мышцах предстательной железы, а финастерид будет уменьшать местное образование в предстательной железе дигидротестостерона. Согласно гипотезе безопасности и эффективности местного лечения доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН) с помощью имплантата с контролируемым высвобождением могут быть достигнуты с помощью применения комбинации доксазозина и финастерида.

Цель исследования состоит в том, чтобы оценить безопасность и эффективность различных доз комбинации доксазозина и финастерида для улучшенного местного лечения с контролируемым высвобождением доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН).

Запланирован следующий дизайн исследования:

Открытое исследование в параллельных группах с определением дозы (преклиническая фаза) комбинации доксазозина и финастерида будут проводить на 28 самцах (крыс или собак).

Доксазозин и финастерид будут вводить в дозах 4-40 мг и 0,5-5 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от трех недель до шести месяцев. Композицию изготавливают из смеси следующих порошков: 4-40 мг доксазозина + 0,5-5 мг финастерида + 2,25 г дигидрата сульфата кальция + 5,0 г полугидрата сульфата кальция будут смешаны с раствором: 3,5 мл водного раствора (с 1% уксусной кислоты и 1% метилцеллюлозы).

Забор образцов крови для анализа доксазозина и финастерида будут производить до введения и через 6 часов и затем один раз в неделю после введения исследуемых лекарственных средств. Забор образцов крови производят из периферической вены. Каждый образец крови центрифугируют, а плазму помещают в отдельную пробирку, и до анализа все образцы хранят в замороженном состоянии (-70°C).

В каждый день исследования животным в состоянии голода будут вводить лекарственное средство. Введение лекарственного средства производят согласно стандартной процедуре в лаборатории, в которой проводят исследование. Систему доставки лекарственного средства в виде имплантата будут вводить местно в ткань предстательной железы через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым наведением. Во время процедуры введения животные будут находиться под анестезией.

Мониторинг эффекта лечения будут осуществлять как в отношении побочных эффектов, так и оценки местного эффекта. Фармакодинамические показатели, такие

как местная гистопатология и макроскопические эффекты (масса/объем), будут анализировать в соответствии со стандартным фармакодинамическим исследованием.

Фармакокинетические показатели для каждого лекарственного средства будут вычислять, применяя анализ без компартиментализации и WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA). Максимальные пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и моменты времени, в которые наблюдаются максимальные пики (t_{max}), будут получены непосредственно из профиля зависимости концентрации в плазме от времени. Предполагаемый терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) будет получен из k_e .

Критерии включения: Самцы крыс массой приблизительно 250 г и собаки самцы массой приблизительно 10-20 кг.

Показатели эффекта: Фармакодинамические показатели обоих лекарственных средств. Фармакокинетические показатели и профили концентрации в плазме обоих лекарственных средств.

Запланированный срок составляет 1-2 года от начала исследования.

Пример 7

Открытое исследование в параллельных группах ципрофлоксацина на крысах или собаках - плановое исследование

Исследование № 4

Цель состоит в исследовании фармакокинетики и фармакодинамики ципрофлоксацина в дозе 500-5000 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от одной недели до шести недель. Ципрофлоксацин применяют от бактериального простатита.

Согласно гипотезе безопасность и эффективность местного лечения острого и хронического бактериального простатита с помощью имплантата с контролируемым высвобождением могут быть достигнуты при применении ципрофлоксацина. Инъекция внутрь предстательной железы может увеличить воздействие на бактерии вследствие лучшей доступности в инфицированном органе.

Цель исследования состоит в том, чтобы оценить безопасность и эффективность различных доз ципрофлоксацина для улучшенного местного лечения с контролируемым высвобождением острого и хронического бактериального простатита. Дизайн исследования будет следующим: открытое исследование в параллельных группах (преклиническая фаза) ципрофлоксацина будут проводить на 28 самцах (крыс или собак). Ципрофлоксацин будут вводить в дозах 500-5000 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от трех недель до шести недель. Композицию изготавливают из смеси следующих порошков: 500-5000 мг ципрофлоксацина + 2,25 г дигидрата сульфата кальция + 5,0 г полугидрата сульфата кальция будут смешаны с раствором: 3,5 мл водного раствора (с 1% уксусной кислоты и 1% метилцеллюлозы).

Забор образцов крови для анализа ципрофлоксацина будут производить до введения и через 6 часов и затем один раз в неделю после введения исследуемых лекарственных средств. Забор образцов крови производят из периферической вены. Каждый образец крови центрифугируют, а плазму помещают в отдельную пробирку, и до анализа все образцы хранят в замороженном состоянии (-70°C).

В каждый день исследования животным в состоянии голода будут вводить лекарственное средство. Введение лекарственного средства производят согласно стандартной процедуре в лаборатории, в которой проводят исследование. Систему доставки лекарственного средства в виде имплантата будут вводить местно в ткань предстательной железы через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым

наведением.

Во время процедуры введения животные будут находиться под анестезией.

Мониторинг эффекта лечения будут осуществлять как в отношении побочных эффектов, так и оценки местного эффекта. Фармакодинамические показатели, такие как местная гистопатология и макроскопические эффекты (масса/объем) и оставшаяся активность бактерий, будут анализировать с помощью стандартного фармакодинамического исследования.

Фармакокинетические показатели для каждого лекарственного средства будут вычислять, применяя анализ без компарментализации и WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA). Максимальные пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и моменты времени, в которые наблюдаются максимальные пики (t_{max}), будут получены непосредственно из профиля зависимости концентрации в плазме от времени.

Предполагаемый терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) будет получен из k_e .

Критерии включения: самцы крыс массой приблизительно 250 г и собаки самцы массой приблизительно 10-20 кг.

Показатели эффекта: Фармакодинамические показатели цiproфлоксацина. Фармакокинетические показатели и профили концентрации в плазме цiproфлоксацина.

Пример 8

Открытое исследование в параллельных группах цiproфлоксацина и напроксена на крысах или собаках - плановое исследование

Исследование № 5

Цель состоит в том, чтобы исследовать фармакокинетику и фармакодинамику цiproфлоксацина и напроксена, вводимых в комбинации в дозах 500-5000 мг и 200-5000 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от одной недели до шести недель. Цiproфлоксацин применяют от бактериального простатита, а напроксен от воспаления.

Согласно гипотезе безопасность и эффективность местного лечения острого и хронического бактериального простатита с помощью имплантата с контролируемым высвобождением могут быть достигнуты при применении комбинации цiproфлоксацина и напроксена. Инъекция внутрь предстательной железы может увеличить воздействие на бактерии вследствие лучшей доступности в инфицированном органе. Улучшенного противовоспалительного эффекта также можно достигнуть с помощью местного введения.

Задача состоит в том, чтобы оценить безопасность и эффективность различных доз комбинации цiproфлоксацина и напроксена для улучшенного местного лечения с контролируемым высвобождением острого и хронического бактериального простатита.

Дизайн исследования будет следующим: открытое исследование в параллельных группах (преклиническая фаза) комбинации цiproфлоксацина и преднизолонa будут проводить на 28 самцах (крыс или собак).

Комбинацию цiproфлоксацина (500-5000 мг) и напроксена (200-5000 мг) будут вводить в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от одной недели до шести недель. Композицию изготавливают из смеси следующих порошков: 500-5000 мг цiproфлоксацина + 200-5000 мг напроксена + 2,25 г дигидрата сульфата кальция + 5,0 г полугидрата сульфата кальция будут смешаны с раствором: 3,5 мл водного раствора (с 1% уксусной кислоты и 1% метилцеллюлозы).

Забор образцов крови для анализа ципрофлоксацина и напроксена будут производить до введения и через 6 часов и затем один раз в неделю после введения исследуемых лекарственных средств. Забор образцов крови производят из периферической вены. Каждый образец крови центрифугируют, а плазму помещают в отдельную пробирку, и до анализа все образцы хранят в замороженном состоянии (-70°C).

В каждый день исследования животным в состоянии голода будут вводить лекарственное средство. Введение лекарственного средства производят согласно стандартной процедуре в лаборатории, в которой проводят исследование. Систему доставки лекарственного средства в виде имплантата будут вводить местно в ткань предстательной железы через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым наведением. Во время процедуры введения животные будут находиться под анестезией.

Мониторинг эффекта лечения будут осуществлять как в отношении побочных эффектов, так и оценки местного эффекта. Фармакодинамические показатели, такие как местная гистопатология и макроскопические эффекты (масса/объем) и оставшаяся активность бактерий, будут анализировать в соответствии с стандартным фармакодинамическим исследованием.

Фармакокинетические показатели для каждого лекарственного средства будут вычислять, применяя анализ без компарментализации и WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA). Максимальные пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и моменты времени, в которые наблюдаются максимальные пики (t_{max}), будут получены непосредственно из профиля зависимости концентрации в плазме от времени.

Предполагаемый терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) будет получен из k_e .

Критерии включения: самцы крыс массой приблизительно 250 г и собаки самцы массой приблизительно 10-20 кг.

Показатели эффекта: Фармакодинамические показатели обоих лекарственных средств. Фармакокинетические показатели и профили концентрации в плазме обоих лекарственных средств.

Пример 9

Открытое исследование в параллельных группах ципрофлоксацина и преднизолона на крысах или собаках - плановое

Исследование № 6

Цель состоит в том, чтобы исследовать фармакокинетику и фармакодинамику ципрофлоксацина и преднизолона, вводимых в комбинации в дозах 500-5000 мг и 10-300 мг в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от одной недели до шести недель. Ципрофлоксацин применяют от бактериального простатита, а преднизолон от воспаления.

Согласно гипотезе безопасность и эффективность местного лечения острого и хронического бактериального простатита с помощью имплантата с контролируемым высвобождением могут быть достигнуты при применении комбинации ципрофлоксацина и преднизолона. Инъекция внутрь предстательной железы может увеличить воздействие на бактерии вследствие лучшей доступности в инфицированном органе. Улучшенного противовоспалительного эффекта также можно достигнуть с помощью местного введения.

Задача состоит в том, чтобы оценить безопасность и эффективность различных доз комбинации ципрофлоксацина и преднизолона для улучшенного местного лечения с контролируемым высвобождением острого и хронического бактериального простатита.

Дизайн исследования будет следующим: открытое исследование в параллельных группах (преклиническая фаза) комбинации ципрофлоксацина и преднизолона будут проводить на 28 самцах (крыс или собак).

5 Комбинацию ципрофлоксацина (500-5000 мг) и преднизолона (10-300 мг) будут вводить в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от одной недели до шести недель. Композицию изготавливают из смеси следующих порошков: 500-5000 мг ципрофлоксацина + 10-300 мг преднизолона + 2,25 г дигидрата сульфата кальция + 5,0 г полугидрата сульфата
10 кальция будут смешаны с раствором: 3,5 мл водного раствора (с 1% уксусной кислоты и 1% метилцеллюлозы).

Забор образцов крови для анализа ципрофлоксацина и напроксена будут производить до введения и через 6 часов и затем один раз в неделю после введения исследуемых лекарственных средств. Забор образцов крови производят из
15 периферической вены. Каждый образец крови центрифугируют, а плазму помещают в отдельную пробирку, и до анализа все образцы хранят в замороженном состоянии (-70°C).

В каждый день исследования животным в состоянии голода будут вводить
20 лекарственное средство. Введение лекарственного средства производят согласно стандартной процедуре в лаборатории, в которой проводят исследование. Систему доставки лекарственного средства в виде имплантата будут вводить местно в ткань предстательной железы через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым наведением. Во время процедуры введения животные будут находиться под
25 анестезией.

Мониторинг эффекта лечения будут осуществлять как в отношении побочных эффектов, так и оценки местного эффекта. Фармакодинамические показатели, такие как местная гистопатология и макроскопические эффекты (масса/объем) и оставшаяся
30 активность бактерий, будут анализировать в соответствии со стандартным фармакодинамическим исследованием.

Фармакокинетические показатели для каждого лекарственного средства будут вычислять, применяя анализ без компарментализации и WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA). Максимальные пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и моменты времени, в которые наблюдаются максимальные пики (t_{max}), будут получены
35 непосредственно из профиля зависимости концентрации в плазме от времени. Предполагаемый терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) будет получен из k_e .

Критерии включения: самцы крыс массой приблизительно 250 г и собаки самцы
40 массой приблизительно 10-20 кг.

Показатели эффекта: Фармакодинамические показатели обоих лекарственных средств. Фармакокинетические показатели и профили концентрации в плазме обоих лекарственных средств.

Пример 10

45 Открытое исследование в параллельных группах циклофосфамида и таксотера на крысах или собаках - плановое

Исследование № 7

Цель состоит в том, чтобы исследовать фармакокинетику и фармакодинамику
50 циклофосфамида и таксотера, вводимых в комбинации в дозах 50-1500 мг/м² и 5-150 мг/м² в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от одного дня до четырнадцати дней. Циклофосфамид и таксотер применяют для лечения рака.

Согласно гипотезе безопасность и эффективность применения для лечения рака местного лечения с применением имплантата с контролируемым высвобождением могут быть достигнуты с помощью применения комбинации циклофосфида и таксотера. Инъекция внутрь предстательной железы может увеличить воздействие на

Цель состоит в том, чтобы оценить безопасность и эффективность различных доз комбинации циклофосфида и таксотера для улучшенного местного лечения рака с контролируемым высвобождением. Дизайн исследования будет следующим: открытое исследование в параллельных группах (преклиническая фаза) комбинации циклофосфида и таксотера будут проводить на 28 самцах (крыс или собак).

Комбинация фармакодинамики циклофосфида ($50-1500 \text{ мг/м}^2$) и таксотера ($5-150 \text{ мг/м}^2$) будут вводить в виде имплантата с контролируемым высвобождением при лечении в течение по меньшей мере от одного дня до четырнадцати дней. Композицию изготавливают из смеси следующих порошков: $20-750 \text{ мг}$ циклофосфида + $2-80 \text{ мг}$ таксотера + $2,25 \text{ г}$ дигидрата сульфата кальция + $5,0 \text{ г}$ полугидрата сульфата кальция будут смешаны с раствором: $3,5 \text{ мл}$ водного раствора (с 1% уксусной кислоты и 1% метилцеллюлозы).

Забор образцов крови для анализа циклофосфида и таксотера будут производить до введения и через 6 часов и затем один раз в неделю после введения исследуемых лекарственных средств. Забор образцов крови производят из периферической вены. Каждый образец крови центрифугируют, а плазму помещают в отдельную пробирку, и до анализа все образцы хранят в замороженном состоянии (-70°C).

В каждый день исследования животным в состоянии голода будут вводить лекарственное средство. Введение лекарственного средства производят согласно стандартной процедуре в лаборатории, в которой проводят исследование. Систему доставки лекарственного средства в виде имплантата будут вводить местно в ткань предстательной железы через стерильные иглы под ректальным ультразвуковым наведением. Во время процедуры введения животные будут находиться под анестезией.

Мониторинг эффекта лечения будут осуществлять как в отношении побочных эффектов, так и оценки местного эффекта. Фармакодинамические показатели, такие как местная гистопатология и макроскопические эффекты (масса/объем), будут анализировать в соответствии со стандартным фармакодинамическим исследованием.

Фармакокинетические показатели для каждого лекарственного средства будут вычислять, применяя анализ без компартиментализации и WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA). Максимальные пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и моменты времени, в которые наблюдаются максимальные пики (t_{max}), будут получены непосредственно из профиля зависимости концентрации в плазме от времени. Предполагаемый терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) будет получен из k_e .

Критерии включения: самцы крыс массой приблизительно 250 г и собаки самцы массой приблизительно $10-20 \text{ кг}$.

Показатели эффекта: Фармакодинамические показатели обоих лекарственных средств. Фармакокинетические показатели и профили концентрации в плазме обоих лекарственных средств.

Формула изобретения

1. Способ лечения связанных с предстательной железой заболеваний у субъекта, предусматривающий i) необязательное введение субъекту начальной бустерной дозы одного или более активных веществ и/или пролекарств и ii) местное введение в

предстательную железу фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, включающей одно или более активных веществ в биоразлагаемом керамическом носителе.

2. Способ по п.1 для лечения у субъекта заболеваний, связанных с предстательной железой, предусматривающий i) введение субъекту начальной бустерной дозы одного или более активных веществ и ii) местное введение в предстательную железу фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, включающей одно или более активных веществ в биоразлагаемом керамическом носителе.

3. Способ по п.1, в котором мониторинг расположения фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением при инъекции осуществляют с помощью ультразвуковой визуализации; магнитно-резонансной визуализации; рентгенографической трансмиссионной визуализации; визуализации с помощью компьютерной томографии; визуализации на основе изотопов, включая позитронную эмиссионную томографию или гамма камеру/SPECT; систем позиционирования на основе магнитных или радиоволн.

4. Способ по п.1, дополнительно включающий шаг *in vivo* мониторинга скорости высвобождения одного или более активных веществ с помощью мониторинга разложения фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением с помощью ультразвуковой визуализации; магнитно-резонансной визуализации; рентгенографической трансмиссионной визуализации; визуализации с помощью компьютерной томографии; визуализации на основе изотопов, включая позитронную эмиссионную томографию или гамма камеру/SPECT; систем позиционирования на основе магнитных или радиоволн.

5. Способ по п.1, дополнительно включающий шаг *in vivo* мониторинга скорости высвобождения одного или более активных веществ с помощью мониторинга уровней в плазме одного или более активных веществ.

6. Способ по п.1, в котором мониторинг разложения осуществляют в заданные интервалы после инъекции, например, приблизительно каждый 1 месяц, приблизительно каждые 2 месяца или приблизительно каждые 3 месяца после первой инъекции фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением.

7. Способ по п.1, который, когда мониторинг разложения показывает значительное разложение фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, дополнительно включает шаг введения одной или более дополнительных доз одного или более активных веществ.

8. Способ по п.1, который, когда мониторинг разложения показывает значительное разложение фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, дополнительно включает шаг введения одной или более дополнительных доз одного или более активных веществ, где доза является бустерной дозой активн(ых)ого веществ(а).

9. Способ по п.1, который, когда мониторинг разложения показывает значительное разложение фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, дополнительно включает шаг введения одной или более дополнительных доз одного или более активных веществ, где дозу вводят в форме фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением того(тех) же активн(ых)ого веществ(а).

10. Способ по п.1, включающий повторяющийся шаг ii) по п.1 в заданное время, например, приблизительно через 1 неделю, приблизительно через 2 недели, приблизительно через 3 недели, приблизительно через 1 месяц, приблизительно через 2 месяца, приблизительно через 3 месяца и предпочтительно приблизительно через 6

месяцев или дольше после инъекции первой введенной фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением.

5 11. Способ по п.1, в котором количество активного вещества в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением находится в диапазоне от приблизительно 0,1% мас./мас. до приблизительно 50% мас./мас., например, от приблизительно 1% мас./мас. до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 2% мас./мас. до приблизительно 20% мас./мас. и от приблизительно 5% мас./мас. до приблизительно 10% мас./мас.

10 12. Способ по п.1, в котором объем вводимой фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением находится в диапазоне от приблизительно 0,05 мл до приблизительно 8 мл, например, от приблизительно 0,1 мл до приблизительно 6 мл, от приблизительно 0,25 мл до приблизительно 4 мл и от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2 мл.

15 13. Способ по п.1, в котором одно или более активных веществ выбраны из группы, включающей андроген или его производное (включая солевую форму, кристаллическую форму, энантиомерную форму), антиандроген или его производное, нестероидный селективный модулятор андрогенных рецепторов или его производное, эстроген или его производное, антиэстроген или его производное, гестаген или его производное, антигестаген или его производное, олигонуклеотид, прогестаген или его производное, гонадотропин-рилизинг гормон, или его аналог, или производное, ингибитор гонадотропина или его производное, антагонисты гонадотропина или их производные, ингибитор ферментов надпочечников и/или предстательной железы, антибиотики, ингибитор циклооксигеназы или его производное, ингибитор 5-альфа-
20 редуктазы, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НПВС), ингибитор редуктазы HMG-CoA или его производное (статины), ингибитор белка мембранного эффлюкса и/или мембранного транспорта, модулятор иммунной
30 системы, ингибитор ангиогенеза, факторы усиления лучевого воздействия (гипоксические цитотоксины), факторы роста и антифакторы роста и их комбинации.

14. Способ по п.1, в котором применяют два активных вещества, причем одно выбрано из антиандрогенов, а другое - из гонадотропин-рилизинг гормонов или их аналогов.

35 15. Способ по п.1, в котором одно или более из активных веществ в любой солевой, кристаллической или энантиомерной форме выбраны из антиандрогенов, включая флутамид, 2-гидроксифлутамид, ципротерон, нилутамид и бикалутамид или им подобные.

40 16. Способ по п.1, в котором активное вещество является 2-гидроксифлутамидом, флутамидом или бикалутамидом.

17. Способ по п.1, в котором активное вещество является 2-гидроксифлутамидом или флутамидом.

45 18. Способ по п.1, в котором активное вещество в шаге i) и ii) является 2-гидроксифлутамидом.

19. Способ по п.1, в котором активное вещество в шаге i) является флутамидом, а активное вещество в шаге ii) является 2-гидроксифлутамидом.

20. Способ по п.1, в котором активное вещество является бикалутамидом.

50 21. Способ по п.1, в котором активное вещество в шаге i) и ii) является бикалутамидом.

22. Способ по п.1, в котором бустерная доза в шаге i) для перорального приема находится в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг в сутки,

например, предпочтительно от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг в сутки.

23. Способ по п.1, в котором бустерная доза в шаге i) для местного введения в предстательную железу находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, например, предпочтительно от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг в сутки.

24. Способ по п.1, в котором бустерная доза в шаге i) для перорального приема находится в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, например, предпочтительно от приблизительно 25 мг до приблизительно 500 мг в сутки.

25. Способ по п.1, в котором бустерная доза в шаге i) находится в диапазоне от 1 мг до 50 мг, предпочтительно от 5 мг до 50 мг в сутки для местного введения в предстательную железу.

26. Способ по п.1, в котором фармацевтическая композиция с контролируемым высвобождением в шаге ii) обеспечивает в предстательной железе количество активного вещества в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг в сутки.

27. Способ по п.1, в котором введение i) и ii) являются, по существу, одновременными.

28. Способ по п.1, в котором введение i) и ii) разделены во времени, например, на менее чем 24 ч.

29. Способ по п.16 или 26, в котором местная концентрация 2-гидроксифлутамида в ткани предстательной железы находится в диапазоне от приблизительно 0,001 нМ до приблизительно 10,0 мкМ в стационарном состоянии в интервале времени от приблизительно 1 до приблизительно 6 месяцев после введения первой или любой дополнительной инъекции фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением.

30. Способ по п.16, в котором концентрация в плазме 2-гидроксифлутамида или бикалутамида снижена, по меньшей мере, до 25%, например, по меньшей мере, до 10% или, по меньшей мере, до 5% или менее значений, достигаемых после перорального приема стандартной композиции флутамида в суточной дозе, которая обеспечивает эквивалентный терапевтический эффект.

31. Способ по п.16, в котором местная концентрация 2-гидроксифлутамида или бикалутамида в ткани печени, по меньшей мере, в 5, например, по меньшей мере, приблизительно в 25, по меньшей мере, приблизительно в 50, по меньшей мере, приблизительно в 75 раз или, по меньшей мере, приблизительно в 100 раз меньше, чем концентрация, достигаемая во время фазы абсорбции после перорального приема стандартной композиции флутамида или бикалутамида в суточной дозе, которая обеспечивает эквивалентный терапевтический эффект.

32. Способ по п.16, в котором при лечении наблюдается уменьшение дозозависимых побочных эффектов, таких как, например, диарея, увеличение молочных желез, тошнота, импотенция, снижение либидо, боль в животе, метеоризм, усталость, астения, остеопороз, повышенное потоотделение, приливы, потеря либидо или эректильной функции, увеличение массы тела, гинекомастия, и токсическое влияние на печень по сравнению с развивающимися после перорального приема стандартного флутамида или композиции бикалутамида в суточной дозе, которая обеспечивает эквивалентный терапевтический эффект.

33. Способ по п.1, в котором биоразлагаемый гидратирующийся керамический

материал выбран из группы, состоящей из негидратированного или гидратированного сульфата кальция, фосфата кальция, карбоната кальция, фторида кальция, силиката кальция, сульфата магния, фосфата магния, карбоната магния, фторида магния, силиката магния, сульфата бария, фосфата бария, карбоната бария, фторида бария, силиката бария или их смесей.

34. Способ по п.1, в котором биоразлагаемый гидратирующийся керамический материал является негидратированным или гидратированным сульфатом кальция.

35. Способ по п.1, в котором максимально приблизительно 20% мас./мас. одного или более активных веществ, содержащихся в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, высвобождаются в течение 5 дней или менее после инъекции человеку.

36. Способ по п.1, в котором максимально приблизительно 50% мас./мас. активного вещества, содержащегося в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, высвобождаются в течение 1 месяца или более после инъекции человеку.

37. Способ по п.1, в котором максимально приблизительно 75% мас./мас. активного вещества, содержащегося в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, высвобождается в течение 1,5 месяцев или более, например, в течение 2 месяцев или более после инъекции человеку.

38. Способ по п.1, в котором максимально приблизительно 100% мас./мас. активного вещества, содержащегося в фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, высвобождается в течение 2 месяцев или более, например, в течение 3 месяцев или более, или в течение 6 месяцев или более после инъекции человеку.

39. Набор, включающий: i) первый компонент, предоставляющий начальную бустерную дозу одного или более активных веществ и/или пролекарств, выбранных из антиандрогенного средства и/или цитостатического агента; и

ii) второй компонент, включающий фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением, содержащую одно или более активных веществ, выбранных из антиандрогенного средства и/или цитостатического агента, в биоразлагаемом керамическом носителе для лечения заболеваний, связанных с предстательной железой.

40. Набор по п.39, в котором первый компонент i) и/или второй компонент ii) представляет собой фармацевтическую композицию для местного введения в предстательную железу.

41. Набор по п.39, в котором биodeградируемый керамический носитель выбран из сульфата кальция.

42. Набор по п.41, в котором сульфат кальция находится в форме порошка.

43. Набор по п.41, в котором сульфат кальция представлен как его полугидрат, или дигидрат, или их смесь.

44. Набор по п.39, где набор дополнительно содержит третий компонент iii), который представляет собой водный раствор.

45. Набор по п.39, в котором антиандрогенное лекарственное средство представляет собой флутамид.

46. Набор по п.39, в котором цитостатическим агентом является циклофосфамид.

47. Набор по п.44, в котором третий компонент смешан с первым и/или вторым компонентом.

48. Набор по п.39, в котором компонент i) выполнен с возможностью

перорального, трансдермального, легочного, назального, сублингвального, ректального, парентерального путей введения или он вводится местно в ткань предстательной железы.

5 49. Набор по п.39, в котором компонент ii) выполнен с возможностью его введения посредством инъекции в ткань предстательной железы или в окружающее ее пространство через трансуретральный, трансректальный или чрезпромежностный доступ.

10 50. Набор по п.39, где компоненты могут вводиться одновременно, или компонент ii) вводится в течение 7 дней после компонента i).

51. Набор по п.39, где заболевание, связанное с предстательной железой, выбрано из рака предстательной железы, доброкачественной гиперплазии предстательной железы или острого, или хронического простатита.

15 52. Набор по п.51, где заболевание, связанное с предстательной железой, представляет собой рак предстательной железы.

53. Набор по п.39 для применения в способе, как определено в п.2.

54. Применение первого и второго компонентов для получения набора, как определено в п.39, для лечения заболеваний, связанных с предстательной железой.

20

25

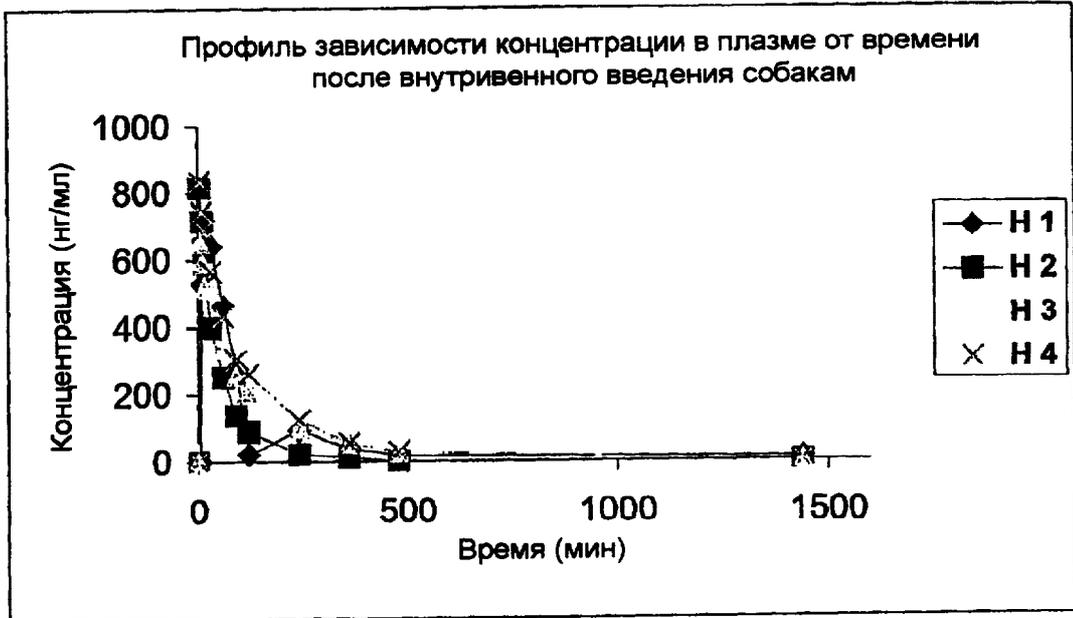
30

35

40

45

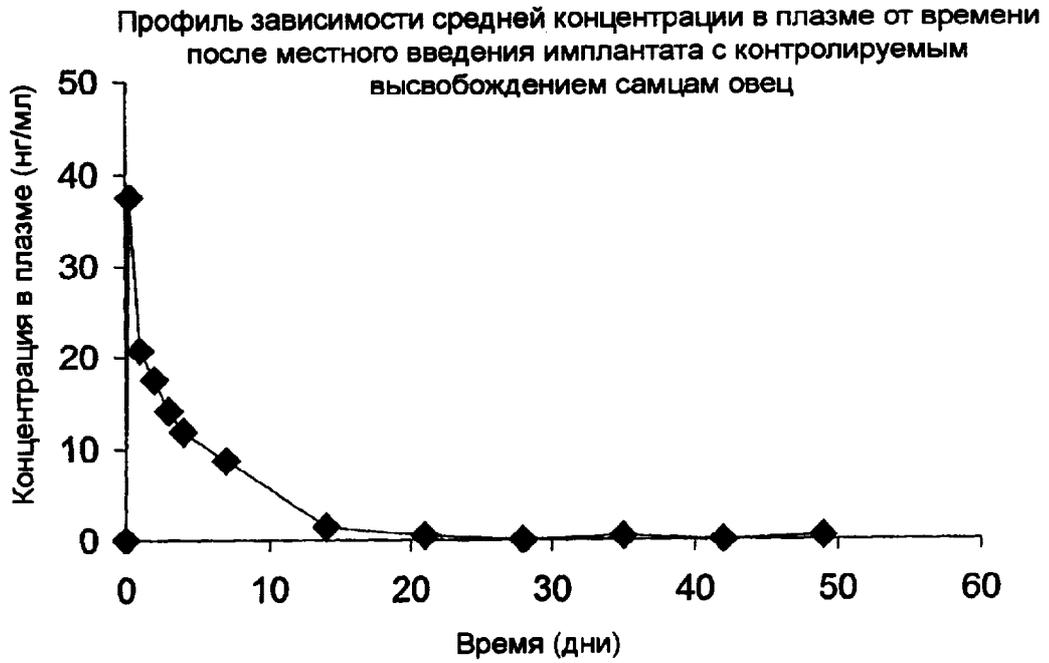
50



ФИГ. 1

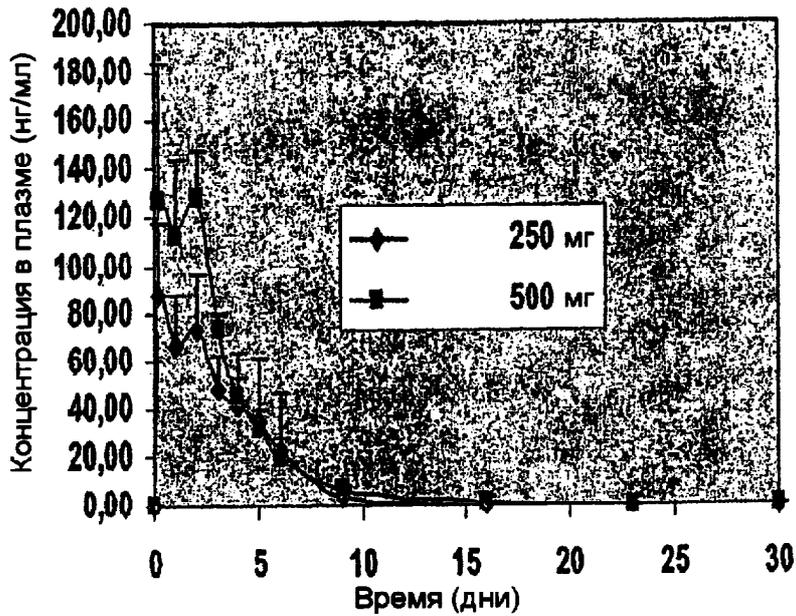


ФИГ. 2



ФИГ. 3

Профиль зависимости средней концентрации в плазме от времени после имплантации в предстательную железу собак



ФИГ. 4