(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118215466 A
(43)申请公布日 2024.06.18

(21)申请号 202280074455.0
(22)申请日 2022.09.07
(30)优先权数据
63/241,705 2021.09.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/042701 2022.09.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/038933 EN 2023.03.16
(71)申请人 普洛佩拉治疗公司
地址 美国北卡罗来纳州
(72)发明人 马修·J·夏普 威廉·R·小莫尔
(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
专利代理师 李献忠 罗婷婷
(51)Int.Cl.
*A61K 9/00*(2006.01)
*A61K 9/107*(2006.01)
*A61K 9/48*(2006.01)
*A61K 47/14*(2006.01)
*A61K 31/58*(2006.01)
*A61P 5/24*(2006.01)

权利要求书8页 说明书65页 附图16页

(54)发明名称

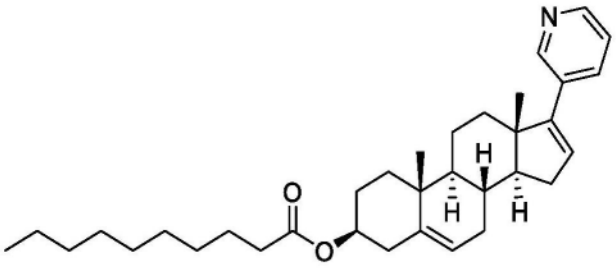
口服阿比特龙制剂

(57)摘要

本文提供了口服阿比特龙前药制剂、相关方法和试剂盒,例如用于口服施用给患有性激素依赖性良性或恶性病症例如前列腺癌、雄激素受体驱动的癌症、雄激素过量引起的综合征、和/或糖皮质激素过量引起的综合征,例如皮质醇血症的受试者。

CN 118215466 A

1.一种药物组合物,其包含:(a)癸酸阿比特龙;和(b)基于脂质的药物递送系统,其中癸酸阿比特龙具有以下结构:



癸酸阿比特龙,

其中所述药物组合物被配制用于口服递送癸酸阿比特龙。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含:(1)甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯;和(2)含有聚甘油酯和/或聚氧甘油酯的表面活性剂。

3.根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含甘油三酯。

4.根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349,或辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯)。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含甘油单酯和/或甘油二酯。

6.根据权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如Maisine® CC,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,所述二酯部分占优势)。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含丙二醇酯。

8.根据权利要求1-6中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)和/或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12,或Lauroglycol™90)。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含含有聚甘油酯的表面活性剂。

10.根据权利要求1-8中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含表面活性剂,所述表面活性剂包含聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含含有聚氧甘油酯的表面活性剂。

12.根据权利要求1-10中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含表面活性剂,所述表面活性剂包含聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40)、油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)或月桂酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil 2130)。

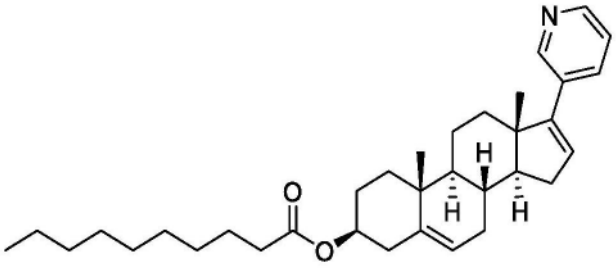
13.根据权利要求1-12中任一项所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙以约1mg/g至约250mg/g,例如约20mg/g至约150mg/g的浓度范围分散在所述基于脂质的药物递送系统中,例如均匀分散或溶解在所述基于脂质的药物递送系统中。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的药物组合物,其配制为口服剂型的形式,例如胶囊(例如,软凝胶胶囊)。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的药物组合物,其特征在于以下一项或多项:(1)所述药物组合物在室温下储存稳定;(2)当使用体外分散测试评估所述药物组合物时,癸酸阿比特龙的回收率大于50%;以及(3)在向哺乳动物口服施用后,所述药物组合物能够向所述哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以达到治疗有效的阿比特龙血浆浓度,例如用于治疗本文描述的疾病或病症,例如本文描述的前列腺癌。

16.根据权利要求1-14中任一项所述的药物组合物,当在大鼠中测试时,基于阿比特龙血浆浓度分布,其具有大于30%的口服生物利用度。

17.一种药物组合物,其包含以范围为约10mg/g至约150mg/g的浓度溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中所述基于脂质的药物递送系统包含(a)脂质,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-80%;和(b)一种或多种非离子表面活性剂,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约20-90%,其中癸酸阿比特龙具有以下结构:




癸酸阿比特龙。

18.根据权利要求17所述的药物组合物,其中所述脂质包含含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10%至约50%,例如重量的约20-40%的辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL1349)。

19.根据权利要求17或18所述的药物组合物,其中所述脂质包含含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10%至约50%,例如重量的约20-40%的甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine®CC)。

20.根据权利要求17-19中任一项所述的药物组合物,其中所述脂质还包含含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10%至约50%,例如重量的约20-40%的丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或Lauroroglycol™90)。

21.根据权利要求17-20中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含两种或更多种,例如两种或三种非离子表面活性剂。

22.根据权利要求17-21中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种非离子表面活性剂包括聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40)和/或聚油酸甘油酯(例

如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。

23.根据权利要求17-22中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种非离子表面活性剂还包含油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)和/或月桂酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil 2130)。

24.根据权利要求17-23中任一项所述的药物组合物,其包含以范围约20mg/g至约120mg/g的浓度溶解于所述基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中所述基于脂质的药物递送系统包含(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约20-40%;(b)聚乙二醇羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯)),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约20-40%。

25.根据权利要求17-23中任一项所述的药物组合物,其包含以范围为约20mg/g至约120mg/g的浓度溶解于所述基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中所述基于脂质的药物递送系统包含(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%;(b)聚乙二醇羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯)),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%;和(e)丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)和/或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或Lauroglycol™90),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%。

26.根据权利要求17-23中任一项所述的药物组合物,其包含以范围为约20mg/g至约120mg/g的浓度溶解于所述基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中所述基于脂质的药物递送系统包含(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%;(b)聚乙二醇羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯)),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944CS),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约0-40%;和(e)甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸(C18:2)和油酸(C18:1)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%。

27.根据权利要求17所述的药物组合物,其包含本文任何实施例中描述的载体。

28.根据权利要求17-27中任一项所述的药物组合物,其被配制用于口服施用,例如以胶囊的形式(例如,软凝胶胶囊)口服施用。

29.根据权利要求17-25中任一项所述的药物组合物,其特征在于以下一项或多项:(1)所述药物组合物在室温下储存稳定;(2)当使用体外分散测试评估所述药物组合物时,癸酸阿比特龙的回收率大于50%;以及(3)在向哺乳动物口服施用后,所述药物组合物能够向所

述哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以达到治疗有效的阿比特龙血浆浓度,例如以用于治疗本文描述的疾病或病症,例如本文描述的前列腺癌。

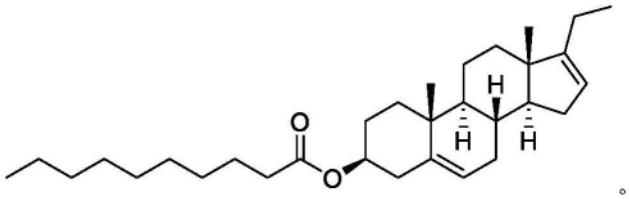
30.根据权利要求17-29中任一项所述的药物组合物,当在大鼠中测试时,基于阿比特龙血浆浓度分布,其具有大于30%的口服生物利用度。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统是自分散药物递送系统,例如自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。

32.根据权利要求1-31中任一项所述的药物组合物,其中在口服施用给哺乳动物时,所述癸酸阿比特龙中的至少一部分通过淋巴系统吸收。

33.根据权利要求1-32中任一项所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙基本上是纯的,例如其特征在于具有至少95%、优选至少98%、例如约98.5%,约99%、约99.5%或更高的重量纯度。

34.根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙的特征在于具有小于1%(例如,小于0.5%重量,例如小于0.3%、小于0.2%或小于0.1%)的具有下式的普拉甾酮癸酸乙酯的重量:




35.根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙的特征在于不具有可检测量的普拉甾酮癸酸乙酯。

36.根据权利要求33-35中任一项所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙的特征在于具有小于50ppm的钯含量。

37.根据权利要求33-35中任一项所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙的特征在于具有小于10ppm的钯含量。

38.治疗或预防有需要的受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1-37中任一项所述的药物组合物,其中所述疾病或病症选自性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症、雄激素过量引起的综合征以及糖皮质激素过量引起的综合征。

39.根据权利要求38所述的方法,其中所述疾病或病症选自前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌、肺癌、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、库欣氏综合征、库欣氏病、经典型或非典型先天性肾上腺增生、性早熟、多毛症及其组合。

40.根据权利要求38所述的方法,其中所述疾病或病症是性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症。

41.根据权利要求所述40所述的方法,其中所述性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症是雄激素受体阳性唾液管癌或雄激素受体阳性多形性成胶质细胞瘤。

42.根据权利要求38所述的方法,其中所述疾病或病症是前列腺癌。

43.根据权利要求42所述的方法,其中患有前列腺癌的所述受试者的特征在于例如在根治性前列腺切除术之后具有升高的前列腺特异性抗原的量。

44.根据权利要求42所述的方法,其中所述前列腺癌是局限性前列腺癌,例如高危局限性前列腺癌。

45.根据权利要求42所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势抵抗性前列腺癌。

46.根据权利要求42所述的方法,其中所述前列腺癌是新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌。

47.根据权利要求42所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),其中所述受试者在雄激素剥夺疗法失败后无症状或有轻度症状,其中化疗尚无临床指征。

48.根据权利要求42所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),其中所述受试者的疾病在基于紫杉烷的化疗方案,例如基于多西他赛的化疗方案期间或之后有进展。

49.根据权利要求42所述的方法,其中所述前列腺癌是难治性前列腺癌。

50.根据权利要求38-49中任一项所述的方法,其还包括用放射疗法或手术治疗所述受试者。

51.根据权利要求38-50中任一项所述的方法,其还包括向受试者施用一种或多种其他药剂,所述其他药剂选自:抗癌剂、激素消除剂、抗雄激素剂、分化剂、抗肿瘤剂、激酶抑制剂、抗代谢剂、烷化剂、抗生素剂、免疫剂、干扰素类剂、嵌入剂、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、有丝分裂抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、基因疗法或其组合。

52.根据权利要求38-51中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用选自氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松的一种或多种药剂。

53.根据权利要求38-52中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用选自化疗药物、激素替代药物或激素消除药物的一种或多种其他药剂。

54.根据权利要求38-53中任一项所述的方法,其还包括用雄激素剥夺疗法治疗所述受试者。

55.根据权利要求38-53中任一项所述的方法,其中所述受试者是未去势的受试者。

56.根据权利要求38-53中任一项所述的方法,其中所述受试者未用有效降低所述受试者的血清睾酮水平的量的促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗。

57.根据权利要求56所述的方法,其中所述受试者未用选自布舍瑞林、亮丙瑞林、地洛瑞林、费替瑞林、组氨瑞林、戈那瑞林、醋酸兰瑞肽、戈舍瑞林、那法瑞林、培福瑞林和曲普瑞林的药物治疗。

58.根据权利要求56所述的方法,其中所述受试者未用选自阿巴瑞克、西曲瑞克、地加瑞克、加尼瑞克、恶拉戈利、林扎戈利克和瑞鲁戈利克的药物治疗。

59.根据权利要求55-58中任一项所述的方法,其中所述受试者对促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂敏感或不耐受。

60.根据权利要求55-59中任一项所述的方法,其中所述受试者未用糖皮质激素替代疗法进行治疗。

61.根据权利要求38-60中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂,例如尼拉帕尼、卢卡帕尼、奥拉帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼和氟佐帕尼。

62.根据权利要求38-61中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用第1代雄激素受体拮抗剂,例如普克鲁胺、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、托匹鲁胺。

63.根据权利要求38-62中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用第2代雄激素受体拮抗剂(例如,阿帕鲁胺、达洛鲁胺或恩杂鲁胺)。

64.根据权利要求38-63中任一项所述的方法,其还包括单独地或与一种或多种第1代或第2代雄激素受体拮抗剂组合,向所述受试者施用第3代雄激素受体拮抗剂(诸如N-端结构域抑制剂)或雄激素受体降解物分子。

65.根据权利要求38-64中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用化疗剂,诸如基于紫杉烷的化疗剂(例如,多西他赛、卡巴他赛、紫杉醇等)或基于铂的化疗剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂等)。

66.根据权利要求38-65中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用免疫疗法,诸如施用普列威、免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体,诸如派姆单抗或纳武单抗,或抗PD-L1抗体,诸如阿维鲁单抗或阿特珠单抗),或抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)等。

67.根据权利要求38-66中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用双特异性T细胞接合剂(BiTE)疗法,例如博纳吐单抗或索利托单抗。

68.根据权利要求38-67中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用激酶抑制剂,例如舒尼替尼、达沙替尼、卡博替尼、厄达替尼、多韦替尼、卡帕塞替尼、奥文色替、帕他色替、阿氟瑞色替、阿立塞替、阿波替尼、奥帕尼布等。

69.根据权利要求38-68中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用骨保护剂(例如,地舒单抗、唑来膦酸),并且其中所述受试者的特征在于患有前列腺癌(例如,CRPC)伴骨转移。

70.根据权利要求38-69中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用治疗剂,所述治疗剂选自:1)抗IL23靶向单克隆抗体,例如替曲吉珠单抗;2)硒,诸如亚硒酸钠;3)EZH2抑制剂,例如CPI-1205、GSK2816126或他泽司他;4)CDK4/6抑制剂,例如帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼;6)溴结构域和超末端结构域(BET)抑制剂,例如CCS1477、INCB057643、阿罗布塞、ZEN-3694或莫利布雷西布(GSK525762);7)抗CD105抗体,例如TRC105或卡罗妥昔单抗;8)氯硝柳胺;9)A2A受体拮抗剂,例如AZD4635;10)PI3K抑制剂,例如AZD-8186、布帕尼西或达托里昔布;11)另一非甾类CYP17A1抑制剂,例如塞维特罗内尔;12)抗孕激素,例如奥那司酮;13)纳维托克;14)HSP90抑制剂,例如奥那司匹(AT13387);15)HSP27抑制剂,例如OGX-427;16)5-α-还原酶抑制剂,例如度他雄胺;17)二甲双胍;18)AMG-386;19)右美沙芬;20)茶碱;21)羟氯喹;和22)来那度胺。

71.根据权利要求38-70中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用一种或多种选自以下项的激酶调节剂:FLT-3(FMS样酪氨酸激酶)抑制剂、AXL(anexelekto)抑制剂(例如,吉列替尼)、CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂(诸如CDK1、2、4、5、6、7或9抑制剂)、视网膜母细胞瘤(Rb)抑制剂、蛋白激酶B(AKT)抑制剂、SRC抑制剂、IkappaB激酶1(IKK1)抑制剂、PIM-1调节剂、Lemur酪氨酸激酶2(LMTK2)调节剂、Lyn抑制剂、Aurora A抑制剂、ANPK(核蛋

白激酶)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)调节剂、c-jun N-端激酶(JNK)调节剂、大MAP激酶(BMK)调节剂、p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)调节剂及其组合。

72.根据权利要求38-71中任一项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前是未接受过化疗或未接受过激素疗法的。

73.根据权利要求38-72中任一项所述的方法,其中所述受试者尚未经历前列腺切除术。

74.根据权利要求38-73中任一项所述的方法,其中用放射疗法例如立体定向体部放射疗法、中子放射来治疗所述受试者。

75.根据权利要求38-74中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用镭223。

76.根据权利要求38所述的方法,其中所述疾病或病症是乳腺癌,例如分子大汗腺HER2阴性乳腺癌,转移性乳腺癌,诸如ER+转移性乳腺癌、ER+和HER2阴性乳腺癌、AR+三阴性乳腺癌等等。

77.根据权利要求76所述的方法,其还包括向所述受试者施用芳香酶抑制剂,例如依西美坦。

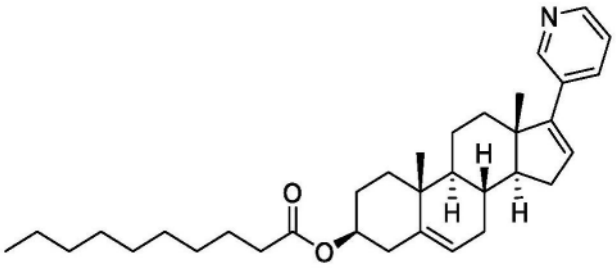
78.根据权利要求38所述的方法,其中所述疾病或病症与21-羟化酶缺陷相关。

79.根据权利要求38-78中任一项所述的方法,其中所述药物组合物经口服施用。

80.根据权利要求38-79中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用所述药物组合物的范围为每天一次至每周一次,例如每天一次或每两或三天一次。

81.根据权利要求38-80中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物与食物或不与食物一起施用给受试者。

82.一种乳液,其包含(a)癸酸阿比特龙;(b)脂质;以及(c)非离子表面活性剂,其中所述乳液的所述脂质相包含分散在所述脂质中的癸酸阿比特龙,其中癸酸阿比特龙具有以下结构:




癸酸阿比特龙。

83.根据权利要求82所述的乳液,其中所述脂质包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349)。

84.根据权利要求82或83所述的乳液,其中所述脂质包含甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine®CC)。

85.根据权利要求82-84中任一项所述的乳液,其中所述脂质还包含丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或Lauroroglycol™90)。

86.根据权利要求82-85中任一项所述的乳液,其包含两种或更多种,例如两种或三种非离子表面活性剂。

87.根据权利要求82-86中任一项所述的乳液,其中所述非离子表面活性剂包含聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40)和/或聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。

88.根据权利要求87所述的乳液,其中所述表面活性剂还包含油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)和/或月桂酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil 2130)。

89.一种乳液,其通过将权利要求1-37中任一项所述的药物组合物与水混合来产生。

90.一种乳液,其通过将权利要求1-37中任一项所述的药物组合物施用给哺乳动物来产生。

91.一种治疗或预防有需要的受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求82-90中任一项所述的乳液,其中所述疾病或病症选自性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症、雄激素过量引起的综合征以及糖皮质激素过量引起的综合征。

# 口服阿比特龙制剂

## 技术领域

[0001] 本公开总体上涉及阿比特龙前药的新型口服制剂。本公开具有广泛的应用范围，例如用于施用给患有雄激素或雌激素依赖性良性或恶性病症或雄激素受体驱动的癌症，包括各种癌症(诸如前列腺癌、膀胱癌、肝细胞癌、肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌等)的患者，以及用于治疗由雄激素过度产生引起的非肿瘤综合征(包括经典和非经典先天性肾上腺增生、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、性早熟、多毛症等)或由糖皮质激素(在诸如库欣氏综合征(Cushing's syndrome)或库欣氏病(Cushing's disease)的病状中通常是皮质醇)过度产生引起的非肿瘤综合征。

## 背景技术

[0002] 阿比特龙((3β)-17-(吡啶-3-基)雄甾-5,16-二烯-3-醇;CAS编号:154229-19-3);分子式:$C_{24}H_{31}NO$;摩尔重量:349.5g/mol)是CYP17A1的抑制剂(CYP17A1是催化胆固醇、类固醇和其他脂质的合成并参与药物代谢的细胞色素P450酶超家族的成员)。CYP17A1具有17α-羟化酶活性和17,20-裂解酶活性两者。阿比特龙有效且选择性地抑制CYP17A1 17α-羟化酶和17,20-裂解酶酶活性。CYP17A1的17α-羟化酶活性是生成诸如皮质醇的糖皮质激素所需的。然而，CYP17A1的羟化酶和17,20-裂解酶活性是通过将17α-羟基孕烯醇酮转化为性类固醇前体即脱氢表雄酮而产生雄激素类固醇(例如雄烯二酮、睾酮和二氢睾酮)和雌激素类固醇(雌酮、雌二醇、雌三醇)所需的，参见图1。因此，阿比特龙干扰性腺中(主要是睾丸和卵巢中)和性腺外(例如，在肾上腺和肿瘤本身中)雄激素和雌激素的合成。

[0003] 虽然阿比特龙本身难以吸收，但它可以作为醋酸阿比特龙前药口服施用。醋酸阿比特龙也难以吸收，但可以在肠道中转化为阿比特龙，在醋酸前药裂解后，阿比特龙难以吸收到血流中。醋酸阿比特龙((3β)-17-(3-吡啶基)雄甾-5,乙酸酯;CAS编号154229-18-2)在美国以Zytiga®商标名称被批准用于治疗去势抵抗性或去势敏感性前列腺癌。醋酸阿比特龙现在也已在全球可用。

[0004] 已知，口服施用的醋酸阿比特龙前药不会被胃肠道吸收(并且很少的前药在血浆中可以检测到)。相反，已经证实醋酸阿比特龙在管腔内环境中水解为阿比特龙，导致产生阿比特龙过饱和，这是产生阿比特龙吸收的强大驱动力的原因(Stappaerts等人，Eur.J.Pharmaceutics Biopharmaceutics 90:1,2015)。

[0005] 由于阿比特龙阻断肾上腺正常生理性地产生类固醇，因此其前药制剂通常开具处方伴随施用低剂量类固醇以预防肾上腺功能不全。事实上，Zytiga®(250mg片剂)在美国被批准仅与泼尼松联合用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)患者和转移性去势敏感性前列腺癌(CSPC)患者。随Zytiga®提供的处方信息建议每天一次口服施用1,000mg(4×250mg片剂)，对于CRPC患者每天两次联合口服施用泼尼松(5mg)或对于CSPC患者每天一次口服施用。在欧洲，批准Zytiga®仅与泼尼松或泼尼松龙联合使用。

[0006] 因为与食物一起施用醋酸阿比特龙会增加醋酸阿比特龙的吸收(并且因此，有可

能导致暴露量增加且高度可变,这可以潜在地导致各种副作用,包括心血管副作用和/或肝毒性等),所以前药应至少在饭前一小时或饭后两小时空腹服用。事实上,Zytiga®的处方信息指出它必须空腹服用,并且在口服施用前至少两小时和口服施用后至少一小时内不应进食。

[0007] 处方信息解释称,对于转移性CRPC患者日口服剂量为1,000mg的Zytiga®,阿比特龙的稳态$C_{max}$值为226±178ng/mL(平均值±SD)并且其曲线下面积(AUC)值为1173±690ng.hr/mL(平均值±SD)。在健康受试者中进行的Zytiga®单剂量(1,000mg)交叉研究发现,当Zytiga®与食物一起施用时,阿比特龙的全身暴露量增加。具体地说,当Zytiga®与低脂餐(7%脂肪,300卡路里)一起施用时,阿比特龙的$C_{max}$和AUC值分别高大约7倍和5倍,而当Zytiga®与高脂餐(57%脂肪,825卡路里)一起施用时,分别高大约17倍和10倍。

[0008] 目前批准的前药醋酸阿比特龙的固体口服剂型有几个缺点。例如,它的生物利用度非常低,需要患者每天服用大量的药丸负担(4×250mg片剂,每天一次)。另外,由于低生物利用度和较大的食物效应相结合,它会导致患者的血液水平高度可变。此外,由于阿比特龙被迅速清除,这种经过批准的施用方案导致阿比特龙的日$C_{min}$,据信这与转移性CRPC患者中的治疗效果丧失相关。

## 发明内容

[0009] 本公开总体上涉及新型的口服阿比特龙前药制剂以及使用它们的方法,例如,在治疗患有性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症,和/或由于雄激素和/或糖皮质激素过量引起的综合征的受试者中。

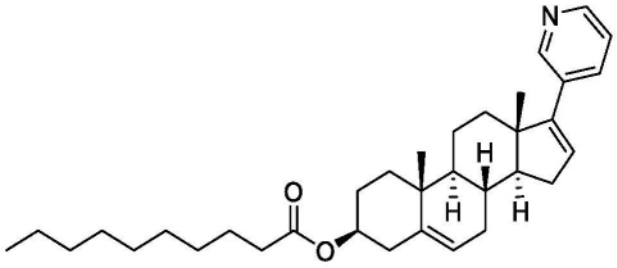
[0010] 2020年10月6日授予Propella Therapeutics,Inc.的美国专利No.10,792,292B2、2020年9月2日提交的美国临时申请No.63/073,502和2021年2月15日提交的美国临时申请No.63/149,550描述了有用的阿比特龙前药,特别是癸酸阿比特龙,作为目前市售的Zytiga®片剂的突破,因为它们提供了更高的生物利用度、消除了食物效应、减少了药丸负担、降低了施用频率以及持续有效的阿比特龙血浆水平,例如,在施用阿比特龙前药制剂后,观察到口服施用醋酸阿比特龙的持续血浆暴露高于每日$C_{min}$水平,例如持续至少一周,典型地持续至少两周和长达十周或更长时间。已证明,新型阿比特龙前药和其中的制剂适合每周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次或甚至更低频率施用,用于治疗患有性激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素受体驱动的癌症、由雄激素过量引起的综合征和/或糖皮质激素过量引起的综合征的受试者。

[0011] 本公开内容部分基于以下事实:利用适当的基于脂质的药物递送系统,癸酸阿比特龙可以是口服生物利用度的,基于血浆阿比特龙浓度,其具有良好至优异的口服生物利用度,这可以实现有效的阿比特龙血浆浓度以用于调节血清类固醇水平,例如降低血清雄激素水平。由于生物利用度增强,本文的口服癸酸阿比特龙制剂可适合于每天一次至每周一次的施用频率,例如每天一次或每两或三天一次。如本文所示,单次口服施用本文的药物组合物可以实现对CYP17A1的持续抑制24小时或更长时间。因此,本公开提供了施用阿比特龙前药(例如阿比特龙亲脂酯,特别是癸酸阿比特龙)以治疗本文描述的各种疾病或病症

(例如本文描述的前列腺癌)的替代方法,与目前上市的Zytiga®片剂相比,该方法也可以是有利的。

[0012] 在一些实施方案中,本公开提供了以下示例性实施方案:

[1]一种药物组合物,其包含:(a)癸酸阿比特龙;(b)基于脂质的药物递送系统,其中癸酸阿比特龙具有以下结构:



癸酸阿比特龙,

其中所述药物组合物被配制用于口服递送癸酸阿比特龙。

[2]根据[1]所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含:(1)甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯;(2)含有聚甘油酯和/或聚氧甘油酯的表面活性剂。

[3]根据[1]或[2]所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含甘油三酯。

[4]根据[1]或[2]所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349(Labrafac™lipophile WL 1349),或辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯)。

[5]根据[1]-[4]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含甘油单酯和/或甘油二酯。

[6]根据[1]-[4]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(a glycerol/glyceryl linoleate)(例如Maisine® CC,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势(predominant))。

[7]根据[1]-[6]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含丙二醇酯。

[8]根据[1]-[6]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)和/或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12,或Lauroglycol™90)。

[9]根据[1]-[8]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含含有聚甘油酯的表面活性剂。

[10]根据[1]-[8]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含表面活性剂,所述表面活性剂包含聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。

[11]根据[1]-[10]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系

统包含含有聚氧甘油酯的表面活性剂。

[12]根据[1]-[10]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含表面活性剂,所述表面活性剂包含聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40)、油酰聚乙二醇-6甘油酯(oleoyl polyoxyl-6glycerides)(例如,Labrafil® M 1944 CS)或月桂酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil 2130)。

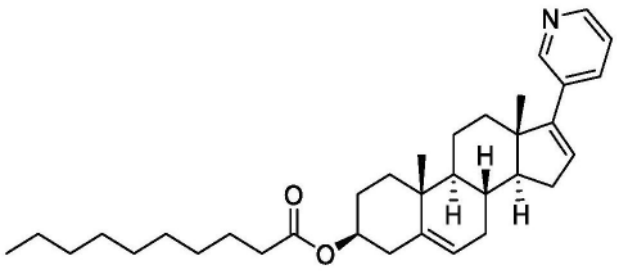
[13]根据[1]-[12]中任一项所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙以约1mg/g至约250mg/g,例如约20mg/g至约150mg/g的浓度范围分散在所述基于脂质的药物递送系统中,例如均匀分散或溶解在所述基于脂质的药物递送系统中。

[14]根据[1]-[13]中任一项所述的药物组合物,其配制为口服剂型的形式,例如胶囊(例如,软凝胶胶囊)。

[15]根据[1]-[14]中任一项所述的药物组合物,其特征在于以下一项或多项:(1)所述药物组合物在室温下储存稳定;(2)当使用体外分散测试评估所述药物组合物时,癸酸阿比特龙的回收率大于50%;以及(3)在向哺乳动物口服施用后,所述药物组合物能够向所述哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以达到治疗有效的阿比特龙血浆浓度,例如用于治疗本文描述的疾病或病症,例如本文描述的前列腺癌。

[16]根据[1]-[14]中任一项所述的药物组合物,当在大鼠中测试时,基于阿比特龙血浆浓度分布,其具有大于30%的口服生物利用度。

[17]一种药物组合物,其包含以范围为约10mg/g至约150mg/g的浓度溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中所述基于脂质的药物递送系统包含(a)脂质,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-80%;(b)一种或多种非离子表面活性剂,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约20-90%,其中癸酸阿比特龙具有以下结构:




癸酸阿比特龙。

[18]根据[17]所述的药物组合物,其中所述脂质包含含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10%至约50%,例如重量的约20-40%的辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL1349)。

[19]根据[17]或[18]所述的药物组合物,其中所述脂质包含含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10%至约50%,例如重量的约20-40%的甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC)。

[20]根据[17]-[19]中任一项所述的药物组合物,其中所述脂质还包含含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10%至约50%,例如重量的约20-40%的丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或

Lauroroglycol™90)。

[21]根据[17]-[20]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统包含两种或更多种,例如两种或三种非离子表面活性剂。

[22]根据[17]-[21]中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种非离子表面活性剂包括聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40)和/或聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。

[23]根据[17]-[22]中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种非离子表面活性剂还包含油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)和/或月桂酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil 2130)。

[24]根据[17]-[23]中任一项所述的药物组合物,其包含以范围约20mg/g至约120mg/g的浓度溶解于所述基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中所述基于脂质的药物递送系统包含(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约20-40%;(b)聚乙二醇羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯)),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约20-40%。

[25]根据[17]-[23]中任一项所述的药物组合物,其包含以范围为约20mg/g至约120mg/g的浓度溶解于所述基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中所述基于脂质的药物递送系统包含(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%;(b)聚乙二醇羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC497(聚甘油-3二油酸酯)),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%;和(e)丙二醇单辛酸酯(例如,CapmulPG-8)和/或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或Lauroglycol™90),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%。

[26]根据[17]-[23]中任一项所述的药物组合物,其包含以范围为约20mg/g至约120mg/g的浓度溶解于所述基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中所述基于脂质的药物递送系统包含(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%;(b)聚乙二醇羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯)),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944CS),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约0-40%;和(e)甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸(C18:2)和油酸(C18:1)的单甘油酯、二甘油酯和三甘油酯,其中二酯部分占优势),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%。

[27]根据[17]所述的药物组合物,其包含本文任何实施例中描述的载体。

[28]根据[17]-[27]中任一项所述的药物组合物,其被配制用于口服施用,例如以胶囊的形式(例如,软凝胶胶囊)口服施用。

[29]根据[17]-[25]中任一项所述的药物组合物,其特征在于以下一项或多项:(1)所述药物组合物在室温下储存稳定;(2)当使用体外分散测试评估所述药物组合物时,癸酸阿比特龙的回收率大于50%;以及(3)在向哺乳动物口服施用后,所述药物组合物能够向所述哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以达到治疗有效的阿比特龙血浆浓度,例如以用于治疗本文描述的疾病或病症,例如本文描述的前列腺癌。

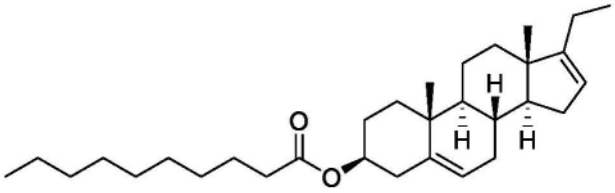
[30]根据[17]-[29]中任一项所述的药物组合物,当在大鼠中测试时,基于阿比特龙血浆浓度分布,其具有大于30%的口服生物利用度。

[31]根据[1]-[30]中任一项所述的药物组合物,其中所述基于脂质的药物递送系统是自分散药物递送系统,例如自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。

[32]根据[1]-[31]中任一项所述的药物组合物,其中在口服施用给哺乳动物时,所述癸酸阿比特龙中的至少一部分通过淋巴系统吸收。

[33]根据[1]-[32]中任一项所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙基本上是纯的,例如其特征在于具有至少95%、优选至少98%、例如约98.5%,约99%、约99.5%或更高的重量纯度。

[34]根据[33]所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙的特征在于具有小于1%(例如,小于0]5%重量,例如小于0]3%、小于0]2%或小于0]1%)的具有下式的普拉甾酮癸酸乙酯的重量:




[35]根据[33]所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙的特征在于不具有可检测量的普拉甾酮癸酸乙酯。

[36]根据[33]-[35]中任一项所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙的特征在于具有小于50ppm的钯含量。

[37]根据[33]-[35]中任一项所述的药物组合物,其中所述癸酸阿比特龙的特征在于具有小于10ppm的钯含量。

[38]治疗或预防有需要的受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据[1-37]中任一项所述的药物组合物,其中所述疾病或病症选自性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症、雄激素过量引起的综合征以及糖皮质激素过量引起的综合征。

[39]根据[38]所述的方法,其中所述疾病或病症选自前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌、肺癌、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、库欣氏综合征、库欣氏病、经典型或非典型先天性肾上腺增生、性早熟、多毛症及其组合。

[40]根据[38]所述的方法,其中所述疾病或病症是性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症。

[41]根据[40]所述的方法,其中所述性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症是雄激素受体阳性唾液管癌或雄激素受体阳性多形性成胶质细胞瘤。

[42]根据[38]所述的方法,其中所述疾病或病症是前列腺癌。

[43]根据[42]所述的方法,其中患有前列腺癌的所述受试者的特征在于例如在根治性前列腺切除术之后具有升高的前列腺特异性抗原的量。

[44]根据[42]所述的方法,其中所述前列腺癌是局限性前列腺癌,例如高危局限性前列腺癌。

[45]根据[42]所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势抵抗性前列腺癌。

[46]根据[42]所述的方法,其中所述前列腺癌是新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌。

[47]根据[42]所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),其中所述受试者在雄激素剥夺疗法失败后无症状或有轻度症状,其中化疗尚无临床指征。

[48]根据[42]所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),其中所述受试者的疾病在基于紫杉烷的化疗方案,例如基于多西他赛的化疗方案期间或之后有进展。

[49]根据[42]所述的方法,其中所述前列腺癌是难治性前列腺癌。

[50]根据[38]-[49]中任一项所述的方法,其还包括用放射疗法或手术治疗所述受试者。

[51]根据[38]-[50]中任一项所述的方法,其还包括向受试者施用一种或多种其他药剂,所述其他药剂选自:抗癌剂、激素消除剂、抗雄激素剂、分化剂、抗肿瘤剂、激酶抑制剂、抗代谢剂、烷化剂、抗生素剂、免疫剂、干扰素类剂、嵌入剂、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、有丝分裂抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、基因疗法或其组合。

[52]根据[38]-[51]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用选自氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松的一种或多种药剂。

[53]根据[38]-[52]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用选自化疗药物、激素替代药物或激素消除药物的一种或多种其他药剂。

[54]根据[38]-[53]中任一项所述的方法,其还包括用雄激素剥夺疗法治疗所述受试者。

[55]根据[38]-[53]中任一项所述的方法,其中所述受试者是未去势的受试者。

[56]根据[38]-[53]中任一项所述的方法,其中所述受试者未用有效降低所述受试者的血清睾酮水平的量的促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗。

[57]根据[56]所述的方法,其中所述受试者未用选自布舍瑞林、亮丙瑞林、地洛瑞林、费替瑞林、组氨瑞林、戈那瑞林、醋酸兰瑞肽、戈舍瑞林、那法瑞林、培福瑞林和曲普瑞林的药物治疗。

[58]根据[56]所述的方法,其中所述受试者未用选自阿巴瑞克、西曲瑞克、地加瑞

克、加尼瑞克、恶拉戈利、林扎戈利克和瑞鲁戈利克的药物治疗。

[59]根据[55]-[58]中任一项所述的方法,其中所述受试者对促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂敏感或不耐受。

[60]根据[55]-[59]中任一项所述的方法,其中所述受试者未用糖皮质激素替代疗法进行治疗。

[61]根据[38]-[60]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂,例如尼拉帕尼、卢卡帕尼、奥拉帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼和氟佐帕尼。

[62]根据[38]-[61]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用第1代雄激素受体拮抗剂,例如普克鲁胺、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、托匹鲁胺。

[63]根据[38]-[62]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用第2代雄激素受体拮抗剂(例如,阿帕鲁胺、达洛鲁胺或恩杂鲁胺)。

[64]根据[38]-[63]中任一项所述的方法,其还包括单独地或与一种或多种第1代或第2代雄激素受体拮抗剂组合,向所述受试者施用第3代雄激素受体拮抗剂(诸如N-端结构域抑制剂)或雄激素受体降解物分子。

[65]根据[38]-[64]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用化疗剂,诸如基于紫杉烷的化疗剂(例如,多西他赛、卡巴他赛、紫杉醇等)或基于铂的化疗剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂等)。

[66]根据[38]-[65]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用免疫疗法,诸如施用普列威(Sipuleucel-T)、免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体,诸如派姆单抗或纳武单抗,或抗PD-L1抗体,诸如阿维鲁单抗或阿特珠单抗),或抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)等。

[67]根据[38]-[66]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用双特异性T细胞接合剂(BiTE)疗法,例如博纳吐单抗或索利托单抗。

[68]根据[38]-[67]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用激酶抑制剂,例如舒尼替尼、达沙替尼、卡博替尼、厄达替尼、多韦替尼、卡帕塞替尼、奥文色替(onvansertib)、帕他色替(ipatasertib)、阿氟瑞色替(afuresertib)、阿立塞替(alisertib)、阿波替尼(apitolisib)、奥帕尼布等。

[69]根据[38]-[68]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用骨保护剂(例如,地舒单抗、唑来膦酸),并且其中所述受试者的特征在于患有前列腺癌(例如,CRPC)伴骨转移。

[70]根据[38]-[69]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用治疗剂,该治疗剂选自:1)抗IL23靶向单克隆抗体,例如替曲吉珠单抗;2)硒,诸如亚硒酸钠;3)EZH2抑制剂,例如CPI-1205、GSK2816126或他泽司他;4)CDK4/6抑制剂,例如帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼;6)溴结构域和超末端结构域(BET)抑制剂,例如CCS1477、INCB057643、阿罗布塞(alobresib)、ZEN-3694或莫利布雷西布(molibresib)(GSK525762);7)抗CD105抗体,例如TRC105或卡罗妥昔单抗;8)氯硝柳胺;9)A2A受体拮抗剂,例如AZD4635;10)PI3K抑制剂,例如AZD-8186、布帕尼西(buparlisib)或达托里昔布;11)另一非甾类CYP17A1抑制剂,例如塞维特罗内尔;12)抗孕激素,例如奥那司酮;13)纳维托克;14)HSP90抑制剂,例如奥那司匹

(onalespib)(AT13387);15)HSP27抑制剂,例如OGX-427;16)5-α-还原酶抑制剂,例如度他雄胺;17)二甲双胍;18)AMG-386;19)右美沙芬;20)茶碱;21)羟氯喹;和22)来那度胺。

[71]根据[38]-[70]中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用一种或多种选自以下项的激酶调节剂:FLT-3(FMS样酪氨酸激酶)抑制剂、AXL(anexelekto)抑制剂(例如,吉列替尼)、CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂(诸如CDK1、2、4、5、6、7或9抑制剂)、视网膜母细胞瘤(Rb)抑制剂、蛋白激酶B(AKT)抑制剂、SRC抑制剂、IkappaB激酶1(IKK1)抑制剂、PIM-1调节剂、Lemur酪氨酸激酶2(LMTK2)调节剂、Lyn抑制剂、Aurora A抑制剂、ANPK(核蛋白激酶)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)调节剂、c-jun N-端激酶(JNK)调节剂、大MAP激酶(BMK)调节剂、p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)调节剂及其组合。

[72]根据[38]-[71]中任一项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前是未接受过化疗或未接受过激素疗法的。

[73]根据[38]-[72]中任一项所述的方法,其中所述受试者尚未经历前列腺切除术。

[74]根据[38]-[73]中任一项所述的方法,其中用放射疗法例如立体定向体部放射疗法、中子放射来治疗所述受试者。

[75]根据[38]-[74]中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用镭223。

[76]根据[38]所述的方法,其中所述疾病或病症是乳腺癌,例如分子大汗腺HER2阴性乳腺癌,转移性乳腺癌,诸如ER+转移性乳腺癌、ER+和HER2阴性乳腺癌、AR+三阴性乳腺癌等等。

[77]根据[76]所述的方法,其还包括向所述受试者施用芳香酶抑制剂,例如依西美坦。

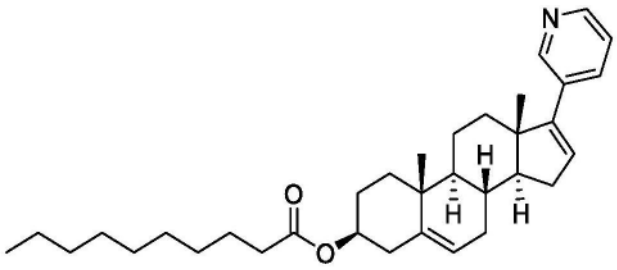
[78]根据[38]所述的方法,其中所述疾病或病症与21-羟化酶缺陷相关。

[79]根据[38]-[78]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物经口服施用。

[80]根据[38]-[79]中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用所述药物组合物的范围为每天一次至每周一次,例如每天一次或每两或三天一次。

[81]根据[38]-[80]中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物与食物或不与食物一起施用给受试者。

[82]一种乳液,其包含(a)癸酸阿比特龙;(b)脂质;以及(c)非离子表面活性剂,其中所述乳液的脂质相包含分散在所述脂质中的癸酸阿比特龙,其中癸酸阿比特龙具有以下结构:




癸酸阿比特龙。

[83]根据[82]所述的乳液,其中所述脂质包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油

三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349)。

[84]根据[82]或[83]所述的乳液,其中所述脂质包含甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC)。

[85]根据[82]-[84]中任一项所述的乳液,其中所述脂质还包含丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或Lauroroglycol™90)。

[86]根据[82]-[85]中任一项所述的乳液,其包含两种或更多种,例如两种或三种非离子表面活性剂。

[87]根据[82]-[86]中任一项所述的乳液,其中所述非离子表面活性剂包含聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40)和/或聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。

[88]根据[87]所述的乳液,其中所述表面活性剂还包含油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)和/或月桂酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil 2130)。

[89]一种乳液,其通过将[1]-[37]中任一项所述的药物组合物与水混合来产生。

[90]一种乳液,其通过将[1]-[37]中任一项所述的药物组合物施用给哺乳动物来产生。

[91]一种治疗或预防有需要的受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据[82]-[90]中任一项所述的乳液,其中所述疾病或病症选自性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症、雄激素过量引起的综合征以及糖皮质激素过量引起的综合征。

[0013] 本公开内容的实施方案可以满足性激素依赖性病症和肿瘤学领域,包括性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症例如前列腺癌的治疗的长期需求。本公开的实施方案还可以满足治疗由于雄激素过多综合征引起和/或由于糖皮质激素过多诸如高皮质醇血症引起的综合征领域的长期需求。本公开的实施方案可以通过提供阿比特龙前药的新型的口服制剂、生产所述制剂的方法、使用所述制剂的治疗方法,以及用于向需要治疗包括前列腺癌在内的各种病症的受试者方便地施用所述制剂的试剂盒来克服醋酸阿比特龙的现有技术制剂(包括可商购的口服剂型)的主要缺点和不足。

[0014] 因此,已经相当宽泛地概述了特征,以便可以更好地理解随后的详细描述,并且可以更好地认识到本发明对本领域的贡献。当然,还有将在下文进一步描述的附加特征。实际上,应当理解,前面的概述和下面的详述都是示例性和解释性的,并且意在提供对本公开内容进一步的阐释。

[0015] 在该方面,在详细解释本发明的至少一个实施方案之前,要理解的是本发明的应用不限于以下描述中所阐述或附图中所示出的构造细节和组件的布置。本发明能够具有其他实施方案并且能够以各种方式实现和执行。此外,要理解的是本文采用的用语和术语是为了描述的目的并且不应被视为限制性的。

[0016] 因此,本领域技术人员应认识到,本公开内容所基于的概念可以容易地用作设计其他制剂、方法、系统、试剂盒和组合物的基础,以实现本公开的若干目的。因此,重要的是,在不脱离本公开的精神和范围的情况下,等同的构造被包括在本公开中。

[0017] 将附图包括在内以提供进一步理解并且并入本说明书中且构成本说明书的一部分,说明若干实施方案,并连同描述一起解释原理。

## 附图说明

[0018] 图1呈现了显示CYP17A1抑制对雄激素、雌激素、糖皮质激素、孕酮和盐皮质激素合成的影响的生化途径。

[0019] 图2A呈现实施例1A中制备的癸酸阿比特龙(或者本文缩写为“AbiDec”、“ADEC”或“AbDec”)固体形式(指定为形式A)的代表性X射线粉末衍射(XRPD)谱。

[0020] 图2B示出实施例1A中制备的癸酸阿比特龙固体形式(指定为形式A)的代表性差示扫描量热法(DSC)光谱。

[0021] 图2C示出实施例1A中制备的癸酸阿比特龙固体形式(指定为形式A)的代表性热重分析(TGA)。

[0022] 图2D呈现了形式B癸酸阿比特龙的代表性XRPD谱。

[0023] 图2E示出了形式B的癸酸阿比特龙的代表性DSC谱。

[0024] 图2F示出了形式B的癸酸阿比特龙的代表性TGA。

[0025] 图2G呈现了形式C的癸酸阿比特龙的代表性XRPD谱。

[0026] 图2H示出形式C的癸酸阿比特龙的代表性DSC谱。

[0027] 图2I示出了形式C的癸酸阿比特龙的代表性TGA。

[0028] 图3呈现了口服施用2种不同制剂中的癸酸阿比特龙后血浆中阿比特龙和癸酸阿比特龙的平均血浆浓度。从绝对值最高$C_{max}$到最低$C_{max}$的排名如下:来自第2组治疗的阿比特龙、来自第3组治疗的阿比特龙、来自第2组治疗的癸酸阿比特龙和来自第3组治疗的癸酸阿比特龙。

[0029] 图4A呈现了口服施用载体(组1或Grp1)、制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后孕酮(“Prog”)的平均血浆浓度。

[0030] 图4B呈现了口服施用制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后孕酮(“Prog”)的平均血浆浓度相对于口服施用载体(组1或Grp1)的平均血浆浓度。

[0031] 图5A呈现了口服施用载体(组1或Grp1)、制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后皮质酮(“Cortico”)的平均血浆浓度。

[0032] 图5B呈现了口服施用制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后皮质酮(“Cortico”)的平均血浆浓度相对于口服施用载体(组1或Grp1)的皮质酮(“Cortico”)的平均血浆浓度。

[0033] 图6A呈现了口服施用载体(组1或Grp1)、制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后雄烯二酮(“Andro”)的平均血浆浓度。

[0034] 图6B呈现了口服施用制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后雄烯二酮(“Andro”)的平均血浆浓度相对于口服施用载体(组1或Grp1)的平均血浆浓度。

[0035] 图7A呈现了口服施用载体(组1或Grp1)、制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后睾酮(“T”)的平均血浆浓度。

[0036] 图7B呈现了口服施用制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后相对于口服施用载体(组1或Grp1)的睾酮(“T”)的平均血浆浓度。

[0037] 图8呈现了口服施用载体(组1或Grp1)、制剂1(组2或Grp2)和制剂2(组3或Grp3)后黄体生成激素的平均血浆浓度。基于最后观察浓度(72小时)的排名如下:第2组>第3组>第1组。

[0038] 图9呈现了口服施用制剂1(第2组或Grp2)和制剂2(第3组或Grp3)后组织中阿比特龙的平均组织浓度的条形图。

## 具体实施方式

[0039] 在广义方面,本公开涉及新颖的口服阿比特龙前药制剂、用于调节有需要的受试者中的血清类固醇激素水平的方法以及用于治疗或预防与此类类固醇激素相关的疾病或病症的方法。本公开的实施方案部分基于阿比特龙前药,特别是癸酸阿比特龙,可以口服施用于受试者以实现CYP17A1活性的持续抑制和血清雄激素水平的降低。

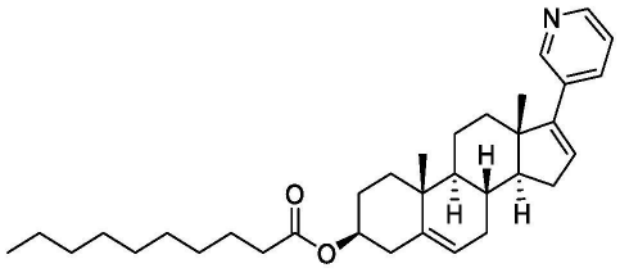
[0040] 如美国专利No.10,792,292B2和美国临时申请No.63/073,502和63/149,550中详细描述的,其每一者的内容通过引用并入本文,阿比特龙前药(例如癸酸阿比特龙)的胃肠外施用在许多方面优于现有方法,包括但不限于快速和持续降低血清睾酮、无需去势、与使用口服醋酸阿比特龙制剂的方法相比减少或无肝毒性、提高生物利用度、消除与口服醋酸阿比特龙制剂相关的食物效应、减少药丸负担、更好的患者依从性、减少施用频率、持续稳定活性药物的血液水平、降低$C_{max}$,从而可以减少相关副作用等。

[0041] 如本文所讨论的,发现利用适当的基于脂质的药物递送系统,癸酸阿比特龙可以是口服生物利用的,具有良好至优异的生物利用度,以达到有效的阿比特龙血浆浓度,以用于调节血清类固醇水平,例如降低雄激素水平。这提供了用于施用阿比特龙前药(例如阿比特龙亲脂酯,特别是癸酸阿比特龙)以治疗本文所述的各种疾病或病症(例如本文所述的前列腺癌)的替代方法。

[0042] 因此,在各种实施方案中,本公开内容提供了新的口服阿比特龙前药制剂、用于调节血清类固醇激素水平(例如用于降低睾酮水平)的方法、和/或用于治疗或预防通过此类类固醇介导或与此类类固醇相关的疾病或病症(例如性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症)的新方法。

癸酸阿比特龙制剂

[0043] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含阿比特龙前药的各种制剂,例如阿比特龙亲脂酯,特别是癸酸阿比特龙,其具有以下结构:




癸酸阿比特龙。

[0044] 通常,本文的药物组合物包含(a)癸酸阿比特龙;(b)基于脂质的药物递送系统,其中所述药物组合物被配制用于口服递送癸酸阿比特龙。

[0045] 本文中的基于脂质的药物递送系统广义地指任何基于脂质的载体,其当与癸酸阿比特龙配制时适合于口服施用以递送足够量的癸酸阿比特龙以达到抑制CYP17A1的有效的阿比特龙血浆浓度,用于调节各种类固醇激素水平,例如雄激素、雌激素、糖皮质激素、孕酮和盐皮质激素,和/或用于治疗本文所述的疾病或病症,例如本文所述的前列腺癌。本文的

基于脂质的药物递送系统的特征通常可以为自分散药物递送系统,例如自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。通常,癸酸阿比特龙均匀分散或溶解在基于脂质的药物递送系统中。

[0046] 在一些实施方案中,本文的药物组合物的特征在于,在向哺乳动物口服施用后能够通过淋巴递送系统递送至少一部分癸酸阿比特龙。基于脂质的药物递送系统的淋巴递送可以绕过首过代谢,因此可以导致更好的整体药代动力学特征。请参阅Punjabi et al.Current Pharmaceutical Design,27:1992-1998(2021);Bora et al.Indian Drugs 54(08):5-22(2017);Pouton et al.Advanced Drug Delivery Reviews 60:625-637(2008);and Cote et al.Advanced Drug Delivery Reviews144:16-34(2019)中关于淋巴递送的一般讨论。如实施例部分所示,本文示例性口服制剂的单次施用在大鼠药代动力学研究中实现了优异的口服生物利用度,这也有效地降低了循环雄激素水平(雄烯二酮和睾酮)并增加了孕酮水平。不希望受理论的约束,据信,包含本文的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文描述的那些中的任一种,诸如本文发明内容部分的[1]-[37])经口服施用至哺乳动物时,至少一部分癸酸阿比特龙通过淋巴系统吸收。本文的组织研究也支持淋巴递送,该研究表明施用后72小时在组织中的下颌和肠系膜淋巴结中检测到阿比特龙。

[0047] 本文的药物组合物通常配制为口服剂型的形式,例如胶囊(例如,软凝胶胶囊)。

[0048] 本文的药物组合物(例如,本文描述的任何那些,例如本文发明内容部分的[1]-[37])通常还具有以下一项或多项特征:(1)该药物组合物室温储存稳定;(2)当使用体外分散测试评估药物组合物时,癸酸阿比特龙的回收率大于50%;(3)在向哺乳动物口服施用后,该药物组合物能够向哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以达到治疗有效的阿比特龙血浆浓度,例如用于治疗本文所述的疾病或病症,例如本文描述的前列腺癌。如本文所使用的,“体外分散测试”应理解为使用根据本申请实施例4中描述的程序的程序。“储存稳定”是指药物组合物在储存条件下储存一段储存期(例如在室温下1个月或更长时间(例如约1个月、约3个月、约6个月,或更长时间))后具有(1)基本上相同量的癸酸阿比特龙,例如在储存开始时的量的80-125%以内;(2)基本上相同量的杂质(总杂质和/或单种杂质),例如在储存开始时的量的80-125%以内;和/或(3)没有显著的物理性质变化,例如,外观和在水溶液中的分散性保持与储存开始时基本相同。

[0049] 在优选的实施方案中,本文的药物组合物(例如,本文描述的那些中的任一种,例如本文发明内容部分的[1]-[37])在大鼠身上进行测试时可以基于阿比特龙血浆浓度分布,具有大于30%的口服生物利用度。本领域技术人员可以容易地确定口服生物利用度。用于测定大鼠口服生物利用度的示例性方法显示在本文的实施例部分中。

基于脂质的药物递送系统

[0050] 本文的基于脂质的药物递送系统通常包含一种或多种脂质和一种或多种表面活性剂。合适的脂质和表面活性剂及其量包括通常被接受用于药物用途的那些,例如美国食品和药物管理局的非活性成分数据库中描述的那些。用于本文药物组合物的具体脂质和表面活性剂通常可以基于癸酸阿比特龙的溶解度、药物组合物的稳定性、赋形剂相容性和药物组合物在水溶液中的分散性等来选择。例如,在一些实施方案中,选择脂质和表面活性剂,使得药物组合物可以具有以约1mg/g至约250mg/g的浓度溶解或悬浮在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙。需要说明的是,250mg/g的浓度意味着脂质药物递送系统中每

克癸酸阿比特龙的混合物中含有250mg癸酸阿比特龙。本公开内容别处描述的基于脂质的药物递送系统中癸酸阿比特龙的浓度应当类似地理解。优选地,选择脂质和表面活性剂使得药物组合物可以具有以约20mg/g至约150mg/g的浓度溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙。在一些实施方案中,选择脂质和表面活性剂使得药物组合物在室温下稳定储存例如1个月、3个月、6个月或更长时间。在一些实施方案中,选择脂质和表面活性剂,使得药物组合物在室温下包含癸酸阿比特龙在基于脂质的药物递送系统中的溶液(或换言之均质的混合物),其中该溶液(或换言之均质的混合物)可以在室温下储存1个月、3个月、6个月或更长时间后保持溶液(或均质),即没有可见的药物和/或赋形剂晶体/沉淀的形成。在一些实施方案中,当使用体外分散测试评估药物组合物时,选择脂质和表面活性剂,使得癸酸阿比特龙的回收率大于50%(例如,55%、60%、70%、80%、90%或高达100%,或列举值之间的任何范围)。在一些实施方案中,选择脂质和表面活性剂,使得在向哺乳动物口服施用后,药物组合物能够向哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以实现有效的阿比特龙治疗血浆浓度,例如用于治疗本文所述的疾病或病症,例如本文所述的前列腺癌。在一些实施方案中,选择脂质和表面活性剂,使得在口服施用给哺乳动物后,药物组合物能够向哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以实现有效的阿比特龙血浆浓度,例如用于抑制CYP17A1。在一些实施方案中,选择脂质和表面活性剂,使得当在大鼠中测试时,基于阿比特龙血浆浓度分布,本文的药物组合物可具有大于30%,例如高达60%、70%或更高的口服生物利用度。

[0051] 通常,用于基于脂质的药物递送系统的脂质包括甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯。用于基于脂质的药物递送系统的表面活性剂通常包含一种或多种非离子表面活性剂。

[0052] 在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含:(1)包含甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯的脂质;和(2)表面活性剂,例如非离子表面活性剂。表面活性剂可以是本文描述的那些中的任何一种,例如,表面活性剂可以包含聚甘油酯和/或聚氧甘油酯。本文所用的甘油三酯、甘油单酯和甘油二酯应理解为脂肪酸的甘油单酯、二酯或三酯,本文所用的丙二醇酯应理解为脂肪酸的丙二醇单酯或二酯,其中脂肪酸通常可以是但不限于中链或长链脂肪酸,其可以例如是饱和的或不饱和的。本领域技术人员应理解,中链脂肪酸包括6-12个碳的脂肪族尾部,长链脂肪酸包括13-21个碳的脂肪族尾部。一些甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯或丙二醇酯也可被视为表面活性剂。然而,如本文所使用且为了清楚起见,用于本文基于脂质的药物递送系统的表面活性剂应理解为需要一种或多种不是本文定义的甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯或丙二醇酯的表面活性剂。当计算本文基于脂质的药物递送系统或药物组合物中表面活性剂的重量百分比时,仅应考虑不是甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯或丙二醇酯的那些表面活性剂,除非另有说明或与上下文相反。

[0053] 在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含:(1)甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯;和(2)含有聚甘油酯和/或聚氧甘油酯的表面活性剂。在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含甘油三酯和表面活性剂。在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含甘油二酯和表面活性剂。在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含甘油单酯和表面活性剂。在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含丙二醇酯和表面活性剂。在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含:(1)甘油三酯和选自甘油单酯、甘油二酯和丙二醇酯的一种或多种,

以及(2)表面活性剂。在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含:(1)甘油三酯和丙二醇酯,以及(2)表面活性剂。在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含:(1)甘油三酯、甘油单酯和甘油二酯;以及(2)表面活性剂。在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含(1)甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和丙二醇酯,以及(2)表面活性剂。合适的甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯、丙二醇酯和表面活性剂包括任何本文所述的那些的任何组合。

[0054] 在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含:(1)中链甘油三酯;和(2)表面活性剂,例如非离子表面活性剂。中链甘油三酯没有特别限制。例如,在一些实施方案中,中链甘油三酯可以是辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,例如以商品名:Labrafac™亲脂剂WL 1349商购的那些。在一些实施方案中,表面活性剂包含聚甘油酯和/或聚氧甘油酯。

[0055] 在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含甘油单酯和/或甘油二酯。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯,例如来自商品名:Maisine®CC的市售产品的那些,据信其具有亚油酸(C18:2)和油酸(C18:1)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势。

[0056] 在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含丙二醇酯。合适的丙二醇酯包括例如丙二醇单辛酸酯(例如,以商品名:Capmul PG-8出售)和/或丙二醇单月桂酸酯(例如,以商品名:Capmul PG-12或Lauroroglycol™90出售)。

[0057] 在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349)和本文所述的表面活性剂。

[0058] 在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含:(1)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349);(2)甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine®CC,主要为亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势);和本文所述的表面活性剂。在这样的实施方案中(例如,本文描述的任何那些适用的实施方案,例如本文发明内容部分的[6]-[16]和[19]-[37]),中链甘油三酯比甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯的重量比通常为约5:1至1:5,更通常为约2:1至约1:2,例如约1.5:1、约1:1、约1:1.5或约1:2,或所列举值之间的任何范围。

[0059] 在一些实施方案中,本文的基于脂质的药物递送系统包含:(1)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349);(2)丙二醇单辛酸酯(例如Capmul PG-8);和本文所述的表面活性剂。在这样的实施方案(例如,本文描述的任何那些适用的实施方案,例如本文发明内容部分的[8]-[16]和[20]-[37])中,中链甘油三酯与丙二醇单辛酸酯的重量比通常范围为约5:1至1:5,更通常范围为约2:1至约1:2,例如约1.5:1、约1:1、约1:1.5或约1:2,或所列举值之间的任何范围。

[0060] 在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统中的表面活性剂可以包含聚甘油酯。有用的聚甘油酯没有特别限制,其包括由脂肪酸和甘油均聚物(例如三聚体、四聚体等)形成的酯。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统中的表面活性剂可以包括聚油酸甘油酯,例如聚甘油-3二油酸酯,市售商品名为:Plurol Oleique CC497。聚甘油-3二油酸酯是指甘油同源三聚体的二油酸酯,其主要成分的分子式为:$C_{45}H_{84}O_9$或R-O-($CH_2$-CH(OR)-$CH_2$-O)$_3$-R,其中R=H或CO-$C_{17}H_{33}$,CAS号:9007-48-1。

[0061] 在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统中的表面活性剂可以包含聚氧甘油酯。有用的聚氧甘油酯没有特别限制,其包括由脂肪酸和乙氧基化甘油形成的酯。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统中的表面活性剂可以包含聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(macrogolglycerol hydroxystearate),例如,可以商品名:Kolliphor RH40商购的那些。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统中的表面活性剂可包含油酰聚乙二醇-6甘油酯,例如,以商品名:Labrafil® M 1944CS商购的那些。从化学角度来说,Labrafil® M 1944CS可以含有甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,以及油酸($C_{18:1}$)的PEG-6(MW 300)单酯和二酯。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统中的表面活性剂可以包含月桂酰聚乙二醇-6甘油酯,例如,可以商品名Labrafil® 2130CS商购的那些。从化学角度来说,Labrafil®2130CS可以含有甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,以及月桂酸($C_{12}$)和硬脂酸($C_{18}$)的PEG-6(MW 300)单酯和二酯。

[0062] 在一些实施方案中,用于基于脂质的药物递送系统的表面活性剂可以包含:(1)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40);和(2)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。当用于本文的基于脂质的药物递送系统的表面活性剂包含聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯和聚甘油油酸酯(例如,本文描述的任何那些适用的实施方案,例如本文的发明内容部分的[12]-[16]和[22]-[37])时,聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯比聚甘油油酸酯的重量比通常为约5:1至1:5,更通常为约2:1至约1:2,例如约1.5:1、约1:1,或约1:1.5,或所列举值之间的任何范围。

[0063] 在一些实施方案中,用于基于脂质的药物递送系统的表面活性剂可以包含:(1)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);(2)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));和(3)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。在此类实施方案中(例如,本文描述的任何那些适用的实施方案,例如本文发明内容部分的[12]-[16]和[23]-[37]),聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯比聚甘油油酸酯的重量比可以为约5:1至1:5,更典型地范围为约2:1至约1:2,例如约1.5:1、约1:1或约1:1.5,或所列举值之间的任何范围;并且聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯比油酰聚乙二醇-6甘油酯的重量比范围也可以为约5:1至1:5,更典型地范围为约2:1至约1:2,例如约1.5:1、约1:1,或约1:1.5,或所列举值之间的任何范围。

[0064] 本文中的脂质和表面活性剂的组合没有特别限制。例如,在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯;以及(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如Kolliphor RH40)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含选自甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯的一种或多种脂质。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含丙二醇酯,例如丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯,例如甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$),其中二酯部分占优势)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含本文所述的一种或多种表面活性剂。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含第二聚甘油酯,例如聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,基于脂质的药物递

送系统还包含聚氧甘油酯,例如油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0065] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯;(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);以及(c)聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚3-二油酸甘油酯))。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含选自甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯的一种或多种脂质。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含丙二醇酯,例如丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯,例如甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含本文所述的一种或多种表面活性剂。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含聚氧甘油酯,例如油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0066] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯;(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);以及(c)丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含本文所述的一种或多种表面活性剂。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含第二聚甘油酯,例如聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含聚氧甘油酯,例如油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0067] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯;(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);以及(c)甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要为亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含本文所述的一种或多种表面活性剂。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含第二聚甘油酯,例如聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含聚氧甘油酯,例如油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0068] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯;(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));以及(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0069] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯;(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS);以及(e)丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯;(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);(c)聚甘油油酸酯(例如,

Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS);以及(e)丙二醇单月桂酸酯(例如Capmul PG-12或Lauroglycol™90)。

[0070] 在一些具体的实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯;(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS);以及(e)甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要为亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势)。

[0071] 基于脂质的药物递送系统的成分的重量百分比没有特别限制。例如,在一些实施方案中,甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯的量可为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-80%(例如,约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%,或所列举值之间的任何范围),并且表面活性剂的含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约20-90%(例如,约20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%,或所列举值之间的任何范围,例如约50-80%或约40-60%)。

[0072] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%,约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等);和(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含选自甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯的一种或多种脂质。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围)的丙二醇酯,例如丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围)的甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯,例如甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,二酯部分占主要地位)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含本文所述的一种或多种表面活性剂。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的第二聚甘油酯,例如聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等)的聚氧甘油酯,例如油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0073] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸

(C10)的中链甘油三酯,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%,约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);以及(c)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如约10%、约15%、约20%、约25%、约30%,或所列举值之间的任何范围)的聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含选自甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯的一种或多种脂质。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如约10%,约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围)的丙二醇酯,例如丙二醇单辛酸酯(例如Capmul PG-8)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围)的甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯,例如甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含本文所述的一种或多种表面活性剂。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等)的聚氧甘油酯,例如油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0074] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%,约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);以及(c)丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%,或所列举值之间的任何范围)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含本文所述的一种或多种表面活性剂。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%,或所列举值之间的任何范围)的第二聚甘油酯,例如聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等)的聚氧甘油酯,例如油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0075] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%,约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);(b)聚

乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);以及(c)甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占主要地位),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围)。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统进一步包含本文所述的一种或多种表面活性剂。例如,在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的第二聚甘油酯,例如聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统还包含含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等)的聚氧甘油酯,例如油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。

[0076] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约20-40%(例如,约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%,约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);(c)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%,约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));和(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约20-40%(例如,约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围)。

[0077] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);(c)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil®M 1944 CS),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);和(e)丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)和/或丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或Lauroglycol™ 90),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围)。

[0078] 在一些优选的实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包含:(a)辛酸(C8)和癸

酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);(c)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);和(e)丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%,或所列举值之间的任何范围)。

[0079] 在一些具体的实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,KolliphorRH40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);(c)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯)),其含量为所述基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%;(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约0-40%(例如,0%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);和(e)甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围)。

[0080] 在一些具体的实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以包括实施例部分中描述的任何载体。

[0081] 在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以具有基于脂质的药物递送系统的重量的约20%的Kolliphor RH40、约14%的Plurol Oleique CC 497、约33%的Labrafil 1944CS和约33%的Labrafac亲脂剂WL 1349,其中“约”是指与所述值相差在25%以内。例如,在此类实施例中约20%将意味着15%至25%。

[0082] 在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统可以具有基于脂质的药物递送系统的重量的约20%的Kolliphor RH 40、约14%的Plurol Oleique CC 497和约66%的Lauroglycol 90,其中“约”是指与所述值相差在25%以内。

[0083] 在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统可具有基于脂质的药物递送系统的重量的约20%的Kolliphor RH40、约14%的Plurol Oleique CC 497、约16%的Labrafil 1944CS、约30%的Maisine CC和约20%的Labrafac亲脂剂WL 1349,其中“约”是指与所述值相差在25%以内。

[0084] 在一些实施方案中,基于脂质的药物递送系统可具有基于脂质的药物递送系统的

重量的约20％的Kolliphor RH40、约14％的Plurol Oleique CC497、约16％的Labrafil 1944CS、约30％的Capmul PG-8和约20％的Labrafac亲脂剂WL 1349,其中“约”是指与所述值相差在25％以内。

[0085] 应当理解,当本文使用商品名时,其意在包括截至本申请的申请日期与该商品名相关的产品的说明书内的任何组合物,或者如果该产品的通用名称是可获得的,则在截至本申请的申请日期的此类仿制药的规格范围内,此类仿制药例如各种药典所指定的那些,所述药典包括USP(美国药典)、欧洲药典(PhEur)、日本药典和中国药典。

癸酸阿比特龙

[0086] 本文的药物组合物通常包含分散(例如均匀分散或溶解)于本文的基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其浓度范围为约1mg/g至约250mg/g,约10mg/g、约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g、约150mg/g、约200mg/g、约250mg/g或所列举值之间的任何范围,例如约10mg/g至约150mg/g、约20-150mg/g、约30-80mg/g等。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙溶解在本文的基于脂质的药物递送系统中。

[0087] 癸酸阿比特龙通常以其碱性形式存在于本文的药物组合物中,并且应当如此理解,除非上下文中明显相反。然而,在一些实施方案中,本文的药物组合物可包含其碱性形式的癸酸阿比特龙和/或其药学上可接受的盐。

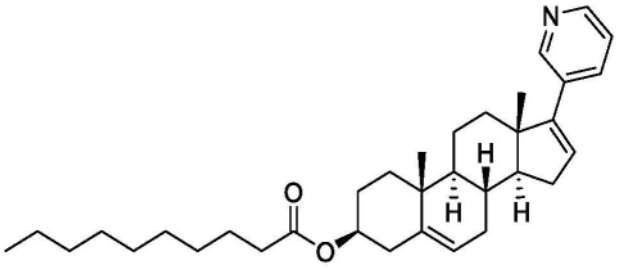
[0088] 用于本文药物组合物的癸酸阿比特龙通常是本文所述的基本上纯的形式。例如,通常可以通过将基本上纯的癸酸阿比特龙与基于脂质的药物递送系统和任选的其他成分混合来制备本文的药物组合物。在一些具体实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙呈本文所述的结晶形式,优选地,结晶形式A,并且药物组合物可以通过将结晶形式(例如,形式A)与基于脂质的药物递送系统和任选的其他成分混合(例如,溶解、悬浮或以其他方式形成混合物)来制备。

[0089] 在一些实施方案中,用于本文药物组合物的癸酸阿比特龙是基本上纯的形式,诸如按重量、按HPLC面积或两者兼而有之,例如其纯度高于80％,优选高于90％(例如,高于95％、高于97％、高于98％、高于99％、高于99.5％)。在一些实施方案中,用于本文药物组合物的癸酸阿比特龙的特征可在于按重量和/或按HPLC面积计的纯度为约95％、约97％、约99％、约99.5％、约99.9％或介于指定值之间的任何范围。例如,在一些实施方案中,用于本文药物组合物的癸酸阿比特龙的特征可在于按重量计的纯度为约95％、约97％、约99％、约99.5％、约99.9％或介于指定值之间的任何范围。在一些实施方案中,用于本文药物组合物的癸酸阿比特龙的特征还可在于具有低钯含量,例如小于150ppm、小于100ppm、小于50ppm或小于10ppm。在一些实施方案中,用于本文药物组合物的癸酸阿比特龙符合本文表1中所示的规格(参见实施例1B)。制备基本上纯的癸酸阿比特龙的示例性程序示于实施例部分。适于测量癸酸阿比特龙的纯度的HPLC方法也在实施例部分中有描述。基本上纯的癸酸阿比特龙可以呈固体形式(例如,本文所述的结晶形式,优选形式A,无定形形式或其组合)或呈溶液、悬浮液或另一种形式。为避免疑义,包含基本上纯的癸酸阿比特龙和一种或多种其他成分的本文的药物组合物(例如,根据本文发明内容部分中的[33]-[37]的药物组合物)应理解为本文的基本上纯的癸酸阿比特龙与一种或多种其他成分的混合物,例如,此类制剂可以通过将基本上纯的癸酸阿比特龙酯与所述一种或多种其他成分例如本文描述的基于

脂质的药物递送系统混合(例如,溶解、悬浮或以其他方式形成混合物)直接或间接获得。

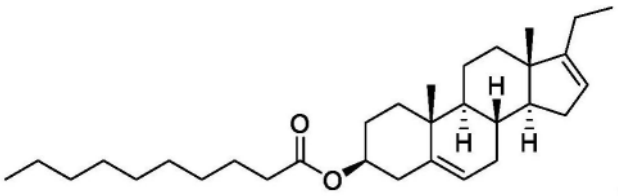
基本上纯的癸酸阿比特龙

[0090] 在一些具体的实施方案中,本文的药物组合物包含基本上纯的癸酸阿比特龙,其具有下式:

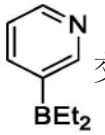


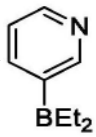
,

或其药学上可接受的盐,其分散或溶解在本文的基于脂质的药物递送系统中。在一些实施方案中,药物组合物包含呈碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其分散或溶解在本文的基于脂质的药物递送系统中。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙具有按重量计至少95%,优选地,至少98%、诸如约98.5%、约99%、约99.5%或更高的纯度。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙的特征可在于按重量和/或按HPLC面积计的纯度为约95%、约97%、约99%、约99.5%、约99.9%或介于指定值之间的任何范围。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙的特征可在于按重量计纯度为约95%、约97%、约99%、约99.5%、约99.9%或介于指定值之间的任何范围。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙的特征还可在于具有低钯含量,例如小于150ppm、小于100ppm、小于50ppm或小于10ppm。阿比特龙通常通过钯催化的交叉偶联反应步骤合成。因此,可用的阿比特龙通常具有不期望水平的钯残留物,其可能被带入粗癸酸阿比特龙产品中。如本文所述,本公开表明,通过使用丙酮和水作为溶剂和活性炭的重结晶工艺,可以将癸酸阿比特龙的钯含量降低至小于5ppm,特别是实施例1B中的3.7ppm。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙符合本文表1中所示的规格(参见实施例1B)。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙包含衍生自乙基普拉甾酮的杂质。例如,在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙包含具有下式的普拉甾酮癸酸乙酯:



。

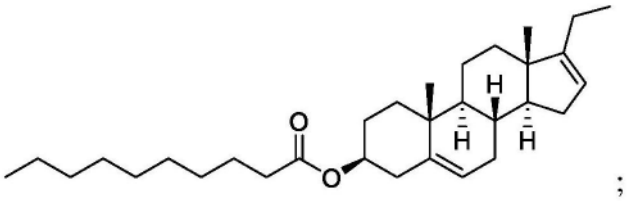
通常,当存在时,基本上纯的癸酸阿比特龙酯包含量小于2重量%,诸如小于1重量%,小于0.5重量%,诸如小于0.3重量%、小于0.2重量%或小于0.1重量%的普拉甾酮癸酸乙酯。普拉甾酮癸酸乙酯的量可以容易地通过HPLC方法测定,诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙也可以不含可检测量的普拉甾酮癸酸乙酯。阿比特龙原材料可容易地从商业来源以高纯度获得。从使用交叉偶联反应以在阿比特龙中引入3-吡啶基的方法获得的阿比特龙原材料可含有少量杂质,这些杂质最终可转化为乙

基普拉甾酮。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙可以从不具有可检测量的乙基普拉甾酮的阿比特龙原材料制备,例如,从不包括与

交叉偶联的方法获得的那些基本上纯的癸酸阿比特龙可以是固体形式,诸如本文所述的结晶形式。例如,在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙可以是结晶形式A,其可以通过具有一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8或9个)以下峰值的X射线粉末衍射(XRPD)光谱来表征:4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6和20.8,2θ度数,±0.2°;差示扫描量热(DSC)图具有起始温度为约69.0℃的吸热峰;或其组合。在一些实施方案中,结晶形式A可以通过与图2A所示基本相同的XRPD光谱来表征,例如,XRPD光谱在对应于如图2A所示的值峰的各个衍射角(2θ度数,±0.2°)处显示出峰值,不管它们的相对强度如何。在一些实施方案中,结晶形式A的特征可通过基本上与图2B所示相同的DSC光谱来表征。

[0091] 包含癸酸阿比特龙的本文药物组合物通常是癸酸阿比特龙在本文所述的合适载体中的溶液或混悬液。通常,该溶液可以通过将一种或多种固体形式的癸酸阿比特龙例如结晶形式A、B和/或C溶解或悬浮在合适的载体中来制备。然而,在一些实施方案中,药物组合物还可以包含一种或多种固体形式的癸酸阿比特龙。例如,在一些实施方案中,药物组合物可包含本文所述的结晶形式A。在一些实施方案中,药物组合物可包含本文所述的结晶形式B。在一些实施方案中,药物组合物可包含本文所述的结晶形式C。

[0092] 在一些实施方案中,本文的药物组合物还可以由包含结晶形式A的癸酸阿比特龙制备。在一些实施方案中,本文的药物组合物可以由基本上不含结晶形式B和结晶形式C(例如,通过XRPD未检测到量的结晶形式B和结晶形式C)的癸酸阿比特龙的结晶形式A的癸酸阿比特龙来制备。在一些实施方案中,本文的药物组合物可以由阿比特龙癸酸的结晶形式A制备,其特征为基本上纯的,例如,结晶形式A可表征为(1)具有小于50ppm的钯含量,例如低于10ppm;(2)具有至少95%重量纯度,优选至少98%,例如约98.5%、约99%、约99.5%或更高;(3)具有小于1重量%(例如小于0.5重量%,例如小于0.3重量%,小于0.2重量%,或小于0.1重量%)的具有下式的普拉甾酮癸酸乙酯:



;

(4)符合表1所示的规范,或其任意组合。

[0093] 在一些实施方案中,本文的药物组合物还可以由包含结晶形式B的癸酸阿比特龙制备。在一些实施方案中,结晶形式B可以通过具有一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6或7个)以下峰的X射线功率衍射(XRPD)光谱来表征:4.4、6.6、14.8、16.4、18.1、21.6和22.2,2θ度,±0.2°;差示扫描量热法(DSC)图,具有两个吸热峰,起始温度分别为约60.6℃和约64.9℃;或其组合。在一些实施方案中,结晶形式B可以通过基本上与图2D所示相同的XRPD光谱来表征,例如,XRPD光谱显示了与图2D中所示的峰相对应的各个衍射角(2θ,±0.2°)处的峰,无论它们的相对强度如何。在一些实施方案中,结晶形式B可以通过基本上与图2E中所示相同

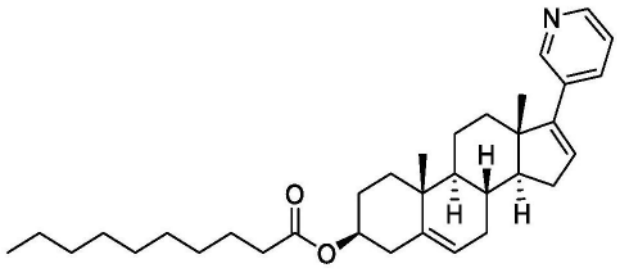
的DSC谱来表征。结晶形式B通常可以通过将癸酸阿比特龙溶解在合适的溶剂中以形成溶液来制备,所述溶剂例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二甲基乙酰胺(DMA)、甲基叔丁基醚、2-丙醇或庚烷,并且将溶液冷却至例如约-10℃至约-20℃以形成结晶形式。示例性程序如本文的实施例1C所示。

[0094] 在一些实施方案中,本文的药物组合物还可以由包含结晶形式C的癸酸阿比特龙制备。在一些实施方案中,结晶形式C可以通过具有以下峰中的一个或多个的X射线功率衍射(XRPD)光谱来表征:4.9、6.3、14.5和15.3,2θ度,±0.2°;差示扫描量热法(DSC)图,具有两个吸热峰,起始温度分别为约58.7℃和约66.6℃;或其组合。在一些实施方案中,结晶形式C可以通过基本上与图2G所示相同的XRPD光谱来表征,例如XRPD光谱显示了与图2G所示的峰相对应的各个衍射角(2θ,±0.2°)处的峰,无论其相对强度如何。在一些实施方案中,结晶形式C可以通过基本上与图2H中所示相同的DSC谱来表征。结晶形式C通常可以通过将癸酸阿比特龙溶解在合适的溶剂(例如乙醇和2-丁酮的1:1混合物)中,并例如通过蒸发减少溶剂的量以形成结晶形式来制备。示例性程序如本文的实施例1C所示。

包含非离子表面活性剂的药物组合物

[0095] 本文的药物组合物通常包含溶解于本文所述的任何基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙。

[0096] 在一些实施方案中,本公开内容还提供了药物组合物,其包含以约10mg/g至约150mg/g(例如,约10mg/g、20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g、约150mg/g或所列举值之间的任何范围,例如约30-80mg/g或约30-100mg/g等)的浓度溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其中基于脂质的药物递送系统包含:(a)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-80%的脂质;和(b)一种或多种非离子表面活性剂,其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约20-90%,其中癸酸阿比特龙具有以下结构:




癸酸阿比特龙。

[0097] 典型地,脂质与一种或多种非离子表面活性剂的重量比范围为约5:1至1:5,更典型地为约2:1至约1:2,例如约2:1,约1.5:1、约1:1、约1:1.5、约1:2或所列举值之间的任何范围。

[0098] 合适的脂质没有特别限制并且可以包括本文所述的任何甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯。

[0099] 合适的非离子表面活性剂也没有特别限制,其可包括本文描述的那些中的任何一种。

[0100] 例如,在一些实施方案中,脂质可包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349)。在一些实施方案中,脂质可包含甘油亚油酸酯/甘油基亚油

酸酯(例如,Maisine®CC)。在一些实施方案中,脂质可包含丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)。在一些实施方案中,脂质可包含丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或Lauroroglycol™90)。在一些实施方案中,脂质可包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349)和甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC)。在一些实施方案中,脂质可包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL1349)和丙二醇单辛酸酯(例如,CapmulPG-8)。辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯、甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯、丙二醇单辛酸酯和丙二醇单月桂酸酯的合适的量、比例或重量百分比包括本文描述的那些中的任意组合。

[0101] 通常,基于脂质的药物递送系统包含两种或更多种,例如2种或3种非离子表面活性剂。例如,在一些实施方案中,一种或多种非离子表面活性剂包含聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40)和/或聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,一种或多种非离子表面活性剂包含(1)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40);和(2)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,一种或多种非离子表面活性剂包含(1)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40);(2)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));以及(3)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。在一些实施方案中,一种或多种非离子表面活性剂包含(1)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40);(2)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));以及(3)月桂酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil 2130)。聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯、聚甘油油酸酯、油酰聚氧化酰基-6甘油酯和月桂酰聚乙二醇-6甘油酯的合适的量、比例或重量百分比包括本文描述的那些中的任意一些的任意组合。

[0102] 在一些具体实施方案中,药物组合物可以包含溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其浓度范围为约20mg/g至约120mg/g(例如,约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g或所列举值之间的任何范围,例如,约30-80mg/g或约30-100mg/g等),其中基于脂质的药物递送系统包含(a)辛酸和癸酸(C10)的中链甘油三酯(C8),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约20-40%(例如,约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围);(b)聚乙二醇羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);(c)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));以及(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约20-40%(例如,约20%、约25%、约30%、约35%、约40%,或所列举值之间的任何范围)。

[0103] 在一些具体的实施方案中,药物组合物可以包含溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其浓度范围为约20mg/g至约120mg/g(例如,约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g,或所列举值之间的任何范围,例如,约30-80mg/g或约30-100mg/g等),其中基于脂质的药物递送

系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);(c)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等);和(e)丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等)。

[0104] 在一些具体的实施方案中,药物组合物可以包含溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其浓度范围为约20mg/g至约120mg/g(例如,约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g,或所列举值之间的任何范围,例如,约30-80mg/g或约30-100mg/g等),其中基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);(c)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等);和(e)丙二醇单月桂酸酯(例如Capmul PG-12或Lauroglycol™ 90),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等)。

[0105] 在一些具体的实施方案中,药物组合物可以包含溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,其浓度范围为约20mg/g至约120mg/g(例如,约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g,或所列举值之间的任何范围,例如,约30-80mg/g或约30-100mg/g等),其中基于脂质的药物递送系统包含:(a)辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯,其含量为约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等);(b)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH 40),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围);(c)含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-30%(例如约10%、约15%、约20%、约25%、约30%或所列举值之间的任何范围)的聚油酸甘油酯

(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));(d)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约0-40%(例如,约0%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等);和(e)甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,其中二酯部分占优势),其含量为基于脂质的药物递送系统的重量的约10-40%(例如,约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或所列举值之间的任何范围,例如约20-40%或10-30%等)。

[0106] 在一些具体的实施方案中,药物组合物可以包含溶解在本文的任何实施例中描述的载体中的癸酸阿比特龙,参见例如实施例2和3。

[0107] 在一些实施方案中,药物组合物可包含溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,所述基于脂质的药物递送系统具有基于脂质的药物递送系统的重量的约20%的Kolliphor RH40、约14%的Plurol Oleique CC 497、约33%的Labrafil 1944CS和约33%的Labrafac亲脂剂WL 1349,其中"约"是指与所述值相差在25%以内。癸酸阿比特龙通常以约20mg/g至约120mg/g(例如,约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g或所列举值之间的任何范围,例如约30-80mg/g或约30-100mg/g等)溶解在基于脂质的药物递送系统中,直至癸酸阿比特龙在基于脂质的药物递送系统中的最大溶解度。

[0108] 在一些实施方案中,药物组合物可包含溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,所述基于脂质的药物递送系统具有基于脂质的药物递送系统的重量的约20%的Kolliphor RH40、约14%的Plurol Oleique CC 497、和约66%的Lauroglycol 90,其中"约"是指与所述值相差在25%以内。癸酸阿比特龙通常以约20mg/g至约120mg/g(例如,约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g或所列举值之间的任何范围,例如约30-80mg/g或约30-100mg/g等)溶解在基于脂质的药物递送系统中,直至癸酸阿比特龙在基于脂质的药物递送系统中的最大溶解度。

[0109] 在一些实施方案中,药物组合物可包含溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,所述基于脂质的药物递送系统具有基于脂质的药物递送系统的重量的约20%的Kolliphor RH40、约14%的Plurol Oleique CC 497、约16%的Labrafil 1944CS、约30%的Maisine CC和约20%的Labrafac亲脂剂WL 1349,其中"约"是指与所述值相差在25%以内。癸酸阿比特龙通常以约20mg/g至约120mg/g(例如,约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g或所列举值之间的任何范围,例如约30-80mg/g或约30-100mg/g等)溶解在基于脂质的药物递送系统中,直至癸酸阿比特龙在基于脂质的药物递送系统中的最大溶解度。

[0110] 在一些实施方案中,药物组合物可包含溶解在基于脂质的药物递送系统中的癸酸阿比特龙,所述基于脂质的药物递送系统具有基于脂质的药物递送系统的重量的约20%的Kolliphor RH40、约14%的Plurol Oleique CC 497、约16%的Labrafil 1944CS、约30%的Capmul PG-8和约20%的Labrafac亲脂剂WL 1349,其中"约"是指与所述值相差在25%以内。癸酸阿比特龙通常以约20mg/g至约120mg/g(例如,约20mg/g、约30mg/g、约40mg/g、约

50mg/g、约60mg/g、约70mg/g、约80mg/g、约90mg/g、约100mg/g、约120mg/g或所列举值之间的任何范围,例如约30-80mg/g或约30-100mg/g等)溶解在基于脂质的药物递送系统中,直至癸酸阿比特龙在基于脂质的药物递送系统中的最大溶解度。

[0111] 药物组合物通常可以配制成用于口服施用,例如以胶囊的形式(例如,软凝胶胶囊)。

[0112] 在本文所述的任何实施方案中,除非具体说明或与上下文相矛盾,否则本文的药物组合物还可具有以下一项或多项特征:(1)药物组合物在室温下储存稳定;(2)当药物组合物使用体外分散测试进行评估时,癸酸阿比特龙的回收率大于50%(例如,55%、60%、70%、80%、90%或高达100%,或所列举值之间的任何范围);以及(3)在向哺乳动物口服施用后,该药物组合物能够向哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以达到治疗有效的阿比特龙血浆浓度,例如以用于治疗本文所述的疾病或病症,例如本文描述的前列腺癌。例如,在一些实施方案中,药物组合物在室温下稳定储存,例如1个月、3个月、6个月或更长时间。在一些实施方案中,药物组合物包含室温下的溶液,其中在室温下储存1个月、3个月、6个月,或更长时间后,该溶液可以保持溶液状态,即没有可见的药物和/或赋形剂晶体/沉淀的形成。在一些实施方案中,药物组合物的特征在于,当使用体外分散测试评估药物组合物时,癸酸阿比特龙的回收率大于50%(例如,55%、60%、70%、80%、90%或高达100%或所列举值之间的任何范围)。在一些实施方案中,药物组合物的特征在于,在口服施用至哺乳动物时,药物组合物能够向哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以实现治疗有效的阿比特龙血浆浓度,例如以用于治疗本文所述的疾病或病症,例如本文所述的前列腺癌。在一些实施方案中,药物组合物的特征在于,在口服施用哺乳动物时,药物组合物能够向哺乳动物递送足够量的癸酸阿比特龙以实现有效的阿比特龙血浆浓度,例如以用于抑制CYP17A1。

[0113] 在本文描述的任何实施方案中,除非具体说明或与上下文相矛盾,否则在大鼠中测试时,药物组合物的特征还可为基于阿比特龙血浆浓度分布,大于30%,例如高达60%、70%或更高的口服生物利用度。

[0114] 在本文描述的任何实施方案中,除非具体说明或与上下文相矛盾,否则药物组合物可以是自分散药物递送系统,例如自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。

[0115] 在本文所述的任何实施方案中,除非具体说明或与上下文相矛盾,否则药物组合物的特征在于,在口服施用至哺乳动物后,至少一部分癸酸阿比特龙通过淋巴系统吸收。

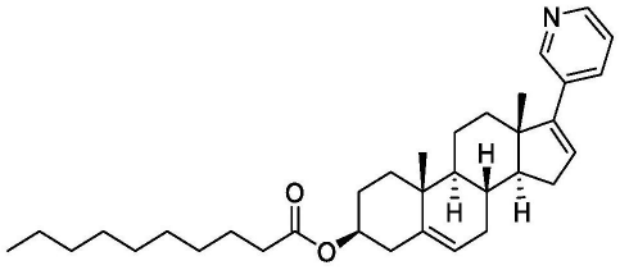
制备药物组合物的方法

[0116] 在一些实施方案中,本公开内容还提供了制备包含如本文所述的癸酸阿比特龙和基于脂质的药物递送系统的药物组合物的方法(例如,本文所述的任何那些适用的实施方案,例如本文发明内容部分的[1]-[37])。该方法通常包括将癸酸阿比特龙(例如,本文所述的任何基本上纯的癸酸阿比特龙、癸酸阿比特龙的结晶形式,例如结晶形式A、B或C)与基于脂质的药物递送系统(例如,本文描述的任何系统)混合(例如溶解)。混合的具体顺序通常并不重要。例如,虽然没有禁止,但在与癸酸阿比特龙混合之前没有必要先制备基于脂质的药物递送系统。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以在与基于脂质的药物递送系统的其他组分混合之前与基于脂质的药物递送系统的一种或多种组分混合,例如溶解。癸酸阿比特龙和基于脂质的药物递送系统的含量包括本文所述的任何含量。

乳液

[0117] 在一些实施方案中,本公开内容还提供了包含癸酸阿比特龙的乳液。在一些实施方案中,乳液也可以被认为是本文描述的药物组合物并且可以口服施用给有需要的受试者。

[0118] 在一些实施方案中,乳液可包含:(a)癸酸阿比特龙;(b)脂质;以及(c)非离子表面活性剂,其中乳液的脂质相包含分散在脂质中的癸酸阿比特龙,其中癸酸阿比特龙具有以下结构:




癸酸阿比特龙。

[0119] 通常,脂质与非离子表面活性剂的重量比范围为约5:1至1:5,更通常为约2:1至约1:2,例如约2:1,约1.5:1、约1:1、约1:1.5、约1:2、或所列举值之间的任何范围。

[0120] 合适的脂质没有特别限制并且可以包括本文所述的任何甘油三酯、甘油单酯、甘油二酯和/或丙二醇酯。

[0121] 合适的非离子表面活性剂也没有特别限制,其可包括本文描述的那些中的任何一种。

[0122] 例如,在一些实施方案中,脂质可包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349)。在一些实施方案中,脂质可包含甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC)。在一些实施方案中,脂质可包含丙二醇单辛酸酯(例如,Capmul PG-8)。在一些实施方案中,脂质可包含丙二醇单月桂酸酯(例如,Capmul PG-12或Lauroroglycol™90)。在一些实施方案中,脂质可包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL 1349)和甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯(例如,Maisine® CC)。在一些实施方案中,脂质可包含辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯(例如,Labrafac™亲脂剂WL1349)和丙二醇单辛酸酯(例如,CapmulPG-8)。辛酸(C8)和癸酸(C10)的中链甘油三酯、甘油亚油酸酯/甘油基亚油酸酯、丙二醇单辛酸酯和丙二醇单月桂酸酯的合适的量、比例或重量百分比包括任何本文所述的那些的任何组合。

[0123] 通常,乳液包含两种或更多种,例如2种或3种非离子表面活性剂。例如,在一些实施方案中,非离子表面活性剂包含聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40)和/或聚油酸甘油酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,非离子表面活性剂包含(1)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);和(2)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯))。在一些实施方案中,非离子表面活性剂包含:(1)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);(2)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique CC 497(聚甘油-3二油酸酯));和(3)油酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil® M 1944 CS)。在一些实施方案中,非离子表面活性剂包含:(1)聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(例如,Kolliphor RH40);(2)聚甘油油酸酯(例如,Plurol Oleique

CC497(聚甘油-3二油酸酯));和(3)月桂酰聚乙二醇-6甘油酯(例如,Labrafil2130)。聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯、聚甘油油酸酯、油酰聚氧化酰基-6甘油酯和月桂酰聚乙二醇-6甘油酯的合适的量、比例或重量百分比包括任何本文所述的那些的任何组合。

[0124] 在一些实施方案中,本公开内容还提供了通过将包含癸酸阿比特龙的药物组合物与本文的基于脂质的药物递送系统(例如,本文描述的那些中的任一种,例如本文发明内容部分所示的[1]-[37])与水混合生成的乳液。

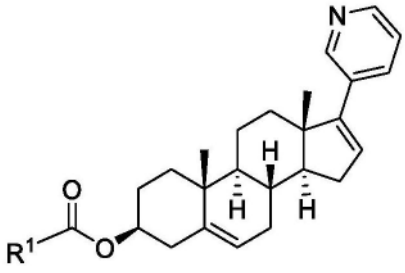
[0125] 在一些实施方案中,本公开内容还提供了通过将包含本文的癸酸阿比特龙和基于脂质的药物递送系统的药物组合物(例如,本文描述的那些中的任一种,例如本文发明内容部分所示的[1]-[37])施用给哺乳动物生成的乳液。

包含阿比特龙前药的药物组合物

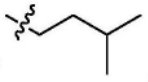
[0126] 虽然本文的许多实施方案具体涉及癸酸阿比特龙,但本公开还涵盖(contemplate)本文的基于脂质的药物递送系统中的阿比特龙前药(包括癸酸阿比特龙)的口服制剂。例如,在一些实施方案中,口服阿比特龙前药制剂可以包括阿比特龙亲脂酯,例如本文基于脂质的药物递送系统中阿比特龙的乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、(戊酸酯(vaterate))戊酸酯(pentanoate)、异己酸酯、丁环甲酸酯(buciclate)、环己烷甲酸酯(cyclohexanecarboxylate)、丙酸苯酯、己酸酯(caproate)(己酸酯(hexanoate))、庚酸酯(enanthate)(庚酸酯(heptanoate))、环戊烷丙酸酯(cypionate)、辛酸酯、壬酸酯、癸酸酯、十一酸酯、十二酸酯、十三酸酯、十四酸酯、十五酸酯或十六酸酯。

[0127] 其他合适的阿比特龙前药包括美国专利No.10,792,292B2和美国临时申请No.63/073,502和63/149,550中描述的任何前药,其各自的内容通过引用整体并入本文。

[0128] 例如,在一些实施方案中,药物组合物可以包含式I的阿比特龙前药或其药学上可接受的盐:




式I,

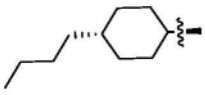
其中$R^1$是$R^{10}$、O-$R^{10}$或NH$R^{10}$,其中$R^{10}$选自:$C_{7-30}$烷基;$C_{7-30}$烯基;$C_{7-30}$炔基;经环烷基取代的通常碳总数介于5至16之间的烷基;经苯基取代的碳总数通常介于7至16之间的烷基;任选地经一个或多个烷基取代的通常碳总数介于5至16之间的环烷基;以及支链C5或C6烷基,诸如。

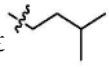
[0129] 在一些实施方案中,$R^{10}$是$C_{7-30}$烷基。如本文所用,除非明确说明是经取代的,否则烷基应理解为未经取代的。然而,烷基可以是直链或支链的。在一些优选的实施方案中,$R^{10}$可以是直链$C_{7-30}$烷基。在一些优选的实施方案中,$R^{10}$可以是支链$C_{7-30}$烷基。在一些实施方案中,$R^{10}$是直链$C_{7-16}$烷基,例如,$R^{10}$可以具有式-$(CH_2)_n$-$CH_3$,其中n是6至15之间的整数(例如,6

至12,诸如6、7、8、9、10、11或12)。在一些优选的实施方案中,$R^{10}$可以是支链$C_{7-16}$烷基。

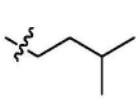
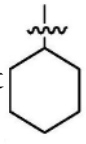
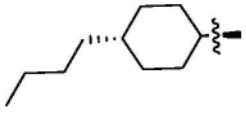
[0130] 在一些实施方案中,$R^{10}$还可以是经环烷基取代的烷基。通常,在此类实施方案中,$R^{10}$的碳总数介于5至16之间,即来自烷基部分和环烷基部分的碳总数介于5至16之间。环烷基通常是未经取代的。然而,在一些实施方案中,环烷基可任选地被例如一个或两个低级烷基(例如,$C_{1-4}$烷基)取代。在一些实施方案中,$R^{10}$可以是被$C_{3-6}$环烷基取代的烷基,通常其总碳数介于6至12之间。在一些实施方案中,$R^{10}$可以是被$C_{3-6}$环烷基取代的直链烷基,例如,$R^{10}$可具有式-$(CH_2)_n$-Cy,其中n为1-6的整数(例如,1、2、3、4、5或6),并且Cy是$C_{3-6}$环烷基(诸如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。在一些实施方案中,$R^{10}$可具有式-$(CH_2)_n$-Cy,其中n为1或2,且Cy为环戊基或环己基。在一些实施方案中,$R^{10}$也可以是被$C_{3-6}$环烷基取代的支链烷基(例如,支链$C_{2-6}$)。如本文所用,支链C2烷基应理解为1,1-二取代的乙基基团,例如-CH$(CH_3)$-Cy。

[0131] 在一些实施方案中,$R^{10}$还可以是经苯基取代的烷基。通常,在此类实施方案中,$R^{10}$的碳总数介于7至16之间,即来自烷基部分和苯基部分的碳总数介于5至16之间。在一些实施方案中,$R^{10}$可以是被苯基取代的直链烷基,例如,$R^{10}$可具有式-$(CH_2)_n$-Cy,其中n为1-6的整数(例如,1、2、3、4、5或6),并且Cy是苯基。在一些实施方案中,$R^{10}$可具有式-$(CH_2)_n$-Cy,其中n为1或2,且Cy是苯基。在一些实施方案中,$R^{10}$也可以是被苯基取代的支链烷基(例如,支链$C_{2-6}$)。苯基通常是未经取代的。然而,在一些实施方案中,苯基可任选地被例如一个或两个低级烷基(例如,$C_{1-4}$烷基)取代。

[0132] 在一些实施方案中,$R^{10}$可以是任选地被一个或多个烷基取代的环烷基。在此类实施方案中,$R^{10}$通常碳总数介于5至16之间,即,环烷基及其任选的取代基的碳总数介于5至16之间。在一些实施方案中,$R^{10}$可以是$C_{3-6}$环烷基,其未被取代或被$C_{1-4}$烷基取代。在一些具体实施方案中,$R^{10}$可以是或。

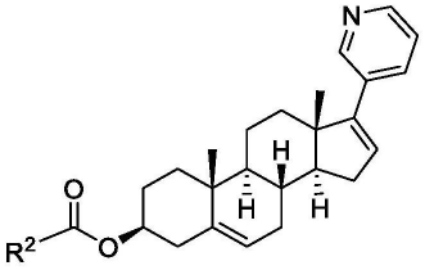
[0133] 在一些实施方案中,$R^{10}$可以是支链C5或C6烷基。在一些具体实施方案中,$R^{10}$可以是。其他支链C5或C6烷基也是合适的。

[0134] 在一些实施方案中,$R^{10}$可为不饱和脂肪族基团,诸如$C_{7-30}$烯基或$C_{7-30}$炔基。

[0135] 在一些实施方案中,式I化合物是阿比特龙的酯,例如,$R^1$是$R^{10}$,其中$R^{10}$在本文中定义。在一些实施方案中,式I中的$R^1$可以是$C_{7-16}$烷基,例如,具有式-$(CH_2)_n$-$CH_3$的烷基,其中n是6至12之间的整数(例如,6、7、8、9、10、11或12)。在一些实施方案中,式I中的$R^1$可由式-$(CH_2)_n$-Cy表示,其中n为1-6的整数,且Cy为$C_{3-6}$环烷基或苯基,例如在更具体的实施方案中,n可为1或2,并且Cy是环戊基、环己基或苯基。在一些具体实施方案中,式I中的$R^1$可以是。在一些具体实施方案中,式I中的$R^1$可以是或。$R^1$的其他合适基团包括本文定义的任何$R^{10}$。

[0136] 在一些实施方案中,式I中的$R^1$也可为O-$R^{10}$或$NHR^{10}$,其中$R^{10}$在本文中定义。

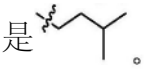
[0137] 在一些实施方案中,药物组合物可以包含式II化合物或其药学上可接受的盐。



式II

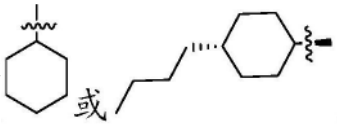
其中$R^2$如本文所定义。

[0138] 在一些实施方案中,可以选择$R^2$使得式II化合物是阿比特龙的酯、氨基甲酸酯或碳酸酯。在一些实施方案中,$R^2$是$R^{20}$、O-$R^{20}$或NHR$^{20}$,并且$R^{20}$选自:$C_{1-30}$烷基;$C_{2-30}$烯基;$C_{2-30}$炔基;经环烷基取代的通常碳总数介于4至30之间的烷基;经苯基取代的碳总数通常介于7至30之间的烷基;及任选地经一个或多个烷基取代的通常碳总数介于3至30之间的环烷基。

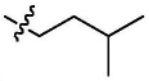
[0139] 在一些实施方案中,$R^{20}$是$C_{1-16}$烷基。在一些实施方案中,$R^{20}$可以是直链$C_{1-16}$烷基。在一些实施方案中,$R^{20}$可以是支链$C_{3-16}$烷基。在一些实施方案中,$R^{20}$可以是支链C5或C6烷基。在一些实施方案中,$R^{20}$可以是。在一些实施方案中,$R^{20}$可以具有式-$(CH_2)_n$-$CH_3$,其中n是0至12之间的整数(例如,6至12之间,例如6、7、8、9、10、11或12)。

[0140] 在一些实施方案中,$R^{20}$还可以是经环烷基取代的烷基。通常,在此类实施方案中,$R^{20}$的碳总数介于4至30之间,诸如介于5至16之间(即来自烷基部分和环烷基部分的碳总数介于5至16之间)。环烷基通常是未取代的。然而,在一些实施方案中,环烷基可任选地被例如一个或两个低级烷基(例如,$C_{1-4}$烷基)取代。在一些实施方案中,$R^{20}$可以是被$C_{3-6}$环烷基取代的烷基,通常其总碳数介于6至12之间。在一些实施方案中,$R^{20}$可以是被$C_{3-6}$环烷基取代的直链烷基,例如,$R^{20}$可具有式-$(CH_2)_n$-Cy,其中n为1-6的整数(例如,1、2、3、4、5或6),并且Cy是$C_{3-6}$环烷基(诸如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。在一些实施方案中,$R^{20}$可具有式-$(CH_2)_n$-Cy,其中n为1或2,且Cy为环戊基或环己基。在一些实施方案中,$R^{20}$也可以是被$C_{3-6}$环烷基取代的支链烷基(例如,支链$C_{2-6}$)。

[0141] 在一些实施方案中,$R^{20}$还可以是经苯基取代的烷基。通常,在此类实施方案中,$R^{20}$的碳总数介于7至30之间,例如介于7至16之间(即来自烷基部分和苯基部分的碳总数介于7至16之间)。在一些实施方案中,$R^{20}$可以是被苯基取代的直链烷基,例如,$R^{20}$可具有式-$(CH_2)_n$-Cy,其中n为1-6的整数(例如,1、2、3、4、5或6),并且Cy是苯基。在一些实施方案中,$R^{20}$可具有式-$(CH_2)_n$-Cy,其中n为1或2,且Cy是苯基。在一些实施方案中,$R^{20}$也可以是被苯基取代的支链烷基(例如,支链$C_{2-6}$)。苯基通常是未取代的。然而,在一些实施方案中,苯基可任选地被例如一个或两个低级烷基(例如,$C_{1-4}$烷基)取代。

[0142] 在一些实施方案中,$R^{20}$可以是任选地被一个或多个烷基取代的环烷基。在此类实施方案中,$R^{20}$通常碳总数介于3至30之间,例如5至16之间(即环烷基及其任选的取代基的碳总数介于5至16之间)。在一些实施方案中,$R^{20}$可以是$C_{3-6}$环烷基,其未被取代或被$C_{1-4}$烷基取代。在一些具体实施方案中,$R^{20}$可以是。

[0143] 在一些实施方案中,$R^{20}$可为不饱和脂肪族基团,诸如$C_{2-30}$烯基或$C_{2-30}$炔基。

[0144] 在一些优选的实施方案中,式II化合物是阿比特龙酯,例如,$R^2$是$R^{20}$,其中$R^{20}$在本文中定义。在一些实施方案中,式II中的$R^2$可以是$C_{1-16}$烷基,例如,具有式-$(CH_2)_n$-$CH_3$的烷基,其中n是0至12之间的整数。在一些实施方案中,式II中的$R^2$可由式-$(CH_2)_n$-Cy表示,其中n为1-6的整数,且Cy为$C_{3-6}$环烷基或苯基,例如在更具体的实施方案中,n可为1或2,并且Cy是环戊基、环己基或苯基。在一些具体实施方案中,式II中的$R^2$可以是、或。$R^2$的其他合适的基团包括本文定义的任何$R^{20}$。在一些实施方案中,阿比特龙酯可以是阿比特龙的乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、(戊酸酯(vaterate))戊酸酯(pentanoate)、异己酸酯、丁环甲酸酯、环己烷甲酸酯、丙酸苯酯、己酸酯(caproate)(己酸酯(hexanoate))、庚酸酯(庚酸酯)、环戊丙酸酯、辛酸酯、壬酸酯、癸酸酯、十一酸酯、十二酸酯、十三酸酯、十四酸酯、十五酸酯或十六酸酯。在一些实施方案中,阿比特龙酯可以是醋酸阿比特龙、丙酸阿比特龙和癸酸阿比特龙。在一些具体实施方案中,阿比特龙酯可以是戊酸阿比特龙、己酸阿比特龙、庚酸阿比特龙、癸酸阿比特龙、异己酸阿比特龙或环戊丙酸阿比特龙。

[0145] 在一些实施方案中,式II中的$R^2$也可为O-$R^{20}$或$NHR^{20}$,其中$R^{20}$在本文中定义。

[0146] 通常,式I或II化合物可以以碱性形式存在于制剂中。然而,在一些实施方案中,式I或II化合物的药学上可接受的盐也是有用的。除非特别提及呈其盐形式或与上下文相矛盾,否则式I或II化合物可以以其碱性形式存在于本文所述的药物组合物中。在一些实施方案中,式I或II的化合物可为基本上纯的形式。

治疗方法

[0147] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的受试者的本文所述的疾病或病症的方法。该方法通常包括向受试者口服施用治疗有效量的本文的药物组合物(例如,本文描述的那些药物组合物中的任一种,诸如本文发明内容部分中所示的[1]-[37])或本文描述的乳液(例如,本文描述的那些中的任何一个,例如本文发明内容部分中所示的[82]-[90])。通常,口服施用向受试者递送足够量的癸酸阿比特龙以实现CYP17A1的有效抑制和/或受试者中各种类固醇激素(例如雄激素、雌激素、糖皮质激素、孕酮和盐皮质激素)水平的调节。

[0148] 美国专利No.10,792,292B2以及美国临时申请No.63/073,502和63/149,550呈现了阿比特龙前药例如癸酸阿比特龙的肠胃外施用的各种优点,例如CYP17A1的持续抑制,持续的PD效应,例如孕酮水平升高,皮质醇、二氢睾酮和睾酮水平降低,持续长达70天或更长时间,首次服用前药后几天内睾酮持续降低,无需去势或使用其他有效降低睾酮水平的药物,并且通常耐受性良好,例如,在测试剂量下肌内施用癸酸阿比特龙时没有观察到肝毒性。如申请人的早期申请中详细描述的,并且不希望受理论的束缚,观察到的延长的PD效应可能部分归因于阿比特龙对CYP17A1的缓慢、紧密的结合,这可能已经有效地实现了CYP17A1的不可逆抑制,参见例如,Cheong E.J.Y.,et al.J.Pharmacol.Exp.Ther.374:

438-451(2020)中所述。同样不希望受理论的束缚,据信肌内施用阿比特龙前药导致阿比特龙的持续有效血浆水平和阿比特龙和阿比特龙前药的有利组织分布,例如对于睾丸,这可能有助于观察到的对血清类固醇的影响是口服醋酸阿比特龙制剂(例如Zytiga®)无法实现的。

[0149] 如本文实施例部分所示,口服施用癸酸阿比特龙的示例性的基于脂质的制剂类似地实现了对CYP17A1的抑制,如通过孕酮水平的增加和睾酮水平的降低持续至少24小时或更长时间所证明的。据信,口服施用可以实现与申请人早期肌内施用中观察到的相似的药效学效果,尽管施用方案不同。类似地,据信本文的方法将不依赖于去势来达到期望的睾酮水平,因此也可以有利地至少用于治疗不希望去势的受试者和/或对性腺睾酮抑制药物敏感或不耐受的受试者。进一步相信,癸酸阿比特龙的口服施用通常具有良好的耐受性,并且可以用于治疗在施用癸酸阿比特龙之前患有肝损伤的受试者,例如中度或重度肝损伤(Child-Pugh Class B或C)。

[0150] 因此,在一些实施方案中,本文的口服制剂可以有利地用于抑制CYP17A1活性,降低糖皮质激素水平,例如皮质醇水平,降低性激素水平,例如雄激素和/或雌激素水平,和/或治疗与高糖皮质激素水平,例如皮质醇水平相关的病症,和/或治疗由于高性激素水平,例如雄激素和/或雌激素水平引起的病症。

[0151] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的受试者的本文所述的疾病或病症的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本文的药物组合物(例如,任何本文描述的那些,例如发明内容部分的[1]-[37])。在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的受试者的本文所述的疾病或病症的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的乳液(例如,本文所述的那些中的任何一种,例如如本文发明内容部分所示的[82]-[90])。

[0152] 多种疾病或病症适合用本文的方法治疗。例如,在一些实施方案中,疾病或病症可以是性激素依赖性良性或恶性病症,雄激素受体驱动的癌症。由于雄激素过量引起的综合征和由于糖皮质激素过量引起的综合征,例如选自前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌、肺癌、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、库欣氏综合征、库欣氏病、典型或非典型先天性肾上腺增生、性早熟、多毛症及其组合的疾病或病症。

[0153] 在一些实施方案中,激素依赖性良性或恶性病症可以是雄激素依赖性病症和/或雌激素依赖性病症,例如雄激素或雌激素依赖性癌症。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以是前列腺癌或乳腺癌。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症是CRPC或CSPC。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以是转移性CRPC或转移性CSPC。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症还可以是子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌或肺癌。

[0154] 还可以用本文的方法治疗由于雄激素过量和/或由于糖皮质激素过量(例如高皮质醇血症)引起的各种非肿瘤学综合征,例如由于雄激素过量引起的综合征例如子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、经典或非经典先天性肾上腺增生、性早熟、多毛症等,和/或皮质醇过多引起的综合征,如库欣氏综合征、库欣氏病等。

[0155] 在一些特定的实施方案中,本文的方法用于治疗性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症。

[0156] 在一些实施方案中,性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症可以是雄激素受体阳

性唾液管癌或雄激素受体阳性多形性成胶质细胞瘤。

[0157] 在一些实施方案中,性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症是前列腺癌(例如,本文描述的那些癌症中的任一种)。适于用本文方法治疗的前列腺癌没有特别限制,包括但不限于对其而言阿比特龙或其衍生物(特别是醋酸阿比特龙)已被批准上市(例如,在美国或欧洲)或对其而言阿比特龙或其衍生物(例如,醋酸阿比特龙)正处于或已经处于临床试验,例如截至本申请的提交日期在网站clinicaltrials.gov上注册的那些试验中的前列腺癌。例如,在一些实施方案中,前列腺癌可以是原发性/局限性前列腺癌(新诊断或早期)、晚期前列腺癌(例如,复发性前列腺癌去势后、局部晚期前列腺癌等)、复发性前列腺癌(例如,对主要疗法无反应的前列腺癌)、非转移性去势抵抗性前列腺癌、转移性前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)或激素敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,所述前列腺癌是局限性前列腺癌,例如高危局限性前列腺癌。在一些实施方案中,患有前列腺癌的所述受试者的特征在于具有升高量的前列腺特异性抗原,例如,在根治性前列腺切除术后。在一些实施方案中,所述前列腺癌是转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势抵抗性前列腺癌。在一些实施方案中,所述前列腺癌是新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,所述前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),其中所述受试者在雄激素剥夺疗法失败后无症状或有轻度症状,其中化疗尚无临床指征。在一些实施方案中,所述前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),其中受试者的疾病在基于紫杉烷的化疗方案(例如基于多西他赛或基于卡巴他赛的化疗方案)期间或之后进展。在一些实施方案中,所述前列腺癌是难治性前列腺癌。如本文所用且除非另有说明,否则短语“难治性前列腺癌”意指对抗癌治疗没有反应的前列腺癌或对抗癌治疗没有充分反应的前列腺癌。难治性前列腺癌还可以包括复发或再发前列腺癌。如本文所用且除非另有说明,否则短语“再发前列腺癌”是指曾经对抗癌治疗有反应性但变得对此类治疗不再有反应性或不再对此类治疗充分反应的前列腺癌。如本文所用且除非另有说明,否则短语“复发(或复发性)前列腺癌”意指在患者较早被诊断患有前列腺癌、接受治疗或先前被诊断为无癌后重现的前列腺癌。

[0158] 在一些实施方案中,本文的方法也可用于治疗乳腺癌。适合用本文方法治疗的乳腺癌没有特别限制。例如,在一些实施方案中,所述乳腺癌可以是分子大汗腺型HER2阴性乳腺癌、转移性乳腺癌,诸如ER+转移性乳腺癌、ER+和HER2阴性乳腺癌、AR+三联阴性乳腺癌等。

[0159] 在一些实施方案中,与21-羟化酶缺乏症相关的疾病或病症也可用本文的方法治疗。

[0160] 在一些实施方案中,本文的方法可用于治疗患有癌症的受试者,所述癌症例如前列腺癌、乳腺癌、肾上腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、单克隆丙种球蛋白病、良性单克隆丙种球蛋白病、重链病、骨和结缔组织肉瘤、脑肿瘤、甲状腺癌、胰腺癌、垂体癌、眼癌、阴道癌、外阴癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、食道癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、肺癌、睾丸癌、盆腔癌、口腔癌、皮肤癌、肾癌、肾母细胞瘤和膀胱癌。

[0161] 在一些实施方案中,本文的方法可以包括用一种或多种另外的疗法治疗受试者。例如,在一些实施方案中,受试者进一步接受放射疗法治疗。在一些实施方案中,该方法用

于治疗前列腺癌并且包括联合疗法,其进一步包括向受试者施用一种或多种另外的疗法,例如如下文所述如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分中所描述的。有用的附加疗法的非限制性实例还包括本文发明内容部分的[50]-[54]和[61]-[71]、[73]-[75]和[77]中描述的任何疗法。

[0162] 适合通过本文方法治疗的受试者没有特别限制,其包括处于疾病或治疗和其他特征的各个阶段的受试者。例如,在一些实施方案中,受试者可以是未去势的受试者。在一些实施方案中,受试者可以是去势的受试者。在一些实施方案中,本文的方法还可以向受试者施用本文的药物组合物(本文发明内容部分的[1]-[37]中的任何一者),而不管受试者是否被去势。在一些实施方案中,受试者未经历前列腺切除术。在一些实施方案中,在施用阿比特龙前药之前,受试者可以被表征为患有肝损伤,例如中度至重度肝损伤(Child-Pugh B级或C级)。在一些实施方案中,受试者的特征可以是对促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂敏感或不耐受。在一些实施方案中,在施用本文的药物组合物之前,受试者可以被表征为未接受过化疗或未接受过激素治疗。然而,在一些实施方案中,也可以在施用本文的药物组合物之前用化疗或激素疗法治疗受试者。例如,在一些实施方案中,受试者可以患有在化疗和/或激素疗法(例如基于多西紫杉醇的化疗方案,如基于紫杉烷或基于卡巴他赛的化疗方案)期间或之后进展的疾病或病症(例如,前列腺癌)。在本文描述的任何实施例中,除非直接矛盾,否则受试者可以是人类受试者。

[0163] 用于本文的方法的合适的药物组合物不受特别限制,并且包括本文描述的那些中的任何一种,例如本文中描述的癸酸阿比特龙制剂中的任何一种,例如发明内容部分中描述的那些中的任何一种。通常,药物组合物可以配制为在单次口服施用后,在延长的时间段(例如,至少1天、至少2天、至少3天等)内向受试者递送治疗有效血浆水平的阿比特龙。在一些实施方案中,治疗有效的阿比特龙血浆浓度可以是至少1ng/ml,例如至少2ng/ml、至少4ng/ml、至少8ng/ml的浓度。在一些实施方案中,治疗有效的阿比特龙血浆浓度也可为约0.5ng/ml或更高。在一些实施方案中,治疗有效的阿比特龙血浆浓度也可为约0.1ng/ml或更高。药物组合物可以在与食物一起或不与食物一起施用给受试者。

[0164] 本文的方法的施用量和频率也不受特别限制并且包括本文描述的那些中的任一种。一般而言,向受试者施用药物组合物的范围为每天一次至每周一次,例如每天一次或每两或三天一次。每次施用的癸酸阿比特龙的剂量可以变化,通常范围为0.5mg/kg至200mg/kg,例如受试者体重的约0.5mg/kg至约200mg/kg。

降低类固醇激素水平的方法

[0165] 本公开的一些实施方案涉及降低有需要的受试者中的血清类固醇激素水平的方法。

[0166] 在一些具体的实施方案中,本公开提供了降低有需要的受试者中的血清睾酮水平的方法,该方法包括向受试者口服施用本文的药物组合物(例如,本文描述的那些中的任一种,如本文发明内容部分的[1]-[37])或本文描述的乳液(例如,本文描述的那些中的任一种,如本文发明内容部分中所示的[82]-[90])。

[0167] 适合用本文的方法治疗以降低血清睾酮水平的受试者没有特别限制。例如,在一些实施方案中,受试者可以是未去势的受试者。在一些实施方案中,受试者可以是去势的受试者。在一些实施方案中,本文的方法还可以向受试者施用本文的药物组合物(例如,本文

描述的那些中的任一种,例如本文发明内容部分的[1]-[37]),而不考虑受试者是否被去势。在一些实施方案中,在用阿比特龙前药治疗期间,在阿比特龙前药施用的同时不向受试者施用有效降低血清和/或性腺睾酮水平的另一种药物,或以其他方式干扰阿比特龙前药的治疗。例如,在一些实施方案中,除了施用的阿比特龙前药之外,不使用有效降低受试者血清睾酮水平的量的性腺睾酮抑制药物治疗受试者。在一些实施方案中,未用有效降低受试者血清睾酮水平的量的促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂治疗受试者。在一些实施方案中,除了施用的阿比特龙前药之外,不使用任何性腺睾酮抑制药物治疗受试者。在一些实施方案中,未用任何促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂治疗受试者。在一些实施方案中,受试者不使用选自布舍瑞林、亮丙瑞林、地洛瑞林、费替瑞林、组氨瑞林、戈那瑞林、醋酸兰瑞肽、戈舍瑞林、那法瑞林、培福瑞林和曲普瑞林的药物进行治疗。在一些实施方案中,受试者不使用选自阿巴瑞克、西曲瑞克、地加瑞克、加尼瑞克、恶拉戈利、林扎戈利克和瑞鲁戈利克的药物进行治疗。在一些实施方案中,受试者可以对促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂敏感或不耐受。在一些实施方案中,还可以用促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂治疗受试者,例如本文所述的。

[0168] 需要减少睾酮的受试者通常患有一种或多种由雄激素介导或与其相关的疾病或病症。例如,在一些实施方案中,受试者的特征在于患有性激素依赖性癌症或雄激素受体驱动的癌症,例如本文所述的任何癌症。在一些实施方案中,受试者的特征在于患有雄激素受体阳性唾液管癌或雄激素受体阳性多形性成胶质细胞瘤。在一些实施方案中,受试者的特征在于患有前列腺癌(例如,本文描述的那些中的任一种)。例如,在一些实施方案中,前列腺癌是局限性前列腺癌,例如高风险局限性前列腺癌。在一些实施方案中,受试者未经历前列腺切除术。在一些实施方案中,用放射疗法进一步治疗受试者。

[0169] 在一些实施方案中,本公开内容还提供了抑制CYP17A1活性例如抑制17α-羟化酶活性和17,20-裂合酶活性的方法,该方法包括向有需要的受试者施用本文的任何药物组合物(例如,本文发明内容部分[1]-[37]中的任何一种)。在一些实施方案中,本公开提供了抑制CYP17A1活性例如抑制17α-羟化酶活性和17,20-裂合酶活性的方法,该方法包括向有需要的受试者施用本文所述的乳液(例如,本文所述的那些中的任何一种,例如本文发明内容部分示出的[82]-[90])。在一些实施方案中,受试者患有性激素依赖性良性或恶性病症,例如,如本文所述。在一些实施方案中,受试者患有由于雄激素过量引起的综合征和/或由于糖皮质激素过量引起的综合征,例如高皮质醇血症,例如,如本文所述。在一些实施方案中,受试者患有本文所述的性激素依赖性癌症或雄激素受体驱动的癌症。该方法的合适的药物组合物、受试者、给药方案和施用途径包括本文描述的那些中的任何一些的任何组合,例如结合本文发明内容部分中所示的方法描述的那些中的任何一者。

[0170] 在一些实施方案中,本公开提供了降低有需要的受试者中糖皮质激素(例如,皮质醇)水平的方法,该方法包括向受试者施用本文的任何药物组合物(例如,本文发明内容部分的[1]-[37]中的任意一种)。在一些实施方案中,本公开提供了降低有需要的受试者中糖皮质激素(例如,皮质醇)水平的方法,该方法包括向受试者施用本文描述的乳液(例如,本文所述的那些中的任何一种,例如本文发明内容部分示出的[82]-[90])。在一些实施方案中,受试者患有由于糖皮质激素过量引起的综合征,例如本文所述的高皮质醇血症,例如库欣氏综合征或库欣氏病。该方法的合适的药物组合物、受试者、施用方案和施用途径包括本

文描述的任何那些的任何组合,例如结合本文发明内容部分中所示的方法描述的任何那些。

[0171] 在一些实施方案中,本公开提供了降低有需要的受试者中雄激素(例如,睾酮)和/或雌激素水平的方法,该方法包括向受试者施用本文的任何药物组合物(例如,本文发明内容部分的[1]-[37]中的任何一种)。在一些实施方案中,本公开提供了降低有需要的受试者中雄激素(例如,睾酮)和/或雌激素水平的方法,该方法包括向受试者施用本文描述的乳液(例如,例如,本文所述的那些中的任何一种,例如本文发明内容部分示出的[82]-[90])。在一些实施方案中,受试者患有雄激素受体驱动的癌症。在一些实施方案中,受试者患有由雄激素过多引起的综合征,诸如先天性肾上腺增生(例如,经典和非经典先天性肾上腺增生)、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、性早熟、多毛症等。在一些实施方案中,受试者患有雄激素和/或雌激素相关癌症,诸如前列腺癌或乳腺癌。在一些实施方案中,受试者患有本文所述的性激素依赖性癌症。该方法的合适的药物组合物、受试者、给药方案和施用途径包括本文描述的那些中的任何一些的任何组合,例如结合本文发明内容部分中所示的方法描述的那些中的任何一种。

[0172] 药物组合物或乳液中的癸酸阿比特龙通常以治疗有效量被包含,以用于治疗本文所述的疾病或病症,例如前列腺癌。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以适合于每天一次至每周一次的施用频率范围的量存在于药物组合物或乳液中,例如每天一次或每两或三天一次,用于口服施用给患有性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症、由于雄激素过量引起的综合征和/或由于糖皮质激素过量引起的综合征(例如高皮质醇血症)的受试者。

联合治疗

[0173] 在一些实施方案中,本文的方法可以包括通过相同施用途径或不同施用途径同时或依序地向受试者施用一种或多种其他药物或药剂(例如,另一种癌症化疗药物、激素替代药物或激素消除药物)。在一些实施方案中,其他药物或药剂可以是类固醇,诸如泼尼松、泼尼松龙、和/或甲基泼尼松龙。在一些实施方案中,其他药物或药剂可以是化疗药物,诸如紫杉醇、米托蒽醌和/或多西他赛(docetaxel)。在本文的方法的一些实施方案中,其他药剂或药物可以是GnRH激动剂,诸如亮丙瑞林(Leuprolide)、地洛瑞林(deslorelin)、戈舍瑞林(goserelin)或曲普瑞林(triptorelin),例如乙酸亮丙瑞林(例如,长效IM注射制剂)。在一些实施方案中,其他药剂或药物可以是西骨化醇(seocalcitol)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、糖皮质激素,包括但不限于氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙或地塞米松。待施用的其他药物或药剂的量可以变化,通常可以是单独或与药物组合物(例如,本文发明内容部分的[1]-[37]中的任何一种)组合有效治疗相应疾病或病症(例如,前列腺癌)的量。

[0174] 另外的合适的其他药物或药剂包括本文所述的那些。例如,有用的其他药物或药剂包括但不限于抗癌剂、激素消除剂、抗雄激素剂、分化剂、抗肿瘤剂、激酶抑制剂、抗代谢剂、烷化剂、抗生素剂、免疫剂、干扰素类剂、嵌入剂、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、有丝分裂抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、基因治疗剂和抗雄激素。

[0175] 例如,合适的抗癌剂,包括但不限于乙酰吗喃(acemannan)、阿柔比星

(aclarubicin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、氨磷汀(amifostine)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、蓓萨罗丁(bexarotene)、溴尿苷(broxuridine)、卡培他滨(capecitabine)、西莫白介素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈滨(cladribine)、克霉唑(clotrimazole)、达克珠单抗(daclizumab)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齐普(dilazep)、二十二烷醇(docosanol)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、溴隐亭(bromocriptine)、卡莫司汀(carmustine)、阿糖胞苷(cytarabine)、双氯芬酸(diclofenac)、依地福辛(edelfosine)、依决洛单抗(edrecolomab)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、依西美坦(exemestane)、依昔舒林(exisulind)、法倔唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、福美司坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、硝酸镓、吉西他滨(gemcitabine)、格尼可品(glycopine)、庚铂(heptaplatin)、伊班膦酸(ibandronic acid)、咪喹莫特(imiquimod)、碘苄胍(iobenguane)、伊立替康(irinotecan)、伊索拉定(irsogladine)、兰瑞肽(lanreotide)、来氟米特(leflunomide)、来格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)、来曲唑(letrozole)、利阿唑(liarozole)、洛铂(lobaplatin)、氯尼达明(lonidamine)、马索罗酚(masoprocol)、美拉胂醇(melarsoprol)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、米托胍腙(mitoguazone)、二溴卫矛醇(mitolactol)、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、那托司亭(nartograstim)、奈达铂(nedaplatin)、尼鲁米特(nilutamide)、那可丁(noscapine)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙特隆(osaterone)、奥沙利铂(oxaliplatin)、帕米膦酸(pamidronic acid)、培门冬酶(pegaspargase)、戊聚糖聚硫酸钠(pentosan polysulfate sodium)、喷司他丁(pentostatin)、毕西巴尼(picibanil)、吡柔比星(pirarubicin)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、罗莫肽(romurtide)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、索纳明(sonermin)、苏拉明(suramin)、他索纳明(tasonermin)、他扎罗汀(tazarotene)、替加氟(tegafur)、替莫卟吩(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙利度胺(thalidomide)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α(thyrotropin alfa)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、曲奥舒凡(treosulfan)、维A酸(tretinoin)、曲洛司坦(trilostane)、三甲曲沙(trimetrexate)、乌苯美司(ubenimex)、戊柔比星(valrubicin)、维替泊芬(verteporfin)、长春瑞滨(vinorelbine)。合适的抗雄激素剂包括但不限于比卡鲁胺、氟他胺和尼鲁米特。合适的分化剂包括但不限于多胺抑制剂;维生素D及其类似物,诸如骨化三醇、度骨化醇(doxercalciferol)和西奥骨化醇;维生素A的代谢物,诸如ATRA、视黄酸、类维生素A;短链脂肪酸;苯丁酸;和非甾体类抗炎剂;抗肿瘤剂,包括但不限于微管蛋白相互作用剂、拓扑异构酶抑制剂和药剂、阿维A酸、鸡骨常山碱(alstonine)、氨萘非特(amonafide)、安非新尼(amphethinile)、安吖啶(amsacrine)、安奇诺霉素(ankinomycin)、抗肿瘤物质、甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate)、天冬酰胺酶、酒神菊素

(baccharin)、巴曲林(batracylin)、苯氟伦(benfluron)、氯苯酰色氨酸(benzotript)、溴异环磷酰胺(bromofosfamide)、卡醋胺(caracemide)、盐酸卡美噻唑(carmethizole hydrochloride)、氯硫喹喔酮(chlorsulfaquinoxalone)、克兰氟脲(clanfenur)、克拉维酮(claviridenone)、克雷斯托(crisnatol)、库拉得姆(curaderm)、阿糖孢苷(cytarabine)、塞图塞汀(cytocytin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、达替铵(datelliptinium)、二血卟啉酯(dihaematoporphyrin ether)、二氢仑哌隆(dihydrolenperone)、地那林(dinaline)、偏端霉素(distamycin)、多西他赛、伊利普滨(elliprabin)、依利醋铵(elliptinium acetate)、埃博霉素(epothilones)、麦角胺(ergotamine)、依托泊苷(etoposide)、依曲替酯(etretinate)、维甲酰酚胺(fenretinide)、硝酸镓(gallium nitrate)、芫花瑞香宁(genkwadaphnin)、十六烷基磷酸胆碱(hexadecylphosphocholine)、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、羟基脲、伊莫福新(ilmofosine)、异谷酰胺(isoglutamine)、异维A酸(isotretinoin)、白细胞调节素(leukoregulin)、氯尼达明(lonidamine)、美巴龙(merbarone)、部花青(merocyanlne)衍生物、甲基苯胺基吖啶(methylanilinoacridine)、泯活素(minactivin)、米托萘胺(mitonafide)、米托喹酮(mitoquidone)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫哌达醇(mopidamol)、毛替垂尼(motretinide)、N-(视黄醇基)氨基酸、N-酰化-脱氢丙氨酸、那法扎琼(nafazatrom)、诺考达唑(nocodazole)衍生物、奥曲肽(ocreotide)、oquizanocinc、紫杉醇、水鬼蕉碱(pancratistatin)、帕折普汀(pazelliptine)、吡罗蒽醌(piroxantrone)、多血卟啉(polyhaematoporphyrin)、聚苦味酸(polypreic acid)、吗丙嗪(probimane)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙谷酰胺(proglumide)、雷佐生(razoxane)、瑞替普汀(retelliptine)、spatol、螺环丙烷(spirocyclopropane)衍生物、锗螺胺(spirogermanium)、止血醇二酮(strypoldinone)、超氧化物歧化酶、替尼泊苷(teniposide)、沙利拉亭(thaliblastine)、生育三烯酚(tocotrienol)、拓扑替康(topotecan)、乌克兰抗癌药(ukrain)、硫酸长春花碱(vinblastine sulfate)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春斯曲酰胺(vinestramide)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春曲醇(vintriptol)、长春利定(vinzolidine)和睡茄素(withanolide);激酶抑制剂,包括p38抑制剂和CDK抑制剂、TNF抑制剂、金属基质蛋白酶抑制剂(MMP)、COX-2抑制剂,包括塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)和依托昔布(etoricoxib);SOD模拟物或$\alpha_v\beta_3$抑制剂。合适的抗代谢剂可以选自但不限于5-FU-纤维蛋白原、棘皮海绵酸(acanthifolic acid)、氨基噻二唑、布喹那钠(brequinar sodium)、卡莫氟(carmofur)、环戊基胞嘧啶、磷酸阿糖胞苷硬脂酸盐、阿糖胞苷缀合物、去氮鸟嘌呤(dezaguanine)、双脱氧胞苷、双脱氧鸟苷、迪多克斯(didox)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、法扎拉滨(fazarabine)、氟尿苷(floxuridine)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、5-氟尿嘧啶、N-(2'-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶、异丙基吡咯嗪、甲苯普林(methobenzaprim)、甲氨蝶呤(methotrexate)、去甲亚精胺(norspermidine)、喷司他丁(pentostatin)、吡曲克辛(piritrexim)、普卡霉素(plicamycin)、硫鸟嘌呤、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、三甲曲沙(trimetrexate)、酪氨酸激酶抑制剂和优瑞塞汀(uricytin)。合适的烷化剂可选自但不限于醛磷酰胺类似物、六甲蜜胺、阿那西酮(anaxirone)、贝他布昔(bestrabucil)、布朵替坦(budotitane)、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、赛普雷特(cyplatate)、二苯

基螺莫司汀、二铂类细胞抑制剂、依莫司汀(elmustine)、雌莫司汀磷酸钠(estramustine phosphate sodium)、福莫司汀(fotemustine)、海普舒凡(hepsulfam)、异环磷酰胺(ifosfamide)、异丙铂(iproplatin)、洛莫司汀(lomustine)、马磷酰胺(mafosfamide)、二溴卫矛醇(mitolactol)、奥沙利铂(oxaliplatin)、泼尼莫司汀(prednimustine)、雷尼莫司汀(ranimustine)、司莫司汀(semustine)、螺莫司汀(spiromustine)、牛磺莫司汀(tauromustine)、替莫唑胺(temozolomide)、替罗昔隆(teroxirone)、四铂(tetraplatin)和三甲密醇(trimelamol)。合适的抗生素剂可以选自但不限于阿柔比星、放线菌素D、游放线酮(actinoplanone)、阿霉素(adriamycin)、aeroplysinin衍生物、氨柔比星(amrubicin)、蒽环霉素(anthracycline)、连氮霉素A(azino-mycin-A)、重溶癌菌素(bisucaberin)、硫酸博莱霉素、苔藓抑素(bryostatin)-1、卡奇霉素(calichemycin)、色霉素(chromoximycin)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、二丙八叠红菌素B(ditrisarubicin B)、地塞米松(dexamethasone)、多柔比星(doxorubicin)、多柔比星-纤维蛋白原、去甲金霉素-A(elsamicin-A)、表柔比星(epirubicin)、制表菌素(erbstatin)、依索比星(esorubicin)、埃斯霉素-A1(esperamicin-A1)、埃斯霉素-A1b、福司曲星(fostriecin)、滑杆菌素(glidobactin)、聚头孢素-A(gregatin-A)、灰肉红霉素(grincamycin)、除莠霉素(herbimycin)、皮质类固醇(诸如氢化可的松)、伊达比星(idarubicin)、隐杯伞素(illudins)、上总霉素(kazusamycin)、科萨柔丁(kesarirhodins)、美诺立尔(menogaril)、丝裂霉素(mitomycin)、新拟定菌素(neoenactin)、噁溶菌素(oxalysine)、奥克斯霉素(oxaunomycin)、培洛霉素(peplomycin)、必杯菌素(pilatin)、吡柔比星(pirarubicin)、泊罗霉素(porothramycin)、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、匹瑞丹辛A(pyrindanycin A)、雷帕霉素(rapamycin)、根瘤菌素(rhizoxin)、罗多比星(rodorubicin)、西班米星(sibanomicin)、思文霉素(siwenmycin)、堆囊菌素-A(sorangicin-A)、稀疏霉素(sparsomycin)、他利霉素(talisomycin)、类萜菌素(terpentecin)、氯丙嗪(thrazine)、曲考扎A(tricrozarin A)和佐柔比星(zorubicin)。合适的类固醇的非限制性实例包括氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙或地塞米松。

前列腺癌的联合治疗

[0176] 前列腺癌治疗通常涉及多种疗法,包括例如放射疗法、手术、雄激素剥夺疗法、激素疗法、化学疗法、免疫疗法和各种药物组合。在网站clinicaltrials.gov搜索,鉴定超过250项将阿比特龙/醋酸阿比特龙列为干预剂的临床试验,其中许多此类临床试验包括治疗前列腺癌的联合疗法。本文的药物组合物(例如,本文描述的那些中的任何一种,例如本文发明内容部分的[1]-[37]中的任何一种)也可有利地用于各种联合疗法以替代或补充醋酸阿比特龙的口服施用。

[0177] 在该方法治疗未去势受试者的实施方案中,本文的方法可以包括不使用除了施用的阿比特龙前药之外的性腺睾酮抑制药物以有效降低受试者的血清睾酮水平的量治疗受试者的组合治疗。例如,在一些实施方案中,本文的方法可以包括不使用任何GnRH激动剂和拮抗剂治疗受试者的组合治疗。

[0178] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的前列腺癌(例如,本文所述的任何前列腺癌)的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的药物组合物(例如,本

文描述的那些中的任一种,例如本文发明内容部分的[1]-[37]中的任一种)以及一种或多种附加疗法。所述一种或多种附加疗法可以与施用本文的药物组合物同时或依序以任何顺序施用给受试者,施用本文的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂可以通过相同或不同的施用途径。在一些实施方案中,本文的方法包括用放射疗法或手术治疗受试者。在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用一种或多种选自以下的其他药剂:抗癌剂、激素消除剂、抗雄激素剂、分化剂、抗肿瘤剂、激酶抑制剂、抗代谢剂、烷化剂、抗生素剂、免疫剂、干扰素类剂、嵌入剂、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、有丝分裂抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、基因治疗剂或其组合。在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用一种或多种选自以下的其他药剂:化疗药物、激素替代药物或激素消除药物。在一些实施方案中,所述方法包括用雄激素剥夺疗法治疗受试者。虽然下文的许多联合疗法被描述为与前列腺癌的各种治疗有关,但本公开不限于此。并且在一些实施方案中,下文描述的联合疗法也可用于治疗本文描述的其他疾病或病症,诸如本文描述的其他癌症。

[0179] 在更具体的实施方案中,联合疗法通常包括向受试者施用糖皮质激素。例如,在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用选自氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松的一种或多种药剂。然而,在一些实施方案中,不需要糖皮质激素替代疗法(例如,施用糖皮质激素,例如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松)。例如,糖皮质激素对于可能患有潜在病症(例如糖尿病患者)的受试者可能是禁忌的。在一些实施方案中,该方法的特征还可在于受试者未用糖皮质激素替代疗法进行治疗。在一些实施方案中,不使用选自氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松的药剂治疗受试者。在一些实施方案中,该方法可以包括向受试者施用盐皮质激素受体拮抗剂,例如依普利酮。例如,在本文的任何实施方案中,当不需要和/或不施用糖皮质激素替代疗法时,该方法可以包括向受试者施用盐皮质激素受体拮抗剂,例如依普利酮。

[0180] 本文方法的联合疗法还可以包括雄激素剥夺疗法,例如通过向受试者施用促性腺激素释放激素(GnRH)类似物。当包括时,适于联合疗法的GnRH类似物没有特别限制,包括GnRH激动剂和GnRH拮抗剂。例如,在一些实施方案中,所述方法可包括向所述受试者施用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂,诸如布舍瑞林、亮丙瑞林、德舍瑞林、夫替瑞林、组氨瑞林、戈那瑞林、醋酸兰瑞肽、戈舍瑞林、那法瑞林、培弗瑞林或曲普瑞林,和/或GnRH拮抗剂,诸如阿巴瑞克、西曲瑞克、地加瑞克、加尼瑞克、恶拉戈利、林扎戈利克或瑞鲁戈利克。在一些实施方案中,不向受试者施用本文所述的任何GnRH激动剂和GnRH拮抗剂。

雄激素受体活性的抑制

[0181] 在一些实施方案中,联合疗法包括治疗受试者以降低雄激素受体(AR)活性,诸如AR拮抗剂或以其他方式下调或抑制AR活性的药剂。

[0182] 在一些实施方案中,所述方法可包括向受试者施用雄激素受体(AR)拮抗剂。各种AR拮抗剂是本领域已知的,包括但不限于第1代和第2代AR拮抗剂,参见例如Rice,M.A.等人,Front Oncol.9:801(2019),以及第3代AR拮抗剂,诸如N端结构域抑制剂。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用第1代雄激素受体拮抗剂,其包括但不限于普克鲁胺(proxalutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、托匹鲁胺(topilutamide)等。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施

用第2代雄激素受体拮抗剂,其包括但不限于例如阿帕鲁胺(apalutamide)、达洛鲁胺(darolutamide)或恩杂鲁胺(enzalutamide)。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用阿帕鲁胺。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用恩杂鲁胺。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用第3代雄激素受体拮抗剂,诸如N端结构域抑制剂。N端结构域抑制剂是本领域已知的。非限制性的有用实例包括美国申请公开号2020/0123117中描述的任何实例,该申请的内容通过引用并入本文。应当注意,在施用AR拮抗剂的实施方案中,可以单独地或以任何组合施用一种或多种此类拮抗剂,其可以选自第1代、第2代或第3代AR拮抗剂。

[0183] 除了直接靶向雄激素受体的药剂外,其他调节雄激素受体活性,包括例如调节上游激酶活性和/或雄激素受体转录活性的方法和/或药剂,也可用于本文的联合疗法。例如,在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用一种或多种上游激酶调节剂,其激活或抑制可降低AR活性。此类上游激酶是本领域已知的,例如,如Shah,K.和Bradbury,N.A.,Cancer cell microenviron.2(4):doi:10.14800/ccm.1023(2015),和Koul H.K.等人Genes&Cancer 4(9-10):342-359(2013)中所述。在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用一种或多种选自以下的激酶调节剂:FLT-3(FMS样酪氨酸激酶)抑制剂、AXL(anexelekto)抑制剂、(例如,吉列替尼)、CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂(诸如CDK1、2、4、5、6、7或9抑制剂)、视网膜母细胞瘤(Rb)抑制剂、蛋白激酶B(AKT)抑制剂、SRC抑制剂、IkappaB激酶1(IKK1)抑制剂、PIM-1调节剂、Lemur酪氨酸激酶2(LMTK2)调节剂、Lyn抑制剂、Aurora A抑制剂、ANPK(A核蛋白激酶)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)调节剂、c-jun N-端激酶(JNK)调节剂、大MAP激酶(BMK)调节剂、p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)调节剂及其组合。合适的激酶调节剂/抑制剂没有特别限制,包括已知的那些中的任一种,例如,小分子药物、多肽(包括抗体诸如单克隆抗体或其抗原结合片段)、基于RNA或DNA的药剂。

[0184] 在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用下调AR或以其他方式抑制AR活性的药剂。不希望受理论的束缚,AR活性可在AR本身的基因组和/或转录水平上受到影响,或使用各种干扰转录和/或翻译的分子(例如,RNA沉默剂(例如,反义、siRNA、shRNA、微RNA)、核酶和DNA酶),在调节AR活性中起作用的那些AR上游靶标及受AR调节的那些下游靶标的基因组和/或转录水平上受到影响,或使用例如拮抗剂、裂解多肽的酶、干扰蛋白质活性的小分子(例如,竞争性配体)等在蛋白质水平上受到影响。

[0185] 在一些实施方案中,AR的下调或AR活性的抑制可通过靶基因(例如,AR或如本文所述的AR的合适的上游和下游靶标等)的RNA沉默来实现。如本文所用,短语“RNA沉默”是指一组由RNA分子介导的调节机制(例如,RNA干扰(RNAi)、转录基因沉默(TGS)、转录后基因沉默(PTGS)、抑制、共阻抑和翻译阻遏),这些调节机制导致相应的蛋白编码基因表达的抑制或“沉默”。RNA沉默已在许多类型的生物体中观察到,包括植物、动物和真菌。

[0186] 如本文所用,术语“RNA沉默剂”是指能够使靶基因表达特异性抑制或“沉默”的RNA。在一些实施方案中,RNA沉默剂能够通过转录后沉默机制阻止mRNA分子的完全加工(例如,全翻译和/或表达)。RNA沉默剂包括非编码RNA分子,例如,包含成对链的RNA双链体,以及可以从中生成此类小的非编码RNA的前体RNA。示例性的RNA沉默剂包括双链RNA(dsRNA),诸如短干扰RNA(siRNA)、miRNA和shRNA。在一个实施方案中,RNA沉默剂能够诱导RNA干扰。在另一个实施方案中,RNA沉默剂能够介导翻译阻遏。双链干扰RNA(例如,siRNA)的链可以

连接形成发夹或茎环结构(例如,shRNA或sh-RNA)。因此,如所提到的,本公开的一些实施方案的RNA沉默剂也可以是短发夹RNA(shRNA)。

[0187] 应当理解,本公开的一些实施方案的RNA沉默剂无需限于那些仅含RNA的分子,而是还涵盖化学修饰的核苷酸和非核苷酸。

[0188] 在一些实施方案中,本文提供的RNA沉默剂可与细胞穿透肽功能性缔合。如本文所用,“细胞穿透肽”是包含短(约12-30个残基)氨基酸序列或功能基序的肽,所述功能基序赋予与转运膜渗透复合物跨细胞质膜和/或核膜相关的非能量依赖性(即非内吞)易位特性。

[0189] 根据另一个实施方案,RNA沉默剂可以是miRNA或其模拟物。术语“微RNA”、“miRNA”和“miR”是同义的并且是指长度约19-28个核苷酸的调节基因表达的非编码单链RNA分子的集合。miRNA存在于广泛的生物体中,并已证实会在发育、体内平衡和疾病病因学中发挥作用。术语“微RNA模拟物”是指能够进入RNAi途径并调节基因表达的合成非编码RNA。miRNA模拟物模仿内源性微RNA(miRNA)的功能并且可以设计为成熟的双链分子或模拟前体(例如,或前体miRNA)。

[0190] AR的下调或AR活性的抑制也可以通过靶基因(例如,AR或如本文所述的AR的合适上游和下游靶标等)的基因编辑来实现。例如,可以用成簇规律间隔短回文重复序列CRISPR-CAS9系统进行基因编辑。CRISPR-CAS9系统已在文献中进行了描述,并且可以包括例如CAS9和向导RNA。其他基因编辑技术也已在文献中有描述并且也可以使用。

[0191] 另一种能够下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适上游和下游靶标等)的药剂是能够特异性裂解靶标的mRNA转录物或DNA序列的DNA酶分子。DNA酶是能够裂解单链和双链靶序列的单链多核苷酸。(Breaker等人,Chemistry and Biology 1995;2:655;Santoro等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1997;943:4262。)已经提出了DNA酶的通用模型(“10-23”模型)。“10-23”DNA酶具有15个脱氧核糖核苷酸的催化结构域,两侧是各具有7至9个脱氧核糖核苷酸的底物识别结构域。这种类型的DNA酶可以在嘌呤:嘧啶连接处有效地裂解其底物RNA。(Santoro等人,Khachigian,Curr.Opin.Mol.Ther.2002;4:119-121。)

[0192] 也可以通过使用能够与编码靶标的mRNA转录物特异性杂交的反义多核苷酸来影响靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适的上游和下游靶标等)的下调。

[0193] 另一种能够下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适上游和下游靶标等)的药剂是能够特异性裂解编码靶标的mRNA转录物核酶分子。核酶越来越多地用于通过裂解编码目标蛋白质的mRNA来序列特异性抑制基因表达。(Welch等人,Curr.Opin.Biotechnol.1998;9:486-96。)

[0194] 另一种能够下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适上游和下游靶标等)的药剂是结合和/或裂解靶标的任何分子。此类分子可以是靶标的拮抗剂或靶标的抑制肽。

[0195] 可与本公开的一些实施方案一起用于下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适的上游和下游靶标等)的另一种药剂是防止靶标活化和/或底物结合的分子。

[0196] 可与本公开的一些实施方案一起用于下调AR或抑制AR的活性的另一种药剂是雄激素受体降解剂,诸如基于蛋白水解靶向嵌合(PROTAC)技术的那些。参见,例如,Kregel,S.等人Neoplasia 22(2):111-119(2020)。

[0197] 可与本公开的一些实施方案一起用于下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适的上游和下游靶标等)的另一种药剂是阻遏或下调靶标转录活性的激活,更具体地说是

阻遏或下调AR的转录活性。例如,此类药剂可以干扰AR的核易位,下调AR的蛋白质水平,减少激素与AR的结合,干扰转录辅助因子(例如,类固醇受体共激活因子1(SRC1)和转录中间因子2(TIF2))的募集,干扰AR-DNA结合,例如与特定DNA应答元件(ARE或雄激素应答元件)的结合,抑制AR募集到AR靶基因增强子处,和/或抑制AR-染色质结合等或以其他方式抑制DNA结合依赖性或非DNA结合依赖性的AR信号传导途径。可以抑制或干扰AR转录活性的合适药剂包括本领域已知的任何药剂和本文例举的能够抑制或干扰此类活性的任何药剂。例如,已知某些AR拮抗剂诸如第1代AR拮抗剂(例如,比卡鲁胺)通过抑制AR的核易位来抑制AR转录活性。还已知其他药剂,诸如砷化合物(例如,三氧化二砷),会抑制AR转录活性。参见例如,Rosenblatt A.E.等人,Mol.Endocrinol.23(3):412-421(2009)。

[0198] 在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用一种或多种化疗剂。合适的化疗剂包括本领域已知的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用基于紫杉烷的化疗剂(例如,多西他赛、卡巴他赛、紫杉醇等)和/或基于铂的化疗剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂等)。

[0199] 在一些实施方案中,联合疗法可包括用放射疗法治疗受试者。合适的放射疗法包括本领域已知的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括用立体定向体部放射疗法或中子辐射治疗受试者。

[0200] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括用镭-223,例如Xofigo(镭-223二氯化物)注射液治疗受试者。

[0201] 在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用一种或多种免疫疗法。合适的免疫疗法包括本领域已知的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用Sipuleucel-T。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用免疫检查点抑制剂。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用抗PD-1抗体,例如派姆单抗(pembrolizumab)或纳武单抗(nivolumab),和/或抗PD-L1抗体诸如阿维鲁单抗(avelumab)或阿特珠单抗(atezolizumab)等。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用抗CTLA-4抗体,诸如伊匹单抗(ipilimumab)。

[0202] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括向受试者施用双特异性T细胞接合剂(BiTE)疗法,例如博纳吐单抗(blinatumomab)或索利托单抗(solitomab)。

[0203] 在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用一种或多种聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。在一些实施方案中,患有前列腺癌的受试者还具有DNA修复缺陷。在一些实施方案中,患有前列腺癌的受试者没有DNA修复缺陷。合适的PARP抑制剂包括本领域已知的那些中的任一种。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用选自尼拉帕尼(niraparib)、卢卡帕尼(rucaparib)、奥拉帕尼(olaparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、维利帕尼(veliparib)和氟佐帕尼(fluzoparib)的PARP抑制剂。

[0204] 在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用一种或多种激酶抑制剂。在一些实施方案中,受试者的特征在于具有异常水平的相应激酶。在一些实施方案中,激酶抑制剂可降低雄激素受体的活性或在其他方面有益于癌症治疗。合适的激酶抑制剂包括本领域已知的那些中的任一种。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用选自舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、厄达替尼(erdafitinib)、多韦替尼(dovitinib)、卡帕塞替尼(capivasertib)、奥文色替

(onvansertib)、帕他色替(ipatasertib)、阿氟瑞色替(afuresertib)、阿立塞替(alisertib)、阿波替尼(apitolisib)和奥帕尼布(opaganib)的激酶抑制剂。

[0205] 在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用一种或多种骨保护剂。在此类实施方案中,通常,受试者的特征在于患有前列腺癌(例如,CRPC)并伴有骨转移。合适的骨保护剂包括本领域已知的那些中的任一种。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用选自地舒单抗(denosumab)和唑来膦酸(zolendronic acid)的骨保护剂。

[0206] 在一些实施方案中,联合疗法可包括单独或与阿比特龙药物诸如本文的阿比特龙前药组合向受试者施用一种或多种可用于治疗前列腺癌的附加药剂。此类附加药剂没有特别限制。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用选自以下的治疗剂:1)抗IL23靶向单克隆抗体,例如替曲吉珠单抗(tildrakizumab);2)硒,诸如亚硒酸钠;3)EZH2抑制剂,例如CPI-1205、GSK2816126或他泽司他;4)CDK4/6抑制剂,例如帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西尼(abemaciclib);6)溴结构域和超末端结构域(BET)抑制剂,例如CCS1477、INCB057643、阿罗布塞、ZEN-3694或莫利布雷西布(GSK525762);7)抗CD105抗体,例如TRC105或卡罗妥昔单抗;8)氯硝柳胺;9)A2A受体拮抗剂,例如AZD4635;10)磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂,例如AZD-8186、布帕尼西(buparlisib)或达托里昔布(dactolisib);11)另一非甾类CYP17A1抑制剂,例如塞维特罗内尔(seviteronel);12)抗孕激素,例如奥那司酮(onapristone);13)纳维托克(navitoclax);14)HSP90抑制剂,例如奥那司匹(AT13387);15)HSP27抑制剂,例如OGX-427;16)5-α-还原酶抑制剂,例如度他雄胺(dutasteride);17)二甲双胍;18)AMG-386;19)右美沙芬(dextromethorphan);20)茶碱;21)羟氯喹;和22)来那度胺(lenalidomide)。在一些实施方案中,联合疗法可包括向所述受试者施用一种或多种选自以下的激酶调节剂:FLT-3(FMS样酪氨酸激酶)抑制剂、AXL(anexelekto)抑制剂、(例如,吉列替尼)、CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂(诸如CDK1、2、4、5、6、7或9抑制剂)、视网膜母细胞瘤(Rb)抑制剂、蛋白激酶B(AKT)抑制剂、SRC抑制剂、IkappaB激酶1(IKK1)抑制剂、PIM-1调节剂、Lemur酪氨酸激酶2(LMTK2)调节剂、Lyn抑制剂、Aurora A抑制剂、ANPK(A核蛋白激酶)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)调节剂、c-jun N-端激酶(JNK)调节剂、大MAP激酶(BMK)调节剂、p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)调节剂及其组合。在一些实施方案中,细胞疗法,诸如包括中央记忆T细胞的T细胞介导的细胞疗法,也可以是联合疗法的一部分。

[0207] 在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用一种或多种选自以下的药剂:1)聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂,包括但不限于奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼、他拉唑帕尼;2)雄激素受体配体结合结构域抑制剂,包括但不限于恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达洛鲁胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、氟他胺、ODM-204、TAS3681;3)附加CYP17抑制剂,包括但不限于加利酮(galeterone)、阿比特龙、醋酸阿比特龙;4)微管抑制剂,包括但不限于多西他赛、紫杉醇、卡巴他赛(XRP-6258);5)PD-1或PD-L1的调节剂,包括但不限于派姆单抗、德瓦鲁单抗、纳武单抗或阿特珠单抗;6)促性腺激素释放激素激动剂,包括但不限于乙酸环丙孕酮、亮丙瑞林;7)5-α还原酶抑制剂,包括但不限于非那雄胺、度他雄胺、妥罗雄脲、贝氯特来、艾宗特来、FCE 28260、SKF105,111;8)血管内皮生长因子抑制剂,包括但不限于贝伐珠单抗(Avastin);9)组蛋白脱乙酰酶抑制剂,包括但不限于OSU-HDAC42;10)整合素α-v-β-3抑制剂,包括但不限于VITAXIN;11)受体酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于舒尼替尼;12)磷脂酰

肌醇3-激酶抑制剂,包括但不限于阿培利司(alpelisib)、布帕尼西(buparlisib)、艾德利布(idealisib);13)间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂,包括但不限于克唑替尼(crizotinib)、阿来替尼(alectinib);14)内皮素受体A拮抗剂,包括但不限于ZD-4054;15)抗CTLA4抑制剂,包括但不限于MDX-010(伊匹单抗);16)热休克蛋白27(HSP27)抑制剂,包括但不限于OGX 427;17)雄激素受体降解剂,包括但不限于ARV-330、ARV-110;18)雄激素受体DNA结合结构域抑制剂,包括但不限于VPC-14449;19)溴结构域和末端外基序(BET)抑制剂,包括但不限于BI-894999、GSK525762、GS-5829;20)雄激素受体N端结构域抑制剂,包括但不限于倔酰胺(sintokamide);21)发射α粒子的放射性治疗剂,包括但不限于镭233或其盐;22)氯硝柳胺;或其相关化合物;23)选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、托瑞米芬(toremifene)、阿佐昔芬(arzoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、哌多昔芬(pipindoxifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、恩氯米芬(enclomiphene);24)选择性雌激素受体降解剂(SERD),包括但不限于氟维司群(fulvestrant)、ZB716、OP-1074、艾拉司群(elacestrant)、AZD9496、GDC0810、GDC0927、GW5638、GW7604;25)芳香酶抑制剂,包括但不限于阿那曲唑(anastrazole)、依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole);26)选择性孕酮受体调节剂(SPRM),包括但不限于米非司酮(mifepristone)、lonaprison、奥那司酮(onapristone)、阿索匹尼(asoprisnil)、lonaprisnil、乌利司他(ulipristal)、特拉普利酮(telapristone);27)糖皮质激素受体抑制剂,包括但不限于米非司酮、COR108297、COR125281、ORIC-101、PT150;28)CDK4/6抑制剂,包括帕博西尼(palbociclib)、阿贝西利(abemaciclib)、瑞博西尼(ribociclib);29)HER2受体拮抗剂,包括但不限于曲妥珠单抗(trastuzumab)、来那替尼(neratinib);以及30)哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)抑制剂,包括但不限于依维莫司(everolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)。

[0208] 本文的联合疗法不特别限于任何特定数目的附加疗法。例如,除了施用本文的药物组合物和任选的糖皮质激素诸如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松之外,联合疗法通常可以包括本文所述的1、2、3、4、5、6种或更多种附加疗法。例如,在一些实施方案中,联合疗法可以包括一种附加疗法,例如本文所述的那些中的任一种,例如GnRH激动剂、GnRH拮抗剂、雄激素受体拮抗剂、化学疗法、PARP抑制剂、激酶抑制剂、免疫疗法、放射疗法、手术、雄激素剥夺疗法等。在一些实施方案中,联合疗法可包括本文所述的两种或更多种附加疗法。例如,在一些特定的实施方案中,联合疗法可以包括向受试者施用PARP抑制剂和雄激素剥夺疗法。在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用GnRH激动剂和放射疗法。在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用GnRH激动剂、化疗剂和辐射疗法。在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用雄激素受体拮抗剂(例如,第1代、第2代和/或第3代AR拮抗剂)、GnRH激动剂和任选放射疗法、化疗剂、吲哚美辛或5-α还原酶抑制剂。在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用雄激素受体拮抗剂(例如,第1代、第2代和/或第3代AR拮抗剂)和放射疗法。在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用雄激素受体拮抗剂(例如,第1代、第2代和/或第3代AR拮抗剂)和化疗剂。在一些实施方案中,联合疗法可包括向受试者施用雄激素受体拮抗剂(例如,第1代、第2代和/或第3代AR拮抗剂)和抗CTLA4抗体。应当理解,所讨论的这些组合是有用组合的实例,其决不是限制性的,并且允许本文所述的附加疗法的其他组合。

[0209] 应当注意,在一些实施方案中,本文中治疗前列腺癌的方法(例如,本文所述的那些中的任一种)不与联合疗法相结合。例如,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文的药物组合物,而没有本文所述的一种或多种附加疗法。

[0210] 本文的药物组合物可以作为阿比特龙的唯一来源施用于有需要的受试者。然而,在一些实施方案中,不排除其他阿比特龙药物/制剂。例如,在一些实施方案中,本文的施用可以与醋酸阿比特龙(例如Zytiga®制剂)的口服施用同时或以任何顺序相继组合进行。在一些实施方案中,受试者可以使用本文的药物组合物作为现有阿比特龙疗法的补充剂。

[0211] 本文提供了用于治疗患有性激素依赖性良性或恶性病症诸如前列腺癌的受试者的制剂、方法和试剂盒。还提供了制备可用于治疗患有性激素依赖性良性或恶性病症(诸如前列腺癌)、雄激素受体驱动的癌症、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多诸如高皮质醇血症引起的综合征的受试者的制剂的方法。现在将详细参考代表性的实施方案,附图中示出了各种实施方案的示例。

[0212] 如本文所用,术语“受试者”意指但不限于需要或能够接受针对性激素依赖性良性或恶性病症诸如雄激素依赖性病症或雌激素依赖性病症(包括前列腺癌和乳腺癌)、雄激素受体驱动的癌症的化学疗法的动物或人,需要或能够接受针对由雄激素过多引起的非肿瘤综合征,诸如子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、先天性肾上腺增生(例如,经典或非经典型先天性肾上腺增生)、性早熟、多毛症等,和/或由糖皮质激素过多诸如高皮质醇血症引起的非肿瘤综合征,诸如库欣氏综合征或库欣氏病的治疗的动物或人。在优选的实施方案中,所述受试者是人类受试者。

[0213] 如本文所用,术语“其他药物或药剂”(例如,当提到至少一种其他药物或药剂在至少一种阿比特龙前药制剂之前、同时和之后施用时)意指能够增强制剂的功效,减少制剂的不良副作用,或改善对特定病症的治疗的至少一种其他化合物、制剂、分子、生物制品等。可以使用此类“其他药物或药剂”的任何合适的施用途径,例如口服施用、肠胃外施用等。治疗患有性激素依赖性良性或恶性病症(诸如雄激素依赖性病症或雌激素依赖性病症)、雄激素受体驱动的癌症、由雄激素过多综合征引起的综合征和/或由于糖皮质激素过多(诸如高皮质醇血症)引起的综合征的领域中的技术人员将会知道并理解如何选择和使用此类“其他药物或药剂”以达到预期目的。

[0214] 制剂可以任选地经由改良释放装置或方法施用。如本文所用,术语“改良释放”应理解为包括延迟释放、长期或延长释放、持续释放或靶向释放等。例如,在一些实施方案中,改良释放装置或方法可以进一步延长本公开的前药和制剂的阿比特龙的释放。在一些实施方案中,改良释放装置或方法还可以包括能够在其施用之后的一段时间而不是立即释放药剂或产品(例如,药物或生物制品)的任何装置或方法(并且可以包括,例如,植入物)。已经描述了各种改良释放装置(Stubbe等人,Pharm.Res.21:1732,2004)并且可以适用于代表性实施方案。本领域技术人员在考虑所有标准并代表受试者使用最佳判断后,无需过度实验即可鉴定和采用改良释放装置和方法。

[0215] 实施方案的制剂和药剂以药理学或生理学可接受且有效的量施用以减少或消除例如在患有前列腺癌的受试者中前列腺肿瘤组织和异常或恶性前列腺细胞的存在。类似地,实施方案的制剂和药剂以预防或治疗有效量单独地或与其他治疗剂或治疗方式(例如,放射疗法和手术)组合施用,预防或治疗有效量应理解为满足预期的预防或治疗目的,并提

供从施用此类制剂和药剂中可获得的益处的量。

[0216] 如本文所用,术语“有效量”、“有效剂量”和“治疗性血浆浓度”意指但不限于能够治疗、延迟、减缓、抑制或消除病症、疾病或病状的发作、存在或进展的量、剂量或浓度。例如,“有效量”、“有效剂量”或“治疗性血浆浓度”能够减少或消除患有前列腺癌的受试者中前列腺肿瘤组织和异常或恶性前列腺细胞的存在,这足以治愈(部分或完全)疾病或预防病症、疾病或病状的发作或进一步传播。例如,制剂的有效量是指单独地或与其他治疗剂或治疗方式(例如,放疗和手术)组合施用以实现肿瘤负荷的临床显著降低的量。本领域技术人员将理解肿瘤负荷的临床显著降低(或性激素依赖性良性或恶性病症或本文所述的另一种病症或综合征的改善)在制剂施用后发生的时间。“有效量”、“有效剂量”或“治疗性血浆浓度”应理解为对受试者没有严重有害,并且在任何情况下,任何有害副作用都被益处超过的量、剂量或浓度。仅举例而言,癸酸阿比特龙制剂的有效量或剂量意指在口服施用本文的药物组合物之后能够在受试者中达到至少1ng/ml,例如至少1ng/ml、至少2ng/ml、至少4ng/ml或至少8ng/ml的阿比特龙血浆浓度的量,并且在施用后12小时或更长时间、优选24小时或更长时间达到有效血浆浓度。

[0217] 一般而言,用于施用根据本公开的制剂的剂量范围是产生所需效果的那些剂量范围。要施用的有用剂量将根据治疗受试者的年龄、体重和健康状况,施用模式、途径和计划,个体受试者的应答以及寻求用该制剂治疗的前列腺癌的类型或分期(或性激素依赖性良性或恶性病症或本文所述的另一种综合征或病症的严重程度)而变化。剂量也将随着原发性肿瘤的性质或严重程度和其他潜在病状、流行病学状况、其他活性化合物的伴随使用以及施用途径而变化。另外,剂量将由任何不良副作用诸如局部超敏反应、全身不良反应和免疫耐受的存在来决定。

[0218] 本领域技术人员在考虑所有标准并代表患者使用最佳判断后,无需过度实验(例如,通过药代动力学研究)即可确定制剂(和其他药剂)的有效剂量(并且最常将视所利用的特定制剂而定)。要施用的剂量将取决于特定情况,但在任何情况下,该剂量是足以诱导针对性激素依赖性良性或恶性病症(诸如前列腺癌)、雄激素受体驱动的癌症、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如高皮质醇血症)引起的综合征的临床益处或其改善的量。

[0219] 实施方案的制剂和药剂可以任选地与(或可以包括)一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合施用。制剂、施用技术、药物组合物、制备药物组合物的方法以及药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂是本领域已知的并且例如在“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(原名“Remington's Pharmaceutical Sciences,” University of the Sciences in Philadelphia,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa.(2005))中有描述,其公开内容特此通过引用并入。

[0220] 本文使用的缩写具有化学和生物领域内的常规含义。

[0221] 标题和副标题仅出于方便和/或形式合规而使用,不限制主题技术,并且不与主题技术的描述的解释相关联。在各种实施方案中,在本主题公开的一个标题或一个副标题下描述的特征可以在各种实施方案中与在其他标题或副标题下描述的特征组合。此外,单个标题或单个副标题下的所有特征不一定在实施方案中一起使用。

[0222] 如本文所用,修饰与本公开有关的量的术语“约”是指例如通过常规测试和处理;

通过此类测试和处理中的错误;通过制造、来源或本公开中采用的成分/材料的纯度的差异等等,可发生的数值数量的变化。如本文所用,“约”特定值还包括特定值,例如,约10%包括10%。无论是否受术语“约”修饰,权利要求均包括所列举的数量的等效值。在一个实施方案中,术语“约”意指与报告数值相差在25%以内。

[0223] 这也意味着要理解,本文中可变部分的具体实施方案可以与具有相同标识符的另一具体实施方案相同或不同。

[0224] 以下更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。根据CAS版本的元素周期表,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面来鉴别化学元素,并且具体的官能团通常如本文所述那样定义。另外,有机化学的一般原理以及具体的官能部分和反应性描述于Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。本公开不旨在以任何方式受本文描述的取代基的示例性列表限制。

[0225] 如本文所使用的,如独立使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基”是指直链或支链饱和脂族烃。在一些实施方案中,烷基可包括1至30个碳原子(即,$C_{1-30}$烷基或可替代地表示为$C_1$-$C_{30}$烷基)或指定的碳原子数(即,$C_1$烷基诸如甲基、$C_2$烷基诸如乙基、$C_3$烷基诸如丙基或异丙基等)。在一个实施方案中,烷基是直链$C_{1-16}$烷基。在另一个实施方案中,烷基是支链$C_{3-16}$烷基。需要清楚的是,当列出碳数范围时,其涵盖该范围内的每个单独的整数以及这些整数之间的子范围,如本领域技术人员将理解的。例如,本文中的“$C_{7-16}$”涵盖$C_7$、$C_8$、$C_9$、$C_{10}$、$C_{11}$、$C_{12}$、$C_{13}$、$C_{14}$、$C_{15}$、$C_{16}$、$C_{7-16}$、$C_{7-15}$、$C_{7-14}$、$C_{7-13}$、$C_{7-12}$、$C_{7-11}$、$C_{7-10}$、$C_{7-9}$、$C_{7-8}$、$C_{8-16}$、$C_{8-15}$、$C_{8-14}$、$C_{8-13}$、$C_{8-12}$、$C_{8-11}$、$C_{8-10}$、$C_{8-9}$、$C_{9-16}$、$C_{9-15}$、$C_{9-14}$、$C_{9-13}$、$C_{9-12}$、$C_{9-11}$、$C_{9-10}$、$C_{10-16}$、$C_{10-15}$、$C_{10-14}$、$C_{10-13}$、$C_{10-12}$、$C_{10-11}$、$C_{11-16}$、$C_{11-15}$、$C_{11-14}$、$C_{11-13}$、$C_{11-12}$、$C_{12-16}$、$C_{12-15}$、$C_{12-14}$、$C_{12-13}$、$C_{13-16}$、$C_{13-15}$、$C_{13-14}$、$C_{14-16}$、$C_{14-15}$和$C_{15-16}$。本文所述的其他范围例如“5至16之间的碳数”等应当类似地理解。

[0226] 如本文所用,如独立使用或作为另一基团的一部分使用的术语“环烷基”是指饱和的和部分不饱和的(例如,含有一个或两个双键)环状脂肪烃,其含有一至三个具有三至十二个碳原子的环(即,$C_{3-12}$环烷基)或指定的碳数。在一个实施方案中,环烷基具有两个环。在一个实施方案中,环烷基具有一个环。在另一个实施方案中,环烷基是$C_{3-8}$环烷基。在另一个实施方案中,环烷基是$C_{3-6}$环烷基。“环烷基”还包括环系,其中如上定义的环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点处于环烷基环上,并且在此类情况下,碳数继续指定环烷基环系中的碳数。非限制性的示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、萘烷基、金刚烷基、环戊烯基和环己烯基。

[0227] 如本文所用,如独立使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烯基”是指含有一个或多个(例如,1、2或3个)碳-碳双键的直链或支链脂肪烃。在一个实施方案中,烯基是$C_{2-16}$烯基。

[0228] 如本文所用,如独立使用或作为另一基团的一部分使用的术语“炔基”是指含有一个或多个(例如,1、2或3个)碳-碳三键的直链或支链脂肪烃。在一个实施方案中,炔基具有

一个碳-碳三键。在一个实施方案中,炔基是$C_{2-16}$炔基。

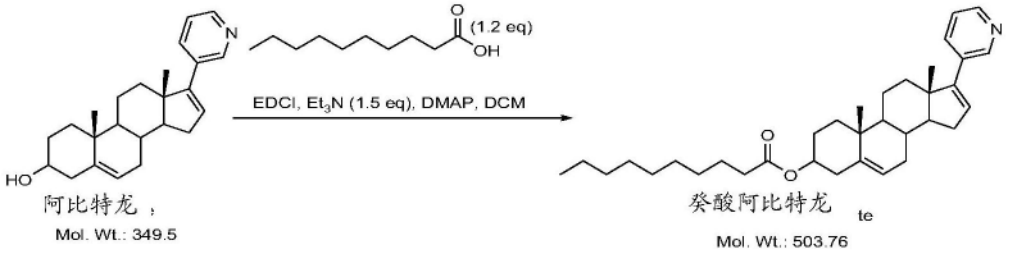
[0229] 如本文所使用的,术语“阿比特龙前药”包括根据式I或式II的本文所述的任何化合物、阿比特龙的亲脂性酯、其同位素标记化合物(例如,富含氘的化合物)、其可能的立体异构体(包括非对映异构体、对映异构体和外消旋混合物)、其互变异构体、其构象异构体和/或其药学上可接受的盐(例如,酸加成盐,诸如盐酸盐)。前药的水合物和溶剂化物被认为是本公开的组合物,其中前药分别与水或溶剂缔合。一些前药还可以以各种多结晶形式或无定形形式存在。本文所述阿比特龙前药还包括在生理条件下容易经历化学变化以提供活性阿比特龙的那些化合物。另外,前药可在离体环境中通过化学或生物化学方法转化。在本文描述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文相反,否则阿比特龙前药可以是癸酸阿比特龙。

[0230] 本文所述的阿比特龙前药可以以同位素标记的或富集的形式存在,其含有原子质量或质量数不同于自然界中发现最丰富的原子质量或质量数的一种或多种原子。同位素可以是放射性同位素或非放射性同位素。诸如氢、碳、氧和氮等原子的同位素包括但不限于$^{2}H$、$^{3}H$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$和$^{18}O$。含有这些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本公开的范围内。

[0231] 实线和虚线楔形键表示本领域惯用的立体化学。

[0232] 下列实施例仅仅出于说明性目的提供,并且决不旨在限制所要求保护的主题的范围。

实施例1A.由癸酸大规模制备癸酸阿比特龙




[0233] 向阿比特龙(381.9g,1.09mol)在二氯甲烷(3500mL)中的悬浮液中添加三乙胺(165g,1.64mol)和催化量的DMAP(13.35g,0.109mol)。将癸酸(225g,1.31mol)二氯甲烷(500mL)溶液添加到悬浮液,接着添加EDCI(293g,1.53mol),然后将反应物在20-25℃下搅拌19小时。

[0234] 然后添加10重量%$NaH_2PO_4$水溶液(4000mL)并将反应物搅拌20分钟。分离有机层并用10重量%$NaH_2PO_4$水溶液(2000mL)和盐水(2000mL)萃取。将有机层用乙腈(4750mL)进行溶剂交换并浓缩至3100g,保持浴温<40℃。用乙腈(900g)稀释悬浮液。通过过滤分离固体得到510g粗制癸酸阿比特龙。

[0235] 在40℃下将510g粗制癸酸阿比特龙溶解在丙酮(4000mL)中。通过滤纸过滤溶液。将滤液转移至12L的3颈烧瓶,稀释至5100g并重新加热至40℃以形成溶液。将溶液缓慢冷却至20℃以形成悬浮液。将这用水(1020mL)稀释并在室温下搅拌过夜。过滤固体并用滤液冲洗烧瓶并转移至过滤漏斗。将湿滤饼转移至干燥盘并在真空烘箱中于40-45℃下干燥过夜以获得呈白色固体的457.1g(90%产率),该固体的结晶形式指定为形式A。$^{1}H$ NMR($CDCl_3$,400MHz):$d_H$ 8.62(d,1H,J=1.9Hz),8.31(dd,1H,J=4.9,1.6Hz),7.64(dt,1H,J=7.9,

1.9Hz),7.21(ddd,1H,J＝8.0,4.9,0.8Hz),6.01-5.97(m,1H),5.44-5.40(m,1H),4.68-4.58(m,1H),2.39-2.23(m,3H),2.27(t,2H,J＝7.6Hz),2.12-2.00(m,3H),1.91-1.54(m,10H),1.49(dt,1H,J＝11.9,5.1Hz),1.35-1.23(m,12H),1.20-1.07(m,2H),1.08(s,3H),1.05(s,3H),0.88(t,3H,J＝6.8Hz)。元素分析,理论值(针对0.055％水分含量进行校正):C,81.0％,H,9.8％,N,2.8％;实测值:C,81.1％,H,10.2％,N,2.8％。该固体的差示扫描量热法(DSC)图显示起始温度为约69.0℃的吸热峰,参见图2B。

[0236] 使用HPLC方法确定在该实施例中获得的癸酸阿比特龙具有99.7重量％的纯度。对于HPLC分析,在甲醇中制备浓度为0.05mg/mL(用于测定分析)或5mg/mL(用于杂质分析)的癸酸阿比特龙样品。HPLC条件如下:HPLC柱:Halo C8(2.7um,100x 3.0mm);进样量:5uL;柱温:40℃;样品温度:环境;检测:210nm;流动相:25mM乙酸铵,pH 8.0(MPA)和95/5乙腈/四氢呋喃(MPB);流速:0.6ml/min;梯度:从65/35MPA/MPB开始,在35分钟内,达到100％ MPB,保持在100％ MPB到40分钟,在40.10分钟,恢复到65/35MPA/MPB,并保持在65/35MPA/MPB直到45分钟结束。

[0237] 本实施例中获得的白色固体还通过X射线粉末衍射(XRPD)和差示扫描量热法(DSC)进行表征。XRPD是用Bruker的D8 Discover X-ray衍射仪,用Theta\theta垂直测角仪,使用Vantec-500作为检测器进行的。标准条件:电压40kV,电流40mA,辐射,Cu,温度,环境,X射线源出口狭缝尺寸,0.5mm针孔,鼻状准直器,0.5mm,样品架,地面石英板。工作条件:检测器距离,30cm,Chi积分范围,4-40度2θ,计数时间,120秒/帧,帧数:3,θ1位置,4度,θ2位置,4度,帧宽度,12,扫描轴,耦合。使用的软件包括GADD软件,一般区域检测器衍射系统(General Area Detector Diffraction System),版本4.1.50;和DIFFRAC.EVA,版本4.0。DSC是用TA仪器Q2000(Thermal Advantage V5.0.0-合格)进行的,样品量为2-10mg,加热范围为25℃至250℃,加热速率为10℃/分钟。代表性的XRPD和DSC光谱示于图2A-2B中。还对该样品进行了热重分析(TGA)。TGA是用TA仪器TGA Q500(Thermal Advantage V5.2.5-合格)进行的,样品量为5-20mg,加热范围为25℃至150℃,加热速率为10℃/分钟。代表性的TGA迹线示于图2C中。

实施例1B.高纯度癸酸阿比特龙的制备

[0238] 该实施例示出了纯化癸酸阿比特龙以除去残余钯的方法。用于该实施例的癸酸阿比特龙使用与实施例1A中所示类似的程序来制备。

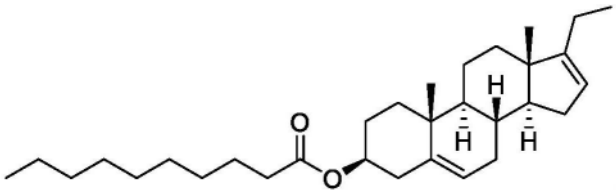
[0239] 在室温下将粗癸酸阿比特龙(7.17kg)溶解于丙酮(142kg)中。添加活性炭(1.43kg)并将所得浆料在室温下搅拌4小时。过滤混合物以除去活性炭并用丙酮(142kg)洗涤固体。合并的丙酮滤液通过在40℃下真空蒸馏浓缩。然后将含有约72L丙酮的浓缩滤液冷却至20℃并缓慢添加水(4.3kg)。将混合物在20℃下搅拌12小时并通过过滤收集癸酸阿比特龙。将产物用1:1丙酮/水(7.2kg)洗涤并在40℃下真空干燥,得到5.524kg纯癸酸阿比特龙(A型)。分析数据与实施例1A中描述的一致。获得的癸酸阿比特龙的代表性分析证书示于下表1中。

表1.癸酸阿比特龙的规格和分析

| 测试方法 | 规格 | 结果 |
|---|---|---|
| 外观 | 白色至黄色固体 | 白色固体 |
| IR-ATR 鉴定 | 样品谱图与癸酸阿比特龙参考标准谱图一致 | 符合 |
| HPLC 测定的癸酸阿比特龙含量(%w/w) | 98-102(干基) | 99.6 |
| HPLC 测定的相关物质(%w/w)<br>阿比特龙<br>乙基普拉甾酮癸酸酯<br>任何未明确的杂质 | <br>NMT 0.5<br>NMT 0.5<br>NMT 0.1<br>NMT 1.0 | <br>nd<br>0.4<br>nd<br>0.4 |
| 总杂质 | | |
| 气相色谱法测定残留溶剂(ppm)<br>二氯甲烷<br>乙腈<br>丙酮 | <br>NMT 600<br>NMT 410<br>NMT 5000 | <br>181<br>nd<br>nd |
| LC-MS 残留 EDU(EDCI 偶联试剂副产物)(%w/w) | NMT 0.15 | <0.05 |
| 气相色谱法测定残留癸酸(ppm) | NMT 5000 | NT |
| 离子色谱法测定三乙胺(%w/w) | NMT 0.5 | < 0.1 |
| ICP 测定的钯(ppm) | NMT 10 | 3.7 |
| 卡尔费休测定的水(%w/w) | NMT 1.0 | 0.12 |
| 灼烧残渣(%w/w) | NMT 0.5 | < 0.05 |
| 物理形态(XRPD) | 报告结果 | 结晶 |
| USP 微生物计数<61><br>需氧微生物总数(TAMC)CFU/g<br>酵母菌和霉菌总数(TYMC)CFU/g | <br>≤ 100<br>≤ 10 | <br>< 50<br>< 50 |
| USP 细菌内毒素<85>EU/g | ≤ 350 | < 51.4 |

注:nd=未检测到。NT=未测试。NMT=不超过

[0240] 乙基普拉甾酮癸酸酯可能是杂质,据信其具有以下结构:



[0241] 使用反相HPLC方法分析获得的癸酸阿比特龙的纯度。用尺寸为3.0×100mm和粒度为2.7μm的反相柱(Advanced Materials Technology Halo C8)进行分离。线性梯度程序(20分钟)与流动相一起使用,该流动相由25mM乙酸铵水性缓冲液和甲醇与乙腈的混合物组成(参见下表2中的梯度分布)。工作标准溶液和样品溶液在甲醇稀释剂中制备。典型进样体积为5μL且检测波长为210nm。

表2.HPLC方法1的梯度分布

流动相A:在45%水、45%乙腈和10%甲醇中的25mM乙酸铵

流动相B:在5%水、85%乙腈和10%甲醇中的25mM乙酸铵

| 时间(min) | 流动相 A(%) | 流动相 B(%) |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 20 | 0 | 100 |
| 25 | 0 | 100 |
| 25.1 | 100 | 0 |
| 30 | 100 | 0 |

[0242] 粗癸酸阿比特龙含有130ppm Pd。仅用丙酮/水重结晶即可将Pd含量降低至120ppm。然而,通过使用本实施例中描述的方法,最终的癸酸阿比特龙可以被纯化至仅具有3.7ppm的Pd含量。

实施例1C.癸酸阿比特龙的多结晶形式物筛选

[0243] 还对癸酸阿比特龙进行了多结晶形式物筛选研究。除了结晶形式A之外,如实施例1A所示,还鉴定出癸酸阿比特龙的另外两种多结晶形式物,即结晶形式B和结晶形式C。

[0244] 通过在-15℃冷却结晶:将约30mg癸酸阿比特龙溶解在最小体积的溶剂中。如果样品未完全溶解,则在50℃下加热1小时。将样品放入冰箱中并在2天后过滤(如果可见沉淀物)。使用该结晶方法的结果如下表E1所示:

表E1.冷却结晶的结果

| 溶剂 | 外观 | 形式 |
|---|---|---|
| 乙醇 | 白色固体 | B |
| 二氯甲烷 | * | * |
| 四氢呋喃 | * | * |
| 二甲基甲酰胺 | 白色固体 | A+B |
| 乙酸乙酯 | 白色固体 | B |
| DMA | 白色固体 | B |
| 异丙醚 | 白色固体 | A |
| 丙酮 | 白色固体 | A |
| 1-丙醇 | 白色固体 | A+B |
| 氯仿 | * | * |
| 三氟乙醇 | * | * |
| 2-丁醇 | 白色固体 | A+B |
| 乙醚 | 白色固体 | A |
| MTBE | 白色固体 | B |
| 玉米油/苯甲醇(1:1) | 溶剂冻结 | * |
| 苯甲醇 | * | * |
| 2-丙醇 | 白色固体 | B |
| 庚烷 | 白色固体 | B |
| 甲苯 | * | * |
| 甲醇 | 白色固体 | B |
| 2-丁酮 | 白色固体 | A |
| 乙腈 | 白色固体 | A+B |

*没有回收固体

[0245] 从二元1:1溶剂混合物中蒸发:将约25mg癸酸阿比特龙溶解在约10mL总体积的溶剂中。样品在1psi氮气吹扫下蒸发。使用该结晶方法的结果如下表E2所示:

表E2.溶剂蒸发的结果

| 溶剂1 | 溶剂2 | 外观 | 形式 |
|---|---|---|---|
| MTBE | 氯仿 | 玻璃 | - |
| MTBE | 丙酮 | 玻璃 | - |
| 甲苯 | 庚烷 | 玻璃 | - |
| 甲苯 | 二噁烷 | 玻璃 | - |
| 二氯甲烷 | 二乙醚 | 玻璃 | - |
| 甲醇 | THF | 白色固体 | A+B |
| 甲醇 | 三氯甲烷 | 白色固体 | A+B |
| 乙酸乙酯 | 乙醇 | 玻璃 | - |
| 2-丁醇 | 庚烷 | 白色固体 | B |
| 2-丁酮 | 乙醇 | 白色固体 | C |
| 2-丁酮 | 乙腈 | 白色固体 | B |
| 乙腈 | 叔丁醇 | 白色固体 | A+B |
| 乙腈 | 2-丙醇 | 白色固体 | A+B |
| 1-丙醇 | 庚烷 | 玻璃 | - |
| 丙酮 | 氯仿 | 玻璃 | - |

[0246] 反溶剂添加:将约25mg癸酸阿比特龙溶解在1-2mL溶剂中,然后添加2-4mL反溶剂。如果样品形成沉淀,则将其过滤。使用该结晶方法的结果如下表E3所示:

表E3.添加反溶剂的结果

| 溶剂 | 反溶剂 | 形式 |
|---|---|---|
| 二氯甲烷 | ACN/水 | * |
| 四氢呋喃 | 水 | * |
| 乙醇 | 水 | A+B |
| 二噁烷 | 水 | * |
| 2-丁醇 | 水 | * |
| 1-丙醇 | 水 | A |
| 丙酮 | 水 | * |
| DMA | 水 | * |
| 氯仿乙腈 | ACN/水 | A |
| 三氟乙醇 | 水 | A |
| 叔丁醇 | 水 | A |
| 二甲基甲酰胺 | 水 | * |
| 乙酸乙酯 | ACN/水 | A+B |
| 玉米油/苯甲醇(1:1) | ACN/水 | * |
| 苯甲醇 | ACN/水 | A+B |
| 苯甲酸苄酯 | ACN/水 | * |

| | | |
|---|---|---|
| 2-丁酮 | 水 | A |
| 甲苯 | ACN/水 | * |
| 甲醇 | 水 | A+B |
| 2-丙醇 | 水 | A |

*没有形成沉淀或没有回收足够的固体

[0247] 从单一溶剂中进行溶剂重结晶:使用各种溶剂对癸酸阿比特龙进行重结晶。重结晶实验的规模约为2-10mL。通过在饱和温度下搅拌过量的癸酸阿比特龙与各种溶剂系统接触来制备饱和溶液。如果固体没有完全溶解在溶剂中,则通过过滤将母液与残余固体分离。然后将母液加热至饱和温度以上以溶解任何剩余的固体。然后将每种溶液的温度调节至生长温度,并引入受控的氮气剪切流以开始溶剂蒸发。表E4-E5总结了研究期间使用的溶剂基面板的重结晶条件。进行了XRD分析。

表E4:环境温度下单一溶剂系统快速蒸发实验的总结

| 溶剂 | 形式 | 溶剂 | 形式 |
|---|---|---|---|
| 二噁烷 | A | 2-丁醇 | A |
| 1-丙醇 | A | 乙酸异丙酯 | A+C |
| 甲基叔丁基醚 | A | 乙醇 | A |
| 异丙醚 | A+C | 水 | * |
| 叔丁醇 | A | 甲醇 | A |
| 氯仿 | A | 甲苯 | A+C |
| 丙酮 | A | 乙腈 | A |
| 乙酸乙酯 | A | 庚烷 | A |
| 硝基甲烷 | A | 2-丙醇 | A+B |
| DMA | A | 2-丁酮 | A |
| 四氢呋喃 | A | 2-甲基四氢呋喃 | A |
| 二甲基甲酰胺 | A | | |
| 乙醚 | A | | |

*没有回收固体

表E5:55℃单一溶剂系统快速蒸发实验总结

| 溶剂 | 形式 | 溶剂 | 形式 |
|---|---|---|---|
| 乙酸乙酯 | A | DMA | 玻璃 |
| 1-丙醇 | 玻璃 | 2-丙醇 | A |
| 乙醇 | 玻璃 | 乙腈 | A |
| 叔丁醇 | A | 2-丁酮 | A |
| 氯仿 | A | 庚烷 | A |
| 异丙醚 | A | 甲苯 | A |
| 2-丁醇 | 玻璃 | 甲醇 | A |
| 二噁烷 | 玻璃 | 水 | * |
| 四氢呋喃 | A | 2-甲基四氢呋喃 | 玻璃 |
| 二甲基甲酰胺 | 玻璃 | | |

*没有回收固体

[0248] 非竞争性浆料实验:非竞争性浆料实验通过将结晶形式A的癸酸阿比特龙暴露于溶剂并在环境温度下搅拌所得悬浮液一周来进行。过滤固体并通过XRD分析以确定所得形式。本研究使用的溶剂包括:水、乙腈、异丙醚/乙腈(1:4)、2-丁醇/水(1:1)、1-丙醇/水(1:1)、叔丁醇/水(1:1)、乙醇/水(1:1)、THF/水(1:1)、丙酮/水(1:1)、二噁烷/水(1:1)、2-丁酮/水(1:1))、甲醇、DMF/水(1:1)、乙酸乙酯/水(1:1)和庚烷。根据其X射线散射行为,所有非竞争性浆料实验均未导致起始材料发生变化。

[0249] 还进行了竞争性研究。竞争性浆液:约20mg癸酸阿比特龙悬浮于1-2mL溶剂中。将样品搅拌3天并过滤。竞争性研究的结果如下表E6所示:

表E6.竞争性浆料的结果

| 溶剂 | 起始形式 | 最终形式 |
|---|---|---|
| 乙腈 | A+B | A |
| | A+C | A |
| | B+C | A |
| 甲醇 | A+B | A |
| | A+C | * |
| | B+C | * |

*没有回收固体—没有足够的材料且溶解度太高

[0250] 形式的表征:通过粉末XRD分析由溶剂基重结晶板产生的固体。为了减轻优先晶粒效应,使用二维检测系统来收集所有XRD筛选数据。二维探测器沿着同心德拜锥体集成,有助于减少图案变化。如果圆锥环中出现亮点,则表明存在强烈的优选晶粒效应,这可能导致观察到的衍射图案发生相当大的变化,包括峰值强度的变化。基于散射行为的外观,癸酸阿比特龙的一些样品表现出优选的颗粒效应。

[0251] 该分析的结果揭示该材料以至少3种主要多结晶形式物存在。观察到的形式被指定为形式A、B和C。

[0252] 在基于衍射行为将数据分类为不同形式之后,研究每种形式以确定是否可以区分这些形式的其他性质。每种形式的表征首先是将每种形式的代表衍射数据与其他形式的衍射数据进行比较。随后通常进行NMR、DSC和TGA。

[0253] 本研究中使用的初始材料是形式A,其与实施例1A中所示的代表性表征数据一致,还参见下面的汇总表E7。

[0254] 结晶形式B在多种结晶实验中获得,特别是在低温(-10℃至-20℃)下进行的那些。这种形式的特征衍射行为显示在代表性的XRPD光谱中(图2D)。形式B的$^{1}$H NMR谱显示没有有机杂质,与ADEC的预期结构一致。形式B的代表性DSC和TGA谱显示在图2E和图2F中。

[0255] 通过从乙醇和2-丁酮的1:1混合物中蒸发获得结晶形式C。这种形式的特征衍射行为显示在代表性XRPD光谱中(图2G)。应该指出的是,从一个“纯”结晶形式C样品获得的衍射图在较高衍射角处与结晶形式A显示有显著重叠,因此可能含有一些结晶形式A。结晶形式C的$^{1}$H NMR谱显示没有有机杂质,并且与ADEC的预期结构一致。结晶形式C的代表性DSC和TGA谱显示在图2H和图2I中。

[0256] 下面的表E7总结了癸酸阿比特龙形式A、B和C的代表性分析。

表E7.癸酸阿比特龙(ADEC)A、B和C型的结果摘要。

| 技术 | 属性 | 结晶形式 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A | B | | C | |
| XRD | 晶体? | 是 | 是 | | 是 | |
| TGA | Wt% 损失 @ 150 °C | 0.0 | 0.2 | | 0.0 | |
| DSC | 吸热 | 1st | 1st | 2nd | 1st | 2nd |
| | 起始温度 (°C) | 67.3 | 60.6 | 64.9 | 58.7 | 66.6 |
| | 最高峰值(°C) | 69.8 | 61.7 | 66.0 | 61.8 | 68.0 |
| | ΔH (J/g) | 80.0 | 36.4 | 36.8 | 51.1 | 3.9 |
| NMR | 与 ADEC 结构一致? | 是 | | | | |
| | 残留容积 | 未检测到 | | | | |
| DVS | 最大 $H_2O$ 吸收量 (wt%) | N/A –非吸湿性 | | | | |

*可能含有一些结晶形式A

[0257] 多结晶形式物筛选重结晶实验产生结晶形式A、B、C或前述形式的混合物。根据非竞争性和竞争性浆料实验,结晶形式A预计在环境条件下是热力学稳定的形式。

实施例2.癸酸阿比特龙在不同载体中的溶解度

[0258] 在该实施例中,测试了癸酸阿比特龙在以下四种载体中的溶解度。每种载体都具有独特的基础,即中链甘油三酯(MCT)/聚氧甘油酯、长链(LC)单二甘油酯和两种丙二醇(PG)单酯(辛酸和月桂酯)。

[0259] 载体1:基于MCT/聚甘油酯:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/33%Labrafil 1944CS/33%Labrafac亲脂剂WL 1349

[0260] 载体2:基于PG单酯:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/66%Lauroglycol 90

[0261] 载体3:基于PG单酯:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/66%Capmul PG-8

[0262] 载体4:基于LC单甘油酯:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/66%Maisine CC

[0263] 按照以下程序测试癸酸阿比特龙在不同载体中的溶解度:

- 按重量准备每种载体5克
- 在4mL小瓶中,称取约350mg药物,然后添加2mL载体
- 对所有样品进行超声处理和涡旋,然后置于25℃的旋转器上
- 一天结束时检查样品,看看药物是否完全溶解。如果有,则用蜡纸转移额外的药物,记录额外添加的量。
- 2-3天后,从每个样品中取出约0.5mL,并使用微量离心机过滤。可使用0.45um过滤器。
- 将小瓶放回25℃培养箱以供稍后使用
- 使用HPLC方法分析样品的溶解度。2天后和7天后获得样品的结果。

[0264] 癸酸阿比特龙在这些载体中的溶解度如下所示,其反映了第2天和第7天结果的平均值:

| 载体 | 25℃溶解度(mg/g) |
|---|---|
| 1 | 88.5 |

| | |
|---|---|
| 2 | 143.9 |
| 3 | 149.2 |
| 4 | 110.2 |

实施例3.癸酸阿比特龙在另外的载体中的溶解度

[0265] 本实施例测试癸酸阿比特龙在另外的载体中的溶解度。

[0266] 被测试的载体具有以下组成:

[0267] 载体1(参见实施例2):20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/33% Labrafil 1944CS/33%Labrafac亲脂剂WL 1349,用作对照。

[0268] 载体5:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/33%Maisine CC/ 33%Labrafac亲脂剂WL 1349*

[0269] 载体6:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/16%Labrafil 1944CS/30%Maisine CC/20%Labrafac亲脂剂WL 1349

[0270] 载体7:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/16%Labrafil 1944CS/30%Capmul PG-8/20%Labrafac亲脂剂WL 1349

[0271] 载体8:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/16%Labrafil 1944CS/30%Capmul PG-12/20%Labrafac亲脂剂WL 1349

[0272] 载体9:20%Kolliphor RH40/14%Plurol Oleique CC 497/16%Labrafil 1944CS/30%Labrafil M 2130CS/20%Labrafac亲脂剂WL 1349

[0273] 样品制备和溶解度测试的程序与实施例2中描述的类似。结果如下表所示:

| 溶解度总结(13天结果) | |
|---|---|
| 载体 | 25℃溶解度(mg/g) |
| 1 | 101.1 |
| 5 | 111.5 |
| 6 | 114.3 |
| 7 | 141.2 |
| 8 | 132.9 |

[0274] 实施例2和3的结果显示癸酸阿比特龙在各种基于脂质的载体中具有良好的溶解度。

实施例4.癸酸阿比特龙制剂的分散体

[0275] 本实施例测试癸酸阿比特龙制剂在不同载体中的分散性。使用载体1-4(实施例2中所示)和载体9(CapmulPG-8)制备制剂。

[0276] 分散体测试按照以下一般程序进行:

- 以比各自载体溶解度低10%的癸酸阿比特龙(AbDec)浓度制备每种制剂;
- 在37℃下在旋转器上平衡小瓶中的7.92mL 0.1M HCl;
- 在37℃下将0.08mL制剂添加到0.1M HCl介质中并启动旋转器。为了分配80uL,将分散剂介质吸入移液管并排出几次;
- 60分钟时,通过25-mm 0.45um PVDF过滤器过滤整个8mL体积;
- 使用IPA(异丙醇)将每种制剂稀释至低于标准浓度,以制备用于测定的每种制剂;

• 对制剂和分散体样品以及标准品进行HPLC测定;

• 另外,制备阿比特龙在IPA中的样品,其浓度与AbDec最高标准相似。该样品将证明HPLC方法是否可以检测分散测试期间形成的游离抗体。

[0277] 该分散测试的结果如下表所示:

| 制剂 | 样品浓度(mg/g) | 真实浓度(mg/g) | 回收率% |
|---|---|---|---|
| 载体1中的AbDec | 81.2 | 84.9 | 95.7 |
| 载体2中的AbDec | 103.5 | 130.0 | 79.6 |
| 载体3中的AbDec | 89.5 | 132.9 | 67.4 |
| 载体4中的AbDec | 8.5 | 99.0 | 8.6 |
| 载体9中的AbDec | 39.4 | 206.8 | 19.0 |

*实际浓度是指分散在HCl介质中之前各自载体中AbDec的浓度

**样品浓度是指考虑稀释因素后分散体样品中AbDec的浓度。然后计算回收率:(样品浓度)/(实际浓度)*100%。

[0278] 基于该实施例,发现载体1和2中的癸酸阿比特龙在HCl介质中具有优异的回收率或分散性。

实施例5.另外的癸酸阿比特龙制剂的分散体

[0279] 本实施例进一步测试不同载体中的癸酸阿比特龙制剂。使用载体1(实施例2)和5-8(实施例3中所示)制备制剂。

[0280] 按照实施例4所示的一般程序进行分散测试。结果如下表所示:

| 制剂 | AbDec制剂浓度(mg/g)* | 回收率% |
|---|---|---|
| 载体1中的AbDec | 69.400215 | 121.0 |
| 载体5中的AbDec | 75.206345 | 52.5 |
| 载体6中的AbDec | 76.159275 | 91.9 |
| 载体7中的AbDec | 90.17717 | 96.9 |
| 载体8中的AbDec | 91.68413 | 36.2 |

*该浓度是指分散前各个载体中癸酸阿比特龙的浓度。

[0281] 结果显示载体1、6和7中的癸酸阿比特龙在HCl介质中具有优异的回收率或分散性。

实施例6.癸酸阿比特龙在CD®[Crl:CD®(SD)]大鼠中的单次口服剂量有效性研究

[0282] 本研究的目的是评价雄性大鼠单次口服强饲(oral gavage)剂量后72小时内两种不同的癸酸阿比特龙口服制剂的相对吸收率。

[0283] 本实施例还测定了向2组CD®[Crl:CD®(SD)]大鼠(第2组,制剂1,100mg/kg;第3组,制剂2,100mg/kg)单次口服施用癸酸阿比特龙后大鼠中阿比特龙和癸酸阿比特龙的血浆药代动力学、黄体生成激素的血清浓度以及类固醇雄烯二酮、皮质酮、孕酮和睾酮的血清浓度。另外一组动物(第1组)接受制剂2的载体并作为对照。此外,在施用后72小时从所有动物收集组织并测定阿比特龙和癸酸阿比特龙的浓度。

[0284] 下表呈现了本实施例的实验设计：

| 组号 | 测试材料 | 剂量水平 (mg/kg/day) | 剂量体积[a] (mL/kg) | 制剂浓度 (mg/mL) | 主要研究 雄性 No. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 对照品(载体 2) | 0 | 2.5 | 0 | 4 |
| 2 | 癸酸阿比特龙-制剂 1 | 100 | 2.5 | 40 | 4 |
| 3 | 癸酸阿比特龙-制剂 2 | 100 | 2.5 | 40 | 4 |

No.＝数量

[a]基于最近的体重测量。

[0285] 测试材料的细节如下：

• 癸酸阿比特龙制剂1:40mg癸酸阿比特龙/mL,溶于载体1:20％Kolliphor RH40/14％Plurol Oleique CC 497/33％Labrafil 1944CS/33％Labrafac亲脂剂WL1349。

• 癸酸阿比特龙制剂2:40mg癸酸阿比特龙/mL,溶于载体2:20％Kolliphor RH40/14％Plurol Oleique CC 497/66％Lauroglycol 90。

• 对照品是载体2:20％Kolliphor RH40/14％Plurol Oleique CC497/66％Lauroglycol 90。。

[0286] 来自Charles River Laboratories,Inc.的雄性大鼠(品系CD®[Crl:CD®(SD)])用于本研究。

[0287] 在施用后0分钟、1小时、2小时、4小时、24小时、48小时和72小时(末期)收集血浆和血清样品用于药代动力学或类固醇分析。

[0288] 在可能的情况下,使用血浆中阿比特龙和癸酸阿比特龙、血清中黄体生成激素和血清中类固醇的浓度来确定以下参数;$T_{max}$、$C_{max}$、$T_{last}$、$C_{last}$、AUClast、$AUC_{inf}$、$AUC_{inf}$(％外推)

[0289] 使用软件包Phoenix 64(8.3.1.5014),Certara,Inc.完成药代动力学分析。

[0290] 在施用后72小时收集组织(肾上腺、脑、股骨、肝、肺、下颌淋巴、肠系膜淋巴、前列腺、胸骨和睾丸)并呈现当时的浓度。

[0291] 结果：

[0292] 源自阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度的药代动力学参数显示在表3和4中,并且血浆分布图显示在图3中。口服施用制剂1和2对血浆中类固醇浓度的影响如图4A、4B、5A、5B、6A、6B、7A和7B所示。黄体生成激素的平均血浆浓度如图8所示。阿比特龙和癸酸阿比特龙的平均和个体组织浓度示于表5和表6中,并图示于图9中。

表3口服2种不同制剂的癸酸阿比特龙后阿比特龙的个体和平均药代动力学参数

| Grp | 动物 | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ ( ng/ml) | $T_{last}$ (h) | $AUC_{last}$ (ng.h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 2001 | 2 | 254 | 24 | 2510 |
| | 2002 | 2 | 267 | 72 | 2615 |
| | 2003 | 2 | 620 | 72 | 5004 |
| | 2004 | 2 | 476 | 48 | 3544 |
| **平均** | | | **404** | | **3418** |
| **SD** | | | **176** | | **1155** |
| 3 | 3001 | 1 | 76.1 | 24 | 1066 |
| | 3002 | 2 | 115 | 24 | 1527 |
| | 3003 | 4 | 150 | 24 | 1855 |
| | 3004 | 2 | 172 | 24 | 1914 |
| **平均** | | | **128** | | **1591** |
| **SD** | | | **42.0** | | **389** |

第2组-口服制剂1的癸酸阿比特龙,剂量为100mg/kg。

第3组-口服制剂2的癸酸阿比特龙,剂量为100mg/kg。

表4.口服2种不同制剂的癸酸阿比特龙后癸酸阿比特龙的个体和平均药代动力学参数

| Grp | 动物 | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ ( ng/ml) | $T_{last}$ (h) | $AUC_{last}$ (ng.h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 2001 | 1 | 56 | 4 | 164 |
| | 2002 | 4 | 39.4 | 4 | 113 |
| | 2003 | 1 | 42.6 | 4 | 119 |
| | 2004 | 1 | 79.6 | 4 | 206 |
| **平均** | | | **54.4** | | **151** |
| **SD** | | | **18.3** | | **43.4** |
| 3 | 3001 | 4 | 2.32 | 4 | 4.93 |
| | 3002 | 1 | 2.62 | 4 | 7.59 |
| | 3003 | 4 | 3.2 | 24 | 40.0 |
| | 3004 | 4 | 3.71 | 24 | 49.6 |
| **平均** | | | **2.96** | | **25.5** |
| **SD** | | | **0.618** | | **22.6** |

第2组-口服制剂1的癸酸阿比特龙,剂量为100mg/kg。

第3组-口服制剂2的癸酸阿比特龙,剂量为100mg/kg。

表5口服施用2种不同制剂的癸酸阿比特龙后阿比特龙的组织浓度

| 大鼠数量 | 组 | 采样时间(h) | 股骨 | 肝脏 | 大脑 | 肺 | 睾丸 | 胸骨 | 肾上腺 | 前列腺 | 下颌 | 肠系膜 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 2 | 72 | BLQ | 30.6 | BLQ | 10.2 | 11.3 | 2.37 | 13.8 | 16.2 | 7.56 | 25.1 |
| 2002 | 2 | 72 | BLQ | 84.6 | 6.48 | 11.1 | 10.2 | BLQ | 9.15 | 16.0 | 7.74 | 17.4 |
| 2003 | 2 | 72 | BLQ | 120 | 10.6 | 18.5 | 7.05 | 6.23 | 13.1 | 23.6 | 12.6 | 54.0 |
| 2004 | 2 | 72 | BLQ | 19.5 | BLQ | 7.47 | 6.06 | BLQ | 11.1 | 12.3 | < 6 | 27.4 |
| **平均** | | | **BLQ** | **63.6** | **8.6** | **11.8** | **8.7** | **2.2** | **11.8** | **17.0** | **9.3** | **31.0** |
| **SD** | | | **NA** | **47.0** | **2.9** | **4.7** | **2.5** | **2.9** | **2.1** | **4.7** | **2.8** | **15.9** |
| 3001 | 3 | 72 | BLQ | 16.0 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 7.98 | 20.3 |
| 3002 | 3 | 72 | BLQ | 12.7 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 3003 | 3 | 72 | BLQ | 30.0 | BLQ | BLQ | 6.24 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 17.7 |
| 3004 | 3 | 72 | BLQ | 20.3 | BLQ | BLQ | 8.55 | BLQ | 7.86 | BLQ | 6.09 | 18.9 |
| **平均** | | | **BLQ** | **19.7** | **BLQ** | **BLQ** | **3.7** | **BLQ** | **2.0** | **BLQ** | **3.5** | **14.2** |
| **SD** | | | **NA** | **7.5** | **NA** | **NA** | **4.4** | **NA** | **NA** | **NA** | **4.1** | **9.5** |

BLQ-股骨<5.5ng/g,脑<6ng/g,肺<6ng/g,胸骨<1.1ng/ml,肾上腺<6ng/g,前列腺<6ng/g,下颌淋巴结<6ng/g,肠系膜淋巴结<6ng/g。

BLQ值被视为零以确定平均值。

第2组-口服制剂1的癸酸阿比特龙,剂量为100mg/kg

第3组-口服制剂2的癸酸阿比特龙,剂量为100mg/kg

表6口服施用2种不同制剂的癸酸阿比特龙后癸酸阿比特龙的组织浓度

| 大鼠数量 | 组 | 采样时间(h) | 股骨 | 肝脏 | 大脑 | 肺 | 睾丸 | 胸骨 | 肾上腺 | 前列腺 | 下颌 | 肠系膜 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 2 | 72 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 1.11 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 2002 | 2 | 72 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 2003 | 2 | 72 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 2004 | 2 | 72 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| **平均** | | | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **0.3** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** |
| **SD** | | | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** |
| 3001 | 3 | 72 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 3002 | 3 | 72 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 3003 | 3 | 72 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 3004 | 3 | 72 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| **平均** | | | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** | **BLQ** |
| **SD** | | | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** |

BLQ-股骨<5.5ng/g,肝脏<1.5ng/g,脑<1.5ng/g,肺<1.5ng/g,睾丸<1.5ng/g,胸骨<1.5ng/ml,肾上腺<1.5ng/g,前列腺<1.5ng/g,下颌淋巴结<1.5ng/g,肠系膜淋巴结<1.5ng/g。

BLQ值被视为零以确定平均值。

第2组-口服制剂1的癸酸阿比特龙,剂量为100mg/kg

第3组-口服制剂2的癸酸阿比特龙,剂量为100mg/kg

[0293] 阿比特龙和癸酸阿比特龙的血浆浓度：

[0294] 单次口服施用制剂1后，阿比特龙的$C_{max}$为404ng/ml，$T_{max}$为2小时且$AUC_{last}$为3418ng.h/mL。单次口服制剂2后，阿比特龙的$C_{max}$为128ng/ml，$T_{max}$为1至4小时，$AUC_{last}$为1591ng.h/mL。由此看来，阿比特龙从口服剂量的制剂1中的相对暴露量的$C_{max}$和$AUC_{last}$分别是制剂2的3.2倍和2.1倍。基于以下IV数据：IV AbiDec 1.2mg/kg：Abi AUC＝69.8ng.h/mL(相当于100mg/kg剂量的5817ng.h/ml)，制剂1和2的基于阿比特龙血浆浓度的口服生物利用度为约59％和27％。

[0295] 单次口服施用制剂1后，癸酸阿比特龙的$C_{max}$为54.4ng/ml，$T_{max}$为1至4小时且$AUC_{last}$为151ng.h/mL。单次口服施用制剂2后，癸酸阿比特龙的$C_{max}$为2.96ng/ml，$T_{max}$为1至4小时，$AUC_{last}$为25.5ng.h/mL。由此可见，阿比特龙癸酸口服剂量的制剂1中的相对暴露量的Cmax和AUClast分别是制剂2的18.3倍和5.92倍。

[0296] 阿比特龙和癸酸阿比特龙的组织浓度：

[0297] 口服施用制剂1后72小时，除股骨外的其他组织中均检测到阿比特龙，其水平趋于相对较低，其中在肝脏(63.6ng/g)和肠系膜淋巴结(31.0ng/g)中浓度最高。口服施用制剂2后，所有组织中阿比特龙的浓度均较低或BLQ，其中肝脏(19.7ng/g)和肠系膜淋巴结(14.2ng/g)中的浓度最高，与制剂1的结果一致。

[0298] 讨论：

[0299] 在该研究中，比较了用于口服施用的癸酸阿比特龙的2种不同制剂。在大鼠中，口服施用制剂1后阿比特龙和癸酸阿比特龙的暴露较高，表明与制剂2相比具有更好的相对吸收。

[0300] 两种制剂均降低雄烯二酮的血浆浓度，增加孕酮的浓度并降低睾酮的浓度。对皮质酮浓度没有影响。每种制剂的效果被认为相似(<2倍差异)，但制剂1的效果往往大于制剂2，这与阿比特龙的较高暴露量一致。

[0301] 与对类固醇的作用一致，两种制剂都增加了对黄体生成激素的暴露，其中制剂1的暴露往往高于制剂2。

[0302] 施用后72小时在组织中检测到阿比特龙而非癸酸阿比特龙，在肝脏和肠系膜淋巴结中浓度最高，制剂1中的浓度高于制剂2中的浓度。

[0303] 本公开中引用的每个参考文献均以其各自的整体并入本文。

[0304] 关于描述为某一个属的本公开的方面，所有个体物种均单独地视为本公开的独立方面。如果将本公开的方面描述为“包含”某一特征，则将实施方案也设想为“由”或“基本上由”该特征组成。

[0305] 本文描述的所有各个方面、实施方案和选项可以在任何和所有变型中组合。

[0306] 现在已经描述了本发明的几个实施方案，对于本领域技术人员来说显而易见的是，前述内容仅是说明性的而非限制性的，仅通过实例的方式呈现。许多修改和其他实施方案都在本领域普通技术人员的范围内，并且被设想为落入本发明及其任何等同方案的范围内。可以理解，本发明的变化对于本领域技术人员来说将是显而易见的，并且本发明旨在包括那些替代方案。此外，由于本领域技术人员很容易想到许多修改，因此不希望将本发明限于所说明和描述的确切构造和操作，因此，可以采取所有合适的修改和等效方案，从而落入本发明的范围内。

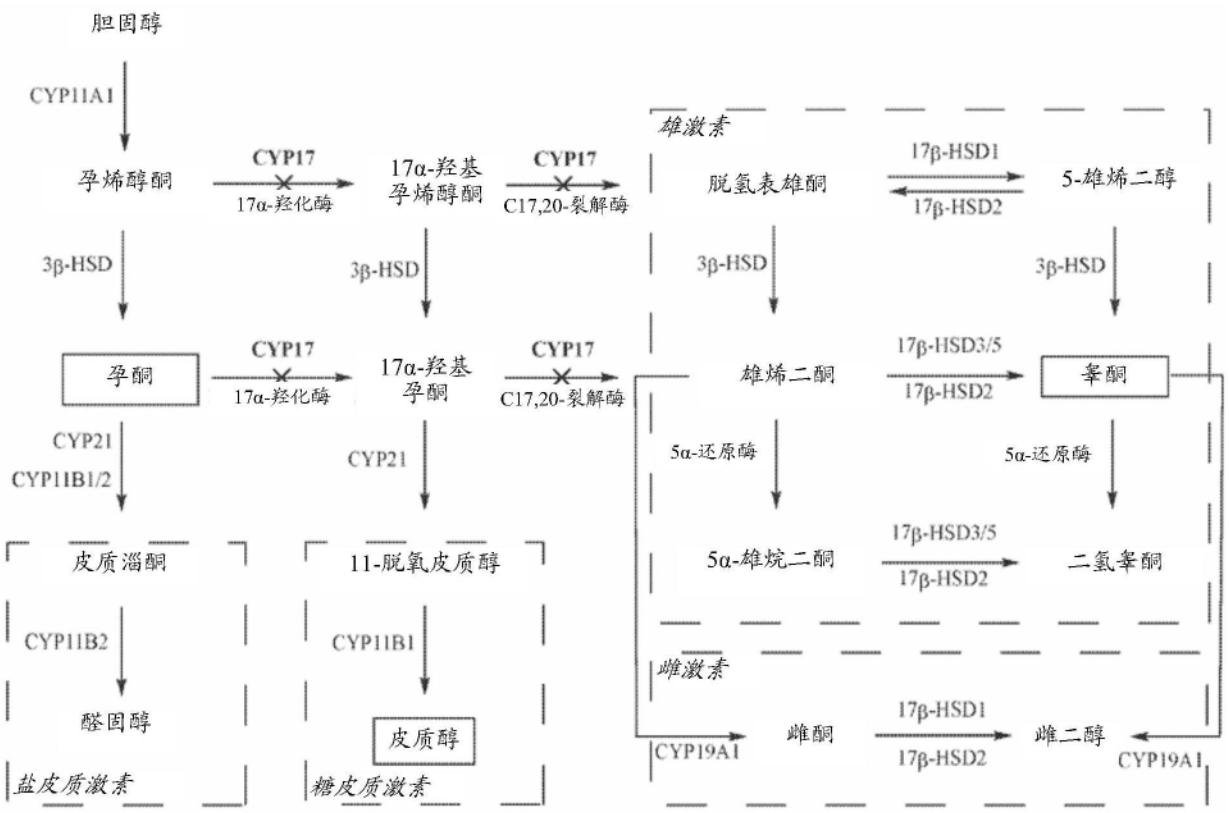

胆固醇
CYP11A1
孕烯醇酮
CYP17
17α-羟化酶
17α-羟基孕烯醇酮
CYP17
C17,20-裂解酶
雄激素
脱氢表雄酮
17β-HSD1
17β-HSD2
5-雄烯二醇
3β-HSD
3β-HSD
3β-HSD
孕酮
CYP17
17α-羟化酶
17α-羟基孕酮
CYP17
C17,20-裂解酶
雄烯二酮
17β-HSD3/5
17β-HSD2
睾酮
CYP21
CYP11B1/2
CYP21
5α-还原酶
5α-还原酶
皮质溜酮
11-脱氧皮质醇
5α-雄烷二酮
17β-HSD3/5
17β-HSD2
二氢睾酮
CYP11B2
CYP11B1
雌激素
醛固酮
皮质醇
雌酮
17β-HSD1
17β-HSD2
雌二醇
CYP19A1
CYP19A1
盐皮质激素
糖皮质激素

图1

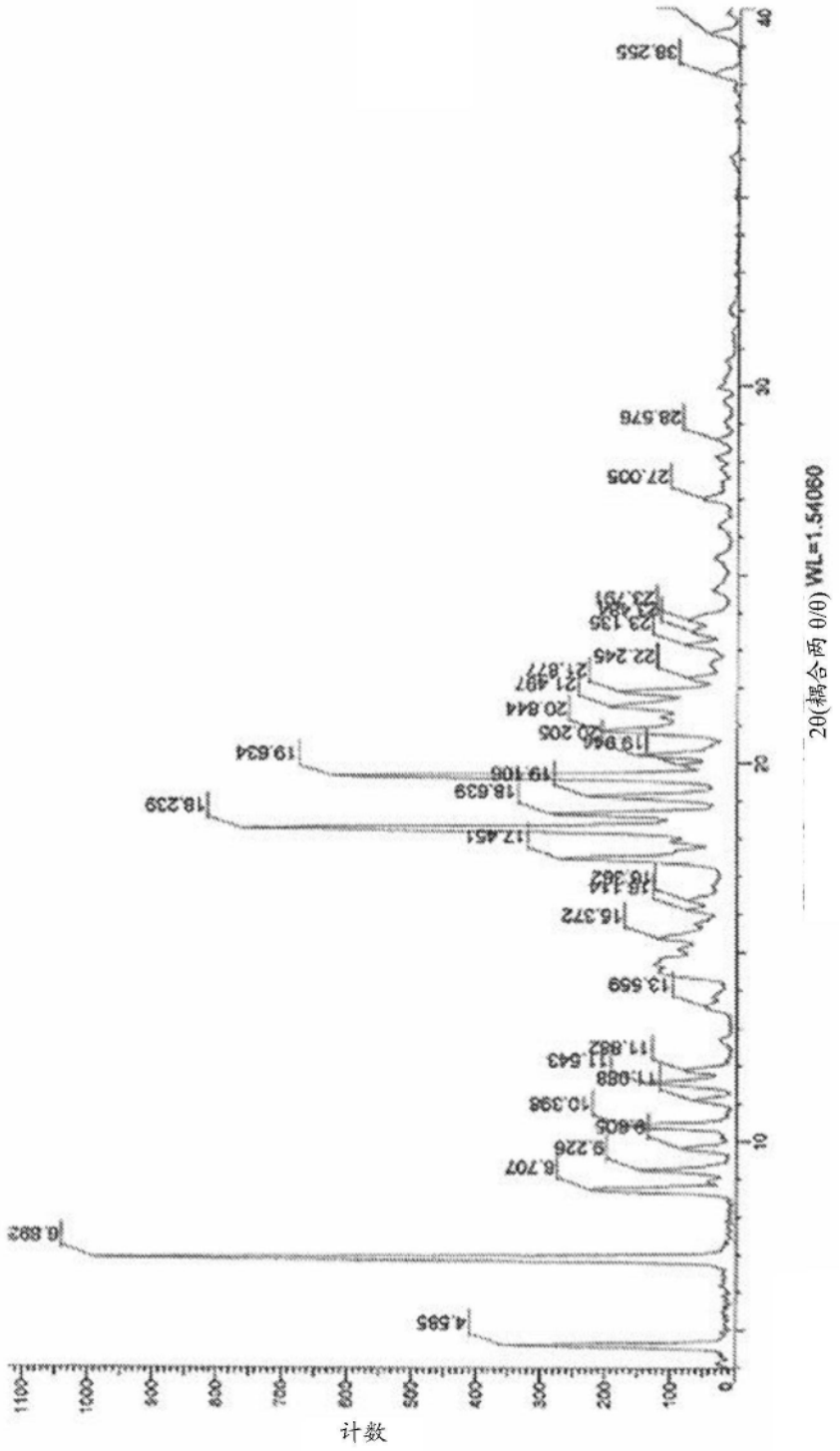

38.255
28.576
27.005
23.795
23.136
22.245
21.877
21.487
20.844
20.205
19.866
19.634
19.106
18.639
18.239
17.451
16.849
16.382
16.372
13.569
11.842
11.643
11.088
10.398
9.805
9.226
8.707
6.882
4.585
计数
2θ(耦合两 θ/θ) WL=1.54060

图2A

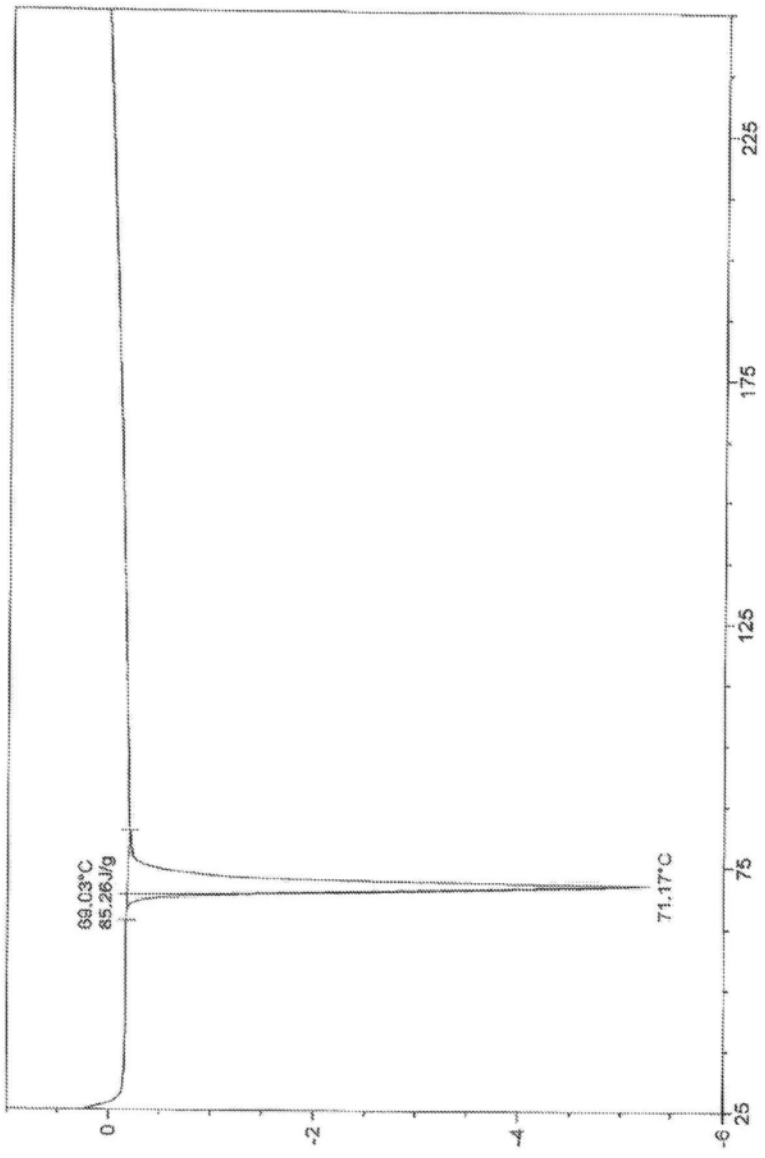



图2B

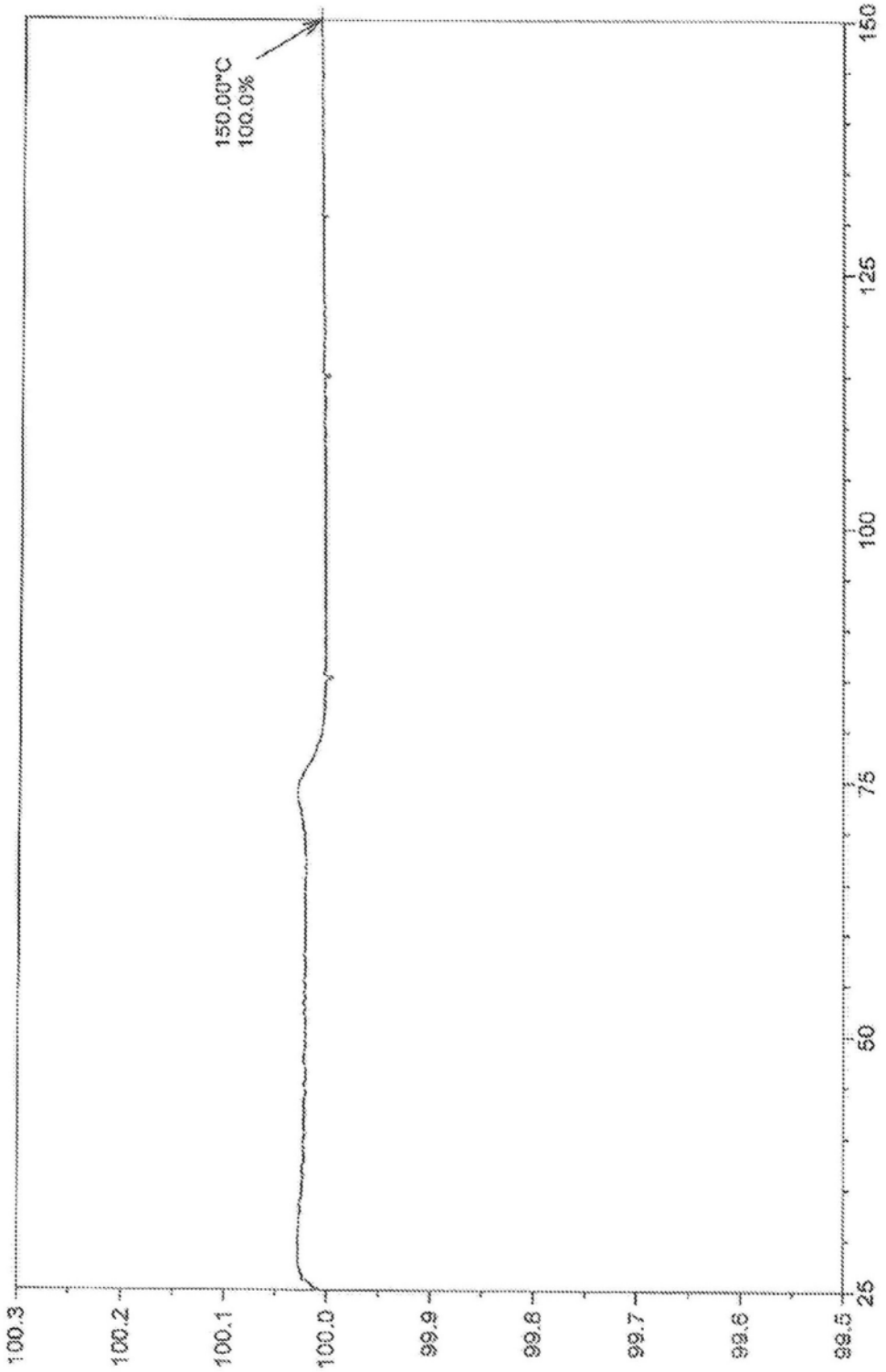

150.00°C
100.0%
150
125
100
75
50
25
100.3
100.2
100.1
100.0
99.9
99.8
99.7
99.6
99.5

图2C

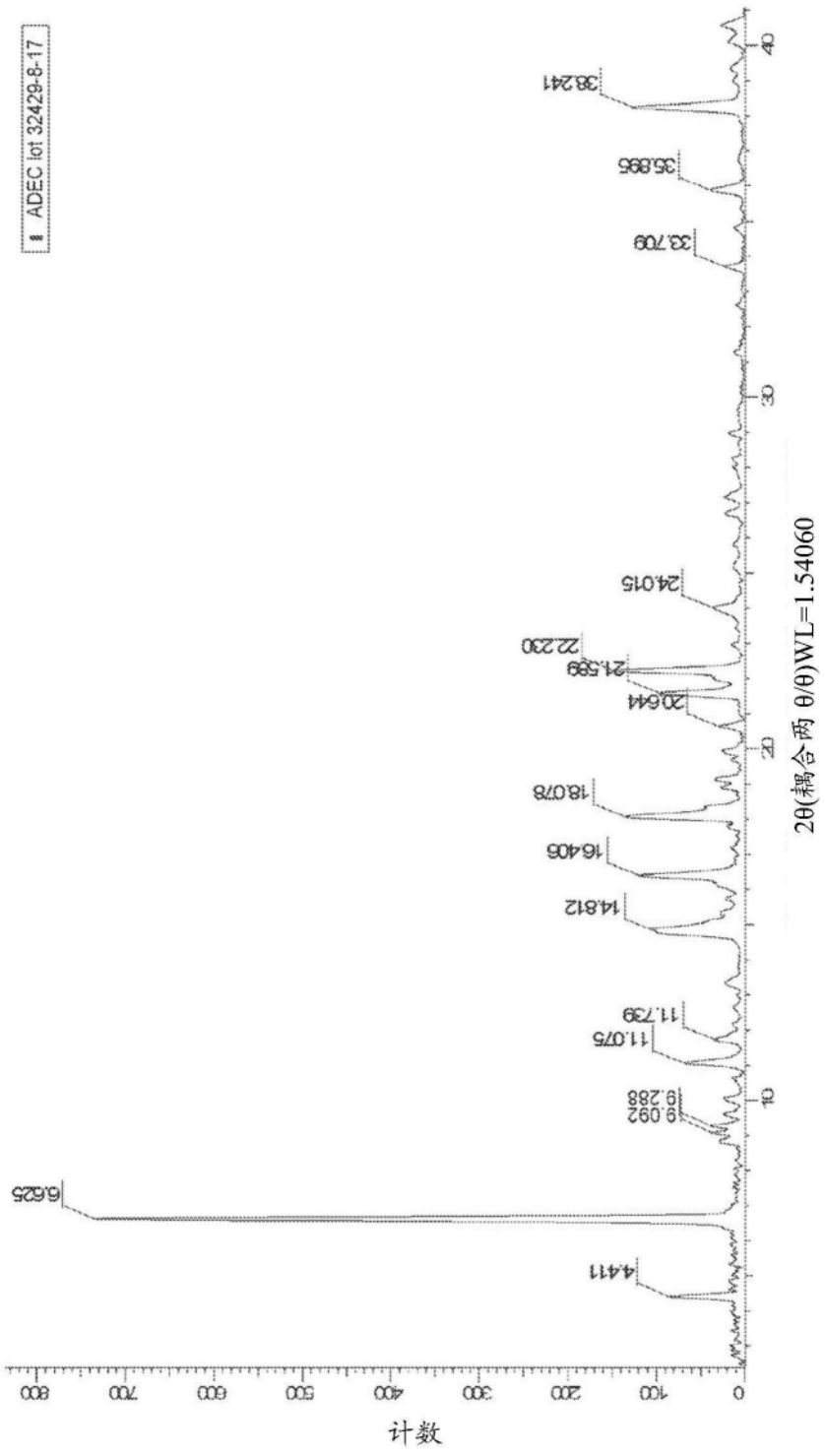

ADEC lot 32429-8-17
6.625
4.411
9.092
9.288
11.075
11.739
14.812
16.405
18.078
20.644
21.589
22.230
24.015
33.709
35.886
38.241
计数
2θ(耦合两 θ/θ)WL=1.54060

图2D

| 索引 | 角度 | d值 | 相对强度 |
|---|---|---|---|
| 0 | 4.411 | 20.01401 | 11.7 % |
| 1 | 6.625 | 13.33076 | 100.0 % |
| 2 | 9.092 | 9.71850 | 5.0 % |
| 3 | 9.288 | 9.51378 | 5.2 % |
| 4 | 11.075 | 7.98287 | 9.3 % |
| 5 | 11.739 | 7.53258 | 4.7 % |
| 6 | 14.812 | 5.97581 | 13.6 % |
| 7 | 16.406 | 5.39887 | 16.3 % |
| 8 | 18.078 | 4.90295 | 18.4 % |
| 9 | 20.644 | 4.29897 | 4.0 % |
| 10 | 21.589 | 4.11295 | 13.2 % |
| 11 | 22.230 | 3.99577 | 20.2 % |
| 12 | 24.015 | 3.70272 | 4.8 % |
| 13 | 33.709 | 2.65671 | 2.9 % |
| 14 | 35.895 | 2.49980 | 5.3 % |
| 15 | 38.241 | 2.35164 | 17.3 % |

图2D(继续)

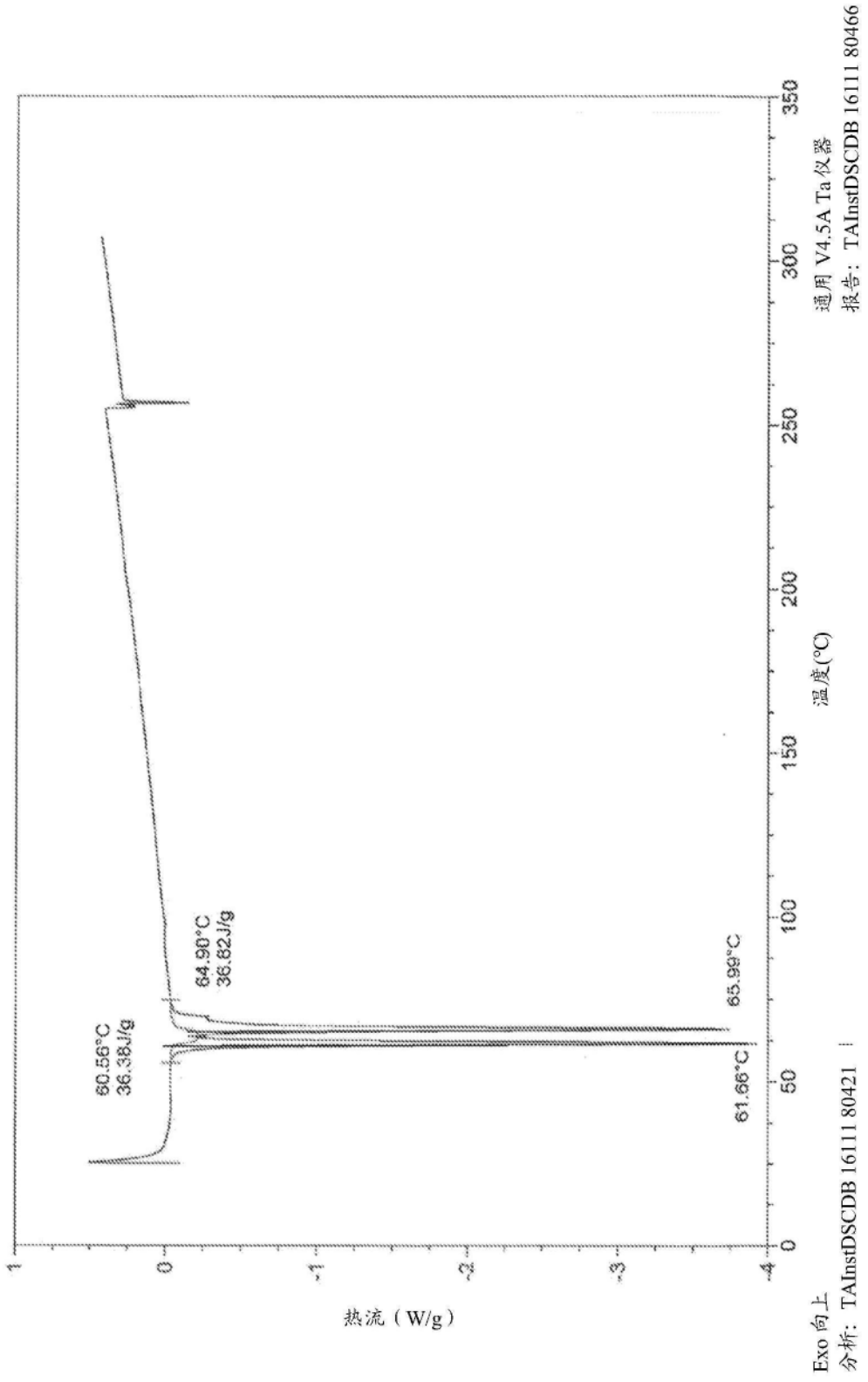

60.56°C
36.38J/g
64.90°C
36.82J/g
65.99°C
61.66°C
热流（W/g）
温度(°C)
Exo 向上
分析：TAInstDSCDB 16111 80421
通用 V4.5A Ta 仪器
报告：TAInstDSCDB 16111 80466

图2E

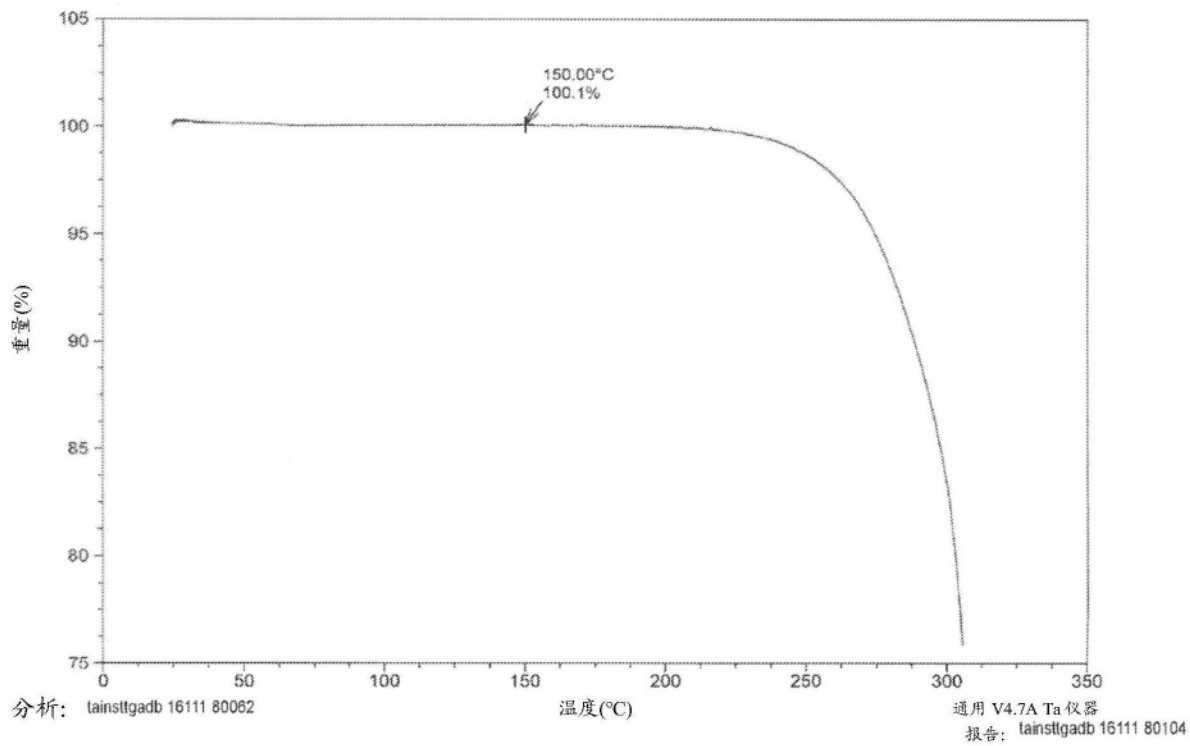

105
100
95
90
85
80
75
150.00°C
100.1%
重量(%)
0
50
100
150
200
250
300
350
温度(°C)
分析: tainsttgadb 16111 80062
通用 V4.7A Ta 仪器
报告: tainsttgadb 16111 80104

图2F

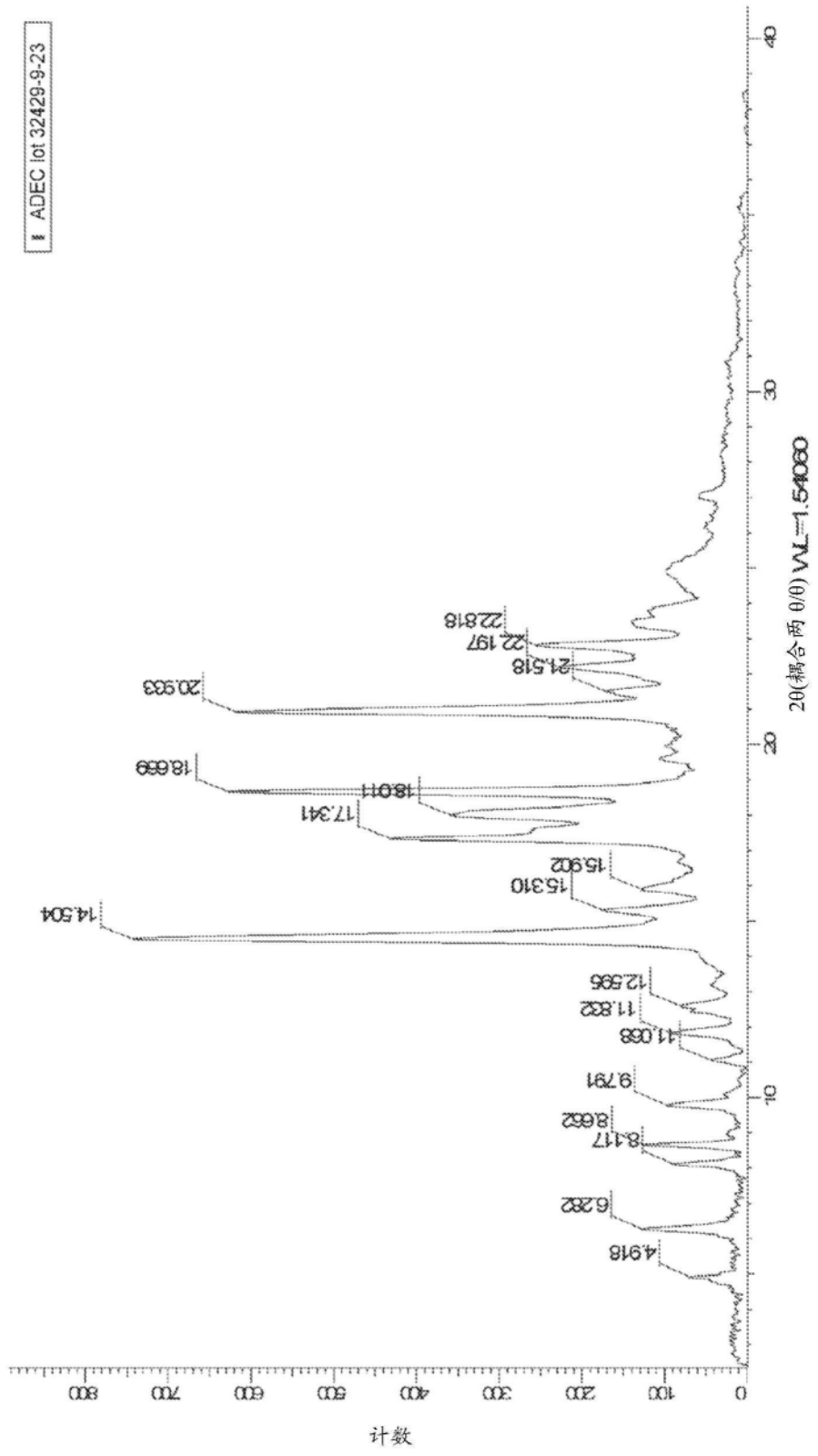

ADEC lot 32429-9-23
计数
2θ(耦合两 θ/θ) WL=1.54060
4.918
6.282
8.417
8.662
9.791
11.088
11.832
12.586
14.504
15.310
15.902
17.341
18.011
18.659
20.503
21.518
22.197
22.818

图2G

| 索引 | 角度 | d值 | 相对强度 |
|---|---|---|---|
| 0 | 4.918 | 17.95206 | 9.3 % |
| 1 | 6.282 | 14.05860 | 17.2 % |
| 2 | 8.117 | 10.88401 | 12.0 % |
| 3 | 8.662 | 10.20011 | 17.0 % |
| 4 | 9.791 | 9.02605 | 13.3 % |
| 5 | 11.068 | 7.98747 | 5.8 % |
| 6 | 11.832 | 7.47368 | 12.4 % |
| 7 | 12.595 | 7.02226 | 10.6 % |
| 8 | 14.504 | 6.10203 | 100.0 % |
| 9 | 15.310 | 5.78288 | 23.5 % |
| 10 | 15.902 | 5.56869 | 17.2 % |
| 11 | 17.341 | 5.10980 | 58.1 % |
| 12 | 18.011 | 4.92118 | 48.3 % |
| 13 | 18.669 | 4.74918 | 84.5 % |
| 14 | 20.933 | 4.24029 | 83.4 % |
| 15 | 21.518 | 4.12641 | 23.3 % |
| 16 | 22.197 | 4.00166 | 30.8 % |
| 17 | 22.818 | 3.89420 | 34.4 % |

图2G(继续)

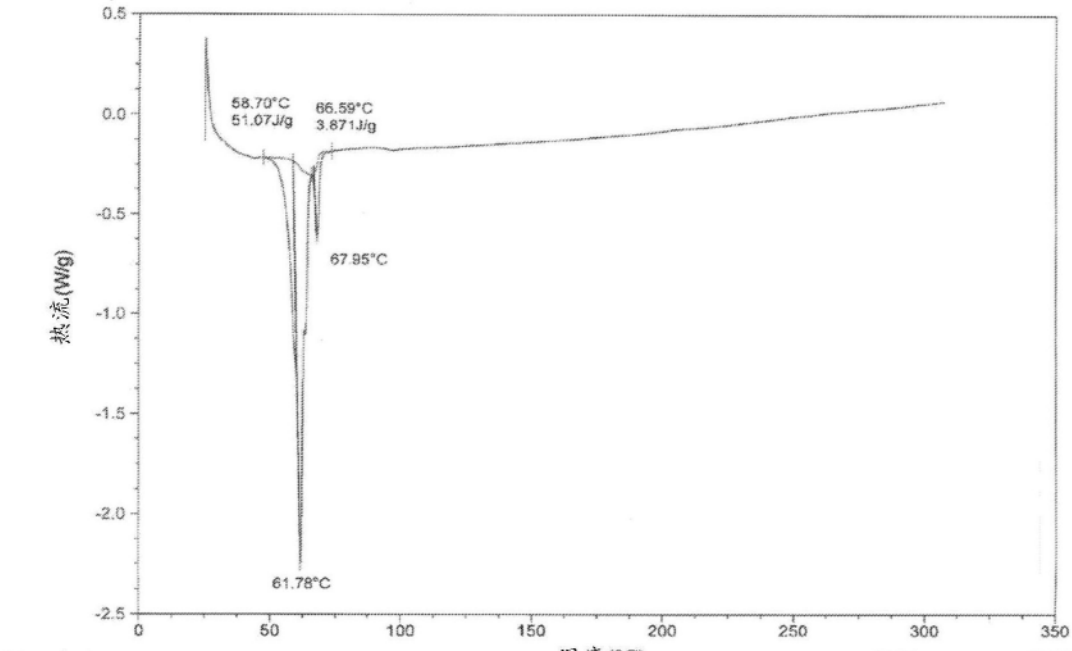

58.70°C
51.07J/g
66.59°C
3.871J/g
67.95°C
61.78°C
热流(W/g)
温度(°C)
Exo 向上
分析: TaInstDSCDB 16112 58315
通用 V4.5A Ta 仪器
报告: TAInstDSCDB 16112 58358

图2H

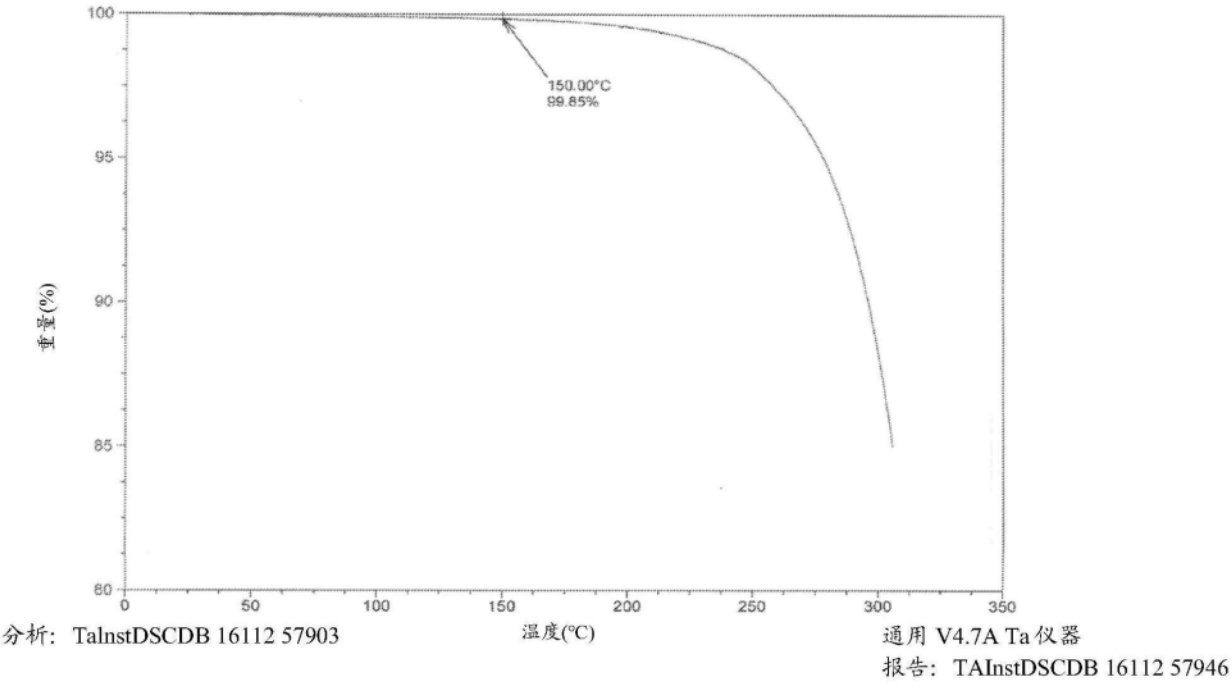

150.00°C
99.85%
重量(%)
温度(°C)
分析: TaInstDSCDB 16112 57903
通用 V4.7A Ta 仪器
报告: TAInstDSCDB 16112 57946

图2I

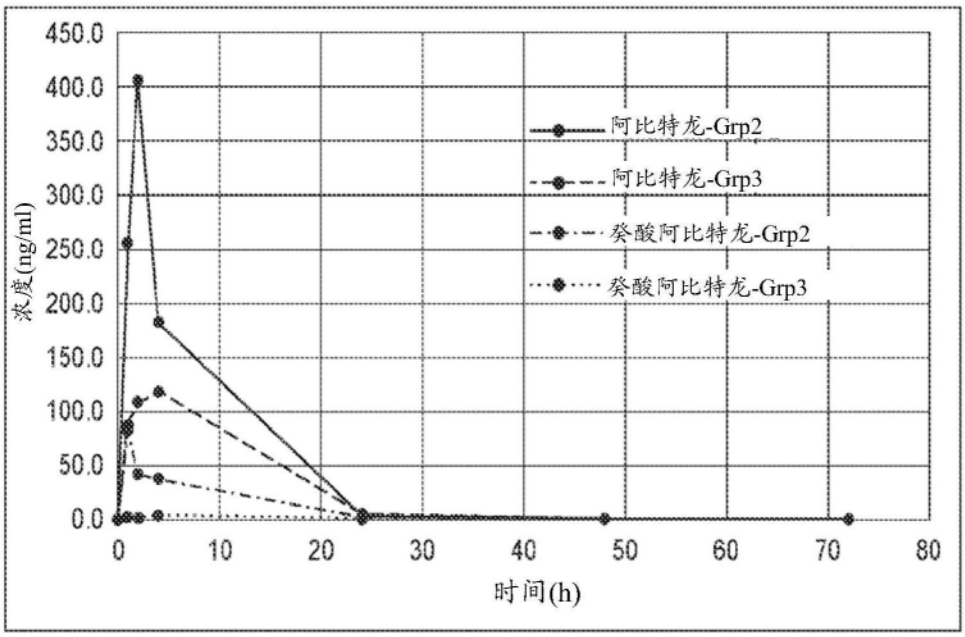

450.0
400.0
350.0
300.0
250.0
200.0
150.0
100.0
50.0
0.0
浓度(ng/ml)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
时间(h)
阿比特龙-Grp2
阿比特龙-Grp3
癸酸阿比特龙-Grp2
癸酸阿比特龙-Grp3

图3

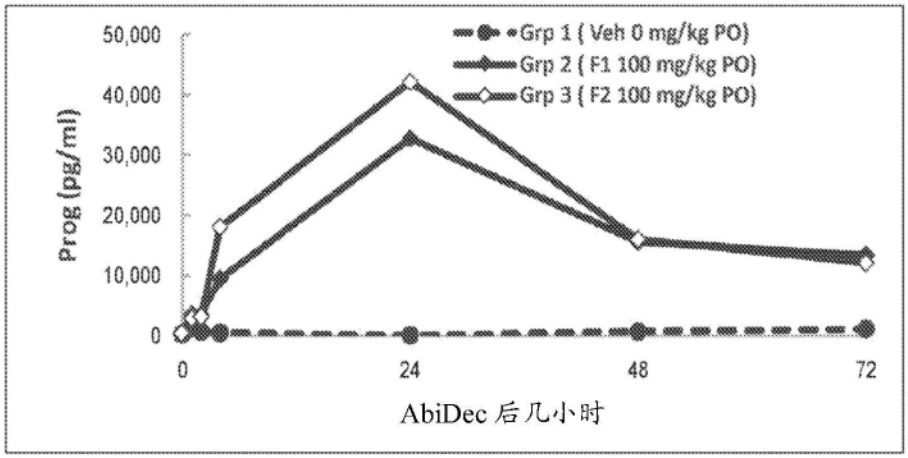

50,000
40,000
30,000
20,000
10,000
0
Prog (pg/ml)
0
24
48
72
AbiDec 后几小时
Grp 1 ( Veh 0 mg/kg PO)
Grp 2 ( F1 100 mg/kg PO)
Grp 3 ( F2 100 mg/kg PO)

图4A

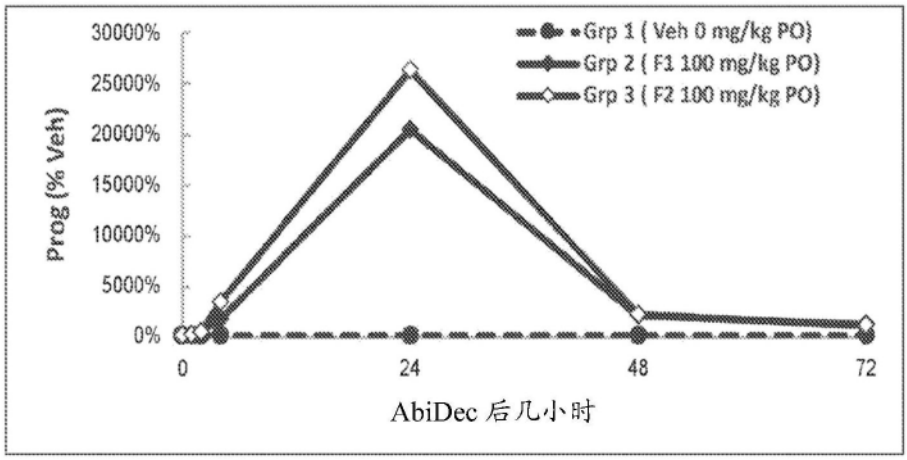

30000%
25000%
20000%
15000%
10000%
5000%
0%
Prog (% Veh)
0
24
48
72
AbiDec 后几小时
Grp 1 ( Veh 0 mg/kg PO)
Grp 2 ( F1 100 mg/kg PO)
Grp 3 ( F2 100 mg/kg PO)

图4B

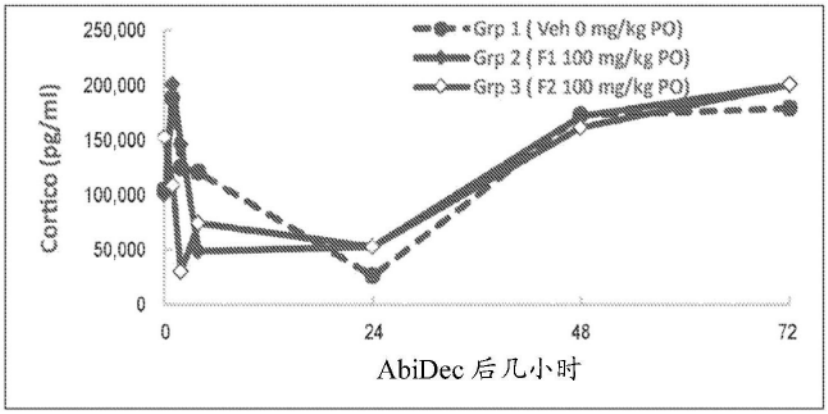

250,000
200,000
150,000
100,000
50,000
0
Cortico (pg/ml)
0
24
48
72
AbiDec 后几小时
Grp 1 ( Veh 0 mg/kg PO)
Grp 2 ( F1 100 mg/kg PO)
Grp 3 ( F2 100 mg/kg PO)

图5A

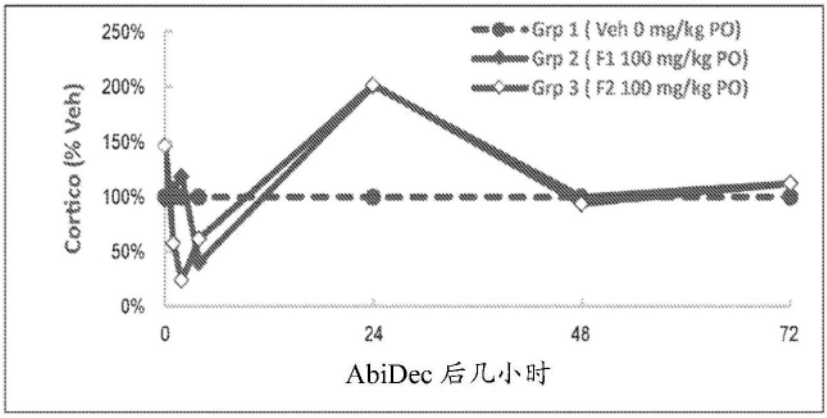

250%
200%
150%
100%
50%
0%
Cortico (% Veh)
0
24
48
72
AbiDec 后几小时
Grp 1 ( Veh 0 mg/kg PO)
Grp 2 ( F1 100 mg/kg PO)
Grp 3 ( F2 100 mg/kg PO)

图5B

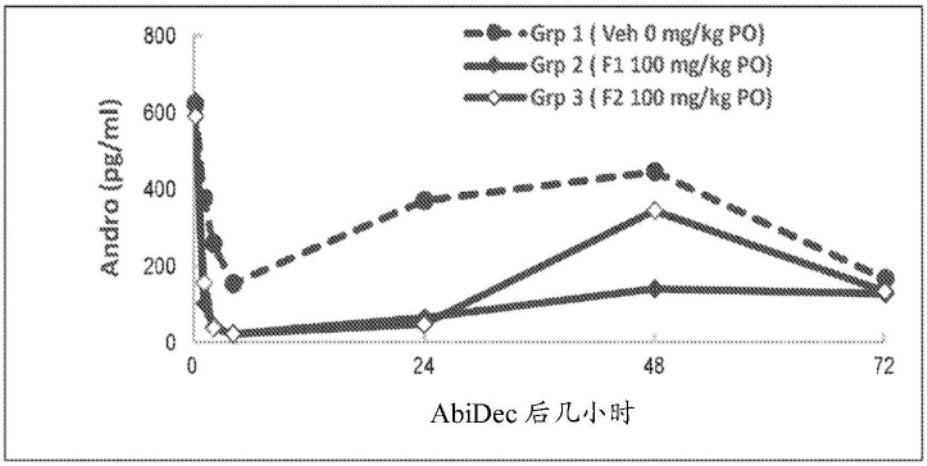

800
600
400
200
0
Andro (pg/ml)
Grp 1 ( Veh 0 mg/kg PO)
Grp 2 ( F1 100 mg/kg PO)
Grp 3 ( F2 100 mg/kg PO)
0
24
48
72
AbiDec 后几小时

图6A

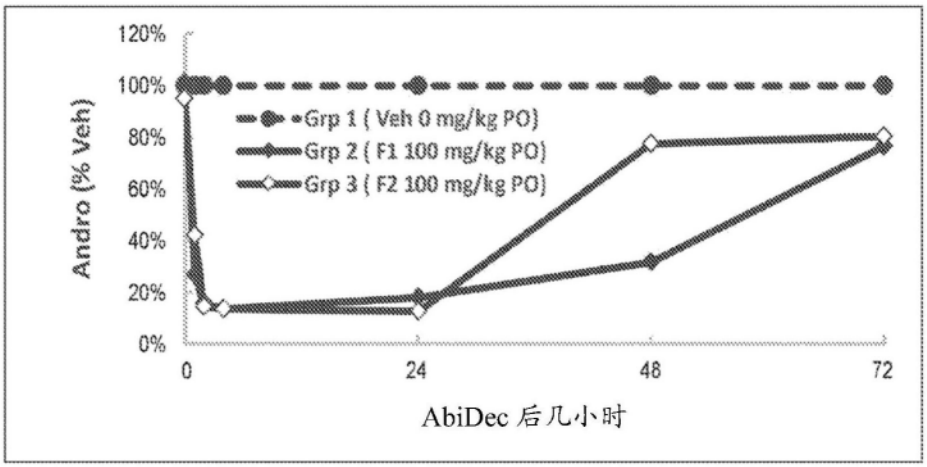

120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
Andro (% Veh)
Grp 1 ( Veh 0 mg/kg PO)
Grp 2 ( F1 100 mg/kg PO)
Grp 3 ( F2 100 mg/kg PO)
0
24
48
72
AbiDec 后几小时

图6B

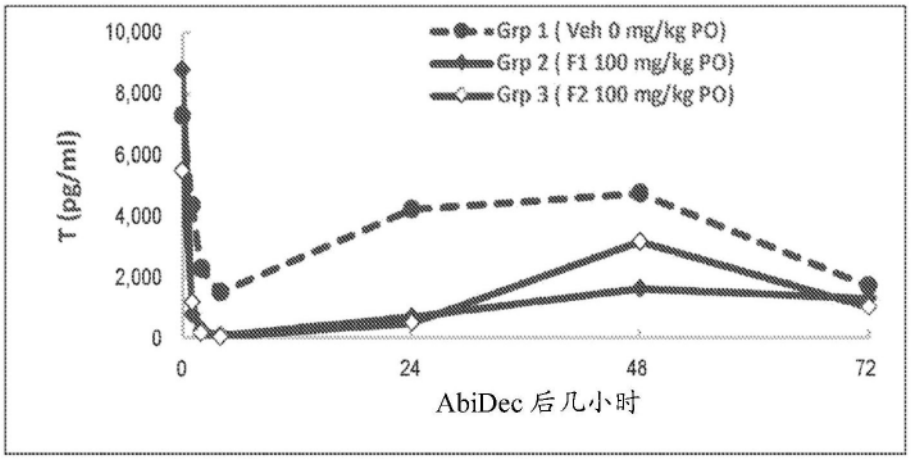

10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
T (pg/ml)
Grp 1 ( Veh 0 mg/kg PO)
Grp 2 ( F1 100 mg/kg PO)
Grp 3 ( F2 100 mg/kg PO)
0
24
48
72
AbiDec 后几小时

图7A

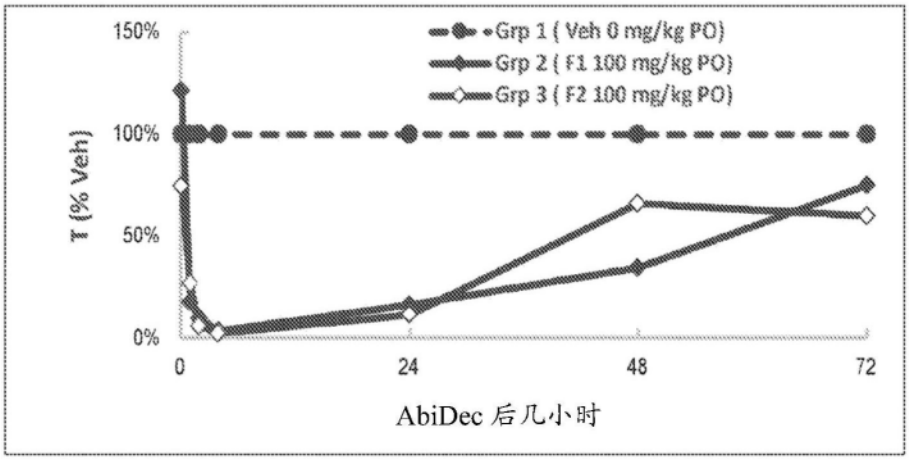

Grp 1 ( Veh 0 mg/kg PO)
Grp 2 ( F1 100 mg/kg PO)
Grp 3 ( F2 100 mg/kg PO)
150%
100%
50%
0%
T (% Veh)
0
24
48
72
AbiDec 后几小时

图7B

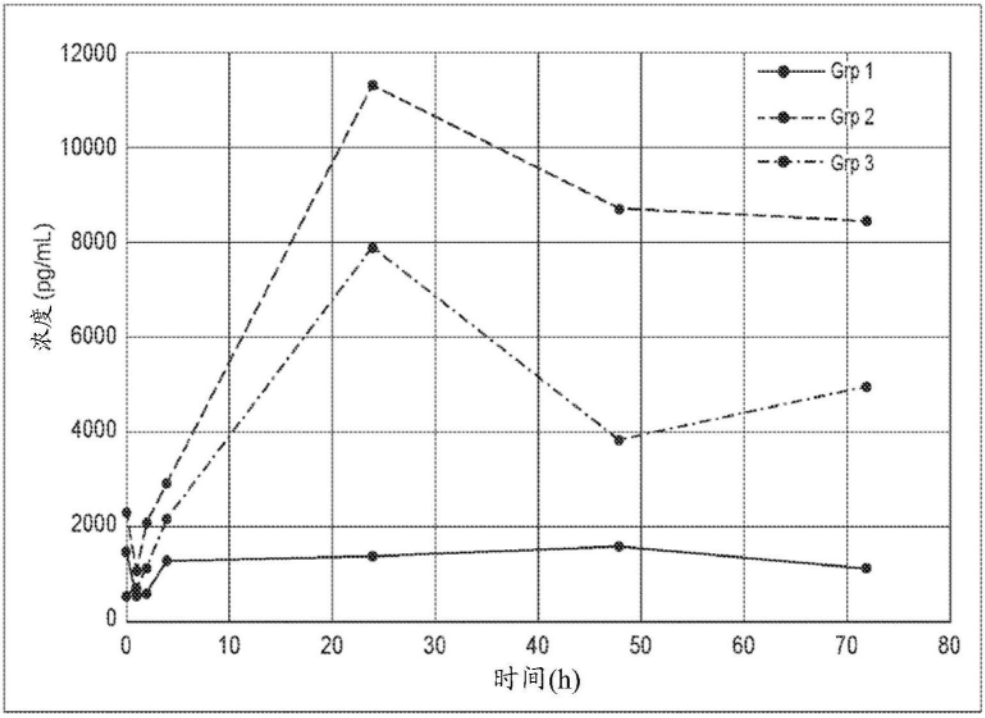

12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
浓度 (pg/mL)
Grp 1
Grp 2
Grp 3
0
10
20
30
40
50
60
70
80
时间(h)

图8

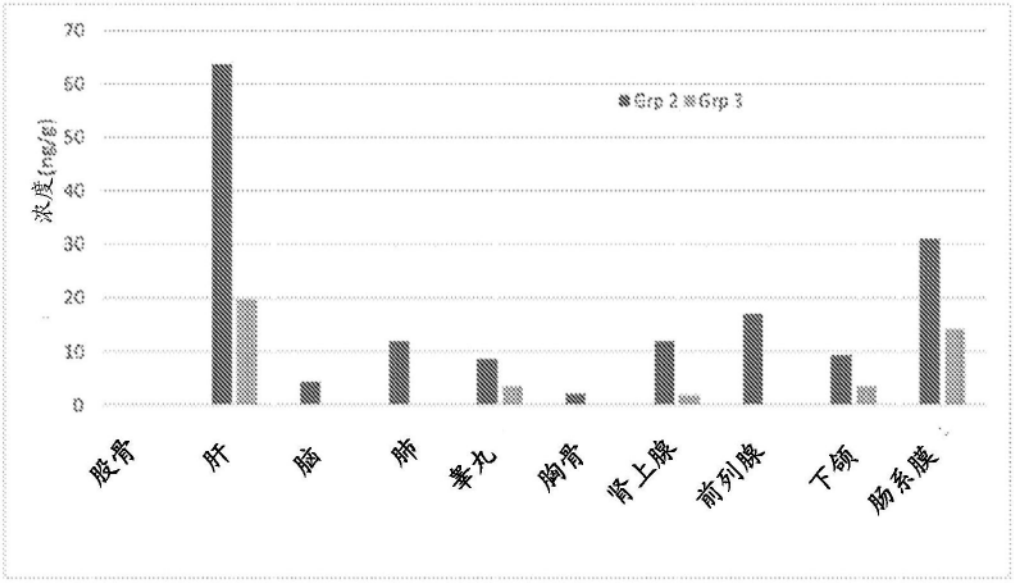



图9