



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119235874 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 03

(21) 申请号 202411589875.X
(22) 申请日 2018.04.09
(30) 优先权数据
62/485164 2017.04.13 US
(62) 分案原申请数据
201880039365.1 2018.04.09
(71) 申请人 詹森药业有限公司
地址 比利时贝尔瑟
(72) 发明人 M·K·于 L·A·斯尼德尔
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 彭昶
(51) Int.Cl.
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

权利要求书3页 说明书17页 附图1页

(54) 发明名称
用于前列腺癌的联合疗法

(57) 摘要
本申请涉及用于前列腺癌的联合疗法。本发明提供了用于治疗前列腺癌的方法和组合物,该方法和组合物通过向对其有需要的患者施用以下项来治疗前列腺癌:治疗有效量的PARP抑制剂,例如尼拉帕尼;治疗有效量的CYP17抑制剂,例如醋酸阿比特龙;以及治疗有效量的糖皮质激素,例如泼尼松。

1. 治疗有效量的醋酸阿比特龙和治疗有效量的尼拉帕尼在制备向对其有需要的患者施用的用于治疗转移性前列腺癌的药物中的用途,其中所述患者具有DNA修复异常物。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述患者在选自BRCA-1和BRCA-2的至少一个基因中具有DNA修复异常物。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述前列腺癌为激素敏感性或去势抵抗性前列腺癌。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中尼拉帕尼和醋酸阿比特龙会以单一组合物施用给所述患者。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中尼拉帕尼会以不同于醋酸阿比特龙的单独组合物施用。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中尼拉帕尼和醋酸阿比特龙会每天各自向所述患者施用一次。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中尼拉帕尼和醋酸阿比特龙与泼尼松或泼尼松龙一起施用。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中尼拉帕尼会以不同于所述醋酸阿比特龙和所述泼尼松或泼尼松龙的单独组合物施用。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中约500至约1500mg/天的所述醋酸阿比特龙会向所述患者施用。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中约600至约1300mg/天的所述醋酸阿比特龙会向所述患者施用。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中约900至约1100mg/天的所述醋酸阿比特龙会向所述患者施用。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中约1000mg/天的所述醋酸阿比特龙会向所述患者施用。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中约500mg/天的所述醋酸阿比特龙会向所述患者施用。

14. 根据权利要求9所述的用途,其中约30至约400mg/天的所述尼拉帕尼会向所述患者施用。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中约300mg/天的所述尼拉帕尼会向所述患者施用。

16. 根据权利要求14所述的用途,其中约200mg/天的所述尼拉帕尼会向所述患者施用。

17. 根据权利要求14所述的用途,其中约100mg/天的所述尼拉帕尼会向所述患者施用。

18. 根据权利要求14所述的用途,其中约50mg/天的所述尼拉帕尼会向所述患者施用。

19. 根据权利要求7所述的用途,其中约1至约25mg/天的所述泼尼松或泼尼松龙会向所述患者施用。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中约5至约15mg/天的所述泼尼松或泼尼松龙会向所述患者施用。

21. 根据权利要求19所述的用途,其中约9至约11mg/天的所述泼尼松或泼尼松龙会向所述患者施用。

22. 根据权利要求19所述的用途,其中约10mg/天的所述泼尼松或泼尼松龙会向所述患

者施用。

23. 根据权利要求19所述的用途, 其中约5mg/天的所述泼尼松或泼尼松龙会向所述患者施用。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的用途, 其中所述尼拉帕尼和所述醋酸阿比特龙会向所述患者口服施用。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的用途, 其中所述患者在施用所述尼拉帕尼和所述醋酸阿比特龙的首剂之前已接受基于紫杉烷的化疗。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的用途, 其中所述患者在施用所述尼拉帕尼和所述醋酸阿比特龙的首剂之前已接受至少一线雄激素受体靶向疗法。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的用途, 其中所述尼拉帕尼是尼拉帕尼对甲苯磺酸盐包括尼拉帕尼对甲苯磺酸盐一水合物、尼拉帕尼氯化物、尼拉帕尼三氟乙酸盐、尼拉帕尼硫酸盐、尼拉帕尼苯磺酸盐、尼拉帕尼富马酸盐或尼拉帕尼琥珀酸盐。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的用途, 其中所述尼拉帕尼是 (3S) -3- {4- [7- (氨基羰基) -2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓4-甲基苯磺酸盐一水合物。

29. 一种药物组合物, 包含尼拉帕尼和醋酸阿比特龙, 它们的总量以单次口服剂型对于治疗具有DNA修复异常物的人类患者的转移性前列腺癌从治疗学上讲是有效的。

30. 根据权利要求29所述的药物组合物, 其中所述患者在选自BRCA-1和BRCA-2的至少一个基因中具有DNA修复异常物。

31. 根据权利要求29或30所述的组合物, 其中所述组合物被构造用于口服施用。

32. 根据权利要求29-31中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含约30至约400mg的所述尼拉帕尼和约500至约1000mg的所述醋酸阿比特龙。

33. 根据权利要求29-32中任一项所述的组合物, 其中所述组合物还包含泼尼松或泼尼松龙。

34. 根据权利要求33所述的组合物, 其中所述组合物包含约2至约15mg的泼尼松或泼尼松龙。

35. 根据权利要求33或34所述的组合物, 其中所述组合物包含约5或10mg的泼尼松或泼尼松龙。

36. 一种药物组合物, 包含尼拉帕尼和醋酸阿比特龙, 它们的总量以多次口服剂型对于治疗具有DNA修复异常物的人类患者的转移性前列腺癌从治疗学上讲是有效的。

37. 根据权利要求36所述的药物组合物, 其中所述患者在选自BRCA-1和BRCA-2的至少一个基因中具有DNA修复异常物。

38. 根据权利要求36或37所述的组合物, 其中所述组合物被构造用于口服施用。

39. 根据权利要求36-38所述的组合物, 其中所述组合物包含约30至约400mg的所述尼拉帕尼和约500至约1000mg的所述醋酸阿比特龙。

40. 根据权利要求36-39中任一项所述的组合物, 其中所述组合物还包含泼尼松或泼尼松龙。

41. 根据权利要求40所述的组合物, 其中所述组合物包含约2至约15mg的泼尼松或泼尼松龙。

42. 根据权利要求40或41所述的组合物, 其中所述组合物包含约5或10mg的泼尼松或泼

尼松龙。

用于前列腺癌的联合疗法

[0001] 本申请是申请日为2018年10月18日,申请号为201880039365.1 (PCT/US2018/026661),发明名称为“用于前列腺癌的联合疗法”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本公开涉及小分子治疗剂对治疗前列腺癌的用途。

背景技术

[0003] 前列腺癌是男性中最常见的非皮肤性恶性肿瘤和西方世界里男性因为癌症的第二大主要死亡原因。前列腺癌起因于前列腺中异常细胞的失控生长。一旦前列腺癌肿瘤发展,雄激素诸如睾酮就促进前列腺癌生长。在其早期阶段,局限性前列腺癌通常用局部疗法,包括例如用外科手术切除前列腺和放射疗法进行治愈。然而,当局部疗法不能治愈前列腺癌时,这种疗法无法治愈的男性多达三分之一,该疾病发展为无法治愈的转移性疾病(即,癌症从身体的一个部位扩散到其它部位的疾病)。

[0004] 多年来,对患有恶性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的男性的既定标准是多西他赛化疗。最近,醋酸阿比特龙(ZYTIGA®)与泼尼松联合已被证明用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌。雄激素受体(AR)靶向药物诸如恩杂鲁胺(XTANDI®)也已上市,用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌。基于铂的化疗已在分子非选择性前列腺癌患者的多项临床研究中进行测试,但结果有限并且毒性显著。然而,仍有一部分患者最初无反应,或对这些治疗变得难治(或产生抵抗性)。没有任何经批准的治疗方案可用于此类患者。

[0005] 尼拉帕尼(2-[4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基]吡唑-7-甲酰胺)是口服可用的高度选择性的聚(腺苷二磷酸[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂,其对PARP-1和PARP-2脱氧核糖核酸(DNA)-修复聚合酶具有活性。(Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015年4月23日; 58(8):3302-3314)。

[0006] PARP是通过被称为碱基切除修复的方法负责修复DNA单链断裂(SSB)的酶。PARP抑制导致未修复的SSB积累,这导致复制叉的停滞和塌缩,并且因此导致双链断裂(DSB)。通常,通过同源重组(HR)修复DSB。如果不能修复,则DSB会导致细胞死亡。当用PARP抑制剂治疗具有涉及HR途径的DNA修复缺陷的肿瘤细胞(例如,乳腺癌基因[BRCA]-1/2)时,它们无法有效且准确地修复DSB,这将产生合成致死条件。在患有转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的男性中,具有DNA修复异常物的肿瘤占偶发性癌症的大约20%至30%。

[0007] 最近,在2期研究中对PARP抑制剂奥拉帕尼进行了研究,以评估mCRPC化疗后和AR靶向药物对于患者的疗效和安全性。基因测序鉴定出DNA修复基因中的纯合缺失、有害突变或两者,包括但不限于肿瘤样本中的BRCA-1/2、ATM、Fanconi贫血基因和CHEK2。49名患者中有十六名有反应(33%; 95%置信区间[CI]: 20%, 48%)。反应被定义为以下中的一者或多者:客观反应、循环肿瘤细胞(CTC)转化或前列腺特异性抗原(PSA)下降 $\leq 50\%$ 。在这16名患者中,14名(88%)对奥拉帕尼有反应并且对于DNA修复基因的异常物呈生物标记阳性,包括

全部7名具有BRCA-2损失的患者(4名具有二等位体细胞损失,并且3名具有种系突变)并且5名患者中有4名具有ATM异常。相反,33个生物标记阴性患者肿瘤中只有2名(6%)有反应。生物标记阳性组中的放射无进展生存期(rPFS)显著长于生物标记阴性组(中值分别为9.8个月和2.7个月)。生物标记阳性组中的总体生存期(OS)也比生物标记阴性组延长(中值分别为13.8个月和7.5个月)。

[0008] 然而,仍需要针对前列腺癌的疗法,包括激素敏感性、激素未活化高风险和去势抵抗性前列腺癌。

发明内容

[0009] 本文提供了用于治疗前列腺癌的方法,该方法包括、由以下组成和/或基本上由以下组成:向对其有需要的患者施用治疗有效量的PARP抑制剂、治疗有效量的CYP17抑制剂和治疗有效量的糖皮质激素。

[0010] 本文提供了用于治疗前列腺癌的方法,该方法包括、由以下组成和/或基本上由以下组成:向对其有需要的患者施用治疗有效量的尼拉帕尼、治疗有效量的醋酸阿比特龙和治疗有效量的泼尼松。

[0011] 本文提供了用于治疗前列腺癌的方法,该方法包括、由以下组成和/或基本上由以下组成:向对其有需要的患者施用治疗有效量的尼拉帕尼、治疗有效量的醋酸阿比特龙和治疗有效量的泼尼松。

[0012] 还公开了药物组合物,该药物组合物包括、由以下组成和/或基本上由以下组成:尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松,它们的总量对于治疗人类患者的前列腺癌从治疗学上讲是有效的。

[0013] 本公开还提供了试剂盒和说明书,该试剂盒包括、由以下组成和/或基本上由以下组成:包含尼拉帕尼的组合物;包含醋酸阿比特龙的组合物;以及包含泼尼松的组合物;该说明书用于将该组合物施用给患有前列腺癌的人类患者。

附图说明

[0014] 图1示出了尼拉帕尼和/或阿比特龙对具有VCaP肿瘤的去势雄性小鼠的肿瘤体积的影响。绘制平均值 \pm SEM。 $N=10$ 只/组。在第0天植入肿瘤,当肿瘤为大约 200mm^3 时在第22天发生去势,并且在第23至57天发生qd给药。注意,尼拉帕尼在给药的前5天以 31.4mg/kg 给药,然后在剩余的执行时间段内以 50mg/kg 给药。在整个给药时间段内,阿比特龙以 200mg/kg 给药。

[0015] 图2示出了尼拉帕尼和/或阿比特龙对具有VCaP肿瘤的去势雄性小鼠的生存期的影响。 $N=10$ 只/组。在第0天植入肿瘤,在第22天发生去势,并且在第23至57天发生qd给药。注意,尼拉帕尼在给药的前5天以 31.4mg/kg 给药,然后在剩余的执行时间段内以 50mg/kg 给药。在整个给药时间段内,阿比特龙以 200mg/kg 给药。

具体实施方式

[0016] 结合对构成本公开一部分的随附实施例的以下详细描述,可更容易地理解本发明。应当理解,这些发明不限于本文所描述和/或示出的具体产品、方法、条件或参数,并且

本文所用术语仅用于以举例方式描述具体实施方案,并不旨在限制受权利要求书保护的本发明。

[0017] 本文档所引用或描述的每项专利、专利申请和公布的整个公开内容均据此以引用方式并入本文。

[0018] 如上文和本公开通篇所用,除非另外指明,否则以下术语和缩写应理解为具有以下含义。

[0019] 在本公开中,除非上下文另行明确指出,否则单数形式“一个”、“一种”、“该”和“所述”包括复数含义,并且对具体数值的引用至少包括该具体数值。因此,例如,对“成分”的引用是指一种或多种此类成分,以及本领域的技术人员已知的该成分的等价物等。此外,当指示某个元素“可能为”X、Y或Z时,此类用法在所有情况下均不旨在排除该元素的其它选择。

[0020] 当前面使用“约”将值表示为近似值时,应当理解,该具体值构成了另一个实施方案。如本文所用,“约X”(其中X为数值)优选地指所引用值 $\pm 10\%$,包括端值在内。例如,术语“约8”是指7.2至8.8的值,包括端值在内;又如,术语“约8%”是指7.2%至8.8%的值,包括端值在内。在存在的情况下,所有范围均包括端值在内并且是可组合的。例如,当引用“1至5”的范围时,所引用的范围应当理解为包括“1至4”、“1至3”、“1至2”、“1至2和4至5”、“1至3和5”等范围。此外,当肯定地提供替代方案的列表时,此类列表也可包括其中可能排除替代方案中的任一个的实施方案。例如,当描述“1至5”的范围时,此类描述可涵盖其中排除1、2、3、4或5中的任一项的情形;因此,对“1至5”的引用可涵盖“1和3至5,但不包括2”,或者仅仅是“其中不包括2”。

[0021] 定义

[0022] 如本文所用并且除非另外定义,否则术语“治疗(treat、treating和treatment)”、“正在治疗”和“疗法”包括根除、消除、改变、管理或控制肿瘤或原发性、局限性或转移性前列腺癌细胞或组织,以及最小化或延迟前列腺癌的扩散。

[0023] 如本文所用并且除非另外定义,否则短语“治疗有效量”是指对治疗前列腺癌有效的治疗剂的量。

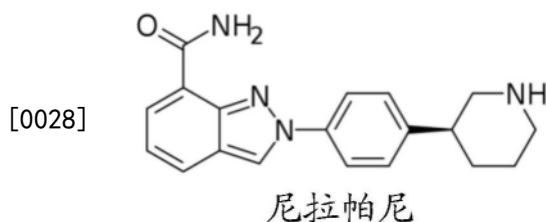
[0024] 如本文所用并且除非另外定义,否则短语“安全治疗”是指对治疗前列腺癌有效的治疗剂的量。

[0025] 本公开尤其涉及用于治疗前列腺癌的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松。如上所述,对患有转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的男性而言,改善生存期和限制发展的当前治疗方案包括基于紫杉烷的化疗和雄激素受体靶向药物诸如阿帕鲁胺和恩杂鲁胺(XTANDI®)。然而,仍有一部分患者最初无反应,或者对这些治疗变得难治。没有任何经批准的治疗方案可用于此类患者。

[0026] 作为对遗传毒性侵害的反应,聚(腺苷二磷酸[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)募集促进DNA修复的蛋白质。除了促进DNA修复,最近的研究还观察到PARP在支持雄激素受体活性方面的双重作用。也就是说,CRPC的模型示出PARP活性的明显上调。因此,临床前模型中的PARP抑制增强了去势的抗肿瘤效应并延迟了去势抵抗的发作。此外,主要的人类前列腺肿瘤体外培养物显示出对PARP抑制的显著抗肿瘤反应,这与雄激素受体活性降低相关。类似地,在临床前模型中,当与单独用比卡鲁胺或ATM抑制剂治疗的方案相比时,在菌落形成测定中观察到用抗雄激素、比卡鲁胺和ATM抑制剂共同治疗的细胞的存活显著降低。考虑到在

CRPC中去势疗法之后雄激素受体仍然能够传递信号,本发明人确定了PARP抑制和雄激素受体拮抗的潜在协同作用的主要作用。

[0027] 下文所示的尼拉帕尼是口服可用的高度选择性的聚(腺苷二磷酸[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂,其对PARP-1和PARP-2脱氧核糖核酸(DNA)-修复聚合酶具有有效活性。

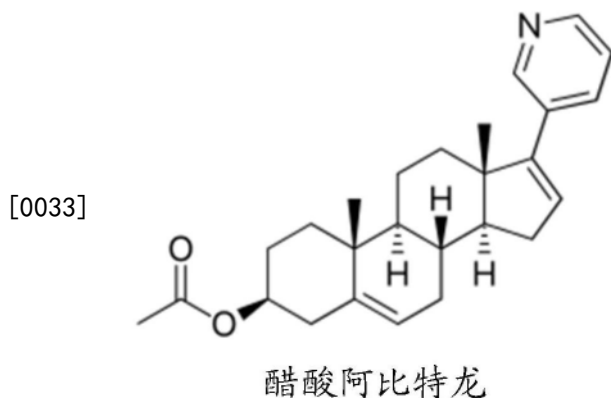


[0029] 美国专利8,071,623和8,436,185中描述了尼拉帕尼(2-[4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基]吡唑-7-甲酰胺)的制备,这两个专利均以引用方式并入本文。目前正在研究尼拉帕尼对于具有DNA修复异常物的患者的卵巢、乳腺和前列腺肿瘤的治疗。

[0030] 在已对BRCA-1或BRCA-2基因沉寂或具有BRCA-1和BRCA-2突变的癌细胞系中,尼拉帕尼表现出抗增殖活性,原因是细胞周期停滞,随后发生细胞凋亡。此外,小鼠的体内研究示出,尼拉帕尼对BRCA-1缺陷型乳腺癌、BRCA-2缺陷型胰腺癌和卵巢癌具有抗肿瘤活性。

[0031] 尼拉帕尼不是细胞色素P450(CYP)酶的有效抑制剂或诱导剂;因此,它被认为对于引起药物相互作用(DDI)具有较低可能性。然而,临床前数据示出尼拉帕尼对于诱导CYP1A2酶具有中等可能性。尼拉帕尼是一种低清除率药物,并且在体外观察到在多种代谢酶(CYP和非CYP两者)的参与下代谢有限。因此,当与CYP酶的调节剂共同施用,不期望在尼拉帕尼药代动力学(PK)方面有重大变化。尼拉帕尼是P-糖蛋白底物。在动物研究中,观察到尼拉帕尼分布到中枢神经系统(CNS);然而,在使用有意识小鼠的CNS安全性研究中,尼拉帕尼对神经功能没有影响。对于被麻醉的犬,QTc间隔不受影响;然而,平均动脉压、心率和QRS心脏间隔增大。在大鼠和犬的重复剂量毒性研究中,观察到血液学毒性,但在恢复时间段结束时(通常为15至28天)得到解决。

[0032] 虽然尼拉帕尼是优选的,但在本发明中也设想可使用任何PARP抑制剂,诸如他拉唑帕尼、卢卡帕尼、奥拉帕尼、依尼帕尼、他拉唑帕尼和维利帕尼。下文所示的醋酸阿比特龙(可以商品名ZYTIGA®获得)为17 α -羟化酶/C17,20-裂解酶(CYP17)抑制剂,其可阻断睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤中的雄激素生物合成。



[0034] 醋酸阿比特龙的活性代谢物阿比特龙抑制CYP17A1,其表现为两种酶,即17 α -羟化酶(IC₅₀=2.5nM)和17,20-裂解酶(IC₅₀=15nM)(抑制17 α -羟化酶的选择性是17,20-裂解酶

的六倍),它们在睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中表达。CYP17催化两个连续的反应:(1)通过其17 α -羟化酶活性将孕烯诺龙和孕酮转化成其17 α -羟基衍生物,以及(2)随后通过其17,20-裂解酶活性分别形成脱氢表雄甾酮(DHEA)和雄烯二酮。DHEA和雄烯二酮是睾酮的雄激素和前体。因此,阿比特龙对CYP17活性的抑制降低了雄激素诸如DHEA、睾酮和二氢睾酮(DHT)的循环水平。

[0035] 醋酸阿比特龙的施用具有将循环睾酮水平降低至小于1ng/dL(即不可检测)的能力,并且这些浓度远低于去势所实现的浓度(20ng/dL)。据发现,相对于单独去势,对去势添加施用醋酸阿比特龙的效应将DHT的水平降低85%,将DHEA的水平降低97%至98%,并且将雄烯二酮的水平降低77%至78%。

[0036] 尼拉帕尼和醋酸阿比特龙也可与类固醇诸如皮质类固醇或糖皮质激素联合施用。尼拉帕尼和醋酸阿比特龙以及类固醇可以相同的或不同的组合物施用。合适的类固醇的非限制性示例包括氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松。施用的类固醇的量为足以治疗前列腺癌的量,无论是单独施用还是与尼拉帕尼和醋酸阿比特龙联合施用。

[0037] 在一个实施方案中,本文提供了方法和组合物,该组合物包含尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和类固醇(具体地皮质类固醇,或更具体地糖皮质激素)。本公开范围内的类固醇包括但不限于(1)氢化可的松(皮质醇;环戊丙酸酯(例如,CORTEF),口服;磷酸钠注射液(氢化可的松磷酸钠);丁二酸钠(例如,氢化可的松琥珀酸钠,固醇);醋酸可的松口服或注射形式等), (2)地塞米松(dexamethasone)(例如,地塞米松(Decadron),口服;地塞米松-LA注射液等), (3)泼尼松龙(例如,强的松龙、醋酸泼尼松龙(ECONOPRED)、磷酸钠泼尼松龙(HYDELTRASOL)、丁乙酸泼尼松龙(HYDELTRA-TBA等)),或(4)泼尼松(DELTAONE等)以及它们的组合。参见例如GOODMAN和GILMAN的“THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS”第10版,2001年。

[0038] 在一个具体实施方案中,设想了单个单位固体口服剂型,其在单一组合物中包含约50mg至约300mg的量的醋酸阿比特龙和约0.5mg至约3.0mg的量的类固醇例如糖皮质激素,并且任选地包含赋形剂、载体、稀释剂等。例如,单个单位剂型可包含约250mg的醋酸阿比特龙和约1.0mg、1.25mg、1.5mg或2.0mg的类固醇,诸如但不限于皮质类固醇或糖皮质激素。

[0039] 醋酸阿比特龙被指示与泼尼松联合使用来治疗转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0040] 根据本发明的方法,被施用尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的患者可能患有激素敏感性前列腺癌、激素未活化局限性高风险前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。大多数但并非全部前列腺癌是腺癌,并且患者可能患有腺癌或基于恶性毒瘤的前列腺癌。在这些情况中的任一种下,前列腺癌可为转移性的。

[0041] 在施用首剂尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松之前,患者可能接受过针对前列腺癌的一种或多种其它类型的治疗。例如,在施用首剂尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松之前患者可能接受过基于紫杉烷的化疗。除此之外或另选地,在施用首剂尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松之前患者可能接受过至少一线雄激素受体靶向疗法。在其它治疗结束与根据本发明施用尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松之间的时间段可为数年、数月、数周、数天、一天或小于24小时。

[0042] 尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和/或泼尼松可以单一组合物诸如单个药丸(例如,片剂或胶囊)、弹丸式注射等施用给患者。另选地,尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松可分别施用

给患者,即,使得在施用之前,尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松在物理上彼此分离。例如,尼拉帕尼、醋酸阿比特龙可以第一剂型施用,而泼尼松以单独的第二剂型施用给患者,或者尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松可以单独的剂型施用。当尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松单独施用给患者时,相应施用之间的时间段优选地为最短时间(例如小于约6小时)或实际为零(例如诸如当患者同时摄取两个单独的剂型时,剂型中的一个包含尼拉帕尼,而另一个相应的剂型包含醋酸阿比特龙和泼尼松),但也可以为约一分钟、约2分钟、约3分钟、约5分钟、约7分钟、约10分钟、约15分钟、约20分钟、约25分钟、约30分钟、约40分钟、约45分钟、约50分钟、约60分钟、约70分钟、约80分钟、约90分钟、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约12小时、约13小时、约14小时或约15小时。下文更全面地描述了包含尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松或全部三者的药物组合物。

[0043] 尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的施用可每天一次。换言之讲,尼拉帕尼可每天施用一次,醋酸阿比特龙可每天施用一次,并且泼尼松可每天施用一次。在一些情况下,每天一次的施用包括每天向患者施用包含尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的单一组合物一次。在其它实施方案中,每天一次的施用包括每天向患者施用包含尼拉帕尼的单一组合物一次,每天向患者施用包含醋酸阿比特龙的第二组合物一次,以及每天向患者施用包含泼尼松的第三组合物一次。另选地,每天一次的施用可包括在一天时间段期间向患者施用共同构成一次尼拉帕尼日剂量的一种或多种组合物,在一天时间段期间向患者施用共同构成一次醋酸阿比特龙日剂量的一种或多种组合物,以及施用构成两次或更多次泼尼松日剂量的两种或更多种组合物。例如,尼拉帕尼可每天一次以单一组合物施用给患者,而醋酸阿比特龙每天一次以两种或更多种单独剂型的形式施用给患者,并且泼尼松每天一次以两种或更多种单独剂型的形式施用给患者。设想了前述描述所涵盖的任何剂量方案。

[0044] 施用给患者的尼拉帕尼的量可为约30mg/天至约400mg/天、约50mg/天至约350mg/天、约75mg/天至约325mg/天、约100mg/天至约300mg/天、约100mg/天至约275mg/天、约125mg/天至约250mg/天、约150mg/天至约225mg/天、约175mg/天至约225mg/天、或约190mg/天至约210mg/天,或约30mg/天、约40mg/天、约50mg/天、约60mg/天、约70mg/天、约80mg/天、约90mg/天、约100mg/天、约110mg/天、约120mg/天、约130mg/天、约140mg/天、约150mg/天、约160mg/天、约170mg/天、约180mg/天、约190mg/天、约200mg/天、约210mg/天、约220mg/天、约230mg/天、约240mg/天、约250mg/天、约260mg/天、约270mg/天、约280mg/天、约290mg/天、约300mg/天、约310mg/天、约320mg/天、约330mg/天、约340mg/天、或约350mg/天。

[0045] 施用给患者的醋酸阿比特龙的量可为约500mg/天至约1500mg/天、约600mg/天至约1300mg/天、约700mg/天至约1200mg/天、约800mg/天至约1200mg/天、约900mg/天至约1100mg/天、约950mg/天至约1050mg/天,或者可为约500mg/天、约600mg/天、约700mg/天、约750mg/天、约800mg/天、约850mg/天、约875mg/天、约900mg/天、约925mg/天、约950mg/天、约1000mg/天、约1025mg/天、约1050mg/天、约1075mg/天、约1100mg/天、或约1125mg/天。

[0046] 施用给患者的泼尼松的量可为约1mg/天至约25mg/天、约2mg/天至约23mg/天、约3mg/天至约20mg/天、约4mg/天至约18mg/天、约5mg/天至约15mg/天、约6mg/天至约12mg/天、约7mg/天至约11mg/天、约8mg/天至约11mg/天、约9mg/天至约11mg/天,或者可为约1mg/天、约2mg/天、约3mg/天、约4mg/天、约5mg/天、约6mg/天、约7mg/天、约8mg/天、约9mg/天、约10mg/天、约11mg/天、约12mg/天、约13mg/天、约14mg/天、约15mg/天、约16mg/天、约17mg/

天、约18mg/天、约19mg/天、约20mg/天、约21mg/天、约22mg/天、约23mg/天、约24mg/天、或约25mg/天。

[0047] 本发明的方法可包括在多天、多周、多月或多年内向患者施用尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松。优选地,尼拉帕尼和醋酸阿比特龙的施用每天发生一次,并且泼尼松的施用每天发生两次。尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的量可随时间推移而恒定(即,每天),或者可随时间推移而增大或减小。例如,每天施用的尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松或者这些中的两种或全部三种的量可在施用一天之后、施用数天之后、施用一周之后增加或减少,并且新的剂量可保持任何期望的时间段,例如数天、数周或数月,或者可随后在期望的时间间隔之后增大或减小。以这种方式,本发明的方法可包括随时间推移至少一次增大尼拉帕尼的剂量(例如,每天一次施用的尼拉帕尼的量)。本发明的方法也可以或另选地包括随时间推移至少一次增大醋酸阿比特龙的剂量(例如,每天一次施用的醋酸阿比特龙的量)。本发明的方法也可以或另选地包括随时间推移至少一次增大泼尼松的剂量(例如,每天施用的泼尼松的总量)。增大或减小的量可用百分比表示,并且在此类情况下,增大或减小的单次发作的量可为约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%或大于约100%。

[0048] 本文描述了用于治疗癌症的方法,其中治疗有效量的PARP抑制剂(诸如尼拉帕尼)、17 α -羟化酶/C17,20-裂解酶抑制剂(诸如醋酸阿比特龙(即3 β -醋酸基-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯))和糖皮质激素(诸如泼尼松、泼尼松龙、氢化可的松、甲泼尼龙和地塞米松)与治疗有效量的至少一种附加的治疗剂(包括但不限于抗癌药物或类固醇)联合施用给患者,例如对其有需要的患者。此类方法也可患有难治性癌症的个体(包括目前正接受癌症治疗的个体)提供有效治疗。因此,在某些实施方案中,该方法涉及治疗患者的抵抗性前列腺癌,其中将治疗有效量的17 α -羟化酶/C17,20-裂解酶抑制剂施用给当前接受抗癌药物的患者。

[0049] 在此类组合物中,尼拉帕尼自身可以治疗有效的量存在,醋酸阿比特龙自身可以治疗有效的量存在,泼尼松自身可以治疗有效的量存在,或者可采用这些条件中的两个或更多个。在其它实施方案中,当一起考虑时,尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的总量可代表治疗有效量,即,尼拉帕尼自身的量将不是治疗有效的,醋酸阿比特龙自身的量将不是治疗有效的,并且泼尼松自身的量将不是治疗有效的。对于本发明组合物的目的,“治疗有效量”如上文结合本发明方法所述进行定义。

[0050] 包含活性成分的组合物可为适用于口服的形式,例如作为片剂、锭剂、糖锭、水性或油性混悬剂、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、或者糖浆剂或酏剂。

[0051] 旨在用于口服的组合物可根据用于制造药物组合物的领域已知的任何方法进行制备,并且为了提供药学上优质和适口的制剂,此类组合物可包含选自以下的一种或多种试剂:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂。片剂包含与适用于制造片剂的无毒性药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可例如为惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯-吡咯烷酮或阿拉伯树胶,以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可无包衣或它们可通过已知技术进行包衣,以掩盖药物令人不悦的味

道或延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并由此在较长时间段内提供持续作用。例如,可以采用水溶性掩味物质,诸如羟丙基-甲基纤维素或羟丙基纤维素,或者延时物质,诸如乙基纤维素、乙酸丁酸纤维素。

[0052] 用于口服的制剂也可提供为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;或软明胶胶囊,其中活性成分与水溶性载体诸如聚乙二醇或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0053] 水性混悬剂包含与适用于制造水性混悬剂的赋形剂混合的活性物质。此类赋形剂是悬浮剂,例如羟甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂可为天然存在的磷脂例如卵磷脂,或氧化烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物例如十七亚乙基氨基鲸蜡醇,或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬剂也可包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种矫味剂,以及一种或多种甜味剂诸如蔗糖、糖精或阿斯巴甜。

[0054] 油性混悬剂可以通过使活性成分悬浮于植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或者矿物油诸如液体石蜡中进行配制。油性混悬剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇甜味剂,诸如上文所述的那些,并且可添加矫味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂诸如丁基化羟基苯甲醚或 α -生育酚进行保存。

[0055] 适用于通过添加水来制备水性混悬剂的可分散的粉剂和颗粒剂提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂通过以上已提及的那些来举例说明。也可以存在附加的赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂诸如抗坏血酸进行保存。

[0056] 本发明的药物组合物也可作为水包油型乳剂的形式。油相可为植物油例如橄榄油或花生油,或者矿物油例如液体石蜡,或者这些的混合物。合适的乳化剂可为天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂,以及衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及该偏酯与氧化乙烯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂也可包含甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0057] 糖浆剂和酏剂可用甜味剂,例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖进行配制。此类制剂也可包含缓和剂、防腐剂、矫味剂以及着色剂和抗氧化剂。

[0058] 药物组合物也可作为无菌注射水溶液的形式。可采用的可接受的载体和溶剂例如水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。

[0059] 无菌注射制剂也可作为活性成分溶解于油相中的无菌注射水包油型微乳剂。例如,可首先使活性成分溶解于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液引入水和甘油的混合物中并处理形成微乳液。

[0060] 可通过局部弹丸式注射将注射溶液或微乳剂引入患者的血流中。另选地,以保持本发明化合物恒定的循环浓度的方式施用该溶液或微乳剂可能是有利的。为了保持此类恒定浓度,可利用连续静脉内递送装置。此类装置的示例为Deltec CADD-PLUS™ 5400型静脉注射泵。

[0061] 药物组合物可为用于肌内和皮下施用的无菌注射的水性混悬剂或油性混悬剂的形式。该混悬剂可根据已知领域使用以上已提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂进行配制。无菌注射制剂也可作为无菌注射溶液或在无毒非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的混悬剂,例如作为1,3-丁二醇的溶液。此外,通常采用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。另外,脂肪酸诸如油酸可用于注射制剂中。

[0062] 包含尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的组合物还可以栓剂的形式施用,以经直肠施用药物。这些组合物可通过使药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,该赋形剂在常温下为固体,但在直肠温度下为液体,并因此将在直肠中溶化以释放药物。此类材料包括可可油、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0063] 对于局部应用,采用包含本发明化合物的霜剂、软膏剂、胶冻剂、溶液或混悬剂等。对于本公开的目的,局部应用应包括漱口剂和含漱剂。

[0064] 包含尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的组合物可经由局部使用合适的鼻内给药载体和递送装置以鼻内给药形式施用,或使用本领域的普通技术人员熟知的透皮贴剂的那些形式经由透皮途径施用。要以透皮递送体系的形式施用,则在整个剂量方案中剂量施用将当然是连续的而不是间断的。

[0065] 当将包含尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的组合物施用给患者时,每种药物的所选剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定化合物的活性,个体症状的严重性,施用途径,施用时间,化合物的排泄率,治疗持续时间,联合使用的其它药物、化合物和/或物质,以及患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康状况和先前医疗历史。尼拉帕尼的量、醋酸阿比特龙的量、和泼尼松的量以及施用途径最终将由医师来判断,但通常剂量将使得在作用部位处的局部浓度实现期望的效应,而不导致实质性伤害或不良副作用。

[0066] 组合物可包含例如约100mg至约350mg的尼拉帕尼、约100mg至约1500mg的醋酸阿比特龙和约2mg至约15mg的泼尼松。

[0067] 例如,本发明的组合物可包含量例如100mg至约350mg、约100mg至约340mg、约125mg至约340mg、约150mg至约325mg、约175mg至约325mg、约200mg至约300mg的尼拉帕尼,或者可为约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、或约350mg。

[0068] 本发明的组合物还可包含量例如约100mg至约1500mg、约125mg至约1400mg、约150mg至约1300mg、约175mg至约1200mg、约200mg至约1175mg、约225mg至约1150mg、约250mg至约1100mg、约250mg至约1075mg、约250mg至约1050mg、约250mg至约1000mg、约300mg至约950mg、约350mg至约900mg、约400mg至约850mg、约450mg至约800mg、或约500mg至约700mg的醋酸阿比特龙,或者可为约100mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、或约1500mg。

[0069] 本发明的组合物还可包含量例如约2mg至约15mg、约2mg至约14mg、约3mg至约

13mg、约4mg至约12mg、约5mg至约11mg、约5mg至约10mg、约6mg至约11mg、约7mg至约11mg、约8mg至约11mg、约9mg至约11mg的泼尼松,或者可为约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg或约15mg。

[0070] 本文还公开了试剂盒,该试剂盒包括包含尼拉帕尼的组合物、包含醋酸阿比特龙的组合物、包含泼尼松的组合物以及用于将组合物施用给患有前列腺癌的人类患者的说明书。该说明书可提供每天一次、每天两次或每天多次施用相应的组合物的说明。例如,该说明书可提供将包含尼拉帕尼的组合物和包含醋酸阿比特龙的组合物每天一次施用给患有前列腺癌的人类患者,以及将包含泼尼松的组合物每天两次施用给该人类患者的说明。

[0071] 在本发明的试剂盒中,包含尼拉帕尼的组合物、包含醋酸阿比特龙的组合物和包含泼尼松的组合物可表示单独的组合物,或者包含尼拉帕尼的组合物、包含醋酸阿比特龙的组合物和包含泼尼松的组合物中的两种或更多种可为一种并且相同。换句话讲,在后一种情况下,本发明的试剂盒包含根据本公开的组合物,该组合物包含如上文所述的尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松中的两种或全部。无论包含尼拉帕尼的组合物、包含醋酸阿比特龙的组合物和包含泼尼松的组合物是否分别表示单独的组合物,相应的组合物可具有上述的本发明药物组合物的特征。因此,本发明的试剂盒中的一种或多种组合物可被构造用于任何期望的施用途径,并且包含根据前述描述的任何赋形剂、添加剂和一定量的相应药物,例如,根据涉及本发明组合物的前述描述,相应的组合物可包含例如约100mg至约350mg的尼拉帕尼、约100mg至约1500mg的醋酸阿比特龙和约2mg至约15mg的泼尼松(或这些的任何组合)。

[0072] 在一些情况下,包含醋酸阿比特龙的组合物为被构造用于患者口服施用的剂型(即口服剂型),包含泼尼松的组合物为被构造用于患者口服施用的剂型,并且包含尼拉帕尼的组合物为被构造用于患者口服施用的剂型,并且试剂盒包括二至五种对每一种包含尼拉帕尼的剂型都包含醋酸阿比特龙的剂型,以及一至三种对每一种包含尼拉帕尼的剂型都包含泼尼松的剂型。因此,此类试剂盒的预期施用方案是对于已施用给患者的每二至五种包含醋酸阿比特龙的剂型和每一至三种包含泼尼松的剂型,施用一种包含尼拉帕尼的剂型。例如,与此类试剂盒相关联的每天一次施用可包括施用包含尼拉帕尼的单一剂型诸如胶囊、二至五种包含醋酸阿比特龙的剂型,以及一至三种包含泼尼松的剂型。在此类情况下,包含醋酸阿比特龙和泼尼松的相应剂型可单独包含比提供治疗有效剂量更少的醋酸阿比特龙和泼尼松,但是由于它们旨在分别以二至五种或一至三种的组服用,因此二至五种或一至三种剂型的联合将分别代表治疗有效量的醋酸阿比特龙和泼尼松。在一个实施方案中,与本发明试剂盒相关联的施用包括施用包含尼拉帕尼的单一剂型、包含醋酸阿比特龙的四种剂型和包含泼尼松的两种剂型。

[0073] 在某些情况下,尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松中的一者或多者以每天多次的方案施用,并且尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松中其它的一者或两者每天施用一次。例如,尼拉帕尼和醋酸阿比特龙可每天施用一次,而泼尼松每天施用两次或三次。一个实施方案涉及每天施用尼拉帕尼和醋酸阿比特龙一次并且每天施用泼尼松两次。在一个具体实施方案中,与本发明试剂盒相关联的施用包括施用包含尼拉帕尼的单一剂型、包含醋酸阿比特龙的四种剂型和包含泼尼松的两种剂型,其中尼拉帕尼和醋酸阿比特龙每天施用一次(即,每种单独剂型一次一起施用),并且泼尼松每天施用两次(即,一种包含泼尼松的剂型

在某天期间的特定时间点施用,并且第二种包含泼尼松的剂型中在某天期间的稍后时间点施用,诸如四小时、五小时、六小时、七小时、八小时、九小时、10小时、11小时或12小时后施用)。

[0074] 根据应用前述施用方案或另一种方案中的哪一种,说明书将提供适当的指导,以每天施用包括在试剂盒中的一种或多种组合物一次。

[0075] 以下实施例进一步定义本发明。应当理解,这些实施例虽然指示出了本发明的优选实施方案,但仅以举例说明的方式给出,并且不应理解为限制所附权利要求书。根据上文讨论和这些实施例,本领域的技术人员可确定本发明的基本特征,并且无需背离本发明的实质和范围,可对本发明作出各种改变和修改以使其适合各种用途和条件。

[0076] 实施例

[0077] 实施例1-具有患者评价的联合疗法

[0078] 尼拉帕尼作为200mg的胶囊或片剂提供,患者每天口服施用一次,醋酸阿比特龙作为胶囊或片剂(4×250mg,总剂量1000mg)提供,每天口服施用一次,并且泼尼松作为片剂或胶囊(2×5mg)提供,每天口服施用两次(每片5mg,每天两次)。尼拉帕尼的剂量以200mg每天一次的起始剂量开始服用,这是尼拉帕尼单药治疗的目前临床剂量的67%。醋酸阿比特龙1000mg每天一次的剂量在整个治疗时间段内保持不变,并且泼尼松5mg每天两次的剂量在治疗时间段期间也保持不变。从第1个周期第1天开始,所有药物均一起施用。药物必须整体吞服。患者在早晨服用其剂量(可进食或不进食),但在发生药代动力学(PK)采样的几天除外。允许喝水。在收集PK血样2小时之后提供零食(例如,饼干、奶酪和果汁),在收集PK血样4小时之后提供标准午餐(例如,带有奶酪、生菜、番茄和酱料的火鸡潜艇三明治,外加一杯茶或咖啡),并且在收集PK血样8小时之后提供标准晚餐(例如,鸡肉、西兰花和米饭,外加1杯茶或咖啡)。

[0079] 药代动力学评价。根据PK和药效动力学评估的时间和事件计划表,在第1个周期第28天的24小时给药间隔内收集血样。测量尼拉帕尼及其主要代谢物(M1)、以及醋酸阿比特龙及其活性代谢物阿比特龙的血浆水平,连同泼尼松的血浆水平。计算尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松的以下稳态关键PK参数。

[0080] 抗肿瘤活性评价。抗肿瘤活性评价包括以下内容:

[0081] • 肿瘤测量:胸部、腹腔和骨盆CT或MRI扫描和全身骨扫描(^{99m}Tc),

[0082] • 血清前列腺特异性抗原(PSA) 生存状态

[0083] • CTC SSE

[0084] 前列腺特异性抗原(PSA)的评价通过应用前列腺癌工作组3(PCWG3)建议进行。在治疗阶段期间,在观察到PSA发展或怀疑临床发展的情况下,任选地根据机构指导,在研究者的判断下执行放射性核素骨扫描或CT/MRI成像评估。

[0085] 将分析所有登记的受试者。进行抗肿瘤活性评价。评估。PSA评价和骨发展评估将基于PCWG3建议,软组织(内脏和/或节点疾病)评价将基于固体肿瘤反应评价标准(RECIST)版本1.1。

[0086] 如下分析抗肿瘤活性:

[0087] • 12周时的PSA下降:使用瀑布图在12周时PSA与基线的百分比变化(上升或下降)。

- [0088] • 最大PSA下降:使用瀑布图在任何时间的最大变化(上升或下降)。
- [0089] • 基线后8周时,CTC反应定义为每7.5mL血液中的CTC=0。
- [0090] • 根据PCWG3标准,按照RECIST版本1.1定义的软组织(内脏和/或节点疾病)的客观反应率(ORR)无明显骨发展。
- [0091] 将对反应率的分析制成表格,并且还将呈现其双侧95%精确置信区间。
- [0092] 按照时间和事件计划表1和2中所指定的那样进行抗肿瘤评价。如果有临床症状,则应考虑未计划的评估,并将结果收集在eCRF中。抗肿瘤活性评价包括以下内容:
- [0093] 肿瘤测量:胸部、腹腔和骨盆CT或MRI扫描和全身骨扫描(^{99m}Tc)。在评价个体受试者的整个过程中,应使用相同的成像模式。成像将由研究者进行评估。在首次记录反应或发展之后,需要在大约4周后重复成像以进行确认。
- [0094] • 血清PSA 生存状态
- [0095] • CTC 有症状骨骼事件(SSE)
- [0096] 通过PSA、成像和CTC对治疗反应进行的评价将根据PCWG3标准执行。SSE应根据PCWG3标准进行评估。肿瘤评估和PSA的发展应根据PCWG3进行评价。
- [0097] 药效动力学。收集用于分离外周血单核细胞(PBMC)的血样。通过化学发光酶联免疫吸附测定法,使用外周血单核细胞(PBMC)的溶解物来定量PBMC中的多ADP核糖。
- [0098] 生物标记评价。所有患者具有在筛选阶段期间收集的肿瘤组织(存档或最近收集)和血样,用于确定生物标记分析;结果不确定合格性。
- [0099] DNA修复异常物的生物标记阳性样本
- [0100] 为了评价患者是否呈生物标记阳性,基于血液的测定可在研究期间变得可用,其将提供比基于组织的分析更迅速的方法来确定生物标记阳性状态,同时对患者更为方便。在基于血液的测定变得可用之前,肿瘤组织(存档或最近收集)将需要分析。为了确保所有患者(无论他们何时进入研究)具有可用于分析(即,用于一致性和衔接性研究)的相同生物标记数据,将从签署预筛知情同意书(ICF)的所有患者收集肿瘤组织和血样两者。相比于在基于血液的测定可用之后进入的那些患者,对基于血液的测定可用之前进入预筛阶段的患者确定生物标记阳性的过程将有所不同。然而,对所有患者评估肿瘤组织和血液两者的生物标记阳性状态。
- [0101] 为了符合研究,患者必须通过肿瘤组织(存档或最近收集)或血液测试(当可用时)来确认生物标记阳性。该研究所关注的生物标记和生物标记阳性标准列于表1中。将执行分析来定义双等位基因丢失(例如突变共表达频率,具有拷贝数丢失)代用指标,并且这些代用指标可用于在该信息变得可用时确定生物标记阳性。
- [0102] 表1:生物标记组和阳性标准

[0103]	基因	定义	阳性所需的基因组病变 <small>错误! 找不到引用源。</small>
	BRCA-1	<u>乳腺癌基因 1</u>	- 纯合缺失 - 杂合缺失+缺失突变 - 杂合缺失+缺失突变的拷贝中性丢失
	BRCA-2	<u>乳腺癌基因 2</u>	
	FANCA	<u>范科尼贫血互补组 A 基因</u>	
	PALB2	<u>BRCA2 基因的配偶蛋白和定位蛋白</u>	
	CHEK2	<u>关卡激酶 2 基因</u>	
	BRIP1	<u>BRCA1 相互作用蛋白 C-末端解旋酶 1 基因</u>	
	HDAC2	<u>组蛋白脱乙酰酶 2 基因</u>	
	ATM	<u>共济失调毛细血管扩张突变基因</u>	
	ATM	<u>共济失调毛细血管扩张突变基因</u>	激酶催化结构域中的单等位基因有害突变
	对照基因		
	AR	<u>雄激素受体基因</u>	
	TP53	<u>肿瘤蛋白质 53 基因</u>	

[0104] 所有基因中的单等位基因丢失将可接受,以进入研究直至对于双等位基因丢失的现有算法得到验证。

[0105] 循环肿瘤细胞

[0106] 在时间和事件计划表中所指定时间点,将血样收集在血样本储存管中。在中心实验室评价CTC计数,以评估对研究药物的反应。

[0107] 用于RNA的全血

[0108] 全血样本将收集在Paxgene管中。前列腺肿瘤中存在的多种核糖核酸(RNA)转录物是在RNA中可检测的,并且这些样本的分析将允许评价尼拉帕尼可能产生的潜在抗性机制。

[0109] 循环肿瘤DNA

[0110] 在疗程期间收集的血浆样本将用于筛选通过循环肿瘤DNA(ctDNA)所观察的DNA修复异常物随时间的水平或类型变化,并且监测尼拉帕尼抗性的潜在标记。

[0111] 所有受试者将具有在筛选阶段期间收集的肿瘤组织(存档或最近收集)和血样,用于确定生物标记分析;结果不确定合格性。可进行生物标记与抗肿瘤活性之间的关联的评价。还可评估肿瘤DNA与循环肿瘤DNA之间的基因组改变的一致性。将评价循环肿瘤细胞(CTC)对研究药物的反应。

[0112] 安全性评价。安全性评估基于对不良事件报告的医学审查和重要标志测量结果、心电图(12导联)、体检、临床实验室测试和东部肿瘤协作组体力状态的结果。

[0113] 药代动力学和药代动力学/药效动力学分析。用描述性统计汇总个体和平均等离子体浓度-时间数据,并且将尼拉帕尼及其主要代谢物(M1)以及醋酸阿比特龙及其活性代谢物(阿比特龙)的浓度-时间分布绘制成图。用描述性统计汇总PK参数。任选地评价尼拉帕尼、醋酸阿比特龙、泼尼松与药效动力学或临床活性或安全性端点之间的关系。

[0114] 抗肿瘤活性分析。分析患者的抗肿瘤活性。PSA评价基于PCWG3建议和如下条件: PSA反应率:在研究期间从基线下降 $\geq 50\%$,并且通过3至4周后的第二次测量予以确认;12周时的PSA反应:使用瀑布图在12周时PSA与基线的百分比变化(上升或下降);最大PSA下降 $\geq 50\%$:使用瀑布图在任何时间的最大变化(上升或下降)。

[0115] 安全性分析。评价的安全性参数为不良事件、重要标志测量、ECG、体检(异常将记

录为不良事件)、ECOGPS和临床实验室结果的发生率、强度和类型。

[0116] 实施例2-尼拉帕尼加阿比特龙对植入去势雄性小鼠中的人前列腺肿瘤模型(VCaP)的功效

[0117] 目的:本研究予以评价尼拉帕尼与阿比特龙联合对具有人VCaP前列腺肿瘤的去势雄性小鼠的功效。读出结果为肿瘤体积和生存期。

[0118] 细胞培养

[0119] 人VCaP前列腺肿瘤系衍生自患有去势抵抗性前列腺癌患者的脊椎转移。VCaP肿瘤细胞携带TMPRSS2-ERG融合并表达雄激素受体。在空气中有5%CO₂的气氛和37℃下,将VCaP肿瘤细胞系保持在补充有10%胎牛血清的DMEM培养基中。通过胰蛋白酶-EDTA处理对肿瘤细胞进行每周两次继代培养。在细胞处于指数生长阶段时收获细胞以用于肿瘤注射。

[0120] 肿瘤细胞注射和研究设计

[0121] 在右胁部处为每只小鼠皮下注射0.1ml含基质胶的PBS(1:1)中的VCaP肿瘤细胞(1×10^7),以使肿瘤发展。肿瘤细胞接种的日期表示为第0天。将小鼠分配到治疗组,以便确保平均肿瘤大小为大约200mm³,并且此时对所有小鼠执行去势。如示出测试制品施用和每个组中动物编号的表2中所述,在去势之后1天开始治疗。在治疗开始之前的分组日期表示为分组后0天(PG-D0)。继续给药35天(第57天),并且监控给药期间小鼠的肿瘤体积,并直至每只小鼠到达研究终点。当肿瘤体积达到1500mm³时,对小鼠实施安乐死。

[0122] 肿瘤体积每周测量两次,使用卡尺在两个维度上测量,并且使用公式: $V = 0.5a \times b^2$ 以mm³表达体积,其中a和b分别为肿瘤的长度和宽度。

[0123] 表2:设计研究

组	N	处理	剂量(mg/kg)	给药途径	日程
1	10	载体1 + 载体2	--	<i>p. o. + p. o.</i>	Qd × 35 (A. M.) + Qd × 35 (P. M.)
[0124] 2	10	尼拉帕尼	31.4mg/kg, 并且从 PG-D5 调节至 50mg/kg	<i>p. o.</i>	Qd × 35 (P. M.)
3	10	阿比特龙	200mg/kg	<i>p. o. .</i>	Qd × 35 (A. M.)
4	10	阿比特龙+尼拉帕尼	31.4mg/kg, 并且从 PG-D5 + 200mg/kg 调节至 50mg/kg	<i>p. o. + p. o.</i>	Qd × 35 (A. M.) + Qd × 35 (P. M.)

[0125] 注:

[0126] 1.N:动物数量;

[0127] 2.剂量体积:基于体重进行调节(10μL/g)。

[0128] 3.先施用阿比特龙,7至8小时后再施用尼拉帕尼。

[0129] 数据统计和分析

[0130] 使用Prism(GraphPad版本7)绘制所有数据并执行某些计算,包括中值寿命、生存期和肿瘤体积。使用对数秩Mantel-Cox检验来评价生存数据。

[0131] 肿瘤生长抑制(TGI)如下计算: $TGI(\%) = 100 \times (1 - T/C)$ 。T和C分别为在给定某天治疗组和对照组的平均肿瘤体积。

[0132] <0.05的p值被视为是显著的。

[0133] 结果

[0134] 当与载体对照相比时,每种治疗在第23至57天的给药时间段期间抑制肿瘤生长(图1)。当与载体对照相比时,尼拉帕尼从第41天至第55天抑制肿瘤生长大约25%。当与对照组相比时,阿比特龙示出从第37天至第55天(范围为35%至46%)对肿瘤生长有更大抑制。当与载体对照组相比时,尼拉帕尼和阿比特龙的联合示出从第37天至第55天(范围为38%至58%)对肿瘤生长有最显著抑制。

[0135] 第58天时的肿瘤生长抑制(TGI)在表3中计算出,并且示出与对照组相比,每种治疗显著减少了肿瘤生长。这些结果示出,尼拉帕尼或阿比特龙作为单一药物可抑制VCaP肿瘤的生长,但尼拉帕尼/阿比特龙的联合对于抑制肿瘤生长是最有效的。

[0136] 表3:通过肿瘤生长抑制分析来评估测试化合物的抗肿瘤活性

组	处理	剂量(mg/kg)	特定天的肿瘤	TGI (%) ^b	P 值 ^c
1	载体 1+载体 2	—	839 ± 32	—	—
[0137] 2	尼拉帕尼	31.4mg/kg, 并且从 PG-D5mg/kg 调节至 50mg/kg	664 ± 50	20.8	0.032
3	阿比特龙	200mg/kg	523 ± 51	37.6	<0.001
4	阿比特龙+尼拉帕尼	200mg/kg + 31.4mg/kg, 并且从 PG D5 调节至 50mg/kg	355 ± 35	57.7	<0.001

[0138] 注:a:平均值±SEM;b、c:与载体对照的比较。TGI,肿瘤生长抑制。

[0139] 生存期曲线和统计示于图2和表4中。载体对照组示出MLS为77.5天(表3)。尼拉帕尼仅在与载体对照组相比时不延长MLS或提供显著的生存期有益效果。仅施用阿比特龙将MLS延长10.5天,并且与载体对照组相比显著延长了生存期($p=0.0192$)。与载体对照组相比,尼拉帕尼/阿比特龙的联合组示出对生存期有最大影响,其中MLS为105.5天,并且生存期显著延长($p<0.0001$)。与单一药物尼拉帕尼($p<0.0001$)和阿比特龙($p=0.0021$)相比,尼拉帕尼/阿比特龙治疗也显著延长了生存期。

[0140] 这些结果表明,尼拉帕尼或阿比特龙作为单一药物可显著延长具有VCaP肿瘤的小鼠的生存期,但尼拉帕尼/阿比特龙的联合对于延长生存期是最有效的。

[0141] 表4:尼拉帕尼和/或阿比特龙对具有肿瘤的小鼠的生存期的影响

组	处理	MLS (天) ^a	ILS (%)	P 值 ^b
1	载体 1+载体 2	77.5 (69-93)	—	—
[0142] 2	尼拉帕尼 (31.4mg/kg, 并且从 PG-D5 调节至 50mg/kg)	79 (72-93)	-0.6	0.999
3	阿比特龙 (200mg/kg)	88 (79-104)	13.1	0.026
4	阿比特龙+尼拉帕尼 (200mg/kg + 31.4mg/kg, 并且从 PG-D5 调节至 50mg/kg)	105.5 (97-111)	31.0	<0.001

[0143] 注:a:MLS,中值寿命(生存范围)。b:对数秩检验用于确定每个治疗组与载体对照

[0144] 组相比的生存期的p值。ILS,延长寿命;与组1相比。

[0145] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式的范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

[0146] 本申请涉及以下实施方案。

[0147] 1.一种用于治疗前列腺癌的方法,包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的尼拉帕尼、治疗有效量的醋酸阿比特龙和治疗有效量的泼尼松。

[0148] 2.根据实施方案1所述的方法,其中所述前列腺癌为激素敏感性或去势抵抗性前列腺癌。

[0149] 3.根据实施方案2所述的方法,其中尼拉帕尼和醋酸阿比特龙以单一组合物施用给所述患者。

[0150] 4.根据实施方案2所述的方法,其中尼拉帕尼以不同于醋酸阿比特龙的单独组合物施用。

[0151] 5.根据实施方案1所述的方法,其中每天各自向所述患者施用尼拉帕尼和醋酸阿比特龙一次。

[0152] 6.根据实施方案1中任一项所述的方法,其中尼拉帕尼以不同于所述醋酸阿比特龙和泼尼松的单独组合物施用。

[0153] 7.根据实施方案1中任一项所述的方法,其中尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松各自以单独组合物施用。

[0154] 8.根据实施方案2所述的方法,包括向所述患者施用约500mg/天至约1500mg/天的所述醋酸阿比特龙。

[0155] 9.根据实施方案8所述的方法,包括向所述患者施用约600mg/天至约1300mg/天的所述醋酸阿比特龙。

[0156] 10.根据实施方案9所述的方法,包括向所述患者施用约900mg/天至约1100mg/天的所述醋酸阿比特龙。

[0157] 11.根据实施方案10所述的方法,包括向所述患者施用约1000mg/天的所述醋酸阿比特龙。

[0158] 12.根据实施方案11所述的方法,包括向所述患者施用约500mg/天的所述醋酸阿比特龙。

[0159] 13.根据实施方案8所述的方法,包括向所述患者施用约30mg/天至约400mg/天的所述尼拉帕尼。

[0160] 14.根据实施方案13所述的方法,包括向所述患者施用约100mg/天至约

[0161] 300mg/天的所述尼拉帕尼。

[0162] 15.根据实施方案14所述的方法,包括向所述患者施用约175mg/天至约225mg/天的所述尼拉帕尼。

[0163] 16.根据实施方案11所述的方法,包括向所述患者施用约200mg/天的所述尼拉帕尼。

[0164] 17.根据实施方案12所述的方法,包括向所述患者施用约200mg/天的所述尼拉帕尼。

- [0165] 18. 根据实施方案13所述的方法, 包括向所述患者施用药约1mg/天至约25mg/天的所述泼尼松。
- [0166] 19. 根据实施方案14所述的方法, 包括向所述患者施用药约5mg/天至约15mg/天的所述泼尼松。
- [0167] 20. 根据实施方案15所述的方法, 包括向所述患者施用药约9mg/天至约11mg/天的所述泼尼松。
- [0168] 21. 根据实施方案16所述的方法, 包括向所述患者施用药约10mg/天的所述泼尼松。
- [0169] 22. 根据实施方案17所述的方法, 包括向所述患者施用药约10mg/天的所述泼尼松。
- [0170] 23. 根据实施方案16所述的方法, 包括向所述患者施用药约5mg/天的所述泼尼松。
- [0171] 24. 根据实施方案17所述的方法, 包括向所述患者施用药约5mg/天的所述泼尼松。
- [0172] 25. 根据实施方案1所述的方法, 包括在多天內每天向所述患者施用所述尼拉帕尼和所述醋酸阿比特龙一次, 并且随时间推移增加所述尼拉帕尼和醋酸阿比特龙中的一者或两者的剂量至少一次。
- [0173] 26. 根据实施方案5所述的方法, 其中尼拉帕尼的所述剂量随时间推移增加至少一次。
- [0174] 27. 根据实施方案25所述的方法, 包括在多天內每天向所述患者施用所述泼尼松两次, 并且随时间推移增加所述泼尼松的剂量至少一次。
- [0175] 28. 根据实施方案1所述的方法, 包括向所述患者口服施用所述尼拉帕尼、所述醋酸阿比特龙和所述泼尼松。
- [0176] 29. 根据任一项前述实施方案1所述的方法, 其中所述患者在施用所述尼拉帕尼和所述醋酸阿比特龙的首剂之前已接受基于紫杉烷的化疗。
- [0177] 30. 根据实施方案1所述的方法, 其中所述患者在施用所述尼拉帕尼和所述醋酸阿比特龙的首剂之前已接受至少一线雄激素受体靶向疗法。
- [0178] 31. 一种药物组合物, 包含尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松, 它们的总量以单次口服剂型对于治疗人类患者的前列腺癌从治疗学上讲是有效的。
- [0180] 32. 根据实施方案1所述的组合物, 其中所述组合物被构造用于口服施用。
- [0181] 33. 根据实施方案31或实施方案32所述的组合物, 其中所述组合物包含约100mg至约350mg的所述尼拉帕尼、约100mg至约1500mg的所述醋酸阿比特龙和约2mg至约15mg的所述泼尼松。
- [0182] 34. 一种药物组合物, 包含尼拉帕尼、醋酸阿比特龙和泼尼松, 它们的总量以多次口服剂型对于治疗人类患者的前列腺癌从治疗学上讲是有效的。
- [0183] 35. 根据实施方案33所述的组合物, 其中所述组合物被构造用于口服施用。
- [0184] 36. 根据实施方案34或实施方案35所述的组合物, 其中所述组合物包含约100mg至约350mg的所述尼拉帕尼、约100mg至约1500mg的所述醋酸阿比特龙和约2mg至约15mg的所述泼尼松。

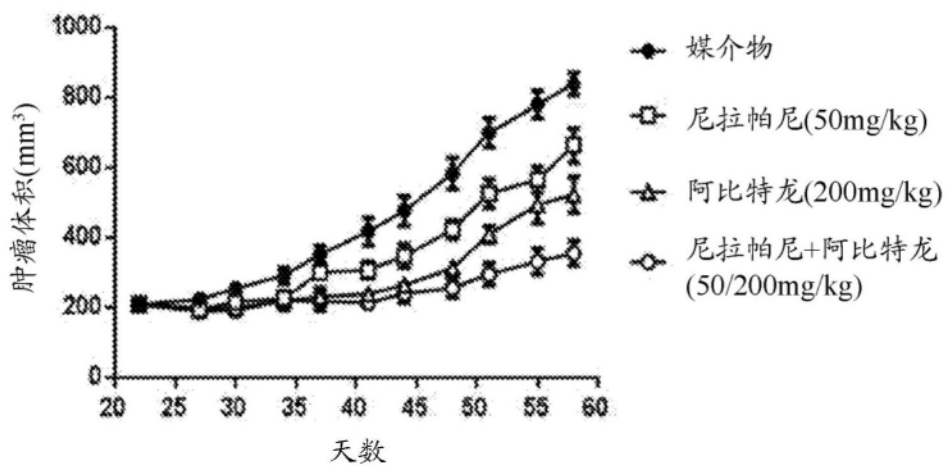


图1

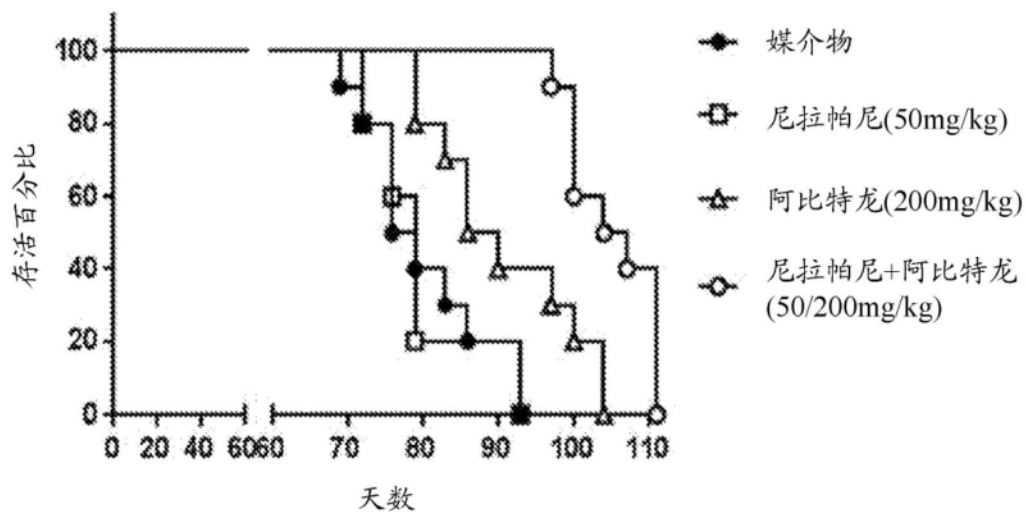


图2