



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116490165 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 25

(21) 申请号 202180070124.5

(22) 申请日 2021.09.01

(30) 优先权数据

63/073,502 2020.09.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/048607 2021.09.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/051330 EN 2022.03.10

(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 张华

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书95页 附图31页

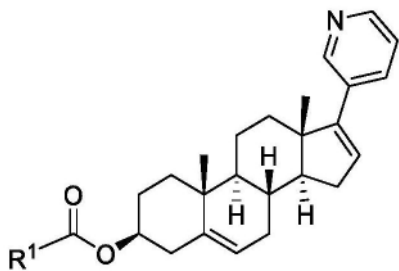
(54) 发明名称

阿比特龙前药

(57) 摘要

用于对患有性激素依赖性良性或恶性病症诸如前列腺癌、由于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肠胃外施用的缓释阿比特龙前药配制品、方法和试剂盒。

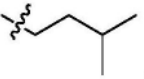
1. 一种治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的分散或溶解在药学上可接受的载体中的基本上纯的式I化合物或其药学上可接受的盐,



式 I

其中R¹是R¹⁰、O-R¹⁰或NHR¹⁰,

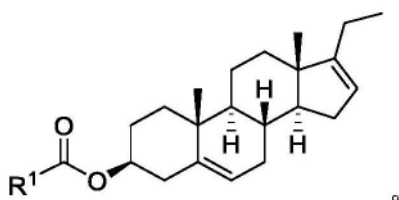
其中R¹⁰选自:

C₇₋₃₀烷基;C₇₋₃₀烯基;C₇₋₃₀炔基;经环烷基取代的碳总数介于5至16之间的烷基;经苯基取代的碳总数介于7至16之间的烷基;任选地经一个或多个烷基取代的碳总数介于5至16之间的环烷基;并且 ,

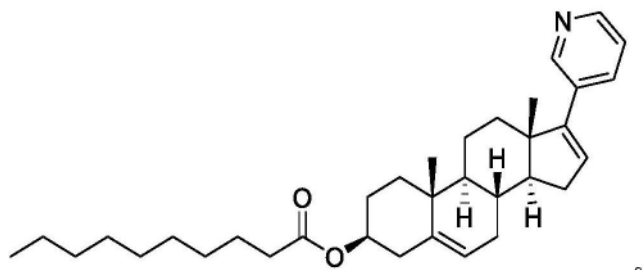
其中所述疾病或病症选自性激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素过多引起的综合征和由糖皮质激素过多引起的综合征。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述基本上纯的式I化合物的特征在于按重量计纯度为至少95%,优选至少98%,诸如约98.5%、约99%、约99.5%或更高。

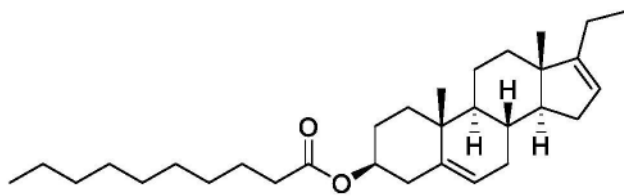
3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述基本上纯的式I化合物的特征在于具有小于1重量%的具有下式的相应乙基普拉睾酮衍生物:



4. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述基本上纯的式I化合物是基本上纯的具有下式的癸酸阿比特龙:



5. 如权利要求4所述的方法,其中所述基本上纯的癸酸阿比特龙的特征在于具有小于1重量%(例如,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%)的具有下式的癸酸乙基普拉睾酮:



6. 如权利要求4或5所述的方法,其中所述基本上纯的癸酸阿比特龙的特征在于没有可检测量的癸酸乙基普拉睾酮。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包括药学上可接受的油并且任选地另一种药学上可接受的溶剂。

8. 如权利要求7所述的方法,其中所述药学上可接受的油包括甘油三酯(例如,长链和/或中链甘油三酯),并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括醇、酯和/或酸溶剂。

9. 如权利要求7或8所述的方法,其中所述药学上可接受的油选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油和大豆油,并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。

10. 如权利要求7-9中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包括玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯。

11. 如权利要求4所述的方法,其中所述药物组合物每毫升包含(a)所述呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);和(d)玉米油,适量至1毫升。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的特征在于具有小于0.1Pa*s的粘度,诸如约0.05Pa*s或更低。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的特征在于当使用23G、1.5英寸针头测量时具有约5-15N的滑移力,和/或当使用27G、1.5英寸针头测量时具有约30-150N的滑移力。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的特征在于当根据USP<788>和/或<789>测量时具有不超过1000个尺寸为10 μ m或更大的颗粒,并且具有不超过300个尺寸为25 μ m或更大的颗粒。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的特征在于具有根据USP<85>测量的小于100EU/ml,诸如小于25EU/ml的细菌内毒素。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含浓度为约25mg/ml至约500mg/ml,诸如约100mg/ml至约300mg/ml的式I化合物。

17. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含浓度为约100mg/ml至约300mg/ml,诸如约200mg/ml的癸酸阿比特龙。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症选自前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌、肺癌、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、库欣氏综合征、库欣氏病、经典或非经典先天性肾上腺增生、性早熟、多毛症及其组合。

19. 如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是前列腺癌。
20. 如权利要求19所述的方法,其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。
21. 如权利要求19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。
22. 如权利要求19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。
23. 如权利要求19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。
24. 如权利要求19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。
25. 如权利要求19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多西他赛的化疗方案时或之后进展。
26. 如权利要求19所述的方法,其中所述前列腺癌是难治性前列腺癌。
27. 如权利要求1-26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。
28. 如权利要求1-27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的其他剂:抗癌剂、激素消融剂、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。
29. 如权利要求1-27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的其他剂:化疗药物、激素替代药物或激素消融药物。
30. 如权利要求1-27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。
31. 如权利要求1-30中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用一种或多种选自以下的剂:氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松。
32. 如权利要求1-31中任一项所述的方法,其中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。
33. 如权利要求1-32中任一项所述的方法,其中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、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、艾拉戈克、林扎戈利克或瑞格列克。
34. 如权利要求1-33中任一项所述的方法,其中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。
35. 如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中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)。
36. 如权利要求1-35中任一项所述的方法,其中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。

37.如权利要求1-36中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用化学治疗剂,诸如基于紫杉烷的化学治疗剂(例如,多西他赛、卡巴他赛、紫杉醇等)或基于铂的化学治疗剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂等)。

38.如权利要求1-37中任一项所述的方法,其中所述受试者用放射疗法,例如立体定向体部放射疗法、中子辐射来治疗。

39.如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用镭-223。

40.如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用免疫疗法,诸如施用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。

41.如权利要求1-40中任一项所述的方法,其中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、昂万塞替尼、伊帕曲替尼、阿芙罗替尼、阿塞替尼、阿波替尼、奥帕尼布等。

42.如权利要求1-41中任一项所述的方法,其中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,去势抵抗性前列腺癌)伴骨转移。

43.如权利要求1-42中任一项所述的方法,其中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;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、阿洛布雷西布、ZEN-3694或莫利布西布(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、布帕利布或达托里昔布;11)另一非甾类CYP17A1抑制剂,例如seviteronel;12)抗孕激素,例如奥那司酮;13)navitoclax;14)HSP90抑制剂,例如奥来昔布(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。

44.如权利要求1-43中任一项所述的方法,其中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(anexelekt)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-junN-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。

45.如权利要求1-44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。

46.如权利要求1-17中任一项所述的方法,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。

47. 如权利要求46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。

48. 如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症与21-羟化酶缺陷相关。

49. 如权利要求1-48中任一项所述的方法,其中所述药物组合物经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射施用于所述受试者。

50. 如权利要求1-49中任一项所述的方法,其中每周一次或一周以上一次向所述受试者施用所述药物组合物。

51. 如权利要求1-50中任一项所述的方法,其中每月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次向所述受试者施用所述药物组合物。

52. 如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中所述药物组合物施用给进食或未进食的所述受试者。

53. 如权利要求1-52中任一项所述的方法,其中所述施用提供 (a) 高于1.0ng/ml的阿比特龙血浆浓度,从单剂量起持续至少两周的时间段; (b) 介于约10ng/ml至约400ng/ml之间的阿比特龙的单剂量或稳态 C_{max} ;或(c) (a) 和(b)两者。

阿比特龙前药

[0001] 本公开大体上涉及新型阿比特龙前药和阿比特龙前药的长效、基于贮库的肠胃外配制品。本公开从属于广泛的应用范围,例如用于肌肉(IM)注射给患有雄激素或雌激素依赖性良性或恶性病症,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((3 β)-17-(吡啶-3-基)雄甾-5,16-二烯-3-醇;CAS编号:154229-19-3);式: $C_{24}H_{31}NO$;分子量: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17 α -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 17 α -羟化酶和17,20-裂解酶活性。CYP17A1的17 α -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17 α -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14D。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] 虽然阿比特龙本身吸收不良,但它可以作为乙酸阿比特龙前药口服施用。乙酸阿比特龙也吸收不良,但可以在肠道中转化为阿比特龙,在乙酸前药裂解后,阿比特龙吸收到血流中不良。乙酸阿比特龙((3 β)-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。乙酸阿比特龙现在也已在全球可用。

[0004] 已知,口服施用的乙酸阿比特龙不会被胃肠道吸收(并且未在血浆中检测到)。相反,已经证实乙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,因此其前药配制品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[®]片剂(250mg)在美国被批准与泼尼松联合用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者和转移性去势敏感性前列腺癌患者。随Zytiga[®]提供的处方信息建议每天一次口服施用1,000mg(4x250mg片剂),联合对于去势抵抗性前列腺癌患者每天两次口服施用泼尼松(5mg)或对于去势敏感性前列腺癌每天一次口服施用。在欧洲,批准Zytiga[®]与泼尼松或泼尼松龙联合使用。

[0006] 因为与食物一起施用乙酸阿比特龙会增加乙酸阿比特龙的吸收(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,对于转移性去势抵抗性前列腺癌患者日口服剂量为1,000mg的Zytiga®,阿比特龙的稳态 C_{max} 值为 $226 \pm 178 \text{ ng/mL}$ (平均值 $\pm$ SD)并且其曲线下面积(AUC)值为 $1173 \pm 690 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ (平均值 $\pm$ 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,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,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,分别高大约17倍和10倍。

[0008] 目前批准的前药乙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(4x250mg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} ,据信这与转移性去势抵抗性前列腺癌患者中的治疗效果丧失相关。

[0009] 已经为其他类别的药物探索了非口服施用模式(例如,肠胃外途径)。然而,迄今为止,没有阿比特龙的缓释可注射前药配制品。

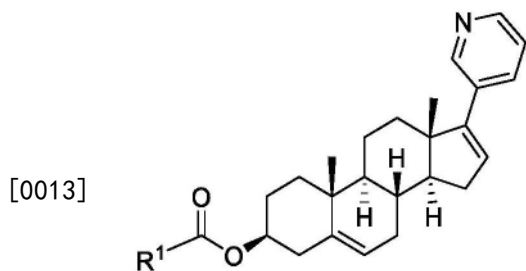
发明内容

[0010] 在各种实施方案中,本公开提供了新型阿比特龙前药、长效阿比特龙前药配制品和使用它们的方法,例如用于治疗患有性激素依赖性良性或恶性病症和/或由雄激素和/或糖皮质激素过多引起的综合征的受试者。本公开的某些方面在2020年3月4日提交的美国申请号16/808,912、2019年3月6日提交的美国临时申请号62/814,568和2019年5月17日提交的美国临时申请号62/849,259中有描述,每个申请的内容均以引用的方式整体并入本文。

[0011] 通常,本文的新型阿比特龙前药可以是阿比特龙的脂肪酸酯,其在裂解后释放阿比特龙及安全可降解的脂肪酸组分。如本文详述,与口服乙酸阿比特龙配制品相比,本文公开的新型阿比特龙前药和配制品是一项突破,因为它们提供增加的生物利用度、消除食物效应、减少药丸负担、降低施用频率和持续有效的阿比特龙血浆水平,例如连续血浆暴露量高于乙酸阿比特龙口服施用所观察到的日 C_{min} 水平,例如,在施用阿比特龙前药配制品后持续至少一周,通常至少两周且至多十周或更长时间。此外,本文中的代表性阿比特龙前药(诸如癸酸阿比特龙或异羊油酸阿比特龙)的药代动力学和药效学研究证明,本文公开的新型阿比特龙前药和配制品适合每周施用一次、每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或甚至更低频率施用,用于治疗患有本文所述的性激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多引起的综合征的受试者。单独这一项特征就代表与目前上市的Zytiga®片剂相比有显著改善,后者需要患者每天承担大量的药丸负担(4x250mg片剂,每天一次)。

[0012] 本公开的一些实施方案涉及新型阿比特龙前药。在一些实施方案中,所述阿比特

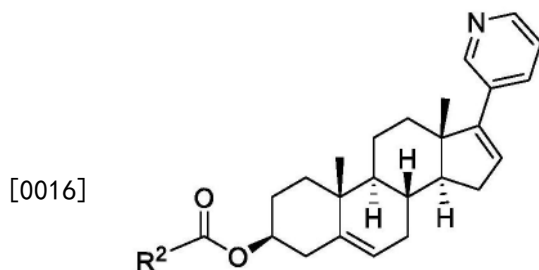
龙前药可以是式I化合物或其药学上可接受的盐：



式 I,

[0014] 其中R¹是本文定义的。在一些实施方案中,式I的化合物可为基本上纯的形式。

[0015] 在一个代表性实施方案中,提供阿比特龙前药配制品用于向患有性激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素(例如,皮质醇)过多引起的综合征的受试者肠胃外施用。一方面,所述配制品包括阿比特龙的亲脂性酯类形式和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂(使得,例如,前药配制品作为在药学上可接受的油中的溶液或悬浮液存在,所述油诸如植物来源的油或合成油,包括合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯;例如,前药配制品可以作为在植物油和其他共溶剂和赋形剂中的溶液或悬浮液存在)。在某些代表性实施方案中,阿比特龙的亲脂性酯类形式可以是乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、缬草酸酯、羊油酸酯、庚酸酯、环戊丙酸酯、异羊油酸酯、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、丙酸苯酯、癸酸酯或十一酸酯。在一些实施方案中,所述阿比特龙前药配制品可以包含式II化合物或其药学上可接受的盐:



式 II,

[0017] 其中R²是本文定义的。在一些实施方案中,式II的化合物可为基本上纯的形式。在一些实施方案中,阿比特龙前药配制品可以配制用于肌肉注射、皮内注射或皮下注射。在一些实施方案中,式II化合物或其药学上可接受的盐可以以约25mg/ml至约500mg/ml的浓度存在于所述配制品中。

[0018] 通常,在施用配制品(例如,本文的阿比特龙前药配制品)后,达到阿比特龙的治疗性血浆浓度并持续至少一周,例如至少两周和最多四周或更多周,诸如最多十周或更久。一方面,在肠胃外施用前药配制品之后,阿比特龙的治疗性血浆浓度为至少1ng/ml,例如至少1ng/ml、至少2ng/ml、至少4ng/ml或至少8ng/ml。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性血浆浓度也可约为0.5ng/ml或更高。肠胃外施用可以经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射。一方面,所述配制品适于治疗性激素依赖性良性或恶性病症,诸如雄激素依赖性病症和雌激素依赖性病症,诸如雄激素依赖性癌症或雌激素依赖性癌症。性激素依赖性良性或恶性病

症可包括前列腺癌和乳腺癌。前列腺癌可包括去势抵抗性前列腺癌和去势敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可包括各种癌症,诸如卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌、肺癌等。预计抑制CYP17A1会减少雄激素和糖皮质激素(例如,皮质醇)过度产生。本文的阿比特龙前药配制品不限于治疗本文所述的肿瘤病状,还可以用于治疗由雄激素和糖皮质激素(例如,皮质醇)过多引起的非肿瘤综合征。一方面,所述配制品适于治疗由雄激素过多引起的非肿瘤综合征,诸如子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、先天性肾上腺增生(例如,经典或非经典先天性肾上腺增生)、性早熟、多毛症等,和/或由糖皮质激素(例如,皮质醇)过多引起的综合征,诸如库欣氏综合征或库欣氏病。

[0019] 肠胃外配制品通过提供口服配制品的替代品来满足长期以来未满足的需求,口服配制品存在以下问题:(1)生物利用度低,(2)与摄入的食物相互作用,(3)递送高度可变的血液水平的母体药物,有可能降低功效和增加副作用,(4)需要每天施用且药丸负担高,以及(5)由于需要在施用数小时内禁食、药丸负担高,以及需要每天补充施用泼尼松或泼尼松龙且随食物一起服用时施用时间表冲突,因此患者依从性差。

[0020] 本公开的一个目的是提供一种通过向有此需要的受试者肠胃外施用有效剂量的至少一种阿比特龙前药配制品抑制CYP17A1活性,诸如抑制17 α -羟化酶活性和17,20-裂解酶活性的方法。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、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如本文所述的高皮质醇血症)引起的综合征。

[0021] 本公开的一个目的是提供一种通过向有此需要的受试者肠胃外施用有效剂量的至少一种阿比特龙前药配制品来降低糖皮质激素(例如,皮质醇)水平的方法。在一些实施方案中,受试者患有由糖皮质激素过多,诸如由本文所述的高皮质醇血症引起的综合征。在一些实施方案中,受试者患有库欣氏综合征或库欣氏病。

[0022] 本公开的一个目的是提供一种通过向有此需要的受试者肠胃外施用有效剂量的至少一种阿比特龙前药配制品来降低雄激素(例如,睾酮和/或二氢睾酮)和/或雌激素的水平的方法。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。

[0023] 另一个目的是提供一种通过向需要此类治疗的受试者肠胃外施用有效剂量的至少一种阿比特龙前药配制品来治疗性激素依赖性良性或恶性病症、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)引起的综合征的方法。在一个代表性实施方案中,该方法用于治疗性激素依赖性良性或恶性病症,其是雄激素依赖性病症或雌激素依赖性病症,诸如雄激素依赖性癌症或雌激素依赖性癌症。性激素依赖性良性或恶性病症可包括前列腺癌或乳腺癌。前列腺癌可以例如包括去势抵抗性前列腺癌和去势敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症还可以包括卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌、肺癌等。在一个代表性实施方案中,该方法用于治疗由雄激素过多引起的非肿瘤综合征,诸如子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、先天性肾上腺增生(例如,经典或非经典先天性肾上腺增生)、性早熟、多毛症等,和/或由糖皮质激素(例如,皮质醇)过多引起的综合征,例如库欣氏综合征或库欣氏病。

[0024] 在一些实施方案中,所述阿比特龙前药配制品可以包含式I或II的至少一种化合物或其药学上可接受的盐,例如呈其碱性形式的式I或II的化合物,其也是基本上纯的。一

方面,所述配制品包括阿比特龙的亲脂性酯类形式和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些代表性实施方案中,阿比特龙的亲脂性酯类形式可以例如是乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、缬草酸酯、羊油酸酯、庚酸酯、环戊丙酸酯、异羊油酸酯、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、丙酸苯酯、癸酸酯或十一酸酯。在向有此需要的受试者施用配制品后,达到阿比特龙的治疗性血浆浓度并持续至少一周,例如至少两周和最多四周或更多周,诸如十周或更长时间。一方面,在肠胃外施用前药配制品之后,阿比特龙的治疗性血浆浓度为至少1ng/ml,例如至少1ng/ml、至少2ng/ml、至少4ng/ml或至少8ng/ml。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性血浆浓度也可约为0.5ng/ml或更高。肠胃外施用可以经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射。在某些实施方案中,所述方法可以包括每月一次施用至少一种阿比特龙前药配制品。在某些实施方案中,所述方法可以包括以范围从每月一次到每几个月一次,诸如每两个月一次或每三个月一次的给药频率施用至少一种阿比特龙前药配制品。一方面,至少一种阿比特龙前药配制品可以分剂量施用。在另一个代表性实施方案中,至少一种阿比特龙前药配制品可以与一种或多种不同的前药配制品和/或至少一种其他药物或药剂(例如,另一种癌症化疗药物、激素替代药物或激素消融药物)同时施用。在某些方面,至少一种阿比特龙前药配制品可以在至少一种其他药物或药剂之前施用。可替代地,可以在至少一种其他药物或药剂之后施用至少一种阿比特龙前药配制品。在其他代表性实施方案中,可以在数天、数周、数月或数年的过程中进行一种或多种配制品的一次以上施用,以提供对性激素依赖性良性或恶性病症(诸如前列腺癌)、由于雄激素过多引起的综合征和/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初始和持续治疗。在另一个代表性实施方案中,至少一种阿比特龙前药配制品可以含有阿比特龙的至少两种不同的亲脂性酯类形式并且该配制品可以与一种或多种不同的前药配制品和/或至少一种其他药物或药剂(例如,另一种癌症化疗药物、激素替代药物或激素消融药物)同时施用。在某些方面,至少一种阿比特龙前药配制品可以含有阿比特龙的至少两种不同的亲脂性酯类形式并且该配制品可以在至少一种其他药物或药剂之前施用。可替代地,至少一种阿比特龙前药配制品可以含有阿比特龙的至少两种不同的亲脂性酯类形式并且该配制品可以在至少一种其他药物或药剂之前施用。在其他代表性实施方案中,可以在数天、数周、数月或数年的过程中进行一种或多种含有阿比特龙的至少两种不同的亲脂性酯类形式的配制品的一次以上施用,以提供对性激素依赖性良性或恶性病症(诸如前列腺癌)、由于雄激素过多引起的综合征和/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初始和持续治疗。阿比特龙的亲脂性酯类形式可以选自例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、缬草酸酯、异羊油酸酯、庚酸酯、环戊丙酸酯、异异羊油酸酯、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、丙酸苯酯、癸酸酯或十一酸酯。

[0025] 另一个目的是提供用于治疗患有性激素依赖性良性或恶性病症(例如前列腺癌)、由于雄激素过多引起的综合征和/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受试者的试剂盒。在代表性的实施方案中,试剂盒包括容器,诸如小瓶、安瓿或预装注射器,其含有一种或多种配制品。在另一个代表性实施方案中,试剂盒包括容器,诸如小瓶、安瓿或预装注射器,其含有一种或多种配制品和至少一种能够增强配制品的功效或降低配制品的不良副作用的其他药物或药剂。在其他代表性实施方案中,试剂盒包括容器,诸如小瓶、安瓿或预装注射器,其含有一种或多种配制品和至少一种能够增强配制品的功效或降低配制品的不良副作用的其他药物或药剂。应理解,配制品可以含有阿比特龙的一种亲脂

性酯类形式或阿比特龙的两种或更多种不同的亲脂性酯类形式。本领域技术人员将理解,可以制备试剂盒和包装,其包括配制品、稀释剂、缓冲剂、佐剂、药学上可接受的载体和至少一种能够增强配制品的功效或降低配制品的不良副作用的其他药物或药剂中的一种、全部或任何组合。

[0026] 另一个目的是提供一种制备适于肠胃外施用给患有性激素依赖性良性或恶性病症、由于雄激素过多引起的综合征和/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受试者的癸酸阿比特龙配制品的方法。

[0027] 在某些实施方案中可以实现这些和其他目的。

[0028] 本公开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长效的、基于缓释贮库的肠胃外配制品、生产所述配制品的方法、使用所述配制品的治疗方法,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配制品的试剂盒来克服乙酸阿比特龙的现有技术配制品(包括可商购的口服剂型)的主要缺点和不足。

[0029] 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进一步的阐释。

[0030] 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组件构造和布置的细节。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。

[0031] 因此,本领域技术人员将认识到,本公开内容所基于的概念可以容易地用作设计其他配制品、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。

[0032] 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,并连同描述一起用于解释原理。

附图说明

[0033] 图1示出了在大鼠中在肌内(IM)施用各种阿比特龙或乙酸阿比特龙配制品后的不同时间(小时)阿比特龙的平均血浆浓度(ng/ml)。图1示出了用在蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液(70mg/ml)获得的曲线;用乙酸阿比特龙悬浮液、磷酸钠缓冲液、0.1%吐温(70mg/ml)获得的曲线;用在蓖麻油中的阿比特龙悬浮液(62.5mg/ml)获得的曲线以及用阿比特龙悬浮液、磷酸钠缓冲液、0.1%吐温(62.5mg/ml)获得的曲线。

[0034] 图2示出了在犬类中在肌内或静脉内(IV)施用各种乙酸阿比特龙配制品后的不同时间(小时)阿比特龙的平均血浆浓度(ng/ml)。图2示出了以10mg/kg的剂量静脉内施用乙酸阿比特龙溶液(33%HP- β -环糊精水溶液)获得的曲线;以21mg/kg的剂量肌内施用在蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液(66mg/ml)获得的曲线;以30mg/kg的剂量肌内施用在含10%苯甲

醇的蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液(91mg/ml)获得的曲线,以及以42mg/kg的剂量肌内施用在含50%苯甲酸苄酯的蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液(124mg/ml)获得的曲线。

[0035] 图3示出了在犬类中在静脉内施用乙酸阿比特龙(作为33%HP- β -环糊精水溶液以10.3mg/ml的剂量)后的不同时间(小时)阿比特龙(顶部线条)和乙酸阿比特龙(底部线条)的平均血浆浓度(ng/ml)。

[0036] 图4示出了在犬类中以30mg/kg的剂量肌内施用在含10%苯甲醇的蓖麻油中的乙酸阿比特龙(91mg/ml)后的不同时间(小时)阿比特龙(顶部线条)和乙酸阿比特龙(底部线条)的平均血浆浓度(ng/ml)。

[0037] 图5示出了在犬类中静脉内施用1.2mg/kg癸酸阿比特龙后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0038] 图6示出了在犬类中静脉内施用1mg/kg丙酸阿比特龙后平均阿比特龙和丙酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0039] 图7示出了在犬类中肌内施用50mg/kg癸酸阿比特龙(90%蓖麻油/10%苯甲醇)后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙的血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0040] 图8示出了在犬类中肌内施用50mg/kg癸酸阿比特龙(90%玉米油/10%苯甲醇)后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙的血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0041] 图9示出了在犬类中肌内施用41mg/kg丙酸阿比特龙(90%蓖麻油/10%苯甲醇)后平均阿比特龙和丙酸阿比特龙的血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0042] 图10示出了在犬类中肌内施用41mg/kg丙酸阿比特龙(90%玉米油/10%苯甲醇)后平均阿比特龙和丙酸阿比特龙的血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0043] 图11A、图11B、图11C和图11D示出了使用假定与在犬类中观察到的相同的输入半衰期,在人类中通过计算机建模获得的肌内施用癸酸阿比特龙后的示例性预测人阿比特龙血浆浓度。图11A示出了每两周120mg肌内剂量的癸酸阿比特龙后的计算机建模预测并且图11B示出了每四周350mg肌内剂量的癸酸阿比特龙后的计算机建模预测。图11C示出了每六周1000mg肌内剂量的癸酸阿比特龙后的计算机建模预测。图11D示出了每两个月1700mg肌内剂量的癸酸阿比特龙后的计算机建模预测。图11A、图11B、图11C和图11D中的水平线条表示阿比特龙的目标 C_{min} 值为约8ng/ml。

[0044] 图12A呈现了实施例6A中制备的癸酸阿比特龙固体形式的代表性X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0045] 图12B示出了实施例6A中制备的癸酸阿比特龙固体形式的差示扫描量热法(DSC)光谱。

[0046] 图12C示出了实施例6A中制备的癸酸阿比特龙固体形式的热重分析(TGA)。

[0047] 图13A呈现在不同量的苯甲醇和苯甲酸苄酯的存在下癸酸阿比特龙在玉米油中的溶解度的图。图13B示出了在不同量的苯甲醇和苯甲酸苄酯的存在下癸酸阿比特龙在玉米油中的溶解度的等高线图。图13C示出了在没有添加剂或有10%苯甲醇、20%苯甲酸苄酯或10%苯甲醇和20%苯甲酸苄酯的组合的情况下,各种油类媒介物的粘度(Pa*s)。图13D和图13E示出了在没有添加剂或有10%苯甲醇、20%苯甲酸苄酯或10%苯甲醇和20%苯甲酸苄酯的组合的情况下,用5ml注射器,分别用23号针头或27号针头测试的各种油类媒介物的滑移力(N)。

[0048] 图14A示出了在雄性食蟹猴 ($n=3$) 中静脉内施用1.2mg/kg癸酸阿比特龙(在40% HP- β -环糊精25mM磷酸钠缓冲液 (pH 7.4) 中的0.4mg/ml溶液) 后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。

[0049] 图14B示出了在雄性食蟹猴 ($n=3$) 中以90mg/kg癸酸阿比特龙的剂量单次肌肉施用癸酸阿比特龙配制品 (90% 玉米油、10% 苯甲醇, 192mg/ml 癸酸阿比特龙) 后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。图14C示出了在该单剂量肌肉施用后观察到的类固醇水平 (孕酮、皮质醇和睾酮水平) 对比时间的曲线数据。如图14C所示, 在单剂量肌肉注射后, 实现了长持续时间的CYP17A1抑制, 正如通过孕酮水平的持续增加以及糖皮质激素 (皮质醇) 和性激素 (睾酮) 水平的降低所证明的那样。图14D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。如图14D所示, 对CYP17A1 17 α -羟化酶和C17, 20-裂解酶活性的抑制将导致 (1) 孕酮和盐皮质激素水平增加; (2) 诸如皮质醇等糖皮质激素水平降低; (3) 性激素, 例如雄激素 (诸如睾酮和二氢睾酮) 和雌激素 (诸如雌二醇) 水平降低。

[0050] 图14B示出了在雄性食蟹猴 ($n=3$) 中在第0天、第7天和第35天多剂量肌肉施用癸酸阿比特龙配制品 (90% 玉米油、10% 苯甲醇, 192mg/ml 癸酸阿比特龙) 后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。每个剂量为90mg/kg癸酸阿比特龙。

[0051] 图14F示出了在雄性食蟹猴 ($n=1$) 中在第0天、第7天和第14天多剂量肌肉施用癸酸阿比特龙配制品1 (90% 玉米油、10% 苯甲醇, 207mg/ml 癸酸阿比特龙) 或配制品2 (70% 玉米油、10% 苯甲醇, 20% 苯甲酸苄酯, 209mg/ml 癸酸阿比特龙) 后平均阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。每个剂量为100mg/kg癸酸阿比特龙。

[0052] 图15A示出了在雄性大鼠 ($n=5$) 中静脉内施用1.2mg/kg癸酸阿比特龙(在40% HP- β -环糊精25mM磷酸钠缓冲液 (pH 7.4) 中的0.4mg/ml溶液) 后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。

[0053] 图15B示出了在雄性大鼠 ($n=5$) 中以90mg/kg癸酸阿比特龙的剂量单次肌肉施用癸酸阿比特龙配制品 (90% 玉米油、10% 苯甲醇, 172mg/ml 癸酸阿比特龙) 后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。

[0054] 图15C示出了在雄性大鼠 ($n=5$) 中在第0天、第7天和第35天多剂量肌肉施用癸酸阿比特龙配制品 (90% 玉米油、10% 苯甲醇, 172mg/ml 癸酸阿比特龙) 后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。每个剂量为90mg/kg癸酸阿比特龙。

[0055] 图16A示出了在大鼠、犬类和猴中阿比特龙的分布容积 (V_{ss}) 的异速缩放, 其中在人中预测。

[0056] 图16B示出了基于56%的生物利用度, 在人类中以1mg单次肌肉剂量的阿比特龙后的阿比特龙的预测血浆分布。

[0057] 图16C示出了基于56%的生物利用度, 在人类中以1000mg每4周重复肌肉剂量的癸酸阿比特龙后阿比特龙的预测血浆分布。

[0058] 图16D示出了假定完全的生物利用度, 在人类中以1000mg每4周重复肌肉剂量的癸酸阿比特龙后阿比特龙的预测血浆分布。

[0059] 图17A示出了在犬类中静脉内施用1.0mg/kg异羊油酸阿比特龙后平均阿比特龙和异羊油酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0060] 图17B示出了在犬类中肌内施用异羊油酸阿比特龙后平均阿比特龙和异羊油酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0061] 图17C示出了在犬类中肌内施用癸酸阿比特龙后平均阿比特龙和癸酸阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0062] 图17D示出了在犬类中肌内施用异羊油酸阿比特龙或癸酸阿比特龙后平均阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。误差棒表示标准偏差。

[0063] 图18示出了一批高纯度癸酸阿比特龙的代表性分析。

[0064] 图19A示出在化学去势的性成熟的雄性食蟹猴中,在第29天乙酸阿比特龙(5mg/kg、15mg/kg和45mg/kg)单次口服给药后和第43天癸酸阿比特龙(10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg)单次肌内注射后平均阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。

[0065] 图19B示出了在化学去势的性成熟的雄性食蟹猴中癸酸阿比特龙(10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg)单次肌内注射后及注射后至多70天的平均阿比特龙血浆浓度对比时间的曲线数据。

[0066] 图20A示出了在化学去势的性成熟的雄性食蟹猴中癸酸阿比特龙(10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg)单次肌内注射后及注射后至多70天的二氢睾酮水平(图中标记DHT)对比时间的曲线数据。

[0067] 图20B示出了在化学去势的性成熟的雄性食蟹猴中癸酸阿比特龙(10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg)单次肌内注射后及注射后至多70天的睾酮水平(图中标记T)对比时间的曲线数据。

[0068] 图20C示出了在化学去势的性成熟的雄性食蟹猴中癸酸阿比特龙(10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg)单次肌内注射后及注射后至多70天的皮质醇水平(图中标记Cort)对比时间的曲线数据。

[0069] 图20D示出了在化学去势的性成熟的雄性食蟹猴中癸酸阿比特龙(10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg)单次肌内注射后及注射后至多70天的孕酮水平(图中标记Prog)对比时间的曲线数据。

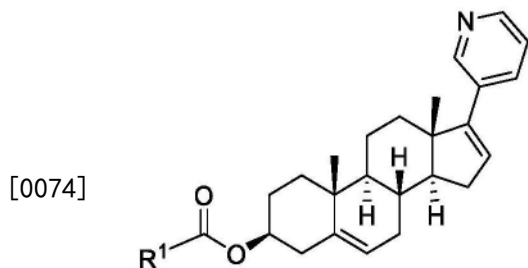
具体实施方式

[0070] 本公开涉及在延长的时间段内向受试者递送治疗血浆水平的活性药物阿比特龙的化合物和组合物。在大鼠中的初步实验确定肌内注射活性药物阿比特龙悬浮液并未达到所需的治疗血浆水平。然而,如本文所详述,发现代表性的新型阿比特龙前药和配制品,在肠胃外(例如,肌内)施用,在长时段内(例如,至多十周或更长时间)达到所需的治疗血浆水平。

[0071] 因此,本公开的各种实施方案涉及此类新型阿比特龙前药和配制品,其可以具有优于现有阿比特龙配制品诸如市售口服乙酸阿比特龙配制品的各种优势。这些优势包括但不限于提高生物利用度、消除与口服乙酸阿比特龙配制品相关的食物效应、减少药丸负担、患者依从性更好、降低给药频率、持续稳定的活性药物血液水平、降低 C_{max} ,从而可减少相关副作用。在一些实施方案中,还提供了使用新型阿比特龙前药和配制品的方法,例如用于治疗性激素依赖性良性或恶性病症(诸如前列腺癌)、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。

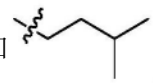
[0072] 式I的化合物:

[0073] 在一些实施方案中,本公开提供了一种新型阿比特龙前药。在一些实施方案中,所述新型阿比特龙前药是式I化合物或其药学上可接受的盐:



式 I。

[0075] 各种基团适合作为式I中的 R^1 。在一些实施方案中,可以选择 R^1 使得式I化合物是阿比特龙的酯(例如,亲脂性酯)、氨基甲酸盐或碳酸盐。在一些实施方案中, R^1 是 R^{10} 、 $O-R^{10}$ 或 NHR^{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 C_5 或 C_6 烷基,诸如



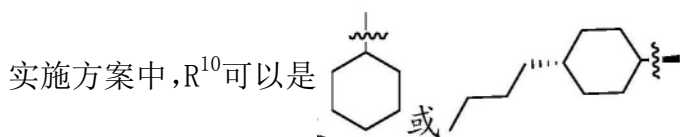
[0076] 在一些优选的实施方案中, R^{10} 是 C_{7-30} 烷基。如本文所用,除非明确说明是经取代的,否则烷基应理解为未取代的。然而,烷基可以是直链或支链的。在一些优选的实施方案中, R^{10} 可以是直链 C_{7-30} 烷基。在一些优选的实施方案中, R^{10} 可以是支链 C_{7-30} 烷基。在一些实施方案中, R^{10} 是直链 C_{7-16} 烷基,例如, R^{10} 可以具有式 $-(CH_2)_n-CH_3$,其中n是6至15之间的整数(例如,6至12,诸如6、7、8、9、10、11或12)。在一些优选的实施方案中, R^{10} 可以是支链 C_{7-16} 烷基。

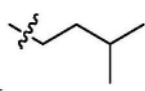
[0077] 在一些实施方案中, R^{10} 还可以是经环烷基取代的烷基。通常,在此类实施方案中, R^{10} 的碳总数介于5至16之间,即来自烷基部分和环烷基部分的碳总数介于5至16之间。环烷基通常是未取代的。然而,在一些实施方案中,环烷基可任选地被例如一个或两个低级烷基(例如, C_{1-4} 烷基)取代。在一些实施方案中, R^{10} 可以是被 C_{3-6} 环烷基取代的烷基,通常其总碳数介于6至12之间。在一些实施方案中, R^{10} 可以是被 C_{3-6} 环烷基取代的直链烷基,例如, R^{10} 可具有式 $-(CH_2)_n-Cy$,其中n为1-6的整数(例如,1、2、3、4、5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 C_2 烷基应理解为1,1-二取代的乙基基团,例如 $-CH(CH_3)-Cy$ 。

[0078] 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。

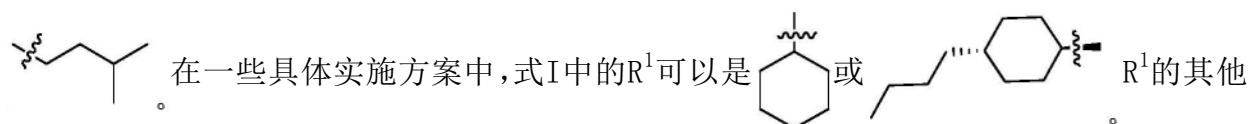
[0079] 在一些实施方案中, R^{10} 可以是任选地被一个或多个烷基取代的环烷基。在此类实施方案中, R^{10} 通常碳总数介于5至16之间, 即, 环烷基及其任选的取代基的碳总数介于5至16之间。在一些实施方案中, R^{10} 可以是 C_{3-6} 环烷基, 其未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代。在一些具体



[0080] 在一些实施方案中, R^{10} 可以是支链 C_5 或 C_6 烷基。在一些具体实施方案中, R^{10} 可以是 。其他支链 C_5 或 C_6 烷基也是合适的。

[0081] 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。

[0082] 在一些优选的实施方案中, 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



合适的基团包括本文定义的任何 R^{10} 。

[0083] 在一些实施方案中, 式I中的 R^1 也可可为 $O-R^{10}$ 或 NHR^{10} , 其中 R^{10} 在本文中定义。

[0084] 通常, 式I化合物可以以碱性形式存在于配制品中, 例如存在于非水性配制品中。然而, 在一些实施方案中, 式I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化合物可以以其碱性形式存在于本文所述的阿比特龙前药配制品中。在一些实施方案中, 式I的化合物可为基本上纯的形式。

[0085] 鉴于本公开, 本领域技术人员可以容易地合成式I化合物。在实施例部分描述了代表性化合物的示例性合成。例如, 通常, 式I的酯可以通过使阿比特龙与相应的羧酸或其活化形式, 诸如相应的酰氯、酸酐等反应来制备。使用活化形式诸如酰氯的示例性反应条件示于实施例部分。

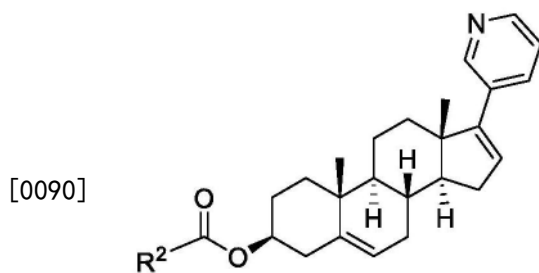
[0086] 阿比特龙前药配制品

[0087] 本文的阿比特龙前药, 包括式I化合物, 可用于将阿比特龙递送给有此需要的受试者, 例如患有性激素依赖性良性或恶性病症、由于雄激素过多引起的综合征和/或由于糖皮质激素过多诸如本文的高皮质醇血症引起的综合征的受试者。通常, 阿比特龙前药可以配制成肠胃外配制品, 诸如肌内、皮内或皮下配制品, 并且在一些实施方案中可以配制成在延长的时间段内递送治疗有效血浆浓度的阿比特龙, 例如持续至少1周、至少2周、至少3周、至少4周且最多6周或8周或更长时间, 诸如最多10周或更长时间, 等等。

[0088] 各种阿比特龙前药, 诸如阿比特龙酯、氨基甲酸盐或碳酸盐适于本公开的组合物和方法。在一些实施方案中, 本公开提供了包含式I化合物(例如, 如本文定义的任何一种或多种)或其药学上可接受的盐的药物组合物(可替代地本文有时称为阿比特龙前药配制

品)。在一些实施方案中,药物组合物可以配制用于肠胃外施用,诸如肌肉注射、皮内注射或皮下注射。药物组合物通常包括药学上可接受的载体。合适的载体包括本领域已知的那些,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)) 和美国食品和药物管理局药物评价和研究中心的FDA批准药物中存在的非活性成分数据库中描述的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是FDA批准用于肌肉、皮内或皮下药物的载体,例如,在FDA非活性成分数据库中列出的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是任何合适的注射用非水性媒介物,诸如美国药典中描述的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是药学上可接受的油,例如植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物,例如满足相应美国药典专著中所描述的标准油(例如,本文所述的)。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物的植物来源的油。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物的合成油,诸如合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯,例如在冷却至10℃时为液体并保持澄清并且碘值不超过140的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油,例如分馏椰子油和中链甘油三酯,诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自长链和/或中链脂肪酸,可以独立地是多不饱和、单不饱和或饱和的甘油三酯。在一些实施方案中,可以使用两种或更多种不同的药学上可接受的油。在一些实施方案中,药物组合物是非水溶液或悬浮液。在一些实施方案中,药物组合物还包含药学上可接受的溶剂,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐可以以约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所述值之间的任何范围)的浓度存在于药物组合物中。

[0089] 在一些实施方案中,本公开还提供了包含式II化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物(可替代地本文有时称为阿比特龙前药配制品)。

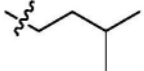


式 II,

[0091] 其中R²是本文定义的。在一些实施方案中,药物组合物可以配制用于肌肉注射、皮内注射或皮下注射。在一些实施方案中,式II化合物或其药学上可接受的盐可以以约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所述值之间的任何范围)的浓度存在于

药物组合物中。在一些实施方案中,药物组合物是非水溶液或悬浮液。在一些实施方案中,式II化合物或其药学上可接受的盐溶解或悬浮在药学上可接受的油(例如,本文所述的),诸如植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油中。在一些实施方案中,药物组合物还包含药学上可接受的溶剂,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。

[0092] 各种基团适合作为式II中的 R^2 。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、氨基甲酸盐或碳酸盐。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。

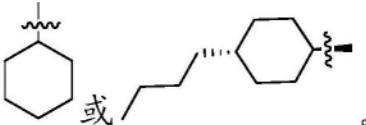
[0093] 在一些优选的实施方案中, R^{20} 是 C_{1-16} 烷基。在一些实施方案中, R^{20} 可以是直链 C_{1-16} 烷基。在一些优选的实施方案中, R^{20} 可以是支链 C_{3-16} 烷基。在一些实施方案中, R^{20} 可以是支链C5或C6烷基。在一些具体实施方案中, R^{20} 可以是 。在一些实施方案中, R^{20} 可以

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,诸如6、7、8、9、10、11或12)。

[0094] 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})。

[0095] 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。

[0096] 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。

代。在一些具体实施方案中, R^{20} 可以是 。

[0097] 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。

[0098] 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



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、(缬草酸酯)戊酸酯、异羊油酸酯、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、苯基丙酸酯、羊油酸酯(己酸酯)、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,阿比特龙酯可以是乙酸阿比特龙、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、异羊油酸阿比特龙或环戊丙酸阿比特龙。

[0099] 在一些实施方案中,式II中的 R^2 也可 $O-R^{20}$ 或 NHR^{20} ,其中 R^{20} 在本文中定义。

[0100] 通常,式II化合物可以以碱性形式存在于配制品中,例如存在于非水性配制品中。然而,在一些实施方案中,式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II化合物可以以其碱性形式存在于本文所述的阿比特龙前药配制品中。在一些实施方案中,式II的化合物可为基本上纯的形式。

[0101] 鉴于本公开,本领域技术人员可以容易地合成式II化合物。在实施例部分描述了代表性化合物的示例性合成。例如,通常,式II的酯可以通过使阿比特龙与相应的羧酸或其活化形式,诸如相应的酰氯、酸酐等反应来制备。使用活化形式诸如酰氯的示例性反应条件示于实施例部分。

[0102] 通常,将本公开的阿比特龙前药配制成非水溶液或悬浮液。在一些实施方案中,与水溶液或悬浮液相比,非水溶液或悬浮液在更长的持续时间内在血浆中提供更高水平的阿比特龙。例如,如本文所详述的,在大鼠中评价了乙酸阿比特龙前药的水性悬浮液和植物油溶液的肌肉注射。令人惊讶的是,确定乙酸阿比特龙前药的植物油溶液(而不是水性悬浮液)产生最高的血浆水平并且还产生最长的活性药物阿比特龙暴露持续时间(参见图1)。因此,在一些实施方案中,本文的阿比特龙前药配制品可包括溶解或分散在药学上可接受的载体中的本公开的阿比特龙前药(例如,式I或式II的化合物)。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是任何合适的注射用非水性媒介物,诸如美国药典中描述的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是药学上可接受的油,例如植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物,例如满足相应美国药典专著中所描述的标准油(例如,本文所述的)。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物的植物来源的油。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物的合成油,诸如合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯,例如在冷却至 $10^{\circ}C$ 时为液体并保持澄清并且碘值不超过140的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油,例如分馏椰子油和中链甘油三酯,诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可

接受的载体包括衍生自长链和/或中链脂肪酸,可以独立地是多不饱和、单不饱和或饱和的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是FDA批准用于肌内、皮内或皮下药物的油,例如,在FDA非活性成分数据库中列出的那些中的任一种。在一些具体实施方案中,药学上可接受的油是蓖麻油或玉米油。在一些实施方案中,可以使用两种或更多种不同的药学上可接受的油。

[0103] 其他成分也可以任选地包括在本文的阿比特龙前药配制品中。在一些实施方案中,阿比特龙前药配制品还可包含药学上可接受的溶剂,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯、乙醇、甘油、聚乙二醇、聚山梨酯80、乙酸和乙酸乙酯。经确定,添加剂/共溶剂苯甲醇和苯甲酸苄酯具有增加前药溶解度以及降低溶液的粘度和/或滑移力的优点,参见例如图13A-13E和表2A-2D,其提供了更容易通过用于肌内注射的可接受规格的针头(例如,20-27号诸如22-25号)注射的更加浓缩的溶液。可以根据共溶剂降低媒介物粘度以允许通过合适的注射针头或套管注射的能力来选择共溶剂。在肌内或皮下注射中作为添加剂的苯甲醇还具有可以在注射部位充当局部麻醉剂的优点(Wilson等人Ann. Emer. Med. 33(5), 495, 1999)。在一些实施方案中,阿比特龙前药配制品还包含苯甲醇。在一些实施方案中,如果存在,则可以包括一定水平的共溶剂(例如溶剂的约0-50%,诸如约10%),使其不会在注射部位引起刺激(或只有很小或可以耐受的刺激)。

[0104] 在一些实施方案中,阿比特龙前药配制品可包含苯甲酸苄酯作为共溶剂,例如约溶剂的0-50%,通常0-35%或0-30%,或约20%。在一些实施方案中,阿比特龙前药配制品可包含苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合作为共溶剂。在一些实施方案中,苯甲醇可以以溶剂的约0-20%(例如,0-15%或0-10%,诸如约10%)的量存在,苯甲酸苄酯可以以溶剂的约0-50%(例如,0-35%或0-30%,诸如约20%)的量存在,其中溶剂的余量可以是本文所述的任何一种或多种药学上可接受的油,诸如玉米油、蓖麻油、芝麻油、花生油、棉籽油和/或Miglyol 812等。如实施例部分更详细讨论的,发现在各种油类媒介物中包含苯甲酸苄酯在各个方面都是有利的。参见例如,图13A-图13E和表2A-表2D。例如,与仅使用苯甲醇或苯甲酸苄酯相比,经证实苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合会实现更低的粘度和滑移力。此外,出乎意料地发现包含油(玉米油,70%)以及苯甲醇(10%)和苯甲酸苄酯(20%)的代表性阿比特龙前药(癸酸阿比特龙)配制品与包含相同油类媒介物但不含苯甲酸苄酯(即玉米油,90%和苯甲醇,10%)的具有基本上相同浓度的癸酸阿比特龙的配制品相比,以相同的量给药时,在猴子中实现了高得多的阿比特龙血浆暴露。

[0105] 虽然本文所述的油类媒介物通常用于本公开的阿比特龙前药,但也预期此类油类媒介物可用于配制其他活性成分。在一些实施方案中,本公开还提供了包含占油类媒介物的约0-20%(例如,0-15%或0-10%,诸如约10%)的量的苯甲醇,和占油类媒介物的约0-50%(例如,0-35%或0-30%,诸如约20%)的量的苯甲酸苄酯,其中油类媒介物的余量可以是本文所述的任何一种或多种药学上可接受的油,诸如玉米油、蓖麻油、芝麻油、花生油、棉籽油和/或Miglyol 812等。

[0106] 阿比特龙酯的溶解度可在向植物油媒介物中添加共溶剂后受到影响。在一些实施方案中,阿比特龙酯完全溶解在组合物中,而在其他实施方案中,阿比特龙酯部分分散在组合物中。在一个实施方案中,阿比特龙酯完全溶解在媒介物中。

[0107] 阿比特龙前药配制品还可以含有药学上可接受的防腐剂、聚合物、抗氧化剂、抗微

生物剂、螯合剂和其他赋形剂,诸如柠檬酸、葡萄糖、抗坏血酸、苯扎氯铵、苯甲酸、磺丁基醚β-环糊精钠、氯化钙、羧甲氧基纤维素钠、氯丁醇、肌酸、交联羧甲基纤维素、磷酸氢二钾、多库酯钠、依地酸钠、甘油、透明质酸钠、羟丙基β-环糊精、乳酸、乳糖、卵磷脂、马来酸、甘露糖醇、葡甲胺、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、米吡氯铵、单硫代甘油、苯酚、泊洛沙姆188、聚糖乳酸、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯80、对羟基苯甲酸丙酯、乙酸钠、苯甲酸钠、柠檬酸钠、去水山梨糖醇单月桂酸酯、山梨糖醇、蔗糖、酒石酸、柠檬酸三钠、曲金刚胺、氨丁三醇和尿素。

[0108] 阿比特龙前药配制品可以通过本领域技术人员已知的方法(例如,γ辐射、微米过滤和高压灭菌法)灭菌。

[0109] 阿比特龙的长效释放

[0110] 本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品(例如,含有本文所述的式I或式II的化合物的那些)通常配制成优选作为肠胃外配制品,诸如肌内、皮内或皮下配制品向有此需要的受试者,诸如患有性激素依赖性良性或恶性病症、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那些受试者提供阿比特龙的长效释放。在一些实施方案中,本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品(例如,含有本文所述的式I或式II的化合物的那些)可以配制成在单次施用后,在延长的时间段内(例如,至少1周,例如至少2周、至少3周、至少4周和最多6周或8周或更长时间等)向患有性激素依赖性良性或恶性病症、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递送治疗性血浆水平的阿比特龙。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性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,阿比特龙的治疗性血浆浓度也可为约0.5ng/ml或更高。

[0111] 如本文所示,在犬类中评价乙酸阿比特龙植物油肌内注射。在蓖麻油以及共溶剂苯甲醇和苯甲酸苄酯中的乙酸阿比特龙溶液制备成不同强度(66-124mg/ml)并肌内注射到犬类中,并在三周内测量母体阿比特龙药物血浆水平(参见图2)。犬类研究的数据表明,作为在蓖麻油中的溶液(含或不含苯甲醇)给予的乙酸阿比特龙产生可测量的血液水平直至504小时。发现这些配制品的绝对生物利用度范围介于61.7%至86.2%之间。这代表首次显示可以经单次注射在长时间内将阿比特龙递送至受试者,因此允许较低频率给药,诸如每周一次或一周以上一次,例如,给药频率范围从每周一次到每几个月一次,诸如从每周一次到每八周一次或从每周一次到每三个月一次。

[0112] 不希望受理论束缚,据信前药的作用持续时间取决于前药(例如酯部分)的选择和油类媒介物的选择,因为它受前药从油类媒介物到水性组织中的释放速率以及酯类前药向母体药物阿比特龙的生物转化率控制。与乙酸阿比特龙口服给药并且生物转化发生在药物吸收之前的情况不同(因此在血浆中未观察到前药),当阿比特龙前药在犬类中(静脉内或肌内)胃肠外施用时,在血浆中观察到前药(参见例如图3-10),在血浆中它被转化为母体药物阿比特龙。因此,本公开的一个方面是酯类前药和植物油/共溶剂媒介物的选择以允许酯类前药在媒介物中充分溶解以允许注射、酯类前药从油贮库中控释(取决于药物在油相和水相之间的分配系数),然后允许酯类前药向阿比特龙母体药物的生物转化。准备阿比特龙前药的选择(乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、己酸酯、庚酸酯、异羊油酸酯、环戊丙酸酯和癸酸酯)并测定它们在几种植物油和共溶剂中的溶解度(参见表2)。

[0113] 单位剂型

[0114] 在一些实施方案中,本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品(例如,含有本文所述的式I或II化合物的那些)可以配制成单位剂型。在一些实施方案中,单位剂型可以包括足够量的相应前药,使得在单次施用(例如,肌肉注射)给受试者,例如患有性激素依赖性良性或恶性病症(例如,转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势敏感性前列腺癌)、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后,该单位剂型在受试者中提供治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少两周,诸如至少3周、至少4周、至少5周和最多6周或8周或更长时间,诸如最多10周或更长时间,等等。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性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,阿比特龙的治疗性血浆浓度也可约为0.5ng/ml或更高。在一些实施方案中,单位剂型是肠胃外配制品,诸如肌肉、皮内或皮下配制品。在一些实施方案中,单位剂型是非水溶液或悬浮液。在一些实施方案中,单位剂型包含溶解或悬浮于药学上可接受的油例如植物油诸如蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油中的阿比特龙前药(例如,式I或式II的化合物)。在一些实施方案中,可以在单位剂型中使用两种或更多种不同的药学上可接受的油。在一些实施方案中,单位剂型还可包含药学上可接受的溶剂,例如醇、酯和/或酸,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。用于单位剂型的其他合适成分包括本文描述的那些。

[0115] 阿比特龙前药(例如,式I或式II的化合物)通常以约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所述值之间的任何范围)的浓度存在于单位剂型中。单位剂型中阿比特龙前药的量可以变化,这取决于各种因素,诸如相应阿比特龙前药的清除率、预期的给药频率和所需的血浆水平等。通常,阿比特龙前药的量可在约50mg至约2000mg的范围内,如果表示为阿比特龙的当量,通常范围可为约25mg至约1750mg。在一些实施方案中,为了实现较低频率的给药频率,诸如每月一次、每两个月一次或每三个月一次的给药频率,前药可以以高达受试使用者可安全耐受的浓度包含在单位剂型中。通常,将单位剂型配制成具有适于肠胃外注射,诸如适于肌肉、皮内或皮下注射的粘度。

[0116] 在一些实施方案中,可以配制单位剂型以实现某些药代动力学(PK)曲线,例如在初始上升期后具有基本平坦的曲线的PK曲线。通常,在将单位剂型施用给受试者后,在施用后最初的几小时至几天(例如,5天或一周)期间,受试者中阿比特龙的血浆浓度可以增加,然后逐渐趋于平稳,参见例如图2-4。在一些实施方案中,在该初始上升期之后,受试者中阿比特龙的血浆浓度可以趋于平稳并且可以在延长的时间段内基本恒定,例如至少几天(例如,2、3、4、5或6天),或至少1周、至少2周、至少4周、至少6周、至少8周、至少10周等。

[0117] 在一些实施方案中,单位剂型适于每月一次(或一个月以上一次,诸如每两个月一次,或每三个月一次)给药,并且在向有此需要的受试者单次施用(例如,肌肉)时,单位剂型实现特征在于以下一项或多项的PK曲线:(a)单位剂型在受试者中提供治疗有效的阿比特龙血浆浓度至少4周,诸如最多6周或8周,或最多10周或更长时间;(b)阿比特龙的单剂量 C_{max} 介于约10ng/ml至约400ng/ml之间(例如,介于约50ng/ml至约100ng/ml之间,或介于约15ng/ml至约160ng/ml之间);(c)无食物效应;(d)与未进食情况下以1000mg每天一次口服剂量的Zytiga[®]在稳态下观察到的阿比特龙的 C_{max} 相比,阿比特龙的单剂量 C_{max} 降低至少

30%；(e) 在施用后第28天阿比特龙的单剂量 C_{min} 介于约1ng/ml至约8ng/ml，或高于约8ng/ml；(f) 在施用后阿比特龙的血浆浓度保持基本恒定，例如持续至少1周，例如1周至3周，1周至10周，或2周至8周。在一些实施方案中，一段时间内基本恒定可意指在该时间段内任何一天（即24小时）观察到的最高浓度不高于同一天观察到的最低浓度的4倍，例如不高于2倍。无食物效应一般应理解为将单位剂型施用给进食或未进食的受试者时未观察到PK的显著差异，例如，在一些实施方案中，无食物效应可意指在进食状态或禁食状态下施用的受试者之间阿比特龙的 C_{max} 和AUC基本上相同（例如，在80%至125%之间）。如本文所用的单剂量 C_{max} 应理解为在向未接受治疗的受试者（一般指在施用前至少3天诸如至少1周内尚未接受任何阿比特龙药物并且在施用前没有观察到血浆阿比特龙的受试者）单次施用后达到 C_{max} 。本文所用的单剂量 C_{min} 是指向未接受治疗的受试者单次施用后的给定当天，例如在施用后第28天观察到的最小浓度。

[0118] 在一些实施方案中，单位剂型适于每月一次（或一个月以上一次，诸如每两个月一次，或每三个月一次）给药，并且在向有此需要的受试者一个月一次（或一个月以上一次，诸如每两个月一次，或每三个月一次）施用（例如，肌内）单位剂型时，单位剂型实现(a) 介于约10ng/ml至约400ng/ml之间（例如，介于约50ng/ml至约100ng/ml之间，或介于约15ng/ml至约160ng/ml之间）的阿比特龙的稳态 C_{max} ；(b) 无食物效应；(c) 与未进食情况下以1000mg每天一次口服剂量的Zytiga®在稳态下观察到的阿比特龙的 C_{max} 相比，降低至少30%的阿比特龙的稳态 C_{max} ；(d) 介于约1ng/ml至约8ng/ml，或高于约8ng/ml的稳态 C_{min} ；和(g) 在每次施用后阿比特龙的血浆浓度保持基本恒定，例如持续至少1周，例如1周至3周，1周至10周，或2周至8周。如本文所用的稳态 C_{max} 或 C_{min} 应理解为达到稳态后，通常是在向受试者几次施用之后观察到的 C_{max} 或 C_{min} 。

[0119] 在一些实施方案中，单位剂型可以包装在容器诸如小瓶或安瓿中。在一些实施方案中，单位剂型可包括在预装注射器或带有注射器（诸如一次性注射器）的试剂盒中。其他包装和/或容器也可用，这是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中，还提供了包含本文所述的多个单位剂型的试剂盒。在一些实施方案中，试剂盒还可包括注射器。通常，使用一个或多个（诸如1个）单位剂型来满足所需的单次给药量。在一些实施方案中，本公开提供了允许多次单一使用的阿比特龙前药配制品。在一些实施方案中，本公开提供了可以细分为多个单位剂型的阿比特龙前药配制品。

[0120] 示例性特定配制品

[0121] 在一些实施方案中，本公开还提供了一些特定的阿比特龙前药配制品，其在一些实施方案中可以是单位剂型或多单位剂型。例如，下面的表（表A和表B）示出了一些在油类媒介物中的代表性阿比特龙酯前药配制品。表中的所有数值都应理解为前面带有术语“约”。阿比特龙前药的浓度是指每ml最终配制品中阿比特龙前药的量（mg），最终配制品可以是溶液或悬浮液。表中油（主要溶剂）和共溶剂的量表示为溶剂的体积百分比，溶剂包括油和共溶剂两者。合适的油包括本文所述的任何药学上可接受的油。合适的共溶剂还包括本文所述的那些中的任一种，例如醇、酯和/或酸，诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合，参见例如表B。合适的共溶剂的一个实例是苯甲醇。合适的共溶剂的一个实例是苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合。在一些实施方案中，配制品中不包含共溶剂。在一些实施方案中，共溶剂不包括苯甲酸苄酯。本文描述了其他任选的成分。

[0122] 表A. 示例性配制品

	成分	量/浓度		
		典型的	示例性范围	更多示例性范围
[0123]	阿比特龙前药(例如, 乙酸阿比特龙、癸酸阿比特龙、戊酸阿比特龙、己酸阿比特龙、庚酸阿比特龙、异羊油酸阿比特龙或环戊丙酸阿比特龙)	25 mg/ml 至 500 mg/ml	50 mg/ml 至 300 mg/ml; 100 mg/ml 至 300 mg/ml	75 mg/ml 至 300 mg/ml
	油(例如, 蓖麻油、玉米油)	溶剂的 50%至 100%	溶剂的 70%至 100%	溶剂的 80%至 100%, 诸如 90%
[0124]	共溶剂(例如, 苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合)	溶剂的 0%至 50%	溶剂的 0%至 40% 或 0%至 30%	溶剂的 0%至 30% 或 0%至 20%, 诸如 10%或 30%
	其他任选成分			

[0125] 如图13A-13E和实施例部分所示, 苯甲醇和/或苯甲酸苄酯可提高本公开的阿比特龙前药在油类媒介物(诸如玉米油)中的溶解度, 并且可降低各种油类媒介物的粘度和滑移力, 所述油类媒介物包括玉米油、芝麻油、花生油、棉籽油和Miglyol 812(中链甘油三酯, 主要是羊脂酸/辛酸甘油三酯的混合物)。在一些实施方案中, 本公开提供了包含阿比特龙前药和药学上可接受的载体的阿比特龙前药配制品, 其中药学上可接受的载体包括药学上可接受的油(例如, 本文所述的)、苯甲醇和苯甲酸苄酯。在一些实施方案中, 阿比特龙前药可以是癸酸阿比特龙。在一些实施方案中, 阿比特龙前药可以是异羊油酸阿比特龙。药学上可接受的油通常包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中, 药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油, 例如分馏椰子油和中链甘油三酯, 诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中, 药学上可接受的油可以选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油(花生油)、罂粟籽油、茶籽油和大豆油。在一些实施方案中, 本公开提供了表B所示的某些示例性配制品。

[0126] 表B. 另外的示例性配制品

	成分	量/浓度		
		典型的	示例性范围	更多示例性范围
[0127]	阿比特龙前药(例如, 癸酸阿比特龙或异羊油酸阿比特龙)	25 mg/ml 至 500 mg/ml	50 mg/ml 至 300 mg/ml; 100 mg/ml 至 300 mg/ml	75 mg/ml 至 300 mg/ml, 诸如 150 mg/ml 至约 250 mg/ml

[0128]	油(例如, 玉米油、芝麻油、花生油、棉籽油和/或 Miglyol 812)	溶剂的 30%至 100%	溶剂的 50%至 90%	溶剂的 60%至 90%, 诸如 70%
	共溶剂 1(例如, 苯甲醇)	溶剂的 0%至 20%	溶剂的 0%至 15%	溶剂的 0%至 10%, 诸如 10%
	苯甲酸苄酯	溶剂的 0%至 50%	溶剂的 0%至 35%	溶剂的 0%至 30%, 诸如 20%
	其他任选成分			

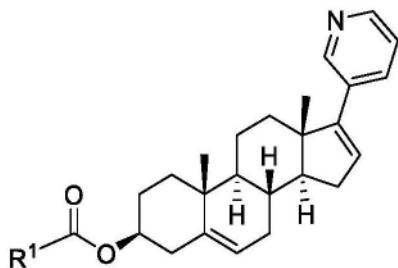
[0129] 在一些实施方案中, 本发明还提供了以下特定配制品: 在蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液, 其浓度为约50mg/mL至约200mg/mL(诸如70mg/mL); 在10%v/v苯甲醇/90%v/v蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液, 其浓度为约50mg/mL至约200mg/mL(诸如约90mg/mL); 在50%v/v苯甲酸苄酯/50%v/v蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液, 其浓度为约50mg/mL至约200mg/mL(诸如约125mg/mL); 在10%v/v苯甲醇/90%v/v蓖麻油中的丙酸阿比特龙溶液, 其浓度为约50mg/mL至约300mg/mL(诸如约200mg/mL); 在10%v/v苯甲醇/90%v/v玉米油中的丙酸阿比特龙溶液, 其浓度为约50mg/mL至约300mg/mL(诸如约168mg/mL); 在蓖麻油中的癸酸阿比特龙溶液, 其浓度为约100mg/mL至约300mg/mL(诸如160mg/mL或170mg/mL); 在玉米油中的癸酸阿比特龙溶液, 其浓度为约100mg/mL至约300mg/mL(诸如160mg/mL或170mg/mL); 在10%v/v苯甲醇/90%v/v蓖麻油中的癸酸阿比特龙溶液, 其浓度为约100mg/mL至约300mg/mL(诸如160mg/mL或170mg/mL); 在10%v/v苯甲醇/90%v/v玉米油中的癸酸阿比特龙溶液, 其浓度为约100mg/mL至约300mg/mL(诸如160mg/mL或170mg/mL); 在70%v/v玉米油、10%v/v苯甲醇、20%v/v苯甲酸甲酯中的癸酸阿比特龙溶液, 其浓度为约150mg/mL至约300mg/mL(诸如约200mg/mL或约240mg/mL); 在90%v/v玉米油、10%v/v苯甲醇中的异羊油酸阿比特龙溶液, 其浓度为约120mg/mL至约200mg/mL(诸如约150mg/mL或约160mg/mL)。在一些实施方案中, 本公开还提供了本文诸如实施例3A-3J和实施例9中制备的任何特定配制品。在一些实施方案中, 本公开还提供了本文在实施例1中描述的配制品。如本文所用, 当阿比特龙前药配制品的溶剂体系包含两种或更多种溶剂(包括油)时, 阿比特龙前药配制品可以表示为在具有x%的油和y%的共溶剂(例如, 90%玉米油和10%苯甲醇)的溶剂体系中的指定浓度的阿比特龙前药溶液。在此类表述中, 除非另有说明或明显与上下文相反, 否则无论是否后接“v/v”, x%和y%都应理解为基于体积百分比。

[0130] 包含基本上纯的阿比特龙前药的配制品

[0131] 在一些实施方案中, 本公开还提供了一种药物组合物, 其包含基本上纯的阿比特龙前药。例如, 在一些实施方案中, 药物组合物包含分散或溶解在药学上可接受的载体中的基本上纯的本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐。

[0132] 在一些实施方案中, 药物组合物包含呈游离碱形式的基本上纯的式I化合物, 其分散或溶解在药学上可接受的载体中:

[0133]



式 I

[0134] 其中R¹是R¹⁰、O-R¹⁰或NHR¹⁰,[0135] 其中R¹⁰选自:[0136] C₇₋₃₀烷基;C₇₋₃₀烯基;C₇₋₃₀炔基;经环烷基取代的碳总数介于5至16之间的烷基;经苯基取代的碳总数介于7至16之间的烷基;任选地经一个或多个烷基取代的碳总数介于5至

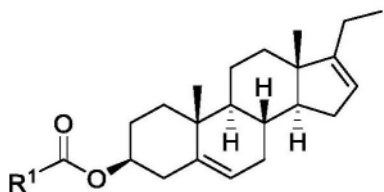
16之间的环烷基;并且 。

[0137] 为清楚起见,包含基本上纯的式I化合物和一种或多种其他成分的药物组合物应理解为基本上纯的式I化合物和所述一种或多种其他成分的混合物,例如,此类药物组合物可以直接或间接地通过基本上纯的式I化合物与所述一种或多种其他成分,诸如药学上可接受的油、溶剂等混合(例如,溶解、悬浮或以其他方式形成混合物)而获得。同样,清楚的是,当列出碳数范围时,它涵盖该范围内的每个单独的整数和介于此类整数之间的子范围,如本领域技术人员所理解的。例如,本文中的“C₇₋₁₆”涵盖C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₇₋₁₆、C₇₋₁₅、C₇₋₁₄、C₇₋₁₃、C₇₋₁₂、C₇₋₁₁、C₇₋₁₀、C₇₋₉、C₇₋₈、C₈₋₁₆、C₈₋₁₅、C₈₋₁₄、C₈₋₁₃、C₈₋₁₂、C₈₋₁₁、C₈₋₁₀、C₈₋₉、C₉₋₁₆、C₉₋₁₅、C₉₋₁₄、C₉₋₁₃、C₉₋₁₂、C₉₋₁₁、C₉₋₁₀、C₁₀₋₁₆、C₁₀₋₁₅、C₁₀₋₁₄、C₁₀₋₁₃、C₁₀₋₁₂、C₁₀₋₁₁、C₁₁₋₁₆、C₁₁₋₁₅、C₁₁₋₁₄、C₁₁₋₁₃、C₁₁₋₁₂、C₁₂₋₁₆、C₁₂₋₁₅、C₁₂₋₁₄、C₁₂₋₁₃、C₁₃₋₁₆、C₁₃₋₁₅、C₁₃₋₁₄、C₁₄₋₁₆、C₁₄₋₁₅和C₁₅₋₁₆。本文所述的其他范围诸如“介于5至16之间的碳数等”等应类似理解。

[0138] 基本上纯的式I化合物的特征可在于按重量计纯度为至少95%,优选地,至少98%,诸如约98.5%、约99%、约99.5%或更高。在一些实施方案中,基本上纯的式I化合物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,基本上纯的式I化合物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。按重量测定化合物纯度的方法是本领域已知的并在本文中举例说明。例如,此类按重量计的纯度可以通过使用适当标准的HPLC方法来测定。在本文所述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文相反,按重量计的纯度可通过HPLC测定,例如,癸酸阿比特龙的按重量计的纯度可如本文所述通过使用HPLC方法1来测定。

[0139] 在一些实施方案中,本文的式I化合物由具有乙基普拉睾酮作为杂质的阿比特龙原材料制备。由于与阿比特龙相似,乙基普拉睾酮也可以形成酯、氨基甲酸酯或碳酸酯,因此在一些实施方案中,本文制备的式I化合物可含有一定量的衍生自乙基普拉睾酮的杂质。在一些实施方案中,基本上纯的式I化合物的特征可在于具有此类衍生自乙基普拉睾酮的杂质,例如,小于2重量%的具有式III-1的相应乙基普拉睾酮衍生物:

[0140]



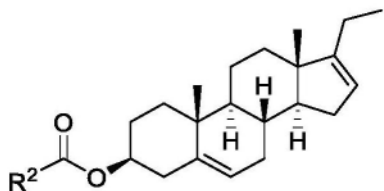
式 III-1

[0141] 其中R¹是上文定义的。

[0142] 短语“相应的乙基普拉睾酮衍生物”应理解为对于给定的基本上纯的式I化合物，式III-1中的R¹基团与基本上纯的式I化合物相同。通常，当存在时，式III-1的乙基普拉睾酮衍生物可被纯化到低于1重量%的水平，诸如低于0.5重量%、低于0.3重量%、低于0.2重量%或低于0.1重量%。乙基普拉睾酮衍生物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，式I化合物还可以从不含乙基普拉睾酮的阿比特龙原材料制备，因此不会具有任何衍生自乙基普拉睾酮的杂质。

[0143] 在一些实施方案中，药物组合物包含呈游离碱形式的基本上纯的式II化合物（例如，如本文定义的），其分散或溶解在药学上可接受的载体中。在一些实施方案中，本文的式II化合物由具有乙基普拉睾酮作为杂质的阿比特龙原材料制备。由于与阿比特龙相似，乙基普拉睾酮也可以形成酯、氨基甲酸酯或碳酸酯，因此在一些实施方案中，本文制备的式II化合物可含有一定量的衍生自乙基普拉睾酮的杂质。在一些实施方案中，基本上纯的式II化合物的特征可在于具有此类衍生自乙基普拉睾酮的杂质，例如，小于2重量%的具有式III-2的相应乙基普拉睾酮衍生物：

[0144]



式 III-2

[0145] 其中R²是上文定义的。

[0146] 类似地，短语“相应的乙基普拉睾酮衍生物”应理解为对于给定的基本上纯的式II化合物，式III-2中的R²基团与基本上纯的式II化合物相同。通常，当存在时，式III-2的乙基普拉睾酮衍生物可以被纯化到低于1重量%的水平，诸如低于0.5重量%、低于0.3重量%、低于0.2重量%或低于0.1重量%。乙基普拉睾酮衍生物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，式II化合物还可以从不含乙基普拉睾酮的阿比特龙原材料制备，因此不会具有任何衍生自乙基普拉睾酮的杂质。

[0147] 用于包含基本上纯的式I或式II化合物（例如，癸酸阿比特龙）的药物组合物的合适的药学上可接受的载体包括本文描述的那些载体中的任何一种。通常，药学上可接受的载体包括药学上可接受的油（例如，本文所述的）和任选另外的药学上可接受的溶剂（例如，本文所述的）。例如，在一些实施方案中，药学上可接受的油包括甘油三酯（例如，长链和/或中链甘油三酯），并且所述另一种药学上可接受的溶剂，如果存在，则包括醇、酯和/或酸溶

剂。在一些实施方案中,药学上可接受的油选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油和大豆油,并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯。所述药物组合物通常包含式I或式II化合物,其浓度为约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所述值之间的任何范围,诸如约100mg/ml至约300mg/ml)。

[0148] 包含基本上纯的式I或式II化合物(例如,癸酸阿比特龙)的药物组合物通常配制用于肠胃外施用。例如,在一些实施方案中,药物组合物被配制用于肌肉注射、皮内注射或皮下注射,例如,具有期望的粘度、滑动力、微粒数量、内毒素等。在一些实施方案中,该药物组合物的特征在于具有(1)小于0.1Pa*s的粘度,例如约0.05Pa*s或更低;(2)当使用23号(或23G)、1.5英寸针测量时,滑动力约为5-15N,和/或当使用27G、1.5英寸针测量时,滑动力约为30-150N;(3)当根据USP<788>和/或<789>测量时,不超过1000个尺寸为10 μ m或更大的颗粒,并且不超过300个尺寸为25 μ m或更大的颗粒;和/或(4)小于100EU/ml,如根据USP<85>测量的小于25EU/ml的细菌内毒素。用于测量粘度和滑动力的方法是本领域已知的,其也在本文的实施例9中举例说明。本文引用的USP方法<788>、<789>和<85>应理解为此类方法的当前版本,这些方法也是本领域技术人员已知的。

[0149] 治疗方法

[0150] 本公开的一些实施方案涉及将阿比特龙递送给有此需要的受试者的方法。在各种实施方案中,本公开还提供治疗或预防施用阿比特龙有益的疾病或病症的方法。

[0151] 在一些实施方案中,本公开提供了向有此需要的受试者递送阿比特龙的方法,该方法包括向受试者施用本公开的任何阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品。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,例如本文所述的雄激素依赖性病症或雌激素依赖性病症。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和/或由糖皮质激素过多(诸如如本文所述的高皮质醇血症)引起的综合征。在一些实施方案中,除非直接矛盾,否则受试者可以是人类受试者,例如患有性激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如本文所述的高皮质醇血症)引起的人类受试者。如本文所用的激素依赖性良性或恶性病症,无论前面是否有术语“性”,均应理解为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。

[0152] 如本文详述,在猴PK研究中,证实单次肌肉注射代表性阿比特龙前药即癸酸阿比特龙,可以实现长期的CYP17A1抑制,孕酮水平持续增加以及皮质醇和睾酮水平降低长达8周。如图14D所示,预计对CYP17A1 17 α -羟化酶和C17,20-裂解酶活性的抑制将导致(1)孕酮和盐皮质激素水平增加;(2)诸如皮质醇等糖皮质激素水平降低;和(3)性激素,例如雄激素(诸如睾酮和二氢睾酮)和雌激素(诸如雌二醇)水平降低。这些初步发现在化学去势的猴子的PK/PD研究中得到进一步证实,其中显示以10mg/kg、30mg/kg或100mg/kg的剂量单次施用代表性阿比特龙前药即癸酸阿比特龙,提供了持续的CYP17A1抑制,如长达70天或更长时间的孕酮水平的持续增加及皮质醇、二氢睾酮和睾酮水平的持续降低所证明。还显示,即使在10mg/kg给药组中阿比特龙血浆浓度降至1ng/mL以下之后,仍观察到长期的PD效应。不希望受理论束缚,观察到的这些长期PD效应可能部分是由于阿比特龙对CYP17A1的缓慢、紧密结

合,这可能有效地实现了对CYP17A1的不可逆抑制,参见例如,Cheong E.J.Y.等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.374:438-451(2020)。因此,本公开的阿比特龙前药和前药配制品可有利地用于抑制CYP17A1活性,降低糖皮质激素水平诸如皮质醇水平,降低性激素水平诸如雄激素和/或雌激素水平,和/或治疗与高糖皮质激素水平(诸如皮质醇水平)相关的病症,和/或治疗由高性激素水平(诸如雄激素和/或雌激素水平)引起的病症。

[0153] 在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制CYP17A1活性,诸如抑制17 α -羟化酶活性和17,20-裂解酶活性的方法,该方法包括向受试者施用本公开的任何阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品。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,受试者患有由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如本文所述的高皮质醇血症)引起的综合征。

[0154] 在一些实施方案中,本公开提供了一种降低有此需要的受试者中的糖皮质激素(例如,皮质醇)的水平的方法,该方法包括向受试者施用本公开的任何阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品。在一些实施方案中,受试者患有由糖皮质激素过多,诸如由本文所述的高皮质醇血症引起的综合征,诸如库欣氏综合征或库欣氏病。

[0155] 在一些实施方案中,本公开提供了一种降低有此需要的受试者中的雄激素(例如,睾酮和/或二氢睾酮)和/或雌激素的水平的方法,该方法包括向受试者施用本公开的任何阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品。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。

[0156] 在一些实施方案中,提供了一种治疗性激素依赖性良性或恶性病症、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)引起的综合征的方法。通常,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本公开的任何阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品。在本文所述的任何实施方案中,除非直接矛盾,否则受试者可以是人类受试者,例如患有性激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如本文所述的高皮质醇血症)引起的综合征的人类受试者。

[0157] 在一些实施方案中,受试者在施用本文的药物组合物之前可以是未接受过化疗或未接受过激素疗法的。然而,在一些实施方案中,受试者在施用本文的药物组合物之前也可以用化疗或激素疗法治疗。例如,在一些实施方案中,受试者可患有在化疗和/或激素疗法诸如基于多西紫杉醇的化疗中或之后进展的疾病或病症(例如,前列腺癌)。

[0158] 本文方法中的施用不限于任何特定途径。然而,在一些优选的实施方案中,施用可以是肠胃外施用,诸如肌肉注射、皮内注射或皮下注射。在一些实施方案中,肠胃外施用可能是有利的。例如,在一些实施方案中,施用可以是肠胃外施用,诸如肌肉注射,可以在不考虑受试者是否进食的情况下进行,因此,在一些实施方案中,本公开的阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品可以在有或没有进食的情况下施用于受试者。换句话说,受试者的进食或禁食状态并不重要。这去除了与目前市场上的Zytiga[®]配制品相关的限制,该限制规定药物“必须在餐前至少1小时或餐后2小时空腹服用”。因此,除其他优点外,本文的方法可以提高患者依从性。

[0159] 本文方法的给药方案也没有特别限制,包括本文所述的任何给药方案。通常,本文

的方法包括以每周一次至每几个月一次的给药频率施用本文的阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品。如本文详细描述,以10mg/kg、30mg/kg或100mg/kg的剂量单次施用代表性阿比特龙前药即癸酸阿比特龙,在化学去势的猴子中提供长达70天或更长时间的持续CYP17A1抑制。该结果进一步支持本文所述的低频率给药计划。在一些特定的实施方案中,本文的方法包括以范围从每月一次至每几个月一次的给药频率,诸如每月一次、每两个月一次、每三个月一次或甚至更低频率的给药,施用本文的阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品。本文中每次施用的阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)的给药量可以变化,通常范围从0.5mg/kg至200mg/kg,诸如约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或所述数值之间的任何范围)受试者体重。在一些实施方案中,所述施用可以提供本文所述的任何药代动力学特征,例如(a)高于1.0ng/ml的阿比特龙血浆浓度,从单剂量开始持续至少两周的时间段(例如,长达10周或更长);(b)介于约10ng/ml至约400ng/ml之间的阿比特龙单剂量或稳态 C_{max} ;或(c) (a)和(b)两者。

[0160] 各种性激素依赖性良性或恶性病症可以用本文的方法治疗。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雌激素依赖性病症,诸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去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌。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去势抵抗性前列腺癌或转移性去势敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症也可以是卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌或肺癌。由雄激素过多引起的和/或由糖皮质激素过多诸如高皮质醇血症引起的各种非肿瘤综合征也可以用本文的方法治疗,例如,由雄激素过多引起的综合征诸如子宫内膜异位、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/或由糖皮质激素过多引起的综合征,诸如库欣氏综合征或库欣氏病等。

[0161] 在一些特定的实施方案中,本文的方法用于治疗前列腺癌。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(特别是乙酸阿比特龙)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,乙酸阿比特龙)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。

在一些实施方案中,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多西他赛的化疗方案中或之后进展。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。

[0162] 在一些实施方案中,本文的方法用于治疗乳腺癌。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。

[0163] 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。

[0164] 在一些实施方案中,本文的方法用于治疗患有癌症的受试者,诸如前列腺癌、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、重链疾病、骨和结缔组织肉瘤、脑瘤、甲状腺癌、胰腺癌、垂体癌、眼癌、阴道癌、外阴癌、宫颈癌、子宫癌、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、维尔姆斯氏瘤和膀胱癌。

[0165] 本文的方法可以连同针对相应疾病或病症的一种或多种附加疗法一起使用。例如,Zytiga[®]标签(乙酸阿比特龙)规定,接受Zytiga[®]的患者还应该同时接受促性腺激素释放激素(GnRH)类似物,或者应该进行双侧睾丸切除术。因此,在本公开的方法的一些实施方案中,还可以用促性腺激素释放激素类似物治疗受试者和/或双侧睾丸切除术治疗所述受试者。在一些实施方案中,该方法还包括同时或依序地向受试者施用有效量的泼尼松或泼尼松龙。然而,在一些实施方案中,本文的方法也可以在不引起肾上腺皮质功能不全的情况下实现所需治疗效果,从而可以避免共同施用泼尼松或泼尼松龙。在一些实施方案中,受试者未用促性腺激素释放激素类似物和/或双侧睾丸切除术治疗。在一些实施方案中,不向受试者施用泼尼松或泼尼松龙。

[0166] 在一些实施方案中,本文的方法,例如那些用于治疗乳腺癌的方法,还可以包括向受试者施用芳香酶抑制剂,例如依西美坦(exemestane)。

[0167] 在一些实施方案中,该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融药物)。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,长效肌肉注射配制品)。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本公开的阿比特龙前药或阿比特

龙前药配制品组合有效治疗相应疾病或病症(例如,前列腺癌)的量。

[0168] 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、激素消融剂、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。

[0169] 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)、安吡啶(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(cetorelix)、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(emitofur)、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)、美拉肿醇(melarsoprol)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、米托胍脲(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 α)、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)、氨茶非特(amonafide)、安非新尼(amphethinile)、安吡啶(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(carmethizolehydrochloride)、氯硫喹啉酮(chlorsulfaquinoxalone)、克兰氟脲(clanfenur)、克拉维酮(claviridenone)、克雷斯托(crisnatol)、库拉得姆(curaderm)、阿糖胞苷(cytarabine)、塞图塞汀(cytocytin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、达替铵(datelliptinium)、二血卟啉酯(dihaematoporphyrinether)、二氢仑哌隆(dihydrolenperone)、地那林(dinaline)、偏端霉素(distamycin)、多西他赛、伊利普滨(elliprabine)、依利醋铵(elliptiniumacetate)、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(merocyanine)衍生物、甲基苯胺基吡啶(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)、oquizanocine、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(brequinarsodium)、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、双脱氧胞苷、双脱氧鸟苷、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)、aerophysinin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)、硫酸博来霉素、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(ditrisarubicinB)、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(pyrindanycinA)、雷帕霉素(rapamycin)、根瘤菌素(rhizoxin)、罗多比星(rodorubicin)、西班牙米星(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(tricrozarinA)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。

[0170] 前列腺癌的联合治疗

[0171] 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/乙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。如本文所讨论的,与口服乙酸阿比特龙配制品相比,本文的阿比特龙前药可以提供增加的生物利用度、消除食物效应、减少的药丸负担、低频率的给药频率和持

续有效的阿比特龙血浆水平,以及长期CYP17A1抑制,在施用阿比特龙前药配制品后长达70天或更长时间,孕酮水平持续增加及皮质醇、二氢睾酮和睾酮水平的降低。鉴于其优良的药代动力学和/或药效学特征,本文的阿比特龙前药也可有利地用于各种联合疗法以替代或补充乙酸阿比特龙的口服施用。

[0172] 在一些实施方案中,本公开提供了一种在有此需要的受试者中治疗前列腺癌(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阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)或本文的阿比特龙前药配制品,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阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品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配制品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、激素消融剂、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融药物。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。

[0173] 在更多特定的实施方案中,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,所述方法还包括向受试者施用一种或多种选自以下的药剂:氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松。

[0174] 联合疗法通常还可以包括雄激素剥夺疗法,诸如通过向受试者施用促性腺激素释放激素(GnRH)类似物。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、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、艾拉戈克、林扎戈利克或瑞格列克。

[0175] 雄激素受体活性的抑制

[0176] 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。

[0177] 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,其可以选自单独的第1代、第2代或第3代AR拮抗剂。

[0178] 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。

[0179] 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。

[0180] 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。

[0181] 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)。

[0182] 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。

[0183] 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。

[0184] 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)。

[0185] 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。

[0186] 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,Riocl.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。)

[0187] 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。

[0188] 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切割编码目标蛋白质的mRNA来序列特异性抑制基因表达。(Welch等人,Curr.Opin.Biotechnol.1998;9:486-96。)

[0189] 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。

[0190] 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/或底物结合分子。

[0191] 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Neoplasia22(2):111-119(2020)。

[0192] 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)。

[0193] 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学治疗剂。合适的化学治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学治疗剂 (例如, 多西他赛、卡巴他赛、紫杉醇等) 和/或基于铂的化学治疗剂 (例如, 顺铂、卡铂、奥沙利铂等)。

[0194] 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。

[0195] 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。

[0196] 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)。

[0197] 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。

[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)、昂万塞替尼 (onvansertib)、伊帕曲替尼 (ipatasertib)、阿芙罗替尼 (afuresertib)、阿塞替尼 (alisertib)、阿波替尼 (apitolisib) 和奥帕尼布 (opaganib) 的激酶抑制剂。

[0199] 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, 去势抵抗性前列腺癌) 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。

[0200] 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;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、阿洛布雷西布、ZEN-3694或莫利布西布(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、布帕利布(buparlisib)或达托里昔布(dactolisib);11) 另一非甾类CYP17A1抑制剂,例如seviteronel;12) 抗孕激素,例如奥那司酮(onapristone);13) navitoclax;14) HSP90抑制剂,例如奥来昔布(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(anexelekt)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、AuroraA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。

[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、乙酸阿比特龙;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,包括但不限于醋酸环丙孕酮、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、妥罗雄胺、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(idealisisib);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,包括但不限于偲酰胺(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(anastrozole)、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)、lonaprisone、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);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)。

[0202] 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,除了施用本文的阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品和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、化学治疗剂和辐射疗法。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、化学治疗剂、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)和化学治疗剂。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。

[0203] 在本文所述的任何联合疗法中,除非另有说明或与上下文相反,否则该方法可包括与一种或多种附加疗法组合施用如本文所述的癸酸阿比特龙或包含如本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物。

[0204] 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

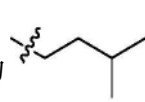
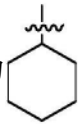
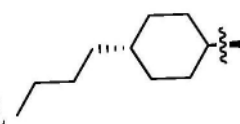
些中的任一种)不与联合疗法相结合。例如,该方法包括向受试者施用治疗有效量的阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)或本文的阿比特龙前药配制品,而没有本文所述的一种或多种附加疗法。

[0205] 给药方案

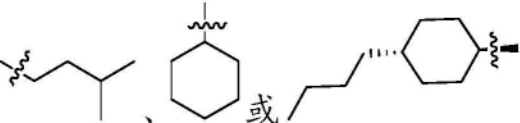
[0206] 本公开的阿比特龙前药和配制品通常可向受试使用者提供阿比特龙的长效释放。这种长效释放曲线允许以低给药频率(诸如每周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次或甚至更低频率地)向受试使用者施用阿比特龙,这样可以提高患者的依从性并减少药丸负担。

[0207] 在一些实施方案中,本文的方法可以具有每周一次或一周以上一次的给药方案。通常,给药频率的范围可以从每周一次到每几个月一次,诸如从每周一次到每八周一次,或从每周一次到每三个月一次,例如每月一次、每两个月一次或每三个月一次。在一些实施方案中,每个剂量的给药量为约50mg至约2000mg(例如,约500mg、约1000mg、约1500mg,或所述值之间的任何范围)的阿比特龙前药。在一些实施方案中,每个剂量的阿比特龙前药的给药量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或所述数值之间的任何范围)受试者体重。在一些实施方案中,本文的方法可包括向有此需要的受试者施用本公开的阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品,每周一次,或每一周一次以上,诸如两周一次、一月一次,其中所述施用提供了治疗有效的阿比特龙血浆浓度(例如,如本文所述,诸如0.5ng/ml及以上、1ng/ml及以上、8ng/ml及以上或8.4ng/ml及以上),持续长时间段,诸如超过1周、超过2周、超过3周、超过4周,且多达六周或八周或更长时间,诸如多达十周或更长时间,等等。在一些实施方案中,所述施用可提供约10ng/ml至约400ng/ml(例如,约50ng/ml至约100ng/ml,或约15ng/ml至约160ng/ml)的阿比特龙的单剂量 C_{max} 。在一些实施方案中,所述施用可提供约10ng/ml至约400ng/ml(例如,约50ng/ml至约100ng/ml,或约15ng/ml至约160ng/ml)的阿比特龙的稳态 C_{min} 。在一些实施方案中,在施用后第1天至第7天,或第1天至第14天,或第1天至第21天,或第1天至第28天,或第1天至第70天,或第7天至第70天的每一天,所述施用可提供约1ng/ml至约8ng/ml或高于约8ng/ml诸如高于8.4ng/ml的阿比特龙的单剂量 C_{min} 。在一些实施方案中,所述施用可提供约1ng/ml至约8ng/ml或高于约8ng/ml诸如高于8.4ng/ml的阿比特龙的稳态 C_{min} 。

[0208] 适用于上述每周一次或一周以上一次给药方法的阿比特龙前药包括本文所述的那些。在一些实施方案中,阿比特龙前药可以是本文所述的阿比特龙的亲脂性酯,例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、(缬草酸酯)戊酸酯、异羊油酸酯、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、苯基丙酸酯、羊油酸酯(己酸酯)、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、十五酸酯和十六酸酯。在一些优选的实施方案中,阿比特龙前药可以是式I的化合物,例如式I的化合物,其中 R^1 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,n是6、7、8、9、10);或 R^1 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,且Cy为环

戊基、环己基或苯基;或 R^1 为 ;或 R^1 为  或 。在一些实施方案

中,阿比特龙前药可以是式II的化合物,其中式II中的 R^2 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;或式II中的 R^2 可以由式 $-(CH_2)_n-Cy$ 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,且Cy为环戊基、

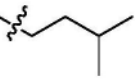
环己基或苯基;或式II中的 R^2 可为  在一些实施方案中。

中,阿比特龙前药也可以是乙酸阿比特龙或实施例2A-2H中的任一个。在一些实施方案中,阿比特龙前药可以是乙酸阿比特龙、丙酸阿比特龙或癸酸阿比特龙。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、异羊油酸阿比特龙或环戊丙酸阿比特龙。在本文所述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文直接矛盾,否则阿比特龙前药可以是癸酸阿比特龙。

[0209] 在一些实施方案中,需要每月一次或一个月以上一次的给药,例如,给药频率的范围从每月一次到每几个月一次,诸如从每月一次到每两个月一次,或从每月一次到每三个月一次。在此类实施方案中,阿比特龙前药不仅需要缓慢释放阿比特龙,而且还需要释放足够血浆浓度的阿比特龙,使其可对受试使用者有益。每月一次或一个月以上一次的给药通常是肠胃外施用,诸如肌内、皮内或皮下。在本文的任何实施方案中,除非直接矛盾,否则施用可以是肌内施用。

[0210] 如本文所详述,发现乙酸阿比特龙的单次肌内施用会提供阿比特龙的延长释放。然而,犬类PK研究显示,丙酸阿比特龙的类似施用并未改善乙酸阿比特龙的延长释放,而事实上,从丙酸酯观察到的阿比特龙释放低于在所有测量时间点观察到的乙酸酯释放。此外,还意外地发现,烷基链延长为丁酸阿比特龙导致在各种油类媒介物中的溶解度急剧降低。尽管有这种出乎意料趋势,但本发明人发现本公开的某些阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品,例如式I的化合物,诸如癸酸阿比特龙,在用于每月一次或一个月以上一次的给药中可以优于乙酸酯、丙酸酯或丁酸酯。还发现本公开的某些阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品,例如式I化合物诸如癸酸阿比特龙的PK曲线,诸如 $t_{1/2}$,当使用不同的油类媒介物时没有显著变化。相反,如实施例5B中详述的,观察到丙酸阿比特龙的PK曲线的一些变化,这取决于它是配制在蓖麻油还是玉米油中。

[0211] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种在有此需要的受试者中治疗性激素依赖性良性或恶性病症(例如,如本文所述)、由雄激素过盛引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如高皮质醇血症)引起的综合征的方法,该方法包括向受试者肠胃外施用治疗有效量的式I化合物(例如,如本文所述),或包含式I化合物(例如,如本文所述)的药物组合物,每月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次。在一些实施方案中,肠胃外施用是肌内、皮内或皮下施用。在一些优选的实施方案中,在式I的化合物中, R^1 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,n是6、7、8、9或10);或 R^1 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,且Cy为环戊基、环己基或苯基;或 R^1 为 ;或 R^1 为



在一些实施方案中,施用在受试者中提供治疗有效的阿比特龙

血浆浓度,持续至少4周,诸如至少5周且最多6周或8周或更长时间,诸如最多10周或更长时间,等等。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗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,阿比特龙的治疗有效血浆浓度也可约为0.5ng/ml或更高。在一些实施方案中,所述施用可提供约10ng/ml至约400ng/ml (例如,约50ng/ml至约100ng/ml,或约15ng/ml至约160ng/ml)的阿比特龙的单剂量 C_{max} 。在一些实施方案中,所述施用可提供约10ng/ml至约400ng/ml (例如,约50ng/ml至约100ng/ml,或约15ng/ml至约160ng/ml)的阿比特龙的稳态 C_{max} 。在一些实施方案中,在施用后第28天或第70天,所述施用可提供约1ng/ml至约8ng/ml或高于约8ng/ml,例如高于约8.4ng/ml的阿比特龙的单剂量 C_{min} 。在一些实施方案中,所述施用可提供约1ng/ml至约8ng/ml或高于约8ng/ml例如高于约8.4ng/ml的阿比特龙的稳态 C_{min} 。在一些实施方案中,受试者中阿比特龙的血浆浓度可保持基本恒定,例如施用后持续至少1周,例如1周至3周,1周至10周,或2周至8周。在一些实施方案中,进行施用而不考虑受试者是否进食。在一些实施方案中,与未进食情况下1000mg的Zytiga®每日一次口服剂量,在稳态下观察到的阿比特龙的 C_{max} 相比,所述施用提供降低至少30%的阿比特龙的单剂量 C_{max} 。在一些实施方案中,与未进食情况下1000mg的Zytiga®每日一次口服剂量,在稳态下观察到的阿比特龙的 C_{max} 相比,所述施用提供降低至少30%的阿比特龙的稳态 C_{max} 。在一些实施方案中,包含式I化合物的药物组合物可配制成本文所述的单位剂型。用于此类药物组合物的合适的载体、油类媒介物、赋形剂包括本文所述的那些。

[0212] 本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品可以作为阿比特龙的唯一来源施用给有此需要的受试者。然而,在一些实施方案中,不排除其他阿比特龙药物/配制品。例如,在一些实施方案中,本文的施用可以与乙酸阿比特龙诸如Zytiga®配制品的口服施用同时或以任何顺序依序组合。在一些实施方案中,受试者可以使用阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品作为现有阿比特龙疗法的补充。而且,本文的施用不限于施用本公开的单一阿比特龙前药或阿比特龙前药配制品。在一些实施方案中,可以向受试者施用本公开的两种或更多种阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品。

[0213] 在一些实施方案中,在每月一次或一个月以上一次的给药之前,本文的方法可以包括具有较高给药频率的初始治疗期,诸如每周一次或每两周一次的给药。初始治疗期可包括施用相同的阿比特龙前药或不同的阿比特龙药物诸如不同的阿比特龙前药。通常,初始治疗期可用于在本文所述的每月一次或一个月以上一次给药之前使阿比特龙的血浆浓度达到约1ng/ml至约8ng/ml或高于约8ng/ml。然而,在一些实施方案中,本文的方法不包括此类初始治疗期。

[0214] 如本文中所讨论的,本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品具有许多优于当前市售的Zytiga®产品的优点。例如,向受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品通常引起阿比特龙的 C_{max} 降低(例如,与未进食情况下1000mg的Zytiga®每日一次口服剂量,在稳定状态下观察到的阿比特龙的 C_{max} 相比降低至少30%)。

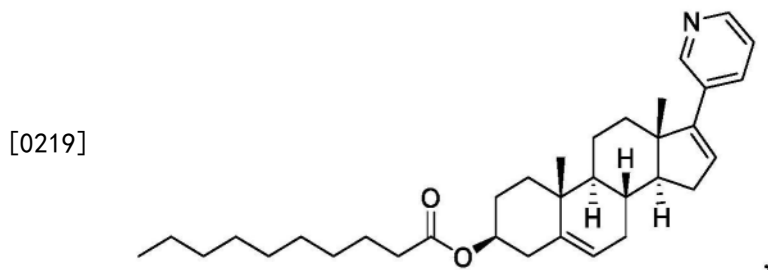
[0215] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗具有与阿比特龙高暴露相关的副作用,例如具有阿比特龙 $C_{\max}$ 相关副作用的受试者的方法,该方法包括向受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品,其中与未进食情况下1000mg的 Zytiga®每日一次口服剂量的施用相比,所述施用降低副作用。合适的施用途径、给药量、频率包括本文所述的那些。FDA批准的 Zytiga®处方信息中描述了各种副作用或不良反应,参见例如2018年2月或2019年6月版本。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗还施用了药物的受试者的方法,所述药物的代谢受阿比特龙抑制,例如是CYP2D6和/或CYP2C8底物的药物,该方法包括向受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品,其中与未进食情况下1000mg的 Zytiga®每日一次口服剂量的施用相比,所述施用降低了对药物代谢的抑制。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有或有风险患高血压、低钾血症或由盐皮质激素过多引起的液体潴留的受试者的方法,该方法包括向受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品,其中与未进食情况下1000mg的 Zytiga®每日一次口服剂量的施用相比,所述施用减轻高血压、低钾血症和液体潴留或高血压、低钾血症和液体潴留的风险。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有或有风险患肾上腺皮质功能不全的受试者的方法,该方法包括向受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品,其中与未进食情况下1000mg的 Zytiga®每日一次口服剂量的施用相比,所述施用减轻肾上腺皮质功能不全或患肾上腺皮质功能不全的风险。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗在服用 Zytiga®后具有严重或致命肝毒性的受试者的方法,该方法包括向受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品,其中所述施用降低肝毒性。不希望受理论束缚,据信施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药配制品通常引起减少但有效的阿比特龙暴露,因此对需要较低剂量阿比特龙的受试者(例如,如上所述)有益。合适的给药方案、施用途径包括本文所述的那些。

[0216] 癸酸阿比特龙

[0217] 本公开的一些实施方案具体涉及癸酸阿比特龙。如实施例部分中更详细讨论的,药代动力学研究显示肌肉注射癸酸阿比特龙配制品可以在各种动物模型中在延长的时间段内提供治疗有效量的血浆阿比特龙。在猴PK研究中,进一步显示单次肌肉注射癸酸阿比特龙配制品可以实现延长的CYP17A1抑制,使孕酮水平持续升高而皮质醇和睾酮水平降低。此外,基于大鼠、犬类和猴的PK研究,基于异速缩放进行了人类PK预测。如图16C所示,基于异速缩放,预测在每4周一次,以约1000mg的每次剂量向人类施用肌肉剂量的癸酸阿比特龙后,预计 $C_{\min}$ 在稳态下为5ng/mL。另外,如实施例部分和图14F中详述的,出乎意料地发现,与相同剂量的在90%v/v玉米油和10%v/v苯甲醇中的癸酸阿比特龙配制品相比,具有油和溶剂的某些组合的癸酸阿比特龙配制品在肌肉注射后可以在猴体内实现显著更高的阿比特龙血浆浓度,两者的癸酸阿比特龙浓度基本上相同。因此,在稳态下达到5ng/mL的预测 $C_{\min}$ 所需的癸酸阿比特龙的给药量可以降低。可替代地,稳态 $C_{\min}$ 也可以增加到高于5ng/mL的预测水平。这些初步结果通过在化学去势的猴子中进行的进一步PK/PD研究得到进一步证实。如本文详细讨论的,以10mg/kg、30mg/kg或100mg/kg的剂量单次施用代表性癸酸阿比特龙配制品(在玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合中约200mg/ml),提供持续的CYP17A1抑制,

长达70天或更长时间,如在化学去势的猴子中孕酮水平的持续增加及皮质醇、二氢睾酮和睾酮水平的降低所证明的。这些公开内容证明,可以通过以低于每周一次的频率给药,诸如两周一次、一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次注射阿比特龙前药,诸如阿比特龙亲脂性酯前药,更具体地是癸酸阿比特龙,向受试者(例如,人类受试者)递送治疗有效量的阿比特龙。通常,给药频率的范围可以从每周一次到每几个月一次,诸如从每周一次到每八周一次,或从每周一次到每三个月一次,诸如每月一次、每八周一次、每十二周一次,等等。

[0218] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种化合物,其是具有下式的癸酸阿比特龙:



[0220] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以呈其碱性形式。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙还可以呈其药学上可接受的盐,诸如草酸盐、盐酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、磷酸盐等。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙的盐可用作合成中间体,用于制备和纯化呈其碱性形式的癸酸阿比特龙。如本文所讨论的,癸酸阿比特龙通常以其碱性形式存在于本文的阿比特龙前药配制品中。除非特别提及呈其盐形式或在其他方面与上下文相矛盾,否则应将癸酸阿比特龙理解为呈其碱性形式。

[0221] 鉴于本公开,本领域技术人员可以容易地制备癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐。本文描述了一些示例性合成方法。在一些实施方案中,本公开提供了一种合成癸酸阿比特龙的方法,该方法包括使阿比特龙与癸酸或其活化形式,诸如相应的酰氯、酸酐(例如,混合酸酐)等反应。该反应通常可以在偶联剂诸如碳二亚胺的存在下进行。如实施例部分所示,阿比特龙和癸酸的偶联可以在1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、碱(诸如三乙胺)和催化量的DMAP的存在下进行。癸酸阿比特龙的盐可以通过使癸酸阿比特龙与合适的酸诸如草酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐酸或磷酸,通常在有机溶剂诸如乙酸异丙酯、乙酸乙酯等中反应来制备。

[0222] 在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以固体形式存在,诸如结晶形式、无定形形式或其组合。例如,在一些实施方案中,本公开提供了结晶形式的癸酸阿比特龙。在一些实施方案中,结晶形式的特征在于具有以下一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8或9个)峰值的X射线粉末衍射(XRPD)光谱:4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6和20.8,2 θ 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,结晶形式的特征可以在于与图12A所示基本相同的XRPD光谱,例如,XRPD光谱在对应于如图12A所示的值峰的各个衍射角(2 θ 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,结晶形式的特征可在于基本上与图12B所示相同的DSC光谱。

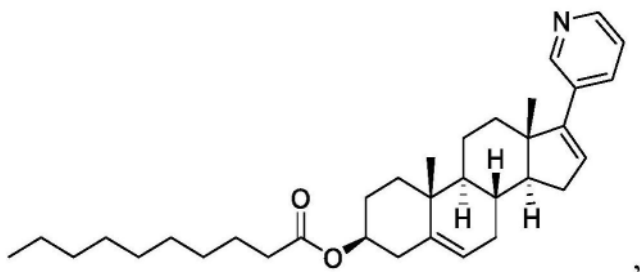
[0223] 在一些实施方案中,本公开还提供了一种制备癸酸阿比特龙的结晶形式的方法。在一些实施方案中,该方法可包括使癸酸阿比特龙在合适的溶剂诸如丙酮和水中重结晶。

在典型的方法中,可以在室温或加热(诸如约40℃)条件下先将癸酸阿比特龙溶于第一溶剂,诸如丙酮中以形成溶液;然后可以将溶液冷却以形成悬浮液;并且任选地,然后可以在这之后用第二溶剂(通常是癸酸阿比特龙在其中具有低溶解度的反溶剂)诸如水稀释悬浮液,并搅拌一段时间(诸如约12小时)以形成结晶形式。本领域技术人员可以根据本公开内容调整溶剂的量、浓度等。示例性程序也示于实施例6A中。

[0224] 癸酸阿比特龙通常以高纯度形式制备,例如适于药物用途。在一些实施方案中,本公开提供基本上纯的形式的癸酸阿比特龙,诸如按重量、按HPLC面积或两者兼而有之,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,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,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。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、无定形式或其组合)或呈溶液、悬浮液或另一种形式。为免生疑问,包含本文的基本上纯的癸酸阿比特龙和一种或多种其他成分的阿比特龙前药配制品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,此类配制品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诸如药学上可接受的油、溶剂等混合(例如,溶解、悬浮或以其他方式形成混合物)直接或间接获得。

[0225] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含具有下式的癸酸阿比特龙:

[0226]



[0227] 或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。癸酸阿比特龙通常呈其碱性形式存在于药物组合物中,并且除非上下文明显相反,否则应如此理解。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙也可以呈本文所述的基本上纯的形式。例如,可以通过将基本上纯的癸酸阿比特龙与药学上可接受的载体和任选的其他成分混合来制备药物组合物。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,并且药物组合物可以通过将结晶形式与药学上可接受的载体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。

[0228] 通常,将药物组合物配制用于肠胃外施用。例如,在一些实施方案中,药物组合物可以配制用于肌内注射、皮内注射或皮下注射。

[0229] 药物组合物通常是非水性配制品,例如油基配制品,并且包括非水性的药学上可接受的载体(例如,本文所述)。例如,在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括药学上可接受的油,诸如药学上可接受的注射用油,包括植物来源的油或合成的脂肪酸甘油单酯

或甘油二酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油,例如分馏椰子油和中链甘油三酯,诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自长链和/或中链脂肪酸,可以独立地是多不饱和、单不饱和或饱和的甘油三酯。如本领域技术人员所理解的,中链脂肪酸通常包括6-12个碳,诸如己酸、辛酸、癸酸、月桂酸等;短链脂肪酸通常少于6个碳;而长链脂肪酸通常包含13-21个碳原子。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括药学上可接受的油,其可以选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油(花生油)、罂粟籽油、茶籽油和大豆油。在一些具体实施方案中,药学上可接受的载体可以包括玉米油,其包括甘油三酯,其中脂肪酸组成成分主要是亚油酸、油酸、棕榈酸和硬脂酸。

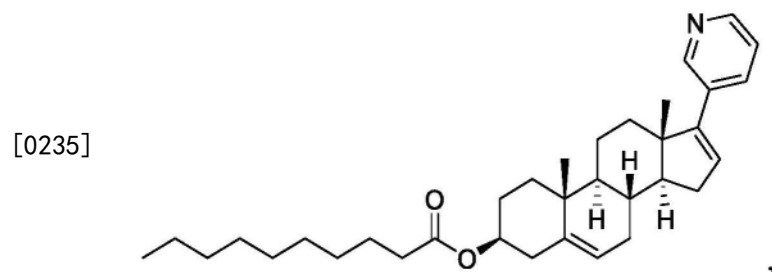
[0230] 在一些实施方案中,除了药学上可接受的油,所述药学上可接受的载体还可以包括药学上可接受的溶剂(或共溶剂,如果将油作为溶剂计数),诸如醇、酯、酸、等。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可包括苯甲醇、苯甲酸苄酯、乙醇、甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯80、乙酸和/或乙酸乙酯。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可以是苯甲醇和/或苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可以是苯甲醇。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可以是苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合。如本文所讨论的,苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合可以显著提高癸酸阿比特龙在药学上可接受的油中的溶解度。

[0231] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含癸酸阿比特龙、药学上可接受的油(例如,本文所述的)、苯甲醇和苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油是玉米油。在一些实施方案中,苯甲醇以约5-10体积%的量存在,苯甲酸苄酯以约10-20体积%的量存在,并且玉米油以约70-85体积%的量存在,其中苯甲醇、苯甲酸苄酯和玉米油的组合体积为100%。

[0232] 药物组合物通常包括浓度为约25mg/ml至约500mg/ml的癸酸阿比特龙。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以以约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约350mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所述值之间的任何范围的浓度存在。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以以约100mg/ml至约300mg/ml,诸如约150mg/ml至约250mg/ml、约200mg/ml至约300mg/ml等的浓度存在。

[0233] 包含基本上纯的癸酸阿比特龙的配制品

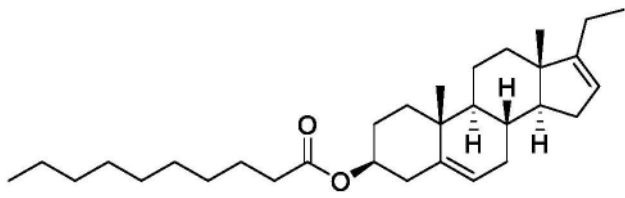
[0234] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含具有下式的基本上纯的癸酸阿比特龙:



[0236] 或其药学上可接受的盐,其分散或溶解在药学上可接受的载体中。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,其分散或溶解在药学上可接受的载体中。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包含衍生自乙基普拉睾酮的杂质。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乙基普拉睾酮癸酸酯:

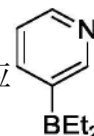
[0237]



[0238] 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%,

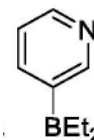
[0239] 小于0.5重量%,诸如小于0.3重量%、小于0.2重量%或小于0.1重量%的乙基普拉睾酮癸酸酯。乙基普拉睾酮癸酸酯的量可以容易地通过HPLC方法测定,诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙也可以不含可检测量的乙基普拉睾酮

癸酸酯。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睾酮。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

检测量的乙基普拉睾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,其特征在于具有以下一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8或9个)峰值的X射线粉末衍射(XRPD)光谱:4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6和20.8,2 θ 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,结晶形式的特征可以在于与图12A所示基本相同的XRPD光谱,例如,XRPD光谱在对应于如图12A所示的值峰的各个衍射角(2 θ 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,结晶形式的特征可在于基本上与图12B所示相同的DSC光谱。

[0240] 在一些实施方案中,药物组合物包含呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其分散或溶解在药学上可接受的载体中,所述药学上可接受的载体包含药学上可接受的油(例如,本文所述的)和任选另外的药学上可接受的溶剂(例如,本文所述的)。在一些实施方案中,药学上可接受的油包括甘油三酯(例如,长链和/或中链甘油三酯),并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括醇、酯和/或酸溶剂。在一些实施方案中,药学上可接受的油选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油和大豆

油,并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯。

[0241] 在一些具体实施方案中,所述药物组合物包含呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其溶解在药学上可接受的油(例如,本文所述的)、苯甲醇和苯甲酸苄酯中。在一些实施方案中,所述药物组合物包含呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其溶解在玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯中。在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a) 呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其浓度为约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml,或所述值之间的任何范围,诸如约100mg/ml至约300mg/ml);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg/mL;(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg/mL;(d) 药学上可接受的油(例如,本文所述的),尤其是玉米油,例如,适量至药物组合物的体积。在一些具体实施方案中,所述药物组合物每毫升包含(a) 呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg,或所述值之间的任何范围);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg,或所述值之间的任何范围);(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg,或所述值之间的任何范围);和(d) 玉米油,适量至1毫升。在一些实施方案中,可以通过将基本上纯的癸酸阿比特龙与药学上可接受的载体混合(例如,溶解)来制备药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以通过将呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙与玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯混合(例如,溶解)来制备药物组合物。

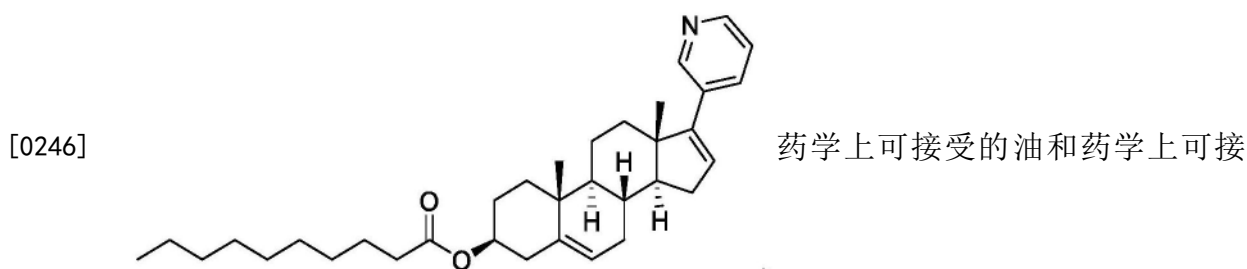
[0242] 包含基本上纯的癸酸阿比特龙的药物组合物通常配制用于肠胃外施用。例如,在一些实施方案中,药物组合物被配制用于肌肉注射、皮内注射或皮下注射,例如,具有期望的粘度、滑动力、微粒数量、内毒素等。在一些实施方案中,该药物组合物的特征在于具有(1) 小于0.1Pa*s的粘度,例如约0.05Pa*s或更低;(2) 当使用23号(或23G)、1.5英寸针测量时,滑动力约为5-15N,和/或当使用27G、1.5英寸针测量时,滑动力约为30-150N;(3) 当根据USP<788>和/或<789>测量时,不超过1000个尺寸为10 μ m或更大的颗粒,并且不超过300个尺寸为25 μ m或更大的颗粒;和/或(4) 小于100EU/mL,如根据USP<85>测量的小于25EU/mL的细菌内毒素。用于测量粘度和滑动力的方法是本领域已知的,其也在本文的实施例9中举例说明。本文引用的USP方法<788>、<789>和<85>应理解为此类方法的当前版本,这些方法也是本领域技术人员已知的。

[0243] 在本文所述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文相反,否则包含癸酸阿比特龙的药物组合物(其可替代地称为阿比特龙前药配制品)可以是包含如本文所述的基本上纯的癸酸阿比特龙的任何药物组合物。

[0244] 药物组合物中的癸酸阿比特龙通常以治疗有效量包括在内用于治疗本文所述的疾病或病症,诸如前列腺癌。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以存在于药物组合物中,其量足以在单次施用于患有性激素依赖性良性或恶性病症、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之后提供治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少一周,例如至少两周、至少四周及最多六周或八周或更长时间,诸如最多十周或更长时间。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以存在于药物组合物中,其量足以在单次施用于患有性激素依赖性良性或恶性病症、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之后提供约1ng/ml或更高,诸如约2ng/ml或更高、约4ng/ml或更高、约5ng/ml或更高、约8ng/ml或更高等的治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少一周,例如至少两周、至少四周及最多六周或八周或更长时间,诸如最多十周或更长时间。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以存在于药物组合物中,其量足以在单次施用于患有性激素依赖性良性或恶性病症、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之后提供约0.5ng/ml或更高的治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少四周,例如至少六周及最多八周或更长时间,诸如最多十周或更长时间。

[0245] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,例如单位剂型,其包含治疗有效量的具有下式的癸酸阿比特龙:



受的溶剂,其中癸酸阿比特龙呈其碱性形式,其以下述浓度存在:约25mg/ml至约500mg/ml,诸如约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约350mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml,或所述值之间的任何范围,其中所述药物组合物,例如单位剂型,配制用于肠胃外注射,诸如肌内注射、皮内注射或皮下注射,其中所述药物组合物,例如单位剂型,包含癸酸阿比特龙,其量为约50mg至约2,000mg,诸如约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg、约2000mg,或所述值之间的任何范围。在一些实施方案中,所述药物组合物可以呈单位剂型。通常,根据给药量,可以向有此需要的受试者施用一种或多种(例如,1种)单位剂型。药物组合物(例如,单位剂型)中的药学上可接受的油可以是本文所述的任何油。例如,在一些实施方案中,药学上可接受的油的药学上可接受的注射用油,包括植物来源的油或合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油,例如分馏椰子油和中链甘油三酯,诸如以商标 Miglyol 销售的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的油可包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可包括衍生自长链和/或中链脂肪酸,可以独立地是多不饱和、单不饱和或饱和的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油(花生油)、罂粟籽油、茶籽油和大豆油。在一些具体实施方案中,药学上可接受的油可以包括玉米油,其包括甘油三酯,其中脂肪酸组成成分主要是亚油酸、油酸、棕榈酸和硬脂酸。药物组合物(例如,单位剂型)中的药学上可接受的溶剂还包括本文所述的任何溶剂。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂(或共溶剂,如果将油作为溶剂计数),诸如醇、酯、酸、等。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可包括苯甲醇、苯甲酸苄酯、乙醇、甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯80、乙酸和/或乙酸乙酯。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可以是苯甲醇和/或苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,药物组合物,例如单位剂型,包含癸酸阿比特龙、药学上可接受的油(例如,本文所述)、苯甲醇和苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油是玉米油。在一些实施方案

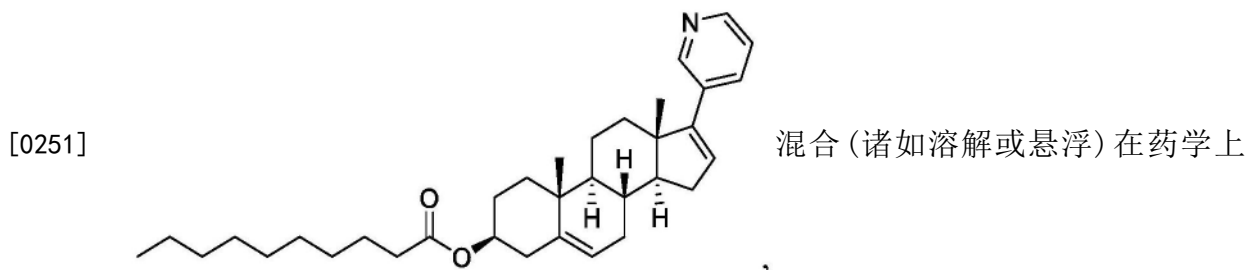
中,苯甲醇以约5-10体积%的量存在,苯甲酸苄酯以约10-20体积%的量存在,并且玉米油以约70-85体积%的量存在,其中苯甲醇、苯甲酸苄酯和玉米油的组合体积为100%。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙是如本文所述的基本上纯的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a) 癸酸阿比特龙,诸如本文中呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其浓度为约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml,或所述值之间的任何范围,诸如约100mg/ml至约300mg/ml);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg/mL;(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg/mL;(d) 药学上可接受的油(例如,本文所述的),尤其是玉米油,例如,适量至药物组合物的体积。在一些具体实施方案中,所述药物组合物每毫升包含(a) 癸酸阿比特龙,诸如本文中呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg,或所述值之间的任何范围);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg,或所述值之间的任何范围);(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg,或所述值之间的任何范围);和(d) 玉米油,适量至1毫升。在一些具体实施方案中,所述药物组合物包含癸酸阿比特龙、苯甲醇、苯甲酸苄酯和玉米油,各自相应的量(mg/毫升)与本公开的表14A中所示的量基本相同。

[0247] 在一些实施方案中,本公开提供了如表C所示的示例性癸酸阿比特龙配制品。表中的所有数值都应理解为前面有术语“约”。癸酸阿比特龙的浓度是指每ml最终配制品中癸酸阿比特龙的量(mg),最终配制品可以是溶液或悬浮液。表中油(主要溶剂)和共溶剂(苯甲醇和/或苯甲酸苄酯)的量表示为溶剂的体积百分比,溶剂包括油和共溶剂两者。合适的油包括本文所述的任何药学上可接受的油,诸如玉米油。任选的附加成分未在表C中示出。本文的实施例3F-3H显示了制备表C的代表性癸酸阿比特龙配制品的程序。

[0248] 表C. 示例性癸酸阿比特龙配制品

	成分	量/浓度		
		典型的	示例性范围	更多示例性范围
[0249]	癸酸阿比特龙	25 mg/ml 至 500 mg/ml	50 mg/ml 至 300 mg/ml; 100 mg/ml 至 300 mg/ml	75 mg/ml 至 300 mg/ml, 诸如 150 mg/ml 至约 250 mg/ml
	油(例如, 玉米油、蓖麻油、芝麻油、花生油、棉籽油和/或 Miglyol 812)	溶剂的 30%至 100%	溶剂的 50%至 90%	溶剂的 60%至 90%, 诸如 70%
	苯甲醇	溶剂的 0%至 20%	溶剂的 0%至 15%	溶剂的 0%至 10%, 诸如 10%
	苯甲酸苄酯	溶剂的 0%至 50%	溶剂的 0%至 35%	溶剂的 0%至 30%, 诸如 20%

[0250] 本领域技术人员可以根据本文公开的方法制备本文的药物组合物或单位剂型。在一些实施方案中, 本公开提供了一种制备适于肠胃外施用给患有性激素依赖性良性或恶性病症、由于雄激素过多引起的综合征和/或由于糖皮质激素过多诸如如高皮质醇血症引起的综合征的受试者的癸酸阿比特龙配制品的方法。在一些实施方案中, 该方法包括将具有下式的癸酸阿比特龙:



可接受的载体中形成混合物 (诸如溶液或悬浮液)。在一些实施方案中, 癸酸阿比特龙是如本文所述的基本上纯的形式。在一些实施方案中, 该方法进一步包括对混合物 (例如, 溶液或悬浮液) 进行灭菌。在一些实施方案中, 溶解或悬浮可包括将本文所述的癸酸阿比特龙的结晶形式混合 (例如, 溶解或悬浮) 在药学上可接受的载体中。在一些实施方案中, 混合 (诸如溶解或悬浮) 可包括将本文所述的基本上纯的癸酸阿比特龙混合 (例如, 溶解或悬浮) 在药学上可接受的载体中。合适的药学上可接受的载体和量、癸酸阿比特龙的量、癸酸阿比特龙的浓度, 包括本文所述的那些中的任何一种。例如, 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的载体包括药学上可接受的油和药学上可接受的溶剂, 其中所述药学上可接受的油包括植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油, 所述药学上可接受的溶剂包括苯甲醇和/或苯甲酸苄酯, 并且其中所述癸酸阿比特龙以约 50mg/mL 至约 300mg/mL, 诸如约 100mg/mL 至约 300mg/mL 的浓度存在。

[0252] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种治疗性激素依赖性良性或恶性病症、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方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)。施用不限于任何特定途径。然而,癸酸阿比特龙通常肠胃外施用,例如,经由肌内注射、皮内注射或皮下注射。在一些实施方案中,施用是通过肌内注射。与乙酸阿比特龙的口服施用不同,包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)可以在进食或未进食的情况下向有此需要的受试者施用。

[0253] 可以用所述方法治疗的性激素依赖性良性或恶性病症包括本文所述的那些中的任一种。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以选自雄激素依赖性病症和雌激素依赖性病症,诸如雄激素依赖性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选自前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌和肺癌等。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性疾病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去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌。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去势抵抗性前列腺癌或转移性去势敏感性前列腺癌。可以用所述方法治疗的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包括本文所述的那些中的任何一种。在一些实施方案中,本文的方法可以是用于治疗受试者中由雄激素过多引起的非肿瘤综合征的方法,所述非肿瘤综合征诸如子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、先天性肾上腺增生(例如,经典或非经典先天性肾上腺增生)、性早熟、多毛症等。在一些实施方案中,本文的方法可以是用于治疗由糖皮质激素(例如,皮质醇)过多引起的非肿瘤综合征,诸如库欣氏综合征或库欣氏病的方法。

[0254] 本文的方法可以连同针对相应疾病或病症的一种或多种附加疗法一起使用。例如,该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,如本文所述的,诸如另一种癌症化疗药物、激素替代药物或激素消融药物)。在一些实施方案中,受试者也可以用促性腺激素释放激素类似物和/或双侧睾丸切除术治疗。

[0255] 如本文所讨论的,阿比特龙是一种 17α -羟化酶/C17,20-裂解酶(CYP17)抑制剂,可导致雄激素(诸如睾酮)的生物合成减少、糖皮质激素(诸如皮质醇)减少和盐皮质激素过多(例如,孕酮增加)。还已经注意到肾上腺功能不全与阿比特龙治疗,诸如Zytiga[®]相关。经证实肌内施用本文的包含癸酸阿比特龙的药物组合物会提供有效的阿比特龙血浆水平并长时间抑制体内CYP17A1,同时孕酮水平增加而皮质醇水平降低。

[0256] 在一些实施方案中,本文的方法(例如,治疗前列腺癌,或治疗经典或非经典先天性肾上腺增生)可以包括向受试者施用一种药剂,该药剂抵消与如本文所述的癸酸阿比特龙的施用相关的糖皮质激素的减少。在一些实施方案中,该方法可以包括向有此需要的受试者施用有效治疗一种或多种与肾上腺功能不全相关的症状,诸如急性应激、疲劳等的药剂。在一些具体实施方案中,该方法可以包括向受试者施用类固醇,诸如皮质类固醇。在一些实施方案中,该方法可以包括向受试者施用糖皮质激素。在一些具体实施方案中,该方法还包括向受试者施用泼尼松、泼尼松龙和/或甲基泼尼松龙。在一些实施方案中,该方法

还包括向受试者施用有效治疗皮质醇缺乏症的药剂,例如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和/或地塞米松。在任何此类实施方案中,可以经由相同或不同的施用途径,同时或以任何顺序依序地向受试者施用所述药剂。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,联合疗法进一步包括向受试者施用一种或多种附加疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。

[0257] 在一些实施方案中,本文的方法的特征可在于每周一次或甚至更低频率的施用频率。通常,给药频率的范围可以从每周一次到每几个月一次,诸如从每周一次到每三个月一次,或从每周一次到每八周一次,诸如每月一次、每两个月一次或每三个月一次。在一些实施方案中,该方法包括每周一次、每两周一次、每三周一次、每月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次向受试者施用包含癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)。在一些实施方案中,该方法包括每两周一次、每月一次或一个月以上一次,例如每两个月一次或每三个月一次向受试者施用包含癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)。在一些实施方案中,每个剂量的给药量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg,或所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙。在一些实施方案中,每个剂量的癸酸阿比特龙的给药量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或所述数值之间的任何范围)受试者体重。在一些实施方案中,施用是经由肌肉注射。在一些实施方案中,单剂量的施用提供了至少一周,例如至少两周,诸如至少三周、至少四周和最多六周或八周或更长时间段,诸如最多十周或更长时间段的治疗有效的阿比特龙血浆浓度。在一些实施方案中,单剂量的施用提供高于1.0ng/ml的阿比特龙血浆浓度(例如,介于约1ng/ml至约8ng/ml之间,或约2ng/ml或更高,约4ng/ml或更高,约5ng/ml或更高,或约8ng/ml或更高),持续至少一周,例如至少两周,诸如至少3周、至少4周和最多6周或8周或更长时间段,诸如最多10周或更长时间段等。在一些实施方案中,所述施用提供高于1.0ng/ml的阿比特龙的稳态 C_{min} (例如,介于约1ng/ml至约8ng/ml,约2ng/ml或更高,约4ng/ml或更高,约5ng/ml或更高,或约8ng/ml或更高)。在一些实施方案中,所述施用提供的阿比特龙的单剂量或稳态 C_{max} 介于约10ng/ml至约400ng/ml,诸如约10ng/ml、约15ng/ml、约20ng/ml、约30ng/ml、约50ng/ml、约60ng/ml、约100ng/ml、约150ng/ml、约160ng/ml或列举的介于所述值之间的任何范围,例如,约10-30ng/ml、约20-60ng/ml、约15-160ng/ml或约50-100ng/ml。在一些实施方案中,可将癸酸阿比特龙配制品作为阿比特龙的唯一来源施用于有此需要的受试者。然而,在一些实施方案中,也可以将癸酸阿比特龙配制品作为另一种阿比特龙疗法的补充剂施用于有此需要的受试者。

[0258] 在一些具体实例中,本公开提供了一种治疗前列腺癌的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射,每周一次或一周以上一次,诸如每月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次向有此需要的受试者施用癸酸阿比特龙(例如,本文中基本上纯的癸酸阿比特龙),每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势敏感性前列腺癌。可用该方法治疗的合适的前列腺癌还包括本文所述的任何那

些。在一些实施方案中,治疗前列腺癌的方法包括联合疗法,联合疗法进一步包括向受试者施用一种或多种附加疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。

[0259] 在一些具体实例中,本公开提供了一种治疗前列腺癌的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向有此需要的受试者施用包含如本文所述的癸酸阿比特龙(例如,本文中基本上纯的癸酸阿比特龙)的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次、每三个月一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙或癸酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势敏感性前列腺癌。可用该方法治疗的合适的前列腺癌还包括本文所述的任何那些。在一些实施方案中,治疗前列腺癌的方法包括联合疗法,联合疗法进一步包括向受试者施用一种或多种附加疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。

[0260] 在一些具体实例中,本公开提供了一种治疗前列腺癌的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向有此需要的受试者施用本文所述的单位剂型,一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙或癸酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述单位剂型经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势敏感性前列腺癌。可用该方法治疗的合适的前列腺癌还包括本文所述的任何那些。在一些实施方案中,治疗前列腺癌的方法包括联合疗法,联合疗法进一步包括向受试者施用一种或多种附加疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。

[0261] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种治疗有此需要的受试者中的前列腺癌的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙或癸酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。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。在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施

用芳香酶抑制剂,例如依西美坦。

[0262] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种治疗有此需要的受试者中的21-羟化酶缺乏症的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙或癸酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。

[0263] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种向有此需要的受试者递送阿比特龙的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙或癸酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,受试者患有激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如,例如本文所述的高皮质醇血症)引起的综合征。

[0264] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种抑制有此需要的受试者中的CYP17A1活性的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙或癸酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。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,受试者患有由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如本文所述的高皮质醇血症)引起的综合征。

[0265] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种降低有此需要的受试者中的糖皮质激素(例如,皮质醇)的水平的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙或癸酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些

实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,受试者患有如本文所述的高皮质醇血症,诸如库欣氏综合征或库欣氏病。

[0266] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种降低有此需要的受试者中的雄激素(例如,睾酮和/或二氢睾酮)和/或雌激素的水平的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙或癸酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。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。

[0267] 其他阿比特龙前药

[0268] 虽然本公开更详细地描述了关于癸酸阿比特龙的实施方案,但本领域技术人员将理解,鉴于本文的描述,类似的实施方案也适用于本公开的其他阿比特龙前药。例如,与癸酸阿比特龙一样,药代动力学研究表明,肌肉注射异羊油酸阿比特龙配制品也可以在较长时间内提供治疗有效量的血浆阿比特龙。因此,本文特别针对癸酸阿比特龙配制品和治疗方法描述的实施方案也可类似地适用于异羊油酸阿比特龙,其中癸酸阿比特龙用异羊油酸阿比特龙替代。

[0269] 例如,在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种治疗性激素依赖性良性或恶性病症、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方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的包含本文所述的异羊油酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)。在一些实施方案中,可以将包含本文所述的异羊油酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)在进食或未进食的情况下施用于有此需要的受试者。合适的性激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素过多引起的综合征、由糖皮质激素过多(诸如高皮质醇血症)引起的综合征、给药方案、联合疗法等包括本文所述的那些,例如与癸酸阿比特龙有关的那些。

[0270] 在一些具体实例中,本公开提供了一种治疗前列腺癌的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向有此需要的受试者施用包含本文所述的异羊油酸阿比特龙的药物组合物,一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的异羊油酸阿比特龙或异羊油酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势敏感性前列腺癌。

[0271] 在一些具体实例中,本公开提供了一种治疗前列腺癌的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向有此需要的受试者施用包含本文所述的异羊油酸阿比特龙的单位剂型,一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的异羊油酸阿比特龙或异羊油酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述单位剂型经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势敏感性前列腺癌。

[0272] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种向有此需要的受试者递送阿比特龙的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的异羊油酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的异羊油酸阿比特龙或异羊油酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,受试者患有激素依赖性良性或恶性病症、由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如,例如本文所述的高皮质醇血症)引起的综合征。

[0273] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种抑制有此需要的受试者中的CYP17A1活性的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的异羊油酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的异羊油酸阿比特龙或异羊油酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。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,受试者患有由雄激素过多引起的综合征和/或由糖皮质激素过多(诸如本文所述的高皮质醇血症)引起的综合征。

[0274] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种降低有此需要的受试者中的糖皮质激素(例如,皮质醇)的水平的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的异羊油酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的异羊油酸阿比特龙或异羊油酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所

述药物组合物经由肌肉注射施用。在一些实施方案中,受试者患有如本文所述的高皮质醇血症,诸如库欣氏综合征或库欣氏病。

[0275] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种降低有此需要的受试者中的雄激素(例如,睾酮和/或二氢睾酮)和/或雌激素的水平的方法,该方法包括经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射向受试者施用包含本文所述的异羊油酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型),一周一次或一周以上一次,诸如一个月一次或一个月以上一次,每个剂量为约50mg至约2000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg或介于所述值之间的任何范围)的异羊油酸阿比特龙或异羊油酸阿比特龙的每个剂量为约0.5mg/kg至约100mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg或介于所述值之间的任何范围)的受试者体重。在一些实施方案中,所述药物组合物经由肌肉注射施用。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。

[0276] 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配制品、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)、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配制品的方法。现在将详细参考代表性实施方案,附图中示出了各种实施方案的实例。

[0277] 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)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。

[0278] 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配制品之前、同时和之后施用时)意指能够增强配制品的功效,减少配制品的不良副作用,或改善对特定病症的治疗的至少一种其他化合物、配制品、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)、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。

[0279] 配制品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配制品的阿比特龙的释放。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。

[0280] 实施方案的配制品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, 实施方案的配制品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, 并提供从施用此类配制品和药剂中可获得的益处的量。

[0281] 如本文所用, 术语“有效量”、“有效剂量”和“治疗血浆浓度”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, 配制品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)在配制品施用后发生的时间。“有效量”、“有效剂量”或“治疗血浆浓度”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, 阿比特龙前药配制品的有效量或剂量意指在肠胃外施用前药配制品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, 并且在施用后至少一周, 例如至少两周(例如, 四周、六周、八周或更多周)达到有效血浆浓度。

[0282] 一般而言, 用于施用根据本公开的配制品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配制品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。

[0283] 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)即可确定配制品(和其他药剂)的有效剂量(并且最常将视所利用的特定配制品而定)。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)、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。

[0284] 实施方案的配制品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。配制品、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。本领域技术人员可以

使用已知的可注射的、生理上可接受的无菌溶液。为了制备用于肠胃外注射或输注的即用型溶液,可容易获得等渗水溶液,例如盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)或相应的血浆蛋白溶液。配制品可以作为冻干物或干燥制剂存在,冻干物或干燥制剂可以直接在使用前在无菌条件下用已知的可注射溶液重构,例如作为成套部件。另外,配制品可包括一种或多种可接受的载体(其可以包括例如溶剂、分散介质、包衣、佐剂、稳定剂、稀释剂、防腐剂、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂、吸收调节剂等。“稀释剂”可以包括水、盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)、葡萄糖、乙醇、甘油等。等渗剂可包括氯化钠、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇和乳糖等。稳定剂包括白蛋白和乙二胺四乙酸的碱金属盐等。

[0285] 可以采用任何合适的施用途来为受试者提供有效量/剂量的根据代表性实施方案的配制品和药剂。药理学、免疫学、医学、肿瘤学等领域的技术人员无需过度实验即可容易地确定合适的施用途。然而,预计所述配制品主要适于肠胃外施用,诸如经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射。

[0286] 本文使用的缩写具有其在化学和生物学领域中的常规含义。

[0287] 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。

[0288] 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。

[0289] 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“烷基”是指直链或支链饱和脂肪族烃。在一些实施方案中,烷基可包括一至三十个碳原子(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。

[0290] 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)环状脂肪族烃,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,其中如上定义中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。

[0291] 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族烃。在一个实施方案中,烯基是

C₂₋₁₆烯基。

[0292] 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C₂₋₁₆炔基。

[0293] 如本文所用,术语“本公开的阿比特龙前药”是指根据式I或式II的本文所述的任何化合物、阿比特龙前药的亲脂性酯或实施例编号2A-2H中的任何一种、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)。本公开的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。本公开的一些前药还可以以各种多晶型或无定形形式存在。本文所述前药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。如本文所用,术语“本公开的阿比特龙前药配制品”是指包含本公开的任何一种或多种阿比特龙前药的任何药物组合物或配制品,例如,实施例3A-3J和实施例9中制备的任何配制品。在本文所述的任何实施方案中,除非与上下文直接矛盾,否则本公开的阿比特龙前药可以是癸酸阿比特龙。在本文所述的任何实施方案中,除非与上下文直接矛盾,否则本公开的阿比特龙前药配制品可以是本文所述的包含癸酸阿比特龙的任何药物组合物。在本文所述的任何实施方案中,除非与上下文直接矛盾,否则本公开的阿比特龙前药也可以是异羊油酸阿比特龙。在本文所述的任何实施方案中,除非与上下文直接矛盾,否则本公开的阿比特龙前药配制品也可以是本文所述的包含异羊油酸阿比特龙的任何药物组合物。

[0294] 本公开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²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N和¹⁸O。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。

[0295] 实线和虚线楔形键表示本领域惯用的立体化学。

[0296] 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的主题的范围。

[0297] 实施例1阿比特龙前药的长效可注射配制品

[0298] 该配制品包括亲脂性阿比特龙前药的长效可注射油基配制品,诸如(1)3 β -链烷酸阿比特龙和(2)C-2至C-16碳的直链、支链、环状和芳香族链烷酸酯(即,由2至16个碳原子组成的脂肪族和芳香族酯)。阿比特龙酯可以包括例如以下酯:乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、(缬草酸)戊酸酯、异羊油酸酯、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、苯基丙酸酯、羊油酸酯(己酸酯)、庚酸酯(enanthate)(庚酸酯(heptanoate))、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、十五酸酯和十六酸酯。在代表性实施方案中,阿比特龙酯是乙酸阿比特龙、丙酸阿比特龙和癸酸阿比特龙。

[0299] 配制品可包含阿比特龙前药在药学上可接受的油中的溶液或悬浮液,所述油诸如药学上可接受的注射用油,包括植物来源的油或合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可包括由诸如以下的脂肪酸(多不饱和、单不饱和和饱和)组成的甘油三酯:植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油(落花生油)、罂粟籽

油、茶籽油和大豆油。基于前药在油中的溶解度选择植物油。经确定乙酸阿比特龙最易溶于蓖麻油中,蓖麻油包括甘油三酯,其中脂肪酸组成部分主要富含油酸(一种羟基化的单不饱和脂肪酸)。相反,经确定更亲脂的前药(丙酸阿比特龙和癸酸阿比特龙)更易溶于玉米油,玉米油包括甘油三酯,其中脂肪酸组成部分主要是亚油酸(非羟基化多不饱和脂肪酸)、油酸(非羟基化不饱和脂肪酸)、棕榈酸(非羟基化饱和脂肪酸)和硬脂酸(非羟基化饱和脂肪酸)。令人惊讶的是,经确定丁酸阿比特龙在蓖麻油和玉米油两者中的溶解度低于乙酸酯、丙酸酯或癸酸酯前药。还注意到前药在植物油中的熔点和溶解度之间存在负相关。各种阿比特龙前药的熔点通过差示扫描量热法测定,如表1所示。

[0300] 表1:阿比特龙前药的熔点。

阿比特龙前药	熔点
乙酸酯	127-130°C
丙酸酯	102°C
丁酸酯	147°C
癸酸酯	38°C

[0302] 配制品可以含有药学上可接受的赋形剂,诸如共溶剂(即增溶剂),诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯、乙醇、甘油、聚乙二醇、聚山梨酯80、乙酸和乙酸乙酯。经确定,添加剂/共溶剂苯甲醇和苯甲酸苄酯具有增加前药溶解度以及降低溶液的粘度和滑移力的优点,参见例如图13A-13E和表2A-2D,其提供了更容易通过用于肌肉注射的可接受规格的针头(例如,20-27号诸如22-25号)注射的更加浓缩的溶液。实际上,根据共溶剂降低媒介物粘度以允许通过合适的注射针头或套管注射的能力来选择共溶剂。在肌肉或皮下注射中作为添加剂的苯甲醇还具有可以在注射部位充当局部麻醉剂的优点(Wilson等人Ann. Emer. Med. 33 (5), 495, 1999)。

[0303] 阿比特龙酯的溶解度可在向植物油媒介物中添加共溶剂后受到影响。因此,在一些实施方案中,阿比特龙酯完全溶解在组合物中,而在其他实施方案中,阿比特龙酯部分分散在组合物中。在一个实施方案中,阿比特龙酯完全溶解在媒介物中。

[0304] 所述配制品还可以含有药学上可接受的防腐剂、聚合物、抗氧化剂、抗微生物剂、螯合剂和其他赋形剂,诸如柠檬酸、葡萄糖、抗坏血酸、苯扎氯铵、苯甲酸、磺丁基醚 β -环糊精钠、氯化钙、羧甲氧基纤维素钠、氯丁醇、肌酸、交联羧甲基纤维素、磷酸氢二钾、多库酯钠、依地酸钠、甘油、透明质酸钠、羟丙基 β -环糊精、乳酸、乳糖、卵磷脂、马来酸、甘露糖醇、葡甲胺、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、米吡氯铵、单硫代甘油、苯酚、泊洛沙姆188、聚糖乳酸、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯80、对羟基苯甲酸丙酯、乙酸钠、苯甲酸钠、柠檬酸钠、去水山梨糖醇单月桂酸酯、山梨糖醇、蔗糖、酒石酸、柠檬酸三钠、曲金刚胺、氨丁三醇和尿素。

[0305] 所述配制品可以通过本领域技术人员已知的方法(例如, γ 辐射、微米过滤和高压灭菌法)灭菌。

[0306] 可以以各种浓度制备阿比特龙前药配制品,包括例如25mg/ml至500mg/ml。在代表性实施方案中,浓度为50mg/ml至300mg/ml。

[0307] 配制品在肌肉或皮下注射后,在至少一周和最多两周、三周、四周或更多周的时间段内释放有效量的阿比特龙。阿比特龙前药配制品施用后达到的阿比特龙治疗血浆水平可

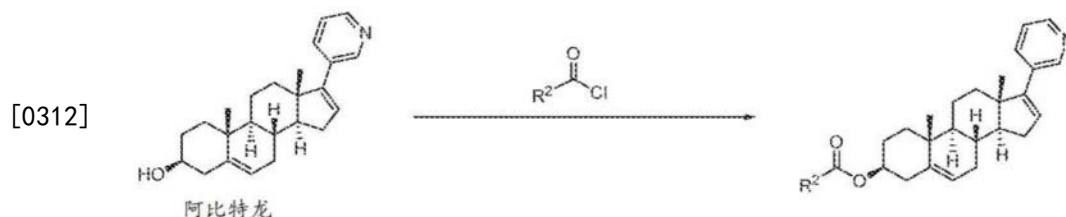
以是,例如,肠胃外施用后14-28天为6-15ng/ml。在代表性实施方案中,治疗水平是肠胃外施用后14-28天为8-12ng/ml。已证明阿比特龙 C_{min} >8.4ng/ml与有利的前列腺特异性抗原响应相关并且可能是去势抵抗性前列腺癌患者无进展生存的关键预测因素 (Carton等人, Eur. J. Cancer 72:54, 2017)。

[0308] 实施例2.阿比特龙前药的合成

[0309] 乙酸阿比特龙

[0310] 乙酸阿比特龙获自Hetero Labs Limited, India。

[0311] 其他阿比特龙酯通常可以通过使阿比特龙与 R^2COOH 或其适当的活化形式诸如 R^2COCl 反应来合成。反应通常在非质子溶剂诸如 $CHCl_3$ 中与适当的碱诸如三乙胺进行。丙酸阿比特龙、丁酸阿比特龙、戊酸阿比特龙、己酸阿比特龙、庚酸阿比特龙、异羊油酸阿比特龙、环戊丙酸阿比特龙和癸酸阿比特龙的制备的实例如下所示。



[0313] 实施例2A. 丙酸阿比特龙的制备

[0314] 如下制备丙酸阿比特龙:

[0315] 将15.0g (42.9mmol) 阿比特龙添加到500ml圆底烧瓶中,然后添加450ml氯仿和11.96ml (85.8mmol, 2.0当量) 的三乙胺。用氮气吹扫烧瓶并将混合物在冰浴中冷却至0℃。搅拌混合物15分钟后,滴加4.12ml (47.2mmol, 1.1当量) 丙酰氯,然后再添加6.57ml (47.2mmol, 1.1当量) 的三乙胺。移除冰浴,并将溶液再搅拌2小时。将反应物再次冷却至0℃,并且再缓慢添加4.12ml丙酰氯和6.57mL三乙胺。再次移除冰浴,并将反应物再搅拌16小时。然后将该溶液用300ml水洗涤两次并用300ml盐水洗涤一次。将有机相经硫酸钠干燥,真空浓缩并上样到二氧化硅上。将粗制化合物使用乙酸乙酯/己烷溶剂体系通过快速色谱法纯化。将所需化合物用大约30%乙酸乙酯洗脱。合并纯级分并真空浓缩以提供8.2g呈黄色固体的丙酸阿比特龙,根据HPLC分析其纯度为97.8%。其他化学性质如下:LCMS m/z 406.3 (M+H); 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): δ 1.096 (11H, m), 1.625 (11H, m), 1.846 (3H, m), 2.067 (3H, m), 2.323 (5H, m), 4.627 (1H, m), 5.415 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.992 (1H, q, $J=5$ Hz), 7.215 (1H, ddd, $J=1, 5, 8$ Hz), 7.677 (1H, dt, $J=2, 8$ Hz), 8.456 (1H, dd, $J=2, 5$ Hz), 8.619 (1H, dd, $J=1, 2$ Hz); 熔点 (DSC) 101℃。

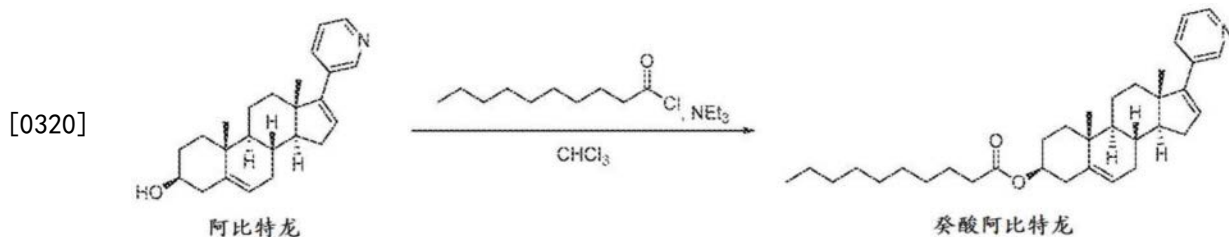
[0316] 实施例2B. 丁酸阿比特龙的制备

[0317] 如下制备丁酸阿比特龙:

[0318] 将7.0g (20.0mmol) 阿比特龙添加到500ml圆底烧瓶中,然后添加210ml氯仿和5.58ml (40.0mmol, 2.0当量) 的三乙胺。用氮气吹扫烧瓶并将混合物在冰浴中冷却至0℃。搅拌混合物15分钟后,滴加2.28ml (22.0mmol, 1.1当量) 丁酰氯,然后再添加3.07ml (22.0mmol, 1.1当量) 的三乙胺。移除冰浴,并将溶液再搅拌2小时。将反应物再次冷却至0℃,并且再缓慢添加2.28ml丁酰氯和3.07mL三乙胺。再次移除冰浴,并将反应物再搅拌16小时。在反应过程中,颜色从白色混合物迅速变为黄色溶液,然后缓慢地变为红色溶液。通过

TLC和LCMS确认反应完成后,然后将溶液用150ml水洗涤两次并用150ml盐水洗涤一次。将有机相经硫酸钠干燥,真空浓缩并上样到二氧化硅上。将粗制化合物使用乙酸乙酯/己烷溶剂体系通过快速色谱法纯化。将所需化合物用大约25%乙酸乙酯洗脱。合并纯级分并真空浓缩提供5.5g呈黄色固体的丁酸阿比特龙。化学性质如下:LCMS m/z 420.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ 0.948 (3H, t, J=7Hz), 1.043 (3H, s), 1.090 (3H, s), 1.633 (15H, m), 1.842 (3H, m), 2.065 (3H, m), 2.297 (5H, m), 4.608 (1H, m), 5.413 (1H, d, J=5Hz), 5.990 (1H, q, J=5Hz), 7.215 (1H, ddd, J=1, 5, 8Hz), 7.643 (1H, dt, J=2, 8Hz), 8.455 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.615 (1H, dd, J=1, 2Hz); 熔点(DSC) 147°C。

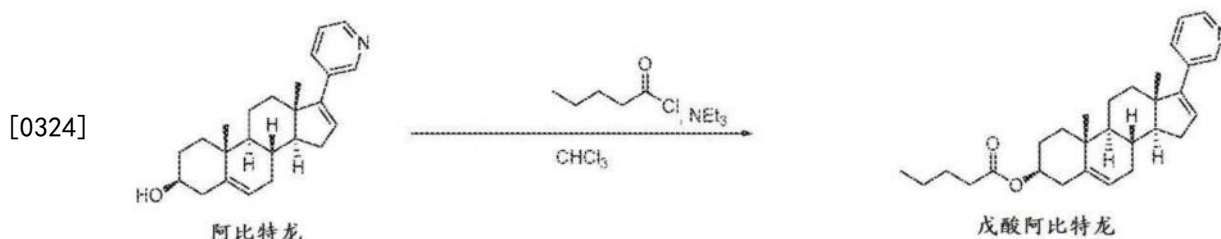
[0319] 实施例2C. 癸酸阿比特龙的制备



[0321] 如下制备癸酸阿比特龙:

[0322] 将10.0g (28.6mmol)阿比特龙添加到500ml圆底烧瓶中,然后添加300ml氯仿和7.97ml (57.2mmol, 2.0当量)的三乙胺。用氮气吹扫烧瓶并将混合物在冰浴中冷却至0°C。搅拌混合物15分钟后,滴加6.53ml (31.5mmol, 1.1当量)癸酰氯,然后再添加4.39ml (31.5mmol, 1.1当量)的三乙胺。移除冰浴,并将溶液再搅拌2小时。将反应物再次冷却至0°C,并且再缓慢添加6.53ml癸酰氯和4.39ml三乙胺。再次移除冰浴,并将反应物再搅拌16小时。在反应过程中,颜色从白色混合物迅速变为黄色溶液,然后缓慢地变为红色溶液。通过TLC和LCMS确认反应完成后,然后将溶液用200ml水洗涤两次并用200ml盐水洗涤一次。将有机相经硫酸钠干燥,真空浓缩并上样到二氧化硅上。将粗制化合物使用乙酸乙酯/己烷溶剂体系通过快速色谱法纯化。将所需化合物用大约20%乙酸乙酯洗脱。合并纯级分并真空浓缩提供8.0g呈黄色固体的癸酸阿比特龙。化学性质如下:LCMS m/z 504.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ 0.877 (3H, t, J=7Hz), 1.043 (3H, s), 1.082 (3H, s), 1.268 (16H, m), 1.643 (15H, m), 1.842 (3H, m), 2.065 (3H, m), 2.290 (5H, m), 4.602 (1H, m), 5.404 (1H, d, J=5Hz), 5.998 (1H, q, J=5Hz), 7.215 (1H, ddd, J=1, 5, 8Hz), 7.643 (1H, dt, J=2, 8Hz), 8.455 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.617 (1H, dd, J=1, 2Hz); 熔点(DSC) 38°C。

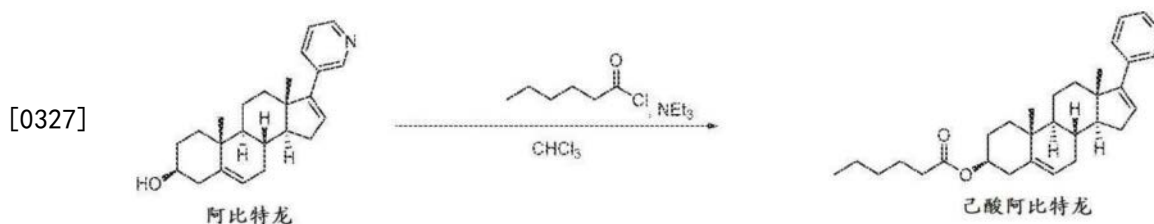
[0323] 实施例2D. 戊酸阿比特龙的制备



[0325] 使用与制备癸酸阿比特龙的程序(实施例2C)类似的程序制备戊酸阿比特龙,除了使用缬草酸酐代替癸酰氯以外。LCMS m/z 434.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ 0.9-2.2 (32H, m), 4.61 (1H, m), 5.41 (1H, d, J=5Hz), 5.99 (1H, q, J=5Hz), 7.22 (1H, ddd, J=1, 5,

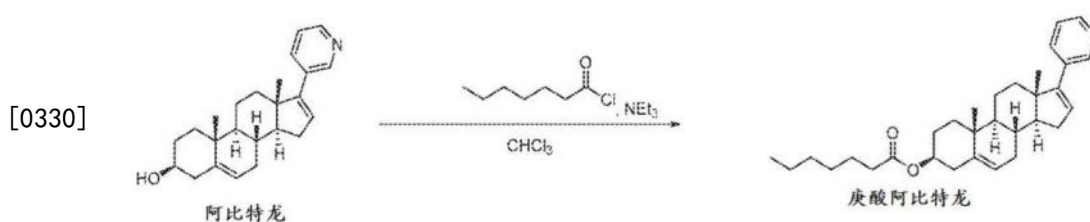
8Hz), 7.63 (1H, dt, J=2, 8Hz), 8.45 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.62 (1H, dd, J=1, 2Hz)。

[0326] 实施例2E. 己酸阿比特龙的制备



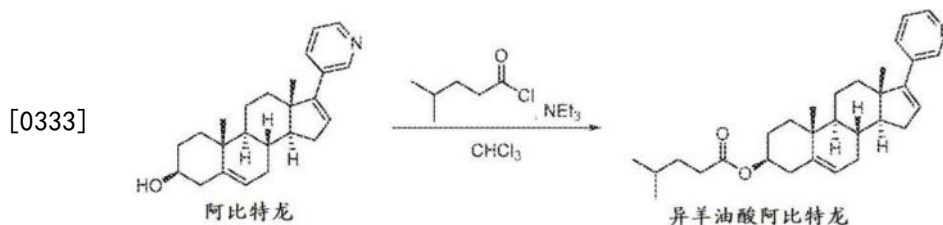
[0328] 使用与制备癸酸阿比特龙的程序(实施例2C)类似的程序制备己酸阿比特龙,除了使用己酰氯代替癸酰氯以外。LCMS m/z 448.4 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0.9-2.2 (34H, m), 4.60 (1H, m), 5.40 (1H, d, J=5Hz), 5.98 (1H, q, J=5Hz), 7.21 (1H, ddd, J=1, 5, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J=2, 8Hz), 8.43 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.60 (1H, dd, J=1, 2Hz)。

[0329] 实施例2F. 庚酸阿比特龙的制备



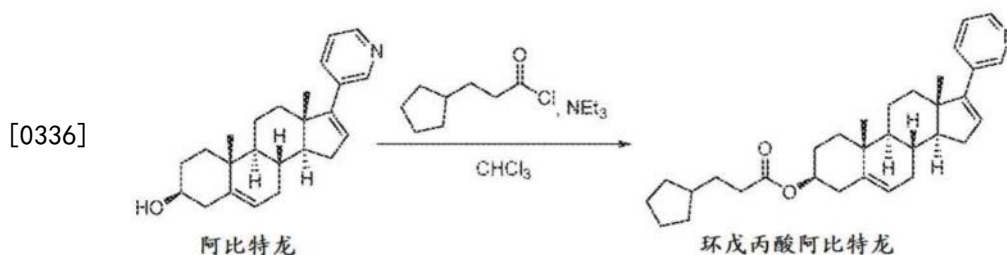
[0331] 使用与制备癸酸阿比特龙的程序(实施例2C)类似的程序制备庚酸阿比特龙,除了使用庚酰氯代替癸酰氯以外。LCMS m/z 462.4 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0.9-2.2 (36H, m), 4.61 (1H, m), 5.40 (1H, d, J=5Hz), 6.00 (1H, q, J=5Hz), 7.21 (1H, ddd, J=1, 5, 8Hz), 7.64 (1H, dt, J=2, 8Hz), 8.45 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.61 (1H, dd, J=1, 2Hz)。

[0332] 实施例2G. 异羊油酸阿比特龙的制备



[0334] 使用与制备癸酸阿比特龙的程序(实施例2C)类似的程序制备异羊油酸阿比特龙,除了使用4-甲基缬草酰氯代替癸酰氯以外。LCMS m/z 448.4 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0.9-2.2 (34H, m), 4.61 (1H, m), 5.40 (1H, d, J=5Hz), 6.00 (1H, q, J=5Hz), 7.22 (1H, ddd, J=1, 5, 8Hz), 7.64 (1H, dt, J=2, 8Hz), 8.45 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.62 (1H, dd, J=1, 2Hz)。

[0335] 实施例2H. 环戊丙酸阿比特龙的制备



[0337] 使用与制备癸酸阿比特龙的程序(实施例2C)类似的程序制备环戊丙酸阿比特龙,

除了使用3-环戊基丙酰氯代替癸酰氯以外。LCMS m/z 474.4 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0.9-2.3 (36H, m), 4.62 (1H, m), 5.41 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.00 (1H, q, $J=5\text{Hz}$), 7.22 (1H, ddd, $J=1, 5, 8\text{Hz}$), 7.63 (1H, dt, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=2, 5\text{Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$)。

[0338] 实施例3.阿比特龙前药配制品的制备

[0339] 实施例3A.乙酸阿比特龙蓖麻油溶液的制备

[0340] 如下制备乙酸阿比特龙可注射(肌肉贮库)蓖麻油溶液:

[0341] 称取490mg乙酸阿比特龙并将其置于10mL带卷边塞子的血清小瓶中。将8mL蓖麻油置于单独的10mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出7mL无菌蓖麻油并添加到无菌乙酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解乙酸阿比特龙。乙酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为70mg/ml。

[0342] 实施例3B.乙酸阿比特龙90%蓖麻油、10%苯甲醇溶液的制备

[0343] 如下制备乙酸阿比特龙可注射(肌肉贮库)90%v/v蓖麻油、10%v/v苯甲醇溶液:

[0344] 称取700mg乙酸阿比特龙并将其置于10mL带卷边塞子的血清小瓶中。将8mL的90%蓖麻油/10%苯甲醇混合物置于单独的10mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出7mL无菌的90%蓖麻油/10%苯甲醇溶液并添加到无菌乙酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解乙酸阿比特龙。乙酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为91mg/ml。

[0345] 实施例3C.乙酸阿比特龙50%蓖麻油、50%苯甲酸苄酯溶液的制备

[0346] 如下制备乙酸阿比特龙可注射(肌肉贮库)50%v/v蓖麻油、50%v/v苯甲酸苄酯溶液:

[0347] 称取980mg乙酸阿比特龙并将其置于10mL带卷边塞子的血清小瓶中。将8mL的50%蓖麻油/50%苯甲酸苄酯混合物置于单独的10mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出7mL无菌的50%蓖麻油/50%苯甲酸苄酯溶液并添加到无菌乙酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解乙酸阿比特龙。乙酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为124mg/ml。

[0348] 实施例3D.丙酸阿比特龙90%蓖麻油、10%苯甲醇溶液的制备

[0349] 如下制备丙酸阿比特龙可注射(肌肉贮库)90%v/v蓖麻油、10%v/v苯甲醇溶液:

[0350] 称取1,050mg丙酸阿比特龙并将其置于10mL带卷边塞子的血清小瓶中。将8mL的90%蓖麻油/10%苯甲醇混合物置于单独的10mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个媒介物小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出8mL无菌的90%蓖麻油/10%苯甲醇溶液并添加到丙酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解丙酸阿比特龙。丙酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为197mg/ml。

[0351] 实施例3E.丙酸阿比特龙90%玉米油、10%苯甲醇溶液的制备

[0352] 如下制备丙酸阿比特龙可注射(肌肉贮库)90%v/v玉米油、10%v/v苯甲醇溶液:

[0353] 称取1,050mg丙酸阿比特龙并将其置于10mL带卷边塞子的血清小瓶中。将8mL的90%玉米油/10%苯甲醇混合物置于单独的10mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个媒介物小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出8mL无菌的90%玉米油/10%苯甲醇溶液并添加到丙酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解丙酸阿比特龙。丙酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为168mg/ml。

[0354] 实施例3F. 癸酸阿比特龙90%蓖麻油、10%苯甲醇溶液的制备

[0355] 如下制备癸酸阿比特龙可注射(肌肉贮库)90%v/v蓖麻油、10%v/v苯甲醇溶液:

[0356] 称取1,260mg癸酸阿比特龙并将其置于10mL带卷边塞子的血清小瓶中。将8mL的90%蓖麻油/10%苯甲醇混合物置于单独的10mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个媒介物小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出8mL无菌的90%蓖麻油/10%苯甲醇溶液并添加到癸酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解癸酸阿比特龙。癸酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为160mg/ml。

[0357] 实施例3G. 癸酸阿比特龙90%玉米油、10%苯甲醇溶液的制备

[0358] 如下制备癸酸阿比特龙可注射(肌肉贮库)90%v/v玉米油、10%v/v苯甲醇溶液:

[0359] 称取1,260mg癸酸阿比特龙并将其置于10mL带卷边塞子的血清小瓶中。将8mL的90%玉米油/10%苯甲醇混合物置于单独的10mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个媒介物小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出8mL无菌的90%玉米油/10%苯甲醇溶液并添加到癸酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解癸酸阿比特龙。癸酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为170mg/ml。

[0360] 实施例3H. 癸酸阿比特龙(-200mg/ml)70%玉米油、10%苯甲醇、20%苯甲酸苄酯溶液的制备

[0361] 如下制备癸酸阿比特龙可注射(肌肉贮库-200mg/ml)70%v/v玉米油、10%v/v苯甲醇、20%v/v苯甲酸苄酯溶液:

[0362] 称取2,500mg癸酸阿比特龙并将其置于20mL带卷边塞子的血清小瓶中。将60mL的70%玉米油/10%苯甲醇/20%苯甲酸苄酯混合物置于单独的100mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个媒介物小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出10mL无菌的70%玉米油/10%苯甲醇/20%苯甲酸苄酯溶液并添加到癸酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解癸酸阿比特龙。癸酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为209mg/ml。

[0363] 实施例3I. 癸酸阿比特龙(-240mg/ml)70%玉米油、10%苯甲醇、20%苯甲酸苄酯溶液的制备

[0364] 如下制备癸酸阿比特龙可注射(肌肉贮库-240mg/ml)70%v/v玉米油、10%v/v苯甲醇、20%v/v苯甲酸苄酯溶液:

[0365] 称取3,125mg癸酸阿比特龙并将其置于20mL带卷边塞子的血清小瓶中。将60mL的70%玉米油/10%苯甲醇/20%苯甲酸苄酯混合物置于单独的100mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个媒介物小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭

菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出10mL无菌的70%玉米油/10%苯甲醇/20%苯甲酸苄酯溶液并添加到癸酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解癸酸阿比特龙。癸酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为242mg/ml。

[0366] 实施例3J. 异羊油酸阿比特龙90%玉米油、10%苯甲醇溶液的制备

[0367] 如下制备异羊油酸阿比特龙可注射(肌内贮库)90%v/v玉米油、10%v/v苯甲醇溶液:

[0368] 称取1190mg异羊油酸阿比特龙并将其置于10mL带卷边塞子的血清小瓶中。将8mL的90%玉米油/10%苯甲醇混合物置于单独的10mL带卷边塞子的血清小瓶中。然后于铝箔中包裹两个媒介物小瓶并在高压釜中使用30分钟的液体循环进行灭菌。灭菌后,将小瓶移至层流罩。然后,取出6.4mL无菌的90%玉米油/10%苯甲醇溶液并添加到异羊油酸阿比特龙,并重新塞住小瓶并卷曲封闭。然后通过超声处理、涡旋和放置小瓶于旋转器上溶解异羊油酸阿比特龙。异羊油酸阿比特龙无菌溶液的最终浓度为158mg/ml。

[0369] 实施例4A. 阿比特龙前药的溶解度测试

[0370] 如下测试各种阿比特龙前药的溶解度。结果示于表2。

[0371] 对于所研究的每种溶剂,将足量的前药称取到单独的玻璃小瓶中并添加1-2ml溶剂。对所得悬浮液进行超声处理和涡旋。如果前药完全溶解,则添加更多的前药直至观察到过量的物质。如果存在大量过量的未溶解的前药,则可以再添加稀释剂。记录使用的总质量和体积。每个小瓶都盖紧并用箔纸包裹以在必要时避光。将小瓶置于25℃孵育箱(或任何其他所需温度)中的实验室旋转器上。在评估溶解度之前,使样品平衡至少1天。还取稍后的第二时间点,通常在约1周时,以确认每种前药的溶解度。

[0372] 在适当的时间点,将小瓶从孵育箱中取出。将每个小瓶的少量上清液转移到含有0.22或0.45um过滤器的微量离心管中。将管以10,000rpm离心,直至所有液体都通过过滤器到达管底部。可替代地,使用0.22或0.45μm注射器式过滤器过滤样品。使用HPLC测定经过滤的液体。必要时稀释样品,使得样品浓度在标准品范围内。

[0373] 表2:阿比特龙前药的溶解度。

	媒介物	阿比特龙前药溶解度(mg/ml)			
		乙酸酯	丙酸酯	丁酸酯	癸酸酯
[0374]	蓖麻油	74	154	36	188
	蓖麻油、10% v/v 苯甲醇	112	188	52	190
	蓖麻油、10% v/v 苯甲酸苄酯	91	—	—	—
	蓖麻油、50% v/v 苯甲酸苄酯	148	—	—	—
	芝麻油	27	86	17	130
	棉籽油	27	85	17	152
	玉米油	56	134	30	183
	玉米油、10% v/v 苯甲醇	—	223	—	277

[0375] 表2:阿比特龙前药的溶解度(续)。

[0376]	媒介物	阿比特龙前药溶解度(mg/ml)
--------	-----	------------------

[0377]

	环戊丙酸	异羊油酸酯	庚酸酯	己酸酯	戊酸酯
蓖麻油	48	120	124	173	89
蓖麻油、10% v/v 苯甲醇	108	160	171	188	121
玉米油	70	103	124	133	81
玉米油、10% v/v 苯甲醇	121	183	189	204	146

[0378] 肠胃外配制品在施用前必须灭菌。这可以通过多种技术实现,包括热灭菌(例如,干热或湿热)、辐射灭菌(例如, γ 射线灭菌)、过滤灭菌(例如,0.22微米膜过滤器)或气体灭菌(例如,甲醛或环氧乙烷气体)。

[0379] 实施例4B. 癸酸阿比特龙配制品或油类媒介物的溶解度、粘度和滑移力测试

[0380] 本实施例测试了各种癸酸阿比特龙配制品和油类媒介物的特性。

[0381] 首先,进一步的溶解度研究显示了癸酸阿比特龙配制品70%v/v玉米油、10%v/v苯甲醇、20%v/v苯甲酸苄酯的溶解度优势。参见下表2A。用于表2A中的研究的癸酸阿比特龙得自实施例6A。苯甲醇和苯甲酸苄酯的百分比基于体积百分比(或%v/v)。

[0382] 表2A. 癸酸阿比特龙在不同媒介物中的溶解度研究

[0383]

配制品			平衡饱和溶解度 (RT, mg/ml)
玉米油	苯甲醇	苯甲酸苄酯	
100%	—	—	63
90%	—	10%	79
80%	—	20%	94
95%	5%	—	108
90%	10%	—	170
85%	5%	10%	148
70%	10%	20%	240

[0384] 正如从本研究可以看出,苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合可以显著增强癸酸阿比特龙在玉米油中的溶解度。还参见图13A和图13B。

[0385] 另外的实验还显示,包含苯甲酸苄酯降低了油类媒介物的粘度和滑移力。预期此类油类媒介物可有利地用于配制本文的阿比特龙前药以在需要时提供粘度较低和滑移力较低的阿比特龙前药配制品。

[0386] 滑移力测试用拉伸和压缩试验机(例如Lloyd press或等效装置)、NEXYGEN Plus材料测试软件或等效的Load cell 250N进行。5-mL Luer-Lok注射器(例如Becton、Dickinson和Company/BD,P/N309646),或等效的23号、1.5英寸长、薄壁、精密滑针(例如Becton、Dickinson和Company/BD,P/N 305194),或等效的27号、1.5英寸长、常规壁、精密滑针(例如Becton、Dickinson和Company/BD,P/N301629)或等效装置。

[0387] 表2B示出了在没有添加剂或有10%v/v苯甲醇、20%v/v苯甲酸苄酯或10%v/v苯甲醇和20%v/v苯甲酸苄酯的组合的情况下,各种油类媒介物的粘度。还参见图13C。

[0388] 表2B. 各种含添加剂的油的粘度 (Pa*s)

	溶剂	无	10% 苯 甲 醇	20% 苯 甲 酸 苄 酯	20% 苯 甲 酸 苄 酯 和 10% 苯 甲 醇
	玉米油	0.0550	0.0386	0.0371	0.0267
[0389]	芝麻油	0.0594	0.0409	0.0395	0.0277
	花生油	0.0671	0.0458	0.0434	0.0302
	棉籽油	0.0591	0.0408	0.0396	0.0280
	Miglyol 812	0.0259	0.0193	0.0204	0.0154

[0390] 表2C和表2D示出了在没有添加剂或有10%v/v苯甲醇、20%v/v苯甲酸苄酯或10%v/v苯甲醇和20%v/v苯甲酸苄酯的组合的情况下,分别使用23号针头或27号针头的各种油类媒介物的滑移力(N)。还参见图13D和图13E。

[0391] 表2C. 含添加剂的各种油的滑移力(N), 23号针头

	溶剂	无	10%苯甲醇	20%苯甲酸苄酯	20%苯甲酸苄酯和 10%苯甲醇
	玉米油	13.4	8.7	8.0	7.5
[0392]	芝麻油	12.4	9.7	8.7	6.1
	花生油	14.6	12.9	10.9	6.6
	棉籽油	11.9	10.8	10.1	5.7
	Miglyol 812	12.4	6.7	6.5	4.1

[0393] 表2D. 含添加剂的各种油的滑移力(N), 27号针头

	溶剂	无	10%苯甲醇	20%苯甲酸苄酯	20%苯甲酸苄酯和 10%苯甲醇
	玉米油	91.5	66.4	53.0	48.5
	芝麻油	92.6	68.0	63.2	46.1
[0394]	花生油	85.6	74.0	58.2	49.2
	棉籽油	99.3	68.4	63.8	45.0
	Miglyol 812	46.8	35.4	37.7	27.2

[0395] 实施例5

[0396] 阿比特龙前药配制品施用后大鼠和犬类中阿比特龙的血浆药代动力学

[0397] 实施例5A.阿比特龙和乙酸阿比特龙在大鼠和犬类中的PK研究

[0398] 在初始大鼠研究中考虑了几种配制品。这些配制品由以下组成：乙酸阿比特龙作为在蓖麻油中的溶液或作为在磷酸钠缓冲液、0.1%吐温中的悬浮液以及阿比特龙在蓖麻油中的悬浮液或作为磷酸钠缓冲液、0.1%吐温的水性混合物。这些长效肌内配制品的制造遵循将药物置于一个小瓶中并将增溶溶液置于第二小瓶中并对每个小瓶进行灭菌的一般过程。一旦组分经过灭菌，就在无菌条件下将它们混合在一起以生产最终产品。灭菌是单独进行的，因为当药物处于溶液中时，药物可能会在灭菌过程中降解。另外，由于油的粘度或两种配制品的悬浮性质，所以选择了这种灭菌过程而不是过滤灭菌。

[0399] 另一项研究是使用犬类作为动物模型而不是大鼠进行的。本研究采用四种配制品，并且它们包括乙酸阿比特龙在水性体系中的溶液（静脉内给予）和乙酸阿比特龙在蓖麻、90%蓖麻油和10%苯甲醇中的溶液，或乙酸阿比特龙在50%蓖麻油和50%苯甲酸苄酯中的溶液。

[0400] 将上述配制品作为静脉内注射剂或作为肌内注射剂施用于大鼠或犬类每只动物的后腿。在整个研究过程中抽取血浆样品并分析前药和阿比特龙。大鼠研究的结果在表3和图1中提供。

[0401] 表3：在大鼠中肌内注射各种阿比特龙或乙酸阿比特龙配制品后阿比特龙的组均血浆药代动力学参数。

组	动物	T _{max} (小时)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{最后} (ng*hr/mL)
1	N	5	5	5
	平均值	39.2	21.6	934
	SD	35.3	26.1	332
	CV%	90.2	121	35.5
2	N	5	5	5
	平均值	8.00	3.84	329
	SD	0.00	2.40	71.6
	CV%	0.00	62.6	21.8
3	N	5	5	4
	平均值	2.60	13.3	163
	SD	1.34	16.0	174
	CV%	51.6	120	107
4	N	3	3	0
	平均值	1.67	1.43	
	SD	0.577	0.261	

[0404] 第1组：乙酸阿比特龙在蓖麻油中的溶液 (70mg/ml)；第2组：乙酸阿比特龙在磷酸

钠缓冲液、0.1%吐温中的悬浮液(70mg/ml);第3组:阿比特龙在蓖麻油中的悬浮液(62.5mg/ml);第4组:阿比特龙在磷酸钠缓冲液、0.1%吐温中的悬浮液(62.5mg/ml)

[0405] 来自大鼠研究的数据表明,含有乙酸阿比特龙的配制品表现显著优于含有阿比特龙的配制品。另外,在溶液中含有乙酸阿比特龙的第1组配制品比在悬浮液对比溶液中含有乙酸阿比特龙的第2组配制品表现更佳。

[0406] 图1描绘了在将乙酸阿比特龙配制品以35mg/kg的剂量肌肉注射至五只雄性大鼠的大腿肌肉中后,大鼠中阿比特龙的平均血浆浓度对比时间的曲线。在施用后1、2、4、8、24、48、72和168小时收集用于评价乙酸阿比特龙肌肉贮库施用后的全身暴露的血样,并分析阿比特龙以及乙酸阿比特龙。在该研究中,将乙酸阿比特龙蓖麻油溶液配制品与乙酸阿比特龙水性悬浮液配制品以及阿比特龙水性悬浮液和阿比特龙蓖麻油悬浮液进行了比较。

[0407] 最初,我们尝试将阿比特龙作为由植物油和水组成的悬浮液向大鼠肌肉施用。令人惊讶的是,用阿比特龙本身实现了非常低血浆水平(参见图1)。同样,令人惊讶的是,在水性悬浮液中使用乙酸阿比特龙产生低血浆水平(参见图1)。相反,乙酸阿比特龙的植物油溶液当肌肉注射时不仅在大鼠中产生最高的血浆水平,而且产生最长的延长的阿比特龙血浆浓度(参见图1)。

[0408] 与阿比特龙和乙酸阿比特龙水性悬浮液和蓖麻油悬浮液相比,乙酸阿比特龙蓖麻油肌肉贮库溶液配制品在168小时时间段内显示出更高的阿比特龙血浆浓度。

[0409] 犬类研究的结果在表4和图2中提供。

[0410]

表 4：在犬类中静脉内和肌肉内注射乙酸阿比特龙后阿比特龙的组均血药动力学参数。

组	剂量 (mg/kg)	动物	T _{max} (小时)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} / 剂量	AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	AUC _{0-∞} / 剂量	AUC _{INF} (hr*ng/mL)	AUC _{INF} / 剂量	t _{1/2} (小时)	%F
1	10	N	9	9	9	9	9	9	9	9	
		平均值	0.0830	8560	856	5920	592	5990	599	4.64	
		SD	0.00	2170	217	1590	159	1630	163	1.33	
		CV%	0.00	25.4	25.4	26.9	26.9	27.3	27.3	28.6	
2	19	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均值	56.0	60.6	2.89	8910	469	8990	473	78.4	86.2
		SD	13.9	14.4	0.684	1830	96.3	1790	94.2	10.2	9.58
		CV%	24.7	23.7	23.7	20.5	20.5	19.9	19.92	13.1	11.1
3	27	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均值	56.0	97.7	3.26	14900	551	15000	555	87.3	85.7
		SD	13.9	39.2	1.45	3940	146	3940	146	3.73	2.11
		CV%	24.7	40.1	40.1	26.5	26.5	26.3	26.3	4.27	2.4

[0411]

组	剂量 (mg/kg)	动物	T _{max} (小时)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /剂量	AUC _{最后} (hr*ng/mL)	AUC _{最后} /剂量	AUC _{0-12h} (hr*ng/mL)	AUC _{0-12h} /剂量	t _{1/2} (小时)	%F
4	38	N	3	3	3	3	3	3	3	3	6
		平均值	21.3	153	4.04	12400	327	12500	329	66.0	61.7
		SD	23.1	33.5	0.882	3350	88.2	3370	88.6	13.4	28.8
		CV%	108	21.8	21.8	26.9	26.9	27.0	27.0	20.2	46.7

第1组: 静脉内施用以 10mg/kg 给药的乙酸阿比特龙溶液 (33% HP-β-环糊精水溶液); 第2组: 剂内施用以 21 mg/kg 给药的在蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液 (66 mg/ml); 第3组: 剂内施用以 30 mg/kg 给药的在含 10% 苯甲醇的蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液 (91 mg/ml); 第4组: 剂内施用以 42 mg/kg 给药的在含 50% 苯甲酸苄酯的蓖麻油中的乙酸阿比特龙溶液 (124 mg/ml)。

[0412] 犬类研究的数据表明,作为在蓖麻油中的溶液(含或不含苯甲醇)给予的乙酸阿比特龙产生可测量的血液水平直至504小时。另外,虽然含有苯甲酸苄酯的配制品产生了可测

量的乙酸阿比特龙水平,但是发现该配制品在注射部位对犬类有刺激性;一只或两只犬舔咬注射部位并发展出开放性创伤。这导致从这些动物吸收的前药级分显著减少并且该剂量组中吸收的平均级分显著减少(61.7%)。发现这些配制品的绝对生物利用度范围介于61.7%至86.2%之间。

[0413] 图2描绘了在将各种乙酸阿比特龙配制品以19、27和38mg/kg的剂量肌内注射至雄性犬类(每种配制品三只犬)的大腿肌肉中后,犬类中阿比特龙的平均血浆浓度对比时间的曲线。在施用后0.5、1、2、3、4、5、8、24、48、60、120、168、336和504小时收集用于评价乙酸阿比特龙肌内贮库施用后的全身暴露的血样,并分析阿比特龙以及乙酸阿比特龙。

[0414] 乙酸阿比特龙在蓖麻油、蓖麻油/苯甲醇和蓖麻油/苯甲酸苄酯中的肌内贮库溶液配制品在504小时的时间段内显示出延长的阿比特龙血浆浓度。

[0415] 本研究中包括静脉内施用乙酸阿比特龙(剂量为10mg/kg)以测量肌内贮库配制品的生物利用度。经测定生物利用度为86.2%;85.7%和61.7%。

[0416] 基于从肌内大鼠和犬类研究获得的数据,使用计算机建模来预测向人类肌内施用的阿比特龙前药的人体药代动力学曲线。该建模预测,每2至4周向人类受试者施用600mg至2,000mg肌内剂量的乙酸阿比特龙将在人类受试者中产生所需的血浆药代动力学曲线(即,生物利用度高于80%,阿比特龙的 C_{min} 值高于1.0ng/ml至8.4ng/ml,例如高于1ng/ml、高于2ng/ml、高于4ng/ml或高于8.4ng/ml,且阿比特龙的 C_{max} 值为大约10ng/ml至400ng/ml,持续至少两周)。应将每两周施用的预测600mg的乙酸阿比特龙肌内剂量与当前1,000mg/天的Zytiga®口服剂量(两周给药期将为14,000mg)进行比较。肌内递送的更高生物利用度连同食物效应的消除将产生更低的患者可变性,这与更高和更低频率的血浆低谷水平一起应该会产生更好的功效(参考 $C_{min} > 8.4\text{ng/ml}$ 与去势抵抗性前列腺癌患者中改善的前列腺特异性抗原应答和改善的无进展生存期相关)(Carton等人,Eur.J.Can.72:54,2017)。

[0417] 实施例5B.丙酸阿比特龙和癸酸阿比特龙在犬类中的PK研究

[0418] 这是作为向比格犬肌内注射(IM)和静脉内注射的形式给予的几种阿比特龙前药(丙酸酯和癸酸酯)的单剂量生物利用度研究。

[0419] 用于本研究的配制品和剂量如下:

[0420] 1) 肌内(IM);丙酸阿比特龙在10%苯甲醇/90%蓖麻油中的197mg/mL溶液;以41mg/kg给药;

[0421] 2) 肌内(IM);丙酸阿比特龙在10%苯甲醇/90%玉米油中的168mg/mL溶液;以41mg/kg给药;

[0422] 3) 肌内(IM);癸酸阿比特龙在10%苯甲醇/90%蓖麻油中的160mg/mL溶液;以50mg/kg给药;

[0423] 4) 肌内(IM);癸酸阿比特龙在10%苯甲醇/90%玉米油中的170mg/mL溶液;以50mg/kg给药;

[0424] 5) 静脉内(IV);丙酸阿比特龙在40%HP- β -CD/25mM磷酸钠(pH7.4)中的0.57mg/mL溶液;以1mg/kg给药;以及

[0425] 6) 静脉内(IV);癸酸阿比特龙在40%HP- β -CD/25mM磷酸钠(pH7.4)中的0.37mg/mL溶液;以1.2mg/kg给药。

[0426] 下表5汇总了研究设计:

[0427] 表5.实验研究设计

组	测试品	途径	剂量水平 (mg/kg) *	剂量 浓度 (mg/mL)	动物 数量
1	在 40% HP-β-环糊精中的 丙酸阿比特龙	静脉内	1	0.57	6
2	在 40% HP-β-环糊精中的 癸酸阿比特龙	静脉内	1.2	0.37	6
3	在 90%蓖麻油/10%苯甲醇 中的丙酸阿比特龙	肌内	41	197	3
4	在 90%玉米油/10%苯甲醇 中的丙酸阿比特龙	肌内	41	168	3
5	在 90%蓖麻油/10%苯甲醇 中的癸酸阿比特龙	肌内	50	160	3
6	在 90%玉米油/10%苯甲醇 中的癸酸阿比特龙	肌内	50	170	3

*剂量是前药浓度。

[0428] 等效阿比特龙活性剂量对于静脉内施用为0.82mg/kg而对于肌内施用为35mg/kg

[0429] 所有动物均经由静脉内施用给药。在72小时的清除期后,所有犬类均经由肌内途径给药。剂量基于假设的10kg体重。静脉内施用后,在剂量施用后0.083、0.1667、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8和24小时收集血液。肌内施用后,在剂量施用后0.5、1、2、3、4、5、8和12小时以及1、2、3、5、7、14、21、28、35、42、49、56天(仅癸酸酯)和63天(仅癸酸酯)收集血液(收集时间近似于剂量施用时间)。将血液加工成血浆并分析所得血浆样品的前药和阿比特龙。

[0430] 静脉内施用丙酸阿比特龙后,动物只有1或2个可量化的血浆浓度,因此无法评估可靠的药代动力学参数。

[0431] 使用Phoenix WinNonlin(v 8.1)非房室分析函数(AUC计算的线性梯形法则)对血浆浓度对比时间数据进行药代动力学分析。使用标称剂量值和采样时间进行计算。出于PK计算的目的,任何报告为“BLQ”的浓度都设置为等于零。

[0432] 通过浓度对比时间数据的直接评估来确定 C_{max} 和相应的 T_{max} 值。所有AUC计算均使用线性梯形法则进行。

[0433] 在数据容许的情况下,计算了终末消除速率常数(λ_z)。 λ_z 的值由自然对数转换浓度对比时间的回归线的斜率确定,并具有以下约束:

[0434] • 数据点应该随机分布在一条直线左右;

[0435] • 回归中应使用 C_{max} 后的至少三个数据点;

[0436] • 回归相关系数(R^2)应 >0.80 ;

[0437] 为了优化鉴定的终末期(λ_z)的可靠性,在可能的情况下,手动选择用于定义 λ_z 的数据点。不满足上述准则的 λ_z 曲线排除了带有星号的该动物曲线的 AUC_{INF} 、 $t_{1/2}$ 、CL/F和Vz/F参数并将结果从汇总描述性统计数据中排除。

[0438] AUC_{INF} 值计算如下： $AUC_{最后} + (C_{最后} / \lambda_z)$ 。 CL/F 计算如下：每个给药间隔的剂量/ (AUC_{INF}) 并且 V_z/F 计算如下：每个给药间隔的剂量/ $(AUC_{INF} * \lambda_z)$ 。终末 $t_{1/2}$ 计算如下： $\ln(2) / \lambda_z$ 。如果 λ_z 间隔不是计算的半衰期的至少2倍，则用星号将半衰期值标记为不可靠并从描述性统计数据中排除。

[0439] 平均血浆浓度对比时间的数据以标准偏差 (SD) 和变异系数百分比 (CV%) 呈现并报告为三位有效数字。PK 参数值以平均值、SD 和 CV% 呈现。各个 T_{max} 值报告为两位有效数字，而所有其他值和描述性统计数据报告为三位有效数字。

[0440] 静脉内施用后前药和阿比特龙的各个动物和组均 PK 参数呈现在表6和表7中。肌肉内施用后前药和阿比特龙的各个动物和组均 PK 参数呈现在表8和表9中。向犬类施用后的组均血浆浓度对比时间的曲线绘制在图5至图10中。

[0441] 静脉内施用结果：静脉内施用癸酸阿比特龙 (前药) 后，计算前药的平均 CL 值为 8.88 mL/min/kg ，这被视为低清除率。使用 0.84 mg/kg 的剂量值 (假设前药 100% 转化为阿比特龙)，阿比特龙的平均 CL/F 值为 97.8 mL/min/kg 。前药的平均 V_z 值为 0.659 L/kg 且阿比特龙的平均 V_z/F 值为 13.0 L/kg 。前药和阿比特龙的平均 $t_{1/2}$ 值分别为 0.86 小时和 1.5 小时。

[0442] 仅在剂量施用后的前2个时间点观察到丙酸阿比特龙暴露，因此无法计算出可靠的 PK 参数。静脉内施用丙酸阿比特龙 (前药) 后，阿比特龙的平均 CL/F 值为 114 mL/min/kg ，平均 V_z/F 值为 20.8 L/kg 。阿比特龙的平均 $t_{1/2}$ 值为 2.1 小时。

[0443] 虽然静脉内施用丙酸阿比特龙后阿比特龙 C_{max} 值几乎高4倍，但是 AUC 值相当 (在2倍以内)，表明前药之间存在边际差异。

[0444] 肌肉内施用的结果：在肌肉内施用两种癸酸酯配制品后，两种配制品中任一种的平均阿比特龙 T_{max} 值为 5.0 天，并且配制品之间的平均癸酸酯 T_{max} 值范围在 0.11 至 0.26 天之间。在2种配制品之间，前药和阿比特龙的平均暴露量 (由 C_{max} 和 AUC 值证明) 在2倍以内。在超过第7天的时间点后，前药的终末消除期没有达到稳定的负斜率，因此无法评估另外的配置参数。对于阿比特龙，平均 $t_{1/2}$ 值 (终末 $t_{1/2}$) 是在2种媒介物中施用后 23 天和 24 天。使用静脉内施用后 ($145 \text{ h} * \text{ng/mL}$) 和肌肉内施用 (对于剂量和时间单位的校正值 = $104 \text{ h} * \text{ng/mL}$ (对于第5组) 和 $134 \text{ h} * \text{ng/mL}$ (对于第6组)) 后的平均 AUC_{INF} 值计算阿比特龙的绝对生物利用度估计值。第5组和第6组的生物利用度分别为 72% 和 92%。

[0445] 两种丙酸酯配制品肌肉内施用后，在配制品之间平均阿比特龙 T_{max} 值的范围介于 0.56 或 0.61 天之间并且丙酸酯平均 T_{max} 值的范围介于 0.11 至 0.26 天之间 (2.3 和 6.2 小时)。在2种配制品之间，前药和阿比特龙的平均暴露量 (由 C_{max} 和 AUC 值证明) 在2倍以内。排除第7天的时间点 (第7天之后没有值)，前药的平均 $t_{1/2}$ 值在施用2种不同的媒介物之后介于 0.98 至 1.7 天之间。对于阿比特龙，平均 $t_{1/2}$ 值是在2种媒介物中施用后 1.8 天和 4.5 天。使用静脉内施用后 ($127 \text{ h} * \text{ng/mL}$) 和肌肉内施用 (对于剂量和时间单位的校正值 = $105 \text{ h} * \text{ng/mL}$ (对于第3组) 和 $94.1 \text{ h} * \text{ng/mL}$ (对于第4组)) 后的平均 AUC_{INF} 值计算阿比特龙的绝对生物利用度估计值。第3组和第4组的生物利用度分别为 83% 和 74%。

[0446] 表6-9和图5-10提供了本实施例的 PK 研究汇总。

[0447] 基于从大鼠和犬类研究获得的数据，使用计算机建模来预测向人类肌肉内施用的癸酸阿比特龙的人体药代动力学曲线。使用经过充分验证的 WinNonlin Phoenix 版本 (8.1) 进行药代动力学 (PK) 建模和模拟。将线性 PK (指数) 模型拟合成向大鼠和犬类静脉内施用阿比

特龙(乙酸酯或癸酸酯配制品)后阿比特龙的血浆浓度-时间曲线。清除率(CL)和分布容积(V_{ss})的推导PK参数是在人类中通过异速缩放预测的。通过解卷积估计向犬类肌肉施用后阿比特龙的生物利用率(K_{01})和程度(F)；假设 K_{01} 和 F 的值在人类中是相等的。使用预测的PK参数(CL、 V_{ss} 、 K_{01} 和 F)模拟在人类中以各种规定剂量方案肌肉施用后的血浆浓度-时间曲线(假设阿比特龙的线性动力学)。建模预测低至每两周120mg癸酸阿比特龙的肌肉剂量可在人类中达到治疗有效的阿比特龙血浆浓度,稳态时阿比特龙的 C_{min} 值大于约8ng/ml,并且稳态时阿比特龙的 C_{max} 为约14ng/ml。该建模还预测,癸酸阿比特龙的肌肉剂量适合在人类中每月一次或一个月以上一次的给药方案,这可以提供治疗有效的阿比特龙血浆浓度。例如,每4周一次约350mg癸酸阿比特龙的肌肉剂量足以提供稳态时大于约8ng/ml的阿比特龙 C_{min} 值。稳态时阿比特龙的 C_{max} 值通常与剂量成正比。还请参见图11A、图11B、图11C和图11D。根据本公开,在一些情况下,给药方案还可以包括以更高的给药频率或以不同的阿比特龙药物进行的初始给药期,以在治疗的受试者中实现一定的阿比特龙暴露量,然后初始给药期之后是如本文所述的每月一次(或一个月以上一次)的给药方案。例如,在一些情况下,给药方案可包括每两周一次的癸酸阿比特龙的初始肌肉剂量,例如约2-3剂,然后初始肌肉剂量之后是每月施用一次癸酸阿比特龙。计算机建模预测,此类给药方案可以在治疗期间实现稳态时阿比特龙的 C_{min} 值大于约8ng/ml。

[0448]

表 6. 在犬类中静脉内施用 1.2 mg/kg 癸酸阿比特龙之后的组均阿比特龙或癸酸阿比特龙血浆 PK 参数 (N=6)

分析物 剂量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (h*ng/mL)	AUC _{最后} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	Vz 或 Vz/F (L/kg)	CL 或 CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (h)
阿比特龙 0.83	平均值	57.2	135	143	145	13.0	97.8	1.54
	SD	5.78	21.7	28.0	26.9	2.86	17.6	0.202
	CV%	10.1	16.0	19.6	18.5	22.0	18.0	13.1
癸酸 阿比特龙 1.2	平均值	1890	2250	2260	2260	0.659	8.88	0.858
	SD	220	143	141	142	0.0329	0.577	0.0202
	CV%	11.6	6.35	6.26	6.27	5.00	6.50	2.36

[0449]

表 7. 在犬类中静脉内施用 1 mg/kg 丙酸阿比特龙之后的组均阿比特龙或丙酸阿比特龙血浆 PK 参数 (N=6)

分析物 剂量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (h*ng/mL)	AUC _{最后} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	V _Z /F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (天)
阿比特龙 0.86	平均值	222	112	126	127	20.8	114	2.11
	SD	30.8	11.9	14.1	14.2	2.53	12.9	0.142
	CV%	13.9	10.7	11.2	11.2	12.2	11.3	6.76
丙酸 阿比特龙 1.0	平均值	27.1						
	SD	5.47						
	CV%	20.2						

[0450]

表 8. 在犬类中肌内施用 41 mg/kg 癸酸阿比特龙之后的各个动物和组均阿比特龙或癸酸阿比特龙血浆 PK 参数

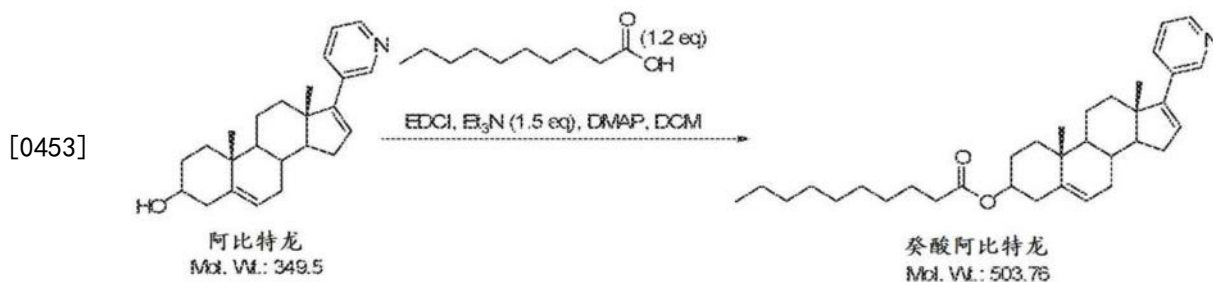
分析物	组	T _{max} (d)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₈ (d*ng/mL)	AUC _∞ (d*ng/mL)	AUC _{INF} (d*ng/mL)	V _Z /F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (d)
阿比特龙	5	3	3	3	3	2	2	2	2
	N								
	平均值	5.0	5.66	99.2	141	178	6560	138	23
	SD	0.0	1.25	13.3	19.8	21.9	1170	17.0	1.3
	CV%	0.00	22.1	13.4	14.1	12.3	17.8	12.3	5.53
阿比特龙	6	3	3	3	3	2	2	2	2
	N								
	平均值	5.0	8.99	135	184	229	5330	107	24
	SD	0.0	0.760	14.1	4.28	28.0	300	13.0	4.3
	CV%	0.00	8.45	10.5	2.33	12.2	5.62	12.2	17.8
癸酸 阿比特龙	5	3	3	3	3	0	0	0	0
	N								
	平均值	0.26	4.15	16.6	30.0				
	SD	0.21	0.673	1.72	8.07				
	CV%	81.2	16.2	10.3	26.9				
癸酸 阿比特龙	6	3	3	3	3	0	0	0	0
	N								
	平均值	0.11	6.61	21.9	35.9				
	SD	0.024	2.70	6.12	1.40				
	CV%	21.8	40.9	27.9	3.89				

[0451]

表 9. 在犬类中肌内施用 50 mg/kg 丙酸阿比特龙之后的各个动物和组均阿比特龙或丙酸阿比特龙血浆 PK 参数 (N=3)

分析物	组	T _{max} (d)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₈ (d*ng/mL)	AUC _{最后} (d*ng/mL)	AUC _{TNF} (d*ng/mL)	Vz/F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (d)
阿比特龙	3 平均值	0.556	22.8	215	217	219	1050	112	4.53
	SD	0.419	1.55	19.1	19.9	19.6	219	10.5	0.949
	CV%	75.5	6.79	8.88	9.20	8.92	20.9	9.38	21.0
阿比特龙	4 平均值	0.611	74.9	198	190	196	467	124	1.81
	SD	0.347	29.0	12.0	14.5	11.7	36.8	7.45	0.135
	CV%	56.8	38.7	6.05	7.60	5.98	7.88	6.00	7.44
丙酸阿比特龙	3 平均值	0.111	7.15	15.7	13.0	14.9	6870	1980	1.71
	SD	0.0485	1.02	3.08	2.82	3.29	1570	481	0.502
	CV%	43.7	14.3	19.6	21.7	22.1	22.9	24.3	29.3
丙酸阿比特龙	4 平均值	0.104	31.6	28.6	28.0	29.0	2110	1000	0.983
	SD	0.0953	18.4	5.67	5.97	5.29	937	181	0.264
	CV%	91.6	58.3	19.8	21.3	18.2	44.4	18.0	26.9

[0452] 实施例6A.由癸酸大规模制备癸酸阿比特龙



[0454] 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)。将作为于二氯甲烷 (500mL) 中的溶液的癸酸 (225g, 1.31mol) 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。

[0455] 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。

[0456] 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)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ_{H} 8.62 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 8.31 (dd, 1H, $J=4.9, 1.6\text{Hz}$), 7.64 (dt, 1H, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$), 7.21 (ddd, 1H, $J=8.0, 4.9, 0.8\text{Hz}$), 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, $J=7.6\text{Hz}$), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.91-1.54 (m, 10H), 1.49 (dt, 1H, $J=11.9, 5.1\text{Hz}$), 1.35-1.23 (m, 12H), 1.20-1.07 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)。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12B。

[0457] 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 (2.7 μm , 100x3.0mm); 进样量: 5 μL ; 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。

[0458] 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-rat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, θ_1 位置, 4度, θ_2 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 V 5.0.0-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12A-12B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12C中。

[0459] 实施例6B. 癸酸阿比特龙盐的制备

[0460] 癸酸阿比特龙草酸盐的制备

[0461] 使癸酸阿比特龙(374g, 744毫摩尔)溶解在乙酸异丙酯中的溶液达到5200g并放入12L反应器中。装入草酸(18.0g)并搅拌2小时。将悬浮液温热至72℃并搅拌2小时。冷却至60℃后, 装入草酸(20g)和乙酸异丙酯(1000g)。在60℃下继续加热30分钟。装入更多的草酸(20g)和乙酸异丙酯(600g)并在60℃下继续加热。30分钟后装入更多的草酸(15.7g)和乙酸异丙酯(600g)。将反应温度升至72℃并保持加热18小时。

[0462] 然后将反应物冷却至室温并进一步冷却至5-10℃, 并将浆料在相同温度下搅拌2小时。过滤固体并用冷的乙酸异丙酯(520mL)冲洗。将湿滤饼转移到干燥盘并在真空烘箱中于45-50℃下干燥直至恒重为410g (92.8%产率)。癸酸阿比特龙草酸盐的HPLC显示纯度为99.62A%。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d_H 12.62(brs, 2H), 8.84(d, 1H, J=1.8Hz), 8.69(d, 1H, J=5.5, 1.1Hz), 8.24(dt, 1H, J=8.3, 1.7Hz), 7.75(dt, 1H, J=8.2, 5.5), 6.32-6.29(m, 1H), 5.44-5.39(m, 1H), 4.68-4.58(m, 1H), 2.42-2.31(m, 3H), 2.28(t, 2H, J=7.5Hz), 2.20-2.00(m, 3H), 1.93-1.47(m, 11H), 1.38-1.11(m, 14H), 1.10(s, 6H), 0.88(t, 3H, J=6.9Hz)。

[0463] 癸酸阿比特龙HCl盐的制备

[0464] 将癸酸阿比特龙(20mmol)在EtOAc(140mL)中的溶液用2M HCl/醚(12mL; 24mmol; 1.2当量)处理。将悬浮液在50℃下加热过夜; 然后冷却至0-5℃保持2小时。固体过滤得相当快并将其用EtOAc冲洗以获得7.97g (14.76mmol; 74%产率)呈白色固体的癸酸阿比特龙HCl盐。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d_H 8.70(d, 1H, J=1.6Hz), 8.58(dd, 1H, J=1.6, 5.6Hz), 8.34(dt, 1H, J=8.3, 1.6Hz), 7.84(dd, 1H, J=8.3, 5.6Hz), 6.37-6.33(m, 1H), 5.44-5.39(m, 1H), 4.68-4.58(m, 1H), 4.43-2.31(m, 3H), 2.27(t, 2H, J=7.5Hz), 2.20-2.00(m, 3H), 1.92-1.45(m, 13H), 1.36-1.23(m, 13H), 1.21-1.10(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.08(s, 3H), 0.88(t, 3H, J=6.9Hz)。

[0465] 癸酸阿比特龙苯磺酸盐的制备

[0466] 用苯磺酸(0.72mmol)处理癸酸阿比特龙(0.57mmol)在乙酸乙酯(10ml)中的溶液。通过过滤分离所得的固体癸酸阿比特龙苯磺酸盐(0.72mmol) (74%产率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d_H 8.87(d, 1H, J=1.7Hz), 8.81(brd, 1H, J=5.6Hz), 8.32(dt, 1H, J=8.1, 1.4Hz), 7.97-7.92(m, 2H), 7.86(dd, 1H, J=8.1, 5.6Hz), 7.41-7.36(m, 3H), 6.36-6.32(m, 1H), 5.44-5.38(m, 1H), 4.68-4.56(m, 1H), 2.59-2.30(m, 3H), 2.27(t, 2H, J=7.5Hz), 2.17-2.00(m, 4H), 1.91-1.54(m, 10H), 1.47(dt, 1H, J=12.1, 4.7Hz), 1.35-1.22(m, 15H), 1.20-1.10(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.06(s, 3H), 0.88(t, 3H, J=7.2Hz)。

[0467] 癸酸阿比特龙对甲苯磺酸盐的制备

[0468] 用对甲苯磺酸(0.72mmol)处理癸酸阿比特龙(0.57mmol)在乙酸乙酯(10ml)中的

溶液。通过过滤分离所得的固体癸酸阿比特龙对甲苯磺酸盐 (64% 产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): d_H 8.85 (d, 1H, J=1.7Hz), 8.81 (brd, 1H, J=5.6Hz), 8.31 (dt, 1H, J=8.4, 1.6Hz), 7.85 (dd, 1H, J=8.3, 5.8Hz), 7.82 (dt, 1H, J=8.3, 1.6Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.0Hz), 6.36-6.31 (m, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 2.57-2.30 (m, 6H), 2.28 (t, 2H, J=7.5Hz), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.93-1.54 (m, 10H), 1.46 (dt, 1H, J=4.8, 1.20Hz), 1.36-1.10 (m, 16H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, J=6.9Hz)。

[0469] 癸酸阿比特龙磷酸盐的制备

[0470] 用磷酸 (69.6mg, 0.61mmol) 处理癸酸阿比特龙 (1.0mmol) 在乙酸异丙酯 (10ml) 中的溶液。通过过滤分离所得的固体癸酸阿比特龙磷酸盐 (0.39g, 65% 产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): d_H 9.75 (brs, 4H), 8.60 (brs, 2H), 8.00 (brd, 1H, J=7.7), 7.65 (brs, 1H), 6.17 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.59 (brs, 1H), 2.45-2.16 (m, 6H), 2.09-1.78 (m, 5H), 1.73-1.44 (m, 9H), 1.35-1.21 (m, 16H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, J=6.9Hz)。

[0471] 实施例7. 癸酸阿比特龙在大鼠和猴中的研究以及在人类中的血浆分布的异速缩放和预测

[0472] 实施例7A. 癸酸阿比特龙在猴中的研究

[0473] 在猴PK研究中, 癸酸阿比特龙配制品 (90% 玉米油、10% 苯甲醇、192mg/ml 癸酸阿比特龙) 在雄性食蟹猴 (n=3) 中以90mg/kg 肌肉内给药。

[0474] 使用癸酸阿比特龙的静脉内剂量 (0.4mg/ml 在40% HP-β-环糊精25mM 磷酸钠缓冲液 (pH 7.4) 中的溶液, 以1.2mg/kg 给药 (平均n=3) 作为比较。对于静脉内剂量, 在0小时、0.083小时、0.17小时、0.25小时、0.5小时、0.75小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集血样。结果示于表10A和图14A中。

[0475] 表10A. 猴静脉内PK参数 (算术平均值)

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
[0476] 癸酸阿比特龙	0.083	2450	2860	2.27
阿比特龙	0.83	123	376	2.59

[0477] 通过在雄性食蟹猴 (n=3) 中以90mg/kg 肌肉内注射癸酸阿比特龙配制品 (90% 玉米油、10% 苯甲醇、192mg/ml 癸酸阿比特龙) 来进行单剂量PK研究。使用27号针头肌肉内注射癸酸阿比特龙配制品, 分2次注射到每条后腿的大腿中。在0小时、0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、8小时、24小时、48小时、72小时、120小时、168小时、336小时、504小时、672小时、840小时、1008小时、1176小时、1344小时采集血样。测定癸酸阿比特龙和阿比特龙的血浆浓度。结果示于表10B和图14B中。

[0478] 表10B. 猴单剂量PK参数 (几何平均值; T_{max}是中位数)

[0479]		T_{max} (天)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·天/mL)	$t_{1/2}$ (天)	F (%)
	癸酸阿比特龙	0.74	11	69.6	10	0.8
	阿比特龙	6.3	10	156	16	14

[0480] 在该单剂量PK研究中还分析了孕酮、皮质醇和睾酮水平。如图14C所示,在单剂量肌肉注射后,实现了长持续时间的CYP17A1抑制,正如通过孕酮水平的持续增加以及皮质醇和睾酮水平的降低所证明的那样。由于该研究中的猴未去势,因此睾酮水平的降低适度。

[0481] 还进行了多剂量PK研究。在该研究中,在雄性食蟹猴($n=3$)中,在第0天、第7天和第35天肌肉注射多个剂量(每个剂量为90mg/kg)的癸酸阿比特龙配制品(90%玉米油、10%苯甲醇、192mg/ml癸酸阿比特龙)。使用27号针头肌肉注射每个剂量的癸酸阿比特龙配制品,分2次注射到每条后腿的大腿中。在0小时、0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、8小时、24小时、48小时、72小时、120小时、168小时、192小时、216小时、240小时、288小时、336小时、504小时、672小时、840小时、864小时、888小时、912小时、960小时、1008小时、1176小时、1344小时、1512小时、1680小时采集血样。测定癸酸阿比特龙和阿比特龙的血浆浓度。结果示于图14E中。

[0482] 实施例7B. 苯甲酸苄酯对猴中阿比特龙暴露的影响的研究

[0483] 本实施例比较了肌肉注射两种不同的癸酸阿比特龙配制品的药代动力学行为:

[0484] • 配制品1,在90%玉米油、10%苯甲醇中的癸酸阿比特龙,癸酸阿比特龙的浓度为207mg/ml

[0485] • 配制品2-在70%玉米油、10%苯甲醇、20%苯甲酸苄酯中的癸酸阿比特龙,癸酸阿比特龙的浓度为209mg/ml。

[0486] 以100mg/kg将配制品1和2向雄性食蟹猴($n=1$)肌肉给药。在第0天、第7天和第14天给予注射。在每次注射后0小时、1小时、2.5小时、5小时、7.5小时、10小时、24小时、48小时、72小时、120小时和168小时采集血样。血浆阿比特龙浓度示于图14F中。

[0487] 如图14F所示,与以相同剂量肌肉注射配制品1相比,肌肉注射配制品2出乎意料地在猴中提供了显著更高的阿比特龙血浆浓度。通过不同剂量水平的平行研究也证实了这一趋势。

[0488] 实施例7C. 癸酸阿比特龙在大鼠中的研究

[0489] 在大鼠PK研究中,癸酸阿比特龙配制品(90%玉米油、10%苯甲醇、172mg/ml癸酸阿比特龙)在雄性大鼠($n=5$)中以90mg/kg肌肉给药。

[0490] 使用癸酸阿比特龙的静脉内剂量(0.4mg/ml在40%HP- β -环糊精25mM磷酸钠缓冲液(pH 7.4)中的溶液,以1.2mg/kg给药(平均 $n=5$)作为比较。对于静脉内剂量,在0小时、0.083小时、0.17小时、0.25小时、0.5小时、0.75小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集血样。结果示于表11A和图15A中。

[0491] 表11A. 大鼠静脉内PK参数

[0492]		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng. h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	癸酸阿比特龙	0.083	1800	1020	3.2
	阿比特龙	0.167	55.1	75.6	1.5

[0493] 通过在雄性大鼠 ($n=5$) 中以90mg/kg肌肉注射癸酸阿比特龙配制品 (90%玉米油、10%苯甲醇、172mg/ml癸酸阿比特龙) 来进行单剂量PK研究。使用27号针头向后腿的大腿肌肉注射癸酸阿比特龙配制品。在0小时、0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、8小时、24小时、48小时、72小时、120小时、168小时、336小时、504小时、672小时、840小时、1008小时、1176小时、1344小时采集血样。测定癸酸阿比特龙和阿比特龙的血浆浓度。结果示于表11B和图15B中。

[0494] 表11B. 大鼠单次肌肉剂量PK参数

[0495]		T_{max} (天)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng. 天/mL)	$t_{1/2}$ (天)	F (%)
	癸酸阿比特龙	0.46	1.3	25	33	0.8
	阿比特龙	11	1.19	53	23	22

[0496] 还进行了多剂量PK研究。在该研究中,在雄性大鼠 ($n=5$) 中,在第0天、第7天和第35天肌肉注射多个剂量 (每个剂量为90mg/kg) 的癸酸阿比特龙配制品 (90%玉米油、10%苯甲醇、172mg/ml癸酸阿比特龙)。使用27号针头将每个剂量的癸酸阿比特龙配制品肌肉注射至后腿的大腿。在0小时、0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、8小时、24小时、48小时、72小时、120小时、168小时、192小时、216小时、240小时、288小时、336小时、504小时、672小时、840小时、864小时、888小时、912小时、960小时、1008小时、1176小时、1344小时、1512小时、1680小时采集血样。测定癸酸阿比特龙和阿比特龙的血浆浓度。结果示于图15C中。

[0497] 实施例7D. 在人类中阿比特龙血浆分布的异速缩放和预测

[0498] 该药代动力学 (PK) 分析涉及对大鼠、犬类和猴单次静脉内 (IV) 和肌肉内 (IM) 施用阿比特龙后的阿比特龙血浆浓度的建模。由大鼠、犬类和猴静脉内给药和肌肉内给药后的PK模型得到PK参数,以通过解卷积和异速缩放预测癸酸阿比特龙肌肉内给药后人类中阿比特龙的血浆分布。

[0499] 向大鼠和猴静脉内施用 (1.2mg/kg) 和肌肉内施用 (90mg/kg) 癸酸阿比特龙;每只动物都接受静脉内和肌肉内剂量。向犬类静脉内施用 (1.2mg/kg) 和肌肉内施用 (50mg/kg) 癸酸阿比特龙,以及向犬类肌肉内施用 (87mg/kg) 癸酸阿比特龙。在大鼠、犬类和猴中单次静脉内施用和在犬类中单次肌肉内施用后,采集血浆样品直到24小时。在大鼠、犬类和猴中单次肌肉内施用后,采集血浆样品直到1344小时。本文报告了PK结果。

[0500] 药代动力学建模:使用WinNonlin Phoenix 8.2版,在向大鼠、犬类和猴单次静脉内施用阿比特龙后,将药代动力学模型 (含零级输入的一室和二室) 拟合 (有或没有1/C预测值的加权) 至各个动物中的阿比特龙血浆浓度分布。该建模基于线性 (与剂量成正比) 和非时变动力学并且癸酸阿比特龙前药完全转化为阿比特龙的假设。函数 (代表具有零级吸收的一室布置) 是WinNonlin Model 2并且函数 (代表具有零级吸收的两室布置) 是WinNonlin

Model 10。包括加权,这取决于残差模式(残差Y对比预测的浓度或时间)和估计参数的精度。基于以下选择合适的模型:(i)模型拟合至数据的目视检查,(ii)Akaike信息准则(AIC)的最小值和(iii)估计参数(CV)的精度。全身清除率(CL)和表观分布容积(V_{ss})由指数函数得出。

[0501] 解卷积:使用WinNonlin Phoenix 8.2版通过解卷积模拟来自肌肉施用的输入速率和程度。解卷积基于线性系统分析并且由卷积积分定义: $G(t) = R(t) * H(t)$ 。 $G(t)$ 是肌肉给药后测得的血浆浓度分布, $H(t)$ 由第3.2节中描述的指数函数表示,而 $R(t)$,即肌肉贮库随时间的输入速率,通过上面表达式的解卷积得出。输入速率对比时间的斜率生成输入速率常数(K_{01})。输入速率对比时间的积分生成累积输入函数和绝对生物利用度的估计值。

[0502] 对人类的异速缩放:基于CL和 V_{ss} (描述阿比特龙的布置)以及输入(吸收)进入体循环(生物利用度)的速率和程度的预测,模拟肌肉给药后在人类中的血浆浓度分布。通过由指数模型得出的PK参数(CL和 V_{ss})来表征阿比特龙在动物中的布置。人类中的CL和 V_{ss} 是由动物中的CL和 V_{ss} 通过异速生长方法预测的。 $V_{ss} = a \cdot W^x$,其中a是截距,W是体重,并且x是异速生长指数;然后, $\log V_{ss} = x \cdot \log W + \log a$ (由3个物种中的体重对比 V_{ss} 的对数-对数图得出)。人类中的CL是由Tang的数据驱动方法得出的^[5];即CL人/kg = 0.407 • CL猴/kg。输入的速率和程度是通过解卷积得出的。

[0503] 结果:双指数函数被认为最能代表分别向大鼠、犬类和猴单次静脉内施用后阿比特龙的血浆浓度-时间曲线。阿比特龙的血浆清除率(CL)在大鼠、犬类和猴中分别为11414、6469和2578mL/h/kg。阿比特龙的稳态表观分布容积(V_{ss})在大鼠、犬类和猴中分别为22313、14205和5732mL/kg。参见下表12A。

[0504] 表12A在大鼠、犬类和猴中静脉内和肌肉施用癸酸阿比特龙后阿比特龙的PK参数汇总

	物种	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	K_{01} (/h)	F (%)
[0505]	大鼠	11414	22313	0.00213	19
	犬类	6469	14205	0.00217	56
	猴	2578	5732	0.00213	14

[0506] 异速缩放预测在人类中CL(从猴预测,仅考虑在大鼠和犬类中CL值非常高)和 V_{ss} (从大鼠、犬类和猴预测)分别为73L/h和437L。预测的在人类中的 V_{ss} 明显大于人体总水量(42L),表明组织分布广泛。预测的在人类中的CL与肝血流量(80L/h)没有明显不同。

[0507] 肌肉曲线与静脉内曲线的解卷积提供了对阿比特龙生物利用的速率和程度的估计。在大鼠、犬类和猴中的肌肉生物利用度分别为19%、56%和14%。在大鼠、犬类和猴中肌肉给药后的输入(从肌肉贮库释放)半衰期分别为325、319和325小时。

[0508] 因此,使用CL(73L/h)、 V_{ss} (437L)、 K_{01} (0.00213h⁻¹)和F(56%)的参数模拟人类中的血浆分布。参见表12B、图16A和图16B。

[0509] 表12B.在人类中肌肉施用癸酸阿比特龙后阿比特龙的预测参数*

	参数	估计值
[0510]	CL (L/h)	73
	V_{ss} (L)	437
	K ₀₁ (/h)	0.00213
	$t_{1/2}$ (h)	325
	F (%)	56

[0511] *预测假设在人类中具有一级吸收模型和线性动力学的单室布置。

[0512] 每月(即每4周)一次向人类施用1000mg肌内剂量的阿比特龙后,预测的 C_{min} 值在稳态时为5ng/mL。参见图16C。本发明人认为,以该给药水平每月一次肌内施用的人体生物利用度可高于图16C中用于预测的56%并接近完全生物利用度。假设完全生物利用度,发明人认为在每月一次向人类施用1000mg肌内剂量的阿比特龙后,预测的 C_{min} 值在稳态时为9.3ng/mL。参见图16D。

[0513] 结论:在人类中的分布容积(V_{ss}) (437L)是通过异速生长法预测的,在大鼠、犬类和猴之间具有足够的相关性。 V_{ss} 表示在人类中的广泛组织分布。在人类中的全身清除率(CL) (73L/h)是在猴中通过异速生长预测的。在人类中的CL与肝血流量没有明显不同。吸收速率(吸收半衰期为325小时)和生物利用度(F为56%)是根据肌内和静脉内数据的解卷积预测的。每四周一次向人类施用1000mg肌内剂量的癸酸阿比特龙后,预测的 C_{min} 在稳态时为5ng/mL。

[0514] 实施例8. 异羊油酸阿比特龙和癸酸阿比特龙在犬类中的研究

[0515] 本研究的目的是比较来自肌内(IM)配制品的两种不同的阿比特龙酯(异羊油酸酯和癸酸酯)在向比格犬单次施用后,相对于用于使得能够计算异羊油酸酯的绝对生物利用度的异羊油酸阿比特龙的单次静脉内(IV)配制品的药代动力学(PK)。

[0516] 从Marshall Bioresources, North Rose, NY获得原初雄性的比格犬用于本研究。动物在首剂施用时为6-7月龄且体重为7.0-7.9千克。

[0517] 三只雄犬/组的两个组进行了针对PK的标准评价,诸如体重、临床观察和采血。一组三只犬在第1天经由静脉内以异羊油酸阿比特龙(测试品#1,在40%HP- β -环糊精中的异羊油酸阿比特龙)给药。在最少72小时的清除期后,所有六只犬均经由肌内给药。接受静脉内剂量的异羊油酸阿比特龙的三只犬被给予异羊油酸阿比特龙肌内配制品(测试品#2,在90%玉米油/10%苯甲醇中的异羊油酸阿比特龙)而其余三只犬以癸酸阿比特龙肌内配制品(测试品#3,在90%玉米油/10%苯甲醇中的癸酸阿比特龙)给药。剂量基于10kg的假定体重,这可能会影响计算的CL(或CL/F)、 V_z (或 V_z/F)值和生物利用度评估。研究设计汇总在下表中:

	研究组	测试品	给药途径	剂量 (mg/kg)	剂量浓度 * (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)	动物 数量
[0518]	1	#1	静脉内	1.0	0.3	3.3	3
	2	#2	肌内	77	158	0.49	3
	3	#3	肌内	87	155	0.56	3

[0519] *前药的浓度。

[0520] 在给药前和静脉内施用后,在剂量施用后0.083、0.1667、0.25、0.5、0.75、1、2、4和24小时收集血液。正好在给药前和肌内注射后,在剂量施用后0.5、1、2、3、4、5、8和24小时以及2、3、5、7、14、21、28、35和49天收集血液(收集时间接近剂量施用时间)。将血液加工成血浆并分析所得血浆样品的前药和阿比特龙。

[0521] 使用Phoenix WinNonlin(v 8.1)非房室分析函数(AUC计算的线性梯形法则)对血浆浓度对比时间数据进行药代动力学分析。参见例如实施例5B。

[0522] 结果:静脉内施用1mg/kg异羊油酸阿比特龙后的阿比特龙和异羊油酸阿比特龙的单剂量药代动力学:在静脉内施用后在所有治疗犬类中观察到全身暴露于阿比特龙和异羊油酸阿比特龙的证据(表13A和图17A)。静脉内施用异羊油酸阿比特龙(前药)后,计算前药的平均CL值为62.8mL/min/kg,这被认为是高清除率。使用0.78mg/kg的剂量值(假设前药100%转化为阿比特龙),阿比特龙的平均CL/F值为63.3mL/min/kg。前药的平均V_z值为1.91L/kg且阿比特龙的平均V_z/F值为4.22L/kg。前药和阿比特龙的平均t_{1/2}值分别为0.350小时和0.773小时。

[0523] 肌内施用异羊油酸阿比特龙后的阿比特龙和异羊油酸阿比特龙的单剂量药代动力学:在肌内施用后在所有治疗犬类中观察到全身暴露于阿比特龙和异羊油酸阿比特龙的证据(表13B和图17B),但应注意暴露参数(C_{max}和AUC值)存在高度可变性,因为CV%值的范围介于60%至70%之间。肌内施用后,阿比特龙和异羊油酸酯前药的平均T_{max}值分别为1.7天和0.19天。阿比特龙和异羊油酸酯前药的平均C_{max}值分别为20.2和106ng/mL。阿比特龙和异羊油酸酯前药的平均AUC最后值分别为266和281天*ng/mL。阿比特龙和异羊油酸酯前药的平均t_{1/2}值分别为9.3天和7.4天。

[0524] 使用静脉内施用0.78mg/kg异羊油酸阿比特龙(206h*ng/mL,或对于剂量校正时为131h*ng/mL)和肌内施用60mg/kg异羊油酸阿比特龙(对于剂量和时间单位的校正值=114h*ng/mL)之后的平均AUC_{INF}值计算阿比特龙的绝对生物利用度估计值。来自异羊油酸酯的估计阿比特龙生物利用度计算为87%,但是应谨慎解释这些数据,因为剂量是基于10kg的假定体重。

[0525] 肌内施用癸酸阿比特龙后的阿比特龙和癸酸阿比特龙的单剂量药代动力学:在肌内施用后在所有治疗犬类中观察到全身暴露于阿比特龙和癸酸阿比特龙的证据(表13B和图17C)。阿比特龙暴露参数(C_{max}和AUC值)的可变性介于60%至70%之间,而癸酸酯暴露参数的可变性较低,CV%值<27%。肌内施用后,阿比特龙和癸酸酯前药的平均T_{max}值分别为5.7天和0.71天。阿比特龙和癸酸酯前药的平均C_{max}值分别为7.82和45.0ng/mL。阿比特龙和癸酸酯前药的平均AUC最后值分别为176和298天*ng/mL。阿比特龙和癸酸酯前药的平均t_{1/2}值分别为14天和6.7天。使用静脉内施用0.86mg/kg癸酸阿比特龙(145h*ng/mL,或对于剂量

校正时为169h*ng/mL) 和肌内施用60mg/kg (对于剂量和时间单位的校正值=70.4h*ng/mL) 之后的平均AUC_{INF} 值计算阿比特龙的绝对生物利用度估计值。估计的阿比特龙生物利用度计算为42%，但是应谨慎解释这些数据，因为剂量是基于10kg的假定体重。图17D中示出了肌内施用异羊油酸阿比特龙或癸酸阿比特龙后平均阿比特龙血浆浓度分布的比较。

[0526]

表 13A. 在犬类中静脉内施用后的汇总阿比特龙或异羊油酸阿比特龙血浆 PK 参数。

分析物	剂量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (h*ng/mL)	AUC _{最后} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	Vz 或 Vz/F (L/kg)	CL 或 CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (h)
阿比特龙	0.78	N	3	3	3	3	3	3	3
		平均值	0.17	165	159	206	4.22	63.3	0.773
		SD	0.0	17.2	3.48	12.5	0.125	3.85	0.065
异羊油酸酯	1.0	N	3	3	3	3	3	3	3
		平均值	0.08	751	269	269	1.91	62.8	0.350
		SD	0.0	158	40.0	40.0	0.349	8.61	0.022
异羊油酸酯	1.0	N	3	3	3	3	3	3	3
		平均值	0.00	21.0	14.9	14.9	18.3	13.7	6.52
		CV%							

表 13B. 在犬类中肌内施用后的汇总阿比特龙或阿比特龙前药血浆 PK 参数

组	分析物	T _{max} (d)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{最后} (d*ng/mL)	AUC _{INF} (d*ng/mL)	Vz/F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (d)
2	异羊油酸酯	N	3	3	3	3	3	3
		平均值	0.19	106	281	3640	238	7.40
		SD	0.12	67.2	186	1950	114	1.36
2	阿比特龙	N	3	3	3	3	3	3
		平均值	61.9	63.5	66.1	53.6	47.8	18.4
		SD	1.7	20.2	266	3910	201	9.31
2	阿比特龙	N	3	3	3	3	3	3
		平均值	1.2	13.2	192	2060	105	0.845
		SD	69.3	65.4	72.2	52.7	52.4	9.07

[0527]

3	阿比特龙	N	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均值	0.71	45.0	295	299	2850	207	6.68	
		SD	0.51	12.0	50.2	51.4	426	38.0	0.723	
		CV%	71.3	26.6	17.0	17.2	15.0	18.4	10.8	
3	阿比特龙	N	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均值	5.7	7.82	157	176	10900	386	13.8	
		SD	1.2	4.48	105	121	9600	350	0.466	
		CV%	20.4	57.3	67.1	68.8	88.1	90.5	3.37	

[0528] 实施例8的结论:在剂量施用后在所有治疗犬类中观察到全身暴露于阿比特龙的证据。对平均 T_{max} 和 C_{max} 值的比较表明相对于癸酸酯前药,异羊油酸酯前药吸收更快, T_{max} 值更短且 C_{max} 值更高。与癸酸酯前药相比时,肌内施用异羊油酸酯前药后平均阿比特龙AUC值似乎高不到2倍。相对于静脉内施用后观察到的那些值,肌内施用后观察到的长半衰期值表

明前药经由肌内途径施用时具有缓慢释放/吸收曲线。有一些证据表明,癸酸酯施用后阿比特龙的半衰期似乎更长,这可能是由于癸酸酯前药的吸收较慢。

[0529] 实施例9. 癸酸阿比特龙(-200mg/ml)溶液的制备

[0530] 将所需玉米油量的大约一半添加到合适的容器中(-1,750ml)。称取所需量的苯甲醇(360g)并添加到玉米油中。称取所需量的苯甲酸苄酯(720g)并添加到玉米油中。将该混合物使用适当的混合器(例如,轴式混合器)混合最少10分钟或直到所有的苯甲醇和苯甲酸苄酯都在溶液中。称取适量的癸酸阿比特龙(720g)并添加到玉米油/苯甲醇/苯甲酸苄酯的溶液中,并使用适当的混合器(例如,轴式混合器)混合至少30分钟或直到所有癸酸阿比特龙在溶液中。然后用玉米油将所得溶液稀释至其最终体积(3,600ml)以制备具有以下给出的组成的溶液:

[0531] 表14A. 癸酸阿比特龙配制品的成分

[0532]	成分	量 (mg) /mL	对于 3.6 L 批次的量(克)*
	癸酸阿比特龙	200	720
	苯甲醇	100	360
	苯甲酸苄酯	200	720
	玉米油	适量至 1 mL	适量至 3,600 mL

[0533] *这是代表性批次大小并且该批次大小可根据所需药物的量而改变。

[0534] 原料药分析:用于制备上述配制品的癸酸阿比特龙是从与实施例6A中描述的那些相似的方法获得的,除了没有重结晶步骤外。癸酸阿比特龙通常具有99重量%(如通过HPLC测量)或更高的纯度。典型批次的癸酸阿比特龙具有如图18所示的,使用HPLC方法1测得的质量。基于此,此类癸酸阿比特龙批次的指定纯度为约99.4重量%,通过以下方法计算:100%-(HPLC杂质%+Karl Fischer水分%+残留溶剂%)。用于测量癸酸阿比特龙纯度的HPLC方法可以是HPLC方法1:用尺寸为3.0x100mm和粒度为2.7 μ m的先进材料技术Halo C8反相柱(Advanced Materials Technology Halo C8 reversed phase column)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醋酸铵水性缓冲液和甲醇与乙腈的混合物组成(参见下表14B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5 μ L且检测波长为210nm。

[0535] 表14B. HPLC方法1的梯度分布

[0536] 流动相A:在90%水、10%甲醇中的25mM醋酸铵

[0537] 流动相B:在90%乙腈、10%甲醇中的25mM醋酸铵

[0538]	时间(分钟)	流动相A (%)	流动相B (%)
	0	50	50
	20	5	95
	25	5	95
	25.1	50	50
	30	50	50

[0539] 在无菌条件下,然后使用标准泵系统(例如,蠕动泵)使溶液通过0.22微米的PVDF

过滤器来灭菌最终溶液,并将其置于无菌小瓶(219个小瓶,15ml填充体积)中。将装满的小瓶用橡胶塞密封,然后加盖以确保最终产物的完整性。小瓶的填充体积和大小可以基于要制造的剂量而变化。

[0540] 癸酸阿比特龙配制品的分析方法

[0541] 使用反相高效液相色谱分析方法,HPLC方法2,进行癸酸阿比特龙配制品的测定、相关物质和通过保留时间的鉴定。HPLC方法2:用XBridge Shield RP18反相柱,使用4.6x100mm的尺寸和3.5 μ m的粒度进行分离。线性梯度程序(25分钟)与流动相一起使用,该流动相由40mM碳酸氢铵水性缓冲液和甲醇与乙腈的混合物组成(参见下表14C中的梯度曲线)。工作标准溶液和样品溶液在异丙醇稀释剂中制备。典型进样体积为10 μ L且检测波长为254nm。

[0542] 表14C.HPLC方法2的梯度分布

[0543] 流动相A:50:25:2540mM碳酸氢铵缓冲液:MeOH:ACN

[0544] 流动相B:50:50MeOH:ACN

时间(分钟)	流动相A(%)	流动相B(%)
0	100	0
25	0	100
35	0	100
35.1	100	0
40	100	0

[0546] 滑移力测定:分析方法是使用拉伸和压缩测试仪器(例如Lloyd压力机或同等仪器)进行的,该仪器带有250N称重传感器和Nexygen Plus材料测试软件。两个独立的注射器/针头配置用于分析测量(配置有23号(23G)1.5英寸薄壁精密滑动针的5-mL Luer-Lok注射器和配置有27号(27G)1.5英寸常规壁精密滑动针的5-mL Luer-Lok注射器。使用5mL样品量和恒定压缩率进行滑移力测量。

[0547] 粘度:分析方法使用带有rSpace Rheometry软件的Malvern Kinexus Lab+粘度计仪器进行。为药物产品的粘度测量开发了以下参数:

[0548] • Bob几何形状:C25 DIN花键

[0549] • 杯子几何形状:C25 DIN AL

[0550] • 分析温度:20.0 $^{\circ}$ C

[0551] • 手动间隙:1.0mm

[0552] • 剪切率:50s⁻¹

[0553] • 测试时间:1分钟

[0554] • 采样间隔:15秒

[0555] 颗粒:药物产品中的颗粒数目根据当前版本的USP<788>和/或<789>进行测量。

[0556] 细菌内毒素:细菌内毒素测试是根据当前版本的USP<85>进行的。

[0557] 分析结果

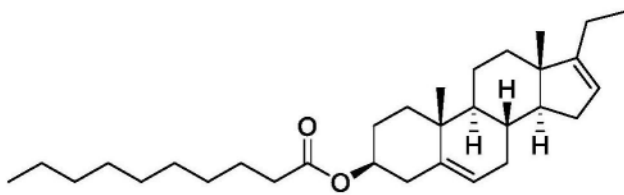
[0558] 下表示出了使用上述方法的分析结果。

[0559] 表15.癸酸阿比特龙配制品的代表性分析结果

	测试描述	分析结果
[0560]	外观	带红色翻盖、金属外密封和橡胶塞的透明玻璃小瓶, 装有不含可见微粒的透明黄色溶液
	通过 HPLC 鉴定	符合
	通过 HPLC 测得的色谱纯度(标签要求的%, 200mg/ml))	98.9
	通过 HPLC 测得的相关物质(% w/w)	0.11
[0561]	RRT 1.19	0.11
	RRT 1.21	0.13
	RRT 1.39	0.12
	总杂质	0.4
[0561]	粘度(Pa*s)	0.05420
	滑移力(N)	
	23G 1.5 英寸针头	7.6962
	27G 1.5 英寸针头	70.326
[0561]	微粒(HIAC)	
	颗粒 > 10 μm	352
	颗粒 > 25 μm	68
	根据 USP <85>测得的细菌内毒素 EU/mL	< 25

[0562] 相对保留时间为1.19的杂质被确定为

[0563]



[0564] 实施例10. 癸酸阿比特龙在猴中的PK/PD研究

[0565] 本研究在化学去势的性成熟雄性食蟹猴中比较单次口服灌胃剂量的乙酸阿比特龙与单次分子内注射癸酸阿比特龙。

[0566] 用于本研究的测试材料示于下表16A中:

[0567] 表16A. 测试品的说明

	测试品	描述	浓度
[0568]	醋酸亮丙瑞林	利普安 (Lupron) 贮库悬浮液	7.5mg/ml
	乙酸阿比特龙	甲基纤维素 A4M (0.5% w/v)、吐温 80 (0.1% w/v) 和氯化钠 (0.9% w/v)。	1mg/ml 3mg/ml 9mg/ml
[0569]	癸酸阿比特龙	含 10% 苯甲醇 (w/v) 和 20% 苯甲酸苄酯 (w/v) 的玉米油 (参见实施例 9)	200mg/ml

[0570] 本研究中的给药计划遵循下表16B中所示的那些：

[0571] 表16B. 给药计划描述

组号	给药途径	测试材料	剂量水平	研究给药日	剂量体积 ^a (mL/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	主要研究 雄性
1	肌内	利普安 ^b	0.3 mg/kg	1、30、	0.04	7.5	3
2				57、85	0.04	7.5	3
3				和 113	0.04	7.5	3
1	PO	乙酸阿比特龙	5 mg/kg	29	5	1	^c
2			15 mg/kg			3	^c
3			45 mg/kg			9	^c
1	肌内	癸酸阿比特龙	10 mg/kg	43	0.05	200	^c
2			30 mg/kg		0.15		^c
3			100 mg/kg		0.5		^c
1	肌内	地塞米松	0.5 mg/kg	105	0.25	2	^c
2							^c
3							^c

PO=口服灌胃；IM=肌内。
^a 基于最近的体重测量。
^b 动物将在第 1、30、57、85 和 113 天经由肌内注射用利普安贮库 (用于贮库悬浮液的醋酸亮丙瑞林) (这是一种性腺睾酮抑制药物) 进行预处理。
^c 相同的动物将在第 29 天施用单次口服灌胃剂量的乙酸阿比特龙；接着在第 43 天单次肌内注射癸酸阿比特龙。地塞米松剂量将在第 105 天 (第 106 天连续采样开始前 16 小时+/-30 分钟) 施用。

[0573] 乙酸阿比特龙和癸酸阿比特龙的剂量水平基于前药，而不是阿比特龙的等效剂量，例如表中所示的10mg/kg癸酸阿比特龙剂量，如果表示为阿比特龙等效剂量，则为约6.9mg/kg。

[0574] 对于10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg剂量中的每一个而言，从单次肌内癸酸阿比特龙注射液获得的PK结果示于图19A和图19B (阿比特龙血浆浓度对比时间) 以及下表 (表17A-表17C)：

[0575] 表17A: 从10mg/kg剂量观察到的阿比特龙血浆浓度分布

	动物	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	F
		(ng/mL)	(天)	(天*ng/mL)	(天*ng/mL)	(天)	(%)
[0576]	1001	16.2	8.00	225	235	14.3	180
	1002	13.2	8.00	157	166	9.75	127
	1003	11.3	13.0	212	236	19.4	180
	N	3	3	3	3	3	3
	平均值	13.6	9.67	198	212	14.5	162
	SD	2.47	2.89	36.1	40.3	4.83	30.7
	Min	11.3	8.00	157	166	9.75	127
	中位数	13.2	8.00	212	235	14.3	180
	Max	16.2	13.0	225	236	19.4	180
	几何平均值	13.4	9.41	196	209	13.9	160
	几何CV%	18.2	28.6	19.4	20.5	35.5	20.4

[0577] 表17B: 从30mg/kg剂量观察到的阿比特龙血浆浓度分布

	动物	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	F
		(ng/mL)	(天)	(天*ng/mL)	(天*ng/mL)	(天)	(%)
[0578]	2001	11.2	14.0	281	293	11.6	74.6
	2002	13.4	14.0	285	290	7.84	73.9
	2003	16.8	9.00	449	492	17.7	125
	N	3	3	3	3	3	3
	平均值	13.8	12.3	338	358	12.4	91.3
	SD	2.82	2.89	96.2	116	4.95	29.5
	Min	11.2	9.00	281	290	7.84	73.9
	中位数	13.4	14.0	285	293	11.6	74.6
	Max	16.8	14.0	449	492	17.7	125
	几何平均值	13.6	12.1	330	347	11.7	88.4
	几何CV%	20.5	25.9	27.2	30.9	42.3	30.9

[0579] 表17C: 从100mg/kg剂量观察到的阿比特龙血浆浓度分布

[0580]	动物	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	F
--------	----	------------------	------------------	--------------------	--------------------	------------------	---

		(ng/mL)	(天)	(天*ng/mL)	(天 *ng/mL)	(天)	(%)
	3001	53.4	13.0	1270	1330	15	102
	3002	53.8	9.00	1200	1200	6.61	91.7
	3003	95.3	11.0	1760	1770	8.56	135
	N	3	3	3	3	3	3
	平均值	67.5	11.0	1410	1430	10.1	110
[0581]	SD	24.1	2.00	307	298	4.39	22.8
	Min	53.4	9.00	1200	1200	6.61	91.7
	中位数	53.8	11.0	1270	1330	8.56	102
	Max	95.3	13.0	1760	1770	15	135
	几何平 均值	64.9	10.9	1390	1410	9.47	108
	几何 CV%	34.2	18.6	21	20.3	43.8	20.3

[0582] 以上PK结果显示癸酸阿比特龙的生物利用度可以达到100%。此外,单次肌肉施用提供长达70天或更长时间的长期阿比特龙血浆暴露。例如,即使在10mg/kg剂量下,阿比特龙在第70天的血浆中也是可测量的。对于30mg/kg和100mg/kg剂量中的每一个,第70天时阿比特龙的血浆浓度范围为1ng/mL至10ng/mL。

[0583] 在该研究中还分析了孕酮、皮质醇、二氢睾酮和睾酮水平。如图20A、图20B、图20C和图20D所示,在单剂量肌肉注射后,对于全部三个剂量而言实现了长持续时间的CYP17A1抑制(长达70天或更长时间),正如通过孕酮水平的持续增加以及皮质醇、二氢睾酮和睾酮水平的降低所证明的那样。

[0584] 在该实施例中从单次癸酸阿比特龙肌肉注射观察到的PK/PD曲线进一步支持给药频率为每月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每3个月一次的给药方案。

[0585] 本公开中提及的每个参考文献均特此以其各自的全文并入。

[0586] 标题和副标题仅出于方便和/或正式遵从性而使用,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。

[0587] 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疏忽错误;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”意指在报告数值的20%以内。

[0588] 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。

[0589] 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。

[0590] 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效方案的范围内。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。

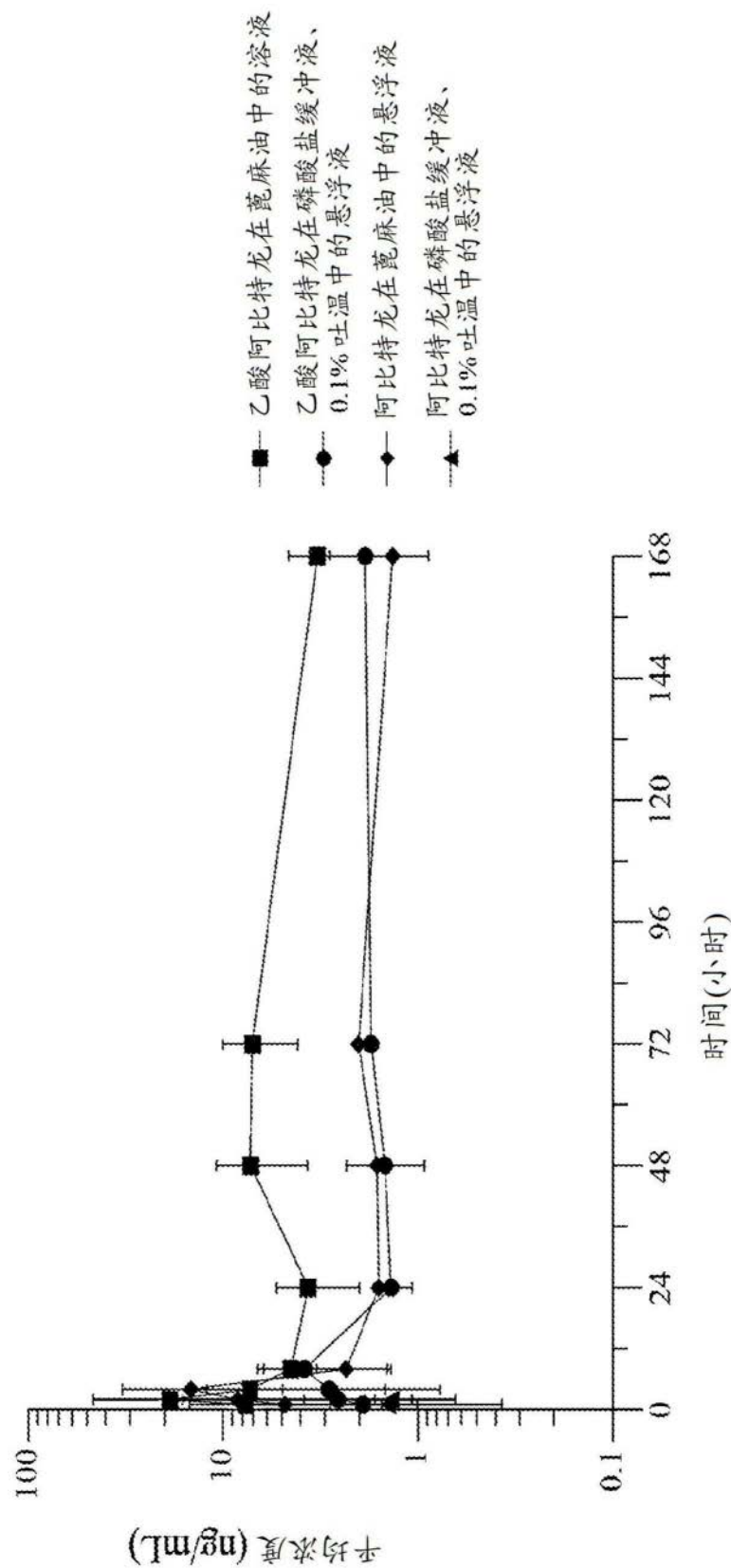


图1

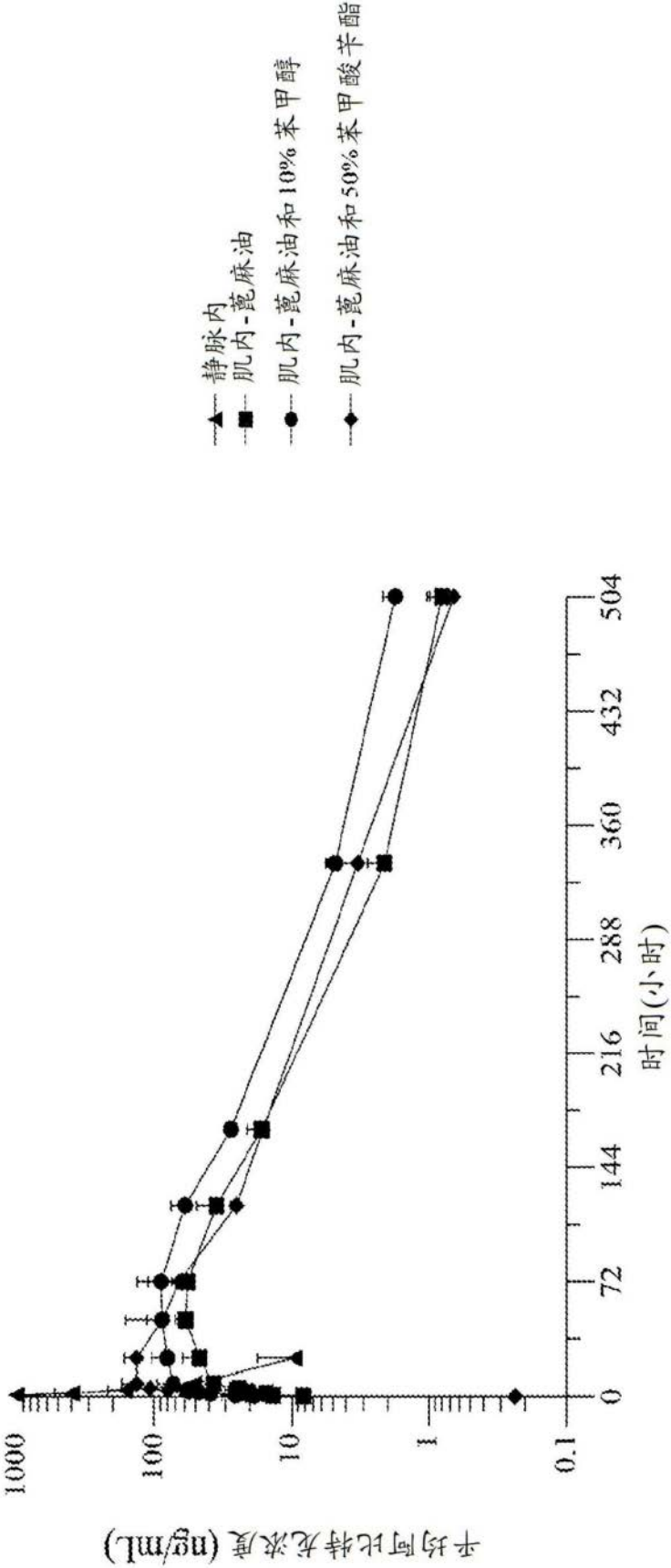


图2

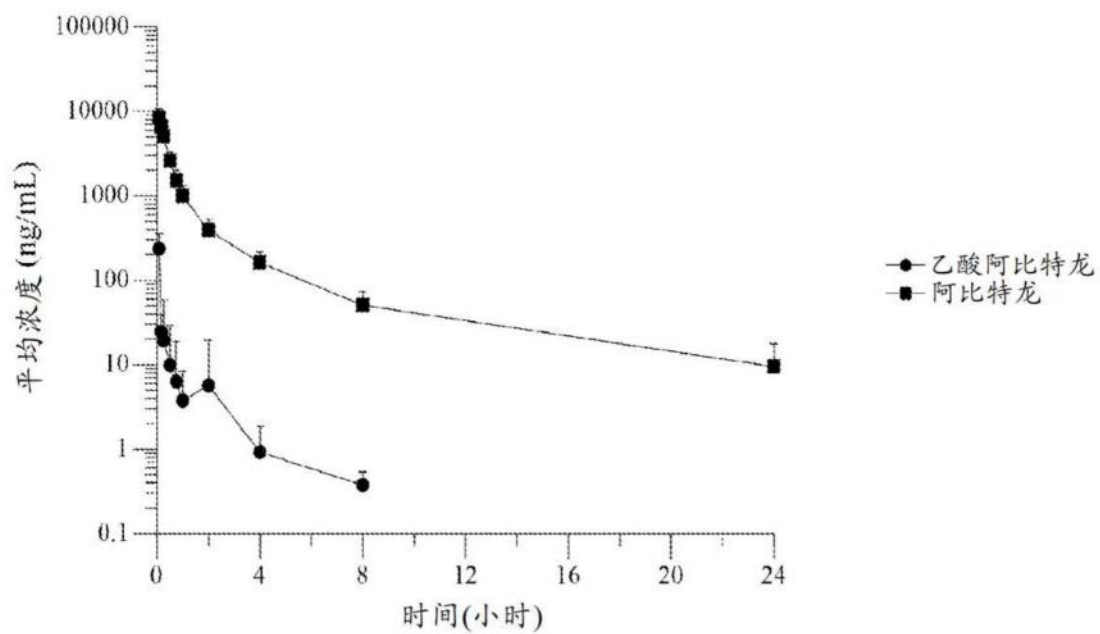


图3

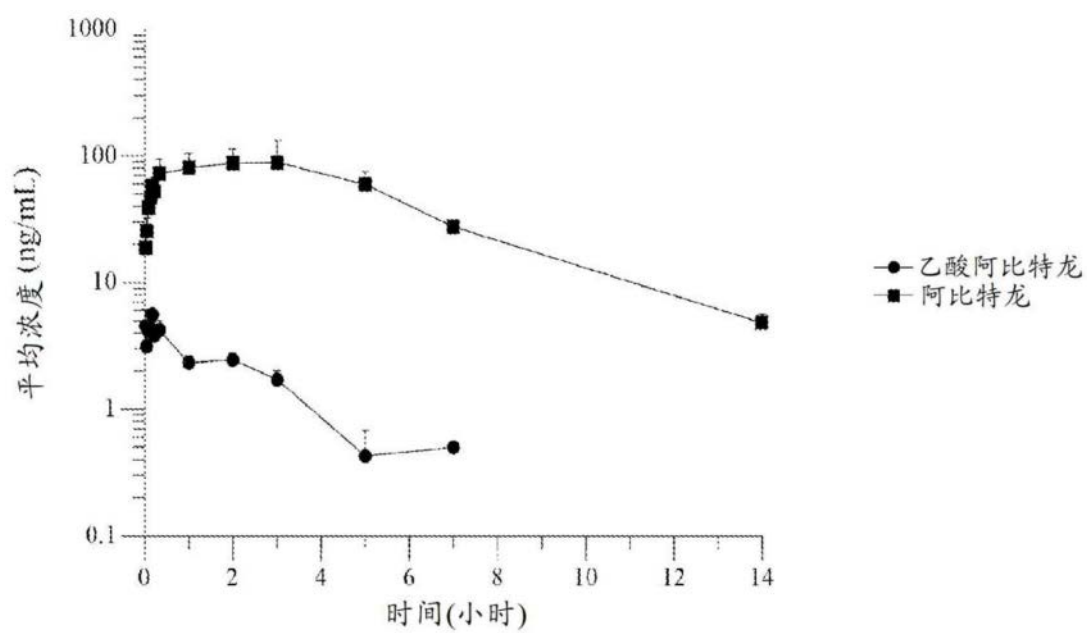


图4

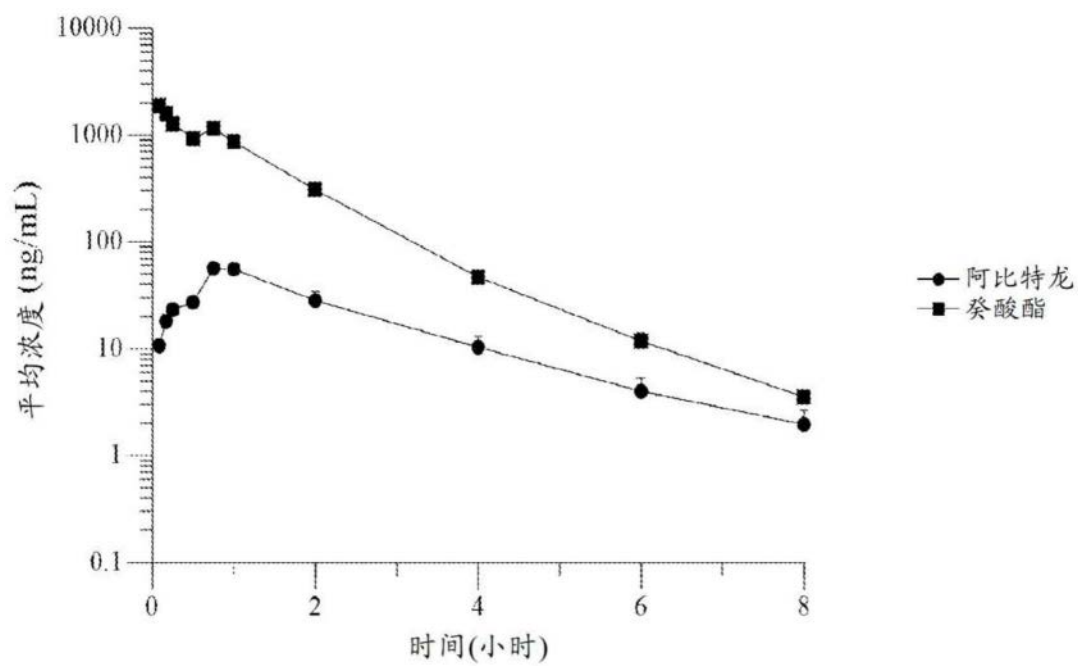


图5

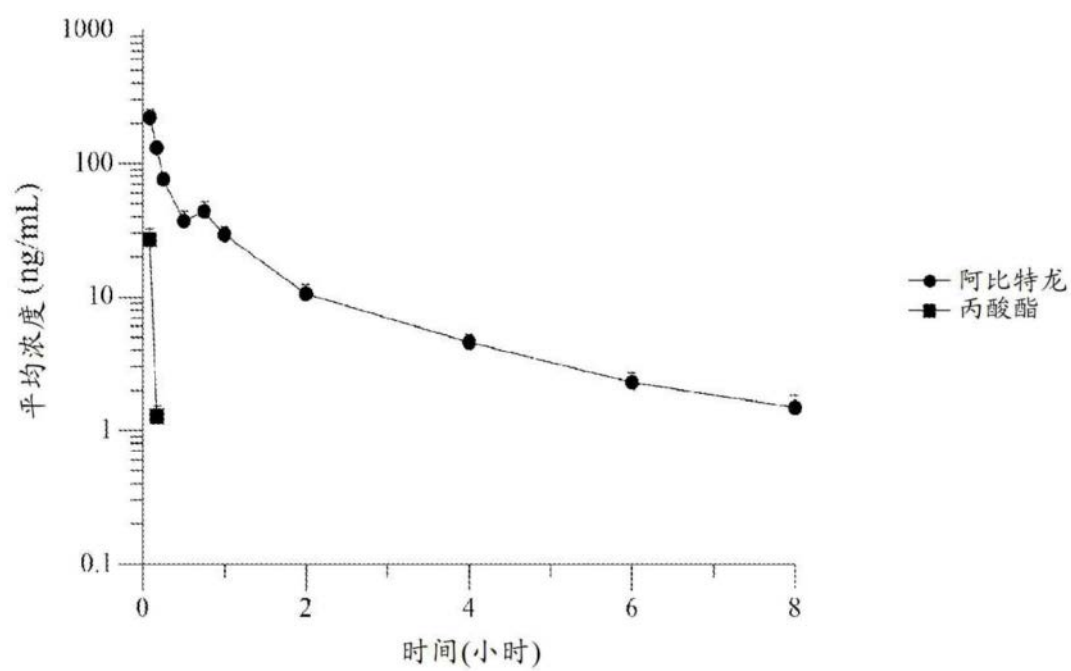


图6

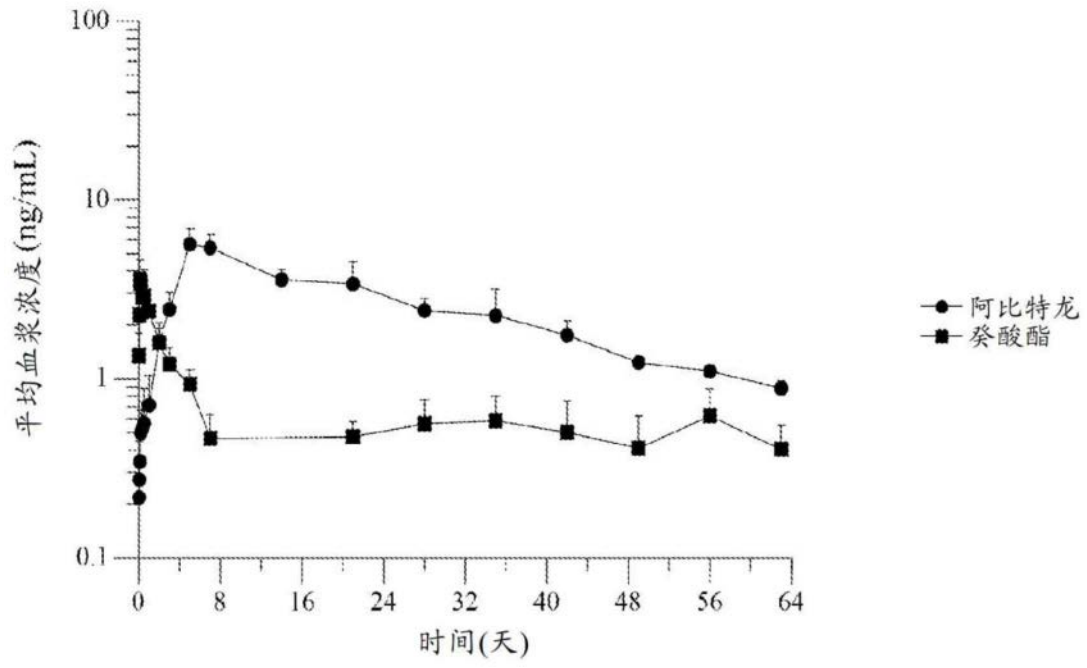


图7

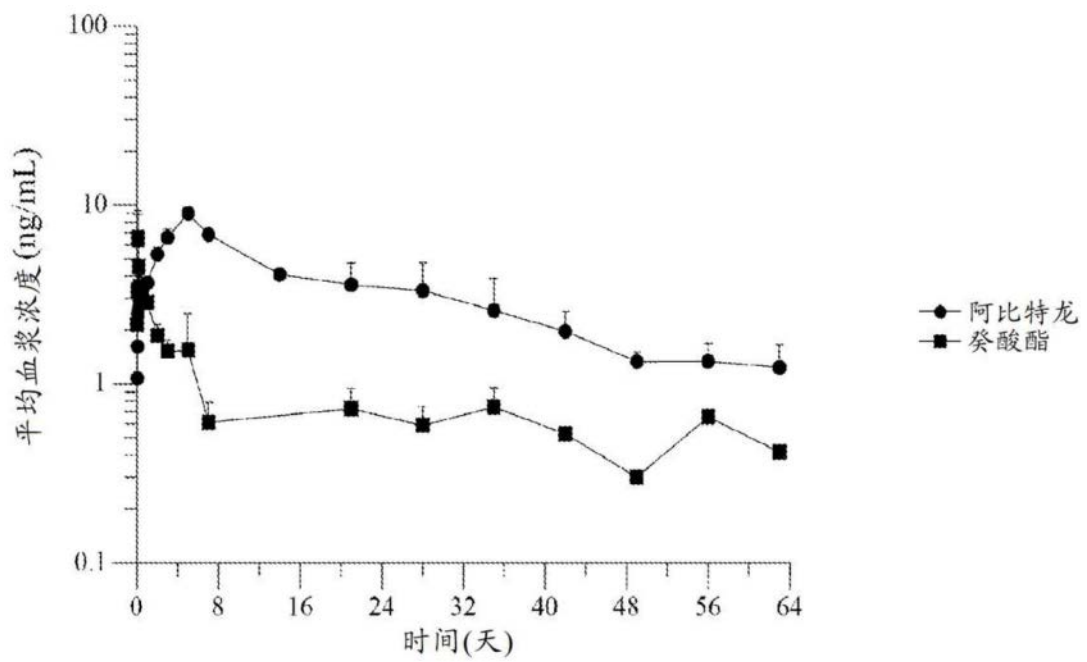


图8

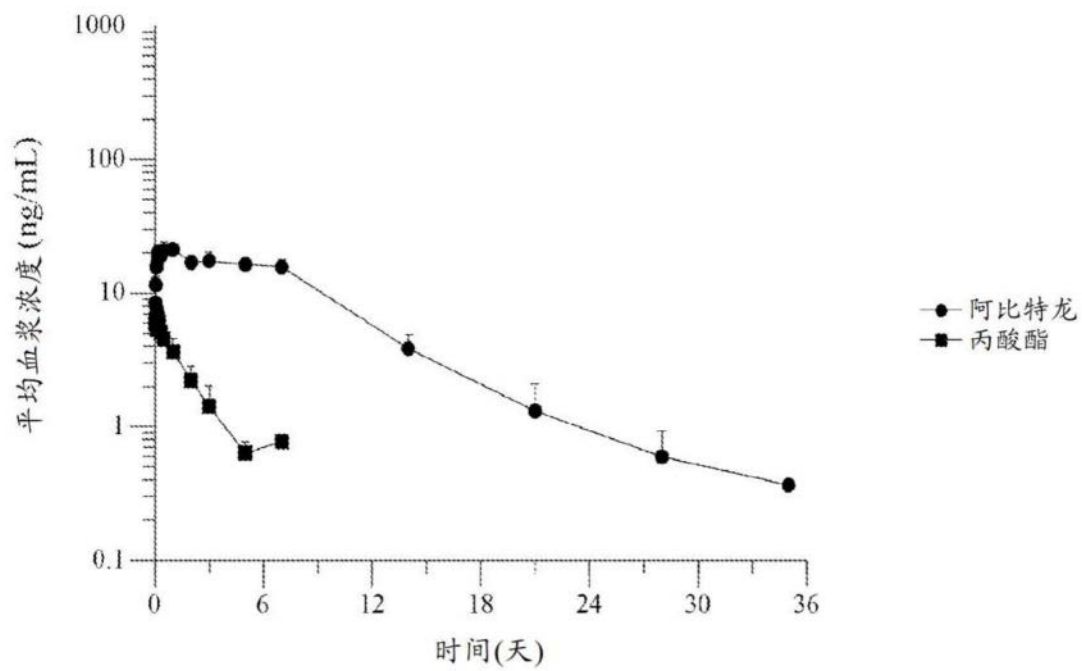


图9

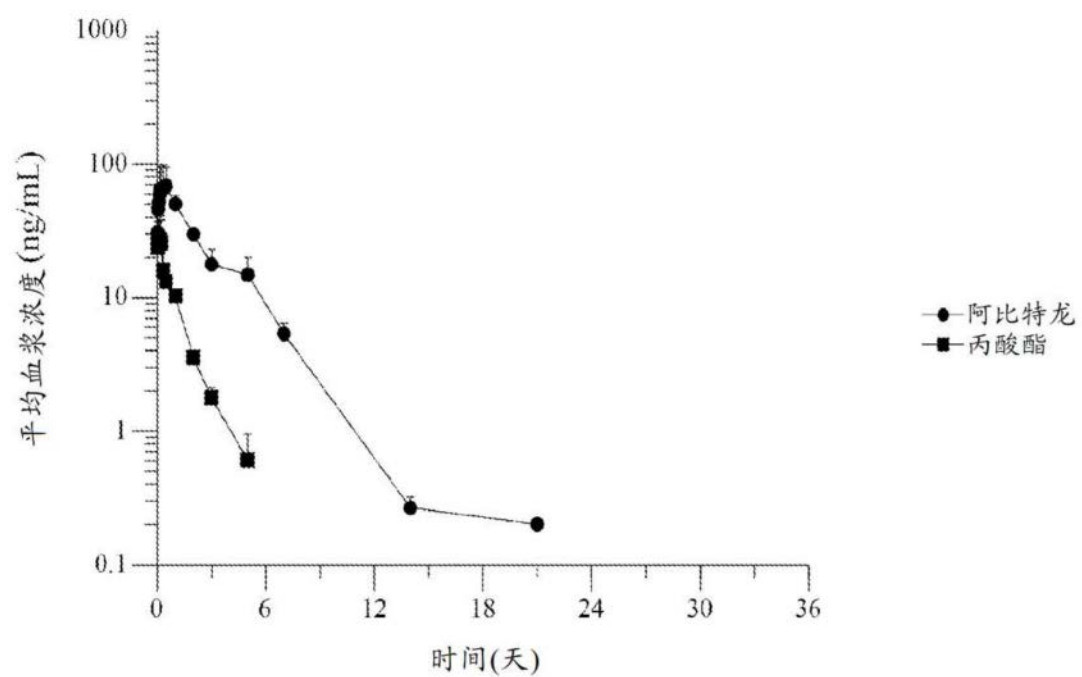


图10

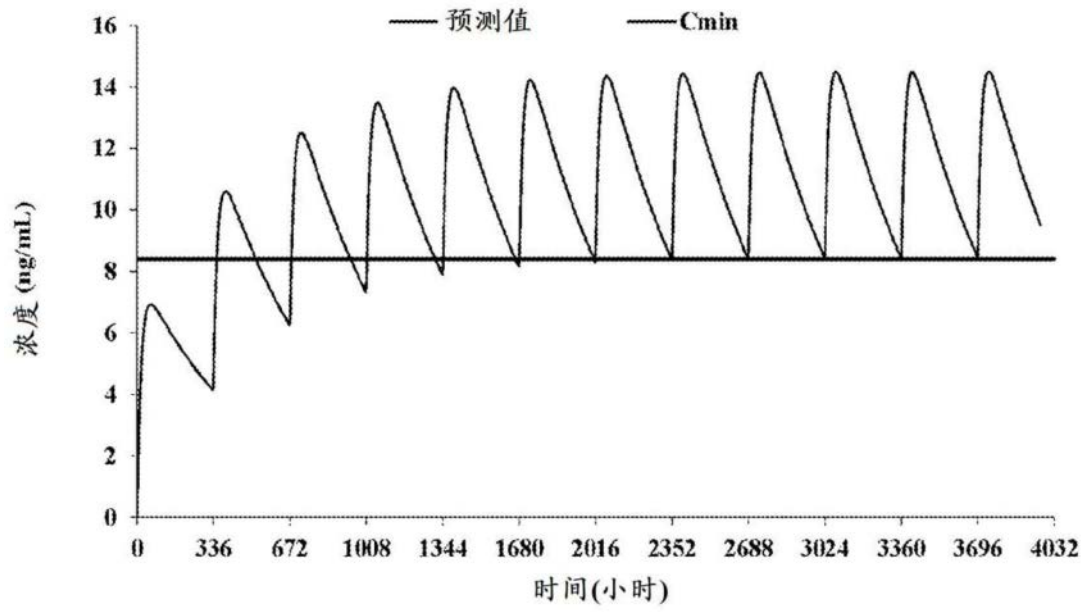


图11A

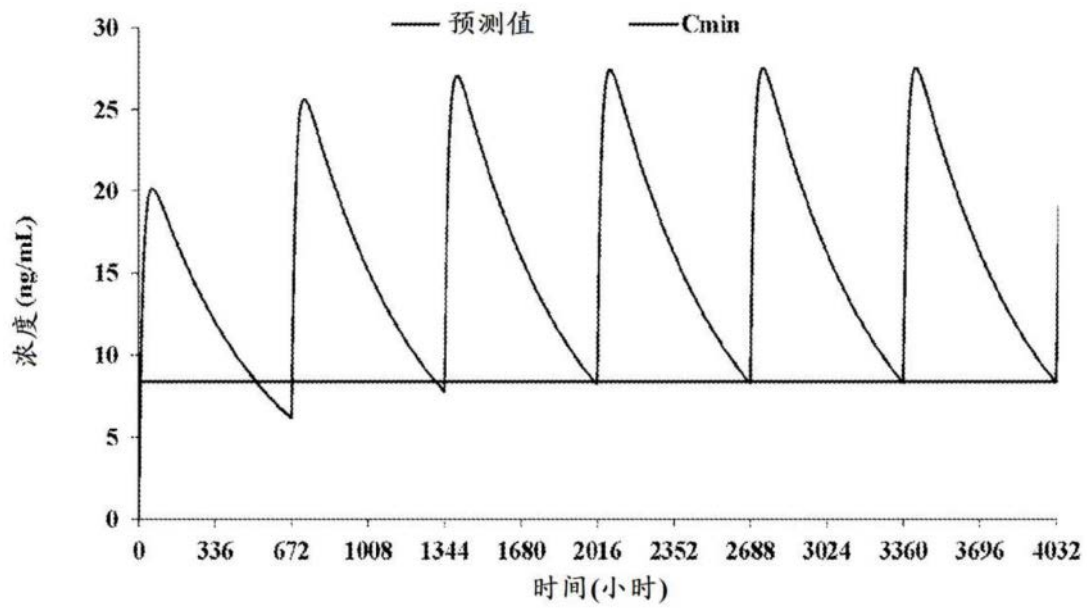


图11B

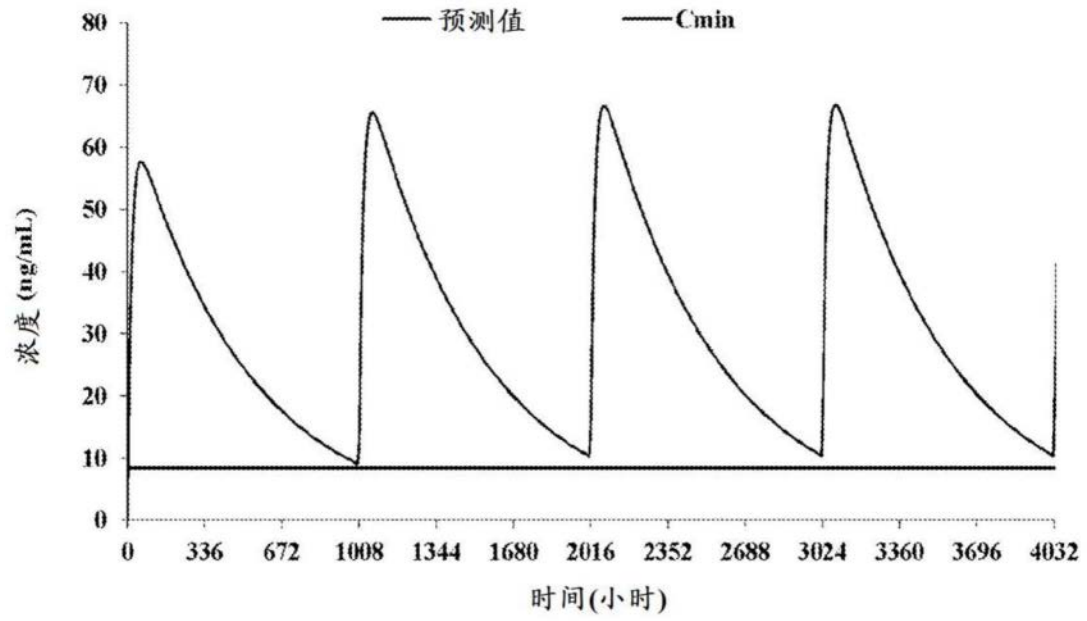


图11C

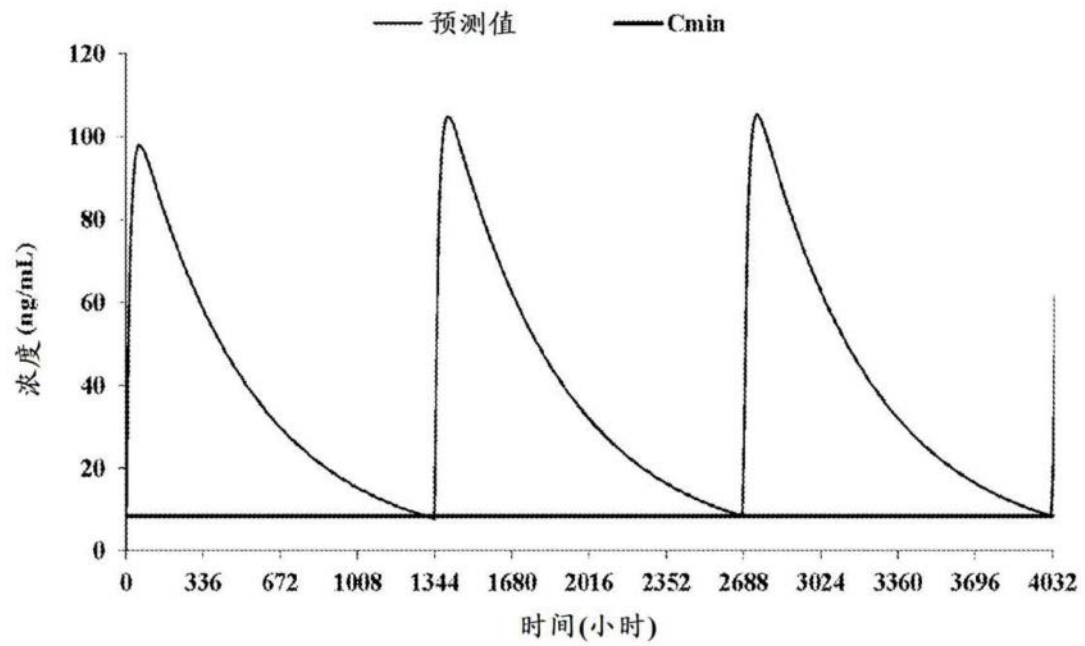


图11D

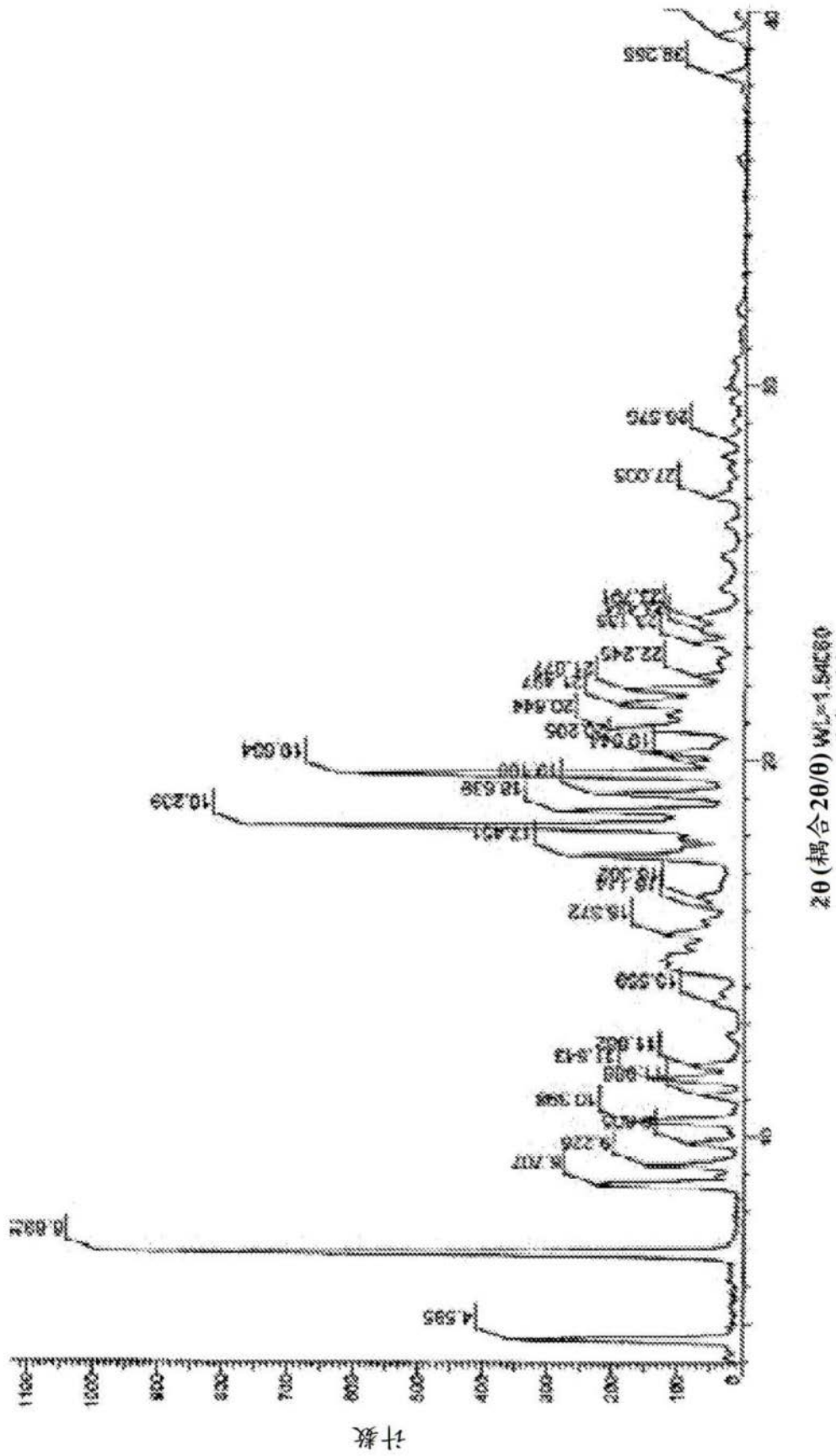


图12A

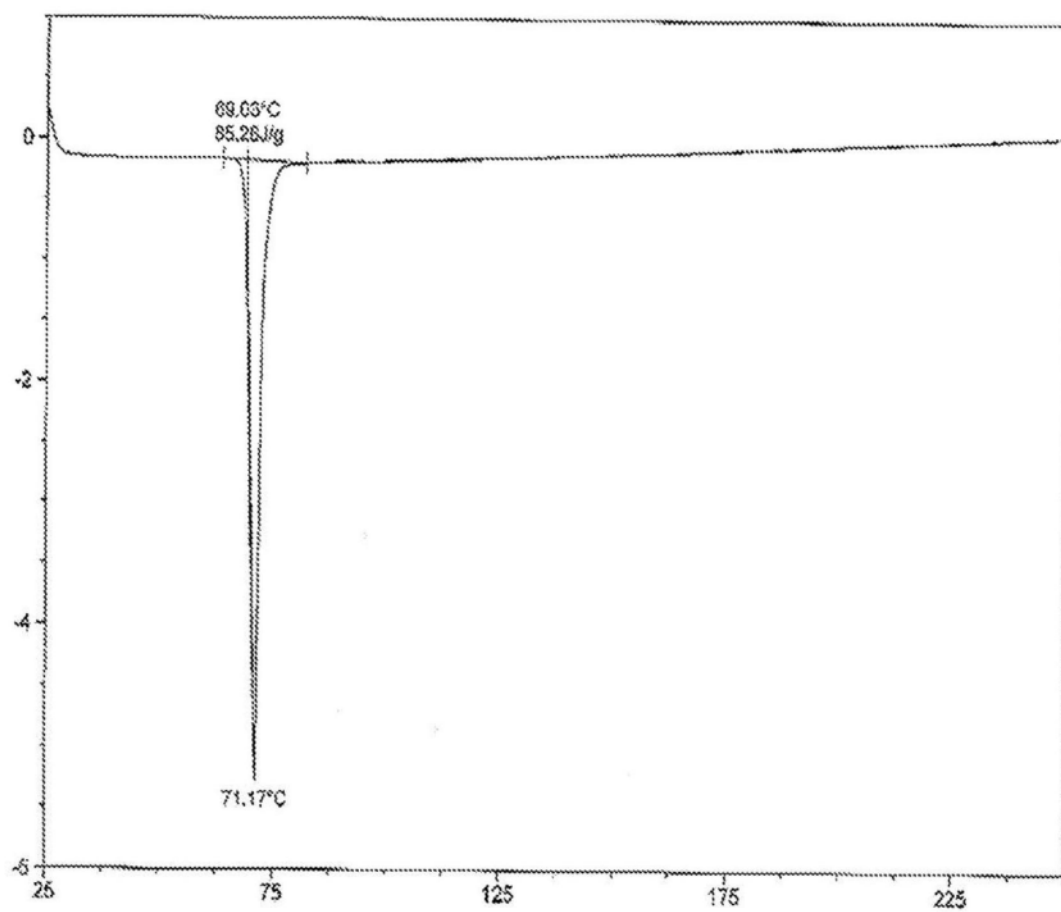


图12B

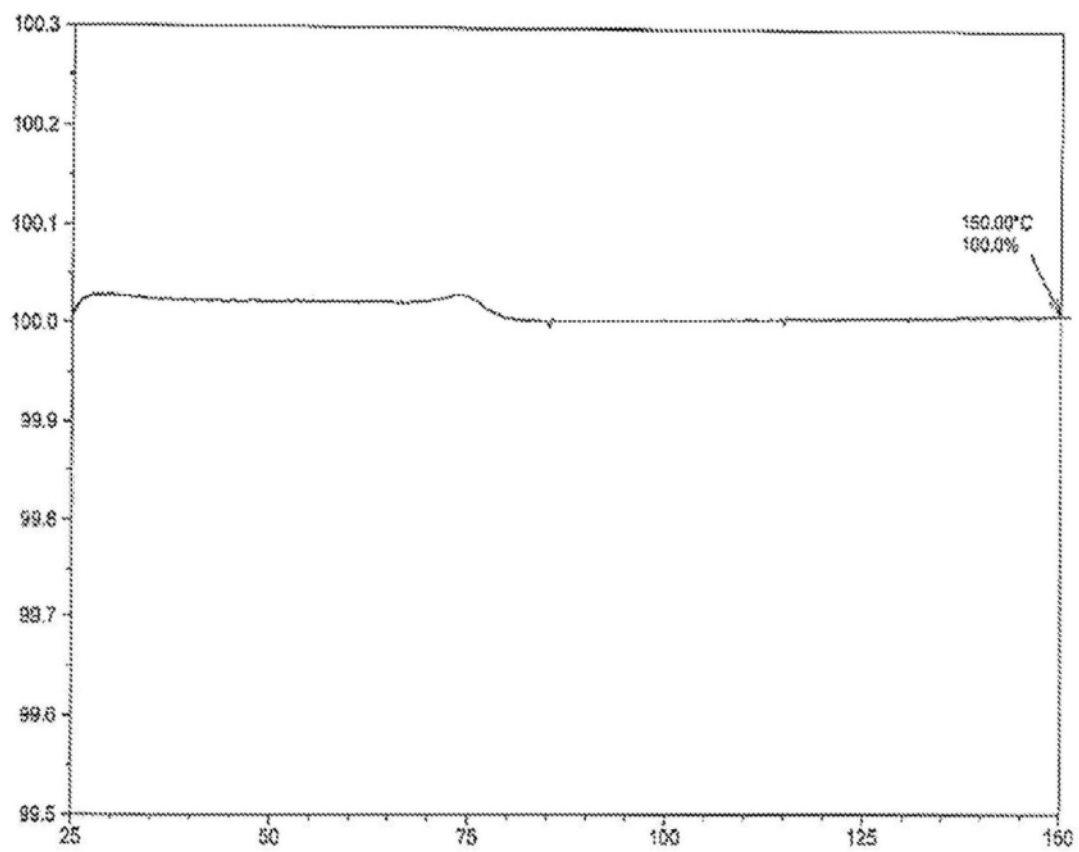


图12C

癸酸阿比特龙在玉米油中的溶解度对比苯甲酸%和苯甲酸酯%的图

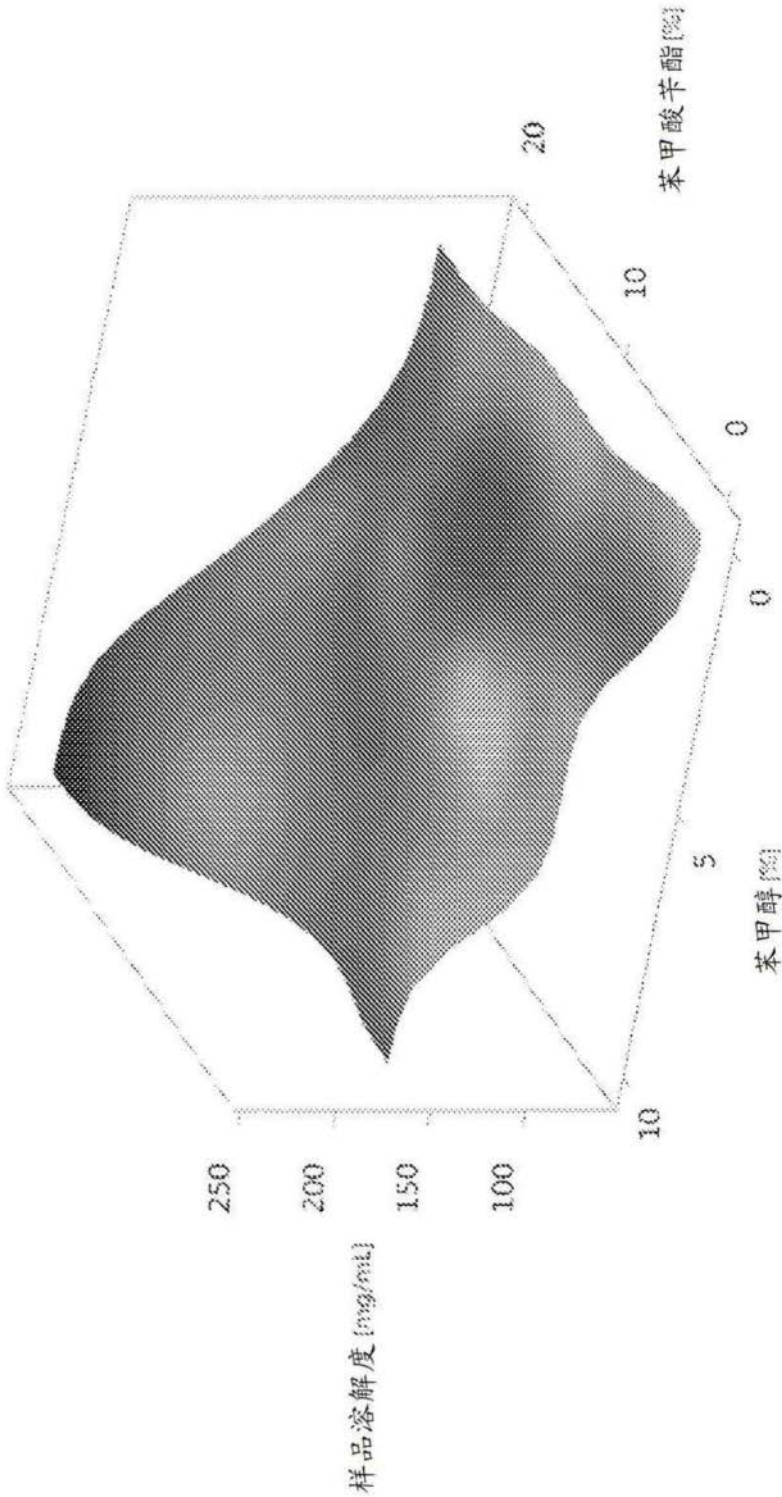


图13A

癸酸阿比特龙在玉米油中的溶解度对比[苯甲醇]和[苯甲酸苄酯]的等高线图

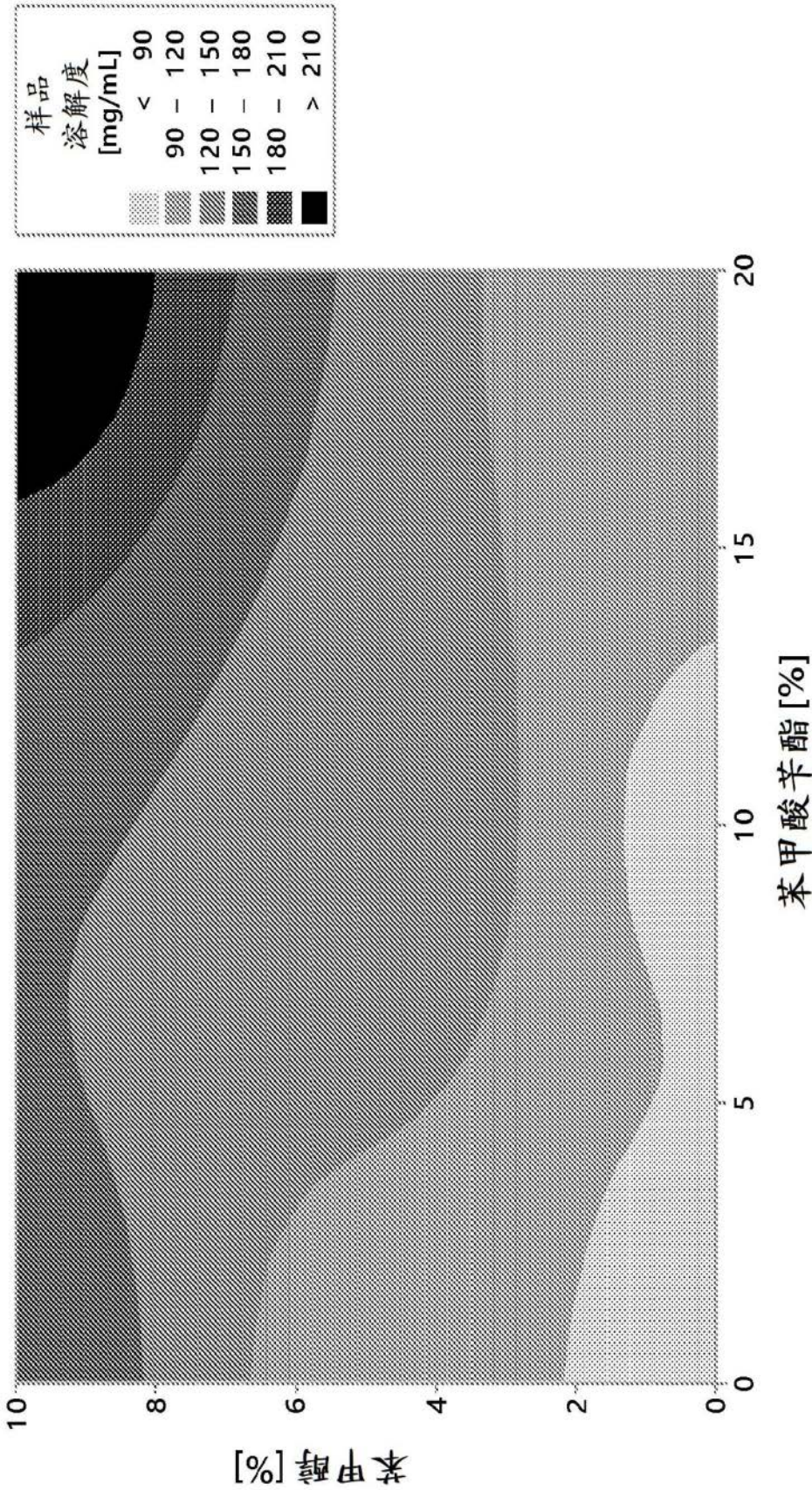


图13B

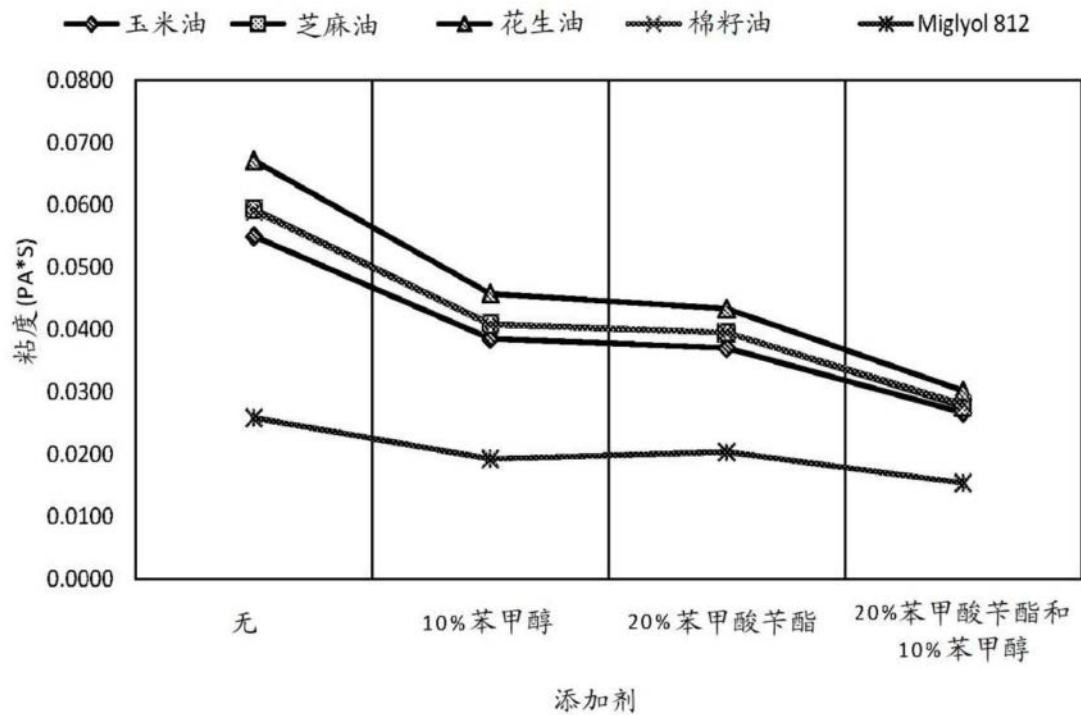


图13C

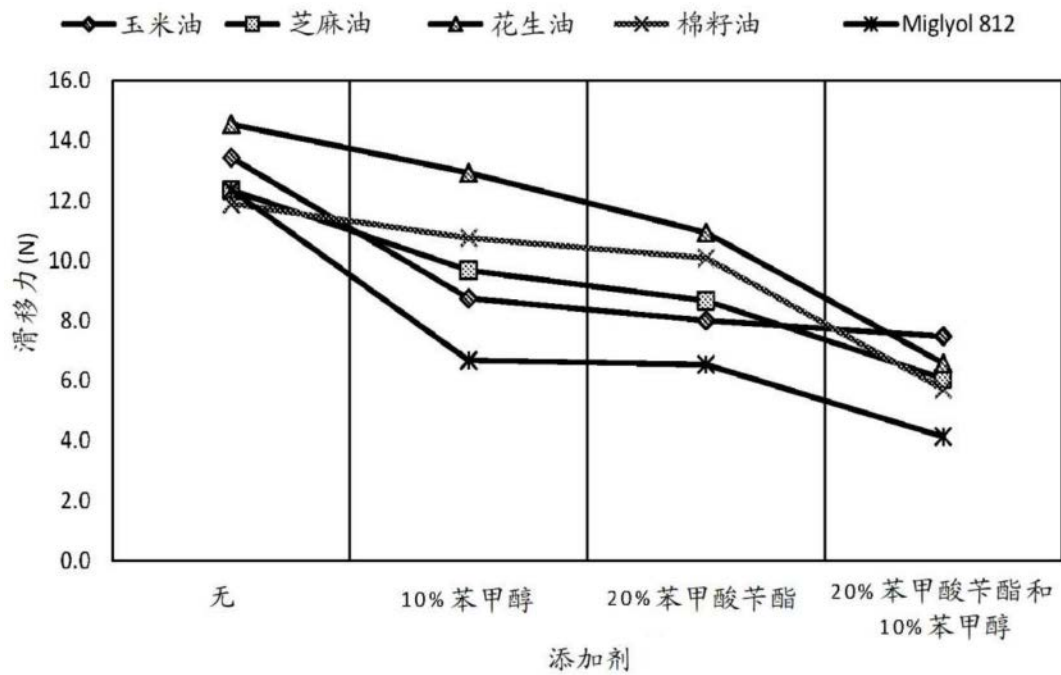


图13D

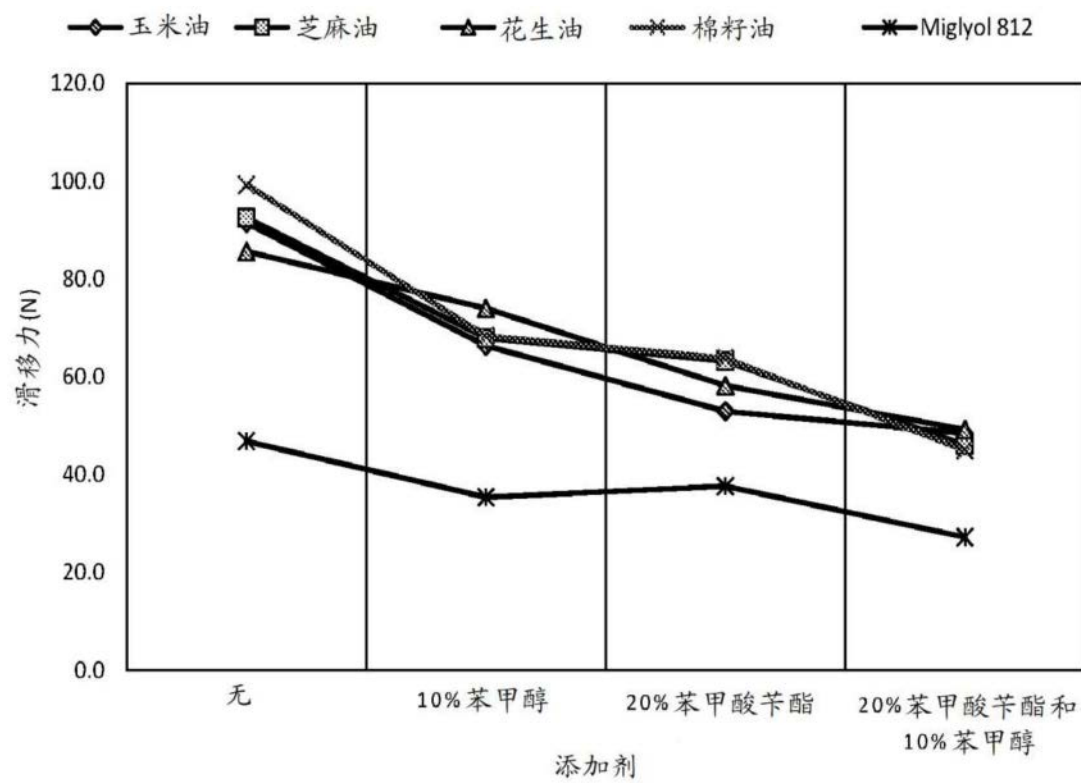


图13E

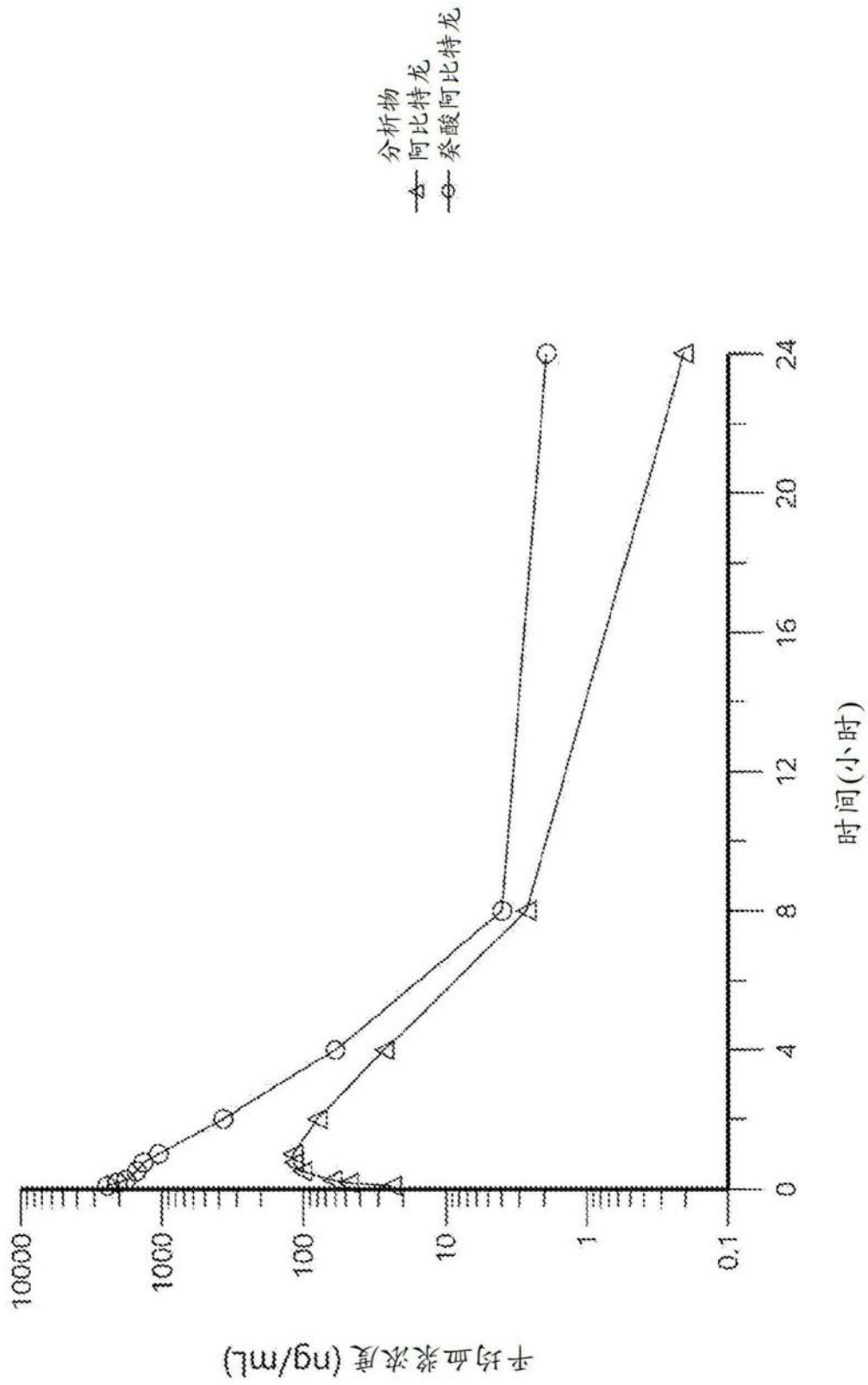


图14A

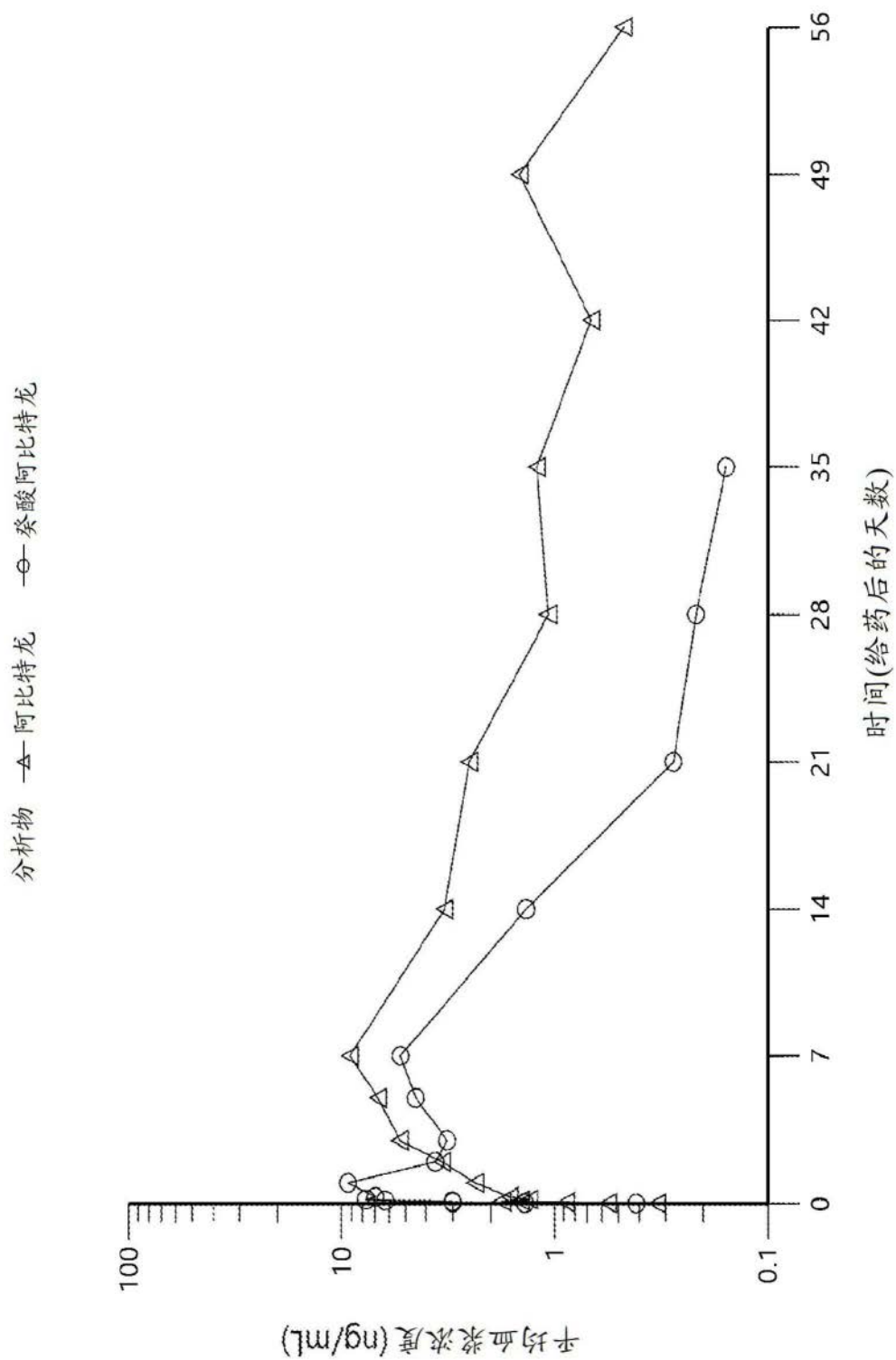


图14B

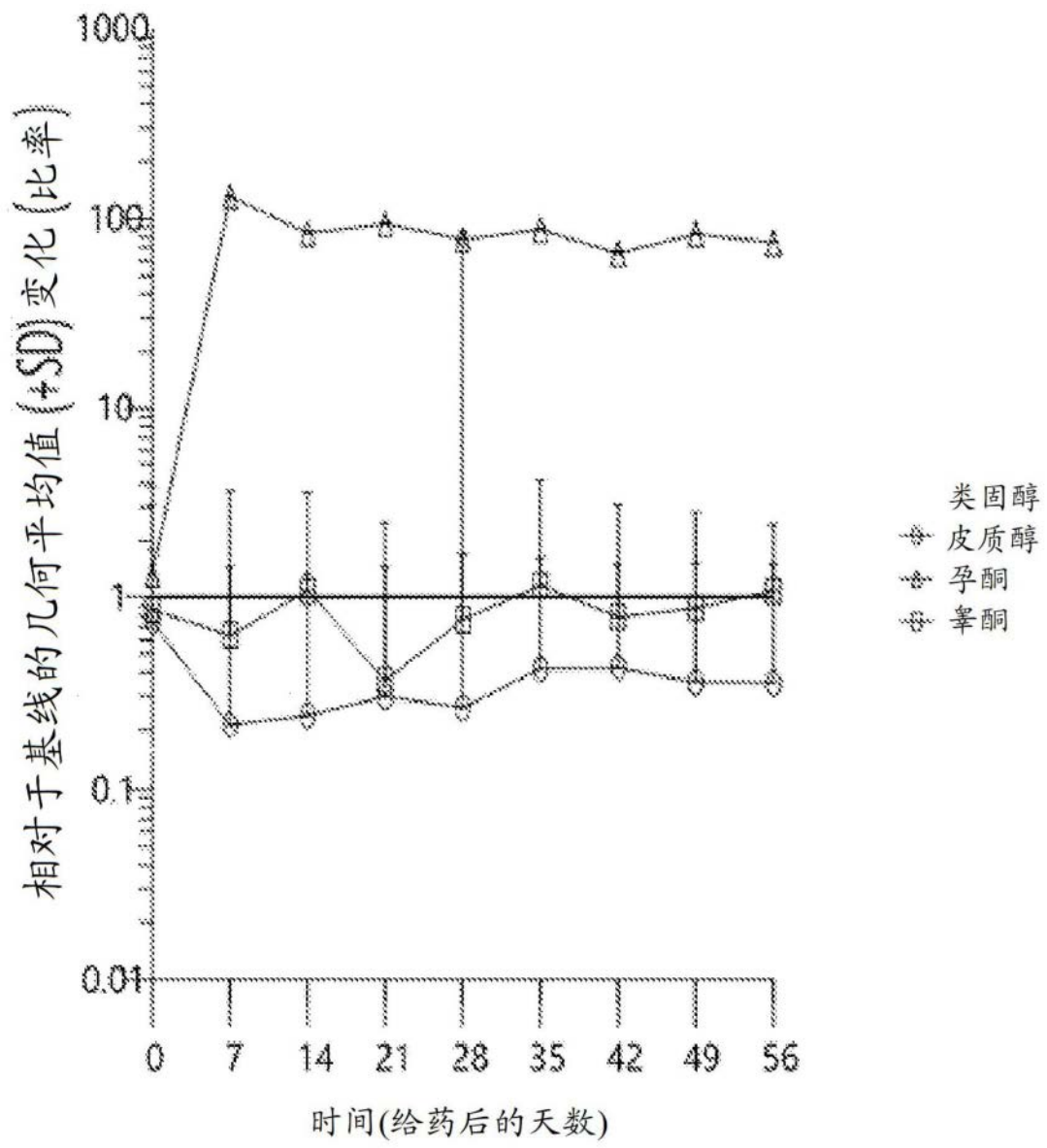


图14C

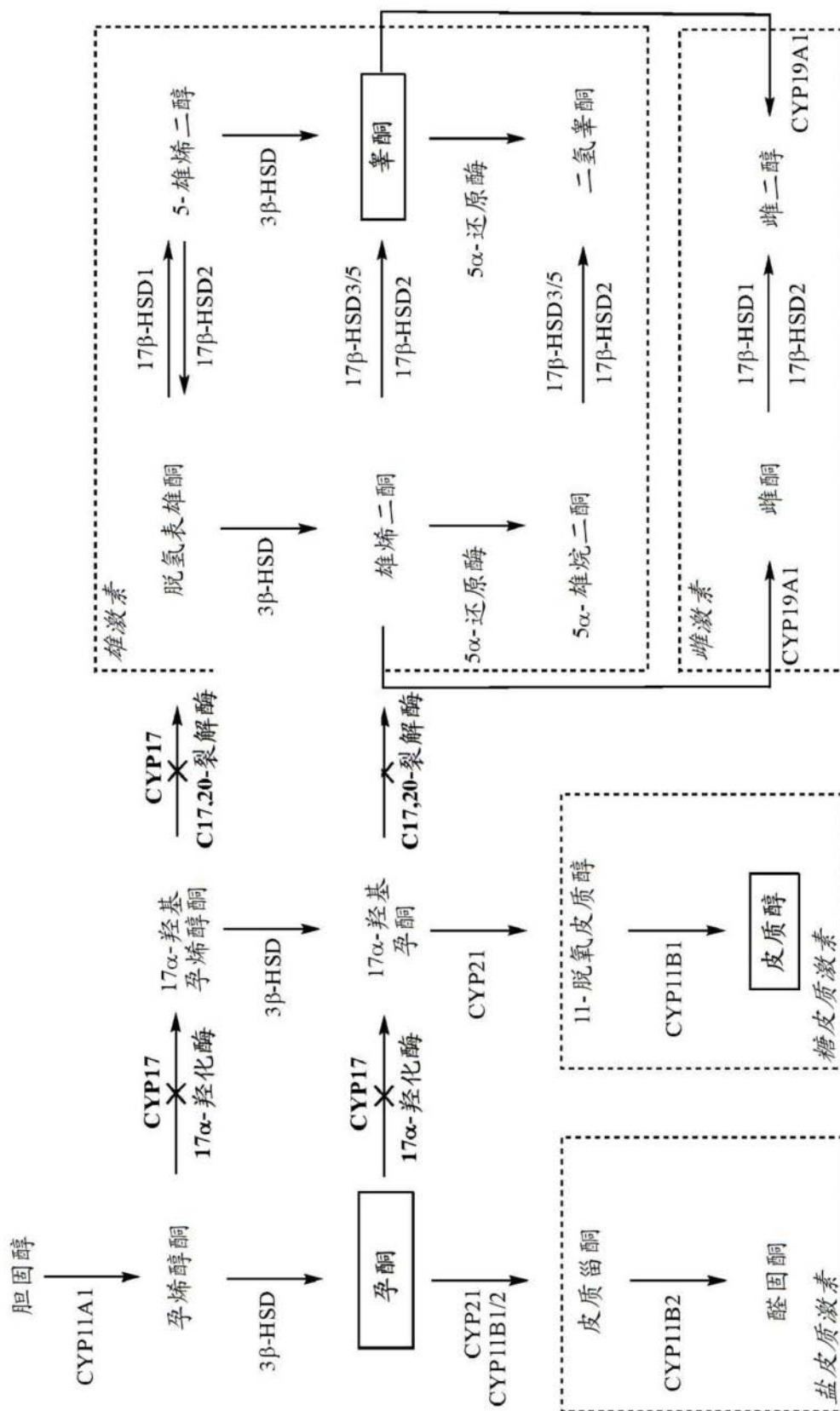


图14D

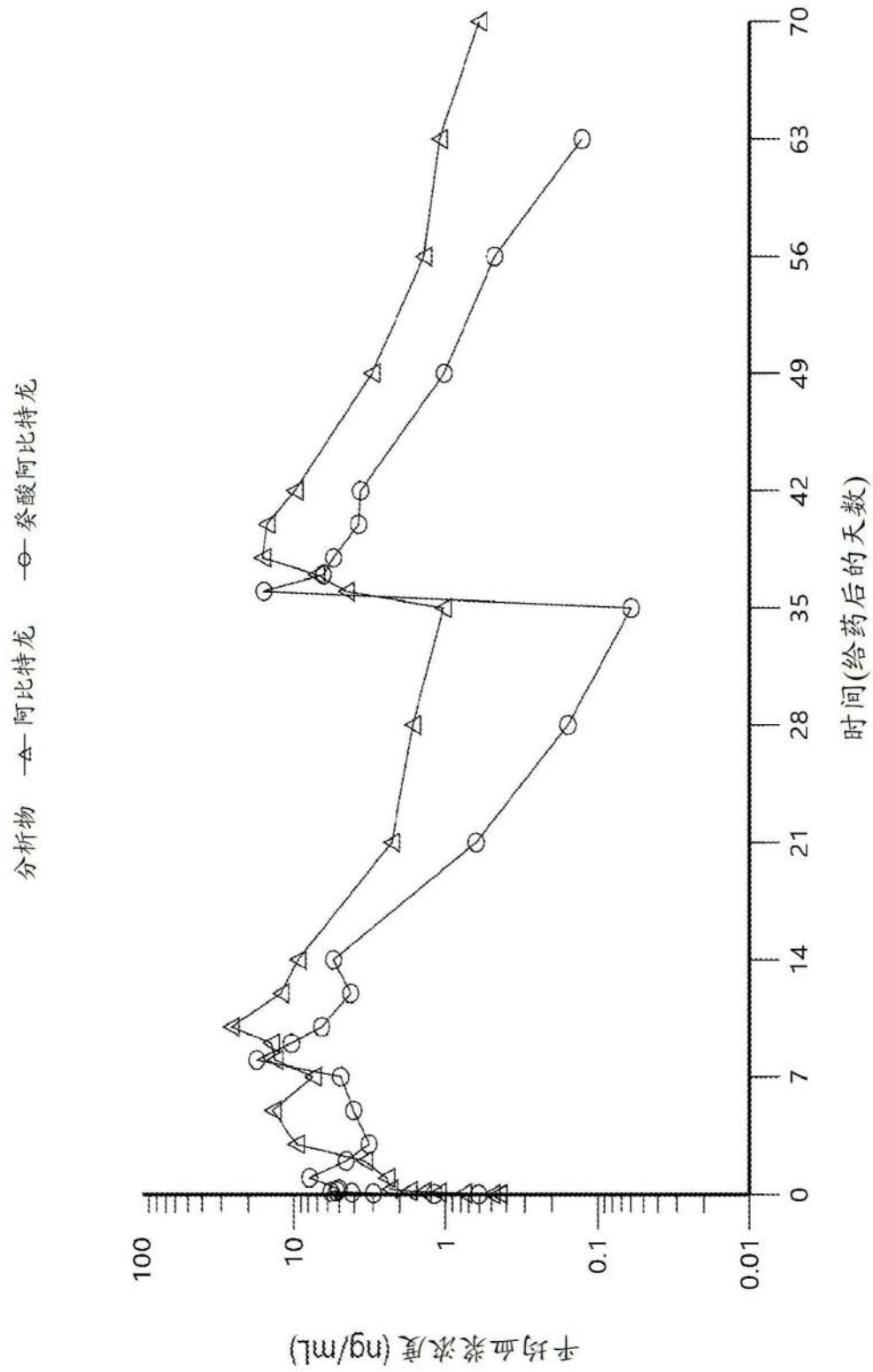


图14E

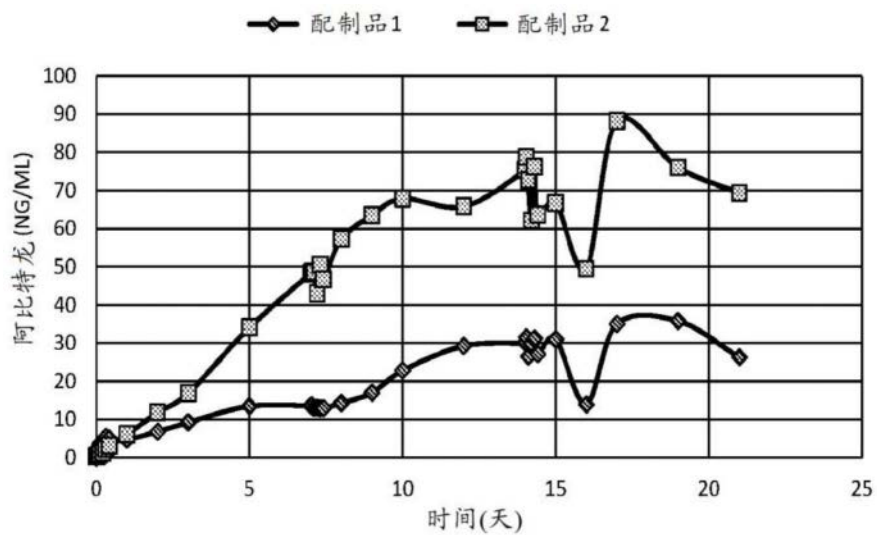


图14F

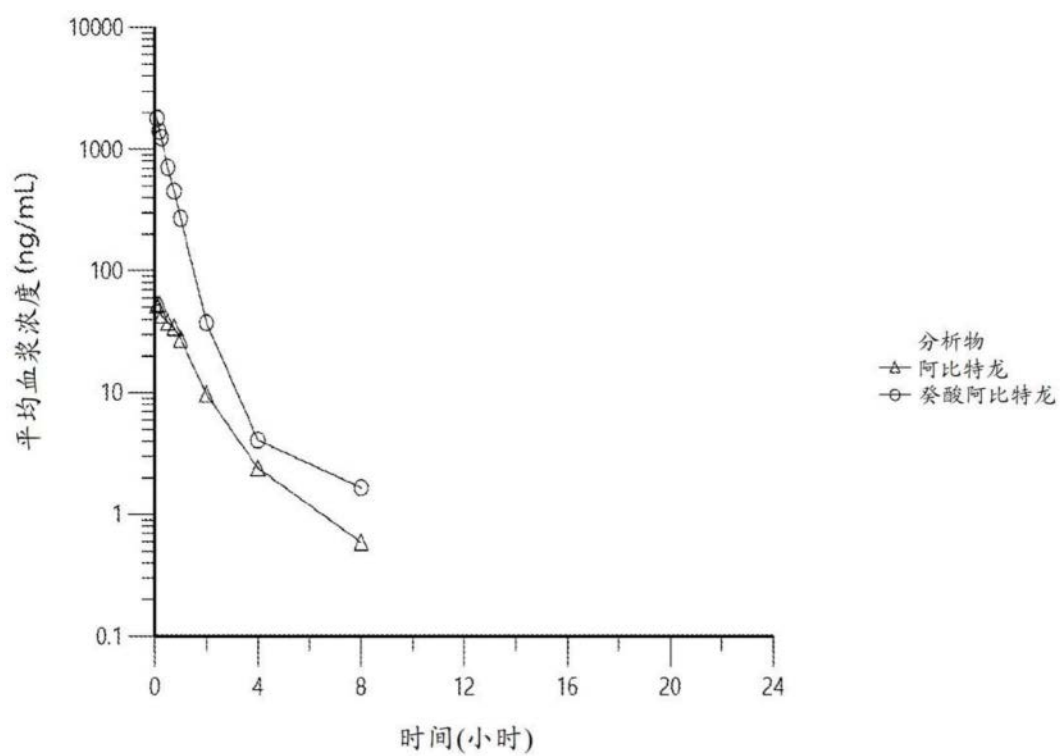


图15A

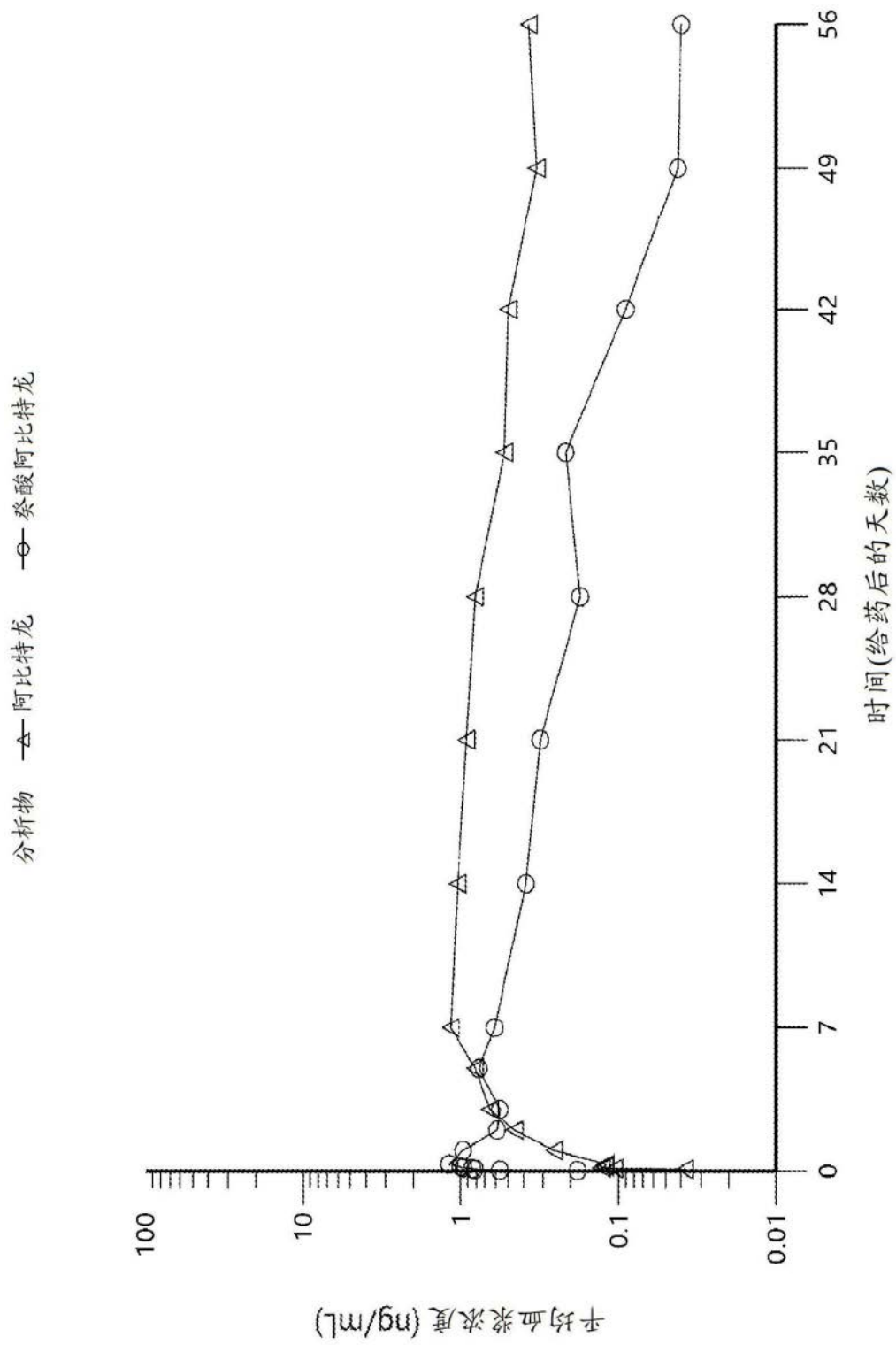


图15B

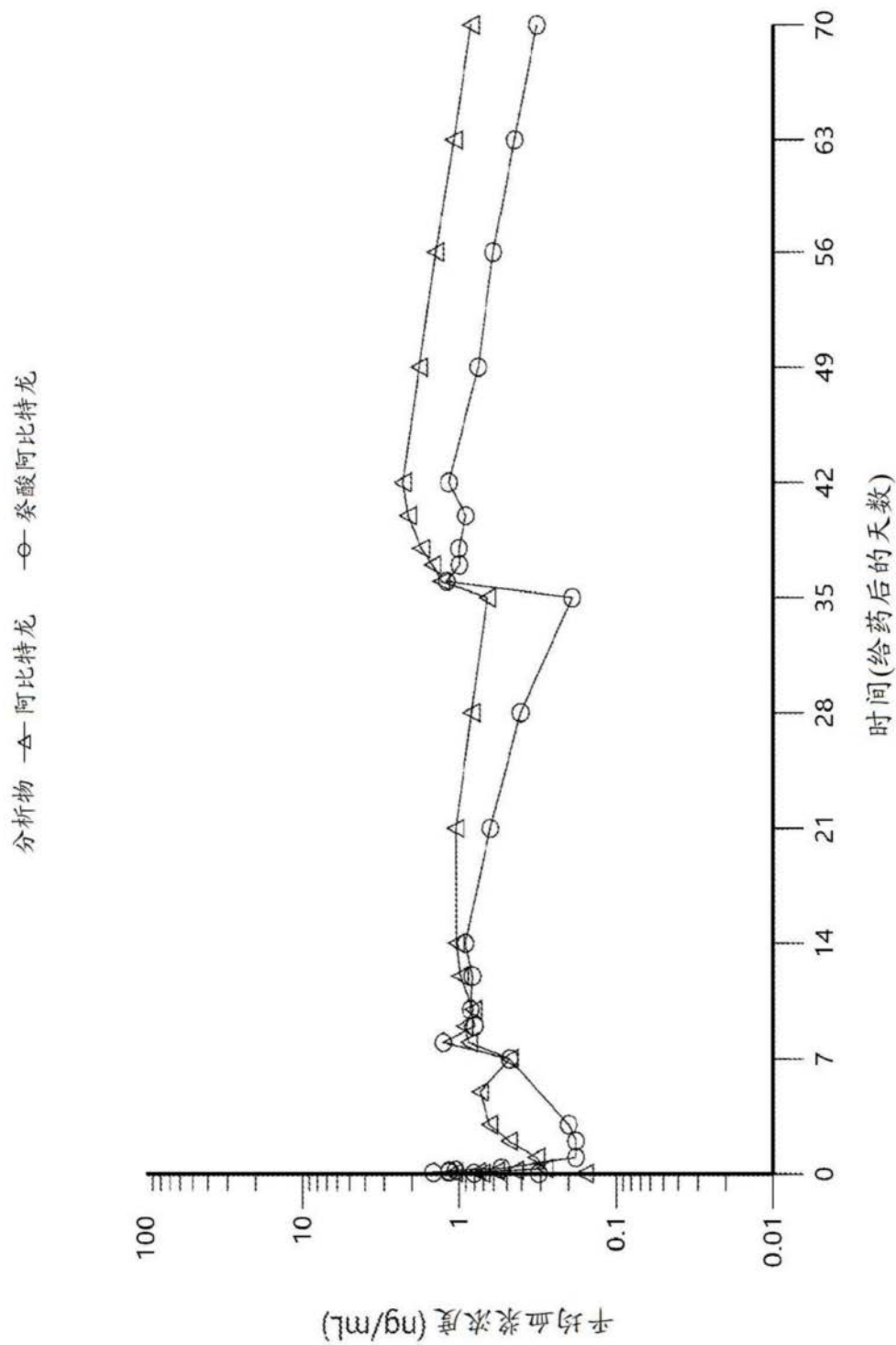


图15C

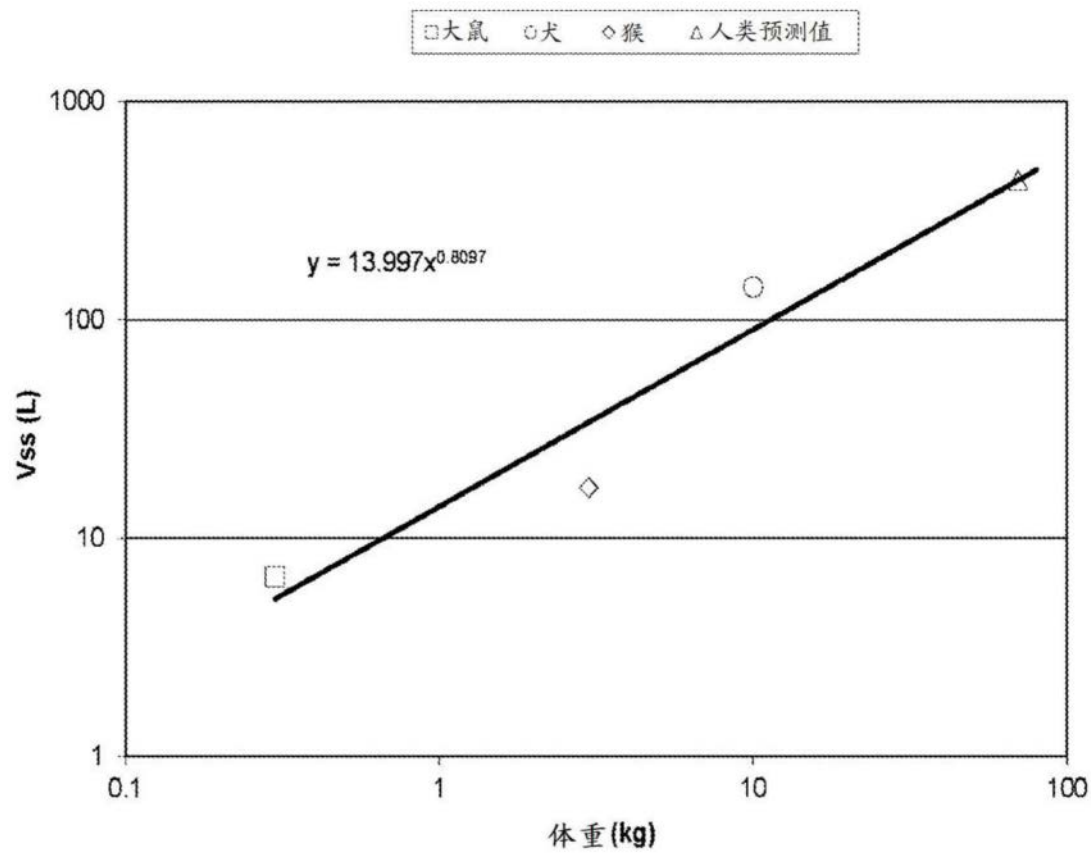


图16A

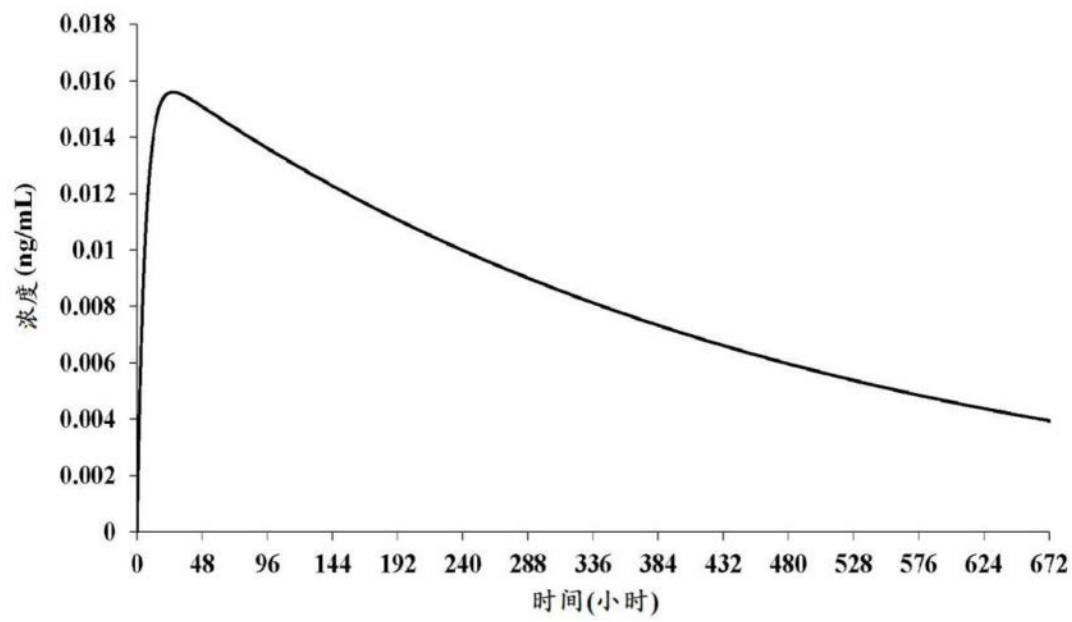


图16B

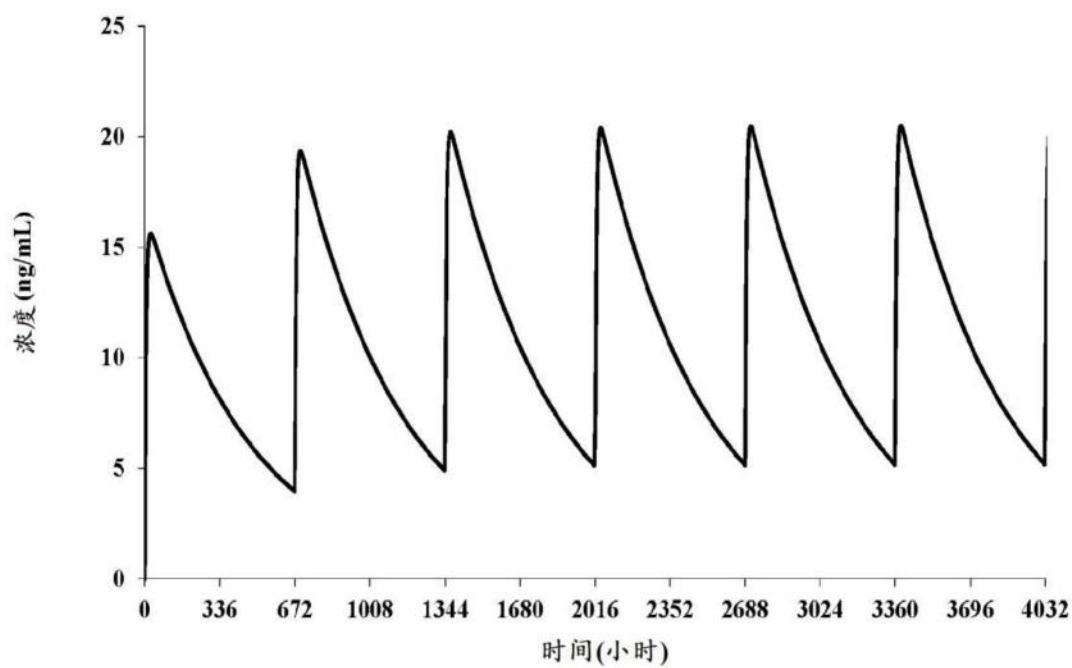


图16C

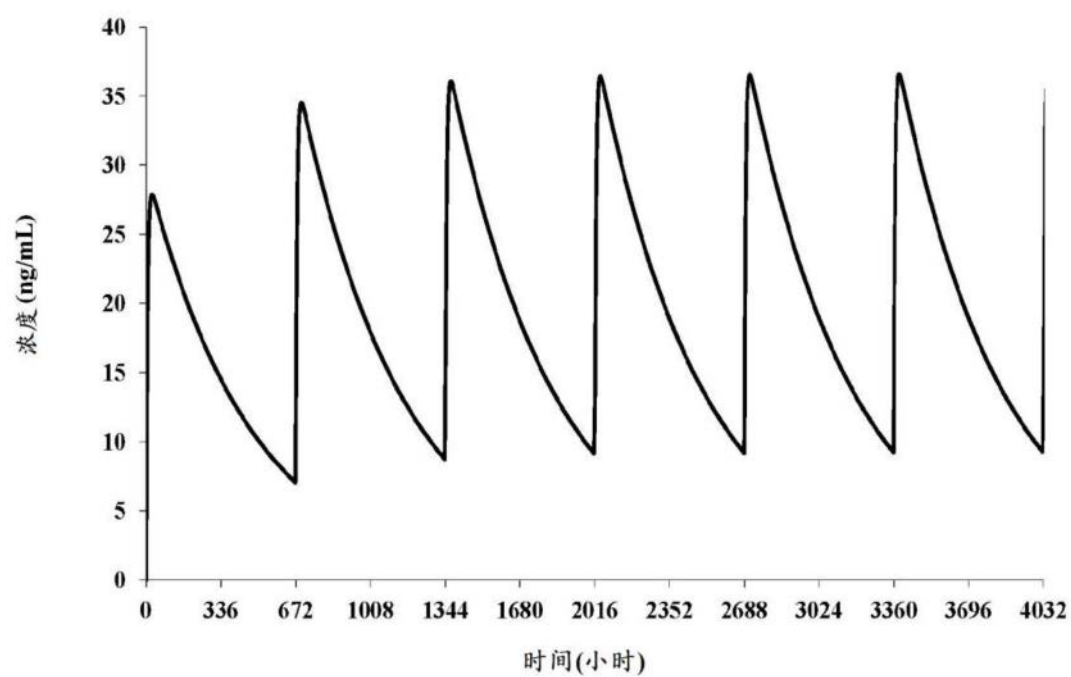


图16D

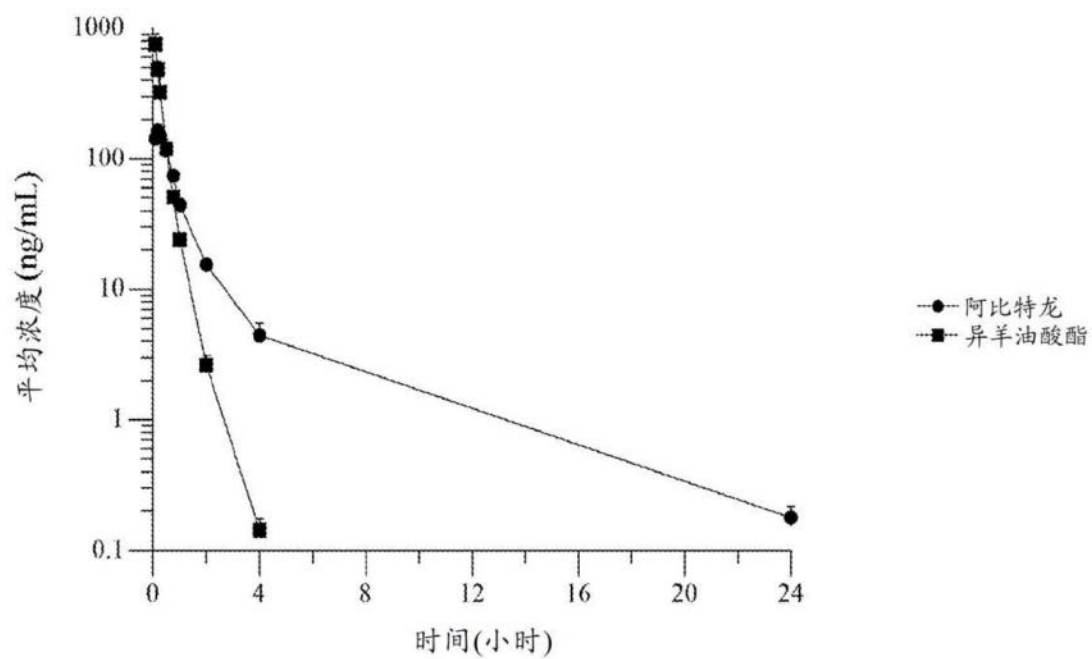


图17A

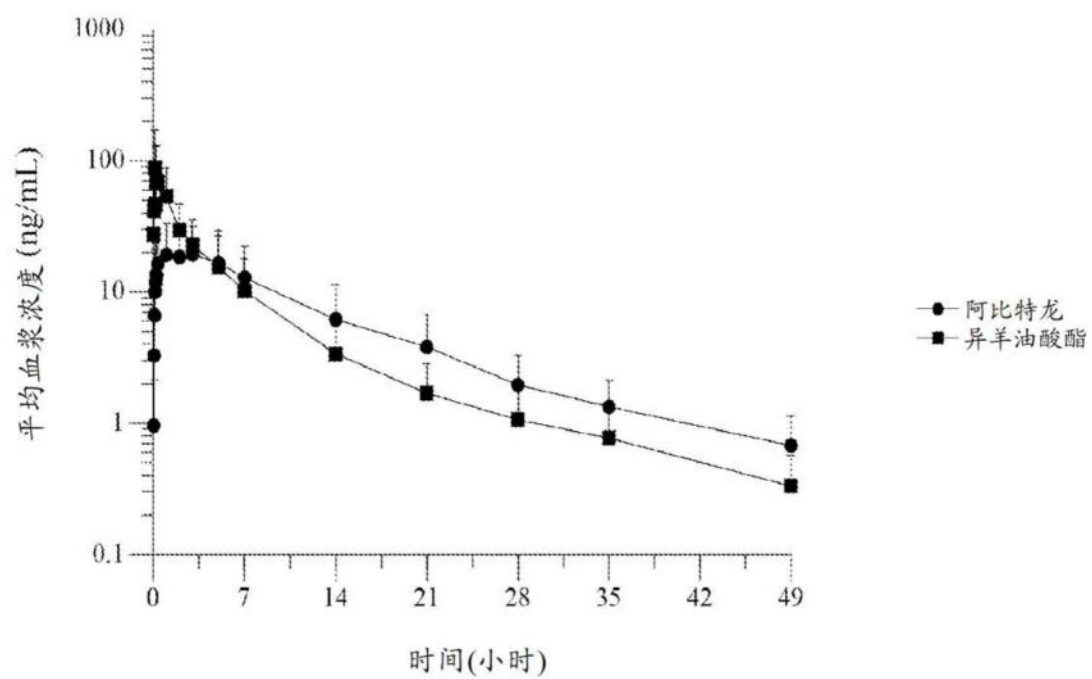


图17B

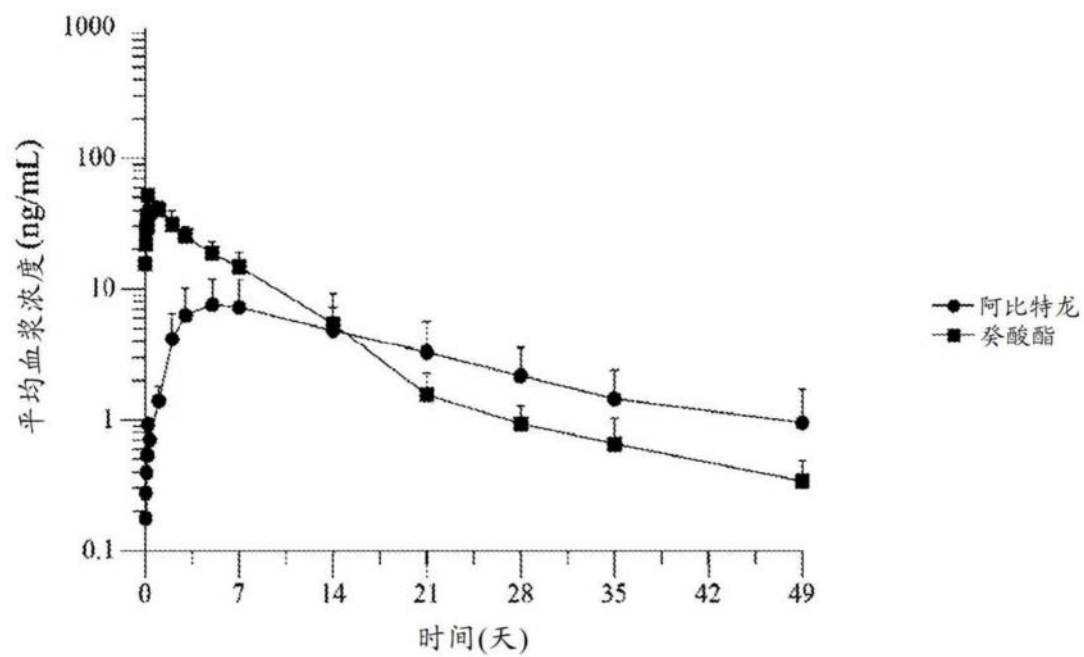


图17C

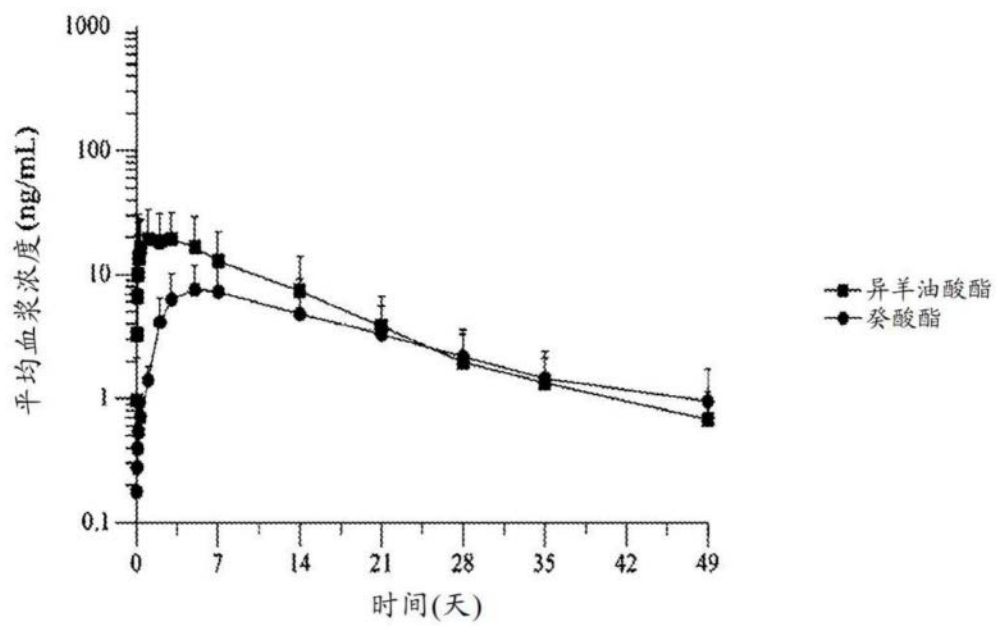
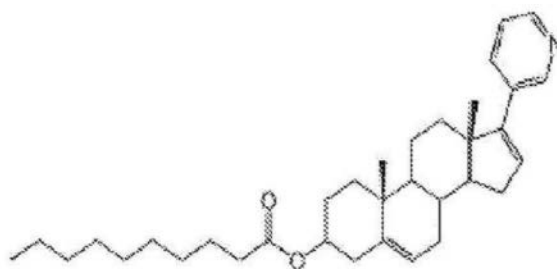


图17D



不同剂量下的阿比特龙血浆水平

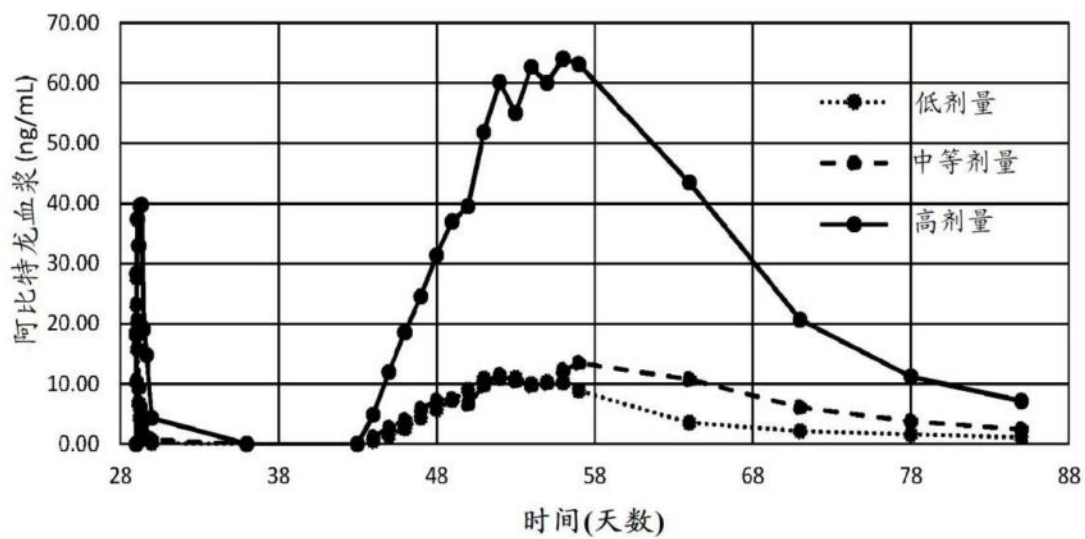


图19A

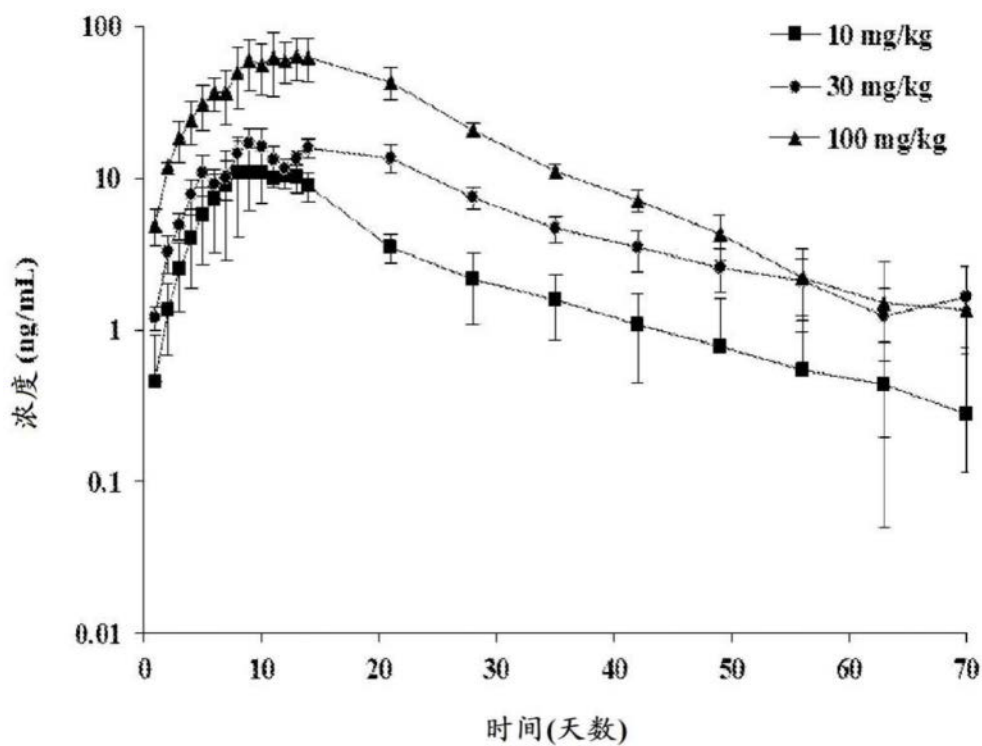


图19B

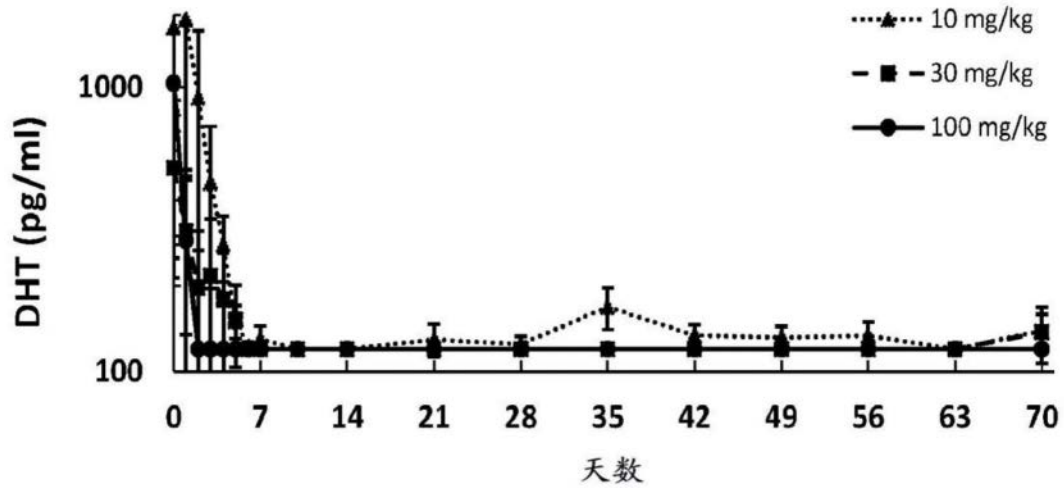


图20A

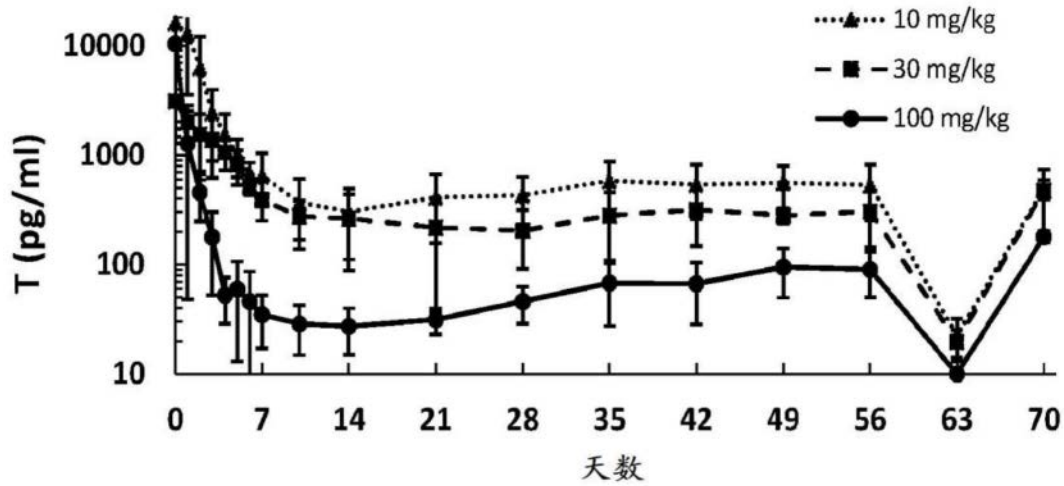


图20B

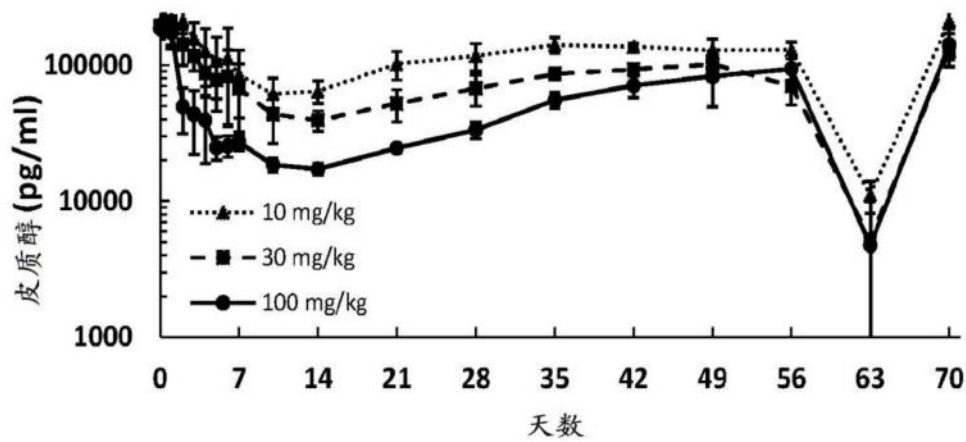


图20C

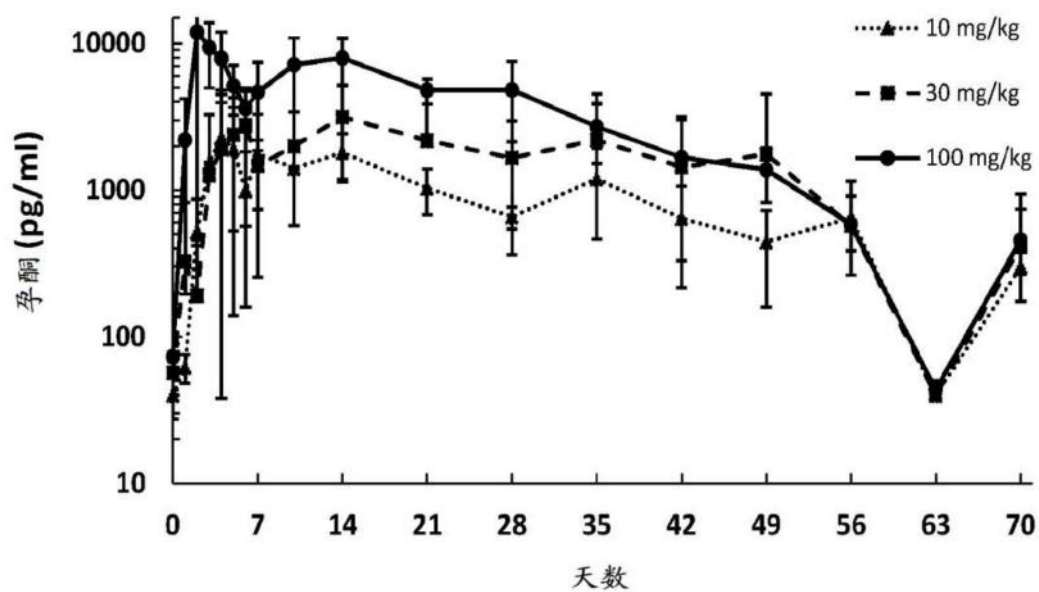


图20D