



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113825514 A

(43) 申请公布日 2021. 12. 21

(21) 申请号 202080036072.5

罗伯特·O·威廉斯三世

(22) 申请日 2020.03.17

安杰拉·斯潘根贝格

(30) 优先权数据

62/820,076 2019.03.18 US

62/942,111 2019.11.30 US

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 张福誉 刘振佳

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.15

(51) Int. Cl.

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/023066 2020.03.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/190900 EN 2020.09.24

(71) 申请人 分散技术有限责任公司

地址 美国德克萨斯州

申请人 得克萨斯州大学系统董事会

(72) 发明人 达夫·米勒 乌尔维·加拉

权利要求书8页 说明书73页 附图37页

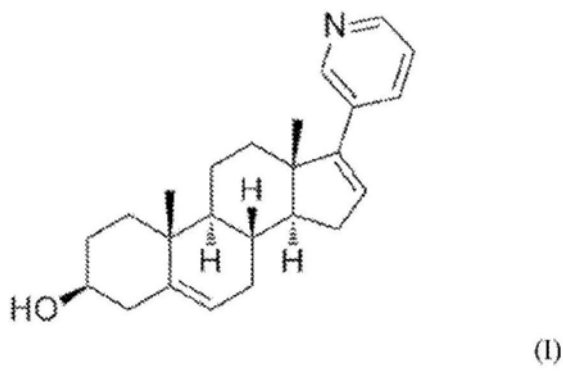
(54) 发明名称

阿比特龙-环状寡聚体药物制剂及其形成和施用方法

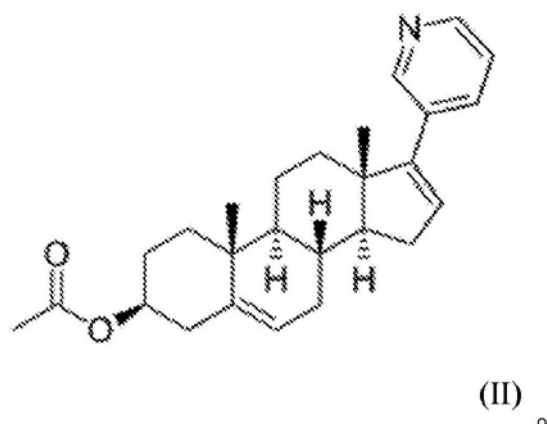
(57) 摘要

本公开内容涉及包含阿比特龙和环状寡聚体的药物制剂,以及包含这样的药物制剂的片剂、形成这样的药物制剂的方法,和施用这样的药物制剂或片剂的方法。

1. 药物制剂,其包含:
阿比特龙;和
环状寡聚体赋形剂。
2. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙包含非晶态阿比特龙。
3. 权利要求2所述的药物制剂,其中所述阿比特龙包含少于5%结晶阿比特龙。
4. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙包含至少99%阿比特龙。
5. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙包含至少99%阿比特龙,其具有以下结构式:



6. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙包含至少99%阿比特龙盐。
7. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙包含至少99%阿比特龙酯。
8. 权利要求7所述的药物制剂,其中所述阿比特龙酯包含乙酸阿比特龙酯,其具有以下结构式:



9. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙包含至少99%阿比特龙溶剂合物。
10. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙包含至少99%阿比特龙水合物。
11. 权利要求1所述的药物制剂,其包含10mg、25mg、50mg、70mg、75mg、100mg或125mg的非晶态阿比特龙。
12. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与250mg、500mg或1000mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。
13. 权利要求1所述的药物制剂,其包含50mg的非晶态阿比特龙。
14. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患

者中实现与500mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。

15. 权利要求1所述的药物制剂,其包含50mg或70mg的非晶态阿比特龙。

16. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与500mg或1,000mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。

17. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙和环状寡聚体以1:0.25至1:25的摩尔比存在。

18. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述阿比特龙和环状寡聚体以至少1:2的摩尔比存在。

19. 权利要求1所述的药物制剂,其包含按重量计1%至50%的非晶态阿比特龙。

20. 权利要求1所述的药物制剂,其包含按重量计至少10%的非晶态阿比特龙。

21. 权利要求1所述的药物制剂,其中所述环状寡聚体赋形剂包含环状寡糖或环状寡糖衍生物。

22. 权利要求21所述的药物制剂,其中所述环状寡糖或环状寡糖衍生物包括环糊精或环糊精衍生物。

23. 权利要求22所述的药物制剂,其中所述环糊精衍生物包括羟丙基 β 环糊精。

24. 权利要求22所述的药物制剂,其中所述环糊精衍生物包括钠(Na)磺基丁基醚 β 环糊精。

25. 权利要求22所述的药物制剂,其中所述环糊精衍生物包含磺基丁基醚官能团。

26. 权利要求22所述的药物制剂,其中所述环糊精衍生物包含甲基。

27. 权利要求1所述的药物制剂,其包含按重量计50%至99%的环状寡聚体赋形剂。

28. 权利要求1所述的药物制剂,其包含按重量计至少60%的环状寡聚体赋形剂。

29. 权利要求1所述的药物制剂,其还包含另外的赋形剂。

30. 权利要求29所述的药物制剂,其中所述环状寡聚体赋形剂是第一赋形剂。

31. 权利要求29所述的药物制剂,其中所述另外的赋形剂是第一赋形剂。

32. 权利要求30所述的药物制剂,其中所述另外的赋形剂是第二赋形剂。

33. 权利要求29所述的药物制剂,其中所述另外的赋形剂是聚合物赋形剂。

34. 权利要求33所述的药物制剂,其中所述聚合物赋形剂是水溶性的。

35. 权利要求33所述的药物制剂,其中所述聚合物赋形剂包含非离子聚合物。

36. 权利要求33所述的药物制剂,其中所述聚合物赋形剂包含离子聚合物。

37. 权利要求33所述的药物制剂,其中所述聚合物赋形剂包含乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

38. 权利要求37所述的药物制剂,其中所述乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯具有5%至14%的乙酸酯取代和4%至18%的琥珀酸酯取代。

39. 权利要求38所述的药物制剂,其中所述乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代。

40. 权利要求39所述的药物制剂,其中所述乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯具有12%的乙酸酯取代和6%的琥珀酸酯取代。

41. 权利要求29所述的药物制剂,其包含按重量计1%至49%的另外的赋形剂。
42. 权利要求29所述的药物制剂,其包含按重量计10%或更少的另外的赋形剂。
43. 权利要求1所述的药物制剂,其还包含糖皮质激素替代API。
44. 权利要求43所述的药物制剂,其中所述糖皮质激素替代API包含泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、或其组合。
45. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比提高至少6倍的 $C_{\max}$ 。
46. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比提高至少3倍的 $AUC_{0\text{至}t}$ 。
47. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比降低至少6%的 $C_{\max}$ 变异性。
48. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比降低至少4%的 $AUC_{0\text{至}t}$ 变异性。
49. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在进食状态服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯在空腹服用时相比降低至少25%的 $C_{\max}$ 变异性。
50. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在进食状态服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯在空腹服用时相比降低至少23%的 $AUC_{0\text{至}t}$ 变异性。
51. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在进食状态服用时实现与在禁食状态服用时的 $C_{\max}$ 相比小于30%的 $C_{\max}$ 变异。
52. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在进食状态服用时在患者中实现与在禁食状态服用时的 $AUC_{0\text{至}t}$ 相比小于10%的 $AUC_{0\text{至}t}$ 变异。
53. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在每日施用一次、每日施用两次、每日施用三次或每日施用四次时在人患者群体中实现至少35ng/rnL的平均 $C_{\min}$ 。
54. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在禁食状态服用时在患有转移性去势抵抗性前列腺癌并具有原发性抗性的患者中实现与等同量或更大量的结晶阿比特龙或者等同量或更大量的结晶乙酸阿比特龙酯相比提高的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 。
55. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在禁食状态服用时在患有转移性去势抵抗性前列腺癌并具有获得性抗性的患者中实现与等同量或更大量的结晶阿比特龙或者等同量或更大量的结晶乙酸阿比特龙酯相比提高的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 。
56. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在禁食状态服用时在患有三阴性乳腺癌的患者中实现与等同量或更大量的结晶阿比特龙或者等同量或更大量的结晶乙酸阿比特龙酯相比提高的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 。
57. 权利要求1所述的药物制剂,其包含足够量的非晶态阿比特龙以在禁食状态服用时

在患有非转移性去势抵抗性前列腺癌的患者中实现与等同量或更大量的结晶阿比特龙或者等同量或更大量的结晶乙酸阿比特龙酯相比提高的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 。

58. 用于经口施用的片剂,其包含权利要求1至57所述的任何药物制剂。

59. 权利要求58所述的片剂,其还包含包衣。

60. 权利要求59所述的片剂,其中所述包衣包含糖皮质激素替代API。

61. 权利要求60所述的片剂,其中所述糖皮质激素替代API包含泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、或其组合。

62. 权利要求58所述的片剂,其中所述片剂包含外相,所述外相包含另外的量的所述环状寡聚体赋形剂。

63. 权利要求58所述的片剂,其中所述片剂包含外相,所述外相包含至少一种另外的赋形剂。

64. 权利要求58所述的片剂,其中所述片剂包含浓度增强聚合物。

65. 权利要求64所述的片剂,其中所述浓度增强聚合物包含乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

66. 权利要求58所述的片剂,其中所述片剂包含外相,所述外相包含至少一种另外的药物释放调节赋形剂。

67. 权利要求58所述的片剂,其中所述片剂包含外相,所述外相包含一种或更多种形成水凝胶的赋形剂。

68. 权利要求67所述的片剂,其中所述片剂包含外相,所述外相包含聚环氧乙烷和羟丙基甲基纤维素的组合。

69. 形成药物制剂的方法,所述方法包括在小于或等于200℃的温度下在热动力学混合器中将结晶阿比特龙与环状寡聚体赋形剂混配少于300秒以形成非晶态阿比特龙和环状寡聚体赋形剂。

70. 权利要求69所述的方法,其中所述药物制剂是权利要求1至57中任一项所述的药物制剂。

71. 权利要求69所述的方法,其还包括将至少一种另外的赋形剂与结晶阿比特龙和环状寡聚体赋形剂混配。

72. 权利要求69所述的方法,其中在所述热动力学混合器中混配不引起所述阿比特龙的实质性热降解。

73. 权利要求69所述的方法,其中在所述热动力学混合器中混配不引起所述环状寡聚体赋形剂的实质性热降解。

74. 权利要求71所述的方法,其中在所述热动力学混合器中混配不引起所述另外的赋形剂的实质性热降解。

75. 形成药物制剂的方法,所述方法包括将结晶阿比特龙与环状寡聚体赋形剂热熔挤出加工以形成非晶态阿比特龙和所述环状寡聚体赋形剂,其中所述阿比特龙实质上不被热降解。

76. 权利要求75所述的方法,其中所述药物制剂是权利要求1至57中任一项所述的药物制剂。

77. 权利要求75所述的方法,其还包括将至少一种另外的赋形剂与所述结晶阿比特龙

和环状寡聚体赋形剂一起加工。

78. 权利要求75所述的方法, 其中熔融加工不引起所述环状寡聚体赋形剂的实质性热降解。

79. 权利要求77所述的方法, 其中熔融加工不引起所述另外的赋形剂的实质性热降解。

80. 形成药物制剂的方法, 所述方法包括将结晶阿比特龙和环状寡聚体赋形剂在常见有机溶剂中溶解以形成溶解的混合物, 以及将所述溶解的混合物喷雾干燥以形成非晶态阿比特龙和环状寡聚体赋形剂。

81. 权利要求80所述的方法, 其中所述药物制剂是权利要求1至57中任一项所述的药物制剂。

82. 权利要求80所述的方法, 其还包括将至少一种另外的赋形剂与所述结晶阿比特龙和环状寡聚体赋形剂一起溶解并喷雾干燥。

83. 权利要求80所述的方法, 其中喷雾干燥不引起所述阿比特龙的实质性热降解。

84. 权利要求80所述的方法, 其中喷雾干燥不引起所述环状寡聚体赋形剂的实质性热降解。

85. 权利要求82所述的方法, 其中喷雾干燥不引起所述另外的赋形剂的实质性热降解。

86. 形成药物制剂的方法, 所述方法包括通过包括湿物质挤出、高强度混合、与溶剂高强度混合、球磨或与溶剂球磨的方法将阿比特龙和环状寡聚体赋形剂组合以形成非晶态阿比特龙和环状寡聚体。

87. 在患者中治疗前列腺癌的方法, 所述方法包括向患有前列腺癌的患者施用权利要求1至57所述的药物制剂或权利要求58至68所述的片剂。

88. 权利要求87所述的方法, 其中所述患者患有去势抵抗性前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌、转移性前列腺癌、局部晚期前列腺癌、复发性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌或其他高危前列腺癌。

89. 权利要求87所述的方法, 其中所述患者先前曾接受过化学治疗的治疗。

90. 权利要求89所述的方法, 其中所述化学治疗包含多西他赛。

91. 权利要求87所述的方法, 其中所述患者先前曾接受过恩杂鲁胺的治疗。

92. 权利要求87所述的方法, 其中所述患者先前曾经历过对结晶乙酸阿比特龙酯的非最佳响应。

93. 权利要求87所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂与雄激素剥夺治疗组合施用于所述患者。

94. 权利要求87所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂与糖皮质激素替代API组合施用于所述患者。

95. 权利要求87所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂每日施用一次。

96. 权利要求87所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂每日施用两次、每日施用三次或每日施用四次。

97. 权利要求87所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂包含非晶态阿比特龙, 并且与以乙酸阿比特龙酯重量计的剂量相比, 所述药物制剂或片剂以按阿比特龙重量计的更低剂量施用足以实现等同治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。

98. 权利要求87所述的方法, 其中所述患者患有转移性去势抵抗性前列腺癌并且对用

结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯的治疗具有原发性抗性。

99. 权利要求87所述的方法, 其中所述患者患有转移性去势抵抗性前列腺癌并且对用结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯的治疗具有获得性抗性。

100. 在患者中治疗乳腺癌的方法, 所述方法包括向患有乳腺癌的患者施用权利要求1至57所述的药物制剂或权利要求58至68所述的片剂。

101. 权利要求100所述的方法, 其中所述患者患有分子顶泌性乳腺癌或三阴性乳腺癌。

102. 权利要求100所述的方法, 其中所述患者先前曾接受过化学治疗的治疗。

103. 权利要求102所述的方法, 其中所述化学治疗包含多西他赛。

104. 权利要求100所述的方法, 其中所述患者先前曾接受过恩杂鲁胺的治疗。

105. 权利要求100所述的方法, 其中所述患者先前曾经历过对结晶乙酸阿比特龙酯的非最佳响应。

106. 权利要求100所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂与雄激素剥夺治疗组合施用于所述患者。

107. 权利要求100所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂与糖皮质激素替代API组合施用于所述患者。

108. 权利要求100所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂每日施用一次。

109. 权利要求100所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂每日施用两次、每日施用三次或每日施用四次。

110. 权利要求100所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂包含非晶态阿比特龙, 并且与以乙酸阿比特龙酯重量计的剂量相比, 所述药物制剂或片剂以按阿比特龙重量计的更低剂量施用足以实现等同治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。

111. 在患者中治疗唾液腺癌的方法, 所述方法包括向患有唾液腺癌的患者施用权利要求1至57所述的药物制剂或权利要求58至68所述的片剂。

112. 权利要求111所述的方法, 其中所述患者患有复发性和/或转移性唾液腺癌。

113. 权利要求111所述的方法, 其中所述患者先前曾接受过化学治疗的治疗。

114. 权利要求113所述的方法, 其中所述化学治疗包含多西他赛。

115. 权利要求113所述的方法, 其中所述患者先前曾接受过恩杂鲁胺的治疗。

116. 权利要求113所述的方法, 其中所述患者先前曾经历过对结晶乙酸阿比特龙酯的非最佳响应。

117. 权利要求113所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂与雄激素剥夺治疗组合施用于所述患者。

118. 权利要求113所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂与糖皮质激素替代API组合施用于所述患者。

119. 权利要求113所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂每日施用一次。

120. 权利要求113所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂每日施用两次、每日施用三次或每日施用四次。

121. 权利要求113所述的方法, 其中所述药物制剂或片剂包含非晶态阿比特龙, 并且与以乙酸阿比特龙酯重量计的剂量相比, 所述药物制剂或片剂以按阿比特龙重量计的更低剂量施用足以实现等同治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。

122. 在患者中治疗癌症的方法,所述方法包括向患有雄激素敏感性癌症的患者施用权利要求1至57所述的药物制剂或权利要求58至68所述的片剂。

123. 权利要求122所述的方法,其中所述患者先前曾接受过化学治疗的治疗。

124. 权利要求123所述的方法,其中所述化学治疗包含多西他赛。

125. 权利要求123所述的方法,其中所述患者先前曾接受过恩杂鲁胺的治疗。

126. 权利要求123所述的方法,其中所述患者先前曾经历过对结晶乙酸阿比特龙酯的非最佳响应。

127. 权利要求123所述的方法,其中所述药物制剂或片剂与雄激素剥夺治疗组合施用于所述患者。

128. 权利要求123所述的方法,其中所述药物制剂或片剂与糖皮质激素替代API组合施用于所述患者。

129. 权利要求123所述的方法,其中所述药物制剂或片剂每日施用一次。

130. 权利要求123所述的方法,其中所述药物制剂或片剂每日施用两次、每日施用三次或每日施用四次。

131. 权利要求123所述的方法,其中所述药物制剂或片剂包含非晶态阿比特龙,并且与以乙酸阿比特龙酯重量计的剂量相比,所述药物制剂或片剂以按阿比特龙重量计的更低剂量施用足以实现等同治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。

132. 权利要求1所述的药物制剂,其包含:

包含非晶态阿比特龙和所述环状寡聚体赋形剂的包含络合物。

133. 权利要求132所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含按重量计最高30%、最高20%或最高10%的非晶态阿比特龙。

134. 权利要求132所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含按重量计最高10%的非晶态阿比特龙。

135. 权利要求132所述的药物制剂,其中所述药物制剂通过包括热动力学混配的方法形成。

136. 权利要求132所述的药物制剂,其中至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%的非晶态阿比特龙存在于所述包含络合物中。

137. 权利要求132所述的药物制剂,其中:

响应于将所述药物制剂加热至高至结晶形式阿比特龙熔点的90%的温度,并

允许所述药物制剂冷却至室温,

少于10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.1%的所述阿比特龙为结晶形式。

138. 权利要求137所述的药物制剂,其中所述少于10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.1%的结晶形式阿比特龙是通过包括X射线衍射的方法来确定的。

139. 权利要求132所述的药物制剂,其中与包含纯的结晶阿比特龙的药物制剂相比,所述药物制剂在患者胃肠道中的溶解提高至少13至17倍,其通过在0.01N HCl和生物相关介质中的至少一种中的溶解证明,所述生物相关介质选自模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)和进食状态模拟肠液(FeSSIF)。

140. 权利要求132所述的药物制剂,其中与更大量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特

龙酯相比,所述药物制剂在空腹服用时在患者中的阿比特龙生物利用度提高多至4倍。

阿比特龙-环状寡聚体药物制剂及其形成和施用方法

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求于2019年3月18日提交的美国临时申请序列号62/820,076和2019年11月30日提交的美国临时申请序列号62/942,111的优先权权益,两个申请的全部内容在此通过引用并入。

技术领域

[0003] 本公开内容涉及阿比特龙药物制剂以及形成和施用这样的药物制剂的方法。

背景技术

[0004] 某些类型的晚期前列腺癌通常难以治疗,因为癌细胞生长是由雄激素驱动的。雄激素主要由成年男性中的睾丸制造,但它们也由肾上腺以及在一些前列腺癌的情况下由癌细胞本身产生。结果,即使在患者去势(castration)之后,一些晚期前列腺癌仍继续表现出雄激素诱导的生长。阿比特龙(abiraterone)阻断雄激素产生,并且特别是睾丸、肾上腺和癌细胞本身中的睾酮产生。因此,经口施用的乙酸阿比特龙酯已被批准用于患有转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的患者。另外,阿比特龙在治疗另一些雄激素敏感性癌症(例如乳腺癌)中显示出潜在的效力。

[0005] 阿比特龙通过抑制细胞色素P450 17A1 (CYP17A1)阻断雄激素生物合成。结果,服用阿比特龙的患者可经历糖皮质激素水平不足的普遍负面作用,例如血清皮质醇低和促肾上腺皮质激素的补偿性提高。因此,服用阿比特龙的患者通常也给予糖皮质激素替代治疗。

[0006] 阿比特龙是高度亲脂性的并且在胃肠道中的水溶性低,因此严重限制了该药物的经口生物利用度。领先的商业产品Zytiga通过使用更可溶的酯前药乙酸阿比特龙酯减轻了这种不溶性问题。然而,前药对改善生物利用度的有效性是有限的,如标签中引用的食物作用和药代动力学变异性所证明的。具体地,当Zytiga与高脂肪餐一起施用时AUC提高10倍表明按照标签(禁食)施用Zytiga时,阿比特龙的绝对生物利用度最大为10%。此外,当使Zytiga剂量从1,000mg加倍至2,000mg时,暴露没有显著提高(平均AUC提高8%)。这项研究的结果暗示,Zytiga的剂量接近吸收极限。

[0007] 在用阿比特龙进行转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗中,前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)的降低预示着临床结果的改善。在良好对照的试验中,每日以1,000mg乙酸阿比特龙酯给药只能在至多60%的经治疗患者中实现目标PSA降低。因此,阿比特龙仍然是难以最佳施用的药物。

[0008] 另外,最近的发现已表明患有转移性去势抵抗性前列腺癌的患者中的阿比特龙响应与稳态谷水平(C_{min})相关。(Xu et al., Clin. Pharmacokinet. 56:55-63, 2017)。具体地,大于约30ng/mL的 C_{min} 值与更高的PSA衰减率相关,表明改善的阿比特龙生物利用度和优化药代动力学谱将导致更好的治疗效力,即抗肿瘤响应。该发现表明,Zytiga的治疗益处受到非最佳阿比特龙递送的限制,并且突出了对改进的阿比特龙组合物,特别是可提高全身阿比特龙暴露和谷水平的那些的关键需求。

发明内容

[0009] 本公开内容提供了包含阿比特龙和环状寡聚体赋形剂的药物制剂。

[0010] 根据该药物制剂的多个另外的实施方案,除非明确地相互排斥,否则它们可全部彼此组合:

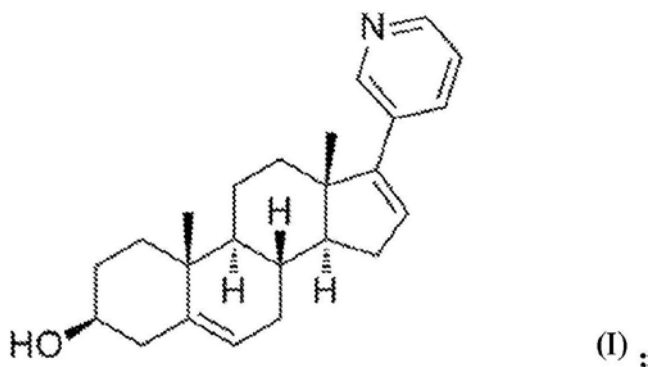
[0011] i) 阿比特龙可包括非晶态阿比特龙;

[0012] i-a) 阿比特龙可包含少于5%结晶物质,少于1%结晶物质或不包含结晶物质;

[0013] ii) 阿比特龙可包含至少99%阿比特龙;

[0014] iii) 阿比特龙可包含至少99%阿比特龙,其具有以下结构式:

[0015]

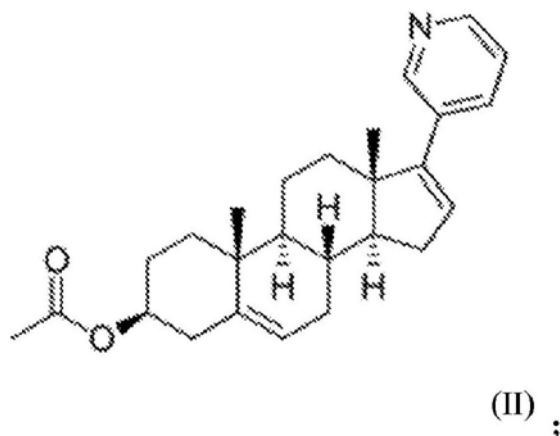


[0016] iv) 阿比特龙可包含至少99%阿比特龙盐;

[0017] v) 阿比特龙可包含至少99%阿比特龙酯;

[0018] v-a) 阿比特龙酯可包括乙酸阿比特龙酯,其具有以下结构式:

[0019]



[0020] vi) 阿比特龙可包含至少99%阿比特龙溶剂合物;

[0021] vii) 阿比特龙可包含至少99%阿比特龙水合物;

[0022] viii) 药物制剂可包含10mg、25mg、50mg、70mg、100mg或250mg的非晶态阿比特龙;

[0023] ix) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在空腹服用时在患者中实现与50mg、70mg、100mg、250mg、500mg或1000mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} ;

[0024] x) 药物制剂可包含10mg、25mg、50mg、70mg、100mg、250mg或500mg的量的非晶态阿比特龙或其盐;

[0025] xi) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在空腹服用时在患者中实现与10mg、25mg、50mg、70mg、100mg、250mg、500mg或1000mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} ;

- [0026] xii) 药物制剂可包含1,000mg的非晶态阿比特龙或其盐;
- [0027] xiii) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在空腹服用时在患者中实现与1,000mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} ;
- [0028] xiv) 阿比特龙或其盐和环状寡聚体可以以1:0.25至1:25的摩尔比存在;
- [0029] xv) 阿比特龙或其盐和环状寡聚体可以以至少1:2的摩尔比存在;
- [0030] xvi) 药物制剂可包含按重量计1%至50%的非晶态阿比特龙或其盐;
- [0031] xvii) 药物制剂可包含按重量计至少10%的非晶态阿比特龙或其盐;
- [0032] xviii) 环状寡聚体赋形剂可包含环状寡糖或环状寡糖衍生物;
- [0033] xvii-a) 环状寡糖或环状寡糖衍生物可包括环糊精或环糊精衍生物;
- [0034] xvii-a-a) 环糊精衍生物可包括羟丙基 β 环糊精;
- [0035] xvii-a-b) 环糊精衍生物可包括钠(Na)磺基丁基醚 β 环糊精;
- [0036] xvii-a-c) 环糊精衍生物可包含羟丙基;
- [0037] xvii-a-d) 环糊精衍生物可包含磺基丁基醚官能团;
- [0038] xvii-a-e) 环糊精衍生物可包含甲基;
- [0039] xvii-a-f) 环糊精衍生物可包含羧甲基;
- [0040] xix) 药物制剂可包含按重量计50%至99%的环状寡聚体赋形剂;
- [0041] xx) 药物制剂可包含按重量计至少90%的环状寡聚体赋形剂;
- [0042] xxi) 药物制剂可包含另外的赋形剂;
- [0043] xxi-a) 环状寡聚体赋形剂可以是第一赋形剂;
- [0044] xxi-b) 另外的赋形剂可以是第一赋形剂;
- [0045] xxi-b-a) 另外的赋形剂可以是第二赋形剂;
- [0046] xxi-c) 另外的赋形剂可以是聚合物赋形剂;
- [0047] xxi-c-a) 聚合物赋形剂可以是水溶性的;
- [0048] xxi-c-b) 聚合物赋形剂可包含非离子聚合物;
- [0049] xxi-c-c) 聚合物赋形剂可包含离子聚合物;
- [0050] xxi-c-d) 聚合物赋形剂可包含乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;
- [0051] xxi-c-d-a) 乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯可具有5%至14%的乙酸酯取代和4%至18%的琥珀酸酯取代;
- [0052] xxi-c-d-a-a) 乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯可具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代;
- [0053] xxi-c-d-a-a-a) 乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯可具有12%的乙酸酯取代基和6%的琥珀酸酯取代;
- [0054] xxi-d) 药物制剂可包含按重量计1%至49%的另外的赋形剂;
- [0055] xxi-e) 药物制剂可包含按重量计10%或更少的另外的赋形剂;
- [0056] xxii) 药物制剂可包含糖皮质激素替代API;
- [0057] xxii-a) 糖皮质激素替代API可包含泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、或其组合;
- [0058] xxiii) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在空腹服用时在患者

中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比提高至少6倍的 $C_{\max}$;

[0059] xxiv) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在空腹服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比提高至少3倍的 $AUC_{0\sim t}$;

[0060] xxv) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在空腹服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比降低至少6%的 $C_{\max}$ 变异性;

[0061] xxvi) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在空腹服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比降低至少4%的 $AUC_{0\sim t}$ 变异性;

[0062] xxvii) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在进食状态服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯在空腹服用时相比降低至少25%的 $C_{\max}$ 变异性;

[0063] xxviii) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在进食状态服用时在患者中实现与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯在空腹服用时相比降低至少23%的 $AUC_{0\sim t}$ 变异性;

[0064] xxix) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在进食状态服用时实现与在禁食状态服用时的 $C_{\max}$ 相比小于30%的 $C_{\max}$ 变异;

[0065] xxx) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在进食状态服用时在患者中实现与在禁食状态服用时的 $AUC_{0\sim t}$ 相比小于10%的 $AUC_{0\sim t}$ 变异;

[0066] xxxi) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在每日施用一次、每日施用两次、每日施用三次或每日施用四次时在患者群体中实现至少35ng/mL的平均 $C_{\min}$ 。

[0067] xxxii) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在禁食状态服用时在患有转移性去势抵抗性前列腺癌并具有原发性抗性的患者中实现与等同量或更大量的结晶阿比特龙或者等同量或更大量的结晶乙酸阿比特龙酯相比提高的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$;

[0068] xxxiii) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在禁食状态服用时在患有转移性去势抵抗性前列腺癌并具有获得性抗性的患者中实现与等同量或更大量的结晶阿比特龙或者等同量或更大量的结晶乙酸阿比特龙酯相比提高的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$;

[0069] xxxiv) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在禁食状态服用时在患有三阴性乳腺癌的患者中实现与等同量或更大量的结晶阿比特龙或者等同量或更大量的结晶乙酸阿比特龙酯相比提高的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$;

[0070] xxxv) 药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在禁食状态服用时在患有非转移性去势抵抗性前列腺癌的患者中实现与等同量或更大量的结晶阿比特龙或者等同量或更大量的结晶乙酸阿比特龙酯相比提高的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 。

[0071] xxxvi) 药物制剂可包含含有非晶态阿比特龙和环状寡聚体赋形剂的包合络合物(inclusion complex)。

[0072] xxxvi-a) 包含包合络合物的药物制剂可包含按重量计最高30%、最高20%或最高10%的非晶态阿比特龙。

[0073] xxxvi-b) 包含包合络合物的药物制剂可包含按重量计最高10%的非晶态阿比特龙。

[0074] xxxvi-c) 包含包含络合物的药物制剂可通过包括热动力学混配 (compound) 的方法形成。

[0075] xxxvi-d) 包含络合物中可存在至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%的非晶态阿比特龙。

[0076] xxxvi-e) 响应于将药物制剂加热至高至结晶形式阿比特龙熔点的90%的温度,并允许药物制剂冷却至室温,少于10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.1%的阿比特龙可以为结晶形式。

[0077] xxxvi-ei) 少于10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.1%的结晶形式阿比特龙是通过包括X射线衍射的方法来确定的。

[0078] xxxvi-f) 与包含纯的 (neat) 结晶阿比特龙的药物制剂相比,包含包含络合物的药物制剂在患者胃肠道中的溶解提高至少13至17倍,如通过在0.01N HCl和生物相关介质中的至少一种中的溶解所证明的,所述生物相关介质选自模拟胃液 (Simulated Gastric Fluid,SGF)、禁食状态模拟肠液 (Fasted State Simulated Intestinal Fluid,FaSSIF) 和进食状态模拟肠液 (Fed State Simulated Intestinal Fluid,FeSSIF)。

[0079] xxxvi-g) 与更大量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯相比,包含包含络合物的药物制剂在空腹服用时在患者中的阿比特龙生物利用度提高多至4倍。

[0080] 本公开内容还提供了用于经口施用的片剂,其可包含上述或本文中以其他方式描述的任何药物制剂。

[0081] 根据该片剂的多个另外的实施方案,除非明确地相互排斥,否则它们可全部彼此组合:

[0082] i) 片剂可包含包衣;

[0083] i-a) 包衣可包含糖皮质激素替代物API;

[0084] i-a-a) 糖皮质激素替代API可包含泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、或其组合;

[0085] ii) 片剂可包含外相,该外相包含另外的量的环状寡聚体赋形剂;

[0086] iii) 片剂可包含外相,该外相包含至少一种另外的赋形剂;

[0087] iv) 片剂可包含浓度增强聚合物;

[0088] iv-a) 浓度增强聚合物可包含乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0089] v) 片剂可包含外相,该外相包含一种或更多种水溶胀性聚合物

[0090] v-a) 水溶胀性聚合物可包括聚环氧乙烷、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素

[0091] v-b) 片剂可具有这样的几何形状,以使得当水溶胀性聚合物水合时,片剂的大小和形状防止片剂穿过胃的幽门通过

[0092] v-c) 片剂可具有药物释放谱例如立即释放 (immediate release),或者调节释放 (modified release) 例如延长释放 (extended release) (其可以是持续释放或控制释放) 或脉冲释放或延迟释放。

[0093] 片剂可包含含有至少一种另外的药物释放调节赋形剂的外相,或者可包含含有一种或更多种形成水凝胶的赋形剂的外相,或者可包含含有聚环氧乙烷和羟丙基甲基纤维素的组合的外相。

[0094] 本公开内容还提供了通过在小于或等于200℃的温度下在热动力学混合器中将结晶阿比特龙或其盐与环状寡聚体赋形剂混配少于300秒以形成非晶态阿比特龙和环状寡聚体赋形剂来形成药物制剂的方法。

[0095] 根据该方法的多个另外的实施方案,除非明确地相互排斥,否则它们可全部彼此组合:

[0096] i) 药物制剂可以是上述或本文中以其他方式描述的任何药物制剂;

[0097] ii) 该方法还可包括将至少一种另外的赋形剂与结晶阿比特龙和环状寡聚体赋形剂混配;

[0098] iii) 在热动力学混合器中混配可不引起阿比特龙或其盐的实质性热降解;

[0099] iv) 在热动力学混合器中混配可不引起环状寡聚体赋形剂的实质性热降解;

[0100] v) 在热动力学混合器中混配可不引起另外的赋形剂的实质性热降解。

[0101] 本公开内容还提供了通过将结晶阿比特龙或其盐与环状寡聚体赋形剂热熔挤出加工以形成非晶态阿比特龙和环状寡聚体赋形剂来形成药物制剂的方法,其中阿比特龙实质上不被热降解。

[0102] 根据该方法的多个另外的实施方案,除非明确地相互排斥,否则它们可全部彼此组合:

[0103] i) 药物制剂可以是上述或本文中以其他方式描述的任何药物制剂;

[0104] ii) 该方法还可包括将至少一种另外的赋形剂与结晶阿比特龙和环状寡聚体赋形剂一起加工;

[0105] iii) 熔融加工可不引起环状寡聚体赋形剂的实质性热降解;

[0106] iv) 熔融加工可不引起另外的赋形剂的实质性热降解。

[0107] 本公开内容还提供了形成药物制剂的方法,其包括将结晶阿比特龙或其盐和环状寡聚体赋形剂在常见有机溶剂中溶解以形成溶解的混合物,以及将该溶解的混合物喷雾干燥以形成非晶态阿比特龙和环状寡聚体赋形剂。

[0108] 根据该方法的多个另外的实施方案,除非明确地相互排斥,否则它们可全部彼此组合:

[0109] i) 药物制剂可以是上述或本文中以其他方式描述的任何药物制剂;

[0110] ii) 该方法还可包括将至少一种另外的赋形剂与结晶阿比特龙和环状寡聚体赋形剂一起溶解并喷雾干燥;

[0111] iii) 喷雾干燥可不引起阿比特龙的实质性热降解;

[0112] iv) 喷雾干燥可不引起环状寡聚体赋形剂的实质性热降解;

[0113] v) 喷雾干燥可不引起另外的赋形剂的实质性热降解。

[0114] 本公开内容还包括形成药物制剂的方法,该方法包括通过包括湿物质挤出、高强度混合、与溶剂高强度混合、球磨或与溶剂球磨的方法将阿比特龙和环状寡聚体赋形剂组合以形成非晶态阿比特龙和环状寡聚体赋形剂。

[0115] 本公开内容还包括根据任何上述方法制备的任何药物制剂,其还可具有上述或本文中以其他方式描述的药物制剂的任何其他特征。

[0116] 本公开内容还包括包含根据任何上述方法制备的任何药物制剂的片剂,其还可具有上述或本文中以其他方式描述的药物制剂或片剂的任何其他特征。

[0117] 本公开内容还提供了通过向患有前列腺癌的患者施用上述或本文中以其他方式描述的任何药物制剂或者上述或本文中以其他方式描述的任何片剂来在患者中治疗前列腺癌的方法。

[0118] 根据该方法的多个另外的实施方案,除非明确地相互排斥,否则它们可全部彼此组合:

[0119] i) 患者可患有去势抵抗性前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌、转移性前列腺癌、局部晚期前列腺癌、复发性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌或其他高危前列腺癌;

[0120] ii) 患者可先前曾接受过化学治疗的治疗;

[0121] ii-a) 化学治疗可包含多西他赛;

[0122] iii) 患者可先前曾接受过恩杂鲁胺(enzalutamide)的治疗;

[0123] iv) 患者可先前曾经历过对结晶乙酸阿比特龙酯的非最佳响应;

[0124] v) 可将药物制剂或片剂与雄激素剥夺治疗组合施用于患者;

[0125] vi) 可将药物制剂或片剂与糖皮质激素替代API组合施用于患者;

[0126] vii) 药物制剂或片剂可每日施用一次;

[0127] viii) 药物制剂或片剂可每日施用两次、每日施用三次、每日施用四次或更多;

[0128] ix) 药物制剂或片剂可包含非晶态阿比特龙或其盐,并且与以乙酸阿比特龙酯重量计的剂量相比,所述药物制剂或片剂可以以按阿比特龙重量计的更低剂量施用足以实现等同或更高的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} ;

[0129] x) 患者可患有转移性去势抵抗性前列腺癌并且对用结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯的治疗具有原发性抗性;

[0130] xi) 患者可患有转移性去势抵抗性前列腺癌并且对用结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯的治疗具有获得性抗性。

[0131] 本公开内容还提供了通过向患有雄激素敏感性癌症的患者施用上述或本文中以其他方式描述的任何药物制剂或者上述或本文中以其他方式描述的任何片剂来治疗多种雄激素敏感性癌症的方法。

[0132] 根据该方法的多个另外的实施方案,除非明确地相互排斥,否则它们可全部彼此组合:

[0133] i. 患者可患有乳腺癌或三阴性雄激素受体阳性局部晚期/转移性乳腺癌或ER阳性HER2阴性乳腺癌或ER阳性转移性乳腺癌或顶泌性乳腺癌(apocrine breast cancer);

[0134] ii. 患者可患有库欣综合征(Cushing's syndrome)伴肾上腺皮质癌;

[0135] iii. 患者可患有尿路上皮癌或膀胱癌或膀胱赘生物(urinary bladder neoplasms);

[0136] iv. 患者可患有雄激素受体表达、复发性/转移性、唾液腺癌或复发性或/或转移性唾液腺癌或唾液腺肿瘤或涎腺导管癌;

[0137] v. 患者可先前曾接受过化学治疗的治疗;

[0138] iv-a) 化学治疗可包含多西他赛;

[0139] vi. 患者可先前曾接受过用于乳腺癌、肾上腺癌和唾液腺癌的药物治疗;

[0140] vii. 患者可先前曾经历过对结晶乙酸阿比特龙酯的非最佳响应;

- [0141] viii. 可将药物制剂或片剂与雄激素剥夺治疗组合施用于患者；
- [0142] ix. 可将药物制剂或片剂与糖皮质激素替代API组合施用于患者；
- [0143] x. 药物制剂或片剂可每日施用一次；
- [0144] xi. 药物制剂或片剂可每日施用两次、每日施用三次、每日施用四次或更多；
- [0145] xii. 药物制剂或片剂可包含非晶态阿比特龙，并且与以乙酸阿比特龙酯重量计的剂量相比，所述药物制剂或片剂可以以按阿比特龙重量计的更低剂量施用足以实现等同或更高的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。
- [0146] 考虑到本文中所述的任何方法或组合物可相对于本文中所述的任何其他方法或组合物来实施。
- [0147] 考虑到本说明书中讨论的任何实施方案可相对于本发明的任何方法或组合物来实施，反之亦然。此外，本发明的组合物和试剂盒可用于实现本发明的方法。
- [0148] 在本申请通篇，术语“约”用于表示值包括用于确定该值的装置、方法的固有误差变化，或者研究对象之间存在的变化。
- [0149] 除非另外明确意欲指代单个实体，否则没有数量词修饰的名词并不旨在仅指代单个实体，而是包括为其描述了具体实例用于举例说明的一般类别。
- [0150] 另外，除非明确意欲包括精确值，否则本文中引用的数字应解释为包括该数字之上和之下的变化量，该变化量可实现与该数字实质上相同的结果，或者是“大约”相同数字的变化量。
- [0151] 最后，本公开内容的衍生物可包括经化学修饰分子，其具有对母体分子的化学部分的添加、去除或取代。

附图说明

- [0152] 通过参照附图结合以下发明详述，可以进一步理解本公开内容。
- [0153] 图1是纯的结晶阿比特龙的示例性X射线衍射图。
- [0154] 图2是具有多种聚合物赋形剂的阿比特龙固体分散体的一组示例性X射线衍射图。指出了赋形剂类型（基于纤维素的、基于聚乙烯的或基于丙烯酸酯的）。
- [0155] 图3是阿比特龙与羟丙基 β -环糊精的非晶态固体分散体的示例性X射线衍射图。
- [0156] 图4是报道纯的结晶阿比特龙或者阿比特龙与聚合物赋形剂或羟丙基 β -环糊精赋形剂的多种固体分散体的示例性溶解的阿比特龙浓度相对于时间的图（溶解曲线）。
- [0157] 图5是报道在存在多种聚合物第二赋形剂的情况下，阿比特龙与羟丙基 β -环糊精第一赋形剂的非晶态固体分散体的示例性溶解的阿比特龙浓度相对于时间的图（溶解曲线）。仅显示中性相溶解曲线。
- [0158] 图6是阿比特龙与不同量的羟丙基 β -环糊精第一赋形剂和不同量的作为第二赋形剂的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯（具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代）的非晶态固体分散体的一组示例性X射线衍射图。
- [0159] 图7A是报道阿比特龙与不同量的羟丙基 β -环糊精第一赋形剂和不同量的作为第二赋形剂的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯（具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代）的非晶态固体分散体在酸性相中的示例性溶解的阿比特龙浓度相对于时间的一组图（溶解曲线）。

[0160] 图7B是报道阿比特龙与不同量的羟丙基 β -环糊精第一赋形剂和不同量的作为第二赋形剂的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代)的非晶态固体分散体在中性相中的示例性溶解的阿比特龙浓度相对于时间的一组图(溶解曲线)。

[0161] 图8是报道阿比特龙与聚合物赋形剂或羟丙基 β -环糊精第一赋形剂和作为第二赋形剂的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代)的非晶态固体分散体的示例性溶解的阿比特龙浓度相对于时间的图(溶解曲线),其为加载到溶解容器中的药物量(特性溶解度的25至200倍)的函数。

[0162] 图9是通过热动力学加工形成的重量比为1:4(实施例7.1)和3:7(实施例7.2)的阿比特龙与羟丙基 β -环糊精的非晶态固体分散体的示例性X射线衍射图。

[0163] 图10是报道通过热动力学混配形成的重量比为1:9(实施例2.4)、1:4(实施例7.1)和3:7(实施例7.2)的阿比特龙与羟丙基 β -环糊精的固体分散体的示例性溶解的阿比特龙浓度相对于时间的图(溶解曲线)。

[0164] 图11是纯的结晶乙酸阿比特龙酯的示例性X射线衍射图。

[0165] 图12是具有多种聚合物赋形剂的乙酸阿比特龙酯固体分散体的一组示例性X射线衍射图。指出了赋形剂类型(基于纤维素的、基于聚乙烯的或基于丙烯酸酯的)。

[0166] 图13是报道纯的结晶乙酸阿比特龙酯或乙酸阿比特龙酯与聚合物赋形剂的多种固体分散体的示例性溶解的乙酸阿比特龙酯浓度相对于时间的图(溶解曲线)。

[0167] 图14是乙酸阿比特龙酯与羟丙基 β -环糊精的非晶态固体分散体的示例性X射线衍射图。

[0168] 图15是报道纯的结晶乙酸阿比特龙酯和乙酸阿比特龙酯与羟丙基 β -环糊精的非晶态固体分散体的示例性溶解的乙酸阿比特龙酯浓度相对于时间的图(溶解曲线)。

[0169] 图16是通过热动力学加工形成的重量比为1:4(实施例10.1)的乙酸阿比特龙酯与羟丙基 β -环糊精的非晶态固体分散体的示例性X射线衍射图。

[0170] 图17是报道重量比为1:9(实施例9.1)和1:4(实施例10.1)的乙酸阿比特龙酯与羟丙基 β -环糊精的固体分散体的示例性溶解的乙酸阿比特龙酯浓度相对于时间的图(溶解曲线)。

[0171] 图18是报道乙酸阿比特龙酯-羟丙基 β -环糊精(1:9w/w) ASD形式的示例性溶解的乙酸阿比特龙酯浓度相对于时间的图(溶解曲线),其为加载到溶解容器中的药物量(特性溶解度的100至400倍)的函数。

[0172] 图19是报道来自按照实施例10制备的50mg片剂在900ml的0.01N HCl中的溶解测试的示例性阿比特龙浓度相对于时间的图。

[0173] 图20是报道相对于参照物Zytiga (250mg乙酸阿比特龙酯),向雄性比格犬(beagle dog)分别经口施用按照实施例11.1和11.2制备的阿比特龙IR和XR片剂(50mg阿比特龙)之后,示例性阿比特龙血浆浓度相对于时间的曲线的图。

[0174] 图21是报道来自SCID小鼠中递增剂量PK研究的示例性总经口阿比特龙暴露(AUC)相对于剂量的曲线的图,其将按照实施例2.4制备的组合物与乙酸阿比特龙酯进行了比较。

[0175] 图22是报道将乙酸阿比特龙酯或来自实施例2.4的组合物以两种剂量水平每日一次施用于22RV1异种移植小鼠之后的示例性肿瘤生长曲线的图。

[0176] 图23是报道在禁食状态用200mg DST-2970IR、进食状态用200mg DST-2970IR或禁食状态用1,000mg ZYTIGA®治疗之后健康男性对象中的示例性几何平均阿比特龙血浆水平 (ng/mL) 的图。

[0177] 图24是报道在禁食状态用200mg DST-2970 IR、进食状态用200mg DST-2970 IR或禁食状态用1,000mg ZYTIGA®治疗之后健康男性对象中的示例性算术平均阿比特龙血浆水平 (ng/mL) 的图。

[0178] 图25是报道在禁食状态用200mg DST-2970 IR治疗之后健康男性对象中阿比特龙血浆水平 (ng/mL) 的示例性个体患者数据的图。

[0179] 图26是报道在进食状态用200mg DST-2970 IR治疗之后健康男性对象中阿比特龙血浆水平 (ng/mL) 的示例性个体患者数据的图。

[0180] 图27是报道在禁食状态用1,000mg ZYTIGA®治疗之后健康男性对象中阿比特龙血浆水平 (ng/mL) 的示例性个体患者数据的图。

[0181] 图28是(上图)纯的阿比特龙API、熔融淬火阿比特龙API和HPBCD, (下图)批次1的PM和批次1至5的KinetiSol®固体分散体KSD) (DisperSol Technologies LLC, Texas) 的一组示例性X射线衍射图。(上图中虚线圆圈指示阿比特龙API的特征峰, 并且下图中虚线指示这些特征峰的峰位区域)。

[0182] 图29是批次1的PM和批次1至5的KSD的示例性mDSC热谱图。

[0183] 图30是纯的阿比特龙API、HPBCD、批次1的PM和批次1至5的KSD的示例性¹³C ssNMR谱。(虚线矩形指示纯的阿比特龙API的sp³杂化碳原子、C3碳原子和sp²杂化碳原子的区域)。

[0184] 图31是纯的阿比特龙API (黑色)、HPBCD (红色) 和批次3的KSD (蓝色) 的示例性2D ¹³C-¹H HETCOR谱。2D谱中显示了在¹³C维度中103.9ppm处的¹H交叉部分。

[0185] 图32是报道阿比特龙-HPBCD在0.01N HCl和FaSSIF中的示例性相溶解度曲线的图。

[0186] 图33是报道批次1至3的KSD在90°C和150°C下的X射线衍射图的图。(虚线指示阿比特龙特征峰的峰位区域)。

[0187] 图34是报道纯的阿比特龙API和批次1至5的KSD的示例性体外、非下沉 (non-sink)、胃转移溶出曲线的图;红色区域 (0.01N HCl) 和蓝色区域 (FaSSIF)。

[0188] 图35是报道来自在禁食的非原初雄性比格犬中经口给药 Zytiga®和批次1至3片剂的示例性体内平均血浆浓度v/s时间曲线的图。

[0189] 图36是报道具有多种载药量的KSD的示例性体外和体内相对性能百分比的图。

[0190] 图37是显示具有一个主体分子和一个客体分子 (左图) 或两个主体分子和一个客体分子 (右图) 的包合络合物的环糊精主体分子和API客体分子的实例的示意图。

[0191] 图38示出了β环糊精的分子结构, 其中R=CH₂CHOHCH₃或H, 其第2、3和6位具有不同程度的取代。

具体实施方式

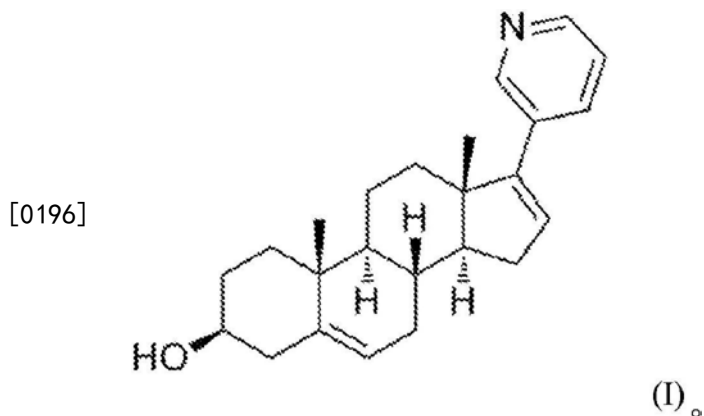
[0192] 本公开内容涉及阿比特龙药物制剂以及形成和施用这样的药物制剂的方法。

[0193] A. 药物制剂

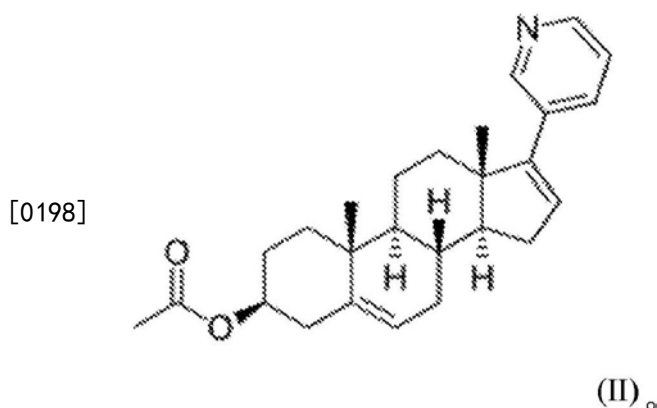
[0194] 本公开内容的药物制剂可包含阿比特龙作为活性药物成分 (active

pharmaceutical ingredient, API)。除非本文中另有指明,否则阿比特龙包括非晶态或晶态的阿比特龙的活性形式和其经修饰形式二者。阿比特龙的经修饰形式包括其可药用盐、酯、衍生物、类似物、前药、水合物或溶剂合物。在某些实施方案中,术语阿比特龙不包括阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯。

[0195] 阿比特龙是(3 β)-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3-醇并且具有下式:



[0197] 乙酸阿比特龙酯例如ZYTIGA®是阿比特龙的酯,乙酸(3 β)-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3-醇酯并且具有下式:



[0199] 药物制剂可包含阿比特龙,其在本公开内容之前已被证明对足够的生物利用度或治疗作用的药物制剂具有抗性。特别地,在本公开内容的药物制剂包含阿比特龙和其经修饰形式(例如其可药用盐、酯、衍生物、类似物、前药、水合物或溶剂合物)二者的程度上,与按分子百分比计、按重量计或按体积计的总的阿比特龙和经修饰阿比特龙相比,药物制剂可包含至少80%、至少95%、至少99%或至少99%阿比特龙。

[0200] 本公开内容的药物制剂中的阿比特龙可不具有实质性杂质。例如,阿比特龙可不具有以下水平的杂质:超过已通过毒理学研究确定的阈值,或者超过如在Guidance for Industry, Q3B (R2) Impurities in New Drug Products (国际协调委员会(International Committee for Harmonization), 2006年7月由美国卫生与公众服务部(Department of Health and Human Services)、食品和药物管理局(Food and Drug Administration)、药品评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)、生物制品评价与研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research)出版,通过引用并入本文)中确定的未知杂质的允许阈值。作为替代地,相对于以mg/mL计的已知浓度的标准,与阿比特龙和杂质总重量相比,本公开内容的药物制剂中的阿比特龙可具有按重量计小于1.0%、

0.75%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%的杂质。作为另一种替代方案,如通过HPLC测量的,与未经混配的阿比特龙相比,本公开内容的药物制剂中的阿比特龙可保留至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%的药物活性或效力。杂质可包括阿比特龙降解产物,例如热降解产物。在一些具体实例中,包含阿比特龙的本公开内容的药物制剂可还包含糖皮质激素替代API。合适的糖皮质激素替代API可具有中等的生物半衰期例如18至36小时,或长的生物半衰期例如36至54小时。合适的糖皮质激素API包括地塞米松、泼尼松或泼尼松龙或烷基化形式(例如甲基泼尼松和甲基泼尼松龙),及其任意组合。也可以使用另一些糖皮质激素替代API。

[0201] 本公开内容的药物制剂中的糖皮质激素替代API也可不包含实质水平的杂质。例如,糖皮质激素替代可不具有以下水平的杂质:超过已通过毒理学研究确定的阈值,或者超过如在Guidance for Industry,Q3B(R2) Impurities in New Drug Products(国际协调委员会,2006年7月由美国卫生与公众服务部、食品和药物管理局、药品评价与研究中心(CDER)、生物制品评价与研究中心出版,通过引用并入本文)中确定的未知杂质的允许阈值。作为替代地,相对于以mg/mL计的已知浓度的标准,与糖皮质激素替代API和杂质的总重量相比,本公开内容的药物制剂中的糖皮质激素替代API可具有按重量计小于1.0%、0.75%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%的杂质。作为另一种替代方案,如通过HPLC测量的,与未经混配的糖皮质激素替代API相比,本公开内容的药物制剂中的糖皮质激素替代API可保留至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%的药物活性或效力。杂质可包括糖皮质激素替代API降解产物,例如热降解产物。

[0202] 除阿比特龙之外,本公开内容的药物制剂还可包含一种或更多种其他API。合适的另外的API包括经批准用于治疗前列腺癌或者前列腺癌或前列腺癌治疗的副作用的其他API。这些另外的API可为其活性形式。这些API可以是可混配的(即使其先前不是可混配的)、可在可经口施用药物制剂中混配、可与阿比特龙混配,或者可以以其活性形式混配。合适的另外的API包括用于雄激素剥夺治疗的那些、非甾体雄激素受体抑制剂、紫杉烷类、促性腺激素释放激素拮抗剂、促性腺激素释放激素类似物、雄激素受体拮抗剂、非甾体抗雄激素、促黄体激素释放激素的类似物、蒽二酮抗生素和放射性药物,及其任意组合。这些合适的另外的API包括阿帕鲁胺(apalutamide),例如ERLEADA™(Janssen);比卡鲁胺(bicalutamide),例如CASODEX®(AstraZeneca,North Carolina,US);卡巴他赛(cabazitaxel),例如JEVTANA®(Sanofi-Aventis,France);地加瑞克(degarelix);多西他赛(docetaxel),例如TAXOTERE®(Sanofi-Aventis);恩杂鲁胺,例如XTANDI®(Astellas Pharma,Japan);氟他胺(flutamide);乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate),例如ZOLADEX®(TerSera Therapeutics,Iowa,US);乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate),例如LUPRON®(Abbvie,Illinois,US)、LUPRON®DEPOT(Abbvie)、LUPRON®DEPOT-PED(Abbvie)和VIADUR®(ALZA Corporation,California,US);盐酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride);尼鲁米特(nilutamide),例如NILANDRON®(Concordia Pharmaceuticals,Barbados);以及镭223二氯化物,例如XOFIGO®(Bayer Healthcare Pharmaceuticals,New Jersey,US);及其任意组合。

[0203] 本公开内容的药物制剂中的任何另外的API也可不包含实质水平的杂质。例如,另外的API可不具有以下水平的杂质:超过已通过毒理学研究确定的阈值,或者超过如在

Guidance for Industry, Q3B (R2) Impurities in New Drug Products (国际协调委员会, 2006年7月由美国卫生与公众服务部、食品和药物管理局、药品评价与研究中心 (CDER)、生物制品评价与研究中心出版, 通过引用并入本文) 中确定的未知杂质的允许阈值。作为替代地, 相对于以mg/mL计的已知浓度的标准, 与另外的API和杂质的总重量相比, 本公开内容的药物制剂中的另外的API可具有按重量计小于1.0%、0.75%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%的杂质。作为另一种替代方案, 如通过HPLC测量的, 与未经混配的另外的API相比, 本公开内容的药物制剂中的另外的API可保留至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%的药物活性或效力。杂质可包括另外的API降解产物, 例如热降解产物。

[0204] 本公开内容的药物制剂还包含至少一种赋形剂。当多种赋形剂用于本公开内容的药物制剂中时, 以按重量百分比计最大量存在的一种赋形剂通常称为第一赋形剂, 其他赋形剂基于按重量百分比计递减的量定名为第二赋形剂、第三赋形剂等等。

[0205] 本公开内容的药物制剂还可包含环状寡聚体赋形剂, 例如环状寡糖或环状寡糖衍生物赋形剂、环状肽寡聚体或环状肽寡聚体衍生物、或者环状聚碳酸酯寡聚体或环状聚碳酸酯寡聚体衍生物, 以及其任意组合。寡糖赋形剂可具有3至15个糖单体单元, 例如葡萄糖单元和葡萄糖衍生物单元、果糖单元和果糖衍生物单元、半乳糖和半乳糖衍生物单元, 以及其任意组合。糖单体单元可以用官能团 (例如磺基丁基醚、或羟丙基衍生物、或羧甲基衍生物) 或通过甲基化进行衍生化。

[0206] 例如, 本公开内容的药物制剂可包含环糊精 (cyclodextrin, CD)。

[0207] 环糊精 (CD) 是包含通过 α (1 $\rightarrow$ 4) 糖苷键连接的至少六个D- (+) -吡喃葡萄糖单元的环状寡聚体 (Davis, Mark E., and Marcus E. Brewster. 2004. 'Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future', Nature Reviews Drug Discovery, 3:1023-35; Loftsson, T., P. Jarho, M. Masson, and T. Jarvinen. 2005. 'Cyclodextrins in drug delivery', Expert Opin Drug Deliv, 2:335-51.)。CD中的吡喃葡萄糖单元以椅型构象存在, 从而赋予CD截锥样或环形结构 (Loftsson, T., P. Jarho, M. Masson, and T. Jarvinen. 2005. 'Cyclodextrins in drug delivery', Expert Opin Drug Deliv, 2:335-51.)。CD的外表面具有从锥体的较宽边缘延伸的仲羟基和从锥体的窄边缘延伸的伯羟基, 这赋予外表面亲水性质 (Sharma, Neha, and Ashish Baldi. 2016. 'Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview', Drug Delivery, 23:729-47.)。CD的内腔包含具有氢原子和氧桥的骨架碳, 这赋予内腔亲脂性质 (Sharma, Neha, and Ashish Baldi. 2016. 'Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview', Drug Delivery, 23:729-47.)。

[0208] 因此, 在一些实施方案中, 本公开内容提供了包含阿比特龙与环状寡聚体 (例如, 环糊精或本文所述的其他环状寡聚体) 的包含络合物的药物制剂, 以及形成这样的药物制剂的方法。本公开内容的药物制剂中的包含络合物与其中阿比特龙分散在赋形剂分子之间的非晶态固体分散体不同。本公开内容的药物制剂中的包含络合物包含非晶态阿比特龙, 所述非晶态阿比特龙包含在环状寡聚体分子结构内。特别地, 在一些实施方案中, 本公开内容的药物制剂中的包含络合物可使用包括阿比特龙和环状寡聚体的热动力学混配的过程形成。如本文所述, 在一些实施方案中, 阿比特龙和环状寡聚体的包含络合物的特性取决于

阿比特龙与环状寡聚体的摩尔比,以及阿比特龙和环状寡聚体的特性。本公开内容的药物制剂中的包合络合物可提供提高的阿比特龙溶解度、生物利用度或二者,以及相应改善的药物特性以用于施用于患者以治疗对阿比特龙有响应的病症。另外,使用如本文所述的不使用溶剂、外部加热并且仅在固态下使用高剪切混合的热动力学混配过程形成包含阿比特龙的包合络合物是令人惊讶和出乎意料的。

[0209] 例如,在一些实施方案中,环状寡聚体(例如CD或本文所述的其他环状寡聚体)可通过将阿比特龙或其一部分通过非共价相互作用包含到环状寡聚体的亲脂性中心腔而阿比特龙或阿比特龙的一部分形成包合络合物。通过与阿比特龙形成部分或完全包合络合物,CD或其他环状寡聚体可赋予阿比特龙较高的水溶性并提高阿比特龙的生物利用度。

[0210] 本公开内容的环糊精(CD)包括分别包含六个、七个和八个吡喃葡萄糖单元的 α -CD、 β -CD和 γ -CD (Loftsson, T., P. Jarho, M. Masson, and T. Jarvinen. 2005. 'Cyclodextrins in drug delivery', Expert Opin Drug Deliv, 2:335-51.), 及其衍生物。

[0211] 本公开内容的CD可包含一个或更多个羟基取代。不受理论的限制,用疏水或亲水基团取代CD的羟基可用于通过中断CD的分子间氢键来赋予CD较高的水溶性。例如, β -CD上的羟丙基取代,形成羟丙基 β 环糊精(HPBCD)(图38),将其水溶性分别从18.5mg/ml提高至>600mg/ml (Loftsson, T., P. Jarho, M. Masson, and T. Jarvinen. 2005. 'Cyclodextrins in drug delivery', Expert Opin Drug Deliv, 2:335-51.)。因此,在一些实施方案中, β -CD可包含一个或更多个R-基团,例如如图38中所示,其中 $R = CH_2CHOHCH_3$ 或H,其在第2、3和6位具有不同程度的取代)。

[0212] 例如,药物制剂可包含环糊精,例如包含6、7或8个单体单元的环糊精,特别是 α -环糊精(例如**CAVAMAX®W6** Pharma (Wacker Chemie AG, Germany))、 β -环糊精(例如**CAVAMAX®W7** Pharma (Wacker Chemie))或 γ 环糊精(例如**CAVAMAX®W8** Pharma (Wacker Chemie))。环糊精包含(α -1,4)-连接的 α -D-吡喃葡萄糖的葡萄糖单元,其形成具有亲脂性中心腔和亲水性外表面的无环结构。合适的环糊精还包括羟丙基 β 环糊精例如**KLEPTOSE®HBP** (Roquette, France), 以及钠磺基丁基醚 β 环糊精例如**DEXOLVE®7** (Cyclolab, Ltd., Hungary)。

[0213] 衍生化可有助于环状寡聚体赋形剂在热动力学混配中的使用。

[0214] 特别是当用于热动力学混配过程中时,环状寡聚体赋形剂的颗粒尺寸可有助于混配。衍生化、预处理(例如通过干压(slugging)或制粒)或二者均可将环状寡聚体赋形剂的颗粒尺寸提高或降低至最佳范围内。例如,环状寡聚体赋形剂的平均颗粒尺寸可提高多至500%、或多至1,000%、50%至500%、或50%至1,000%。环状寡聚体赋形剂的平均颗粒尺寸可降低多至50%、或多至90%、或者5%至50%、或5%至90%。

[0215] 本公开内容的包合络合物可被称为主客体包合络合物,其中环状寡聚体是主体并且阿比特龙是客体。例如,图37以示意图形式显示了主客体包合络合物的一些非限制性实例。在一个非限制性实例中,图37的左图示意性地示出了主体分子(例如环状寡聚体,例如环糊精,例如羟丙基 β 环糊精(HPBCD))的一个单元,其中包含客体分子阿比特龙,或包含阿比特龙分子的至少一部分。在另一个非限制性实例中,图37的右图示意性地示出了主体分子(例如环状寡聚体,例如环糊精,例如羟丙基 β 环糊精(HPBCD))的两个单元,其中包含客体分子阿比特龙,或包含阿比特龙分子的至少一部分。

[0216] 本公开内容的药物制剂可使用热动力学混配制备,如本文所述的。不受理论的限制,阿比特龙与环状寡聚体一起的热动力学混配可在配制本公开内容的药物制剂中提供优势,使得与使用一些其他配制方法所可能实现的相比,热动力学混配过程允许阿比特龙与环状寡聚体更紧密地混合。特别地,例如,如上所述,环糊精具有截锥样或环形结构,并且环形的较大和较小开口分别暴露于溶剂仲羟基和伯羟基。不受理论的限制,在一些实施方式中,热动力学混配可允许阿比特龙被环糊精的截锥样或环形结构所包含。与其他配制方法相比,热动力学混配可提供可用阿比特龙包含在环糊精结构内的效率提高和/或环糊精结构内包含的可用阿比特龙的百分比提高。因此,将阿比特龙包含在环糊精内可提供改善的阿比特龙的溶解度和生物利用度。

[0217] 因此,在一些实施方案中,本公开内容涉及形成阿比特龙和环状寡聚体的药物制剂的方法,所述药物制剂在具有环状寡聚体的包合络合物中具有最佳的阿比特龙载药量。

[0218] 术语“载药量”一般是指并入药物制剂中的API量。特别地,本文中使用的术语“载药量”是指药物制剂中的包合络合物中在环状寡聚体内可包含的阿比特龙的量。在一些实施方案中,与配制药剂的其他方法相比,包括热动力学混配过程的形成本公开内容药物制剂的方法提供了提高的载药量,这意味着药物制剂中的包合络合物中在环状寡聚体内可包含的阿比特龙的量提高,以及可作为药物制剂的环状寡聚体之间的非晶态分散体存在的未被包含的阿比特龙的量相应降低。

[0219] 例如,一般对于固体分散体,当载药量小于结晶药物在聚合物载体中的平衡溶解度时,系统是热力学稳定的并且药物分子分散在聚合物载体基质中,形成同质系统(Huang和Dai 2014)。这样的系统可能不实用,因为对于一些药物-聚合物载体系统,这会在极低的载药量下发生(Huang和Dai 2014)。当固体分散体中的载药量高时,例如当载药量高于非晶态药物在聚合物载体中的平衡溶解度时,这样的系统高度不稳定并且可导致自发相分离和结晶,从而对固体分散体的稳定性和性能产生负面影响(Qian、Huang和Hussain 2010)。此外,当环状寡聚体例如CD是药物制剂的赋形剂时,则不能假定低载药量必然有益。这是因为低载药量意味着较高的CD量,这会阻碍药物从胃肠道吸收并导致较低的生物利用度(Loftsson et al.2016;Loftsson和Brewster 2012)。对于包含API和环状寡聚体的药物制剂,如上所讨论的与高载药量相关的问题也同样存在,例如当API以高于环状寡聚体载体中非晶态药物的平衡溶解度存在时,这样的系统可能高度不稳定并且可导致自发相分离和结晶,从而对药物制剂的稳定性和性能产生负面影响。因此,当载体是环状寡聚体(例如如HPBCD)时,确定最佳载药量是重要的。

[0220] 在一些实施方案中,本公开内容的药物制剂中的包合络合物可具有占包含阿比特龙重量加环状寡聚体重量的药物制剂总重量最高10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的阿比特龙重量的载药量。

[0221] 例如,在一些实施方案中,本公开内容的药物制剂的包合络合物可具有占包含阿比特龙重量加环状寡聚体(例如HPBCD)重量的药物制剂总重量最高10%、20%或30%的阿比特龙重量的载药量,其中阿比特龙为实质上物理非晶态和化学稳定的形式(例如,参见实施例24和27)。

[0222] 如技术人员将理解的,对于阿比特龙和环状寡聚体的给定组合,可通过考虑阿比特龙和环状寡聚体各自的分子量(例如,以g/mol计)来计算载药量的百分比重量与阿比特

龙与环状寡聚体的摩尔比之间的关系。

[0223] 在本文所述的一些实施方案中,包含络合物可具有1:0.25至1:25,例如,例如2:1、1:1或1:2或者例如约2:1、1:1或1:2的客体分子:主体分子摩尔比。因此,在本公开内容的药物制剂的一些实施方案中,阿比特龙和环状寡聚体可以以1:0.25至1:25,例如,例如2:1、1:1或1:2或者例如约2:1、1:1或1:2的阿比特龙:环状寡聚体摩尔比存在于药物制剂中。例如,在本公开内容的药物制剂的一些实施方案中,阿比特龙和HPBCD可以以1.0:2.2、1.0:1.0、1.0:0.6、1.0:0.4和1.0:0.2的阿比特龙:HPBCD摩尔比存在于药物制剂中。在一些实施方案中,阿比特龙和HPBCD可以以1.0:2.2至1.0:0.6(例如1:2或例如约1:2)的阿比特龙:HPBCD摩尔比存在于药物制剂中,其中药物制剂包含至少部分络合在HPBCD内的非晶态阿比特龙(例如,参见实施例25)。不受理论的限制,在一些实施方案中,1:2或约1:2的阿比特龙:HPBCD摩尔比可允许一分子阿比特龙完全包含在两分子HPBCD内。类似地,不受理论的限制,在一些实施方案中,10%阿比特龙:90%HPBCD或约10%阿比特龙:90%HPBCD的载药量可允许一分子阿比特龙完全包含在两分子HPBCD内。

[0224] 在一些实施方案中,与使用不包括热动力学混配过程的方法形成的具有相同阿比特龙:环状寡聚体摩尔比的药物制剂相比,包括热动力学混配过程的配制方法提供提高的包含络合效率和相应提高的药物制剂中非晶态阿比特龙的稳定性。不受理论的限制,热动力学混配可允许至少部分地在环状寡聚体内部的阿比特龙的稳定包含络合提高,而不包括热动力学混配过程的其他配制方法可具有提高的存在于环状寡聚体外部的未包含的阿比特龙的量。

[0225] 因此,在一些实施方案中,本公开内容提供了药物制剂,其包含阿比特龙或者其可药用盐、酯、衍生物、类似物、前药、水合物或溶剂合物,和环状寡聚体赋形剂;其中至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%的阿比特龙存在于包含络合物中的环状寡聚体内。

[0226] 在一些实施方案中,使用包括热动力学混合过程的方法形成的本公开内容的药物制剂可提供:与不包括热动力学混配过程的方法相比,环状寡聚体内对阿比特龙的包含提高多至10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%更多;或与不包括热动力学混配过程的方法相比,环状寡聚体内对阿比特龙的包含提高多至2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。

[0227] 在一些实施方案中,本公开内容的药物制剂的包含络合物在物理稳定性和化学稳定性方面均可具有提高的稳定性。本文中使用的术语“稳定性”包括物理稳定性,例如阿比特龙在药物制剂中维持非晶态状态,而阿比特龙没有结晶或重结晶。本文中使用的术语“稳定性”还包括化学稳定性,例如降低例如由于与其他赋形剂不相容、热暴露和光暴露而引起的API降解的发生率。例如,与在包含络合物中不包含阿比特龙的非晶态固体分散体中包含阿比特龙的制剂中随时间结晶的量相比,本公开内容的包含络合物可具有随时间降低的阿比特龙结晶。

[0228] 例如,本公开内容的药物制剂中阿比特龙的稳定性可使用本领域已知的并且可由技术人员在阅读本公开内容之后确定的方法来评估,包括但不限于实施例22至28中描述的方法,例如本文所述的加热研究,其中药物制剂在选定的温度下加热选定的时间段,使之冷却,并通过X射线衍射(X-ray diffraction,XRD)进行分析。

[0229] 不受理论的限制,当每个阿比特龙分子与至少一个环状寡聚体分子络合时,每个阿比特龙可通过将至少一部分阿比特龙分子包含在至少一个环状寡聚体中(例如在图37的左图中示意性地示出的)而在热和动力学上稳定。在一些实施方案中提高环状寡聚体与阿比特龙的比率允许将阿比特龙包含在一个或更多个,例如两个环状寡聚体中,如例如图37的右图中所示。不包含在环状寡聚体中的阿比特龙的重结晶可通过XRD分析检测为结晶阿比特龙。例如,但不受理论的限制,在阿比特龙和环状寡聚体的药物制剂中可在加热和随后冷却之后重结晶并且使用例如XRD分析检测为阿比特龙的结晶形式的阿比特龙可以是不包含在环状寡聚体内而是可作为分散在药物制剂中环状寡聚体之间的非晶态阿比特龙存在的阿比特龙。

[0230] 因此,在本公开内容的药物制剂的一些实施方案中,响应于将药物制剂加热至高至结晶形式阿比特龙熔点的90%的温度并允许药物制剂冷却至室温,少于10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.1%的阿比特龙可以为结晶形式。

[0231] 在一些实施方案中,使用包括热动力学混配过程的方法形成的本公开内容的药物制剂可提供:与不包括热动力学混配过程的方法相比,非晶态阿比特龙的稳定性提高多至10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多;或与不包括热动力学混配过程的方法相比,非晶态阿比特龙的稳定性提高多至2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。

[0232] 稳定性分析可包括对使用一种或更多种阿比特龙:环状寡聚体摩尔比形成的本公开内容的药物制剂的分析,以便确定在具有可接受的稳定性水平的药物制剂中提供最高阿比特龙载药量的阿比特龙:环状寡聚体摩尔比。

[0233] 在一些实施方案中,可接受的稳定性水平可以是实质上完全的非晶性,其在加热之后实质上没有阿比特龙的重结晶,或者例如在加热之后小于10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.1%的阿比特龙重结晶,如通过X射线衍射确定的。

[0234] 例如,在一些实施方案中,本公开内容的药物制剂可保持实质上非晶态,其响应于加热至高至150℃的温度实质上没有阿比特龙的重结晶,例如如通过X射线衍射评估的。例如,具有包含至多20%阿比特龙的包合络合物的药物制剂可响应于加热至高至150℃的温度实质上没有阿比特龙的重结晶,例如如通过X射线衍射评估的(例如,参见实施例27)。

[0235] 可用于评估本公开内容的药物制剂中阿比特龙的稳定性的其他方法包括调制差示扫描量热法(modulated differential scanning calorimetry, mDSC)、拉曼光谱和固态核磁共振光谱(solid state Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, ssNMR)(例如,参见实施例22至28)。

[0236] 一般而言,包合络合物的环状寡聚体内的阿比特龙的非晶态性质或包合程度可使用X射线衍射(XRD)分析,该X射线衍射(XRD)可不显示出大量结晶物质的强峰特征。包合络合物的环状寡聚体内的阿比特龙的非晶态性质或包合程度也可使用本文所述的其他方法,例如调制差示扫描量热法(mDSC)、固态核磁共振光谱(ssNMR)、拉曼光谱、相溶解度分析、稳定性分析、体外溶出度研究来分析。这些方法的一些实例在本公开内容的实施例22至28中进行了描述。例如,药物制剂中阿比特龙-环状寡聚体包合络合物形成的程度可通过差示扫描量热法中药物熔融吸热强度的降低,或通过拉曼光谱中峰位移的幅度,或通过核磁共振光谱中的峰增宽来证明。

[0237] 本公开内容的药物制剂还可包含一种或更多种另外的赋形剂。这些另外的赋形剂可特别地包括聚合物赋形剂或聚合物赋形剂的组合。合适的聚合物赋形剂包括可以是水溶性的。合适的聚合物赋形剂也可以是离子的或非离子的。

[0238] 合适的聚合物赋形剂包括基于纤维素的聚合物、基于聚乙烯的聚合物或基于丙烯酸酯的聚合物。这些聚合物可具有不同程度的聚合或官能团。

[0239] 合适的基于纤维素的聚合物包括烷基纤维素,例如甲基纤维素、羟烷基纤维素或羟烷基烷基纤维素。合适的基于纤维素的聚合物更特别地包括羟甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丁基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(例如METHOCEL™ E3和METHOCEL™ E5 (Dow Chemical, Michigan, US));乙基纤维素(例如ETHOCEL® (Dow Chemical))、乙酸丁酸纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(例如AFFINISOL®HPMCAS 126G (Dow Chemical))、乙酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素(例如AQUATERIC™ (FMC, Pennsylvania, US))、羧甲基纤维素(例如羧甲基纤维素钠)、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、结晶纤维素,及其任何组合。

[0240] 合适的基于聚乙烯的聚合物包括聚乙烯醇,例如聚乙烯醇4-88,例如EMPROVE® (Millipore Sigma, Massachusetts, US);聚乙烯吡咯烷酮,例如LUVITEK® (BASF, Germany) 和KOLLIDON®30 (BASF);聚乙烯吡咯烷酮-共-乙酸乙酯;聚(乙酸乙酯)-共-聚(乙烯基吡咯烷酮)共聚物,例如KOLLIDON®SR (BASF);聚(乙酸乙酯)邻苯二甲酸酯,例如COATERIC® (Berwind Pharmaceutical Services, Pennsylvania, US) 或PHTHALAVIN® (Berwind Pharmaceutical Services);聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物,例如SOLUPLUS® (BASF);聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物,例如SOLUPLUS® (BASF);硬聚氯乙烯;及其任何组合。

[0241] 合适的基于丙烯酸酯的聚合物包括丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物;比例为1:2:0.1的丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和具有季铵基的甲基丙烯酸酯的A型共聚物,例如EUDRAGIT®RS P0 (Evonik, Germany);具有羧酸官能团的聚(甲基)丙烯酸酯,例如EUDRAGIT®S100 (Evonik);甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物;丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物;聚(甲基丙烯酸酯-丙烯酸乙酯)(1:1)共聚物;聚(甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯)(1:1)共聚物;聚(甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯)(1:2)共聚物;聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(1:1),例如EUDRAGIT®L-30-D (Evonik);聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(1:1),例如EUDRAGIT®L100-55 (Evonik);聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯(1:2:1)),例如EUDRAGIT®EP0 (Evonik);甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(methacrylic acid-ethacrylate copolymer),例如KOLLICOAT MAE 100-55 (BASF);聚丙烯酸酯;聚甲基丙烯酸酯;及其任何组合。

[0242] 某些聚合物赋形剂特别适合单独使用或作为第二赋形剂与环状寡聚体第一赋形剂组合使用。二级聚合物赋形剂可以是水溶性的。聚合物第二赋形剂可以是离子的或非离子的。合适的二级非离子聚合物赋形剂包括羟丙基甲基纤维素,例如METHOCEL™ E15 (Dow Chemical, Michigan, US) 或METHOCEL™ E50 (Dow Chemical);以及聚乙烯吡咯烷酮,例如

KOLLIDON®90 (BASF, Germany)。合适的二级离子聚合物赋形剂包括乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,例如**AFFINISOL®**HPMCAS 716 G (Dow Chemical)、**AFFINISOL®**HPMCAS 912 G (Dow Chemical)和**AFFINISOL®**HPMCAS 126 G (Dow Chemical);聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯,例如**PTHALAVIN®** (Berwind Pharmaceutical Services);基于甲基丙烯酸的共聚物,例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物,例如**EUDRAGIT®**L100-55 (Evonik, Germany);及其任何组合。

[0243] 一种特别合适的第二赋形剂包括乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯可具有5%至14%,更特别地10%至14%,并且更特别地12%的乙酸酯取代。乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯可具有4%至18%,更特别地4%至8%,更特别地6%的琥珀酸酯取代。

[0244] 聚合物赋形剂可包含仅一种聚合物,或者本公开内容的药物制剂可包含聚合物赋形剂的组合。

[0245] 本公开内容的药物制剂中的任何赋形剂,包括任何环状寡聚体赋形剂或任何聚合物赋形剂,也可不包含实质水平的杂质。例如,相对于以mg/mL计的已知浓度的标准,与赋形剂和杂质的总重量相比,本公开内容的药物制剂中的赋形剂可具有按重量计小于1.0%、0.75%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%的杂质。杂质可包括赋形剂降解产物,例如热降解产物。

[0246] 本公开内容的药物制剂还可包含一种或更多种脂质。可使用一种或更多种脂质技术来配制本公开内容的药物制剂。脂质可以是合成、半合成或天然脂质。脂质可以是阴离子的、阳离子的或中性的。一些示例性脂质包括脂肪,脂肪酸例如饱和的、单不饱和的、多不饱和的、 ω -3、 α -亚麻酸(alpha-linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、 ω -6、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、亚油酸、共轭亚油酸(conjugated linoleic acid, CLA),和反式脂肪酸、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)例如 α -硫辛酸、中链脂肪酸(medium-chain fatty acid, MCFA)、长链脂肪酸(long-chain fatty acid, LCFA)、超长链脂肪酸(very long-chain fatty acid, VLCFA),甘油单酯,甘油二酯,甘油三酯,磷脂例如卵磷脂(磷脂酰胆碱),甾醇,胆固醇,植物固醇(植物甾醇和甾烷醇),类胡萝卜素例如虾青素、叶黄素和玉米黄素,番茄红素,维生素A相关的类胡萝卜素,蜡,及其任何组合。

[0247] 本公开内容的药物制剂可以为非晶态阿比特龙和赋形剂的形式。阿比特龙可包含少于5%的结晶阿比特龙、少于1%的结晶阿比特龙或不包含结晶阿比特龙。药物制剂的非晶性质可使用X射线衍射(XRD)确认,该X射线衍射可不显示出大量结晶物质的强峰特征。

[0248] 本公开内容的药物制剂可通过用于制备非晶态固体分散体的任何合适的方法例如热动力学混配、热熔挤出或喷雾干燥、以及本文所述的其他方法形成。热动力学混配可特别可用于在热熔挤出中经历降解或不具有与阿比特龙共同的有机溶剂系统以有助于喷雾干燥的赋形剂。

[0249] 如上所述,与其他配制方法相比,热动力学混配还可特别地用于获得提高的在包含络合物的环状寡聚体内包含阿比特龙的产率。不受理论的限制,与使用其他配制方法所可能实现的相比,热动力学混配可提供提高的混配力,例如提高的剪切力,其有助于阿比特龙在环状寡聚体的亲脂内部的更大的包含络合。因此,与在使用其他配制方法配制之后仍

未包含在环状寡聚体中的阿比特龙的量相比,热动力学混配可提供在配制之后仍未包含在本公开内容包含络合物中环状寡聚体中的阿比特龙的量降低。在一些实施方案中,未包含的阿比特龙可形成作为非晶态固体分散体分散在药物制剂中的非晶态阿比特龙。在一些实施方案中,与使用其他配制方法可实现的相比,热动力学混配可提供环状寡聚体内包含阿比特龙的包含络合物的形成提高多至5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%更多。在一些实施方案中,与使用其他配制方法可实现的相比,热动力学混配可提供环状寡聚体内包含阿比特龙的包含络合物的形成提高多至2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍更多。因此,与使用其他配制方法可实现的相比,热动力学混配可促进阿比特龙在包含络合物中以更高的浓度与环状寡聚体配制,同时维持溶解度、生物利用度或二者。

[0250] 与包含纯的结晶阿比特龙的药物制剂相比,包含非晶态阿比特龙的本公开内容的药物制剂在患者的胃肠道中更容易溶解,如通过在0.01N HCl和生物相关介质中的至少一种中的溶解所证明的,所述生物相关介质例如:模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF)。

[0251] 在一些实施方案中,与包含纯的结晶阿比特龙的药物制剂相比,包含按重量计最高10%非晶态阿比特龙的本公开内容的药物制剂在患者胃肠道中的溶解可提高至少13至17倍,例如15.7倍,如通过在0.01N HCl和生物相关介质中的至少一种中的溶解所证明的,所述生物相关介质例如:模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF)。在一些实施方案中,与包含纯的结晶阿比特龙的药物制剂相比,包含按重量计最高20%非晶态阿比特龙的本公开内容的药物制剂在患者胃肠道中的溶解可提高至少10至14倍,例如12.1倍,如通过在0.01N HCl和生物相关介质中的至少一种中的溶解所证明的,所述生物相关介质例如:模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF)。在一些实施方案中,与包含纯的结晶阿比特龙的药物制剂相比,包含按重量计最高30%非晶态阿比特龙的本公开内容的药物制剂在患者胃肠道中的溶解可提高至少5至9倍,例如7.2倍,如通过在0.01N HCl和生物相关介质中的至少一种中的溶解所证明的,所述生物相关介质例如:模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF)。在一些实施方案中,与包含纯的结晶阿比特龙的药物制剂相比,包含按重量计最高40%非晶态阿比特龙的本公开内容的药物制剂在患者胃肠道中的溶解可提高至少3至7倍,例如5.0倍,如通过在0.01N HCl和生物相关介质中的至少一种中的溶解所证明的,所述生物相关介质例如:模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF)。在一些实施方案中,与包含纯的结晶阿比特龙的药物制剂相比,包含按重量计最高50%非晶态阿比特龙的本公开内容的药物制剂在患者胃肠道中的溶解可提高至少2至5倍,例如3.1倍,如通过在0.01N HCl和生物相关介质中的至少一种中的溶解所证明的,所述生物相关介质例如:模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF)(参见实施例28)。

[0252] 作为替代地,可将药物制剂并入到调节或延长阿比特龙释放的最终剂型中。这可包括延长释放、延迟释放和/或脉冲释放谱等。可将药物制剂并入到包含在胃环境中形成溶胀水凝胶的亲水性基质的片剂剂型中。水凝胶的这种形成旨在(1)将片剂保留在胃中和(2)延迟阿比特龙的释放,以提供在约24小时的时间内药物的连续释放。更具体地,该剂型可以

是用于将阿比特龙释放到患者的胃、十二指肠和小肠中的延长释放经口药物剂型,并且包含:由分散在聚合物或聚合物组合中的阿比特龙或其可药用盐或前药或水合物或溶剂合物组成的单个或多个固体颗粒,(i)所述聚合物或聚合物组合通过从胃液吸收水以增大颗粒的尺寸而在尺寸上不受限制地膨胀以促进在已诱导禁食/进食模式的患者胃中的胃滞留;(ii)数小时的时间内逐渐地阿比特龙扩散或聚合物侵蚀,其中扩散或侵蚀在与胃液接触之后开始;在本文中,阿比特龙ASD对于在扩散或腐蚀之后阿比特龙的增溶至关重要;以及(iii)由于扩散或聚合物侵蚀以对应于该时间段的速率进行,因此所述聚合物或聚合物组合将阿比特龙释放至患者的胃、十二指肠和小肠。一些示例性聚合物包括聚环氧乙烷、烷基取代的纤维素材料、及其组合,例如,高分子量聚环氧乙烷和高分子量或黏度的羟丙基甲基纤维素材料。特别合适的聚合物组合包括聚环氧乙烷POLYOX™ WSR 301和羟丙基甲基纤维素Methocel®E4M的组合,分别以最终片剂剂型的约24%w/w和约18%w/w使用。该剂型旨在产生具有降低的 $C_{\max}$ 与 $C_{\min}$ 比率的药代动力学谱,以使得人血浆浓度在治疗期间保持在治疗窗内。预期这种阿比特龙药代动力学谱将提供更有效的癌症治疗,同时具有相似或降低的副作用。

[0253] 以上实例仅仅是一个实例,通过该实例可以实现溶解性增强的阿比特龙ASD的延长释放,并且从而使患者中的 $C_{\max}$ 与 $C_{\min}$ 比率最小化。另一个实例是脉冲释放剂型,其包含设计成立即在胃中释放溶解性增强的阿比特龙ASD的组分和设计成在肠道中的不同区域释放阿比特龙脉冲的一种或更多种另外的组分。这可通过向一种或更多种包含阿比特龙ASD的组分施加pH敏感包衣来实现,在此包衣设计成根据环境pH沿GI道在不同区域溶解并释放活性物质。这些功能包衣的组分还可包含酸化剂以降低微环境pH以促进阿比特龙的溶解性和溶解。

[0254] 此外,有各种各样的控制释放技术,其可应用于从本文公开的溶解性增强的阿比特龙ASD组合物开始产生延长的阿比特龙释放曲线。重要的是要注意,阿比特龙ASD组合物使这种方法成为可能,因为将常规控制药物释放技术应用于结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯将会由于这些形式化合物的溶解性差而无法提供沿GI道的足够的药物释放。

[0255] 在本公开内容的药物制剂中,环状寡聚体可以是唯一的赋形剂。药物制剂可包含按重量计1%至50%的非晶态阿比特龙,特别是阿比特龙,以及按重量计50%至99%的一种或更多种环状寡聚体赋形剂。作为替代地,药物制剂可包含按重量计至少5%、至少10%或至少20%的非晶态阿比特龙,特别是阿比特龙。同样作为替代地,药物制剂可包含按重量计至少60%或至少90%的一种或更多种环状寡聚体赋形剂。

[0256] 在本公开内容的另一种药物制剂中,环状寡聚体可以是第一赋形剂。药物制剂可包含按重量计1%至50%的非晶态阿比特龙,特别是阿比特龙,以及按重量计50%至99%的环状寡聚体第一赋形剂。作为替代地,药物制剂可包含按重量计至少5%、至少10%或至少20%的非晶态阿比特龙,特别是阿比特龙。同样作为替代地,药物制剂可包含按重量计至少60%的环状寡聚体赋形剂。药物制剂还可包含至少1%的第二赋形剂,特别是聚合物第二赋形剂。

[0257] 在本公开内容的另一种药物制剂中,环状寡聚体可以是第二赋形剂,并且该药物制剂还可包含第一赋形剂,例如聚合物第一赋形剂。药物制剂可包含按重量计1%至50%的非晶态阿比特龙,尤其是阿比特龙,按重量计50%至99%的第一赋形剂,以及按重量计50%

至99%的环状寡聚体第二赋形剂。作为替代地,药物制剂可包含按重量计至少5%、至少10%或至少20%的非晶态阿比特龙,特别是阿比特龙。

[0258] 本公开内容的药物制剂可包含阿比特龙和环状寡聚体赋形剂,特别是羟丙基 β -环糊精赋形剂,阿比特龙与环状寡聚体赋形剂的摩尔比为1:0.25至1:25,例如至少1:2。

[0259] 在一个特定实例中,本公开内容的药物制剂可以是按重量计1%至50%(特别是至少10%)阿比特龙形式、按重量计80%羟丙基 β -环糊精第一赋形剂和按重量计1%至49%(特别是至少10%)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯第二赋形剂的非晶态分散体。

[0260] 本公开内容的药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时实现与更大量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 。如本文中所述的药物制剂可显著改善阿比特龙的溶解性,这可有助于治疗作用、生物利用度、 C_{min} 、 C_{max} 或 T_{max} 的改善。

[0261] “治疗作用”可通过在治疗过程(例如一个月的治疗过程)中患者可测量PSA水平的降低来测量。其他在科学上公认的治疗作用量度,例如在获得监管批准(尤其是FDA批准)的过程中所使用的量度也可用于确定“治疗作用”。

[0262] “生物利用度”在本文中被测量为来自所施用单位剂型的药物血浆浓度相对于时间曲线下的面积(AUC)。绝对生物利用度是与假定将100%的活性物质递送至体循环的静脉内参照相比的经口组合物的生物利用度。阿比特龙的不溶性排除了静脉内递送;因此,阿比特龙的绝对生物利用度不可知。当按批准空腹施用时,ZYTIGA®的绝对生物利用度必定小于10%,因为当与高脂肪餐一起施用时,其AUC提高10倍。当与高脂肪餐一起施用时ZYTIGA®的生物利用度提高被认为是由于在进食状态下乙酸阿比特龙酯溶解度提高的结果。为了有助于比较,本公开内容中的生物利用度可在空腹,例如在最后一次摄取食物之后至少两个小时和在下一次摄取食物之前至少一个小时进行测量。

[0263] 例如,与ZYTIGA®或相当的结晶乙酸阿比特龙酯相比,本公开内容的药物制剂中阿比特龙的相对生物利用度可以大至少500%或者甚至大至少1,000%。

[0264] 例如,如实施例28中所示,与更大量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相比,按相同或更大量的具有按重量计最高10%阿比特龙的本公开内容的药物制剂在空腹服用时可提供提高多至4倍的阿比特龙生物利用度。与更大量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相比,按相同或更大量的具有按重量计最高20%阿比特龙的本公开内容的药物制剂在空腹服用时可提供提高多至3倍的阿比特龙生物利用度。与更大量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相比,按相同或更大量的具有按重量计最高30%阿比特龙的本公开内容的药物制剂在空腹服用时可提供提高多至2倍的阿比特龙生物利用度(例如,参见实施例28)。

[0265] 如实施例28中所示,在一些实施方案中,包含非晶态阿比特龙的药物制剂的相对体外溶出性能随着载药量提高而降低。不受理论的限制,这可能是由于阿比特龙-环状寡聚体包含络合降低,因此阿比特龙溶解度的降低随着载药量提高而增强。

[0266] 特别地,本公开内容的药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙以在每日一次空腹服用时在患者中实现与1000mg的结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同的治疗作用或相同的生物利用度。这样的药物制剂还可包含糖皮质激素替代API,例如5mg的糖皮质激素替代API。

[0267] 作为替代地,本公开内容的药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙以在每日两次空腹服用时在患者中实现与500mg的结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同的治疗作用或相同的生物利用度。这样的药物制剂还可包含糖皮质激素替代API,例如5mg的糖皮质激素替代API。

[0268] 本公开内容的药物制剂可用于经口施用并且可在有或没有进一步混配的情况下进一步加工以有助于经口施用。

[0269] 本公开内容的药物制剂可进一步加工成适合用于经口施用的固体剂型,例如片剂或胶囊剂。

[0270] 为了进一步提高阿比特龙的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 或 C_{max} ,可将本公开内容的药物制剂与另外量的不是药物制剂一部分的第一赋形剂、二级(或三级等)赋形剂(例如羟丙基甲基纤维素乙酸酯第二赋形剂),或另外合适的浓度增强聚合物组合以产生固体剂型。

[0271] 适合用于固体剂型的浓度增强聚合物可包括不是以不利方式与阿比特龙相互作用的组合物。浓度增强聚合物可以是中性的或可电离的。浓度增强聚合物在pH范围1至8的至少一部分或全部,特别是pH范围1至7的至少一部分或全部或者pH范围7至8的至少一部分或全部中可具有至少0.1mg/mL的水溶解度。当固体剂型在0.01N HCl和生物相关介质(例如:模拟胃液(SGF)、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF))中溶解时,与缺乏浓度增强聚合物的相同固体剂型相比,浓度增强聚合物可将在生物相关介质中溶解的最大阿比特龙浓度提高至少1.25、至少2或至少3倍。当将不存在于药物制剂中的另外的一级或二级(或三级等)赋形剂添加至剂型时,可以观察到在生物相关介质中最大阿比特龙浓度的类似提高。

[0272] B. 配制药物制剂的方法

[0273] 本公开内容的药物制剂可使用热动力学混配来制备,所述热动力学混配是将组分混配直至其熔融共混的方法。热动力学混配可特别可用于将热敏性或热不稳定组分混配。热动力学混配可提供短暂的加工时间、低的加工温度、高的剪切速率以及对热不相容材料进行混配的能力。

[0274] 可在一批组分的单混配操作期间使用一种或多种速度在热动力学室中进行热动力学混配以形成本公开内容的药物制剂。

[0275] 热动力学室包含具有内表面的室和延伸进入或穿过该室的杆(shaft)。延伸部从杆延伸进入室中,并且可延伸至室的内表面附近。延伸部的截面通常为矩形(例如呈叶片形状)并且具有表面部分。在热动力学混配期间,杆旋转导致正在混配的组分(例如正在混配的组分的颗粒)撞击(impinge)到室的内表面上和延伸部的表面部分上。这种撞击的剪切导致组分的粉碎、摩擦发热或二者,并将转动杆能量转化为热能。在热动力学混配期间产生的任何热能都从机械能输入演变而来。热动力学混配在没有外部热源的情况下进行。在开始热动力学混配之前,不对混配的热动力学室和组分进行预热。

[0276] 热动力学室可包含温度传感器以测量热动力学室内组分或其他的温度。

[0277] 在热动力学混配期间,在热动力学混配的持续时间内,热动力学室的平均温度可提高至预定的最终温度以实现阿比特龙和赋形剂以及本公开内容的药物制剂的任何其他组分(例如另外的API(例如糖皮质激素替代API)、另外的赋形剂或二者)的热动力学混配。预定的最终温度可以是使得避免阿比特龙、赋形剂或其他组分的降解或使其最小化。类似

地,在热动力学混配期间一种或多种使用速度可使得避免阿比特龙、赋形剂或其他组分的热降解或使其最小化。结果,固体非晶态分散体的阿比特龙、赋形剂或其他组分可不具有实质性杂质。

[0278] 在热动力学混配期间热动力学室中的平均最高温度可小于非晶态固体分散体的阿比特龙或存在的任何其他API、一种或所有赋形剂、或者一种或所有其他组分,或者组分的任意组合或子组合的玻璃化转变温度、熔点或熔融转变点。

[0279] 压力、热动力学混配的持续时间以及其他环境条件(例如pH、水分、缓冲液、所混合的组分的离子强度)以及暴露于气体(例如氧)也可以是使得避免阿比特龙或存在的任何其他API、一种或所有赋形剂、或者一种或所有其他组分降解,或使其最小化。

[0280] 取决于产物体积,热动力学混配可分批或以半连续方式进行。当在分批、半连续或连续制备过程中进行时,每个热动力学混配步骤可发生少于5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、100、120、240或300秒。

[0281] 取决于非晶态固体分散体及其组分,可使用热动力学混配的变化形式。例如,热动力学室可以以第一速度运作以获得第一工艺参数,然后在相同的热动力学混配过程中以第二速度运作以获得最终工艺参数。在另一些实例中,热动力学室可以以多于两种的速度或以仅两种速度但是以多于两个的时间间隔(例如以第一速度,然后以第二速度,然后再次以第一速度)进行运作。

[0282] 在热动力学混配之前,阿比特龙组分可为结晶或半结晶形式。

[0283] 在另一种变化形式中,在热动力学混配之前减小了阿比特龙或其他API颗粒尺寸。这可通过研磨来实现,例如在热动力学混配之前将结晶形式的阿比特龙或其他API干磨至小颗粒尺寸,在热动力学混配之前将结晶形式的阿比特龙或其他API与可药用溶剂一起湿磨以减小颗粒尺寸,或者在热动力学混配之前将结晶形式的阿比特龙或其他API和与结晶形式的阿比特龙或其他API具有有限溶混性的至少一种赋形剂熔融研磨以减小颗粒尺寸。

[0284] 另一种变化形式包括在存在赋形剂的情况下研磨结晶形式的阿比特龙或其他API以产生有序混合物,其中阿比特龙或其他API颗粒黏附在赋形剂颗粒的表面,赋形剂颗粒黏附在API颗粒的表面,或两者兼有。

[0285] 热动力学混配的非晶态固体分散体可表现出实质上完全的非晶性。

[0286] 本公开内容的药物制剂可在没有溶剂的情况下进行配制。例如,本公开内容的药物制剂可在没有溶剂的情况下使用热动力学混配制备。因此,通过热动力学混配制备的本公开内容的药物制剂在药物制剂或其片剂中可不具有溶剂,并且在药物制剂或其片剂中可不具有包括溶剂的杂质。

[0287] 在某些实施方案中,通过热动力学混配制备的本公开内容的药物制剂可不包含阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯。

[0288] 在某些实施方案中,通过热动力学混配制备的本公开内容的药物制剂可包含阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯,其中该药物制剂在药物制剂或其片剂中可不具有溶剂,并且在药物制剂或其片剂中可不具有包括溶剂的杂质。

[0289] 在一些实施方案中,热动力学混合器中的混配提供了包含阿比特龙和环状寡聚体赋形剂的包合络合物的药物制剂,其与不包括热动力学混配过程的方法相比,将环状寡聚体内对阿比特龙的包含提高多至10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更

多。

[0290] 在一些实施方案中,热动力学混合器中的混配提供了包含阿比特龙和环状寡聚体赋形剂的包含络合物的药物制剂,其与不包括热动力学混配过程的方法相比,将环状寡聚体内对阿比特龙的包含提高多至2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍提高。

[0291] 本公开内容的药物制剂可使用热熔挤出制备,其中将赋形剂共混物加热至熔融状态并随后迫使其通过孔口,在该孔口处将挤出的产物形成为其最终形状,在冷却之后其以该最终形状固化。通常通过螺杆机构将共混物输送通过多个加热区。螺杆在圆柱形桶内通过变速马达旋转,其中在螺杆的外径与桶的内径之间仅存在小间隙。在这种配置中,在桶壁处和螺旋叶片(screw flight)之间产生高剪切力,由此粉末共混物的多种组分被充分混合和解聚。

[0292] 热熔挤出设备通常是单螺杆或双螺杆装置,但是可以由多于两个的螺杆元件构成。典型的热熔挤出装置包含连续直至孔口的混合/输送区、加热/熔化区和泵送区。在混合/输送区中,将粉末共混物混合并通过螺杆元件与桶之间的剪切力将聚集体减小至初级颗粒。在加热/熔化区中,温度处于或高于共混物中的热黏合剂的熔点或玻璃化转变温度,以使得输送的固体在通过该区时变为熔融的。在本发明的情况下,热黏合剂描述了惰性赋形剂,通常是聚合物,其在环境温度下为固体,但是当暴露于升高的热量或压力下时变为熔融或半液体。热黏合剂用作将阿比特龙和其他API分散在其中的基质或者用其使它们结合的黏附剂,以使得在排出孔口处形成连续的络合物。一旦处于熔融状态,就将均质共混物通过保持共混物熔融状态的另一个加热区泵送至孔口。在孔口处,熔融共混物可以形成为线、圆柱体或膜。然后,通常通过空气冷却过程使离开的挤出物固化。一旦固化,然后可将挤出物进一步加工以形成丸粒(pellet)、球体、细粉、片剂等。

[0293] 由热熔挤出产生的如本文中公开的药物制剂可具有均一的形状和密度,并且可不表现出任何赋形剂的溶解度或功能的显著改变。药物制剂的阿比特龙、赋形剂或其他组分可不具有实质性杂质。

[0294] 在某些实施方案中,通过热熔挤出制备的本公开内容的药物制剂可不包含阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯。

[0295] 在某些实施方案中,通过热熔挤出制备的本公开内容的药物制剂可包含阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯,其中该药物制剂在药物制剂或其片剂中可不具有溶剂,并且在药物制剂或其片剂中可不具有包括溶剂的杂质。

[0296] 本公开内容的药物制剂可以使用喷雾干燥来制备。在喷雾干燥过程中,将组分(包括阿比特龙、赋形剂和任何其他API或赋形剂)在将组分溶解的常见溶剂中溶解以产生混合物。组分溶解之后,通过在喷雾干燥装置中蒸发将溶剂从混合物中迅速去除,使得形成组分的固体非晶态分散体。迅速的溶剂去除可通过以下来实现:(1)将喷雾干燥装置中的压力维持在部分真空(例如,0.01至0.50大气压(atm))下;(2)将混合物与温暖的干燥气体混合;或者(3)(1)和(2)二者。另外,可以通过加热混合物来提供溶剂蒸发所需的部分或全部热量。

[0297] 适合用于喷雾干燥的溶剂可以是其中阿比特龙和第一赋形剂以及任何另外的API或赋形剂互溶的任何有机化合物。溶剂还可具有150℃或更小的沸点。此外,根据国际协调委员会(International Committee on Harmonization, ICH)的指导原则(其通过引用并入本文),溶剂应具有相对低的毒性并从分散体中去除至可接受的水平。可使用进一步的加工

步骤,例如在喷雾干燥过程之后进行托盘干燥以将溶剂去除至足够低的水平。

[0298] 合适的溶剂包括醇,例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和丁醇;酮,例如丙酮、甲乙酮和甲基异丁基酮;酯,例如乙酸乙酯和乙酸丙酯;以及多种其他溶剂,例如乙腈、二氯甲烷、甲苯和1,1,1-三氯乙烷。也可使用较低挥发性的溶剂,例如二甲基乙酰胺或二甲基亚砷。也可使用溶剂的混合物,也可使用与水的混合物,只要药物制剂中的阿比特龙、赋形剂和任何其他API或赋形剂充分可溶以允许喷雾干燥即可。

[0299] 由喷雾干燥产生的如本文中公开的药物制剂的阿比特龙、赋形剂或其他组分可不具有实质性杂质。

[0300] 在某些实施方案中,可通过喷雾干燥制备的本公开内容的药物制剂可不包含阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯。

[0301] 在某些实施方案中,可通过喷雾干燥制备的本公开内容的药物制剂可包含阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯,其中该药物制剂在药物制剂或其片剂中可不具有溶剂,并且在药物制剂或其片剂中可不具有包括溶剂的杂质。

[0302] 本公开内容的药物制剂可通过使用其他方法将阿比特龙和环状寡聚体赋形剂组合来制备,所述其他方法包括但不限于湿物质挤出、高强度混合、与溶剂高强度混合、球磨、与溶剂球磨或具有高混合步骤的任何溶剂浇铸或成型工艺,以及可由本领域技术人员在阅读本公开内容之后确定的其他方法。由本文所述的或可由技术人员在阅读本公开内容之后确定的任何方法提供的如本文中公开的药物制剂的阿比特龙、赋形剂或其他组分可不具有实质性杂质。

[0303] 在某些实施方案中,通过湿物质挤出、高强度混合、与溶剂高强度混合、球磨、与溶剂球磨或具有高混合步骤的任何溶剂浇铸或成型工艺等制备的本公开内容的药物制剂可不包含阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯。

[0304] 在某些实施方案中,通过湿物质挤出、高强度混合、与溶剂高强度混合、球磨、与溶剂球磨制备的本公开内容的药物制剂可包含阿比特龙的前药,例如乙酸阿比特龙酯,其中该药物制剂在药物制剂或其片剂中可不具有溶剂,并且在药物制剂或其片剂中可不具有包括溶剂的杂质。

[0305] 在配制如本文中公开的药物制剂之后,可进一步加工适于提供给定单位剂型的量,例如以产生可经口施用形式。该进一步加工可包括将作为内相的药物制剂与外相(如果需要的话)组合,以及通过压片机压片或在胶囊中包封。外相可包含另外量的赋形剂或浓度增强聚合物以进一步改善例如治疗作用、生物利用度、 C_{min} 或 C_{max} 。

[0306] 在一些实例中,可将药物制剂制成片剂,然后用包含另外的API(例如糖皮质激素替代API)的组合物包衣。

[0307] C. 施用药物制剂的方法

[0308] ZYTIGA®是经FDA批准的结晶形式乙酸阿比特龙酯,其作为多个单位剂型片剂每日一次以1,000mg的总剂量空腹施用于前列腺癌患者。估计在这些条件下ZYTIGA®的生物利用度为<10%。

[0309] 最近的研究已表明,ZYTIGA®的低经口生物利用度可能是导致很大一部分患者群体临床结果差的原因。通过将稳态最低血清浓度(C_{min})与PSA水平降低相关联可证明这一点。在用ZYTIGA®治疗mCRPC时,PSA降低预示改善的临床结果。早期响应(例如通过4

周PSA从基线下降 $>30\%$)与更长的总存活期相关。稳健的响应(例如在12周时PSA从基线下降 $>50\%$)与更长的总存活期相关。然而,很大一部分ZYTIGA®患者并未实现稳健的PSA降低。

[0310] 在化学治疗原初患者(COU-AA-302)的3期研究中,根据前列腺癌临床试验工作组(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group, PCWG2)的标准,有38%的对象(542名中的208名)未实现PSA下降 $>50\%$ 。在先前经多西他赛治疗的患者(COU-AA-301)的3期研究中,根据PCWG2标准,有61%的患者(790名中的632名)未实现PSA下降 $>50\%$ 。在恩杂鲁胺在先前经多西他赛治疗的患者(AFFIRM)中的3期研究中,对正进行恩杂鲁胺治疗的患者随后提供了ZYTIGA®的挽救治疗:只有8%(37名中的3名)的患者实现PSA下降 $>50\%$ 。

[0311] 用ZYTIGA®治疗的更好的PSA响应与具有较高的阿比特龙 C_{min} 的患者相关。在基于来自COU-AA-301和COU-AA-3023期研究的合并数据建立的肿瘤抑制模型中,具有较高的阿比特龙 C_{min} 的患者在PSA进展之前的时间(PSA倍增时间)更长,这预示了总存活期更长。另外,具有较低稳态 C_{min} 的患者显示出较高的负PSA衰减率效应(PSA倍增时间加速)的发生率。例如,0至11ng/mL或12至35ng/mL的稳态 C_{min} 分别与24%或22%患者的PSA倍增时间加速相关,而PSA倍增时间加速未在具有大于35ng/mL阿比特龙的稳态 C_{min} 的任何患者中观察到。然而,在COU-AA-301和COU-AA-3023期研究中,仅5%的用ZYTIGA®施用的患者达到了大于35ng/mL阿比特龙的稳态 C_{min} 。在对COU-AA-301试验数据的FDA监管审查分析中,具有较高的阿比特龙 C_{min} 的组中的对象显示出总存活期更长的趋势。这些结果表明,通过提高总体阿比特龙暴露来提高 C_{min} 水平可引起阿比特龙临床结果的改善。因此,在一些实施方式中,本公开内容的药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在人患者中实现大于或大于约12ng/mL、20ng/mL、30ng/mL、40ng/mL、50ng/mL、60ng/mL、70ng/mL、80ng/mL、90ng/mL或更高,或者高至或高至约100ng/mL的 C_{min} 。在一些实施方式中,本公开内容的药物制剂可包含足够量的非晶态阿比特龙或其盐以在人患者群体中实现大于或大于约12ng/mL、20ng/mL、25ng/mL、30ng/mL、35ng/mL、40ng/mL、45ng/mL、50ng/mL、55ng/mL、60ng/mL、65ng/mL、70ng/mL、75ng/mL、80ng/mL、85ng/mL、90ng/mL、95ng/mL或更高,或者高至或高至约100ng/mL的几何平均 C_{min} 。

[0312] 在另一项研究(clinicaltrials.gov:NCT01637402)中,每天接受1,000mg乙酸阿比特龙酯在治疗12周之后未显示出PSA下降的患者,被称为对乙酸阿比特龙酯治疗具有“原发性抗性”,其比在治疗12周之后显示PSA下降的被称为“响应者”的患者具有更低的血浆阿比特龙水平。此外,在标准剂量治疗(每天1,000mg)期间疾病进展时,与响应者相比,在原发性抗性患者中阿比特龙血浆水平显著降低。因此,本文中使用的与乙酸阿比特龙酯治疗相关的术语“抗性”可指在其中未观察到响应于乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)的治疗效力,例如PSA下降的患者。相反,本文中使用的与乙酸阿比特龙酯治疗相关的术语“响应”可指在其中已观察到响应于乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)的治疗效力,例如PSA下降的患者。另外,本文中使用的术语“获得性抗性”是指在用乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)治疗一段时间(例如至少12周)之后,先前显示出与治疗前水平相比PSA下降例如多至50%或大于50%,但如PSA提高所指示的对治疗不再有响应的患者。

[0313] 这些结果表明,提高阿比特龙血浆水平可引起阿比特龙临床结果的改善。因此,本公开内容的药物制剂的施用可在患者中提供提高的阿比特龙血浆水平。本公开内容的药物

制剂的施用可与对施用的阿比特龙的抗性降低和/或响应提高相关,例如,较大比例的患者显示PSA水平降低或疾病进展的时间较长,例如较大比例的患者显示PSA水平提高的时间较长和/或疾病进展的一个或更多个其他临床终点的改善。本公开内容的药物制剂的施用可在先前对乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)治疗具有抗性(例如原发性抗性或获得性抗性)的患者中提供提高的阿比特龙血浆水平。本公开内容的药物制剂的施用可在先前对乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)治疗有响应的患者中提供提高的阿比特龙血浆水平。

[0314] 当将ZYTIGA®与高脂肪餐一起施用于患者时,经口暴露显著提高,最大血清浓度($C_{\max}$)和血浆药物浓度-时间曲线下的面积(AUC)分别为17倍高和10倍高。最近的研究已表明,这种相当大的食物作用是由于在进食状态的肠液中乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)和阿比特龙的溶解性提高所致。由于这种食物作用的大小和餐含量的变化,ZYTIGA®必须空腹服用。

[0315] 开发了阿比特龙的乙酸阿比特龙酯前药形式,例如ZYTIGA®,以改善阿比特龙的溶解性和生物利用度。然而,前药对改善生物利用度的有效性是有限的,如标签中引用的食物作用和药代动力学变异性所证明的。此外,当ZYTIGA®剂量从1,000mg加倍至2,000mg时,暴露没有显著提高(平均AUC提高8%)。另外,在NCT01637402研究中,未发现在出现疾病进展信号之后在响应患者中加倍乙酸阿比特龙酯的剂量对疾病进展具有临床益处。这些研究的结果暗示,ZYTIGA®的剂量接近吸收极限。本公开内容的药物制剂可包含非晶态阿比特龙,例如阿比特龙的活性形式,与等同量的结晶阿比特龙或等同量的结晶乙酸阿比特龙酯相比,其可表现出改善的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 。

[0316] 本公开内容的药物制剂可以以包含足够量的阿比特龙的剂型(例如单位剂型)和足够的频率施用以实现与以相同频率施用的等同量的结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)更好的治疗作用、相同或更好的生物利用度、相同或更好的 $C_{\min}$,或者相同或更好的 $C_{\max}$ 。

[0317] 本公开内容的药物制剂可以以包含足够量的阿比特龙的剂型(例如单位剂型)和足够的频率施用以实现与以1000mg每日一次空腹施用的结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或更好的治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 。

[0318] 例如,如实施例16中所示,与以1,000mg剂量施用的ZYTIGA®相比,以200mg剂量施用的本公开内容的示例性阿比特龙药物制剂DST-2970IR提供提高的阿比特龙血浆水平,包括提高的 $C_{\max}$ 和提高的 $AUC_{0\text{至}t}$ 。当调整结果以考虑以200mg施用的DST-2970 IR与以1,000mg施用的ZYTIGA®之间的剂量差异时,与向禁食人对象施用的ZYTIGA®相比,示例性制剂DST-2970 IR导致在禁食人对象中 $C_{\max}$ 提高超过6倍并且 $AUC_{0\text{至}t}$ 提高超过3倍。

[0319] 因此,在一些实施方式中,与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)的施用相比,例如以单位剂型的本公开内容的药物制剂的施用可在人患者中提供提高大于1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或20倍或更高的 $C_{\max}$ 。

[0320] 因此,在一些实施方式中,与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)的施用相比,例如以单位剂型的本公开内容的药物制剂的施用可在人患者中提供提高大于1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、或10倍或更高的 $AUC_{0\text{至}t}$ 。

[0321] 以每日1,000mg,用ZYTIGA®给药多日之后,患有mCRPC的患者显示出对象间变异性对于 $C_{\max}$ 为79%并且对于 $AUC_{0\text{至}24\text{小时}}$ 为64%。与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比

特龙酯(例如ZYTIGA®)的施用相比,例如以单位剂型的本公开内容的药物制剂的施用可导致患者间的变异性在治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 方面降低至少5%、降低至少10%、降低至少20%、降低至少30%、降低至少40%、降低至少50%、降低至少60%、降低至少70%、降低至少80%、或降低至少90%,响应在平均响应的两个标准差内。

[0322] 例如,如实施例28中所示,与等同量或更大量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)的施用相比,包含按重量计最高30%阿比特龙的本公开内容的药物制剂可提供更低的药物暴露变异性(例如,更低的 $AUC_{(0\text{至}48\text{小时})}$ 的%CV)。

[0323] 例如,如实施例16中所示,与以1,000mg施用于禁食人对象的ZYTIGA®相比,以200mg剂量施用于禁食人对象的本公开内容的示例性阿比特龙药物制剂DST-2970IR提供降低6%的 $C_{\max}$ 几何平均值变异性 and 降低4%的 $AUC_{0\text{至}t}$ 几何平均值变异性。另外,与以1,000mg施用于禁食人对象的ZYTIGA®相比,以200mg剂量施用于进食人对象的本公开内容的示例性阿比特龙药物制剂DST-2970IR提供降低25%的 $C_{\max}$ 几何平均值变异性 and 降低23%的 $AUC_{0\text{至}t}$ 几何平均值变异性。

[0324] 与高脂肪餐一起施用ZYTIGA®可将 $C_{\max}$ 的几何平均值提高17倍并且 $AUC_{0\text{至}\infty}$ 的几何平均值提高10倍。与等同量的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)的施用相比,例如以单位剂型的本公开内容的药物制剂的施用可导致禁食状态相比于高脂餐的变异性在治疗作用、生物利用度、 $C_{\min}$ 或 $C_{\max}$ 方面降低至少10%、降低至少20%、降低至少30%、降低至少40%、降低至少50%、降低至少60%、降低至少70%、降低至少80%或降低至少90%。

[0325] 例如,如实施例16中所示,与将200mg的DST-2970IR施用于禁食人对象相比,将200mg本公开内容的示例性阿比特龙药物制剂DST-2970IR施用于进食人对象导致 $C_{\max}$ 的小(约30%)的降低和 $AUC_{0\text{至}t}$ 可忽略不计的降低。

[0326] 因此,在一些实施方式中,与在禁食状态下施用相比,在进食状态下施用,例如以单位剂型的本公开内容的药物制剂的施用可提供小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%或小于2%的 $C_{\max}$ 或 $AUC_{0\text{至}t}$ 的变异,例如提高或降低。

[0327] 上述和其他改进可至少部分是由于,与在其他制剂中结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)的溶解性相比,在本公开内容的药物制剂中存在时阿比特龙的溶解性改善。

[0328] 通常将阿比特龙与糖皮质激素替代API(例如泼尼松、甲基泼尼松或泼尼松龙)共施用。例如,乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)通常与每日两次、剂量为5mg的泼尼松、甲基泼尼松或泼尼松龙共施用。甲基泼尼松龙和地塞米松也可以是合适的糖皮质激素替代API,并且可以以与泼尼松、甲基泼尼松或泼尼松龙相似的剂量或经计算以实现与泼尼松、甲基泼尼松或泼尼松龙相似的糖皮质激素替代作用的剂量施用,特别是每日两次施用5mg的泼尼松、甲基泼尼松或泼尼松龙。

[0329] 阿比特龙是乙酸阿比特龙酯的活性代谢产物并且预期具有与乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或相似的生物学作用,并因此可按相似的给药时间表与糖皮质激素替代API一起施用。

[0330] 本公开内容的药物制剂还可包含糖皮质激素替代API,例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松或其他烷基化形式,以及阿比特龙和赋形剂。

[0331] 本公开内容的药物制剂可包含1000mg的非晶态阿比特龙或足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与1000mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 或 C_{max} 。这样的制剂可设计成用于每日一次施用。施用可与例如每日两次的糖皮质激素替代API例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松的共施用组合。

[0332] 本公开内容的药物制剂可包含1000mg的非晶态阿比特龙或足够量的非晶态阿比特龙以在与例如以5mg量的糖皮质激素替代API(例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松)一起空腹服用时在患者中实现与1000mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 或 C_{max} 。这样的制剂可设计成用于每日一次施用,与例如以5mg量、每日另外一次的糖皮质激素替代API例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松的共施用组合。

[0333] 本公开内容的药物制剂可包含500mg的非晶态阿比特龙或足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与500mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或更好的治疗作用、生物利用度、 G_{min} 或 C_{max} 。这样的制剂可设计成用于每日两次施用或每日一次施用两个单位剂型。施用可与例如以5mg量、例如每日两次的糖皮质激素替代API例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松的共施用组合。

[0334] 本公开内容的药物制剂可包含500mg的非晶态阿比特龙或足够量的非晶态阿比特龙以在与例如以2.5mg量的糖皮质激素替代API(例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松)一起空腹服用时在患者中实现与500mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或更好的治疗作用、生物利用度、 G_{min} 或 C_{max} 。这样的制剂可设计成用于每日两次施用。这样的制剂可与例如以5mg量、每日另外一次的糖皮质激素替代API例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松的共施用组合。

[0335] 本公开内容的药物制剂可包含250mg的非晶态阿比特龙或足够量的非晶态阿比特龙以在空腹服用时在患者中实现与250mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 或 C_{max} 。这样的制剂可设计成用于每日两次施用两个单位剂型或每日一次施用四个单位剂型。施用可与例如以5mg量、例如每日两次的糖皮质激素替代API例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松的共施用组合。

[0336] 本公开内容的药物制剂可包含1000mg、500mg、250mg、200mg、150mg、100mg、70mg、50mg、25mg或10mg的非晶态阿比特龙,包括10mg至70mg、25mg至70mg或50mg至70mg、或足够量的非晶态阿比特龙以在与例如以1.25mg量的糖皮质激素替代API(例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松)一起空腹服用时在患者中实现与1000、500mg、250mg、200mg、150mg、100mg、50mg或25mg的结晶阿比特龙或结晶乙酸阿比特龙酯(例如ZYTIGA®)相同或更好的治疗作用、生物利用度、 C_{min} 或 C_{max} 。这样的制剂可设计成用于每日一次施用。这样的制剂可设计成用于每日两次施用。这样的制剂可设计成用于每日三次、每日四次或更多次施用。这样的制剂可与例如以5mg量、每日另外一次的糖皮质激素替代API例如泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松的共施用组合。

[0337] 上述示例性制剂和给药方案的变化形式是可能的。例如,可根据预期的施用方案来改变药物制剂中阿比特龙、糖皮质激素替代API或二者的量。

[0338] 尽管泼尼松、甲基泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松及其烷基化形式被列举为具体的糖皮质激素替代API,但是也可使用其他糖皮质激素替代API。无论是否在共施用的药物制剂中,都可使用糖皮质激素API的组合。

[0339] 通常,本公开内容的药物制剂可用于按任何时间表向患者施用任何量的阿比特龙。

[0340] 本公开内容的药物制剂可用于按可变时间表向患者施用一定量的阿比特龙。例如并且不限于,例如在28天的时期内,这样的可变时间表可包括在28天的时期内的每日中每日施用频率例如每日一次(QD)、每日两次(BID)、每日三次(TID)和每日四次(QID)的任何组合。例如并且不限于,这样的可变时间表可包括在28天时期内在不同天数不同剂量的组合,例如本文公开的任何剂量,例如如在28天时期内的第1至3天TID每天250mg阿比特龙,随后在第4至28天QD每天100mg等。每日施用频率和每日剂量的其他组合可由技术人员在阅读本公开内容之后确定。

[0341] 另外,本公开内容的任何药物制剂可与也治疗前列腺癌、阿比特龙的副作用或前列腺癌的副作用的任何其他API共施用,无论是否在药物制剂中。共施用的API可包括糖皮质激素替代API或用于治疗前列腺癌的另外的API,例如用于雄激素剥夺治疗的API、非甾体雄激素受体抑制剂、紫杉烷类、促性腺激素释放激素拮抗剂、促性腺激素释放激素类似物、雄激素受体拮抗剂、非甾体抗雄激素、促黄体激素释放激素的类似物、莪二酮抗生素和放射性药物、及其任意组合,尤其是比卡鲁胺,例如**CASODEX®**(AstraZenica, North Carolina, US);卡巴他赛,例如**JEVTANA®**(Sanofi-Aventis, France);地加瑞克;多西他赛,例如**TAXOTERE®**(Sanofi-Aventis);恩杂鲁胺,例如**XTANDI®**(Astellas Pharma, Japan);氟他胺;乙酸戈舍瑞林,例如**ZOLADEX®**(TerSera Therapeutics, Iowa, US);乙酸亮丙瑞林,例如**LUPRON®**(Abbvie, Illinois, US)、**LUPRON®DEPOT**(Abbvie)、**LUPRON®DEPOT-PED**(Abbvie)和**VIADUR®**(ALZA Corporation, California, US);盐酸米托蒽醌;尼鲁米特,例如**NILANDRON®**(Concordia Pharmaceuticals, Barbados);以及镭223二氯化物,例如**XOFIGO®**(Bayer Healthcare Pharmaceuticals, New Jersey, US);及其任意组合。

[0342] 本公开内容的药物制剂中的非晶态阿比特龙可比制剂结晶乙酸阿比特龙酯(例如**ZYTIGA®**)更有可能使用更少或更小的片剂或胶囊剂进行施用,这可提高患者的依从性并减少患者的不适感。

[0343] 当患者曾经历过对包含结晶乙酸阿比特龙酯的制剂(例如**ZYTIGA®**)的非最佳响应时,本公开内容的药物制剂可特别有用。

[0344] 可将本公开内容的药物制剂用于先前对包含结晶乙酸阿比特龙酯的制剂(例如**ZYTIGA®**)具有抗性的患者。

[0345] 可将本公开内容的药物制剂用于先前对包含结晶乙酸阿比特龙酯的制剂(例如**ZYTIGA®**)具有响应的患者。

[0346] 可将本公开内容的药物制剂施用于患有前列腺癌的患者,例如患有去势抵抗性前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌、转移性前列腺癌、局部晚期前列腺癌、复发性前列腺癌或其他高危前列腺癌的患者。

[0347] 可将本公开内容的药物制剂施用于先前曾接受过化学治疗例如多西他赛治疗的患有前列腺癌的患者。

[0348] 可将本公开内容的药物制剂施用于先前曾接受过恩杂鲁胺的治疗的患有前列腺癌的患者。

[0349] 可将本公开内容的药物制剂与雄激素剥夺治疗组合施用于患者。

[0350] 可将本公开内容的药物制剂施用于患有乳腺癌的患者。

[0351] 可将本公开内容的药物制剂施用于先前曾接受过化学治疗例如多西他赛治疗的患有乳腺癌的患者。

[0352] 可将本公开内容的药物制剂施用于先前曾接受过恩杂鲁胺的治疗的患有乳腺癌的患者。

[0353] 可将本公开内容的药物制剂与雄激素剥夺治疗组合施用于患者。

[0354] 可将本公开内容的药物制剂施用于患有唾液腺癌的患者。

[0355] 可将本公开内容的药物制剂施用于先前曾接受过化学治疗例如多西他赛治疗的患有唾液腺癌的患者。

[0356] 可将本公开内容的药物制剂施用于先前曾接受过恩杂鲁胺的治疗的患有唾液腺癌的患者。

[0357] 可将本公开内容的药物制剂与雄激素剥夺治疗组合施用于患者。

[0358] 可将本公开内容的药物制剂施用于患有已知响应于雄激素剥夺治疗的癌症的患者。

[0359] 可将本公开内容的药物制剂施用于患有已知响应于雄激素剥夺治疗的癌症的患者,该患者先前曾接受过化学治疗例如多西他赛的治疗。

[0360] 可将本公开内容的药物制剂施用于患有已知响应于雄激素剥夺治疗的癌症的患者,该患者先前曾接受过恩杂鲁胺的治疗。

[0361] 可将本公开内容的药物制剂与另外的雄激素剥夺治疗组合施用于患者。

[0362] 任何药物制剂可以以一种或更多种片剂施用。

[0363] D. 实施例

[0364] 提供本发明实施例仅用于举例说明性目的。它们不旨在且不应解释为涵盖本公开内容的全部范围。

[0365] 在本申请中,多种组合物和仪器通过商品名标识。所有这样的商品名均是指自本申请最早提交日或以这样的商品名商业销售产品的最后日期(以较晚者为准)中存在的相關组合物或仪器。本领域普通技术人员将理解的是,在不同时间以该商品名销售的变体组合物和仪器通常也适合用于相同用途。

[0366] 实施例1:阿比特龙与多种聚合物赋形剂的固体分散体

[0367] 使用实验室规模的热动力学混配器(DisperSol Technologies LLC, Austin, Texas)通过热动力学混配制备了固体分散体,其中一些是非晶态固体分散体并且其中一些不是(在所调查的加工条件下)。通过在聚乙烯袋中手工共混两分钟,将按重量计10%的纯的结晶阿比特龙与按重量计90%的聚合物赋形剂物理混合。聚合物赋形剂如表1中所示变化。然后将二元混合物热动力学混配,喷射温度为120°C至230°C。在热动力学混配期间中,材料受到由计算机算法控制的一系列剪切应力,同时具有限定的转速。当达到喷射温度时,

将所得经热动力学加工的固体分散体 (KSD) 自动排出到收集盘中, 并立即在两个不锈钢板之间淬火。热动力学混配结果进一步描述于表1中。

[0368] 表1.阿比特龙-聚合物赋形剂固体分散体和热动力学混配结果

[0369]

实施例编号	组合物		结果
	API（10% Wt）	聚合物（90% Wt）	
基于纤维素			
1.1	阿比特龙	羟丙基甲基纤维素-METHOCEL™ E3	完全加工
1.2	阿比特龙	羟丙基甲基纤维素-METHOCEL™ E5	完全加工
1.3	阿比特龙	乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯-AFFINISOL® HPMCAS 126 G	完全加工
基于聚乙烯			
1.4	阿比特龙	聚乙烯吡咯烷酮-KOLLIDON® 30	完全加工
1.5	阿比特龙	聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯-PHTHALAVIN®	完全加工
1.6	阿比特龙	聚乙烯醇4-88-EMPROVE®	完全加工
基于丙烯酸酯			
1.7	阿比特龙	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物-KOLLICOAT MAE® 100-55	完全加工

[0370] 使用配备有20ml研磨室并且以10000rpm至24000rpm一次运作60秒的实验室规模的转子磨 (IKA磨, IKA Works GmbH&Co.KG, Staufen, Germany) 将KSD进一步研磨成粉末。筛分经研磨KSD, 并将 $\leq 250\mu\text{m}$ 的颗粒尺寸级分用于进一步分析。

[0371] 使用Rigaku MiniFlex 600台式X射线衍射仪 (Rigaku, Inc., Tokyo, Japan), 通过XRD对纯的结晶阿比特龙和KSD的结晶特征进行了分析。将样品加载到铝盘中, 用载玻片弄平, 并在使其旋转的同时在 2.5° 至 40.0° 的 2θ 范围内进行分析。步长为 0.02° , 并且扫描速度设定为 $5.0^\circ/\text{分钟}$ 。使用了以下另外的仪器设置: 狭缝条件: 可变+固定狭缝系统; soler (inc.): 5.0° ; IHS: 10.0mm; DS: 0.625° ; SS: 8.0mm; soler (rec.): 5.0° ; RS: 13.0mm (开); 单色化: kb滤器 (x2); 电压: 40kV; 电流: 15mA。

[0372] 纯的结晶阿比特龙和多种KSD的XRD衍射图示于图1和2中。

[0373] 可通过与受试的所有三种一般类型的聚合物赋形剂的热动力学混配来加工纯的

结晶阿比特龙。将纯的结晶阿比特龙的X射线衍射图(图1)与KSD的X射线衍射图(图2)进行比较,表明在基于纤维素的聚合物赋形剂组中,具有不同黏度的羟丙基甲基纤维素产生非晶态固体分散体,而乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯产生具有显著降低的结晶度的KSD。在基于聚乙烯的聚合物赋形剂组中,聚乙烯吡咯烷酮和聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯产生非晶态固体分散体,而聚乙烯醇4-88产生具有显著降低的结晶度的KSD。基于甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的聚合物赋形剂产生非晶态固体分散体。

[0374] 实施例2:阿比特龙与多种环状寡聚体赋形剂的固体分散体

[0375] 如在实施例1中那样制备了阿比特龙和环状寡聚体赋形剂的多种KSD。环状寡聚体赋形剂和热动力学混配结果描述于表2中。

[0376] 表2.阿比特龙-环状寡聚体赋形剂固体分散体和热动力学混配结果

实施例编号	组合物		结果
	API（10% Wt）	环状寡聚体（90% Wt）	
初始环状寡聚体			
[0377] 2.1	阿比特龙	α -环糊精- CAVAMAX® W6 Pharma	加工不足（under processed）
2.2	阿比特龙	β -环糊精- CAVAMAX® W7 Pharma	加工不足
2.3	阿比特龙	γ -环糊精- CAVAMAX® W8 Pharma	加工不足
经修饰环状寡聚体			
[0378] 2.4	阿比特龙	羟丙基 β 环糊精- KLEPTOSE® HPB	完全加工
2.5	阿比特龙	磺基丁基 β 环糊精钠盐- DEXOLVE® 7	加工不足

[0379] 可通过与羟丙基 β -环糊精的热动力学混配来加工纯的结晶阿比特龙。纯的结晶阿比特龙和受试的所有其他环糊精的二元混合物仍是未经加工的(在所调查的加工条件下),因为摩擦力不足以获得喷射温度。如以上实施例1中所述,通过XRD对经加工混合物进行分析。图3中所示的所得到的X射线衍射图确认形成了非晶态固体分散体。预期,如果通过制粒或干压进行预处理,使得在热动力学混配期间产生足够的摩擦力,则受试的其他环糊精可以是可加工的。作为替代地,在制造规模的热动力学混配器上加工这些混合物可提供足够的摩擦力和剪切以产生在研究规模的机器上不可能产生的非晶态组合物。

[0380] 实施例3:阿比特龙药物制剂的溶解测试

[0381] 使用过饱和、非下沉、双相溶解研究对阿比特龙或纯的结晶阿比特龙的多种药物制剂的溶解性能进行分析。将相当于31mg的纯的结晶阿比特龙的样品加载到包含35ml 0.01N HCl的溶解容器中并置于设定为37°C和180rpm转速的振荡培养箱中。30分钟之后,向

溶解容器添加35ml禁食状态模拟肠液 (FaSSIF)。在设定的时间点,从溶解容器取出样品并使用超速离心机进行离心。使用稀释剂对上清液进行进一步稀释并通过HPLC进行分析。结果示于图4中。

[0382] 与纯的结晶阿比特龙相比,几乎所有受试的阿比特龙与聚合物赋形剂或环状寡聚体赋形剂的药物制剂均显示出更高的溶解速率和溶解程度。在非晶态药物制剂中,与包含聚合物赋形剂的药物制剂相比,包含羟丙基 β 环糊精赋形剂的药物制剂显示出明显更高的溶解程度。该结果是相当出乎意料的,因为就ASD制剂中的溶解性能而言,非常典型的聚合物优于所有其他赋形剂。因此,将无法预测非聚合物(在这种情况下为环状寡聚体)将提供优异的阿比特龙溶解性能,并且当然不会达到图4中所示的程度。

[0383] 实施例4:具有第二赋形剂的阿比特龙药物制剂的溶解测试

[0384] 尽管羟丙基 β 环糊精赋形剂在酸性相溶解测试中提供了增强的阿比特龙溶解,但在中性相中,阿比特龙由于其弱碱性和处于未离子化状态时的溶解性显著较差而沉淀。因此,假设向制剂添加第二赋形剂可降低中性相中的沉淀速率,从而导致更大的总体溶解性增强。

[0385] 为了筛选二级聚合物赋形剂以潜在地改善阿比特龙在中性相中的溶解,制备了按重量计10%的阿比特龙和按重量计90%的羟丙基 β -环糊精的非晶态固体分散体,并使用包含35mg的多种二级聚合物的溶解介质对样品进行了酸性相溶解测试。图5示出了这些实验的结果。与不具有聚合物第二赋形剂的样品相比,所有二级聚合物赋形剂对酸性相溶解均具有轻微的负面影响,导致相关样品的溶解曲线下面积降低小于20%。在中性相溶解测试中,羧甲基纤维素钠、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、以及具有5%至9%的乙酸酯取代和14%至18%的琥珀酸酯取代的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯均对溶解具有负面作用。然而,所有剩余的第二赋形剂都显示出积极影响,其中具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯显示出最高的积极影响。与不具有聚合物第二赋形剂的样品相比,该二级聚合物赋形剂在中性相期间的溶解曲线下面积提高2.4倍。

[0386] 实施例5:非晶态固体分散体中阿比特龙、环状寡聚体赋形剂和第二赋形剂的重量比的优化

[0387] 通过对多种混合物进行热动力学混配来对羟丙基 β -环糊精的第一赋形剂浓度以及具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯第二赋形剂浓度进行优化。如实施例1中那样制备阿比特龙和羟丙基 β -环糊精第一赋形剂与多种聚合物第二赋形剂的多种KSD。相对重量百分比、赋形剂和热动力学混配结果描述于表3中。

[0388] 表3.阿比特龙-一级和第二赋形剂固体分散体和热动力学混配结果

[0389]

实施例 编号	组合物			结果
	API (% Wt)	环状寡聚体 (% Wt)	第二赋形剂 (% Wt)	
3.1	阿比特龙 (10)	羟丙基 β 环糊精- KLEPTOSE® HPB (50)	乙酸羟丙基甲基纤维 素琥珀酸酯 -AFFINISOL® HPMCAS 126 G (40)	完全加工
3.2	阿比特龙 (10)	羟丙基 β 环糊精- KLEPTOSE® HPB (60)	乙酸羟丙基甲基纤维 素琥珀酸酯 -AFFINISOL® HPMCAS 126 G (30)	完全加工
3.3	阿比特龙 (10)	羟丙基 β 环糊精- KLEPTOSE® HPB (70)	乙酸羟丙基甲基纤维 素琥珀酸酯 -AFFINISOL® HPMCAS 126 G (20)	完全加工
3.4	阿比特龙 (10)	羟丙基 β 环糊精- KLEPTOSE® HPB (80)	乙酸羟丙基甲基纤维 素琥珀酸酯 -AFFINISOL® HPMCAS 126 G (10)	完全加工

[0390] 可通过热动力学混配来对所有的三元混合物进行加工。XRD揭示,在探究的条件下包含仅50%第一赋形剂的实施例3.1不形成非晶态固体分散体(图6)。其他混合物确实形成了非晶态固体分散体(图6)。

[0391] 与实施例3和4中的溶解测试类似,对包含非晶态阿比特龙、羟丙基 β -环糊精、以及具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至8%的琥珀酸酯取代的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的所有药物组合物进行性能评价。结果示于图7中。

[0392] 在酸性溶解相中,实施例2.4的药物制剂的性能优于所评价的所有其他组合物(图7A)。然而,在中性相中,实施例3.4的性能优于其他组合物(图7B)。类似地,与其他组合物相比,实施例3.4的总体溶解性能更好。

[0393] 图7A和图7B的结果还表明,尽管基于实施例4的初始测试可预期非晶态固体分散体中较高的聚合物第二赋形剂的相对量将导致更好的溶解增强,但随着聚合物第二赋形剂相对量的提高,环状寡聚体第一赋形剂的相对量降低。这进而干扰了阿比特龙与环状寡聚体赋形剂的摩尔比,这影响了溶解性能。

[0394] 当活性形式的非晶态阿比特龙和羟丙基 β 环糊精赋形剂以1:9的重量比存在于非晶态固体分散体中时,摩尔比为1:2.25。当重量比降低至1:8时,摩尔比降低至1:2。到此刻为止,仍观察到最佳溶解。然而,当摩尔比降低至低于1:2时,显示出溶解增强可开始下降。

[0395] 实施例6:用阿比特龙-羟丙基 β -环糊精-具有10%至14%的乙酸酯取代和4%至

8%的琥珀酸酯取代的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯ASD进行的过饱和研究

[0396] 照惯例,在非下沉、双相溶解研究中,预期药物制剂对在溶解介质中溶解的API达到一定程度的过饱和,在这时向溶解介质添加更多的药物制剂不会导致在溶解介质中溶解的API的浓度的进一步提高。这被认为是过饱和阈值:在具有该制剂的溶解介质中溶解的API的最大量。为了调查该现象并确定本公开内容的阿比特龙药物制剂的过饱和阈值,对不同量的实施例3.4(环状寡聚体第一赋形剂和聚合物第二赋形剂)和实施例1.2(聚合物赋形剂)的制剂进行了测试。具体地,制备了得到与FaSSIF介质中阿比特龙的特性溶解度相比阿比特龙水平为200X(约62mg阿比特龙)、100X(约31mg阿比特龙)和25X(约7.7mg阿比特龙)的制剂。如实施例3中那样进行溶解研究并将结果示于图8中。

[0397] 对于实施例3.4的药物制剂,观察到随着组合物的初始载量从25X提高至100X并且进一步提高至200X,在酸性相和中性相二者中的溶解介质中阿比特龙的浓度均显著提高。相反,当以25X和100X的水平评价实施例1.2的药物制剂时,观察到在溶解介质中阿比特龙的浓度仅有可忽略不计的提高。这些结果表明,与具有聚合物第一赋形剂的非晶态固体分散体相比,包含阿比特龙与环状寡聚体第一赋形剂和聚合物第二赋形剂的非晶态固体分散体可以提供增强的溶解和显著更大的过饱和阈值。

[0398] 当向35mL或0.01N HCl添加在药物制剂中作为活性形式的31mg当量的阿比特龙时,本公开内容的药物制剂可产生至少100倍、至少200倍、至少500倍或至少700倍的纯的结晶阿比特龙浓度。

[0399] 实施例7:具有提高的阿比特龙载量的阿比特龙-羟丙基β环糊精药物制剂

[0400] 将阿比特龙与羟丙基β-环糊精以重量比为1:9、1:4和3:7一起通过热动力学混配进行加工并按照实施例1中所述的方法进行碾磨。制剂详细信息和热动力学混配结果描述于表4中。

[0401] 表4. 不同药物载量的阿比特龙-羟丙基β环糊精固体分散体和热动力学混配结果

实施例编号	组合物		热动力学加工结果
	API (% Wt)	环状寡聚体 (% Wt)	
2.4	阿比特龙 (10)	羟丙基 β 环糊精- Kleptose® HPB (90)	完全加工
7.1	阿比特龙 (20)	羟丙基 β 环糊精- Kleptose® HPB (80)	完全加工
7.2	阿比特龙 (30)	羟丙基 β 环糊精- Kleptose® HPB (70)	完全加工

[0403] 通过实施例1中所述的方法,通过XRD对经加工制剂进行分析。图9中所示的所得到的X射线衍射图确认形成了非晶态固体分散体。

[0404] 然后按照实施例3的方法对制剂进行溶解测试。这些结果示于图10中。对于所有制剂,溶解结果均显示出相对于结晶阿比特龙的显著增强的溶解度和溶解特性。然而,过饱和的程度被确定为取决于阿比特龙与羟丙基β-环糊精的比率,较低的比率导致更大的溶解和溶解度增强。通过该溶解测试1:9的重量比提供最佳结果的观察结果证实了来自实施例5的

讨论以及如下结论:优选的阿比特龙与羟丙基 β -环糊精摩尔比大于或等于约1:2。

[0405] 实施例8:乙酸阿比特龙酯与多种聚合物赋形剂的固体分散体

[0406] 将乙酸阿比特龙酯与多种聚合物以1:9重量比一起通过热动力学混配进行加工并按照实施例1中所述的方法进行碾磨。制剂详细信息和热动力学混配结果描述于表5中。

[0407] 表5. 乙酸阿比特龙酯-聚合物赋形剂固体分散体和热动力学混配结果

实施例编号	组合物		热动力学加工结果	
	API（10% Wt）	聚合物（90% Wt）		
[0408]	基于纤维素			
	8.1	乙酸阿比特龙酯	羟丙基甲基纤维素- Methocel™ E5	完全加工
	8.2	乙酸阿比特龙酯	乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯- Affinisol® HPMCAS 126 G	完全加工
	8.3	乙酸阿比特龙酯	羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯-羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯	完全加工
	基于聚乙烯			
	8.4	乙酸阿比特龙酯	聚乙烯吡咯烷酮- Kollidon® 30	完全加工
	8.5	乙酸阿比特龙酯	乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物- Kollidon® VA 64	完全加工
	8.6	乙酸阿比特龙酯	基于聚乙二醇、聚乙酸乙烯酯和聚乙烯基己内酰胺的接枝共聚物- Soluplus ®	完全加工
	基于丙烯酸酯			
	8.7	乙酸阿比特龙酯	基于甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的阴离子共聚物- Eudragit ® L	完全加工
[0409]		100-55		

[0410] 按照实施例1中所述的方法,通过XRD对块状 (bulk) 乙酸阿比特龙酯和经加工制剂进行分析。所得到的原料药 (drug substance) 和经加工制剂的X射线衍射图分别示于图11和12中。图12中所示的结果确认了通过热动力学混配形成了乙酸阿比特龙酯和多种聚合物

的非晶态固体分散体。

[0411] 然后按照实施例3的方法,相比于纯的乙酸阿比特龙酯对乙酸阿比特龙酯-聚合物非晶态分散体进行溶解测试。这些结果示于图13中。该溶解结果表明,相对于纯的药物,乙酸阿比特龙酯的速率和程度有所改善。然而,这些溶解结果次于图15中由实施例9.1所示的溶解结果。

[0412] 图13是纯的结晶乙酸阿比特龙酯或乙酸阿比特龙酯与多种聚合物赋形剂的多种非晶态固体分散体的溶解的乙酸阿比特龙酯浓度相对于时间的图(溶解曲线)。

[0413] 实施例9:乙酸阿比特龙酯-羟丙基β环糊精的固体分散体

[0414] 将乙酸阿比特龙酯与羟基丙基β环糊精以1:9的重量比一起通过热动力学混配进行加工,并按照实施例1中所述的方法进行碾磨。制剂详细信息和热动力学混配结果描述于表6中。

[0415] 表6. 乙酸阿比特龙酯-羟丙基β环糊精固体分散体组合物和热动力学混配结果

实施例编号	组合物		热动力学加工
	API (% Wt)	环状寡聚体 (% Wt)	结果
[0416]	经修饰环状寡聚体		
9.1	乙酸阿比特龙酯 (10)	羟丙基 β 环糊精- Kleptose® HPB (90)	经加工

[0417] 按照实施例1中所述的方法,通过XRD对块状乙酸阿比特龙酯和经加工制剂进行分析。所得到的原料药和经加工制剂的X射线衍射图分别示于图11和14中。图14中所示的结果确认了通过热动力学混配形成了乙酸阿比特龙酯和羟丙基β环糊精的非晶态固体分散体。

[0418] 然后按照实施例3的方法,相对于纯的乙酸阿比特龙酯对乙酸阿比特龙酯-羟丙基β环糊精非晶态分散体进行溶解测试。这些结果示于图15中。溶解结果表明,相对于纯的药物,在KSD制剂的酸性相测试期间,乙酸阿比特龙酯溶解的速率和程度有了实质性的改善。虽然在过渡到中性相测试之后观察到KSD组合物的大量药物沉淀,但平稳期药物浓度仍然优于结晶药物对照。

[0419] 在乙酸阿比特龙酯的非晶态药物制剂中,与包含聚合物赋形剂的药物制剂相比,包含羟丙基β环糊精赋形剂的药物制剂显示出明显更高的溶解程度。该结果是相当出乎意料的,因为就ASD制剂中的溶解性能而言,通常来说聚合物优于所有其他赋形剂。因此,将无法预测非聚合物(在这种情况下为环状寡聚体)将提供更优的阿比特龙溶解性能,并且当然不会达到图15中所示的程度。

[0420] 图15是纯的结晶乙酸阿比特龙酯和乙酸阿比特龙酯与羟丙基β环糊精的非晶态固体分散体的溶解的乙酸阿比特龙酯浓度相对于时间的图(溶解曲线)。

[0421] 实施例10:具有提高的乙酸阿比特龙酯载量的乙酸阿比特龙酯-羟丙基β环糊精药物制剂

[0422] 将乙酸阿比特龙酯与羟丙基β环糊精以1:9和1:4的重量比一起通过热动力学混配进行加工,并按照实施例1中所述的方法进行碾磨。制剂详细信息和热动力学混配结果描述于表7中。

[0423] 表7.不同药物载量的乙酸阿比特龙酯-羟丙基β环糊精固体分散体和热动力学混配结果

实施例编号	组合物		热动力学加工结果
	API (% Wt)	环状寡聚体 (% Wt)	
[0424] 9.1	乙酸阿比特龙酯 (10)	羟丙基 β 环糊精- Kleptose® HPB (90)	完全加工
[0425] 10.1	乙酸阿比特龙酯 (20)	羟丙基 β 环糊精- Kleptose® HPB (80)	完全加工

[0426] 通过实施例1中所述的方法,通过XRD对经加工制剂进行分析。图16中所示的所得到的X射线衍射图确认了以较高的乙酸阿比特龙酯载量形成了非晶态固体分散体。

[0427] 然后按照实施例3的方法对制剂进行溶解测试。这些结果示于图17中。溶解结果表明,过饱和程度取决于乙酸阿比特龙酯与羟丙基β-环糊精的比率,较低的比率导致更大的溶解和溶解度增强。通过该溶解测试1:9的重量比提供最佳结果的观察结果证实了来自实施例5的讨论以及以下结论:优选的阿比特龙/乙酸阿比特龙酯与羟丙基β-环糊精摩尔比大于或等于约1:2。

[0428] 实施例11:用乙酸阿比特龙酯-羟丙基β环糊精ASD进行的过饱和研究

[0429] 照惯例,在非下沉、双相溶解研究中,预期药物制剂对在溶解介质中溶解的API达到一定程度的过饱和,在这时向溶解介质添加更多的药物制剂不会导致在溶解介质中溶解的API的浓度的进一步提高。这被认为是过饱和阈值:在具有该制剂的溶解介质中溶解的API的最大量。为了确定实施例9.1的乙酸阿比特龙酯-羟丙基β环糊精(1:9) ASD的过饱和阈值,对在FaSSIF介质中浓度为400至100倍阿比特龙的特性溶解度的制剂进行了测试。如实施例3中那样进行溶解研究并将结果示于图18中。

[0430] 对于实施例9.1的药物制剂,观察到随着组合物的初始载量从100X提高至200X、至300X并且最终至400X,酸性相和中性相二者中的溶解介质中阿比特龙的浓度均显著提高。这些结果表明,与纯的原料药相比,包含乙酸阿比特龙酯与环状寡聚体赋形剂的非晶态固体分散体可提供增强的溶解和显著改善的过饱和阈值。

[0431] 实施例11:包含阿比特龙与羟丙基β环糊精的ASD的立即释放和胃滞留/延长释放片剂的开发

[0432] 在包含本公开内容的阿比特龙-环状寡聚体非晶态固体分散体的最终剂型的设计中,期望具有变化的药物释放速率的片剂以实现可具有独特治疗益处的不同药代动力学谱。因此,开发了立即释放(IR)片剂以及胃滞留延长释放(XR)片剂。两者的示例性组成提供于表8中。

[0433] 表8.包含阿比特龙-羟丙基β环糊精非晶态固体分散体的立即释放和胃滞留/延长释放片剂的开发

组分和质量标准（和等级，如果适用的话）	功能	实施例 11.1 立即释放片剂	实施例 11.2 胃滞留/调节/持续 释放片剂
		% (w/w)	% (w/w)
药品中间体（实施例 2.4）			
阿比特龙	活性成分	5.00	5.00
羟丙基 β 环糊精（Kleptose HPB）	稳定稀释剂/增溶剂	45.00	45.00
外相赋形剂			
微晶纤维素（Avicel PH-102）	稀释剂/黏合剂	24.10	5.61
羟丙基 β 环糊精（Kleptose® HPB）	增溶剂	5.60	--
HPMCAS HMP 级（AQOAT®）	增溶剂	3.93	--
聚环氧乙烷（Polyox WSR 301）	控制释放剂	--	24.33
羟丙基甲基纤维素（Methocel E4M）	控制释放剂	--	17.93
甘露醇（Pearlitol 200SD）	稀释剂/黏合剂	10.37	1.13
交联羧甲基纤维素钠（VIVASOL®）	崩解剂	5.00	0.00
胶体二氧化硅（Aerosil 200）	助流剂	0.50	0.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.50	0.50
总计		100.00	100.00

[0435] 表8中所示的组合物是通过在合适的粉末共混器中将阿比特龙-羟丙基β环糊精 ASD粉末与压片赋形剂共混，然后用合适的药物压片机将该共混物直接压制期望的硬度而制得的。

[0436] 在IR片剂的情况下，外相对于崩解片剂是常规的，不同之处在于HPMCAS和羟丙基β环糊精被包括在内以促进阿比特龙过饱和，特别是在肠腔中。

[0437] 在XR片剂的情况下，外相包含功能性聚合物、聚环氧乙烷和羟丙基甲基纤维素。这些聚合物作为胶凝剂并入到外相中以促进片剂在胃中的溶胀，以：(1) 有助于片剂在胃中的滞留以及(2) 调节溶解性增强的ASD形式的阿比特龙的释放。这种片剂设计旨在使药物更易溶解的胃的酸性环境中使阿比特龙剂隔离并延长肠道中溶解的阿比特龙的释放，以使得在治疗期间实现一致的治疗性阿比特龙暴露。

[0438] 实施例12：根据实施例11产生的片剂的溶解测试

[0439] 对根据实施例11制得的片剂进行溶解测试以确定阿比特龙从IR和XR剂型中释放的速率。使用配备有用于现场药物浓度测量的光纤UV-光谱的USP装置II（桨式）溶解测试仪进行分析。将50mg强度的片剂置于包含加热至约37℃的900ml 0.01N HCl的溶解容器中，桨搅拌速度为75RPM。该测试的结果示于图19中。

[0440] 图19中所示的溶解结果显示阿比特龙从实施例11.1的IR片剂中迅速并完全释放,并且对于实施例11.2的XR片剂,在24小时内阿比特龙释放延长。当向患者施用,预期IR片剂将实现迅速且完全吸收,具有高的 C_{max} 与 C_{min} 比率。然而,相对于IR片剂和当前的商业产品,即Zytiga和Yonsa,XR片剂将实现吸收延长,从而使得 C_{max}/C_{min} 比率降低。在治疗期间将阿比特龙浓度维持在治疗窗内对治疗结果至关重要的情况下,这种降低的 C_{max}/C_{min} 比率可提供治疗益处。在这些情况下,不希望立即释放剂型的快速吸收和消除,因为在下一次给药之前的一段时间内阿比特龙血浆浓度会降到低于治疗阈值,这可促进疾病进展。

[0441] 实施例13:按照实施例11制备的片剂在雄性比格犬中的药代动力学测试

[0442] 为了评价实施例11中提出的IR和XR片剂的体内性能,在三元交叉(three-way crossover)研究设计中向雄性比格犬经口施用片剂(50mg阿比特龙)以及Zytiga(250mg乙酸阿比特龙酯)。如表9中所示,将研究犬分配至给药组。动物以单经口剂量接受受试制品。将片剂置于舌背上,并按摩喉咙以有助于吞咽。然后,立即通过注射器施用10至25ml无菌水以确保将片剂冲下进入胃/吞咽。剂施用的第一天被指定为研究的第一天。对于所有给药事件,将动物禁食过夜并在给药之后的4小时(在4小时采血之后)时提供食物。给药事件之间有7天的冲洗(washout)。

[0443] 表9. 雄性比格犬中阿比特龙片剂的药代动力学评价的研究参数

[0444]

给药组	动物数目	给药事件	受试制品	给药量 (mg)	目的	进食/禁食 状态给药
1	5	1	实施例 11.1（阿比特龙） IR 片剂	50	受试制品	禁食
1	5	2	实施例 11.2（阿比特龙） XR 片剂	50	受试制品	禁食
1	5	3	Zytiga（乙酸阿比特龙酯）片 剂	250	参照受试制 品	禁食

[0445] 将IR和XR片剂与Zytiga参照片剂比较进行了药代动力学(PK)分析。PK参数示于表10中,并且血浆浓度相对于时间曲线提供于图20中。将实施例11.1的阿比特龙IR片剂与Zytiga进行比较的PK分析确定了剂量归一化的 AUC_{0-8} 和 C_{max} 的几何平均比率分别为14.7和13.9。这些值表明,经口施用阿比特龙IR片剂之后阿比特龙的总经口暴露比Zytiga高约15倍,峰处的血浆浓度高约14倍。该结果意味着与商业产品Zytiga相比,由本发明的组合物产生的阿比特龙的生物利用度显著提高。据本发明人所知,如用实施例11.1的IR片剂所见到的,相对于剂量的如此高的血浆浓度先前尚未在文献中报道过,并因此意味着该组合物的独特性。

[0446] 将实施例11.2的阿比特龙XR片剂与Zytiga进行比较的PK分析确定了剂量归一化的 AUC_{0-8} 和 C_{max} 的几何平均比率分别为1.8和0.79。这些值表明,XR片剂的总暴露(AUC)大约提高一倍,同时降低了峰阿比特龙血浆浓度(C_{max}),因此相对于Zytiga降低了 C_{max} 与 C_{min} 比率。考虑到由阿比特龙提出的极高的溶解性挑战,特别是在肠腔的中性pH中,这样的结果先

前尚未实现。只有通过新的、溶解性增强的阿比特龙-环状寡聚体ASD与本发明的XR片剂的水凝胶基质的独特组合才能实现这样的结果。再次,在需要超过治疗阈值的一致、全天候药物水平以实现期望医疗结果的情况下,预期由阿比特龙XR片剂的药物释放谱带来的独特PK谱提供治疗益处。

[0447] 表10.在施用单经口剂量之后,禁食雄性比格犬中阿比特龙IR和XR片剂(50mg阿比特龙)相对于Zytiga(250mg乙酸阿比特龙酯)的药代动力学总结

[0448]

受试制品	T _{max} (小时)	T _{1/2} (小时)	剂量归一化的 C _{max} (kg*ng/ml/mg)	剂量归一化的 AUC _{0至8} (小时 *kg*ng/ml/mg)	剂量归一化的 AUC _{最后} (小时 *kg*ng/ml/mg)
实施例11.1 (阿比特龙) IR 片剂	0.90 ± 0.42	5.51 ± 1.33	84.8 ± 17.4 83.5 (几何平均)	156 ± 31.6 153 (几何平均)	189 ± 39.9 185 (几何平均)
实施例11.2(阿比特龙) GR/MR/SR/XR 片剂	7.20 ± 7.53	3.42 ± 0.36	8.55 ± 9.81 4.71 (几何平均)	18.9 ± 29.0 9.29(几何平均)	62.9 ± 77.1 28.5 (几何平均)
Zytiga(乙酸阿比特龙酯)片剂	13.35 ± 7.84	4.73 ± 0.51	30.9 ± 28.7 22.6 (几何平均)	14.1 ± 12.7 10.4(几何平均)	201 ± 102 179(几何平均)

[0449] ¹经平均体重调整的剂量

[0450] ²几何平均值

[0451] 实施例14:由阿比特龙-环状寡聚体非晶态固体分散体产生的全身浓度升高导致异种移植小鼠的肿瘤衰退增强

[0452] 为了测试阿比特龙全身浓度提高导致改善的肿瘤响应的假说,进行研究以评价在22RV1人前列腺肿瘤异种移植模型中,根据实施例2.4制备的组合物相对于乙酸阿比特龙酯的效力。然而,在给药异种移植小鼠之前,在非肿瘤SCID小鼠中进行了递增剂量PK研究以产生实施例2.4组合物相对于乙酸阿比特龙酯的暴露-剂量曲线。根据该曲线,根据所观察到的全身暴露选择用于异种移植研究的剂量。

[0453] 对于PK研究,通过经口强饲法给药作为在水性悬浮载剂中重构的粉末的两种受试制品。在给药之前,将所有动物禁食过夜。研究参数总结于表11中,并且所得到的暴露相对于剂量曲线示于图21中。

[0454] 表11.来自在SCID小鼠中将实施例2.4与乙酸阿比特龙酯的药代动力学进行比较的递增剂量研究的研究参数。

[0455]

组	雄性数目	阿比特龙制剂	剂量水平 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	途径
1	24	实施例2.4	10	1	10	PO
2	24		50	5		
3	24		100	10		
4	24	乙酸阿比特龙酯	10	1		
5	24		50	5		
6	24		100	10		

[0456] 图21中所示的剂量-暴露曲线揭示用实施例2.4组合物实现的剂量线性和总暴露优于乙酸阿比特龙酯。具体地,在低、中和高剂量下,实施例2.4与乙酸阿比特龙酯的AUC比率分别为4.0、7.23和2.6。使线性趋势线与两条暴露相对于剂量曲线拟合,以根据从Zytiga标签获取的患者暴露数据计算合适的异种移植研究剂量。根据该分析,确定乙酸阿比特龙酯的低和高剂量为22.4和100mg/kg,并且实施例2.4组合物的相应剂量为20mg/kg和89.2mg/kg。

[0457] 异种移植小鼠研究的目的是确定在22RV1人前列腺肿瘤异种移植模型中,根据实施例2.4制备的组合物作为单药剂相对于乙酸阿比特龙酯的抗肿瘤活性。该研究在皮下右肋腹中注射了22RV1细胞(5×10^6 个细胞/小鼠)的CB.17SCID小鼠中进行。在研究登记之前,使肿瘤生长至100至150mm³的平均肿瘤大小。根据表12,通过经口强饲法每日一次给予小鼠受试制品和参照物。在整个研究中测量肿瘤体积。当两个实验组的平均肿瘤体积达到 $\geq 1500\text{mm}^3$ 时,在第26天时终止研究。

[0458] 表12. 22RV1异种移植小鼠中抗肿瘤研究的给药参数

[0459]

组	N	载剂对照 (QD 至结 束)	乙酸阿比特龙 酯 (QD 至结 束)	DST-2970 (QD 至结 束)
1. 载剂对照 (PO)	10	X		
2. 乙酸阿比特龙酯剂量#1 22.4 mg/kg (PO)	10		X	
3. 乙酸阿比特龙酯剂量#2 100 mg/kg (PO)	10		X	
4. 实施例2.4剂量#1 20 mg/kg (PO)	10			X
5. 实施例2.4剂量#2 89.2 mg/kg (PO)	10			X

[0460] 研究结果提供于图22和表13中。结果表明,在低剂量 ($p=0.014$) 和高剂量 ($p<0.001$) 下,相对于载剂对照,用实施例2.4组合物治疗显示出肿瘤生长的统计学显著降低。相反,相对于载剂对照,用乙酸阿比特龙酯治疗没有导致统计学上差异的肿瘤生长。

[0461] 表13. 每日一次向22RV1异种移植小鼠施用两种剂量水平的乙酸阿比特龙酯或来自实施例2.4的组合物之后的肿瘤生长结果。

[0462]

组	化合物	剂量	第26天的平 均肿瘤体积 (mm ³)	%T/C	中位肿 瘤体积 (mm ³)	% T/C	标准 误差	学生 t 检 验 p 值
1	载剂对照	0 mg/kg	1502.6		1558.5		75.00	

[0463]

2	乙酸阿比特 龙酯剂量#1	22.4 mg/kg	1264.2	84.1	1135.0	72.8	129.95	0.165
3	乙酸阿比特 龙酯剂量#2	100 mg/kg	1549.4	103.1	1471.5	94.4	149.64	0.757
4	实施例2.4剂 量#1	20 mg/kg	1203.8	80.1	1199.8	77.0	67.51	0.014
5	实施例2.4剂 量#2	89.2 mg/kg	1048.4	69.8	1032.9	66.3	41.16	$p<0.001$

[0464] 预示性实施例15:在响应于雄激素抑制的癌症和其他病症中的治疗效力

[0465] 实施例14中的这些结果清楚地表明,相对于乙酸阿比特龙酯,通过本文公开的组合物获得的全身阿比特龙酯浓度提高导致了优异的抗肿瘤响应。经口施用本文公开的组合物

物(在每剂的基础上)之后观察到的体内全身阿比特龙暴露被认为是迄今公开的最高的;因此,本发明人认为这种抗肿瘤响应是前所未有的。从该结果推断至人患者得到以下指示:本发明的组合物可为患有响应于雄激素抑制的癌症(例如前列腺癌和乳腺癌)的患者提供优异的治疗效力。

[0466] 例如,预期与本公开内容的药物制剂相关的提高的治疗效力将在与细胞色素P450 17A1 (CYP17A1) 相关或对CYP17A1抑制剂有响应的癌症和其他病症中实现,所述细胞色素P450 17A1 (CYP17A1) 也称为类固醇17 α -单加氧酶、17 α -羟化酶、17,20-裂解酶或17,20-碳链裂解酶。

[0467] 例如,预期与本公开内容的药物制剂相关的提高的治疗效力将在前列腺癌中实现,所述前列腺癌包括但不限于去势抵抗性前列腺癌、特发性前列腺癌、与肥胖相关的前列腺癌、与睾酮血浆水平升高相关的前列腺癌、与BRCA1或BRCA2基因突变相关的前列腺癌、或与例如以下基因相关的其他前列腺癌:遗传性前列腺癌基因1 (Hereditary Prostate cancer gene 1, HPC1)、雄激素受体和维生素D受体基因、TMPRSS2-ETS基因家族融合体(例如TMPRSS2-ERG或TMPRSS2-ETV1/4) 或与前列腺癌相关的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP), 例如可由技术人员确定的那些,包括由通过引用并入本文的Eeles RA, et al. (2008) Nature Genetics. 40 (3): 316-321; Thomas G, et al. (2008) Nature Genetics. 40 (3): 310-315描述的那些,等等。

[0468] 例如,预期与本公开内容的药物制剂相关的提高的治疗效力将在乳腺癌包括但不限于三阴性乳腺癌中实现。“三阴性乳腺癌”的诊断意味着已知刺激大多数乳腺癌生长的三种最常见的受体类型(雌激素、孕酮和HER-2/neu基因) 不存在于癌症肿瘤中。

[0469] 例如,预期与本公开内容的药物制剂相关的提高的治疗效力将在其他乳腺癌中实现,所述其他乳腺癌包括但不限于雌激素受体阳性、孕酮受体阳性和/或HER-2受体阳性乳腺癌。

[0470] 例如,预期与本公开内容的药物制剂相关的提高的治疗效力将在乳腺癌例如特发性乳腺癌或与基因突变相关的乳腺癌中实现,所述与基因突变相关的乳腺癌包括但不限于与BRCA1或BRCA2、p53(例如在Li-Fraumeni综合征中)、PTEN(例如在Cowden综合征中)、STK11(例如在波伊茨-耶格综合征(Peutz-Jeghers syndrome)中)、CHEK2、ATM、BRIP1和PALB2,以及可由技术人员在阅读本公开内容之后确定的其他基因中的基因突变相关的那些。

[0471] 例如,预期与本公开内容的药物制剂相关的提高的治疗效力将在其他乳腺癌中实现,所述其他乳腺癌包括但不限于三阴性雄激素受体阳性局部晚期/转移性乳腺癌或ER阳性HER2阴性乳腺癌或ER阳性转移性乳腺癌或顶泌性乳腺癌,以及可由技术人员在阅读本公开内容之后确定的其他乳腺癌。

[0472] 例如,预期与本公开内容的药物制剂相关的提高的治疗效力将在其他癌症中实现,所述其他癌症例如库欣综合征伴肾上腺皮质癌、尿路上皮癌或膀胱癌或膀胱赘生物、雄激素受体表达、复发性/转移性、唾液腺癌或复发性/或转移性唾液腺癌或唾液腺肿瘤或涎腺导管癌,以及可由技术人员在阅读本公开内容之后确定的其他癌症。

[0473] 还预期与本公开内容的药物制剂相关的提高的治疗效力将在非癌性雄激素依赖性病症中实现,所述非癌性雄激素依赖性病症包括但不限于痤疮、皮脂溢出、雄激素性脱

发、多毛症、化脓性汗腺炎、男孩性早熟、性欲亢进、性变态 (paraphilia)、良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 和女性雄激素过多症例如多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 等。

[0474] 实施例16:施用于人对象中的按照实施例11.1制备的IR阿比特龙片剂与 **ZYTIGA®**相比的药代动力学测试

[0475] 将健康男性人对象 (n=24) 纳入试验以评估与每日经口施用1,000mg乙酸阿比特龙酯(**ZYTIGA®**)相比,每日经口施用200mg根据实施例11.1制备的IR阿比特龙(本文也称为DST-2970IR)之后的阿比特龙药代动力学。对象接受以下治疗:(1) 200mg DST-2970IR, 进食状态;(2) 200mg DST-2970 IR, 禁食状态;或(3) 1,000mg**ZYTIGA®**, 禁食状态。

[0476] 每日200mg DST-2970 IR以4×50mg IR片剂方式施用,并且**ZYTIGA®**以2×500mg薄膜包衣片剂方式施用。

[0477] 该研究遵循单中心、随机、单剂量、实验室盲法、3期、6个顺序、交叉设计。对象被随机分配至如表14中所示的治疗顺序。

[0478] 表14. 治疗顺序。

[0479]

	1期	2期	3期
顺序ABC	治疗1	治疗2	治疗3
顺序BCA	治疗2	治疗3	治疗1
顺序CAB	治疗3	治疗1	治疗2
顺序CBA	治疗3	治疗2	治疗1
顺序ACB	治疗1	治疗3	治疗2
顺序BAC	治疗2	治疗1	治疗3

[0480] 其中治疗1=A; 治疗2=B; 治疗3=C。

[0481] 在药物施用之间有7天的洗脱,相当于阿比特龙预期半衰期的约12倍。

[0482] 在每个研究期间,根据治疗分配,在10小时过夜禁食之后在早上随食物或在禁食状态下,阿比特龙作为单经口剂量与约240mL水一起施用。

[0483] 在每个研究期间,收集了21个血液样品用于PK评估。在药物施用之前收集第一个血液样品,而在药物施用之后长至72小时内收集其他血液样品。

[0484] 通过经过验证的生物分析方法测量阿比特龙血浆浓度。

[0485] 所有PK参数的统计分析基于ANOVA模型。几何最小二乘均值 (least-squares means, LSmean) 之比的双边90%置信区间是从自然对数转换 (ln转换) PK参数包括 C_{max} (最大观察浓度) 和 $AUC_{0\text{至}t}$ (使用线性梯形法从时间0至最后观察到的可量化浓度的时间计算的浓度-时间曲线下的累积面积) 获得的。

[0486] 如下进行比较生物利用度评估。来自DST-2970 IR和**Zytiga®**的阿比特龙的统计推断基于使用以下标准的生物等同方法:从治疗1与治疗3之间以及治疗2与治疗3之间的ln转换参数 C_{max} 和 $AUC_{0\text{至}t}$ 的差异指数来计算的几何LSmean之比与对应的90%置信区间。

[0487] 如下进行食物作用评估。高脂肪餐对来自DST-2970IR的阿比特龙的生物利用度的作用通过比较在禁食和进食条件下施用DST-2970 IR之后获得的 C_{max} 和 $AUC_{0\text{至}t}$ 来确定。

[0488] 用于估计对象内变异系数 (CV) 的公式是: $\sqrt{e^{MSE} - 1}$, 其中MSE是从ln转换参数的

ANOVA模型中获得的均方误差。

[0489] 计算了 $C_{\max}$ 、剂量调整的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\text{至}t}$ 和剂量调整的 $AUC_{0\text{至}t}$ 的药代动力学参数。剂量调整值是通过将PK参数除以以mg计的阿比特龙剂量获得的。Zytiga®包含乙酸阿比特龙酯,因此在1,000mg的Zytiga®中阿比特龙的量为892.3mg。

[0490] 图23至27和表15至18报道了研究结果。

[0491] 表15. 在人对象中经口施用200mg阿比特龙DST-2970IR (进食或禁食) 或1,000mg乙酸阿比特龙酯ZYTIGA® (禁食) 之后的阿比特龙 $C_{\max}$ 。

[0492]

组	N	几何平均值	%CV
Zytiga, 禁食	24	97.86	0.76%
IR禁食	24	139.27	0.70%
IR进食	24	94.29	0.51%

[0493] 表16. 在人对象中经口施用200mg阿比特龙DST-2970IR (进食或禁食) 或1,000mg乙酸阿比特龙酯ZYTIGA® (禁食) 之后的剂量调整的阿比特龙 $C_{\max}$ 。

[0494]

组	N	几何平均值	F (相对于 ZYTIGA®)
Zytiga, 禁食	24	0.110	--
IR 禁食	24	0.696	6.4
IR 进食	24	0.471	4.3

[0495] 其中“F”表示生物利用度。

[0496] 表17. 在人对象中经口施用200mg阿比特龙DST-2970 IR (进食或禁食) 或1,000mg乙酸阿比特龙酯ZYTIGA® (禁食) 之后的阿比特龙 $AUC_{0\text{至}t}$ 。

[0497]

组	N	几何平均值	%CV
Zytiga, 禁食	24	518.25	0.63%
IR禁食	24	400.86	0.59%
IR进食	24	393.29	0.40%

[0498] 表18. 在人对象中经口施用200mg阿比特龙DST-2970IR (进食或禁食) 或1,000mg乙酸阿比特龙酯ZYTIGA® (禁食) 之后的剂量调整的阿比特龙 $AUC_{0\text{至}t}$ 。

[0499]	组	N	几何平均值	F (相对于 ZYTIGA®)
	Zytiga, 禁食	24	0.581	--
	IR 禁食	24	2.00	3.5
[0500]	IR 进食	24	1.97	3.4

[0501] 结果显示,在对象中,与以1,000mg剂量施用的ZYTIGA®相比,以200mg剂量施用的示例性阿比特龙药物制剂DST-2970IR提供了提高的阿比特龙血浆水平,包括提高的 C_{max} 和提高的 $AUC_{0\text{至}t}$ 。

[0502] 因此,施用ZYTIGA®剂量的约五分之一的示例性阿比特龙药物制剂DST-2970IR的对象显示出改善的吸收和提高的阿比特龙暴露,这预期会在患者中导致提高的治疗作用。

[0503] 当调整结果以考虑以200mg施用的DST-2970IR与以1,000mg施用的ZYTIGA®之间的剂量差异时,与施用于禁食人对象的ZYTIGA®相比,在禁食人对象中示例性制剂DST-2970IR导致 C_{max} 提高超过6倍。

[0504] 当调整结果以考虑以200mg施用的DST-2970 IR与以1,000mg施用的ZYTIGA®之间的剂量差异时,与施用于禁食人对象的ZYTIGA®相比,在禁食人对象中示例性制剂DST-2970IR导致 $AUC_{0\text{至}t}$ 提高超过3倍。

[0505] 与以1,000mg施用于禁食人对象的ZYTIGA®相比,DST-2970 IR 200mg在施用于禁食人对象时提供了降低6%的 C_{max} 几何平均值变异性和降低4%的 $AUC_{0\text{至}t}$ 几何平均值变异性。另外,与以1,000mg施用于禁食人对象的ZYTIGA®相比,DST-2970 IR 200mg在施用于进食人对象时提供了降低25%的 C_{max} 几何平均值变异性和降低23%的 $AUC_{0\text{至}t}$ 几何平均值变异性。

[0506] 此外,与向禁食人对象施用200mg DST-2970IR相比,向进食人对象施用200mg本公开内容的DST-2970 IR导致 C_{max} 可忽略不计或小(例如,约30%)的降低和 $AUC_{0\text{至}t}$ 可忽略不计的降低或无降低。

[0507] 预示性实施例17:在患有转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)并对阿比特龙具有原发性抗性的患者中的临床试验

[0508] 本实施例描述了预示性的多中心、开放标签、剂量递增研究,以评价DST-2970片剂在对阿比特龙具有原发性抗性的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)活性。

[0509] 试验用产品将是DST-2970片剂(根据当前公开内容的药物制剂)。

[0510] 提议的适应证将是在对阿比特龙具有原发性抗性的患者中的mCRPC的治疗。

[0511] 在该研究中,将确定DST-2970片剂是否在表现出对阿比特龙的原发性抗性的患者

中显示出效力。如果患者在三个周期(1个周期=4周)的Zytiga®治疗(每日一次1,000mg乙酸阿比特龙酯和每日两次5mg泼尼松)之后未表现出前列腺特异性抗原(PSA)下降,则将该患者限定为具有原发性抗性。

[0512] 例如,该研究的主要目的可包括评估DST-2970片剂在患有mCRPC并对阿比特龙治疗具有原发性抗性的患者中的安全性、耐受性、药代动力学和/或效力,所述对阿比特龙治疗具有原发性抗性限定为在三个周期的Zytiga®治疗(每日一次1,000mg乙酸阿比特龙酯和每日两次5mg泼尼松)之后未表现出前列腺特异性抗原(PSA)下降。

[0513] 例如,该研究的次要目的可包括,确定在将DST-2970施用于进行在剂量量和给药频率方面不同的治疗的禁食患者之后阿比特龙的药代动力学(PK)曲线。

[0514] 研究群体将是患有mCRPC并对阿比特龙治疗具有原发性抗性的成年男性患者(≥ 18 岁)。如果患者在三个周期的Zytiga®治疗(每日一次1,000mg乙酸阿比特龙酯和每日两次5mg泼尼松)之后未表现出前列腺特异性抗原(PSA)下降,则该患者被限定为具有原发性抗性。

[0515] 研究设计和持续时间可如下:

[0516] 这将是评价DST-2970片剂在患有mCRPC并对阿比特龙治疗具有原发性抗性的患者中的安全性、耐受性、药代动力学和效力的多中心、开放标签的患者研究。这些是在三个周期的Zytiga®治疗(每日一次1,000mg乙酸阿比特龙酯和每日两次5mg泼尼松)之后未显示出前列腺特异性抗原(PSA)下降的患者。

[0517] 多至100名患者将按1:1随机分到两个治疗顺序(研究组)之一:顺序A:每日一次(QD)施用DST-2970片剂;和顺序B每日三次(TID)施用DST-2970片剂。初始250mg剂量的DST-2970片剂将按照每个治疗组的给药时间表施用1个周期,此时将评估每位患者的PSA水平。如果每位患者未实现30%或更大的PSA下降,则患者的个体剂量将提高至500mg,并根据治疗组的给药时间表施用第二个周期,随后进行PSA分析。这种迭代的剂量递增过程将针对每位个体患者继续进行,直至实现30%或更大的PSA下降或者直至达到最大耐受剂量。

[0518] 剂型和施用途径可如下:

[0519] DST-2970将以50mg片剂的形式提供。患者将接受已证明在健康男性对象中产生与标记剂量的Zytiga®(1,000mg禁食)类似的阿比特龙暴露(AUC)的初始剂量250mg DST-2970。该初始剂量的给药频率将根据分配到顺序组的患者而变化。如果在第一治疗持续时间之后未实现30%或更大的PSA下降,则DST-2970的剂量将提高至500mg。如果在第二治疗持续时间之后未实现30%或更大的PSA下降,则DST-2970的剂量将提高至750mg。这种剂量递增将继续进行直至实现30%或更大的PSA下降或者直至达到最大耐受剂量。

[0520] 关于安全性和耐受性,该研究将确定DST-2970片剂在所有所评价的剂量和给药频率下是否安全且耐受性良好。

[0521] 关于药代动力学,该研究将确定DST-2970片剂在剂量递增情况下在QD和/或TID施用时是否提供超过或优选远超过在稳态下每日一次禁食施用1,000mg的Zytiga的平均暴露极限 $993\text{ng}\cdot\text{小时}/\text{ml}$ 的阿比特龙暴露(AUC)。例如,在个体患者或多个患者中的平均水平上AUC(例如 $\text{AUC}_{0\sim 24}$)提高为或为约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍或更多,可指示阳性结果。该研究还将确定DST-2970片剂在剂量递增情况下在QD和/或TID施用时是否提供超过或优

选远超过在稳态下每日一次禁食施用1,000mg的Zytiga®的平均值226ng/mL的峰阿比特龙血浆浓度(C_{max})。例如,在个体患者或多个患者中的平均水平上 C_{max} 提高为或为约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍或更多,可指示阳性结果。该研究还将确定DST-2970片剂在QD和/或TID施用是否提供提高的谷阿比特龙血浆浓度(C_{min}),例如大于35ng/mL的 C_{min} 。

[0522] 关于效力,该研究将确定相对于Zytiga®的既定极限,DST-2970片剂的施用是否引起PSA下降,例如在对应于阿比特龙暴露改善(例如 C_{max} 、AUC和/或 C_{min} 改善)的患者的最少20%中PSA下降大于30%。例如,如果在QD和TID组二者中均看到效果,那么该效果可指示与升高的 C_{max} 和/或AUC相关。该研究将确定QD组的 C_{min} 是否为或为约0ng/mL。例如,如果仅在TID组中看到效果,那么该效果可指示与治疗持续时间内维持升高的 C_{min} 相关。

[0523] 预示性实施例18:在患有转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)并对阿比特龙具有获得性抗性的患者中的临床试验

[0524] 本实施例描述了预示性的多中心、开放标签、剂量递增研究,以评价DST-2970片剂在对阿比特龙具有获得性抗性的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗PSA活性。

[0525] 试验用产品将是DST-2970片剂(根据当前公开内容的药物制剂)。

[0526] 提议的适应证将是在对阿比特龙具有获得性抗性的患者中的mCRPC的治疗。

[0527] 在该研究中,将确定DST-2970片剂是否在表现出对阿比特龙的获得性抗性的患者中显示出效力。在用Zytiga®(每日一次1,000mg乙酸阿比特龙酯和每日两次5mg泼尼松)治疗一段时间(例如至少12周)之后,如果患者先前显示出与治疗前水平相比PSA下降,例如多至50%或大于50%,但如PSA升高所指示的该患者对治疗不再有响应,则可将该患者限定为具有获得性抗性。

[0528] 例如,该研究的主要目的可包括评估DST-2970片剂在患有mCRPC并具有获得性阿比特龙抗性的患者中的安全性、耐受性、药代动力学和/或效力。

[0529] 例如,该研究的次要目的可包括,确定在将DST-2970施用于进行在剂量量和给药频率方面不同的治疗的禁食患者之后阿比特龙的药代动力学(PK)曲线。

[0530] 研究群体将是患有mCRPC并对阿比特龙治疗具有获得性抗性的成年男性患者(≥ 18 岁)。

[0531] 研究设计和持续时间可如下:

[0532] 这将是评价DST-2970片剂在患有mCRPC并对阿比特龙治疗具有获得性抗性的患者中的安全性、耐受性、药代动力学和效力的多中心、开放标签的患者研究。

[0533] 多至100名患者将按1:1随机分到两个治疗顺序(研究组)之一:顺序A:每日一次(QD)施用DST-2970片剂;和顺序B每日三次(TID)施用DST-2970片剂。初始250mg剂量的DST-2970片剂将按照每个治疗组的给药时间表施用1个周期(4周),此时将评估每位患者的PSA水平。如果每位患者未实现30%或更大的PSA下降,则患者的个体剂量将提高至500mg,并根据治疗组的给药时间表施用第二周期,随后进行PSA分析。这种迭代的剂量递增过程将针对每位个体患者继续进行,直至实现30%或更大的PSA下降或者直至达到最大耐受剂量。

[0534] 剂型和施用途径可如下:

[0535] DST-2970将以50mg片剂的形式提供。患者将接受已证明在健康男性对象中产生与标记剂量的Zytiga® (1,000mg禁食) 类似的阿比特龙暴露 (AUC) 的初始剂量250mg DST-2970。该初始剂量的给药频率将根据分配到顺序组的患者而变化。如果在第一治疗持续时间之后未实现30%或更大的PSA下降,则DST-2970的剂量将提高至500mg。如果在第二治疗持续时间之后未实现30%或更大的PSA下降,则DST-2970的剂量将提高至750mg。这种剂量递增将继续进行直至实现30%或更大的PSA下降或者直至达到最大耐受剂量。

[0536] 关于安全性和耐受性,该研究将确定DST-2970片剂在所有所评价剂量下是否安全且耐受性良好。

[0537] 关于药代动力学,该研究将确定DST-2970片剂在剂量递增情况下是否提供超过或优选远超过在稳态下每日一次禁食施用1,000mg的Zytiga的平均暴露极限993ng*小时/mL的阿比特龙暴露 (AUC)。例如,在个体患者或多个患者中的平均水平上AUC (例如AUC_{0至t}) 提高为或为约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍或更多,可指示阳性结果。该研究还将确定DST-2970片剂在剂量递增情况下在QD和/或TID施用是否提供超过或优选远超过在稳态下每日一次禁食施用1,000mg的Zytiga®的平均值226ng/mL的峰阿比特龙血浆浓度 (C_{max})。例如,在个体患者或多个患者中的平均水平上C_{max} 提高为或为约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍或更多,可指示阳性结果。该研究还将确定DST-2970片剂在QD和/或TID施用是否提供提高的谷阿比特龙血浆浓度 (C_{min}), 例如大于35ng/mL的C_{min}。

[0538] 关于效力,该研究将确定相对于Zytiga®的既定极限,DST-2970片剂的施用是否逆转PSA提高的趋势并且引起PSA下降,例如在对应于阿比特龙暴露 (例如C_{max}、AUC和/或C_{min}) 改善的患者的最少20%中PSA下降大于30%。例如,如果在QD和TID组二者中均看到效果,那么该效果可指示与升高的C_{max} 和/或AUC相关。该研究将确定QD组的C_{min} 是否为或为约0ng/mL。例如,如果仅在TID组中看到效果,那么该效果可指示与治疗持续时间内维持升高的C_{min} 相关。

[0539] 预示性实施例19:在患有三阴性乳腺癌 (TNBC) 的患者中的临床试验

[0540] 本实施例描述了预示性的多中心、开放标签、剂量递增研究,以评价DST-2970片剂在患有三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 的患者中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性。

[0541] 试验用产品将是DST-2970片剂 (根据当前公开内容的药物制剂)。

[0542] 提议的适应证将是TNBC的治疗。

[0543] 在该研究中,将确定DST-2970片剂是否在患有TNBC的患者中显示出效力。TNBC是雌激素受体、孕酮受体和过量HER2蛋白测试阴性的癌症。

[0544] 例如,该研究的主要目的可包括评估DST-2970片剂在患有TNBC的患者中的安全性、耐受性和效力。主要结果量度将包括病理完全响应 (pathologic complete response, pCR)。次要结果量度将包括总存活 (overall survival, OS)。

[0545] 该研究的纳入标准可如下:

[0546] 经组织学或细胞学证实的三阴性浸润性乳腺癌;临床分期IIA-IIIB。患者将患有如通过用卡尺和/或阳性乳房X光检查或超声可触及的病灶所限定的可测量的疾病。进入研

究需要进行双侧乳房X光检查和夹子放置。指标病灶的基线测量将记录在患者登记表上。为了对基线有效,如果可触及,则将在14天内进行测量。如果无法触及,则将在14天内进行乳房X光检查或MRI。如果可触及,则将在进入研究之前2个月内进行乳房X光检查或MRI。如果有临床指征,则将在进入研究的28天内进行X射线和扫描。患者必须在进入研究的2周内具有由以下指示的足够的器官功能:中性粒细胞绝对计数 $>1500/\text{mm}^3$, Hgb $>9.0\text{g/dl}$ 和血小板计数 $>100,000/\text{mm}^3$,总胆红素 $<$ 正常肌酐上限 $<1.5\text{mg/dL}$ 或使用Cockcroft Gault方程计算的颅交叉韧带(cranial cruciate ligament, CrCL) $>50\text{mL/分钟}$,血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶(serum glutamate oxaloacetate transaminase, SGOT) (AST) 或血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶(serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT) (ALT) 和碱性磷酸酶必须在允许合格的范围内。患者必须年满18岁。有生育潜能的女性必须在治疗开始之前7天内进行阴性血清妊娠测试。有生育潜能的女性和男性必须同意在进入研究之前和参与研究期间使用足够的避孕(生育控制的屏障方法)。

[0547] 研究设计和持续时间可如下:

[0548] 这将是评价DST-2970片剂在患有TNBC的患者中的安全性、耐受性和效力的多中心、开放标签、剂量递增的研究。这些是雌激素受体、孕酮受体和过量HER2蛋白测试阴性的患有乳腺癌的患者。

[0549] 多至100名患者将按1:1随机分到两个治疗顺序(研究组)之一:顺序A:每日一次(QD)施用DST-2970片剂;和顺序B每日三次(TID)施用DST-2970片剂。初始250mg剂量的DST-2970片剂将按照每个治疗组的给药时间表施用1个周期(4周),此时将进行活检并且评估病理响应(pathologic response, PR)。如果观察到每位患者的最小肿瘤响应至无肿瘤响应,则患者的个体剂量将提高至500mg,并根据治疗组的给药时间表施用第二个周期,随后进行活检和PR评估。这种迭代的剂量递增过程将针对每位个体患者继续进行,直至实现响应或直至达到最大耐受剂量。

[0550] 剂型和施用途径可如下:

[0551] DST-2970将以50mg片剂的形式提供。患者将接受初始剂量250mg的DST-2970。该初始剂量的给药频率将根据分配到顺序组的患者而变化。如果在第一治疗持续时间之后未实现肿瘤响应,则DST-2970的剂量将提高至500mg。如果在第二治疗持续时间之后未实现响应,则DST-2970的剂量将提高至750mg。这种剂量递增将继续进行直至实现肿瘤响应或直至达到最大耐受剂量。

[0552] 关于安全性和耐受性,该研究将确定DST-2970片剂在所有所评价剂量下是否安全且耐受性良好。

[0553] 关于效力,该研究将确定DST-2970片剂的施用是否在pCR和OS方面提供了统计学显著改善。例如,可观察到效力与阿比特龙的高全身暴露以及因此雄激素受体(androgen receptor, AR)途径的高度有效靶向相关。例如,如果在QD和TID组二者中均看到效果,那么该效果可指示与升高的 C_{max} 和/或AUC相关。该研究将确定QD组的 C_{min} 是否为或为约 0ng/mL 。例如,如果仅在TID组中看到效果,那么该效果可指示与治疗持续时间内维持升高的 C_{min} 相关。

[0554] 预示性实施例20:在患有非转移性去势抵抗性前列腺癌(non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC)的患者中的临床试验

[0555] 本实施例描述了DST-2970片剂相对于阿帕鲁胺在患有非转移性去势抵抗性前列腺癌(nmCRPC)的男性中的预示性的多中心、比较、随机、双盲、平行组、活性对照、临床优势试验。

[0556] 试验用产品将是DST-2970片剂(根据当前公开内容的药物制剂)。

[0557] 提议的适应证将是nmCRPC的治疗。

[0558] 在该研究中,将确定DST-2970片剂是否在患有如由转移发生的延迟所表明的非转移性去势抵抗性前列腺癌的患者中显示出超过阿帕鲁胺的优异效力。优异效力可与通过阿比特龙全身浓度提高而更有效地靶向雄激素受体(AR)途径相关。

[0559] 例如,该研究的主要目的可包括评价DST-2970片剂相对于阿帕鲁胺在患有nmCRPC的成年男性中的安全性和效力。效力的主要量度将包括由盲法独立中央审查(Blinded Independent Central Review,BICR)的无转移存活(metastasis-free survival,MFS)。MFS是指从随机分组至首次证明BICR证实的骨或软组织远端转移或者由于任何原因导致死亡的时间(以先发生者为准)的时间。在整个研究中,将进行放射扫描(胸部、腹部和骨盆的骨扫描和计算机断层扫描[computerized tomography,CT]或磁共振成像[magnetic resonance imaging,MRI])用于检测转移。

[0560] 例如,该研究的次要目的可包括以下:

[0561] 转移时间(time to metastasis,TTM),例如限定为从随机分组至显示出首次证明BICR证实的放射学检测的骨或软组织远端转移的扫描的时间。在整个研究中,将进行放射扫描(胸部、腹部和骨盆的骨扫描和CT或MRI)用于检测转移。

[0562] 无进展存活(progression-free survival,PFS),例如限定为从随机分组至首次记录BICR证实的放射学疾病进展(progressive disease,PD)(远端/局部/区域转移的发生)或由于任何原因导致死亡(以先发生者为准)的时间。在整个研究中,将进行放射扫描(胸部、腹部、骨盆的骨扫描和CT/MRI)用于检测转移。PD可基于实体瘤响应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST)v1.1。在具有可测量病灶的对象中,靶病灶直径总和以研究中最小总和为参考增长至少20%,和/或绝对增长至少5mm可被认为是PD。此外,一个或更多个新病灶的出现可被认为是PD。此外,在如按照CT/MRI扫描患有不可测量疾病的对象中,一个或更多个新病灶的明确进展/出现可被认为是PD。对于骨扫描检测到的新骨病灶,可需要第二次成像(CT/MRI)来证实PD。

[0563] 症状进展时间,例如限定为从随机分组至记录以下任何一项(以先发生者为准)的时间:a)发生骨骼相关事件(病理性骨折、脊髓压迫或需要对骨骼进行手术干预或放射治疗);b)需要开始新的全身抗癌治疗的疼痛进展或疾病相关症状恶化;或c)由于需要手术干预或放射治疗的局部区域肿瘤进展而发生临床显著症状。

[0564] 总存活,例如限定为从随机分组至由于任何原因导致死亡的日期的时间。

[0565] 开始细胞毒性化学治疗的时间,例如限定为从随机分组至开始前列腺癌的细胞毒性化学治疗的日期的时间。

[0566] 该研究的纳入标准可如下:

[0567] 经组织学或细胞学证实的前列腺腺癌,其无神经内分泌分化或小细胞特征、具有高的发生转移风险,例如限定为前列腺特异性抗原倍增时间(prostate-specific antigen doubling time,PSADT)小于或等于($\leq$)10个月。PSADT可使用在持续ADT(雄激素剥夺治

疗)期间获得的至少3个前列腺特异性抗原(PSA)值来计算。患者将在持续ADT期间被证明患有去势抵抗性前列腺癌,例如限定为3次PSA升高,至少相隔1周,最后一次PSA大于(>)2纳克/毫升(ng/mL)。患者将在随机分组之前4周内和整个研究中维持睾酮去势水平。目前接受用骨保留剂(bone-sparing agent)进行的骨质丢失预防治疗的患者将在随机分组之前使用稳定剂量至少4周。接受第一代抗雄激素(例如,比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特)的患者在随机分组之前将有至少4周的洗脱,并且在洗脱之后必须显示持续的疾病(PSA)进展(PSA提高)。在随机分组之前,使用5- α 还原酶抑制剂、雌激素和任何其他抗癌治疗将已过去至少4周。在随机分组之前,大手术或放射治疗将已过去至少4周。在随机分组之前,患者将显示先前治疗或手术程序的所有急性毒性作用分解至等级 ≤ 1 或基线。根据协议限定的标准,患者将显示出足够的器官功能。在血液学实验室需要确认合格的4周内,可不允许施用生长因子或输血。

[0568] 研究设计和持续时间可如下:

[0569] 这将是DST-2970片剂相对于阿帕鲁胺在患有nmCRPC的男性中的多中心、比较、随机、双盲、平行组、活性对照、临床优势试验。

[0570] 患者将按1:1随机分到两个治疗顺序(研究组)之一:顺序A:每日一次(QD)施用240mg阿帕鲁胺片剂;和顺序B:QD施用400mg的DST-2970片剂。将根据上述转移指征量度对患者进行定期评价。在无转移存活上的统计学显著改善将指示DST-2970优于阿帕鲁胺。

[0571] 剂型和施用途径可如下:

[0572] 阿帕鲁胺将以60mg片剂的形式提供。DST-2970将以50mg片剂的形式提供。片剂将按照顺序给药时间表经口施用。

[0573] 关于安全性和耐受性,该研究将确定DST-2970片剂在所有所评价剂量下是否安全且耐受性良好。

[0574] 关于效力,该研究将确定DST-2970片剂的施用是否在主要和次要量度中提供了相对于阿帕鲁胺的统计学显著改善。例如,可观察到效力与阿比特龙的高全身暴露以及因此雄激素受体(AR)途径的高度有效靶向相关。

[0575] 预示性实施例21:具有为其活性形式的阿比特龙或为修饰形式的阿比特龙(例如其可药用盐、酯、衍生物、类似物、前药、水合物或溶剂合物)的本公开内容的药物制剂

[0576] 预期在本文实施例中描述的具有阿比特龙或乙酸阿比特龙酯的示例性制剂将在药代动力学和治疗作用方面显示出相同或相似的结果。因此,预期活性阿比特龙和阿比特龙及修饰形式例如其可药用盐、酯、衍生物、类似物、前药、水合物或溶剂合物将在药代动力学和治疗作用方面显示出相同或相似的结果。

[0577] 实施例22:实施例23至28的材料和方法

[0578] 以下材料用于产生实施例23至28中所述的结果:

[0579] 材料。阿比特龙活性药物成分(API)购自Attix Pharma (Ontario, Canada)。羟丙基 β 环糊精,即Kleptose®HPB购自Roquette America (USA)。微晶纤维素,即Avicel PH-102购自FMC Corporation (Pennsylvania, USA)。甘露醇,即Pearlitol 200SD购自Roquette America (USA)。交联羧甲基纤维素钠,即Vivasol®购自JRS Pharma (New York, USA)。乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯HMP级,即AQOAT®购自Shin-Etsu (New Jersey, USA)。胶体

二氧化硅,即 **Aerosil®200P** 购自 Evonik Industries (New Jersey, USA)。硬脂酸镁购自 Peter Greven (Muenstereifel, Germany)。使用购自 Biorelevant.com (Surrey, UK) 的 FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF 粉末制备禁食状态模拟肠液 (FaSSIF) 溶解介质。乙酸阿比特龙酯片剂,即 **Zytiga®** (250mg 乙酸阿比特龙酯) 购自药房,它们是为 Janssen Biotech (Pennsylvania, USA) 制造的。用于 HPLC 分析的溶剂为 HPLC 级。用于溶解和 HPLC 分析的所有其他化学物质和试剂均为 ACS 级。

[0580] 以下方法用于产生实施例 23 至 28 中所述的结果:

[0581] **KinetiSol®** 加工。使用 **KinetiSol®** 技术 (DisperSol Technologies LLC, Texas) 制备具有不同载药量的阿比特龙 **KinetiSol®** 固体分散体 (**KinetiSol®** Solid Dispersion, KSD)。最初,所有 KSD 均使用由 DisperSol Technologies LLC (Texas, USA) 设计和制造的研究规模混配器 (“配制器”) 来制备。随后,非晶态 KSD 使用由 DisperSol Technologies LLC (Texas, USA) 设计和制造的制造规模混配器 (“制造混配器”) 来制备。在混配之前,准确称量药物阿比特龙和寡聚体 HPBCD (表 3.1), 并充分混合以制备物理混合物 (physical mixture, PM)。将物理混合物装入 **KinetiSol®** 混配室。在室内,带有突出叶片的杆以 500rpm 至 7000rpm 的不同增量速度旋转且无外部加热,以向样品材料赋予摩擦力和剪切力。使用红外探头监测物质的温度。当熔融物质温度达到 150°C 至 180°C 的值时,将物质快速喷射、收集并压在两块不锈钢板之间以使样品快速淬火。

[0582] 研磨。使用实验室规模的转子磨,即 IKA 管磨 100 (IKA Works GmbH & Co. KG, Staufen, Germany), 将在 **KinetiSol®** 加工之后获得的经淬火物质进行小批量研磨。对于研磨,将经淬火物质的碎片装载入 20mL 研磨室,所述研磨室在 10000 至 20000rpm 研磨速度之间运行 60 秒。将经研磨材料随后通过 #60 目筛网 ($\leq 250\mu\text{m}$)。将保留在筛上方,即 $> 250\mu\text{m}$ 的材料以相同的参数循环通过磨机,并且重复研磨和筛分的过程直至所有材料均通过筛网。将 $< 250\mu\text{m}$ 的所得材料标记为 KSD。

[0583] 熔融淬火阿比特龙。为了为核磁共振谱和拉曼光谱提供纯的非晶态阿比特龙参考样品,对阿比特龙进行熔融淬火。将少量阿比特龙 (< 0.5 克) 添加至开口闪烁瓶 (scintillation vial) 中,并吹火数秒直至全部量的阿比特龙熔融。将包含熔融物质的闪烁瓶立即浸入液氮中。当氮沸腾强度减弱时,将瓶转移到真空干燥器中并施加真空约 2 小时。在 2 小时之后,释放真空并将瓶从干燥器中移出。将经淬火阿比特龙物质从瓶中刮出,使用研杵轻轻研磨并通过 #60 目筛网 ($\leq 250\mu\text{m}$) 进行筛分。将经熔融淬火的阿比特龙置于冷冻箱中直至进一步使用。

[0584] 调制差示扫描量热法。使用配备有基于冷藏的冷却系统和自动进样器的 Q20 型差示扫描量热仪 (TA Instruments, Delaware, USA) 通过调制差示扫描量热法 (mDSC) 进行热分析。API 和 KSD 样品是通过称量 5 至 10mg 材料并将其装载入 Tzero 盘中来制备的。将盘使用 Tzero 压机用 Tzero 盖来密封。将样品在 30°C 下平衡 5 分钟之后,温度以 5°C/分钟的速度上升至 250°C,每 60 秒调节 $\pm 1^\circ\text{C}$ 。流量为 50mL/分钟的氮气用作样品吹扫气体。数据使用 TA Instrument Explorer 软件 (TA Instruments, Delaware, USA) 进行收集,并使用 Universal Analysis 软件 (TA Instruments, Delaware, USA) 进行处理。

[0585] HPLC 分析。开发了用于阿比特龙 KSD 的化学分析的稳定性指示高效液相色谱

(high-performance liquid chromatography, HPLC) 方法。使用Dionex Ultimate 3000 HPLC系统(ThermoFisher Scientific, Massachusetts, USA) 进行反相HPLC分析。HPLC柱是Kinetex®XB C18, 150mm×4.6mm, 2.6μm (Phenomenex, California, USA)。流动相A为20mM 甲酸铵缓冲液(pH 3), 并且流动相B为脱气乙腈。设计了最初具有较高水相、随后逐渐提高有机相的梯度曲线。流量为0.9mL/分钟且运行时间为42分钟。柱保持在35℃, 并在254nm的单波长下收集数据。在7:2:1的甲醇:异丙醇:四氢呋喃作为标准品/样品稀释剂的情况下以0.5mg/mL水平的标称浓度制备样品。在分析之前, 所有样品均通过0.45μm PVDF注射式过滤器(GE Healthcare Life-Sciences, Pennsylvania, USA) 进行过滤。使用Chromeleon™软件7.0版(ThermoFisher Scientific, Massachusetts, USA) 分析样品色谱。

[0586] 固态核磁共振光谱。一维(1D) ^{13}C 固态核磁共振光谱(ssNMR) 在奥斯汀德克萨斯大学(Texas, USA) 的NMR实验室进行。使用Bruker AVANCE™ III HD 400MHz仪器(Bruker Corporation, Massachusetts, USA) 收集 ^{13}C ssNMR光谱。使用4mm MAS探头进行交叉极化实验, 并且采用的 ^{13}C 频率为100.62MHz。接触时间设定为2毫秒, 自旋速率设定为10KHz, 并且弛豫延迟为2至30秒。温度设定为300.0K。使用化学位移参考标准金刚烷38.48ppm。使用Bruker NMR软件(Bruker Corporation, Massachusetts, USA) 收集数据。使用MNOVA软件14版(Santiago de Compostela, Spain) 处理数据。

[0587] 二维(2D) ^{13}C - ^1H 异核相关(heteronuclear correlation, HETCOR) 谱是在默克研究实验室(Merck&Co., Inc. West Point, PA) 临床前开发的生物制药NMR实验室(Biopharmaceutical NMR Laboratory, BNL) 使用Bruker AVANCE III HD 400三重共振光谱仪在400.13MHz的 ^1H 频率下获得的。使用了298K的实验温度和12kHz的MAS频率。所有数据均在Bruker TopSpin软件中处理。使用2毫秒的CP接触时间和2秒的循环延迟进行 ^{13}C - ^1H HETCOR实验。

[0588] 拉曼光谱。拉曼光谱是使用HyperFlux™ PRO Plus (HFPP) 拉曼光谱系统(Tornado Spectral Systems, Ontario, Canada) 进行的。将API、PM、KSD和熔融淬火阿比特龙样品装载到铝载物台上。样品经受具有785nm波长和200mW功率的激光束。每个光谱收集50次曝光, 并且每个样品收集3个光谱。采用100毫秒的曝光时间。启用了宇宙射线去除和暗光谱校正。使用SpectralSoft软件(Tornado Spectral Systems, Ontario, Canada) 收集光谱数据。使用Unscrambler X软件(Camo Analytics, Oslo, Norway) 完成光谱数据预处理和多变量分析。

[0589] 相溶解度分析。相溶解度分析在两种不同的介质, 即0.01N HCl (pH2.0) 和FaSSiF (在pH 6.8的50mMol磷酸盐缓冲液中制备) 中进行。在闪烁瓶中的每种介质中制备0mg/mL至600mg/mL的HPBCD溶液。将过量的阿比特龙添加至每个瓶中, 并且将瓶进行声处理30分钟并置于工作台上。在48小时和7天的时间点从每个瓶中取出样品。使用超速离心机(Eppendorf, Hamburg, Germany) 离心样品。使用HPLC稀释剂进一步稀释上清液并通过上述HPLC方法进行分析以找出阿比特龙的浓度。

[0590] 稳定性分析。在升高的温度下进行稳定性分析。将KSD样品装载入闪烁瓶中并在设定为90℃的热板上加热6小时。随后如上所述通过XRPD分析样品。XRPD分析之后, 将样品在设定为150℃的热板上重新加热6小时并通过XRPD重新分析样品。

[0591] 体外溶出度研究。开发了体外非下沉胃转移溶出方法以分析阿比特龙API和KSD的溶出度。对于等同于44.6mg阿比特龙API的溶出分析样品, 将样品装载入包含50mL的0.01N

HCl (pH 2.0) 的锥形瓶 (溶出容器) 中, 置于设定为37°C和180rpm转速的振荡培养箱Excella E24 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) 中。在30分钟之后, 将50mL FaSSIF (在 pH 6.8的50mM磷酸盐缓冲液中制备) 添加至溶出容器中。在预定的时间点, 从溶出容器中抽取样品并使用超速离心机 (Eppendorf, Hamburg, Germany) 离心。使用HPLC稀释剂进一步稀释上清液并通过上述HPLC方法进行分析。通过线性梯形法计算药物溶出曲线下面积 (area under drug dissolution curve, AUC)。

[0592] 压片。对KSD和压片赋形剂Avicel PH-102、Pearlitol 200SD、Vivasol®、Kleptose®、AQOAT®、Aerosil® 200P和硬脂酸镁进行准确称重和分配。Aerosil® 200P, 通过#40 (420µm) 筛分直至所有材料均通过筛分。将KSD和除硬脂酸镁以外的所有压片赋形剂装载入瓶中并使用涡旋混合器 (Thermo Scientific, Massachusetts, USA) 混合。随后将硬脂酸镁添加至瓶中并使用抹刀混合。随后将所得压片混合物以等同于50mg阿比特龙的等分试样进行分配。将每个等分试样装载入压片模具并使用具有8至12kP目标硬度的单站手动压片机 (BVA Hydraulics, Missouri, USA) 进行压制。

[0593] 在比格犬中的体内药代动力学研究。在Pharamaron (Ningbo, China) 进行了在禁食非原初雄性比格犬中的体内药代动力学研究。动物研究是根据经批准的Pharamaron IACUC协议#PK-D-06012018进行的。分析了50.0mg当量阿比特龙片剂以及250mg当量乙酸阿比特龙酯片剂-Zytiga®。每个制剂的每个研究组由3只犬组成。在给药之前将犬禁食过夜, 并在给药后4小时之后恢复食物。向每只犬施用各制剂 (按照研究组) 的单片剂以及给药后冲洗的40mL无菌水。在给药之后0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、18、24、36和48小时的预定时间点, 通过外周血管的静脉穿刺从每只犬中抽取1mL血液样品并将其置于包含肝素钠抗凝剂的管中。将血液样品离心以分离血浆。使用液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS) 分析血浆样品的阿比特龙含量。

[0594] 药代动力学分析。使用与经口途径施用一致的非房室方法, 使用Phoenix™ WinNonlin软件6.1版 (Certara, New Jersey, USA) 估计药代动力学参数。通过线性梯形法计算血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC)。使用下式计算相对生物利用度, 即F值:

$$F = \frac{\text{AUC}_{(0\text{至}48\text{小时})}(\text{测试阿比特龙片剂}) * \text{剂量}(\text{阿比特龙剂量})(\text{参考乙酸阿比特龙酯片剂})}{\text{AUC}_{(0\text{至}48\text{小时})}(\text{参考乙酸阿比特龙酯片剂}) * \text{剂量}(\text{阿比特龙剂量})(\text{测试阿比特龙片剂})}$$

[0595]

$$\text{AUC}_{(0\text{至}48\text{小时})}(\text{参考乙酸阿比特龙酯片剂}) * \text{剂量}(\text{阿比特龙剂量})(\text{测试阿比特龙片剂})$$

[0596] 实施例23: KinetiSol®固体分散体 (KSD) 的制备

[0597] 表19列出了KSD组合物和加工参数。批次1至5的PM均可通过KinetiSol®技术加工。最初, 所有批次均在研究规模混配器上进行加工。随后, 为了产生更大量的材料以用于进一步测试, 批次1至3的KSD在制造规模混配器上进行加工。批次1至4的KSD的总加工时间为少于20秒, 而批次5的KSD为41.5秒。对于批次4和5的KSD, 观察到相当大量的材料黏附。所有批次均容易研磨并通过#60筛分, 以产生颗粒尺寸<250µm的KSD粉末。

[0598] 表19. KSD组合物和加工参数

批次 编号	组合物		KinetiSol®混 配器	批量 大小 (g)	加工温度 (℃)	剪切应力 (转速-rpm)	总加工 时间 (秒)	
	药物 (% wt)	寡聚体 (% wt)						
[0599]	1	阿比特龙 (10)	HPBCD (90)	制造混配器	90	150	2400,2700	16
	2	阿比特龙 (20)	HPBCD (80)	制造混配器	90	180	2400,2700	18
	3	阿比特龙 (30)	HPBCD (70)	制造混配器	90	180	500, 2700, 3000	16.5
	4	阿比特龙 (40)	HPBCD (60)	配制器	10	160	1000, 6000	19.3
	5	阿比特龙 (50)	HPBCD (50)	配制器	10	160	1000, 6000, 7000	41.5

[0600] 常规地,药物-CD药物组合物已通过基于溶剂(例如有机溶剂、二氧化碳)的技术,例如喷雾干燥、冷冻干燥、溶剂蒸发、使用溶剂和超临界流体过程的捏合来制备(Modekar和Patil 2016;Jug,Becirevic-Lacan和Bengez 2009;Gala 2015;Jug和Mura 2018;Semcheddine et al.2015;Li et al.2018)。存在与这些技术相关的数个缺点,例如有限的可扩展性、高能耗、使用有毒有机溶剂、具有挑战性的溶剂去除和药物降解的潜力(Jug和Mura 2018)。某些无溶剂技术例如微波辐射、密封加热和热熔挤出也已被报道用于制备药物-CD药物组合物(Thiry et al.2017;Wen et al.2004;Mura et al.1999)。这些技术的主要缺点是由于微波辐射或加热导致的药物降解(Jug和Mura 2018)。研磨是另一种已被用于制备药物-CD药物组合物的无溶剂方法(Ramos et al.2013;Borba et al.2015)。药物CD的典型研磨时间为数分钟至数小时(Jug和Mura 2018)。使药物较长持续时间承受高物理压力(这是研磨过程的特点)会导致显著的药物降解(Savjani,Gajjar和Savjani 2012)。KinetiSol®是热动力学无溶剂技术,其不需要施加外部加热,并且其典型的加工时间为秒级,通常<30秒(Ellenberger,Miller和Williams 2018)。因此KinetiSol®是用于加工药物-CD药物组合物的有前景的技术。

[0601] 使用KinetiSol®技术,首先在研究规模混配器(即配制器)上开发具有10%至50%载药量的阿比特龙-HPBCD KSD。配制器适合于小规模制剂筛选和可行性研究,因为其每批次可加工多至15g材料(Ellenberger,Miller和Williams 2018)。而制造规模混配器,也称为制造混配器,适合于制造临床前和早期临床供应品,因为其每批次可加工多至350g材料(Ellenberger,Miller和Williams 2018)。由于批次1至3的KSD是被压片以用于动物研究,因此这些批次再次在制造混配器上制造以产生较高的KSD量。批次1至3的PM的加工参数使用比例因子容易地从配制器转移至制造混配器,从而证明KinetiSol®是可扩展的

技术。可以看出,与50%载药量的批次5的KSD的总加工时间(41.5秒)相比,10%至40%载药量(即批次1至4的KSD)需要更少的总加工时间(<20秒)来达到目标温度(表19)。这可能是需要更长持续时间的更高量的剪切应力以热动力学加工大量存在的高熔点阿比特龙。所有5个批次的加工温度相当且为150℃至180℃(表19)。对于批次3至5的KSD,最初采用较低的转速,即分别为500rpm、1000rpm和1000rpm,并且在此之后采用较高的转速,即分别为2700rpm、6000rpm和6000rpm,以确保药物的均匀混合,因为它们包含较高的载药量(表19)。批次4和5的KSD包含较高量的熔融阿比特龙,导致材料黏附。该问题可通过添加润滑剂例如硬脂富马酸钠容易地解决。

[0602] 总体而言,具有10%至50%载药量的KSD可通过KinetiSol®技术加工,并且容易地淬火、研磨和筛分以产生KSD粉末。

[0603] 实施例24:KSD的物理化学分析

[0604] 图28示出了纯的阿比特龙API、经熔融淬火阿比特龙API、HPBCD、批次1的PM和批次1至5的KSD的X射线衍射图。纯的阿比特龙API的X射线衍射图显示出尖锐的衍射峰。其在8.43°、16.54°和19.31°处显示出特征峰。经熔融淬火阿比特龙API的X射线衍射图未显示出尖锐的衍射峰并显示出光晕图案(halo pattern)。HPBCD的X射线衍射图也显示出光晕图案。批次1PM的X射线衍射图显示出尖锐的衍射峰。其在8.70°、16.72°和19.55°处显示出尖锐的峰,其对应于纯的阿比特龙API的特征峰。另外,批次1PM在12.08°、15.51°、17.29°、21.48°和23.98°处显示出峰,其与纯的阿比特龙API衍射图中观察到的峰相比位置略有不同。批次1至3的KSD的X射线衍射图显示出完全的光晕图案且无衍射峰。批次4和5的KSD的X射线衍射图在8.52°、16.54°和19.60°处显示出尖锐的衍射峰,其对应于纯的阿比特龙API的特征峰。另外,批次4和5的KSD显示出某些较小的衍射峰,这也在纯的阿比特龙API衍射图中观察到。

[0605] 批次1的PM和批次1至5的KSD的mDSC热谱图在图29中示出。批次1的PM在227.25℃显示出急剧的熔融吸热。批次2和3的KSD在评价的mDSC运行条件下没有显示出显著的热事件。批次3的KSD在216.20℃显示出小的热事件并且在224.72℃显示出熔融吸热。批次4的KSD在219.99℃显示出宽的熔融吸热。类似地,批次5的KSD在223.62℃显示出熔融吸热。

[0606] HPLC分析显示,批次1至3的KSD的总杂质分别为0.28%、0.37%和0.38%。这些批次中没有一个是具有≥0.2%的单独未知杂质。

[0607] 纯的阿比特龙API的X射线衍射图(图28)显示出尖锐的衍射峰,由此指示其结晶性质。经熔融淬火阿比特龙API显示出光晕XRPD图案(图28),因此表明阿比特龙被转化为纯的非晶态形式。已知纯的非晶态API高度不稳定并且具有强的重结晶倾向(Knapik-Kowalczyk et al. 2019)。因此,为了防止重结晶,将熔融淬火阿比特龙API储存在低于0°F的冷冻箱中。HPBCD的X射线衍射图(图28)显示出与由Gala和Ren et al.报道的光晕图案类似的光晕图案,由此指示HPBCD是非晶态状态(Gala 2015; Ren et al. 2009)。天然CD由于其分子间氢键而本质上是结晶的(Gala 2015; Loffsson et al. 2005)。然而,由于烷基取代,天然CD的分子间氢键被破坏导致经修饰CD,例如HPBCD的非晶态性质(Sharma和Baldi 2016; Loftsson et al. 2005)。批次1的PM显示出尖锐的衍射峰(图28),因此指示其结晶性质。批次1的PM的XRPD峰位置与纯的阿比特龙API相比略有不同,这是由于批次1的PM中HPBCD的非晶态光晕图案的贡献。批次1至3的KSD显示出光晕XRPD图案(图28),因此指示阿比特龙API在这些KSD中

化为非晶态形式。然而,在批次4和5的KSD的X射线衍射图(图28)中观察到的尖锐的衍射峰指示,这些KSD中的阿比特龙API主要为结晶形式。此外,由于针对批次4和5的KSD观察到的衍射峰大部分对应于纯的阿比特龙API的峰,因此可推断KinetSol®技术没有改变这些KSD中阿比特龙API的多晶型。

[0608] 在批次1的PM的mDSC热谱图(图28)中观察到的熔融峰对应于在228℃左右的阿比特龙熔点(Solymosi et al.2018)。由于在批次2和3的KSD的mDSC热谱图中未观察到对应于阿比特龙API的熔融吸热,这进一步证实了阿比特龙API在这些批次中转化为非晶态形式。令人感兴趣的是,在批次3的KSD的mDSC热谱图(图29)中观察到的两个小的热事件指示批次3的KSD中一定量的阿比特龙仍为结晶形式。然而,这与批次3的KSD的XRPD图案相冲突。因此,我们分析了批次3的KSD的mDSC热谱图的不可逆热流v/s温度曲线(数据未示出),并在可逆热流v/s温度曲线中观察到在熔融吸热之前看到两个宽的重结晶吸热,这表明熔融事件主要是由于mDSC运行参数。在批次4和5的KSD的mDSC热谱图(图29)中看到的宽的熔融吸热指示结晶阿比特龙API的熔融并且证实了在其XRPD衍射图(图28)中的观察。应当注意,针对批次4和5的KSD观察到的熔融吸热在比阿比特龙熔点更低的温度下。这可能是由于阿比特龙-HPBCD之间的相互作用而导致的共晶现象,所述阿比特龙-HPBCD之间的相互作用是由紧密的阿比特龙-HPBCD混合和通过KinetiSol®技术的热动力学加工引起的(Gala, Pham和Chauhan 2013)。

[0609] 由于在所有KSD中阿比特龙的总百分比纯度>99.50%,因此可推断阿比特龙在KinetiSol®加工期间未降解。

[0610] 因此,总体而言,KinetiSol®技术能够使具有10%至30%载药量的KSD呈现为物理非晶态和化学稳定形式。

[0611] 实施例25:在KSD内阿比特龙与HPBCD之间的固态相互作用

[0612] 图30示出了纯的阿比特龙API、HPBCD、批次1的PM和批次1至5的KSD的¹³C ssNMR谱。纯的阿比特龙API的1D¹³C ssNMR谱显示出21个尖锐的信号。其显示出20至60ppm的11个信号、约72ppm的信号和120至160ppm的9个信号。HPBCD在约19ppm、61ppm、67ppm、73ppm、82ppm和102ppm处显示出6个宽信号。批次1的PM显示出与纯的阿比特龙API和HPBCD二者相对应的尖锐的和宽的信号的混合。批次1至3的KSD显示出与HPBCD相对应的主要信号。它们显示出与纯的阿比特龙API相对应的20至60ppm的一些宽信号,但在批次1至3的KSD的¹³C ssNMR谱中,与纯的阿比特龙API对应的120至160ppm的信号不存在或极度变宽。批次4和5的KSD显示出与纯的阿比特龙API和HPBCD二者相对应的尖锐的和宽的信号的混合。

[0613] 经熔融淬火阿比特龙API和KSD的原始拉曼光谱显示出由于荧光导致的干扰。因此,光谱预处理是通过使用二次多项式和Savitsky-Golay 31点平滑滤波器将原始光谱转换为二阶导数来完成的。随后通过应用标准正态变量变换对二阶导数光谱进行散射校正。表20列出了纯的阿比特龙API、经熔融淬火阿比特龙API、批次1的PM和批次1至5的KSD的拉曼峰位置。表21列出了经熔融淬火阿比特龙API、批次1的PM和批次1至5的KSD的拉曼峰位移。具体地,列出了与阿比特龙的吡啶环振动、类固醇部分振动、B和D环中的C=C振动对应的拉曼峰位置。针对经熔融淬火API列出了相对于纯的阿比特龙API的峰位移。针对批次1的PM和批次4和5的KSD计算了相对于纯的阿比特龙API的峰位移,因为它们均主要包含晶体形式的阿比特龙。针对批次1至3的KSD计算了相对于经熔融淬火阿比特龙API的峰位移,因为

它们均主要包含非晶态形式的阿比特龙。

[0614] 表20. 纯的阿比特龙API、经熔融淬火阿比特龙API、批次1的PM和批次1至5的KSD的拉曼峰位置。

理论上的分配	纯的阿比特龙 API	经熔融淬火阿比特龙 API	批次 1 的 PM	批次 1 的 KSD	批次 2 的 KSD	批次 3 的 KSD	批次 4 的 KSD	批次 5 的 KSD
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)
	峰位置 [波数 (cm^{-1})]							
吡啶环和类固醇部分振动	1024	1025	1024	1028	1027	1027	1025	1025
理论上的分配	纯的阿比特龙 API	经熔融淬火阿比特龙 API	批次 1 的 PM	批次 1 的 KSD	批次 2 的 KSD	批次 3 的 KSD	批次 4 的 KSD	批次 5 的 KSD
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)
	峰位置 [波数 (cm^{-1})]							
整个阿比特龙分子振动	1049	1048	1049	1050	1050	1050	1049	1049
C=C (D 环) + 吡啶		1584		1586	1586	1586		
	1593	1599	1594	1603	1602	1601	1594	1594
C=C (B 环)	1663	1667	1663	1671	1669	1668	1665	1665

[0617] 表21. 经熔融淬火阿比特龙API、批次1的PM和批次1至5的KSD的拉曼峰位移。

理论上的分配	经熔融淬 火阿比特 龙 API	批次 1 的 PM	批次 1 的 KSD	批次 2 的 KSD	批次 3 的 KSD	批次 4 的 KSD	批次 5 的 KSD
	(b-a)	(c-a)	(d-b)	(e-b)	(f-b)	(g-a)	(h-a)
	峰位移 [波数 (cm ⁻¹)]						
[0618]	吡啶环和类固醇 部分振动	1	0	3	2	2	1
	整个阿比特龙分 子振动	-1	0	2	2	2	0
	C=C (D 环) + 吡 啶	6	1	4	3	2	1
	C=C (B 环)	4	0	4	2	1	2

[0619] 纯的阿比特龙API、批次1的PM、批次4和5的KSD的¹³C ssNMR谱(图30)显示出主要的尖锐信号,由此指示其结晶性质。而HPBCD和批次1至3的KSD的¹³C ssNMR谱(图30)显示出主要的宽信号,由此指示其非晶态性质。这进一步验证了我们从X射线衍射法和调制差扫描量热法得出的推论。为了理解KSD内的固态相互作用,我们首先将¹³C ssNMR信号分配给在阿比特龙和HPBCD中的碳原子。在纯的阿比特龙API的¹³C ssNMR谱中,20ppm至60ppm的信号可分配给阿比特龙的sp³杂化碳,即C1、C2、C4、C6、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C23和C24;约72ppm处的信号可分配给C3,以及120ppm至160ppm的信号可分配给阿比特龙的sp²杂化碳,即C5、C7、C16、C17、C18、C19、C20、C21和C22。在HPBCD的¹³C ssNMR谱中,信号分配为HPBCD中吡喃葡萄糖单元的19ppm(羟丙基)、61ppm(C6)、67ppm(羟丙基)、73ppm(C2、C3、C5)、82ppm(C4)和102ppm(C1)。类似的HPBCD¹³C ssNMR谱已在文献(Pessine, Calderini和Alexandrino 2012)中报道。由于批次1的PM的¹³C ssNMR谱显示出来自纯的阿比特龙API和HPBCD二者的附加信号,因此可推断在PM中阿比特龙和HPBCD之间没有相互作用。在批次1的KSD¹³C ssNMR谱中,120ppm至160ppm不存在阿比特龙sp²杂化碳的信号,指示阿比特龙的B环、D环和吡啶环与HPBCD相互作用,并且可能覆盖/包含在HPBCD腔中。对于批次2和3的KSD,这些信号变宽,因此指示阿比特龙的B环、D环和吡啶环与HPBCD之间存在一些相互作用,但与批次1的KSD不同,并非这些批次中的所有非晶态阿比特龙均与HPBCD相互作用。在批次1至3的KSD的¹³C ssNMR谱中20ppm至60ppm的阿比特龙C3信号缺失和阿比特龙sp³杂化碳信号变宽,表明这些批次中阿比特龙的A环、C环与HPBCD之间存在相互作用。由于批次4和5的KSD的¹³C ssNMR谱显示出与阿比特龙和HPBCD二者对应的峰具有最小的增宽,因此可推断在这些KSD批次中,阿比特龙和HPBCD之间的相互作用极小至没有相互作用。

[0620] 纯的阿比特龙API的拉曼光谱的峰分配(表20)是基于文献(Long2004; Stolarczyk et al. 2018)中报道的拉曼特征组频率完成的。由于非晶态阿比特龙中的氢键破坏从而改变其化学环境,经熔融淬火阿比特龙API的峰位移(表21)是明显的。针对批次1的PM没有观察到主要的峰位移,因此再次确认PM中阿比特龙和HPBCD之间没有相互作用。在KSD中,针对

批次1的KSD观察到最高峰位移,因此表明批次1的KSD中阿比特龙和HPBCD之间的相互作用最大。1535至1700 cm^{-1} 的区域有仅与阿比特龙API相关的峰并且没有由于HPBCD导致的干扰,因此我们关注该区域。在批次1的KSD中与阿比特龙B环、D环和吡啶环中的C=C振动相关的峰位移具有高幅度,因此表明这些环与HPBCD相互作用并且可能包含在其疏水口袋中。这些峰位移在幅度上从批次1的KSD至批次3的KSD即随着载药量的提高而降低,因此表明批次2和3的KSD中阿比特龙和HPBCD之间的相互作用降低。针对批次4和5的KSD,仅由于B环中的C=C振动观察到小的峰位移,因此表明这些KSD中阿比特龙和HPBCD之间的部分相互作用最小。由于HPBCD外表面的亲水性,可假定在KSD中阿比特龙与HPBCD外表面之间没有太多相互作用。然而,当阿比特龙不完全包含在HPBCD中时,阿比特龙-OH和HPBCD-OH之间仍有可能存在氢键。该未包含的阿比特龙可能比包含在HPBCD中的阿比特龙具有更小的表观水溶性。Gong和Zhu报道,乙酸阿比特龙酯和阿比特龙可与 β -环糊精形成络合物(Gong和Zhu 2013)。

[0621] 总体而言,1D ^{13}C ssNMR光谱和拉曼光谱表明,批次1的KSD中的所有非晶态阿比特龙均包含或络合在HPBCD中;批次2和3的KSD包含部分络合在HPBCD中的非晶态阿比特龙;批次4和5的KSD主要包含结晶阿比特龙,其与HPBCD的相互作用最小。批次1至5的KSD的阿比特龙:HPBCD摩尔比分别为1.0:2.2、1.0:1.0、1.0:0.6、1.0:0.4和1.0:0.2。因此,随着载药量的提高,可用于与阿比特龙相互作用的HPBCD分子数目降低,从而导致阿比特龙和HPBCD之间的相互作用降低。虽然这些KSD中阿比特龙:HPBCD的化学计量不能根据1D ssNMR结果来说明,然而显示出阿比特龙:HPBCD的优选化学计量可以是1:2。这可基于阿比特龙和HPBCD的理论尺寸得到进一步证实。HPBCD的内腔直径为0.62至0.78nm,其被部分遮蔽且其长度为0.79nm(Szente et al.2018;Roquette2006;Tsuchido et al.2017)。阿比特龙被认为是孕烯醇酮的吡啶基衍生物,据报道其长度为13 Å,即1.3nm(Haider et al.2010)。吡啶的动力学直径为5.7 Å,即0.57nm,以及环己烷(与阿比特龙的A环-环己醇类似)的动力学直径为0.69nm(Weng et al.2015)。因此,阿比特龙可从任一端被包含到HPBCD腔中,但阿比特龙的整个长度不能被单个HPBCD分子覆盖。因此,理论上为了完全包含阿比特龙,需要2摩尔HPBCD。这与固态相互作用研究的结果一致,表明10%载药量的批次1的KSD具有完全的阿比特龙与HPBCD络合。

[0622] 为了以较高分辨率进一步研究阿比特龙-HPBDC的相互作用,使用了2D ^{13}C -1H HETCOR。最近,该2D异核相关谱已成功确定出ASD中富含的API-聚合物相互作用(Lu et al.,Mol Pharm,2019,16,6,2579-2589;和Hanada et al.,International Journal of Pharmaceutics,第548卷,第1期,2018年9月5日,第571至585页)。例如,已发现泊沙康唑(posaconazole)与不同聚合物(包括HPMCAS和HPMCP)之间的不同种类的氢键、静电和疏水相互作用(Lu et al.,2019)。在我们之前的研究中,已经发现较高的能量输入可增强三元ASD中的分子相互作用(Hanada et al)。在当前的研究中,结晶阿比特龙(黑色)、HPBCD(红色)和批次3的KSD(蓝色)的2D谱在图31中示出。在 ^{13}C 区域在90至160ppm处放大的谱包含120至150ppm处的阿比特龙芳香族的峰和约103ppm处的HPBCD异头碳的峰(O' Brein et al.,Carbohydrate Research,第339卷,第1期,2004年1月2日,第87至96页)。由于谱线增宽和峰重叠,阿比特龙在结晶参考(黑色)中表现出良好分辨的碳共振以及在KSD中较少的峰数目,这与1D ^{13}C 谱的分析良好吻合。HPBCD参考谱(红色)显示出一个宽1H峰,其是与异头

碳结合的质子。令人感兴趣的是,异头碳与约6.4ppm处的质子峰具有新的相关性,这可能可分配给阿比特龙的芳香族质子。该新交叉峰表明阿比特龙的芳香族区域和HPBCD的异头质子之间的分子间相互作用。

[0623] 实施例26:溶液状态相溶解度曲线

[0624] 图32示出了阿比特龙-HPBCD在0.01N HCl和FaSSIF中的相溶解度曲线。在两种相即0.01N HCl和FaSSIF中,随着HPBCD浓度的提高,阿比特龙的溶解度提高。阿比特龙在0.01N HCl中的溶解度比在FaSSIF中高得多,特别是HPBCD浓度范围为71.48 μ M/mL至428.88 μ M/mL时。

[0625] 通常,生成溶液状态相溶解度曲线以理解用于通过基于溶剂的方法制备络合物的药物-CD络合动力学。然而,本文中我们生成溶液状态相溶解度曲线以理解其对KSD溶出的影响。在溶液状态下,CD可通过驱动力与游离溶解的药物形成络合物,所述驱动力例如来自CD腔的富烩水分子的释放、范德华相互作用、静电相互作用、氢键和疏水相互作用 (Loftsson et al.2005)。基于Higuchi和Connors分类,可看出,针对在0.01N HCl和FaSSIF介质二者中的阿比特龙和HPBCD,生成A型溶液状态相溶解度曲线(图32) (Loftsson et al.2005;Saokham et al.2018)。这意味着随着HPBCD浓度的提高,溶解的阿比特龙的量提高。因此,在KSD溶出后,未吸收阿比特龙的再增溶将取决于HPBCD的浓度。因此,对于阿比特龙增溶,最高可行的HPBCD浓度是优选的。

[0626] 另外,与FaSSIF相比,在0.01N HCl中看到更高的阿比特龙增溶,因为在0.01N HCl中阿比特龙的固有溶解度更高,因此与FaSSIF相比,在0.01N HCl中更多的阿比特龙增溶并与HPBCD形成络合物。应注意的是,与离子化的药物相比,通常未离子化的药物与CD形成更稳定的络合物 (Loftsson et al.2005)。由于阿比特龙的pKa为4.81,因此其将在FaSSIF中形成更稳定的络合物 (Drugbank 2007)。

[0627] 实施例27:KSD的稳定性

[0628] 图33示出了批次1至3的KSD在90℃和150℃下的X射线衍射图。在90℃和150℃二者下,批次1和2的KSD显示出完全的光晕图案并且没有与纯的阿比特龙API对应的尖锐衍射峰(图28)。在90℃和150℃二者下批次3的KSD显示出与纯的阿比特龙API对应的尖锐衍射峰(图28)。具体地,其在16.65°和19.66°处显示出特征性阿比特龙峰,但在8.43°处不存在峰。

[0629] 我们评价了KSD在升高的温度下的稳定性。可看出,批次1和2的KSD中的阿比特龙在90℃和150℃二者下均保持非晶态,而批次3的KSD在两个升高的温度下均显示出阿比特龙重结晶(图33)。这可基于KSD中阿比特龙和HPBCD之间的固态相互作用来解释。由于在批次1和2的KSD二者中,每个阿比特龙分子均与至少一个HPBCD分子络合,因此在这些KSD中阿比特龙是热稳定且动力学稳定的,抑制了其在加热时的重结晶。在批次3的KSD中,仅一小部分阿比特龙分子与HPBCD络合,因此游离的未络合阿比特龙分子在加热时重结晶,从而使KSD不稳定。

[0630] 实施例28:KSD的体外和体内性能

[0631] 图34示出了纯的阿比特龙API和批次1至5的KSD的体外、非下沉、胃转移溶出曲线;红色区域(0.01N HCl)和蓝色区域(FaSSIF)。与纯的阿比特龙API相比,批次1至5的KSD分别显示出阿比特龙溶出增强15.7倍、12.1倍、7.2倍、5.0倍和3.1倍。与FaSSIF相比,在0.01N HCl中所有KSD批次均显示出更高的阿比特龙溶出。在KSD中,阿比特龙溶出增强趋势为,批

次1的KSD>批次2的KSD>批次3的KSD>批次4的KSD>批次5的KSD。在对药物溶出曲线下总面积(AUDC_总)进行积分时,与批次1的KSD相比,批次2至5的KSD的相对AUDC_总分别为76.9%、45.6%、32.0%和19.5%。

[0632] 为了开发用于阿比特龙递送的可行剂型,将KSD压制成立即释放片剂制剂。包含10%载药量的KSD即批次1的KSD、20%载药量的KSD即批次2的KSD和30%载药量的KSD即批次3的KSD的三种片剂制剂分别被压制成包含50.0mg阿比特龙的批次1片剂、批次2片剂和批次3片剂。所有片剂均具有最佳硬度、含量、纯度、可接受的脆碎度、崩解时间和溶出度。将这些片剂进行测试并与包含250mg乙酸阿比特龙酯的Zytiga®片剂进行比较。

[0633] 图35示出了来自在禁食的非原初雄性比格犬中经口给药Zytiga®,批次1至3片剂的体内平均血浆浓度v/s时间曲线,并且表22列出了药代动力学(PK)参数。在所有三只动物之间,Zytiga®显示出极度变化的血浆浓度v/s时间曲线。Zytiga®研究组中的一只动物(#JA0167)(个体动物数据未示出)显示出最大阿比特龙血浆浓度(即在1小时时C_{max}为78.50ng/mL,而另一只在10小时时C_{max}为115.00ng/mL),有助于更高的药物暴露,即Zytiga®的AUC_(0至48小时)。与Zytiga®相比,批次1至3片剂显示出更低的药物暴露变异性,即更低的AUC_(0至48小时)的%CV。Zytiga®显示出为121.39%的极高的T_{max}变异性。总体而言,与Zytiga®相比,批次1至3片剂能够将阿比特龙的生物利用度分别提高3.9倍、2.7倍和1.7倍。

[0634] 表22. 来自在雄性比格犬中的体内药代动力学(PK)研究的结果

		Zytiga®(250 mg 乙酸阿比特龙酯)		批次 1 片剂 (50 mg 阿比特龙)		批次 2 片剂 (50 mg 阿比特龙)		批次 3 片剂 (50 mg 阿比特龙)	
		平均 值	%C V	平均 值	%C V	平均 值	%C V	平均 值	%CV
[0635]	C _{max} ng/mL	153.00	28.24	311.67	32.61	221.90	54.72	119.87	33.77
	T _{max} 小时	4.17	121.39	0.83	34.64	1.00	0.00	0.83	34.64
	AUC _(0至48小时) ng*小时/mL	523.78	46.39	451.44	32.36	319.91	42.93	195.90	35.51
F 值(剂									
量调整									
[0636]	无单位	1.0		3.9		2.7		1.7	
	的)								

[0637] 在图36中,我们绘制了具有不同载药量的KSD的体外和体内相对性能百分比。随着KSD中载药量的提高,体外性能(即,在 $AUC_{总}$ 方面)和体内性能(在 $AUC_{(0至48小时)}$ 方面)二者均降低。令人感兴趣的是,体外和体内研究二者的相对性能趋势是相似的。

[0638] 在体外溶出度研究(图34)中,可看出所有KSD均增强了阿比特龙的溶出。随着载药量的提高,KSD的相对体外溶出性能降低。这可归因于阿比特龙-HPBCD络合降低,因此随着载药量提高,阿比特龙溶解性增强降低。应注意的是,随着载药量的提高,溶出性能提高和降低二者均是可能的,并且这特定于药物、CD类型、制备方法和溶出介质(M Badr-Eldin, A Ahmed和R Ismail, 2013; Semalty et al., 2014; Loh, Tan和Peh, 2016)。如在溶液状态相溶解度曲线中所见,与FaSSIF介质相比,在0.01N HCl中KSD还表现出更高的阿比特龙溶出。在FaSSIF介质中,与其他KSD相比,批次1的KSD的溶出更高,因为由于阿比特龙完全络合导致批次1的KSD中阿比特龙沉淀速率较低。总体而言,10%载药量的批次1的KSD显示出最高的阿比特龙体外溶出增强。

[0639] 在体内药代动力学研究(图35和表22)中,看到在剂量调整的基础上,与Zytiga®相比,所有KSD片剂均增强了阿比特龙的暴露。

[0640] 在约1/5的剂量下,批次1和2片剂显示出比Zytiga®更高的 C_{max} 。在剂量调整的基础上,批次1、2和3的KSD显示出比Zytiga®更高的 $AUC_{(0至48小时)}$,并且因此所有三种KSD片剂均能够增强阿比特龙的生物利用度。随着来自批次1至3片剂的KSD中载药量的提高, C_{max} 、 $AUC_{(0至48小时)}$ 和因此的生物利用度增强降低。这可归因于随着载药量提高,阿比特龙-HPBCD相互作用降低以及溶出度降低。此外,由于批次1片剂包含最高的HPBCD量,但在KSD片剂中具有最高的阿比特龙暴露,因此可推断HPBCD对阿比特龙溶出不具有负作用。KSD片剂降低了药物暴露变异性,从而改善了阿比特龙的药代动力学。总体而言,10%载药量的批次1的KSD显示出最佳的体内药代动力学性能。

[0641] 从图36可看出体外溶出性能与KSD及其片剂的体内药代动力学性能密切相关。从图36可推测,5%载药量的KSD可显示出更好的性能。然而,这可能不是真实的,因为在10%载药量时,阿比特龙与HPBCD完全络合,并且另外的HPBCD可不显示成比例的性能增强。另外,5%载药量的KSD会引起药丸负担问题;因此,10%载药量的KSD可能是最佳的。

[0642] 如实施例22至28中所示,我们开发了具有10至50%w/w载药量的KSD,并使用X射线衍射法和调制扫描量热法分析了这些KSD。我们发现包含10至30%载药量的KSD是非晶态的。使用核磁共振光谱和拉曼光谱进行的固态相互作用研究表明,最大的阿比特龙-HPBCD相互作用发生在10%载药量的KSD内,因为这可能是因为在该KSD中阿比特龙:HPBCD的摩尔比为1:2。阿比特龙-HPBCD的溶液状态相溶解度曲线是A型,意味着溶解的阿比特龙的量与HPBCD的浓度成正比。在升高的温度下,10和20%载药量的KSD是化学稳定的,而30%载药量的KSD显示出阿比特龙重结晶。随着KSD中载药量的提高,体外溶出性能和体内药代动力学性能降低。这可归因于随着载药量提高,阿比特龙-HPBCD相互作用降低。总体而言,10%载药量的KSD显示出与纯的阿比特龙相比溶出度增加15.7倍,以及与商业乙酸阿比特龙酯片剂-Zytiga®相比生物利用度增加3.9倍。因此,就体外和体内性能改善而言,高能量、无溶剂技术KinetiSol®可在KSD内形成性能最佳的10%阿比特龙-HPBCD络合物。

[0643] 实施例22至28显示 KinetiSol®是用于制备10%至50%载药量的阿比特龙-

HPBCD组合物的高效的高能量、无溶剂技术。随着载药量的提高,KSD中阿比特龙-HPBCD之间的相互作用降低、阿比特龙的溶出增强降低以及阿比特龙的生物利用度增强降低。10%载药量的KSD对于与阿比特龙完全相互作用以获得最大的体外和体内性能是化学计量平衡的。因此,10%载药量的KSD具有用于改善前列腺癌患者的治疗结果的潜力。

[0644] *****

[0645] 上述公开内容包含药物制剂、最终固体剂型、形成药物制剂的方法和施用药物制剂的方法的多种实例。除非这些多种实例的多个方面明确地相互排斥,否则它们可以全部彼此组合,即使在本公开内容中没有明确组合。例如,特定的药物制剂可包含更一般地确定的组分的量,或者可以以本文中所述的任何方式施用。

[0646] 另外,本文中讨论了多种示例性材料,并且例如通过使用术语“包括/含”或“例如”将所述多种示例性材料标识为实例、合适的材料以及包括在更一般描述的材料类型内的材料。所有这样的术语均在没有限制的情况下使用,以使得落入示例性但未经明确标识的相同通用类型内的其他材料也可用于本公开内容中。

[0647] 以上公开的主题应被认为是举例说明性的,而不是限制性的,并且所附权利要求书旨在覆盖落入本公开内容的真实精神和范围内的所有这样的修改、增强和其他实施方案。因此,在法律允许的最大程度内,本公开内容的范围将由所附权利要求书及其等同方案的最宽泛的允许解释来确定,并且不应由前述发明详述制约或限制。

[0648] 参考文献

[0649] Various patents, patent applications and publications are cited herein, including those below, the contents of all of which are hereby incorporated in their entireties.

[0650] Acharya, M., M. Gonzalez, G. Mannens, R. De Vries, C. Lopez, T. Griffin, and N. Tran. 2013. 'A phase I, open-label, single-dose, mass balance study of ¹⁴C-labeled abiraterone acetate in healthy male subjects', *Xenobiotica*, 43:379-89.

[0651] Belfort, Gabriel M.; Harrison, Bovd L. and Botella, Gabriel Martinez 2016. 'Abiraterone Acetate (Zytiga®): An Inhibitor of CYP17 as a Therapeutic for Castration-Resistant Prostate Cancer.' in, *Successful Drug Discovery*.

[0652] Borba, P.A., M. Pinotti, G.R. Andrade, N.B. da Costa, Jr., L.R. Olehanheski Junior, D. Fernandes, C.E. de Campos, and H.K. Stulzer. 2015. 'The effect of mechanical grinding on the formation, crystalline changes and dissolution behaviour of the inclusion complex of telmisartan and beta-cyclodextrins', *Carbohydr Polym*, 133:373-83.

[0653] Chi, K.N., J. Spratlin, C. Kollmannsberger, S. North, C. Pankras, M. Gonzalez, A. Bernard, H. Stieltjes, L. Peng, J. Jiao, M. Acharya, T. Kheoh, T.W. Griffin, M.K. Yu, C. Chien, and N.P.. Tran. 2015. 'Food effects on abiraterone pharmacokinetics in healthy subjects and patients with metastatic castration-resistant prostate cancer', *J Clin Pharmacol*, 55:1406-14.

[0654] COULET, M., M. VAN BORSSUM WAALKES, O.R. LEEUWENKAMP, P. COX, and J. LOHUIS. 2002. 'Pharmacokinetics of ibafloxacin following intravenous and oral

administration to healthy Beagle dogs', Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 25:89-97.

[0655] Davis, Mark E., and Marcus E. Brewster. 2004. 'Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future', Nature Reviews Drug Discovery, 3:1023-35.

[0656] Drugbank. 2007. 'Abiraterone', Accessed 09/05/2019. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB05812>.

[0657] Ellenberger, Daniel J., Dave A. Miller, and Robert O. Williams. 2018. 'Expanding the Application and Formulation Space of Amorphous Solid Dispersions with KinetiSol®: a Review', AAPS PharmSciTech, 19:1933-56.

[0658] FDA, US. 2010. "Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) - Zytiga®." In.

[0659] FDA, US. 2018. "Highlights of prescribing information - Yonsa®."

[0660] Gala, U, H Pham, and H Chauhan. 2013. 'Pharmaceutical applications of eutectic mixtures', J Dev Drug, 2:1-2.

[0661] Gala, Urvi. 2015. 'Preparation, Characterization and Dissolution Study for Curcumin-Resveratrol-Cyclodextrin Amorphous Ternary System', Creighton University.

[0662] Goldwater, R., A. Hussaini, B. Bosch, and P. Nemeth. 2017. 'Comparison of a Novel Formulation of Abiraterone Acetate vs. the Originator Formulation in Healthy Male Subjects: Two Randomized, Open-Label, Crossover Studies', Clin Pharmacokinet, 56:803-13.

[0663] Gong, A., and X. Zhu. 2013. 'beta-Cyclodextrin sensitized spectrofluorimetry for the determination of abiraterone acetate and abiraterone', J Fluoresc, 23:1279-86.

[0664] Haider, Shozeb M., Jagdish S. Patel, Chetan S. Poojari, and Stephen Neidle. 2010. 'Molecular Modeling on Inhibitor Complexes and Active-Site Dynamics of Cytochrome P450C17, a Target for Prostate Cancer Therapy', Journal of Molecular Biology, 400:1078-98.

[0665] Huang, Yanbin, and Wei-Guo Dai. 2014. 'Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs', Acta Pharmaceutica Sinica B, 4:18-25.

[0666] Hywel Williams, Prashant Agarwal, and Eduardo Jule. 2016. "Abiraterone acetate lipid formulations." In.

[0667] Jug, M., M. Beeirevic-Lacan, and S. Bengez. 2009. 'Novel cyclodextrin-based film formulation intended for buccal delivery of atenolol', Drug Dev Ind Pharm, 35:796-807.

[0668] Jug, M., and P. A. Mura. 2018. 'Grinding as Solvent-Free Green Chemistry Approach for Cyclodextrin Inclusion Complex Preparation in the Solid State',

Pharmaceutics,10.

[0669] Knapik-Kowalezuk,Justyna,Krzysztof Chmiel,Karolina Jurkiewicz,Natália T.Correia,Wiesław Sawicki,and Marian Paluch.2019.'Physical Stability and Viscoelastic Properties of Co-Amorphous Ezetimibe/Simvastatin System',Pharmaceutics (Basel,Switzerland),12:40.

[0670] Li,R.,K.Evaul,K.K.Sharma,K.H.Chang,J.Yoshimoto,J.Liu,R.J.Auchus,and N.Sharifi.2012.'Abiraterone inhibits 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase:a rationale for increasing drug exposure in castration-resistant prostate cancer',Clin Cancer Res.18:3571-9.

[0671] Li,Ying,Zhen-Dan He,Qian-En Zheng,Chengshen Hu,and Wing-Fu Lai.2018.'Hydroxypropyl- β -cyclodextrin for Delivery of Baicalin via Inclusion Complexation by Supercritical Fluid Encapsulation,Molecules,23:1169.

[0672] Loftsson,T.,and M.E.Brewster.2012.'Cyclodextrins as functional excipients:methods to enhance complexation efficiency',J Pharm Sci,101:3019-32.

[0673] Loftsson,T.,P.Jarho,M.Masson,and T.Jarvinen.2005.'Cyclodextrins in drug delivery',Expert Opin Drug Deliv,2:335-51.

[0674] Loftsson,T.,M.D.Moya-Ortega,C.Alvarez-Lorenzo,and A.Concheiro.2016.'Pharmacokinetics of cyclodextrins and drugs after oral and parenteral administration of drug/cyclodextrin complexes',J Pharm Pharmacol,68:544-55.

[0675] Loh,Gabriel Onn Kit,Yvonne Tze Fung Tan,and Kok-Khiang Peh.2016.'Enhancement of norfloxacin solubility via inclusion complexation with β -cyclodextrin and its derivative hydroxypropyl- β -cyclodextrin',Asian Journal of Pharmaceutical Sciences,11:536-46.

[0676] Long,D.A.2004.'Infrared and Raman characteristic group frequencies.Tables and charts George Socrates John Wiley and Sons,Ltd,Chichester, Third Edition,2001.Price £135',Journal of Raman Spectroscopy,35:905-05.

[0677] M Badr-Eldin,Shaimaa,Tarek A Ahmed,and Hatem R Ismail.2013.'Aripiprazole-cyclodextrin binary systems for dissolution enhancement:effect of preparation technique,cyclodextrin type and molar ratio',Iranian journal of basic medical sciences,16:1223-31.

[0678] Modekar,Shashikant,and Jagadevappa Patil.2016.'DESIGN,EVALUATION AND CHARACTERIZATION OF SPRAY DRIED CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEXES OF GLIMEPRIDE',5:1029-46.

[0679] Moya-Ortega,Maria D.,Martin Messner,Phatsawee Jansook,Thorbjørn Terndrup Nielsen,Veronique Wintgens,Kim Lambertsen Larsen,Catherine Amiel,Hákon H.Sigurdsson,and Thorsteinn Loftsson.2011.'Drug loading in cyclodextrin polymers:dexamethasone model drug',Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry,69:377-82.

- [0680] Mura, P., E. Adragna, A. M. Rabasco, J. R. Moyano, J. I. Pérez-Martínez, M. J. Arias, and J. M. Ginés. 1999. 'Effects of the Host Cavity Size and the Preparation Method on the Physicochemical Properties of Ibuprofen-Cyclodextrin Systems', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25:279-87.
- [0681] Pessine, FBT, A. Calderini, and G. Alexandrino. 2012. 'Review: cyclodextrin inclusion complexes probed by NMR techniques, magnetic resonance spectroscopy', Dong-Hyun Kim editor.
- [0682] Qian, Feng, Jun Huang, and Munir A. Hussain. 2010. 'Drug-Polymer Solubility and Miscibility: Stability Consideration and Practical Challenges in Amorphous Solid Dispersion Development', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99:2941-47.
- [0683] Ramos, Ana I., Teresa M. Braga, Parícia Silva, José A. Fernandes, Paulo Ribeiro-Claro, Maria de Fátima Silva Lopes, Filipe A. Almeida Paz, and Susana S. Braga. 2013. 'Chloramphenicol cyclodextrin inclusion compounds: co-dissolution and mechanochemical preparations and antibacterial action', *CrystEngComm*, 15: 2822-34.
- [0684] Ren, Ke, Zhi-Rong Zhang, Yanzhen Li, Jie Liu, Dong Zhao, Yi Zhao, and Tao Gong. 2009. 'Physicochemical characteristics and oral bioavailability of andrographolide complexed with hydroxypropyl- β -cyclodextrin', *Pharmazie*, 64:515-20.
- [0685] Roquette. 2006. 'Kleptose Brochure'.
- [0686] Saokham, P., C. Muankaew, P. Jansook, and T. Loftsson. 2018. 'Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes', *Molecules*, 23.
- [0687] Savjani, Ketan T., Anuradha K. Gajjar, and Jignasa K. Savjani. 2012. 'Drug solubility: importance and enhancement techniques', *ISRN pharmaceuticals*, 2012: 195727-27.
- [0688] Semalty, Mona, Mitali Panchpuri, Devendra Rawat, and Ajay Semalty. 2014. 'Cyclodextrin Inclusion Complex of Racecadotril: Effect of Drug- β -Cyclodextrin Ratio and the Method of Complexation', *Current Drug Discovery Technologies*, 11: 154-61.
- [0689] Semcheddine, Farouk, Nida El Islem Guissi, XueYin Liu, ZuoMin Wu, and Bo Wang. 2015. 'Effects of the Preparation Method on the Formation of True Nimodipine SBE- β -CD/HP- β -CD Inclusion Complexes and Their Dissolution Rates Enhancement', *AAPS PharmSciTech*, 16:704-15.
- [0690] Sharma, Neha, and Ashish Baldi. 2016. 'Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview', *Drug Delivery*, 23:729-47.
- [0691] Solymosi, Tamás, Ferenc Tóth, János Orosz, Orsolya Basa-Dénes, Réka Angi, Tamás Jordán, Zoltán Ötvös, and Hristos Glavirás. 2018. 'Solubility Measurements at 296 and 310 K and Physicochemical Characterization of Abiraterone and Abiraterone Acetate', *Journal of Chemical & Engineering Data*, 63:4453-58.

- [0692] Stappaerts,Jef,Sophie Geboers,Jan Snoeys,Joachim Brouwers,Jan Tack, Pieter Annaert,and Patrick Augustijns.2015.'Rapid conversion of the ester prodrug abiraterone acetate results in intestinal supersaturation and enhanced absorption of abiraterone:In vitro,rat in situ and human in vivo studies',European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,90:1-7.
- [0693] Stolarczyk,E.U.,M.Laszczyńska,A.Les,M.Kubiszewski,K.Kuziak,K.Sidoryk,and K.Stolarczyk.2018.'Design and Molecular Modeling of Abiraterone-Functionalized Gold Nanoparticles',Nanomaterials (Basel),8.
- [0694] Szente,Lajos,Ashutosh Singhal,Andras Domokos,and Byeongwoon Song.2018.'Cyclodextrins:Assessing the Impact of Cavity Size,Occupancy,and Substitutions on Cytotoxicity and Cholesterol Homeostasis',Molecules,23:1228.
- [0695] Thiry,Justine,Fabrice Krier,Shenelka Ratwatte,Jean-Michel Thomassin, Christine Jerome,and Brigitte Evrard.2017.'Hot-melt extrusion as a continuous manufacturing process to form ternary cyclodextrin inclusion complexes',European Journal of Pharmaceutical Sciences,96:590-97.
- [0696] Tsuchido,Yuji,Shoji Fujiwara,Takeshi Hashimoto,and Takashi Hayashita.2017.'Development of Supramolecular Saccharide Sensors Based on Cyclodextrin Complexes and Self-assembling Systems',Chem Pharm Bull (Tokyo),65: 318-25.
- [0697] Varma,M.M.,and P.S.Kumar.2012.'Formulation and Evaluation of GLZ Tablets Containing PVP K30 and Hydroxyl Propyl Beta Cyclodextrin Solid Dispersion',International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology,5:1706-19.
- [0698] Wen,Xianhong,Fei Tan,Zhijun Jing,and Ziuyang Liu.2004.'Preparation and study the 1:2 inclusion complex of carvedilol with β -cyclodextrin',Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,34:517-23.
- [0699] Weng,Yujing,Songbai Qiu,Longlong Ma,Qiying Liu,Mingyue Ding,Qian Zhang,Qi Zhang,and Tiejun Wang.2015.'Jet-Fuel Range Hydrocarbons from Biomass-Derived Sorbitol over Ni-HZSM-5/SBA-15 Catalyst',Catalysts,5:2147-60.
- [0700] Williams,Hywel;Morgen,Michael;Vodak,David;Jule,Eduardo; Benameur,Hassan.2019."M1130-04-28-Improving Oral Drug Absorption-Which Technology to Select?A Spray-Dried Dispersion and Lipid-Based Formulation Case Study Using Abiraterone Acetate."
- [0701] Xu,X.S.,C.J.Ryan,K.Stuyckens,M.R.Smith,F.Saad,T.W.Griffin,Y.C.Park, M.K.Yu,P.De Porre,A.Vermeulen,I.Poggesi,and P.Nandy.2017.'Modeling the Relationship Between Exposure to Abiraterone and Prostate-Specific Antigen Dynamics in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer', Clin Pharmacokinet,56:55-63.
- [0702] Xu,X.S.,C.J.Ryan,K.Stuyckens,M.R.Smith,F.Saad,T.W.Griffin,Y.C.Park,

M.K.Yu,A.Vermeulen,l.Poggesi,and P.Nandy.2015.'Correlation between Prostate-Specific Antigen Kinetics and Overall Survival in Abiraterone Acetate-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer Patients',Clin Cancer Res,21:3170-7.

[0703] Yuvaraja,K.,and Jasmina Khanam.2014.'Enhancement of carvedilol solubility by solid dispersion technique using cyclodextrins,water soluble polymers and hydroxyl acid',Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,96:10-20.

[0704] Zhang,D.,Y.C.Lee,Z.Shabani,C.Frankenfeld Lamm,W.Zhu,Y.Li,and A.Templeton.2018.'Processing Impact on Performance of Solid Dispersions',Pharmaceutics,10.

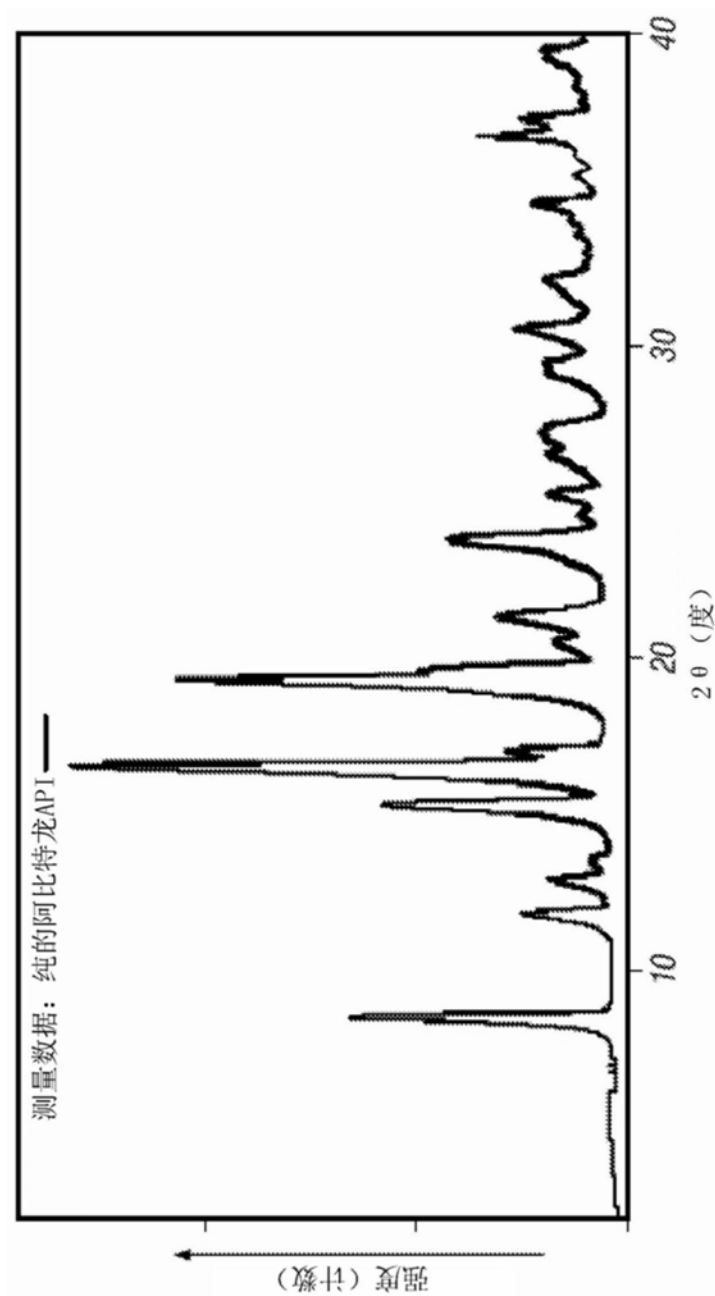


图1

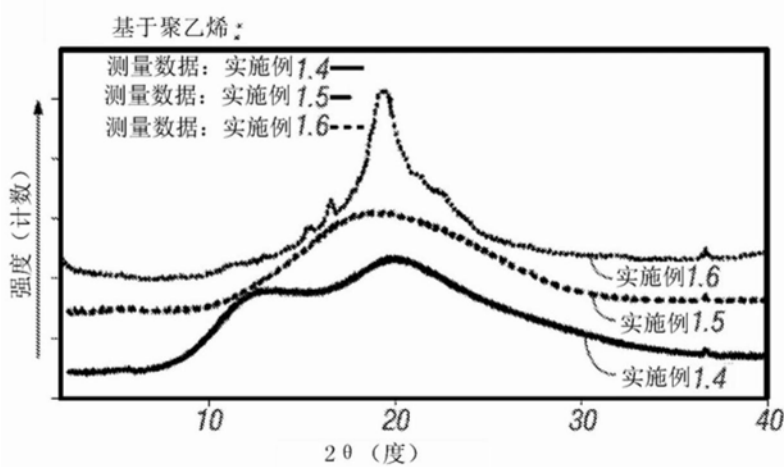
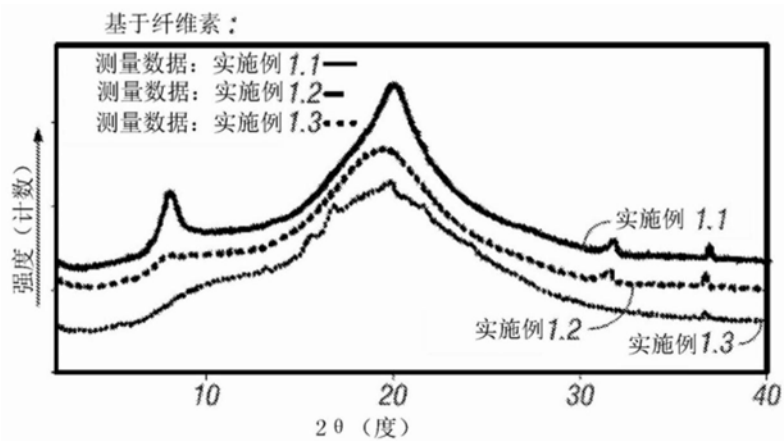


图2

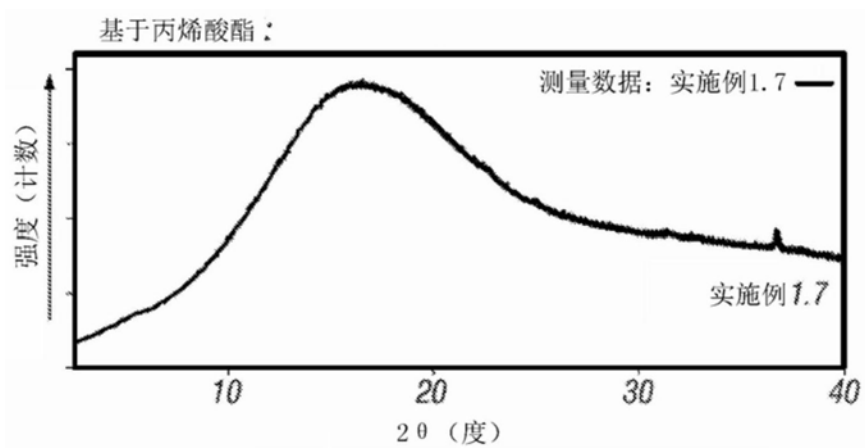


图2(续)

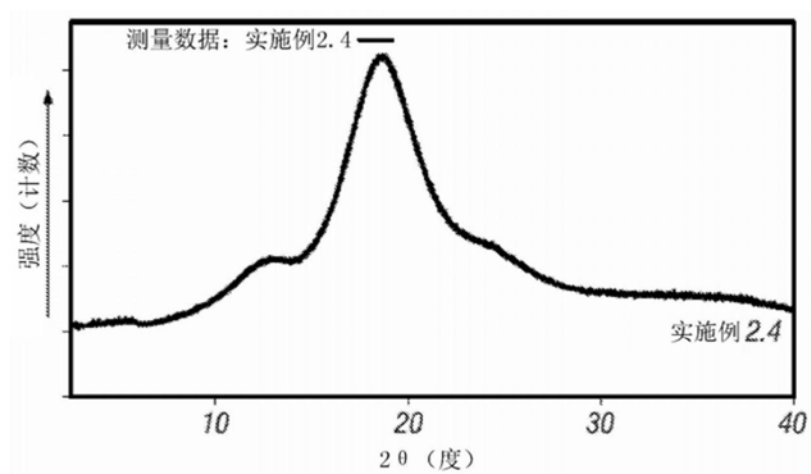


图3

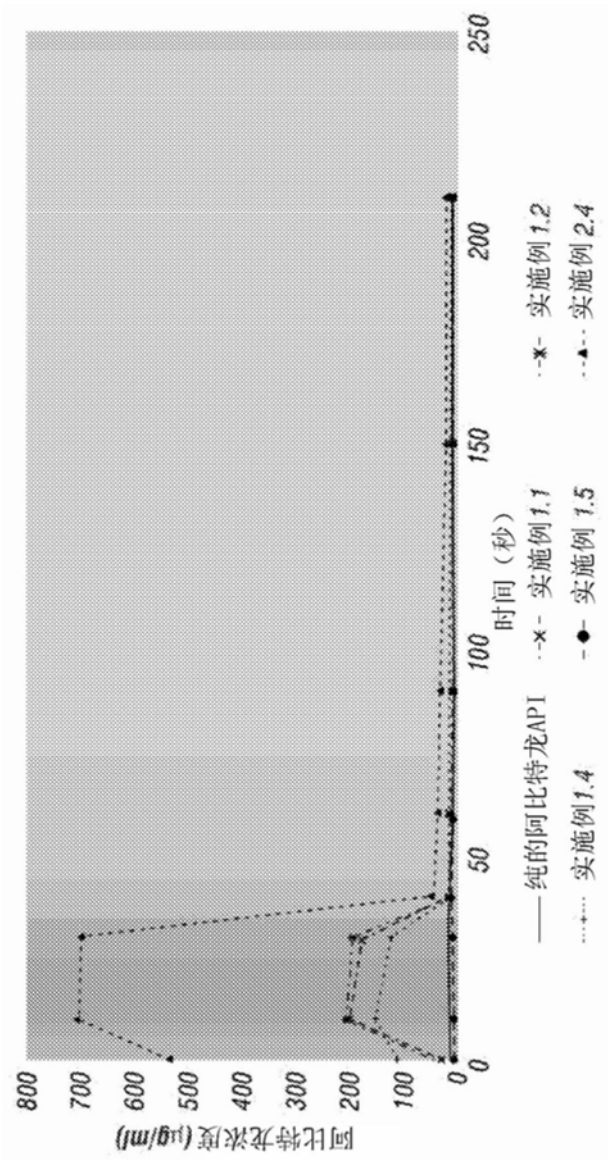


图4

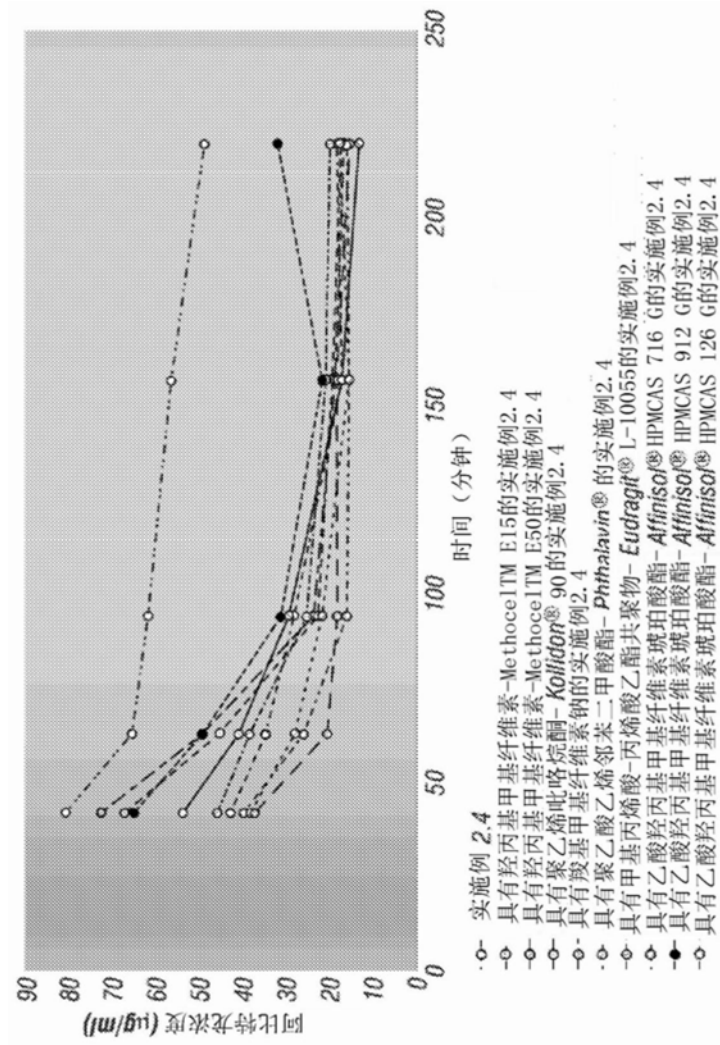


图5

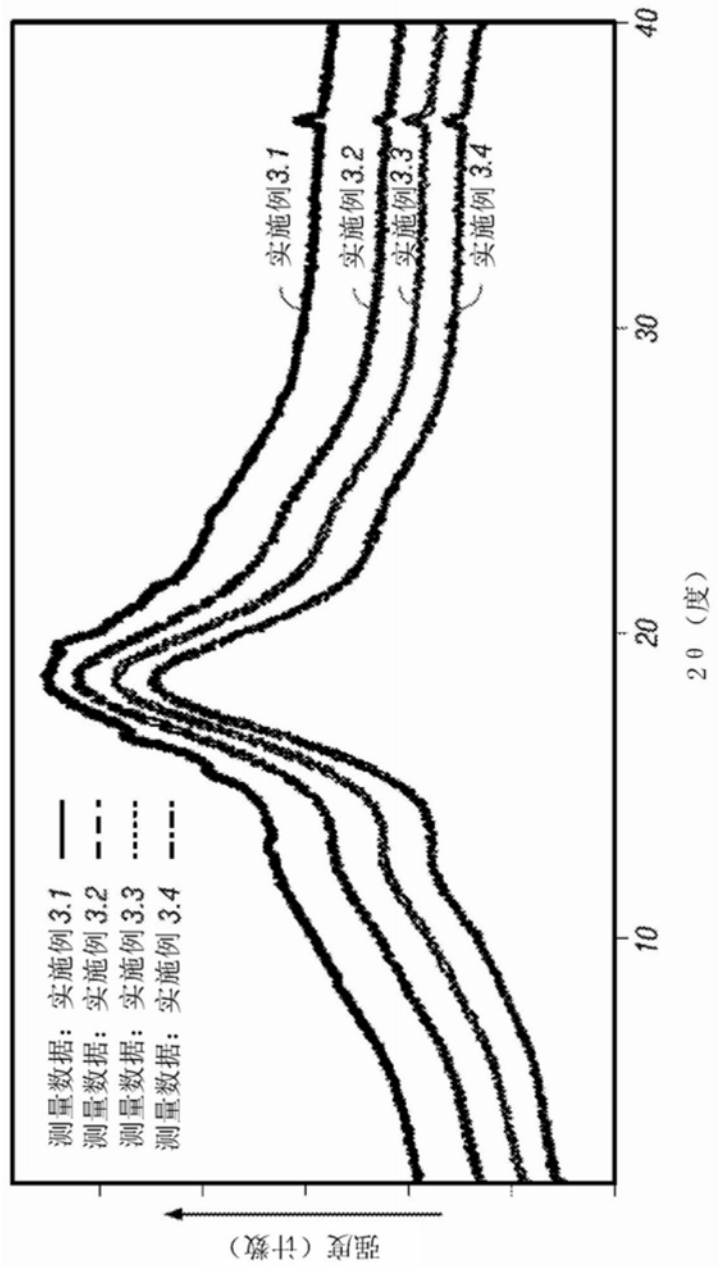


图6

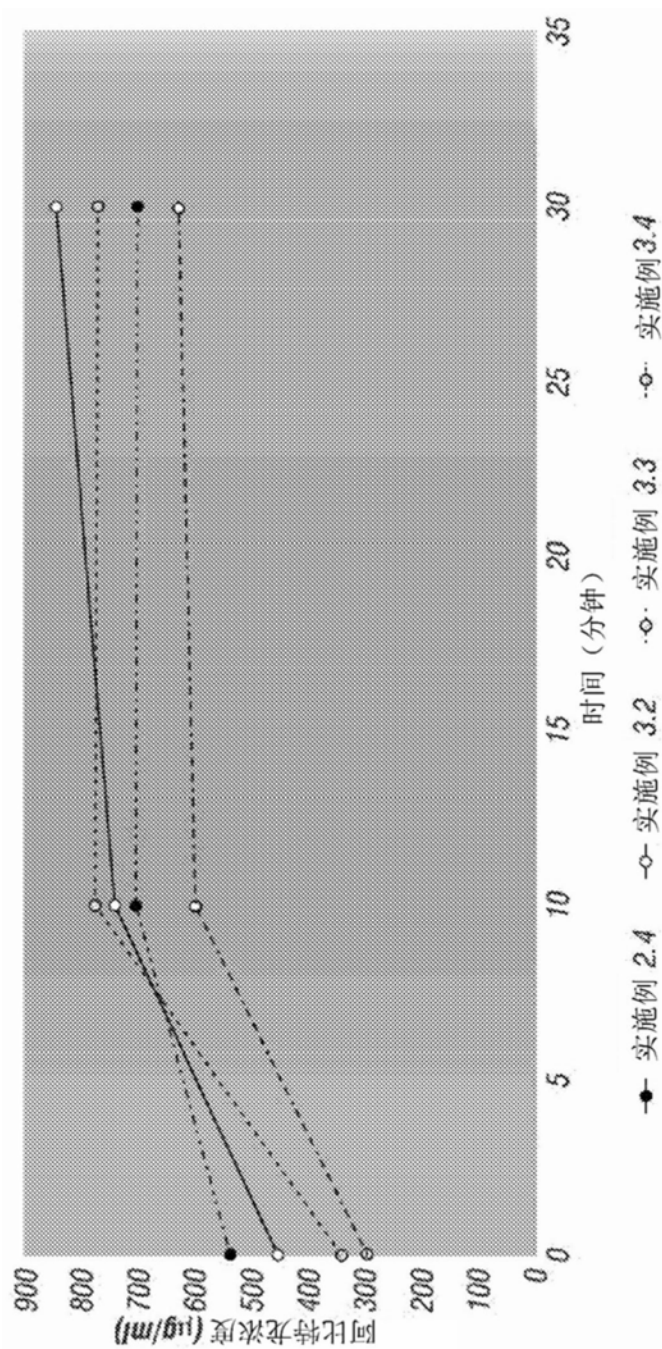


图7A

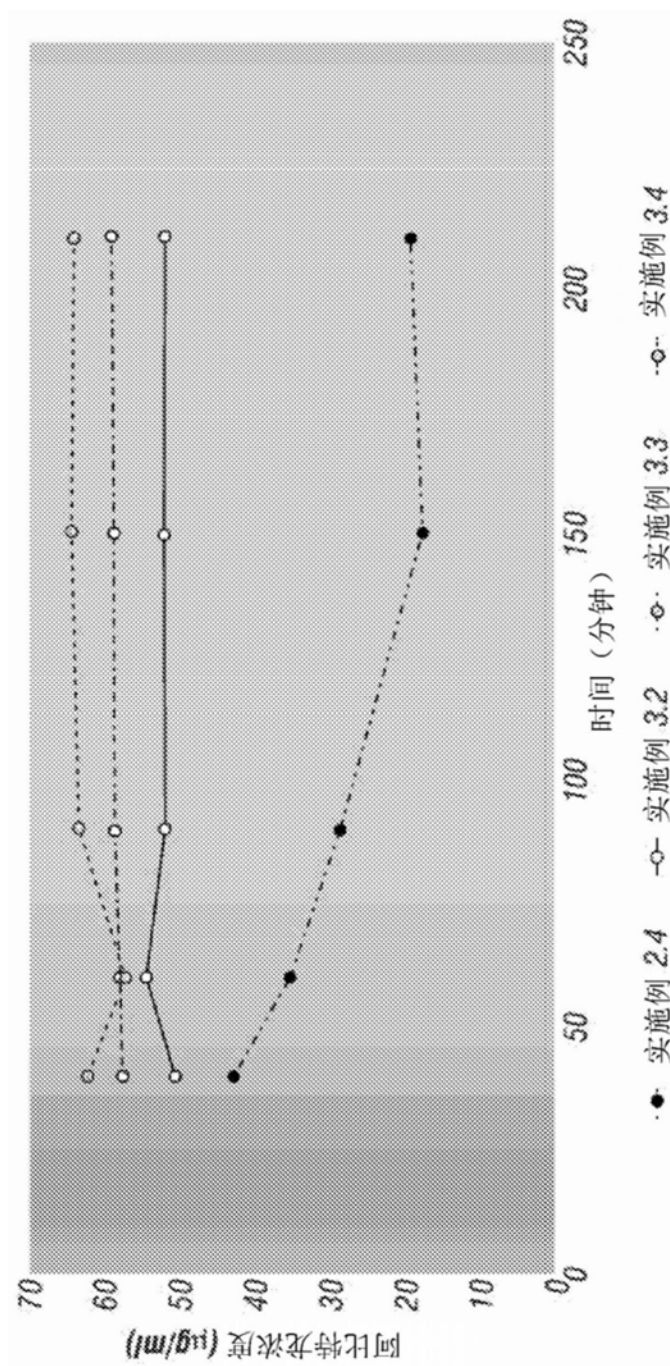


图7B

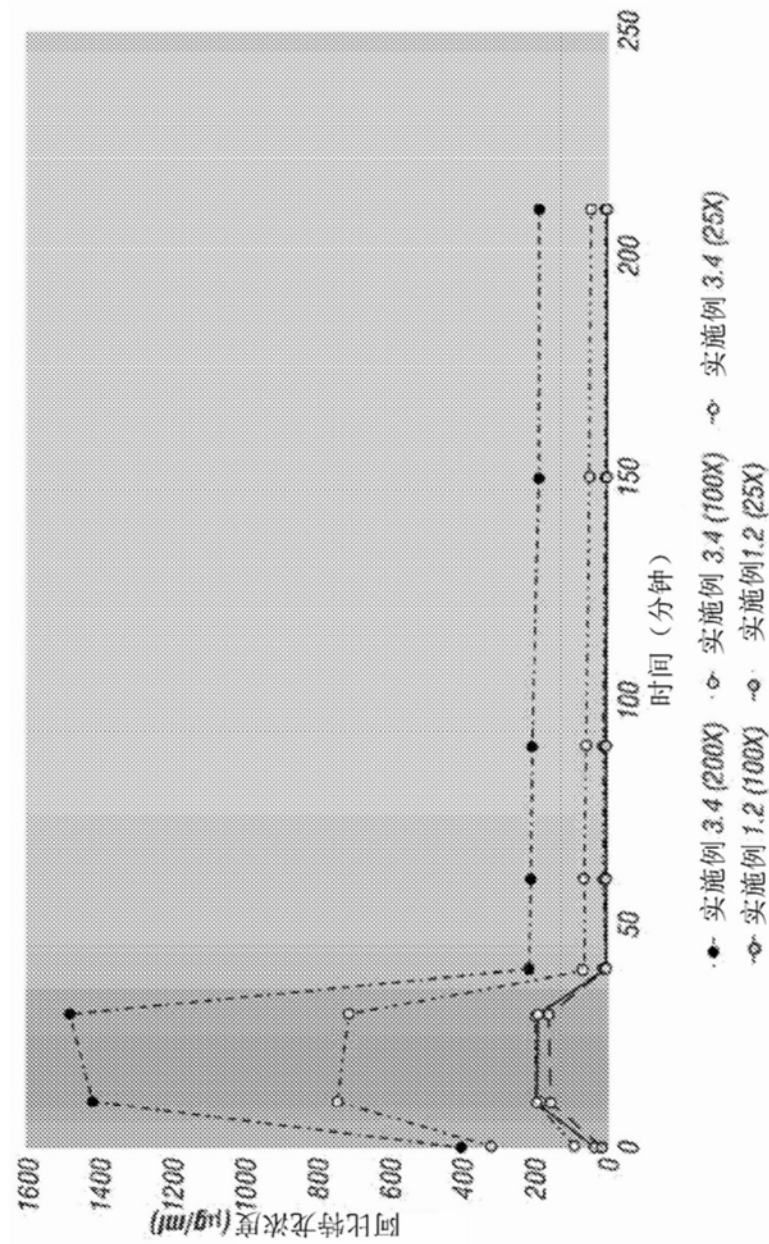


图8

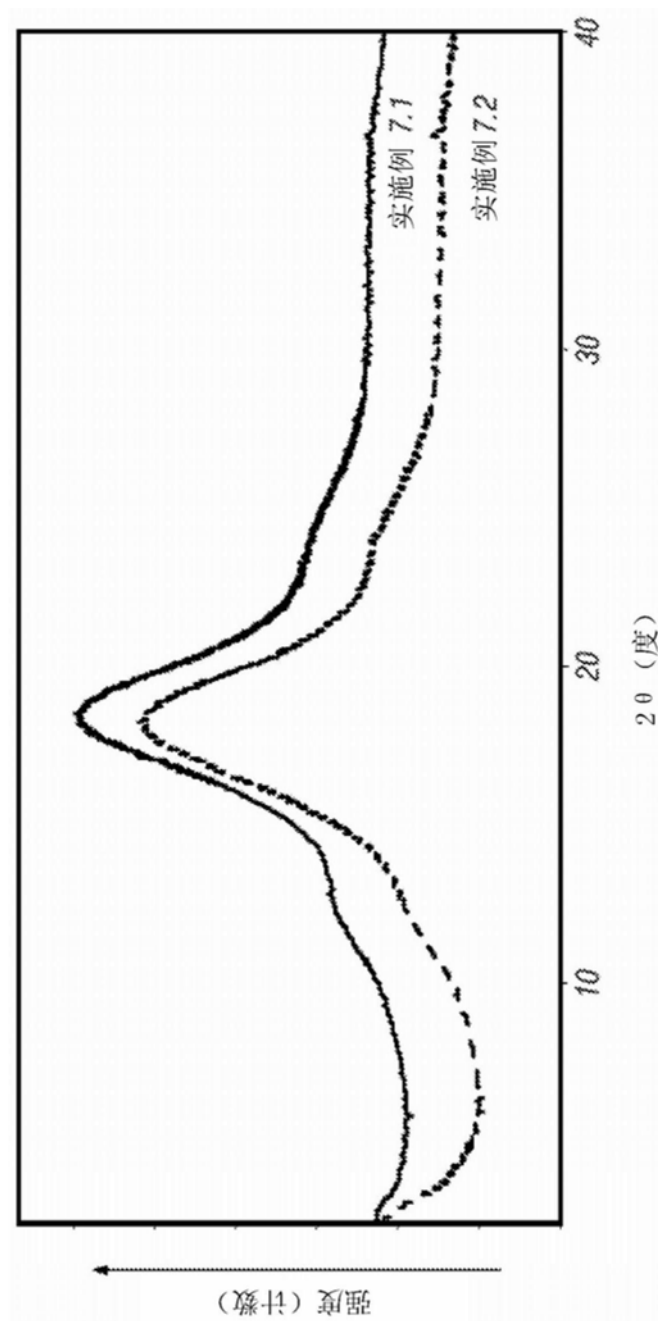


图9

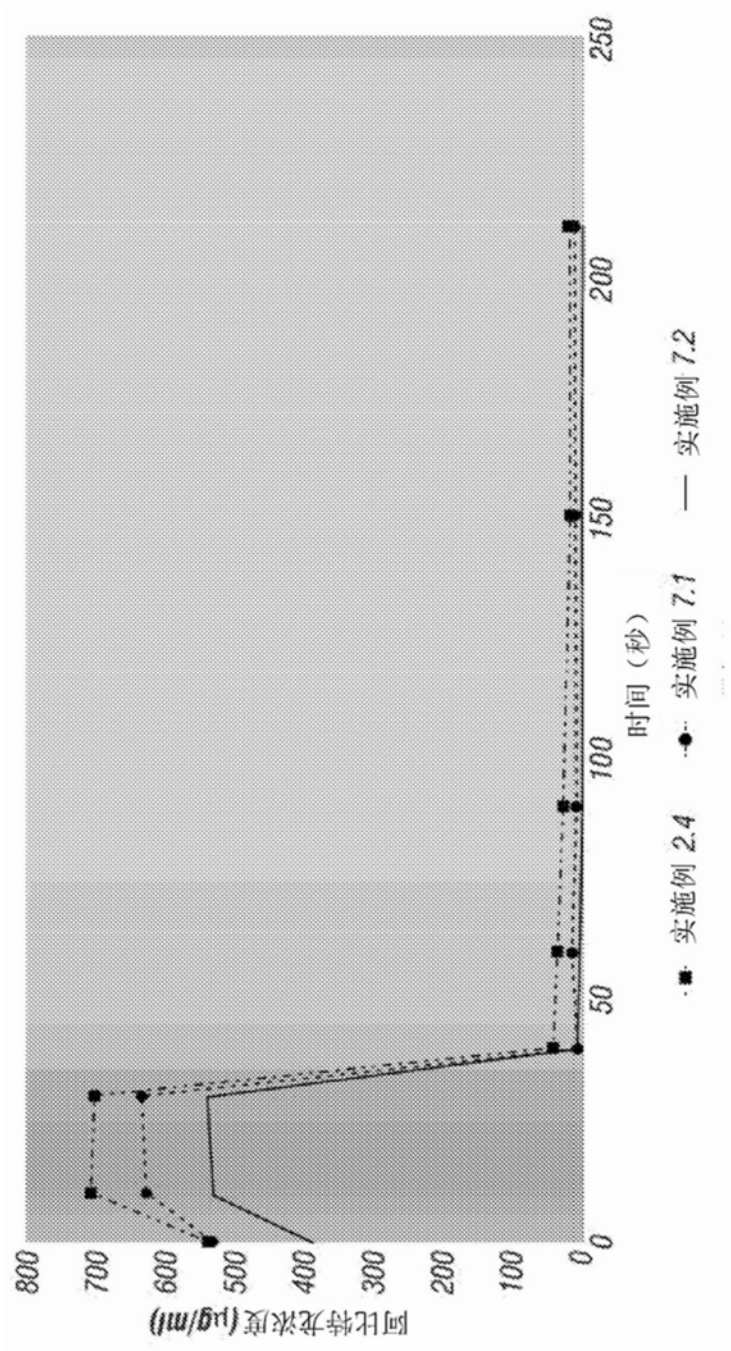


图10

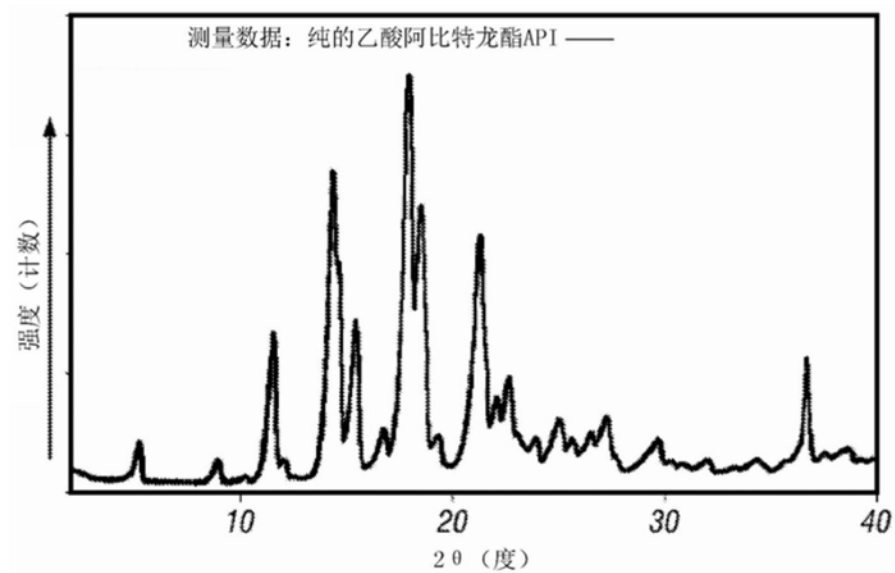


图11

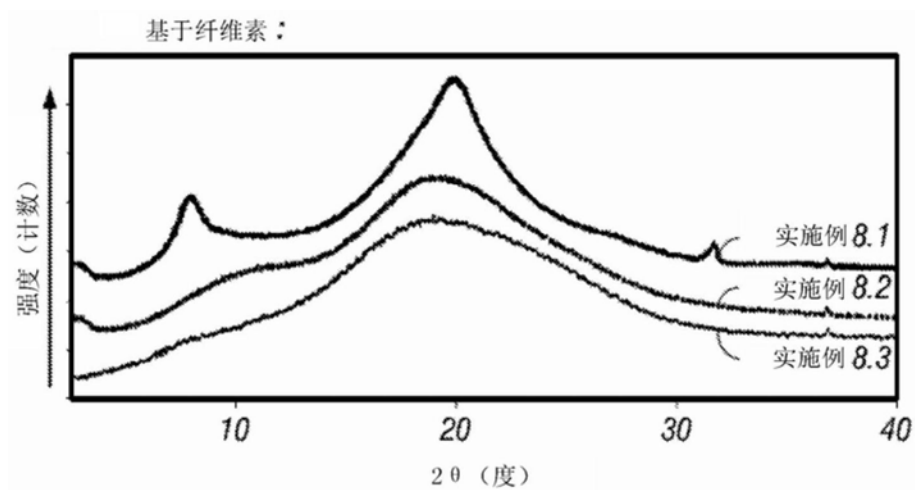


图12

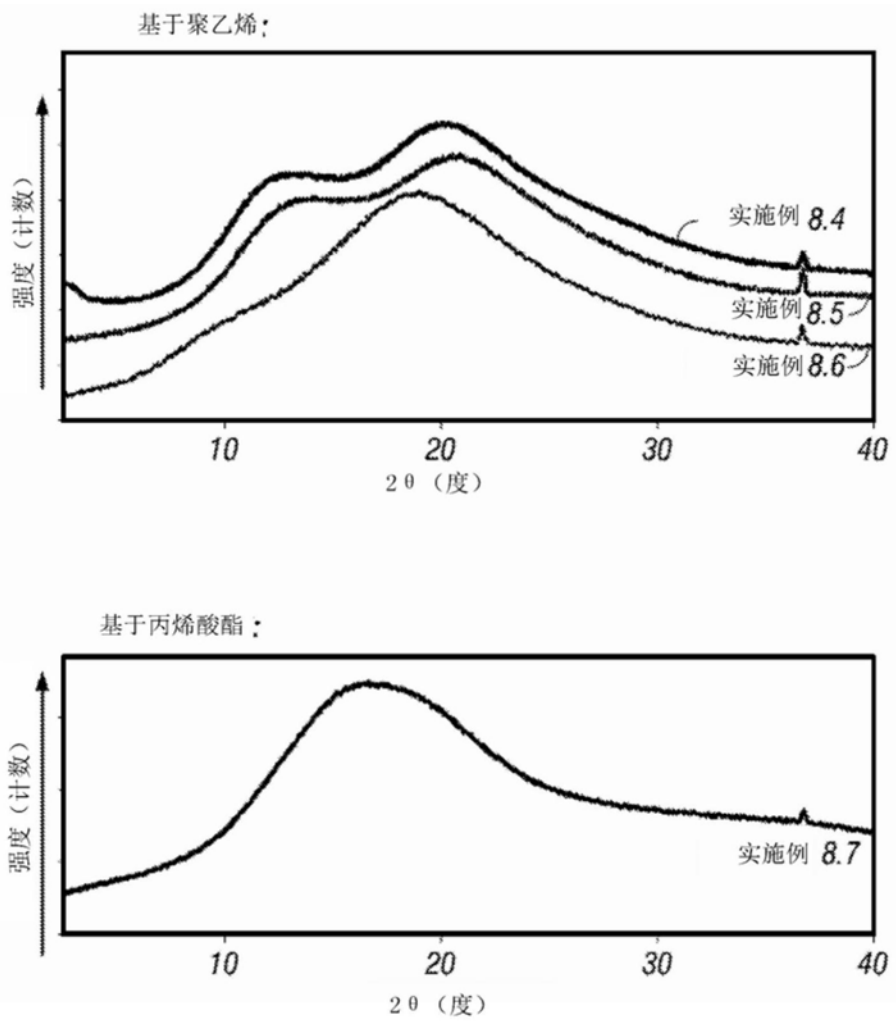


图12(续)

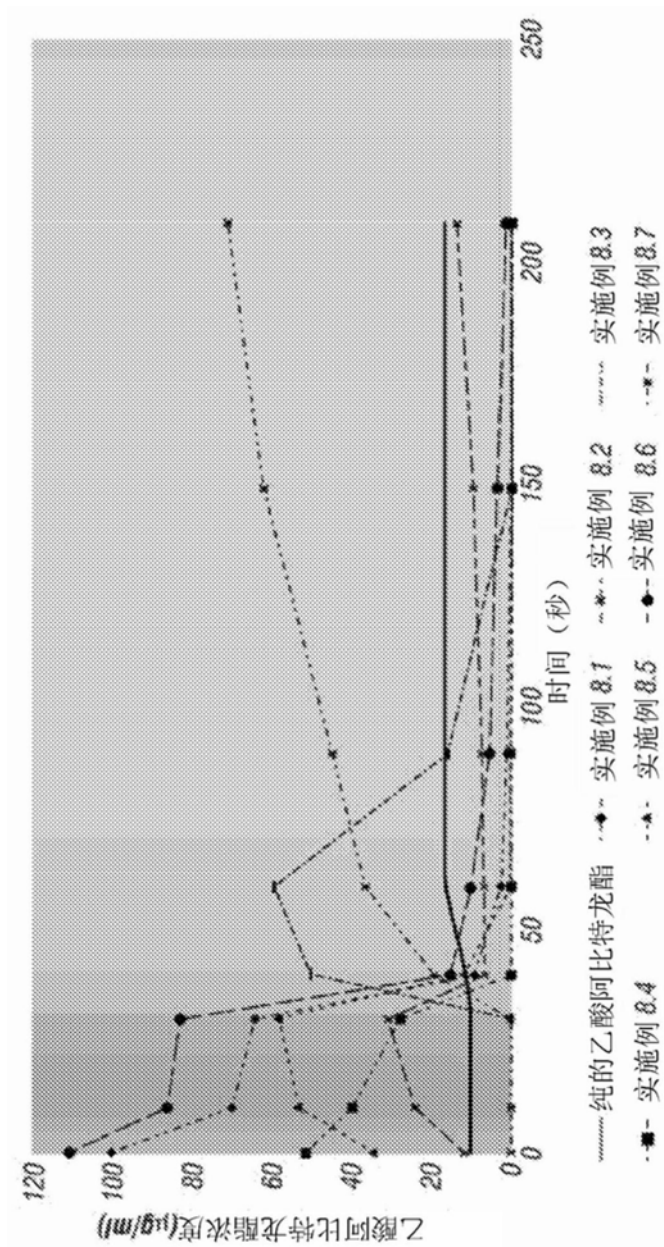


图13

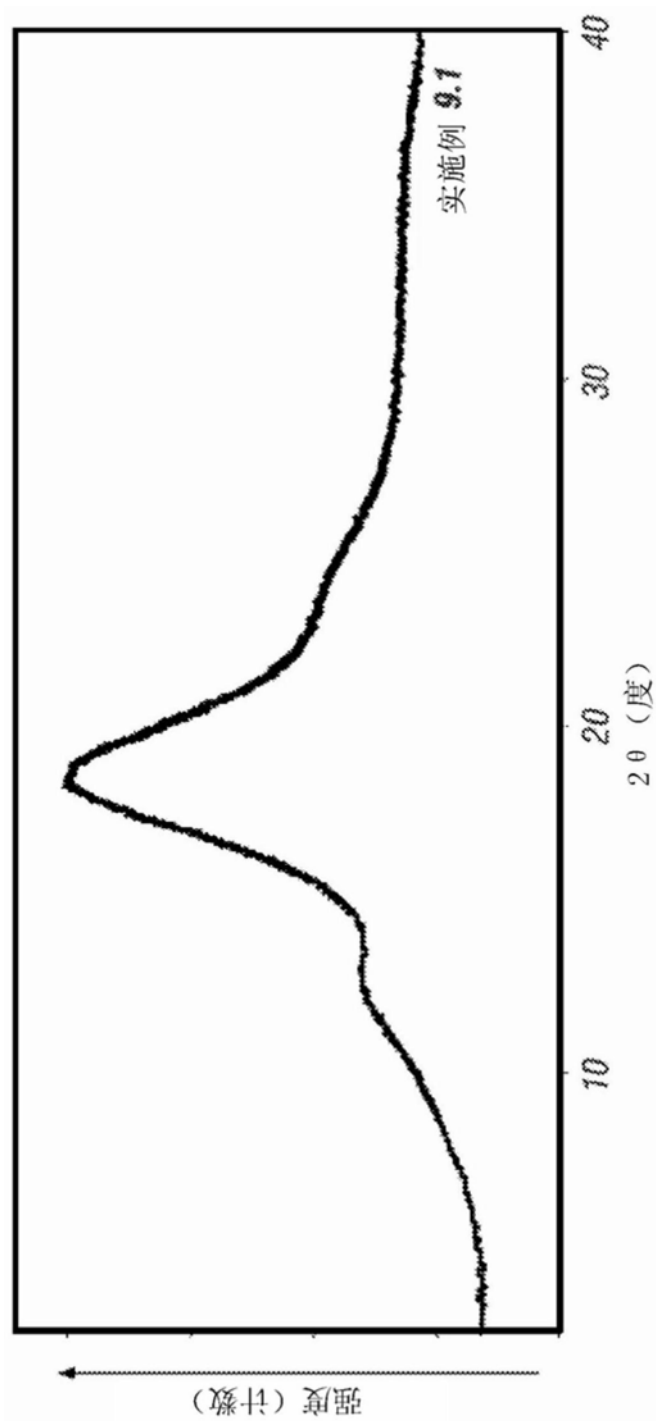


图14

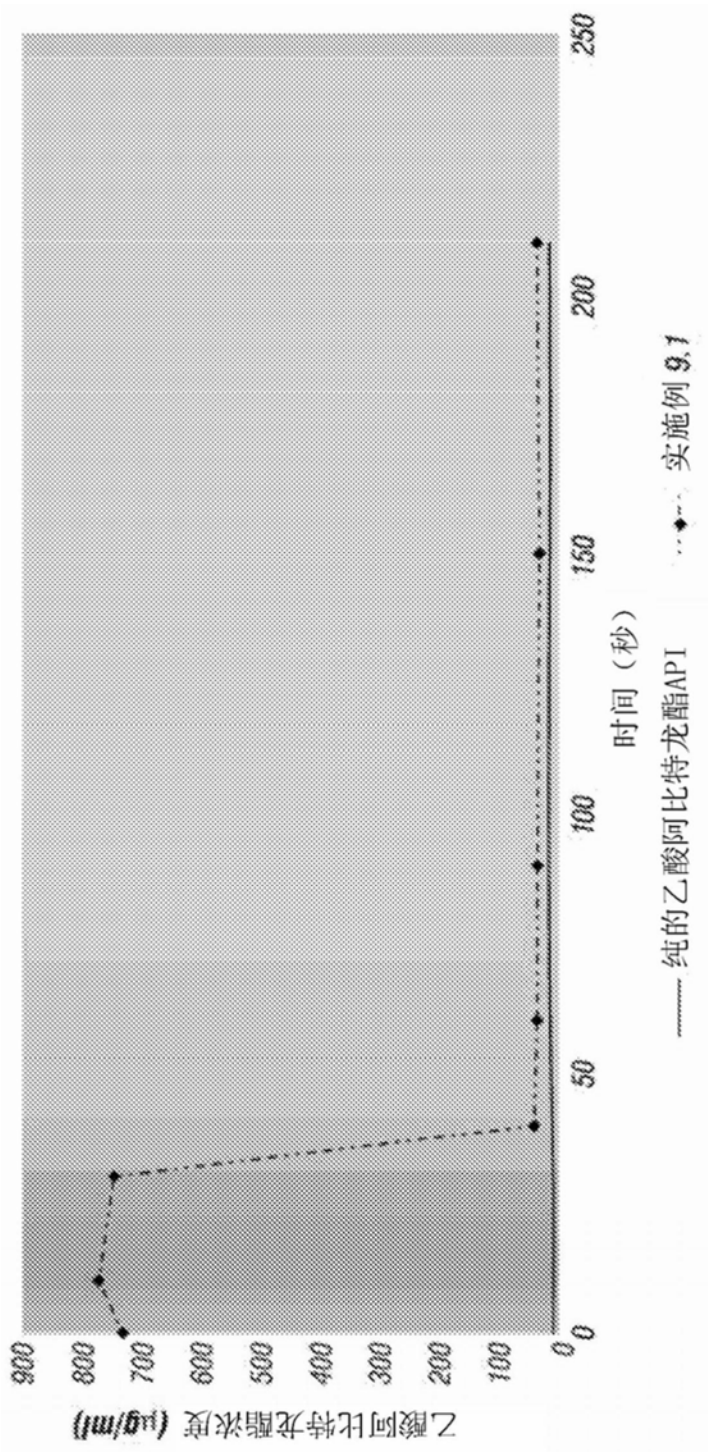


图15

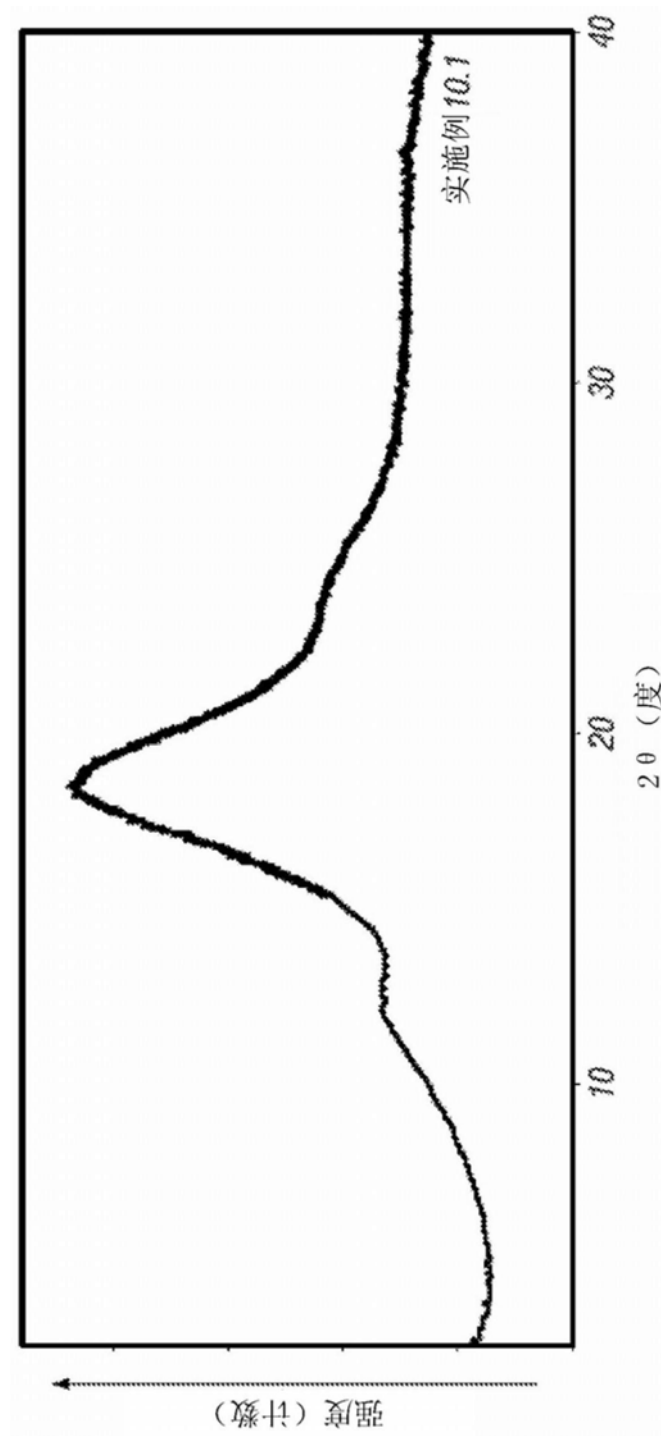


图16

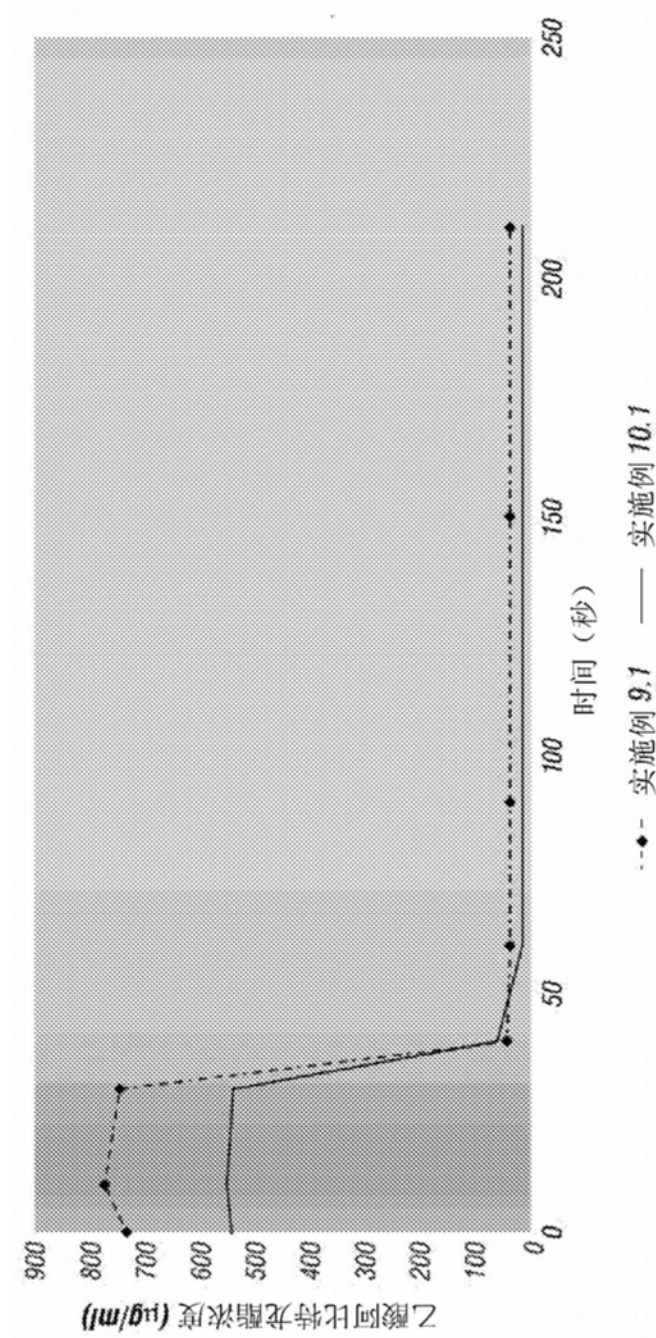


图17

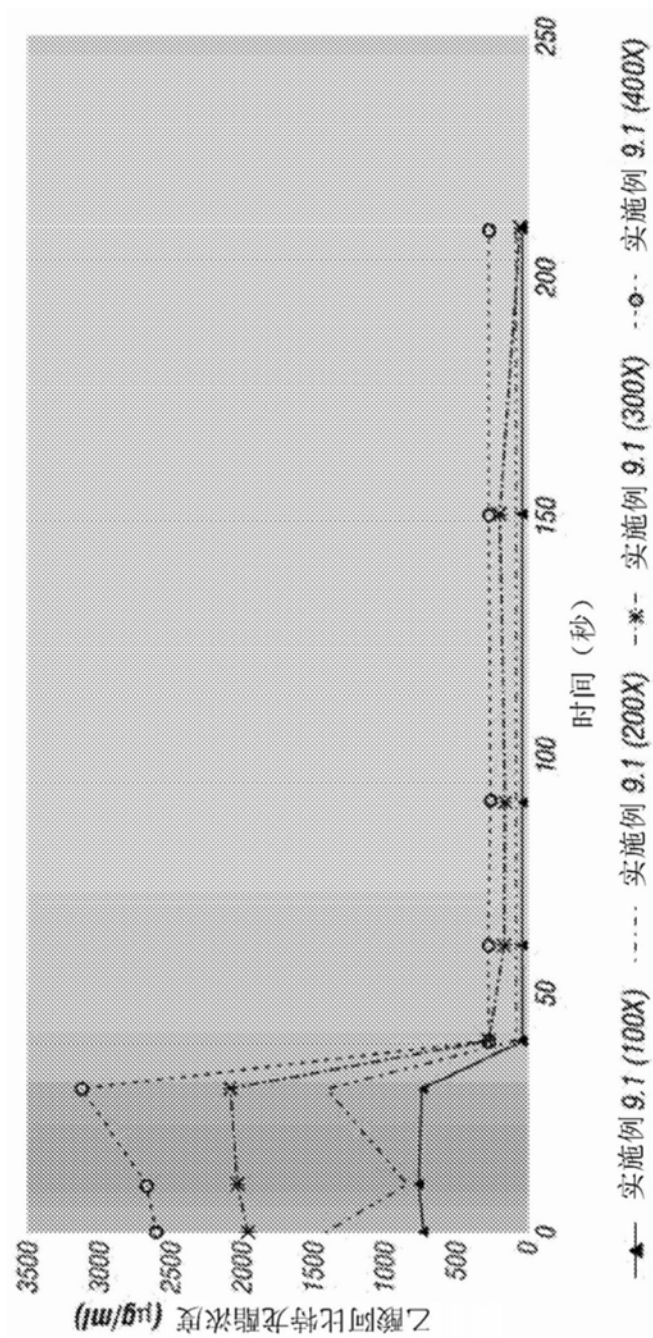


图18

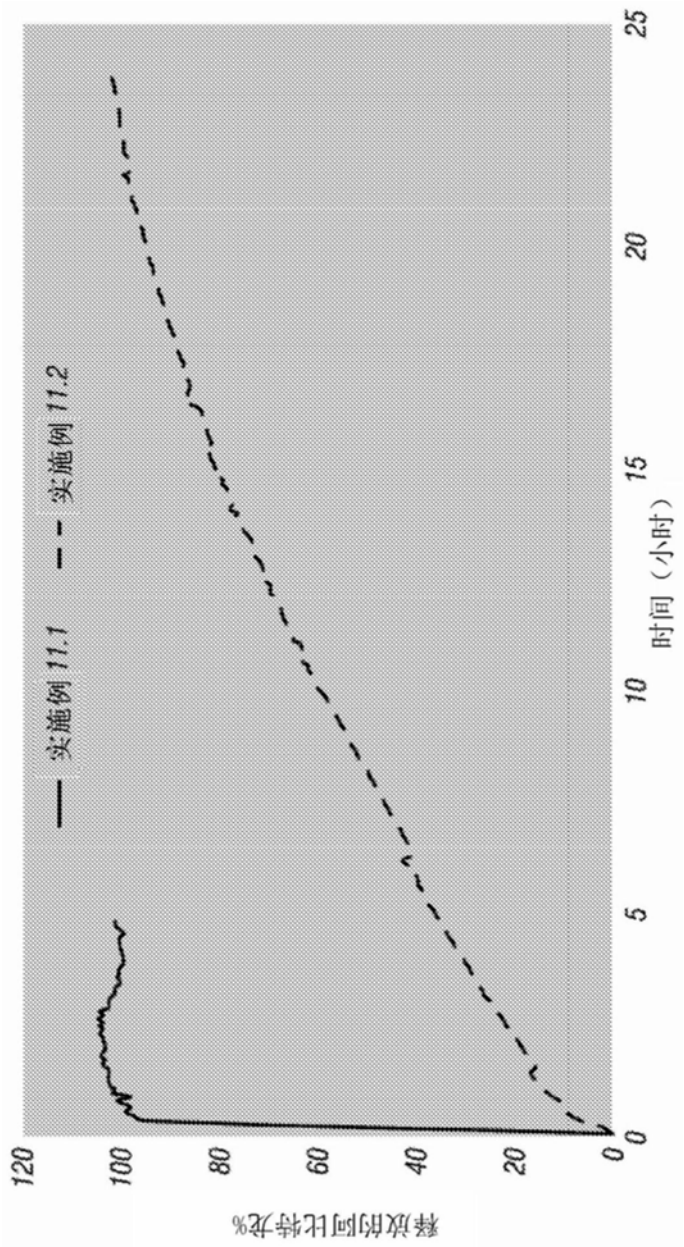


图19

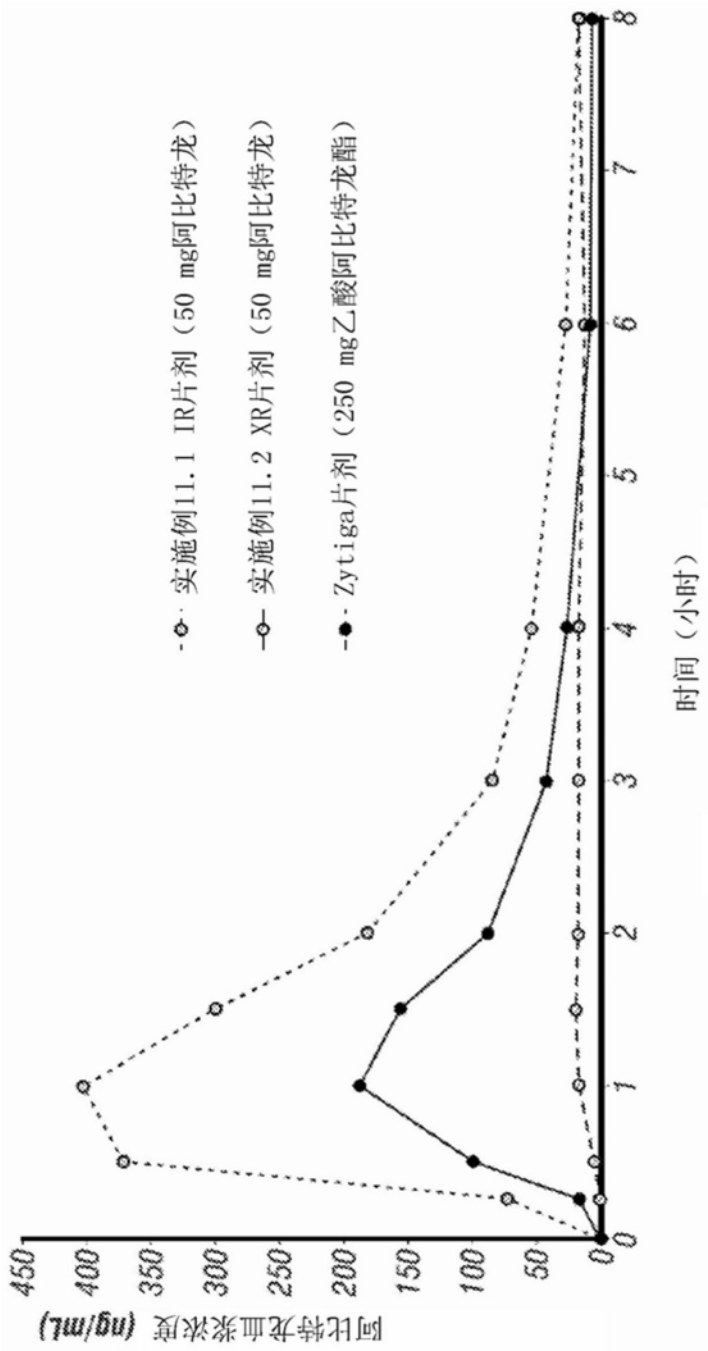


图20

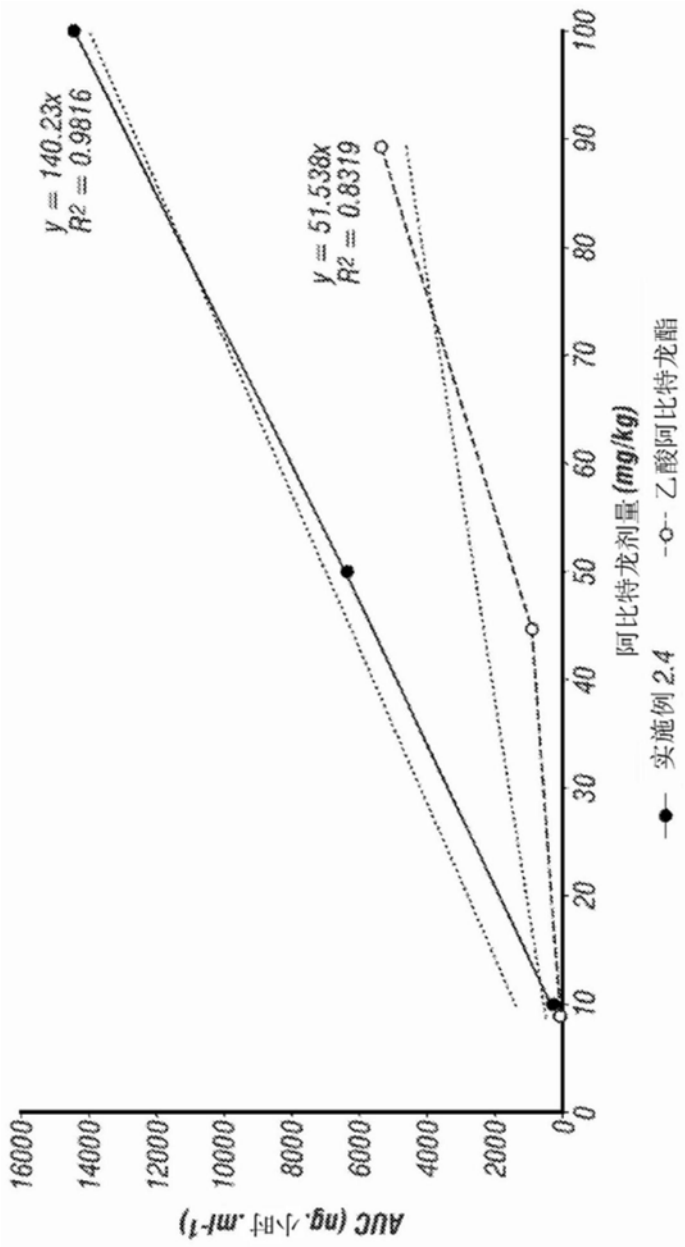


图21

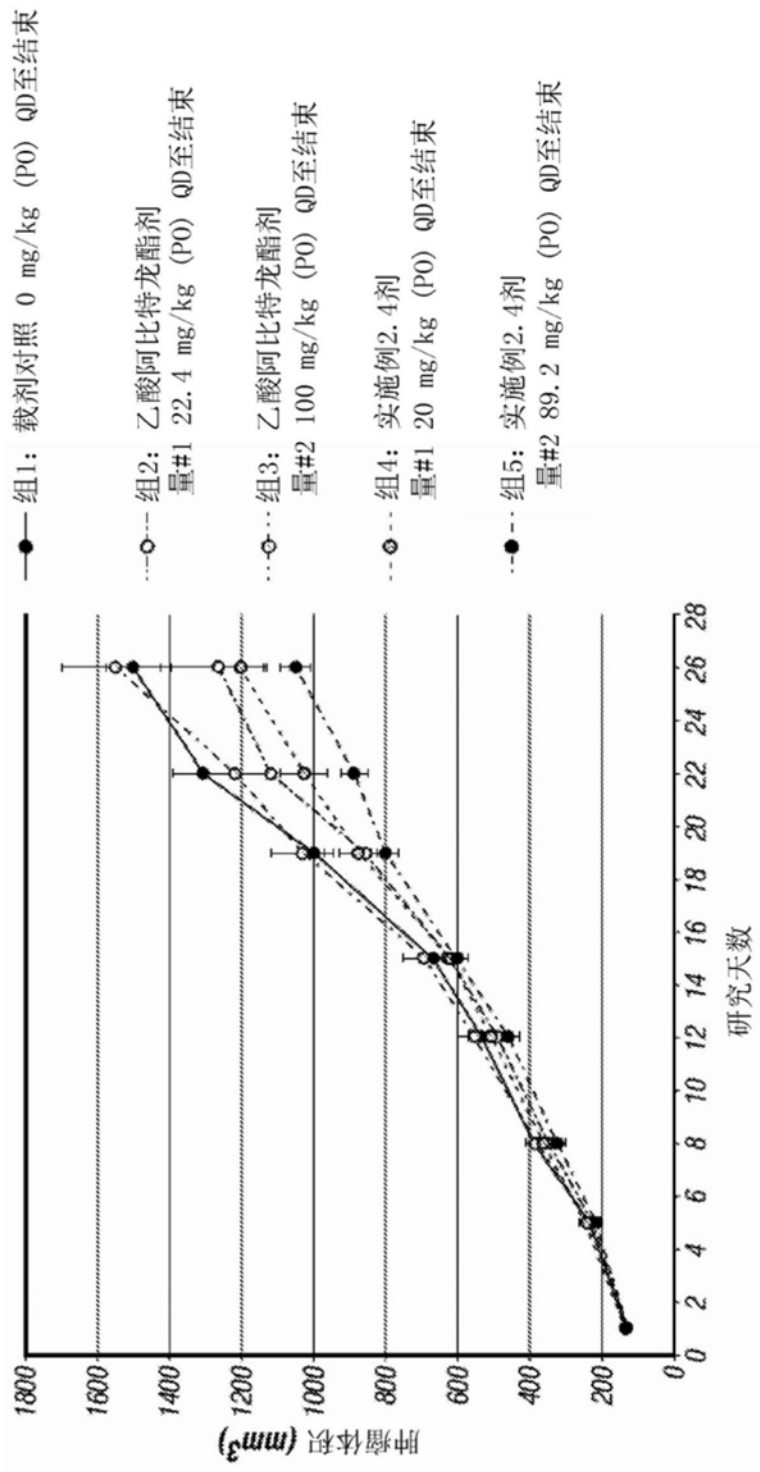


图22

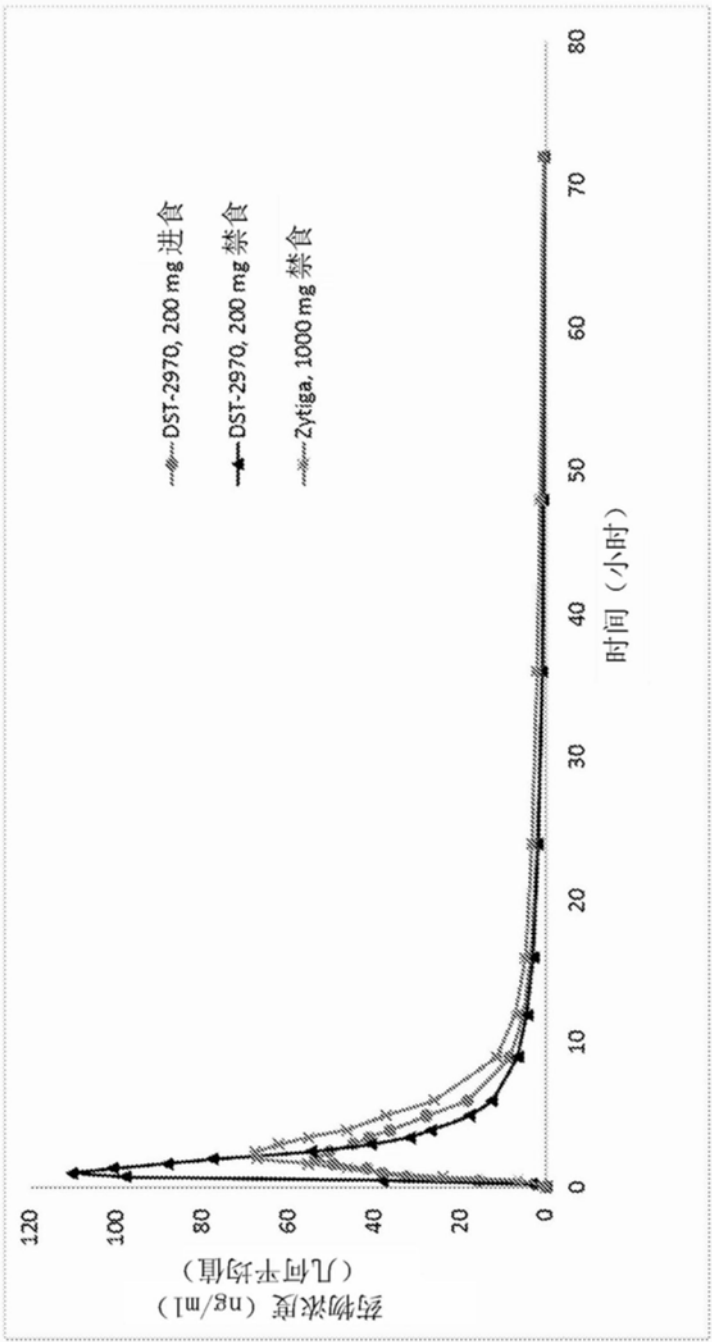


图23

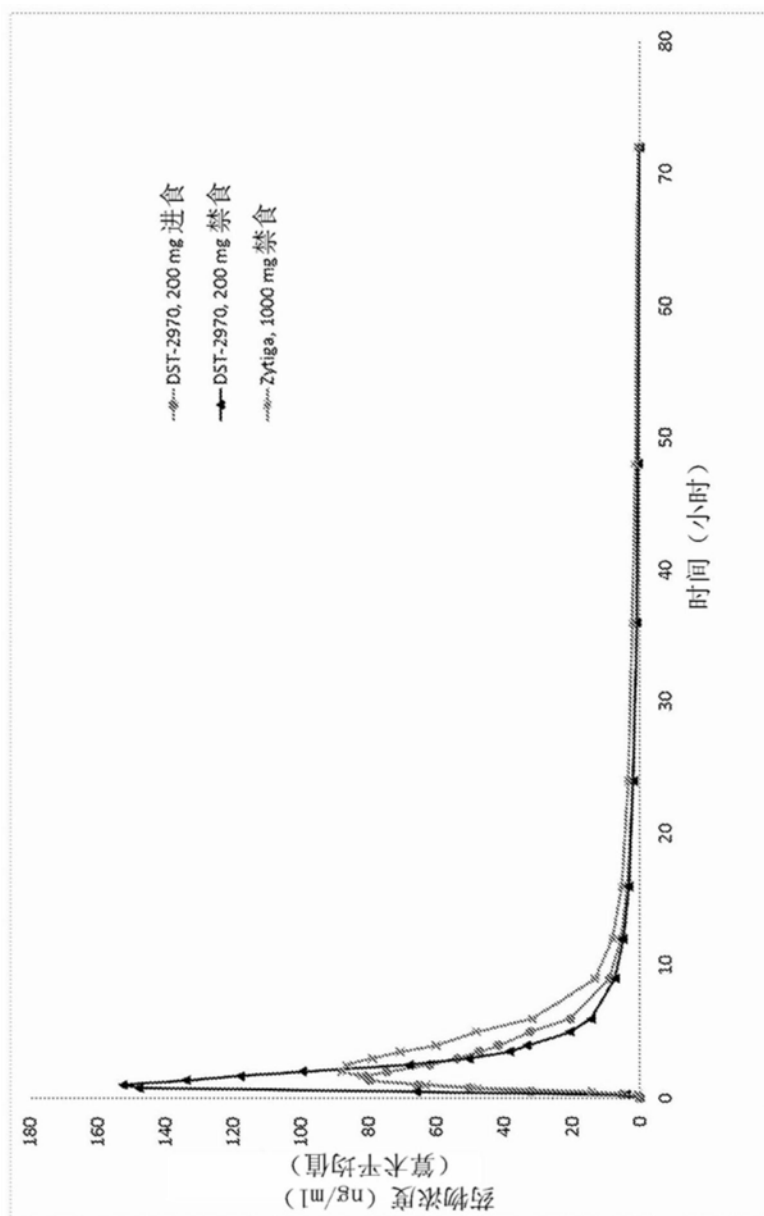


图24

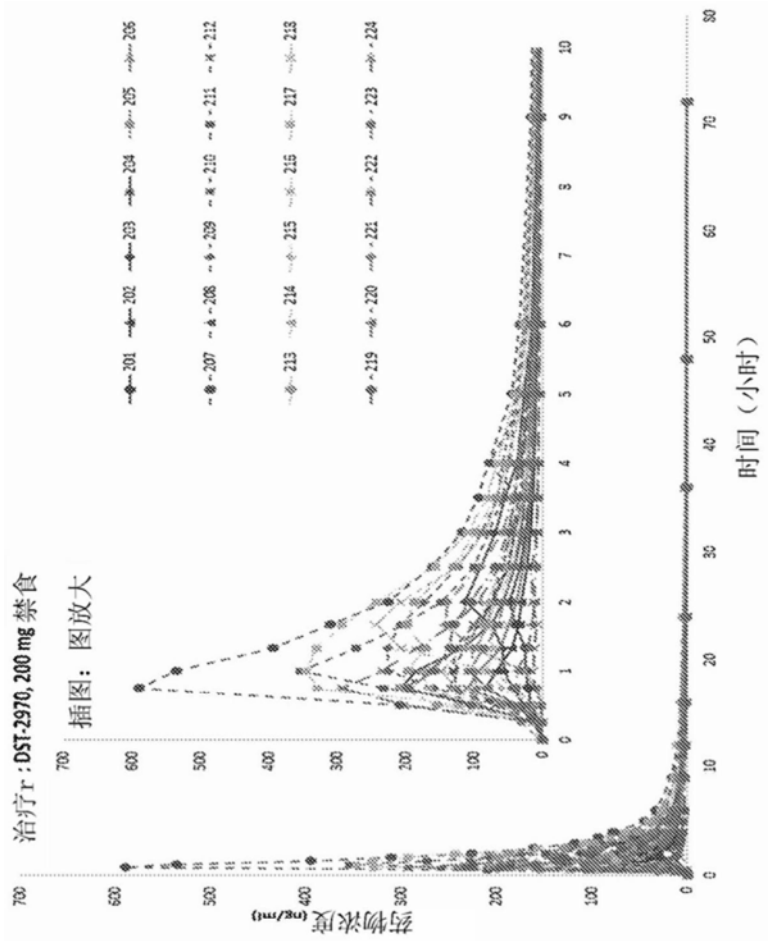


图25

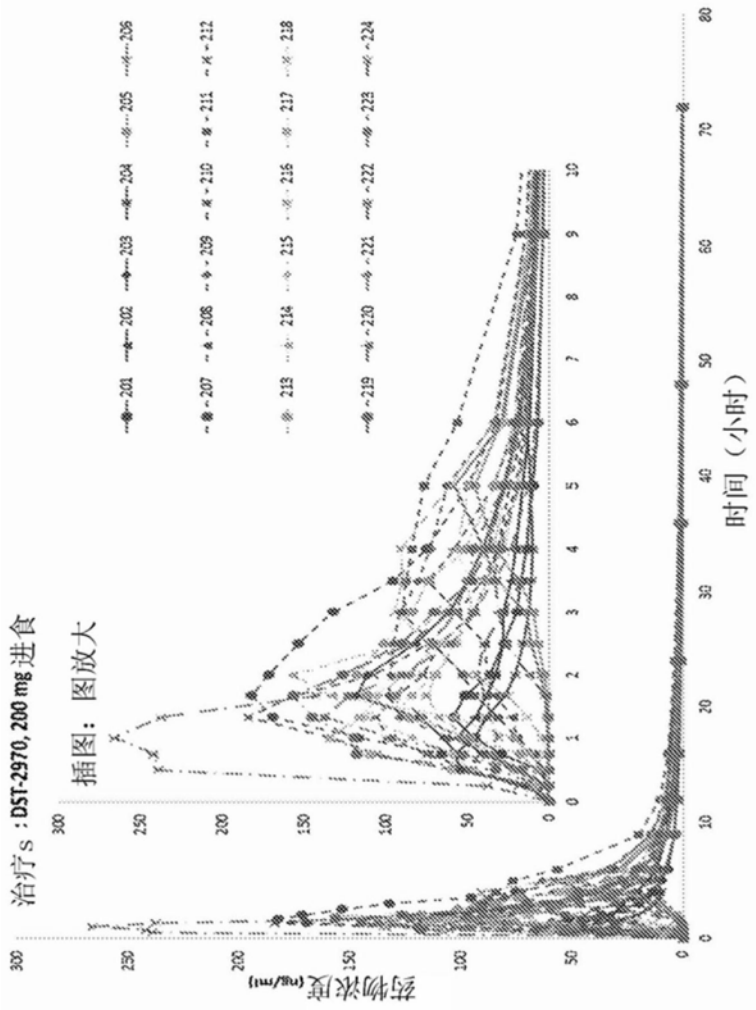


图26

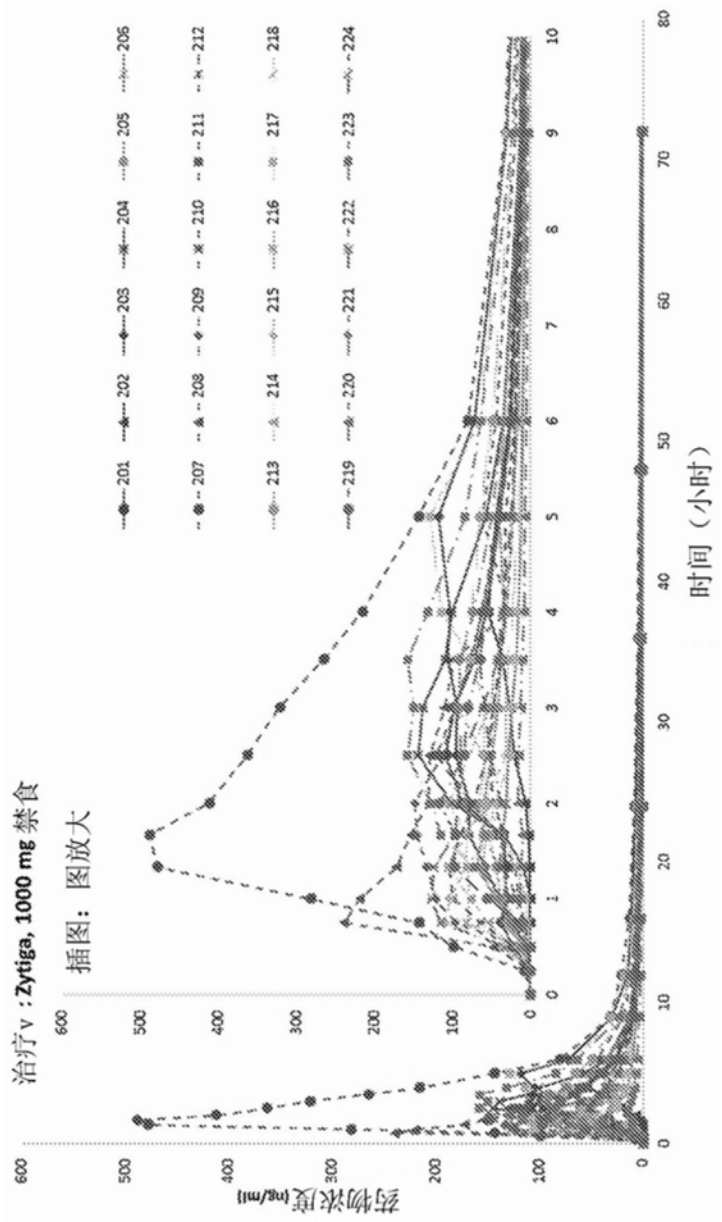


图27

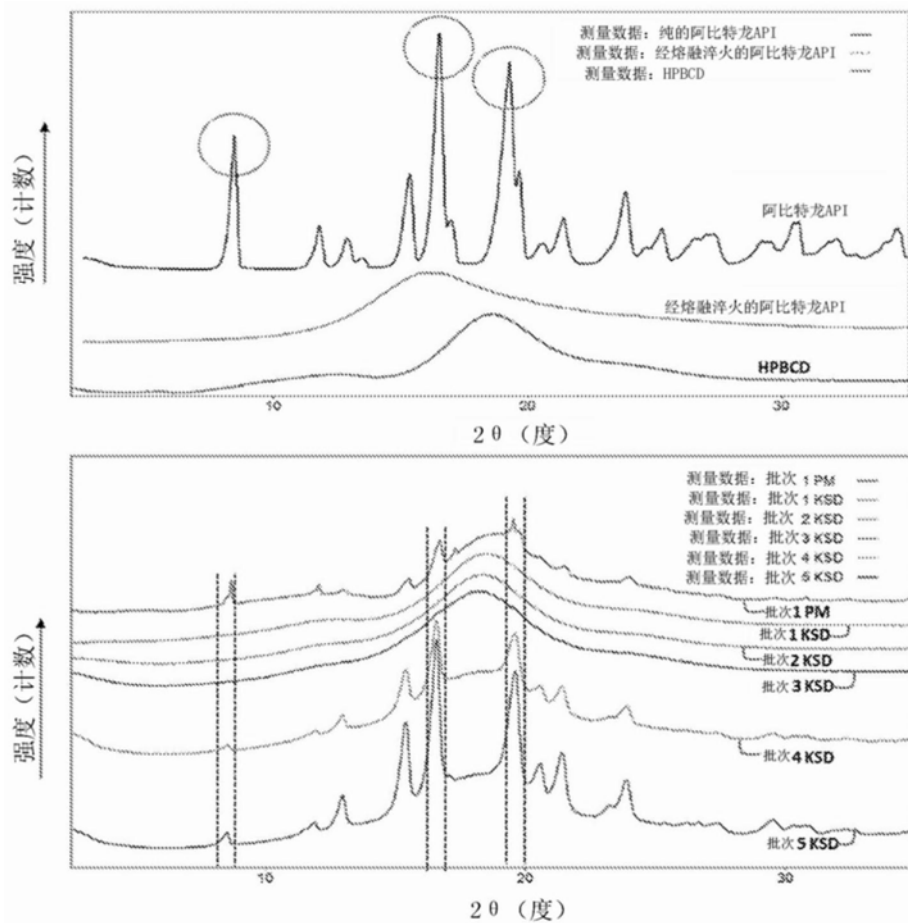


图28

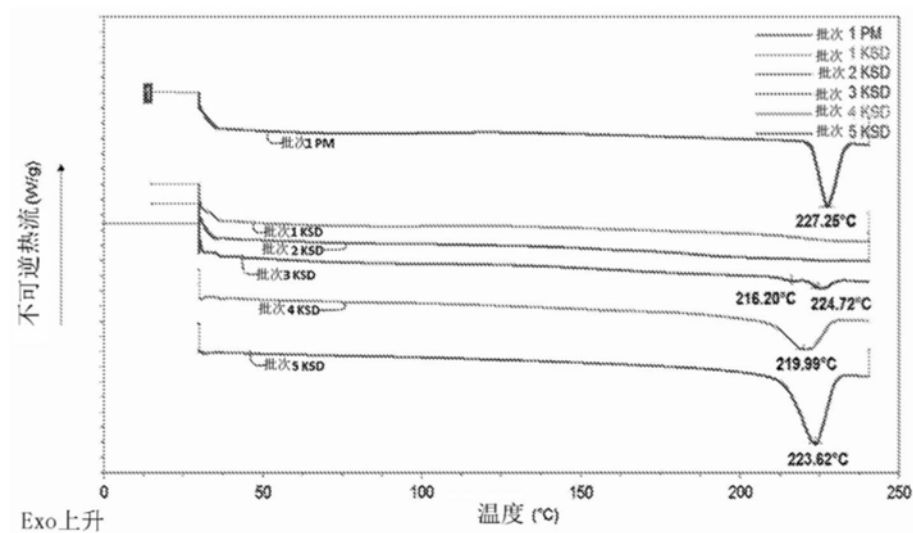


图29

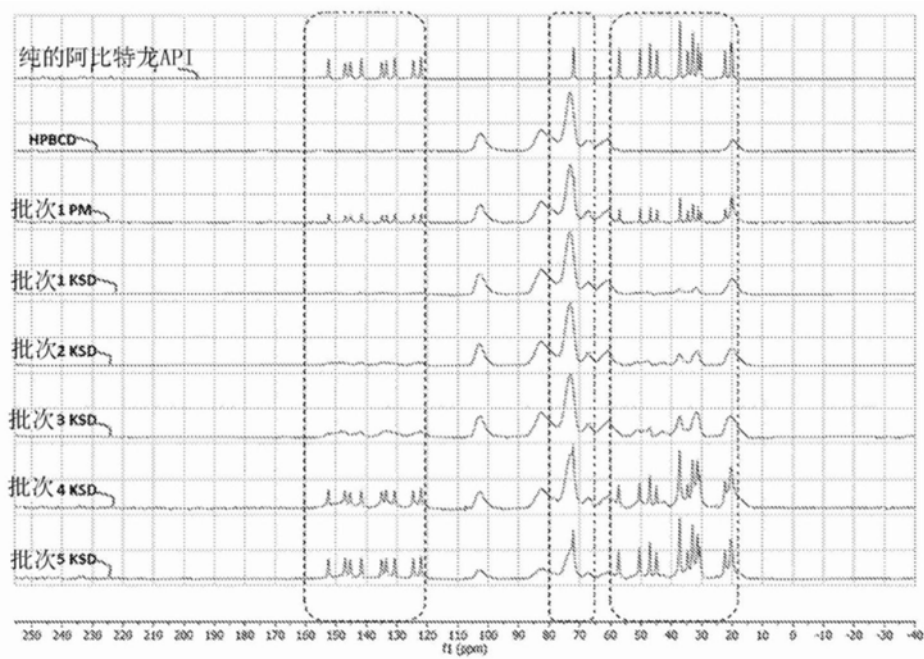


图30

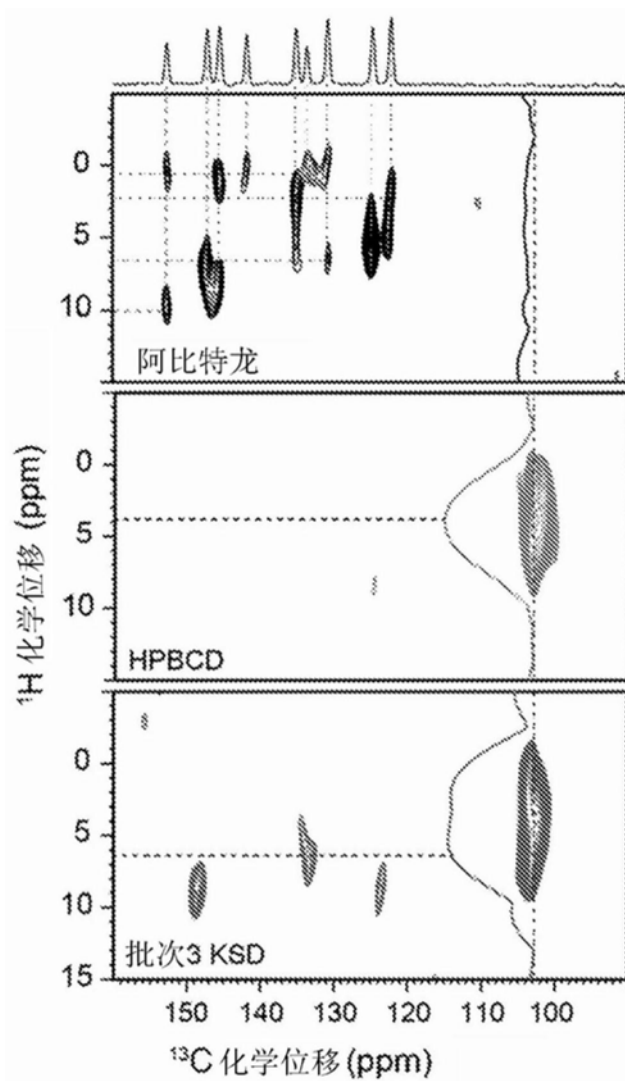


图31

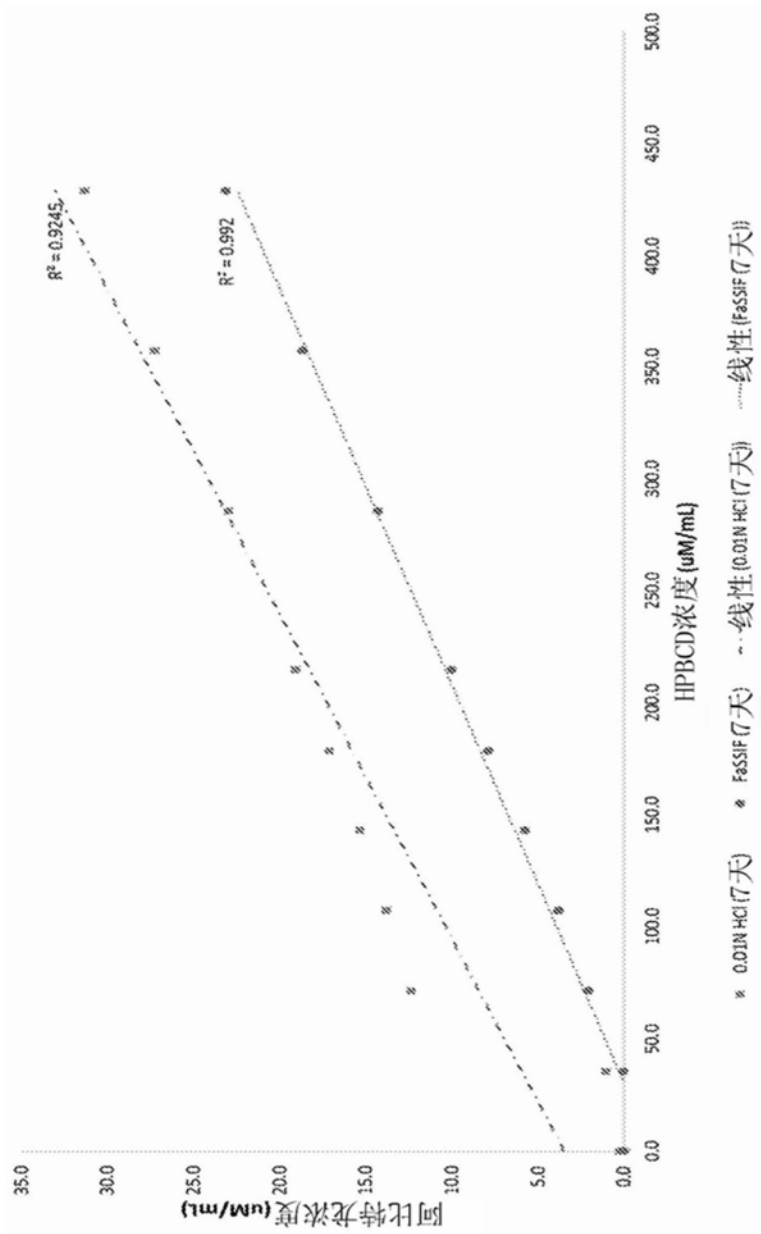


图32

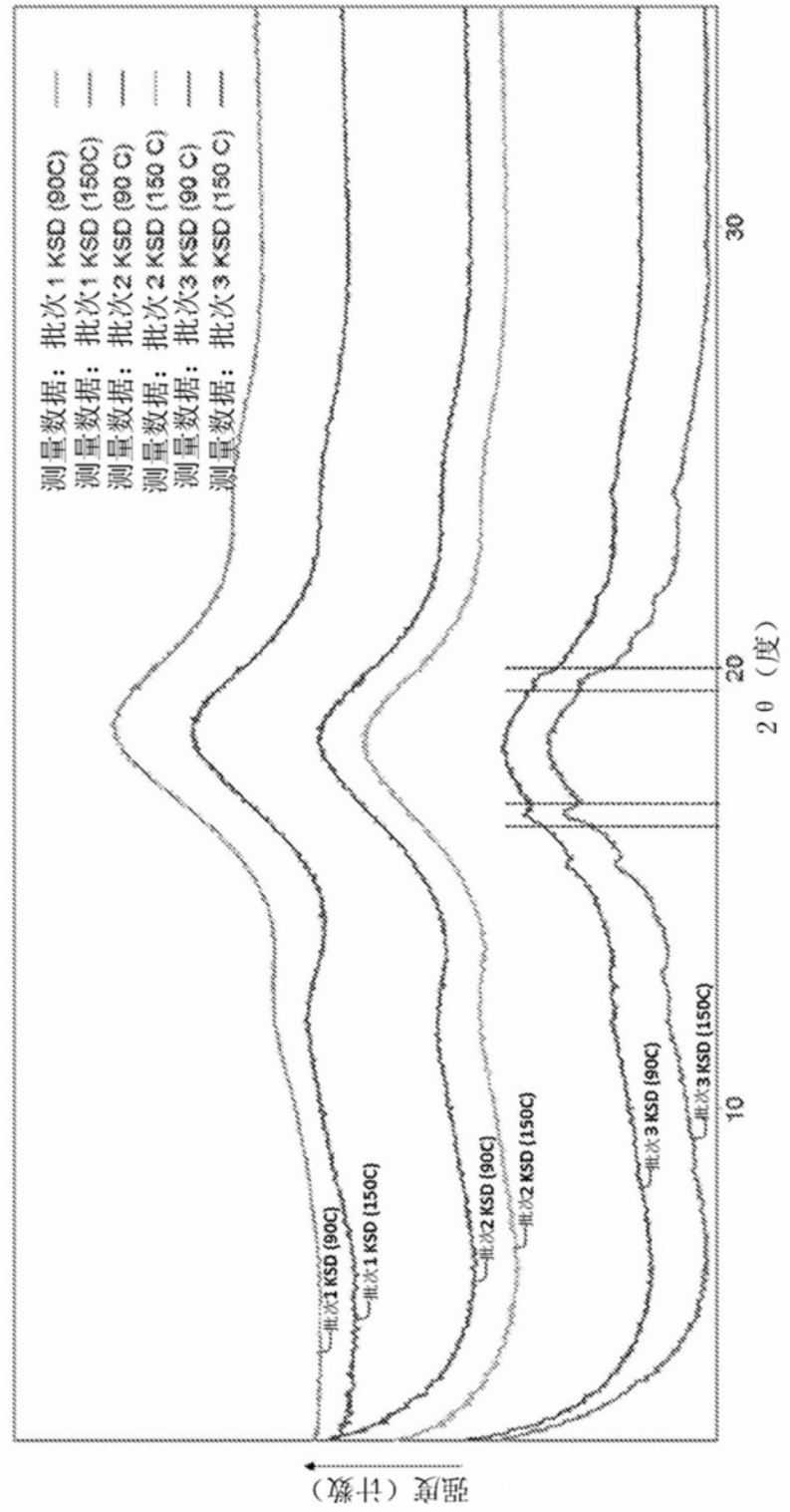


图33

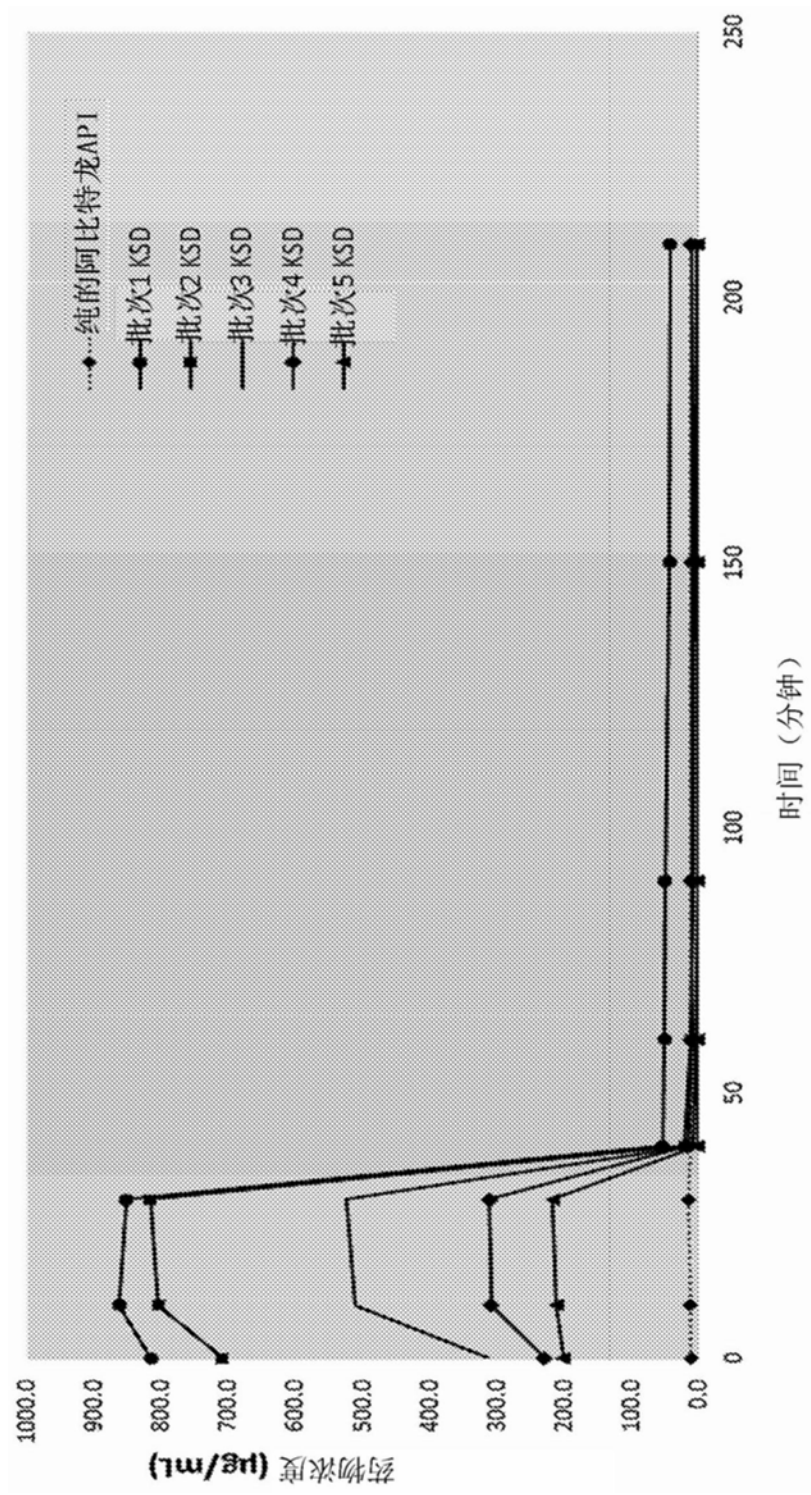


图34

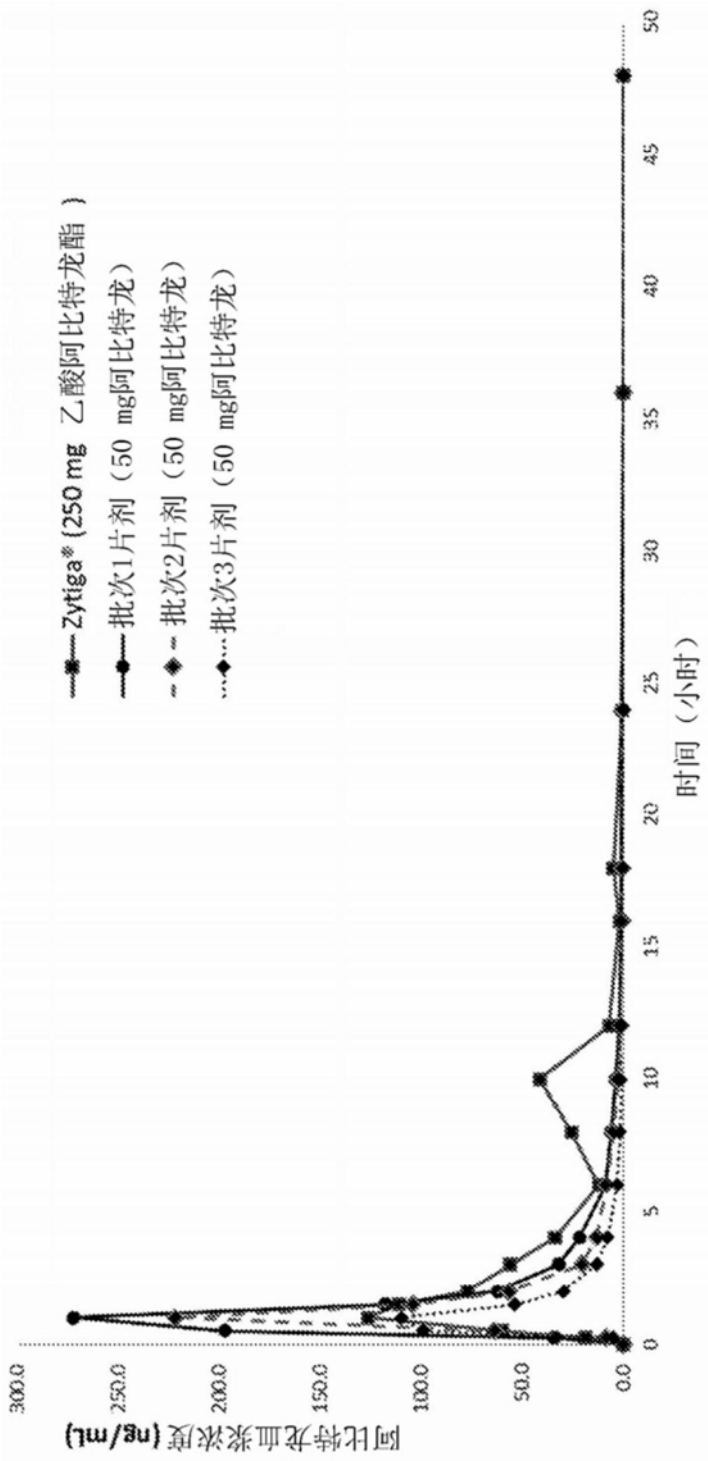


图35

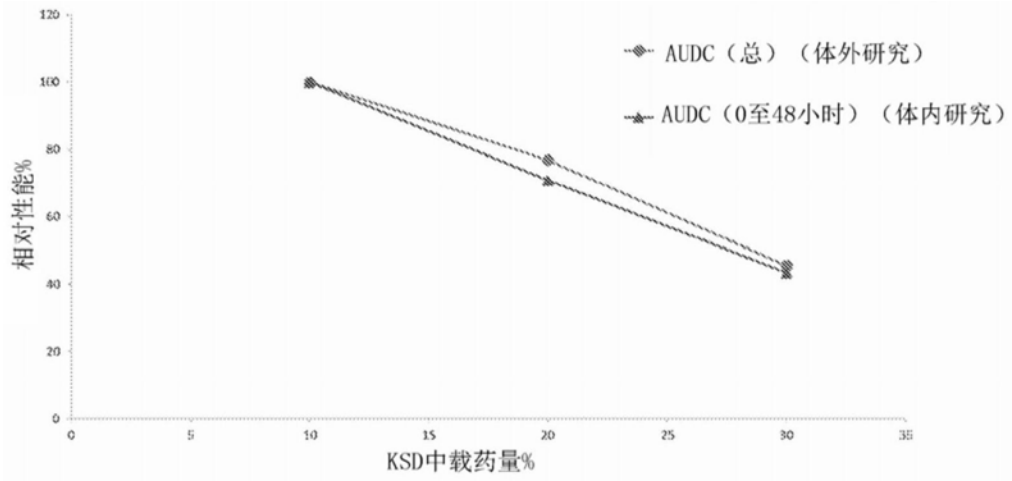


图36

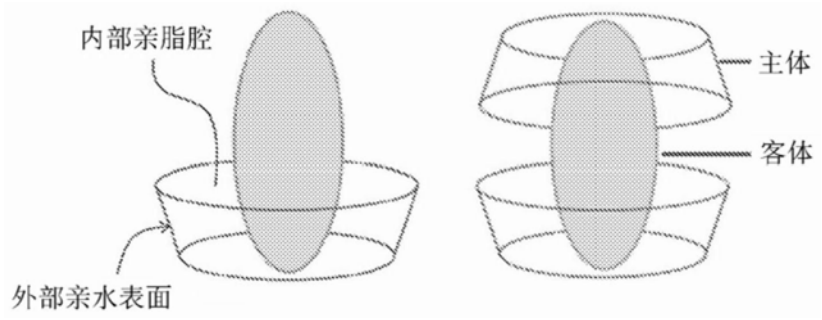


图37

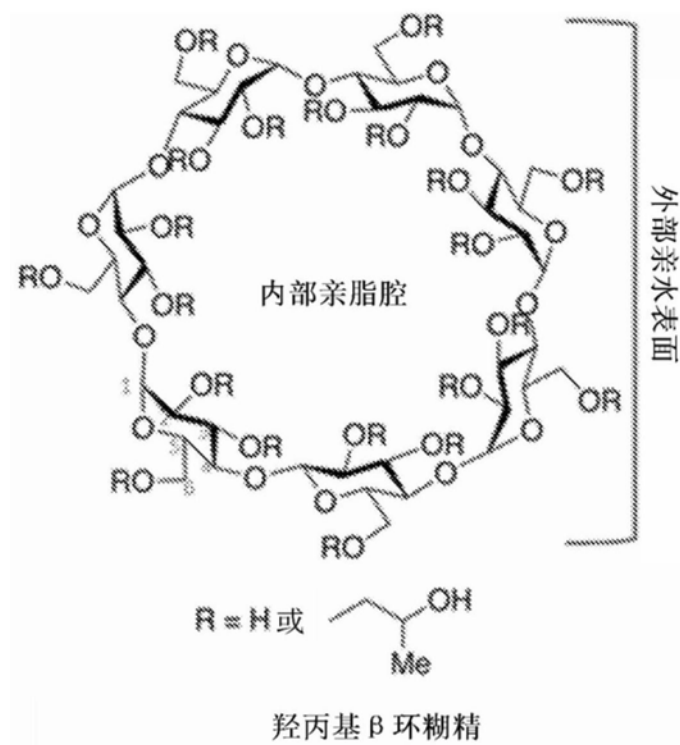


图38