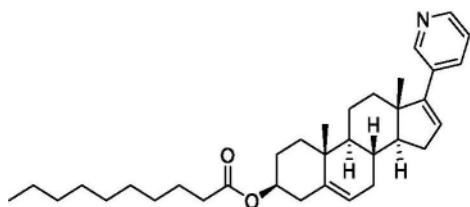


1. 一种治疗有需要的人类受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯),其中所述疾病或病症是性激素依赖性的或雄激素受体驱动的,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或由雄激素过多引起的综合征。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,



癸酸阿比特龙。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述方法在所述人类受试者中相较于CYP17A1羟化酶活性选择性地抑制CYP17A1裂解酶活性。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是多囊卵巢综合征(PCOS)、先天性肾上腺增生(CAH)或子宫内膜异位症。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症,其中所述癌症是性激素依赖性或雄激素受体驱动癌症。

6. 如权利要求5所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌、子宫内膜癌或卵巢癌。

7. 如权利要求5所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌。

8. 如权利要求5-7中任一项所述的方法,其中所述癌症已转移至一个或多个淋巴结,并且所述药物组合物的所述施用有效抑制所述一个或多个淋巴结中所述癌症的生长。

9. 如权利要求5-8中任一项所述的方法,其中所述癌症是特征在于格里森评分 ≤ 6 的前列腺癌。

10. 如权利要求5-9中任一项所述的方法,其中所述人类受试者具有可测量的前列腺特异性抗原。

11. 如权利要求5-7中任一项所述的方法,其中所述癌症是局限性前列腺癌,例如高危局限性前列腺癌。

12. 如权利要求5-7中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势抵抗性前列腺癌。

13. 如权利要求5-7中任一项所述的方法,其中所述癌症是新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌。

14. 如权利要求5-7中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性CRPC(mCRPC),其中所述人类受试者在雄激素剥夺疗法失败后无症状或有轻度症状,其中化疗尚无临床指征。

15. 如权利要求5-7中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性CRPC(mCRPC),其中所述人类受试者的疾病在基于紫杉烷的化疗方案,诸如基于多西他赛或基于卡巴他赛的化疗方案期间或之后进展。

16. 如权利要求5-7中任一项所述的方法,其中所述癌症是难治性前列腺癌。

17. 如权利要求5-16中任一项所述的方法,其中 (i) 所述人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗,诸如基于恩杂鲁胺的治疗期间或之后进展;并且/或者(ii)所述人类受试者已经对乙酸阿比特龙与泼尼松的 combination 治疗产生了耐药性,包括由于孕酮水平升高而产生的耐药性。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含呈其碱性形式的癸酸阿比特龙和药学上可接受的载体。

19. 如权利要求18所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包括药学上可接受的油并且任选地包括另一种药学上可接受的溶剂。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述药学上可接受的油包括甘油三酯(例如,长链和/或中链甘油三酯),并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括醇、酯和/或酸溶剂。

21. 如权利要求19或20所述的方法,其中所述药学上可接受的油选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油和大豆油,并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。

22. 如权利要求18-21中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包括玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述药物组合物每毫升包含 (a) 呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg); (b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg); (c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg); 和 (d) 玉米油,适量至1毫升。

24. 如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述药物组合物每毫升包含 (a) 呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约180mg; (b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg); (c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg); 和 (d) 玉米油,适量至1毫升。

25. 如权利要求18-24中任一项所述的方法,其中所述药物组合物中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围为约2:1至约1:5(例如约1:1至1:3,诸如约1:2)。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙,并且所述癸酸阿比特龙是基本上纯的,例如被表征为具有按重量计至少95%,优选至少98%,诸如约98.5%、约99%、约99.5%或更高的纯度。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被表征为具有小于0.1Pa*s,诸如约0.05Pa*s或更低的粘度。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被表征为当使用21G、1.5英寸针头测量时具有约1-10N的滑移力,并且/或者当使用23G、1.5英寸针头测量时具有约2-15N的滑移力,并且/或者当使用27G、1.5英寸针头测量时具有约30-150N的滑移力。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被表征为当根据USP<788>和/或<789>测量时具有不超过1000个尺寸为10 μ m或更大的颗粒,并且具有不超过300个尺寸为25 μ m或更大的颗粒。

30. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被表征为具有根据USP <85>测量的小于100EU/ml,诸如小于25EU/ml的细菌内毒素。

31. 如权利要求1-30中任一项所述的方法,其中所述人类受试者是未去势的。

32. 如权利要求1-30中任一项所述的方法,其中所述人类受试者是去势的。

33. 如权利要求1-30和32中任一项所述的方法,其中用促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗所述人类受试者。

34. 如权利要求1-33中任一项所述的方法,其中所述药物组合物通过肌肉注射施用于所述人类受试者。

35. 如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中每1-3个月一次,诸如每三个月一次向所述人类受试者施用所述药物组合物。

36. 如权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的每次施用包括向所述人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围,优选地,每三个月一次向所述人类受试者施用所述药物组合物,并且所述药物组合物的每次施用包括向所述人类受试者施用约1260mg的癸酸阿比特龙。

37. 如权利要求1-36中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用第1代雄激素受体拮抗剂,例如普克鲁胺、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、托匹鲁胺。

38. 如权利要求1-37中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用第2代雄激素受体拮抗剂(例如,阿帕鲁胺、达洛鲁胺或恩杂鲁胺)。

39. 如权利要求38所述的方法,其中所述第2代雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺。

40. 如权利要求1-39中任一项所述的方法,所述方法还包括单独地或与一种或多种第1代或第2代雄激素受体拮抗剂组合,向所述人类受试者施用第3代雄激素受体拮抗剂(诸如N末端结构域抑制剂)或雄激素受体降解物分子。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用一种或多种选自以下的剂:氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松,优选地塞米松。

42. 如权利要求1-41中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂,例如尼拉帕尼、卢卡帕尼、奥拉帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼和氟佐帕尼。

43. 如权利要求1-42中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用化学治疗剂,诸如基于紫杉烷的化学治疗剂(例如,多西他赛、卡巴他赛、紫杉醇等)或基于铂的化学治疗剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂等)。

44. 如权利要求1-43中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用免疫疗法,诸如施用Sipuleucel-T、免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体诸如派姆单抗或纳武单抗,或抗PD-L1抗体诸如阿维鲁单抗或阿特珠单抗),或抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)等。

45. 如权利要求1-44中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用双特异性T细胞衔接器(BiTE)疗法,诸如博纳吐单抗或索利托单抗。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用激

酶抑制剂,例如舒尼替尼、达沙替尼、卡博替尼、厄达替尼、多韦替尼、卡帕塞替尼、昂万塞替尼、伊帕曲替尼、阿芙罗替尼、阿塞替尼、阿波替尼、奥帕尼布等。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用骨保护剂(例如,地舒单抗、唑来膦酸),并且其中所述人类受试者被表征为患有前列腺癌(例如,CRPC)伴骨转移。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用选自以下的治疗剂:1) 抗IL23靶向单克隆抗体,例如替曲吉珠单抗;2) 硒,诸如亚硒酸钠;3) EZH2抑制剂,例如CPI-1205、GSK2816126或他泽司他;4) CDK4/6抑制剂,例如帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼;6) 溴结构域和超末端结构域(BET)抑制剂,例如CCS1477、INCB057643、阿洛布雷西布、ZEN-3694或莫利布西布(GSK525762);7) 抗CD105抗体,例如TRC105或卡罗妥昔单抗;8) 氯硝柳胺;9) A2A受体拮抗剂,例如AZD4635;10) PI3K抑制剂,例如AZD-8186、布帕利布或达托里昔布;11) 另一非甾体类CYP17A1抑制剂,例如司维特奈;12) 抗孕激素,例如奥那司酮;13) 那维妥拉;14) HSP90抑制剂,例如奥来昔布(AT13387);15) HSP27抑制剂,例如OGX-427;16) 5- α -还原酶抑制剂,例如度他雄胺;17) 二甲双胍;18) AMG-386;19) 右美沙芬;20) 茶碱;21) 羟氯喹;和22) 来那度胺。

49. 如权利要求1-48中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用一种或多种选自以下的激酶调节剂:FLT-3(FMS样酪氨酸激酶)抑制剂、AXL(anexelektro)抑制剂(例如,吉列替尼)、CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂(诸如CDK1、2、4、5、6、7或9抑制剂)、视网膜母细胞瘤(Rb)抑制剂、蛋白激酶B(AKT)抑制剂、SRC抑制剂、I κ B激酶1(IKK1)抑制剂、PIM-1调节剂、Lemur酪氨酸激酶2(LMTK2)调节剂、Lyn抑制剂、Aurora A抑制剂、ANPK(α 核蛋白激酶)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)调节剂、c-jun N末端激酶(JNK)调节剂、大MAP激酶(BMK)调节剂、p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)调节剂以及其组合。

50. 如权利要求1-49中任一项所述的方法,其中所述人类受试者(i)在施用所述药物组合之前是未接受过化疗或未接受过激素疗法的,诸如未接受过化疗的mCRPC患者;并且/或者(ii)其中所述人类受试者在施用所述药物组合之前患有肝功能损害,诸如中度至重度肝功能损害(Child-Pugh B或C类)。

51. 如权利要求1-50中任一项所述的方法,其中(i)所述人类受试者患有前列腺癌,并且所述方法不会将所述人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平,诸如在所述药物组合物的首次施用后4周、6周或12周测量时血清或血浆孕酮大于约3nM;并且/或者(ii)所述人类受试者患有前列腺癌,并且所述人类受试者被表征为在所述药物组合物的所述首次施用之前,在阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗三个月后具有大于约3nM的血清或血浆孕酮水平。

52. 如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中所述人类受试者患有与抑制CYP17A1羟化酶活性相关的一种或多种副作用,或者所述人类受试者易受与抑制CYP17A1羟化酶活性,诸如盐皮质激素毒性相关的一种或多种副作用影响。

53. 如权利要求1-52中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙,并且所施用的癸酸阿比特龙的至少一部分通过淋巴系统吸收。

54. 如权利要求1-53中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的所述施用有效实现在所述药物组合物的所述首次施用后15天内所述人类受试者中的血清孕酮水平持续降低

至低于基线50%或更低。

55. 如权利要求54所述的方法,其中血清睾酮水平的所述持续降低的特征在于,一旦所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至低于基线50%或更低,所述血清睾酮水平就在所述药物组合物的所述首次施用后保持在低于基线50%或更低长达8周或更长时间。

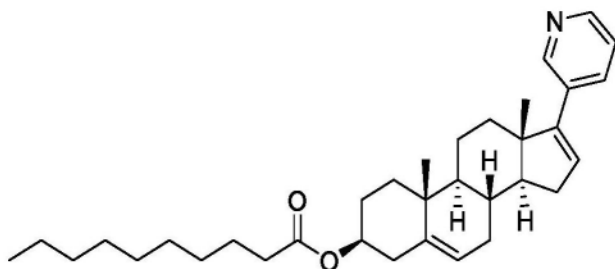
56. 如权利要求1-55中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的所述施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平 (i) 在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线40%以上;并且/或者 (ii) 在所述药物组合物的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上。

57. 如权利要求1-55中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的所述施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平 (i) 在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线20%以上; (ii) 在所述药物组合物的所述首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者 (iii) 在所述药物组合物的所述第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。

58. 如权利要求1-57中任一项所述的方法,其中在适用时,所述药物组合物的所述施用降低所述人类受试者中的前列腺特异性抗原水平,优选地,至少在所述药物组合物的所述首次施用后和/或在所述药物组合物的一次或多次后续施用后的一个时间点,与基线PSA水平相比,所述前列腺特异性抗原水平降低至50%或更低,优选地,90%或更低。

59. 一种降低有需要的人类受试者中的血清睾酮水平的方法,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用有效量的包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物,其中所述药物组合物以有效量施用以在所述药物组合物的首次施用后15天内实现所述人类受试者中的血清睾酮水平持续降低至低于基线50%或更低,其中所述药物组合物的所述施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平 (i) 在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线40%以上;并且/或者 (ii) 在所述药物组合物的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上,优选地,不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平 (i) 在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线20%以上; (ii) 在所述药物组合物的所述首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者 (iii) 在所述药物组合物的所述第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。

60. 如权利要求59所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,



癸酸阿比特龙。

61. 如权利要求59或60所述的方法,其中所述人类受试者患有疾病或病症,所述疾病或病症是性激素依赖性的或雄激素受体驱动的,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或由雄激

素过多引起的综合征。

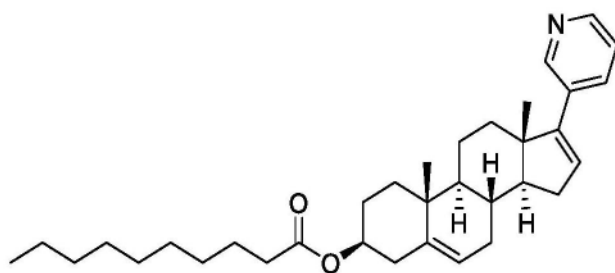
62. 如权利要求61所述的方法, 其中所述疾病或病症是权利要求4-17中描述的那些疾病或病症中的任一种。

63. 如权利要求59-62中任一项所述的方法, 其中血清睾酮水平的所述持续降低的特征在于, 一旦所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至低于基线50%或更低, 所述血清睾酮水平就在所述药物组合物的所述首次施用后保持在低于基线50%或更低长达8周或更长时间。

64. 如权利要求59-63中任一项所述的方法, 其中所述人类受试者患有与抑制CYP17A1羟化酶活性相关的一种或多种副作用, 或者所述人类受试者易受与抑制CYP17A1羟化酶活性, 诸如盐皮质激素毒性相关的一种或多种副作用影响。

65. 一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法, 其中所述癌症是性激素依赖性 or 雄激素受体驱动的癌症, 所述癌症已转移至一个或多个淋巴结, 所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用治疗有效量的包含阿比特龙前药 (例如, 阿比特龙亲脂性酯) 的药物组合物。

66. 如权利要求65所述的方法, 其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,



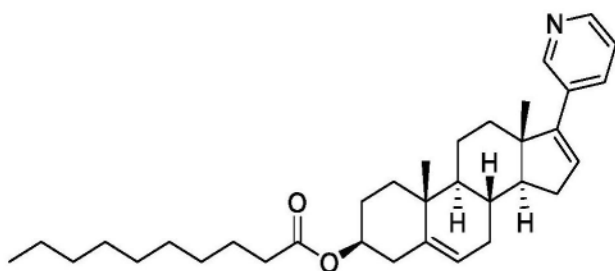
癸酸阿比特龙。

67. 如权利要求65或66所述的方法, 其中所述药物组合物的所述施用有效抑制所述一个或多个淋巴结中所述癌症的生长。

68. 如权利要求65-67中任一项所述的方法, 其中所述癌症是前列腺癌。

69. 一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法, 其中所述癌症是性激素依赖性 or 雄激素受体驱动的癌症, 其中所述人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗, 诸如基于恩杂鲁胺的治疗期间或之后进展, 所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用治疗有效量的包含阿比特龙前药 (例如, 阿比特龙亲脂性酯) 的药物组合物。

70. 如权利要求69所述的方法, 其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,

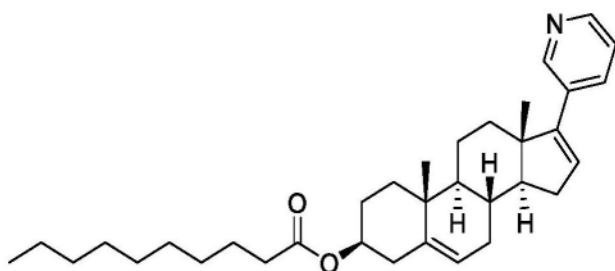


癸酸阿比特龙。

71. 如权利要求69或70所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌。

72. 一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法,其中所述癌症是性激素依赖性 or 雄激素受体驱动的癌症,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用治疗有效量的包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物,其中在所述药物组合物的第一次肠胃外施用之前、同时或之后,用雄激素受体拮抗剂,诸如恩杂鲁胺进一步治疗所述人类受试者。

73. 如权利要求72所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,



癸酸阿比特龙。

74. 如权利要求72或73所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌。

75. 如权利要求59-74中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是如权利要求18-30中任一项中所描述。

76. 如权利要求59-75中任一项所述的方法,其中所述药物组合物通过肌肉注射施用于所述人类受试者。

77. 如权利要求59-76中任一项所述的方法,其中每1-3个月一次,诸如每三个月一次向所述人类受试者施用所述药物组合物。

78. 如权利要求59-77中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的每次施用包括向所述人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围,优选地,每三个月一次向所述人类受试者施用所述药物组合物,并且所述药物组合物的每次施用包括向所述人类受试者施用约1260mg的癸酸阿比特龙。

79. 如权利要求59-78中任一项所述的方法,其中所述人类受试者是去势的。

80. 如权利要求59-79中任一项所述的方法,其中用促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗所述人类受试者。

81. 如权利要求59-78中任一项所述的方法,其中所述人类受试者是未去势的。

82. 如权利要求59-81中任一项所述的方法,其中(i)所述人类受试者在施用所述药物组合物之前是未接受过化疗或未接受过激素疗法的,诸如未接受过化疗的mCRPC患者;并且/或者(ii)所述人类受试者在施用所述药物组合物之前患有肝功能损害,诸如中度至重度肝功能损害(Child-Pugh B或C类)。

83. 如权利要求59-82中任一项所述的方法,其中(i)所述人类受试者患有前列腺癌,并且所述方法不会将所述人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平,诸如在所述药物组合物的所述首次施用后4周、6周或12周测量时血清或血浆孕酮水平大于约3nM;并且/或者(ii)所述人类受试者患有前列腺癌,并且所述人类受试者被表征为在所述药物组合物的所述首次施用之前,在阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗三个月后具有大于约3nM的血清或血浆孕酮水平。

84. 如权利要求65-83中任一项所述的方法,其中所述人类受试者患有与抑制CYP17A1羟化酶活性相关的一种或多种副作用,或者所述人类受试者易受与抑制CYP17A1羟化酶活性,诸如盐皮质激素毒性相关的一种或多种副作用影响。

85. 如权利要求59-84中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙,并且所施用的癸酸阿比特龙的至少一部分通过淋巴系统吸收。

86. 如权利要求59-85中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用根据权利要求37-49中任一项所述的一种或多种额外疗法。

87. 如权利要求1-86中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药以有效量施用以在所述阿比特龙前药的所述首次施用后24周测量时将所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至低于基线90%或更低。

88. 如权利要求1-87中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药以有效量施用以在所述阿比特龙前药的所述首次施用后24周测量时在所述人类受试者为未去势人类受试者时将所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者在所述人类受试者为去势人类受试者时将所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。

89. 如权利要求1-88中任一项所述的方法,其中所述人类受试者将受益于相较于CYP17A1羟化酶活性选择性抑制CYP17A1裂解酶活性。

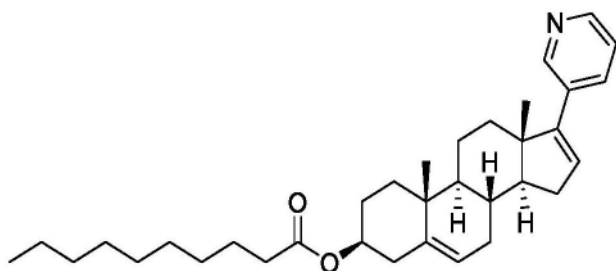
90. 如权利要求1-40和42-89中任一项所述的方法,在适用时,其中所述药物组合物的所述施用不会在所述人类受试者中引起盐皮质激素毒性。

91. 如权利要求1-40和42-90中任一项所述的方法,在适用时,其中所述人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。

92. 如权利要求1-40和42-90中任一项所述的方法,在适用时,其中所述人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

93. 一种药物组合物,所述药物组合物包含癸酸阿比特龙溶液,其中每毫升所述癸酸阿比特龙溶液包含:(a) 呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);(d) 3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约

20mg (例如, 约0.5mg、约1mg、约2mg或约5mg); 以及 (e) 玉米油, 适量至1毫升, 其中所述癸酸阿比特龙具有以下结构:



癸酸阿比特龙。

94. 如权利要求93所述的药物组合物, 其中每毫升所述癸酸阿比特龙溶液包含: (a) 呈其碱性形式的癸酸阿比特龙, 其量为约180mg; (b) 苯甲醇, 其量为约50mg至约150mg (例如, 约75mg、约100mg或约125mg); (c) 苯甲酸苄酯, 其量为约100mg至约300mg (例如, 约100mg、约150mg、约200mg或约250mg); (d) 3-巯基-1,2-丙二醇, 其量为约0.5mg至约2mg (例如, 约0.5mg、约1mg或约2mg); 以及 (e) 玉米油, 适量至1毫升。

95. 如权利要求93或94所述的药物组合物, 其中所述药物组合物中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围为约2:1至约1:5 (例如, 约1:1至1:3, 诸如约1:2)。

96. 如权利要求1-92中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物是根据权利要求93-95的那些药物组合物中的任一种。

97. 如权利要求1-90和96中任一项所述的方法, 所述方法包括向所述人类受试者 (i) 每一至三个月一次肌肉施用癸酸阿比特龙, 优选地, 每三个月一次肌肉施用地塞米松; 和 (ii) 每日一次口服施用地塞米松, 优选地以约0.5mg/天的日剂量。

阿比特龙前药

[0001] 本申请要求2022年3月1日提交的美国临时申请第63/315,240号和2022年11月16日提交的美国临时申请第63/425,839号的权益,所述临时申请各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0002] 本公开总体上涉及新型阿比特龙前药和阿比特龙前药的长效、基于贮库的肠胃外制剂。本公开从属于广泛的应用范围,诸如用于肌肉(IM)注射给患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如雄激素或雌激素依赖性良性或恶性病症或雄激素受体驱动的癌症,包括各种癌症(诸如前列腺癌、膀胱癌、肝细胞癌、肺癌、乳腺癌和卵巢癌等)的患者,以及用于治疗由于雄激素的过度产生引起的非肿瘤综合征(包括经典和非经典先天性肾上腺增生、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、性早熟、多毛症等)。

背景技术

[0003] 阿比特龙((3 β)-17-(吡啶-3-基)雄甾-5,16-二烯-3-醇;CAS编号:154229-19-3);式: $C_{24}H_{31}NO$;分子量:349.5g/mol)是CYP17A1的抑制剂(CYP17A1是催化胆固醇、类固醇和其他脂质的合成并参与药物代谢的细胞色素P450酶超家族的成员)。CYP17A1具有17 α -羟化酶活性和17,20-裂解酶活性两者。阿比特龙有效且选择性地抑制CYP17A1 17 α -羟化酶和17,20-裂解酶活性两者,下文可分别简称为CYP17A1羟化酶活性和CYP17A1裂解酶活性,或仅称为羟化酶或裂解酶活性。CYP17A1的17 α -羟化酶活性是生成诸如皮质醇的糖皮质激素所需的。然而,CYP17A1的羟化酶活性和17,20-裂解酶活性是通过将17 α -羟基孕烯醇酮转化为性类固醇前体脱氢表雄酮而产生雄激素类固醇(例如,雄烯二酮、睾酮和二氢睾酮)和雌激素类固醇(雌酮、雌二醇、雌三醇)所需的,参见图1。因此,阿比特龙干扰性腺中(主要是睾丸和卵巢中)和性腺外(例如,肾上腺中和肿瘤本身中)雄激素和雌激素的合成。

[0004] 虽然阿比特龙本身吸收不良,但它可以作为乙酸阿比特龙前药口服施用。乙酸阿比特龙也吸收不良,但可以在肠道中转化为阿比特龙,在乙酸酯前药裂解后,阿比特龙吸收到血流中不良。乙酸阿比特龙((3 β)-17-(3-吡啶基)雄甾-5乙酸酯;CAS编号154229-18-2)在美国以Zytiga[®]商标名称被批准用于治疗去势抵抗性或去势敏感性前列腺癌。乙酸阿比特龙现在也已在全球可用。

[0005] 已知,口服施用的乙酸阿比特龙前药不会被胃肠道显著吸收(并且在血浆中几乎检测不到前药)。相反,已经证实乙酸阿比特龙在管腔内环境中水解为阿比特龙,导致产生阿比特龙过饱和,这是产生阿比特龙吸收的强大驱动力的原因(Stappaerts等人,Eur.J.Pharmaceutics Biopharmaceutics90:1,2015)。

[0006] 由于阿比特龙阻断肾上腺正常生理性地产生类固醇,因此其前药制剂通常开具处方伴随施用低剂量类固醇以预防肾上腺功能不全。事实上,Zytiga[®](250mg片剂)在美国仅被批准与泼尼松联合用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)患者和转移性去势敏感性前列腺癌(CSPC)患者。随Zytiga[®]提供的处方信息建议每天一次口服施用1,000mg(4x 250mg片剂),联合对于CRPC患者每天两次或对于CSPC患者每天一次口服施用泼尼松(5mg)。

在欧洲,Zytiga[®]仅被批准与泼尼松或泼尼松龙联合使用。

[0007] 因为与食物一起施用乙酸阿比特龙会增加乙酸阿比特龙的吸收,并且因此,有可能导致暴露量增加且高度可变,这可以潜在地导致各种副作用,包括心血管副作用和/或肝毒性等,所以前药应至少在饭前一小时或饭后两小时空腹服用。事实上,Zytiga[®]的处方信息指出它必须空腹服用,并且在口服给药前至少两小时和口服给药后至少一小时内不应进食。

[0008] 处方信息解释称,对于转移性CRPC患者每日口服剂量为1,000mg的Zytiga[®],阿比特龙的稳态C_{max}值为226±178ng/mL(平均值±SD)并且其曲线下面积(AUC)值为1173±690ng·hr/mL(平均值±SD)。在健康受试者中进行的Zytiga[®]的单剂量(1,000mg)交叉研究发现,当Zytiga[®]与食物一起施用,阿比特龙的全身暴露量增加。具体地说,当Zytiga[®]与低脂餐(7%脂肪,300卡路里)一起施用,阿比特龙的C_{max}值和AUC值分别高大约7倍和5倍,而当Zytiga[®]与高脂餐(57%脂肪,825卡路里)一起施用,分别高大约17倍和10倍。

[0009] 目前批准的前药乙酸阿比特龙的固体口服剂型有几个缺点。例如,它的生物利用度非常低,需要患者每天服用大量的药丸负担(4x250mg片剂,每天一次)。另外,由于低生物利用度和较大的食物效应相结合,它会导致患者的血液水平高度可变。此外,由于阿比特龙被迅速清除,这种经批准的给药方案导致阿比特龙的每日C_{min},据信这与转移性CRPC患者中的治疗效果丧失相关。此外,已知乙酸阿比特龙是一种非选择性CYP17A1抑制剂并且抑制羟化酶活性和裂解酶活性两者,从而导致羟化酶上游类固醇的不期望的增加。例如,已知口服施用乙酸阿比特龙可导致孕酮水平升高,其可激活某些孕酮激活的突变型雄激素受体并导致对CYP17A1抑制的抗性。参见例如,Chen,E.J.等人Clin.Cancer.Res.21(6):1273-1280(2014)。

[0010] 已经针对其他类别的药物探索了非口服施用模式(例如,肠胃外途径)。然而,迄今为止,没有市售的阿比特龙的缓释可注射前药制剂。

发明内容

[0011] 本公开总体上涉及新型阿比特龙前药、长效阿比特龙前药制剂及其使用方法,例如用于治疗患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者,还参见2020年10月6日授予Propella Therapeutics,Inc.的美国专利第10,792,292B2号;2021年9月1日提交的PCT申请第PCT/US2021/048607号和2022年2月14日提交的PCT申请第PCT/US2022/016278号,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0012] 新型阿比特龙前药通常可以是阿比特龙的脂肪酸酯,其在裂解后释放阿比特龙以及安全且可降解的脂肪酸组分。与口服乙酸阿比特龙制剂相比,本文的新型阿比特龙前药和制剂是一项突破,因为它们提供增加的生物利用度、消除食物效应、减少药丸负担、较低给药频率和持续有效的阿比特龙血浆水平,例如,在施用所述阿比特龙前药制剂后持续至少一周,通常持续至少两周且长达十周或更长时间。此外,代表性阿比特龙前药的药代动力学和药效学研究证明,新型阿比特龙前药和制剂适合于每周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次或甚至更低频率给药,用于治疗患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症。

疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者。单独这一项特征就代表与目前上市的Zytiga®片剂相比有显著改善,后者需要患者每天承担大量的药丸负担(4x 250mg片剂,每天一次)。

[0013] 如本文所详述,本公开表明,施用阿比特龙前药、特别是癸酸阿比特龙可以在人类受试者中相较于CYP17A1羟化酶活性选择性地抑制CYP17A1裂解酶活性,其提供了新的治疗选择,其中裂解酶选择性是期望的或被认为是有益的。特别地,如本文的实施例部分和附图所示,用癸酸阿比特龙的一次或多次肌肉注射治疗的人类受试者可以实现裂解酶选择性,而没有可能由于抑制CYP17A1羟化酶活性而发生的类固醇水平的显著升高。此外,本文的临床结果表明,用癸酸阿比特龙治疗的人类受试者没有经历盐皮质激素毒性,所述盐皮质激素毒性是向人类受试者施用Zytiga®片剂时常见的副作用。参见例如,McKay, R.R.等人Cancer 125(4):524-532(2019)。在施用癸酸阿比特龙后在人中发现的裂解酶选择性是出人意料的;通过向人类受试者施用Zytiga®片剂并未观察到相同的选择性。例如,已知口服施用乙酸阿比特龙可导致盐皮质激素浓度增加80倍,其可导致显著的副作用,接受乙酸阿比特龙的男性中有30%具有盐皮质激素过多的体征和症状-高血压、低钾血症和水肿,并且可能对所述方案产生耐药性,因为由口服乙酸阿比特龙方案产生的孕酮和孕烯醇酮的40倍增加可刺激雄激素受体、孕酮受体等。参见例如,Wright, C.等人Eur, J. Endocrinol. 182(4):413-421(2020)和Zytiga®处方信息(2011)。另一方面,图11显示与文献中报道的Zytiga在第28天的那些变化相比,从群组3、4和5观察到的皮质酮和孕酮从基线的倍数变化显著降低。此外,本公开表明,施用阿比特龙前药、特别是癸酸阿比特龙有效减少或消除转移至一个或多个淋巴结的癌症。不希望受理论束缚,据信在治疗转移至淋巴结的癌症中观察到的功效部分归因于剂(例如,亲脂性前药,诸如癸酸阿比特龙)的淋巴递送,其导致淋巴系统内活性药物的浓度更高。

[0014] 本公开还表明,施用阿比特龙前药、特别是癸酸阿比特龙可以在整个治疗期间持续降低患者中的PSA水平(参见例如图7)。此外,与文献报道的乙酸阿比特龙和恩杂鲁胺的反应率相比,在本文所述的研究中观察到的CRPC患者的反应率(就PSA水平的降低而言)也高得多,参见例如图9A和9B。

[0015] 本公开还表明,某些药学上可接受的抗氧化剂有利于稳定阿比特龙前药,特别是用于室温储存的癸酸阿比特龙制剂。

[0016] 此外,本公开表明,施用阿比特龙前药、特别是癸酸阿比特龙可以有效治疗在基于雄激素受体拮抗剂的治疗、特别是恩杂鲁胺治疗后疾病(癌症)已经进展的患者。在一些实施方案中,本文中的阿比特龙前药还可以与雄激素受体拮抗剂(诸如恩杂鲁胺)联合使用,以实现抑制癌症生长方面的协同作用。

[0017] 本公开还表明,向人类受试者施用癸酸阿比特龙通常耐受性良好。这与动物研究中的早期观察结果一致,其中以所测试剂量肌肉施用癸酸阿比特龙未观察到肝毒性。

[0018] 因此,本文所述的组合物和方法在人类受试者中提供了不能通过市售口服制剂Zytiga®片剂实现的新的治疗选择。此外,本文所述的组合物和方法通过提供口服制剂的替代品来满足长期以来未满足的需求,所述口服制剂存在以下问题:(1)生物利用度低,(2)与摄入的食物相互作用,(3)递送高度可变的血液水平的母体药物,有可能降低功效和增加副

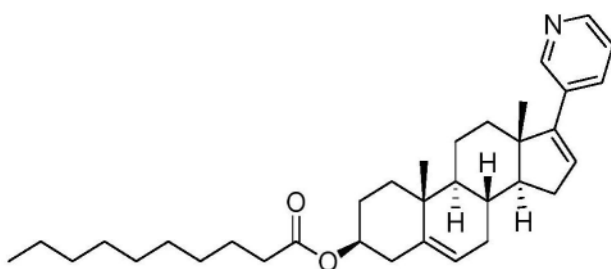
作用, (4) 需要每日给药且药丸负担高, (5) 需要去势, (6) 由于需要在施用数小时内禁食、药丸负担高以及需要补充每日施用泼尼松或泼尼松龙且随食物一起服用时给药时间表冲突, 因此患者依从性差, 以及 (7) 不希望的盐皮质激素过多, 特别是孕酮。

[0019] 在一些实施方案中, 本公开在列举的段落[1] - [109]中提供了以下实施方案:

[0020] [1]一种治疗有需要的人类受试者的疾病或病症的方法, 所述方法包括向所述人类受试者施用、优选地肠胃外施用治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含阿比特龙前药(例如, 阿比特龙亲脂性酯), 其中所述疾病或病症是性激素依赖性的或雄激素受体驱动的, 诸如性激素依赖性良性或恶性病症或由雄激素过多引起的综合征。

[0021] [2]如[1]所述的方法, 其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,

[0022]



[0023] 癸酸阿比特龙。

[0024] [3]如[1]或[2]所述的方法, 其中所述方法在所述人类受试者中相较于CYP17A1羟化酶活性选择性地抑制CYP17A1裂解酶活性。

[0025] [4]如[1] - [3]中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病症是多囊卵巢综合征(PCOS)、先天性肾上腺增生(CAH)或子宫内膜异位症。

[0026] [5]如[1] - [3]中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病症是癌症, 其中所述癌症是性激素依赖性或雄激素受体驱动癌症。

[0027] [6]如[5]所述的方法, 其中所述癌症是前列腺癌、子宫内膜癌或卵巢癌。

[0028] [7]如[5]所述的方法, 其中所述癌症是前列腺癌。

[0029] [8]如[5] - [7]中任一项所述的方法, 其中所述癌症已转移至一个或多个淋巴结, 并且所述药物组合物的所述施用有效抑制所述一个或多个淋巴结中所述癌症的生长。

[0030] [9]如[5] - [8]中任一项所述的方法, 其中所述癌症是特征在于格里森评分 ≤ 6 的前列腺癌。

[0031] [10]如[5] - [9]中任一项所述的方法, 其中所述人类受试者具有可测量的前列腺特异性抗原。

[0032] [11]如[5] - [7]中任一项所述的方法, 其中所述癌症是局限性前列腺癌, 例如高危局限性前列腺癌。

[0033] [12]如[5] - [7]中任一项所述的方法, 其中所述癌症是转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0034] [13]如[5] - [7]中任一项所述的方法, 其中所述癌症是新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌。

[0035] [14]如[5] - [7]中任一项所述的方法, 其中所述癌症是转移性CRPC (mCRPC), 其中

所述人类受试者在雄激素剥夺疗法失败后无症状或有轻度症状,其中化疗尚无临床指征。

[0036] [15]如[5]-[7]中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性CRPC (mCRPC),其中所述人类受试者的疾病在基于紫杉烷的化疗方案,诸如基于多西他赛或基于卡巴他赛的化疗方案期间或之后进展。

[0037] [16]如[5]-[7]中任一项所述的方法,其中所述癌症是难治性前列腺癌。

[0038] [17]如[5]-[16]中任一项所述的方法,其中(i)所述人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗,诸如基于恩杂鲁胺的治疗期间或之后进展;并且/或者(ii)所述人类受试者已经对乙酸阿比特龙与泼尼松的组合治疗产生了耐药性,包括由于孕酮水平升高而产生的耐药性。

[0039] [18]如[1]-[17]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含呈其碱性形式的癸酸阿比特龙和药学上可接受的载体。

[0040] [19]如[18]所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包括药学上可接受的油并且任选地包括另一种药学上可接受的溶剂。

[0041] [20]如[19]所述的方法,其中所述药学上可接受的油包括甘油三酯(例如,长链和/或中链甘油三酯),并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括醇、酯和/或酸溶剂。

[0042] [21]如[19]或[20]所述的方法,其中所述药学上可接受的油选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油和大豆油,并且所述另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。

[0043] [22]如[18]-[21]中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包括玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯。

[0044] [23]如[1]-[22]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物每毫升包含(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg);(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);和(d)玉米油,适量至1毫升。

[0045] [24]如[1]-[22]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物每毫升包含(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约180mg;(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);和(d)玉米油,适量至1毫升。

[0046] [25]如[18]-[24]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围为约2:1至约1:5(例如约1:1至1:3,诸如约1:2)。

[0047] [26]如[1]-[25]中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙,并且所述癸酸阿比特龙是基本上纯的,例如被表征为具有按重量计至少95%,优选至少98%,诸如约98.5%、约99%、约99.5%或更高的纯度。

[0048] [27]如[1]-[26]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被表征为具有小于0.1Pa*s,诸如约0.05Pa*s或更低的粘度。

[0049] [28]如[1]-[27]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被表征为当使用21G、1.5英寸针头测量时具有约1-10N的滑移力,并且/或者当使用23G、1.5英寸针头测量时具有

约2-15N的滑移力,并且/或者当使用27G、1.5英寸针头测量时具有约30-150N的滑移力。

[0050] [29]如[1]-[28]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被表征为当根据USP<788>和/或<789>测量时具有不超过1000个尺寸为10 μ m或更大的颗粒,并且具有不超过300个尺寸为25 μ m或更大的颗粒。

[0051] [30]如[1]-[29]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被表征为具有根据USP<85>测量的小于100EU/ml,诸如小于25EU/ml的细菌内毒素。

[0052] [31]如[1]-[30]中任一项所述的方法,其中所述人类受试者是未去势的。

[0053] [32]如[1]-[30]中任一项所述的方法,其中所述人类受试者是去势的。

[0054] [33]如权利要求[1]-[30]和[32]中任一项所述的方法,其中用促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗所述人类受试者。

[0055] [34]如权利要求[1]-[33]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物通过肌肉注射施用于所述人类受试者。

[0056] [35]如[1]-[34]中任一项所述的方法,其中每1-3个月一次,诸如每三个月一次向所述人类受试者施用所述药物组合物。

[0057] [36]如[1]-[35]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的每次施用包括向所述人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围,优选地,每三个月一次向所述人类受试者施用所述药物组合物,并且所述药物组合物的每次施用包括向所述人类受试者施用约1260mg的癸酸阿比特龙。

[0058] [37]如[1]-[36]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用第1代雄激素受体拮抗剂,例如普克鲁胺、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、托匹鲁胺。

[0059] [38]如[1]-[37]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用第2代雄激素受体拮抗剂(例如,阿帕鲁胺、达洛鲁胺或恩杂鲁胺)。

[0060] [39]如[38]所述的方法,其中所述第2代雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺。

[0061] [40]如[1]-[39]中任一项所述的方法,所述方法还包括单独地或与一种或多种第1代或第2代雄激素受体拮抗剂组合,向所述人类受试者施用第3代雄激素受体拮抗剂(诸如N末端结构域抑制剂)或雄激素受体降解物分子。

[0062] [41]如[1]-[40]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用一种或多种选自以下的剂:氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松,优选地塞米松。

[0063] [42]如[1]-[41]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂,例如尼拉帕尼、卢卡帕尼、奥拉帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼和氟佐帕尼。

[0064] [43]如[1]-[42]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用化学治疗剂,诸如基于紫杉烷的化学治疗剂(例如,多西他赛、卡巴他赛、紫杉醇等)或基于铂的化学治疗剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂等)。

[0065] [44]如[1]-[43]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用免疫疗法,诸如施用Sipuleucel-T、免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体诸如派姆单抗或纳武单抗,或抗PD-L1抗体诸如阿维鲁单抗或阿特珠单抗),或抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)

等。

[0066] [45]如[1]-[44]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用双特异性T细胞衔接器(BiTE)疗法,诸如博纳吐单抗或索利托单抗。

[0067] [46]如[1]-[45]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用激酶抑制剂,例如舒尼替尼、达沙替尼、卡博替尼、厄达替尼、多韦替尼、卡帕塞替尼、昂万塞替尼、伊帕曲替尼、阿芙罗替尼、阿塞替尼、阿波替尼、奥帕尼布等。

[0068] [47]如[1]-[46]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用骨保护剂(例如,地舒单抗、唑来膦酸),并且其中所述人类受试者被表征为患有前列腺癌(例如,CRPC)伴骨转移。

[0069] [48]如[1]-[47]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用选自以下的治疗剂:1)抗IL23靶向单克隆抗体,例如替曲吉珠单抗;2)硒,诸如亚硒酸钠;3)EZH2抑制剂,例如CPI-1205、GSK2816126或他泽司他;4)CDK4/6抑制剂,例如帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼;5)溴结构域和超末端结构域(BET)抑制剂,例如CCS1477、INCB057643、阿洛布雷西布、ZEN-3694或莫利布西布(GSK525762);6)抗CD105抗体,例如TRC105或卡罗妥昔单抗;7)氯硝柳胺;8)A2A受体拮抗剂,例如AZD4635;9)PI3K抑制剂,例如AZD-8186、布帕利布或达托里昔布;10)另一非甾体类CYP17A1抑制剂,例如司维特奈(seviteronel);11)抗孕激素,例如奥那司酮;12)那维妥拉(navitoclax);13)HSP90抑制剂,例如奥来昔布(AT13387);14)HSP27抑制剂,例如OGX-427;15)5- α -还原酶抑制剂,例如度他雄胺;16)二甲双胍;17)AMG-386;18)右美沙芬;19)茶碱;20)羟氯喹;和22)来那度胺。

[0070] [49]如[1]-[48]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用一种或多种选自以下的激酶调节剂:FLT-3(FMS样酪氨酸激酶)抑制剂、AXL(anexelekt)抑制剂(例如,吉列替尼)、CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂(诸如CDK1、2、4、5、6、7或9抑制剂)、视网膜母细胞瘤(Rb)抑制剂、蛋白激酶B(AKT)抑制剂、SRC抑制剂、I κ B激酶1(IKK1)抑制剂、PIM-1调节剂、Lemur酪氨酸激酶2(LMTK2)调节剂、Lyn抑制剂、Aurora A抑制剂、ANPK(a核蛋白激酶)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)调节剂、c-jun N末端激酶(JNK)调节剂、大MAP激酶(BMK)调节剂、p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)调节剂以及其组合。

[0071] [50]如[1]-[49]中任一项所述的方法,其中(i)所述人类受试者在施用所述药物组合物之前是未接受过化疗或未接受过激素疗法的,诸如未接受过化疗的mCRPC患者;并且/或者(ii)其中所述人类受试者在施用所述药物组合物之前患有肝功能损害,诸如中度至重度肝功能损害(Child-Pugh B或C类)。

[0072] [51]如[1]-[50]中任一项所述的方法,其中(i)所述人类受试者患有前列腺癌,并且所述方法不会将所述人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平,诸如在所述药物组合物的首次施用后4周、6周或12周测量时血清或血浆孕酮水平大于约3nM;并且/或者(ii)所述人类受试者患有前列腺癌,并且所述人类受试者被表征为在所述药物组合物的所述首次施用之前,在阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗三个月后具有大于约3nM的血清或血浆孕酮水平。

[0073] [52]如[1]-[51]中任一项所述的方法,其中所述人类受试者患有与抑制CYP17A1羟化酶活性相关的一种或多种副作用,或者所述人类受试者易受与抑制CYP17A1羟化酶活性,诸如盐皮质激素毒性相关的一种或多种副作用影响。

[0074] [53]如[1]-[52]中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙,并且所施用的癸酸阿比特龙的至少一部分通过淋巴系统吸收。

[0075] [54]如[1]-[53]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的所述施用有效实现在所述药物组合物的所述首次施用后15天内所述人类受试者中的血清睾酮水平持续降低至低于基线50%或更低。

[0076] [55]如[54]所述的方法,其中血清睾酮水平的所述持续降低的特征在于,一旦所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至低于基线50%或更低,所述血清睾酮水平就在所述药物组合物的所述首次施用后保持在低于基线50%或更低长达8周或更长时间。

[0077] [56]如[1]-[55]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的所述施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线40%以上;并且/或者(ii)在所述药物组合物的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上。

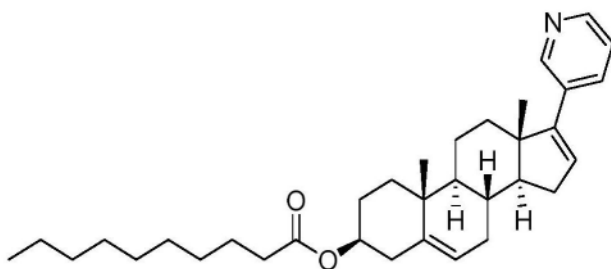
[0078] [57]如[1]-[55]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的所述施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线20%以上;(ii)在所述药物组合物的所述首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者(iii)在所述药物组合物的所述第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。

[0079] [58]如[1]-[57]中任一项所述的方法,其中在适用时,所述药物组合物的所述施用降低所述人类受试者中的前列腺特异性抗原水平,优选地,至少在所述药物组合物的所述首次施用后和/或在所述药物组合物的一次或多次后续施用后的一个时间点,与基线PSA水平相比,所述前列腺特异性抗原水平降低至50%或更低,优选地,90%或更低。

[0080] [59]一种降低有需要的人类受试者中的血清睾酮水平的方法,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用有效量的包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物,其中所述药物组合物以有效量施用以在所述药物组合物的首次施用后15天内实现所述人类受试者中的血清睾酮水平持续降低至低于基线50%或更低,其中所述药物组合物的所述施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线40%以上;并且/或者(ii)在所述药物组合物的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上,优选地,不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线20%以上;(ii)在所述药物组合物的所述首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者(iii)在所述药物组合物的所述第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。

[0081] [60]如[59]所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,

[0082]



[0083] 癸酸阿比特龙。

[0084] [61]如[59]或[60]所述的方法,其中所述人类受试者患有疾病或病症,所述疾病或病症是性激素依赖性的或雄激素受体驱动的,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或由雄激素过多引起的综合征。

[0085] [62]如[61]所述的方法,其中所述疾病或病症是[4]-[17]中描述的那些疾病或病症中的任一种。

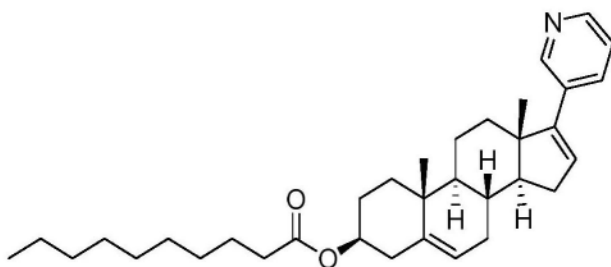
[0086] [63]如[59]-[62]中任一项所述的方法,其中血清睾酮水平的所述持续降低的特征在于,一旦所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至低于基线50%或更低,所述血清睾酮水平就在所述药物组合物的所述首次施用后保持在低于基线50%或更低长达8周或更长时间。

[0087] [64]如[59]-[63]所述的方法,其中所述人类受试者患有与抑制CYP17A1羟化酶活性相关的一种或多种副作用,或者所述人类受试者易受与抑制CYP17A1羟化酶活性,诸如盐皮质激素毒性相关的一种或多种副作用影响。

[0088] [65]一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法,其中所述癌症是性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症,所述癌症已转移至一个或多个淋巴结,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用治疗有效量的包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物。

[0089] [66]如[65]所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,

[0090]



[0091] 癸酸阿比特龙。

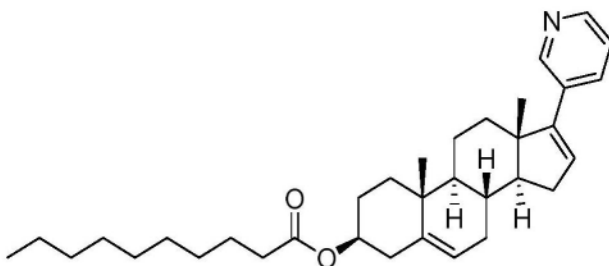
[0092] [67]如[65]或[66]所述的方法,其中所述药物组合物的所述施用有效抑制所述一个或多个淋巴结中所述癌症的生长。

[0093] [68]如[65]-[67]中任一项所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌,例如在适用时[8]-[17]中描述的那些前列腺癌中的任一种。

[0094] [69]一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法,其中所述癌症是性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症,其中所述人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗,诸如基于恩杂鲁胺的治疗期间或之后进展,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用治疗有效量的包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物。

[0095] [70]如[69]所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,

[0096]



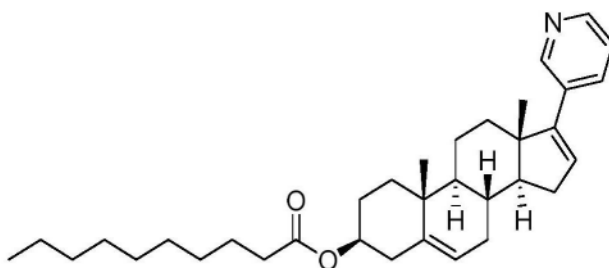
[0097] 癸酸阿比特龙。

[0098] [71] 如[69]或[70]中任一项所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌,例如在适用时[8]-[17]中描述的那些前列腺癌中的任一种。

[0099] [72] 一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法,其中所述癌症是性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用治疗有效量的包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物,其中在所述药物组合物的第一次肠胃外施用之前、同时或之后,用雄激素受体拮抗剂,诸如恩杂鲁胺进一步治疗所述人类受试者。

[0100] [73] 如[72]所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,

[0101]



[0102] 癸酸阿比特龙。

[0103] [74] 如[72]或[73]中任一项所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌,例如在适用时[8]-[17]中描述的那些前列腺癌中的任一种。

[0104] [75] 如[59]-[74]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是如[18]-[30]中任一项中所描述。

[0105] [76] 如[59]-[75]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物通过肌肉注射施用于所述人类受试者。

[0106] [77] 如[59]-[76]中任一项所述的方法,其中每1-3个月一次,诸如每三个月一次向所述人类受试者施用所述药物组合物。

[0107] [78] 如[59]-[77]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的每次施用包括向所述人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围,优选地,每三个月一次向所述人类受试者施用所述药物组合物,并且所述药物组合物的每次施用包括向所述人类受试者施用约1260mg的癸酸阿比特龙。

[0108] [79] 如[59]-[78]中任一项所述的方法,其中所述人类受试者是去势的。

[0109] [80] 如[59]-[79]中任一项所述的方法,其中用促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗所述人类受试者。

[0110] [81]如[59]-[78]中任一项所述的方法,其中所述人类受试者是未去势的。

[0111] [82]如[59]-[81]中任一项所述的方法,其中(i)所述人类受试者在施用所述药物组合物之前是未接受过化疗或未接受过激素疗法的,诸如未接受过化疗的mCRPC患者;并且/或者(ii)其中所述人类受试者在施用所述药物组合物之前患有肝功能损害,诸如中度至重度肝功能损害(Child-Pugh B或C类)。

[0112] [83]如[59]-[82]中任一项所述的方法,其中(i)所述人类受试者患有前列腺癌,并且所述方法不会将所述人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平,诸如在所述药物组合物的所述首次施用后4周、6周或12周测量时血清或血浆孕酮水平大于约3nM;并且/或者(ii)所述人类受试者患有前列腺癌,并且所述人类受试者被表征为在所述药物组合物的所述首次施用之前,在阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗三个月后具有大于约3nM的血清或血浆孕酮水平。

[0113] [84]如[65]-[83]中任一项所述的方法,其中所述人类受试者患有与抑制CYP17A1羟化酶活性相关的一种或多种副作用,或者所述人类受试者易受与抑制CYP17A1羟化酶活性,诸如盐皮质激素毒性相关的一种或多种副作用影响。

[0114] [85]如[59]-[84]中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药是癸酸阿比特龙,并且所施用的癸酸阿比特龙的至少一部分通过淋巴系统吸收。

[0115] [86]如[59]-[85]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述人类受试者施用根据[37]-[49]中任一项所述的一种或多种额外疗法。

[0116] [87]如[1]-[86]中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药以有效量施用以在所述阿比特龙前药的所述首次施用后24周测量时将所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至低于基线80%或更低,诸如低于基线85%或更低或低于基线90%或更低。

[0117] [88]如[1]-[87]中任一项所述的方法,其中所述阿比特龙前药以有效量施用以在所述阿比特龙前药的所述首次施用后24周测量时在所述人类受试者为未去势人类受试者时将所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者在所述人类受试者为去势人类受试者时将所述人类受试者中的所述血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。

[0118] [89]如[1]-[88]中任一项所述的方法,其中所述人类受试者将受益于相较于CYP17A1羟化酶活性选择性抑制CYP17A1裂解酶活性。

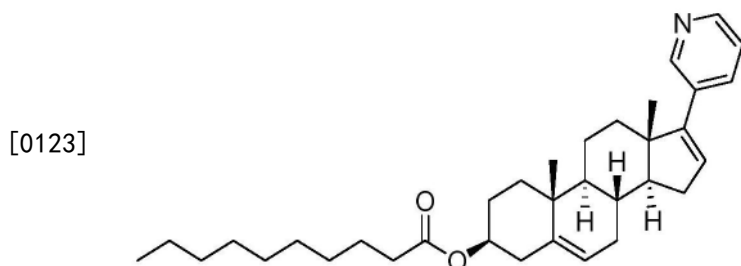
[0119] [90]如[1]-[40]和[42]-[89]中任一项所述的方法,在适用时,其中所述药物组合物的所述施用不会在所述人类受试者中引起盐皮质激素毒性。

[0120] [91]如[1]-[40]和[42]-[90]中任一项所述的方法,在适用时,其中所述人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。

[0121] [92]如[1]-[40]和[42]-[90]中任一项所述的方法,在适用时,其中所述人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

[0122] [93]一种药物组合物,所述药物组合物包含癸酸阿比特龙溶液,其中每毫升所述癸酸阿比特龙溶液包含:(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg);(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);(d)3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约

20mg (例如, 约0.5mg、约1mg、约2mg或约5mg); 以及 (e) 玉米油, 适量至1毫升, 其中所述癸酸阿比特龙具有以下结构:



[0124] 癸酸阿比特龙。

[0125] [94] 如[93]所述的药物组合物, 其中每毫升所述癸酸阿比特龙溶液包含: (a) 呈其碱性形式的癸酸阿比特龙, 其量为约180mg; (b) 苯甲醇, 其量为约50mg至约150mg (例如, 约75mg、约100mg或约125mg); (c) 苯甲酸苄酯, 其量为约100mg至约300mg (例如, 约100mg、约150mg、约200mg或约250mg); (d) 3-巯基-1,2-丙二醇, 其量为约0.5mg至约2mg (例如, 约0.5mg、约1mg或约2mg); 以及 (e) 玉米油, 适量至1毫升。

[0126] [95] 如[93]或[94]所述的药物组合物, 其中所述药物组合物中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围为约2:1至约1:5 (例如, 约1:1至1:3, 诸如约1:2)。

[0127] [96] 如[93]-[95]中任一项所述的药物组合物, 其中所述癸酸阿比特龙是基本上纯的, 例如被表征为具有按重量计至少95%, 优选至少98%, 诸如约98.5%、约99%、约99.5%或更高的纯度。

[0128] [97] 如[93]-[96]中任一项所述的药物组合物, 其中所述癸酸阿比特龙溶液包含在具有顶部空间的容器中, 例如小瓶、安瓿瓶、瓶等, 其中所述顶部空间填充有惰性气体, 诸如氮气。

[0129] [98] 如[93]-[96]中任一项所述的药物组合物, 其中所述癸酸阿比特龙溶液包含在注射器中。

[0130] [99] 如[93]-[98]中任一项所述的药物组合物, 所述药物组合物在室温下储存稳定持续1个月或更长时间, 优选持续2个月或3个月或更长时间。

[0131] [100] 如[93]-[99]中任一项所述的药物组合物, 其中所述癸酸阿比特龙溶液被表征为具有小于0.1Pa*s, 诸如约0.05Pa*s或更低的粘度。

[0132] [101] 如[93]-[100]中任一项所述的药物组合物, 其中所述癸酸阿比特龙溶液被表征为当使用21G、1.5英寸针头测量时具有约1-10N的滑移力, 并且/或者当使用23G、1.5英寸针头测量时具有约2-15N的滑移力, 并且/或者当使用27G、1.5英寸针头测量时具有约30-150N的滑移力。

[0133] [102] 如[93]-[101]中任一项所述的药物组合物, 其中所述癸酸阿比特龙溶液被表征为当根据USP<788>和/或<789>测量时具有不超过1000个尺寸为10 μ m或更大的颗粒, 并且具有不超过300个尺寸为25 μ m或更大的颗粒。

[0134] [103] 如[93]-[102]中任一项所述的药物组合物, 其中所述癸酸阿比特龙溶液被表征为具有根据USP<85>测量的小于100EU/ml, 诸如小于25EU/ml的细菌内毒素。

[0135] [104] 如[93]-[103]中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物呈单位剂型的形式, 其中所述单位剂型包含约1ml至约20ml的所述癸酸阿比特龙溶液。

[0136] [105]如[93]-[103]中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈单位剂型的形式,其中所述单位剂型包含约1或2ml的所述癸酸阿比特龙溶液。

[0137] [106]如[93]-[103]中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈单位剂型的形式,其中所述单位剂型包含约3ml的所述癸酸阿比特龙溶液。

[0138] [107]如[93]-[103]中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈单位剂型的形式,其中所述单位剂型包含约4ml至约10ml(例如,约4、5、6、7、8、9或10mL)的所述癸酸阿比特龙溶液,优选地,约7mL的所述癸酸阿比特龙溶液。

[0139] [108]如[1]-[92]中任一项所述的方法,其中所述药物组合物在适用时是根据[93]-[107]的那些药物组合物中的任一种。

[0140] [109]如[1]-[90]和[108]中任一项所述的方法,所述方法包括向所述人类受试者(i)每一至三个月一次,优选地每三个月一次肌肉施用癸酸阿比特龙,优选地,每三个月一次肌肉施用约1260mg癸酸阿比特龙;和(ii)每日一次口服施用地塞米松,优选地以约0.5mg/天的日剂量。

[0141] 本公开的实施方案可以满足性激素依赖性病症和肿瘤学领域,包括性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症诸如前列腺癌的治疗的长期需求。本公开的实施方案还可以满足治疗由于雄激素过多综合征引起的综合征领域的长期需求。本公开的实施方案可以通过提供阿比特龙前药的长效的、基于缓释贮库的肠胃外制剂、生产所述制剂的方法、使用所述制剂的治疗方法,以及用于向需要治疗包括前列腺癌在内的各种病症的受试者方便地施用所述制剂的药盒来克服乙酸阿比特龙的现有技术制剂(包括可商购的口服剂型)的主要缺点和不足。

[0142] 因此,已经相当宽泛地概述了特征,以便可以更好地理解随后的详细描述,并且可以更好地认识到本发明对本领域的贡献。当然,还有将在下文进一步描述的额外特征。实际上,应当理解,前面的概述和下面的详述都是示例性和解释性的,并且意在提供对本公开进一步的阐释。

[0143] 在该方面,在详细解释本发明的至少一个实施方案之前,要理解的是本发明的应用不限于以下描述中所阐述或附图所示出的组件构造和布置的细节。本发明能够具有其他实施方案并且能够以各种方式实现和执行。此外,要理解的是本文采用的用语和术语是为了描述的目的并且不应被视为限制性的。

[0144] 因此,本领域技术人员将认识到,本公开内容所基于的概念可以容易地用作设计其他制剂、方法、系统、药盒和组合物的基础,以实现本公开的若干目的。因此,重要的是,在不脱离本公开的精神和范围的情况下,等同的构造被包括在本公开中。

[0145] 将附图包括在内以提供进一步理解并且并入本说明书中且构成本说明书的一部分,说明若干实施方案,并连同描述一起解释原理。

附图说明

[0146] 图1呈现显示CYP17A1抑制对雄激素、雌激素、糖皮质激素、孕酮和盐皮质激素的合成的影响的生物化学途径。

[0147] 图2示出一批高纯度癸酸阿比特龙的代表性分析。

[0148] 图3A示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg

或1800mg癸酸阿比特龙后血清睾酮水平相对于基线(周期1,第1天值或C1D1值)的变化结果。群组1和2还口服施用泼尼松,5mg每天一次或每天两次;群组3、4和5口服施用地塞米松,0.5mg每天一次;其他图中的群组1、2、3、4和5分别用相同的糖皮质激素方案治疗。

[0149] 图3B示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血清硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)水平相对于基线(周期1,第1天值)的变化结果。

[0150] 图3C示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血清脱氢表雄酮(DHEA)水平相对于基线(周期1,第1天值)的变化结果。

[0151] 图3D示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血清雄烯二酮水平相对于基线(周期1,第1天值)的变化结果。

[0152] 图3E示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血清孕酮水平相对于基线(周期1,第1天值)的变化结果。

[0153] 图3F示出分别向群组3、4和5中的患者肌肉注射720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血清11-脱氧皮质酮水平相对于基线(周期1,第1天值)的变化结果。

[0154] 图3G示出分别向群组3、4和5中的患者肌肉注射720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血清皮质酮水平相对于基线(周期1,第1天值)的变化结果。

[0155] 图4A示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血浆癸酸阿比特龙浓度对时间曲线。

[0156] 图4B示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血浆阿比特龙浓度对时间曲线。

[0157] 图4C示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血浆硫酸阿比特龙浓度对时间曲线。

[0158] 图4D示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血浆阿比特龙N-氧化物浓度对时间曲线。

[0159] 图4E示出分别向群组1、2、3、4和5中的患者肌肉注射180mg、360mg、720mg、1260mg或1800mg癸酸阿比特龙后血浆N-氧化物硫酸阿比特龙浓度对时间曲线。

[0160] 图5示出向患者1肌肉注射180mg癸酸阿比特龙后与基线相比的血清类固醇水平变化。

[0161] 图6示出向患者2肌肉注射360mg癸酸阿比特龙后与基线相比的血清类固醇水平变化。

[0162] 图7示出在研究期间群组3、4和5的针对前列腺特异性抗原(PSA)反应(相对于基线的变化%)的患者游泳图。

[0163] 图8A示出在研究期间群组3、4和5中的所有患者的最佳PSA反应(相对于基线的变化%)。

[0164] 图8B示出在研究期间群组3、4和5中的化疗前CRPC患者的最佳PSA反应(相对于基线的变化%)。

[0165] 图9A示出在来自群组3、4和5的未接受过化疗的CRPC患者的研究中的任何时间点实现PSA从基线下降 $\geq 50\%$ 的患者的百分比与从乙酸阿比特龙(AA)/泼尼松或恩杂鲁胺

(Enza) 获得的文献报道值的比较。化疗前CRPC患者的结果。PRL-02代表肌内癸酸阿比特龙治疗。

[0166] 图9B示出在来自群组3、4和5的未接受过化疗的CRPC患者的研究中的任何时间点实现PSA从基线下降 $\geq 90\%$ 的患者的百分比与从乙酸阿比特龙(AA)或恩杂鲁胺(Enza)获得的文献报道值的比较。化疗前CRPC患者的结果。

[0167] 图10示出对于用CRPC研究的所有患者,在研究期间PSA相对于基线的变化百分比的图。

[0168] 图11A示出比较群组3、4或5对比Zytiga/泼尼松中平均盐皮质激素相对于基线的倍数增加的条形图。

[0169] 图11B示出群组4和5中患者的血清孕酮水平对时间曲线,其中LL0Q为1.59nM。群组1-3的最大个体孕酮水平是2.5nM。

[0170] 图12示出代表性流程图,其说明在癸酸阿比特龙溶液的制造过程中通常进行的步骤。

具体实施方式

[0171] 从广义上讲,本公开涉及用于治疗或预防与性激素相关的疾病或病症的新方法。本公开的一些实施方案部分地基于以下意外发现:可以将阿比特龙前药施用于人类受试者以相较于羟化酶活性选择性地抑制CYP17A1裂解酶活性。本公开的一些实施方案还部分地基于以下意外发现:向人类受试者施用阿比特龙前药可以减少或消除转移至一个或多个淋巴结的癌症。本公开的一些实施方案部分地基于以下意外发现:施用阿比特龙前药可以有效治疗在基于雄激素受体拮抗剂的治疗(诸如基于恩杂鲁胺的治疗)期间或之后进展的人类受试者。本公开中所示的数据进一步表明,本文中的阿比特龙前药在与雄激素受体拮抗剂(诸如恩杂鲁胺)联合使用时可以实现协同作用。本公开的一些实施方案部分地基于申请人的以下发现:在癸酸阿比特龙制剂中包含药学上可接受的抗氧化剂、特别是单硫代甘油可以产生在室温下储存稳定持续9个月或更长时间的制剂。

[0172] 如本文所详述并且部分地在美国专利第10,792,292B2号以及PCT申请第PCT/US2021/048607号和第PCT/US2022/016278号中所描述,本文的方法在许多方面可以比现有方法更具优势,包括但不限于快速且持续降低血清睾酮、无需去势、与使用口服乙酸阿比特龙制剂的方法相比降低或没有肝毒性、提高生物利用度、消除与口服乙酸阿比特龙制剂相关的食物效应、减少药丸负担、患者依从性更好给药频率降低、持续稳定的活性药物血液水平、降低 C_{max} ,从而可减少相关副作用等。

[0173] 不希望受理论束缚,还据信使用本文中的癸酸阿比特龙的制剂和方法提供优于口服乙酸阿比特龙方案的明显优点,在于1) 癸酸阿比特龙被主动吸收或者对细胞和组织具有高渗透性,从而向组织递送更高浓度的阿比特龙等效物;2) 癸酸阿比特龙功效因此不依赖于血浆水平,事实上,癸酸阿比特龙可最初被递送至组织,而血浆浓度可能是次要的并且是由于从组织中消除所致;3) 癸酸阿比特龙的长药理学半衰期可能是由于癸酸阿比特龙在组织中缓慢转化为阿比特龙;并且4) 从肌内施用癸酸阿比特龙所观察到的阿比特龙的高组织浓度无法通过口服方案产生,因为在肠道中释放的阿比特龙具有低溶解度和渗透性(即,需要高血浆浓度来提高细胞和组织中的浓度)。

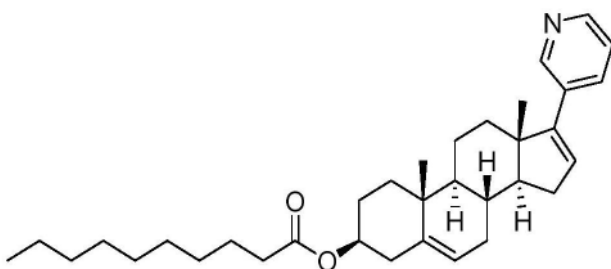
[0174] 因此,在各种实施方案中,本公开提供了用于调节血清类固醇激素水平(诸如用于降低睾酮水平)的新方法,用于治疗或预防由此类类固醇介导或与此类类固醇相关的疾病或病症,诸如性激素依赖性或雄激素受体驱动癌症的新方法,和/或可用于所述方法的阿比特龙前药和制剂。

[0175] 治疗方法

[0176] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的人类受试者的本文所述的疾病或病症的方法。所述方法通常包括向人类受试者肠胃外施用治疗有效量的包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物。所述疾病或病症通常是性激素依赖性的或雄激素受体驱动的,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或由雄激素过多引起的综合征。

[0177] 通常,阿比特龙前药是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,

[0178]



[0179] 癸酸阿比特龙。

[0180] 如本文所用,术语呈其碱性形式的“癸酸阿比特龙”应被理解为具有以上所示的结构。除非明确提及为呈盐形式或与上下文明显相反,否则如本文所用的“癸酸阿比特龙”应被理解为呈其碱性形式。

[0181] 在一些实施方案中,所述方法的特征在于施用阿比特龙前药可以在人类受试者中相较于CYP17A1羟化酶活性选择性地抑制CYP17A1裂解酶活性。参见例如,发明内容部分的[3]和[4]-[58]以及[108]-[109](在适用时)中描述的任何方法。如本文的实施例3中所示,本发明人意外地发现,向人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙实现了裂解酶选择性,所述裂解酶选择性在口服乙酸阿比特龙(Zytiga®片剂)治疗中未显示。血清类固醇水平表明,虽然癸酸阿比特龙施用显著降低了诸如睾酮的雄激素的水平,但羟化酶上游的类固醇并未显著降低,并且在约4周内恢复到基线水平。参见例如,图3E。如图3E所示,即使在最高剂量下,孕酮水平也在约6周内恢复到基线,并且孕酮水平在第二周期期间(即,在第84天第二次施用癸酸阿比特龙后)没有显著增加。因此,本文的方法可以有利地用于治疗人类受试者的疾病或病症,在所述疾病或病症中裂解酶选择性是期望的或被认为是有益的,例如子宫内膜癌、子宫内膜异位症、卵巢癌和前列腺癌(诸如局限性前列腺癌等)。在一些实施方案中,本文中的方法可以特别适用于治疗患有与羟化酶抑制(诸如由口服乙酸阿比特龙治疗引起)相关的一种或多种副作用或易受所述一种或多种副作用影响的人类受试者。在一些实施方案中,本文中的方法可以特别适用于治疗对由于羟化酶抑制所致的类固醇水平升高和/或降低(诸如孕酮水平升高)不耐受或另外敏感的人类受试者。在本文所述的任何实施方案中,本文中的方法还可以特别适用于治疗将受益于相较于CYP17A1羟化酶活性选择性地抑制CYP17A1裂解酶活性的人类受试者。例如,孕酮的增加(诸如在血浆孕酮水平大于3nM的情况下)也已显示与不良临床结果相关,因为已证明孕酮在前列腺癌中充当致癌激素。Hou等人Cell Reports Medicine,3:100561(2022)。此外,对阿比特龙治疗(例如,Zytiga)有反应的

患者通常在1至2年内复发。Chen等人表明,产生这种耐药性的一种机制可能与孕酮水平升高有关,孕酮水平升高可导致表达某些突变型雄激素受体的肿瘤细胞的选择和/或激活。参见例如,Chen,E.J.等人Clin.Cancer.Res.21(6):1273-1280(2014)。因此,诸如在口服乙酸阿比特龙治疗后具有升高的孕酮水平和/或由于升高的孕酮水平而易受一种或多种副作用如盐皮质激素毒性或耐药性影响的前列腺癌患者将有益地用本文中的方法治疗。在一些实施方案中,本文中的方法可以特别适用于治疗对口服乙酸阿比特龙与泼尼松的组合治疗产生了耐药性,包括由于孕酮水平升高而产生的耐药性的人类受试者。在一些实施方案中,本文中的方法用于治疗患有前列腺癌的人类受试者,并且所述方法不会将所述人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平。在一些实施方案中,因为本文中的方法不会导致孕酮水平显著升高,因此在此类患者中,不需要单独的降低孕酮水平的药物来控制与孕酮水平升高相关的一种或多种副作用和/或耐药性。

[0182] 在一些实施方案中,本文中的方法的特征在于它用于治疗有需要的人类受试者的癌症,其中所述癌症是性激素依赖性或非激素受体驱动的癌症,所述癌症已转移至一个或多个淋巴结。参见例如,发明内容部分的[65]-[68]和[75]-[92]以及[108]-[109] (在适用时)中描述的任何方法。在一些实施方案中,施用药物组合物可有效抑制一个或多个淋巴结中癌症的生长。如本文中的实施例3所示,至少在患者1中,施用癸酸阿比特龙完全消退了转移至一个或多个淋巴结的癌症。不希望受理论束缚,据信在治疗转移至淋巴结的癌症中观察到的功效部分归因于剂(例如,亲脂性前药,诸如癸酸阿比特龙)的淋巴递送,其导致淋巴系统内活性药物的浓度更高。预期所观察到的功效不限于本文实施例所示的前列腺癌。在一些实施方案中,转移至一个或多个淋巴结的癌症可以是前列腺癌(例如,如本文所述)。

[0183] 在一些实施方案中,所述方法的特征在于它用于治疗有需要的人类受试者的癌症,其中所述癌症是性激素依赖性或非激素受体驱动的癌症,其中所述人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗(诸如基于恩杂鲁胺的治疗)期间或之后进展。参见例如,发明内容部分的[69]-[71]和[75]-[92]以及[108]-[109] (在适用时)中描述的任何方法。在一些实施方案中,癌症是前列腺癌(例如,如本文所述)。还如本文实施例3中所示,至少在恩杂鲁胺治疗后疾病(前列腺癌)进展的患者2中,施用癸酸阿比特龙也被发现是有效的。这一结果和本文中的其他结果表明,本文中的阿比特龙前药、特别是癸酸阿比特龙在与雄激素受体拮抗剂(诸如恩杂鲁胺)联合使用时可以实现协同作用。

[0184] 在一些实施方案中,所述方法的特征在于它用于治疗有需要的人类受试者的癌症,其中所述癌症是性激素依赖性或非激素受体驱动的癌症,其中在肠胃外施用药物组合物之前、同时或之后,用雄激素受体拮抗剂(诸如恩杂鲁胺)进一步治疗所述人类受试者。参见例如,发明内容部分的[72]-[74]和[75]-[92]以及[108]-[109] (在适用时)中描述的任何方法。例如,在一些实施方案中,在药物组合物的第一次肠胃外施用之后施用雄激素受体拮抗剂,诸如恩杂鲁胺。在一些实施方案中,在药物组合物的第一次肠胃外施用之前施用雄激素受体拮抗剂,诸如恩杂鲁胺。由于雄激素受体拮抗剂诸如恩杂鲁胺(Xtandi)通常以不同的给药频率口服施用,因此用于与肠胃外施用和这样一种或多种雄激素受体拮抗剂联合治疗人类受试者的给药方案没有特别限制。例如,在一些实施方案中,一种或多种雄激素受体拮抗剂可以通过口服施用(或另一种施用途径)以这样一种或多种雄激素受体拮抗剂典型的给药方案施用于人类受试者,诸如美国食品与药品管理局批准的针对一种或多种相应

的雄激素受体拮抗剂的给药方案。例如,在一些实施方案中,一种或多种雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺,并且恩杂鲁胺可以约160mg的每日剂量每天一次口服施用于人类受试者。在一些实施方案中,恩杂鲁胺治疗可以在药物组合物的第一次肠胃外施用之前至少一天开始。在一些实施方案中,恩杂鲁胺治疗可以在药物组合物的第一次肠胃外施用的同一天开始。在一些实施方案中,恩杂鲁胺治疗可以在药物组合物的第一次肠胃外施用之后至少一天开始。在一些实施方案中,一种或多种雄激素受体拮抗剂可以与药物组合物的肠胃外施用联合施用于人类受试者,以实现对抗癌治疗的协同作用。

[0185] 适合用本文的方法治疗的人类受试者没有特别限制,所述人类受试者包括处于疾病或治疗的各个阶段和其他特征的那些人类受试者。例如,在一些实施方案中,人类受试者可以是未去势的人类受试者。如PCT/US2022/016278中所详述,据发现,阿比特龙前药的施用可导致在前药的首次施用后数天内受试者中的睾酮持续降低,而无需去势或有效降低睾酮水平的另一种药物。然而,在一些实施方案中,人类受试者也可以是去势的。例如,在一些实施方案中,可以对人类受试者进行化学去势,诸如用促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗。如本文所用的术语“去势”、“去势(的)”等应被理解为涵盖所有形式的去势,包括手术去势和化学去势。在一些实施方案中,本文中的方法还可以向人类受试者施用包含阿比特龙前药的药物组合物,而不考虑人类受试者是否被去势。在一些实施方案中,人类受试者尚未接受前列腺切除术。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为在施用阿比特龙前药之前患有肝功能损害,诸如中度至重度肝功能损害(Child-Pugh B或C类)。在一些实施方案中,人类受试者患有前列腺癌,并且本文中的方法不会将人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平,诸如在药物组合物的首次施用后4周、6周或12周测量时血清或血浆孕酮水平大于约3nM。在一些实施方案中,人类受试者患有前列腺癌,并且所述人类受试者被表征为在药物组合物的首次施用之前,在阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗三个月后具有大于约3nM的血清或血浆孕酮水平。例如,在乙酸阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗后经历血清或血浆孕酮水平升高的前列腺癌患者,特别是在3个月治疗后孕酮水平升高至大于约3nM的那些患者,可以有利地通过用本文所述的方法转换乙酸阿比特龙治疗来进行治疗。在一些实施方案中,除非与上下文相反,否则本文中的“3nM”孕酮水平可以指血浆孕酮水平。在一些实施方案中,除非与上下文相反,否则本文中的“3nM”孕酮水平可以指血清孕酮水平。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为对促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂敏感或另外不耐受。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为在施用本文的药物组合物之前未接受过化疗或未接受过激素疗法。然而,在一些实施方案中,人类受试者在施用本文的药物组合物之前也可以用化疗或激素疗法治疗。例如,在一些实施方案中,人类受试者可以患有在化疗和/或激素疗法,诸如基于紫杉烷的化疗方案,例如基于多西他赛或基于卡巴他赛的化疗期间或之后进展的疾病或病症(例如,前列腺癌)。在一些实施方案中,人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗(诸如基于恩杂鲁胺的治疗)期间或之后进展。在一些实施方案中,人类受试者的疾病在基于口服乙酸阿比特龙的治疗(诸如基于口服乙酸阿比特龙和泼尼松的治疗)期间或之后进展。例如,在一些实施方案中,人类受试者对乙酸阿比特龙与泼尼松的组合治疗产生了耐药性,包括由于孕酮水平升高而产生的耐药性。如上所论述,患有与抑制CYP17A1羟化酶活性相关的一种或多种副作用或易受所述一种或多

种副作用影响的人类受试者也可以有利地用本文中的方法进行治疗,所述方法相较于羟化酶活性选择性地抑制裂解酶活性。在一些实施方案中,本文中的方法还可以包括以下步骤:鉴定和/或选择具有本文所述的特征中的任何一种或多种特征的人类受试者,以及将本文的药物组合物施用于被鉴定和/或选择为具有本文所述的特征中的一种或多种特征的人类受试者,诸如具有发明内容部分的[4]-[17]、[31]-[33]、[61]-[62]、[64]、[65]、[69]、[79]-[84]和[89]中所述的那些特征中的任一种特征的人类受试者。在一些实施方案中,本文中的方法还可以包括以下步骤:确定人类受试者是否具有本文所述的特征中的一种或多种特征,以及将本文的药物组合物施用于被确定为具有本文所述的特征中的一种或多种特征的人类受试者,诸如具有发明内容部分的[4]-[17]、[31]-[33]、[61]-[62]、[64]、[65]、[69]、[79]-[84]和[89]中所述的那些特征中的任一种特征的人类受试者。

[0186] 在本文的方法中,其中人类受试者是未去势的和/或不希望变得去势,有效降低血清和/或性腺睾酮水平的另一种药物不与阿比特龙前药的施用同时、不在用阿比特龙前药治疗期间施用于人类受试者,或者不以其他方式干扰使用阿比特龙前药的治疗。例如,在一些实施方案中,人类受试者未用有效降低人类受试者中的血清睾酮水平的量的性腺睾酮抑制药物(除所施用的阿比特龙前药以外)治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用有效降低人类受试者中的血清睾酮水平的量的促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用除所施用的阿比特龙前药以外的任何性腺睾酮抑制药物治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用任何促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用选自布舍瑞林、亮丙瑞林、德舍瑞林、夫替瑞林、组氨瑞林、戈那瑞林、兰瑞肽、戈舍瑞林、那法瑞林、培弗瑞林和曲普瑞林的药物治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用选自阿巴瑞克、西曲瑞克、地加瑞克、加尼瑞克、艾拉戈克、林扎戈利克和瑞格列克的药物治疗。在一些实施方案中,人类受试者可能对促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂敏感或另外不耐受。

[0187] 各种疾病或病症适合用本文中的方法治疗。例如,在一些实施方案中,疾病或病症可以是性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动癌症或由雄激素过多引起的综合征。在一些实施方案中,激素依赖性良性或恶性病症可以是雄激素依赖性病症和雌激素依赖性病症,诸如雄激素或雌激素依赖性癌症。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以是前列腺癌或乳腺癌。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症是CRPC或CSPC。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以是转移性CRPC或转移性CSPC。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症也可以是卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌或肺癌。由雄激素过多引起的各种非肿瘤综合征也可以用本文中的方法治疗,例如,由雄激素过多引起的综合征诸如子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、经典或非经典先天性肾上腺增生、性早熟、多毛症等等。

[0188] 在一些具体实施方案中,本文中的方法用于治疗多囊卵巢综合征(PCOS)、先天性肾上腺增生(CAH)或子宫内膜异位症。

[0189] 在一些具体实施方案中,本文中的方法用于治疗性激素依赖性或雄激素受体驱动癌症。在一些实施方案中,性激素依赖性或雄激素受体驱动癌症已转移至一个或多个淋巴结,并且药物组合物的施用有效抑制所述一个或多个淋巴结中癌症的生长。在一些实施方案中,性激素依赖性或雄激素受体驱动癌症是已转移至一个或多个淋巴结的前列腺

癌,并且药物组合物的施用有效抑制所述一个或多个淋巴结中癌症的生长。

[0190] 在一些实施方案中,性激素依赖性或雄激素受体驱动癌症可以是雄激素受体阳性涎腺导管癌,或雄激素受体阳性多形性胶质母细胞瘤。

[0191] 在一些具体实施方案中,本文中的方法用于治疗前列腺癌、子宫内膜癌或卵巢癌。

[0192] 在一些实施方案中,本文中的方法用于治疗前列腺癌(例如,本文所述的那些前列腺癌中的任一种)。

[0193] 适于用本文中的方法治疗的前列腺癌没有特别限制,并且包括但不限于对其而言阿比特龙或其衍生物(特别是乙酸阿比特龙)已被批准上市(例如,在美国或欧洲)或对其而言阿比特龙或其衍生物(例如,乙酸阿比特龙)正处于或已经处于临床试验,例如截至本申请的提交日期在网站clinicaltrials.gov上注册的那些试验中的那些前列腺癌中的任一种。例如,在一些实施方案中,前列腺癌可以是原发性/局限性前列腺癌(新诊断或早期)、晚期前列腺癌(例如,复发性前列腺癌去势后、局部晚期前列腺癌等)、复发性前列腺癌(例如,对主要疗法无反应的前列腺癌)、非转移性去势抵抗性前列腺癌、转移性前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)或激素敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是局限性前列腺癌,例如高危局限性前列腺癌。在一些实施方案中,患有前列腺癌的人类受试者被表征为具有升高量的前列腺特异性抗原,例如,在根治性前列腺切除术后。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势敏感性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势抵抗性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC,在一些实施方案中,患有CRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),在一些实施方案中,患有mCRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),其中人类受试者在雄激素剥夺疗法失败后无症状或有轻度症状,其中化疗尚无临床指征。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),其中人类受试者的疾病在基于紫杉烷的化疗方案,诸如基于多西他赛或基于卡巴他赛的化疗方案期间或之后进展。在一些实施方案中,前列腺癌是难治性前列腺癌。如本文所用且除非另有说明,否则短语“难治性前列腺癌”意指对抗癌治疗没有反应的前列腺癌或对抗癌治疗没有充分反应的前列腺癌。难治性前列腺癌还可以包括复发性(recurring)或再发性(relapsing)前列腺癌。如本文所用且除非另有说明,否则短语“再发性前列腺癌”意指曾经对抗癌治疗有反应性但变得对这种治疗不再有反应性或不再对这种治疗充分反应的前列腺癌。如本文所用且除非另有说明,否则短语“复发性(或再发性)前列腺癌”意指在患者已被早期诊断患有前列腺癌、接受治疗或先前被诊断为无癌后重现的前列腺癌。

[0194] 前列腺癌可以用某些格里森评分来进行表征。通常,病理学家观察癌细胞在前列腺中的排列方式,并且从2个不同位置(癌症最明显的区域和另一个生长区域)以3至5的标度分配得分。看起来与健康细胞相似的癌细胞得分较低。看起来不太像健康细胞或看起来更具侵袭性的癌细胞得分较高。来自两个区域的得分加在一起得到介于6与10之间的总得分。

[0195] 本文中的方法并不特别限于具有特定格里森评分的前列腺癌。例如,在一些实施方案中,前列腺癌可以被表征为具有 ≤ 6 的格里森评分。在一些实施方案中,前列腺癌可以被表征为具有 ≤ 7 的格里森评分。在一些实施方案中,前列腺癌可以被表征为具有 ≤ 8 的格

里森评分。在一些实施方案中,前列腺癌可以被表征为具有 ≤ 9 的格里森评分。在一些实施方案中,前列腺癌可以被表征为具有 ≤ 10 的格里森评分。

[0196] 前列腺癌可以用一定水平的前列腺特异性抗原 (PSA) 进行表征。例如,结合其他指标,PSA水平小于10ng/ml,格里森评分 ≤ 6 ,并且临床分期 $\leq T2a$ 可被视为患有或发展转移性疾病或死于前列腺癌的风险较低;PSA水平介于10-20ng/ml之间、格里森评分7或临床分期T2b/c可被视为中等风险;并且PSA水平大于20ng/ml、格里森评分 ≥ 8 或临床分期 $\geq T3$ 可被视为高风险。此外,在一些情况下,前列腺癌患者在接受种治疗后可能在一段时间内无法检测到PSA。在一些情况下,PSA水平随后升高,诸如高于最低点 $\geq 0.2\text{ng/ml}$ 、 $\geq 2.0\text{ng/ml}$ 等可指示复发性前列腺癌。本文中的方法并不特别限于治疗具有任何特定PSA水平的人类受试者。在一些实施方案中,人类受试者可被表征为PSA相对于最低点增加 $\geq 2.0\text{ng/ml}$ 。

[0197] 在一些实施方案中,本文中的方法用于治疗新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌。

[0198] 在一些实施方案中,本文中的方法还可用于治疗乳腺癌。适合用本文中的方法治疗的乳腺癌没有特别限制。例如,在一些实施方案中,乳腺癌可以是分子大汗腺型HER2阴性乳腺癌、转移性乳腺癌,诸如ER+转移性乳腺癌、ER+和HER2阴性乳腺癌、AR+三阴性乳腺癌等。

[0199] 在一些实施方案中,与21-羟化酶缺乏症相关的疾病或病症也可用本文中的方法进行治疗。

[0200] 在一些实施方案中,本文中的方法可以用于治疗患有癌症的人类受试者,所述癌症诸如前列腺癌、乳腺癌、肾上腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、单克隆丙种球蛋白病、良性单克隆丙种球蛋白病、重链疾病、骨和结缔组织肉瘤、脑瘤、甲状腺癌、胰腺癌、垂体瘤、眼癌、阴道癌、外阴癌、宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、食道癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、肺癌、睾丸癌、盆腔癌、口腔癌、皮肤癌、肾癌、维尔姆斯氏瘤和/或膀胱癌。

[0201] 在一些实施方案中,本文中的方法可以包括用一种或多种额外疗法治疗人类受试者。例如,在一些实施方案中,用放射疗法进一步治疗人类受试者。在一些实施方案中,用手术进一步治疗人类受试者。在一些实施方案中,所述方法用于治疗前列腺癌并且包括联合疗法,所述联合疗法进一步包括向人类受试者施用一种或多种额外疗法,例如,如本文在如本文下文所述的标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。有用的额外疗法的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[37]-[49]中描述的那些疗法中的任一种。

[0202] 在根据本文中的方法的一些实施方案中,将阿比特龙前药(特别是癸酸阿比特龙)与地塞米松组合施用于人类受试者。例如,在本文描述的任何方法中,除非另有说明或与上下文相反,否则所述方法可以包括向人类受试者施用癸酸阿比特龙和地塞米松。在一些实施方案中,所述方法用于治疗前列腺癌,诸如用于治疗作为未接受过化疗的CRPC患者,包括未接受过化疗的mCRPC患者的人类受试者。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者(i)每一至三个月一次肌肉施用癸酸阿比特龙,优选地,每三个月一次肌肉施用约1260mg癸酸阿比特龙;和(ii)每日一次口服施用地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松以约0.1至1mg/天(诸如约0.5mg/天)的剂量口服施用于人类受试者。还可以将额外疗法与癸酸阿比特龙和地塞米松治疗联合使用,包括但不限于本文所述的此类其他疗法中的任一

种,诸如本文发明内容部分中[37]-[49]中所述的那些适用疗法中的任一种。

[0203] 据信地塞米松与阿比特龙前药(优选地,癸酸阿比特龙)的联合治疗相较于与另一种糖皮质激素(诸如泼尼松或泼尼松龙)的组合是有利的。在口服乙酸阿比特龙的背景下,显示与泼尼松相比,地塞米松可以有利地用于提供更好的上游类固醇水平控制、更好的ACTH水平控制、更好的治疗前列腺癌的功效、以及更好且更持久的PSA反应和无进展存活期(PFS)、更低糖皮质激素受体激动剂活性(其是对乙酸阿比特龙和泼尼松治疗的耐药性机制)和更长的半衰期等。不希望受理论束缚,据信更长的半衰期是地塞米松是与本文中的长效阿比特龙前药、特别是癸酸阿比特龙联合使用的更好的糖皮质激素的一个原因。此外,已知在乙酸阿比特龙和泼尼松治疗中进展的患者中,将乙酸阿比特龙的糖皮质激素伴侣从泼尼松转换为地塞米松可导致前列腺癌临床耐药性的消除。参见例如,JAMA Oncology,5(8),1159-1167(2019);British Journal of Cancer,111(12),2248-2253(2014);The Oncologist,19(12),1231-1240(2014);The Oncologist,20(5),e13-e13(2015);British Journal of Cancer,119(9),1052-1059(2018);以及European Urology,67(4),673-679(2015)。

[0204] 在根据本文中的方法的一些实施方案中,不需要糖皮质激素替代疗法(例如,施用糖皮质激素,诸如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松)。例如,对于可能患有潜在疾患(诸如糖尿病)的人类受试者来说,糖皮质激素可能是禁忌的。在一些实施方案中,所述方法的特征还可以在于,人类受试者未用糖皮质激素替代疗法治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用选自氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松的剂治疗。在一些实施方案中,本文中的方法可以包括向人类受试者施用盐皮质激素受体拮抗剂,诸如依普利酮。例如,在本文中的任何实施方案中,当不需要和/或不施用糖皮质激素替代疗法时,所述方法可以包括向人类受试者施用盐皮质激素受体拮抗剂,诸如依普利酮。

[0205] 在根据本文中的方法的一些实施方案中,不需要并且不向人类受试者施用用于治疗盐皮质激素毒性的剂。如本文所论述,在一些实施方案中,向人类受试者施用阿比特龙前药(诸如肌内施用癸酸阿比特龙)可以实现裂解酶选择性并且不会引起盐皮质激素水平的显著升高并且/或者不会引起由盐皮质激素过多引起的毒性。因此,在一些实施方案中,人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。特别地,在一些实施方案中,人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

[0206] 用于本文中的方法的适合的药物组合物和阿比特龙前药没有特别限制,并且包括本文所述的那些中的任一种,诸如本文所述的癸酸阿比特龙制剂中的任一种,例如发明内容部分(诸如本文中的发明内容部分的[18]-[30]或[93]-[107]中所述的那些中的任一种)、实施例部分中描述的那些中的任一种以及美国专利第10,792,292B2号和PCT申请第PCT/US2021/048607号和第PCT/US2022/016278号中描述的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂中的任一种。通常,适合用于本文中的方法的药物组合物是包含阿比特龙前药的长效肠胃外制剂。在一些实施方案中,长效肠胃外制剂可被配制为在单次施用后在人类受试者中在延长的时间段内(例如至少1周,例如至少两周、至少3周、至少4周,以及长达六周或八周或更长时间等)递送治疗有效血浆水平的阿比特龙。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗有效的血浆浓度可以是至少1ng/ml,例如至少2ng/ml、至少4ng/ml、至少8ng/ml的浓度。在

一些实施方案中,阿比特龙的治疗有效的血浆浓度也可以是约0.5ng/ml或更高。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗有效的血浆浓度也可以是约0.1ng/ml或更高。在一些实施方案中,药物组合物可被配制施用于人类受试者以提供本文所述的PK特征,诸如(a) 高于0.5ng/ml的阿比特龙血浆浓度,从单剂量起持续至少两周的时间段;(b) 介于约1ng/ml与约300ng/ml之间,诸如介于约1ng/ml与约10ng/ml之间的阿比特龙单剂量或稳态 C_{max} ;或(c) (a)和(b)两者。

[0207] 本文中的方法的施用途径和给药方案也没有特别限制,并且包括本文所述的那些中的任一种。通常,药物组合物可以通过肌肉注射、皮内注射或皮下注射施用于人类受试者。例如,在一些具体实施方案中,药物组合物通过肌肉注射施用于人类受试者。在一些实施方案中,本文中的肠胃外施用可能是有利的。例如,在一些实施方案中,肠胃外施用可以在不考虑人类受试者是否进食的情况下进行,因此,在一些实施方案中,本公开的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂可以在有或没有进食的情况下施用于人类受试者。换句话说,人类受试者的进食或禁食状态并不重要。这消除了与目前市售的Zytiga[®]制剂相关的限制,所述限制规定药物“必须在餐前至少1小时或餐后2小时空腹用水服用”。因此,除其他优点外,本文中的方法可以提高患者依从性。

[0208] 本文中的方法的给药量和频率也没有特别限制,并且包括本文所述的那些中的任一种。通常,每周一次或一周以上一次向人类受试者施用药物组合物。例如,在一些实施方案中,本文中的方法包括以每周一次至每几个月一次范围内的给药频率施用本文中的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂。在一些实施方案中,每月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次向人类受试者施用药物组合物。

[0209] 在一些特定实施方案中,本文中的方法可以包括以每月一次至每几个月一次范围内的给药频率,诸如每月一次、每两个月一次、每三个月一次或甚至更低频率给药来施用本文中的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂。本文中每次施用的阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)的给药量可以变化,通常范围从0.5mg/kg至200mg/kg,诸如约0.5mg/kg至约200mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约200mg/kg或所述数值之间的任何范围)受试者体重。在一些实施方案中,施用可以提供本文所述的任何药代动力学特征,例如(a) 高于0.5ng/ml的阿比特龙血浆浓度,从单剂量起持续至少两周的时间段(例如,长达10周或更长);(b) 介于约1ng/ml与约300ng/ml之间,诸如介于约1ng/ml与约10ng/ml之间的阿比特龙单剂量或稳态 C_{max} ;或(c) (a)和(b)两者。在一些实施方案中,施用还可以提供人类受试者的组织中比施用后7天(即,从施用时间起168小时)的阿比特龙血浆浓度高至少10倍的阿比特龙浓度,其中所述组织选自肝脏、肺、睾丸、腹股沟淋巴、髂淋巴、肾上腺和前列腺。

[0210] 通常,可以调节所施用的阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)的量,以有效实现在药物组合物的首次施用后15天内人类受试者中的血清睾酮水平持续降低至低于基线50%或更低,诸如低于基线约60%或更低、低于基线约70%或更低、低于基线约80%或更低、或低于基线约90%或更低、低于基线约95%或更低。在一些实施方案中,血清睾酮水平的持续降低的特征在于,一旦人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线50%或更低,所述血清睾酮水平就在药物组合物的首次施用后保持在低于基线50%或更低长达8周或更长时间。在一些实施方案中,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)以有效量施用以在所述阿比特

龙前药的首次施用后24周测量时将人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线80%或更低。在一些实施方案中,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)以有效量施用以在所述阿比特龙前药的首次施用后24周测量时将人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线85%或更低。在一些实施方案中,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)以有效量施用以在所述阿比特龙前药的首次施用后24周测量时将人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线90%或更低。在一些实施方案中,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)以有效量施用以在所述阿比特龙前药的首次施用后24周测量时在人类受试者为未去势人类受试者时将血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者在人类受试者为去势人类受试者时将血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。如本文所例示,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)可以施用于人类受试者而不显著升高盐皮质激素的水平,并且任何这样的增加在阿比特龙前药的首次施用后4-6周内恢复到基线水平。在一些优选的实施方案中,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)的施用不会使人类受试者中的血清孕酮水平在阿比特龙前药的首次施用后4周提高超过基线40%以上。在一些实施方案中,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)的施用不会使人类受试者中的血清孕酮水平在阿比特龙前药的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上。在一些实施方案中,药物组合物的施用不会使人类受试者中的血清孕酮水平(i)在药物组合物的首次施用后4周提高超过基线20%以上;(ii)在药物组合物的首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者(iii)在药物组合物的第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。

[0211] 在一些实施方案中,特别是在本文中的治疗前列腺癌的方法中,可以调整本文中的阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)的给药量和频率,使得施用提供有效量的阿比特龙以在阿比特龙前药的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天内等)将未去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者将去势人类受试者(例如,用GnRH激动剂和/或拮抗剂化学去势的人类受试者)中的血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。例如,在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以在阿比特龙前药的首次施用后第15天测量时将未去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者将去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以实现血清睾酮水平的持续降低,诸如在阿比特龙前药的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天内等),在未去势人类受试者中实现并维持血清睾酮水平在约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或在去势人类受试者中实现并维持血清睾酮水平在约1ng/dL或以下。在一些实施方案中,可以调整本文中的阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)的给药量和频率,使得施用提供有效量的阿比特龙以在阿比特龙前药的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天之间等)将血清睾酮水平从基线降低50%或更多、优选75%或更多。例如,在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以在阿比特龙前药的首次施用后第15天测量时将血清睾酮水平从基线降低50%或更多,优选75%或更多。在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以实现血清睾酮水平的持续降低,诸如在阿比特龙前药的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天之间等)从基

线降低50%或更多、75%或更多。为了清楚起见,短语“血清睾酮水平的持续降低”应被理解为指血清睾酮水平保持在降低的水平,诸如在未去势人类受试者中保持在约50ng/dL或以下,或在去势人类受试者中保持在约1ng/dL或以下,或与基线相比为50%或更低,持续一段持续的时间段,其可以是1天或更长时间、3天或更长时间、7天或更长时间以及长达一个月或数月。如本文中所例示的,血清睾酮水平可以剂量依赖性方式降低持续延长的时间段。

[0212] 在一些实施方案中,本中文的方法的特征可在于,药物组合物的施用降低人类受试者中的前列腺特异性抗原的水平。例如,在一些优选的实施方案中,至少在药物组合物的首次施用后和/或在药物组合物的一次或多次后续施用后的一个时间点,与基线PSA水平相比,前列腺特异性抗原的水平可以降低至50%或更低,优选90%或更低。在一些优选的实施方案中,前列腺特异性抗原的水平可以在治疗期间的至少一个时间点降低至定量下限(LLoQ)以下。

[0213] 在一些实施方案中,本文中的方法可被表征为实现以下结果中的任何一个或多个:(a)根据RECIST v1.1的客观反应,确认CR和PR的最小间隔为4周;(b)PSA从基线下降 $\geq 50\%$,通过至少3周后的第二次连续PSA评估确认;(c)将循环肿瘤细胞计数(CTC)转换为 <5 个细胞/7.5mL血液最低值,通过至少3周后的额外评估确认(对于基线时CTC计数 ≥ 5 个细胞/7.5mL血液的受试者);和(4)放射学无进展存活期(rPFS)。在一些实施方案中,本文中的方法可被表征为比用口服Zytiga[®]片剂的相应治疗更好地实现以下结果中的任何一个或多个:(1)总体存活,定义为从研究药物的第一剂量到由于任何原因死亡的日期的时间;(2)根据RECIST v1.1的最佳总体反应(BOR),定义为所有时间点反应的最佳放射学反应;和(3)DOR(定义为使用CTC和/或PSA和/或RECIST v1.1和PCWG3,从首次记录的确认反应日期直到记录的进展或任何原因导致的死亡日期的时间长度)。

[0214] 在本文中的任何实施方案中,除非指明或明显与上下文相反,否则本文中的方法可以包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围。在一些优选的实施方案中,本文中的方法可以包括以每三个月一次的给药频率向人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约1260mg的癸酸阿比特龙。在一些优选的实施方案中,本文中的方法可以包括以每三个月一次的给药频率向人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约1260mg的癸酸阿比特龙,并且以约0.5mg/天的每日剂量向人类受试者口服施用地塞米松。

[0215] 降低类固醇激素水平的方法

[0216] 本公开的一些实施方案针对降低有需要的人类受试者中的血清类固醇激素水平的方法,特别是通过相较于羟化酶活性选择性地抑制CYP17A1裂解酶活性来降低血清类固醇激素水平。

[0217] 在一些实施方案中,本公开提供了一种降低有需要的人类受试者中的血清睾酮水平的方法,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用有效量的包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物,其中所述药物组合物以有效量施用以在所述药物组合物的首次施用后15天内实现所述人类受试者中的血清睾酮水平持续降低至低于基线50%或更低,其中所述药物组合物的所述施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在

所述药物组合物的所述首次施用后提高超过基线40%以上;并且/或者(ii)在所述药物组合物的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上,优选地,不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在所述药物组合物的所述首次施用后4周提高超过基线20%以上;(ii)在所述药物组合物的所述首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者(iii)在所述药物组合物的所述第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。通常,可以调节所施用的阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)的量,以有效实现在药物组合物的首次施用后15天内人类受试者中的血清睾酮水平持续降低至低于基线50%或更低,诸如低于基线约60%或更低、低于基线约70%或更低、低于基线约80%或更低、或低于基线约90%或更低、低于基线约95%或更低。在一些实施方案中,血清睾酮水平的持续降低的特征在于,一旦人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线50%或更低,所述血清睾酮水平就在药物组合物的首次施用后保持在低于基线50%或更低长达8周或更长时间。在一些实施方案中,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)以有效量施用以在所述阿比特龙前药的首次施用后24周测量时将人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线80%或更低,诸如低于基线85%或更低或低于基线90%或更低。在一些实施方案中,阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)以有效量施用以在所述阿比特龙前药的首次施用后24周测量时在人类受试者为未去势人类受试者时将血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者在人类受试者为去势人类受试者时将血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。

[0218] 在一些特定实施方案中,本公开提供了一种降低有需要的人类受试者中的血清睾酮水平的方法,所述方法包括向所述人类受试者肠胃外施用包含阿比特龙前药(例如,阿比特龙亲脂性酯)的药物组合物,其中所述药物组合物的所述施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在所述药物组合物的首次施用后提高超过基线40%以上;并且/或者(ii)在所述药物组合物的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上,优选地,不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在所述药物组合物的首次施用后4周提高超过基线20%以上;(ii)在所述药物组合物的首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者(iii)在所述药物组合物的第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。通常,特别是当人类受试者被表征为患有前列腺癌时,施用提供有效量的阿比特龙以在阿比特龙前药的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天内等)将未去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者将去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。例如,在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以在阿比特龙前药的首次施用后第15天测量时将未去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者将去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以实现血清睾酮水平的持续降低,诸如在阿比特龙前药的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天内等),在未去势人类受试者中实现并维持血清睾酮水平在约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或在去势人类受试者中实现并维持血清睾酮水平在约1ng/dL或以下。通常,施用提供有效量的阿比特龙以在阿比特龙前药的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天之

间等)将血清睾酮水平从基线降低50%或更多、优选75%或更多。例如,在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以在阿比特龙前药的首次施用后第15天测量时将血清睾酮水平从基线降低50%或更多,优选75%或更多。在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以实现血清睾酮水平的持续降低,诸如在阿比特龙前药的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天之间等)从基线降低50%或更多、75%或更多。在一些实施方案中,血清睾酮水平的持续降低的特征在于,一旦人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线50%或更低,所述血清睾酮水平就在药物组合物的首次施用后保持在低于基线50%或更低长达8周或更长时间。在一些实施方案中,血清睾酮水平的持续降低的特征在于,一旦人类受试者中的血清睾酮水平在未去势人类受试者中降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等)或在去势人类受试者中降低至1ng/dL或以下,所述血清睾酮水平就在药物组合物的首次施用后在未去势人类受试者中保持在约50ng/dL或以下或在去势人类受试者中保持在约1ng/dL或以下长达8周或更长时间。

[0219] 适合用本文中的方法治疗以降低血清睾酮水平的人类受试者不受特别限制并且包括本文所述的那些人类受试者中的任何人类受试者。在一些实施方案中,人类受试者可以是未去势的人类受试者。在一些实施方案中,人类受试者也可以是去势的。例如,在一些实施方案中,可以对人类受试者进行化学去势,诸如用促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为在施用阿比特龙前药之前患有肝功能损害,诸如中度至重度肝功能损害(Child-Pugh B或C类)。在一些实施方案中,人类受试者患有前列腺癌,并且本文中的方法不会将人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平,诸如在药物组合物的首次施用后4周、6周或12周测量时血清或血浆孕酮水平大于约3nM。在一些实施方案中,人类受试者患有前列腺癌,并且所述人类受试者被表征为在本文中的药物组合物的首次施用之前,在阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗三个月后具有大于约3nM的血清或血浆孕酮水平。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为对促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂敏感或另外不耐受。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为在施用本文的药物组合物之前未接受过化疗或未接受过激素疗法。然而,在一些实施方案中,人类受试者在施用本文的药物组合物之前也可以用化疗或激素疗法治疗。例如,在一些实施方案中,人类受试者可以患有在化疗和/或激素疗法,诸如基于紫杉烷的化疗方案,例如基于多西他赛或基于卡巴他赛的化疗期间或之后进展的疾病或病症(例如,前列腺癌)。在一些实施方案中,人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗(诸如基于恩杂鲁胺的治疗)期间或之后进展。在一些实施方案中,人类受试者的疾病在基于口服乙酸阿比特龙的治疗(诸如基于口服乙酸阿比特龙和泼尼松的治疗)期间或之后进展。例如,在一些实施方案中,人类受试者对乙酸阿比特龙与泼尼松的组合治疗产生了耐药性,包括由于孕酮水平升高而产生的耐药性。如上所论述,患有与抑制CYP17A1羟化酶活性相关的一种或多种副作用或易受所述一种或多种副作用影响的人类受试者也可以有利地用本文中的方法进行治疗,所述方法相较于羟化酶活性选择性地抑制裂解酶活性。

[0220] 需要降低睾酮的人类受试者通常患有一种或多种由雄激素介导或与雄激素相关的疾病或病症。例如,在一些实施方案中,人类受试者患有疾病或病症,所述疾病或病症是性激素依赖性的或雄激素受体驱动的,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或由雄激素过多

引起的综合征。合适的疾病或病症包括本文所述的那些疾病或病症中的任一种,例如发明内容部分的[4]-[17]中所述的那些疾病或病症中的任一种。在一些实施方案中,人类受试者被表征为患有性激素依赖性癌症或雄激素受体驱动癌症,例如本文所述的那些癌症中的任一种。在一些实施方案中,性激素依赖性或雄激素受体驱动癌症已转移至一个或多个淋巴结。在一些实施方案中,施用药物组合物可有效抑制一个或多个淋巴结中癌症的生长。在一些实施方案中,人类受试者被表征为患有雄激素受体阳性涎腺导管癌或雄激素受体阳性多形性胶质母细胞瘤。在一些实施方案中,人类受试者被表征为患有前列腺癌(例如,本文所述的那些前列腺癌中的任一种)。例如,在一些实施方案中,前列腺癌可以是原发性/局限性前列腺癌(新诊断或早期)、晚期前列腺癌(例如,复发性前列腺癌去势后、局部晚期前列腺癌等)、复发性前列腺癌(例如,对主要疗法无反应的前列腺癌)、非转移性去势抵抗性前列腺癌、转移性前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)或激素敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC,在一些实施方案中,患有CRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),在一些实施方案中,患有mCRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,人类受试者患有子宫内膜癌或卵巢癌。在一些实施方案中,人类受试者患有多囊卵巢综合征(PCOS)、先天性肾上腺增生(CAH)或子宫内膜异位症。在一些实施方案中,人类受试者患有新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌。在一些实施方案中,人类受试者尚未接受前列腺切除术。在一些实施方案中,用放射疗法进一步治疗人类受试者。

[0221] 用于本文中降低血清睾酮水平的方法的合适的药物组合物和阿比特龙前药没有特别限制,并且包括本文所述的那些中的任一种,诸如本文所述的癸酸阿比特龙制剂中的任一种,例如发明内容部分(诸如本文中的发明内容部分的[18]-[30]或[93]-[107]中所述的那些中的任一种)、实施例部分中描述的那些中的任一种以及美国专利第10,792,292B2号和PCT申请第PCT/US2021/048607号和第PCT/US2022/016278号中描述的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂中的任一种。通常,药物组合物是包含阿比特龙前药的长效肠胃外制剂。在一些实施方案中,长效肠胃外制剂可被配制为在单次施用后在人类受试者中在延长的时间段内(例如至少1周,例如至少两周、至少3周、至少4周,以及长达六周或八周或更长时间等)递送有效血浆水平的阿比特龙,以降低血清睾酮水平(例如在未去势人类受试者中降低至约50ng/dL或以下,或在去势人类受试者中降低至约1ng/dL或以下,或与基线相比降低50%或更多)。在一些实施方案中,阿比特龙的有效血浆浓度可以是至少1ng/ml,例如至少2ng/ml、至少4ng/ml、至少8ng/ml的浓度。在一些实施方案中,阿比特龙的有效血浆浓度也可以是约0.5ng/ml或更高。在一些实施方案中,阿比特龙的有效血浆浓度也可以是约0.1ng/ml或更高。在一些实施方案中,药物组合物可被配制施用于人类受试者以提供(a)高于0.5ng/ml的阿比特龙血浆浓度,从单剂量起持续至少两周的时间段;(b)介于约1ng/ml与约300ng/ml之间,诸如介于约1ng/ml与约10ng/ml之间的阿比特龙单剂量或稳态 C_{max} ;或(c) (a)和(b)两者。

[0222] 本文中用于降低血清睾酮水平的方法的施用途径和给药方案也没有特别限制,并且包括本文所述的那些中的任一种。通常,药物组合物可以通过肌肉注射、皮内注射或皮下注射施用于人类受试者。例如,在一些具体实施方案中,药物组合物通过肌肉注射施用于人类受试者。通常,每周一次或一周以上一次向人类受试者施用药物组合物。例如,在一些实

施方案中,每月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次向人类受试者施用药物组合物。

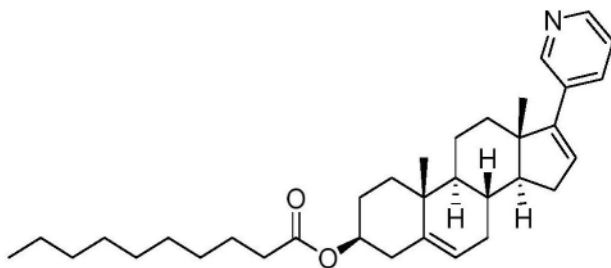
[0223] 在一些实施方案中,本公开提供了一种降低有需要的人类受试者中的雄激素(例如,睾酮和/或二氢睾酮)和/或雌激素的水平的方法,所述方法包括向所述人类受试者施用本公开的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂中的任一种。在一些实施方案中,人类受试者患有雄激素受体驱动的癌症。在一些实施方案中,人类受试者患有由雄激素过多引起的综合征,诸如先天性肾上腺增生(例如,经典和非经典先天性肾上腺增生)、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、性早熟、多毛症等。在一些实施方案中,人类受试者患有雄激素和/或雌激素相关癌症,诸如前列腺癌或乳腺癌。在一些实施方案中,人类受试者患有本文所述的性激素依赖性癌症。用于所述方法的合适的药物组合物、受试者、给药方案和施用途包括呈任何组合的本文所述的那些中的任一种,诸如结合本文发明内容部分中所示的方法描述的那些中的任一种。

[0224] 阿比特龙前药和制剂

[0225] 本文还提供了各种阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂,它们可以用于本文中的方法。例如,在一些实施方案中,阿比特龙药物可以是阿比特龙亲脂性酯,诸如阿比特龙的乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、(缬草酸酯)戊酸酯、异己酸酯(isocaproate)、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、苯基丙酸酯、己酸酯(caproate)(己酸酯(hexanoate))、庚酸酯(enantate)(庚酸酯(heptanoate))、环戊丙酸酯、辛酸酯、壬酸酯、癸酸酯、十一酸酯、十二酸酯、十三酸酯、十四酸酯、十五酸酯或十六酸酯。其他合适的阿比特龙前药包括美国专利第10,792,292B2号和PCT申请第PCT/US2021/048607和PCT/US2022/016278中描述的那些中的任一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文中。美国临时申请低63,425,839号中描述的癸酸阿比特龙制剂中的任一种均可用于本文中的方法。

[0226] 在本文所述的任何实施方案中,除非说明或另外与上下文矛盾,否则阿比特龙前药可以是癸酸阿比特龙或其药学上可接受的盐,

[0227]



[0228] 癸酸阿比特龙。

[0229] 通常,包含阿比特龙前药的药物组合物(或可替代地本文中称为阿比特龙前药制剂)被配制用于肠胃外施用。例如,在一些实施方案中,药物组合物可被配制用于肌肉注射、皮内注射或皮下注射。

[0230] 在一些实施方案中,药物组合物包含癸酸阿比特龙溶液,所述溶液包括溶解于药学上可接受的载体和药学上可接受的抗氧化剂中的癸酸阿比特龙。出于本文的目的,如果癸酸阿比特龙、药学上可接受的载体、药学上可接受的抗氧化剂和任选的其他成分的液体混合物中癸酸阿比特龙的量在25℃下在药学上可接受的载体中低于其饱和点(即,癸酸阿比特龙的最大溶解度),则所述液体混合物可被表征为癸酸阿比特龙溶液,将由抗氧化剂和

任选的其他成分引起的对癸酸阿比特龙在药学上可接受的载体中的溶解度的任何影响考虑在内。

[0231] 药物组合物通常是非水性制剂,例如油基制剂,并且包括非水性的药学上可接受的载体(例如,本文所述的)。药物组合物通常包含阿比特龙前药和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体没有特别限制。例如,在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括药学上可接受的油,诸如药学上可接受的注射用油,包括植物来源的油或合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油,例如分馏椰子油和中链甘油三酯,诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自长链和/或中链脂肪酸,可以独立地是多不饱和、单不饱和或饱和的甘油三酯。如本领域技术人员所理解的,中链脂肪酸通常包括6-12个碳,诸如己酸、辛酸、癸酸、月桂酸等;短链脂肪酸通常具有少于6个碳;而长链脂肪酸通常包括13-21个碳。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括药学上可接受的油,其可以选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油(花生油)、罂粟籽油、茶籽油和大豆油。在一些具体实施方案中,药学上可接受的载体可以包括玉米油,其包括甘油三酯,其中脂肪酸组成成分主要是亚油酸、油酸、棕榈酸和硬脂酸。

[0232] 在一些实施方案中,除了药学上可接受的油,药学上可接受的载体还可以包括药学上可接受的溶剂(或共溶剂,如果将油作为溶剂计数),诸如醇、酯、酸、等。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可包括苯甲醇、苯甲酸苄酯、乙醇、甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯80、乙酸和/或乙酸乙酯。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可以是苯甲醇和/或苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可以是苯甲醇。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可以是苯甲醇与苯甲酸苄酯的组合。苯甲醇与苯甲酸苄酯的组合可以显著提高阿比特龙前药(诸如癸酸阿比特龙)在药学上可接受的油中的溶解度。

[0233] 在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以包含药学上可接受的油和另一种药学上可接受的溶剂,其中药学上可接受的油选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油和大豆油,并且另一种药学上可接受的溶剂包括苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,苯甲醇以约5体积%-10体积%的量存在,苯甲酸苄酯以约10体积%-20体积%的量存在,并且玉米油以约70体积%-85体积%的量存在,其中苯甲醇、苯甲酸苄酯和玉米油的组合体积为100%。

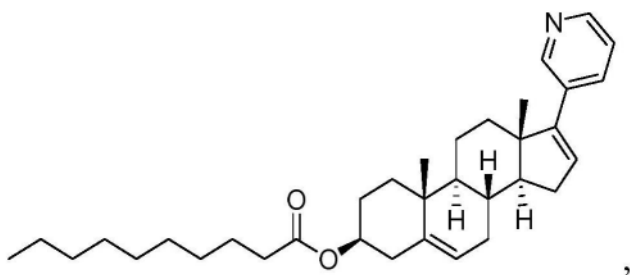
[0234] 适用于本文中的药物组合物的药学上可接受的抗氧化剂没有特别限制。例如,在一些实施方案中,本文中的药物组合物可以包含含硫抗氧化剂,诸如3-巯基-1,2-丙二醇,

可替代地称为单硫代甘油,其具有化学结构 $\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$ 。在一些实施方案中,本文中的药物组合物可以包含生育酚型抗氧化剂,这与 α -生育酚。

[0235] 包含癸酸阿比特龙的示例性制剂

[0236] 在一些具体实施方案中,药物组合物包含具有下式的癸酸阿比特龙:

[0237]



[0238] 或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。癸酸阿比特龙通常呈其碱性形式存在于药物组合物中,并且除非上下文明显相反,否则应如此理解。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙也可以呈本文所述的基本上纯的形式。例如,可以通过将基本上纯的癸酸阿比特龙与药学上可接受的载体和任选的其他成分混合来制备药物组合物。在一些具体实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙呈本文所述的结晶形式,优选结晶形式A,并且药物组合物可以通过将所述结晶形式与药学上可接受的载体和任选的其他成分混合(例如,溶解、悬浮或以其他方式形成混合物)来制备。

[0239] 在一些具体实施方案中,药物组合物包含(1) 癸酸阿比特龙;(2) 药学上可接受的油(例如,本文所述的);(3) 药学上可接受的溶剂(例如,本文所述的);和(4) 3-巯基-1,2-丙二醇。

[0240] 在一些具体实施方案中,药物组合物包含(1) 癸酸阿比特龙;(2) 苯甲醇;(3) 苯甲酸苄酯;(4) 玉米油;和(5) 3-巯基-1,2-丙二醇。

[0241] 癸酸阿比特龙通常以高纯度形式制备,例如适于药物用途。在一些实施方案中,本公开提供基本上纯的形式的癸酸阿比特龙,诸如按重量、按HPLC面积或两者计具有大于80%,优选大于90%(例如,大于95%、大于97%、大于98%、大于99%、大于99.5%)的纯度。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙的特征可在于按重量和/或按HPLC面积计的纯度为约95%、约97%、约99%、约99.5%、约99.9%或介于指定值之间的任何范围。例如,在一些实施方案中,癸酸阿比特龙的特征可在于按重量计的纯度为约95%、约97%、约99%、约99.5%、约99.9%或介于指定值之间的任何范围。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙还可被表征为具有低钯含量,诸如小于150ppm、小于100ppm、小于50ppm或小于10ppm。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙符合本文表D中所示的规格(参见实施例1B)。用于制备基本上纯的癸酸阿比特龙的示例性程序显示于实施例部分中。适于测量癸酸阿比特龙的纯度的HPLC方法也在实施例部分中有所描述。基本上纯的癸酸阿比特龙可以呈固体形式(例如,本文所述的结晶形式(优选形式A)、无定形形式或其组合)或呈溶液、悬浮液或另一种形式。为免生疑问,包含本文中的基本上纯的癸酸阿比特龙和一种或多种其他成分的阿比特龙前药制剂应理解为本文中的基本上纯的癸酸阿比特龙与一种或多种其他成分的混合物,例如,此类制剂可以通过将基本上纯的癸酸阿比特龙与所述一种或多种其他成分,诸如药学上可接受的油、溶剂等混合(例如,溶解、悬浮或以其他方式形成混合物)直接或间接获得。

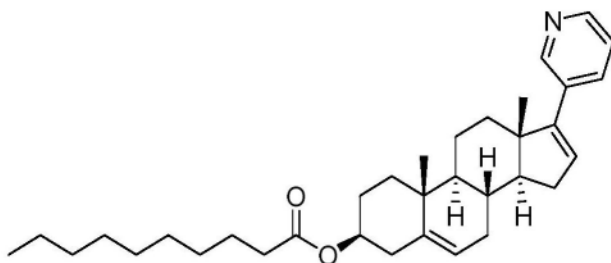
[0242] 在一些具体实施方案中,药物组合物包含癸酸阿比特龙、药学上可接受的油(例如,本文所述的)、苯甲醇和苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油是玉米油。在一些实施方案中,苯甲醇以约5体积%-10体积%的量存在,苯甲酸苄酯以约10体积%-20体积%的量存在,并且玉米油以约70体积%-85体积%的量存在,其中苯甲醇、苯甲酸苄酯和玉米油的组合体积为100%。

[0243] 药物组合物通常包含浓度为约25mg/ml至约500mg/ml的癸酸阿比特龙。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约350mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所列举值之间的任何范围的浓度存在。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以约100mg/ml至约300mg/ml,诸如约150mg/ml至约250mg/ml、约200mg/ml至约300mg/ml等的浓度存在。

[0244] 在一些实施方案中,药物组合物可以包含呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙以约50-300mg/mL的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,苯甲醇的量为约50-150mg/mL。在一些实施方案中,苯甲酸苄酯的量为约100-300mg/mL。在一些实施方案中,药物组合物每毫升可以包含(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg);(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);和(d)玉米油,适量至1毫升。在一些实施方案中,药物组合物中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围为约2:1至约1:5(例如,约1:1至1:3,诸如约1:2)。

[0245] 在一些实施方案中,药物组合物包含癸酸阿比特龙溶液,其中每毫升所述癸酸阿比特龙溶液包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg);(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);(d)3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约20mg(例如,约0.5mg、约1mg、约2mg或约5mg);以及(e)玉米油,适量至1毫升,其中所述癸酸阿比特龙具有以下结构:

[0246]



[0247] 癸酸阿比特龙。

[0248] 在一些实施方案中,每毫升本文中的癸酸阿比特龙溶液包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约180mg;(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);(d)3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约2mg(例如,约0.5mg、约1mg或约2mg);以及(e)玉米油,适量至1毫升。

[0249] 癸酸阿比特龙溶液中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围通常为约2:1至约1:5(例如约1:1至1:3,诸如约1:2)。

[0250] 在一些具体实施方案中,每毫升本文中的癸酸阿比特龙溶液包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约180mg;(b)苯甲醇,其量为约100mg;(c)苯甲酸苄酯,其量为约200mg;(d)3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约2mg(例如,约0.5mg、约1mg或约2mg);以及(e)玉米油,适量至1毫升。

[0251] 在一些实施方案中,可以通过将癸酸阿比特龙,诸如基本上纯的癸酸阿比特龙与药学上可接受的载体和药学上可接受的抗氧化剂混合(例如,溶解)来制备药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以通过将呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙与玉米油、苯甲醇、苯甲酸苄酯和3-巯基-1,2-丙二醇混合(例如,溶解)来制备药物组合物,其中每种成分的量可以是本文所述的那些中的任一者。

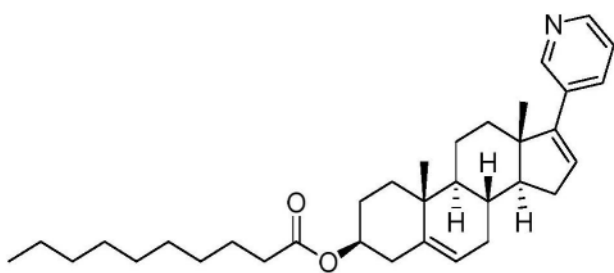
[0252] 癸酸阿比特龙溶液通常可以包括于具有顶部空间的容器中,例如小瓶、安瓿瓶、瓶等。在优选的实施方案中,容器的顶部空间填充有惰性气体,诸如氮气。

[0253] 在一些实施方案中,癸酸阿比特龙溶液也可以包括于注射器中。

[0254] 包含基本上纯的癸酸阿比特龙的示例性制剂

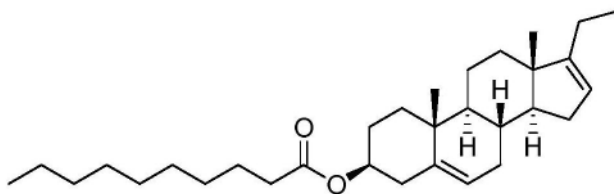
[0255] 在一些具体实施方案中,药物组合物包含具有下式的基本上纯的癸酸阿比特龙:

[0256]



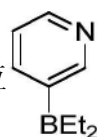
[0257] 或其药学上可接受的盐,其分散或溶解于药学上可接受的载体中。在一些实施方案中,药物组合物包含呈碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其分散或溶解于药学上可接受的载体中。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙具有按重量计至少95%,优选地,至少98%,诸如约98.5%、约99%、约99.5%或更高的纯度。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙的特征可在于按重量和/或按HPLC面积计的纯度为约95%、约97%、约99%、约99.5%、约99.9%或介于指定值之间的任何范围。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙的特征可在于按重量计的纯度为约95%、约97%、约99%、约99.5%、约99.9%或介于指定值之间的任何范围。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙还可被表征为具有低钯含量,诸如小于150ppm、小于100ppm、小于50ppm或小于10ppm。阿比特龙通常通过钯催化的交叉偶联反应而合成。因此,可用的阿比特龙通常具有不期望水平的钯残留物,其可能被携带至粗癸酸阿比特龙产物中。如本文所述,本公开表明,通过使用以丙酮和水作为溶剂以及活性炭的重结晶工艺,有可能将癸酸阿比特龙中的钯含量降低至小于5ppm,特别是在实施例1B中降低至3.7ppm。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙符合本文表D中所示的规格(参见实施例1B)。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙包含衍生自乙基普拉睾酮的杂质。例如,在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙包含具有下式的乙基普拉睾酮癸酸酯:

[0258]

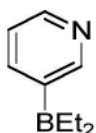


[0259] 通常,当存在时,基本上纯的癸酸阿比特龙包含小于2重量%,诸如小于1重量%、小于0.5重量%,诸如小于0.3重量%、小于0.2重量%或小于0.1重量%的量的乙基普拉睾酮

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

酯。阿比特龙原材料可容易地从商业来源以高纯度获得。从使用交叉偶联反应  以在

阿比特龙中引入3-吡啶基的方法获得的阿比特龙原材料可含有少量杂质,所述杂质最终可转化为乙基普拉睾酮。在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙可以从不具有可检测

量的乙基普拉睾酮的阿比特龙原材料制备,例如,从不包括与  交叉偶联的方法获得

的那些。基本上纯的癸酸阿比特龙可呈固体形式,诸如如本文所述的结晶形式。例如,在一些实施方案中,基本上纯的癸酸阿比特龙可呈结晶形式A,其特征可在于具有以下一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8或9个)峰值的X射线粉末衍射(XRPD)光谱:4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6和20.8,2θ度数,±0.2°;差示扫描量热(DSC)图具有起始温度为约69.0°C的吸热峰;或其组合。示例性程序也显示于实施例1A中。

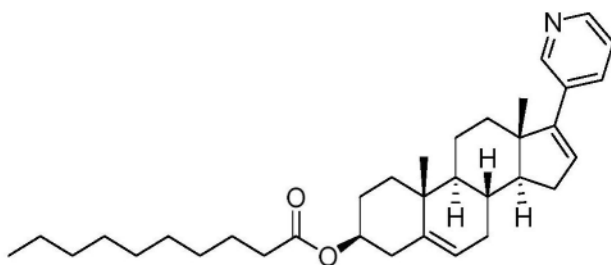
[0260] 在一些实施方案中,药物组合物包含呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其分散或溶解于药学上可接受的载体中,所述药学上可接受的载体包含药学上可接受的油(例如,本文所述的)和任选的另一种药学上可接受的溶剂(例如,本文所述的)。在一些实施方案中,药学上可接受的油包括甘油三酯(例如,长链和/或中链甘油三酯),并且另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括醇、酯和/或酸溶剂。在一些实施方案中,药学上可接受的油选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油和大豆油,并且另一种药学上可接受的溶剂,如果存在,则包括苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯。

[0261] 在一些具体实施方案中,药物组合物包含呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其溶解于药学上可接受的油(例如,本文所述的)、苯甲醇和苯甲酸苄酯中。在一些实施方案中,药物组合物包含呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其溶解于玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯中。在一些实施方案中,药物组合物包含:(a)呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其浓度为约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约120mg/ml、约150mg/ml、约180mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml,或所列举值之间的任何范围,诸如约100mg/ml至约300mg/ml);(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg/mL;(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg/mL;(d)药学上可接受的油(例如,本文所述的),例如玉米油,例如,适量至药物组合物的体积。在一些具体实施方案中,药物组合物每毫升包含(a)呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg/ml、约150mg、约180mg/ml、约200mg或约250mg,或所列举值之间的任何范围);(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg,或所列举值之间的任何范围);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg,或所列举值之间的任何范围);和(d)玉米油,适量至1毫升。在一些实施方案中,药物组合物中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围为约2:1至约1:5(例如,约1:1至1:3,诸如约1:2)。在一些实施方案中,可以通过将基本上纯的癸酸阿比

特龙与药学上可接受的载体混合(例如,溶解)来制备药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以通过将呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙与玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯混合(例如,溶解)来制备药物组合物。

[0262] 在一些实施方案中,药物组合物包含呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其溶解于药学上可接受的油(例如,本文所述的)、苯甲醇和苯甲酸苄酯以及药学上可接受的抗氧化剂中。在一些实施方案中,药物组合物包含呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其溶解于玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯以及3-巯基-1,2-丙二醇中。在一些实施方案中,药物组合物包含癸酸阿比特龙溶液,其中每毫升所述癸酸阿比特龙溶液包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:(a) 呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);(d) 3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约20mg(例如,约0.5mg、约1mg、约2mg或约5mg);以及(e) 玉米油,适量至1毫升,其中所述癸酸阿比特龙具有以下结构:

[0263]



[0264] 癸酸阿比特龙。

[0265] 在一些实施方案中,每毫升本文中的癸酸阿比特龙溶液包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:(a) 呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其量为约180mg;(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);(d) 3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约2mg(例如,约0.5mg、约1mg或约2mg);以及(e) 玉米油,适量至1毫升。癸酸阿比特龙溶液中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围通常为约2:1至约1:5(例如约1:1至1:3,诸如约1:2)。

[0266] 包含基本上纯的癸酸阿比特龙的药物组合物通常被配制用于肠胃外施用。例如,在一些实施方案中,药物组合物被配制用于肌肉注射、皮内注射或皮下注射,例如,具有期望的粘度、滑移力、微粒数量、内毒素等。在一些实施方案中,药物组合物被表征为具有(1) 小于0.1Pa*s,诸如约0.05Pa*s或更低的粘度;(2) 在使用21G、1.5英寸针测量时约1-10N的滑移力,和/或在使用23号(或23G)、1.5英寸针测量时,约2-15N的滑移力,和/或在使用27G、1.5英寸针测量时约30-150N的滑移力;(3) 当根据USP<788>和/或<789>测量时,不超过1000个尺寸为10 μ m或更大的颗粒,并且不超过300个尺寸为25 μ m或更大的颗粒;和/或(4) 小于100EU/ml,诸如根据USP<85>测量的小于25EU/ml的细菌内毒素。用于测量粘度和滑移力的方法是本领域已知的,其也在本文的实施例2中举例说明。可以使用5mL填充量(对于5mL注射器)或2mL填充量(对于3mL注射器)来进行滑移力测量。本文引用的USP方法<788>、<789>和<85>应理解为此类方法的当前版本,所述方法也是本领域技术人员已知的。

[0267] 在本文所述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文相反,否则包含癸酸阿比特龙的药物组合物(其可替代地称为阿比特龙前药制剂)可以是包含如本文所述的基本上纯的癸酸阿比特龙的任何药物组合物。

[0268] 药物组合物中的癸酸阿比特龙通常以治疗有效量包括在内以用于治疗本文所述的疾病或病症,诸如前列腺癌。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以存在于药物组合物中,其量足以在单次施用于患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者之后提供治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少一周,例如至少两周、至少四周以及长达六周或八周或更长时间,诸如长达十周或更长时间的时间段。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以存在于药物组合物中,其量足以在单次施用于患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者之后提供约1ng/ml或更高,诸如约2ng/ml或更高、约4ng/ml或更高、约5ng/ml或更高、约8ng/ml或更高等的治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少一周,例如至少两周、至少四周以及长达六周或八周或更长时间,诸如长达十周或更长时间的时间段。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以存在于药物组合物中,其量足以在单次施用于患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者之后提供约0.5ng/ml或更高的治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少四周,例如至少六周以及长达八周或更长时间,诸如长达十周或更长时间的时间段。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙可以存在于药物组合物中,其量足以在单次施用于患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者之后提供约0.1ng/ml或更高的治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少四周,例如至少六周以及长达八周或更长时间,诸如长达十周或更长时间的时间段。

[0269] 本文中的药物组合物通常呈单位剂型,其是指离散单位的剂型,诸如小瓶、安瓿瓶、预填充注射器等,其中各自含有预定量的一种或多种活性化合物。通常,本文中的每个单位剂型供单次使用,其中基本上所有包含的活性化合物将一次性施用于受试者或由受试者服用。为了清楚起见,可以在每次给药事件中向受试者施用一个或多个单位剂型以满足一种或多种活性化合物的所需剂量。例如,预填充注射器通常可用于单次注射,以一次性向受试者注射基本上所有的预填充溶液或悬浮液,并且可以向受试者施用一个或多个这样的预填充注射器(其可以具有相同或不同量的一种或多种活性化合物)以满足每次给药事件中一种或多种活性化合物的所需剂量。例如,对于每三个月1800mg癸酸阿比特龙的给药方案,每次给药事件需要1800mg癸酸阿比特龙的总剂量,这可以通过施用两个各自具有900mg癸酸阿比特龙的单位剂型来满足。

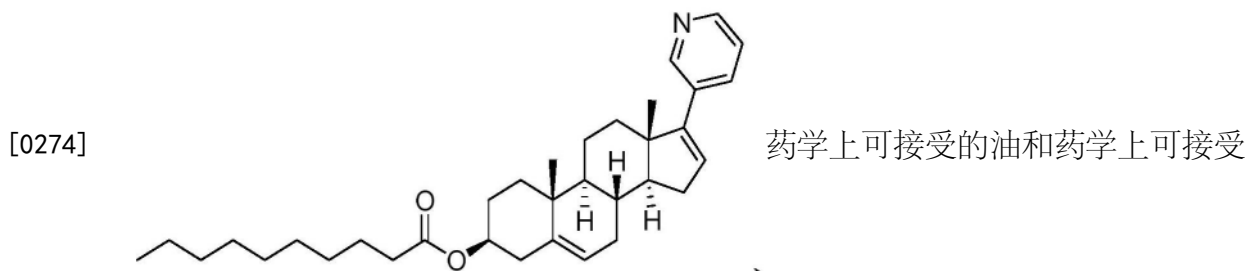
[0270] 在一些实施方案中,本公开提供了单位剂型,所述单位剂型包含约1毫升(ml)至约20ml的本文所述的癸酸阿比特龙溶液(例如,本文发明内容部分中所示的[93]-[103]中所述的那些)。在一些实施方案中,单位剂型可以包含约1ml的癸酸阿比特龙溶液。在一些实施方案中,单位剂型可以包含约2ml的癸酸阿比特龙溶液。在一些实施方案中,单位剂型可以包含约3ml的癸酸阿比特龙溶液。在一些实施方案中,单位剂型可以包含约4ml至约10ml(例

如,约4ml、约5ml、约6ml、约7ml、约8ml、约9ml、约10ml,或所列举值之间的任何范围或值)的癸酸阿比特龙溶液。

[0271] 在一些具体实施方案中,本公开提供了单位剂型,所述单位剂型包含约1-8毫升,诸如约1、2、3、4、5、6、7或8毫升的本文中的癸酸阿比特龙溶液,例如,在一些实施方案中,每毫升癸酸阿比特龙溶液包含以下、基本由以下组成或由以下组成:(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约180mg;(b)苯甲醇,其量为约100mg;(c)苯甲酸苄酯,其量为约200mg;(d)3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约2mg(例如,约0.5mg、约1mg或约2mg);和(e)玉米油,适量至1毫升。在一些实施方案中,单位剂型的癸酸阿比特龙溶液包含在具有顶部空间的容器中,诸如小瓶、安瓿瓶、瓶等,其中所述顶部空间填充有惰性气体,诸如氮气。

[0272] 在本文的任何实施方案中,药物组合物,诸如本文中的单位剂型,还可被表征为在室温下储存稳定,例如在室温($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)下在60%相对湿度(RH) $\pm 5\%$ RH下储存时保持稳定持续约1个月、2个月、3个月、6个月、9个月或更长时间。储存稳定意指本领域技术人员认为药物组合物与初始药物组合物(即,在储存开始时)相同。储存稳定通常特征在于以下中的一项或多项:(1)基本上相同量的药物相关杂质,单独杂质或总杂质的量没有显著增加;(2)基本上相同量的癸酸阿比特龙;(3)基本上相同的物理性质,诸如粘度、物理状态、颜色等。“基本上相同”应理解为意指在80%-125%或测量误差范围内。

[0273] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,例如单位剂型,其包含具有下式的癸酸阿比特龙:



的溶剂,其中癸酸阿比特龙呈其碱性形式,其以下述浓度存在:约25mg/ml至约500mg/ml,诸如约50mg/ml、约100mg/ml、约120mg/ml、约150mg/ml、约180mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约350mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml,或所列举值之间的任何范围,其中所述药物组合物(例如单位剂型)被配制用于肠胃外注射,诸如肌肉注射、皮内注射或皮下注射,其中所述药物组合物(例如单位剂型)包含癸酸阿比特龙,其量为约50mg至约5,000mg,诸如约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg、约2000mg、约5000mg,或所列举值之间的任何范围。在一些实施方案中,药物组合物可以呈单位剂型。通常,根据给药量,可以向有需要的人类受试者施用一种或多种(例如,1种)单位剂型。例如,在一些实施方案中,每个单位剂型可以包括约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg或约1800mg的癸酸阿比特龙,其中制剂中癸酸阿比特龙的浓度为约180mg/ml,或约1ml、约2mL、约3mL、约7ml、约10ml的制剂,其可以包装在例如瓶、小瓶、安瓿瓶或预填充注射器中。药物组合物(例如,单位剂型)中的药学上可接受的油可以是本文所述的那些油中的任一种。例如,在一些实施方案中,药学上可接受的油的药学上可接受的注射用油,包括植物来源的油或合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油,例如分馏椰子油和中链甘油三酯,诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中,

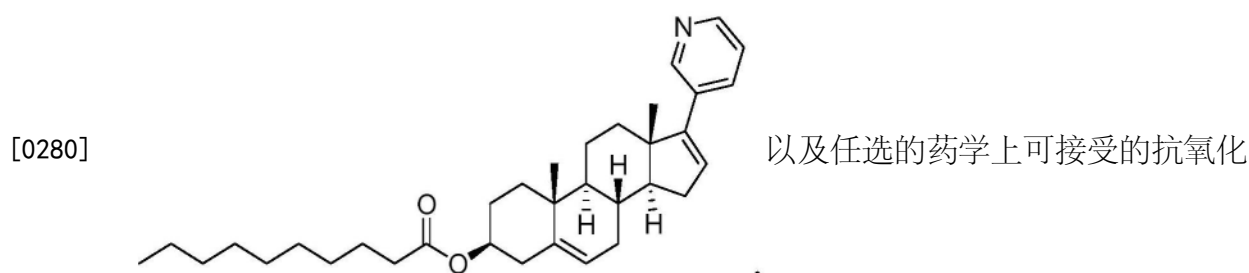
药学上可接受的油可包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可包括衍生自长链和/或中链脂肪酸,可以独立地是多不饱和、单不饱和或饱和的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油(花生油)、罂粟籽油、茶籽油和大豆油。在一些具体实施方案中,药学上可接受的油可以包括玉米油,其包括甘油三酯,其中脂肪酸组成成分主要是亚油酸、油酸、棕榈酸和硬脂酸。药物组合物(例如,单位剂型)中的药学上可接受的溶剂还包括本文所述的那些溶剂中的任一种。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂(或共溶剂,如果将油作为溶剂计数),诸如醇、酯、酸、等。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可包括苯甲醇、苯甲酸苄酯、乙醇、甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯80、乙酸和/或乙酸乙酯。在一些实施方案中,药学上可接受的溶剂可以是苯甲醇和/或苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,药物组合物,例如单位剂型,包含癸酸阿比特龙、药学上可接受的油(例如,本文所述)、苯甲醇和苯甲酸苄酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油是玉米油。在一些实施方案中,苯甲醇以约5体积%-10体积%的量存在,苯甲酸苄酯以约10体积%-20体积%的量存在,并且玉米油以约70体积%-85体积%的量存在,其中苯甲醇、苯甲酸苄酯和玉米油的组合体积为100%。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙呈如本文所述的基本上纯的形式。在一些特定实施方案中,药物组合物包含:(a) 癸酸阿比特龙,诸如本文中的呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其浓度为约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约120mg/ml、约150mg/ml、约180mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml,或所列举值之间的任何范围,诸如约100mg/ml至约300mg/ml);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg/mL;(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg/mL;(d) 药学上可接受的油(例如,本文所述的),特别是玉米油,例如,适量至药物组合物的体积。在一些具体实施方案中,药物组合物每毫升包含(a) 癸酸阿比特龙,诸如本文中的呈其碱性形式的基本上纯的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg,或所列举值之间的任何范围);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg,或所列举值之间的任何范围);(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg,或所列举值之间的任何范围);和(d) 玉米油,适量至1毫升。在一些实施方案中,药物组合物中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围为约2:1至约1:5(例如,约1:1至1:3,诸如约1:2)。在一些具体实施方案中,药物组合物包含癸酸阿比特龙、苯甲醇、苯甲酸苄酯和玉米油,各自的相应量(mg/1毫升)基本上与本公开的实施例2中所示的量相同,例如,在一些实施方案中,所述药物组合物每1毫升包含癸酸阿比特龙约200mg、苯甲醇约100mg、苯甲酸苄酯约200mg和玉米油适量至1mL;或癸酸阿比特龙,约180mg;苯甲醇,约100mg;苯甲酸苄酯,约200mg;和玉米油,适量至1mL。在一些具体实施方案中,药物组合物包含癸酸阿比特龙、苯甲醇、苯甲酸苄酯、玉米油和单硫代甘油,各自的相应量(mg/1毫升)与本公开的实施例4中所示的量基本相同。

[0275] 在一些实施方案中,本公开提供了如表C中所示的示例性癸酸阿比特龙制剂。表中的所有数值都应理解为前面有术语“约”。癸酸阿比特龙的浓度是指每ml最终制剂中癸酸阿比特龙的量(mg),最终制剂可以是溶液或悬浮液。表中油(主要溶剂)和共溶剂(苯甲醇和/或苯甲酸苄酯)的量表示为溶剂的体积百分比,溶剂包括油和共溶剂两者。合适的油包括如本文所述的药学上可接受的油中的任一种,诸如玉米油。表C中未显示任选的额外成分。

[0276] 表C. 示例性癸酸阿比特龙制剂

	成分	量/浓度		
		典型的	示例性范围	更多示例性范围
	癸酸阿比特龙	25 mg/ml 至 500 mg/ml	50 mg/ml 至 300 mg/ml; 100 mg/ml 至 300 mg/ml	75 mg/ml 至 300 mg/ml, 诸如 150 mg/ml 至约 250 mg/ml
[0277]	油(例如, 玉米油、蓖麻油、芝麻油、花生油、棉籽油和/或 Miglyol 812)	溶剂的 30%至 100%	溶剂的 50%至 90%	溶剂的 60%至 90%, 诸如 70%
	苯甲醇	溶剂的 0%至 20%	溶剂的 0%至 15%	溶剂的 0%至 10%, 诸如 10%
[0278]	苯甲酸苄酯	溶剂的 0%至 50%	溶剂的 0%至 35%	溶剂的 0%至 30%, 诸如 20%

[0279] 本领域技术人员可以根据本文公开的方法制备本文的药物组合物或单位剂型。在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备适合于向患有性激素依赖性或非激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者肠胃外施用的癸酸阿比特龙制剂的方法。在一些实施方案中,所述方法包括将具有下式的癸酸阿比特龙:



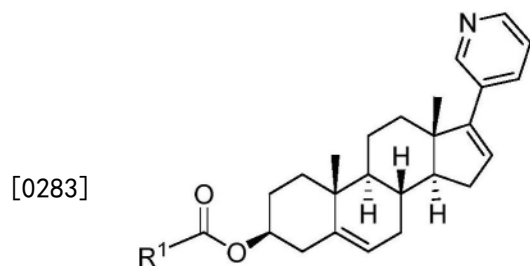
以及任选的药学上可接受的抗氧化

剂(例如,单硫代甘油)混合(诸如溶解或悬浮)于药学上可接受的载体中以形成混合物(诸如溶液或悬浮液)。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙呈如本文所述的基本上纯的形式。在一些实施方案中,所述方法进一步包括对混合物(例如,溶液或悬浮液)进行灭菌,诸如通过灭菌过滤。在一些实施方案中,所述方法进一步包括将混合物填充于具有顶部空间的容器中,向所述容器的顶部空间引入惰性气体,以及任选地盖住/密封所述容器。示例性制造方法还在本文的实施例5进行了描述。在一些实施方案中,容器可以是小瓶、安瓿瓶或瓶。在一些实施方案中,所述方法进一步包括将混合物添加至注射器中。在一些实施方案中,溶解或悬浮可以包括将本文所述的癸酸阿比特龙的结晶形式(例如形式A)混合(例如,溶解或悬浮)于药学上可接受的载体中。在一些实施方案中,混合(诸如溶解或悬浮)可以包括将本文所述的基本上纯的癸酸阿比特龙混合(例如,溶解或悬浮)于药学上可接受的载体中。合适的药学上可接受的载体和量、癸酸阿比特龙的量、癸酸阿比特龙的浓度,药学上可接受的抗

氧化剂(例如,单硫代甘油)及其量包括本文所述的那些中的任一种。例如,在一些实施方案中,药学上可接受的载体包含药学上可接受的油和药学上可接受的溶剂,其中所述药学上可接受的油包括植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油,所述药学上可接受的溶剂包括苯甲醇和/或苯甲酸苄酯,并且其中所述癸酸阿比特龙以约50mg/mL至约300mg/mL,诸如约100mg/mL至约300mg/mL、诸如约180mg/mL的浓度存在,并且其中所述药学上可接受的抗氧化剂是约2mg/mL或更低的量的单硫代甘油。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是本文所述的任何量的玉米油、苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙以150mg/mL至约250mg/mL,诸如约180mg/mL或约200mg/mL的浓度存在。在一些实施方案中,药学上可接受的抗氧化剂是单硫代甘油,其量为约0.5mg/mL、约1mg/mL、约2mg/mL或所列举值之间的任何范围。

[0281] 式I的阿比特龙前药

[0282] 在一些实施方案中,药物组合物可以包含根据美国专利第10,792,292B2号以及PCT申请第PCT/US2021/048607号和第PCT/US2022/016278号中所述的那些中的任一种的阿比特龙前药。例如,在一些实施方案中,药物组合物可以包含式I的阿比特龙前药或其药学上可接受的盐:



式 I,

[0284] 其中, R^1 是 R^{10} 、 $O-R^{10}$ 或 NHR^{10} ,其中 R^{10} 选自: C_{7-30} 烷基; C_{7-30} 烯基; C_{7-30} 炔基;被环烷基取代的通常碳总数介于5与16之间的烷基;被苯基取代的碳总数通常介于7与16之间的烷基;任选地被一个或多个烷基取代的通常碳总数介于5与16之间的环烷基;以及支链 C_5 或 C_6

烷基,诸如

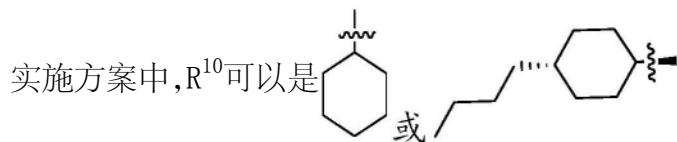
[0285] 在一些优选的实施方案中, R^{10} 是 C_{7-30} 烷基。如本文所用,除非明确说明是经取代的,否则烷基应理解为未取代的。然而,烷基可以是直链或支链的。在一些优选的实施方案中, R^{10} 可以是直链 C_{7-30} 烷基。在一些优选的实施方案中, R^{10} 可以是支链 C_{7-30} 烷基。在一些实施方案中, R^{10} 是直链 C_{7-16} 烷基,例如, R^{10} 可以具有式 $-(CH_2)_n-CH_3$,其中n是6至15之间的整数(例如,6至12,诸如6、7、8、9、10、11或12)。在一些优选的实施方案中, R^{10} 可以是支链 C_{7-16} 烷基。

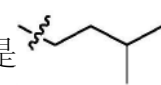
[0286] 在一些实施方案中, R^{10} 还可以是经环烷基取代的烷基。通常,在此类实施方案中, R^{10} 的碳总数介于5至16之间,即来自烷基部分和环烷基部分的碳总数介于5至16之间。环烷基通常是未取代的。然而,在一些实施方案中,环烷基可任选地被例如一个或两个低级烷基(例如, C_{1-4} 烷基)取代。在一些实施方案中, R^{10} 可以是被 C_{3-6} 环烷基取代的烷基,通常其总碳数介于6至12之间。在一些实施方案中, R^{10} 可以是被 C_{3-6} 环烷基取代的直链烷基,例如, R^{10} 可

具有式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Cy}$, 其中 n 为 1-6 的整数 (例如, 1、2、3、4、5 或 6), 并且 Cy 是 C_{3-6} 环烷基 (诸如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。在一些实施方案中, R^{10} 可具有式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Cy}$, 其中 n 为 1 或 2, 且 Cy 为环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^{10} 也可以是被 C_{3-6} 环烷基取代的支链烷基 (例如, 支链 C_{2-6})。如本文所用, 支链 C_{2-6} 烷基应理解为 1, 1-二取代的乙基基团, 例如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Cy}$ 。

[0287] 在一些实施方案中, R^{10} 还可以是经苯基取代的烷基。通常, 在此类实施方案中, R^{10} 的碳总数介于 7 至 16 之间, 即来自烷基部分和苯基部分的碳总数介于 5 至 16 之间。在一些实施方案中, R^{10} 可以是经苯基取代的直链烷基, 例如, R^{10} 可具有式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Cy}$, 其中 n 为 1-6 的整数 (例如, 1、2、3、4、5 或 6), 并且 Cy 是苯基。在一些实施方案中, R^{10} 可具有式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Cy}$, 其中 n 为 1 或 2, 且 Cy 是苯基。在一些实施方案中, R^{10} 也可以是被苯基取代的支链烷基 (例如, 支链 C_{2-6})。苯基通常是未取代的。然而, 在一些实施方案中, 苯基可任选地被例如一个或两个低级烷基 (例如, C_{1-4} 烷基) 取代。

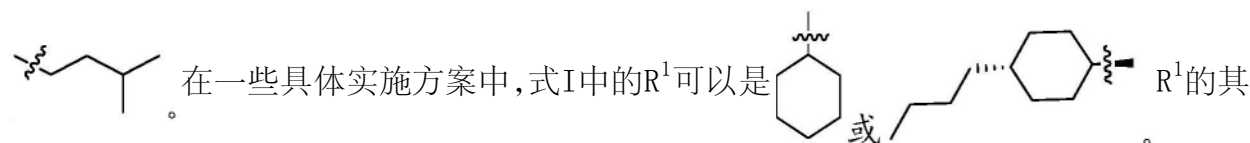
[0288] 在一些实施方案中, R^{10} 可以是任选地被一个或多个烷基取代的环烷基。在此类实施方案中, R^{10} 通常碳总数介于 5 至 16 之间, 即, 环烷基及其任选的取代基的碳总数介于 5 至 16 之间。在一些实施方案中, R^{10} 可以是 C_{3-6} 环烷基, 其未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代。在一些具体



[0289] 在一些实施方案中, R^{10} 可以是支链 C_5 或 C_6 烷基。在一些具体实施方案中, R^{10} 可以是 。其他支链 C_5 或 C_6 烷基也是合适的。

[0290] 在一些实施方案中, R^{10} 可为不饱和脂肪族基团, 诸如 C_{7-30} 烯基或 C_{7-30} 炔基。

[0291] 在一些优选的实施方案中, 式 I 化合物是阿比特龙的酯, 例如, R^1 是 R^{10} , 其中 R^{10} 在本文中定义。在一些实施方案中, 式 I 中的 R^1 可以是 C_{7-16} 烷基, 例如, 具有式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ 的烷基, 其中 n 是 6 至 12 之间的整数 (例如, 6、7、8、9、10、11 或 12)。在一些实施方案中, 式 I 中的 R^1 可由式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Cy}$ 表示, 其中 n 为 1-6 的整数, 且 Cy 为 C_{3-6} 环烷基或苯基, 例如在更具体的实施方案中, n 可为 1 或 2, 并且 Cy 是环戊基、环己基或苯基。在一些具体实施方案中, 式 I 中的 R^1 可以是



他合适的基团包括本文定义的任何 R^{10} 。

[0292] 在一些实施方案中, 式 I 中的 R^1 也可表示为 $\text{O}-\text{R}^{10}$ 或 NHR^{10} , 其中 R^{10} 在本文中定义。

[0293] 通常, 式 I 化合物可以以碱性形式存在于制剂中, 例如存在于非水性制剂中。然而, 在一些实施方案中, 式 I 化合物的药学上可接受的盐也是有用的。除非特别提及呈其盐形式或与上下文相矛盾, 否则式 I 化合物可以以其碱性形式存在于本文所述的阿比特龙前药制剂中。在一些实施方案中, 式 I 化合物可呈基本上纯的形式。

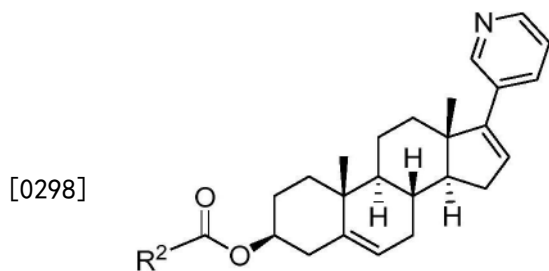
[0294] 阿比特龙前药制剂

[0295] 在一些实施方案中, 包含阿比特龙前药的药物组合物可以根据美国专利第 10,

792,292B2号以及PCT申请第PCT/US2021/048607号和第PCT/US2022/016278号中所述的那些中的任一种的阿比特龙前药制剂,所述阿比特龙前药制剂可用于本文中的方法。通常,阿比特龙前药可以被配制成肠胃外制剂,诸如肌内、皮内或皮下制剂,并且在一些实施方案中可以被配制成在延长的时间段内递送治疗有效血浆浓度的阿比特龙,例如持续至少1周、至少2周、至少3周、至少4周且长达6周或8周或更长时间,诸如长达10周或更长时间等。

[0296] 各种阿比特龙前药,诸如阿比特龙酯、氨基甲酸酯或碳酸酯适合于本公开的组合物和方法。在一些实施方案中,药物组合物可以包含式I化合物(例如,如本文定义的任何一种或多种)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物可以被配制用于肠胃外施用,诸如肌内注射、皮内注射或皮下注射。药物组合物通常包括药学上可接受的载体。合适的载体包括本领域已知的那些,例如在“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(原名“Remington’s Pharmaceutical Sciences,”University of the Sciences in Philadelphia,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa. (2005))和美国食品和药物管理局药物评价和研究中心的FDA批准药物中存在的非活性成分数据库中描述的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是FDA批准用于肌内、皮内或皮下药物产品的载体,例如,在FDA非活性成分数据库中列出的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是任何合适的注射用非水性媒介物,诸如美国药典中描述的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是药学上可接受的油,例如植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物,例如满足相应美国药典专著中所描述的标准标准的油(例如,本文所述的)。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物的植物来源的油。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物的合成油,诸如合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯,例如在冷却至10°C时为液体并保持澄清并且碘值不超过140的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油,例如分馏椰子油和中链甘油三酯,诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自长链和/或中链脂肪酸,可以独立地是多不饱和、单不饱和或饱和的甘油三酯。在一些实施方案中,可以使用两种或更多种不同的药学上可接受的油。在一些实施方案中,药物组合物是非水溶液或悬浮液。在一些实施方案中,药物组合物还包含药学上可接受的溶剂,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐可以约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所列举值之间的任何范围)的浓度存在于药物组合物中。

[0297] 在一些实施方案中,适合用于本文方法中的药物组合物可以包含式II化合物或其药学上可接受的盐。



式 II,

[0299] 其中 R^2 是本文定义的。在一些实施方案中,药物组合物可以配制用于肌肉注射、皮内注射或皮下注射。在一些实施方案中,式II化合物或其药学上可接受的盐可以以约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所述值之间的任何范围)的浓度存在于药物组合物中。在一些实施方案中,药物组合物是非水溶液或悬浮液。在一些实施方案中,式II化合物或其药学上可接受的盐溶解或悬浮在药学上可接受的油(例如,本文所述的),诸如植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油中。在一些实施方案中,药物组合物还包含药学上可接受的溶剂,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。

[0300] 各种基团适合作为式II中的 R^2 。在一些实施方案中,可以选择 R^2 使得式II化合物是阿比特龙的酯、氨基甲酸盐或碳酸盐。在一些实施方案中, R^2 是 R^{20} 、 $O-R^{20}$ 或 NHR^{20} ,并且 R^{20} 选自: C_{1-30} 烷基; C_{2-30} 烯基; C_{2-30} 炔基;经环烷基取代的通常碳总数介于4至30之间的烷基;经苯基取代的碳总数通常介于7至30之间的烷基;及任选地经一个或多个烷基取代的通常碳总数介于3至30之间的环烷基。

[0301] 在一些优选的实施方案中, R^{20} 是 C_{1-16} 烷基。在一些实施方案中, R^{20} 可以是直链 C_{1-16} 烷基。在一些优选的实施方案中, R^{20} 可以是支链 C_{3-16} 烷基。在一些实施方案中, R^{20} 可以是支

链C5或C6烷基。在一些具体实施方案中, R^{20} 可以是 在一些实施方案中, R^{20} 可以

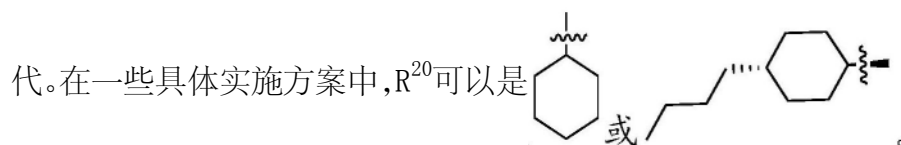
具有式 $-(CH_2)_n-CH_3$,其中n是0至12之间的整数(例如,6至12,诸如6、7、8、9、10、11或12)。

[0302] 在一些实施方案中, R^{20} 还可以是经环烷基取代的烷基。通常,在此类实施方案中, R^{20} 的碳总数介于4至30之间,诸如介于5至16之间(即来自烷基部分和环烷基部分的碳总数介于5至16之间)。环烷基通常是未取代的。然而,在一些实施方案中,环烷基可任选地被例如一个或两个低级烷基(例如, C_{1-4} 烷基)取代。在一些实施方案中, R^{20} 可以是被 C_{3-6} 环烷基取代的烷基,通常其总碳数介于6至12之间。在一些实施方案中, R^{20} 可以是被 C_{3-6} 环烷基取代的直链烷基,例如, R^{20} 可具有式 $-(CH_2)_n-Cy$,其中n为1-6的整数(例如,1、2、3、4、5或6),并且Cy是 C_{3-6} 环烷基(诸如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。在一些实施方案中, R^{20} 可具有式 $-(CH_2)_n-Cy$,其中n为1或2,且Cy为环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^{20} 也可以是被 C_{3-6} 环烷基取代的支链烷基(例如,支链 C_{2-6})。

[0303] 在一些实施方案中, R^{20} 还可以是被苯基取代的烷基。通常,在此类实施方案中, R^{20} 的碳总数介于7与30之间,例如介于7与16之间(即来自烷基部分和苯基部分的碳总数介于7与16之间)。在一些实施方案中, R^{20} 可以是被苯基取代的直链烷基,例如, R^{20} 可具有式-

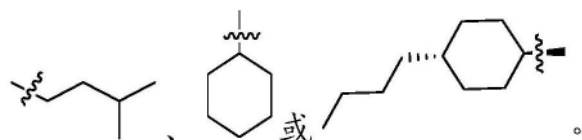
$(\text{CH}_2)_n\text{-Cy}$, 其中 n 是1-6的整数(例如, 1、2、3、4、5或6), 并且 Cy 是苯基。在一些实施方案中, R^{20} 可具有式 $(\text{CH}_2)_n\text{-Cy}$, 其中 n 为1或2, 且 Cy 是苯基。在一些实施方案中, R^{20} 也可以是被苯基取代的支链烷基(例如, 支链 C_{2-6})。苯基通常是未取代的。然而, 在一些实施方案中, 苯基可任选地被例如一个或两个低级烷基(例如, C_{1-4} 烷基)取代。

[0304] 在一些实施方案中, R^{20} 可以是任选地被一个或多个烷基取代的环烷基。在此类实施方案中, R^{20} 通常碳总数介于3至30之间, 例如5至16之间(即环烷基及其任选的取代基的碳总数介于5至16之间)。在一些实施方案中, R^{20} 可以是 C_{3-6} 环烷基, 其未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代。



[0305] 在一些实施方案中, R^{20} 可为不饱和脂肪族基团, 诸如 C_{2-30} 烯基或 C_{2-30} 炔基。

[0306] 在一些优选的实施方案中, 式II化合物是阿比特龙酯, 例如, R^2 是 R^{20} , 其中 R^{20} 在本文中定义。在一些实施方案中, 式II中的 R^2 可以是 C_{1-16} 烷基, 例如, 具有式 $(\text{CH}_2)_n\text{-CH}_3$ 的烷基, 其中 n 是0至12之间的整数。在一些实施方案中, 式II中的 R^2 可由式 $(\text{CH}_2)_n\text{-Cy}$ 表示, 其中 n 为1-6的整数, 且 Cy 为 C_{3-6} 环烷基或苯基, 例如在更具体的实施方案中, n 可为1或2, 并且 Cy 是环戊基、环己基或苯基。在一些具体实施方案中, 式II中的 R^2 可以是



R^2 的其他合适的基团包括本文定义的任何 R^{20} 。在

一些实施方案中, 阿比特龙酯可以是阿比特龙的乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、(缬草酸酯) 戊酸酯、异己酸酯、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、苯基丙酸酯、己酸酯(己酸酯)、庚酸酯(庚酸酯)、环戊丙酸酯、辛酸酯、壬酸酯、癸酸酯、十一酸酯、十二酸酯、十三酸酯、十四酸酯、十五酸酯或十六酸酯。在一些实施方案中, 阿比特龙酯可以是乙酸阿比特龙、丙酸阿比特龙和癸酸阿比特龙。在一些具体实施方案中, 阿比特龙酯可以是戊酸阿比特龙、己酸阿比特龙、庚酸阿比特龙、癸酸阿比特龙、异己酸阿比特龙或环戊丙酸阿比特龙。

[0307] 在一些实施方案中, 式II中的 R^2 也可 O-R^{20} 或 NHR^{20} , 其中 R^{20} 在本文中定义。

[0308] 通常, 式II化合物可以以碱性形式存在于制剂中, 例如存在于非水性制剂中。然而, 在一些实施方案中, 式II化合物的药学上可接受的盐也是有用的。除非特别提及呈其盐形式或与上下文相矛盾, 否则式II化合物可以以其碱性形式存在于本文所述的阿比特龙前药制剂中。在一些实施方案中, 式II化合物可呈基本上纯的形式。

[0309] 包含基本上纯的式I或II化合物(例如, 癸酸阿比特龙)的药物组合物通常被配制用于肠胃外施用。例如, 在一些实施方案中, 药物组合物被配制用于肌肉注射、皮内注射或皮下注射, 例如, 具有期望的粘度、滑移力、微粒数量、内毒素等。在一些实施方案中, 药物组合物被表征为具有(1)小于 $0.1\text{Pa}\cdot\text{s}$, 诸如约 $0.05\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低的粘度; (2)在使用21G、1.5英寸针测量时约1-10N的滑移力, 和/或在使用23号(或23G)、1.5英寸针测量时, 约2-15N的滑移力, 和/或在使用27G、1.5英寸针测量时约30-150N的滑移力; (3)当根据USP<788>和/或<789>测量时, 不超过1000个尺寸为 $10\mu\text{m}$ 或更大的颗粒, 并且不超过300个尺寸为 $25\mu\text{m}$ 或更大的颗粒; 和/或(4)小于100EU/ml, 诸如根据USP<85>测量的小于25EU/ml的细菌内毒素。用于

测量粘度和滑移力的方法是本领域已知的,其也在本文的实施例2中举例说明。本文引用的USP方法<788>、<789>和<85>应理解为此类方法的当前版本,所述方法也是本领域技术人员已知的。

[0310] 通常,本公开的阿比特龙前药被配制成非水性溶液或悬浮液。在一些实施方案中,与水溶液或悬浮液相比,非水溶液或悬浮液在更长的持续时间内在血浆中提供更高水平的阿比特龙。例如,如本文所详述的,在大鼠中评价了乙酸阿比特龙前药的水性悬浮液和植物油溶液的肌肉注射。令人惊讶的是,确定乙酸阿比特龙前药的植物油溶液(而不是水性悬浮液)产生最高的血浆水平和最长的活性药物阿比特龙暴露持续时间。因此,在一些实施方案中,本文的阿比特龙前药制剂可以包含溶解或分散于药学上可接受的载体中的本公开的阿比特龙前药(例如,式I或II化合物)。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是任何合适的注射用非水性媒介物,诸如美国药典中描述的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是药学上可接受的油,例如植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物,例如满足相应美国药典专著中所描述的标准油(例如,本文所述的)。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物的植物来源的油。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是适合用作注射用媒介物的合成油,诸如合成的脂肪酸甘油单酯或甘油二酯,例如在冷却至10°C时为液体并保持澄清并且碘值不超过140的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油,例如分馏椰子油和中链甘油三酯,诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括衍生自长链和/或中链脂肪酸,可以独立地是多不饱和、单不饱和或饱和的甘油三酯。在一些实施方案中,药学上可接受的油可以是FDA批准用于肌肉、皮内或皮下药物产品的油,例如,在FDA非活性成分数据库中列出的那些中的任一种。在一些具体实施方案中,药学上可接受的油是蓖麻油或玉米油。在一些实施方案中,可以使用两种或更多种不同的药学上可接受的油。

[0311] 其他成分也可以任选地包括在本文的阿比特龙前药制剂中。在一些实施方案中,阿比特龙前药制剂还可包含药学上可接受的溶剂,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯、乙醇、甘油、聚乙二醇、聚山梨酯80、乙酸和乙酸乙酯。经确定,添加剂/共溶剂苯甲醇和苯甲酸苄酯具有增加前药溶解度以及降低溶液的粘度和滑移力的优点,参见例如美国专利第10,792,292B2号以及PCT申请第PCT/US2021/048607号和第PCT/US2022/016278号,其提供了更容易通过用于肌肉注射的可接受规格的针头(例如,20-27号,诸如22-25号)注射的更加浓缩的溶液。可以根据共溶剂降低媒介物粘度以允许通过合适的注射针头或套管注射的能力来选择共溶剂。在肌肉或皮下注射中作为添加剂的苯甲醇还具有可以在注射部位充当局部麻醉剂的优点(Wilson等人Ann. Emer. Med. 33(5), 495, 1999)。在一些实施方案中,阿比特龙前药制剂还包含苯甲醇。在一些实施方案中,如果存在,则可以包括一定水平的共溶剂(例如溶剂的约0-50%,诸如约10%),使其不会在注射部位引起刺激(或只有很小或可以耐受的刺激)。

[0312] 在一些实施方案中,阿比特龙前药制剂可包含苯甲酸苄酯作为共溶剂,例如约溶剂的0-50%,通常0-35%或0-30%,或约20%。在一些实施方案中,阿比特龙前药制剂可包含苯甲醇与苯甲酸苄酯的组合作为共溶剂。在一些实施方案中,苯甲醇可以溶剂的约0%-20%(例如,0%-15%或0%-10%,诸如约10%)的量存在,并且苯甲酸苄酯可以溶剂的约

0% -50% (例如,0% -35%或0% -30%,诸如约20%)的量存在,其中溶剂的余量可以是本文所述的药学上可接受的油中的任何一种或多种,诸如玉米油、蓖麻油、芝麻油、花生油、棉籽油和/或Miglyol812等。与仅使用苯甲醇或苯甲酸苄酯相比,苯甲醇与苯甲酸苄酯的组合显示出实现较低的粘度和滑移力。此外,出人意料地发现,包含油(玉米油,70%)以及苯甲醇(10%)和苯甲酸苄酯(20%)的代表性阿比特龙前药(癸酸阿比特龙)制剂与包含相同油类媒介物但不含苯甲酸苄酯(即玉米油,90%和苯甲醇,10%)的具有基本上相同浓度的癸酸阿比特龙的制剂相比并且以相同的量给药时,在猴中实现了高得多的阿比特龙血浆暴露。

[0313] 阿比特龙酯的溶解度可在向植物油媒介物中添加共溶剂后受到影响。在一些实施方案中,阿比特龙酯完全溶解在组合物中,而在其他实施方案中,阿比特龙酯部分分散在组合物中。在一个实施方案中,阿比特龙酯完全溶解在媒介物中。

[0314] 阿比特龙前药制剂还可以含有药学上可接受的防腐剂、聚合物、抗氧化剂、抗微生物剂、螯合剂和其他赋形剂,诸如柠檬酸、葡萄糖、抗坏血酸、苯扎氯铵、苯甲酸、磺丁基醚 β -环糊精钠、氯化钙、羧甲氧基纤维素钠、氯丁醇、肌酸、交联羧甲基纤维素、磷酸氢二钾、多库酯钠、依地酸钠、甘油、透明质酸钠、羟丙基 β -环糊精、乳酸、乳糖、卵磷脂、马来酸、甘露糖醇、葡甲胺、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、米吡氯铵、单硫代甘油、苯酚、泊洛沙姆188、聚糖乳酸、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯80、对羟基苯甲酸丙酯、乙酸钠、苯甲酸钠、柠檬酸钠、去水山梨糖醇单月桂酸酯、山梨糖醇、蔗糖、酒石酸、柠檬酸三钠、曲金刚胺、氨丁三醇和尿素。例如,在一些实施方案中,阿比特龙前药制剂可以含有药学上可接受的抗氧化剂,诸如单硫代甘油。

[0315] 阿比特龙前药制剂可以通过本领域技术人员已知的方法(例如, γ 辐射、微米过滤和高压灭菌法)灭菌。

[0316] 阿比特龙的长效释放

[0317] 本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂(例如,含有如本文所述的式I或II化合物的那些)通常被配制或优选地作为肠胃外制剂,诸如肌内、皮内或皮下制剂向有需要的人类受试者,诸如患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的那些人类受试者提供阿比特龙的长效释放。在一些实施方案中,本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂(例如,含有如本文所述的式I或II化合物的那些)可以被配制或优选地在单次施用后,在延长的时间段内(例如,至少1周,例如至少两周、至少3周、至少4周和长达6周或8周或更长时间,诸如长达10周或更长时间等)向患有性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的受试者递送治疗性血浆水平的阿比特龙。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性血浆浓度可以是至少1ng/ml,例如至少2ng/ml、至少4ng/ml、至少8ng/ml的浓度。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性血浆浓度也可以是约0.5ng/ml或更高。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性血浆浓度也可以是约0.1ng/ml或更高。

[0318] 单位剂型

[0319] 在一些实施方案中,本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂(例如,含有如本文所述的式I或II化合物的那些)可以被配制或优选地作为单位剂型。在一些实施方案中,单位剂型可以包括足够量的相应前药,使得在单次施用(例如,肌内注射)于人类受试者,例如患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症(例如,转移

性CRPC或转移性CSPC)、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者后,所述单位剂型在所述人类受试者中提供治疗有效的阿比特龙血浆浓度,持续至少两周,诸如至少3周、至少4周、至少5周和长达6周或8周或更长时间,诸如长达10周或更长时间等。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性血浆浓度可以是至少1ng/ml,例如至少2ng/ml、至少4ng/ml、至少8ng/ml的浓度。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性血浆浓度也可以是约0.5ng/ml或更高。在一些实施方案中,阿比特龙的治疗性血浆浓度也可以是约0.1ng/ml或更高。在一些实施方案中,单位剂型是肠胃外制剂,诸如肌内、皮内或皮下制剂。在一些实施方案中,单位剂型是非水溶液或悬浮液。在一些实施方案中,单位剂型包含溶解或悬浮于药学上可接受的油例如植物油诸如蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油、罂粟籽油、茶籽油或大豆油中的阿比特龙前药(例如,式I或式II的化合物)。在一些实施方案中,可以在单位剂型中使用两种或更多种不同的药学上可接受的油。在一些实施方案中,单位剂型还可包含药学上可接受的溶剂,例如醇、酯和/或酸,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合。用于单位剂型的其他合适成分包括本文描述的那些。

[0320] 阿比特龙前药(例如,式I或式II的化合物)通常以约25mg/ml至约500mg/ml(例如,约25mg/ml、约50mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml、约200mg/ml、约250mg/ml、约300mg/ml、约400mg/ml、约500mg/ml或所述值之间的任何范围)的浓度存在于单位剂型中。单位剂型中阿比特龙前药的量可以变化,这取决于各种因素,诸如相应阿比特龙前药的清除率、预期的给药频率和所需的血浆水平等。通常,阿比特龙前药的量可在约50mg至约2000mg的范围内,如果表示为阿比特龙的当量,通常范围可为约25mg至约1750mg。在一些实施方案中,阿比特龙前药的量也可以更高,诸如在约50mg至约5000mg的范围内。在一些实施方案中,为了实现较低频率的给药频率,诸如每月一次、每两个月一次或每三个月一次的给药频率,前药可以高达人类受试者使用者可安全耐受的量和/或浓度包含在单位剂型中。通常,单位剂型被配制成具有适合于肠胃外注射,诸如适合于肌内、皮内或皮下注射的粘度。

[0321] 在一些实施方案中,单位剂型可被配制实现某些药代动力学(PK)特征,例如在初始上升期后具有基本平坦的曲线的PK特征。通常,在将单位剂型施用于人类受试者后,在施用后最初的数小时至数天(例如,5天或一周)期间,人类受试者中阿比特龙的血浆浓度可以增加,然后逐渐趋于平稳。在一些实施方案中,在该初始上升期之后,人类受试者中阿比特龙的血浆浓度可以趋于平稳并且可以在延长的时间段内基本恒定,例如至少数天(例如,2、3、4、5或6天),或至少1周、至少2周、至少4周、至少6周、至少8周、至少10周等。

[0322] 在一些实施方案中,单位剂型适合于每月一次(或一个月以上一次,诸如每两个月一次,或每三个月一次)给药,并且在向有需要的人类受试者单次施用(例如,肌内)时,单位剂型实现特征在于以下中的一项或多项的PK特征:(a)单位剂型在人类受试者中提供治疗有效的阿比特龙血浆浓度持续至少4周,诸如长达6周或8周,或长达10周或更长时间;(b)阿比特龙的单剂量 C_{max} 介于约1ng/ml与约300ng/ml之间,诸如介于1ng/ml与约10ng/ml之间;(c)无食物效应;(d)与未进食情况下以1000mg每天一次口服剂量的Zytiga[®]在稳态下观察到的阿比特龙的 C_{max} 相比,阿比特龙的单剂量 C_{max} 降低至少30%;(e)在施用后第28天阿比特龙的单剂量 C_{min} 介于约0.1ng/ml与约8ng/ml之间;(f)在施用后阿比特龙的血浆浓度保持基本恒定,例如持续至少1周,例如1周至3周、1周至10周或2周至8周。在一些实施方案中,一段时间内基本恒定可意指在所述时间段内任何一天(即24小时)观察到的最高浓度不高于同

一天观察到的最低浓度的4倍,例如不高于2倍。无食物效应一般应理解为将单位剂型施用于进食或未进食的受试者时未观察到PK的显著差异,例如,在一些实施方案中,无食物效应可意指在进食状态或禁食状态下施用的受试者之间阿比特龙的 $C_{\max}$ 和AUC基本上相同(例如,在80%至125%之间)。如本文所用的单剂量 $C_{\max}$ 应理解为在向未接受治疗的受试者(一般指在施用前至少3天,诸如至少1周内尚未接受任何阿比特龙药物并且在施用前没有观察到血浆阿比特龙的人类受试者)单次施用后实现的 $C_{\max}$ 。本文所用的单剂量 $C_{\min}$ 是指在向未接受治疗的受试者单次施用后的给定日,例如在施用后第28天观察到的最小浓度。

[0323] 在一些实施方案中,单位剂型适合于每月一次(或一个月以上一次,诸如每两个月一次,或每三个月一次)给药,并且在向有需要的人类受试者一个月一次(或一个月以上一次,诸如每两个月一次,或每三个月一次)施用(例如,肌内)单位剂型时,单位剂型实现(a)介于约1ng/ml与约300ng/ml之间,诸如介于约1ng/ml与约10ng/ml之间的阿比特龙的稳态 $C_{\max}$; (b)无食物效应; (c)与未进食情况下以1000mg每天一次口服剂量的Zytiga®在稳态下观察到的阿比特龙的 $C_{\max}$ 相比,降低至少30%的阿比特龙的稳态 $C_{\max}$; (d)介于约0.1ng/ml与约8ng/ml之间的稳态 $C_{\min}$;和(g)在每次施用后阿比特龙的血浆浓度保持基本恒定,例如持续至少1周,例如1周至3周、1周至10周或2周至8周。如本文所用的稳态 $C_{\max}$ 或 $C_{\min}$ 应理解为达到稳态后,通常是在向人类受试者几次施用之后观察到的 $C_{\max}$ 或 $C_{\min}$ 。

[0324] 在一些实施方案中,单位剂型可以包装在诸如小瓶或安瓿瓶的容器中。在一些实施方案中,单位剂型可包括在预装注射器或带有注射器(诸如一次性注射器)的药盒中。其他包装和/或容器也可用,这是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,还提供了包含本文所述的多个单位剂型的药盒。在一些实施方案中,药盒还可包括注射器。通常,使用一个或多个(诸如1个)单位剂型来满足所需的单次给药量。在一些实施方案中,本公开提供了允许多次单一使用的阿比特龙前药制剂。在一些实施方案中,本公开提供了可以细分为多个单位剂型的阿比特龙前药制剂。在一些实施方案中,单位剂型可以包含本文所述的任何药物组合物,诸如发明内容部分[18]-[30]或[93]-[107]中所示的那些药物组合物。在一些实施方案中,单位剂型包含约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg、或所列举值之间的任何范围或值的癸酸阿比特龙。

[0325] 示例性特定制剂

[0326] 在一些实施方案中,本公开还提供了一些特定的阿比特龙前药制剂,其在一些实施方案中可以是单位剂型或多单位剂型。例如,下面的表(表A和表B)示出了一些在油类媒介物中的代表性阿比特龙酯前药制剂。表中的所有数值都应理解为前面带有术语“约”。阿比特龙前药的浓度是指每ml最终制剂中阿比特龙前药的量(mg),最终制剂可以是溶液或悬浮液。表中油(主要溶剂)和共溶剂的量表示为溶剂的体积百分比,溶剂包括油和共溶剂两者。合适的油包括本文所述的任何药学上可接受的油。合适的共溶剂还包括本文所述的那些中的任一种,例如醇、酯和/或酸,诸如苯甲醇、苯甲酸苄酯或其组合,参见例如表B。合适的共溶剂的一个实例是苯甲醇。合适的共溶剂的一个实例是苯甲醇和苯甲酸苄酯的组合。在一些实施方案中,制剂中不包含共溶剂。在一些实施方案中,共溶剂不包括苯甲酸苄酯。本文描述了其他任选的成分。

[0327] 表A. 示例性制剂

[0328]

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

[0329] 在一些实施方案中, 本公开提供了包含阿比特龙前药和药学上可接受的载体的阿比特龙前药制剂, 其中药学上可接受的载体包括药学上可接受的油(例如, 本文所述的)、苯甲醇和苯甲酸苄酯。在一些实施方案中, 阿比特龙前药可以是癸酸阿比特龙。在一些实施方案中, 阿比特龙前药可以是异己酸阿比特龙。药学上可接受的油通常包括衍生自脂肪酸的甘油三酯。在一些实施方案中, 药学上可接受的油可以是天然油、合成油或半合成油, 例如分馏椰子油和中链甘油三酯, 诸如以商标Miglyol销售的那些。在一些实施方案中, 药学上可接受的油可以选自植物油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、棉籽油、花生油(花生油)、罂粟籽油、茶籽油和大豆油。在一些实施方案中, 本公开提供了表B所示的某些示例性制剂。

[0330] 表B. 另外的示例性制剂

	成分	量/浓度		
		典型的	示例性范围	更多示例性范围
[0331]	阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙或异己酸阿比特龙)	25 mg/ml 至 500 mg/ml	50 mg/ml 至 300 mg/ml; 100 mg/ml 至 300 mg/ml	75 mg/ml 至 300 mg/ml, 诸如 150 mg/ml 至约 250 mg/ml
	油(例如,玉米油、芝麻油、花生油、棉籽油和/或 Miglyol 812)	溶剂的 30% 至 100%	溶剂的 50%至 90%	溶剂的 60%至 90%, 诸如 70%
	共溶剂 1(例如,苯甲醇)	溶剂的 0%至 20%	溶剂的 0%至 15%	溶剂的 0%至 10%, 诸如 10%
	苯甲酸苄酯	溶剂的 0%至 50%	溶剂的 0%至 35%	溶剂的 0%至 30%, 诸如 20%
	其他任选的成分			

[0332] 如本文所用,当阿比特龙前药制剂的溶剂体系包含两种或更多种溶剂(包括油)时,阿比特龙前药制剂可以表示为在具有x%的油和y%的共溶剂(例如,90%玉米油和10%苯甲醇)的溶剂体系中的指定浓度的阿比特龙前药溶液。在此类表述中,除非另有说明或明显与上下文相反,否则无论是否后接“v/v”,x%和y%都应理解为基于体积百分比。

[0333] 组合治疗

[0334] 在一些实施方案中,本文中的方法可以包括通过相同施用途径或不同施用途径与阿比特龙前药的施用同时或依序地向人类受试者施用一种或多种其他药物或剂(例如,另一种癌症化疗药物、激素替代药物或激素消融药物)。在一些实施方案中,其他药物或剂可以是类固醇,诸如泼尼松、泼尼松龙和/或甲基泼尼松龙。在一些实施方案中,其他药物或剂可以是化疗药物,诸如紫杉醇、米托蒽醌和/或多西他赛。在一些实施方案中,其他剂或药物可以是GnRH激动剂,诸如亮丙瑞林(Leuprolide)、地洛瑞林(deslorelin)、戈舍瑞林(goserelin)或曲普瑞林(triptorelin),例如乙酸亮丙瑞林(例如,长效肌肉注射制剂)。在一些实施方案中,其他剂或药物可以是西骨化醇(seocalcitol)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、糖皮质激素,包括但不限于氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙或地塞米松。待施用的其他药物或剂的量可以变化,通常可以是单独或与本公开的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂组合有效治疗相应疾病或病症(例如,前列腺癌)的量。

[0335] 另外的合适的其他药物或剂包括本文所述的那些。例如,有用的其他药物或剂包括但不限于抗癌剂、激素消融剂、抗雄激素剂、分化剂、抗肿瘤剂、激酶抑制剂、抗代谢剂、烷化剂、抗生素剂、免疫剂、干扰素类剂、嵌入剂、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、有丝分裂抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、基因治疗剂和抗雄激素。

[0336] 例如,合适的抗癌剂,包括但不限于乙酰吗喃(acemannan)、阿柔比星

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

林(batracylin)、苯氟伦(benfluron)、氯苯酰色氨酸(benz o tript)、溴异环磷酰胺(bromofosfamide)、卡酯胺(caracemide)、盐酸卡美噻唑(carmethizole hydrochloride)、氯硫喹啉酮(chlorsulfaquinoxal on e)、克兰氟脲(clanfenur)、克拉维酮(claviridenone)、克雷斯托(crisnat ol)、库拉得姆(curaderm)、阿糖胞苷(cytarabine)、塞图塞汀(cytocytin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、达替铵(datelliptinium)、二血卟啉酯(dihaemat oporphyrin ether)、二氢仑哌隆(dihydrolenperone)、地那林(dinaline)、偏端霉素(distamycin)、多西他赛、伊利普滨(elliprabin)、依利醋铵(el liptinium acetate)、埃博霉素(epothilones)、麦角胺(ergotamine)、依托泊苷(etoposide)、依曲替酯(etretinate)、维甲酰酚胺(fenretinide)、硝酸镓(gallium nitrate)、莞花瑞香宁(genkwadaphnin)、十六烷基磷酸胆碱(hexadecylphosphocholine)、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、羟基脲、伊莫福新(ilmofosine)、异谷酰胺(isoglutamine)、异维A酸(isotret inoin)、白细胞调节素(leukoregulin)、氯尼达明(lonidamine)、美巴龙(merbarone)、部花青(merocyanlne)衍生物、甲基苯胺基吡啶(methylanili noacridine)、泯活素(minactivin)、米托萘胺(mitonafide)、米托喹酮(mi toquidone)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫哌达醇(mopidamol)、毛替垂尼(motretinide)、N-(视黄醇基)氨基酸、N-酰化-脱氢丙氨酸、那法扎琼(nafazatrom)、诺考达唑(nocodazole)衍生物、奥曲肽(ocreotide)、oq uizancinc、紫杉醇、水鬼蕉碱(pancratistatin)、帕折普汀(pazelliptine)、吡罗蒽醌(piroxantrone)、多血卟啉(polyhaematoporphyrin)、聚苦味酸(p olypreic acid)、吗丙嗪(probimane)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙谷酰胺(proglumide)、雷佐生(razoxane)、瑞替普汀(retelliptine)、spatol、螺环丙烷(spirocyclopropane)衍生物、锗螺胺(spirogermanium)、止血醇二酮(strypoldinone)、超氧化物歧化酶、替尼泊苷(teniposide)、沙利拉亭(thaliblastine)、生育三烯酚(tocotrienol)、拓扑替康(topotecan)、乌克兰抗癌药(ukrain)、硫酸长春花碱(vinblastine sulfate)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春斯曲酰胺(vinestramide)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春曲醇(vintriptol)、长春利定(vinzolidine)和睡茄素(w ithanolide); 激酶抑制剂, 包括p38抑制剂和CDK抑制剂、TNF抑制剂、金属基质蛋白酶抑制剂(MMP)、COX-2抑制剂, 包括塞来昔布(c elecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(val decoxib)和依托昔布(etoricoxib); SOD模拟物或 $\alpha_3\beta_3$ 抑制剂。合适的抗代谢剂可以选自但不限于5-FU-纤维蛋白原、棘皮海绵酸(acanthifo lic acid)、氨基噻二唑、布喹那钠(brequinar sodium)、卡莫氟(carmof ur)、环戊基胞嘧啶、磷酸阿糖胞苷硬脂酸盐、阿糖胞苷缀合物、去氮鸟嘌呤、双脱氧胞苷、双脱氧鸟苷、didox、去氧氟尿苷(doxifluridine)、法扎拉滨(fazarabine)、氟尿苷(floxuridine)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、5-氟尿嘧啶、N-(2'-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶、异丙基吡咯嗪、甲苯普林(methobenzaprim)、甲氨蝶呤(methotrexate)、去甲亚精胺(norspermidine)、喷司他丁(pentostatin)、吡曲克辛(piritrexim)、普卡霉素(plicamycin)、硫鸟嘌呤、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、三甲曲沙(trimetrexate)、酪氨酸激酶抑制剂和优瑞塞汀(uricytin)。合适的烷化剂可选自但不限于醛磷酰胺类似物、六甲蜜胺、阿那西酮(anaxirone)、贝他布昔(bestrabucil)、布朵替坦(budotitane)、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、赛普雷特(cyplatate)、二苯基螺莫司汀、二铂类细胞抑

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

[0337] 前列腺癌的联合治疗

[0338] 前列腺癌治疗通常涉及多种疗法,包括例如放射疗法、手术、雄激素剥夺疗法、激素疗法、化学疗法、免疫疗法和各种药物组合。在网站clinicaltrials.gov搜索,鉴定了超过250项将阿比特龙/乙酸阿比特龙列为干预剂的临床试验,其中许多此类临床试验包括用于治疗前列腺癌的联合疗法。如本文所论述的,与口服乙酸阿比特龙制剂相比,本文中的阿比特龙前药可以提供增加的生物利用度、消除食物效应、降低的药丸负担、低频率的给药频率和持续有效的阿比特龙血浆水平以及长期CYP17A1抑制,在施用阿比特龙前药制剂后长达70天或更长时间二氢睾酮和睾酮水平的降低,而没有CYP17A1羟化酶上游的类固醇如孕酮的不希望的增加。考虑到其优异的药代动力学和/或药效学特征,本文中的阿比特龙前药也可有利地用于各种联合疗法中以替代或补充乙酸阿比特龙的口服施用。

[0339] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的人类受试者的前列腺癌 (例如,本文所述的那些前列腺癌中的任一种) 的方法,所述方法包括向所述人类受试者施用治疗有效量的阿比特龙前药 (例如,癸酸阿比特龙) 或本文中的阿比特龙前药制剂以及一种或

多种额外疗法。一种或多种额外疗法可以与施用本文中的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂同时或以任何顺序依序施用于人类受试者,施用本文中的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂可以通过相同或不同的施用途径进行。在一些实施方案中,本文中的方法包括用放射疗法或手术治疗人类受试者。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用一种或多种选自以下的其他剂:抗癌剂、激素消融剂、抗雄激素剂、分化剂、抗肿瘤剂、激酶抑制剂、抗代谢剂、烷化剂、抗生素剂、免疫剂、干扰素类剂、嵌入剂、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、有丝分裂抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、基因治疗剂或其组合。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用一种或多种选自以下的其他剂:化疗药物、激素替代药物或激素消融药物。在一些实施方案中,所述方法包括用雄激素剥夺疗法治疗人类受试者。虽然下文的许多联合疗法被描述为与前列腺癌的各种治疗有关,但本公开不限于此。并且在一些实施方案中,下文描述的联合疗法也可用于治疗本文所述的其他疾病或病症,诸如本文所述的其他癌症。

[0340] 在更多特定的实施方案中,联合疗法通常包括向人类受试者施用糖皮质激素。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用一种或多种选自以下的剂:氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松,优选地塞米松。然而,在一些实施方案中,不需要糖皮质激素替代疗法(例如,施用糖皮质激素,诸如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松)。例如,对于可能患有潜在疾患(诸如糖尿病)的人类受试者来说,糖皮质激素可能是禁忌的。在一些实施方案中,所述方法的特征还可以在于,人类受试者未用糖皮质激素替代疗法治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用选自氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松的剂治疗。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者施用盐皮质激素受体拮抗剂,诸如依普利酮。例如,在本文中的任何实施方案中,当不需要和/或不施用糖皮质激素替代疗法时,所述方法可以包括向人类受试者施用盐皮质激素受体拮抗剂,诸如依普利酮。在一些实施方案中,不需要并且不向人类受试者施用用于治疗盐皮质激素毒性的剂。在一些实施方案中,所述方法的特征还可以在于,人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。在一些实施方案中,所述方法的特征可在于,人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

[0341] 用于本文中的方法的联合疗法还可以包括雄激素剥夺疗法,诸如通过向人类受试者施用促性腺激素释放激素(GnRH)类似物。当包括时,用于联合疗法的适合GnRH类似物没有特别限制,并且包括GnRH激动剂和GnRH拮抗剂。例如,在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者施用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂,诸如布舍瑞林、亮丙瑞林、德舍瑞林、夫替瑞林、组氨瑞林、戈那瑞林、兰瑞肽、戈舍瑞林、那法瑞林、培弗瑞林或曲普瑞林,和/或GnRH拮抗剂,诸如阿巴瑞克、西曲瑞克、地加瑞克、加尼瑞克、艾拉戈克、林扎戈利克或瑞格列克。在一些实施方案中,不向人类受试者施用本文所述的GnRH激动剂和GnRH拮抗剂中的任一种。

[0342] 雄激素受体活性的抑制

[0343] 在一些实施方案中,联合疗法包括治疗人类受试者以降低雄激素受体(AR)活性,诸如AR拮抗剂或以其他方式下调或抑制AR活性的剂。

[0344] 在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者施用雄激素受体(AR)拮抗剂。各种AR拮抗剂是本领域已知的,其包括但不限于第1代和第2代AR拮抗剂,参见例如

Rice, M.A. 等人, *Front Oncol.* 9:801 (2019), 以及第3代AR拮抗剂, 诸如N末端结构域抑制剂。在一些实施方案中, 所述方法包括向人类受试者施用第1代雄激素受体拮抗剂, 其包括但不限于普克鲁胺 (proxalutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、托匹鲁胺 (topilutamide) 等。在一些实施方案中, 所述方法包括向人类受试者施用第2代雄激素受体拮抗剂, 其包括但不限于例如阿帕鲁胺 (apalutamide)、达洛鲁胺 (darolutamide) 或恩杂鲁胺 (enzalutamide)。在一些实施方案中, 所述方法包括向人类受试者施用阿帕鲁胺。在一些优选的实施方案中, 所述方法包括向人类受试者施用恩杂鲁胺。在一些实施方案中, 所述方法包括向人类受试者施用第3代雄激素受体拮抗剂, 诸如N末端结构域抑制剂。N末端结构域抑制剂是本领域已知的。非限制性的有用实例包括美国申请公开第2020/0123117号中描述的那些实例中的任一者, 所述申请的内容通过引用并入本文。应当注意, 在施用AR拮抗剂的实施方案中, 可以单独地或以任何组合施用一种或多种此类拮抗剂, 其可以选自单独的第1代、第2代或第3代AR拮抗剂。

[0345] 除了直接靶向雄激素受体的剂外, 其他调节雄激素受体活性, 包括例如调节上游激酶活性和/或雄激素受体转录活性的方法和/或剂, 也可用于本文的联合疗法中。例如, 在一些实施方案中, 联合疗法可以包括向人类受试者施用一种或多种上游激酶调节剂, 其激活或抑制可降低AR活性。此类上游激酶是本领域已知的, 例如, 如Shah, K. 和Bradbury, N.A., *Cancer cell microenviron.* 2(4):doi:10.14800/ccm.1023(2015), 和Koul H.K. 等人 *Genes&Cancer* 4(9-10):342-359(2013) 中所述。在一些实施方案中, 所述方法包括向人类受试者施用一种或多种选自以下的激酶调节剂: FLT-3 (FMS样酪氨酸激酶) 抑制剂、AXL (anexelekto) 抑制剂、(例如, 吉列替尼)、CDK (周期蛋白依赖性激酶) 抑制剂 (诸如CDK1、2、4、5、6、7或9抑制剂)、视网膜母细胞瘤 (Rb) 抑制剂、蛋白激酶B (AKT) 抑制剂、SRC抑制剂、I κ B 激酶1 (IKK1) 抑制剂、PIM-1调节剂、Lemur酪氨酸激酶2 (LMTK2) 调节剂、Lyn抑制剂、Aurora A抑制剂、ANPK (a核蛋白激酶) 抑制剂、细胞外信号调节激酶 (ERK) 调节剂、c-jun N末端激酶 (JNK) 调节剂、大MAP激酶 (BMK) 调节剂、p38丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 调节剂以及其组合。合适的激酶调节剂/抑制剂没有特别限制, 其包括已知的那些中的任一种, 例如, 小分子药物、多肽 (包括抗体, 诸如单克隆抗体或其抗原结合片段)、基于RNA或DNA的剂。

[0346] 在一些实施方案中, 联合疗法可以包括向人类受试者施用下调AR或以其他方式抑制AR活性的剂。不希望受理论束缚, AR活性可在AR本身的基因组和/或转录水平上受到影响, 或使用各种干扰转录和/或翻译的分子 (例如, RNA沉默剂 (例如, 反义、siRNA、shRNA、微小RNA)、核酶和DNA酶), 在调控AR活性中起作用的那些AR上游靶标和受AR调控的那些下游靶标的基因组和/或转录水平上受到影响, 或使用例如拮抗剂、裂解多肽的酶、干扰蛋白质活性的小分子 (例如, 竞争性配体) 等在蛋白质水平上受到影响。

[0347] 在一些实施方案中, AR的下调或AR活性的抑制可通过靶基因 (例如, AR或如本文所述的AR的合适的上游和下游靶标等) 的RNA沉默来实现。如本文所用, 短语“RNA沉默”是指一组由RNA分子介导的调节机制 (例如, RNA干扰 (RNAi)、转录基因沉默 (TGS)、转录后基因沉默 (PTGS)、抑制、共阻抑和翻译阻遏), 这些调节机制导致相应的蛋白编码基因表达的抑制或“沉默”。RNA沉默已在许多类型的生物体中观察到, 包括植物、动物和真菌。

[0348] 如本文所用, 术语“RNA沉默剂”是指能够使靶基因表达特异性抑制或“沉默”的RNA。在一些实施方案中, RNA沉默剂能够通过转录后沉默机制阻止mRNA分子的完全加工 (例

如,全翻译和/或表达)。RNA沉默剂包括非编码RNA分子,例如,包含成对链的RNA双链体,以及可以从生成此类小的非编码RNA的前体RNA。示例性的RNA沉默剂包括双链RNA(dsRNA),诸如短干扰RNA(siRNA)、miRNA和shRNA。在一个实施方案中,RNA沉默剂能够诱导RNA干扰。在另一个实施方案中,RNA沉默剂能够介导翻译阻遏。双链干扰RNA(例如,siRNA)的链可以连接形成发夹或茎环结构(例如,shRNA或sh-RNA)。因此,如所题记的,本公开的一些实施方案的RNA沉默剂也可以是短发夹RNA(shRNA)。

[0349] 应当理解,本公开的一些实施方案的RNA沉默剂无需限于那些仅含RNA的分子,而是进一步涵盖经化学修饰的核苷酸和非核苷酸。

[0350] 在一些实施方案中,本文提供的RNA沉默剂可以与细胞穿透肽功能性缔合。如本文所用,“细胞穿透肽”是包含短(约12-30个残基)氨基酸序列或功能基序的肽,所述功能基序赋予与转运膜渗透复合物跨细胞质膜和/或核膜相关的非能量依赖性(即非内吞)易位特性。

[0351] 根据另一个实施方案,RNA沉默剂可以是miRNA或其模拟物。术语“微RNA”、“miRNA”和“miR”是同义的并且是指长度约19-28个核苷酸的调节基因表达的非编码单链RNA分子的集合。miRNA存在于广泛的生物体中,并已证实会在发育、体内平衡和疾病病因学中发挥作用。术语“微RNA模拟物”是指能够进入RNAi途径并调节基因表达的合成非编码RNA。miRNA模拟物模仿内源性微RNA(miRNA)的功能并且可以设计为成熟的双链分子或模拟前体(例如,或前体miRNA)。

[0352] AR的下调或AR活性的抑制也可以通过靶基因(例如,AR或如本文所述的AR的合适上游和下游靶标等)的基因编辑来实现。例如,可以用成簇规律间隔短回文重复序列CRISPR-CAS9系统进行基因编辑。CRISPR-CAS9系统已在文献中进行了描述,并且可以包括例如CAS9和向导RNA。其他基因编辑技术也已在文献中有描述并且也可以使用。

[0353] 另一种能够下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适上游和下游靶标等)的剂是能够特异性裂解靶标的mRNA转录物或DNA序列的DNA酶分子。DNA酶是能够裂解单链和双链靶序列的单链多核苷酸。(Breaker等人,Chemistry and Biology 1995;2:655;Santoro等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1997;943:4262。)已经提出了DNA酶的通用模型(“10-23”模型)。“10-23”DNA酶具有15个脱氧核糖核苷酸的催化结构域,两侧是各具有7至9个脱氧核糖核苷酸的底物识别结构域。这种类型的DNA酶可以在嘌呤:嘧啶连接处有效地裂解其底物RNA。(Santoro等人,Khachigian,Curr.Opin.Mol.Ther.2002;4:119-121。)

[0354] 也可以通过使用能够与编码靶标的mRNA转录物特异性杂交的反义多核苷酸来影响靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适的上游和下游靶标等)的下调。

[0355] 另一种能够下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适上游和下游靶标等)的剂是能够特异性裂解编码靶标的mRNA转录物核酶分子。核酶越来越多地用于通过切割编码目标蛋白质的mRNA来序列特异性抑制基因表达。(Welch等人,Curr.Opin.Biotechnol.1998;9:486-96。)

[0356] 另一种能够下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适上游和下游靶标等)的剂是结合和/或裂解靶标的任何分子。此类分子可以是靶标的拮抗剂或靶标的抑制肽。

[0357] 可与本公开的一些实施方案一起用于下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的合适的上游和下游靶标等)的另一种剂是防止靶标活化和/或底物结合分子。

[0358] 可与本公开的一些实施方案一起用于下调AR或抑制AR的活性的另一种剂是雄激素受体降解剂,诸如基于蛋白水解靶向嵌合 (PROTAC) 技术的那些。参见,例如,Kregel, S. 等人Neoplasia22(2):111-119(2020)。

[0359] 可以与本公开的一些实施方案一起用于下调靶标(例如,AR或如本文所述的AR的适合的上游和下游靶标等)的另一种剂是阻遏或下调靶标转录活性的激活,更具体地说是阻遏或下调AR的转录活性。例如,此类剂可以干扰AR的核易位,下调AR的蛋白质水平,减少激素与AR的结合,干扰转录辅助因子(例如,类固醇受体共激活因子1 (SRC1) 和转录中间因子2 (TIF2)) 的募集,干扰AR-DNA结合,例如与特定DNA反应元件 (ARE或雄激素反应元件) 的结合,抑制AR募集到AR靶基因增强子处,和/或抑制AR-染色质结合等或以其他方式抑制DNA结合依赖性或非DNA结合依赖性的AR信号传导途径。可以抑制或干扰AR转录活性的合适剂包括本领域已知的那些剂中的任一种和本文例举的能够抑制或干扰此类活性的那些剂中的任一者。例如,已知某些AR拮抗剂诸如第1代AR拮抗剂(例如,比卡鲁胺)通过抑制AR的核易位来抑制AR转录活性。还已知其他剂,诸如砷化合物(例如,三氧化二砷),会抑制AR转录活性。参见例如,Rosenblatt A.E.等人,Mol.Endocrinol.23(3):412-421(2009)。

[0360] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用一种或多种化学治疗剂。合适的化学治疗剂包括本领域中已知的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用基于紫杉烷的化学治疗剂(例如,多西他赛、卡巴他赛、紫杉醇等)和/或基于铂的化学治疗剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂等)。

[0361] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括用放射疗法治疗人类受试者。合适的放射疗法包括本领域中已知的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括用立体定向体部放射疗法或中子辐射治疗人类受试者。

[0362] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括用镭-223,例如Xofigo (镭-223二氯化物)注射液治疗人类受试者。

[0363] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用一种或多种免疫疗法。合适的免疫疗法包括本领域中已知的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用Sipuleucel-T。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用免疫检查点抑制剂。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用抗PD-1抗体,诸如派姆单抗 (pembrolizumab) 或纳武单抗 (nivolumab),和/或抗PD-L1抗体,诸如阿维鲁单抗 (avelumab) 或阿特珠单抗 (atezolizumab) 等。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用抗CTLA-4抗体,诸如伊匹单抗 (ipilimumab)。

[0364] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用双特异性T细胞衔接器 (BiTE) 疗法,诸如博纳吐单抗或索利托单抗。

[0365] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用一种或多种聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂。在一些实施方案中,患有前列腺癌的人类受试者还具有DNA修复缺陷。在一些实施方案中,患有前列腺癌的人类受试者没有DNA修复缺陷。合适的PARP抑制剂包括本领域中已知的那些中的任一种。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用选自尼拉帕尼 (niraparib)、卢卡帕尼 (rucaparib)、奥拉帕尼 (olaparib)、他拉唑帕尼 (talazoparib)、维利帕尼 (veliparib) 和氟佐帕尼 (fluzoparib) 的PARP抑制剂。

[0366] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用一种或多种激酶抑制

剂。在一些实施方案中,人类受试者被表征为具有异常水平的相应激酶。在一些实施方案中,激酶抑制剂可以降低雄激素受体的活性或在其他方面有益于癌症治疗。合适的激酶抑制剂包括本领域中已知的那些中的任一种。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用选自舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、厄达替尼(erdafitinib)、多韦替尼(dovitinib)、卡帕塞替尼(capivasertib)、昂万塞替尼(onvansertib)、伊帕曲替尼(ipatasertib)、阿芙罗替尼(afuresertib)、阿塞替尼(alisertib)、阿波替尼(apitolisib)和奥帕尼布(opaganib)的激酶抑制剂。

[0367] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用一种或多种骨保护剂。在此类实施方案中,通常,人类受试者被表征为患有前列腺癌(例如,CRPC)并伴有骨转移。合适的骨保护剂包括本领域中已知的那些中的任一种。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用选自地舒单抗(denosumab)和唑来膦酸(zolendronic acid)的骨保护剂。

[0368] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括单独或与阿比特龙药物诸如本文中的阿比特龙前药组合向人类受试者施用一种或多种可用于治疗前列腺癌的额外剂。此类额外剂没有特别限制。例如,在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用选自以下的治疗剂:1)抗IL23靶向单克隆抗体,例如替曲吉珠单抗;2)硒,诸如亚硒酸钠;3)EZH2抑制剂,例如CPI-1205、GSK2816126或他泽司他;4)CDK4/6抑制剂,例如帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼;6)溴结构域和超末端结构域(BET)抑制剂,例如CCS1477、INCB057643、阿洛布雷西布、ZEN-3694或莫利布西布(GSK525762);7)抗CD105抗体,例如TRC105或卡罗妥昔单抗;8)氯硝柳胺;9)A2A受体拮抗剂,例如AZD4635;10)磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂,例如AZD-8186、布帕利布或达托里昔布;11)另一非甾体类CYP17A1抑制剂,例如司维特奈;12)抗孕激素,例如奥那司酮;13)那维妥拉;14)HSP90抑制剂,例如奥来昔布(AT13387);15)HSP27抑制剂,例如OGX-427;16)5- α -还原酶抑制剂,例如度他雄胺;17)二甲双胍;18)AMG-386;19)右美沙芬;20)茶碱;21)羟氯喹;和22)来那度胺。在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用一种或多种选自以下的激酶调节剂:FLT-3(FMS样酪氨酸激酶)抑制剂、AXL(anexelektin)抑制剂、(例如,吉列替尼)、CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂(诸如CDK1、2、4、5、6、7或9抑制剂)、视网膜母细胞瘤(Rb)抑制剂、蛋白激酶B(AKT)抑制剂、SRC抑制剂、I κ B激酶1(IKK1)抑制剂、PIM-1调节剂、Lemur酪氨酸激酶2(LMTK2)调节剂、Lyn抑制剂、Aurora A抑制剂、ANPK(α核蛋白激酶)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)调节剂、c-jun N末端激酶(JNK)调节剂、大MAP激酶(BMK)调节剂、p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)调节剂及其组合。在一些实施方案中,细胞疗法,诸如包括中央记忆T细胞的T细胞介导的细胞疗法,也可以是联合疗法的一部分。

[0369] 在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用一种或多种选自以下的剂:1)聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂,包括但不限于奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼、他拉唑帕尼;2)雄激素受体配体结合结构域抑制剂,包括但不限于恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达洛鲁胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、氟他胺、ODM-204、TAS3681;3)额外CYP17A1抑制剂,包括但不限于加利酮(galeterone)、阿比特龙、乙酸阿比特龙;4)微管抑制剂,包括但不限于多西他赛、紫杉醇、卡巴他赛(XRP-6258);5)PD-1或PD-L1的调节剂,包括但不限于派姆单抗、德瓦鲁单抗、纳武单抗或阿特珠单抗;6)促性腺激素释放激素激动剂,包括但不限于乙酸环丙孕酮、

亮丙瑞林;7)5- α 还原酶抑制剂,包括但不限于非那雄胺、度他雄胺、妥罗雄胺、贝氯特来、艾宗特来、FCE 28260、SKF105,111;8)血管内皮生长因子抑制剂,包括但不限于贝伐珠单抗(Avastin);9)组蛋白脱乙酰酶抑制剂,包括但不限于OSU-HDAC42;10)整合素 α -v- β -3抑制剂,包括但不限于VITAXIN;11)受体酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于舒尼替尼;12)磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂,包括但不限于阿培利司(alpelisib)、布帕尼西(buparlisib)、艾德利布(idealisisib);13)间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂,包括但不限于克唑替尼(crizotinib)、阿来替尼(alectinib);14)内皮素受体A拮抗剂,包括但不限于ZD-4054;15)抗CTLA4抑制剂,包括但不限于MDX-010(伊匹单抗);16)热休克蛋白27(HSP27)抑制剂,包括但不限于OGX 427;17)雄激素受体降解剂,包括但不限于ARV-330、ARV-110;18)雄激素受体DNA结合结构域抑制剂,包括但不限于VPC-14449;19)溴结构域和末端外基序(BET)抑制剂,包括但不限于BI-894999、GSK525762、GS-5829;20)雄激素受体N末端结构域抑制剂,包括但不限于哌酰胺(sintokamide);21)发射 α 粒子的放射性治疗剂,包括但不限于镭233或其盐;22)氯硝柳胺;或其相关化合物;23)选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、托瑞米芬(toremifene)、阿佐昔芬(arzoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、哌多昔芬(pipindoxifene)、拉索昔芬(lasofexifene)、恩氯米芬(enclomiphene);24)选择性雌激素受体降解剂(SERD),包括但不限于氟维司群(fulvestrant)、ZB716、OP-1074、艾拉司群(elacestrant)、AZD9496、GDC0810、GDC0927、GW5638、GW7604;25)芳香酶抑制剂,包括但不限于阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole);26)选择性孕酮受体调节剂(SPRM),包括但不限于米非司酮(mifepristone)、lonaprisone、奥那司酮(onapristone)、阿索匹尼(asoprisnil)、lonaprisnil、乌利司他(ulipristal)、特拉普利酮(telapristone);27)糖皮质激素受体抑制剂,包括但不限于米非司酮、COR108297、COR125281、ORIC-101、PT150;28)CDK4/6抑制剂,包括帕博西尼(palbociclib)、阿贝西利(abemaciclib)、瑞博西尼(ribociclib);29)HER2受体拮抗剂,包括但不限于曲妥珠单抗(trastuzumab)、来那替尼(neratinib);30)哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)抑制剂,包括但不限于依维莫司(everolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)。

[0370] 本文的联合疗法不特别限于任何特定数目的额外疗法。例如,除了施用本文的阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂和任选的糖皮质激素诸如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松之外,联合疗法通常可以包括本文所述的1、2、3、4、5、6种或更多种额外疗法。例如,在一些实施方案中,联合疗法可以包括一种额外疗法,例如本文所述的那些中的任一种,例如GnRH激动剂、GnRH拮抗剂、雄激素受体拮抗剂、化学疗法、PARP抑制剂、激酶抑制剂、免疫疗法、放射疗法、手术、雄激素剥夺疗法等。在一些实施方案中,联合疗法可以包括本文所述的两种或更多种额外疗法。例如,在一些特定实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用PARP抑制剂和雄激素剥夺疗法。在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用GnRH激动剂和放射疗法。在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用GnRH激动剂、化学治疗剂和辐射疗法。在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用雄激素受体拮抗剂(例如,第1代、第2代和/或第3代AR拮抗剂)、GnRH激动剂和任选的放射疗法、化学治疗剂、呋喃美辛或5- α 还原酶抑制剂。在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用雄激素受体拮抗剂(例如,第1代、第2代和/或第3代AR

拮抗剂)和放射疗法。在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用雄激素受体拮抗剂(例如,第1代、第2代和/或第3代AR拮抗剂)和化学治疗剂。在一些实施方案中,联合疗法可以包括向人类受试者施用雄激素受体拮抗剂(例如,第1代、第2代和/或第3代AR拮抗剂)和抗CTLA4抗体。应当理解,所讨论的这些组合是有用组合的实例,其绝不是限制性的,并且允许本文所述的额外疗法和其他组合。然而,在一些实施方案中,联合疗法不包括向人类受试者施用GnRH激动剂、GnRH拮抗剂、雄激素剥夺疗法,并且/或者不包括人类受试者的去势。

[0371] 在本文所述的任何联合疗法中,除非另有说明或与上下文相反,否则所述方法可以包括与一种或多种额外疗法组合施用如本文所述的癸酸阿比特龙或包含如本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物。

[0372] 应当注意,在一些实施方案中,本文中治疗前列腺癌的方法(例如,本文所述的那些中的任一种)不与联合疗法相结合。例如,所述方法包括向人类受试者施用治疗有效量的阿比特龙前药(例如,癸酸阿比特龙)或本文中的阿比特龙前药制剂,而没有本文所述的一种或多种额外疗法。

[0373] 给药方案

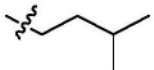
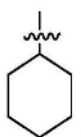
[0374] 本公开的阿比特龙前药和制剂通常可以向人类受试者使用者提供阿比特龙的长效释放。这种长效释放曲线允许以低给药频率(诸如每周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次或甚至更低频率地)向人类受试使用者施用阿比特龙,这样可以提高患者的依从性并降低药丸负担。

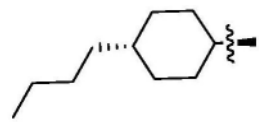
[0375] 在一些实施方案中,本文中的方法可以具有每周一次或一周以上一次的给药方案。通常,给药频率的范围可以从每周一次到每几个月一次,诸如从每周一次到每八周一次,或从每周一次到每三个月一次,例如每月一次、每两个月一次或每三个月一次。在一些实施方案中,每个剂量的给药量是约50mg至约5000mg(例如,约500mg、约1000mg、约1500mg、约2000mg、约5000mg,或所列举值之间的任何范围)的阿比特龙前药。在一些实施方案中,每个剂量的阿比特龙前药的给药量是约0.5mg/kg至约200mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约200mg/kg或所列举值之间的任何范围)人类受试者体重。

[0376] 适合用于上述每周一次或一周以上一次给药方法的阿比特龙前药包括本文所述的那些。在一些实施方案中,阿比特龙前药可以是本文所述的阿比特龙的亲脂性酯,例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、(缬草酸酯)戊酸酯、异己酸酯、丁环甲酸酯、环己烷羧酸酯、苯基丙酸酯、己酸酯(己酸酯)、庚酸酯(庚酸酯)、环戊丙酸酯、辛酸酯、壬酸酯、癸酸酯、十一酸酯、十二酸酯、十三酸酯、十四酸酯、十五酸酯和十六酸酯。在一些优选的实施方案中,阿比特龙前药可以是式I的化合物,例如式I的化合物,其中 R^1 是 C_{7-16} 烷基,例如具有式 $-(CH_2)_n-CH_3$ 的烷基,其中n是6至12之间的整数(例如,n是6、7、8、9、10);或 R^1 由式 $-(CH_2)_n-Cy$ 表示,其中n为1-6的整数,且Cy为 C_{3-6} 环烷基或苯基,例如,在更具体的实施方案中,n可为1或2,且Cy为环戊基、环己基或苯基;或 R^1 为

或 R^1 为 或 在一些实施方案中,阿比特龙前药可以是式II化合物,其中式II中的 R^2 是 C_{1-16} 烷基,例如具有式 $-(CH_2)_n-CH_3$

的烷基,其中n是介于0与12之间的整数;或者式II中的 R^2 可以由式 $-(CH_2)_n-Cy$ 表示,其中n是1-6的整数,并且Cy是 C_{3-6} 环烷基或苯基,例如在更具体的实施方案中,n可以是1或2,并且Cy

是环戊基、环己基或苯基;或者式II中的 R^1 可以是 、 或



在本文所述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文直接矛盾,否

则阿比特龙前药可以是癸酸阿比特龙。

[0377] 在一些实施方案中,需要每月一次或一个月以上一次的给药,例如,给药频率的范围从每月一次到每几个月一次,诸如从每月一次到每两个月一次,或从每月一次到每三个月一次。在此类实施方案中,阿比特龙前药不仅需要缓慢释放阿比特龙,而且需要释放足够血浆浓度的阿比特龙,使得其可对人类受试者使用者有益。每月一次或一个月以上一次的给药通常是肠胃外施用,诸如肌内、皮内或皮下。在本文的任何实施方案中,除非直接矛盾,否则施用可以是肌内施用。

[0378] 本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂可以作为阿比特龙的唯一来源施用于有需要的人类受试者。然而,在一些实施方案中,不排除其他阿比特龙药物/制剂。例如,在一些实施方案中,本文中的施用可以与乙酸阿比特龙诸如Zytiga®制剂的口服施用同时或以任何顺序依序组合。在一些实施方案中,人类受试者可以使用阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂作为现有阿比特龙疗法的补充。而且,本文中的施用不限于施用本公开的单一阿比特龙前药或阿比特龙前药制剂。在一些实施方案中,可以向人类受试者施用本公开的两种或更多种阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂。

[0379] 在一些实施方案中,在每月一次或一个月以上一次的给药之前,本文中的方法可以包括具有较高给药频率的初始治疗期,诸如每周一次或每两周一次的给药。初始治疗期可以包括施用相同的阿比特龙前药或不同的阿比特龙药物,诸如不同的阿比特龙前药。然而,在一些实施方案中,本文中的方法不包括这种初始治疗期。

[0380] 如本文中所论述的,本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂具有许多优于当前市售的Zytiga®产品的优点。例如,向人类受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂通常引起阿比特龙的 C_{max} 降低(例如,与未进食情况下1000mg的Zytiga®每日一次口服剂量,在稳定状态下观察到的阿比特龙的 C_{max} 相比降低至少30%)。

[0381] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗具有与高阿比特龙暴露有关的副作用,诸如具有阿比特龙 C_{max} 相关副作用的受试者的方法,所述方法包括向人类受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂,其中与未进食情况下1000mg的Zytiga®每日一次口服剂量的施用相比,所述施用减少副作用。适合的施用途径、给药量、频率包括本文所述的那些。FDA批准的Zytiga®处方信息中描述了各种副作用或不良反应,参见例如2018年2月或2019年6月版本。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗还施用了药物的受试者的方法,所述药物的代谢受阿比特龙抑制,例如是CYP2D6和/或CYP2C8底物的药物,所述方法包括向人类受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂,其中与未进

食情况下1000mg的Zytiga[®]每日一次口服剂量的施用相比,所述施用降低了对药物代谢的抑制。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有或有风险患高血压、低钾血症或由盐皮质激素过多引起的液体潴留的人类受试者的方法,所述方法包括向人类受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂,其中与未进食情况下1000mg的Zytiga[®]每日一次口服剂量的施用相比,所述施用减轻高血压、低钾血症和液体潴留或高血压、低钾血症和液体潴留的风险。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有或有风险患肾上腺皮质功能不全的人类受试者的方法,所述方法包括向人类受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂,其中与未进食情况下1000mg的Zytiga[®]每日一次口服剂量的施用相比,所述施用减轻肾上腺皮质功能不全或患肾上腺皮质功能不全的风险。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗在服用Zytiga[®]后具有严重或致命肝毒性的人类受试者的方法,所述方法包括向人类受试者施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂,其中所述施用降低肝毒性。不希望受理论束缚,据信施用本公开的阿比特龙前药和阿比特龙前药制剂通常引起减少但有效的阿比特龙暴露,并且因此对需要较低剂量阿比特龙的受试者(例如,如上所述)有益。合适的给药方案、施用途径包括本文所述的那些。

[0382] 使用癸酸阿比特龙的示例性方法

[0383] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种治疗性激素依赖性或雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的方法,所述方法包括向有需要的人类受试者施用治疗有效量的包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文发明内容部分,诸如本文发明内容部分的[18]-[30]或[93]-[107]中描述的那些中的任一种,或实施例部分中描述的那些中的任一种)。施用不限于任何特定途径。然而,癸酸阿比特龙通常肠胃外施用,例如,经由肌内注射、皮内注射或皮下注射。在一些实施方案中,施用是通过肌内注射进行。与乙酸阿比特龙的口服施用不同,包含本文所述的癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)可以在进食或未进食的情况下向有需要的人类受试者施用。在一些实施方案中,人类受试者是未去势的人类受试者。在一些实施方案中,人类受试者是去势的人类受试者。在一些实施方案中,本文中的方法还可以向人类受试者施用包含癸酸阿比特龙的药物组合物,而不考虑人类受试者是否被去势。在一些实施方案中,本文中的方法还可以有利地治疗在施用癸酸阿比特龙之前患有肝功能损害,诸如中度至重度肝功能损害(Child-Pugh B或C类)的人类受试者。在一些实施方案中,本文中的方法还可以有利地治疗患有前列腺癌的人类受试者,并且本文中的方法不会将人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平,诸如在药物组合物的首次施用后4周、6周或12周测量时血清或血浆孕酮水平大于约3nM。在一些实施方案中,本文中的方法还可以有利地治疗患有前列腺癌的人类受试者,并且所述人类受试者被表征为在本文中的药物组合物的首次施用之前,在阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗三个月后具有大于约3nM的血清或血浆孕酮水平。

[0384] 可以用所述方法治疗的性激素依赖性良性或恶性病症包括本文所述的那些中的任一种,诸如性激素依赖性癌症。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以选自雄激素依赖性病症和雌激素依赖性病症,诸如雄激素依赖性或雌激素依赖性癌症。在一

些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以选自前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、肝细胞癌和肺癌等。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以是前列腺癌或乳腺癌。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症是CRPC或CSPC。在一些实施方案中,性激素依赖性良性或恶性病症可以是转移性CRPC或转移性CSPC。在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC,在一些实施方案中,患有CRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),在一些实施方案中,患有mCRPC的患者未接受过化疗。可以用所述方法治疗的由雄激素过多引起的综合征包括本文所述的那些中的任一种。在一些实施方案中,本文中的方法可以是用于治疗人类受试者中由于雄激素过多引起的非肿瘤综合征的方法,所述非肿瘤综合征诸如子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、先天性肾上腺增生(例如,经典或非经典先天性肾上腺增生)、性早熟、多毛症等。

[0385] 在一些具体实施方案中,所述方法用于治疗性激素依赖性或雄激素受体驱动的癌症,诸如前列腺癌(例如,本文所述的)、雄激素受体阳性涎腺导管癌或雄激素受体阳性多形性胶质母细胞瘤。

[0386] 本文中的方法可以连同针对相应疾病或病症的一种或多种额外疗法一起使用。例如,所述方法可以包括通过相同施用途径或不同施用途径同时或依序地向人类受试者施用一种或多种其他药物或剂(例如,如本文所述的,诸如另一种癌症化疗药物、激素替代药物或激素消融药物)。有用的额外疗法的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[37]-[49]中描述的那些疗法中的任一种。

[0387] 在一些实施方案中,本文中的方法(例如,治疗前列腺癌,或治疗经典或非典型先天性肾上腺增生)可以包括向人类受试者施用一种剂,所述剂抵消一种或多种糖皮质激素的减少。在一些实施方案中,本文中的方法可以包括向有需要的人类受试者施用有效治疗一种或多种与肾上腺功能不全相关的症状,诸如急性应激、疲劳等的剂。在一些具体实施方案中,本文中的方法可以包括向人类受试者施用类固醇,诸如皮质类固醇。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者施用糖皮质激素。在一些具体实施方案中,所述方法还包括向人类受试者施用泼尼松、泼尼松龙和/或甲基泼尼松龙。在一些具体实施方案中,所述方法包括向人类受试者施用氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和/或地塞米松。在一些实施方案中,所述方法还包括向人类受试者施用有效治疗皮质醇缺乏症的剂,例如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和/或地塞米松。在任何此类实施方案中,所述剂可以经由相同或不同的施用途径,与癸酸阿比特龙的施用同时或以任何顺序依序地向人类受试者施用。

[0388] 在根据本文中的方法的一些实施方案中,将阿比特龙前药(特别是癸酸阿比特龙)与地塞米松组合施用于人类受试者。例如,在本文描述的任何方法中,除非另有说明或与上下文相反,否则所述方法可以包括向人类受试者施用癸酸阿比特龙和地塞米松。在一些实施方案中,所述方法用于治疗前列腺癌,诸如用于治疗作为未接受过化疗的CRPC患者,包括未接受过化疗的mCRPC患者的人类受试者。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者(i)每一至三个月一次肌肉施用癸酸阿比特龙,优选地,每三个月一次肌肉施用约1260mg癸酸阿比特龙;和(ii)每日一次口服施用地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松以约0.1至1mg/天(诸如约0.5mg/天)的剂量口服施用于人类受试者。还可以将额外疗法与癸酸阿比特龙和地塞米松治疗联合使用,包括但不限于本文所述的此类其他疗法中的任一

种,诸如本文发明内容部分中[37]-[49]中所述的那些适用疗法中的任一种。

[0389] 然而,在一些实施方案中,不需要糖皮质激素替代疗法(例如,施用糖皮质激素,诸如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或地塞米松)。例如,对于可能患有潜在疾患(诸如糖尿病)的人类受试者来说,糖皮质激素可能是禁忌的。在一些实施方案中,所述方法的特征还可以在于,人类受试者未用糖皮质激素替代疗法治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用选自氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和地塞米松的剂治疗。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者施用盐皮质激素受体拮抗剂,诸如依普利酮。例如,在本文中的任何实施方案中,当不需要和/或不施用糖皮质激素替代疗法时,所述方法可以包括向人类受试者施用盐皮质激素受体拮抗剂,诸如依普利酮。

[0390] 在一些实施方案中,本文中的方法不会导致糖皮质激素水平降低,因此不需要糖皮质激素替代疗法。在此类实施方案中,即使糖皮质激素对于人类受试者而言并非禁忌,人类受试者也可以避免使用糖皮质激素替代疗法和/或盐皮质激素受体拮抗剂。

[0391] 在一些实施方案中,本文中的方法不会引起盐皮质激素水平显著提高和/或不会引起由于盐皮质激素过多所致的毒性。在一些实施方案中,本文中的方法的特征在于不需要并且不向人类受试者施用用于治疗盐皮质激素毒性的剂。在一些实施方案中,本文中的方法的特征在于人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。在一些实施方案中,本文中的方法的特征在于人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

[0392] 在一些实施方案中,所述方法用于治疗前列腺癌并且包括联合疗法,所述联合疗法进一步包括向人类受试者施用一种或多种额外疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。有用的额外疗法的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[37]-[49]中描述的那些疗法中的任一种。

[0393] 在一些实施方案中,本文中的方法的特征可在于每周一次或甚至更低频率的给药频率。通常,给药频率的范围可以从每周一次到每几个月一次,诸如从每周一次到每三个月一次,或从每周一次到每八周一次,诸如每月一次、每两个月一次或每三个月一次。在一些实施方案中,所述方法包括每周一次、每两周一次、每三周一次、每月一次或一个月以上一次,诸如每两个月一次或每三个月一次向人类受试者施用包含癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)。在一些实施方案中,所述方法包括每两周一次、每月一次或一个月以上一次,例如每两个月一次或每三个月一次向人类受试者施用包含癸酸阿比特龙的药物组合物(例如,本文所述的单位剂型)。在一些实施方案中,每个剂量的给药量是约50mg至约5000mg(例如,约100mg、约350mg、约500mg、约1000mg、约1500mg、约2000mg、约5000mg,或所列举值之间的任何范围)的癸酸阿比特龙。在一些实施方案中,每个剂量的癸酸阿比特龙的给药量是约0.5mg/kg至约200mg/kg(例如,约0.5mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约50mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约200mg/kg或所列举值之间的任何范围)人类受试者体重。在一些实施方案中,施用是经由肌肉注射进行。在一些实施方案中,单剂量的施用提供了至少一周,例如至少两周,诸如至少三周、至少四周和长达六周或八周或更长时间,诸如长达十周或更长时间的治疗有效的阿比特龙血浆浓度。在一些实施方案中,单剂量的施用提供高于1.0ng/ml(例如,介于约1ng/ml与约8ng/ml之间,或约2ng/ml或更高,约4ng/ml或更高,约5ng/ml或更高,或约8ng/ml或更高)的阿比特

龙血浆浓度,持续至少一周,例如至少两周,诸如至少3周、至少4周和长达6周或8周或更长时间,诸如长达10周或更长时间等。在一些实施方案中,所述施用提供介于约1ng/ml与约300ng/ml,例如介于约1ng/ml与约10ng/ml之间的阿比特龙的单剂量或稳态 C_{max} 。在一些实施方案中,施用还可以提供人类受试者的组织中比施用后7天(即,从施用时间起168小时)的阿比特龙血浆浓度高至少10倍的阿比特龙浓度,其中所述组织选自肝脏、肺、睾丸、腹股沟淋巴、髂淋巴、肾上腺和前列腺。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙制剂可以作为阿比特龙的唯一来源施用于有需要的人类受试者。然而,在一些实施方案中,癸酸阿比特龙制剂也可以作为另一种阿比特龙疗法的补充剂施用于有需要的受试者。

[0394] 在一些实施方案中,特别是在本文中的治疗前列腺癌的方法中,可以调整癸酸阿比特龙的给药量和频率,使得施用提供有效量的阿比特龙以在癸酸阿比特龙的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天内等)将未去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者将去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。例如,在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以在癸酸阿比特龙的首次施用后第15天测量时将未去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者将去势人类受试者中的血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以实现血清睾酮水平的持续降低,诸如在癸酸阿比特龙的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天之间等),在未去势人类受试者中实现并维持血清睾酮水平在约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或在去势人类受试者中实现并维持血清睾酮水平在约1ng/dL或以下。在一些实施方案中,可以调整癸酸阿比特龙的给药量和频率,使得施用提供有效量的阿比特龙以在癸酸阿比特龙的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天之间等)将血清睾酮水平从基线降低50%或更多、优选75%或更多。例如,在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以在癸酸阿比特龙的首次施用后第15天测量时将血清睾酮水平从基线降低50%或更多,优选75%或更多。在一些实施方案中,施用提供有效量的阿比特龙以实现血清睾酮水平的持续降低,诸如在癸酸阿比特龙的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天之间等)从基线降低50%或更多、75%或更多。

[0395] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的人类受试者的性激素依赖性或雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或由雄激素过多引起的综合征(例如,本文所述的那些中的任一种)的方法,所述方法包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙的施用在人类受试者中相较于CYP17A1羟化酶活性选择性地抑制CYP17A1裂解酶活性。在一些实施方案中,性激素依赖性或雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或由雄激素过多引起的综合征,是人类受试者中裂解酶选择性是期望的或被认为是有益的疾病或病症,诸如子宫内膜癌、子宫内膜异位症、卵巢癌和前列腺癌(诸如局限性前列腺癌等)。

[0396] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的人类受试者的前列腺癌

(例如,本文所述的那些中的任一种)的方法,所述方法包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围。在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC或CSPC。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC或转移性CSPC。在一些实施方案中,前列腺癌是局限性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC,在一些实施方案中,患有CRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),在一些实施方案中,患有mCRPC的患者未接受过化疗。前列腺癌的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[8]-[17]中描述的那些中的任一种。在一些实施方案中,治疗前列腺癌的方法包括联合疗法,所述联合疗法进一步包括向人类受试者施用一种或多种额外疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。例如,在一些实施方案中,用雄激素受体拮抗剂(例如恩杂鲁胺)治疗人类受试者,诸如以约160mg的每日剂量每天一次向人类受试者口服施用恩杂鲁胺。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者,诸如未接受过化疗的CRPC患者的人类受试者,包括未接受过化疗的mCRPC患者施用癸酸阿比特龙和地塞米松。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者(i)每一至三个月一次肌肉施用癸酸阿比特龙,优选地,每三个月一次肌肉施用约1260mg癸酸阿比特龙;和(ii)每日一次口服施用地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松以约0.1至1mg/天(诸如约0.5mg/天)的剂量口服施用于人类受试者。有用的额外疗法的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[37]-[49]中描述的那些疗法中的任一种。然而,在一些实施方案中,不需要并且不向人类受试者施用用于治疗盐皮质激素毒性的剂。在一些实施方案中,人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

[0397] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法,其中所述癌症是性激素依赖性或非激素受体驱动的癌症,所述癌症已转移至一个或多个淋巴结,所述方法包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围。在一些实施方案中,施用癸酸阿比特龙可有效抑制一个或多个淋巴结中癌症的生长。在一些实施方案中,癌症是前列腺癌(例如,本文所述的那些中的任一种)。例如,在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC或CSPC。在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC,在一些实施方案中,患有CRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),在一些实施方案中,患有mCRPC的患者未接受过化疗。前列腺癌的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[8]-[17]中描述的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括联合疗法,所述联合疗法进一步包括向人类受试者施用一种或多种额外疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。例如,在一些实施方案中,用雄激素受体拮抗剂(例如恩杂鲁胺)治疗人类受试者,诸如以约160mg的每日剂量每天一次向人类受试者口服施用恩杂鲁胺。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者,诸如未接受过化疗的CRPC患者的人类受试者,包括未接受过化疗的mCRPC患者施用癸酸阿比特龙和地塞米松。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者(i)每一至三个月一次肌肉施用癸酸阿比特

龙,优选地,每三个月一次肌内施用约1260mg癸酸阿比特龙;和(ii)每日一次口服施用地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松以约0.1至1mg/天(诸如约0.5mg/天)的剂量口服施用于人类受试者。有用的额外疗法的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[37]-[49]中描述的那些疗法中的任一种。然而,在一些实施方案中,不需要并且不向人类受试者施用于治疗盐皮质激素毒性的剂。在一些实施方案中,人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

[0398] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法,其中所述癌症是性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的癌症,其中所述人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗(诸如基于恩杂鲁胺的治疗)期间或之后进展,所述方法包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向人类受试者肌内施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围。在一些实施方案中,癌症是前列腺癌(例如,本文所述的那些中的任一种)。例如,在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC或CSPC。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC或转移性CSPC。在一些实施方案中,前列腺癌是局限性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC,在一些实施方案中,患有CRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),在一些实施方案中,患有mCRPC的患者未接受过化疗。前列腺癌的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[8]-[17]中描述的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括联合疗法,所述联合疗法进一步包括向人类受试者施用一种或多种额外疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。例如,在一些实施方案中,用雄激素受体拮抗剂(例如恩杂鲁胺)治疗人类受试者,诸如以约160mg的每日剂量每天一次向人类受试者口服施用恩杂鲁胺。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者,诸如未接受过化疗的CRPC患者的人类受试者,包括未接受过化疗的mCRPC患者施用癸酸阿比特龙和地塞米松。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者(i)每一至三个月一次肌内施用癸酸阿比特龙,优选地,每三个月一次肌内施用约1260mg癸酸阿比特龙;和(ii)每日一次口服施用地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松以约0.1至1mg/天(诸如约0.5mg/天)的剂量口服施用于人类受试者。有用的额外疗法的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[37]-[49]中描述的那些疗法中的任一种。然而,在一些实施方案中,不需要并且不向人类受试者施用于治疗盐皮质激素毒性的剂。在一些实施方案中,人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

[0399] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的人类受试者的癌症的方法,其中所述癌症是性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的癌症,所述方法包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向人类受试者肌内施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围,其中在癸酸阿比特龙的施用之前、同时或之后,用雄激素受体拮抗剂(诸如恩杂鲁胺)进一步治疗所述人类受试者。在一些实施方案中,用恩杂鲁胺进一步治疗人类受试者。在一些实施方案中,恩杂鲁胺可以约160mg的每日

剂量每天一次口服施用于人类受试者。在一些实施方案中,恩杂鲁胺治疗可以在癸酸阿比特龙的首次施用之前至少一天开始。在一些实施方案中,恩杂鲁胺治疗可以在癸酸阿比特龙的首次施用的同一天开始。在一些实施方案中,恩杂鲁胺治疗可以在癸酸阿比特龙的第一次肠胃外施用之后至少一天开始。在一些实施方案中,一种或多种雄激素受体拮抗剂可以与药物组合物的肠胃外施用联合施用于人类受试者,以实现对癌症治疗的协同作用。在一些实施方案中,癌症是前列腺癌(例如,本文所述的那些中的任一种)。例如,在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC或CSPC。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC或转移性CSPC。在一些实施方案中,前列腺癌是局限性前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是CRPC,在一些实施方案中,患有CRPC的患者未接受过化疗。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性CRPC(mCRPC),在一些实施方案中,患有mCRPC的患者未接受过化疗。前列腺癌的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[8]-[17]中描述的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括联合疗法,所述联合疗法进一步包括向人类受试者施用一种或多种额外疗法,例如,如本文在标题为前列腺癌的联合治疗的部分下所描述的。例如,在一些实施方案中,用雄激素受体拮抗剂(例如恩杂鲁胺)治疗人类受试者,诸如以约160mg的每日剂量每天一次向人类受试者口服施用恩杂鲁胺。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者,诸如未接受过化疗的CRPC患者的人类受试者,包括未接受过化疗的mCRPC患者施用癸酸阿比特龙和地塞米松。在一些实施方案中,所述方法可以包括向人类受试者(i)每一至三个月一次肌内施用癸酸阿比特龙,优选地,每三个月一次肌内施用约1260mg癸酸阿比特龙;和(ii)每日一次口服施用地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松以约0.1至1mg/天(诸如约0.5mg/天)的剂量口服施用于人类受试者。有用的额外疗法的非限制性实例还包括本文发明内容部分中[37]-[49]中描述的那些疗法中的任一种。然而,在一些实施方案中,不需要并且不向人类受试者施用用于治疗盐皮质激素毒性的剂。在一些实施方案中,人类受试者未用有效治疗盐皮质激素毒性的剂治疗。在一些实施方案中,人类受试者未用作为糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂的剂治疗。

[0400] 在一些具体实施方案中,本公开提供了一种降低有需要的人类受试者中的血清睾酮水平的方法,所述方法包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向所述人类受试者肌内施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围,其中癸酸阿比特龙的施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在癸酸阿比特龙的首次施用后4周提高超过基线40%以上;并且/或者(ii)在癸酸阿比特龙的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上,优选地,不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在癸酸阿比特龙的首次施用后4周提高超过基线20%以上; (ii)在癸酸阿比特龙的首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者(iii)在癸酸阿比特龙的第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙以有效量施用以在癸酸阿比特龙的首次施用后15天内实现人类受试者中的血清睾酮水平持续降低至低于基线50%或更低。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙以有效量施用以在癸酸阿比特龙的首次施用后第15天测量时在人类受试者为未去势人类受试者时将血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者在人类受试者为去势人类受试者时将血清睾酮水平降低至

约1ng/dL或以下。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙以有效量施用以在癸酸阿比特龙的首次施用后24周测量时将人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线80%或更低,诸如低于基线85%或更低或低于基线90%或更低。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙以有效量施用以在癸酸阿比特龙的首次施用后24周测量时在人类受试者为未去势人类受试者时将血清睾酮水平降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等),或者在人类受试者为去势人类受试者时将血清睾酮水平降低至约1ng/dL或以下。在一些实施方案中,癸酸阿比特龙以有效量施用以实现血清睾酮水平的持续降低,诸如在癸酸阿比特龙的首次施用后15天内(例如,7天内、7-15天之间等)从基线降低50%或更多、75%或更多。在一些实施方案中,血清睾酮水平的持续降低的特征在于,一旦人类受试者中的血清睾酮水平降低至低于基线50%或更低,所述血清睾酮水平就在癸酸阿比特龙的首次施用后保持在低于基线50%或更低长达8周或更长时间。在一些实施方案中,血清睾酮水平的持续降低的特征在于,一旦人类受试者中的血清睾酮水平在未去势人类受试者中降低至约50ng/dL或以下(例如,约40ng/dL或以下、约30ng/dL或以下、约20ng/dL或以下、约10ng/dL或以下等)或在去势人类受试者中降低至1ng/dL或以下,所述血清睾酮水平就在癸酸阿比特龙的首次施用后在未去势人类受试者中保持在约50ng/dL或以下或在去势人类受试者中保持在约1ng/dL或以下长达8周或更长时间。在一些实施方案中,人类受试者患有前列腺癌(例如,本文所述的那些中的任一种)。

[0401] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种抑制有需要的人类受试者中的CYP17A1裂解酶活性的方法,所述方法包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向所述人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围,其中癸酸阿比特龙的施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在癸酸阿比特龙的首次施用后4周提高超过基线40%以上;并且/或者(ii)在癸酸阿比特龙的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上,优选地,不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在癸酸阿比特龙的首次施用后4周提高超过基线20%以上; (ii)在癸酸阿比特龙的首次施用后6周、8周、10周和/或12周提高超过基线20%以上;并且/或者(iii)在癸酸阿比特龙的第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。在一些实施方案中,人类受试者患有性激素依赖性或非激素受体驱动的疾病或病症。在一些实施方案中,人类受试者患有性激素依赖性良性或恶性病症,例如,如本文所述。在一些实施方案中,人类受试者患有由雄激素过多引起的综合征,例如,如本文所述。

[0402] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了一种降低有需要的人类受试者中的雄激素(例如,睾酮和/或二氢睾酮)和/或雌激素的水平的方法,所述方法包括以每1-3个月一次(诸如每三个月一次)的给药频率向所述人类受试者肌肉施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约50mg至约2000mg的癸酸阿比特龙,诸如约180mg、约360mg、约720mg、约1260mg、约1800mg或所列举值之间的任何范围,其中癸酸阿比特龙的施用不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在癸酸阿比特龙的首次施用后4周提高超过基线40%以上;并且/或者(ii)在癸酸阿比特龙的第二次施用后2周至12周提高超过基线40%以上,优选地,不会使所述人类受试者中的血清孕酮水平(i)在癸酸阿比特龙的首次施用后4周提高超过基线20%以上; (ii)在癸酸阿比特龙的首次施用后6周、8周、10周和/或12周提

高超过基线20%以上;并且/或者(iii)在癸酸阿比特龙的第二次施用后2周至12周提高超过基线20%以上。在一些实施方案中,人类受试者患有由雄激素过多引起的综合征,诸如先天性肾上腺增生(例如,经典和非经典先天性肾上腺增生)、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、性早熟、多毛症等。在一些实施方案中,人类受试者患有雄激素和/或雌激素相关癌症,诸如前列腺癌或乳腺癌。在一些实施方案中,人类受试者患有雄激素受体驱动癌症,这与本文所述的那些癌症。

[0403] 适合用本文中的包括施用癸酸阿比特龙的方法治疗的人类受试者没有特别限制。在一些实施方案中,人类受试者可以是未去势的人类受试者。在一些实施方案中,人类受试者也可以是去势的。例如,在一些实施方案中,可以对人类受试者进行化学去势,诸如用促性腺激素释放激素激动剂和/或拮抗剂治疗。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为在施用癸酸阿比特龙之前患有肝功能损害,诸如中度至重度肝功能损害(Child-Pugh B或C类)。在一些实施方案中,本文中的方法还可以有利地治疗患有前列腺癌的人类受试者,并且本文中的方法不会将人类受试者中的孕酮水平升高至与不良临床结果和耐药性相关的水平,诸如在药物组合物的首次施用后4周、6周或12周测量时血清或血浆孕酮水平大于约3nM。在一些实施方案中,人类受试者患有前列腺癌,并且所述人类受试者被表征为在本文中的药物组合物的首次施用之前,在阿比特龙治疗,诸如Zytiga(口服乙酸阿比特龙和泼尼松)治疗三个月后具有大于约3nM的血清或血浆孕酮水平。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为对促性腺激素释放激素拮抗剂和/或激动剂敏感或另外不耐受。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为在施用癸酸阿比特龙之前未接受过化疗或未接受过激素疗法。然而,在一些实施方案中,人类受试者在施用癸酸阿比特龙之前也可以用化疗或激素疗法治疗。例如,在一些实施方案中,人类受试者可以患有在化疗和/或激素疗法,诸如基于紫杉烷的化疗方案,例如基于多西他赛或基于卡巴他赛的化疗期间或之后进展的疾病或病症(例如,前列腺癌)。在一些实施方案中,人类受试者的疾病在基于雄激素受体拮抗剂的治疗(诸如基于恩杂鲁胺的治疗)期间或之后进展。在一些实施方案中,人类受试者的疾病在基于口服乙酸阿比特龙的治疗(诸如基于口服乙酸阿比特龙和泼尼松的治疗)期间或之后进展。例如,在一些实施方案中,人类受试者对乙酸阿比特龙与泼尼松的组合治疗产生了耐药性,包括由于孕酮水平升高而产生的耐药性。在一些实施方案中,人类受试者可以被表征为患有与CYP17A1羟化酶活性的抑制相关的一种或多种副作用。

[0404] 在一些优选的实施方案中,本文中的方法可以包括以每三个月一次的给药频率向人类受试者肌肉内施用癸酸阿比特龙,其中每次施用包括向人类受试者施用约1260mg的癸酸阿比特龙。

[0405] 在本文所述的任何实施方案中,除非说明或另外相反,否则癸酸阿比特龙可配制在药物组合物中,所述药物组合物每毫升包含(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg);(b)苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c)苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);和(d)玉米油,适量至1毫升。在本文所述的任何实施方案中,除非说明或另外相反,否则癸酸阿比特龙可配制在包含癸酸阿比特龙溶液的药物组合物中,其中每毫升所述癸酸阿比特龙溶液包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:(a)呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约100mg至约300mg

(例如,约100mg、约120mg、约150mg、约180mg、约200mg或约250mg);(b) 苯甲醇,其量为约50mg至约150mg(例如,约75mg、约100mg或约125mg);(c) 苯甲酸苄酯,其量为约100mg至约300mg(例如,约100mg、约150mg、约200mg或约250mg);(d) 3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约20mg(例如,约0.5mg、约1mg、约2mg或约5mg);以及(e) 玉米油,适量至1毫升。在一些实施方案中,药物组合物中苯甲醇与苯甲酸苄酯的重量比范围为约2:1至约1:5(例如,约1:1至1:3,诸如约1:2)。在一些实施方案中,药物组合物被表征为具有(1) 小于0.1Pa*s,诸如约0.05Pa*s或更低的粘度;(2) 在使用21G、1.5英寸针测量时约1-10N的滑移力,和/或在使用23号(或23G)、1.5英寸针测量时,约2-15N的滑移力,和/或在使用27G、1.5英寸针测量时约30-150N的滑移力;(3) 当根据USP<788>和/或<789>测量时,不超过1000个尺寸为10 μ m或更大的颗粒,并且不超过300个尺寸为25 μ m或更大的颗粒;和/或(4) 小于100EU/ml,诸如根据USP<85>测量的小于25EU/ml的细菌内毒素。用于测量粘度和滑移力的方法是本领域已知的,其也在本文的实施例2中举例说明。本文引用的USP方法<788>、<789>和<85>应理解为此类方法的当前版本,所述方法也是本领域技术人员已知的。

[0406] 在本文所述的任何实施方案中,除非说明或另外相反,否则癸酸阿比特龙可以配制在根据本文发明内容部分的[18]-[30]或[93]-[107]中任一项的药物组合物中。

[0407] 在本文所述的任何实施方案中,除非说明或另外相反,否则癸酸阿比特龙可以配制在药物组合物中,所述药物组合物含有根据实施例(诸如本文的实施例2或实施例4)中所示的那些的成分(基于每毫升)。例如,在一些实施方案中,药物组合物每1毫升包含癸酸阿比特龙约200mg、苯甲醇约100mg、苯甲酸苄酯约200mg和玉米油适量至1mL;或癸酸阿比特龙,约180mg;苯甲醇,约100mg;苯甲酸苄酯,约200mg;和玉米油,适量至1mL。在一些实施方案中,药物组合物每1毫升包含(a) 呈其碱性形式的癸酸阿比特龙,其量为约180mg;(b) 苯甲醇,其量为约100mg;(c) 苯甲酸苄酯,其量为约200mg;(d) 3-巯基-1,2-丙二醇,其量为约0.5mg至约2mg(例如,约0.5mg、约1mg或约2mg);以及(e) 玉米油,适量至1毫升。

[0408] 本文提供了用于治疗患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症(诸如性激素依赖性良性或恶性病症,诸如前列腺癌)的人类受试者的制剂、方法和药盒。还提供了用于制备可用于治疗患有性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症(诸如前列腺癌)、雄激素受体驱动的癌症和/或由雄激素过多引起的综合征的人类受试者的制剂的方法。现在将详细参考代表性实施方案,附图中示出了所述实施方案的实例。

[0409] 如本文所用的术语“人类受试者”意指但不限于需要或能够接受针对性激素依赖性或非依赖性雄激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症,诸如例如雄激素依赖性病症或雌激素依赖性病症(包括前列腺癌和乳腺癌)、雄激素受体驱动的癌症的化疗的人,需要或能够接受针对由雄激素过多引起的非肿瘤综合征,诸如子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、先天性肾上腺增生(例如,经典或非经典先天性肾上腺增生)、性早熟、多毛症等的疗法的人。

[0410] 如本文所用的术语“其他药物或剂”(例如,当提到至少一种其他药物或剂在至少一种阿比特龙前药制剂之前、同时和之后施用)意指能够增一种或多种制剂的功效,减少一种或多种制剂的一种或多种不良反应,或改善对特定病症的治疗的至少一种其他化合物、制剂、分子、生物制品等。可以使用此类“其他药物或剂”的任何合适的施用途径,例如口

服施用、肠胃外施用等。治疗患有性激素依赖性或非激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症(诸如雄激素依赖性病症或雌激素依赖性病症)、雄激素受体驱动的疾病和/或由雄激素过多综合征引起的综合征的人类受试者的领域中的技术人员将知道并理解如何选择和使用此类“其他药物或剂”以达到一种或多种预期目的。

[0411] 制剂可以任选地经由改良释放装置或方法施用。如本文所用,术语“改良释放”应理解为包括延迟释放、长期或延长释放、持续释放或靶向释放等。例如,在一些实施方案中,改良释放装置或方法可以进一步延长本公开的前药和制剂的阿比特龙的释放。在一些实施方案中,改良释放装置或方法还可以包括能够在其施用之后的一段时间而不是立即释放剂或产品(例如,药物或生物制品)的任何装置或方法(并且可以包括,例如,植入物)。已经描述了各种改良释放装置(Stubbe等人,Pharm.Res.21:1732,2004)并且可以适用于代表性实施方案。本领域技术人员在考虑所有标准并代表受试者使用最佳判断后,无需过度实验即可鉴定和采用改良释放装置和方法。

[0412] 实施方案的制剂和剂以药理学或生理学可接受且有效的量施用以减少或消除例如在患有前列腺癌的受试者中前列腺肿瘤组织和异常或恶性前列腺细胞的存在。类似地,实施方案的制剂和剂以预防或治疗有效量单独地或与其他治疗剂或治疗方式(例如,放射疗法和手术)组合施用,预防或治疗有效量应理解为满足预期的预防或治疗目的,并提供从施用此类制剂和剂中可获得的益处的量。

[0413] 如本文所用的术语“有效量”、“有效剂量”和“治疗血浆浓度”意指但不限于能够治疗、延迟、减缓、抑制或消除病症、疾病或疾患的发作、存在或进展的量、剂量或浓度。例如,“有效量”、“有效剂量”或“治疗血浆浓度”能够减少或消除患有前列腺癌的人类受试者中前列腺肿瘤组织和异常或恶性前列腺细胞的存在,这足以治愈(部分或完全)疾病或预防病症、疾病或疾患的发作或进一步扩散。对于进一步的实例,制剂的有效量是指单独地或与其他治疗剂或治疗方式(例如,放疗和手术)组合施用以实现肿瘤负荷的临床显著降低的量。本领域技术人员将理解肿瘤负荷的临床显著降低(或非激素依赖性或非激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或本文所述的另一种病症或综合征的改善)在制剂施用后发生的时间。“有效量”、“有效剂量”或“治疗血浆浓度”应理解为对人类受试者没有严重有害,并且在任何情况下,任何有害副作用都被益处超过的量、剂量或浓度。仅举例而言,阿比特龙前药制剂的有效量或剂量意指在肠胃外施用前药制剂之后能够在人类受试者中达到至少0.1ng/ml,例如至少0.5ng/ml、至少1ng/ml、至少2ng/ml、至少4ng/ml或至少8ng/ml的阿比特龙血浆浓度的量,并且在施用后至少一周,例如至少两周(例如,四周、六周、八周或更多周)达到有效血浆浓度。

[0414] 一般而言,用于施用根据本公开的前药的剂量范围是产生一种或多种所需效果的那些剂量范围。待施用的有用剂量将根据所治疗人类受试者的年龄、体重和健康状况,施用模式、途径和计划,个体受试者的反应以及寻求用制剂治疗的前列腺癌的类型或分期(或非激素依赖性或非激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症或本文所述的另一种综合征或病症的严重程度)而变化。剂量也将随着原发性肿瘤的性质或严重程度和其他潜在疾患、流行病学状况、其他活性化合物的伴随使用以及施用途径而变化。另外,剂量将由任何不良副作用诸如局部超敏反应、全身不良反应和免疫耐受的存在来决定。

[0415] 本领域技术人员在考虑所有标准并代表患者使用最佳判断后,无需过度实验(例

如,通过药代动力学研究)即可确定制剂(和一种或多种其他剂)的有效剂量(并且最常将视所利用的特定制剂而定)。待施用的剂量将取决于特定情况,但在任何情况下,所述剂量是足以诱导针对性激素依赖性或非激素受体驱动的疾病或病症,诸如性激素依赖性良性或恶性病症(诸如前列腺癌)、雄激素受体驱动的症状和/或由雄激素过多引起的综合征的临床益处或其改善的量。

[0416] 实施方案的制剂和剂可以任选地与(或可以包括)一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合施用。制剂、施用技术、药物组合物、制备药物组合物的方法以及药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂是本领域已知的并且例如在“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”(原名“Remington’s Pharmaceutical Sciences,” University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2005))中有描述,其公开内容特此通过引用并入。本领域技术人员可以使用已知的可注射的、生理上可接受的无菌溶液。为了制备用于肠胃外注射或输注的即用型溶液,可容易获得等渗水溶液,例如盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)或相应的血浆蛋白溶液。制剂可以作为冻干物或干燥制剂存在,冻干物或干燥制剂可以直接在使用前在无菌条件下用已知的可注射溶液重构,例如作为成套部件。另外,制剂可包括一种或多种可接受的载体(其可以包括例如溶剂、分散介质、包衣、佐剂、稳定剂、稀释剂、防腐剂、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂、吸收调节剂等。“稀释剂”可以包括水、盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)、葡萄糖、乙醇、甘油等。等渗剂可包括氯化钠、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇和乳糖等。稳定剂包括白蛋白和乙二胺四乙酸的碱金属盐等。

[0417] 可以采用任何合适的施用途径来为人类受试者提供有效量/剂量的根据代表性实施方案的制剂和剂。药理学、免疫学、医学、肿瘤学等领域的技术人员无需过度实验即可容易地确定合适的施用途径。然而,预计所述制剂主要适于肠胃外施用,诸如经由肌肉注射、皮内注射或皮下注射。

[0418] 本文所使用的缩写具有其在化学和生物学领域中的常规含义。

[0419] 如本文所用,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包括复数个指示物,除非明确指出或从上下文中可以清楚地看出并非意图如此。例如,除非说明或另外与上下文相反,当提及“本文中的方法”时,应理解为包括本文所述的任何适用的方法。

[0420] 标题和副标题仅出于方便和/或正式遵从性而使用,不限制人类受试者技术,并且不与人类受试者技术的描述的解释相关联。在各种实施方案中,在人类受试者公开的一个标题或一个副标题下描述的特征可以与在其他标题或副标题下描述的特征组合。此外,单个标题或单个副标题下的所有特征不一定在实施方案中一起使用。

[0421] 如本文所用,修饰与本公开有关的量的术语“约”是指例如通过常规测试和处理;通过此类测试和处理中的错误;通过制造、来源或本公开中采用的成分/材料的纯度的差异等等,可发生的数值数量的变化。如本文所用,“约”特定值还包括特定值,例如,约10%包括10%。无论是否受术语“约”修饰,权利要求均包括所列举的数量的等效值。在一个实施方案中,术语“约”意指在所报告数值的20%以内。

[0422] 这也意味着要理解,本文中可变部分的具体实施方案可以与具有相同标识符的另一具体实施方案相同或不同。

[0423] 以下更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。根据CAS版本的元素周期表,

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

[0424] 如本文所用,如独立使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基”是指直链或支链饱和脂族烃。在一些实施方案中,烷基可以包含一至三十个碳原子(即, C_{1-30} 烷基或可替代地表示为 C_1 - C_{30} 烷基)或指定的碳原子数(即, C_1 烷基诸如甲基、 C_2 烷基诸如乙基、 C_3 烷基诸如丙基或异丙基等)。在一个实施方案中,烷基是直链 C_{1-16} 烷基。在另一个实施方案中,烷基是支链 C_{3-16} 烷基。需要明确的是,当列出碳数范围时,它涵盖所述范围内的每个单独的整数以及此类整数之间的子范围,如本领域技术人员所理解的那样。例如,本文中的“ C_{7-16} ”涵盖 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{7-16} 、 C_{7-15} 、 C_{7-14} 、 C_{7-13} 、 C_{7-12} 、 C_{7-11} 、 C_{7-10} 、 C_{7-9} 、 C_{7-8} 、 C_{8-16} 、 C_{8-15} 、 C_{8-14} 、 C_{8-13} 、 C_{8-12} 、 C_{8-11} 、 C_{8-10} 、 C_{8-9} 、 C_{9-16} 、 C_{9-15} 、 C_{9-14} 、 C_{9-13} 、 C_{9-12} 、 C_{9-11} 、 C_{9-10} 、 C_{10-16} 、 C_{10-15} 、 C_{10-14} 、 C_{10-13} 、 C_{10-12} 、 C_{10-11} 、 C_{11-16} 、 C_{11-15} 、 C_{11-14} 、 C_{11-13} 、 C_{11-12} 、 C_{12-16} 、 C_{12-15} 、 C_{12-14} 、 C_{12-13} 、 C_{13-16} 、 C_{13-15} 、 C_{13-14} 、 C_{14-16} 、 C_{14-15} 以及 C_{15-16} 。本文所述的其他范围诸如“介于5与16之间的碳数等”等应类似地理解。

[0425] 如本文所用,如独立使用或作为另一基团的一部分使用的术语“环烷基”是指饱和的和部分不饱和的(例如,含有一个或两个双键)环状脂肪烃,其含有一至三个具有三至十二个碳原子的环(即, C_{3-12} 环烷基)或指定的碳数。在一个实施方案中,环烷基具有两个环。在一个实施方案中,环烷基具有一个环。在另一个实施方案中,环烷基是 C_{3-8} 环烷基。在另一个实施方案中,环烷基是 C_{3-6} 环烷基。“环烷基”还包括环系,其中如上定义的环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点处于环烷基环上,并且在此类情况下,碳数继续指定环烷基环系中的碳数。非限制性的示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、萘烷基、金刚烷基、环戊烯基和环己烯基。

[0426] 如本文所用,如独立使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烯基”是指含有一个或多个(例如,1、2或3个)碳-碳双键的直链或支链脂肪烃。在一个实施方案中,烯基是 C_{2-16} 烯基。

[0427] 如本文所用,如独立使用或作为另一基团的一部分使用的术语“炔基”是指含有一个或多个(例如,1、2或3个)碳-碳三键的直链或支链脂肪烃。在一个实施方案中,炔基具有一个碳-碳三键。在一个实施方案中,炔基是 C_{2-16} 炔基。

[0428] 如本文所用,术语“本公开的一种或多种阿比特龙前药”是指根据式I或II的本文所述的化合物、阿比特龙前药的亲脂性酯、其一种或多种同位素标记化合物(例如,富含氘的化合物)、其可能的立体异构体(包括非对映异构体、对映异构体和外消旋混合物)、其互变异构体、其构象异构体和/或其药学上可接受的盐(例如,酸加成盐,诸如HCl盐)中的任一种。本公开的前药的水合物和溶剂合物被认为是本公开的组合物,其中一种或多种前药分别与水或溶剂缔合。本公开的一些前药还可以各种多晶型或无定形形式存在。本文所述的

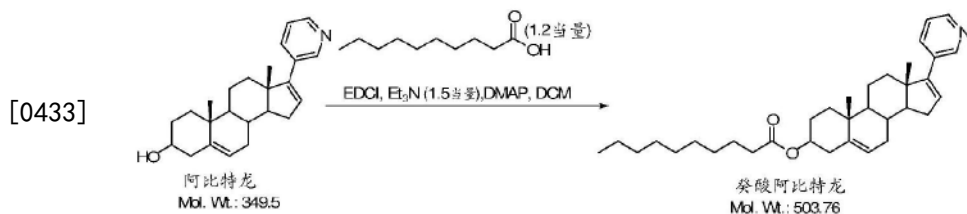
前药包括在生理条件下容易经历化学变化以提供活性阿比特龙的那些化合物。另外,前药可在离体环境中通过化学或生物化学方法转化。如本文所用,术语“本公开的一种或多种阿比特龙前药制剂”是指包含本公开的阿比特龙前药中的任何一种或多种的药物组合物或制剂中的任一种,例如,实施例2或4中制备的制剂中的任一种。在本文所述的任何实施方案中,除非与上下文直接矛盾,否则本公开的阿比特龙前药可以是癸酸阿比特龙。在本文所述的任何实施方案中,除非与上下文直接矛盾,否则本公开的阿比特龙前药制剂可以是如本文所述的包含癸酸阿比特龙的药物组合物中的任一种。

[0429] 本公开的阿比特龙前药可以同位素标记的或富集的形式存在,其含有原子质量或质量数不同于自然界中发现的最丰富的原子质量或质量数的一种或多种原子。同位素可以是放射性同位素或非放射性同位素。诸如氢、碳、氧和氮等原子的同位素包括但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 和 ^{18}O 。含有这些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本公开的范围之内。

[0430] 实线和虚线楔形键表示本领域惯用的立体化学。

[0431] 以下实施例仅仅出于说明性目的提供,并且决不旨在限制所要求保护的的主题的范围。

[0432] 实施例1A. 由癸酸大规模制备癸酸阿比特龙



[0434] 向阿比特龙 (381.9g, 1.09mol) 在二氯甲烷 (3500mL) 中的悬浮液中添加三乙胺 (165g, 1.64mol) 和催化量的DMAP (13.35g, 0.109mol)。将作为于二氯甲烷 (500mL) 中的溶液的癸酸 (225g, 1.31mol) 添加到悬浮液,接着添加EDCI (293g, 1.53mol),然后将反应物在20-25°C下搅拌19小时。

[0435] 然后添加10重量% NaH_2PO_4 水溶液 (4000mL) 并将反应物搅拌20分钟。分离有机层并用10重量% NaH_2PO_4 水溶液 (2000mL) 和盐水 (2000mL) 萃取。将有机层用乙腈 (4750mL) 进行溶剂交换并浓缩至3100g,保持浴温 $<40^\circ\text{C}$ 。用乙腈 (900g) 稀释悬浮液。通过过滤分离固体得到510g粗制癸酸阿比特龙。

[0436] 在 40°C 下将510g粗制癸酸阿比特龙溶解在丙酮 (4000mL) 中。通过滤纸过滤溶液。将滤液转移至12L的3颈烧瓶,稀释至5100g并重新加热至 40°C 以形成溶液。将溶液缓慢冷却至 20°C 以形成悬浮液。将这用水 (1020mL) 稀释并在室温下搅拌过夜。过滤固体并用滤液冲洗烧瓶并转移至过滤漏斗。将湿滤饼转移至干燥盘并在真空烘箱中于 40°C - 45°C 下干燥过夜以获得呈白色固体的457.1g (90%产率),该固体的结晶形式被指定为形式A。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ_{H} 8.62 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 8.31 (dd, 1H, $J=4.9, 1.6\text{Hz}$), 7.64 (dt, 1H, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$), 7.21 (ddd, 1H, $J=8.0, 4.9, 0.8\text{Hz}$), 6.01-5.97 (m, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 3H), 2.27 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.91-1.54 (m, 10H), 1.49 (dt, 1H, $J=11.9, 5.1\text{Hz}$), 1.35-1.23 (m, 12H), 1.20-1.07 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)。元素分析,理论值 (针对0.055%水分水平进行校正): C, 81.0%, H, 9.8%, N, 2.8%; 实测值: C, 81.1%, H, 10.2%, N, 2.8%。该固体的差示扫

描量热法 (DSC) 图显示起始温度为约69.0°C的吸热峰。

[0437] 使用HPLC方法确定在该实施例中获得的癸酸阿比特龙具有99.7重量%的纯度。对于HPLC分析,在甲醇中制备浓度为0.05mg/mL (用于测定分析) 或5mg/mL (用于杂质分析) 的癸酸阿比特龙样品。HPLC条件如下:HPLC柱: Halo C8 (2.7um, 100x 3.0mm); 进样量: 5uL; 柱温: 40°C; 样品温度: 环境; 检测: 210nm; 流动相: 25mM乙酸铵, pH 8.0 (MPA) 和95/5乙腈/四氢呋喃 (MPB); 流速: 0.6ml/min; 梯度: 从65/35MPA/MPB开始, 在35分钟内, 达到100% MPB, 保持在100% MPB到40分钟, 在40.10分钟, 恢复到65/35MPA/MPB, 并保持在65/35MPA/MPB直到45分钟结束。

[0438] 本实施例中获得的白色固体还通过X射线粉末衍射 (XRPD) 和差示扫描量热法 (DSC) 进行表征。XRPD是用Bruker的D8 Discover X-rat衍射仪, 用Theta\theta垂直测角仪, 使用Vantec-500作为检测器进行的。标准条件: 电压40kV, 电流40mA, 辐射, Cu, 温度, 环境, X射线源出口狭缝尺寸, 0.5mm针孔, 鼻准直器, 0.5mm, 样品架, 地面石英板。操作条件: 检测器距离, 30cm, Chi积分范围, 4至40度2θ, 计数时间, 120秒/帧, 帧数: 3, 01位置, 4度, 02位置, 4度, 帧宽度, 12, 扫描轴, 耦合。使用的软件包括GADD软件, 一般区域检测器衍射系统 (General Area Detector Diffraction System), 版本4.1.50; 和DIFFRAC.EVA, 版本4.0。DSC是用TA仪器Q2000 (Thermal Advantage V 5.0.0-合格) 进行的, 样品量为2-10mg, 加热范围为25°C至250°C, 加热速率为10°C/分钟。还对该样品进行了热重分析 (TGA)。TGA是用TA仪器TGA Q500 (Thermal Advantage V5.2.5-合格) 进行的, 样品量为5-20mg, 加热范围为25°C至150, 加热速率为10°C/分钟。癸酸阿比特龙的形式A的代表性XRPD、DSC和TGA光谱示于U.S. 10,792,292中。

[0439] 实施例1B. 高纯度癸酸阿比特龙的制备

[0440] 该实施例显示纯化癸酸阿比特龙以去除残留钯的方法。用于该实施例的癸酸阿比特龙是使用与实施例1A中所示的类似程序制备的。

[0441] 将粗癸酸阿比特龙 (7.17kg) 在室温下溶解于丙酮 (142kg) 中。添加活性炭 (1.43kg) 并将所得浆液在室温下搅拌4小时。过滤混合物以除去活性炭并用丙酮 (142kg) 洗涤固体。将合并的丙酮滤液在40°C下通过真空蒸馏浓缩。然后将含有约72L丙酮的浓缩滤液冷却至20°C并缓慢添加水 (4.3kg)。将混合物在20°C下搅拌12小时, 并且通过过滤收集癸酸阿比特龙。用1:1丙酮/水 (7.2kg) 洗涤产物, 并在40°C下真空干燥, 得到5.524kg的纯癸酸阿比特龙 (形式A)。分析数据与实施例1A中描述的那些一致。所得癸酸阿比特龙的代表性分析证书如下表D所示。使用HPLC方法1分析所得癸酸阿比特龙的纯度, 详见下文实施例2。

[0442] 表D. 癸酸阿比特龙的规格和分析

[0443]	测试方法	规格	结果
	外观	白色至黄色固体	白色固体
	通过 IR-ATR 鉴定	样品光谱与癸酸阿比特龙参考标准品光谱一致	符合
	根据 HPLC 的癸酸阿比特龙含量 (% w/w)	98 – 102 (千基)	99.6

[0444]	根据 HPLC 的相关物质(% w/w)		
	癸酸酯	NMT 0.5	nd
	乙基普拉睾酮癸酸酯	NMT 0.5	0.4
	任何未指明的杂质	NMT 0.1	nd
	总杂质	NMT 1.0	0.4
	根据气相色谱法的残留溶剂(ppm)		
	二氯甲烷	NMT 600	181
	乙腈	NMT 410	nd
	丙酮	NMT 5000	nd
	根据 LC-MS 的残留 EDU (EDCI 偶联试剂副产物) (% w/w)	NMT 0.15	<0.05
	根据气相色谱法的残留癸酸(ppm)	NMT 5000	NT
	根据离子色谱法的三乙胺(% w/w)	NMT 0.5	< 0.1
	根据 ICP 的钯(ppm)	NMT 10	3.7
	根据卡尔费休法的水(% w/w)	NMT 1.0	0.12
	炽灼残渣(% w/w)	NMT 0.5	< 0.05
	根据 XRPD 的物理形式	报告结果	结晶
	根据 USP <61>的微生物计数		
	总需氧微生物计数(TAMC) CFU/g		
	合并的总酵母和霉菌 (TYMC) CFU/g	≤ 100	< 50
		≤ 10	< 50
	根据 USP <85>的细菌内毒素 EU/g	≤ 350	< 51.4

[0445] 注释:nd=未检测到。NT=未测试。NMT=不超过

[0446] 粗癸酸阿比特龙含有130ppm的Pd。仅从丙酮/水重结晶将Pd水平降低至120ppm。然而,通过使用该实施例中所述的方法,最终的癸酸阿比特龙可以被纯化至具有仅3.7ppm的Pd含量。

[0447] 实施例2.癸酸阿比特龙制剂的制备

[0448] 将所需玉米油量的大约一半添加到合适的容器中(约1,750ml)。称取所需量的苯甲醇(360g)并添加到玉米油中。称取所需量的苯甲酸苄酯(720g)并添加到玉米油中。将该混合物使用适当的混合器(例如,轴式混合器)混合最少10分钟或直到所有的苯甲醇和苯甲酸苄酯都在溶液中。称取适量的癸酸阿比特龙(720g)并添加到玉米油/苯甲醇/苯甲酸苄酯的溶液中,并使用适当的混合器(例如,轴式混合器)混合至少30分钟或直到所有癸酸阿比特龙在溶液中。然后用玉米油将所得溶液稀释至其最终体积(3,600ml)以制备具有以下给出的组成的溶液:

[0449] 表1A.癸酸阿比特龙制剂的成分

[0450]	成分	量(mg)/mL	对于 3.6 L 批次的量(克)*
	癸酸阿比特龙	200	720
	苯甲醇	100	360
	苯甲酸苄酯	200	720
	玉米油	适量至 1 mL	适量至 3,600 mL

[0451] *这是代表性批次大小并且该批次大小可根据所需药物的量而改变。

[0452] 原料药分析: 用于制备上述制剂的癸酸阿比特龙是从与实施例1A中描述的那些相似的方法获得的, 除了没有重结晶步骤外。癸酸阿比特龙通常具有99重量% (如通过HPLC测量) 或更高的纯度。典型批次的癸酸阿比特龙具有如图3所示的, 使用HPLC方法1测得的质量。基于此, 此类癸酸阿比特龙批次的指定纯度为约99.4重量%, 通过以下方法计算: $100\% - (\text{HPLC杂质}\% + \text{Karl Fischer水分}\% + \text{残留溶剂}\%)$ 。用于测量癸酸阿比特龙纯度的HPLC方法可以是HPLC方法1: 用尺寸为3.0x 100mm和粒度为2.7 μm 的先进材料技术Halo C8反相柱(Advanced Materials Technology Halo C8 reversed phase column)进行分离。线性梯度程序(20分钟)与流动相一起使用, 该流动相由25mM乙酸铵水性缓冲液和甲醇与乙腈的混合物组成(参见下表1B中的梯度分布)。工作标准溶液和样品溶液在甲醇稀释剂中制备。典型进样体积是5 μL 且检测波长是210nm。

[0453] 表1B. HPLC方法1的梯度分布

[0454] 流动相A: 在90%水、10%甲醇中的25mM乙酸铵

[0455] 流动相B: 在90%乙腈、10%甲醇中的25mM乙酸铵

[0456]	时间(分钟)	流动相A (%)	流动相B (%)
	0	50	50
	20	5	95
	25	5	95
	25.1	50	50
	30	50	50

[0457] 在无菌条件下, 然后使用标准泵系统(例如, 蠕动泵)使溶液通过0.22微米的PVDF过滤器来灭菌最终溶液, 并将其置于无菌小瓶(219个小瓶, 15mL填充体积)中。将装满的小瓶用橡胶塞密封, 然后加盖以确保最终产物的完整性。小瓶的填充体积和大小可以基于要制造的剂量而变化。

[0458] 癸酸阿比特龙制剂的分析方法

[0459] 使用反相高效液相色谱分析方法, HPLC方法2, 进行癸酸阿比特龙制剂的测定、相关物质和根据保留时间的鉴定。HPLC方法2: 用XBridge Shield RP18反相柱, 使用4.6x 100mm的尺寸和3.5 μm 的粒度进行分离。线性梯度程序(25分钟)与流动相一起使用, 该流动相由40mM碳酸氢铵水性缓冲液和甲醇与乙腈的混合物组成(参见下表1C中的梯度曲线)。工作标准溶液和样品溶液在异丙醇稀释剂中制备。典型进样体积是10 μL 且检测波长是254nm。

[0460] 表1C. HPLC方法2的梯度分布

[0461] 流动相A: 50:25:25 40mM碳酸氢铵缓冲液:MeOH:ACN

[0462] 流动相B: 50:50MeOH:ACN

[0463]	时间(分钟)	流动相A (%)	流动相B (%)
	0	100	0
	25	0	100
	35	0	100
	35.1	100	0
	40	100	0

[0464] 滑移力测定:分析方法是使用拉伸和压缩测试仪器(例如Lloyd压力机或同等仪器)进行的,该仪器带有250N称重传感器和Nexygen Plus材料测试软件。两个独立的注射器/针头配置用于分析测量(配置有23号(23G)1.5英寸薄壁精密滑动针的5-mL Luer-Lok注射器和配置有27号(27G)1.5英寸常规壁精密滑动针的5-mL Luer-Lok注射器。使用5mL样品量和恒定压缩率进行滑移力测量。

[0465] 粘度:分析方法使用带有rSpace Rheometry软件的Malvern Kinexus Lab+粘度计仪器进行。为药物产品的粘度测量开发了以下参数:

- Bob 几何形状: C25 DIN 花键
- 杯子几何形状: C25 DIN AL
- 分析温度: 20.0°C
- [0466] • 手动间隙: 1.0 mm
- 剪切率: 50 s⁻¹
- 测试时间: 1 分钟
- 采样间隔: 15 秒

[0467] 颗粒:药物产品中的颗粒数目根据当前版本的USP<788>和/或<789>进行测量。

[0468] 细菌内毒素:细菌内毒素测试是根据当前版本的USP<85>进行的。

[0469] 分析结果

[0470] 下表示出了使用上述方法的分析结果。

[0471] 表2.癸酸阿比特龙制剂的代表性分析结果

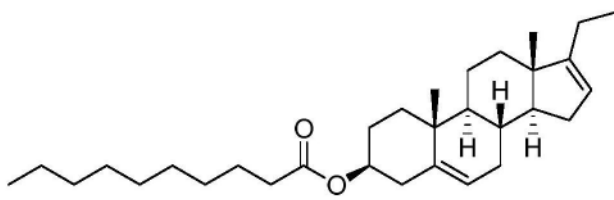
	测试描述	分析结果
[0472]	外观	带红色翻盖、金属外密封和橡胶塞的透明玻璃小瓶,装有不 含可见微粒的透明黄色溶液
	通过 HPLC 鉴定	符合
	通过 HPLC 测得的色谱纯度(标签要求的%, 200 mg/ml))	98.9

[0473]

通过 HPLC 测得的相关物质(% w/w)	
RRT 1.19	0.11
RRT 1.21	0.13
RRT 1.39	0.12
总杂质	0.4
粘度(Pa*s)	0.05420
滑移力(N)	
23G 1.5 英寸针头	7.6962
27G 1.5 英寸针头	70.326
微粒(HIAC)	
颗粒 $\geq 10 \mu\text{m}$	352
颗粒 $\geq 25 \mu\text{m}$	68
根据 USP <85>测得的细菌内毒素 EU/mL	< 25

[0474] 相对保留时间为1.19的杂质被确定为

[0475]



[0476] 按照上述类似程序,还使用根据实施例1B制备的癸酸阿比特龙制备了具有浓度为约180mg/mL的癸酸阿比特龙的癸酸阿比特龙制剂。180mg/mL制剂每毫升的成分包括以下:癸酸阿比特龙,约180mg/mL;苯甲醇,约100mg/mL;苯甲酸苄酯,约200mg/mL;和玉米油,适量至1mL。

[0477] 还使用两个单独的注射器/针头配置测试了180mg/mL癸酸阿比特龙制剂(参见上文的制剂详情)的滑移力:配置有23号(23G)1.5英寸薄壁精密滑动针的5mL Luer-Lok注射器和配置有21号(21G)1.5英寸常规壁精密滑动针的5mL Luer-Lok注射器。使用5mL样品量和恒定压缩率进行滑移力测量。对于180mg/mL癸酸阿比特龙制剂观察到的平均滑移力如下:3.2835(对于21G,1.5英寸针头)和6.7863(对于23G,1.5英寸针头)。还使用2mL填充量(对于3mL注射器)进行了滑移力测量。在这些设置下,对于180mg/mL癸酸阿比特龙制剂观察到的平均滑移力如下:1.0957(对于21G,1.5英寸针头)和2.1481(对于23G,1.5英寸针头)。

[0478] 发现200mg/mL和180mg/mL癸酸阿比特龙制剂在25°C/60%RH和40°C/75%RH下均储存稳定持续至少3个月。

[0479] 实施例3.患有晚期前列腺癌的患者中肌内癸酸阿比特龙的开放标记研究

[0480] 这是患有晚期前列腺癌的患者中肌内癸酸阿比特龙贮库的1/2a期、开放标记多中心研究。

[0481] 制剂和给药方案:研究中使用的制剂(用于肌内[i.m.]注射的癸酸阿比特龙)是浓度为180mg/mL的癸酸阿比特龙溶液制剂,并且将以10mL含有5.5mL溶液中的990mg癸酸阿比特龙的小瓶提供。参见实施例2中的制剂的进一步详情(对于每毫升:癸酸阿比特龙,约180mg/mL;苯甲醇,约100mg/mL;苯甲酸苄酯,约200mg/mL;和玉米油,适量至1mL)。癸酸阿比特龙将以每84天(± 3 天)肌内注射施用。剂量递增将按照修改的斐波纳契数列进行。基于新

出现的数据,可以评价中间剂量。

[0482]	群组	剂量	体积
	1	180mg	1.0mL
	2	360mg	2.0mL
	3	720mg	4.0mL
	4	1260mg	7.0mL
	5	1800mg	10.0mL

[0483] 2a期研究的推荐的2期剂量 (RP2D) 将是来自1期的剂量,所述剂量不超过最大耐受剂量 (MTD) 并充分抑制血清睾酮 (即,在24周时至 $\leq 1\text{ng/dL}$ 或从基线降低大于90%)。

[0484] 研究的主要目标是评价癸酸阿比特龙的安全性和耐受性,并确定癸酸阿比特龙贮库的初步推荐的2期剂量 (RP2D),所述剂量不超过MTD并在治疗过程中提供足够的睾酮抑制。对于2a期,主要目标是描述24周时睾酮 $\leq 1\text{ng/dL}$ 或从基线降低 $\geq 90\%$ 的患者的比例。在两个阶段中,还评价了癸酸阿比特龙的药代动力学特征和药效学作用。2a期的次要目标还包括: (1) 通过比较以下来评价A组 (PRL-02+地塞米松) 和B组 (乙酸阿比特龙+泼尼松) 的初步功效: (i) 到第28天实现血清睾酮水平 $\leq 1\text{ng/dL}$ 或与从基线降低 $\geq 90\%$; (ii) 血清睾酮水平至 $\leq 1\text{ng/dL}$ 或从基线降低 $\geq 90\%$ 的时间过程和变化; (iii) 血清睾酮水平 $\leq 1\text{ng/dL}$ 或从基线降低 $\geq 90\%$ 的持续时间; (2) 如通过下文所列的任何结果定义的反应。如果这些中的任一者发生,则将认为受试者已有反应: (i) 根据RECIST v1.1的客观反应,确认CR和PR的最小间隔为4周; (ii) PSA从基线下降 $\geq 50\%$,通过至少3周后的第二次连续PSA评估确认; (iii) 将循环肿瘤细胞计数 (CTC) 转换为 < 5 个细胞/ 7.5mL 血液最低值,通过至少3周后的额外评估确认 (对于基线时CTC计数 ≥ 5 个细胞/ 7.5mL 血液的受试者); 和 (iv) 放射学无进展存活期 (rPFS); (3) 总体存活期 (OS), 定义为从研究药物的第一剂量到由于任何原因死亡的日期的时间; (4) 根据RECIST v1.1的最佳总体反应 (BOR), 定义为所有时间点反应的最佳放射学反应; 和 (5) DOR (定义为使用CTC和/或PSA和/或RECIST v1.1和PCWG3,从首次记录的确认反应日期直到记录的进展或任何原因导致的死亡日期的时间长度)。

[0485] 研究设计: 这是患有晚期前列腺癌的患者中肌内癸酸阿比特龙贮库的1/2a期、开放标记多中心研究。在1期,所有患者将在84天治疗周期中肌内接受癸酸阿比特龙贮库与每日口服泼尼松或地塞米松的组合。在2a期中,患者将1:1随机分组,并在84天治疗周期中用肌内癸酸阿比特龙贮库与地塞米松 (A组) 或每日乙酸阿比特龙+泼尼松 (B组) 的组合治疗。在两个阶段,患者将进行计划的血清睾酮水平定期评估。参与者可以继续治疗,直到他们满足方案中概述的任何停止标准。

[0486] 1期将遵循3+3设计,其旨在鉴定不超过MTD并在治疗过程中充分抑制血清睾酮的RP2D。2a期将确认从选自1期的RP2D的安全性、耐受性和药效学作用。在1期和2a期,满足研究停止标准的患者将在治疗结束后30天以及此后每12周联系一次,以收集有关患者疾病状态、存活状态和任何后续前列腺癌治疗的信息。存活随访将持续直到死亡、撤回同意或研究结束。

[0487] 1期-剂量递增: 将招募符合资格的患有转移性去势敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的患者和患有转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 的患者。待施用的癸酸阿比特龙的初始剂量是基于来自完成的非人灵长类动物毒理学和药理学研究的发现结果; 剂量递增将按照修改

后的斐波纳契数列进行。将建立安全审查委员会 (SRC) 来审查可用的群组安全性数据以及药代动力学和药效学发现结果 (特别是睾酮抑制), 以建议关于剂量递增的决定, 包括是否应该探索中间剂量。

[0488] 在每个剂量群组, 将招募3至4名患者。如果在前28天 (DLT期) 中没有任何患者经历剂量限制性毒性 (DLT), 则剂量将在下一群组中递增。根据不良事件的通用术语标准 (CTCAE) 标准v5.0, DLT将被定义为以下中的任一种, 无论其是否归因于研究药物, 除非其明显是由于患者的潜在疾病或外部原因所致:

[0489] 血液学

[0490] • ≥ 3 级血液学毒性 (例外: 3级淋巴细胞减少症)

[0491] 非血液学

[0492] • AST、ALT或胆红素 ≥ 3 级升高

[0493] • 符合药物诱发的肝损伤 (DILI) 标准

[0494] • 任何其他 ≥ 3 级非血液学毒性, 但以下除外:

[0495] ○在足够的止吐剂和其他支持性护理的情况下3级恶心、呕吐或腹泻持续 ≤ 72 小时

[0496] ○3级疲劳, 在5天内改善至 ≤ 2 级

[0497] ○3级电解质失衡, 在48小时内纠正至 ≤ 2 级

[0498] ○其他非血液学实验室3级不良事件, 其为无症状和/或可迅速逆转 (在7天内恢复到基线或 ≤ 1 级), 除非研究者鉴定为临床相关的。

[0499] 在前28天内因DLT以外的任何原因提前退出群组的患者将被替换。

[0500] 如果某一群组中的前3至4名患者中有1名经历DLT, 则至多6名患者将被纳入所述同一剂量群组。如果没有其他患者经历DLT, 则剂量可以递增至下一群组。如果特定剂量群组中6名患者中有超过1名经历DLT, 则将已经超过了最大耐受剂量 (MTD), 剂量递增将停止, 并且之前的剂量可能被宣布为MTD。可替代地, 可以探索额外的中间剂量。

[0501] 一个或多个额外的群组可以添加来探索癸酸阿比特龙与地塞米松 (0.5mg/天) 的组合或添加在未接受LHRH激动剂或拮抗剂的患者中。一个或多个额外的群组将独立运作并遵循相同的规则和事件时间表。一个或多个地塞米松群组和未接受LHRH激动剂或拮抗剂的患者群组将由发起人决定开放。在使用地塞米松的第一群组中或在未接受LHRH激动剂或拮抗剂的患者群组中评价的癸酸阿比特龙的剂量将不高于针对泼尼松群组中的研究所选择的剂量, 除非在所述泼尼松群组中已经观察到DLT, 在这种情况下, 将选择癸酸阿比特龙的下一个最低剂量用于与地塞米松的组合的初始评价。

[0502] 2a期研究的推荐的2期剂量 (RP2D) 将是来自1期的剂量, 所述剂量不超过最大耐受剂量 (MTD) 并在治疗过程中充分抑制血清睾酮 (即, 至 $\leq 1\text{ng/dL}$ 或从基线降低 $\geq 90\%$)。

[0503] 2a期: 符合资格的mCRPC患者将进入研究的2a期, 这是一项开放标签随机化平行研究, 具有至多48名患者。患者将按1:1比例随机分组来接受癸酸阿比特龙+地塞米松 (A组) 或乙酸阿比特龙+泼尼松 (B组)。

[0504] 选定的纳入和排除标准: 纳入标准包括, 例如, (1) 在进行任何研究相关的程序之前获得书面知情同意书。(2) 同意时至少18岁或以上的男性患者。(3) 前列腺腺癌的组织学证据。(4) 对于1期, 患者必须具有以下记录的疾患中的一种: (a) mCSPC; (b) 伴有前列腺癌的

生化复发的CSPC(使用PSA进展的前列腺癌工作组3[PCWG3]定义);(c)伴有寡转移性前列腺癌的CSPC(例如,正电子发射断层摄影术(PET)阳性);和(d)mCRPC;并且对于2a期,患有mCRPC的患者;(5)在筛查访视前至少1个月接受过睾丸切除术或正在进行促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂治疗。例外:对于在无伴随GnRH激动剂或拮抗剂群组中研究的患者;(6)筛查时血清睾酮水平 $<50\text{ng/dL}$ 但 $\geq 2\text{ng/dL}$; (7)足够的肌肉量用于肌肉注射;(8)东部肿瘤协作组行为状态(ECOGPS)为0或1;(9)充足的骨髓储备,定义为:(a)绝对中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1,500/\mu\text{L}$; (b)血小板(PLT) $\geq 100,000/\mu\text{L}$;和(c)血红蛋白(HGB) $\geq 9\text{gm/dL}$; (10)足够的肾功能,定义为血清肌酐 $\leq$ 参考实验室的正常上限(ULN)的1.5倍或计算的肌酐清除率 $\geq 50\text{mL/min}$,如通过用于计算肌酐清除率的验证算法所确定;(11)足够的肝功能,定义为丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST) $\leq$ ULN的2.5倍且总胆红素 $\leq$ ULN的1.5倍。继发于吉尔伯特病的胆红素升高除外。确认吉尔伯特病的诊断需要:未缀合(间接)胆红素值升高;过去12个月的全血细胞计数、血涂片和网织红细胞计数正常;过去12个月的氨基转移酶和碱性磷酸酶正常;(12)血清白蛋白 $\geq 3\text{gm/dL}$ 和血清钾 $\geq 3.5\text{mEq/L}$; (13)非不育且与有生育能力的女性伴侣保持异性性行为的患者必须愿意从筛查之时起、在药物治疗的整个持续时间内以及直到癸酸阿比特龙的最终剂量后90天使用高效避孕手段,诸如男用避孕套加杀精剂;(14)对于2a期,患者必须具备以下中的一项或多项:(a)经中心实验室确认,筛查时CTC计数 ≥ 5 个细胞/ 7.5mL 血液,(b)根据RECIST1.1的可测量疾病和在筛查时靶病变大小 $\geq 1\text{cm}$,以及(c)筛查时PSA值 $\geq 2\mu\text{g/L}$ (2ng/mL)。排除标准包括例如对癸酸阿比特龙、阿比特龙、癸酸阿比特龙、泼尼松或地塞米松或它们的赋形剂或组分中的任一者的已知超敏性。

[0505] 统计方法:将使用描述性统计数据来汇总基线特征、研究治疗暴露、安全性变量和初步功效。分类变量或名义变量将按频率和百分比进行汇总。连续变量将使用标准汇总统计数据(N、平均值、标准差、中值、最小值和最大值)进行汇总。对于所有功效终点,将呈现围绕点估计值的95%置信区间。

[0506] 安全性分析:不良事件将根据严重程度、严重性以及与研究治疗的关系进行汇总。实验室数据、生命体征、PFT和ECG将与基线值进行比较。

[0507] 药代动力学分析:确定血浆PK参数将包括但可能不限于最大($C_{\max}$)和最小($C_{\min}$)观察到的浓度、达到 $C_{\max}$ 的时间($T_{\max}$)、表观分布体积(V_d/F)、表观全身清除率(CL/F)、各种AUC指标($AUC_{\text{最后}}$ 、 AUC_{inf} 、 AUC_{tau})和半衰期,基于阿比特龙、癸酸阿比特龙和某些已知阿比特龙代谢物(即,硫酸阿比特龙、N-氧化物阿比特龙、N-氧化物硫酸阿比特龙、D4阿比特龙和3-酮基-5- α 阿比特龙)的血浆水平。

[0508] 药效学分析:测定前列腺特异抗原(PSA)、血清睾酮、脱氢表雄酮(DHEA)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)、雄烯二酮、二氢睾酮(DHT)、孕酮、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮、11-脱氧皮质酮(11-DOC)和11-脱氧皮质醇。

[0509] 功效分析(仅2a期):按治疗组的睾酮反应将针对实现第24周时血清睾酮水平 $\leq 1\text{ng/dL}$ 或第24周时睾酮降低 $\leq 90\%$;血清睾酮水平至 $\leq 1\text{ng/dL}$ 的时间过程和变化;以及血清睾酮水平 $\leq 1\text{ng/dL}$ 的持续时间制成表格。临床反应将按群组使用PCWG3反应标准和/或RECIST 1.1和/或PSA反应和/或CTC标准制成表格。将为以RP2D进行治疗的患者的ORR、DOR、PFS和OS准备汇总统计数据。

[0510] 部分结果:虽然研究仍在进行中,但以下结果显示少数群组 and 某些患者的初步药代动力学和药效学结果。基于现有数据,2期的推荐剂量是每三个月(12周)一次约1260mg癸酸阿比特龙。此临床研究中的所有群组1和2均用泼尼松,每日一次或两次5mg口服进行治疗;并且所有群组3-5均用地塞米松治疗,每日一次0.5mg口服进行治疗。应相应地理解本文显示的这些群组的结果。

[0511] 血清类固醇水平:部分结果显示,对于群组1-5,血清睾酮水平从基线降低,在第168天观察到群组5中降低高达95%,对于群组3和4分别观察到80%和86%降低。参见图3A和下表3A。根据筛查平均值和第1周期第1天给药前样品计算的中值基线T水平是7.45ng/dL。在以720mg及以上给药的患者中,16名患者中有13名的睾酮水平与基线相比降低90%或是在第28天值降低至 ≤ 1 ng/dL。

[0512] 表3A. 血清睾酮剂量反应

研究日	群组 1 (n)	180 mg (%CFB)	群组 2 (n)	360 mg (%CFB)	群组 3 (n)	720 mg (%CFB)	群组 4 (n)	1260 mg (%CFB)	群组 5 (n)	1800 mg (%CFB)
1	3	0%	3	0%	4	0%	6	0%	6	0%
2	3	-33%	3	-11%	4	-41%	6	-51%	5	-41%
3	3	-42%	3	0%	4	-50%	6	-65%	5	-46%
5	3	-48%	3	-28%	4	-48%	6	-69%	5	-62%
7	3	-52%	3	-49%	4	-65%	6	-79%	5	-76%
10	3	-61%	3	-51%	4	-74%	6	-79%	5	-79%
14	3	-67%	3	-67%	4	-82%	6	-80%	6	-85%
21	3	-71%	3	-72%	4	-87%	6	-88%	5	-88%
28	3	-73%	3	-71%	4	-85%	6	-89%	6	-88%
42	3	-65%	3	-64%	4	-81%	6	-90%	5	-93%
56	3	-55%	2	-60%	3	-83%	6	-89%	5	-79%
70	3	-47%	2	-56%	3	-81%	5	-80%	6	-87%
77			2	-56%	3	-80%	6	-87%	5	-88%
84			2	-49%	3	-76%	6	-83%	4	-88%
112			1	-79%	3	-94%	6	-93%	3	-83%
140			1	-63%	3	-88%	4	-89%	2	-96%
168			1	-32%	3	-80%	3	-86%	2	-95%
196			1	-56%	3	-93%	2	-97%	2	-98%

[0514] 还观察到血清DHEA-S、DHEA、雄烯二酮水平从基线显著降低。参见图3B、3C和3D。

[0515] 如图3E所示,孕酮相对于基线的变化并不显著,并且在所有群组中均迅速恢复到基线。还参见下表3B。对于群组5,孕酮水平在首次施用后的前两周内升高,但在第6周左右恢复到基线,并且在第二周期期间,对于所有群组均未观察到孕酮水平的显著升高。关于群组4和5的绝对血清孕酮水平还参见图11B,其中LL0Q是1.59nM。应注意的是,对于群组1-3观察到的最大血清孕酮水平是2.5nM。图3F和3G显示群组3、4和5中的血清11-脱氧皮质酮和皮质酮反应,趋势与针对上述孕酮水平观察到的趋势相似。关于第一周期参见下表3C中所示的汇总。

[0516] 表3B. 血清孕酮剂量反应

[0517]

研究日	群组 1 (n)	180 mg (%CFB)	群组 2 (n)	360 mg (%CFB)	群组 3 (n)	720 mg (%CFB)	群组 4 (n)	1260 mg (%CFB)	群组 5 (n)	1800 mg (%CFB)
1	3	0%	3	0%	4	0%	6	0%	6	0%
14	3	0%	3	37%	4	-1%	4	20%	6	165%
28	3	8%	3	8%	3	-2%	6	35%	6	86%
42							1	0%	2	0%
56	3	0%	3	0%	3	0%	5	0%	6	12%
70	2	0%					3	22%	3	0%
84			2	0%	3	0%	5	0%	5	8%
112							1	6%		
140							1	0%	1	0%
168			1	0%	3	6%	4	1%	2	-7%
196									2	52%
224					1	0%	1	0%	2	-7%
252			1	0%	1	0%	3	0%	2	0%

[0518] 表3C. 周期1期间的孕酮和皮质酮变化的汇总

[0519]

百分比 (%)		天			
剂量组	上游 类固醇	14	28	56	84
720 mg (N=4)	孕酮	-1	-2	0	0
	皮质酮	49	27	9	-33
1260 mg (N=5)	孕酮	20	35	0	0
	皮质酮	184	400	19	32
1800 mg (N=6)	孕酮	165	86	12	13
	皮质酮	455	259	64	100

[0520] PSA水平: 中值基线PSA水平是3.01ng/mL。部分结果显示, 在16名患者(群组3、4和5)中的15名中观察到PSA50, 参见图7、8A、8B和10。在16名患者中的8名中观察到PSA90。如图9A和9B所示, 在用本文中的PRL-02 (肌内癸酸阿比特龙) 治疗后达到PSA50和90的患者(未接受化疗的CRPC)的百分比远高于针对乙酸阿比特龙(AA)和恩杂鲁胺(Enza)所报告的那些百分比。下表进一步汇总在孕酮水平未升高的情况下观察到的PSA降低。

[0521] 表3D. 稳健PSA活性而无孕酮升高100%的未接受化疗的CRPC PSA下降>50%; 75%的CSPC患者的PSA不可检测[‡]

[0522]

群组	ID	剂量 (mg)	组	基线 PSA	最佳 PSA 反应*	访视	访视日孕酮 (nM) [^]	PSA 不可 检测 [#]
5	06-1501	1800	mCRPC	19.18	48%	C1D84	<LLOQ	否
5	06-1502	1800	mCSPC	2.83	-99.6%	C2D84	<LLOQ	是
5	04-1503	1800	mCSPC	0.03	-67%	C1D84	2.54	是
5	02-1504	1800	mCRPC	10.07	-92.4	C1D28	<LLOQ	否
5	02-1505	1800	mCSPC	21.96	-98%	C1D84	0.50	否
5	04-1506	1800	mCRPC	0.52	-54%	C1D28	<LLOQ	否
4	06-1401	1260	mCRPC	39.54	-99.97%	C3D84	<LLOQ	是
4	06-1402	1260	mCRPC	10.43	-93%	C4D28	<LLOQ	否
4	02-1403	1260	mCRPC	19.45	-98%	C4D28	<LLOQ	否
4	06-1404	1260	mCSPC	0.03	-67%	C2D84	<LLOQ	是
4	02-1405	1260	mCRPC	311.80	-94%	C1D56	<LLOQ	否
4	04-1406	1260	mCSPC	3.18	-82%	C1D56	2.90 [†]	否

[0523] [‡]迄今为止的7/7CRPC患者和3/4CSPC患者结果

[0524] *如果实验室值<<超灵敏测定LLOQ(0.02ng/mL),则使用基线后PSA值0.01ng/mL用于反应计算

[0525] ^孕酮测定LLOQ=1.59nM;周期1后21个样品中只有2个>2nM(2.64,3.34nM),剂量均为1800mg

[0526] #定义为PSA<0.2ng/mL(临床不可检测);6个PSA值中有5个<超灵敏测定LLOQ(0.02ng/mL)

[0527] †第28天和第70天值的平均值。

[0528] 药代动力学结果:来自群组1、2、3、4和5(分别180mg、360mg、720mg、1260mg和1800mg癸酸阿比特龙)的药代动力学分析的部分结果显示于图4A-4E中。值得注意的是,在群组3中,患者08-1301是所有群组中所有阿比特龙值均保持低于LLOQ的唯一患者。对于癸酸阿比特龙,观察到08-1301的AbiDec的最小增加,此后下降至0ng/ml。针对1800mg剂量(群组5)观察到的C_{max}在第一周期(0-84天)期间为5.55ng/ml,并且在第二周期期间为2.88ng/ml。针对1260mg剂量(群组4)观察到的C_{max}在第一周期(0-84天)期间为4.32ng/ml,并且在第二周期期间为5.11ng/ml。

[0529] 安全性结果:部分结果还显示,所有群组1-5的安全性特征均是优异的。尽管CYP17A1羟化酶上游的类固醇略有增加,但迄今为止在1期研究中并未发现与盐皮质激素过多有关的安全性问题。CYP17A1羟化酶上游类固醇的增加也远低于在Zytiga情况下所观察到的增加。

[0530] 患者1。该患者属于群组1,其施用了180mg的癸酸阿比特龙。该患者是62岁,患有CSPC,格里森评分≤6,其进入研究时左侧髂总和股淋巴结受累,并且PSA可测量。患者接受了地加瑞克(2021年3月至5月)和亮丙瑞林(2021年6月开始)。在2021年7月12日向患者注射了癸酸阿比特龙,虽然观察到持续雄激素抑制(治疗第21-56天睾酮下降59%-61%),参见图5,但患者未达到≤1ng/dL的睾酮水平,并按照临床方案退出临床研究。还如图5所示,在该患者中,未观察到孕酮相对于基线的增加,这支持了癸酸阿比特龙优先抑制CYP17A1裂解酶而不是CYP17A1羟化酶。在2021年9月24日,该患者开始恩杂鲁胺(Xtandi)治疗。随访分析和研究后PET/CT扫描显示,该患者实现了先前淋巴结病变的完全消退,并且PSA低于LLOQ。

[0531] 患者2。该患者属于群组2,其施用了360mg的癸酸阿比特龙。该患者是68岁的男性,患有CSPC,格里森评分为7,进入研究时胸骨和右髂骨处存在坐骨病变。该患者接受了Lupron(2011年至2012年)、放射疗法(2012年5月)、Eligard(2015年)、多西他赛(2015年)、Provenge(2016年)、Keytruda(2018年)、Lupron(2018年)和Xtandi(2019年10月至2021年6月)。该患者的类固醇反应显示于图6中。从图6可以看出,该患者还实现了持续雄激素抑制。存在相对于基线(孕酮)的瞬时“上游”类固醇增加,其随后恢复到基线,表明癸酸阿比特龙优先阻断CYP17A1裂解酶。

[0532] 实施例4.癸酸阿比特龙制剂的制备和稳定性测试

[0533] 该实施例显示用于制备各种180mg/mL的癸酸阿比特龙制剂的程序,并测试了它们的储存稳定性。制剂1不含添加的抗氧化剂。将制剂1填充到有或没有氮气覆层的小瓶中。制剂2含有单硫代甘油作为抗氧化剂。将制剂2填充到有或没有氮气覆层的小瓶中。制剂3含有α-生育酚作为抗氧化剂。将制剂3填充到有或没有氮气覆层的小瓶中。

[0534] 癸酸阿比特龙原料药的制备在2022年8月18日公布的WO 2022/174134中进行了描

述。

[0535] 对于原料药(癸酸阿比特龙)的分析,使用反相高效液相色谱分析方法进行了测定、相关物质和根据保留时间的鉴定。用Advanced Materials Technology Halo C8反相柱,使用3.0x 100mm的尺寸和2.7 μ m的粒度进行分离。线性梯度程序(20分钟)与流动相一起使用,所述流动相由25mM乙酸铵水性缓冲液和甲醇与乙腈的混合物组成。工作标准溶液和样品溶液在甲醇稀释剂中制备。典型进样体积是5 μ L且检测波长是210nm。

[0536] 梯度分布:

[0537] 流动相A:在90%水、10%甲醇中的25mM乙酸铵

[0538] 流动相B:在90%乙腈、10%甲醇中的25mM乙酸铵

[0539]	时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0	50	50
	20	5	95
	25	5	95
	25.1	50	50
	30	50	50

[0540] 制剂1-3的详细信息如下所示。制剂1:对于每mL,癸酸阿比特龙,180.0mg;苯甲醇,100.0mg;苯甲酸苄酯,200.0mg;玉米油(超精制),适量至1.0mL。制剂2:对于每mL,癸酸阿比特龙,180.0mg;苯甲醇,100.0mg;苯甲酸苄酯,200.0mg;单硫代甘油,2.0mg;玉米油(超精制),适量至1.0mL。制剂3:对于每mL,癸酸阿比特龙,180.0mg;苯甲醇,100.0mg;苯甲酸苄酯,200.0mg; α -生育酚,0.75mg;玉米油(超精制),适量至1.0mL。

[0541] 本研究中使用的小瓶是10mL、20mm的透明玻璃钳口小瓶,反吹式(West ID 68000390)。瓶塞是Datwyler Serum 20mm,FM259/00mniflex深灰色I型(材料代码110010664)。密封件是各种20mm翻盖铝密封件。

[0542] 用于制备和包装制剂1-3的方法的简要描述在下文显示。检查待用作混配容器的1000或500mL瓶或烧杯的清洁度并确定皮重(Tare Wt)。添加所需量的苯甲酸苄酯。添加所需量的苯甲醇。开始混合。搅拌直至溶液均匀。如果适用,添加所需量的单硫代甘油或 α -生育酚。搅拌直至溶液均匀。将所需量的原料药添加到容器中。混合不少于30分钟。继续混合直至所有API溶解。如果API不溶解,则可以在下一步骤中添加玉米油来帮助溶解。将玉米油(超精制)添加至溶液中以帮助API的溶解。如果未添加,则在观察结果部分中将此步骤标记为N/A。用玉米油(超精制)将溶液适量至目标净重。记下溶液的新毛重和净重。混合溶液直至均匀。将药物产品溶液通过PVDF 0.2mm过滤器过滤到带有螺盖的去热原的Pyrex玻璃容器中。基于填充参数(填充目标,5.42g/5.5mL)校准填充蠕动泵。将5.5mL填充到10mL小瓶中,并记录小瓶的净重。记录前三个填充的小瓶的净重,然后记录每十个小瓶的净重,并且最后记录最后一个小瓶的净重。用手塞住小瓶并用半自动压盖器或手动压盖器(根据可用性)密封。如果适用,对于一些小瓶,在塞住之前不要添加氮气顶部空间。对于其他小瓶,将每个小瓶用经过滤的氮气覆盖10秒,然后将瓶塞置于小瓶上。

[0543] 稳定性测试:下表显示测试方法以及初始($t=0$)和稳定性时所制备批次的验收标

准:

测试	方法	验收标准
视觉外观	基于最终使用者在正常使用者条件下所观察的受测材料的总体外观	澄清、微黄色溶液, 明显无微粒或异物
[0544] 微粒(HIAC)	TP00036*	NMT 6000 个颗粒 ≥ 10 mm; NMT 600 个颗粒 ≥ 25 mm
HPLC 测定/RS	TP77610**	测定: 90.0% – 110.0% 相关物质: 报告结果
溶液的颜色	欧洲药典(Ph.Eur.) 2.2.2	报告结果

[0545] *TP00036是基于USP<788>和USP<789>。

[0546] **TP77610使用如下所示的HPLC测定。

[0547] 所制备的制剂还在以下条件下进行稳定性测试:

	小瓶配置-倒置	
	储存条件	样品拉伸时间点
[0548] 初始或 t=0	25°C/60% RH	1、2、3 和 9 个月
	40°C/75% RH	1、2、3 和 9 个月

[0549] 对于癸酸阿比特龙玉米油溶液的分析, 使用反相高效液相色谱分析方法(TP77610)进行了测定、有关物质和根据保留时间的鉴定。用XBridge Shield RP18反相柱, 使用4.6x 100mm的尺寸和3.5 μ m的粒度、柱温45°C、流速1.5mL/min进行分离。使用线性梯度程序(25分钟), 其中流动相由40mM水性碳酸氢铵缓冲液和甲醇与乙腈(ACN)的混合物组成。工作标准溶液和样品溶液在异丙醇稀释剂中制备。典型进样体积是10 μ L且检测波长是254nm。

[0550] 梯度分布:

[0551] 流动相A: 50:25:25 40mM碳酸氢铵缓冲液: MeOH: ACN

[0552] 流动相B: 50:50 MeOH: ACN

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

[0554] 稳定性测试的结果:

[0555]

表 4A. 25°C/60% RH 倒置下无氮气顶部空间的制剂 1 的稳定性

测试	方法	验收标准	时间点				
			0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	9 个月
外观		报告结果	结果 符合；澄清、微黄色溶液， 黄色溶液，明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液， 明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液， 明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液， 明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液， 明显无微粒或异物
微粒(HIAC)	00036	10 µm: 报告结果 25 µm: 报告结果	7 个颗粒 2 个颗粒	未安排	未安排	6 个颗粒 3 个颗粒	未安排
HPLC 测定	77610	报告结果(LC%)	99.7	99.2	99.6	98.6	98.5
HPLC 相关物质	77610	任何单独杂质: 报告结果(RRT%) 总杂质: 报告结果(%)	1.38/0.10 0.10	1.39/0.11 0.11	1.22/0.10 0.10	0.90/0.10 1.20/0.10 1.22/0.14 0.34	0.90/0.10 1.19 (约 1.192)/0.19 1.21 (约 1.211)/0.33 1.24/0.12 0.74
溶液的颜色 欧洲药典 2.2.2	79021*	报告结果	强度高于 Y5、但 低于 Y4	溶液的 EP 颜色: 强 度高于 Y5、但低于 Y4	EP 颜色: 强 度高于 Y4、但低 于 Y3。	EP 颜色: 强 度高于 Y4、但低 于 Y3	EP 颜色: 强 度高于 Y3、但低 于 Y2

*方法 79021 是基于欧洲药典 2.2.2。

表 4B. 40°C/75% RH 倒置下无氮气顶部空间的制剂 1 的稳定性

测试	方法	验收标准	时间点			
			1 个月	2 个月	3 个月	9 个月
外观		报告结果	结果 澄清、黄色溶液，明显无 微粒或异物	结果 澄清、黄色溶液， 明显无微粒或异物	结果 澄清、黄色溶液， 明显无微粒或异 物	结果 澄清、黄色溶液， 明显无微粒或异物

[0556]

微粒(HIAC)	00036	10 µm: 报告结果 25 µm: 报告结果	未安排	未安排	3 个颗粒 2 个颗粒	未安排
HPLC 测定	77610	报告结果(LC%)	99.6	99.2	98.4	98.7
HPLC 相关物质	77610	任何单独杂质: 报告结果(RRT%) 总杂质: 报告结果(%)	0.90/0.12 1.19/0.14 1.22/0.12 1.39/0.10 0.48	0.90/0.12 1.19 (1.193)/0.10 1.19 (1.195)/0.12 1.20/0.12 1.21/0.15 1.22 (1.217)/ 0.19 1.22 (1.219)/ 0.13 0.93	0.90/0.13 1.19/0.14 1.20 (1.196)/0.15 1.20 (1.198)/0.15 1.22 (1.215)/0.20 1.22 (1.218)/0.22 1.22 (1.221)/0.15 1.24/0.10 1.23	0.90/0.15 1.19 (约 1.187)/0.31 1.19 (约 1.192)/0.26 1.21 (约 1.211)/0.36 1.21 (约 1.214)/0.38 1.69
溶液的颜色欧洲药典 2.2.2	79021	报告结果	溶液的EP颜色强度高于Y3、但低于Y2	EP颜色: 强度高于Y3、但低于Y2	EP颜色: 强度高于Y1 Y1	EP颜色: 强度高于Y1

表 4C. 25°C/60% RH 倒置下具有氮气顶部空间的制剂 1 的稳定性

测试	方法	验收标准	时间点				
			0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	9 个月
外观		报告结果	结果	结果	结果	结果	结果
			符合; 澄清、微黄色溶液, 无明显无微颗粒或异物	澄清、微黄色溶液, 无明显无微颗粒或异物	澄清、微黄色溶液, 无明显无微颗粒或异物	澄清、微黄色溶液, 无明显无微颗粒或异物	澄清、微黄色溶液, 无明显无微颗粒或异物
微粒(HIAC)	00036	10 µm: 报告结果 25 µm: 报告结果	13 个颗粒 5 个颗粒	未安排	未安排	1 个颗粒 1 个颗粒	未安排
HPLC 测定	77610	报告结果(LC%)	100.1	99.3	99.5	98.6	99.2
HPLC 相关物质	77610	任何单独杂质: 报告结果(RRT%)总杂质: 报告结果(%)	1.38/0.10 0.10	1.39/0.11 0.11	1.39/0.10 0.10	1.39/0.10 0.10	1.19 (约 1.192)/0.22 1.21 (约 1.211)/0.32 0.54
溶液的颜色欧洲药典 2.2.2	79021	报告结果	强度高于 Y5、但低于 Y4	溶液的EP颜色强度高于Y6、但低于Y5	EP颜色: 强度高于Y5、但低于Y4	EP颜色: 强度高于Y4、但低于Y5	EP颜色: 强度高于Y4、但低于Y5

[0557]

表 4D. 40°C/75% RH 倒置下具有氮气顶部空间的制剂 1 的稳定性

测试	方法	验收标准	时间点			
			1 个月	2 个月	3 个月	9 个月
外观		报告结果	结果 澄清、微黄色溶液，明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液，明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液，明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液，明显无微粒或异物
微粒(HIAC)	00036	10 µm: 报告结果 25 µm: 报告结果	未安排	未安排	2 个颗粒 1 个颗粒	未安排
HPLC 测定	77610	报告结果(LC%)	99.4	99.7	99.2	99.7
HPLC 相关物质	77610	任何单独杂质: 报告结果(RRT/%) 总杂质: 报告结果(%)	1.19/0.13	1.22/0.11	1.22 (1.215)/0.10	1.19 (约 1.187)/0.13
			1.22/0.11	0.11	1.22 (1.218)/0.12	1.19 (约 1.192)/0.15
			1.39/0.12		0.21	1.21 (约 1.211)/0.17
			0.36			1.21 (约 1.214)/0.18
溶液的颜色欧洲药典 2.2.2	79021	报告结果	溶液的 EP 颜色 强度高于 Y4、但低于 Y3	EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y3。	EP 颜色: Y3	EP 颜色: 强度高于 Y2、但低于 Y1

表 4E. 25°C/60% RH 倒置下具有氮气顶部空间的制剂 2 的稳定性

测试	方法	验收标准	时间点			
			0 个月	1 个月	2 个月	3 个月
外观		报告结果	结果 符合; 澄清、微黄色溶液，明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液，明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液，明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液，明显无微粒或异物
微粒(HIAC)	00036	10 µm: 报告结果 25 µm: 报告结果	13 个颗粒 4 个颗粒	未安排	未安排	未安排
HPLC 测定	77610	报告结果(LC%)	100.3	99.6	99.5	100.2
HPLC 相关物质	77610	任何单独杂质: 报告结果(RRT/%) 总杂质: 报告结果(%)	1.38/0.10	1.39/0.11	1.39/0.10	<0.10
			0.10	0.11	0.10	<0.10

[0558]

溶液的颜色 欧洲药典 2.2.2	79021	报告结果	强度高于 Y5、但 低于 Y4	但溶液的 EP 颜色强度 高于 Y6、但低于 Y5	EP 颜色: 强度高 于 Y6、但低于 Y5	EP 颜色: 强度高 于 Y5、但低于 Y4
------------------------	-------	------	--------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

表 4F. 40°C/75% RH 倒置下具有氮气顶部空间的制剂 2 的稳定性

测试	方法	验收标准	时间点			
			1 个月	2 个月	3 个月	9 个月
外观		报告结果	结果 澄清、微黄色溶液, 明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液, 明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液, 明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液, 明显无微粒或异物
微粒 (HIAC)	00036	10 µm: 报告结果 25 µm: 报告结果	未安排	未安排	3 个颗粒 2 个颗粒	未安排
HPLC 测定	77610	报告结果 (LC%)	100.2	100.2	98.9	100.5
HPLC 相关物质	77610	任何单独杂质: 报告结果 (RRT/%) 总杂质: 报告结果 (%)	1.39/0.11 0.11	未知杂质 <0.10 <0.10	未知杂质 <0.10 <0.10	<0.10 <0.01
溶液的颜色欧洲 药典 2.2.2	79021	报告结果	溶液的 EP 颜色强度 高于 Y6、但低于 Y5	EP 颜色: 强度高于 Y6、但低于 Y5	EP 颜色: 强度 高于 Y6、但低 于 Y5	EP 颜色: 强度高于 Y5、但低于 Y4

表 4G. 25°C/60% RH 倒置下具有氮气顶部空间的制剂 3 的稳定性

测试	方法	验收标准	时间点			
			0 个月	1 个月	2 个月	3 个月
外观		报告结果	结果 符合; 澄清、微黄色溶液, 带 、微黄色溶有黑色纤维 液, 明显无 微粒或异 物	结果 澄清、微黄色溶液, 带 、微黄色溶有黑色纤维	结果 澄清、微黄色溶液, 明显无微粒或异物	结果 澄清、微黄色溶液, 明显无微粒或异物
微粒 (HIAC)	00036	10 µm: 报告结果 25 µm: 报告结果	9 个颗粒 2 个颗粒	未安排	未安排	1 个颗粒 1 个颗粒

[0559]

HPLC 测定	77610	报告结果(LC%)	99.7	99.3	99.2	98.9	99.5
HPLC 相关物质	77610	任何单独杂质: 报告结果(RRT/%) 总杂质: 报告结果(%)	1.38/0.10 0.10	1.39/0.11 0.11	1.39/0.10 0.10	1.20/0.13 1.22/0.12 1.39/0.10 0.34	1.19 (约 1.192)/0.28 1.2 (约 1.211)/0.32 0.60
溶液的颜色欧洲药典 2.2.2	79021	报告结果	强度高于 Y5、但低于 Y4	溶液的 EP 颜色强度高于 Y6、但低于 Y5	EP 颜色: 强度高于 Y6、但低于 Y5	EP 颜色: 强度高于 Y5、但低于 Y4	EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y3

表 4H. 40°C/75% RH 倒置下具有氮气顶部空间的制剂 3 的稳定性

测试	方法	验收标准	时间点		1 个月		2 个月		3 个月		9 个月	
			结果	结果	结果	结果	结果	结果	结果	结果	结果	结果
外观		报告结果	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物	澄清、微黄色溶液，无明显微粒或异物
微粒(HIAC)	00036	10 µm: 报告结果 25 µm: 报告结果	未安排	未安排	未安排	未安排	未安排	未安排	3 个颗粒 1 个颗粒	未安排	未安排	未安排
HPLC 测定	77610	报告结果(LC%)	98.8		99.4		98.9		99.3			
HPLC 相关物质	77610	任何单独杂质: 报告结果(RRT/%) 总杂质: 报告结果(%)	1.19/0.17 1.22/0.14 1.39/0.12 0.44	1.22/0.10 1.39/0.10 0.20	1.22/0.12 1.39/0.10 0.22	1.19 (约 1.192)/0.17 1.21 (约 1.211)/0.14 1.21 (约 1.214)/0.15 0.45						
溶液的颜色欧洲药典 2.2.2	79021	报告结果	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y5、但低于 Y4	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5	溶液的 EP 颜色: 强度高于 Y4、但低于 Y5

[0560] 结论:如上所示,使用单硫代甘油作为抗氧化剂提高癸酸阿比特龙的稳定性,在25 °C/60%RH或40°C/75% RH下储存长达3个月后具有最少的颜色变化和最少量的总杂质。这代表了相对于最好在5°C下储存的现有癸酸阿比特龙制剂的显著改进。

[0561] 实施例5.用于注射的癸酸阿比特龙溶液的制造

[0562] 说明通常在用于肌肉注射的癸酸阿比特龙溶液(180mg/mL)的制造方法中进行的步骤的流程图提供于图12中。所述方法中的步骤的简要说明显示如下。

[0563] 混配:在添加赋形剂之前,用氮气NF吹扫混合容器。癸酸阿比特龙溶液的混配以混合容器所需的大约50%的超精制玉米油开始。添加苯甲醇、苯甲酸苄酯和单硫代甘油并混合直至视觉上均匀。在混合苯甲醇、苯甲酸苄酯和单硫代甘油的同时添加氮气覆层。然后分批添加癸酸阿比特龙并混合直至完全溶解。添加超精制玉米油至目标重量。将氮气覆层添加至本体溶液中,同时搅拌直至均匀。

[0564] 过滤:将本体溶液通过生物负荷降低过滤器过滤。在生物负荷过滤器后采集生物负荷样品。

[0565] 将生物负荷降低的本体溶液通过两个串联的冗余灭菌过滤器进行过滤,以提供无菌本体溶液。对两个灭菌过滤器进行过滤后完整性测试。

[0566] 无菌填充:在预冲洗台和瓶塞台歧管处引入氮气覆层。将5mL无菌过滤溶液无菌填充到10mL小瓶中,用塞子塞住并密封小瓶。目标填充体积是5.5mL(根据USP<1151>中可移除体积的指南),目标重量范围=5.42g+/-3%或5.26g-5.58g。在开始时检查小瓶的重量,在填充中间和填充结束时检查每个托盘的代表性小瓶。

[0567] 封盖和目视检查:将小瓶封盖,然后进行100%目视检查。对可接受的小瓶进行散装包装并转移至包装和贴标签操作。

[0568] 本公开中提及的每个参考文献均特此以其各自的全文并入。

[0569] 关于描述为某一个属的本公开的方面,所有个体物种均单独地视为本公开的独立方面。如果将本公开的方面描述为“包含”某一特征,则将实施方案也设想为“由”或“基本上由”所述特征组成。

[0570] 本文描述的所有各个方面、实施方案和选项可以在任何和所有变型中组合。

[0571] 现在已经描述了本发明的一些实施方案,对于本领域技术人员来说显而易见的是,前述内容仅是说明性的而非限制性的,仅通过实例的方式呈现。许多修改和其他实施方案都在本领域普通技术人员的范围内,并且被设想为落入本发明及其任何等效方案的范围内。可以理解,本发明的变化对于本领域技术人员来说将是显而易见的,并且本发明旨在包括那些替代方案。此外,由于本领域技术人员将容易想到许多修改,因此不希望将本发明限于所说明和描述的确切构造和操作,因此,可以采取所有合适的修改和等效方案,从而落入本发明的范围内。

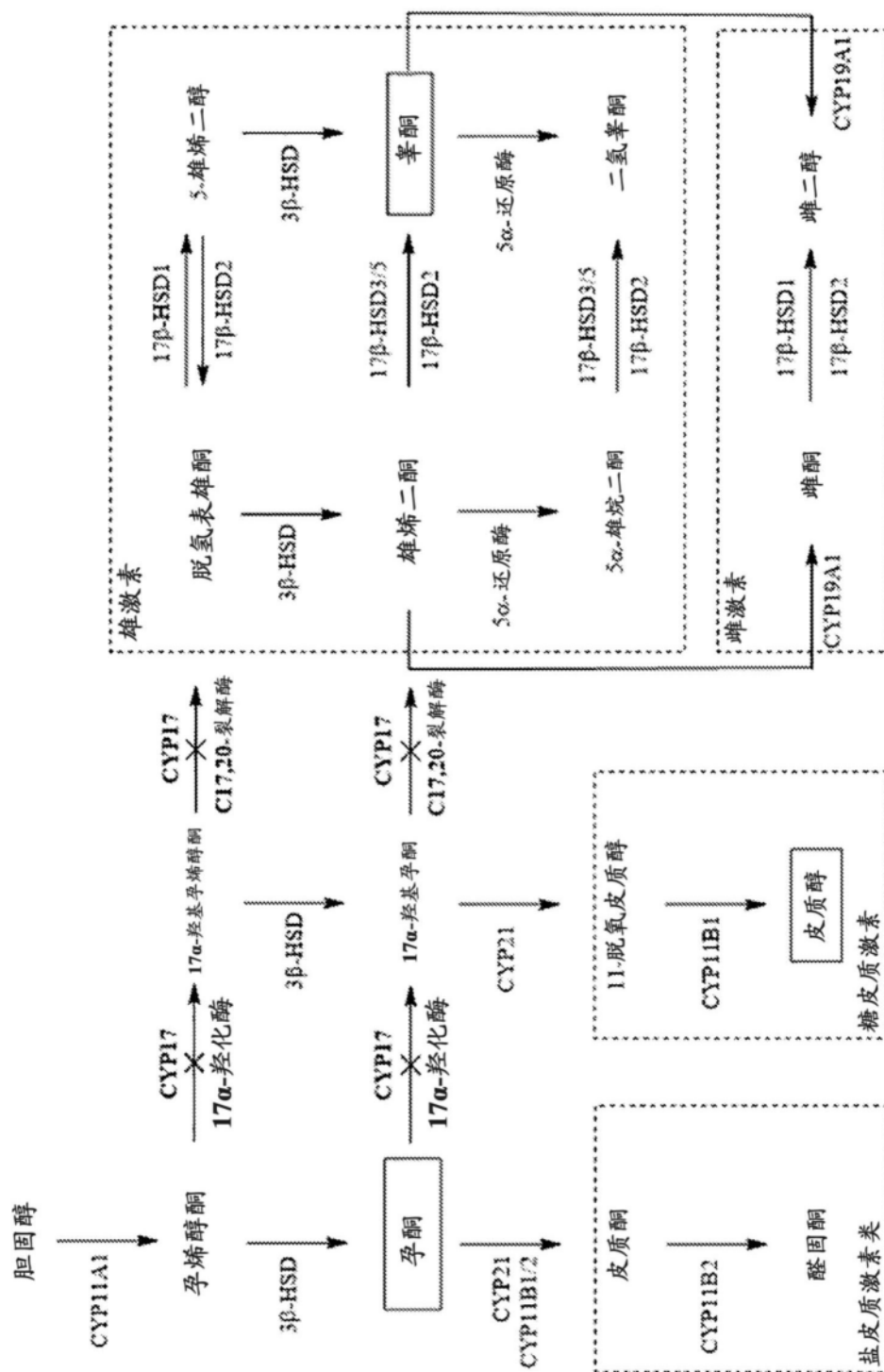
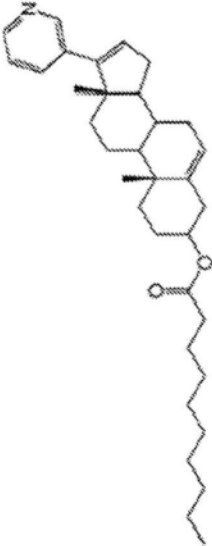


图1



指定纯度: 99.4 wt%

测试或性质	测试结果	
外观	白色固体	
红外光谱	光谱与参考物质一致	
根据高效液相色谱法(HPLC)的杂质 报告所有杂质≥ 0.05 wt%	杂质(RRT) / ID	结果 (wt%)
	RRT 1.19 {乙基普拉睾酮癸酸酯}	0.42
根据HPLC的纯度	99.6 wt%	
根据气相色谱法的残留溶剂	溶剂	检出量
	丙酮	未检测到(LOD = 3 ppm)
	乙腈	未检测到(LOD = 8 ppm)
	二氯甲烷	181 ppm
粉末X射线衍射	结晶	
硫酸盐灰分(炽灼残渣)	< 0.05 wt%	
卡尔费休水分	0.12 wt%	
根据离子色谱法的三乙胺	< 986 ppm	
根据USP <61>的微生物计数	总需氧微生物计数(TAMC): < 50 CFU/g 合并的总酵母和霉菌计数(TYMC): < 50 CFU/g	
根据USP <85>的细菌内毒素 ^{EU}	< 51.4 EU/g	
RRT = 相对保留时间		LOD = 检测限

图2

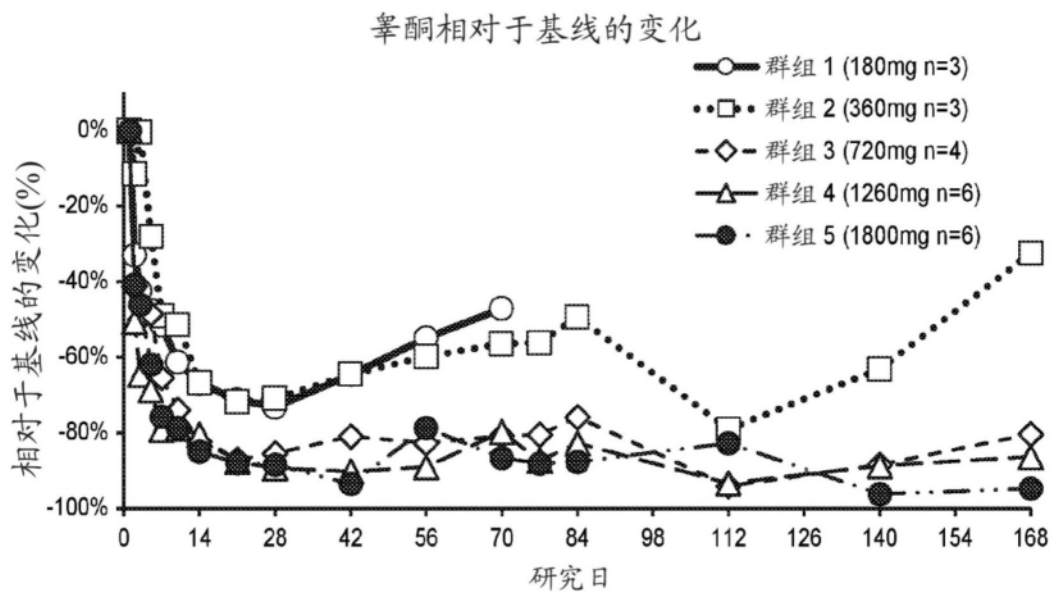


图3A

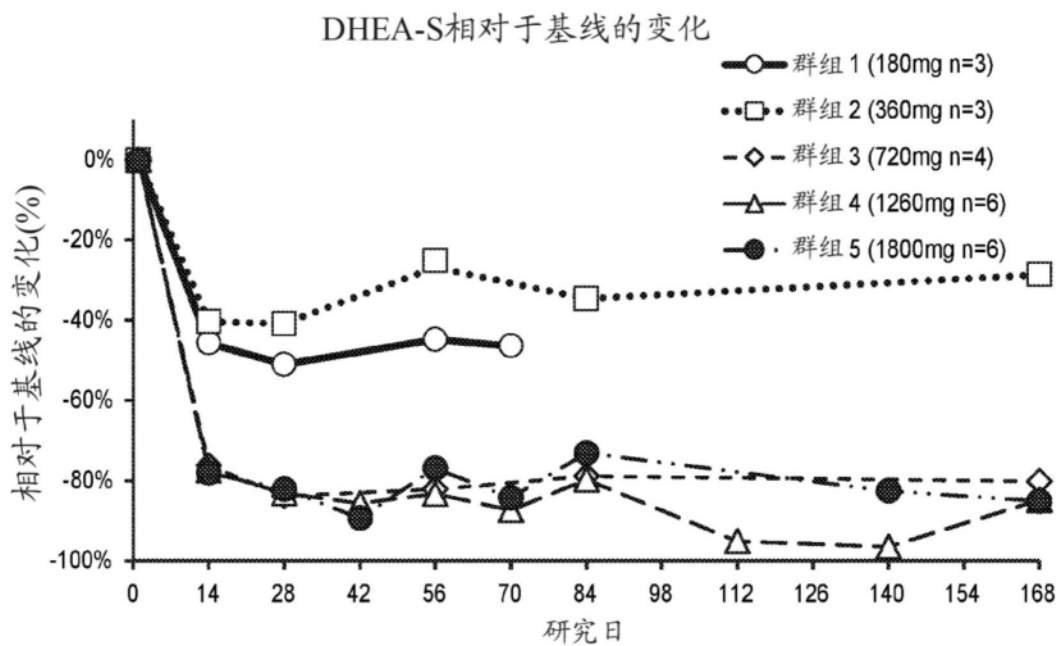


图3B

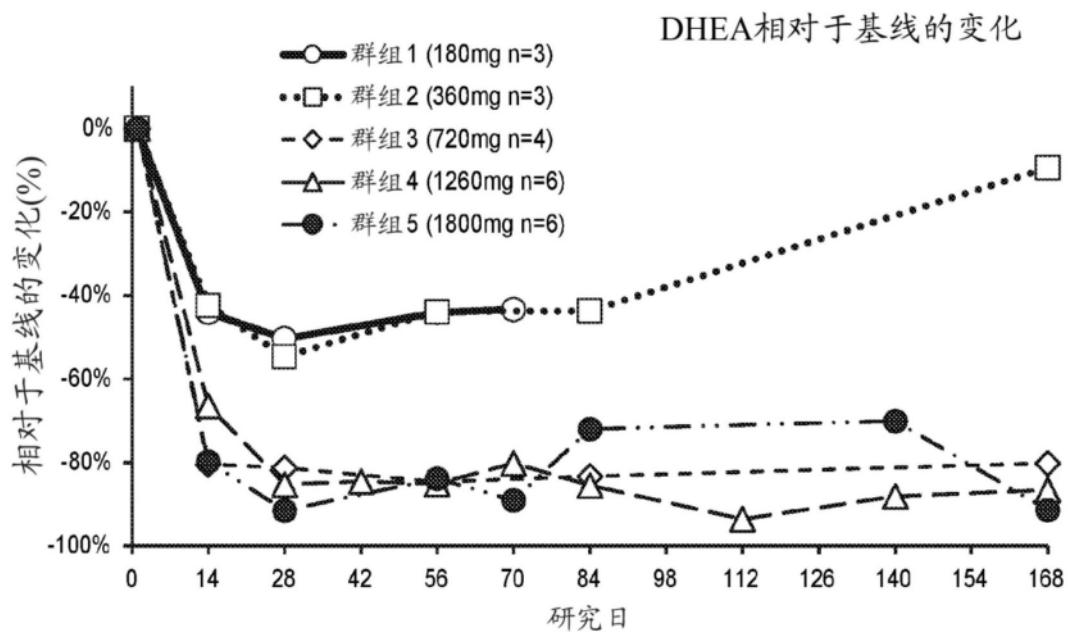


图3C

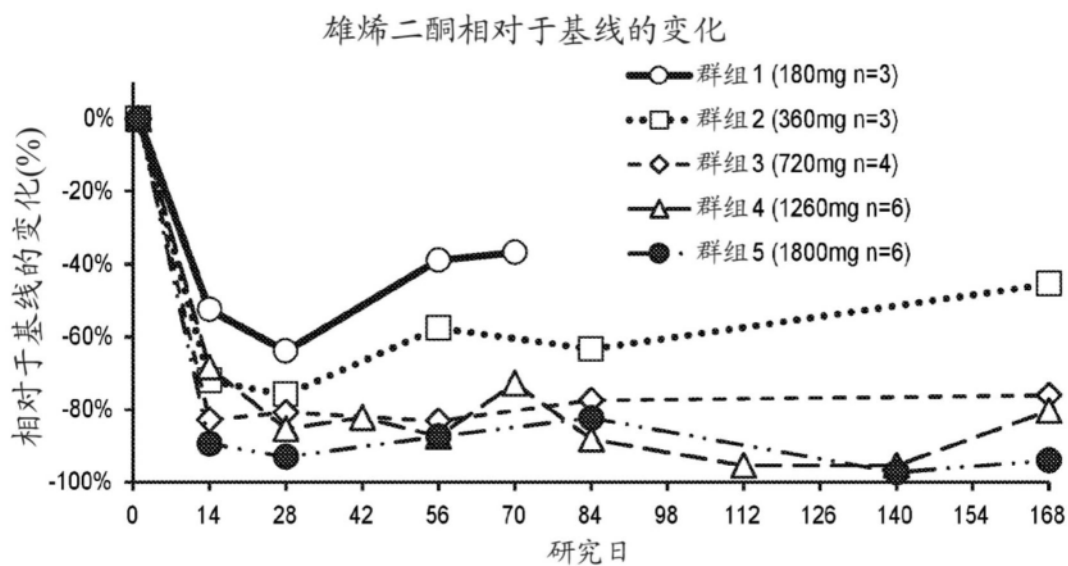


图3D

孕酮相对于基线的变化

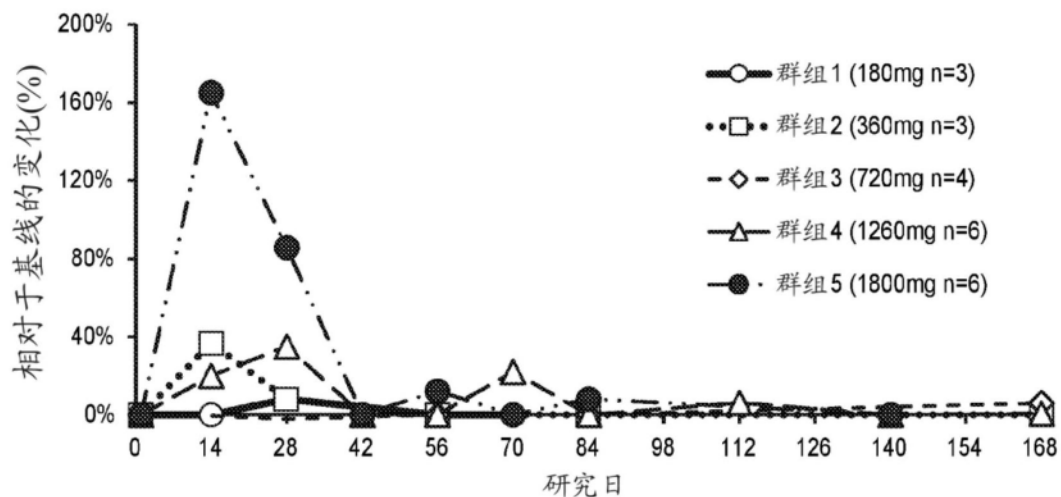


图3E

11-脱氧皮质酮相对于基线的变化

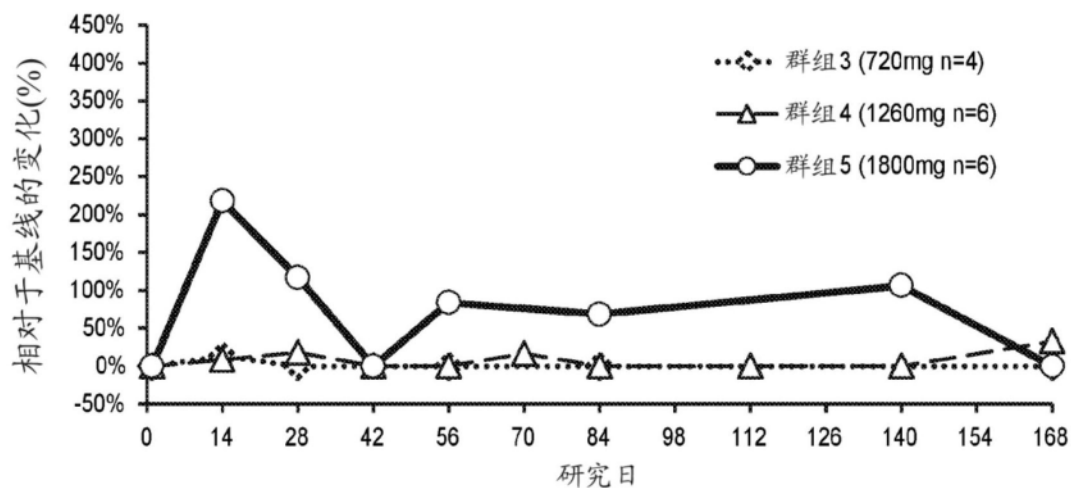


图3F

皮质酮相对于基线的变化

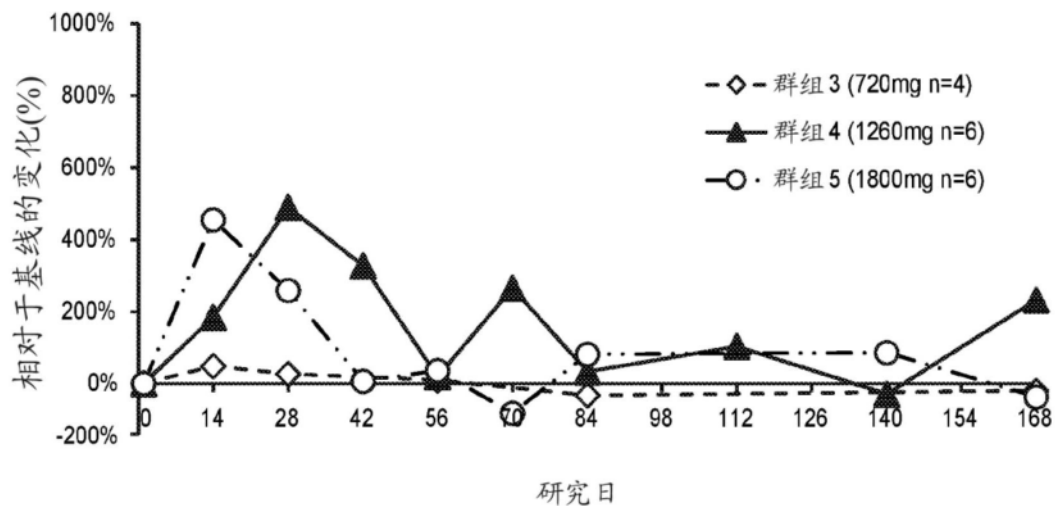


图3G

癸酸阿比特龙

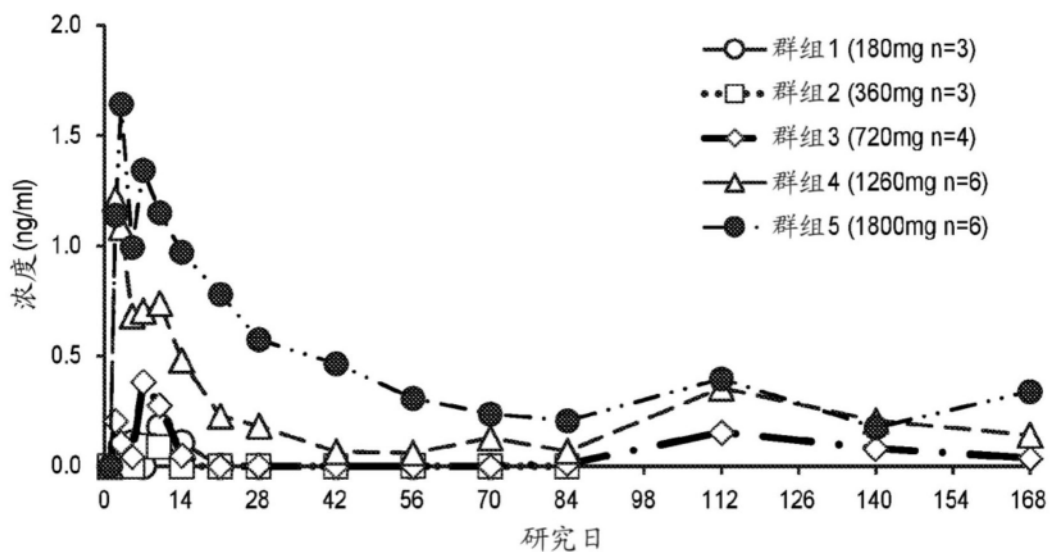


图4A

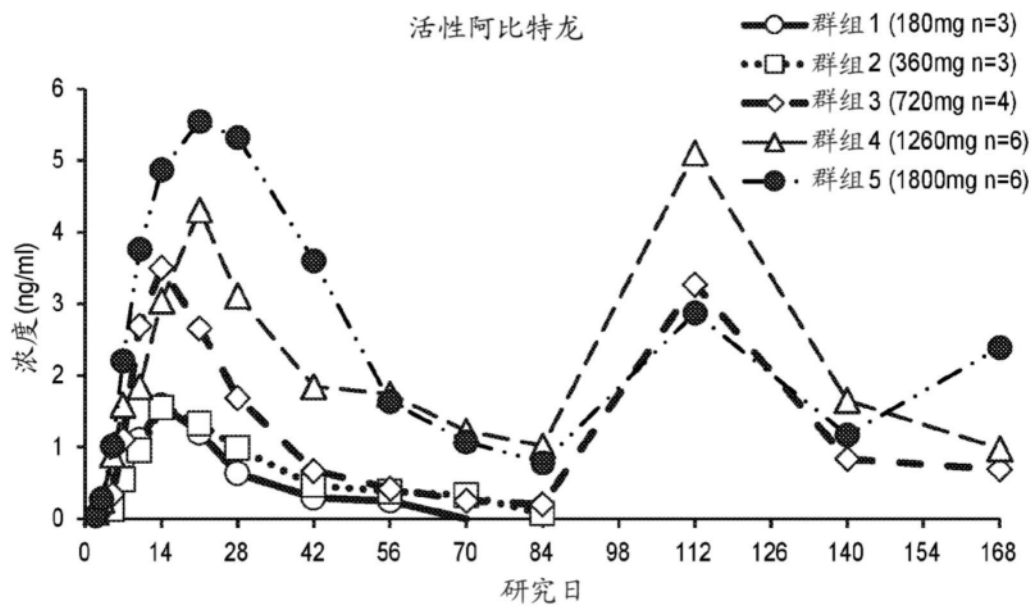


图4B

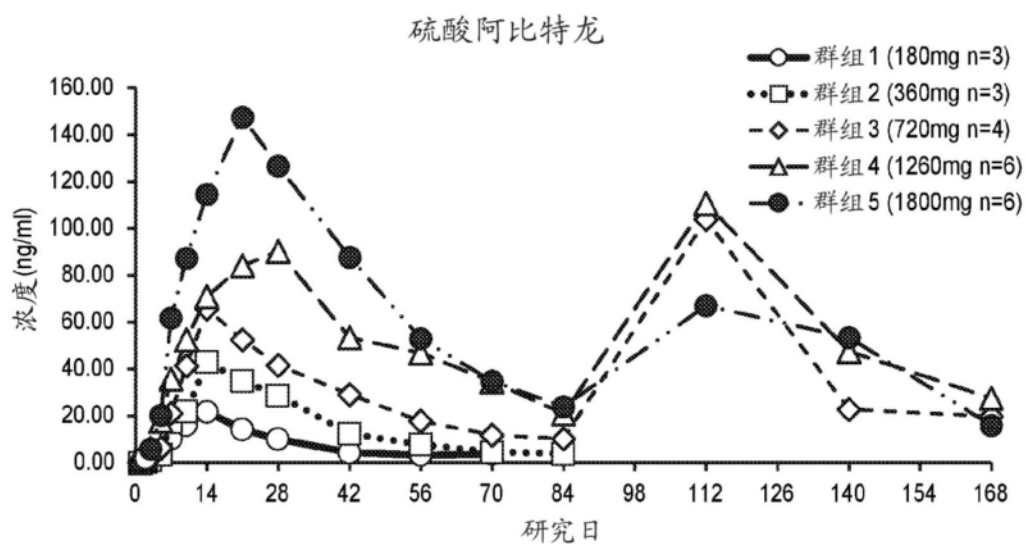


图4C

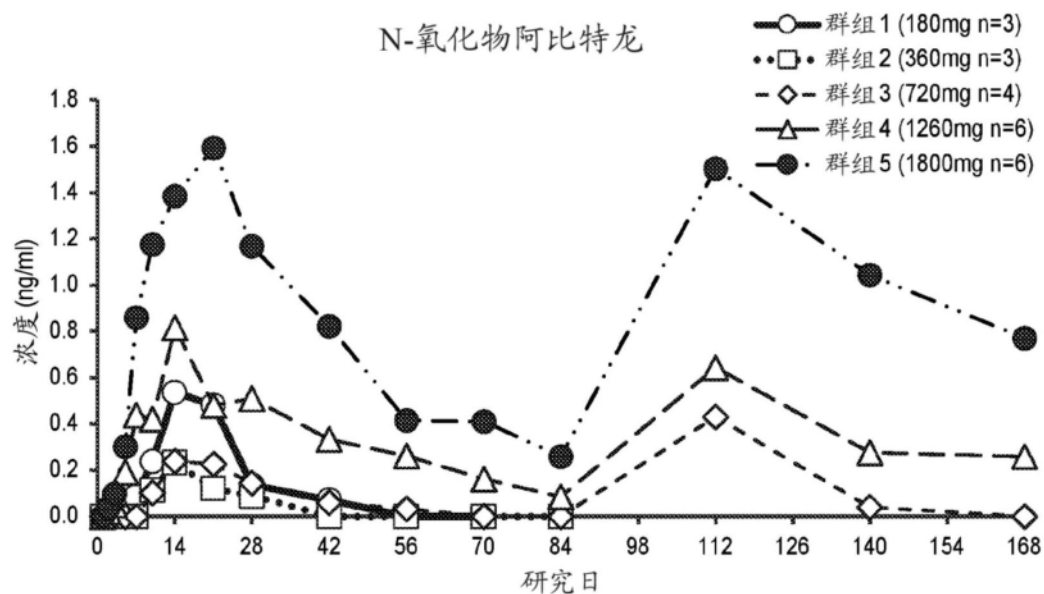


图4D

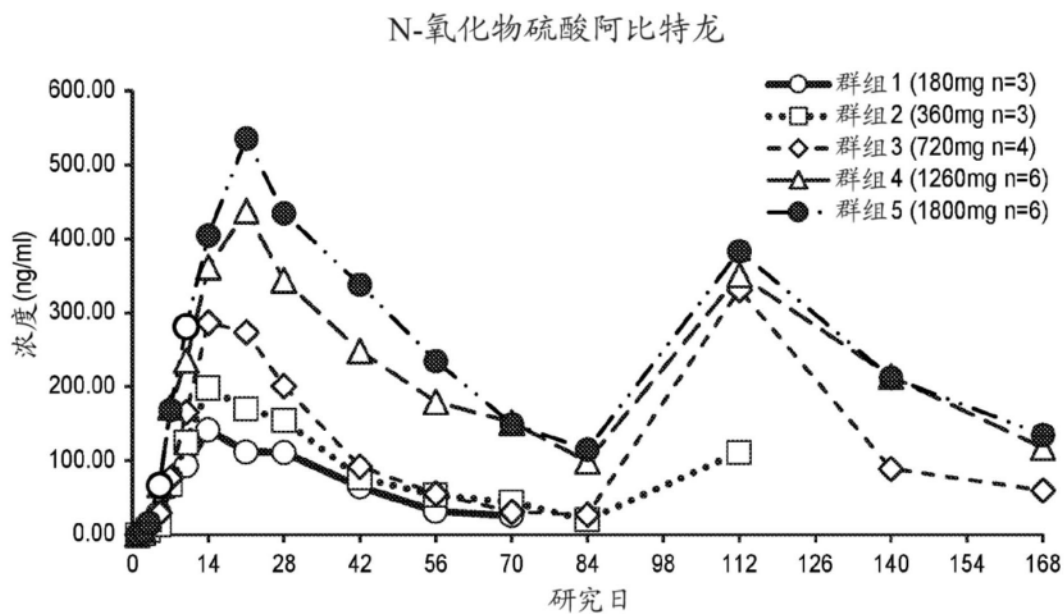


图4E

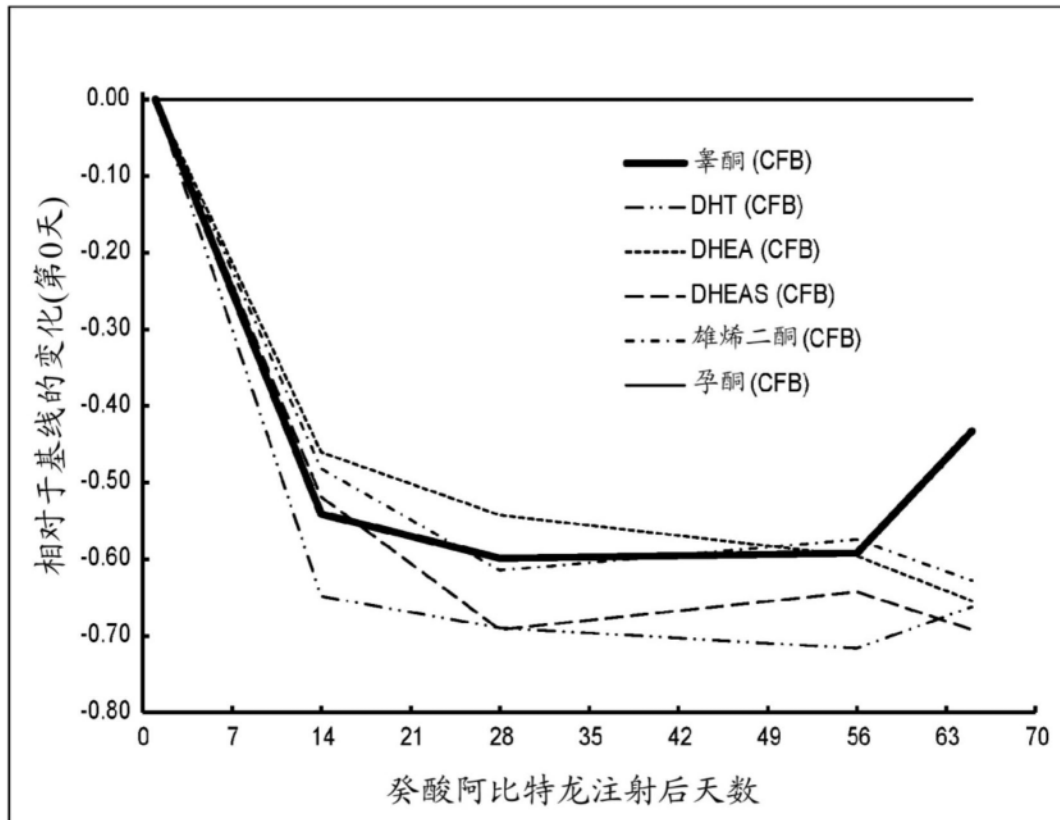


图5

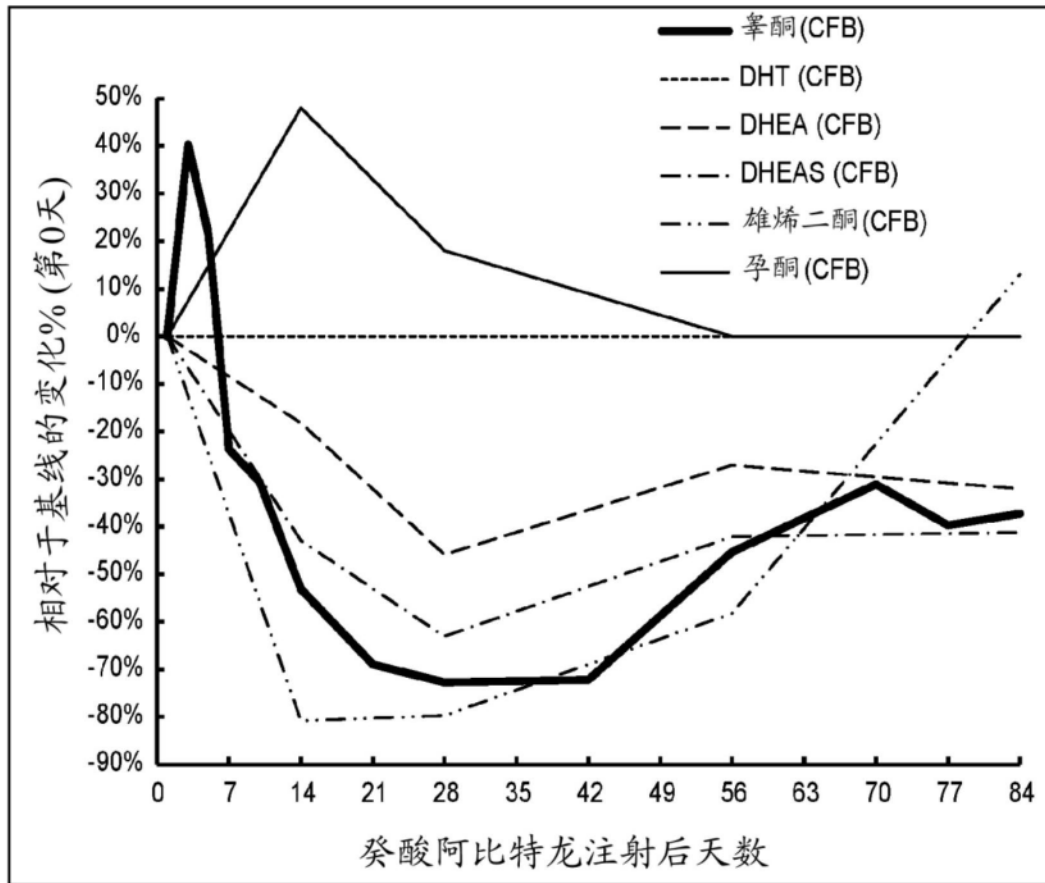


图6

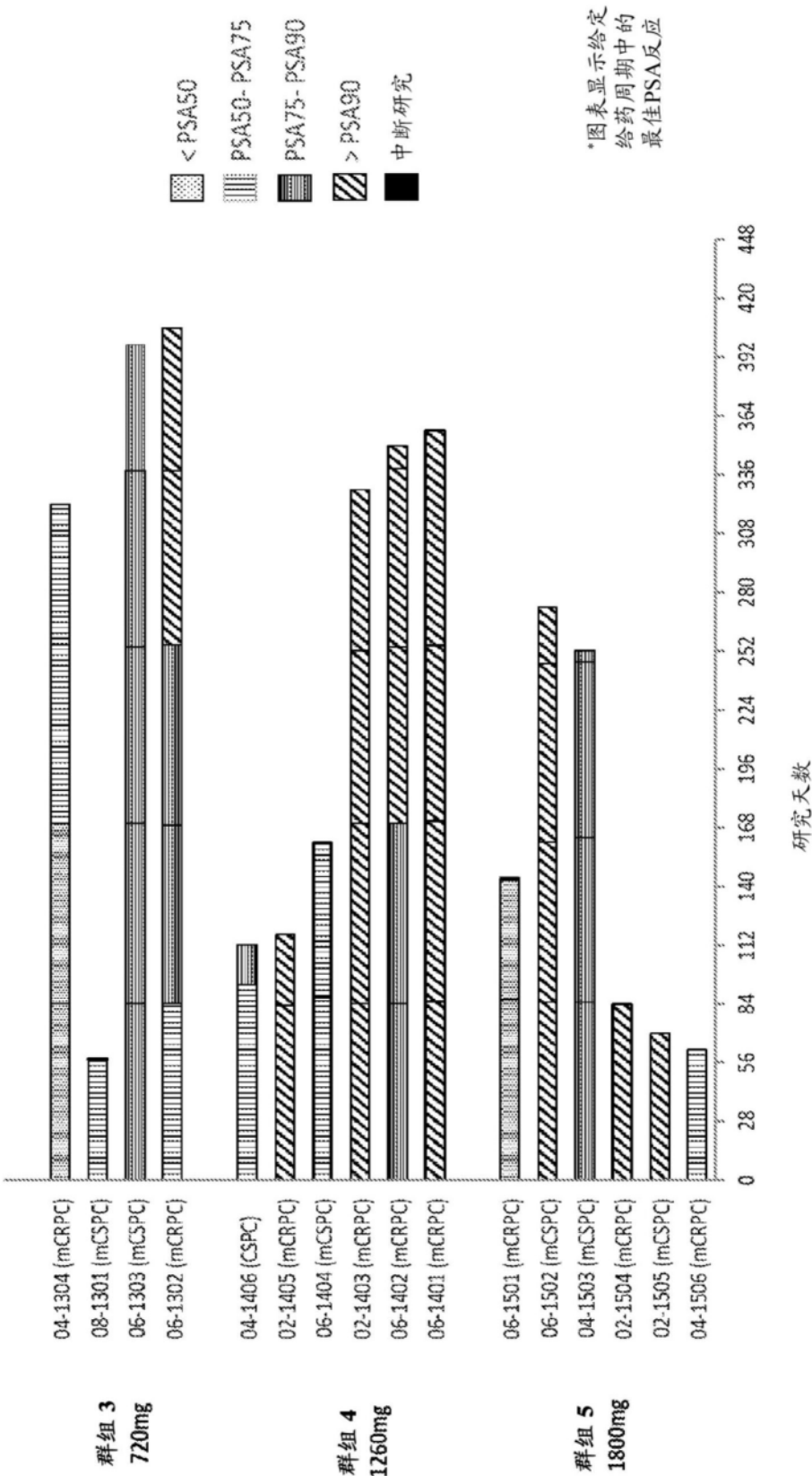


图7

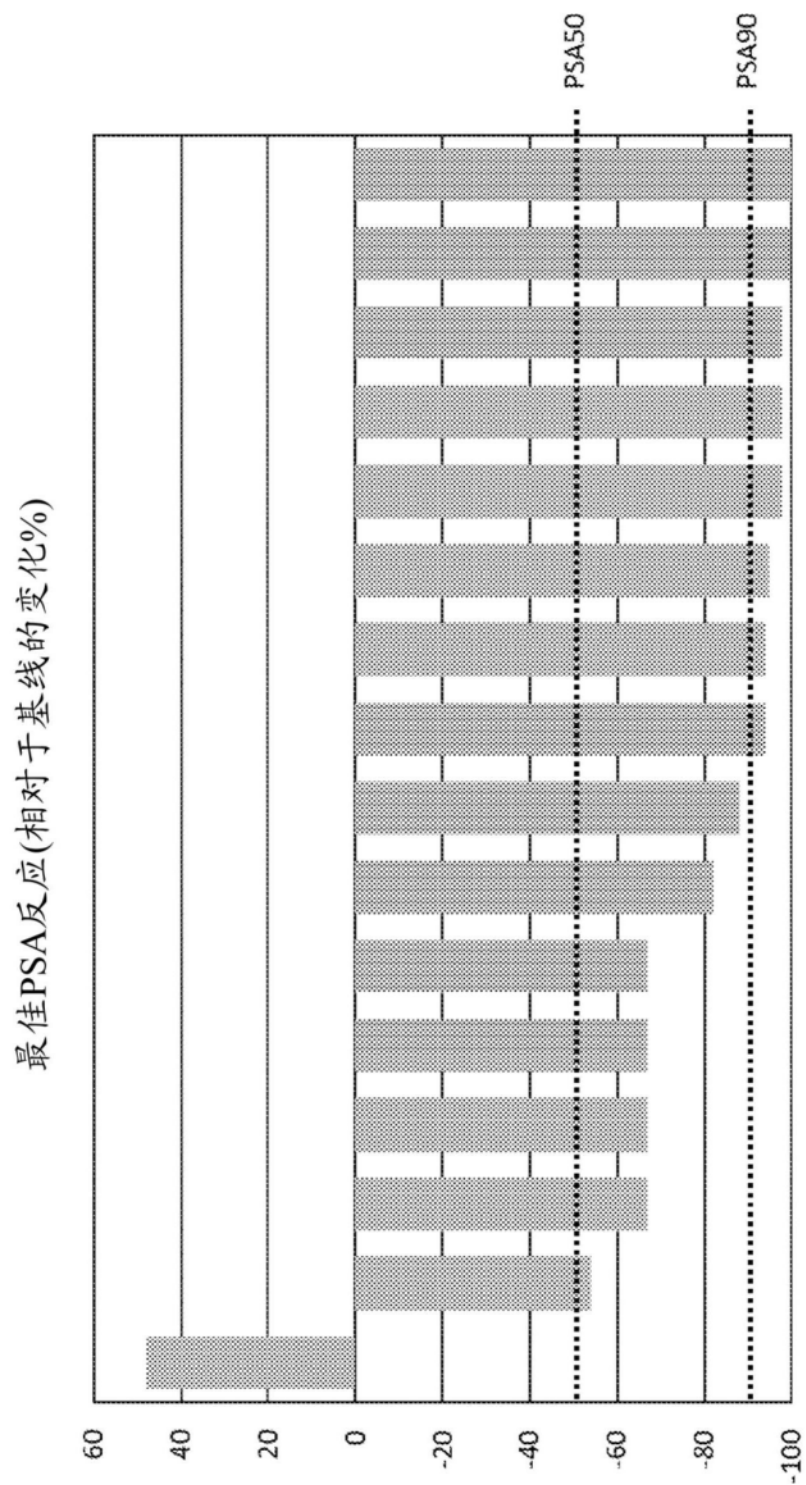


图8A

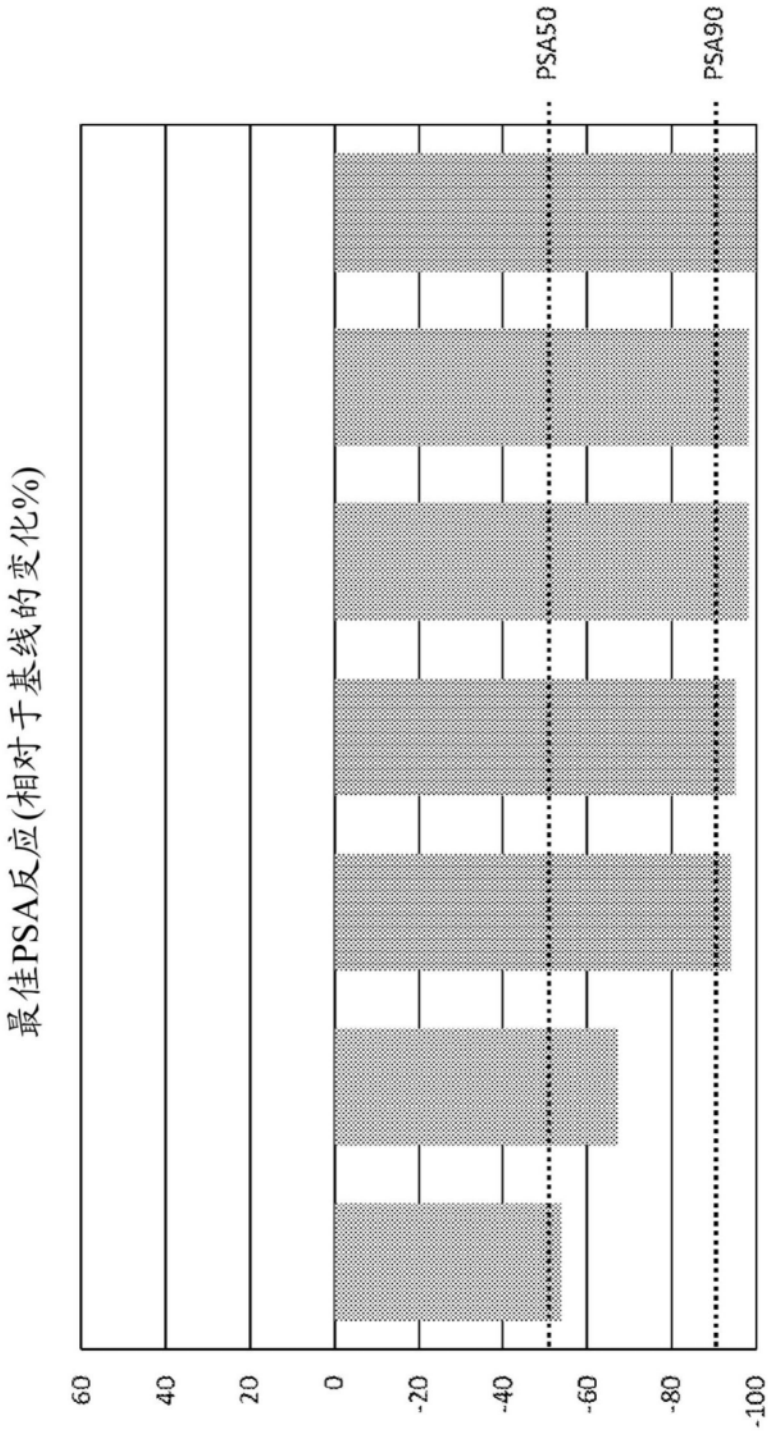


图8B

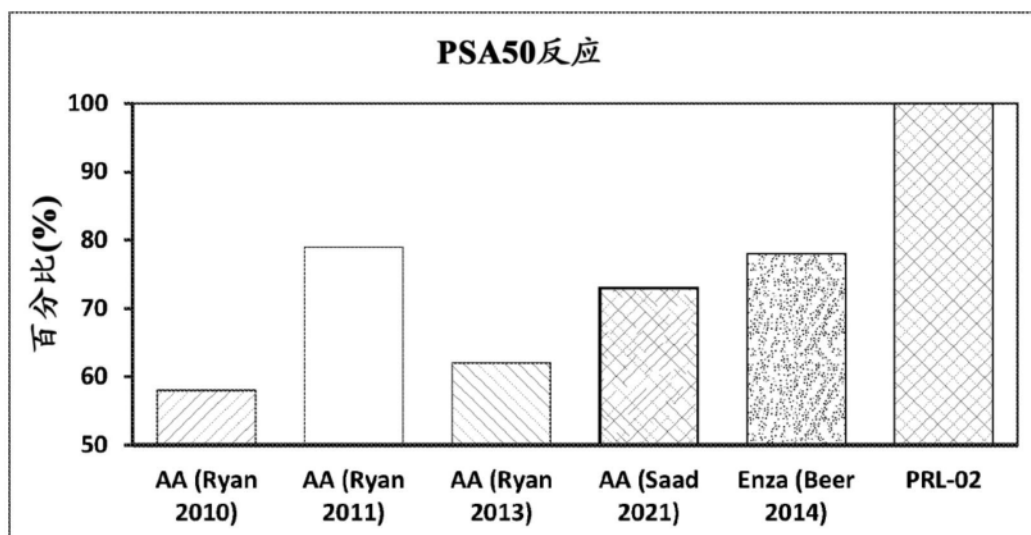


图9A

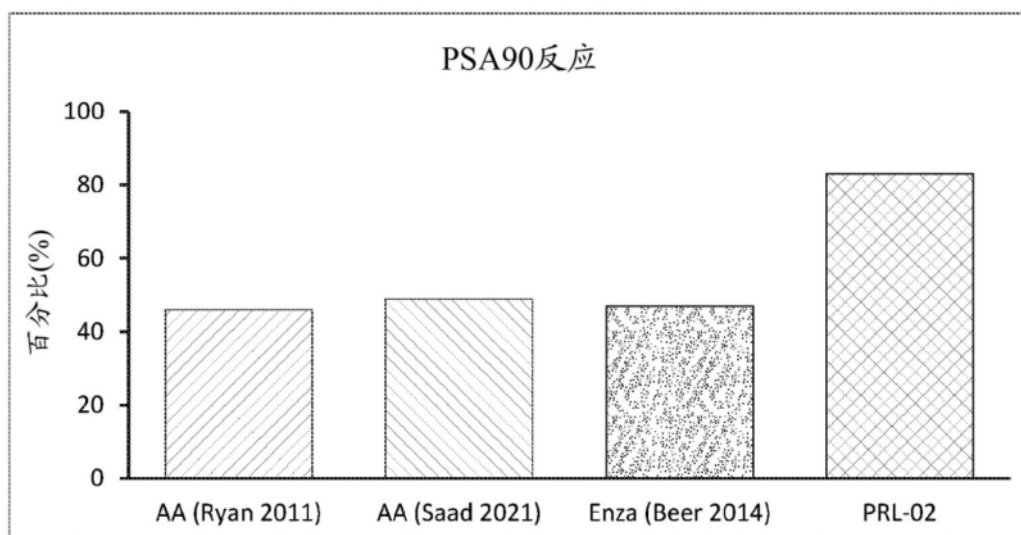


图9B

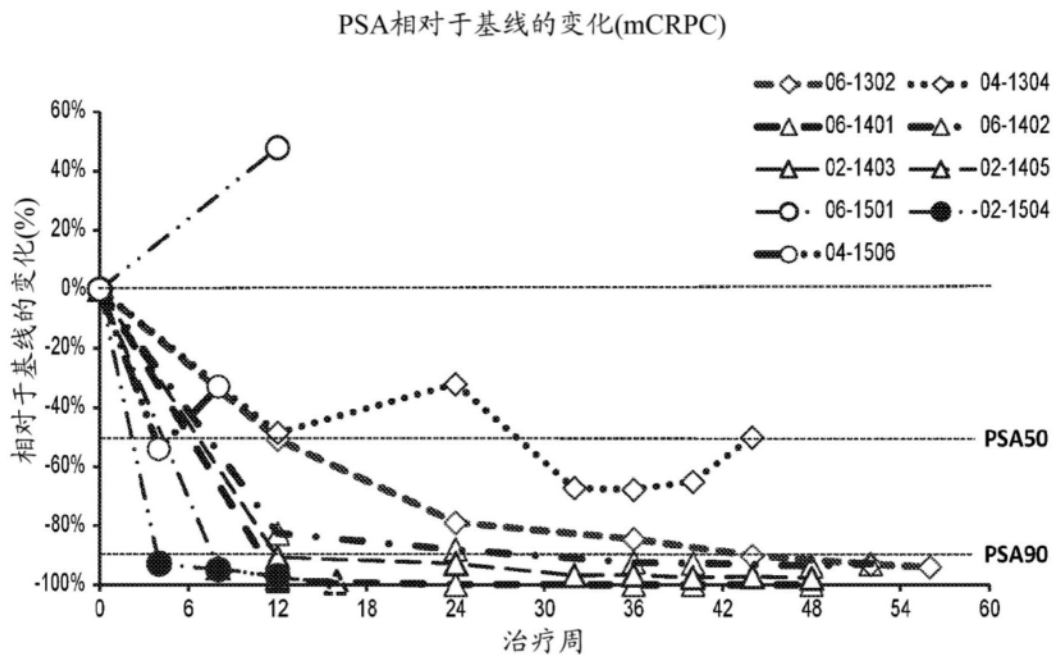


图10

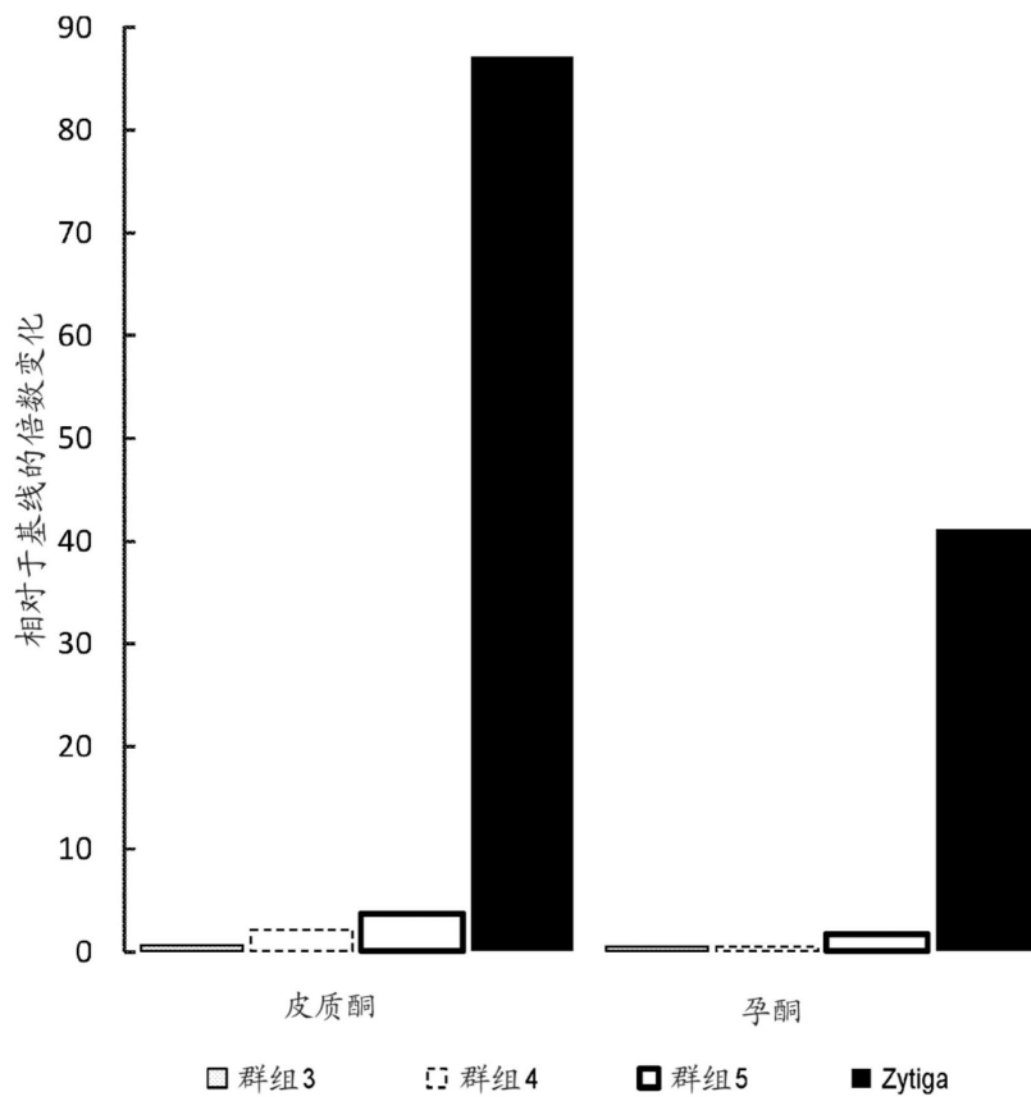
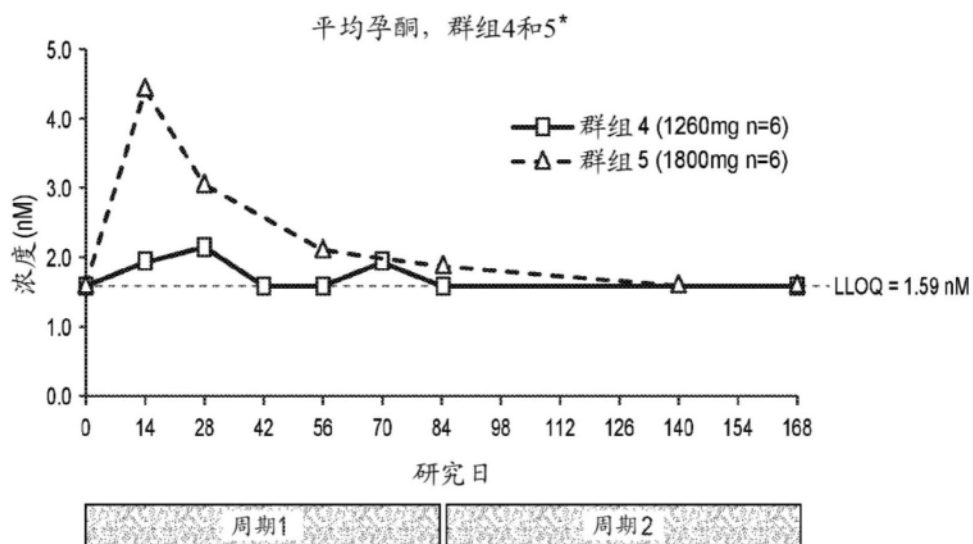


图11A



*群组1-3的最大个体孕酮水平 = 2.5 nM

图11B

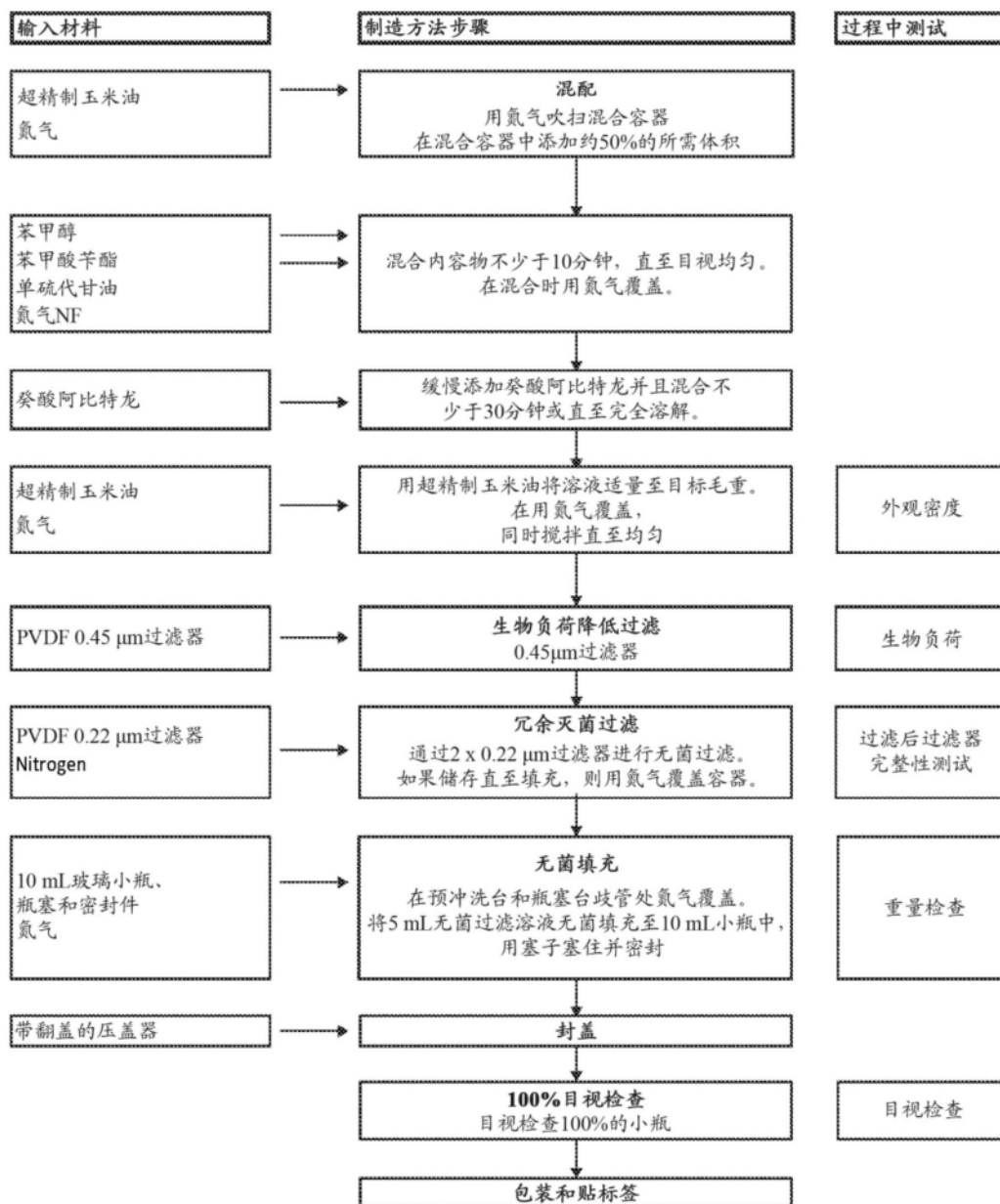


图12