



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106999501 B

(45) 授权公告日 2021.08.13

(21) 申请号 201580062192.1

(73) 专利权人 康泰科思特生物制药公司

(22) 申请日 2015.11.16

地址 美国宾夕法尼亚州

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 亚历山大·祖基武斯基

申请公布号 CN 106999501 A

斯特凡·普罗纽克

(43) 申请公布日 2017.08.01

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30) 优先权数据

代理人 高瑜 郑霞

62/080,868 2014.11.17 US

(51) Int.CI.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/56 (2006.01)

2017.05.16

审查员 王慧研

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/060940 2015.11.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/081383 EN 2016.05.26

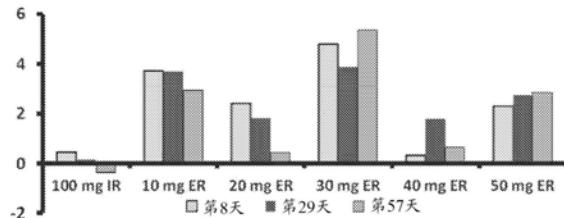
权利要求书2页 说明书12页 附图3页

(54) 发明名称

奥那司酮延长释放组合物和方法

(57) 摘要

提供了奥那司酮延长释放制剂和施用奥那司酮延长释放制剂的方法。与即刻释放制剂相比，奥那司酮延长释放制剂提供足够的治疗活性，具有减少的不利副作用的潜力。本文描述的方面提供了包括作为活性成分的约2mg至约100mg的量的奥那司酮的延长释放药物组合物。延长释放药物组合物(本文也称为ER制剂)还包括适用于所需剂型(例如，片剂、胶囊剂等)和用于延缓活性成分释放的赋形剂。



1. 一种延长释放奥那司酮药物组合物,所述延长释放的奥那司酮药物组合物包括约5%wt/wt的奥那司酮、约20.5%wt/wt的乳糖一水合物、约20.5%wt/wt的微晶纤维素、约20%wt/wt的预胶化淀粉、约33%wt/wt的羟丙甲纤维素、约0.5%wt/wt的胶体二氧化硅和约0.5%wt/wt硬脂酸镁。

2. 如权利要求1所述的延长释放奥那司酮药物组合物,其中所述奥那司酮的量选自由约2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg和50mg组成的组。

3. 如权利要求1所述的延长释放奥那司酮药物组合物,其中在施用所述组合物后,人类受试者中的奥那司酮的曲线下面积在8-12小时为至少1578ng\*h/ml。

4. 如权利要求1所述的延长释放奥那司酮药物组合物,其中在施用所述组合物后,人类受试者中的奥那司酮的最高血浆浓度在8-12小时为至少240ng/ml。

5. 奥那司酮在制备向具有癌症的患者施用的延长释放奥那司酮药物组合物中的用途,其中所述延长释放奥那司酮药物组合物包括约5%wt/wt的奥那司酮、约20.5%wt/wt的乳糖一水合物、约20.5%wt/wt的微晶纤维素、约20%wt/wt的预胶化淀粉、约33%wt/wt的羟丙甲纤维素、约0.5%wt/wt的胶体二氧化硅和约0.5%wt/wt硬脂酸镁,其中所述癌症选自由乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫内膜样癌组成的组。

6. 如权利要求5所述的用途,其中当使用所述延长释放奥那司酮药物组合物时,其每天施用一次。

7. 如权利要求5所述的用途,其中当使用所述延长释放奥那司酮药物组合物时,其每天施用两次。

8. 如权利要求5所述的用途,其中所述奥那司酮是至少98%纯的。

9. 如权利要求5所述的用途,其中所述延长释放奥那司酮药物组合物中的奥那司酮的量选自由约2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg和50mg组成的组。

10. 如权利要求5所述的用途,其中所述癌症表达孕酮受体。

11. 延长释放奥那司酮药物组合物在制备用于治疗患有表达孕酮受体的癌症的人类受试者的药物中的用途,其中所述延长释放奥那司酮药物组合物包括约5%wt/wt的奥那司酮、约20.5%wt/wt的乳糖一水合物、约20.5%wt/wt的微晶纤维素、约20%wt/wt的预胶化淀粉、约33%wt/wt的羟丙甲纤维素、约0.5%wt/wt的胶体二氧化硅和约0.5%wt/wt硬脂酸镁,并且其中施用所述药物后,奥那司酮的曲线下面积在8-12小时为至少1578ng\*h/ml,其中所述癌症选自由乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫内膜样癌组成的组。

12. 如权利要求11所述的用途,其中当使用所述药物时,所述延长释放奥那司酮药物组合物被每天一次施用至所述人类受试者。

13. 延长释放奥那司酮药物组合物在制备用于治疗患有表达孕酮受体的癌症的人类受试者的药物中的用途,其中所述延长释放奥那司酮药物组合物包括约5%wt/wt的奥那司酮、约20.5%wt/wt的乳糖一水合物、约20.5%wt/wt的微晶纤维素、约20%wt/wt的预胶化淀粉、约33%wt/wt的羟丙甲纤维素、约0.5%wt/wt的胶体二氧化硅和约0.5%wt/wt硬脂酸镁,并且其中在施用所述药物后,奥那司酮在所述人类受试者中的最高血浆浓度在8-12小时为至少240ng/ml,其中所述癌症选自由乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫内膜样癌组成的组。

14. 如权利要求13所述的用途,其中当使用所述药物时,所述延长释放奥那司酮药物组

合物被每天一次施用至所述人类受试者。

15. 延长释放奥那司酮药物组合物在制备用于治疗患有表达孕酮受体的癌症的人类受试者的药物中的用途,其中所述延长释放奥那司酮药物组合物包括约5%wt/wt的奥那司酮、约20.5%wt/wt的乳糖一水合物、约20.5%wt/wt的微晶纤维素、约20%wt/wt的预胶化淀粉、约33%wt/wt的羟丙甲纤维素、约0.5%wt/wt的胶体二氧化硅和约0.5%wt/wt硬脂酸镁,并且其中在施用所述药物后约8天时,奥那司酮在所述人类受试者中的血浆浓度达到稳定状态,其中所述癌症选自由乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫内膜样癌组成的组。

16. 如权利要求15所述的用途,其中当使用所述药物时,所述延长释放奥那司酮药物组合物被每天一次施用至所述人类受试者。

## 奥那司酮延长释放组合物和方法

### [0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求2014年11月17日提交的美国临时专利申请序列号62/080,868的优先权。以上引用的申请通过引用如同重新全文陈述一样并入本文。上述引用的申请和本文引用的所有参考文献(包含但不限于专利和专利申请)通过引用全文并入。

### [0003] 背景

[0004] 奥那司酮(ONA)是一种抗孕激素(progestin)药物和孕酮(progesterone)受体拮抗剂,其最初是为潜在的避孕用途和在良性妇科紊乱中的使用(例如治疗子宫肌瘤)而开发的。然而,奥那司酮在晚期乳腺癌中已经表现出显著的活性。据认为,ONA结合至孕酮受体(PR),阻止PR与DNA结合,从而抑制或消除PR诱导的DNA转录。参见例如Klijn等人,Progesterone antagonists and progesterone receptor modulation in the treatment of breast cancer, *Steroids*, v.65, pp.825-830 (2000); Jonat等人,The clinical efficacy of progesterone antagonists in breast cancer, *Endocrine Therapy of Breast Cancer*, pp.117-124。

[0005] 奥那司酮是I型孕酮受体(PR)拮抗剂,其阻止PR诱导的DNA转录。使用例如免疫组化伴随诊断程序测量的来自癌症患者的组织样品中的转录激活的PR(APR)的存在表明对用奥那司酮抗癌活性治疗的敏感性。奥那司酮抗癌活性在多个临床前模型和具有未经历激素治疗(hormone therapy-naive)或他莫昔芬耐药的乳腺癌的患者的临床研究中记载。尽管在乳腺癌模型中有希望的活性,但由于肝功能测试异常,奥那司酮作为肿瘤药物的开发被终止。参见例如Robertson等人,Eur J Cancer.35 (2):214-8 (Feb. 1999)。

[0006] 孕酮受体(PR)的表达已经在乳腺[Mote 2000, Lange 2008]、子宫内膜[Kim 2013, Mortel 1984]、前列腺[Lange 2007, Bonkhoff 2001]、卵巢[Sieh 2013]和其他几种癌症[Yin 2010, Ishibashi 2005, Blankenstein 2000]中被描述。已经显示抗孕激素对不同类型癌细胞的生长具有抑制作用,并且抗孕激素治疗已经在乳腺癌[Jonat 2013]、子宫内膜癌[Thigpen 1999]、前列腺癌[Taplin 2008]和子宫肉瘤[Koivisto-Korander 2007]中被研究。

[0007] 孕酮的作用由两种不同的核受体蛋白(PRA和PRB)、单个PR基因的两种转录同种型(isoform)介导。在正常乳腺和正常子宫内膜的管腔上皮细胞中,两种PR同种型都被表达并且为介导孕激素配体的生理作用所需要[Mote 2002, Arnett-Mansfield 2004]。两种PR同种型都已经在恶性组织,例如乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和前列腺癌中被检测到[Cottu 2015]。

[0008] ONA是I型抗孕激素,其阻止PR单体二聚化、抑制配体诱导的磷酸化、阻止PR与其共激活剂的缔合并且从而阻止PR介导的DNA转录。与其他抗孕激素不同,ONA不允许PR复合物与DNA结合、不能或最低限度地调节PR介导的基因并且抑制配体诱导的PR磷酸化[Beck 1996; Afhüppe 2009]。临床前活性已经在包含子宫内膜癌[Mueller 2003]的几种模型中显示出,并且ONA的临床抗癌活性之前已经在具有未经历激素治疗[Robertson 1999]或他莫昔芬耐药[Jonat 2002]的乳腺癌的患者中被记载。

[0009] 转录激活的PR (APR) 能够通过使用免疫组化 (IHC) 的亚核分布模式的观察评价检测到。使用这种方法, APR可作为子宫内膜样癌中的潜在预测的IHC生物标志物使用。参见, 美国专利第9,046,534号。APR检测正在作为鉴定更可能对ONA做出响应的患者的伴随诊断被开发[Bonneterre 2015]。

[0010] 采用原始的ONA即刻释放 (IR) 制剂的早期临床研究表明, ONA耐受良好, 除了肝功能测试 (LFT) 中的异常 [Cameron 1996, Cameron 2003, Croxatto 1994, Jonat 2002, Robertson 1999]。由于这些LFT异常, 原始IR制剂的研究被停止。同上。

[0011] 以前, 以100mg的即刻释放制剂提供奥那司酮给具有癌症(例如, 乳腺、子宫内膜、其他)的患者, 并且QD(每天一次)提供。奥那司酮也被以1和10mg剂量的即刻释放剂量在内分泌研究中给予患者, 导致奥那司酮对促性腺激素(促黄体激素[LH]和促卵泡激素[FSH])分泌的抑制的剂量依赖效应。Cameron 2003。然而, 这些研究使用了未知纯度的奥那司酮的即刻释放制剂。重要的是, 这些研究重点提出适用于潜在避孕用途的奥那司酮的剂量和制剂, 而不是适用于治疗例如癌症的疾病的剂量和制剂。

[0012] 所需要的是一种改进的奥那司酮制剂(其允许PR的持续抑制) 和其施用方法, 导致足够的生物利用度, 以用导致比之前使用奥那司酮的临床经验更少毒性的剂量向癌症患者提供临床益处。

### [0013] 概述

[0014] 本文描述的方面提供了包括作为活性成分的约2mg至约100mg的量的奥那司酮的延长释放药物组合物。延长释放药物组合物(本文也称为ER制剂) 还包括适用于所需剂型(例如, 片剂、胶囊剂等) 和适用于延缓活性成分释放的赋形剂。

[0015] 另外的方面提供利用高度纯化的奥那司酮(例如, 至少约98%) 的奥那司酮ER制剂。在另一个方面, 在ER制剂中的奥那司酮与无活性赋形剂的比例为约0.05%至约5%。

[0016] 在另外的方面, 在BID(即, 每天两次) 向患者施用10mg剂量后, 奥那司酮的AUC(曲线下面积) 在约8-12小时的期间为至少约1578ng\*h/ml。

[0017] 在另一个方面, 在BID向患者施用10mg剂量后, 奥那司酮的C<sub>max</sub>(最高血浆浓度) 在约8-12小时的期间为至少约240ng/ml。在另一个方面, 在延长释放奥那司酮药物组合物的初始剂量后约8天时, 获得稳定的奥那司酮血浆浓度。在另一个方面, 延长释放奥那司酮药物组合物包括至少约10mg至约50mg的奥那司酮。

[0018] 本申请提供了以下各项:

[0019] 1. 一种延长释放药物组合物, 所述药物组合物包括奥那司酮, 其中奥那司酮以约2mg至约50mg的量存在。

[0020] 2. 如项目1所述的延长释放药物组合物, 其中所述药物组合物的剂型选自由片剂和胶囊剂组成的组。

[0021] 3. 如项目1所述的延长释放药物组合物, 其中所述奥那司酮的纯度为至少约98%。

[0022] 4. 如项目1所述的延长释放药物组合物, 其中奥那司酮与无活性赋形剂的比例为约0.05%至约5%。

[0023] 5. 如项目1所述的延长释放药物组合物, 其中所述奥那司酮以选自由约2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg和50mg组成的组的量存在。

[0024] 6. 如项目1所述的延长释放药物组合物, 其中在每天两次向患者施用10mg所述延

长释放制剂后,奥那司酮的AUC在约8-12小时为至少约1578ng\*h/ml。

[0025] 7. 如项目1所述的延长释放药物组合物,其中在每天两次向患者施用10mg所述延长释放制剂后,奥那司酮的C<sub>max</sub>在约8-12小时为至少约240ng/ml。

[0026] 8. 如项目1所述的延长释放药物组合物,其中在每天两次向患者施用所述延长释放药物组合物后约8天时,获得稳态血浆浓度。

[0027] 9. 一种向具有癌症的患者施用奥那司酮的方法,所述方法包括每天两次向所述患者施用延长释放奥那司酮药物组合物,其中所述延长释放奥那司酮药物组合物包括至少约2mg至约50mg的奥那司酮。

[0028] 10. 如项目9所述的方法,其中每天施用一次所述延长释放奥那司酮药物组合物。

[0029] 11. 如项目9所述的方法,其中所述奥那司酮是至少约98%纯的。

[0030] 12. 如项目9所述的方法,其中所述延长释放奥那司酮药物组合物中的奥那司酮的量选自由约2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg和50mg组成的组。

[0031] 13. 如项目9所述的方法,其中所述癌症表达孕酮受体。

[0032] 14. 如项目13所述的方法,其中所述癌症选自由乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫内膜样癌组成的组。

[0033] 15. 一种治疗具有能够用奥那司酮治疗的紊乱的人类受试者的方法,所述方法包括每天两次向所述人类受试者施用如项目1所述的延长释放奥那司酮药物组合物,其中在每天两次向患者施用10mg所述延长释放制剂后,奥那司酮的AUC在约8-12小时为至少约1578ng\*h/ml。

[0034] 16. 如项目15所述的方法,其中所述延长释放奥那司酮药物组合物每天一次向所述人类受试者施用。

[0035] 17. 一种治疗具有能够用奥那司酮治疗的紊乱的人类受试者的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用10g如项目1所述的延长释放奥那司酮药物组合物,其中奥那司酮在所述人类受试者中的C<sub>max</sub>在约8-12小时为至少约240ng/ml。

[0036] 18. 如项目17所述的方法,其中所述延长释放奥那司酮药物制剂每天一次向所述人类受试者施用。

[0037] 19. 一种治疗具有能够用奥那司酮治疗的紊乱的人类受试者的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用如项目1所述的延长释放药物组合物,其中在约8天时达到稳态血浆浓度。

[0038] 20. 如项目19所述的方法,其中所述延长释放奥那司酮药物制剂每天一次向所述人类受试者施用。

[0039] 附图简述

[0040] 图1显示每ONA剂量水平(10mg、20mg、30mg、40mg、50mg延长释放BID(每天两次)和100mg QD(每天一次))的示例性C<sub>max</sub>(最高活性成分浓度)水平;

[0041] 图2显示每ONA剂量水平(10mg、20mg、30mg、40mg、50mg延长释放制剂BID(每天两次)和100mg QD(每天一次))的示例性AUC(曲线下面积);

[0042] 图3显示每ONA剂量水平(10mg、20mg、30mg、40mg、50mg延长释放制剂BID(每天两次)和100mg QD(每天一次))的示例性随时间的ONA积累;并且

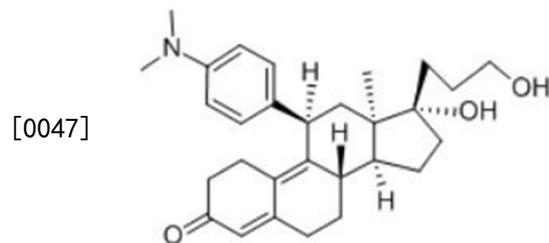
[0043] 图4A和4B显示对于BID(图4A)延长释放制剂和QD 100mg制剂,每剂量水平的示例

性随时间的ONA血浆水平。

[0044] 详述

[0045] 在描述本文描述的几个示例性方面之前,应当理解,本发明不限于以下描述中阐述的构造或工艺步骤 (construction or process steps) 的细节。本文描述的方面能够以各种方式被实践或被实施。

[0046] 在另一个方面,奥那司酮ER制剂包括奥那司酮 (ONA) ((8S,11R,13R,14S,17S)-11-[4-(二甲氨基)苯基]-17-羟基-17-(3-羟丙基)-13-甲基-1,2,6,7,8,11,12,14,15,16-十氢环戊[a]菲-3-酮),一种具有以下结构的抗孕激素药物和孕酮受体拮抗剂:



[0048] 在一个方面,提供了奥那司酮的ER制剂。术语“延长释放”是指向患者施用并且具有延迟活性成分(即,药物)释放的机制的药物组合物或药物制剂。例如,ER药物组合物包含活性成分(例如,奥那司酮)和延迟活性成分释放的赋形剂(例如,羟丙甲纤维素、乙基纤维素、Eudragit® (Evonik Industries) 持续释放制剂(聚甲基丙烯酸酯)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、角叉菜胶等)。术语“即刻释放”(IR)是指在向患者施用制剂后,不具有延迟活性成分释放的机制的药物组合物或药物制剂。示例性延长释放制剂在例如本文的表4中提供。本文使用的术语“治疗”、“预防”或类似术语不一定意味着100%或完全的治疗或预防。而是,这些术语是指如本领域公认为有益的对特定疾病的不同程度的治疗或预防(例如,100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%或1%)。术语“治疗”或“预防”也指在一段时间内延迟疾病发作或无限期地延迟发病。术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指向患者施用药物或治疗,或向患者开药物处方,其中患者或第三方(例如,护理人员、家庭成员或医疗保健专业人员)施用药物或治疗。

[0049] 一方面提供了包括奥那司酮的延长释放药物组合物,其中奥那司酮以约2mg至约50mg的量存在。可以每天多次(例如,每天两次)或每天一次在任何合适的延长释放制剂(例如,表4的制剂)中以例如2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg和50mg的量提供奥那司酮。ER制剂可包含延迟片剂溶解和随后的奥那司酮释放至胃肠道中的赋形剂,其随后随时间被吸收至患者的血流中,从而与IR制剂相比降低C<sub>max</sub>浓度。可通过使用渗透性片剂或涂有导致片剂的延长释放曲线的聚合物的片剂薄膜实现类似的释放曲线。

[0050] 在另一个方面,可以任何合适的剂型(例如,片剂、胶囊剂等)提供奥那司酮ER制剂,活性成分加上赋形剂的总重量范围从约50mg至400mg。在另一个方面,片剂可以是基质片剂、薄膜包衣片剂或渗透泵。在又一个方面,可每天一次、每天两次(BID)或更多次地向需要用奥那司酮治疗的患者施用奥那司酮ER制剂以达到奥那司酮的所需剂量。

[0051] 另外的方面提供奥那司酮ER制剂,其中奥那司酮的纯度是至少约98%。不受理论的约束,认为,使用高度纯化形式的奥那司酮部分地减少肝功能测试异常,导致在所有剂量下对癌症患者的临床益处。

[0052] 在另一个方面,在奥那司酮ER制剂中奥那司酮与无活性赋形剂的比例为约0.05% (例如,表4) 至约5%。

[0053] 另外的方面提供ER制剂,其中在BID向患者施用10mg奥那司酮ER制剂后,奥那司酮的AUC在约8-12小时为至少约1578ng\*h/ml。在一个方面,该时间段可变化大致加或减两小时。

[0054] 另一个方面提供奥那司酮ER制剂,其中在BID向患者施用10mg奥那司酮ER制剂后,奥那司酮的C<sub>max</sub>在约8-12小时为至少约240ng/ml。在一个方面,该时间段可变化大致加或减两小时。

[0055] 另一个方面提供奥那司酮ER制剂,其中在每天两次(BID)向患者施用奥那司酮ER制剂后约8天时,获得奥那司酮的稳态血浆浓度。

[0056] 另外的方面提供向患者施用奥那司酮的方法,该方法包括每天两次(BID)向癌症患者施用奥那司酮ER制剂,其中奥那司酮ER制剂包括至少约10mg至约50mg的奥那司酮。在一个方面,每天一次施用ER制剂。在另一个方面,奥那司酮ER制剂中的奥那司酮是至少约98%纯的。

[0057] 在一个方面,向患者施用的奥那司酮是至少约98%纯的。在又另一个方面,可以例如2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg和50mg的量提供奥那司酮ER制剂中的奥那司酮。

[0058] 在又另一个方面,可每天两次(BID)向需要治疗的人类受试者施用奥那司酮ER制剂,其中奥那司酮ER制剂包括至少约10mg至约50mg的奥那司酮。在一个方面,每天一次施用ER制剂。在另一个方面,该紊乱选自由乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜样癌和表达PR的其他类型的癌症组成的组。

[0059] 在另一个方面,向具有能够用奥那司酮治疗的紊乱的人类受试者施用奥那司酮ER制剂,其中在BID向患者施用10mg奥那司酮ER制剂后,奥那司酮的AUC在约8-12小时为至少约1578ng\*h/ml。在另一个方面,该时间段可变化大致加或减两小时。

[0060] 在另一个方面,通过每天两次(BID)向受试者施用奥那司酮ER制剂向具有能够用奥那司酮治疗的紊乱的人类受试者施用奥那司酮ER制剂,其中人类受试者中的奥那司酮的C<sub>max</sub>在约8-12小时为至少约240ng/ml。在另一个方面,每天一次施用奥那司酮ER制剂。在又另一个方面,该时间段可变化大致加或减两小时。

[0061] 在另一个方面,每天两次(BID)向具有能够用奥那司酮治疗的紊乱的人类受试者施用奥那司酮ER制剂,其中在约8天时获得稳态血浆浓度。

[0062] 可获得来自第一项研究(ARN-AR18-CT-101)的52名患者的奥那司酮的PK结果(表1)。奥那司酮PK的变化性是适度的,并且对IR比对ER制剂要高。ER形式的奥那司酮C<sub>max</sub>和AUC值与施用剂量成比例(图1和图2)。基于观察到的平均AUC值,ER的口服生物利用率对比于IR为约50% (图4)。ER形式的后续T<sub>max</sub>值导致ER形式与IR形式相比略低的剂量校正C<sub>max</sub>值。稳态在第8天之前达到,平均t<sub>1/2</sub>为7.5小时。

[0063] 表1比较了在10至50mg的延长释放奥那司酮单次口服剂量后,对比于100mg的即刻释放奥那司酮,主要的奥那司酮药代动力学暴露参数的描述性统计(研究ARN-AR18-CT-101)。ER奥那司酮后的暴露表现为晚于IR奥那司酮后的,与延长释放制剂一致。然而,延长释放方面并没有反映在整个暴露持续期间。虽然研究规模小,但是奥那司酮的暴露通常与

ER奥那司酮剂量成比例地增加。取决于制剂,在50mg ER奥那司酮的暴露为100mg IE奥那司酮的约20-50%。这些参数的变化性对于两种制剂并且跨ER奥那司酮剂量水平是相似的。

[0064] 表1-来自研究ARN-AR18-CT-101的52名患者的PK结果总结

形式	ER	ER	ER	ER	ER	IR
剂 量 (mg)	10	20	30	40	50	100
n	12	12	6	10	6	6
<b>AUC<sub>tau</sub> (ng*h/mL)</b>						
平均值	1578	4228	4856	6833	8966	40800
CV%	75	94	19	65	53	51
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>						
平均值	240	586	767	870	1459	4296
CV%	67	77	15	67	48	54
<b>t<sub>max</sub> (hrs)</b>						
平均值	3.4	3.8	3.8	5.2	2.5	1.3
CV%	47	50	51	68	55	61
<b>t<sub>1/2</sub> (hrs)</b>						
平均值	8.9	7.9	3.9	23.9	11.1	23.6
CV%	120	39	31	183	140	165

[0066] 可获得第二项研究 (ARN-AR18-CT-102) 的19名患者的PK结果,并且在10至50mg延长释放奥那司酮的单次口服剂量后显示Cmax和AUC的线性剂量关系(表2)。确认ARN-AR18-CT-101研究,ER制剂表现为根据剂量释放规格进行, t<sub>1/2</sub> 约8小时, T<sub>max</sub> 约3-4小时。本研究的8天内也获得稳态。一旦达到稳态,第29天和第57天的数据表明没有随时间的积累的证据。奥那司酮暴露通常以与ER奥那司酮剂量制剂小于成比例地增加。这些参数的变化性跨ER奥那司酮剂量水平是相似的。

[0067] 表2-来自研究ARN-AR18-CT-102的19名患者的PK结果总结

奥那司酮 ER 每日两次剂量					
参数 平 均 值 (CV%)	10 mg n=5	20 mg n=5	30 mg n=3	40 mg n=3	50 mg n=3
T <sub>max</sub> , h	4.0 (43)	3.6 (46)	4.0 (50)	3.0 (88)	3.3 (35)
C <sub>max</sub> , ng/mL	260 (51)	362 (41)	325 (62)	680 (14)	538 (44)
AUC <sub>i</sub> , ng/mL*h	7013 (53)	9745 (44)	14380 (18)	17300 (27)	23541 (39)
CL, L/h	1.85 (48)	2.04 (31)	2.13 (18)	2.18 (10)	2.4 (46)

奥那司酮 ER 每日两次剂量					
t <sub>1/2</sub> , h	5.46 (63)	5.61 (30)	9.46 (44)	5.45 (55)	15.9 (53)

[0070] 图1和图2显示在10至50mg的延长释放奥那司酮的单次口服剂量后,对比于100mg的即刻释放奥那司酮,相对的系统的奥那司酮暴露的示例性比较结果(研究ARN-AR18-CT-101)。通过Cmax(图1)和AUC(图2)评估,奥那司酮暴露跨ER奥那司酮剂量范围线性增加,并且在所有ER剂量水平低于IR奥那司酮。出人意料地,如本文公开的,尽管奥那司酮暴露较低,ER奥那司酮制剂仍向患者提供临床益处。

[0071] 图3显示在10至50mg的延长释放奥那司酮的每天两次口服剂量后,对比于每天口服的100mg的即刻释放奥那司酮,奥那司酮积累的程度的示例性比较结果(研究ARN-AR18-CT-101)。每天两次给予的ER奥那司酮制剂的积累清楚地大于每天给予的IR奥那司酮的。

[0072] 图4A和4B显示在50mg的延长释放奥那司酮的单次口服剂量后,对比于100mg的即刻释放奥那司酮,个体受试者的示例性血浆奥那司酮浓度-时间曲线(研究ARN-AR18-CT-101)。--ER奥那司酮的曲线通常比IR奥那司酮更缓慢地达到最大浓度,支持药物从ER制剂的延长释放。ER奥那司酮所有剂量水平的浓度通常低于100mg IR奥那司酮的。出人意料地,如本文公开的,尽管奥那司酮暴露较低,ER奥那司酮制剂仍向患者提供临床益处。

[0073] 表3-在研究ARN-AR18-CT-101中的功效

肿瘤类型	剂量	响应	%变化 STL	持续时间 周
浆液性 OC	10	PR	-52	40
浆液性 OC	50	SD	-7	34
肉芽瘤 OC	40	SD	-24	24
肉芽瘤 OC	30	SD	+5	32
EC	30	SD	-13	30+
EC	20	SD	+5	32

[0074]

肿瘤类型	剂量	响应	%变化 STL	持续时间 周
BC	50	SD	-7	32+
BC	20	SD	NA	28
BC	40	SD	-10	24

[0075]

[0076] 使用奥那司酮ER制剂在卵巢、乳腺和子宫内膜样癌中观察到临床益处( $\geq 24$ 周的PR(部分响应)或SD(稳定疾病))。一名具有浆液性卵巢癌的患者经历PR(32周持续时间),并且8名患者至少24周具有SD(表3)。中位无进展生存期(PFS)为57.5天(范围21-281)。

[0077] 在研究ARN-AR18-CT-101中,在52名具有PR阳性实体瘤的女性患者中,以10-50mg BID剂量接受奥那司酮ER制剂的9/46的患者(20%)表现出临床益处,对比于0/6(0%)的接受每天一次的100mg奥那司酮IR制剂的患者。定义为RECIST 1.1部分响应或至少24周的稳定疾病的临床益处响应,仅在接受ER的患者中观察到。感兴趣的是,具有临床益处的7/9的患者(78%)接受低于建立的100mg IR剂量的剂量,并且具有部分响应的患者以最低的ER剂量水平(10mg BID)被治疗。

[0078] 至于ARN-AR18-CT-102,21名具有前列腺癌的患者中的2名在第12周后具有SD。中位的治疗持续时间为8周。

## 实施例

[0079] 以下非限制性实施例阐明了本文描述的方面。并非所有本文描述的元素都是必需

的。事实上,本领域技术人员将会发现本文描述的方法的许多另外的用途和变化,本发明人意图仅通过权利要求来限制本文描述的方法。本文引用的所有参考文献通过引用全文并入。

[0080] 实施例1

[0081] ER制剂

[0082] 表4-奥那司酮延长释放制剂

[0083] 组分	每片的量 (mg)				功能	
	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg		
[0084]	奥那司酮	2.50	5.00	10.00	20.00	活性
	乳糖一水合物	10.25	20.50	41.00	82.00	填料
	微晶纤维素	10.25	20.50	41.00	82.00	填料
	预胶化淀粉	10.00	20.00	40.00	80.00	崩解剂
	羟丙甲纤维素	16.50	33.00	66.00	132.00	粘合剂/改性释放剂
	胶体二氧化硅	0.25	0.50	1.00	2.00	助流剂
	硬脂酸镁	0.25	0.50	1.00	2.00	润滑剂
	片剂重量 (mg)	50.00	100.00	200.00	400.00	

[0085] 表4提供示例性奥那司酮延长释放制剂。在一个方面,片剂可单独被提供给患者或以任何所需的组合被提供以获得所需剂量。

[0086] 实施例2-制备示例性奥那司酮ER制剂

[0087] 奥那司酮延长释放制剂可通过以下示例性方法制备:

[0088] 步骤1:通过研磨或通过穿过网筛去除块状奥那司酮药物物质,然后进一步使所得的去除块状物质的奥那司酮穿过具有适当筛孔尺寸(例如,425或710微米)的网筛。

[0089] 步骤2:将胶体二氧化硅和约一半的预胶化淀粉分别通过具有适当筛孔尺寸(例如,425或710微米)的网筛筛选至不锈钢混合容器中。将来自步骤1的之前筛选的奥那司酮药物物质加入至该混合物。

[0090] 步骤3:将混合物混合并且通过具有适当筛孔尺寸(例如,425或710微米)的网筛筛选。

[0091] 步骤4:将剩余的预胶化淀粉通过具有适当筛孔尺寸(例如,425或710微米)的网筛筛选至不锈钢混合容器(来自步骤2)中。将来自步骤3的之前筛选的混合物加入至容器。

[0092] 步骤5:将混合物混合以获得均匀的混合物。

[0093] 步骤6:将约一半的微晶纤维素、一半的乳糖一水合物和一半的羟丙甲纤维素分别通过具有适当筛孔尺寸(例如,425或710微米)的网筛筛选至较大的不锈钢混合容器中。将来自步骤5的混合物加入至该容器,并且将剩余的微晶纤维素、乳糖一水合物和羟丙甲纤维素通过具有适当筛孔尺寸(例如,425或710微米)的网筛筛选至容器中。

[0094] 步骤7:将混合物进一步混合以获得均匀的混合物。

[0095] 步骤8:将来自步骤7的混合物与硬脂酸镁通过具有适当筛孔尺寸(例如,425或710微米)的网筛共同筛选至来自步骤4的容器中。

[0096] 实施例3

[0097] 患者和方法

[0098] 合格

[0099] 入选标准包含：

[0100] (1) 已经被治疗过复发性或转移性孕酮受体表达癌(例如,子宫内膜、卵巢、乳腺癌或子宫肉瘤)的,按照实体瘤响应评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 1.1版本(RECIST 1.1)具有可评价疾病的年龄 $\geq 18$ 岁的绝经后女性患者;

[0101] (2) 具有可用组织块或活检标本以确定孕酮受体(PR)和激活的孕酮受体(APR)状态的患者;和

[0102] (3) 具有东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group)(ECOG)表现状态0-1和签署的知情同意书的患者。

[0103] 对每个参与中心的病理部门的存档的组织块进行为了入选目的的PR确定。计划了中央PR/APR评价,但相对于入选和治疗可追溯。

[0104] 主要的排除标准包含显著受损的肝脏或肾脏功能、低于60mL/min的肌酐清除率、总胆红素 $>$ 正常上限(ULN)、碱性磷酸酶 $>$ ULN(或 $>2.5 \times$ ULN伴随肝脏转移或 $>5 \times$ ULN伴随骨转移)、ALT/AST $>$ ULN(或 $>2.5 \times$ ULN伴随肝脏转移)、QTcF $>480$ msec、慢性炎症肝脏状况、严重伴发疾病、不受控的脑转移、之前治疗的不充分冲洗、吞咽或片剂吸收不能、CYP3A4的抑制剂、诱导剂或底物的使用、或基于孕激素的激素替代治疗的使用。

[0105] 实施例4

[0106] 研究设计和治疗

[0107] 该研究是开放的、多中心的、随机的、平行组的、两部分的1-2期研究,试验的I期部分在本文讨论。为了确定推荐的2期剂量(recommended phase 2dose)(RP2D),参加这个1期研究的患者以平行方式随机化为六(6)个组:五(5)个ER ONA片剂组(10mg BID、20mg BID、30mg BID、40mg BID、50mg BID)和一(1)个使用IR片剂制剂的组(100mg QD)。试验在法国的五(5)个中心中进行(在ClinicalTrials.gov注册为NCT02052128)。

[0108] 该研究被Ile de France III Comité pour la Protection des Personnes(法国国家伦理委员会)、ANSM(法国监管机构)和个别现场科学评审委员会(individual site scientific review boards)批准,并且获得了每名研究患者的书面知情同意书。

[0109] 高度纯化的ONA片剂可由本领域技术人员通过标准药物化学纯化方法制备。取决于片剂剂量,ER制剂具有10-12小时的释放动力学。原始的研究设计包含20名患者的扩展组件(expansion component)。使用8周的剂量限制毒性(dose-limiting toxicity)(DLT)观察期以彻底地表征安全曲线,因为之前的ONA研究在治疗约6周时表现出LFT的峰值。

[0110] 患者被治疗,直到记录到进行性疾病(progressive disease)(PD)或药物不耐受。我们认为本研究的设计与最近提出的剂量递增的1期方案的指导[Iasonos 2015]是一致的。

[0111] 实施例5

[0112] 药代动力学方法

[0113] 在ONA后0、1、2、3、4、6、8、12(在下次BID剂量之前)和24(在下次剂量之前-仅对于100mg IR)小时以及第8、29和57天(就在药物摄入之前)的0小时时收集血样。ONA、单去甲基化的奥那司酮(M1)和血浆和尿液中的其他代谢物的血浆浓度被具有串联质谱检测(UPLC-MS/MS)测定的经过验证的超高效液相色谱法分析。使用Monolix软件进行药代动力学建模,

以估计PK参数Cmax、Tmax、AUC0-最后、AUC0-8、t1/2、Vd、CL和Vc。

[0114] 虽然以上描述是指特定方面,但是应当理解,这些方面仅仅是说明性的。对本领域技术人员将明显的是,可对本文描述的多态形式和方法做出各种修改和变化。因此,意图是,本描述包含在附加的权利要求及其等同物的范围内的修改和变化。

[0115] 参考文献

[0116] 1.Afhüppe W,Sommer A,Muller J et al.Global gene expression profiling of progesterone receptor modulators in T47D cells provides a new classification system.J Steroid Biochem Mol Biol 2009;113:101-115.

[0117] 2.Arnett-Mansfield RL,DeFazio A,Mote PA et al.Sub-nuclear Distribution of Progesterone Receptors A and B in Normal and Malignant Endometrium.The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism 2004;89:1429-1442.

[0118] 3.Beck CA,Zhang Y,Weigel N et al.Two Types of Anti-progestins Have Distinct Effects on Site-specific Phosphorylation of Human Progesterone Receptor.The Journal of Biological Chemistry 1996;271:1209-1217.

[0119] 4.Benagiano G,Bastianelli C,Farris M.Selective progesterone receptor modulators 3:use in oncology,endocrinology and psychiatry.Expert Opin.Pharmacother 2008;9:2487-2496.

[0120] 5.Brankenstein MA,Verheijen FM,Jacobs JM et al.Occurrence,regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma.Steroids 2000;65:795-800

[0121] 6.Bonkhoff H,Fixemer T,Hunsicker I, and Remberger K.Progesterone Receptor Expression in Human Prostate Cancer:Correlation With Tumor Progression.Prostate 2001;48:285-291.

[0122] 7.Bonneterre J,Hutt E,Bosq J et al.Development of a technique to detect the activated form of the progesterone receptor and correlation with clinical and histopathological characteristics of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus.Gynecologic Oncology 2015;doi:10.1016/j.ygyno.2015.06.037

[0123] 8.Cameron S,Critchley HOD,Buckley CH et al.The effects of post-ovulatory administration of onapristone on the development of a secretory endometrium.Human Reproduction 1996;11(1):40-49.

[0124] 9.Cameron ST,Glasier AF,Narvekar N et al.Effects of onapristone on postmenopausal endometrium.Steroids 2003;68:1053-1059.

[0125] 10.Cottu P,A Italiano,A Varga et al.Ouapristone (ONA) in progesterone receptor (PR) -expressing tumors:Efficacy and biomarker results of a dose-escalation phase 1 study.J Clin Oncol 2015;33(suppl;abstr 5593).

[0126] 11.Croxatto H,Salvaterra AA,Fuentealba B et al.Effect of the antiprogestin onapristone on follicular growth in women.Human Reproduction

1994;9:1442-1447.

[0127] 12.Goyeneche AA and Telleria CM.Antiprogestins in gynecological diseases.Reproduction 2015 149:R15-R33.

[0128] 13.Graham D,Bosq J,Caillaud JM et al.Determination of the activated form of the progesterone receptor (PR) in endometrial cancer (EC) .J Clin Oncol 2013;31 (suppl;abstr 5602) .

[0129] 14.Hopp TA,Weiss HL,Hilsenbeck SG,et al.Breast Cancer Patients with Progesterone Receptor PR-A-Rich Tumors Have Poorer Disease-Free Survival Rates.Clin Cancer Res 2004 10;2751

[0130] 15.Hutt E,Bosq J,Powell MA,Leblanc E,Fujiwara K,Herzog TJ,Coleman RL, Graham D,Clarke C,Gilles EM,Zukiwski AA,Monk BJ.Clinical and pathological correlation of the activated form of the progesterone receptor (APR) in Endometrial Cancer (EC) .ECC 2013,#1.002

[0131] 16.Iasonos A, Gönen M,Bosl GJ.Scientific Review of Phase I Protocols With Novel Dose-Escalation Designs:How Much Information Is Needed?Journal of Clinical Oncology 2015:JCO.2014.59.8466.

[0132] 17.Ishibashi H,Suzuki T,Suzuki S,et al.Progesterone receptor in non-small cell lung cancer--a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy.Cancer Res 2005;65(14) :6450-8.

[0133] 18.Jonat W, Giurescu M, Robertson JFR.The clinical efficacy of progesterone antagonists in breast cancer.Endocrine Ther Breast Cancer 2002 (8) :117-124.

[0134] 19.Jonat W,Bachelot T,Ruhstaller P et al.Randomized phase 2 study of lonaprisan as second line therapy for progesterone receptor positive breast cancer.Ann Oncol 2013;24:2543-2548.

[0135] 20.Kim JJ,Kurita T, and Bulun SE.Progesterone Action in Endometrial Cancer,Endometriosis,Uterine Fibroids, and Breast Cancer.Endocrine Rev 2013; 34:130-162.

[0136] 21.Klijn JGM,Setyono-Han B,Foekens JA.Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer.Steroids 2000;65:825-830.

[0137] 22.Koivisto-Korander R,Leminen A and Heikinheimo O.Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma.Obstetrics and Gynecology 2007;109:512-514.

[0138] 23.Lanari C,Wargon V,Rojas P and Molinolo AA.Antiprogestins in breast cancer treatment:are we ready?Endocrine-Related Cancer 2012;19:R35-R50.

[0139] 24.Lange CA,Gioeli D,Hammes SR, and PC Marker.Integration of Rapid Signaling Events with Steroid Hormone Receptor Action in Breast and Prostate Cancer.Annu Rev Physiol 2007;69:171-99.

- [0140] 25.Lange CA,Sartorius CA,Abdel-Hafiz H,et al.Prgesterone Receptor Action:Translating Studies in Breast Cancer Models to Clinical Insights.Innov Endocrinol Cancer 2008;7:94-110.
- [0141] 26.Mortel R,Zaino R, and Satyashwaroop PG.Heterogeneity and Progesterone-Receptor Distribution in Endometrial Adenocarcinoma.Cancer 1984; 53:113-116.
- [0142] 27.Mote P and Clarke C.Relative expression of progesterone receptors A and B in premalignant and invasive breast lesions.Breast Cancer Research 2000;2(Suppl 1):P2.01 doi:10.1186/bcr103.
- [0143] 28.Mote PA,Bartow S,Tran N,Clarke CL.Loss of co-ordinate expression of progesterone receptors A and B is an early event in breast carcinogenesis.Breast Cancer Res Treat 2002;72(2):163-72.
- [0144] 29.Mote PA,Graham JD,Clarke CL.Prgesterone receptor isoforms in normal and malignant breast.Ernst Schering Found Symp Proc.2007;(1):77-107.
- [0145] 30.Mueller MD,Vigne JL,Pritts EA et al.Prgestins activate vascular endothelial growth factor gene transcription in endometrial adenocarcinoma cells.Fertil Steril 2003;79:386-392.
- [0146] 31.Rezai K,Cottu PH,Huguet S et al.Population pharmacokinetic (PPK) modeling of onapristone in patients (pts) with progesterone receptor (PR) - expressing cancers.AACR Annual Meeting 2015.Abstract 4523.
- [0147] 32.Robertson JFR,Willsher PC,Winterbottom L et al.Onapristone,a Progesterone Receptor Antagonist,as First-line Therapy in Primary Breast Cancer.Eur J Cancer 1999;35:214-218.
- [0148] 33.Sieh W,**Köbel** M,Longacre TA,et al.Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival:an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study.Lancet Oncol 2013;[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70253-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70253-5).
- [0149] 34.Taplin ME,Manola J,Oh W et al.A phase II study of mifepristone (RU-486) in castration-resistant prostate cancer,with a correlative assessment of androgen-related hormones.J Compil BJU Int 2008;101:1084-1089.
- [0150] 35.Thigpen JT,Brady M,Alvarez R et al.Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma:A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group.J Clin Oncol 1999;17: 1736-1744.
- [0151] 36.Yin P,Lin Z,Reierstad S,et al.Transcription Factor KLF11 Integrates Progesterone Receptor Signaling and Proliferation in Uterine Leiomyoma Cells.Cancer Res 2010;70(4):1722-30.

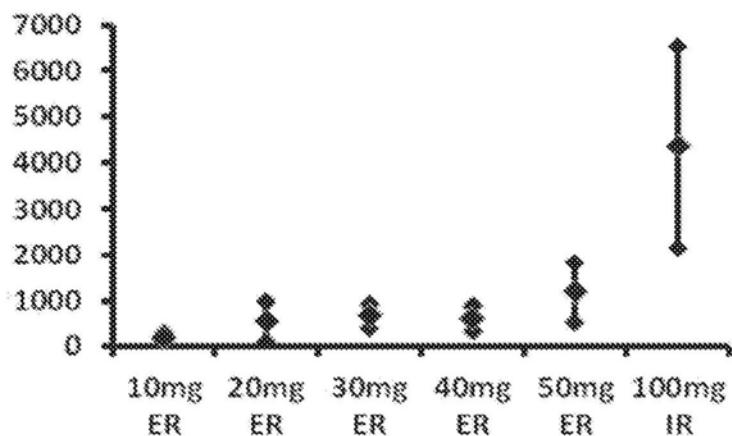
奥那司酮C<sub>max</sub> vs 剂量

图1

奥那司酮AUC vs 剂量

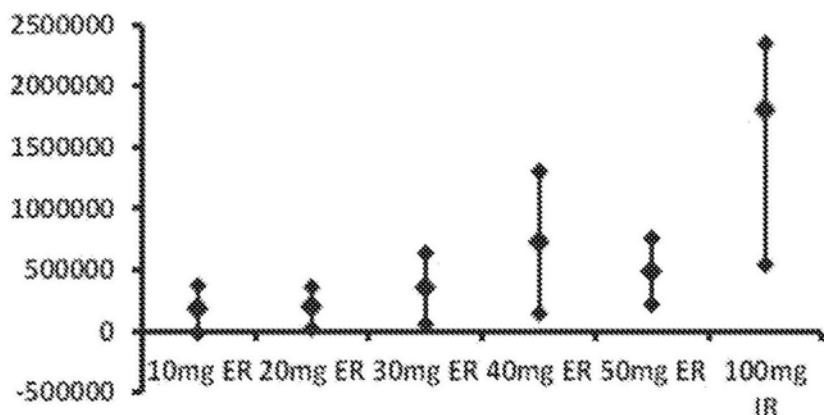


图2

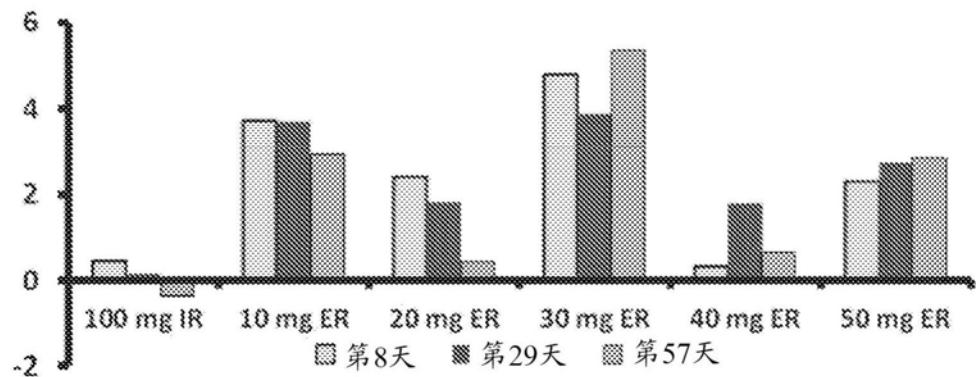


图3

方案 =50 mg bid

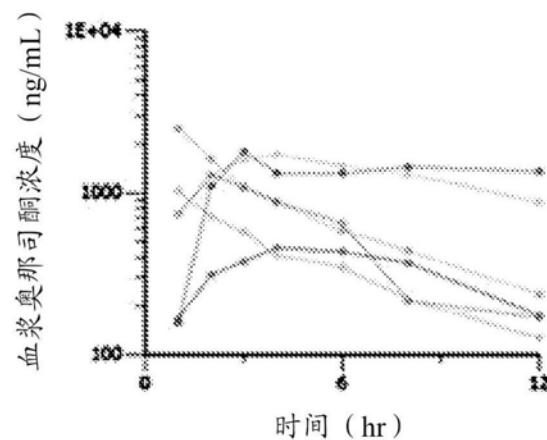


图4A

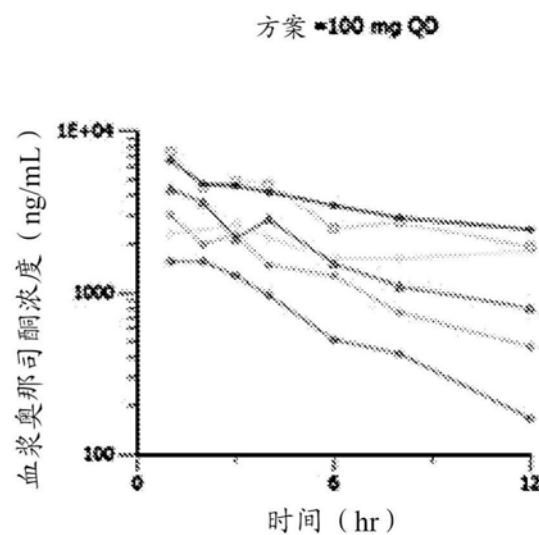


图4B