



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102083428 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 01

(21) 申请号 200980116285. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 03. 06

A61K 31/18 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/18 (2006. 01)

61/034, 635 2008. 03. 07 US

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 11. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2009/005044 2009. 03. 06

(87) PCT申请的公布数据

W02009/109861 EN 2009. 09. 11

(71) 申请人 顶标公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 M·塞赫斯泰德 P·B·延森

N·尼森

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 5 页 说明书 14 页 附图 1 页

(54) 发明名称

采用长时间连续输液 Belinostat 进行治疗的方法

(57) 摘要

本发明总的涉及用 Belinostat™(也称为 (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺;PXD101;和 PX 105684) 治疗由组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 介导的疾病和病症例如癌症的方法,更具体地讲,本发明涉及采用长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)Belinostat™对所述疾病(例如,癌症,例如,白血病)的改善的治疗。

1. 在患者中治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的方法,包括通过长时间连续输液向所述患者施用治疗有效量的 (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物。

2. 权利要求 1 所述的方法,其中长时间连续输液是长时间连续静脉内输液。

3. 权利要求 1 或 2 所述的方法,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 12 小时。

4. 权利要求 1 或 2 所述的方法,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 16 小时。

5. 权利要求 1 或 2 所述的方法,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 24 小时。

6. 权利要求 1 或 2 所述的方法,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 36 小时。

7. 权利要求 1 或 2 所述的方法,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 48 小时。

8. 权利要求 1 或 2 所述的方法,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 72 小时。

9. 权利要求 1 至 8 任意一项所述的方法,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行两个或多个周期,中间间隔休息期。

10. 权利要求 1 至 8 任意一项所述的方法,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行三个或多个周期,中间间隔休息期。

11. 权利要求 9 或 10 所述的方法,其中所述的休息期为至少约 12 小时。

12. 权利要求 9 或 10 所述的方法,其中所述的休息期为至少约 24 小时。

13. 权利要求 9 或 10 所述的方法,其中所述的休息期为至少约 3 天。

14. 权利要求 9 或 10 所述的方法,其中所述的休息期为至少约 6 天。

15. 权利要求 9 或 10 所述的方法,其中所述的休息期为至少约 13 天。

16. 权利要求 1 至 15 任意一项所述的方法,其中所述长时间连续输液或所述长时间连续静脉内输液的剂量为 100 至 2500mg/m²/d (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺。

17. 权利要求 1 至 15 任意一项所述的方法,其中所述长时间连续输液或所述长时间连续静脉内输液的剂量为 500 至 1500mg/m²/d (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺。

18. 权利要求 1 至 17 任意一项所述的方法,其中 (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物在适于通过长时间连续输液进行给药并且还含有 L-精氨酸的制剂中提供。

19. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是可用 HDAC 抑制剂治疗或已知可用 HDAC 抑制剂治疗的疾病或病症。

20. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是增殖性病症。

21. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是肿瘤。

22. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是实体瘤。

23. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症。
24. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是实体瘤癌症。
25. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是肺癌、前列腺癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肝细胞癌、皮肤癌、白血病或淋巴瘤。
26. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是白血病。
27. 权利要求 1 至 18 任意一项所述的方法,其中所述疾病或病症是急性髓性白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、急变期慢性粒细胞性白血病(CML-BP)或难治性骨髓增生异常综合征(MDS)。
28. 用于通过长时间连续输液在患者中治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的方法的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物。
29. 权利要求 28 所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液是长时间连续静脉内输液。
30. 权利要求 28 或 29 所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 12 小时。
31. 权利要求 28 或 29 所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 16 小时。
32. 权利要求 28 或 29 所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 24 小时。
33. 权利要求 28 或 29 所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 36 小时。
34. 权利要求 28 或 29 所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 48 小时。
35. 权利要求 28 或 29 所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 72 小时。
36. 权利要求 28 至 35 任意一项所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行两个或多个周期,中间间隔休息期。
37. 权利要求 28 至 35 任意一项所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行三个或多个周期,中间间隔休息期。
38. 权利要求 36 或 37 所述的(E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物,其中所述的休息期为至少约 12 小时。

39. 权利要求 36 或 37 所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述的休息期为至少约 24 小时。

40. 权利要求 36 或 37 所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述的休息期为至少约 3 天。

41. 权利要求 36 或 37 所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述的休息期为至少约 6 天。

42. 权利要求 36 或 37 所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述的休息期为至少约 13 天。

43. 权利要求 28 至 42 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述长时间连续输液或所述长时间连续静脉内输液的剂量为 100 至 2500mg/m²/d (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺。

44. 权利要求 28 至 42 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述长时间连续输液或所述长时间连续静脉内输液的剂量为 500 至 1500mg/m²/d (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺。

45. 权利要求 28 至 44 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺在适于通过长时间连续输液进行给药并且还含有 L- 精氨酸的制剂中提供。

46. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是可用 HDAC 抑制剂治疗或已知可用 HDAC 抑制剂治疗的疾病或病症。

47. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是增殖性病症。

48. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是肿瘤。

49. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是实体瘤。

50. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是癌症。

51. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是实体瘤癌症。

52. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是肺癌、前列腺癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肝细胞癌、皮肤癌、白血病或淋巴瘤。

53. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是白血病。

54. 权利要求 28 至 45 任意一项所述的 (E)-N- 羟基 -3-(3- 苯基氨磺酰基 - 苯基) - 丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物, 其中所述疾病或病症是急性髓性白血病 (AML)、慢性粒细胞性白血病 (CML)、急变期慢性粒细胞性白血病 (CML-BP) 或难治性骨髓增生异常综合征

(MDS)。

55. (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺或其盐、水合物或溶剂化物在生产用于通过长时间连续输液在患者中治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的药物中的用途。

56. 权利要求 55 所述的用途,其中长时间连续输液是长时间连续静脉内输液。

57. 权利要求 55 或 56 所述的用途,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 12 小时。

58. 权利要求 55 或 56 所述的用途,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 16 小时。

59. 权利要求 55 或 56 所述的用途,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 24 小时。

60. 权利要求 55 或 56 所述的用途,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 36 小时。

61. 权利要求 55 或 56 所述的用途,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 48 小时。

62. 权利要求 55 或 56 所述的用途,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行至少约 72 小时。

63. 权利要求 55 至 62 任意一项所述的用途,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行两个或多个周期,中间间隔休息期。

64. 权利要求 55 至 62 任意一项所述的用途,其中长时间连续输液或长时间连续静脉内输液进行三个或多个周期,中间间隔休息期。

65. 权利要求 63 或 64 所述的用途,其中所述的休息期为至少约 12 小时。

66. 权利要求 63 或 64 所述的用途,其中所述的休息期为至少约 24 小时。

67. 权利要求 63 或 64 所述的用途,其中所述的休息期为至少约 3 天。

68. 权利要求 63 或 64 所述的用途,其中所述的休息期为至少约 6 天。

69. 权利要求 63 或 64 所述的用途,其中所述的休息期为至少约 13 天。

70. 权利要求 55 至 69 任意一项所述的用途,其中所述长时间连续输液或所述长时间连续静脉内输液的剂量为 100 至 2500mg/m²/d (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺。

71. 权利要求 55 至 69 任意一项所述的用途,其中所述长时间连续输液或所述长时间连续静脉内输液的剂量为 500 至 1500mg/m²/d (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺。

72. 权利要求 55 至 71 任意一项所述的用途,其中 (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺在适于通过长时间连续输液进行给药并且还含有 L-精氨酸的制剂中提供。

73. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是可用 HDAC 抑制剂治疗或已知可用 HDAC 抑制剂治疗的疾病或病症。

74. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是增殖性病症。

75. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是肿瘤。

76. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是实体瘤。

77. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是癌症。

78. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是实体瘤癌症。

79. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是肺癌、前列腺癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肝细胞癌、皮肤癌、白血病或淋巴瘤。

80. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是白血病。

81. 权利要求 55 至 72 任意一项所述的用途,其中所述疾病或病症是急性髓性白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、急变期慢性粒细胞性白血病(CML-BP)或难治性骨髓增生异常综合征(MDS)。

采用长时间连续输液 Belinostat 进行治疗的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请涉及 2008 年 3 月 7 日递交的美国临时专利申请号 61/034,635, 其内容全文引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明总的涉及用 Belinostat™ 治疗由组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 介导的疾病和病症例如癌症的方法, 更具体地讲, 本发明涉及采用长时间连续输液 (例如, 长时间连续静脉内输液) Belinostat™ 对所述疾病 (例如, 癌症, 例如, 白血病) 的改善的治疗。

[0004] 背景

[0005] 在此引用了大量的专利和出版物以更完整的描述和公开本发明以及与本发明有关的现有技术。在本公开中将把这些文献中的每一篇均全文引入作为参考, 其程度就如同每一篇文献被具体和单独地指明被引入作为参考一样。

[0006] 在整个说明书、包括随后的权利要求中, 除非上下文另有要求, 否则词语“包含”及其改变形式例如“含有”和“包括”应被理解为涵盖了所述的整数或步骤或整数或步骤的组, 但也不排除任何其它的整数或步骤或整数或步骤的组。

[0007] 必须注意的是, 在说明书以及权利要求中所用的单数形式“一个”、“一种”、“该”也包括复数形式, 除非在上下文中有明确的相反指示。因此, 例如, 当提到“药物载体”时, 其包括两种或多种所述载体的混合物。

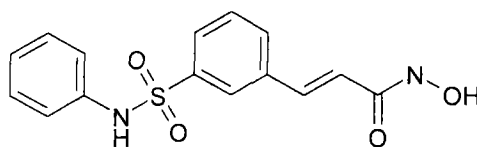
[0008] 在本文中, 范围通常用从“约”一个具体值到“约”另一个具体值的形式表达。在表达所述范围时, 另一种具体形式包括从一个具体值到另一个具体值。同样, 当用“约”将数值表达为近似值时, 应当理解该具体值构成了另一种具体形式。

[0009] 本文所公开的内容包括了在理解本发明时可能有用的信息。这并不是承认本文所提供的任何信息与所要求保护的本发明有关或是构成了现有技术, 也不是说任何明确或暗含引用的出版物就是现有技术。

[0010] PXD101/Belinostat™

[0011] 如下所示的 (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺, 也称为 PXD101、PX 105684 和 Belinostat™, 是一种公知的组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂。其最早由 Watkins 等人在 2002 年公开。其正在被开发用于治疗一系列由 HDAC 介导的病症, 是大量针对多种癌症的 I 期和 II 期临床实验的主题。

[0012]



[0013] Bastin 等人在 2006 年公开了一种适于通过注射、输液、静脉内输液等给药的 Belinostat™ 的液体制剂, Belinostat™ 在其中易溶, 并且该制剂中还含有 L-精氨酸,。

[0014] 在多种实体瘤患者中进行了 I 期剂量确定研究, 其中, 将 150 至 1200mg/m² 以静脉

内快速浓注的方式在 30 分钟内给药,由此得出的最大耐受剂量为 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 。参见,例如,Steele 等人,2008。

[0015] 还将 30 分钟静脉内快速浓注 BelinostatTM ($600\text{--}1200\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$) 与标准剂量的碳铂或紫杉醇联合对患者进行了给药,此时 BelinostatTM 的最大耐受剂量为 $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 。参见,例如,Sinha 等人,2007。

[0016] 还将 BelinostatTM 以 30 分钟静脉内快速浓注的方式以 $600\text{--}900\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 的剂量对患者进行了给药。参见,例如,Gimsing 等人,2005。

[0017] 通过 30 分钟输液对多发性骨髓瘤患者施用 $900\text{--}100\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ BelinostatTM。参见,例如,Sullivan 等人,2006。

[0018] 曾将 BelinostatTM 以 900 和 $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 的剂量对 T- 细胞淋巴瘤患者进行给药。参见,例如,Advani 等人,2007。

[0019] 对耐药性卵巢肿瘤患者以 $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 的剂量以 30 分钟静脉内快速浓注的方式施用 BelinostatTM。参见,例如,Mackay 等人,2007。

[0020] 因此,在 I 期和 II 期临床实验中,已报道了将 BelinostatTM 的推荐剂量以快速浓注的方式通过 30 分钟输液连续给药数天。但是,据报道 BelinostatTM 的血浆半衰期为 47–86 分钟,因此,在大部分的治疗时间内,药物都可能无法达到足够高的有效浓度。

[0021] 因此,需要一种改善的施用 BelinostatTM 的方法,该方法与之前描述的快速浓注给药相比更为有效。还需要一种改善的施用 BelinostatTM 的方法,该方法可使效力增加而不产生过多的剂量限制性毒性。

附图说明

[0022] 图 1 显示了用本文所述的克隆生成试验测定的 EC_{50} (μM) 作为接触时间 (小时) 的函数的图,共涉及四种细胞系:P388 (菱形)、A2780 (圆形)、NYH (三角形) 和 L1210 (方形)。

[0023] 发明概述

[0024] 一方面,本发明涉及在患者中治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的方法,包括通过长时间连续输液 (例如,长时间连续静脉内输液) 向所述患者施用治疗有效量的 BelinostatTM 或其盐、水合物或溶剂化物。

[0025] 另一方面,本发明涉及用于通过长时间连续输液 (例如,长时间连续静脉内输液) 治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的方法的 BelinostatTM 或其盐、水合物或溶剂化物。

[0026] 另一方面,本发明涉及 BelinostatTM 或其盐、水合物或溶剂化物在生产用于通过长时间连续输液 (例如,长时间连续静脉内输液) 在患者中治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0027] 本领域技术人员可以理解,本发明一个方面的特点和优选实施方案也适用于本发明的其它方面。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明总的涉及对患有由 HDAC 介导的疾病或病症的患者进行治疗的方法,该方法包括通过长时间连续输液 (例如,长时间连续静脉内输液) 向患者施用治疗有效量的 BelinostatTM 或其盐、水合物或溶剂化物。

[0030] 因此,本发明的一个方面涉及在患者中治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的方法,包括通过长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)向所述患者施用治疗有效量的 Belinostat™ 或其盐、水合物或溶剂化物。

[0031] 另一方面,本发明涉及用于通过长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的方法的 Belinostat™ 或其盐、水合物或溶剂化物。

[0032] 另一方面,本发明涉及 Belinostat™ 或其盐、水合物或溶剂化物在生产用于通过长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)在患者中治疗由 HDAC 介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0033] 长时间连续输液

[0034] 在一个实施方案中,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行至少约 12 小时,例如,12 至 24 小时、12 至 48 小时、12 至 72 小时、12 至 96 小时等。

[0035] 在一个实施方案中,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行至少约 16 小时,例如,16 至 24 小时、16 至 48 小时、16 至 72 小时、16 至 96 小时等。

[0036] 在一个实施方案中,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行至少约 24 小时,例如,24 至 48 小时、24 至 72 小时、24 至 96 小时等。

[0037] 在一个实施方案中,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行至少约 36 小时,例如,36 至 48 小时、36 至 72 小时、36 至 96 小时等。

[0038] 在一个实施方案中,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行至少约 48 小时,例如,48 至 72 小时、48 至 96 小时等。

[0039] 在一个实施方案中,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行至少 72 小时,例如,72 至 96 小时等。

[0040] 给药周期

[0041] 长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)可以进行一次或多次(即,一个或多个周期),中间间隔休息期。类似地,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)可以进行两次或多次(即,两个或多个周期),中间间隔休息期。

[0042] 各个周期可以是相同或不同的。例如,如果有两个周期,则它们可以独立地具有相同或不同的持续时间、相同或不同的剂量等。

[0043] 在一个实施方案中,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行两个或多个周期,例如 2 至 3 个周期、2 至 4 个周期、2 至 5 个周期等,中间间隔休息期。

[0044] 在一个实施方案中,长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行三个或多个周期,例如 3 至 4 个周期,例如 3 至 5 个周期等,中间间隔休息期。

[0045] 在一个实施方案中,如果长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行两个或多个周期,则周期期间的休息期为至少约 12 个小时,例如,12 至 24 小时、12 至 48 小时、12 小时至 3 天、12 小时至 6 天、12 小时至 13 天、12 小时至 20 天等。

[0046] 在一个实施方案中,如果长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行两个或多个周期,则周期期间的休息期为至少约 24 小时,例如,24 至 48 小时、24 小时至 3 天、24 小时至 6 天、24 小时至 13 天、24 小时至 20 天等。

[0047] 在一个实施方案中,如果长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行两个或多个周期,则周期期间的休息期为至少约 3 天,例如,3 至 6 天、3 至 13 天、3 至 20 天等。

[0048] 在一个实施方案中,如果长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行两个或多个周期,则周期期间的休息期为至少约 6 天,例如,6 至 13 天、6 至 20 天等。

[0049] 在一个实施方案中,如果长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)进行两个或多个周期,则周期期间的休息期为至少约 13 天,例如,13 至 20 天等。

[0050] 给药途径

[0051] 在一个实施方案中,所述给药是通过输液给药。

[0052] 在一个实施方案中,所述给药是通过静脉内输液给药。

[0053] “输液”与“注射”的不同之处在于,术语“输液”描述的是通过重力被动地向静脉或组织内输入物质(例如,液体、电解质等),而术语“注射”描述的是通过外加的力量、例如在注射器上的压力主动地向静脉或组织内输入物质。静脉内输液通常被称为“静脉内滴注”或“i. v. 滴注”。

[0054] 剂量

[0055] 本领域技术人员可以理解, Belinostat™(或其盐、水合物或溶剂化物)以及包含 Belinostat™(或其盐、水合物或溶剂化物)的组合物的适宜剂量可以随患者的不同而改变。最佳剂量的选择通常涉及治疗获益水平和任何风险或不利副作用间的平衡。选择的剂量水平取决于各种因素,包括但不限于具体化合物的活性、给药途径、给药时间、化合物的排泄速率、治疗的持续时间、联合使用的其它药物、化合物和 / 或物质、病症的严重程度、患者的种类、性别、年龄、体重、病症、一般健康状况以及之前的用药史。Belinostat™(或其盐、水合物或溶剂化物)的量和给药途径最终应由医师、兽医或临床医生来判断,但通常所选的剂量应能在作用部位达到可以获得所需作用而不会引起明显有害或不利副作用的局部浓度。但是, Belinostat™的适宜剂量通常在 100-2500mg/m²/d 的范围内,例如 500-1500mg/m²/d。当 Belinostat™以盐、水合物或溶剂化物的形式提供时,给药的量是基于母体化合物计算的,因此所用的实际重量会成比例的增加。

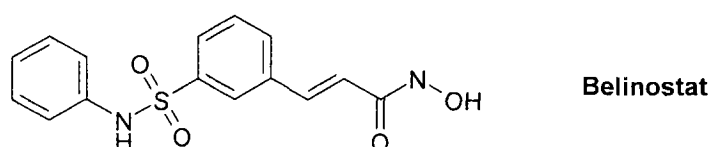
[0056] 在一个实施方案中,每次长时间连续输液或长时间连续静脉内输液期间的剂量为 100 至 2500mg/m²/d Belinostat™。

[0057] 在一个实施方案中,每次长时间连续输液或长时间连续静脉内输液期间的剂量为 500 至 1500mg/m²/d Belinostat™。

[0058] Belinostat™

[0059] 在一个实施方案中,本发明采用 Belinostat™(也称为 (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨基磺酰基-苯基)-丙烯酰胺;PXD101;和 PX 105684)或其盐、水合物或溶剂化物。

[0060]



[0061] 可能方便或需要制备、纯化和 / 或处理 Belinostat™的相应的盐,例如,可药用盐。可药用盐的实例在 Berge 等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts,” J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19 中进行了讨论。

[0062] 适宜的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子例如 Na⁺ 和 K⁺、碱土金属阳离子例如 Ca²⁺ 和 Mg²⁺, 以及其它阳离子例如 Al³⁺。适宜的有机阳离子的实例包括但不限于铵离

子（即 NH_4^+ ）和取代的铵离子（例如， NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）。一些适宜的取代的铵离子的实例是衍生自如下的一些：乙基胺、二乙基胺、二环己基胺、三乙基胺、丁基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄基胺、苯基苄基胺、胆碱、葡甲胺和氨基丁三醇，以及氨基酸，例如赖氨酸和精氨酸。一种常见季铵离子的例子是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0063] 适宜的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自如下无机酸的那些：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0064] 适宜的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自如下有机酸的那些：2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基乙酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。适宜的高分子有机阴离子的实例包括但不限于衍生自如下高分子酸的那些：鞣酸、羧甲基纤维素。

[0065] 可能方便或需要制备、纯化和 / 或处理 Belinostat™ 的相应的溶剂化物。本文所用的术语“溶剂化物”在常规意义上是指溶质（例如，Belinostat™、Belinostat™ 的盐）和溶剂的复合物。如果溶剂是水，所述溶剂化物可以方便地称为水合物，例如单水合物、二水合物、三水合物等。

[0066] 在一个优选的实施方案中，本发明采用 Belinostat™。

[0067] 所治疗的病症

[0068] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是由 HDAC 介导的疾病或病症。

[0069] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是可用 HDAC 抑制剂治疗或已知可用 HDAC 抑制剂治疗的疾病或病症。

[0070] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是增殖性病症。

[0071] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是肿瘤。

[0072] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是实体瘤。

[0073] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是癌症。

[0074] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是实体瘤癌症。

[0075] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是肺癌、前列腺癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、结肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肝细胞癌、皮肤癌、白血病或淋巴瘤。

[0076] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是白血病。

[0077] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是急性髓性白血病（AML）、慢性粒细胞性白血病（CML）、急变期慢性粒细胞性白血病（CML-BP）或难治性骨髓增生异常综合征（MDS）。

[0078] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是急性髓性白血病（AML）。

[0079] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是银屑病。

[0080] 在一个实施方案中，所述疾病或病症是疟疾。

[0081] 患者

[0082] 在一个实施方案中，患者是哺乳动物，即活的哺乳动物。在一个实施方案中，患者是人，即活的人、包括活的人类胎儿、活的人类儿童以及活的成人。

[0083] 治疗

[0084] 本文中,在治疗病症的上下文中所用的术语“治疗”总的涉及治疗和疗法,无论是对人还是对动物(例如,在兽医应用中),其中获得了某些所需的治疗效果,例如抑制病症的进展、包括减慢进展的速率、中断进展、缓解病症以及治愈病症。还包括作为预防措施的治疗(即预防)。例如,术语“治疗”包括用于尚未出现病症但有出现病症的危险的个体。

[0085] 例如,肿瘤的治疗可以用肿瘤缩小作为指标。

[0086] 对于白血病,“肿瘤缩小”可以用血液(例如外周血)中原始细胞(例如原始细胞的数量、原始细胞的百分比)的减少和/或骨髓中原始细胞(例如原始细胞的数量、原始细胞的百分比)的减少作为指标。

[0087] 对于实体瘤,“肿瘤缩小”可以用肿瘤块的缩小作为指标,例如通过X光照相检查(例如,采用PET和/或NMR方法)来确定或通过体检确定。

[0088] 本文中所用的术语“治疗有效量”是指当根据所需的治疗方案给药时,能够有效的产生某些所需的治疗效果并具有合理的获益/风险比的Belinostat™的量。

[0089] 术语“治疗”包括联合治疗和疗法,其中将两种或多种治疗或疗法联合应用,例如顺序或同时应用。例如,Belinostat™还可用于联合疗法中,例如与其它治疗剂、例如细胞毒性剂等结合使用。所述治疗和疗法的例子包括但不限于化疗(施用活性剂,包括例如HDAC抑制剂、抗体(例如,在免疫疗法中)、前药(例如,在光动力疗法、GDEPT、ADEPT等中);手术;放疗;以及基因疗法。

[0090] 制剂和给药

[0091] 由于本发明涉及通过长时间连续输液(例如,长时间连续静脉内输液)来施用Belinostat™(或其盐、水合物或溶剂化物),Belinostat™(或其盐、水合物或溶剂化物)必需以适于胃肠外给药的制剂、例如适于通过输液给药的制剂、例如适于通过静脉内输液给药的制剂的形式提供。关于胃肠外制剂的指南参见例如,Avis等人,1992。

[0092] Belinostat™(或其盐、水合物或溶剂化物)以适于通过输液给药的药物制剂(例如,组合物、制剂、药物)存在,并且含有Belinostat™(或其盐、水合物或溶剂化物)以及一种或多种本领域技术人员已知的其它可药用成分,包括但不限于可药用载体、稀释剂、赋形剂、辅料、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)等。制剂中还可含有其它活性剂,例如其它治疗或预防性试剂。

[0093] 本文所用的术语“可药用的”是指在合理的医学判断范围内,适于同所讨论的个体(例如哺乳动物、人)的组织相接触而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症、具有合理的获益/风险比的化合物、成分、材料、组合物、剂型等。就与制剂中的其它成分相容而言,各种载体、稀释剂、赋形剂等也必需是“可接受的”。

[0094] 适宜的载体、稀释剂、赋形剂等可以参见标准的药学教材,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton, Pa.,1990;和Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,2005。

[0095] 制剂可以通过制药领域已知的任何方法来制备。

[0096] 可将制剂制成能够提供速释或缓释;立即释放、延迟释放、定时释放或持续释放;或其组合的形式。Belinostat™或含有Belinostat™的制剂可以以脂质体或其它设计用于将Belinostat™对例如血液组分或一个或多个器官靶向给药的微粒的形式存在。

[0097] 制剂可以适当的是液体、溶液（例如，水溶液、非水溶液）、混悬液（例如，水性混悬液、非水混悬液）和乳剂（例如，水包油乳剂、油包水乳剂）等形式。

[0098] 适于胃肠外给药（例如，通过注射）的制剂包括水性或非水性的、等渗、无热原的无菌液体（例如，溶液、混悬液），其中 Belinostat™ 以溶解或混悬的形式存在或以其它方式提供（例如，在脂质体或其它微粒中）。所述液体还可含有其它可药用成分，例如抗氧剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、助悬剂、增稠剂以及使制剂与预期受体的血液（或其它相关体液）等渗的溶质。赋形剂的实例包括，例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于所述制剂的适宜等渗载体的例子包括氯化钠注射液、林格液或乳酸钠林格注射液。所述制剂可以以单剂量或多剂量密封容器例如安瓿和小药瓶的形式存在，并且可以在冷冻干燥（冻干）条件下储藏，仅需在临用前加入无菌液体载体例如注射用水。可以从无菌粉末、颗粒和片剂现场配制注射溶液和混悬液。

[0099] 优选的活性成分 Belinostat™ 在生理性 pH 的水中微溶，因此必需以其中 Belinostat™ 易溶并且其组成可以被良好耐受的药物制剂给药，例如与 L-精氨酸组合，如 Bastin 等人，2006 所述。

[0100] 在一个实施方案中，Belinostat™（或其盐、水合物或溶剂化物）以适于胃肠外给药并且还含有 L-精氨酸的制剂提供，例如，适于通过长时间连续输液并且还含有 L-精氨酸的制剂，例如，适于通过长时间连续静脉内输液并且还含有 L-精氨酸的制剂。

[0101] 胃肠外制剂（即适于胃肠外例如静脉内输液给药的制剂）通常包装在塑料或玻璃的大输液（LVP）容器中，在输液时将其与适宜的静脉内（i. v.）装置连接。通常通过金属针头或塑料导管插入静脉。

[0102] 连续输液系统以预设的速率提供连续、稳定的液体流。一旦确立了规定的流速（例如，125mL/hr），液体就将从系统中精确地持续流出直至盛药容器变空。

[0103] 可以按照连续或间歇式的给药方案进行输液。连续的给药方案通常包括不停地输入相对大量的液体（例如，对于成人为每 8 小时 1 升）。连续疗法通常还另外提供液体、电解质、调节酸碱平衡的物质、营养物质以及一些其它药物。总的液体摄入量一定不能超出患者的需求（对于成人为每天 2400mL）。

[0104] 因此，对于本发明的应用而言，可将 Belinostat™（或其盐、水合物或溶剂化物）配制成为用于通过长时间连续输液进行胃肠外给药的形式，并且可以例如以单位剂量形式存在于安瓿、预填充注射器、小体积输液容器或任选地添加有防腐剂的多剂量容器中。制剂可以是在油或水性载体中的混悬液、溶液或乳液形式并且可以含有配制试剂例如助悬剂、稳定剂、分散剂等。

[0105] 药盒

[0106] 本发明的一个方面涉及药盒，其含有 (a) Belinostat™（或其盐、水合物或溶剂化物）或含有 Belinostat™（或其盐、水合物或溶剂化物）的组合物，例如，优选在适宜的容器中和/或与适宜的包装一起提供；和 (b) 使用说明，例如，关于如何按照本发明施用、例如通过长时间连续输液（例如，长时间连续静脉内输液）施用化合物或组合物的文字说明。

实施例

[0107] 提供以下实施例仅仅是用来举例说明本发明的，而并不是想要限制本文所述的本

发明的范围。

[0108] 研究 1

[0109] 细胞的克隆生成试验,增加与 Belinostat™ 接触的时间

[0110] 为了测定达到最佳效果所需的 Belinostat™ 浓度和接触时间,采用如下癌症细胞系在体外用克隆生成试验测定了这两个参数:P388:小鼠淋巴细胞白血病;A2780:人卵巢癌;NYH:人小细胞肺癌;和 L1210:小鼠淋巴细胞白血病。

[0111] 在下表中概括描述了克隆生成试验的方法。

[0112]

表 1 克隆生成试验方法	
1.	将 3.3%琼脂在位于电加热板上的水浴中煮沸至少 60 分钟(30 mL PBS + 990 mg Bacto 琼脂)。
2.	将 90 mL 生长培养基(RPMI-1640 + 10% FCS)在 37°C 的水浴中加热。
3.	将细胞在 50 mL 离心管中以 1200 rpm 在室温下离心 5 分钟。
4.	将药物(Belinostat™)用生长培养基或 DMSO 溶解并稀释得到 300 倍于所需最终浓度的浓度。
5.	通过用 1 mL 注射器和 18 号针头将溶液上下抽吸 15 次将细胞悬浮于 7 mL 生长培养基中。
6.	将细胞用 Nigrosin (0.3 mL 细胞+ 0.3 mL 0.1% Nigrosin 的 PBS 溶液)染色, 8 分钟后, 用 Fuchs-Rosenthal 计数室通过计数三划线内的 16 个方格进行计数。将计数乘以 10,000 得到细胞/mL。
7.	将细胞稀释。对于大部分细胞而言, 采用 10,000 个活细胞/mL 将在未处理的对照中产生 2000 个克隆, 其为适宜的细胞浓度。
8.	将 10 mL 琼脂和 90 mL 生长培养基混合(0.33%)并在 37°C 的水浴上加热。

[0113]

9.	将 0.35 mL 细胞悬浮液用分配器转移到 10 mL 圆锥形离心管中。加入 35 μ L 药物(Belinostat TM)。准备 5 至 7 种不同的药物剂量、未处理的对照和载体对照。
10.	向各管中加入 3.15 mL 琼脂/培养基(每次最多 8 个管)。
11.	用 1mL 注射器和 18 号针头将细胞在各管中重新悬浮 6 + 4 次, 然后通过一式三份地向具有绵羊红细胞饲养层的 35 mm 培养皿中加入 1 mL 细胞悬浮液将细胞接种。
12.	当琼脂变为固体后(约 1 小时后), 用移液管向各培养皿中小心地加入 1 mL 生长培养基。将培养皿(18-24 个培养皿)和两个含水的培养皿一起置于通风的 245 mm x 245 mm 的盘中。
13.	14-21 天后对细胞计数。

[0114] 在图 1 中对数据进行了总结, 该图是用以上所述的克隆生成试验测定的 EC_{50} (μ M) 作为接触时间 (小时) 的函数的图, 共涉及四种细胞系: P388 (菱形)、A2780 (圆形)、NYH (三角形) 和 L1210 (方形)

[0115] 如图 1 所示, 在所有测试的细胞系中, BelinostatTM 活性对浓度和时间均有依赖性。当保温的时间短时, BelinostatTM 显示弱的活性, 但当与药物一起保温较长的时间 (≥ 16 小时) 时, EC_{50} 值显著降低。

[0116] 研究 2

[0117] 通过连续输液进行给药时 BelinostatTM 在狗中的耐受性

[0118] 由于在体外需要长的保温时间来获得 BelinostatTM 的最佳效力, 因此进行体内实验, 通过在比格犬中长时间 (24 小时) 连续输液来尝试模拟这一情况。该研究的目的是测定 (a) BelinostatTM 在 L- 精氨酸中以及 (b) L- 精氨酸本身通过 24 小时连续输液给药 (最多 3 次) 时的最大耐受剂量。

[0119] 在 4mg/mL L- 精氨酸的无菌水溶液中制备 BelinostatTM 并配制成 0mg/kg/hr、0.5mg/kg/hr 或 2mg/kg/hr, 然后以 1mL/kg/hr 的速率通过静脉内输液对多组比格犬进行给药, 进行多个不同的连续输液期, 中间间隔休息期。每一组均有一只雄性和一只雌性。在下表中概括描述了治疗方案。

[0120]

表2							
体内比格犬研究的治疗方案							
组	动物号/ 性别	治疗	SD	日期	ID (hr : min)	V _T (mL)	B _T (mg / kg)
A 阶段							
1	12797M	L-精氨酸(4 mg/kg/hr)	1	09/08/05	24:00	271.4	0.0
	12798F	L-精氨酸(4 mg/kg/hr)	1	09/08/05	24:00	249.7	0.0
2	12799M	Belinostat™ (2 mg/kg/hr) + L-精氨酸(4 mg/kg/hr)	1	09/12/05	24:26	224.75	48.9
			2 ^b	09/13/05	5:27	54.5	11.0
	12800F	Belinostat™ (2 mg/kg/hr) + L-精氨酸(4 mg/kg/hr)	1	09/12/05	24:22	219.35	48.7
			2 ^b	09/13/05	5:01	59.45	12.0
B 阶段							
3	12797M	L-精氨酸(4 mg/kg/hr)	1	09/28/05	23:58	294.85	0.0
			3 ^c	09/30/05	24:00	276.0	0.0
			5 ^c	10/02/05	24:00	276.0	0.0
	12798F	L-精氨酸(4 mg/kg/hr)	1	09/28/05	23:59	285.6	0.0
			3 ^c	09/30/05	24:00	283.75	0.0
			5 ^c	10/02/05	24:00	285.7	0.0
	12797M	Belinostat™ (2 mg/kg/hr) + L-精氨酸(4 mg/kg/hr)	9	10/06/05	24:00	283.2	48.0
	12798F	Belinostat™ (2 mg/kg/hr) + L-精氨酸(4 mg/kg/hr)	9	10/06/05	24:00	280.8	48.0
C 阶段							
4	12885M	L-精氨酸(1 mg/kg/hr)	1	10/19/05	24:11	266.4	0.0
			3 ^c	10/21/05	24:00	259.2	0.0
			5 ^c	10/23/05	24:01	254.4	0.0
	12885F	L-精氨酸(1 mg/kg/hr)	1	10/19/05	24:00	273.6	0.0
			3 ^c	10/21/05	24:00	249.6	0.0
			5 ^c	10/23/05	24:00	244.8	0.0
5	12887M	Belinostat™ (0.5 mg/kg/hr) + L-精氨酸(1 mg/kg/hr)	1	10/19/05	24:00	244.8	12.0
			3 ^c	10/21/05	24:00	266.4	12.0
			5 ^c	10/23/05	24:00	261.6	12.0
	12888F	Belinostat™ (0.5 mg/kg/hr) + L-精氨酸(1 mg/kg/hr)	1	10/19/05	24:00	204.0	12.0
			3 ^c	10/21/05	24:00	194.4	12.0
			5 ^c	10/23/05	24:00	189.6	12.0

[0121] SD- 研究进行日。

[0122] ID- 输液持续时间 (hr:min)。

[0123] V_T- 接受的总体积 (mL)。

[0124] B_T- 接受的总 PXD101 (mg/kg)。

[0125] (a) 研究进行日指开始输液日。

[0126] (b) 第二次输液几乎在第一次输液结束后立即开始。

[0127] (c) 输液在前一次输液约 24 小时后开始。

[0128] 注释：

[0129] (1) 以 1mL/kg/hr 的输液速率对动物给药。

[0130] (2) 对动物 12797 和 12798 进行给药时，在 A 阶段和 B 阶段之间有 18 天的洗除期，在 B 阶段和 C 阶段之间有 2 天的洗除期。

[0131] 在研究期间评估的参数包括死亡率、临床观察和笼旁观察、体重、体温、宏观病理学以及临床病理学。

[0132] 此外，在第 4 和第 5 组动物中收集器官重量数据，并对第 3 组动物进行组织病理学评估。

[0133] 无论 L- 精氨酸的浓度如何，用 Belinostat™ 治疗时在所有剂量水平下均显示出严重毒性的征兆。

[0134] 第 2 组动物（通过 30 小时连续输液给药 2mg/kg/hr Belinostat™）由于临床征兆（体温升高、呕吐、震颤、心率升高以及体重减轻）和白细胞减少而被实施安乐死。临床化学结果显示这些狗的天冬氨酸氨基转移酶（AST）、肌酸激酶（CK）、胆固醇（CHOL）、甘油三酯（TRIG）、葡萄糖（GLU）和磷（PHOS）增加而钙水平降低。

[0135] 第 3 组动物（通过 24 小时连续输液给药 2mg/kg/hr Belinostat™）由于临床征兆（体温升高、流涎、粪便发粘、变软和 / 变色以及体重减轻）而被实施安乐死。对动物的显微镜检查提示骨髓发育不全 / 不发育、广泛的淋巴组织缺失和坏死，以及胃肠道的表皮坏死。此外，临床血液学表明外周脉管系统中的骨髓和单核细胞类型减少。临床化学结果表明 AST、CK、GLU 和 CHOL 增加而钙（CA）降低。PHOS 水平在两只狗中均在第 10 天增加，但在一只狗中在第 13 天降低。

[0136] 第 5 组动物（通过 3 次 24 小时的连续输液给药 0.5mg/kg/hr PDX101，各输液期之间有 24 小时的休息期）经历了多种临床征兆（粪便发粘和 / 或变色、呕吐、弓背、体重减轻以及体温的略微升高）。此外，临床血液学表明外周脉管系统中的骨髓和单核细胞类型、红细胞和淋巴细胞成分也受到了 Belinostat™ 治疗的影响。在该组的两只狗中均出现了 GLU 水平升高和 CA 水平降低。

[0137] 单独用 L- 精氨酸治疗没有产生任何不利的作用。零星观察到发软和 / 或发粘的粪便，但被认为是偶然性的，因为在给药前也观察到了这种现象。所有的其它参数均与给药前的情况相似。

[0138] 在 0.5mg/kg/hr Belinostat™ 以及更高的剂量下，临床征兆（濒死、呕吐、粪便变色和 / 或发软）以及血液学影响（外周脉管系统中的骨髓和单核细胞类型减少）明显。此外，在 2mg/kg/hr Belinostat™ 时还观察到了骨髓发育不全 / 不发育、广泛的淋巴组织缺失和坏死，以及胃肠道的表皮坏死。在研究的条件下，未测定最大耐受剂量。

[0139] 概括地讲，将 Belinostat™ 以 0、0.5、2mg/kg/hr 在 1 或 4mg/kg/hr L- 精氨酸中进行最多 3 次 24 小时连续输液期的静脉内给药。在 0.5mg/kg/hr Belinostat™ 的剂量水平下，临床征兆（濒死、呕吐、粪便变色和 / 或发软）以及血液学影响（外周脉管系统中的骨髓和单核细胞类型减少）明显。此外，在 2mg/kg/hr Belinostat™ 时还观察到了骨髓发育

不全 / 不发育、广泛的淋巴组织缺失和坏死,以及胃肠道的表皮坏死。因此,当以连续输液的形式给药时,Belinostat™ 在狗中是高毒性的。

[0140] 需要注意的是,对狗给药的 Belinostat™ 的剂量 0.5mg/kg/hr 和 2mg/kg/hr 分别相当于 214mg/m²/d 和 857mg/m²/d,所述剂量与临床试验中通过 30 分钟快速浓注对人给药的剂量属同一数量级。

[0141] 研究 3

[0142] Belinostat™ 在人类个体中的连续静脉内输液

[0143] 尽管在狗中连续输液的结果令人失望,但仍将 Belinostat™ 通过连续输液对人类患者进行了给药,出人意料的是,发现其耐受良好并且效果很好。

[0144] 患者为一名 71 岁的女性 AML(急性髓性白血病)患者。患者从 1986 年开始出现动脉高血压,从 1997 年起出现甲状腺机能减退(用左甲状腺素治疗),从 2007 年起出现食欲减退、脾增大、夜汗,从 2008 年 1 月开始出现过敏性皮疹,并且从 2007 年 2 月开始出现结膜出血。在 2006 年 12 月首次确诊 AML。之前的治疗包括从 2007 年 7 月至 2007 年 11 月的四个疗程的地西他滨。

[0145] 在入院时以及开始用 Belinostat™ 治疗前,患者的骨髓中有高百分比的原始细胞(75%),外周血中有高数量的原始细胞($2.4 \times 10^9/L$),并且相应的具有非常少的多形核中性粒细胞($0.3 \times 10^9/L$)。

[0146] 通过连续静脉内输液 48 小时用 Belinostat™($800\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$) 对患者进行治疗,治疗进行多个周期,各周期相距 15 天(即在第 1-2 天、15-16 天等输液)。

[0147] 第一次输液耐受良好,但由于发热(39°C)、呼吸困难和咳嗽而不得不在输液 37 小时后停止输液。怀疑革兰氏阴性感染(可能性很大,因为患者的嗜中性粒细胞计数非常低)并给药抗生素。患者恢复并继续按计划在第 15 和 16 天进行第二周期的给药。对整个 48 小时的给药周期耐受并且没有收到有关严重不良事件的报告。

[0148] 在下表中总结了在治疗期间获取的外周血样中的原始细胞、血小板和白细胞(WBC)数据。

[0149]

表 3
原始细胞、血小板和白细胞水平

天	日期	原始细胞 (相对值) (%)	原始细胞 (绝对值) ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)	WBC ($\times 10^9/L$)
治疗前	04.02.08	65	2.4	133	3.8
24 h	05.02.08	39	0.5	176	1.3
48 h	06.02.08	28	0.2	138	0.6
第 5 天	08.02.08	55	1.6	80	2.8
第 8 天	11.02.08	48	2.0	39	4.2
第 15 天(#)	18.02.08	85	10.3	73	12.1
第 19 天	22.02.08	77	3.8	42	4.9
第 22 天	25.02.08	76	5.6	33	7.4
第 26 天	29.02.08	80	12.6	34	15.7

[0150] (#) 在第 2 周期开始前。

[0151] 从以上数据可以看出,在输液过程中,外周血中原始细胞的绝对数量从临开始治疗前的 $2.4 \times 10^9/L$ 降至了 24 小时后的 $0.5 \times 10^9/L$,并且在 48 小时后降至 $0.2 \times 10^9/L$ 。计数然后缓慢恢复。24 小时后,血小板计数从 $133 \times 10^9/L$ 降至 $39 \times 10^9/L$,并且在 48 小时后降至 $28 \times 10^9/L$ 。

[0152] 在第 15 天临开始第 2 周期的治疗前,外周血中原始细胞的绝对数量上升至 $10.3 \times 10^9/L$ 。在第 2 周期中,外周血中原始细胞的绝对数量在第 19 天降至 $3.8 \times 10^9/L$ 并在第 22 天时达到 $5.6 \times 10^9/L$ 。在第 2 周期后,血小板计数也适当地降低。

[0153] 从临床研究获得的初步结果(例如以上描述的结果)表明,通过连续输液而实现与 Belinostat™ 的长时间接触是可行的,耐受良好并且有效,尽管动物研究表明这种给药方案会引起不可接受的毒性。

[0154] 将继续进行临床试验以确定将 Belinostat™ 以连续输液的形式给药时对急性髓性白血病和其它癌症的推荐剂量和输液持续时间。

[0155] 以上描述了本发明的原理、优选实施方案以及实施方式。但是,本发明并不仅限于所讨论的特定实施方案。以上所述的实施方案应当被认为是说明性而非限制性的,并且应当理解,本领域技术人员可以对这些实施方案进行改动而不超出本发明的范围。

[0156] 参考文献

[0157] 在此引用了大量的专利和出版物以更完整的描述和公开本发明以及与本发明有关的现有技术。在以下给出这些文献的完整出处。在本公开中将把这些文献中的每一篇均全文引入作为参考,其程度就如同每一篇文献被具体和单独地指明被引入作为参考一样。

[0158] Advani, R. 等人,“Belinostat(PXD 101 in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma-results of a phase II study”,美国血液学协会 2007 年年会,2007 ASH 年会摘要(2007 Annual Meeting of the American Society for Haematology,2007 ASH Annual Meeting Abstracts),第 1 部分,118 卷,11 期,2007 年 11 月 16 日,摘要号 3453(海报 672,111 期会议)。

- [0159] Avis, K. E. 等 人 (编), 1992, "Pharmaceutical Dosage Forms :Parenteral Medications, Volume 1", 第 2 版, pp. 514-518。
- [0160] Bastin 等人, 2006, "Pharmaceutical formulations of HDAC inhibitors", 国际专利申请公开号 WO/2006/120456, 公开日 2007 年 11 月 16 日。
- [0161] Gimsing 等人, 2005, "Activity of the Histone Deacetylase (HDAC) inhibitor PXD101 in Preclinical Studies and in a Phase I Study in Patients with Advanced Hematological Tumors", 美国血液学协会 2005 年年会 (2005 Annual Meeting of the American Society for Haematology), Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2005, Vol. 106, 摘要号 3337。
- [0162] Mackay, H. J. 等 人, 2007, "A phase II trial of the histone deacetylase inhibitor belinostat (PXD101) in patients with platinum resistant epithelial ovarian tumors and micropapillary/borderline (LMP) ovarian tumors. A trial of the PMH phase II Consortium," AACR-NCI-EORTC Annual Meeting 2007, American Association for Cancer Research :Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2007 年 10 月 22-26 日, San Francisco, CA A-160, 2007。
- [0163] Sinha 等 人, 2007, "A phase I/II study of the safety and anticancer activity of iv-administered belinostat (PXD 101) plus carboplatin or paclitaxel or both in patients with advanced solid tumours," 美国临床肿瘤学协会 2007 年年会 (2007 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology), 摘要号 3574, p 156s, General Poster Session (Board #J7), Sunday 8:00AM-12:00PM。
- [0164] Steele, N. L. 等人, 2008, "A phase 1 pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the histone deacetylase inhibitor Belinostat in patients with advanced solid tumors," Clin. Cancer Res., 2008 年 2 月 1 日, Vol. 14, No. 3, pp. 804-810。
- [0165] SuHivan, D. 等人, 2006, "A Phase II Study of PXD101 in Advanced Multiple Myeloma", 美国血液学协会 2006 年年会, 2006 ASH 年会摘要 (2006 Annual Meeting of the American Society for Haematology, 2006 ASH Annual Meeting Abstracts), 第 1 部分, 10B 卷, 11 期, 2007 年 11 月 16 日, p 1023a, 摘要号 3583 (海报 812, 111 期会议)。
- [0166] Watkins 等 人, 2002, "Carbamic acid compounds comprising a sulfonamide linkage as HDAC inhibitors", 国际专利申请公开号 WO 02/30879A2, 公开日 2002 年 4 月 18 日。

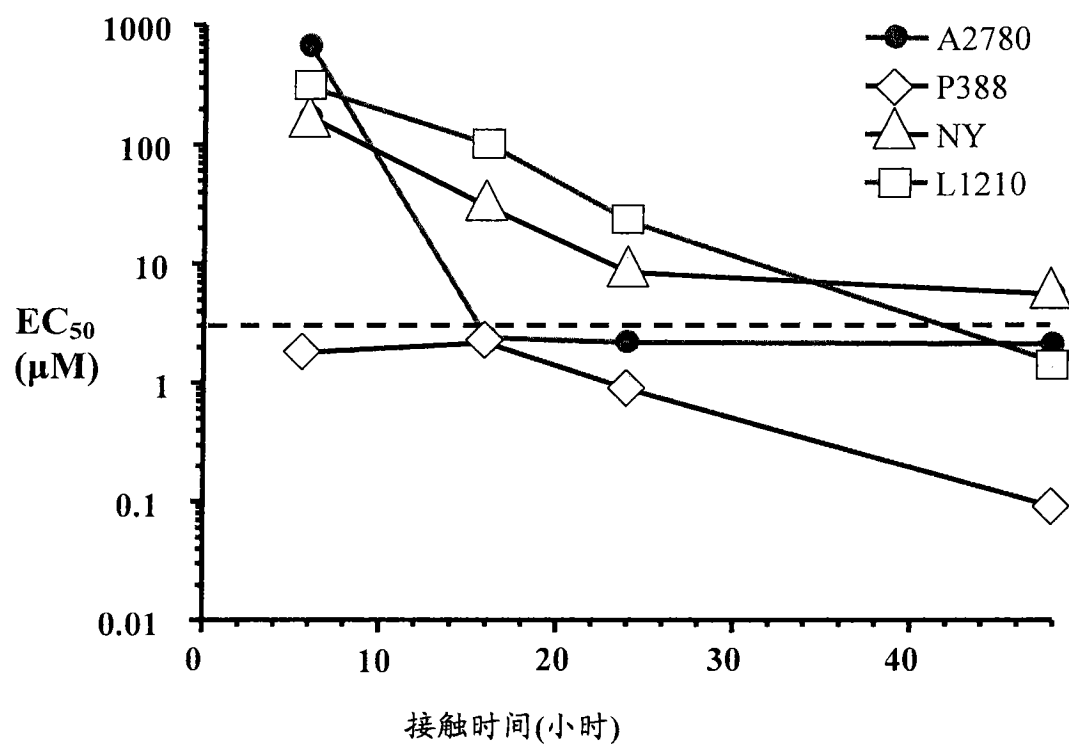


图 1