



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110191876 A

(43)申请公布日 2019.08.30

(21)申请号 201780070182.1

(22)申请日 2017.09.29

(30)优先权数据

62/404,981 2016.10.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.05.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/054450 2017.09.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/067401 EN 2018.04.12

(71)申请人 奥巴斯治疗股份有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 V·A·雷文 N·亚姆 A·瓦库拉

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51)Int.Cl.

C07C 229/00(2006.01)

C07C 315/00(2006.01)

A61K 31/22(2006.01)

权利要求书18页 说明书64页 附图3页

(54)发明名称

用于施用依氟鸟氨酸的制剂

(57)摘要

依氟鸟氨酸是一种能够用于治疗神经胶质瘤的药剂,特别是WHO II级或III级神经胶质瘤,例如间变性胶质瘤。依氟鸟氨酸可以抑制或预防神经胶质瘤中的引起所述神经胶质瘤向更高级别的进展的突变。本发明描述了包含依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的药物组合物。可以将该药物组合物制备成多种剂型,并且其可以包含另一种治疗活性剂或增强依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的治疗活性的药剂。本发明还描述了包括本发明药物组合物剂型的套装产品。

1. 药物组合物,它包含:

(a) 治疗有效量的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药;以及

(b) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该药学上可接受的赋形剂选自由如下各项组成的组:

(i) 防腐剂;

(ii) 甜味剂;

(iii) 增稠剂;

(iv) 缓冲剂;

(v) 液体载体;

(vi) 等渗剂;

(vii) 湿润剂、增溶剂或乳化剂;

(viii) 酸化基;

(ix) 抗氧化剂;

(x) 碱化剂;

(xi) 运载剂;

(xii) 螯合剂;

(xiii) 着色剂;

(xiv) 络合剂;

(xv) 溶剂;

(xvi) 助悬剂和或增粘剂;

(xvii) 矫味剂或香料;

(xviii) 油;

(xix) 渗透促进剂;

(xx) 聚合物;

(xxi) 硬化剂;

(xxii) 蛋白质;

(xxiii) 碳水化合物;

(xxiv) 膨胀剂;以及

(xxv) 润滑剂;

其中该药物组合物被配制用于治疗神经胶质瘤或另一种恶性肿瘤。

2. 权利要求1的药物组合物,其中依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药选自由依氟鸟氨酸及其药学上可接受的盐形式、水合物或溶剂化物组成的组。

3. 权利要求1的药物组合物,其中以完全溶解的形式以约 $1\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $5\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量递送依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药,所述的剂量可以根据患者BSA进行个体化调整。

4. 权利要求3的药物组合物,其中以完全溶解的形式以 $1.4\text{g}/\text{m}^2$ 至 $3.6\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量递送依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药,所述的剂量可以根据患者BSA进行个体化调整。

5. 权利要求4的药物组合物,其中依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的剂量以完全溶解的形式以约 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量递送。

6. 权利要求4的药物组合物,其中依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的剂量以完全

溶解的形式以约3.6g/m²的剂量递送。

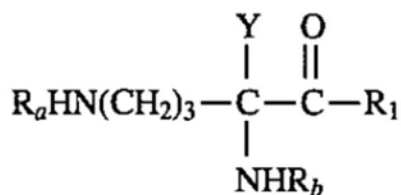
7. 权利要求2的药物组合物, 其中依氟鸟氨酸是D-依氟鸟氨酸和L-依氟鸟氨酸的外消旋混合物。

8. 权利要求2的药物组合物, 其中依氟鸟氨酸是D-依氟鸟氨酸。

9. 权利要求2的药物组合物, 其中依氟鸟氨酸是L-依氟鸟氨酸。

10. 权利要求1的药物组合物, 其中依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药是依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药。

11. 权利要求10的药物组合物, 其中依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药是式 (III) 的依氟鸟氨酸类似物:

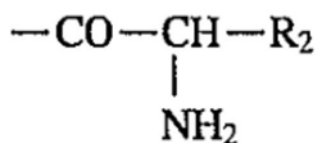


(III),

其中:

(1) Y是FCH₂--、F₂CH--或F₃C--;

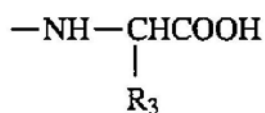
(2) R_a和R_b独立地为氢、(C₁-C₄) 烷基羰基或式 (III (a)) 的基团



(III(a));

其中, 在式 (III (a)) 中, R₂是氢、(C₁-C₄) 烷基、苄基或对羟基苄基;

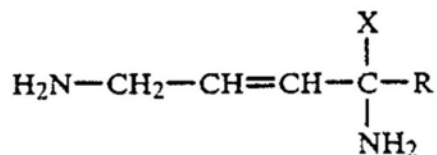
(3) R₁是羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、--NR₄R₅, 其中R₄和R₅独立地为氢、(C₁-C₄) 烷基或式 (III (b)) 的基团



(III(b)),

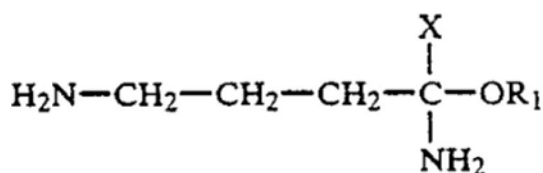
其中, 在式 (III (b)) 中, R₃是氢、C₁-C₄ 烷基或对羟基苄基。

12. 权利要求10的药物组合物, 其中依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药是式 (IV) 或 (V) 的依氟鸟氨酸类似物:



以及

(IV);



10(V),

其中:

- (1) X是 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$;
- (2) R是氢或 $-\text{COR}_1$;且
- (3) R_1 是 $-\text{OH}$ 或 (C_1-C_6) 烷氧基。

13. 权利要求10的药物组合物,其中依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药是具有聚阳离子的依氟鸟氨酸的水溶性盐,所述的聚阳离子选自由聚阳离子碳水化合物、聚氨基酸、多胺、多肽、碱性聚合物或季铵化合物组成的组。

14. 权利要求10的药物组合物,其中依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药是缀合物,其中第一部分与第二部分共价连接,所述的第一部分为依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药,且所述的第二部分为非甾类抗炎药。

15. 权利要求10的药物组合物,其中依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药是式A-B-C的共聚物或其药学上可接受的盐,其中A包含水溶性聚合物;B包含基质金属蛋白酶(MMP)-可裂解的多肽;C是依氟鸟氨酸;且A通过第一共价键或第一连接部分在第一末端与B连接,并且B通过第二共价键或第二连接部分在第二端与C连接,并且其中所述的共聚物不是交联的。

16. 权利要求1的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是液体载体。

17. 权利要求16的药物组合物,其中所述的液体载体选自由盐水、磷酸缓冲盐水、葡萄糖糖浆、甘油和乙醇组成的组。

18. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是等渗剂。

19. 权利要求18的药物组合物,其中所述的等渗剂选自由甘露糖醇和山梨醇、氯化钠和氯化钾组成的组。

20. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是湿润剂或乳化剂。

21. 权利要求20的药物组合物,其中所述的湿润剂或乳化剂是表面活性剂。

22. 权利要求21的药物组合物,其中所述的表面活性剂选自由如下各项组成的组:苯扎氯铵、苄索氯铵、西吡氯铵、多库酯钠、壬苯醇醚9、壬苯醇醚10、辛苯昔醇9、泊洛沙姆、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯50硬脂酸酯、聚氧乙烯10油醚、聚氧乙烯20十六烷基十八烷基醚、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠、单月桂山梨坦、单油酸山梨坦、单棕榈山梨坦、单硬脂山梨坦、泰洛沙泊、阿拉伯树胶、胆固醇、二乙醇胺、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂醇、卵磷脂、单酸甘油酯和甘油二酯、单乙醇胺(辅助剂)、油酸(辅助剂)、油醇(稳定剂)、泊洛沙姆、聚氧乙烯50硬脂酸酯、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯10油醚、聚氧乙烯20十六烷基十八烷基醚、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚山梨酯20、聚山梨酯40、山梨醇酯60、聚山梨酯80、二乙酸丙二醇酯、单硬脂酸丙二醇酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸钠、单月桂山梨坦、单油酸山梨坦、单棕榈山梨坦、单硬脂山梨坦、硬脂酸、三乙醇胺、乳化蜡、聚西托醇、以及鲸蜡醇。

23. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是防腐剂。

24. 权利要求23的药物组合物,其中所述的防腐剂选自由如下各项组成的组:苯扎氯铵、苯扎氯铵溶液、苄索氯铵、苯甲酸、苄醇、对羟基苯甲酸丁酯、西吡氯铵、三氯叔丁醇、氯甲酚、甲酚、脱氢乙酸、尿素醛、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯酚、苯乙醇、醋酸苯汞、硝酸苯汞、苯甲酸钾、山梨酸钾、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸钠、脱氢乙酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞以及麝香草酚。

25. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是缓冲剂。

26. 权利要求25的药物组合物,其中所述的缓冲剂选自由如下各项组成的组:乙酸、碳酸铵、磷酸铵、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸、柠檬酸钾、偏磷酸钾、磷酸二氢钾、醋酸钠、柠檬酸钠、乳酸钠溶液、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、碳酸氢盐、Tris (三 (羟基甲基) 氨基甲烷)、MOPS (3- (N-吗啉代) 丙磺酸)、HEPES (N- (2-羟基乙基) 哌嗪-N'- (2-乙磺酸)、ACES (2- [(2-氨基-2-氧代乙基) 氨基] 乙磺酸)、ADA (N- (2-乙酰氨基) 2-亚氨基二乙酸)、AMPSO (3- [(1,1-二甲基-2-羟基乙基氨基)-2-丙磺酸)、BES (N,N-双 (2-羟基乙基) -2-氨基乙磺酸)、Bicine (N,N-双 (2-羟基乙基甘氨酸)、Bis-Tris (双- (2-羟基乙基) 亚氨基-三 (羟基甲基) 甲烷)、CAPS (3- (环己基氨基) -1-丙磺酸)、CAPSO (3- (环己基氨基) -2-羟基-1-丙磺酸)、CHES (2- (N-环己基氨基) 乙磺酸)、DIPSO (3- [N,N-双 (2-羟基乙基氨基)-2-羟基-丙磺酸)、HEPPS (N- (2-羟基乙基哌嗪) -N'- (3-丙磺酸)、HEPPSO (N- (2-羟基乙基) 哌嗪-N'- (2-羟基丙磺酸)、MES (2- (N-吗啉代) 乙磺酸)、三乙醇胺、咪唑、甘氨酸、乙醇胺、磷酸盐、MOPSO (3- (N-吗啉代) -2-羟基丙磺酸)、PIPES (哌嗪-N,N'-双 (2-乙磺酸)、POPSO (哌嗪-N,N'-双 (2-羟基丙磺酸)、TAPS (N-三 [羟基甲基] 甲基-3-氨基丙磺酸)、TAPSO (3- [N-三 (羟基甲基) 甲基氨基]-2-羟基-丙磺酸)、TES (N-三 (羟基甲基) 甲基-2-氨基乙磺酸)、Tricine (N-三 (羟基甲基) 甲基甘氨酸)、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇和2-氨基-2-甲基-1-丙醇。

27. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是酸化剂。

28. 权利要求25的药物组合物,其中所述的酸化剂选自由乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、稀盐酸、苹果酸、硝酸、磷酸、稀磷酸、硫酸和酒石酸组成的组。

29. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是抗氧化剂。

30. 权利要求29的药物组合物,其中所述的抗氧化剂选自由如下各项组成的组:抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛合次硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、二氧化硫和生育酚。

31. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是碱化剂。

32. 权利要求31的药物组合物,其中所述的碱化剂选自由如下各项组成的组:强氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、二异丙醇胺、氢氧化钾、碳酸氢钠、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠和三乙醇胺。

33. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是运载剂。

34. 权利要求33的药物组合物,其中所述的运载剂选自由如下各项组成的组:阿拉伯树胶糖浆、芳香糖浆、芳香酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌注射用氯化钠和抑菌性注射用水。

35. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是螯合剂。

36. 权利要求35的药物组合物,其中所述的螯合剂选自由依地酸二钠、乙二胺四乙酸、

柠檬酸和水杨酸盐组成的组。

37. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是着色剂。

38. 权利要求37的药物组合物,其中所述的着色剂选自由如下各项组成的组:氧化铁红、氧化铁黄、氧化铁黑或共混物、FD&C红3号、FD&C红20号、FD&C黄6号、FD&C蓝2号、D&C绿5号、D&C橙5号、D&C红8号以及适合于制药用途的染料。

39. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是络合剂。

40. 权利要求39的药物组合物,其中所述的络合剂选自由乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸盐、龙胆酸乙醇酰胺和硫酸羟喹啉组成的组。

41. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是溶剂。

42. 权利要求41的药物组合物,其中所述的溶剂选自由如下各项组成的组:丙酮、乙醇、稀醇、水合戊烯、苯甲酸苄酯、丁醇、玉米油、棉籽油、乙酸乙酯、甘油、己二醇、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、聚乙二醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、芝麻油、注射用水、无菌注射用水、无菌冲洗用水和纯水。

43. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是助悬剂和/或增粘剂。

44. 权利要求43的药物组合物,其中所述的助悬剂和/或增粘剂选自由如下各项组成的组:阿拉伯树胶、琼脂、藻酸、单硬脂酸铝、膨润土、纯化膨润土、晶浆膨润土、卡波姆、卡波姆934p、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠12、角叉菜胶、微晶和羧甲基纤维素钠纤维素、糊精、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硅酸镁铝、甲基纤维素、果胶、聚乙烯氧化物、聚乙烯醇、聚维酮、丙二醇海藻酸酯、二氧化硅、胶态二氧化硅、藻酸钠、黄蓍胶、硅酸镁铝和黄原胶。

45. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是矫味剂或香料。

46. 权利要求45的药物组合物,其中所述的矫味剂或香料选自由如下各项组成的组:茴香油、肉桂油、薄荷脑、茴香脑、苯甲醛、乙基香草醛、薄荷醇、水杨酸甲酯、谷氨酸一钠、橙花油、薄荷、薄荷油、欧薄荷酯、玫瑰油、浓玫瑰水、麝香草酚、妥卢香脂酐、香草、香草酐和香草醛。

47. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是油。

48. 权利要求47的药物组合物,其中所述的油选自由花生油、矿物油、橄榄油、芝麻油、棉籽油、红花油、玉米油和大豆油组成的组。

49. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是渗透促进剂。

50. 权利要求49的药物组合物,其中所述的渗透促进剂选自由如下各项组成的组:单羟基或多羟基醇、一元醇或多元醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酯、饱和或不饱和二羧酸、精油、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜烯、酰胺、醚、酮和脲。

51. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是聚合物。

52. 权利要求51的药物组合物,其中所述的聚合物选自由醋酸纤维素、烷基纤维素、羟烷基纤维素、丙烯酸聚合物和共聚物、聚酯、聚碳酸酯和聚酸酐组成的组。

53. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是硬化剂。

54. 权利要求53的药物组合物,其中所述的硬化剂选自由如下各项组成的组:氢化蓖麻油、十八醇十六醇混合物、鲸蜡醇、鲸蜡基酯蜡、硬脂、石蜡、聚乙烯赋形剂、硬脂醇、乳化蜡、

白蜡和黄蜡。

55. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是甜味剂。

56. 权利要求55的药物组合物,其中所述的甜味剂选自由如下各项组成的组:阿斯巴甜、葡萄糖结合剂、葡萄糖、赋形剂葡萄糖、果糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精、糖精钙、糖精钠、山梨醇、山梨醇溶液、蔗糖、可压缩糖、糖果糖和糖浆。

57. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是蛋白质。

58. 权利要求57的药物组合物,其中所述的蛋白质选自由牛血清白蛋白、人血清白蛋白(HSA)、重组人白蛋白(rHA)、明胶和酪蛋白组成的组。

59. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是碳水化合物。

60. 权利要求59的药物组合物,其中所述的碳水化合物选自由如下各项组成的组:果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖、棉子糖、松散糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉、甘露糖醇、麦芽糖醇、拉克替醇、木糖醇、山梨醇和肌醇。

61. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是膨胀剂。

62. 权利要求61的药物组合物,其中所述的膨胀剂选自由多肽和氨基酸组成的组。

63. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药学上可接受的赋形剂是润滑剂。

64. 权利要求63的药物组合物,其中所述的润滑剂选自由硬脂酸镁、硬脂酸、十二烷基硫酸钠和滑石粉组成的组。

65. 权利要求1的药物组合物,其中该药物组合物被配制用于治疗神经胶质瘤。

66. 权利要求65的药物组合物,其中所述的神经胶质瘤是WHO I、II、III级或IV级神经胶质瘤。

67. 权利要求65的药物组合物,其中所述的神经胶质瘤选自由间变型神经胶质瘤、间变型少突神经胶质瘤和混合间变型少突星形细胞瘤组成的组。

68. 权利要求1的药物组合物,其中当该药物组合物被施用于具有神经胶质瘤的受试者时,依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药降低与施用烷化剂相关的神经胶质瘤的突变率。

69. 权利要求1的药物组合物,其中该组合物被配制用于口服。

70. 权利要求1的药物组合物,其中该组合物被配制用于通过注射施用。

71. 权利要求1的药物组合物,其中当该组合物被施用于患有神经胶质瘤的受试者时,依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药可以透过血脑屏障。

72. 权利要求1的药物组合物,其中该药物组合物包含治疗有效量的可与依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药配伍的至少另一种治疗剂。

73. 权利要求72的药物组合物,其中所述的至少另一种治疗剂是用于治疗神经胶质瘤的抗肿瘤药。

74. 权利要求73的组合物,其中所述用于治疗神经胶质瘤的抗肿瘤药选自由烷化剂、抗代谢药、抗血管生成药、EGFR抑制剂、包含铂的药剂、拓扑异构酶抑制剂和其它类药剂组成的组。

75. 权利要求73的组合物,其中所述用于治疗神经胶质瘤的抗肿瘤药选自由如下各项组成的组:洛莫司汀(CCNU),卡莫司汀(BCNU),替莫唑胺,丙卡巴肼,长春新碱,PCV(洛莫司汀、丙卡巴肼和长春新碱的组合),卡铂,卡铂加胸苷,卡莫司汀加替莫唑胺,厄洛替尼,卡铂加厄洛替尼,氯雷他唑,洛莫司汀加氯雷他唑,伊马替尼,羟基脲,羟基脲加伊马替尼,伊立

替康,沙立度胺,替莫唑胺加沙立度胺,利妥木单抗,西仑吉肽,顺式维生素A酸,塞来昔布,顺式维生素A酸加塞来昔布,恩扎妥林,西罗莫司,厄洛替尼加西罗莫司,芬维A胺,吉非替尼,拉帕替尼,坦罗莫司,替匹法尼,伏立诺他,地吡酮,甲氨蝶呤,美法仑,硫鸟嘌呤,TPDCV(硫鸟嘌呤、丙卡巴肼、二溴去羟卫矛醇、洛莫司汀、长春新碱),氮芥、长春新碱以及丙卡巴肼的组合,替尼泊苷以及卡铂加替尼泊苷。

76. 权利要求1的药物组合物,其中该药物组合物还包含治疗有效量的多胺转运或多胺合成的抑制剂。

77. 权利要求76的药物组合物,其中所述的多胺转运或多胺合成的抑制剂是多胺类似物。

78. 权利要求1的药物组合物,其中所述的药物组合物还包含治疗有效量的S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂。

79. 权利要求1的药物组合物,其中该组合物包含治疗有效量的选自由如下各项组成的组的药剂:

- (a) 维甲酸类;
- (b) syrbactin化合物;
- (c) 环加氧酶-2抑制剂;
- (d) 非甾体抗炎药;
- (e) 粟精胺或粟精胺酯;
- (f) 氮丙定腐胺化合物;
- (g) 干扰素或干扰素诱导物;
- (h) 芳基取代的吡喃木糖苷衍生物;
- (i) 降低血液谷氨酸水平并且增强脑至血液谷氨酸流出的药剂;
- (j) 脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物和类似物;
- (k) 2,4-二磺酰基苯基叔丁基硝酮;
- (l) 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮;
- (m) 沙立度胺;
- (n) N-2-吡啶基-2-吡啶硫代甲酰胺;
- (o) 坎苯达唑;以及
- (p) 组蛋白脱甲基酶抑制剂。

80. 权利要求1的组合物,其中该组合物还包含一定量的增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂,其中所述增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂的量足以对中枢神经系统组织提供治疗有效剂量的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药。

81. 权利要求1的组合物,其中该组合物还包含治疗有效量的选自由如下各项组成的组的免疫调节剂: (a)

- (a) IL-15;
- (b) 抗PD1抗体;
- (c) 抗B7-H1抗体;
- (d) IL-12;

- (e) QS-21;
- (f) CD-40;
- (g) 作为CD40激动剂起作用的抗CD40抗体;
- (h) CD40L;
- (i) IL-7;
- (j) CpG;
- (k) 1-甲基色氨酸;
- (l) 抗CD137抗体;
- (m) 抗TGF- β 抗体;
- (n) 抗IL10抗体;
- (o) 抗ILR10R抗体;
- (p) Flt3L;
- (q) 抗GITR;
- (r) CCL21或编码CCL21的核酸;
- (s) 单磷酸脂质A;
- (t) 聚I:C;
- (u) 聚ICLC;
- (v) 抗OX40抗体;
- (w) 抗B7-H4抗体;

(x) 免疫应答调节剂,其选自由如下各项组成的组:瑞喹莫德、N-[4-(4-氨基-2-乙基咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺)、咪喹莫德、2-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺、2-丙基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺、艾托立宾、ANA975,ANA-773以及GS-9620;

- (y) LIGHT或编码LIGHT的核酸;
- (z) 针对LAG-3的抗体;以及
- (aa) 针对CTLA4的抗体。

82. 权利要求1的组合物,其中该组合物还包含治疗有效量的EGFR抑制剂,该抑制剂选自由如下各项组成的组:厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼、阿法替尼、达克替尼、奈拉替尼和单克隆抗体西妥昔单抗、尼妥珠单抗、帕尼单抗、mAb425、ABT414、AMG595以及MR1-1。

83. 权利要求2的药物组合物,其中该组合物中依氟鸟氨酸的量是如此量以至于单位剂量的该组合物被施用于具有可通过施用依氟鸟氨酸治疗的疾病或病症的受试者时,依氟鸟氨酸的剂量为约 $1\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $5\text{g}/\text{m}^2$ 。

84. 权利要求3的药物组合物,其中该组合物中依氟鸟氨酸的量是如此量以至于单位剂量的该组合物被施用于具有可通过施用依氟鸟氨酸治疗的疾病或病症的受试者时,依氟鸟氨酸的剂量为约 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 。

85. 权利要求3的药物组合物,其中该组合物中依氟鸟氨酸的量是如此量以至于单位剂量的该组合物被施用于具有可通过施用依氟鸟氨酸治疗的疾病或病症的受试者时,依氟鸟氨酸的剂量为约 $3.6\text{g}/\text{m}^2$ 。

86. 权利要求8的药物组合物,其中该组合物中依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的量是如此量以至于单位剂量的该组合物被施用于具有可通过施用依氟鸟氨酸的衍生物、类

似物或前药治疗的疾病或病症的受试者时,依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的剂量为约 $1\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $5\text{g}/\text{m}^2$ 。

87. 权利要求1的药物组合物,其中当该组合物被施用于患有间变型星形细胞瘤时,组合物中依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的剂量足以治疗间变型星形细胞瘤。

88. 权利要求1的药物组合物,其中该组合物是选自由如下各项组成的组的物理形式:溶液、混悬液、凝胶、速溶粉末、速溶片、胶囊、片剂、多重胶囊、多层片、咀嚼片和棒状剂。

89. 权利要求88的药物组合物,其中该组合物是胶囊或片剂物理形式,并且其中:

(a) 该组合物包括作为赋形剂的粘合物,该粘合物选自由嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨基甲酸酯、硅酮、聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物组成的组;

(b) 该组合物包括作为赋形剂的增塑剂,该增塑剂选自由邻苯二甲酸二乙酯和甘油组成的组;

(c) 该组合物包括作为赋形剂的片剂或胶囊稀释剂,该稀释剂选自由磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露糖醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨醇和淀粉组成的组;以及

(d) 该组合物包括作为赋形剂的二氧化钛,其为片剂或胶囊遮光剂。

90. 权利要求88的药物组合物,其中该组合物是片剂物理形式,并且其中:

(a) 该组合物包括作为赋形剂的片剂防粘剂,该防粘剂选自由硬脂酸镁、硬脂酸和滑石粉组成的组;

(b) 该组合物包括作为赋形剂的片剂粘合剂,该粘合剂选自由阿拉伯树胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、无交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉组成的组;

(c) 该组合物包括作为赋形剂的片剂包衣剂,该包衣剂选自由液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素和虫胶组成的组;

(d) 该组合物包括作为赋形剂的磷酸氢钙,其为片剂直接压制赋形剂;

(e) 该组合物包括作为赋形剂的片剂崩解剂,该崩解剂选自由藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、聚克林钾、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠和淀粉组成的组;

(f) 该组合物包括作为赋形剂的片剂助流剂,该助流剂选自由胶态二氧化硅、玉米淀粉和滑石粉组成的组;

(g) 该组合物包括作为赋形剂的片剂润滑剂,该润滑剂选自由硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌组成的组;以及

(h) 该组合物包括作为赋形剂的片剂抛光剂,该抛光剂选自由巴西棕榈蜡和白蜡组成的组。

91. 权利要求88的组合物,其中该组合物是速溶片物理形式,并且其中该组合物包含:

(a) 依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药;

(b) 选自由乳糖和甘露糖醇组成的组的糖;以及

(c) 琼脂。

92. 权利要求88的药物组合物,其中该组合物是速溶片物理形式,并且其中该组合物包

含：

- (a) 依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的颗粒；
- (b) 其中掺入了所述颗粒的保护性物质；
- (c) 由非直接压制填充剂制成的基质；
- (d) 芯吸剂；以及
- (e) 疏水性润滑剂。

93. 权利要求92的药物组合物，其中所述的非直接压制填充剂是糖或糖醇，其选自由葡萄糖、甘露糖醇、山梨醇、乳糖和蔗糖组成的组。

94. 权利要求92的药物组合物，其中所述的疏水性润滑剂选自由硬脂酸碱金属盐、硬脂酸、矿物油和植物油、山萘酸甘油酯和硬脂酰醇富马酸酯钠组成的组。

95. 权利要求92的药物组合物，其中该组合物还包括非泡腾崩解剂或泡腾剂对。

96. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是速溶片物理形式，并且其中该组合物包含：

- (a) 依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药；
- (b) 多元醇或多元醇混合物；
- (c) 交联聚乙烯吡咯烷酮；
- (d) 羧甲基纤维素钠
- (e) 淀粉；以及
- (f) 硅胶。

97. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是速溶片物理形式，并且其中该组合物包含超级崩解剂。

98. 权利要求97的药物组合物，其中所述的超级崩解剂选自由交聚维酮、羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠组成的组。

99. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物包含高分子量聚乙二醇或聚乙二醇甘油酯。

100. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是速溶片物理形式，并且该组合物包含药学上可接受的淀粉、淀粉降解酶和片剂润滑剂。

101. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是速溶片物理形式，并且该组合物包含第一多肽成分和第二多肽成分，其中第一多肽成分和第二多肽成分在溶液中具有相同的净电荷。

102. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是速溶片物理形式，并且该组合物包含碳酸氢钠和柠檬酸的微囊化混合物。

103. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是速溶片物理形式，并且该组合物包含选自由乳糖和甘露糖醇和琼脂组成的组的糖。

104. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是速溶片物理形式，并且该组合物包含颗粒碳酸镁和其上吸附的油。

105. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是速溶片物理形式，并且该组合物包含一水合乳糖、交聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁。

106. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是口服混悬液物理形式，并且该组合物

包含选自由如下各项组成的组的助悬剂：乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇、山梨坦酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄蓍胶、天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素和羧甲基纤维素钠。

107. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是口服混悬液物理形式，并且其中该组合物包含富马酸、氯化钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、砂糖、山梨醇、硅酸镁铝、矫味剂和着色剂。

108. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是口服混悬液物理形式，并且其中该组合物包含甘油、山梨醇、糖精钠、黄原胶、矫味剂、柠檬酸、柠檬酸钠、对羟基苯甲酸甲酯和山梨酸钾。

109. 权利要求88的药物组合物，其中该组合物是口服凝胶物理形式，并且其中该组合物包含至少一种凝胶形成剂。

110. 权利要求109的药物组合物，其中所述的至少一种凝胶形成剂选自由如下各项组成的组：聚乙二醇、聚丙烯酸、聚氧化乙烯、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、阿拉伯树胶、黄蓍胶、藻酸盐、角叉菜胶、琼脂、明胶、卡波姆、聚丙烯酰胺、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺、二乙烯基醚-马来酸酐、聚噁唑啉、聚磷酸酯、聚磷腈、黄原胶、果胶、脱乙酰壳多糖衍生物、葡聚糖、瓜尔胶、透明质酸、白蛋白、淀粉和淀粉衍生物。

111. 权利要求88的药物组合物，其中该药物组合物为可咀嚼的固体形式，且其中该可咀嚼的固体选自由咀嚼片、咀嚼锭剂、口香糖和咀嚼棒组成的组。

112. 权利要求88的药物组合物，其为口服溶液物理形式，其中该组合物包含：

- (a) 约13.5%至约22.5%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ；
- (b) 约0.1125%至约0.1875%的苯甲酸钠；
- (c) 约0.1125%至约0.1875%的糖精钠二水合物；
- (d) 约2.25%至约3.75%的甘油；
- (e) 约3.75%至约6.25%的丙二醇；以及
- (f) 纯水至100%。

113. 权利要求112的药物组合物，其中该组合物包含：

- (a) 约16.2%至约19.8%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ；
- (b) 约0.135%至约0.165%的苯甲酸钠；
- (c) 约0.135%至约0.165%的糖精钠二水合物；
- (d) 约2.7%至约3.3%的甘油；
- (e) 约4.5%至约5.5%的丙二醇；以及
- (f) 纯水至100%。

114. 权利要求113的药物组合物，其中该组合物包含：

- (a) 约18.0%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ；
- (b) 约0.15%的苯甲酸钠；
- (c) 约0.15%的糖精钠二水合物；
- (d) 约3.0%的甘油；
- (e) 约5.0%的丙二醇；以及

(f) 纯水至100%。

115. 权利要求88的药物组合物, 其为速溶粉末物理形式, 其中该组合物包含:

- (a) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ;
- (b) 约0.75%至约1.25%的糖精钠二水合物;
- (c) 约22.5%至约37.5%的甘露糖醇;
- (d) 约7.5%至约12.5%的交联羧甲基纤维素钠; 以及
- (e) 约6.75%至约11.25%的羟基乙酸淀粉钠。

116. 权利要求115的药物组合物, 其中该组合物包含:

- (a) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ;
- (b) 约0.9%至约1.1%的糖精钠二水合物;
- (c) 约27%至约33%的甘露糖醇;
- (d) 约9.0%至约11.0%的交联羧甲基纤维素钠; 以及
- (e) 约8.1%至约9.9%的羟基乙酸淀粉钠。

117. 权利要求116的药物组合物, 其中该组合物包含:

- (a) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ;
- (b) 约1.0%的糖精钠二水合物;
- (c) 约30%的甘露糖醇;
- (d) 约10%的交联羧甲基纤维素钠; 以及
- (e) 约9%的羟基乙酸淀粉钠。

118. 权利要求88的药物组合物, 其为速溶粉末物理形式, 其中该组合物包含:

- (a) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ;
- (b) 约0.75%至约1.25%的糖精钠二水合物;
- (c) 约26.25%至约43.75%的甘露糖醇;
- (d) 约5.25%至约8.75%的羟基乙酸淀粉钠; 以及
- (e) 约5.25%至约8.75%的樟脑。

119. 权利要求118的药物组合物, 其中该组合物包含:

- (a) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ;
- (b) 约0.9%至约1.1%的糖精钠二水合物;
- (c) 约31.5%至约38.5%的甘露糖醇;
- (d) 约6.3%至约7.7%的羟基乙酸淀粉钠; 以及
- (e) 约6.3%至约7.7%的樟脑。

120. 权利要求119的药物组合物, 其中该组合物包含:

- (a) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ;
- (b) 约1.0%的糖精钠二水合物;
- (c) 约35%的甘露糖醇;
- (d) 约7.0%的羟基乙酸淀粉钠; 以及
- (e) 约7.0%的樟脑。

121. 权利要求88的药物组合物, 其为速溶粉末物理形式, 其中该组合物包含:

- (a) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ;

- (b) 约0.75%至约1.25%的糖精钠二水合物;
- (c) 约26.25%至约43.75%的甘露糖醇;
- (d) 约5.25%至约8.75%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- (e) 约5.25%至约8.75%的樟脑。

122. 权利要求121的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约0.9%至约1.1%的糖精钠二水合物;
- (c) 约31.5%至约38.5%的甘露糖醇;
- (d) 约6.3%至约7.7%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- (e) 约6.3%至约7.7%的樟脑。

123. 权利要求122的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约1.0%的糖精钠二水合物;
- (c) 约35%的甘露糖醇;
- (d) 约7.0%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- (e) 约7.0%的樟脑。

124. 权利要求88的药物组合物,其为混悬液物理形式,其中该组合物包含:

- (a) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约7.5%至约12.5%的甘油;
- (c) 约0.15%至约0.25%的糖精钠二水合物;
- (d) 约0.15%至约0.25%的苯甲酸钠;以及
- (e) 水至100%。

125. 权利要求124的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约9.0%至约11.0%的甘油;
- (c) 约0.18%至约0.22%的糖精钠二水合物;
- (d) 约0.18%至约0.22%的苯甲酸钠;以及
- (e) 水至100%。

126. 权利要求125的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约10%的甘油;
- (c) 约0.2%的糖精钠二水合物;
- (d) 约0.2%的苯甲酸钠;以及
- (e) 约40%的水。

127. 权利要求88的药物组合物,其为混悬液物理形式,其中该组合物包含:

- (a) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约7.5%至约12.5%的甘油;
- (c) 约0.15%至约0.25%的糖精钠二水合物;
- (d) 约11.25%至约18.75%的山梨醇;

- (e) 约0.15%至约0.25%的苯甲酸钠;以及
- (f) 水至100%。

128. 权利要求127的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约9.0%至约11.0%的甘油;
- (c) 约0.18%至约0.22%的糖精钠二水合物;
- (d) 约13.5%至约16.5%的山梨醇;
- (e) 约0.18%至约0.22%的苯甲酸钠;以及
- (f) 水至100%。

129. 权利要求128的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约10%的甘油;
- (c) 约0.2%的糖精钠二水合物;
- (d) 约15%的山梨醇;
- (e) 约0.2%的苯甲酸钠;以及
- (f) 约25%的水。

130. 权利要求88的药物组合物,其为混悬液物理形式,其中该组合物包含:

- (a) 约15%至约25%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约0.1125%至约0.1875%的苯甲酸钠;
- (c) 约0.1125%至约0.1875%的糖精钠二水合物;
- (d) 约4.5%至约7.5%的甘油;
- (e) 约7.5%至约12.5%的丙二醇;以及
- (f) 水至100%。

131. 权利要求130的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约18%至约22%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约0.135%至约0.165%的苯甲酸钠;
- (c) 约0.135%至约0.165%的糖精钠二水合物;
- (d) 约5.4%至约6.6%的甘油;
- (e) 约9.0%至约11.0%的丙二醇;以及
- (f) 水至100%。

132. 权利要求131的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约20%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约0.15%的苯甲酸钠;
- (c) 约0.15%的糖精钠二水合物;
- (d) 约6.0%的甘油;
- (e) 约10.0%的丙二醇;以及
- (f) 约63.7%的水。

133. 权利要求88的药物组合物,其为混悬液物理形式,其中该组合物包含:

- (a) 约13.5%至约22.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;

- (b) 约0.1125%至约0.1875%的苯甲酸钠;
- (c) 约0.1125%至约0.1875%的糖精钠二水合物;
- (d) 约2.25%至约3.75%的甘油;
- (e) 约3.75%至约6.25%的丙二醇;以及
- (f) 水至100%。

134. 权利要求133的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约16.2%至约19.8%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约0.135%至约0.165%的苯甲酸钠;
- (c) 约0.135%至约0.165%的糖精钠二水合物;
- (d) 约2.7%至约3.3%的甘油;
- (e) 约4.5%至约5.5%的丙二醇;以及
- (f) 水至100%。

135. 权利要求134的药物组合物,其中该组合物包含:

- (a) 约18%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- (b) 约0.15%的苯甲酸钠;
- (c) 约0.15%的糖精钠二水合物;
- (d) 约3.0%的甘油;
- (e) 约5.0%的丙二醇;以及
- (f) 约73.70%的水。

136. 权利要求1的药物组合物,其中该药物组合物为固体剂型。

137. 权利要求136的药物组合物,其中所述的固体剂型选自由片剂、胶囊、粉末、颗粒剂型和散装粉末剂型组成的组。

138. 权利要求137的药物组合物,其中所述的固体剂型选自由片剂和胶囊组成的组。

139. 权利要求136的药物组合物,其中该组合物还包含如下物质的至少一种:

- (a) 至少一种另外的治疗剂,其可与依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药配伍;
- (b) 多胺转运或多胺合成的抑制剂;
- (c) S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;
- (d) 选自由如下各项组成的组的药剂:
 - (i) 维甲酸类;
 - (ii) syrbactin化合物;
 - (iii) 环加氧酶-2抑制剂;
 - (iv) 非甾类抗炎药;
 - (v) 粟精胺或粟精胺酯;
 - (vi) 氮丙定腐胺化合物;
 - (vii) 干扰素或干扰素诱导物;
 - (viii) 芳基取代的吡喃木糖苷;
 - (ix) 降低血液谷氨酸水平并且增强脑至血液谷氨酸流出的药剂;
 - (x) 脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物和类似物;
 - (xi) 2,4-二磺酰基苯基叔丁基硝酮;

- (xii) 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮;
- (xiii) 沙立度胺;
- (xiv) N-2-吡啶基-2-吡啶硫代甲酰胺;
- (xv) 坎苯达唑;以及
- (xvi) 组蛋白脱甲基酶抑制剂;
- (e) 增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂;
- (f) 免疫调节剂;以及
- (g) EGFR抑制剂。

140. 权利要求139的药物组合物,其中所述的固体剂型选自由片剂、胶囊、粉末、颗粒剂型和散装粉末剂型组成的组。

141. 权利要求140的药物组合物,其中所述的固体剂型选自由片剂和胶囊组成的组。

142. 套装产品,它包含两种或更多种剂型的权利要求138的药物组合物,其中包装该两种或更多种剂型,使得每种剂型可以由套装产品的使用者单独取得。

143. 权利要求142的套装产品,其中所述的两种或更多种剂型相同。

144. 权利要求142的套装产品,其中所述的两种或更多种剂型不同。

145. 权利要求142的套装产品,其中所述的剂型包括不同剂量的依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药。

146. 权利要求142的套装产品,其中该套装产品包含两种或更多种剂型,其中每种剂型包含:

- (a) 治疗有效量的依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药;以及
- (b) 选自由如下各项组成的组的另外的成分:
 - (i) 至少一种另外的治疗剂,其可与依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药配伍;
 - (ii) 多胺转运或多胺合成的抑制剂;
 - (iii) S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;
 - (iv) 选自如下的药剂:
 - (A) 维甲酸类;
 - (B) syrbactin化合物;
 - (C) 环加氧酶-2抑制剂;
 - (D) 非甾类抗炎药;
 - (E) 粟精胺或粟精胺酯;
 - (F) 氮丙定腐胺化合物;
 - (G) 干扰素或干扰素诱导物;
 - (H) 芳基取代的吡喃木糖苷;
 - (I) 降低血液谷氨酸水平并且增强脑至血液谷氨酸流出的药剂;
 - (J) 脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物和类似物;
 - (K) 2,4-二磺酰基苯基叔丁基硝酮;
 - (L) 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮;
 - (M) 沙立度胺;
 - (N) N-2-吡啶基-2-吡啶硫代甲酰胺;

- (O) 坎苯达唑;以及
 - (P) 组蛋白脱甲基酶抑制剂;
 - (v) 增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂;
 - (vi) 免疫调节剂;以及
 - (viii) EGFR抑制剂。
147. 权利要求142的套装产品,其中该套装产品包含:
- (a) 至少一种包含依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的剂型;以及
 - (b) 至少一种剂型,其包含:
 - (i) 至少一种另外的治疗剂,其可与依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药配伍;
 - (ii) 多胺转运或多胺合成的抑制剂;
 - (iii) S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;
 - (iv) 选自由如下各项组成的组的药剂:
 - (A) 维甲酸类;
 - (B) syrbactin化合物;
 - (C) 环加氧酶-2抑制剂;
 - (D) 非甾类抗炎药;
 - (E) 粟精胺或粟精胺酯;
 - (F) 氮丙定腐胺化合物;
 - (G) 干扰素或干扰素诱导物;
 - (H) 芳基取代的吡喃木糖苷;
 - (I) 降低血液谷氨酸水平并且增强脑至血液谷氨酸流出的药剂;
 - (J) 脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物和类似物;
 - (K) 2,4-二磺酰基苯基叔丁基硝酮;
 - (L) 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮;
 - (M) 沙立度胺;
 - (N) N-2-吡啶基-2-吡啶硫代甲酰胺;
 - (O) 坎苯达唑;以及
 - (P) 组蛋白脱甲基酶抑制剂;
 - (v) 增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂;
 - (vi) 免疫调节剂;以及
 - (viii) EGFR抑制剂。
148. 权利要求144的套装产品,其中不同的剂型用颜色进行区分。
149. 权利要求144的套装产品,其中不同的剂型用形状进行区分。
150. 权利要求142的套装产品,其中所述的剂型被包入泡罩包装。
151. 套装产品,它包含:
- (a) 至少一种根据权利要求1的药物组合物;以及
 - (b) 调配或给药装置。
152. 权利要求151的套装产品,其中所述的药物组合物是固体剂型。
153. 权利要求152的套装产品,其中所述的固体剂型是粉末。

154. 权利要求152的套装产品,其中所述的调配或给药装置中预先载有所述的固体剂型。

155. 权利要求151的套装产品,其中所述的药物组合物为液体剂型或基本上液体剂型。

156. 权利要求155的套装产品,其中所述的液体剂型或基本上液体剂型选自溶液、凝胶和混悬液。

157. 权利要求155的套装产品,其中所述的调配或给药装置选自由杯和泵组成的组。

158. 权利要求157的套装产品,其中所述的调配或给药装置是泵,且其中该泵预先载有所述的剂型。

用于施用依氟鸟氨酸的制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有V.A.Levin等人在2016年10月6日提交的发明名称为“用于施用依氟鸟氨酸的制剂”的美国临时专利申请序号62/404,981的权益,通过该引用将该美国临时专利申请的内容整体并入本说明书。

发明领域

[0003] 本发明涉及用于施用抗肿瘤药依氟鸟氨酸,特别是用于治疗神经胶质瘤的制剂。

[0004] 发明背景

[0005] 神经胶质瘤是最常见和严重的脑肿瘤形式之一。神经胶质瘤按细胞类型、级别和位置分类。神经胶质瘤通常根据特定类型的细胞命名,它们与所述特定类型的细胞共有组织学特征。这些不一定是神经胶质瘤起源的细胞类型。神经胶质瘤的主要类型是:室管膜瘤(室管膜细胞)、星形细胞瘤(星形胶质细胞)、少突胶质瘤(少突胶质细胞)、脑干胶质瘤(脑干)、视神经胶质瘤(视神经内或周围的细胞)和混合神经胶质瘤(来自不同类型的胶质细胞的细胞)。根据其级别进一步表征神经胶质瘤,通常根据WHO分类进行说明。I级是最低级别,疾病发展最早、预后最好,且I级神经胶质瘤通常被认为是良性的。WHO分类的II级是下一个最低级别。II级神经胶质瘤充分分化,而非间变性的。尽管这些趋向于表现出良性趋势并且可能与有利的预后相关,但是它们具有复发和级别增加的倾向,并且因此随着时间的推移严重程度增加。WHO分类中的高级别神经胶质瘤,即III级和IV级是未分化或间变性的,且明显是恶性的。这些级别的预后最差。神经胶质瘤也可以根据它们的位置进行分类,特别是它们是否在脑中的膜,即小脑幕的上方或下方。小脑幕将大脑与小脑分开。幕上神经胶质瘤在成人中更常见,而幕下神经胶质瘤在儿童中更常见。某些类型的神经胶质瘤,例如室管膜下瘤或幼年型毛细胞性星形细胞瘤(JPA)趋向是非侵入性的或很小侵入性的。

[0006] 神经胶质瘤的症状通常取决于中枢神经系统受影响的部分。大脑中的神经胶质瘤由于肿瘤生长可引起头痛、呕吐、癫痫发作、局灶性无力、形成新记忆的问题、言语问题以及颅神经障碍。视神经的神经胶质瘤可引起视力障碍或视力丧失。脊髓的神经胶质瘤可引起一肢或多肢的疼痛、虚弱或麻木。通常,神经胶质瘤不会通过血流转移,但可以通过脑脊液传播并导致在脊髓中的向下转移。

[0007] 神经胶质瘤的确切原因尚不清楚。某些遗传性遗传病,如1型或2型神经纤维瘤病或结节性硬化症,可能导致其发展。许多原癌基因可能参与神经胶质瘤的发生和发展。许多神经胶质瘤都感染有可以加速其发展的巨细胞病毒。DNA修复基因ERCC1、ERCC2(XPD)和XRCC1的种系(遗传)多态性可增加胶质瘤的风险。这表明DNA损伤的改变或缺陷修复可以促成神经胶质瘤的形成。过量的DNA损伤可以通过跨损伤合成产生突变。此外,不完整的DNA修复可以引起表观遗传改变或表观突变。这种突变和表观突变可以为细胞提供增殖优势,然后通过自然选择过程增殖优势可以导致进展为癌症。通常在进展为散发性胶质母细胞瘤中发现DNA修复基因的表观遗传抑制。例如,在大部分成胶质细胞瘤中观察到DNA修复基因MGMT启动子的甲基化。此外,在一些成胶质细胞瘤中,由于另一种类型的表观遗传改变,

MGMT蛋白缺乏。由于抑制MGMT信使RNA产生MGMT蛋白的能力的微RNA水平增加, MGMT蛋白表达也可能降低。已经发现, 在没有甲基化MGMT启动子的成胶质细胞瘤中, 微RNA miR-181d的水平与MGMT的蛋白质表达呈负相关, 并且miR-181d的直接靶标是MGMT mRNA 3' UTR。在许多神经胶质瘤中发现了另一种DNA修复蛋白ERCC1表达的表观遗传降低; 在某些情况下, 降低是由于ERCC1蛋白表达降低或缺失。在其他情况下, 降低是由于ERCC1启动子的甲基化。在少数情况下, 降低可能是由于影响ERCC1表达的微RNA的表观遗传改变。当DNA修复基因的表达降低时, DNA损伤可以在细胞中以增加的水平积累。在神经胶质瘤中, 突变经常发生在异柠檬酸脱氢酶基因IDH1和IDH2中。这些突变可能导致产生过量的代谢中间体2-羟基戊二酸, 其与关键酶中的催化位点结合, 所述的关键酶对于改变组蛋白和DNA启动子甲基化是重要的。这可能导致DNACpG岛甲基化表型(CIMP), 其可引起启动子高甲基化和伴随的肿瘤抑制基因例如DNA修复基因MGMT和ERCC1的沉默。另外, IDH1和IDH2的突变可能导致氧化应激增加, 从而引发对DNA的氧化损伤增加。

[0008] 几种获得性基因突变常见于神经胶质瘤, 包括p53和PTEN的突变; 编码PTEN的基因也可能丧失。这些突变可导致EGFR的过表达。然而, 与神经胶质瘤相关的超突变不仅限于特定位置。

[0009] 高级别神经胶质瘤是高度血管性瘤, 有浸润的倾向。它们具有广泛的坏死和缺氧区域。通常, 肿瘤生长导致肿瘤附近的血脑屏障破坏。通常, 即使在完全手术切除后, 高级别神经胶质瘤几乎总会复发, 因此通常被称为大脑复发性癌症。相比之下, 低级别神经胶质瘤通常生长相对缓慢, 可密切关注无需积极治疗, 除非它们生长或引起症状。

[0010] 神经胶质瘤的治疗取决于位置、细胞类型和恶性级别。经常采用组合方法, 包括手术切除、放射疗法和化学疗法。经常使用的一种治疗剂是替莫唑胺, 其可以穿过血脑屏障并且经常用于治疗较高级别的神经胶质瘤。还经常使用血管生成阻滞剂贝伐单抗, 其为单克隆抗体。然而, 越来越多的证据表明替莫唑胺的使用本身可能诱导突变并使相当一部分患者的预后恶化(B.E.Johnson等人“Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma,” Science 343:189-193 (2014), 通过引用并入本说明书)。在计划神经胶质瘤治疗过程中, 必须考虑替莫唑胺的潜在致突变作用。

[0011] 神经胶质瘤很少可以治愈。高级别神经胶质瘤患者的预后通常较差, 对老年患者尤其如此。在每年诊断出患有恶性胶质瘤的10,000名美国人中, 基于CBTRUS (表23, 2015年版), 大约57%的人在诊断后一年存活, 41%在两年后存活, 在五年时仅31%存活。具有间变性星形细胞瘤的患者两年存活率为约44%, 五年存活率为28%。间变型星形细胞瘤的预后较差, 诊断后一年存活率为37%, 两年存活率为15%。对于低级别神经胶质瘤, 一定程度上预后更为乐观, 但考虑年龄时, 甚至这些患者的死亡率也远高于一般人群。

[0012] 因此, 非常需要神经胶质瘤的改善治疗。此外, 特别需要提供能够避免或抵消常用的抗肿瘤药物如替莫唑胺的潜在致突变作用的治疗。如下所详细说明书的, 本发明提供的治疗原理一般也可用于恶性肿瘤, 因为癌症的典型特征在于肿瘤细胞的突变。

[0013] Shaked等人的美国专利号6,277,411公开了用于治疗癌症的包含依氟鸟氨酸的药物制剂。Alberts等人的美国专利号5,851,537公开了用于预防皮肤癌的局部施用依氟鸟氨酸的制剂。Shaked等人的欧洲专利申请公开号EP 0886519公开了包含依氟鸟氨酸的缓释制剂。

[0014] 如下所详细说明了,一种用于神经胶质瘤和其它恶性肿瘤的有希望的治疗在于依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的施用。因此,特别地,对依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的改进制剂存在需求,其可以递送适合的剂量,特别是个性化给药方案或使用另外治疗剂的给药方案中的适合剂量。特别地,对可以通过产生血浆浓度克服血脑屏障的依氟鸟氨酸的改进制剂也存在需求,所述的血浆浓度使克服血脑屏障能有足够梯度。另外,对精确递送依氟鸟氨酸用于脑肿瘤治疗的给药装置存在需求。

[0015] 另外,对提供满足递送大剂量依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的挑战的组合物和递送方法存在需求,根据患者的体表面积(BSA)或用于确定抗肿瘤治疗药的最佳剂量的其它参数将它们个性化。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明提供用于施用依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的制剂,其特别地用于治疗恶性肿瘤,例如神经胶质瘤。特别地,这些制剂中的一种或多种活性成分,特别是依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药在被施用于患有神经胶质瘤的受试者时可以透过血脑屏障。

[0018] 本发明的一个实施方案是药物组合物,其包含:

[0019] (1) 治疗有效量的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药;以及

[0020] (2) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该药学上可接受的赋形剂选自由如下各项组成的组:

[0021] (a) 防腐剂;

[0022] (b) 甜味剂;

[0023] (c) 增稠剂;

[0024] (d) 缓冲剂;

[0025] (e) 液体载体;

[0026] (f) 等渗剂;

[0027] (g) 湿润剂、增溶剂或乳化剂;

[0028] (h) 酸化基;

[0029] (i) 抗氧化剂;

[0030] (j) 碱化剂;

[0031] (k) 运载剂;

[0032] (l) 螯合剂;

[0033] (m) 着色剂;

[0034] (n) 络合剂;

[0035] (o) 溶剂;

[0036] (p) 助悬剂和或增粘剂;

[0037] (q) 矫味剂或香料;

[0038] (r) 油;

[0039] (s) 渗透促进剂;

[0040] (t) 聚合物;

[0041] (u) 硬化剂;

[0042] (v) 蛋白质;

[0043] (w) 碳水化合物;

[0044] (x) 膨胀剂;以及

[0045] (y) 润滑剂。

[0046] 在一个可选方案中,依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药选自依氟鸟氨酸及其药学上可接受的盐形式、水合物或溶剂化物组成的组。在另一个可选方案中,依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药是依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药。

[0047] 可以配制所述的药物组合物用于治疗神经胶质瘤。在一个可选方案中,当将组合物施用于患有神经胶质瘤的受试者时,依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药可以透过血脑屏障。在另一个可选方案中,配制组合物,使得依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药以完全溶解的形式递送,其剂量高于 $1.4\text{g}/\text{m}^2$ 或更高剂量,直到 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 或更高,可以依据患者BSA个体化调节剂量。典型地 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量为最佳。

[0048] 可以配制所述的药物组合物用于口服施用或通过注射施用。

[0049] 所述的药物组合物可以包含治疗有效量的至少另一种治疗剂,该治疗剂可与依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药配伍。在其它可选方案中,所述的药物组合物还可以包含:多胺转运或多胺合成的抑制剂;S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;选自如下各项组成的组的药剂:维甲酸类;syrbactin化合物;环加氧酶-2抑制剂;非甾类抗炎药;粟精胺或粟精胺酯;氮丙定腐胺化合物;干扰素或干扰素诱导物;芳基取代的吡喃木糖苷衍生物;降低血液谷氨酸水平并且增强脑至血液谷氨酸流出的药剂;脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物和类似物;2,4-二磺酰基苯基叔丁基硝酮;3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮;沙立度胺;N-2-吡啶基-2-吡啶硫代甲酰胺;坎苯达唑;或组蛋白脱甲基酶抑制剂。在另一个可选方案中,所述的组合物还包含一定量的增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂,其中所述增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂的量足以提供治疗有效剂量的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药至中枢神经系统组织。在还另一个可选方案中,所述的药物组合物还包含治疗有效量的免疫调节剂,该免疫调节剂选自如下各项组成的组:(a) IL-15;(b) 抗PD1抗体;(c) 抗B7-H1抗体;(d) IL-12;(e) QS-21;(f) CD-40;(g) 作为CD40激动剂起作用的抗CD40抗体;(h) CD40L;(i) IL-7;(j) CpG;(k) 1-甲基色氨酸;(l) 抗CD137抗体;(m) 抗TGF- β 抗体;(n) 抗IL10抗体;(o) 抗ILR10R抗体;(p) Flt3L;(q) 抗GITR;(r) CCL21或编码CCL21的核酸;(s) 一磷酸基脂质A;(t) 聚I:C;(u) 聚ICLC;(v) 抗OX40抗体;(w) 抗B7-H4抗体;(x) 免疫应答调节剂,其选自如下各项组成的组:瑞喹莫德;N-[4-(4-氨基-2-乙基咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺;咪喹莫德;2-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺;2-丙基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺;艾托立宾;ANA975,ANA-773;以及GS-9620;(y) LIGHT或编码LIGHT的核酸;(z) 针对LAG-3的抗体;以及(aa) 针对CTLA4的抗体。在另一个可选方案中,所述的组合物还包含治疗有效量的EGFR抑制剂。

[0050] 典型地,所述的组合物是选自溶液、混悬液、凝胶、速溶粉末、速溶片剂、胶囊、片剂、多重胶囊、多重片剂、咀嚼片和棒状物组成的组的物理形式。所述的组合物可以是本领域中已知的另一种物理形式。赋形剂的各种组合可用于这些物理形式的组合物中。

[0051] 本发明的另一方面是包含两种或更多种根据本发明的药物组合物的剂型的套装

产品,其为固体剂型,其中固体剂型选自由粉剂、胶囊剂和片剂组成的组。包装两种或更多种剂型,使得每种剂型可以由套装产品的使用者单独获得。两种或更多种剂型可以相同或不同。所述的固体剂型可任选地包括另外的成分。在另一个可选方案中,所述的套装产品可包含至少一种包含依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药和至少一种另外成分的剂型。所述的剂型可以被包入泡罩包装。在套装产品的另一个可选方案中,该套装产品可包含至少一种根据本发明的药物组合物和调配或给药装置。

[0052] 附图简要说明

[0053] 参照如下描述、待批权利要求和说明书附图,本发明的这些和其它特征、方面和优点将会得到更好地理解,其中:

[0054] 图1是用于接种实施例4中的制剂的依氟鸟氨酸的量的示例(0.003g)。

[0055] 图2是显示实施例4中的制剂测试过程的流程图。

[0056] 图3是显示接种的依氟鸟氨酸制剂中冷冻趋势分析的结果的示意图。

[0057] 发明详述

[0058] 本发明的一个方面是药物组合物,其包含:

[0059] (1) 治疗有效量的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药;以及

[0060] (2) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该药学上可接受的赋形剂选自:

[0061] (a) 防腐剂;

[0062] (b) 甜味剂;

[0063] (c) 增稠剂;

[0064] (d) 缓冲剂;

[0065] (e) 液体载体;

[0066] (f) 等渗剂;

[0067] (g) 湿润剂、增溶剂或乳化剂;

[0068] (h) 酸化基;

[0069] (i) 抗氧化剂;

[0070] (j) 碱化剂;

[0071] (k) 运载剂;

[0072] (l) 螯合剂;

[0073] (m) 着色剂;

[0074] (n) 络合剂;

[0075] (o) 溶剂;

[0076] (p) 助悬剂和或增粘剂;

[0077] (q) 矫味剂或香料;

[0078] (r) 油;

[0079] (s) 渗透促进剂;

[0080] (t) 聚合物;

[0081] (u) 硬化剂;

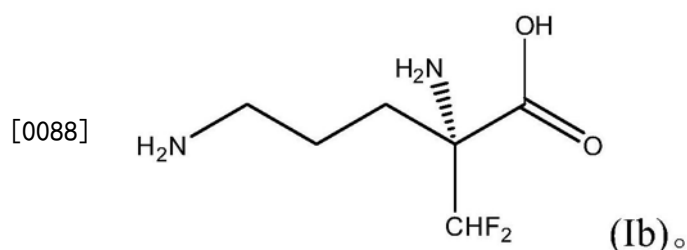
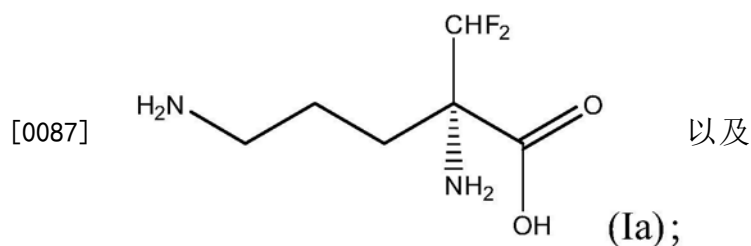
[0082] (v) 蛋白质;

[0083] (w) 碳水化合物;

[0084] (x) 膨胀剂;以及

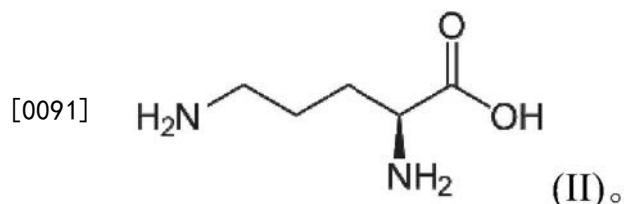
[0085] (y) 润滑剂。

[0086] 依氟鸟氨酸以两种对映体形式出现:D-依氟鸟氨酸和L-依氟鸟氨酸。D-依氟鸟氨酸如下式 (Ia) 中所示。L-依氟鸟氨酸如下式 (Ib) 中所示。



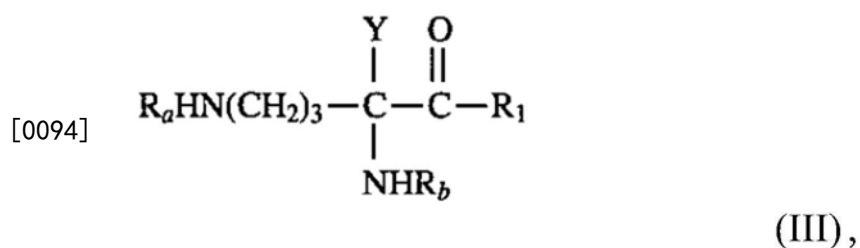
[0089] 典型地,依氟鸟氨酸以D-依氟鸟氨酸和L-依氟鸟氨酸的外消旋混合物的形式施用。然而,依氟鸟氨酸也可以以其中相对于L-依氟鸟氨酸富集D-依氟鸟氨酸的混合物形式或以其中D-依氟鸟氨酸是纯或基本上纯的D-依氟鸟氨酸制备物的混合物形式施用。在另一个可选方案中,依氟鸟氨酸可以以其中相对于D-依氟鸟氨酸富集L-依氟鸟氨酸的混合物形式或以其中L-依氟鸟氨酸是纯或基本上纯的L-依氟鸟氨酸制备物的混合物形式施用。

[0090] 依氟鸟氨酸是氨基酸L-鸟氨酸(如下式 (II) 所示) 的结构类似物



[0092] 依氟鸟氨酸的多种衍生物和类似物是本领域中已知的并且进一步描述如下。

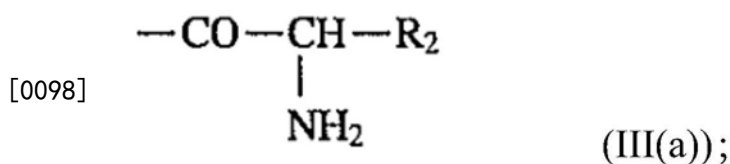
[0093] Bey等人的美国专利号5,614,557公开了式 (III) 的依氟鸟氨酸类似物:



[0095] 其中:

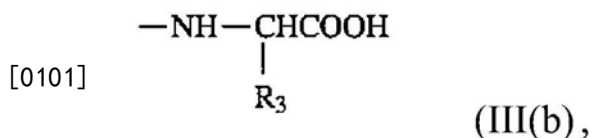
[0096] (1) Y是FCH₂--、F₂CH--或F₃C--;

[0097] (2) R_a和R_b独立地为氢、(C₁-C₄) 烷基羰基或式 (III (a)) 的基团



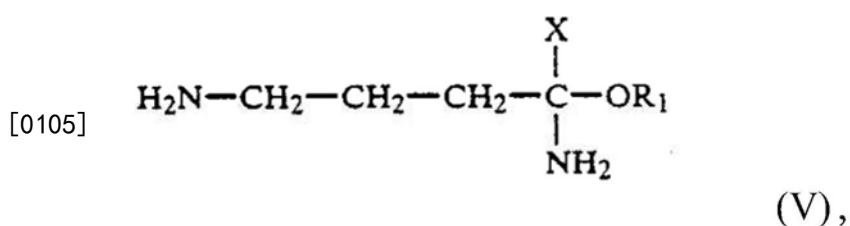
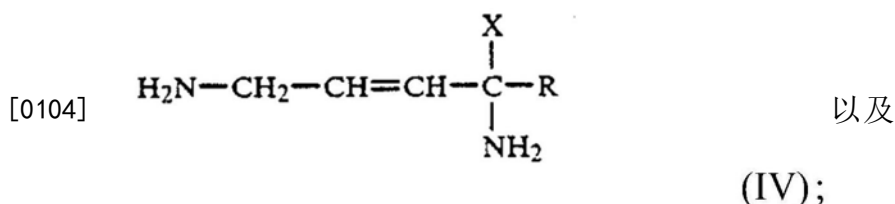
[0099] 其中,在式(III(a))中,R₂是氢、(C₁-C₄)烷基、苄基或对羟基苄基;

[0100] (3) R₁是羟基、(C₁-C₈)烷氧基、—NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地为氢、(C₁-C₄)烷基或式(III(b))的基团



[0102] 其中,在式(III(b))中,R₃是氢、(C₁-C₄)烷基或对羟基苄基。

[0103] Bowlin等人的美国专利号5,002,879公开了式(IV)和(V)的另外的鸟氨酸脱羧酶抑制剂:



[0106] 其中:

[0107] (1) X是—CHF₂或—CH₂F;

[0108] (2) R是氢或—COR₁;且

[0109] (3) R₁是—OH或(C₁-C₆)烷氧基。

[0110] Hebert的美国专利申请公开号2002/0019338公开了具有聚阳离子如聚阳离子碳水化合物(脱乙酰壳多糖、水溶性脱乙酰壳多糖衍生物或它们的盐)或聚氨基酸、多胺、多肽、碱性聚合物或季铵化合物的依氟鸟氨酸的水溶性盐。依氟鸟氨酸以及依氟鸟氨酸的衍生物、类似物和前药的所有药学上可接受的盐形式、水合物和溶剂化物可用于本发明的方法和组合物中。

[0111] 依氟鸟氨酸的另外的衍生物、类似物和前药是本领域中已知的。Xu的美国专利申请公开号2010/0120727公开了缀合物,其中第一部分是依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药,其与第二部分共价连接,该第二部分是甾体类抗炎药(NSAID)。NSAID可以是,例如,阿司匹林、醋氯芬酸、阿西美辛(acemethacin)、阿氯芬酸、阿莫西林、氨基安替比林、阿扎丙宗、扑炎痛、溴芬酸、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、塞来昔布、氯非宗、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、双氯芬酸钠—米索前列醇、二氟尼柳、屈噁昔康、氯诺昔康、美洛昔康、替诺昔康、乙水杨胺、依托度酸、非诺洛芬钙、菲斯胺(faislamine)、氟比洛芬、氟芬那酸、布洛

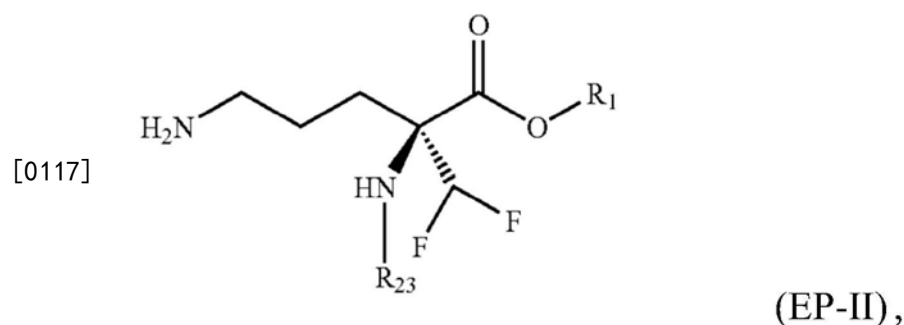
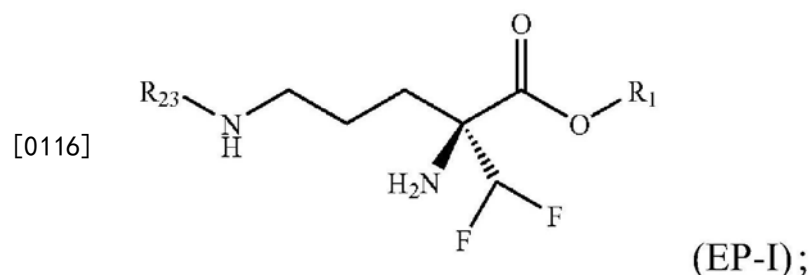
芬、异丁普生、吡唑洛芬、氨基洛芬、卡洛芬、右布洛芬、右酮洛芬、芬布芬、氟诺昔芬、吡唑美辛、酮洛芬、酮咯酸、克布脲、洛索洛芬、水杨酸镁、甲氯芬那酸钠、安替比林甲胺甲烷、莫非保松、羟布宗、非那宋、磺吡酮、甲芬那酸、美洛昔康、水杨酸甲酯、萘丁酮、萘普生、萘普生钠、萘丁美酮、奥沙普秦、奥沙美辛、保泰松、丙谷美辛、吡罗昔康、吡洛芬、舒洛芬、罗非昔布、双水杨酯、水杨酸水杨酯、水杨酰胺、水杨酸钠、舒林酸、噻洛芬酸、托芬那酸、托美丁钠和伐地考昔。所述的第一部分和第二部分可以通过共价键连接，该共价键选自酯键、酰胺键、亚胺键、氨基甲酸酯键、碳酸酯键、硫酯键、酰氧基氨基甲酸酯键、酰氧基碳酸酯键、酰氧基硫代氨基甲酸酯键、磷酸酯键、氨基磷酸酯键和酰氧基磷酸酯键组成的组。

[0112] Zhu等人的美国专利申请公开号2015/0306241公开了式A-B-C的共聚物或其药学上可接受的盐，其中A包含水溶性聚合物；B包含基质金属蛋白酶(MMP)可裂解的多肽；C是化学治疗药物或其衍生物；且A在第一末端通过第一共价键或第一连接部分与B连接，而B在第二末端通过第二共价键或第二连接部分与C连接，并且其中共聚物不是交联的。典型地，在该共聚物中，化学治疗药物是含氨基的治疗药物，例如依氟鸟氨酸。

[0113] Shaked等人的美国专利公开号2002/0110590公开了用于施用依氟鸟氨酸的制剂，它包含具有快速释放的含DFMO的颗粒和缓释颗粒的核，以及包围核的包含pH响应涂层的外层。

[0114] Wong等人的美国专利号7,718,764公开了依氟鸟氨酸与肽(包括VAPEEHPTLLTEAPLNPK (SEQ ID NO:1) 及其片段和衍生物)的缀合物，其用作抗肿瘤药。

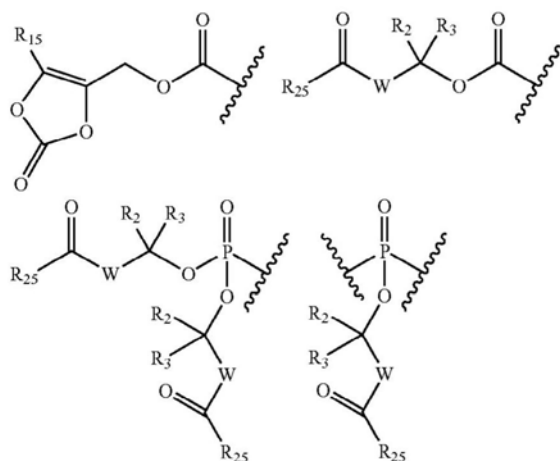
[0115] 依氟鸟氨酸的前药也是本领域中已知的。依氟鸟氨酸的这类前药公开在Xu的美国专利申请公开号2010/0120727中。这类前药包括式(EP-I)和(EP-II)的化合物：



[0118] 其中：

[0119] (1) R₂₃选自氢、R₂₄C(O)--、R₂₄OC(O)--、R₂₄C(S)--、R₂₄SC(O)--、(R₂₄O)(R₂₄O)P(O)--和子式(EP-I(a))、(EP-I(b))、(EP-I(c))或(EP-I(d))的部分组成的组

[0120]



(EP-I(a))、(EP-I(b))、(EP-I(c))或(EP-I(d));

[0121] (2) R_1 独立地选自由氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基、取代的环杂烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基和取代的杂芳基烷基组成的组;

[0122] (3) R_2 和 R_3 各自独立地选自由氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的烷氧基羰基、取代的烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、氨基甲酰基、环烷基、取代的环烷基、环烷氧基羰基、取代的环烷氧基羰基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基和取代的杂芳基烷基组成的组;

[0123] (4) R_{15} 选自由氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的烷氧基羰基、取代的烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、氨基甲酰基、环烷基、取代的环烷基、环烷氧基羰基、取代的环烷氧基羰基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基和取代的杂芳基烷基组成的组;

[0124] (5) R_{24} 和 R_{25} 各自独立地选自烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、环烷氧基羰基、取代的环烷氧基羰基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基和取代的杂芳基烷基;

且

[0125] (6) W 是 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

[0126] 在依氟鸟氨酸前药的一个可选方案中,在体内施用依氟鸟氨酸前药时,氨基磷酸酯基团被裂解,在体内释放活性形式的依氟鸟氨酸。当依氟鸟氨酸前药以治疗有效剂量施用于哺乳动物时,从依氟鸟氨酸前药释放的氨基磷酸酯基团典型地是无毒性的。

[0127] 如本说明书中所用,术语“前药”是指在体内转化以产生所公开的化合物或该化合物的药学上可接受的形式的化合物。在一些实施方案中,前药是可以在生理条件下或通过溶剂分解转化成如本说明书中所述的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物的前体。当被施用于受试者时,前药可以是无活性的,但是然后例如通过水解(例如,在血液或组织中水解)在体内转化为活性化合物。在某些情况下,前药比衍生前药的母体化合物具有改善的物理和/或递送性质。前药通常在哺乳动物生物体中提供溶解度、组织相容性或延迟释放的优点(H.Bundgard, *Design of Prodrugs* (Elsevier, Amsterdam, 1988), pp. 7-9, 21-24), 通过引用将其并入本说明书。T.Higuchi等

人“Pro-Drugs as Novel Delivery Systems,”ACS Symposium Series,第14卷和 E.B.Roche,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design(American Pharmaceutical Association&Pergamon Press,1987)中提供了对前体药物的讨论,通过引用将上述二者并入本说明书。前药的示例性优点可包括但不限于其物理性质,例如与母体化合物相比在生理pH下肠胃外施用的增强的水溶性、增强的消化道吸收或增强的长期储存药物稳定性。

[0128] 术语“前药”还意指包括任何共价键合的载体,在将前药施用于受试者时其在体内释放活性化合物。如本说明书中所述,治疗活性化合物的前药可以通过修饰治疗活性化合物中存在的一个或多个官能团来制备,使得修饰物在常规操作或体内被裂解,以产生母体治疗活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基与任何基团共价键合的化合物,当将活性化合物的前药施用于受试者时,所述的基团分别裂解形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基。前药的实例包括但不限于醇的甲酸酯或苯甲酸酯衍生物或具有可用于反应的胺官能团的治疗活性剂的乙酰胺、甲酰胺或苯甲酰胺衍生物,等等。

[0129] 例如,如果治疗活性剂或治疗活性剂的药学上可接受形式含有羧酸官能团,则前药可以包含通过用基团替代羧酸基的氢原子形成的酯,所述的基团例如C₁₋₈烷基、C₂₋₁₂烷酰氧基甲基、具有4-9个碳原子的1-(烷酰氧基)乙基、具有5-10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)乙基、具有3-6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4-7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5-8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3-9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有4-10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸内酯基(crotonolactonyl)、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(例如(3-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶子基-、吡咯烷基-或吗啉代(C₂-C₃)烷基。

[0130] 类似地,如果所公开的化合物或该化合物的药学上可接受的形式含有醇官能团,则可以通过用基团替代醇基的氢原子来形成前药,所述的基团例如(C₁-C₆)烷酰氧基甲基、1-((C₁-C₆))烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中 α -氨基酰基各自独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)₂、P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(通过除去碳水化合物的半缩醛形式的羟基得到的残基)。

[0131] 如果公开的化合物或该化合物的药学上可接受的形式含有胺官能团,则可以通过用基团替代胺基上的氢原子形成前药,所述的基团例如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基,其中R和R'各自独立地为(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)环烷基、苄基,或R-羰基是天然 α -氨基酰基或天然 α -氨基酰基-天然 α -氨基酰基、C(OH)C(O)OY¹,其中Y¹是H、(C₁-C₆)烷基或苄基,C(OY²)Y³,其中Y²是(C₁-C₄)烷基,且Y³是(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₄)烷基或-N或二-N,N(C₁-C₆)烷基氨基烷基,C(Y⁴)Y⁵,其中Y⁴是H或甲基,且Y⁵是-N或二-N,N(C₁-C₆)烷基氨基、吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

[0132] 前药系统的用途描述在T.Järvinen等人的Drug Discovery Handbook中的“Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs”中(S.C.Gad,ed.,Wiley-Interscience,Hoboken,NJ,2005),ch.17,pp.733-796,通过引用将该文献并入本说明书。

[0133] 依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物或类似物的其他前药是本领域中已知的并且

在本发明的范围内。

[0134] 因此,本发明的一个方面是为治疗神经胶质瘤配制的药物组合物,它包含:

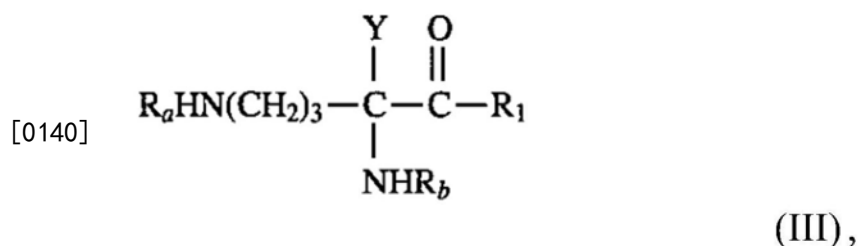
[0135] (1) 治疗有效量的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药;以及

[0136] (2) 至少一种药学上可接受的赋形剂;

[0137] 其中配制药物组合物用于治疗神经胶质瘤或另一种恶性肿瘤。如本说明书中所用,适用于依氟鸟氨酸、依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药或掺入根据本发明药物组合物的另一种治疗剂的术语“治疗有效量”是产生临床可检测到的响应的量。临床可检测到的响应是与神经胶质瘤或另外的恶性肿瘤相关的临床参数的一种或多种的改善,包括,但不限于肿瘤负荷减少,疼痛减轻,中枢神经系统功能改善,疾病症状例如发作或头痛减轻,卡洛夫斯基 (Karnofsky) 行为表现评分改善和肿瘤扩散或转移发生减少;临床参数和与其相关的改善可以是客观的或主观的。适用于赋形剂的术语“药学上可接受的”被定义为可与依氟鸟氨酸、依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药配伍、可与掺入组合物中的任意另外的治疗活性剂配伍并且为被施用药物组合物的受试者所耐受。

[0138] 典型地,依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药是依氟鸟氨酸。如上所述,依氟鸟氨酸可以是D-依氟鸟氨酸和L-依氟鸟氨酸的外消旋混合物、D-依氟鸟氨酸或L-依氟鸟氨酸。

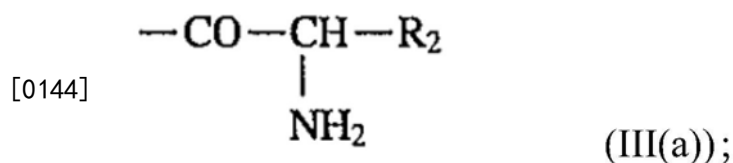
[0139] 在另一种可选方案中,依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药是如上所述的依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药,包括:(A) 式 (III) 的依氟鸟氨酸类似物:



[0141] 其中:

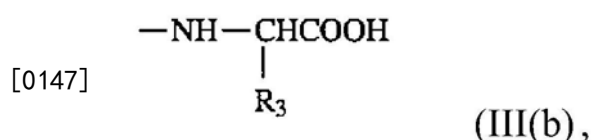
[0142] (1) Y是FCH₂--、F₂CH--或F₃C--;

[0143] (2) R_a和R_b独立地为氢、(C₁-C₄) 烷基羰基或式 (III (a)) 的基团

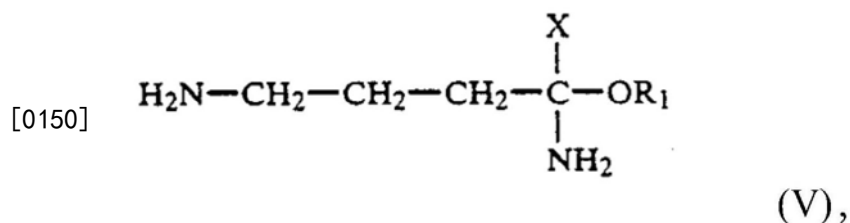
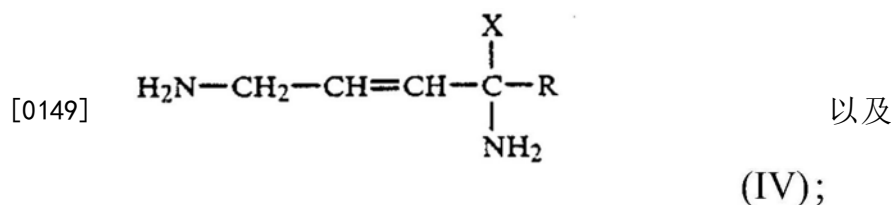


[0145] 其中,在式 (III (a)) 中,R₂是氢、(C₁-C₄) 烷基、苄基或对羟基苄基;

[0146] (3) R₁是羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、--NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地为氢、(C₁-C₄) 烷基或式 (III (b)) 的基团



[0148] 其中,在式 (III (b)) 中,R₃是氢、C₁-C₄) 烷基或对羟基苄基;(B) 式 (IV) 或式 (V) 的依氟鸟氨酸的类似物:



[0151] 其中:

[0152] (1) X是 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$;

[0153] (2) R是氢或 $-\text{COR}_1$;且

[0154] (3) R_1 是 $-\text{OH}$ 或 (C_1-C_6) 烷氧基; (C) 依氟鸟氨酸与聚阳离子的水溶性盐, 所述的聚阳离子选自: (i) 聚阳离子碳水化合物, 其选自由脱乙酰壳多糖、水溶性脱乙酰壳多糖衍生物及其盐组成的组; (ii) 聚氨基酸; (iii) 多胺; (iv) 多肽; (v) 碱性聚合物; 以及 (vi) 季铵化合物; (D) 包含与第二部分共价连接的第一部分的缀合物, 所述的第一部分含有依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药, 所述的第二部分为非甾类抗炎药, 其选自由如下各项组成的组: 阿司匹林、醋氯芬酸、阿西美辛 (acemethacin)、阿氯芬酸、阿莫西林、氨基安替比林、阿扎丙宗、扑炎痛、溴芬酸、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、塞来昔布、氯非宗、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、双氯芬酸钠一米索前列醇、二氟尼柳、屈噁昔康、氯诺昔康、美洛昔康、替诺昔康、乙水杨胺、依托度酸、非诺洛芬钙、菲斯胺 (faislamine)、氟比洛芬、氟芬那酸、布洛芬、异丁普生、吲哚洛芬、氨基洛芬、卡洛芬、右布洛芬、右酮洛芬、芬布芬、氟诺昔芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、克布脲、洛索洛芬、水杨酸镁、甲氯芬那酸钠、安替比林甲胺甲烷、莫非保松、羟布宗、非那宋、磺吡酮、甲芬那酸、美洛昔康、水杨酸甲酯、萘丁酮、萘普生、萘普生钠、萘丁美酮、奥沙普秦、奥沙美辛、保泰松、丙谷美辛、吡罗昔康、吡洛芬、舒洛芬、罗非昔布、双水杨酯、水杨酸水杨酯、水杨酰胺、水杨酸钠、舒林酸、噻洛芬酸、托芬那酸、托美丁钠和伐地考昔, 其中第一部分和第二部分通过共价键连接, 所述的共价键选自由酯键、酰胺键、亚胺键、氨基甲酸酯键、碳酸酯键、硫酸酯键、酰氧基氨基甲酸酯键、酰氧基碳酸酯键、酰氧基硫代氨基甲酸酯键、磷酸酯键、氨基磷酸酯键和酰氧基磷酸酯键组成的组; (E) 式A-B-C的共聚物或其药学上可接受的盐, 其中: A包含水溶性聚合物; B包含基质金属蛋白酶 (MMP)-可裂解多肽; C是依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药; 且A在第一末端通过第一共价键或第一连接部分与B连接, 而B在第二末端通过第二共价键或第二连接部分与C连接, 并且其中共聚物不交联; (F) 与肽缀合的依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的缀合物, 所述的肽选自由如下各项组成的组: (i) 序列VAPEEHPTLLTEAPLNPK (SEQ ID NO:1) 的肽; (ii) SEQ ID NO:1的肽的片段; 以及 (iii) SEQ ID NO:1的肽的衍生物; 以及 (G) 依氟鸟氨酸的衍生物, 其为鸟氨酸脱羧酶的抑制剂并且选自单取代的衍生物、二取代的衍生物、三取代的衍生物、乙酯衍生物和 δ -酰胺衍生物。

[0155] 在一个可选方案中, 配制根据本发明的组合物用于口服。

[0156] 在另一个可选方案中,配制根据本发明的组合物用于通过注射施用。典型地,当配制组合物用于通过注射施用时,注射途径选自腹膜内施用、静脉内施用和皮下施用组成的组。

[0157] 在一个可选方案中,以完全溶解形式、以高于 $1.4\text{g}/\text{m}^2$ 或更高剂量直到 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 或更高剂量递送依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药,所述的剂量可以根据患者BSA进行个性化调整。 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量典型地为最佳。

[0158] 典型地,所述至少一种药学上可接受的赋形剂选自如下各项组成的组:液体载体;等渗剂;湿润剂、增溶剂或乳化剂;防腐剂;缓冲剂;酸化基;抗氧化剂;碱化剂;载体;螯合剂;着色剂;络合剂;溶剂;助悬剂和/或增粘剂;矫味剂或香料;油;渗透促进剂;聚合物;硬化剂;增稠剂;甜味剂;蛋白质;碳水化合物;膨胀剂;以及润滑剂。可以添加药学上接受的赋形剂以促进制造,增强稳定性,控制释放,增强产品特性,增强生物利用度,药物吸收或溶解度,优化其他药代动力学考虑因素,优化药物制剂用于施用途径,增强患者可接受性或另一种与药物组合物制药、储存或使用有关的其他原因。本发明的药物组合物中使用的赋形剂与药物组合物中包含的药物药剂相容,与药物组合物中包含的其他赋形剂相容,并且为施用药物组合物的任何患者均无害并且可耐受。

[0159] 如药物制剂领域中所公知,特定赋形剂可以在特定药物组合物中实现这些功能中的一种或多种,这取决于赋形剂的浓度,组合物中的其他赋形剂,以及组合物的物理形式,组合物中药剂的浓度,组合物的预期施用途径和其他因素。下面类别中特定赋形剂的叙述不打算排除该赋形剂在另一类别中的可能使用。

[0160] 典型地,液体载体可以是但不限于选自由盐水、磷酸盐缓冲盐水、甘油和乙醇组成的组的液体载体。

[0161] 典型地,等渗剂可以是但不限于选自由甘露糖醇和山梨醇组成的组的多元醇、氯化钠和氯化钾。

[0162] 典型地,润湿剂或乳化剂是表面活性剂。典型地,表面活性剂选自如下各项组成的组:苯扎氯铵、苜索氯铵、西吡氯铵、多库酯钠、壬苯醇醚9、壬苯醇10、辛苯昔醇9、泊洛沙姆、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40、氢化蓖麻油、聚氧乙烯50硬脂酸酯、聚氧乙烯10油醚、聚氧乙烯20十六烷基十八烷基醚(cetostearyl ether)、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠、月桂山梨坦、油酸山梨坦、棕榈山梨坦、硬脂山梨坦、泰洛沙泊、阿拉伯树胶、胆固醇、二乙醇胺、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂醇、卵磷脂、单酸甘油酯和甘油二酯、单乙醇胺(辅助剂)、油酸(辅助剂)、油醇(稳定剂)、泊洛沙姆、聚氧乙烯50硬脂酸酯、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯10油醚、聚氧乙烯20十六烷基十八烷基醚、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚山梨酯20、聚山梨酯40、山梨醇酯60、聚山梨酯80、二乙酸丙二醇酯、单硬脂酸丙二醇酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸钠、月桂山梨坦、油酸山梨坦、棕榈山梨坦、硬脂山梨坦、硬脂酸、三乙醇胺、乳化蜡、聚西托醇和鲸蜡醇。

[0163] 典型地,防腐剂选自如下各项组成的组:苯扎氯铵、苯扎氯铵溶液、苜索氯铵、苯甲酸、苜醇、对羟基苯甲酸丁酯、西吡氯铵、三氯叔丁醇、氯甲酚、甲酚、脱氢乙酸、尿素醛、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯酚、苯乙醇、醋酸苯汞、硝酸苯汞、苯甲酸钾、山梨酸钾、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸钠、脱氢乙酸

钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞和麝香草酚。

[0164] 典型地,缓冲剂选自由如下各项组成的组:乙酸、碳酸铵、磷酸铵、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸、柠檬酸钾、偏磷酸钾、磷酸二氢钾、醋酸钠、柠檬酸钠、乳酸钠溶液、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、碳酸氢钠、Tris (三(羟基甲基)氨基甲烷)、MOPS (3-(N-吗啉代)丙磺酸)、HEPES (N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)、ACES (2-[(2-氨基-2-氧代乙基)氨基]乙磺酸)、ADA (N-(2-乙酰胺基)-2-亚氨基二乙酸)、AMPSO (3-[(1,1-二甲基-2-羟基乙基氨基)-2-丙磺酸)、BES (N,N-双(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸)、N-二(羟基乙基)甘氨酸(N,N-双(2-羟基乙基)甘氨酸)、双-三(双-(2-羟基乙基)亚氨基-三(羟基甲基)甲烷)、CAPS (3-(环己基氨基)-1-丙磺酸)、CAPSO (3-(环己基氨基)-2-羟基-1-丙磺酸)、CHES (2-(N-环己基氨基)乙磺酸)、DIPSO (3-[N,N-双(2-羟基乙基氨基)-2-羟基-丙磺酸)、HEPPS (N-(2-羟基乙基哌嗪)-N'-(3-丙磺酸)、HEPPSO (N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-羟基丙磺酸)、MES (2-(N-吗啉代)乙磺酸)、三乙醇胺、咪唑、甘氨酸、乙醇胺、磷酸盐、MOPSO (3-(N-吗啉代)-2-羟基丙磺酸)、PIPES (哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)、POPSO (哌嗪-N,N'-双(2-羟基丙磺酸)、TAPS (N-三[羟基甲基]甲基-3-氨基丙磺酸)、TAPSO (3-[N-三(羟基甲基)甲基氨基]-2-羟基-丙磺酸)、TES (N-三(羟基甲基)甲基-2-氨基乙磺酸)、三(羟基甲基)甲基甘氨酸(N-三(羟基甲基)甲基甘氨酸)、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇和2-氨基-2-甲基-1-丙醇。

[0165] 典型地,酸化剂选自由如下各项组成的组:乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、稀盐酸、苹果酸、硝酸、磷酸、稀磷酸、硫酸和酒石酸。

[0166] 典型地,抗氧化剂选自由如下各项组成的组:抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲酹合次硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、二氧化硫和生育酚。

[0167] 典型地,碱化剂选自由如下各项组成的组:强氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、二异丙醇胺、氢氧化钾、碳酸氢钠、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、和三乙醇胺。

[0168] 典型地,运载剂选自由如下各项组成的组:阿拉伯树胶糖浆、芳香糖浆、芳香酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌注射用氯化钠和注射用抑菌水。

[0169] 典型地,螯合剂选自由依地酸二钠、乙二胺四乙酸、柠檬酸和水杨酸盐组成的组。

[0170] 典型地,着色剂选自由如下各项组成的组:氧化铁红色、黄色、黑色或混合物、FD&C红3号、FD&C红20号、FD&C黄6号、FD&C蓝2号、D&C绿5号、D&C橙5号、D&C红8号和适合于制药用途的染料。

[0171] 典型地,络合剂选自由乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸盐、龙胆酸乙醇酰胺和硫酸羟喹啉组成的组。

[0172] 典型地,溶剂选自由如下各项组成的组:丙酮、乙醇、稀醇、水合戊烯、苯甲酸苄酯、丁醇、四氯化碳、氯仿、玉米油、棉籽油、乙酸乙酯、甘油、己二醇、异丙醇、甲基异丁基酮、矿物油、油酸、花生油、聚乙二醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、芝麻油、注射用水、无菌注射用水、无菌冲洗用水和纯水。

[0173] 典型地,助悬剂和/或增粘剂选自由如下各项组成的组:阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸、单硬脂酸铝、膨润土、纯化膨润土、晶浆膨润土、卡波姆、卡波姆934p、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠12、角叉菜胶、微晶和羧基甲基纤维素钠纤维素、糊精、明

胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硅酸铝镁、甲基纤维素、果胶、聚氧化乙烯、聚乙烯醇、聚维酮、藻酸丙二醇酯、二氧化硅、胶态二氧化硅、藻酸钠、黄蓍胶、硅酸镁铝和黄原胶。

[0174] 典型地,香料或矫味剂选自由如下各项组成的组:茴香油、肉桂油、薄荷脑、茴香脑、苯甲醛、乙基香兰素、薄荷醇、水杨酸甲酯、谷氨酸一钠、橙花油、薄荷、薄荷油、薄荷精油、玫瑰精油、浓玫瑰水、麝香草酚、妥卢香脂酊、香草、香草酊和香草醛。

[0175] 典型地,油选自由花生油、矿物油、橄榄油、芝麻油、棉籽油、红花油、玉米油和大豆油组成的组。

[0176] 典型地,渗透促进剂选自由如下各项组成的组:一羟基或多羟基醇、一元-多元醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酸酯、饱和或不饱和二羧酸、精油、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜烯、酰胺、醚类、酮类和脲类。

[0177] 典型地,聚合物选自由如下各项组成的组:醋酸纤维素、烷基纤维素、羟基烷基纤维素、丙烯酸聚合物和共聚物、聚酯、聚碳酸酯和聚酸酐。

[0178] 典型地,硬化剂选自由如下各项组成的组:氢化蓖麻油、十八醇十六醇混合物、鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、硬脂、石蜡、聚乙烯基赋形剂、十八烷醇、乳化蜡、白蜡和黄蜡。

[0179] 典型地,甜味剂选自由如下各项组成的组:阿斯巴甜、葡萄糖、葡萄糖、赋形剂葡萄糖、果糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精、糖精钙、糖精钠、山梨醇、山梨醇溶液、蔗糖、可压缩糖、糖果糖和糖浆。

[0180] 典型地,蛋白质选自由牛血清白蛋白、人血清白蛋白(HSA)、重组人白蛋白(rHA)、明胶和酪蛋白组成的组。

[0181] 典型地,碳水化合物选自由如下各项组成的组:果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖、棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉、甘露糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨醇和肌醇。

[0182] 典型地,膨胀剂选自由多肽和氨基酸组成的组。

[0183] 典型地,润滑剂选自由硬脂酸镁、硬脂酸、十二烷基硫酸钠和滑石粉组成的组。

[0184] 在一个可选方案中,配制根据本发明的药物组合物用于治疗神经胶质瘤。典型地,神经胶质瘤是WHO I、II、III或IV级神经胶质瘤。神经胶质瘤可选自间变性胶质瘤、间变性少突神经胶质瘤和混合性间变性少突细胞瘤。在另一个可选方案中,配制所述的组合物使得依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药以完全溶解的形式以多种剂量递送在另一个可选方案中,配制所述的组合物使得依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药以完全溶解的形式以高于 $1.4\text{g}/\text{m}^2$ 或更高剂量直到 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 或更高、直到 $3.6\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量递送,可根据患者BSA个体化调整剂量。 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量典型地是最佳的,但在一些可选方案中,最佳剂量可以是 $3.6\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0185] 典型地,当将本发明的药物组合物施用于患有神经胶质瘤的受试者时,依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药降低与施用烷化剂相关的神经胶质瘤的突变率。

[0186] 在一个可选方案中,本发明的药物组合物被配制用于口服。在另一个可选方案中,本发明的药物组合物被配制用于通过注射施用。

[0187] 选择本发明的药物组合物的赋形剂,使得它们不会干扰包括在药物组合物中的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的活性。还选择本发明的药物组合物的赋形剂,使得它

们不会干扰其它赋形剂的活性或引起组合物中的相分离。通常,当疏水性赋形剂(例如油)包括在组合物中时,表面活性剂,润湿剂或乳化剂也包括在组合物中以确保不发生相分离并确保组合物保持稳定和均匀。本领域普通技术人员可以确定本发明组合物中包括的任何赋形剂的量,以确保组合物的适合的物理性质,并且还确保包括在组合物中的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的适合的药代动力学。

[0188] 口服剂型是固体,凝胶或液体。固体剂型是片剂,胶囊剂,颗粒剂和散装粉剂。口服片剂的类型包括压缩的,可咀嚼的锭剂和片剂,其可以是肠溶衣、糖衣或薄膜包衣的。胶囊可以是硬或软明胶胶囊,而颗粒和粉末可以以与本领域技术人员已知的其他成分的组合物非泡腾形式或泡腾形式提供。

[0189] 在某些实施方案中,制剂是固体剂型,例如,胶囊或片剂。片剂,丸剂,胶囊剂,药片等可含有一种或多种下列成分或类似性质的化合物:粘合剂;润滑剂;稀释剂;助流剂;崩解剂;着色剂;甜味剂;矫味剂;润湿剂;肠溶衣料;以及薄膜包衣剂。粘合剂的实例包括微晶纤维素,黄蓍胶,葡萄糖溶液,阿拉伯树胶浆,明胶溶液,糖蜜,聚乙烯吡咯烷酮,聚维酮,交聚维酮,蔗糖和淀粉糊。润滑剂包括滑石粉,淀粉,硬脂酸镁或硬脂酸钙,石松属的植物(lycopodium)和硬脂酸。稀释剂包括例如乳糖,蔗糖,淀粉,高岭土,盐,甘露糖醇和磷酸二钙。助流剂包括但不限于胶态二氧化硅。崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠,羧基乙酸淀粉钠,藻酸,玉米淀粉,马铃薯淀粉,膨润土,甲基纤维素,琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括例如任何批准的经认证的水溶性FD和C染料,其混合物;以及悬浮在氧化铝水合物上的水不溶性FD和C染料。甜味剂包括蔗糖,乳糖,甘露糖醇和人造甜味剂,例如糖精,以及任何数量的喷雾干燥香料。矫味剂包括从植物中提取的天然香料,例如果实和产生愉快感觉的化合物的合成共混物,例如但不限于薄荷和水杨酸甲酯。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇酯,油酸山梨坦,二甘醇单硬脂酸酯和聚氧乙烯基月桂基醚。肠溶衣料包括脂肪酸,脂肪,蜡,虫胶,氨化虫胶和醋酸邻苯二甲酸纤维素。薄膜包衣剂包括羟乙基纤维素,羧甲基纤维素钠,聚乙二醇4000和醋酸邻苯二甲酸纤维素。

[0190] 依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药可以以保护其免受胃的酸性环境影响的组合物提供。例如,该组合物可配制成肠溶衣,其在胃中保持其完整性并在肠中释放活性化合物。该组合物还可以与抗酸剂或其他此类成分组合配制。

[0191] 当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料外,它还可以含有液体载体,例如脂肪油。此外,剂量单位形式可含有各种其他改变剂量单位物理形式的物质,例如糖和其它肠溶剂的包衣。该化合物还可以作为酞剂,混悬液,糖浆,糯米纸囊剂,喷洒液,口香糖等的组分施用。除活性化合物外,糖浆还可含有蔗糖作为甜味剂和某些防腐剂,染料,着色剂和调味剂。

[0192] 活性物质,例如依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药,也可以与不损害期望作用的其它活性物质或补充期望作用的物质混合。活性成分是如本说明书中所述的化合物或其可接受的衍生物。可以包括更高的浓度即高达约98%重量的活性成分。

[0193] 在本发明的药物组合物的所有实施方案中,片剂和胶囊制剂可以由本领域技术人员已知的形式包衣,以改变或维持活性成分的溶解。因此,例如,它们可以用常规的肠溶性消化涂层包衣,例如水杨酸苯酯,蜡和邻苯二甲酸醋酸纤维素。

[0194] 液体口服剂型包括水溶液,乳液,混悬液,由无泡腾颗粒重构的溶液和/或混悬液

和由泡腾颗粒重构的泡腾制剂。水溶液包括例如酞剂和糖浆。乳液可以是水包油型的,也可以是油包水型的。

[0195] 酞剂是澄清、甜味的水醇制剂。酞剂中使用的媒介物包括溶剂。糖浆是糖的浓缩水溶液,例如蔗糖,并且可以含有防腐剂。乳液是两相体系,其中一种液体以小球的形式分散在整个液体中。用于乳液的媒介物是无水液体,乳化剂和防腐剂。混悬液使用助悬剂和防腐剂。用于无泡腾颗粒、即重构成液体口服剂型的物质包括稀释剂,甜味剂和润湿剂。泡腾颗粒中用于重构成液体口服剂型的物质包括有机酸和二氧化碳源。着色剂和矫味剂用于所有上述剂型中。

[0196] 溶剂包括甘油,山梨醇,乙醇和糖浆。防腐剂的实例包括甘油,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,苯甲酸,苯甲酸钠和醇。用于乳液的无水液体的实例包括矿物油和棉籽油。乳化剂的实例包括明胶,阿拉伯树胶,黄蓍胶,膨润土和表面活性剂,例如聚氧乙烯油酸山梨坦。助悬剂包括羧甲基纤维素钠,果胶,黄蓍胶,硅酸镁铝和阿拉伯树胶。甜味剂包括蔗糖,糖浆,甘油和人造甜味剂,例如糖精。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇酯,油酸山梨坦,二甘醇单硬脂酸酯和聚氧乙烯基月桂基醚。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳的来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括任何批准的经认证的水溶性FD和C染料及其混合物。矫味剂包括从植物例如水果中提取的天然香料以及产生令人愉快的味觉的化合物的合成共混物。

[0197] 对于固体剂型,在一些实施方案中,将例如碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯形式的溶液或混悬液包封在明胶胶囊中。这种溶液及其制备和封装在美国专利No. 4,328,245;4,409,239;以及4,410,545中公开。对于液体剂型,可以用足量的液体媒介物(例如水)稀释溶液,例如聚乙二醇中的溶液,以便于测量施用。

[0198] 或者,液体或半固体口服制剂可以通过将活性化合物或盐溶解或分散在植物油,二醇,甘油三酯,丙二醇酯(例如碳酸丙烯酯)和其它此类载体中并将这些溶液或混悬液包封在硬或软明胶胶囊壳中来制备。其他有用的制剂包括美国专利申请RE28,819和4,358,603中所述的那些。简言之,这些制剂包括但不限于含有本说明书提供的化合物,二烷基化单或多-亚烷基二醇的那些,包括但不限于1,2-二甲氧基乙烷,二甘醇二甲醚,三甘醇二甲醚,四乙醇二甲醚,聚乙二醇-350-二甲基醚,聚乙二醇-550-二甲基醚,聚乙二醇-750-二甲基醚,其中350、550和750表示聚乙二醇的近似平均分子量;以及一种或多种抗氧化剂,例如丁羟甲苯(BHT),丁羟茴醚(BHA),没食子酸丙酯,维生素E,氢醌,羟基香豆素,乙醇胺,卵磷脂,脑磷脂,抗坏血酸,苹果酸,山梨醇,磷酸,硫代二丙酸及其酯,以及二硫代氨基甲酸酯。

[0199] 其他制剂包括但不限于包括缩醛的水醇溶液。在这些制剂中使用的醇是任何具有一个或多个羟基的与水混溶性溶剂,包括但不限于丙二醇和乙醇。缩醛包括但不限于低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如乙醛缩二乙醇。

[0200] 在另一个可选方案中,本发明的药物组合物可以包含治疗有效量的至少一种另外的治疗剂,其可与依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药配伍。典型地,另一种治疗剂是抗肿瘤治疗剂。优选地,为抗肿瘤药的另一种治疗剂是用于治疗神经胶质瘤的抗肿瘤药。典型地,用于治疗神经胶质瘤的抗肿瘤药选自如下各项组成的组:烷化剂、抗代谢药、抗血管生成剂、EGFR抑制剂、包含铂的药剂、拓扑异构酶抑制剂和其它类型的抗肿瘤药。例如、但不作为限制、这些药剂可包括洛莫司汀(CCNU)、卡莫司汀(BCNU)、替莫唑胺、丙卡巴肼、长春新

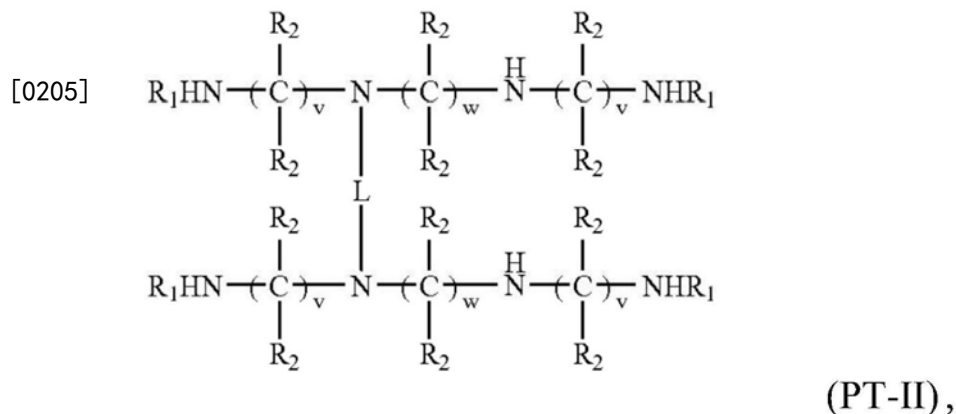
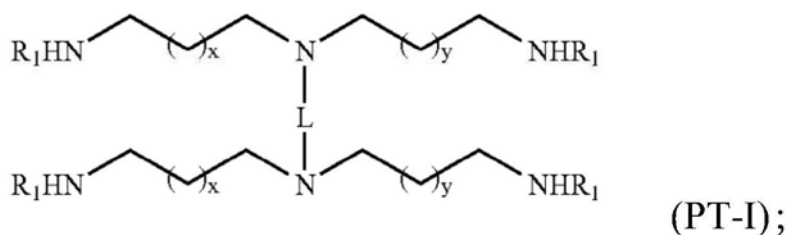
碱、PCV (洛莫司汀、丙卡巴肼和长春新碱的组合)、卡铂、卡铂加胸苷、卡莫司汀加替莫唑胺、厄洛替尼、卡铂加厄洛替尼、氯他嗪 (cloretazine)、洛莫司汀加氯他嗪、伊马替尼、羟基脲、羟基脲加伊马替尼、伊立替康、沙利度胺、替莫唑胺加沙利度胺、利妥木单抗、西仑吉肽、顺式维生素A酸、塞来昔布、顺式维生素A酸加塞来昔布、恩扎妥林、西罗莫司、厄洛替尼加西罗莫司、芬维A胺、吉非替尼、拉帕替尼、坦罗莫司、替比法尼、伏立诺他、地吡醌、甲氨蝶呤、美法仑、硫鸟嘌呤、TPDCV (硫鸟嘌呤、丙卡巴肼、二溴卫矛醇、洛莫司汀、长春新碱)、氮芥、长春新碱和丙卡巴肼的组合、替诺贰 (tenoposide)、以及卡铂加替普贰。其他药剂和药剂组合是本领域中已知的,并且可以作为另外的抗肿瘤药或药剂的组合被包含根据本发明的药物组合物中。例如,所述的组合物可以包含EGFR抑制剂,特别是EGFR变体III抑制剂。(A.H.Thorne等人“Epidermal Growth Factor Targeting and Challenges in Glioblastoma,”*Neuro-Oncology* 18:914-918 (2016))。EGFR抑制剂包括,但不限于厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼、阿法替尼 (afatinib)、达克替尼 (dacomitinib)、奈拉替尼和单克隆抗体西妥昔单抗、尼妥珠单抗、帕尼单抗 (panitimumab)、mAb425、ABT414、AMG595和MR1-1。作为单克隆抗体的EGFR抑制剂可以与另外的治疗活性剂例如细胞毒素缀合。

[0201] 在另一个可选方案中,所述的药物组合物可以包含治疗有效量的多胺转运和/或多胺合成的抑制剂。

[0202] 在一个可选方案中,所述的多胺转运和/或多胺合成的抑制剂是如Phanstiel的美国专利号9,150,495,IV中所公开的被多胺二取代的芳香烃。

[0203] 在另一个可选方案中,所述的多胺转运和/或多胺合成的抑制剂是结构R-X-L-多胺的化合物,其中R是直链或支链C₁₀-C₅₀饱和或不饱和脂族基团、羧基烷基、羧基烷氧基烷基或烷氧基;C₁-C₈脂环族部分;单环或多环芳基取代或未取代的脂族基团;以及脂族-取代或未取代的单环或多环芳族基团;单环或多环杂环基团;单环或多环杂环脂族基团;芳基磺酰基;X是--CO--、--SO₂--或--CH₂--;且L是共价键或天然存在的氨基酸赖氨酸、鸟氨酸或2,4-二氨基丁酸。

[0204] 在还另一个可选方案中,所述的多胺转运和/或多胺合成的抑制剂是式 (PT-I) 或 (PT-II) 的化合物:



[0206] 其中:L是连接基;R₁是氢、甲基、乙基或丙基;R₂是氢或甲基;0<x<3;0<y<3;2<v<5;且2<w<8。

[0207] 在还另一个可选方案中,所述的多胺转运和/或多胺合成的抑制剂是式(PT-III)的N¹-单取代的多胺类似物或衍生物

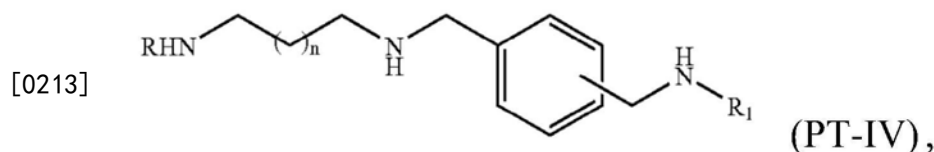
[0208] R-CO-NH-(CH₂)₃-NH-(CH₂)₄-NH-

[0209] (CH₂)₃-NH₂ (PT-III),

[0210] 其中:R选自D或L氨基酸;D或L鸟氨酸、脂环族基团、单环或多环芳族基团;脂族-取代的单环或多环芳族基团;以及取代或未取代的单环或多环杂环基团,且其中当R是取代的单环或多环杂环基团时,杂环基团被由如下各项组成的组中的至少一个成员取代:OH、卤素、NO₂、NH₂、NH(CH₂)_nCH₃、N((CH₂)_nCH₃)₂、CN、(CH₂)_nCH₃、O(CH₂)_nCH₃、S(CH₂)_nCH₃、NHCO(CH₂)_nCH₃或O(CF₂)_nCF₃、COO(CH₂)_nCH₃,其中n是0-10。

[0211] 在还另一个可选方案中,所述的多胺转运和/或多胺合成的抑制剂是式R₁-X-R₂的化合物,其中R₁-X-具有式R-NH-CR'R''-CO-;其中NH-CR'R''-CO-是D-或L-形式的缬氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺,或D-形式的赖氨酸或精氨酸;其中R''是H、CH₃、CH₂CH₃或CHF₂;其中R是H或头基,该头基选自由如下各项组成的组:直链或支链C₁-C₁₀脂族基团、脂环族基团、单环或多环芳族基团、单环或多环芳基取代的脂族基团、脂族-取代的单环或多环芳族基团、单环或多环杂环基团、单环或多环杂环取代的脂族基团和脂族取代的芳族基团,且其中R₂是多胺。

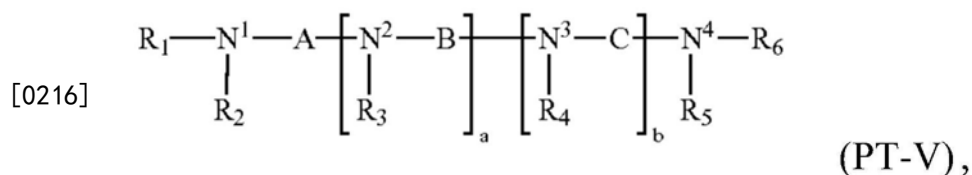
[0212] 在还另一个可选方案中,所述的多胺转运和/或多胺合成的抑制剂是式(PT-IV)的化合物:



[0214] 其中:n可以为0-8,且氨基甲基官能团可以为原位、间位或对位取代的,R是氢、2-

氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、6-氨基己基、7-氨基庚基或8-氨基辛基，且R₁是氢，且其中多胺是不对称的。

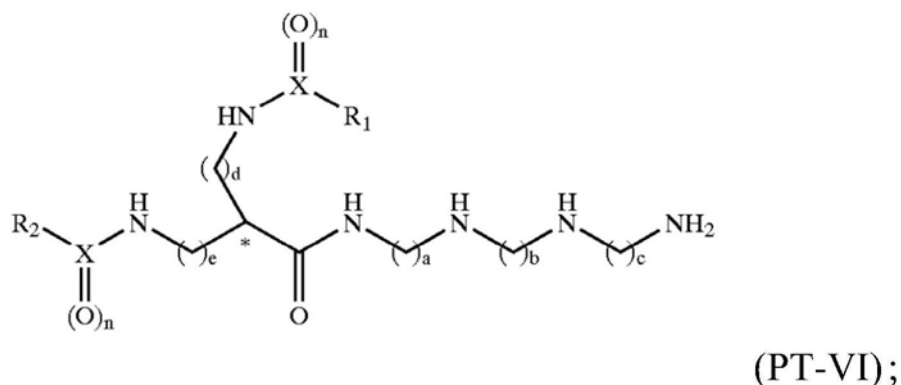
[0215] 在还另一个可选方案中,多胺转运和/或多胺合成的抑制剂是式 (PT-V) 的化合物:



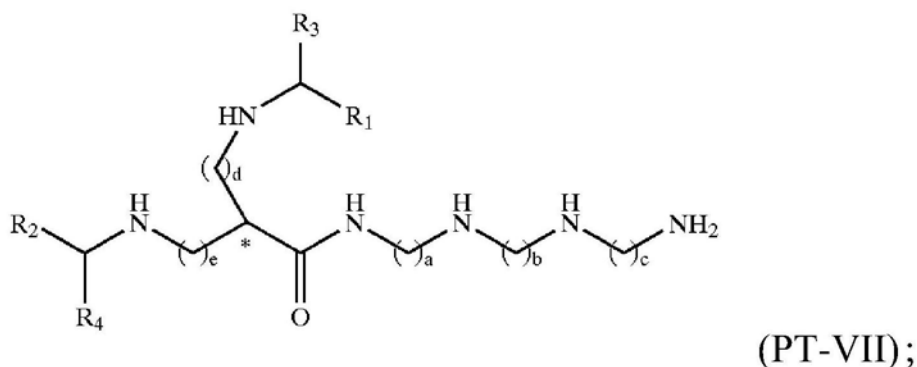
[0217] 其中:R₁-R₆可以相同或不同,并且为烷基、芳基、芳基烷基或环烷基,其任选地具有被至少一个醚氧原子或氢中断的烷基链;N¹、N²、N³和N⁴为能够在生理pH下质子化的氮原子;a和b可以相同或不同,并且为1-4的整数;A、B和C可以相同或不同,并且为有效地维持氮原子之间的距离的桥连基团使得所述多胺:(i)在对人或非人动物施用该多胺时能够被靶细胞摄取;以及(ii)在被靶细胞摄取时,通过带正电荷的氮原子之间的静电相互作用竞争性地结合至作为靶细胞中胞内天然多胺的实质上相同的生物抗衡离子;在结合至细胞中的生物抗衡离子时,该多胺以生物学上不同于胞内多胺即自然界不存在的多胺的方式起作用。

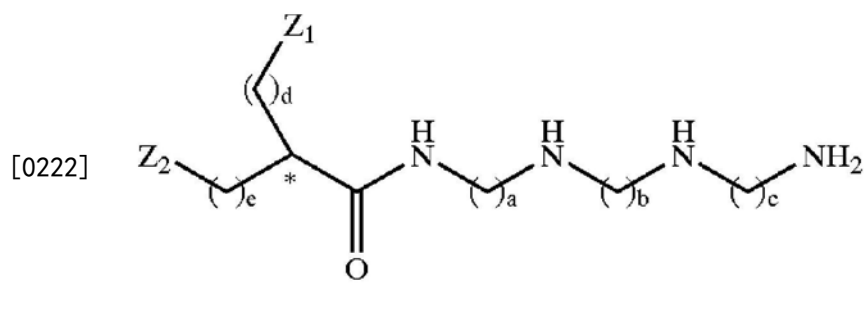
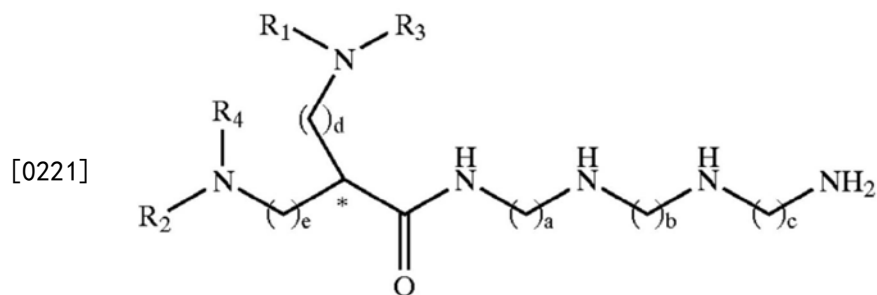
[0218] 在还另一个可选方案中,多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是多胺类似物N(1),N(11)-二乙基去甲精胺(DENSPM),其为多胺合成抑制剂。

[0219] 在还另一个可选方案中,多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是式 (PT-VI)、(PT-VII)、(PT-VIII) 或 (PT-IX) 的疏水性多胺类似物:



[0220]





[0223] 在式 (PT-VI) 的化合物中: a、b 和 c 独立地在 1 至 10 的范围内; d 和 e 独立地在 0 至 30 的范围内; X 各自独立地为碳 (C) 或硫 (S) 原子, 且 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H 或选自直链或支链 C₁-C₅₀ 饱和或不饱和脂族基团、羧基烷基、烷氧羰基烷基或烷氧基; C₁-C₈ 脂环族基团; 单环或多环芳基取代或未取代的脂族基团; 脂族-取代或未取代的单环或多环芳族基团; 单环或多环杂环基团; 单环或多环杂环脂族基团; C₁-C₁₀ 烷基; 芳基磺酰基; 或氰基; 或 R₁X {O}_n-- 和 R₂X {O}_n-- 各自独立地被 H 替代; 其中 * 表示手性碳位置; 且其中如果 X 为 C, 则 n 为 1; 如果 X 为 S, 则 n 为 2; 且如果 X 为 C, 则 XO 基团可以为 CH₂ 使得 n 为 0。

[0224] 在式 (PT-VII) 的化合物中: a、b 和 c 独立地在 1 至 10 的范围内; d 和 e 独立地在 0 至 30 的范围内; 且 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 可以相同或不同, 且独立地选自 H 或直链或支链 C₁-C₅₀ 饱和或不饱和脂族基团、羧基烷基、烷氧羰基烷基或烷氧基; C₁-C₈ 脂环族基团; 单环或多环芳基取代或未取代的脂族基团; 脂族-取代或未取代的单环或多环芳族基团; 单环或多环杂环基团; 单环或多环杂环脂族基团; C₁-C₁₀ 烷基; 芳基磺酰基; 或氰基。

[0225] 在式 (PT-VIII) 的化合物中: a、b 和 c 独立地在 1 至 10 的范围内; d 和 e 独立地在 0 至 30 的范围内; 且 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 可以相同或不同, 且独立地选自 H 或直链或支链 C₁-C₅₀ 饱和或不饱和脂族基团、羧基烷基、烷氧羰基烷基或烷氧基; C₁-C₈ 脂环族基团; 单环或多环芳基取代或未取代的脂族基团; 脂族-取代或未取代的单环或多环芳族基团; 单环或多环杂环基团; 单环或多环杂环脂族基团; C₁-C₁₀ 烷基; 芳基磺酰基; 或氰基。

[0226] 在式 (PT-IX) 的化合物中: a、b 和 c 独立地在 1 至 10 的范围内; d 和 e 独立地在 0 至 30 的范围内; 且其中 Z₁ 为 NR₁R₃, 且 Z₂ 选自 --R₁、--CHR₁R₂ 或 --CR₁R₂R₃, 或 Z₂ 为 NR₂R₄, 且 Z₁ 选自 --R₁、--CHR₁R₂ 或 --CR₁R₂R₃, 其中 R₁、R₂ 和 R₃ 可以相同或不同, 且独立地选自 H 或直链或支链 C₁-C₅₀ 饱和或不饱和脂族基团、羧基烷基、烷氧羰基烷基或烷氧基; C₁-C₈ 脂环族基团; 单环或多环芳基取代或未取代的脂族基团; 脂族-取代或未取代的单环或多环芳族基团; 单环或多环杂环基团; 单环或多环杂环脂族基团; C₁-C₁₀ 烷基; 芳基磺酰基; 或氰基。

[0227] 在另一个可选方案中, 多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是式 R₁-X-R₂ 的多胺类似物, 其中 R₁ 和 R₂ 独立地为 H 或选自由如下各项组成的组的部分: 直链或支链 C₁-C₁₀ 脂

族基团、脂环族基团、单环或多环芳族基团、单环或多环芳基取代的脂族基团、脂族-取代的单环或多环芳族基团、单环或多环杂环基团、单环或多环杂环取代的脂族基团和脂族取代的芳族基团以及它们的卤代形式；且X是多胺，具有两个末端氨基， $-(CH_2)_3-NH-$ 或 $-(CH_2)-Ph-(CH_2)-$ 。

[0228] 在还另一个可选方案中，多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是式 R_1-X-R_2 的化合物，其中 R_1 和 R_2 各自为多胺或多胺类似物或衍生物，且X是连接两个多胺部分的连接基部分。

[0229] 在还另一个可选方案中，多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是构象受限的多胺类似物，其为式 $E-NH-D-NH-B-A-B-NH-D-NH-E$ 的化合物，其中：A选自 C_2-C_6 烯基和 C_3-C_6 环烷基、环烯基和环芳基；B独立地选自单键和 C_1-C_6 烷基和烯基；D独立地选自 C_1-C_6 烷基和烯基和 C_3-C_6 环烷基、环烯基和环芳基；E独立地选自H、 C_1-C_6 烷基和烯基。

[0230] 在还另一个可选方案中，多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是多胺转运抑制剂，其为原生多胺的二聚体的合成衍生物，其中原生多胺被修饰以包含紧邻连接至原生多胺的碳原子并且位于两个内部原子之间的酰氨基，所述二聚体通过锚定至每个单体的酰氨基的间隔基侧链连接在一起。

[0231] 在还另一个可选方案中，多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是式 $R_1-NH-(CH_2)_w-NH-(CH_2)_x-NH-(CH_2)_y-NH-(CH_2)_z-NH-R_2$ 的多胺类似物，其中 R_1 和 R_2 为1至5个碳的烃链，且w、x、y和z为1至10的整数；该式的一种优选的多胺类似物为 N^1, N^{19} -双-(乙基氨基)-5, 10, 15-三氮杂十九烷。

[0232] 在还另一个可选方案中，多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是氧化的多胺；一种优选的氧化多胺是 N, N' -双-(3-丙醛)-1, 4-二氨基丁烷(精胺双醛)。

[0233] 在还另一个可选方案中，多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂选自由AMXT 1426、AMXT 1501、AMXT 1505和AMXT 1569组成的组。

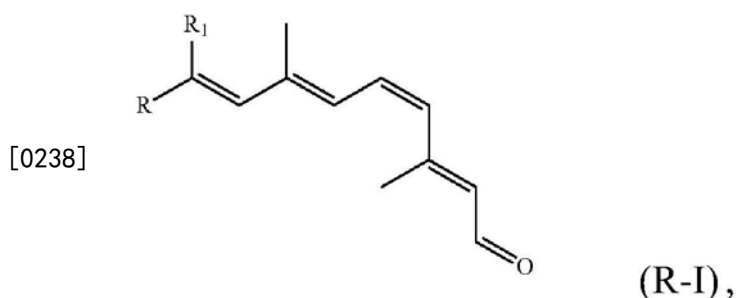
[0234] 在还另一个可选方案中，多胺转运抑制剂和/或多胺合成的抑制剂是具有增加的稳定性的多胺转运抑制剂，例如二-取代的芳基多胺化合物，其具有结构 $R'HN-(CH_2)_x-NH-(CH_2)_y-NH-CH_2-R-CH_2-NH-(CH_2)_{xx}-NH-(CH_2)_{yy}-NHR''$ ，其中R选自由蒽、萘和苯组成的组；其中 R' 和 R'' 独立地选自由H和烷基组成的组；且其x、xx、y和yy独立地选自3和4。

[0235] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中，该组合物还包含治疗有效量的S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂。S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶可以为，但不限于SAM486A(S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂4-(氨基亚氨基甲基)-2, 3-二氢-1H-茛-1-酮-二氨基亚甲基脒)。

[0236] 在药物组合物的还另一个可选方案中，该组合物还包含治疗有效量的维甲酸类。维甲酸类可以为，但不限于视黄醇、视黄醛、维A酸、异维A酸、阿利维A酸、阿维A酯、阿维A、他扎罗汀、贝沙罗汀、阿达帕林、seletinoid G、fenritidine、13-顺式-维A酸、11-顺式-视黄醛、9-顺式-视黄醛、作为无环视黄醛的11-顺式-视黄醛或9-顺式-视黄醛衍生物；具有修饰的多烯链长的视黄醛例如三烯或四烯视黄醛；具有取代的多烯链例如烷基-取代的、卤代的或杂原子-取代的多烯链的视黄醛；具有修饰的多烯链例如反式-或顺式-锁定多烯链或具有包括烯或炔修饰的多烯链的视黄醛；以及具有环修饰，例如杂环、杂芳族环或取代的环烯环的视黄醛。具体的维A酸包括，但不限于9-乙基-11-顺式-视黄醛，7-甲基-1-顺式-视黄醛，13-去甲基-11-顺式-视黄醛、11-顺式-10-F-视黄醛、11-顺式-10-Cl-视黄醛、11-顺式-

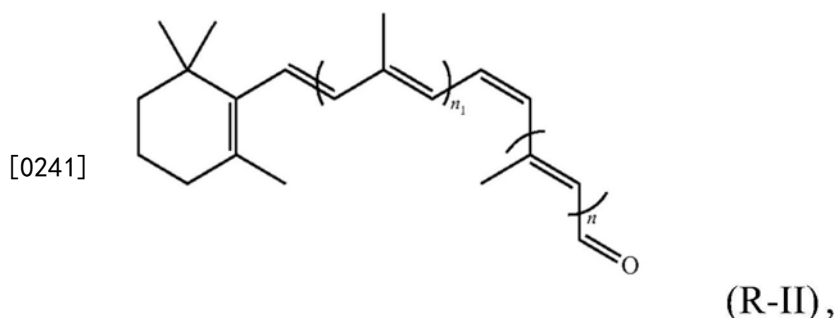
10-甲基-视黄醛、11-顺式-10-乙基-视黄醛、9-顺式-10-F-视黄醛、9-顺式-10-C1-视黄醛、9-顺式-10-甲基-视黄醛、9-顺式-10-乙基-视黄醛、11-顺式-12-F-视黄醛、11-顺式-12-C1-视黄醛、11-顺式-12-甲基-视黄醛、11-顺式-10-乙基-视黄醛、9-顺式-12-F-视黄醛、9-顺式-12-C1-视黄醛、9-顺式-12-甲基-视黄醛、11-顺式-14-F-视黄醛、11-顺式-14-甲基-视黄醛、11-顺式-14-乙基-视黄醛、9-顺式-14-F-视黄醛、9-顺式-14-甲基-视黄醛、9-顺式-14-乙基-视黄醛和其他衍生物。

[0237] 根据本发明的药物组合物中可以包括的另外的视黄醇衍生物包括式 (R-I) 的视黄醇衍生物:



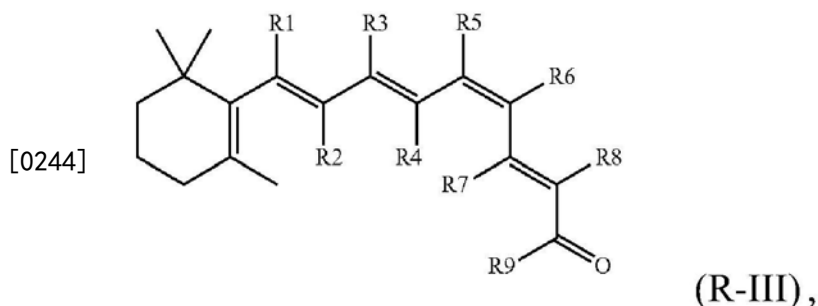
[0239] 其中R和R₁各自独立地选自直链烷基、异烷基、仲烷基、叔烷基、其它支链烷基、取代的支链烷基、羟基、羟基烷基、胺基和酰胺基。

[0240] 可以包括在根据本发明的药物组合物中的另外的视黄醇衍生物包括式 (R-II) 的视黄醇衍生物:



[0242] 其中n和n₁各自为0、1、2或3个烷基、烯或亚烷基,条件是n和n₁的总和为至少1。

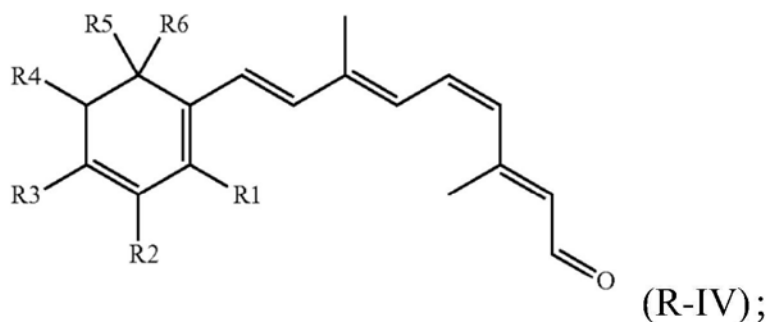
[0243] 可以包括在根据本发明的药物组合物中的另外的视黄醇衍生物包括式 (R-III) 的视黄醇衍生物:



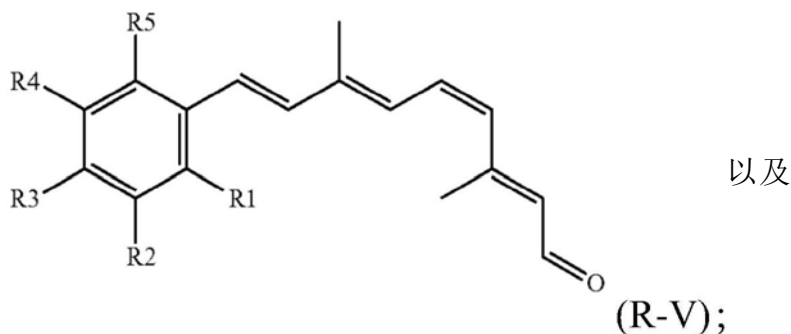
[0245] 其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和R₉各自独立地选自由氢、烷基、支链烷基、环烷基、卤素和杂原子组成的组。

[0246] 可以包括在根据本发明的药物组合物中的另外的视黄醇衍生物包括式 (R-IV)、(R-V) 和 (R-VI) 的视黄醇衍生物:

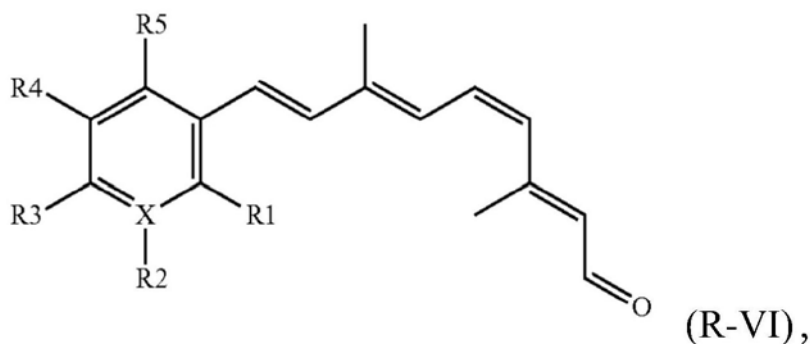
[0247]



[0248]



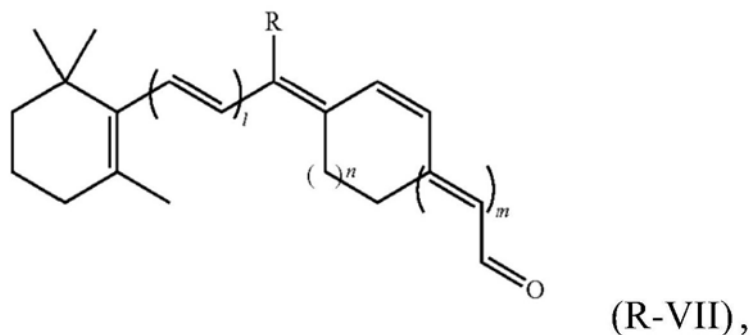
[0249]



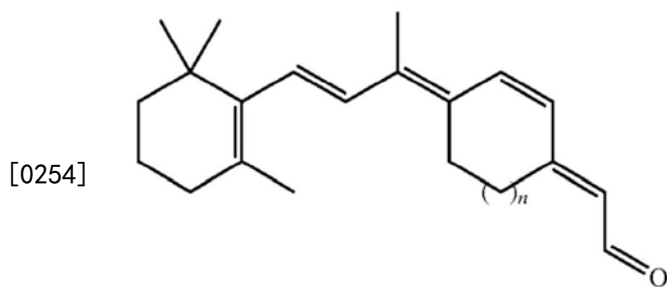
[0250] 其中可适用于特定结构的R1、R2、R3、R4、R5和R6各自独立地选自由氢、烷基、取代的烷基、羟基、羟基烷基、胺、酰胺、卤素或杂原子组成的组；在式(R-VI)中，X是硫、硅、氮或氟-或溴-取代的碳。

[0251] 可以包括在根据本发明的药物组合物中的另外的视黄醇衍生物包括式(R-VII)的视黄醇衍生物：

[0252]

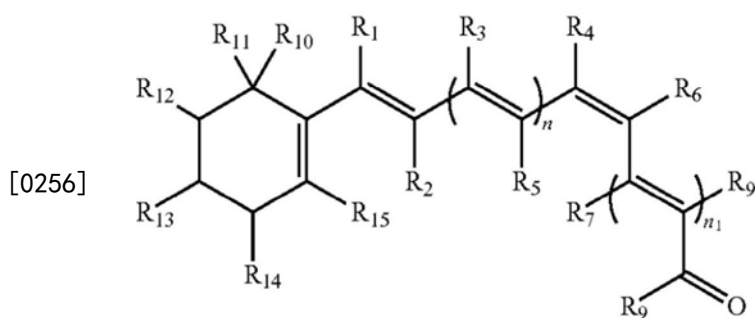


[0253] 其中R是氢、甲基或另一个低级烷或支链烷，n为0、1、2、3或4，且m+1为1、2或3；这些衍生物为顺式-锁定的。具体实例为式(R-VIII)的维甲酸类，其中n为1、2、3或4：



(R-VIII)。

[0255] 可以包括在根据本发明的药物组合物中的另外的视黄醇衍生物包括式 (R-IX) 的视黄醇衍生物：



(R-IX),

[0257] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 各自独立地选自由氢、烷基、支链烷基、卤素、羟基、羟基烷基、胺、酰胺或杂原子组成的组，且 n 和 n_1 各自可以独立地选自0、1、2或3个烷基、烯或亚烷基，条件是 n 和 n_1 的总和为至少1；此外， R_{11} - R_{12} 和/或 R_{13} - R_{14} 可以在环状碳环上包含烯基，且 R_5 和 R_7 一起可以形成环烷基或取代的环烷基。

[0258] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中，该组合物还包含治疗有效量的syrbactin化合物，例如glidobactin A或syringolin A。

[0259] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中，该组合物还包含治疗有效量的非甾类抗炎化合物，其选自由如下各项组成的组：乙酰水杨酸（阿司匹林）、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、双水杨酸酯、二氟尼柳、柳氮磺胺吡啶、奥沙拉嗪、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、双氯芬酸、酮咯酸、布洛芬、萘普生、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬（fenoprofen）、奥沙普秦、甲芬那酸、甲氯芬那酸、吡罗昔康、美洛昔康、萘丁美酮、依托度酸、尼美舒利、醋氯芬酸、阿洛芬、阿尔福洛芬、氨芬酸、安吡昔康、阿扎丙宗、阿拉洛芬、阿扎丙宗、苄达酸、苯噻洛芬、苄达明、柏莫洛芬、苄哌立隆、溴芬酸、布氯酸、布马地宗、布替布芬、卡洛芬、桂美辛、辛诺昔康（cinnoxicam）、环氯茛酸、氯非宗、氯尼辛、氯吡酸、达布非酮、屈噻昔康、依尔替酸、恩芬那酸、依匹唑、艾司氟比洛芬、乙水杨胺、依托芬那酯、联苯乙酸、芬布芬、芬氯酸、芬克洛酸、fenclozine、芬度柳、芬替酸、非普拉宗、非来那多、氟罗布芬（flobufen）、氟非宁、氟舒胺、flubichin甲磺酸盐、氟芬那酸、氟苯柳、氟尼辛、氟诺洛芬、氟洛芬、氟丙喹宗、吠罗芬酸、异丁芬酸、吲哚洛芬、三苯唑酸、伊索克酸、伊索昔康、利考非隆、氯布洛芬、氯诺昔康（lomoxicam）、氯那唑酸、洛那布洛芬（loxaprofen）、马布洛芬、咪洛芬、莫非布宗、莫苯唑酸、吗拉宗、奈帕芬胺、尼氟酸、nitrofenac、硝基氟吡洛芬、硝基萘普生（nitronaproxen）、奥帕诺辛、奥沙西罗、羟吲达酸、oxpinac、羟布宗、帕米格雷、帕西他沙、帕沙米特、培比洛芬、培美酸、保泰松、吡拉唑酸、吡洛芬、普拉洛芬、水扬昔、水杨酰胺、水杨

酰水杨酸、沙替格雷、舒多昔康、舒洛芬、他美辛、他尼氟酯、他唑非隆、特丁非隆、替尼达普、替诺昔康、替泊沙林、噻洛芬酸、噻拉米特、替诺立定、硫平酸、硫噻洛芬、托芬那酸、三氟柳、tropesin、熊果酸、希莫洛芬、扎托洛芬、齐多美辛和佐美酸。

[0260] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的环加氧酶-2抑制剂,其选自由如下各项组成的组:芦米考昔、塞来昔布、西米考昔、imrecoxib、罗非昔布、依托考昔、伐地考昔、替马考昔、帕瑞考昔和地拉考昔。

[0261] 在本发明药物组合物的另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的降低血液谷氨酸水平并增强脑至血液谷氨酸外排的药剂。降低血液谷氨酸水平并增强脑至血液谷氨酸外排的药剂可以是:(1)转氨酶,其可选自由如下各项组成的组:谷氨酸草酰乙酸转氨酶、谷氨酸丙酮酸转氨酶、乙酰鸟氨酸转氨酶、鸟氨酸-氧代-酸转氨酶、琥珀酰二氨基庚二酸转氨酶、4-氨基丁酸转氨酶、(s)-3-氨基-2-甲基丙酸转氨酶、4-羟基谷氨酸转氨酶、二碘酪氨酸转氨酶、甲状腺激素转氨酶、色氨酸转氨酶、二胺转氨酶、半胱氨酸转氨酶、L-赖氨酸6-转氨酶、组氨酸转氨酶、2-氨基己二酸转氨酶、甘氨酸转氨酶、支链氨基酸转氨酶、5-氨基戊酸转氨酶、二羟基苯丙氨酸转氨酶、酪氨酸转氨酶、磷酸丝氨酸转氨酶、牛磺酸转氨酶、芳香族氨基酸转氨酶、芳香族氨基酸-乙醛酸转氨酶、亮氨酸转氨酶、2-氨基己酸转氨酶、鸟氨酸(赖氨酸)转氨酶、犬尿氨酸-氧代戊二酸转氨酶、D-4-羟基苯甘氨酸转氨酶、半胱氨酸缀合物转氨酶、2,5-二氨基戊酸转氨酶、组氨醇-磷酸转氨酶、二氨基丁酸-2-氧代戊二酸转氨酶和UDP-2-乙酰氨基-4-氨基-2,4,6-三脱氧葡萄糖转氨酶;(2)谷氨酸脱氢酶;(3)谷氨酸脱羧酶;(4)谷氨酸-乙胺连接酶;(5)转移酶,其可以选自谷氨酸N-乙酰转移酶和腺苷酰转移酶;(6)氨基变位酶,可以是谷氨酸-1-半醛2,1-氨基变位酶;以及(7)消旋酶。所述的酶可与辅因子一起使用,且辅因子可以包括在组合物中。

[0262] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的粟精胺或粟精胺酯。

[0263] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的氮丙定腐胺化合物,例如1-(4-氨基丁基)氮丙啶。

[0264] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的干扰素或干扰素诱导物。所述的干扰素诱导物可以为替洛隆或其类似物。

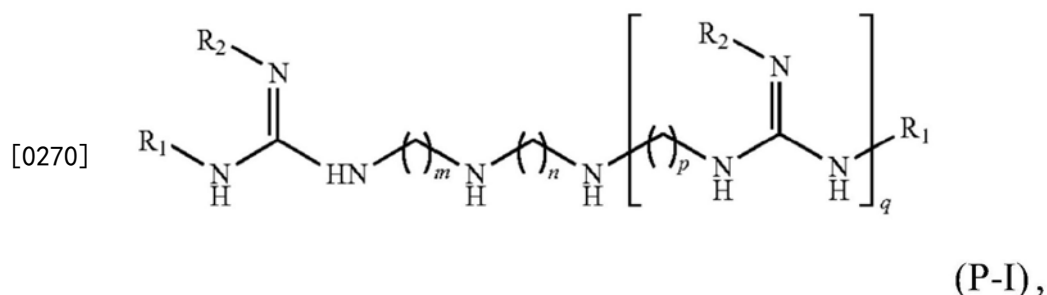
[0265] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的2,4-二磺酰基苯基叔丁基硝酮(2,4-ds-PBN)。

[0266] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

[0267] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的选自沙立度胺和来那度胺的药剂。

[0268] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的选自N-2-吡啶基-2-吡啶硫代甲酰胺和坎苯达唑的药剂。

[0269] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的组蛋白脱甲基酶抑制剂。组蛋白脱甲基酶抑制剂可以选自寡胺和多胺。在一个可选方案中,多胺为式(P-I)的化合物:



[0271] 其中:

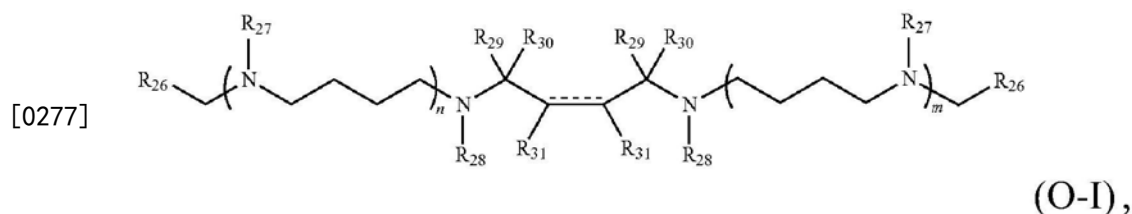
[0272] (1) n为1-12的整数;

[0273] (2) m和p各自独立地为1-5的整数;

[0274] (3) q为0或1;

[0275] (4) R₁各自独立地选自由如下各项组成的组: C₁-C₈取代或未取代的烷基、C₄-C₁₅取代或未取代的环烷基、C₃-C₁₅取代或未取代的支链烷基、C₆-C₂₀取代或未取代的芳基、C₆-C₂₀取代或未取代的杂芳基、C₇-C₂₄取代或未取代的芳烷基和C₇-C₂₄取代或未取代的杂芳烷基;
且

[0276] (5) R₂各自独立地选自氢或C₁-C₈取代或未取代的烷基。在另一个可选方案中,寡胺为式(O-I)的寡胺:



[0278] 其中:

[0279] (1) n和m各自独立地为1-12的整数;

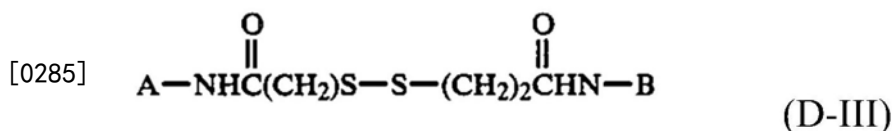
[0280] (2) R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀和R₃₁各自独立地选自氢、C₁-C₈取代或未取代的烷基、C₆-C₂₀取代或未取代的芳基和胺;以及

[0281] (3) -----是单键或双键。

[0282] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物还包含治疗有效量的芳基取代的吡喃木糖苷。这些化合物被公开在Ellervik等人的美国专利申请公开号2008/0027023中,并且包括基于木糖的糖苷化合物,其具有与含有几个芳环的糖苷配基O-、S-或C-糖苷连接的木糖。

[0283] 在根据本发明的药物组合物的还另一个可选方案中,该组合物进一步包含一定量的增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂,其中增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂的量足以为中心神经系统组织提供治疗有效剂量的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药。典型地,增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂是选自由如下各项组成的组的药剂:

[0284] (a) 式(D-III)的结构嵌合肽:



[0286] 其中：(A) A是促生长素抑制素，促甲状腺激素释放激素 (TRH)，加压素， α 干扰素，内啡肽，胞壁酰二肽或ACTH 4-9类似物；以及 (B) B是胰岛素，IGF-I，IGF-II，转铁蛋白，阳离子化 (碱性) 白蛋白或催乳素；或式 (D-III) 结构的嵌合肽，其中A和B之间的二硫键缀合桥被子式 (D-III (a)) 的桥代替：

[0287] $\text{A}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{S}-\text{S}-\text{B}$ (可裂解的键) (D-III (a))，

[0288] 其中使用半胱胺和EDAC作为桥接试剂形成桥；或者式 (D-III) 结构的嵌合肽，其中A和B之间的二硫键连接桥被子式 (D-III (b)) 的桥替换：

[0289] $\text{A}-\text{NH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{NH}-\text{B}$ (不可裂解的键) (D-III (b))，

[0290] 其中使用戊二醛作为桥接试剂形成所述的桥；

[0291] (b) 包含抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白的组合物，所述抗生物素蛋白融合蛋白与生物素化的依氟鸟氨酸或其类似物或衍生物键合形成抗生物素蛋白-生物素-药剂复合物，其中包括选自由胰岛素、转铁蛋白、抗受体单克隆抗体、阳离子化蛋白质和凝集素组成的组的蛋白质；

[0292] (c) 聚乙二醇化并且包含依氟鸟氨酸或其类似物或衍生物的中性脂质体，其中聚乙二醇链与至少一种可转运的肽或靶向剂缀合；

[0293] (d) 结合至人胰岛素受体的人源化鼠抗体，所述人胰岛素受体通过抗生物素蛋白-生物素键连接至依氟鸟氨酸或其类似物或衍生物；以及 (e) 包含第一片段和第二片段的融合蛋白：第一片段包含识别细胞表面上的抗原的抗体的可变区，所述的抗原在结合至抗体的可变区后经历抗体-受体介导的胞吞作用，并且任选地，还包含抗体恒定区的至少一个结构域；以及第二片段包含选自由抗生物素蛋白、抗生物素蛋白突变蛋白、化学修饰的抗生物素蛋白衍生物、链霉抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白突变蛋白和化学修饰的链霉抗生物素蛋白衍生物组成的组的蛋白质结构域，其中所述的融合蛋白通过与生物素的共价连接至依氟鸟氨酸或其类似物或衍生物。

[0294] 在还另一个可选方案中，所述的组合物还包含治疗有效量的免疫调节剂，其选自由如下各项组成的组：(a) IL-15；(b) 抗PD1抗体；(c) 抗B7-H1抗体；(d) IL-12；(e) QS-21；(f) CD-40；(g) 作为CD40激动剂起作用的抗CD40抗体；(h) CD40L；(i) IL-7；(j) CpG；(k) 1-甲基色氨酸；(l) 抗CD137抗体；(m) 抗TGF- β 抗体；(n) 抗IL10抗体；(o) 抗ILR10R抗体；(p) Flt3L；(q) 抗GITR；(r) CCL21或编码CCL21的核酸；(s) 单磷脂酰脂质A；(t) 聚I:C；(u) 聚ICLC；(v) 抗OX40抗体；(w) 抗B7-H4抗体；(x) 免疫应答调节剂，其选自由如下各项组成的组：瑞喹莫德；N-[4-(4-氨基-2-乙基咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺；咪喹莫德；2-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺；2-丙基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺；艾托立宾；ANA975，ANA-773；以及GS-9620；(y) LIGHT或编码LIGHT的核酸；(z) 针对LAG-3的抗体；以及(aa) 针对CTLA4的抗体。

[0295] IL-15被公开在如下文献中：Shimonaka的美国专利号6,258,352；Bernard等人的美国专利号7,858,081 (负责结合至白细胞介素-15受体 α -链的IL-15表位上的突变体)；Lefrancois等人的美国专利号8,124,084 (IL-15和可溶性IL-15R在刺激免疫应答中的用

途);Wong等人的美国专利号8,163,879(融合分子和IL-15变体);Weiner等人的美国专利号8,173,786(包含连接至IL-15蛋白质序列的非-IL-15信号肽的融合蛋白);Weiner等人的美国专利号8,178,660(使用密码子-优化的IL-15的疫苗和免疫治疗剂);以及Nellis等人的美国专利号8,415,456(具有减少脱氨基作用并且增加稳定性的取代的IL-15多肽)。

[0296] 抗PD1抗体被公开在Li等人的美国专利号8,735,553中,抗B7-H1抗体被公开在Chen的美国专利号8,981,063中。

[0297] IL-12被公开在如下文献中:Mills等人的美国专利号6,929,794;Hancock的美国专利号7,374,751(作为佐剂组合的QS-21和IL-12;QS-21是包括水溶性三萜烯葡萄糖苷的混合物);Felzmann的美国专利号7,867,88(表达IL-12的树突细胞);Har-Noy的美国专利号9,233,156(用活化的异体移植物细胞诱导IL-12);Medin等人的美国专利号8,765,462(用于癌症的IL-12免疫疗法);Scott等人的美国专利号5,571,515(IL-12作为佐剂的用途);Deetz等人的美国专利号5,853,714(用于IL-12的纯化方法);以及Metzger等人的美国专利号6,303,114(对T-细胞非依赖性抗原的免疫应答的IL-12增强)。

[0298] CD40和CD40L或激动剂,包括对于这些蛋白质起激动剂作用的抗体被公开在如下文献中:Spencer的美国专利号9,315,559(用于通过诱导诱导型模式识别受体适体片段和CD40活性活化抗原呈递细胞的方法);Noelle等人的美国专利号9,161,976(使用TLR9配体和CD40配体的免疫疗法);以及Kedl等人的美国专利号9,095,608(CD40L多肽或激动剂抗CD40抗体,其中抗体自身作为激动剂起作用)。

[0299] IL-7被公开在如下文献中:Wiltrout等人的美国专利号5,637,323(刺激多能造血肝细胞的用途);Lauder等人的美国专利号7,323,549(包括免疫球蛋白链和IL-7的融合蛋白);Morre等人的美国专利号7,585,947(具有降低的免疫原性的构象异构体);以及Gillies等人的美国专利号7,589,179(具有降低的免疫原性的变体)。

[0300] CpG作为佐剂的用途被公开在B.V.Stern等人的“Vaccination with Tumor Peptide in CpG Adjuvant Protects Via IFN-Gamma-Dependent CD4 Cell Immunity,”J.Immunol.168:6099-6105(2002)和Iannacone等人的美国专利号8,906,381(CpG是TLR9激动剂)中。

[0301] 1-甲基色氨酸的用途被公开在Munn等人的美国专利号7,879,791中。化合物1-甲基色氨酸是酶吡啶胺2,3-二加氧酶的抑制剂,其可以起增强T-细胞抑制的作用。

[0302] 抗CD137抗体的用途被公开在Shirwan等人的美国专利号9,079,976中。抗CD137抗体可以作为4-1BBL的配体起作用且由此刺激T细胞功能。

[0303] 抗TGF- β 抗体的用途被公开在Bedinger等人的美国专利号9,145,458、Ledbetter等人的美国专利号9,090,685和Adams等人的美国专利号8,012,482中。

[0304] 抗IL10或抗IL10R的用途被公开在Osterroth等人的美国专利号8,956,607(人源化IL-10);Chen等人的美国专利号7,794,710(牵涉促进T细胞凋亡的IL-10);以及Von Herrath等人的美国专利号7,553,932(抗IL10R抗体)中。

[0305] Flt3L是Flt3配体并且作为细胞因子起作用,且对于树突细胞的传代和运动是重要的(K.R.Diener等人“Human Flt-3 Ligand-Mobilized Dendritic Cells Require Additional Activation to Drive Effective Immune Responses,”Exp.Hematol.36:51-60(2008))。Flt3L是在人体内以大量同种型存在的多肽(GenBank:AAI44130.1)。Flt3L促进

树突细胞迁移至其中可能发生触发的淋巴结。

[0306] 作为免疫刺激剂起作用的抗GITR抗体被公开在Schebye等人的美国专利号8,709,424中。该抗体作为GITR活化剂起作用。

[0307] CCL21是包含134个氨基酸的细胞因子,其具有37-氨基-酸基础伸展。CCL21结合CCR7。CCL21的基因可以被递送用于随后由本领域中已知的不同病毒载体的体内表达,该载体包括,但不限于腺病毒载体或逆转录病毒载体(U.Thanarajasingam等人“Delivery of CCL21 to Metastatic Disease Improves the Efficacy of Adoptive T-Cell Therapy,”Cancer Res.67:300-308(2007))。

[0308] 单磷酸基脂质A是佐剂;其用途被公开在Fouchier等人的美国专利号9,376,726和Baudner等人的美国专利号9,375,471中。单磷酸基脂质A是TLR4激动剂。

[0309] 聚I:C(聚肌苷酸:多聚胞苷酸)是佐剂(M.E.Fortier等人“The Viral Mimic, Polyinosinic:Polycytidylic Acid,”Induces Fever in Rats via an Interleukin-1-Dependent Mechanism,”Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.287:R759-R766(2004)。其为双链病毒RNA模拟物,因此为TLR3激动剂。聚ICLC是聚I:C的类似物,其为聚肌苷酸多聚胞苷酸聚-L-赖氨酸羧甲基纤维素复合物并且还作为佐剂起作用;其被公开在Lin的美国专利号8,303,965中。

[0310] 抗OX40抗体被公开在Liu等人的美国专利号9,006,399和Liu等人的美国专利号9,163,085中。这些抗体具有对OX40的亲和力并且作为该受体的激动剂起作用。OX40的活化间接阻断Tr1细胞和其它产生IL-10的细胞产生免疫抑制性细胞因子IL-10。

[0311] 抗B7-H4抗体被公开在Scholler等人的美国专利号9,279,008中,B7-H4作为T-细胞表达的抑制性调节剂起作用。当存在于抗原呈递细胞表面上时,B7-H4负调节T细胞活化。针对B7-H4的抗体可以逆转抑制T-细胞活化且由此逆转免疫抑制。

[0312] 瑞喹莫德(1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇)作为免疫应答调节剂起作用并且可以用作佐剂;它被描述在Beaurline等人的美国专利号5,939,090和Beaurline等人的美国专利号6,365,166中。其为TLR7和TLR8激动剂。药剂852A(N-[4-(4-氨基-2-乙基咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺)也作为TLR7/TLR8激动剂起作用。其它药剂具有类似活性,包括咪喹莫德,CL097(2-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺),CL075(2-丙基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺),艾托立宾,ANA975,ANA773和GS-9620。

[0313] LIGHT是受体TNFRSF14(它是肿瘤坏死因子受体超家族的成员)的配体;LIGHT是TNF配体超家族的成员。其作为淋巴样细胞活化的共刺激因子起作用并且刺激T细胞增殖。它被描述在D.Yang等人的“LIGHT,a New Member of the TNF Superfamily,”J.Biol.Regul.Homeostat.Agents 16:206-210(2003)中。LIGHT和LIGHT转染和表达的腺病毒载体被公开在Fu的美国专利号9,272,025中。

[0314] 抗淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)抗体可以抑制这种T-细胞检查点受体的作用。LAG-3负调节T细胞增殖和活化。针对LAG-3的抗体被公开在Zeng等人的美国专利号9,132,281中。

[0315] 抗CTLA4抗体被公开在如下文献中:Gurney等人的美国专利号9,327,014;Jure-Kunkel的美国专利号9,320,811(伊匹木单抗和曲美木单抗);以及Nichol等人的美国专利

号9,062,111。

[0316] 如本说明书中所用,除非进一步定义或限制,否则术语“抗体”包括多克隆和单克隆抗体二者,以及具有适当结合特异性的基因工程抗体,例如嵌合、人源化或完全人抗体。如本说明书中所用,除非进一步定义,否则术语“抗体”还包括抗体片段,例如sFv、Fv、Fab、Fab'和F(ab)'₂片段。在许多情况下,优选使用单克隆抗体。在一些情况下,抗体可以包括包含抗体的抗原结合位点的融合蛋白,以及包含抗原识别位点(即抗原结合位点)的任何其他修饰的免疫球蛋白分子,只要该抗体显示出期望的生物活性即可。抗体可以是免疫球蛋白的五大类中的任何一种:IgA,IgD,IgE,IgG和IgM或其亚类(同种型)(例如IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgA1和IgA2),基于它们的重链恒定结构域的同源性分别称为 α , δ , ϵ , γ 和 μ 。不同类型的免疫球蛋白具有不同的和众所周知的亚基结构和三维-二维构型。抗体可以是裸的或与其他分子缀合,包括但不限于毒素,抗肿瘤药,抗代谢药或放射性同位素。在一些情况下,通过接头或通过非共价相互作用例如抗生物素蛋白-生物素或链霉抗生物素蛋白-生物素键进行缀合。

[0317] 术语“抗体片段”是指完整抗体的一部分,并且是指完整抗体的抗原决定可变区。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段,线性抗体,单链抗体和由抗体片段形成的多特异性抗体。如本说明书中所用,“抗体片段”包括抗原结合位点或表位结合位点。术语抗体的“可变区”是指抗体轻链的可变区或抗体重链的可变区,单独或以组合方式。重链和轻链各自的可变区由四个框架区(FR)组成,所述框架区由三个互补决定区(CDR)连接,也称为“高变区”。每条链中的CDR通过紧密靠近的方式保持在一起,并且框架区和来自另一条链的CDR有助于抗体的抗原结合位点的形成。至少有两种确定CDR的技术:(1)基于跨物种序列变异性的方法(即,Kabat等人的1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,National Institutes of Health,Bethesda,Md.),以及(2)基于抗原-抗体复合物的晶体学研究的方法(Al-Lazikani等人的1997,J.Mol.Biol.,273:927-948)。另外,本领域有时使用这两种方法的组合来确定CDR。如本说明书所用的术语“单克隆抗体”是指参与单个抗原决定簇或表位的高度特异性识别和结合的同源抗体群。这与多克隆抗体相反,多克隆抗体通常包括针对各种不同抗原决定簇的不同抗体的混合物。术语“单克隆抗体”包括完整和全长单克隆抗体以及抗体片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、单链(sFv)抗体、融合蛋白包含抗体部分和任何其他修饰的免疫球蛋白分子,其包含抗原识别位点(抗原结合位点)。此外,“单克隆抗体”是指通过许多技术制备的这种抗体,包括但不限于杂交瘤生产,噬菌体选择,重组表达和转基因动物中的表达。如本说明书所用的术语“人源化抗体”是指非人-(例如鼠)抗体的形式,其是特异性免疫球蛋白链,嵌合免疫球蛋白或其含有最小非-人序列的片段。典型地,人源化抗体是人免疫球蛋白,其中CDR的残基被来自非人物种(例如小鼠,大鼠,家兔或仓鼠)的CDR的残基取代,其具有所需的特异性,亲和力和/或结合能力(Jones等人1986,Nature,321:522-525;Riechmann等人1988,Nature,332:323-327;Verhoeyen等人1988,Science,239:1534-1536)。在一些情况下,人免疫球蛋白的Fv框架区残基被来自具有所需特异性,亲和力和/或结合能力的无人物种的抗体中的相应残基替换。可以通过在Fv框架区和/或在被取代的非-人残基内取代额外的残基来进一步修饰人源化抗体,以改善和优化抗体特异性,亲和力和/或结合能力。通常,人源化抗体将包含基本上全部至少一个,通常为两个或三个可变结构域,其含有对应于无人免疫球蛋白

的全部或基本上所有CDR,而所有或基本上全部框架。区域是人免疫球蛋白共有序列的区域。人源化抗体还可以包含至少一部分免疫球蛋白恒定区或结构域(Fc),典型地是人免疫球蛋白的恒定区或结构域。用于产生人源化抗体的方法的实例描述于例如美国专利号5,225,539中。如本说明书所用的术语“人抗体”是指由人或抗体产生的抗体,其具有对应于人产生的抗体的氨基酸序列。可以使用本领域中已知的任何一种技术制备人抗体。人抗体的这种定义特异性地排除了包含非人CDR的人源化抗体。如本说明书所用的术语“嵌合抗体”是指其中免疫球蛋白分子的氨基酸序列衍生自两种或更多种的抗体。典型地,轻链和重链的可变区相当于衍生自一种哺乳动物(例如小鼠,大鼠,家兔或其它产生抗体的哺乳动物)的抗体的可变区,其具有所需的特异性,亲和力和/或结合能力,而恒定区相当于衍生自其他物种(通常是人)的抗体中的序列。术语“表位”和“抗原决定簇”在本说明书中可互换使用,并且是指能够被特定抗体识别并特异性结合的抗原部分。当抗原是多肽时,表位可以由邻接的氨基酸和通过蛋白质的三级折叠并置的不连续氨基酸形成。由连续的氨基酸形成的表位(也称为线性表位)典型地在蛋白质变性时保留,而通过三级折叠形成的表位(也称为构象表位)典型地在蛋白质变性时丧失。表位典型地包括独特空间构象中的至少3个,更通常至少5或8-10个氨基酸。

[0318] 特异性结合受体的抗体可以抑制或激活它们特异性结合的受体,这取决于抗体靶向的特定表位。在一些情况下,当抗体模拟受体的天然存在的激动剂时,抗体与受体的结合激活受体并使受体启动信号转导。在其他情况下,抗体可以通过空间位阻或其他机制阻断天然存在的激动剂与受体的结合。

[0319] 当核酸分子,例如编码肽、多肽或蛋白质的核酸分子在体内递送用于随后表达由核酸分子编码的肽、多肽或蛋白质时,可以使用本领域中已知的载体。术语“载体”是指能够转运与所连接的另一种核酸的核酸分子。本说明书使用的“载体”包括但不限于病毒载体,质粒, RNA载体或线性或环状DNA或RNA分子,其可以由染色体、非染色体、半合成或合成核酸。优选的载体是能够自主复制(游离型载体)和/或与它们连接的核酸表达的载体(表达载体)。大量的适合的载体对于本领域技术人员来说是商业上可获得的。一类优选的载体是附加体,即能够进行染色体外复制的核酸。优选的载体是能够自主复制和/或与它们连接的核酸表达的载体。能够指导它们可操作地连接的基因表达的载体在本说明书中称为“表达载体”。本说明书使用的载体包括但不限于YAC(酵母人工染色体),BAC(细菌人工染色体),杆状病毒载体,噬菌体,噬菌粒,粘粒,病毒载体,质粒, RNA载体或线性或环状DNA或RNA分子,其可由染色体、非无染色体、半合成或合成DNA组成。通常,在重组DNA技术中有用的表达载体通常是“质粒”的形式,其通常是指环状双链DNA环,其载体形式不与染色体结合。大量的适合的是本领域技术人员已知的。载体可以包括选择标记,例如:新霉素磷酸转移酶,组氨醇脱氢酶,二氢叶酸还原酶,潮霉素磷酸转移酶,单纯疱疹病毒胸苷激酶,腺苷脱氨酶,谷氨酰胺合成酶和用于真核细胞培养的次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶;用于酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)的TRP1;大肠杆菌(*Escherichia coli*)中的四环素、利福平或氨苄西林抗性。优选地,此类载体是表达载体,其中编码目标多肽的序列置于适合的转录和翻译控制元件的控制下,以允许产生或合成所述多肽。因此,多核苷酸包括在表达弹夹中。更具体地,载体包含复制起点,与编码多核苷酸可操作地连接的启动子,核糖体结合位点, RNA剪接位点(当使用基因组DNA时),多腺苷酸化位点和转录终止位点。它还可以包含增

强子或沉默子元件。启动子的选择取决于表达多肽的细胞。适合的启动子包括组织特异性和/或诱导型启动子。诱导型启动子的实例是：真核生物金属硫蛋白启动子，其由重金属水平增加诱导，响应于异丙基- β -D-半乳糖硫吡喃糖苷 (IPTG) 的原核生物IacZ启动子和由增加诱导温度诱导的真核生物热激启动子诱导。组织特异性启动子的实例是骨骼肌肌酸激酶，前列腺特异性抗原 (PSA)， α -抗胰蛋白酶蛋白酶，人表面活性剂 (SP) A和B蛋白， β -酪蛋白和酸性乳清蛋白基因。递送载体和载体可以与任何细胞透化技术，例如声致穿孔或电穿孔或这些技术的衍生技术相结合或合并。病毒载体包括逆转录病毒，腺病毒，细小病毒 (例如腺相关病毒)，冠状病毒，负链RNA病毒例如正粘病毒 (例如流感病毒)，棒状病毒 (例如狂犬病和水疱性口炎病毒)，副粘病毒 (例如麻疹和仙台)，正链RNA病毒例如微小核糖核酸病毒和甲病毒属，以及双链DNA病毒，包括，例如，腺病毒，疱疹病毒 (例如，单纯疱疹病毒1型和2型，EB病毒，巨细胞病毒) 和痘病毒 (例如，牛痘，禽痘和金丝雀痘)。其他病毒包括例如诺沃克病毒，披膜病毒，黄病毒，呼肠孤病毒，乳多空病毒，嗜肝DNA病毒和肝炎病毒。逆转录病毒的实例包括：禽白血病-肉瘤，哺乳动物C型，B型病毒，D型病毒，HTLV-BLV族，慢病毒和泡沫病毒。病毒载体还可以包括慢病毒载体，其是基于HIV的载体，由于它们相对大的包装容量，降低的免疫原性和它们以高效率稳定转导大范围的不同细胞类型的能力而非常有希望用于基因递送。慢病毒载体通常在将三种 (包装，包膜和转移) 或更多种质粒瞬时转染到生产者细胞中后产生。与HIV一样，慢病毒载体通过病毒表面糖蛋白与细胞表面受体的相互作用进入靶细胞。进入时，病毒RNA经历逆转录，其由病毒逆转录酶复合物介导。逆转录产物是双链线性病毒DNA，它是感染细胞DNA中病毒整合的底物。此类慢病毒载体可以是整合的或非整合的。另一种选择是穿梭载体。穿梭载体是可以在两个不同物种中复制的载体，例如原核生物例如大肠杆菌和哺乳动物细胞，例如人细胞；可在大肠杆菌和哺乳动物细胞 (包括人细胞) 中复制的穿梭载体包括腺病毒载体。

[0320] 典型地，当根据本发明的组合物包含依氟鸟氨酸时，组合物中依氟鸟氨酸的量是如此量使得当将单位剂量的组合物被施用于具有可通过施用依氟鸟氨酸治疗的疾病或病症的受试者时，依氟鸟氨酸的剂量为约 $1\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $5\text{g}/\text{m}^2$ 。优选地，依氟鸟氨酸的剂量为约 $2.8\text{g}/\text{m}^2$ 。在其它可选方案中，依氟鸟氨酸的剂量为约 $3.6\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0321] 典型地，当根据本发明的组合物包含依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药时，组合物中依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的量是如此量使得当将单位剂量的组合物被施用于具有可通过施用依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药治疗的疾病或病症的受试者时，依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的剂量为约 $1\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $5\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0322] 在一个可选方案中，依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药在根据本发明组合物中的剂量足以治疗间变性星形细胞瘤或类似的恶性肿瘤。根据本发明的组合物中的依氟鸟氨酸或衍生物、类似物或前药的剂量可以进行调整以根据需要个性化剂量，考虑选自由如下各项组成的组的一种或多种因素：疾病的阶段，疾病的严重程度，受疾病影响的组织或器官，转移的存在或不存在，受试者的体重，受试者的年龄，受试者中存在或不存在其他病理状态，包括如果施用依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药可能干扰治疗或诱导副作用的任何病症，施用途径，以及药代动力学考虑例如肝和肾功能。

[0323] 典型地，对具有可通过施用依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药治疗的疾病或病症的受试者施用根据本发明的组合物通过生成足以克服血脑屏障的血浆浓度梯度克服了

血脑屏障。

[0324] 根据本发明的药物组合物可以以多种物理形式制备。组合物的物理形式可以由本领域普通技术人员选择用于施用,并且取决于依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的量,是否存在且如果存在其他治疗有效成分的量,所用赋形剂和施用途径。适合的物理形式包括但不限于溶液,混悬液,凝胶,速溶粉末,速溶片,胶囊,片剂,多重胶囊,多层片,咀嚼片,棒状剂和其他形式。

[0325] 当根据本发明的药物组合物是胶囊或片剂物理形式时,该组合物可以包括作为赋形剂的粘合物质,例如但不限于嵌段聚合物,天然和合成橡胶,聚丙烯酸酯,聚氨基甲酸酯,有机硅,聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物。该组合物还可以包含增塑剂作为赋形剂,例如但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油。该组合物还可包含片剂或胶囊稀释剂作为赋形剂,例如但不限于磷酸氢钙,高岭土,乳糖,甘露糖醇,微晶纤维素,粉状纤维素,沉淀碳酸钙,碳酸钠,磷酸钠,山梨醇,以及淀粉。该组合物还可以包含片剂或胶囊遮光剂作为赋形剂,例如但不限于二氧化钛。

[0326] 当根据本发明的药物组合物为片剂物理形式时,该组合物可包含片剂防粘剂作为赋形剂,例如但不限于硬脂酸酯和滑石粉。该组合物还可包含片剂粘合剂作为赋形剂,例如但不限于阿拉伯树胶,藻酸,羧甲基纤维素钠,可压缩糖,乙基纤维素,明胶,液体葡萄糖,甲基纤维素,非-交联聚乙烯吡咯烷酮和预糊化淀粉。该组合物还可包含片剂包衣剂作为赋形剂,例如但不限于液体葡萄糖,羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,甲基纤维素,乙基纤维素,醋酸邻苯二甲酸纤维素和虫胶。该组合物还可以包括片剂直接压制赋形剂作为赋形剂,例如但不限于磷酸氢钙。该组合物还可包含片剂崩解剂作为赋形剂,例如但不限于藻酸,羧甲基纤维素钙,微晶纤维素,聚克立林钾,交联聚乙烯吡咯烷酮,藻酸钠,羧基乙酸淀粉钠和淀粉。该组合物还可以包括片剂助流剂作为赋形剂,例如但不限于胶态二氧化硅,玉米淀粉和滑石粉。该组合物还可包含片剂润滑剂作为赋形剂,例如但不限于硬脂酸钙,硬脂酸镁,矿物油,硬脂酸和硬脂酸锌。该组合物还可以包括片剂抛光剂作为赋形剂,例如但不限于巴西棕榈蜡和白蜡。

[0327] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物可以是速溶片物理形式。如下文献中公开了速溶片:Layton等人的美国专利号9,273,040;Nilsson等人的美国专利号9,220,747;Green等人的美国专利号9,192,580;Norman等人的美国专利号8,545,989;Mezaache等人的美国专利号7,815,937;Khankari等人的美国专利号6,221,392;Khankari等人的美国专利号6,024,981;Acosta-Cuellar等人的美国专利号5,807,578;Ouali的美国专利号5,807,577;Allen, Jr.等人的美国专利号5,807,576;Allen, Jr.等人的美国专利号5,776,491;Bettman等人的美国专利号5,709,886;Bettman等人的美国专利号5,639,475;Allen, Jr.等人的美国专利号5,635,210;Alkire等人的美国专利号5,607,697;Allen, Jr.等人的美国专利号5,595,761;Allen, Jr., 等人的美国专利号5,587,180;Wehling等人的美国专利号5,503,846;Masaki等人的美国专利号5,466,464;Wehling等人的美国专利号5,401,513;Wehling等人的美国专利号5,223,264;Wehling等人的美国专利号5,219,574;以及Wehling等人的美国专利号5,178,878。这类制剂可以包括,例如,口腔内崩解的固体制剂或制备物,其包含活性成分,包含乳糖和/或甘露糖醇的糖和0.12% (w/w) -1.2% (w/w) (基于固体成分)的琼脂且其具有密度为400mg/mL-1,000mg/mL并具有足够的处理强度,这实际上可能意

味着足够的强度以耐受从泡罩包装中除去而不会崩解。在一个可选方案中,这些剂型是硬的,压缩的,可快速溶解的剂型,适于直接口服施用,其包含活性成分和基质,所述基质包括非直接压缩过滤剂和润滑剂,其中剂型适应快速溶解在患者口腔中并由此释放活性成分,并且当根据U.S.P测试时具有约2%或更低的脆碎度,该剂型任选地具有至少约15牛顿(N)的硬度,优选15-50N。典型地,在患者的口腔中,这种剂型在约90秒或更短(优选60秒或更短,最优选45秒或更短)内溶解。这类制剂还可包括由活性成分制成的颗粒,所述活性成分例如依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药,以及其中掺入颗粒的保护性物质。基于片剂的重量,这些颗粒的提供量为约0.01至约75%重量。该片剂还包括由非直接压缩填料、芯吸剂和疏水性润滑剂制成的基质。基于基质材料的总重量,片剂基质包含至少约60%的快速水溶性成分。该片剂具有约15至约50牛顿之间的硬度,当通过U.S.P测量时,其脆碎度小于2%并且适于在不到约60秒内自发地溶解在患者口腔中并因此释放颗粒,并且能够大量存储。在本发明的该实施方案的基质中,可以使用极为细粒状或粉状的糖作为非直接压缩糖,用作填料。这种材料,部分是由于其化学成分和部分由于其细小的颗粒尺寸,一旦被唾液润湿,将在几秒钟内容易地溶解在口腔中。这不仅意味着它可以有助于剂型溶解的速度,这也意味着当患者在他或她的口中持有溶解剂型时,膨胀剂将不会产生“砂砾”或“沙”纹理因此不利地影响服用该剂型的感官。相反,相同糖的直接压缩形式通常被粒化和处理以使它们更大并且更好地压实。虽然这些糖是水溶性的,但它们可能无法迅速充分溶解。作为结果,它们在溶解时可以有助于剂型的砂砾或沙质。口腔中的溶解时间可通过观察片剂在约37°C下在水中的溶解时间来测量。将片剂浸入水中而不进行强制搅拌或最小程度的搅拌。溶解时间是通过目视观察确定的从浸渍到片剂的快速水溶性成分基本上完全溶解的时间。根据本发明,特别优选的填料是非直接压缩糖和糖醇,其满足上述规格。这类糖和糖醇包括但不限于葡萄糖,甘露糖醇,山梨醇,乳糖和蔗糖。当然,例如,葡萄糖可以作为直接压制糖存在,即已经被改性以增加其可压缩性的糖或非直接压制糖。通常,制剂的平衡量可以为基质。因此,膨胀剂的百分比可以接近100%。然而,通常,用于本发明的非直接压制填充剂的量在约25至约95%,优选约50至约95%,且更优选约60至约95%。所用润滑剂的量通常可以在约1至约2.5%重量,更优选约1.5至约2%重量。用于本发明的疏水性润滑剂包括碱性硬脂酸盐、硬脂酸、矿物油和植物油、山萘酸甘油酯和硬脂酰醇富马酸酯钠。还可以使用疏水性润滑剂。用于本发明的保护性物质可以包括用于形成微粒、基质型微粒和微囊的任意聚合物。其中包括纤维素材料,例如天然存在的纤维素和合成纤维素衍生物;丙烯酸聚合物和乙烯基聚合物。其他简单的聚合物包括蛋白质材料,例如明胶,多肽和天然和合成的虫胶和蜡。保护性聚合物还可包括乙基纤维素,甲基纤维素,羧甲基纤维素和丙烯酸树脂材料,由德国Weiterstadt的Rhone Pharma GmbH以注册商标EUDRAGIT®销售。除了上述讨论的成分之外,基质还可包括芯吸剂,非泡腾崩解剂和泡腾崩解剂。芯吸剂是能够将水吸入剂型的组合物。它们有助于将水分输送到剂型内部。以这种方式,剂型可以从内部以及从外部溶解。如上所述可以起到传递水分作用的任何化学品都可以被认为是芯吸剂。芯吸剂包括许多传统的非泡腾崩解剂。这些包括,例如,微晶纤维素(AVICEL PH 200, AVICEL PH 101)、Ac-Di-Sol(交联羧甲基纤维素钠)和PVP-XL(交联聚乙烯吡咯烷酮);淀粉和改性淀粉、聚合物和树胶,例如阿拉伯树胶和黄原胶。也可以使用羟烷基纤维素,例如羟甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素乙基化合物,例如卡波普。常规片剂中使用的非泡腾崩解剂的

常规范围可以高至20%。然而,通常,所用崩解剂的量在约2至约5%。典型地,所用的芯吸剂的量可以为约2至约12%,优选2至约5%。可以包括其它成分,例如非泡腾崩解剂或泡腾剂对;优选的泡腾剂对通过化学反应释放气体,该化学反应在泡腾崩解剂暴露于水和/或口腔中的唾液时发生,并且通常通过固体酸源和碱性碳酸氢盐或其他碳酸盐源的反应来放出气体。酸源可包括但不限于柠檬酸,酒石酸,苹果酸,富马酸,己二酸和琥珀酸。碳酸盐源包括干燥的固体碳酸盐和碳酸盐或碳酸氢盐,例如碳酸氢钠,碳酸钠,碳酸氢钾或碳酸钾。在另一个可选方案中,速溶片可以包含如下可选方案之一(比例针对的是非直链活性成分):(i) 65-92%重量的多元醇或多元醇混合物;2-8%重量的交联聚乙烯吡咯烷酮;2-6%重量的交联羧甲基纤维素钠;3-12%重量的淀粉;0.05-0.5%重量的硅胶;以及0.05-0.5%重量的胶态二氧化硅;(ii) 75-90%重量的多元醇或多元醇混合物;3-7%重量的交联聚乙烯吡咯烷酮;1-4%重量的交联羧甲基纤维素钠;4-10%重量的淀粉;0.05-0.3%重量的硅胶;以及0.05-0.3%重量的胶态二氧化硅;(iii) 80-88%重量的多元醇或多元醇混合物;3.5-6%重量的交联聚乙烯吡咯烷酮;2.5-3.5%重量的交联羧甲基纤维素钠;5-9%重量的淀粉;0.05-0.25%重量的硅胶;以及0.05-0.25%重量的胶态二氧化硅;以及(iv) 84-85%重量的多元醇或多元醇混合物;4-5%重量的交联聚乙烯吡咯烷酮;

[0328] 2.9-3.2%重量的交联羧甲基纤维素钠;7-8%重量的淀粉;0.15-0.20%重量的硅胶;以及0.15-0.20%重量的胶态二氧化硅。这些可选方案的适合的多元醇包括山梨醇,甘露糖醇,麦芽糖醇,赤藓醇,木糖醇,拉克替醇及其混合物。适合的崩解剂包括交联聚维酮,羟基乙酸淀粉钠,羧甲基纤维素钠及其混合物。可以包括其它赋形剂,例如助流剂,如果可能,可以包括着色剂、润滑剂、柠檬酸、抗坏血酸和甜味剂。

[0329] 在根据本发明的关于速溶片的一些可选方案中,剂型可包括超级崩解剂。超级崩解剂包括但不限于交联聚维酮,交联羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠。超级崩解剂是在25℃和90%相对湿度下具有超过50%的含水量的崩解剂。

[0330] 在本发明的一些可选方案中,剂型可包括高分子量聚乙二醇或聚乙二醇甘油酯,例如美国专利号7,815,937中所述的那些。高分子量聚乙二醇和聚乙二醇甘油酯可以掺入微球中。微球或治疗活性剂可以用至少一种涂层涂覆或包封,例如甲基丙烯酸酯/纤维素聚合物,丙烯酸酯/纤维素聚合物,乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯,醋酸邻苯二甲酸纤维素,Eudragit NE 300,Eudragit RS或Eudragit L 30D。

[0331] 在根据本发明的关于速溶片的一些可选方案中,剂型可包括药学上可接受的淀粉,淀粉降解酶和片剂润滑剂。

[0332] 在本发明的用于快速溶解片剂的一些可选方案中,剂型可包括第一多肽成分和第二多肽成分,其中第一多肽成分和第二多肽成分在溶液中具有相同的净电荷(即,负电荷或正电荷)。第一多肽成分可包含非水解性明胶,第二多肽可包含水解明胶。该组合可进一步包含膨胀剂。

[0333] 在根据本发明的关于速溶片的一些可选方案中,剂型包括微囊化的碳酸氢钠和柠檬酸的混合物。微囊化可以使用乙基纤维素进行。

[0334] 在根据本发明的关于速溶片的一些可选方案中,剂型包括选自乳糖和甘露糖醇的糖和琼脂。

[0335] 在根据本发明的关于速溶片的一些可选方案中,剂型包括颗粒状碳酸镁和吸附在其上的油。油可以是白色矿物油,大豆油或另一种植物油;油也可以包括矫味剂。

[0336] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物可以是速溶粉末的物理形式。速溶粉末公开于Matier等人的美国专利号6,197,817中。

[0337] 在根据本发明的关于快速溶解粉末的一些可选方案中,剂型包括乳糖水合物,交聚维酮,碳酸氢钠和硬脂酸镁;也可以加入甜味剂和矫味剂。

[0338] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物可以是口服混悬液物理形式。口服施用的混悬液公开于如下文献中:Roberts等人的美国专利号9,309,285;Dalziel等人的美国专利号9,290,491;Ford等人的美国专利号9,284,279;Mammen等人的美国专利号9,283,183;以及Mercurio等人的美国专利号9,273,005。

[0339] 在根据本发明的关于口服悬浮液的一些可选方案中,剂型包括悬浮剂,例如乙氧基化异十八烷醇,聚氧乙烯山梨醇和山梨坦酯,微晶纤维素,偏氢氧化铝,膨润土,琼脂和黄蓍胶。

[0340] 在本发明的用于口服施用的混悬液的一些可选方案中,剂型包括天然或合成树脂,树脂,甲基纤维素,羧甲基纤维素钠或其他助悬剂。

[0341] 在根据本发明的关于口服悬浮液的一些可选方案中,剂型包括富马酸,氯化钠,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯,砂糖,山梨糖醇,硅酸镁铝,矫味剂和着色剂。

[0342] 在根据本发明的关于口服悬浮液的一些可选方案中,剂型包括甘油,山梨醇,糖精钠,黄原胶,矫味剂,柠檬酸,柠檬酸钠,对羟基苯甲酸甲酯和山梨酸钾。

[0343] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物可以是口服凝胶物理形式。通常,呈凝胶形式的药物组合物是液体并且包括一种或多种凝胶形成剂。

[0344] 在本发明的用于口服施用凝胶的一些可选方案中,凝胶形成剂选自聚乙二醇,聚丙烯酸,聚氧化乙烯,聚乙烯醇,羟丙基甲基纤维素,甲基纤维素,羟乙基纤维素,羧甲基纤维素,聚乙烯醇,聚乙烯吡咯烷酮,卡波姆,阿拉伯树胶,黄蓍胶,藻酸盐,角叉菜胶盐,琼脂,明胶,卡波姆,及其组合。其他凝胶形成剂在本领域中是已知的,并且描述于V.G.Kadajji & G.V.Betageri, "Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications," *Polymers* 3:1972-2009 (2011中,且包括聚丙烯酰胺,聚-N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺,二乙基醚-马来酸酐共聚物,聚噁唑啉,聚磷酸酯,聚磷腈,黄原胶,果胶,脱乙酰壳多糖衍生物,葡聚糖,瓜尔胶,透明质酸,白蛋白,淀粉和淀粉衍生物,以及它们的组合。

[0345] 可以与口服凝胶物理形式配伍的如上所述的其它赋形剂可以包括在该凝胶中。

[0346] 在本发明的另一个实施方案中,所述的药物组合物可以是可咀嚼的固体形式。该可咀嚼的固体可以为咀嚼片,如Bradner等人的美国专利号9,320,741中所述;可咀嚼锭剂,如Smith的美国专利号9,304,134中所述;口香糖,如Johnson等人的美国专利号9,278,091中所述;或如Sancilio等人的美国专利号9,302,017中所述。其它可咀嚼的剂型为本领域中已知的。

[0347] 在一个可选方案中,所述的药物组合物为口服溶液物理形式,且该组合物包含:

[0348] (1) 约13.5%至约22.5%的依氟鸟氨酸HCl H_2O ;

[0349] (2) 约0.1125%至约0.1875%的苯甲酸钠;

[0350] (3) 约0.1125%至约0.1875%的糖精钠二水合物;

- [0351] (4) 约2.25%至约3.75%的甘油；
- [0352] (5) 约3.75%至约6.25%的丙二醇；以及
- [0353] (6) 纯水至100%。
- [0354] 典型地，所述的药物组合物包含：
- [0355] (1) 约16.2%至约19.8%的依氟鸟氨酸HCl H₂O；
- [0356] (2) 约0.135%至约0.165%的苯甲酸钠；
- [0357] (3) 约0.135%至约0.165%的糖精钠二水合物；
- [0358] (4) 约2.7%至约3.3%的甘油；
- [0359] (5) 约4.5%至约5.5%的丙二醇；以及
- [0360] (6) 纯水至100%。
- [0361] 优选地，所述的药物组合物包含：
- [0362] (1) 约18.0%的依氟鸟氨酸HCl H₂O；
- [0363] (2) 约0.15%的苯甲酸钠；
- [0364] (3) 约0.15%的糖精钠二水合物；
- [0365] (4) 约3.0%的甘油；
- [0366] (5) 约5.0%的丙二醇；以及
- [0367] (6) 纯水至100%。
- [0368] 在另一个可选方案中，所述的药物组合物为速溶粉末物理形式，且该组合物包含：
- [0369] (1) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O；
- [0370] (2) 约0.75%至约1.25%的糖精钠二水合物；
- [0371] (3) 约22.5%至约37.5%的甘露糖醇；
- [0372] (4) 约7.5%至约12.5%的交联羧甲基纤维素钠；以及
- [0373] (5) 约6.75%至约11.25%的羟基乙酸淀粉钠。
- [0374] 典型地，所述的组合物包含：
- [0375] (1) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O；
- [0376] (2) 约0.9%至约1.1%的糖精钠二水合物；
- [0377] (3) 约27%至约33%的甘露糖醇；
- [0378] (4) 约9.0%至约11.0%的交联羧甲基纤维素钠；以及
- [0379] (5) 约8.1%至约9.9%的羟基乙酸淀粉钠。
- [0380] 优选地，所述的组合物包含：
- [0381] (a) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O；
- [0382] (b) 约1.0%的糖精钠二水合物；
- [0383] (c) 约30%的甘露糖醇；
- [0384] (d) 约10%的交联羧甲基纤维素钠；以及
- [0385] (e) 约9%的羟基乙酸淀粉钠。
- [0386] 在另一种可选方案中，所述的药物组合物为速溶粉末物理形式，且该组合物包含：
- [0387] (1) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O；
- [0388] (2) 约0.75%至约1.25%的糖精钠二水合物；
- [0389] (3) 约26.25%至约43.75%的甘露糖醇；

- [0390] (4) 约5.25%至约8.75%的羟基乙酸淀粉钠;以及
- [0391] (5) 约5.25%至约8.75%的樟脑。
- [0392] 典型地,所述的组合物包含:
- [0393] (1) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0394] (2) 约0.9%至约1.1%的糖精钠二水合物;
- [0395] (3) 约31.5%至约38.5%的甘露糖醇;
- [0396] (4) 约6.3%至约7.7%的羟基乙酸淀粉钠;以及
- [0397] (5) 约6.3%至约7.7%的樟脑。
- [0398] 优选地,所述的组合物包含:
- [0399] (1) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0400] (2) 约1.0%的糖精钠二水合物;
- [0401] (3) 约35%的甘露糖醇;
- [0402] (4) 约7.0%的羟基乙酸淀粉钠;以及
- [0403] (5) 约7.0%的樟脑。
- [0404] 在另一种可选方案中,所述的药物组合物为速溶粉末物理形式,且该组合物包含:
- [0405] (1) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0406] (2) 约0.75%至约1.25%的糖精钠二水合物;
- [0407] (3) 约26.25%至约43.75%的甘露糖醇;
- [0408] (4) 约5.25%至约8.75%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [0409] (5) 约5.25%至约8.75%的樟脑。
- [0410] 典型地,所述的组合物包含:
- [0411] (1) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0412] (2) 约0.9%至约1.1%的糖精钠二水合物;
- [0413] (3) 约31.5%至约38.5%的甘露糖醇;
- [0414] (4) 约6.3%至约7.7%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [0415] (5) 约6.3%至约7.7%的樟脑。
- [0416] 优选地,所述的组合物包含:
- [0417] (1) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0418] (2) 约1.0%的糖精钠二水合物;
- [0419] (3) 约35%的甘露糖醇;
- [0420] (4) 约7.0%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [0421] (5) 约7.0%的樟脑。
- [0422] 在另一种可选方案中,所述的药物组合物为混悬液物理形式,且该组合物包含::
- [0423] (1) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0424] (2) 约7.5%至约12.5%的甘油;
- [0425] (3) 约0.15%至约0.25%的糖精钠二水合物;
- [0426] (4) 约0.15%至约0.25%的苯甲酸钠;以及
- [0427] (5) 水至100%。
- [0428] 典型地,所述的组合物包含:

- [0429] (1) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0430] (2) 约9.0%至约11.0%的甘油;
- [0431] (3) 约0.18%至约0.22%的糖精钠二水合物;
- [0432] (4) 约0.18%至约0.22%的苯甲酸钠;以及
- [0433] (5) 水至100%。
- [0434] 优选地,所述的组合物包含:
- [0435] (1) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0436] (2) 约10%的甘油;
- [0437] (3) 约0.2%的糖精钠二水合物;
- [0438] (4) 约0.2%的苯甲酸钠;以及
- [0439] (5) 约40%的水。
- [0440] 在另一种可选方案中,所述的药物组合物为混悬液物理形式,且该组合物包含:
- [0441] (1) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0442] (2) 约7.5%至约12.5%的甘油;
- [0443] (3) 约0.15%至约0.25%的糖精钠二水合物;
- [0444] (4) 约11.25%至约18.75%的山梨醇;
- [0445] (5) 约0.15%至约0.25%的苯甲酸钠;以及
- [0446] (6) 水至100%。
- [0447] 典型地,所述的组合物包含:
- [0448] (1) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0449] (2) 约9.0%至约11.0%的甘油;
- [0450] (3) 约0.18%至约0.22%的糖精钠二水合物;
- [0451] (4) 约13.5%至约16.5%的山梨醇;
- [0452] (5) 约0.18%至约0.22%的苯甲酸钠;以及
- [0453] (6) 水至100%。
- [0454] 优选地,所述的组合物包含:
- [0455] (a) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0456] (b) 约10%的甘油;
- [0457] (c) 约0.2%的糖精钠二水合物;
- [0458] (d) 约0.2%的苯甲酸钠;以及
- [0459] (e) 约40%的水。
- [0460] 在另一种可选方案中,所述的药物组合物为混悬液物理形式,且该组合物包含:
- [0461] (1) 约37.5%至约62.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0462] (2) 约7.5%至约12.5%的甘油;
- [0463] (3) 约0.15%至约0.25%的糖精钠二水合物;
- [0464] (4) 约11.25%至约18.75%的山梨醇;
- [0465] (5) 约0.15%至约0.25%的苯甲酸钠;以及
- [0466] (6) 水至100%。
- [0467] 典型地,所述的组合物包含:

- [0468] (1) 约45%至约55%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0469] (2) 约9.0%至约11.0%的甘油;
- [0470] (3) 约0.18%至约0.22%的糖精钠二水合物;
- [0471] (4) 约13.5%至约16.5%的山梨醇;
- [0472] (5) 约0.18%至约0.22%的苯甲酸钠;以及
- [0473] (6) 水至100%。
- [0474] 优选地,所述的组合物包含:
- [0475] (1) 约50%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0476] (2) 约10%的甘油;
- [0477] (3) 约0.2%的糖精钠二水合物;
- [0478] (4) 约15%的山梨醇;
- [0479] (5) 约0.2%的苯甲酸钠;以及
- [0480] (6) 约25%的水。
- [0481] 在另一种可选方案中,所述的药物组合物为混悬液物理形式,且该组合物包含:
- [0482] (1) 约15%至约25%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0483] (2) 约0.1125%至约0.1875%的苯甲酸钠;
- [0484] (3) 约0.1125%至约0.1875%的糖精钠二水合物;
- [0485] (4) 约4.5%至约7.5%的甘油;
- [0486] (5) 约7.5%至约12.5%的丙二醇;以及
- [0487] (6) 水至100%。
- [0488] 典型地,所述的组合物包含:
- [0489] (1) 约18%至约22%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0490] (2) 约0.135%至约0.165%的苯甲酸钠;
- [0491] (3) 约0.135%至约0.165%的糖精钠二水合物;
- [0492] (4) 约5.4%至约6.6%的甘油;
- [0493] (5) 约9.0%至约11.0%的丙二醇;以及
- [0494] (6) 水至100%。
- [0495] 优选地,所述的组合物包含:
- [0496] (1) 约20%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0497] (2) 约0.15%的苯甲酸钠;
- [0498] (3) 约0.15%的糖精钠二水合物;
- [0499] (4) 约6.0%的甘油;
- [0500] (5) 约10.0%的丙二醇;以及
- [0501] (6) 约63.7%的水。
- [0502] 在另一种可选方案中,所述的药物组合物为混悬液物理形式,且该组合物包含:
- [0503] (1) 约13.5%至约22.5%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0504] (2) 约0.1125%至约0.1875%的苯甲酸钠;
- [0505] (3) 约0.1125%至约0.1875%的糖精钠二水合物;
- [0506] (4) 约2.25%至约3.75%的甘油;

- [0507] (5) 约3.75%至约6.25%的丙二醇;以及
- [0508] (6) 水至100%。
- [0509] 典型地,所述的组合物包含:
- [0510] (a) 约16.2%至约19.8%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0511] (b) 约0.135%至约0.165%的苯甲酸钠;
- [0512] (c) 约0.135%至约0.165%的糖精钠二水合物;
- [0513] (d) 约2.7%至约3.3%的甘油;
- [0514] (e) 约4.5%至约5.5%的丙二醇;以及
- [0515] (f) 水至100%。
- [0516] 优选地,所述的组合物包含:
- [0517] (1) 约18%的依氟鸟氨酸HCl H₂O;
- [0518] (2) 约0.15%的苯甲酸钠;
- [0519] (3) 约0.15%的糖精钠二水合物;
- [0520] (4) 约3.0%的甘油;
- [0521] (5) 约5.0%的丙二醇;以及
- [0522] (6) 约73.70%的水。

[0523] 在成分如上所述的根据本发明的组合物中,可以进行本领域普通技术人员可接受的替换,并且进行这种接受替换的这种组合物也在本发明的范围内。例如,通常,具有鸟氨酸脱羧酶抑制活性的依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药通常可代替这些组合物中的依氟鸟氨酸。类似地,适当尺寸范围的其他糖醇颗粒可以代替根据本发明的组合物中的甘露糖醇。可以基于待替换组分的物理和化学性质以及所提出的替代成分来确定其他替换。

[0524] 本发明的另一方面是包含两种或更多种剂型的本发明药物组合物的套装产品。典型地,药物组合物的剂型是如上所述的固体形式。套装产品可包含使用药物组合物的说明书。药物组合物的剂型可以相同或不同。在一个可选方案中,药物组合物的剂型相同并且包括相同剂量的依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药。在另一个可选方案中,药物组合物的剂型是不同的,并且包括不依赖剂量的依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药。各种安排是可能的;例如,但绝不作为限制,该套装产品可包含总共10种剂型的药物组合物,五个不同剂量的依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药各两种。在另一个可选方案中,套装产品可包括含有不同治疗剂的药物组合物的剂型。例如,套装产品可包括:(i) 依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药的剂型;以及(ii) 另一种治疗剂的剂型,例如治疗恶性肿瘤例如神经胶质瘤的治疗剂,或例如上述那些治疗剂,或用于治疗恶性肿瘤的常规药剂或用于改善如上所述的依氟鸟氨酸或衍生物、类似物或前药的效能的药剂。

- [0525] 在一个可选方案中,所述的套装产品包含两种或更多种剂型,其中每种剂型包含:
- [0526] (1) 治疗有效量的依氟鸟氨酸或依氟鸟氨酸的衍生物、类似物或前药;以及
- [0527] (2) 另外的成分,其选自自由如下各项组成的组:
- [0528] (a) 至少一种另外的治疗剂,其可与依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药配伍;
- [0529] (b) 多胺转运或多胺合成的抑制剂;
- [0530] (c) S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;

- [0531] (d) 选自由如下各项组成的组的药剂：
- [0532] (i) 维甲酸类；
- [0533] (ii) syrbactin化合物；
- [0534] (iii) 环加氧酶-2抑制剂；
- [0535] (iv) 非甾类抗炎药；
- [0536] (v) 粟精胺或粟精胺酯；
- [0537] (vi) 氮丙定腐胺化合物；
- [0538] (vii) 干扰素；
- [0539] (viii) 芳基取代的吡喃木糖苷；
- [0540] (ix) 降低血液谷氨酸水平并且增强脑至血液谷氨酸流出的药剂；
- [0541] (x) 脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物和类似物；
- [0542] (xi) 2,4-二磺酰基苯基叔丁基硝酮；
- [0543] (xii) 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮；
- [0544] (xiii) 沙立度胺；
- [0545] (xiv) N-2-吡啶基-2-吡啶硫代甲酰胺；
- [0546] (xv) 坎苯达唑；以及
- [0547] (xvi) 组蛋白脱甲基酶抑制剂；
- [0548] (e) 增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障能力的药剂；
- [0549] (f) 免疫调节剂；以及
- [0550] (g) EGFR抑制剂。
- [0551] 在另一个可选方案中，所述的套装产品包含：
- [0552] (1) 至少一种包含依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的剂型；以及
- [0553] (2) 至少一种剂型，其包含：
- [0554] (A) 至少一种另外的治疗剂，其可与依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药配伍性；
- [0555] (B) 多胺转运或多胺合成的抑制剂；
- [0556] (C) S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂；
- [0557] (D) 选自由如下各项组成的组的药剂：
- [0558] (i) 维甲酸类；
- [0559] (ii) syrbactin化合物；
- [0560] (iii) 环加氧酶-2抑制剂；
- [0561] (iv) 非甾类抗炎药；
- [0562] (v) 粟精胺或粟精胺酯；
- [0563] (vi) 氮丙定腐胺化合物；
- [0564] (vii) 干扰素；
- [0565] (viii) 芳基取代的吡喃木糖苷；
- [0566] (ix) 降低血液谷氨酸水平并且增强脑至血液谷氨酸流出的药剂；
- [0567] (x) 脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖衍生物和类似物；
- [0568] (xi) 2,4-二磺酰基苯基叔丁基硝酮；

- [0569] (xii) 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮;
- [0570] (xiii) 沙立度胺;
- [0571] (xiv) N-2-吡啶基-2-吡啶硫代甲酰胺;
- [0572] (xv) 坎苯达唑;以及
- [0573] (xvi) 组蛋白脱甲基酶抑制剂;
- [0574] (E) 增加依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药通过血脑屏障的能力的药剂;
- [0575] (F) 免疫调节剂;以及
- [0576] (G) EGFR抑制剂。
- [0577] 在根据本发明的套装产品中,另外的剂型安排是可能的。
- [0578] 当套装产品中包括不同的固体剂型时,所述固体剂型可以根据颜色或其它标记区分。可以将套装产品的剂型掺入常规的用于多剂型的支持物中,例如受试者可使用的泡罩包装,该受试者可以在处方开据的适合的时间点自我施用所述剂型。
- [0579] 根据本发明的套装产品还可以包括单独包装的关于剂量施用或包括在套装产品中的剂型使用的说明书。
- [0580] 根据本发明的剂型可以与本领域中公知的调配或给药装置一起使用。当剂型为固体形式时,例如粉末,作为计量装置的调配装置描述在如下文献中:Sangi的美国专利号9,278,975;Siegel等人的8,980,878;Batarseh的美国专利号8,673,366;Saxton的美国专利4,601,897;以及Mulvey等人的美国专利号4,195,023。计量装置可以适合于调配固体剂型的期望的量。另外的计量装置是本领域中已知的。典型地,特别地,可以给调配装置预先加载所述剂型,使得该剂型准备给有此需要的受试者施用。可以构建套装产品,其包含预先加载剂型的调配装置和调配装置的使用和剂型的施用的说明书。
- [0581] 当剂型为液体或基本上液体的剂型,例如溶液,凝胶或混悬液时,调配装置可以为剂量量杯、泵或本领域中已知的另一种装置。剂量量杯描述在Wei等人的美国专利号9,284,543和Puttachari等人的美国专利号8,518,439中。泵描述在Bettencourt等人的美国专利号9,322,018;Sauve等人的美国专利号9,321,797;以及Lavoie等人的美国专利号9,321,781中。剂量量杯或泵可以适合于调配固体剂型的期望的量。用于液体或基本上液体的剂型的另外的调配装置是本领域中已知的。特别地,当调配装置是泵时,可以给调配装置预先加载所述剂型,使得该剂型准备给有此需要的受试者施用。可以用调配装置和调配装置的使用和剂型的施用的说明书构建套装产品。特别地,当调配装置是泵时,可以给调配装置预先加载所述剂型。
- [0582] 上述化合物,包括依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药以及改善依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的效能或递送的可以掺入根据本发明药物组合物中的另外的治疗活性剂,可以任选地被进一步替代。通常,对于饱和碳原子(例如作为上述化合物的结构的一部分的那些)上的任选的取代基,可以使用以下取代基: C_6-C_{10} 芳基,含选自N、O和S的1-4个杂原子的杂芳基, C_1-C_{10} 烷基, C_1-C_{10} 烷氧基,环烷基,F,氨基(NR^1R^2),硝基, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O_2)R$, $-S(O_2)NR^1R^2$ 和 $-CONR^1R^2$,它们依次能够任选地被取代。以下提供潜在可取代基的进一步描述。
- [0583] 如上所述的在本发明范围内的任选取代基基本上不影响衍生物的活性或衍生物的稳定性,特别是衍生物在水溶液中的稳定性。可用作可选的取代基的许多常见基团的定

义如下;然而,不能认为这些定义中没有提及的任何基团是指这样的基团不能用作任选的取代基,这样的基团只要满足可选的取代基的化学和药理学要求即可。根据本发明药物组合合物成分中的任选取代基的引入不会干扰包括在该药物组合合物中的依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药的活性,或该药物组合合物中包括的任意另一种治疗活性剂的活性。

[0584] 如本说明书中所用,术语“烷基”是指具有任选地被取代的1至12个碳原子的无支链的、具有支链的或环状饱和烃基残基或其组合;当未被取代时,烷基残基仅含有C和H。通常,无支链的或具有支链的饱和烃基残基为1至6个碳原子,在本说明书中称为“低级烷基”。当烷基是环状且包括环时,应理解烃基残基包括至少三个碳原子,三是形成环的最小数目。如本说明书中所用,术语“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的无支链的、具有支链的或环状烃基残基。如本说明书中所用,术语“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的无支链的、具有支链的或环状烃基残基;所述残基也能够包括一个或多个双键。关于“烯基”或“炔基”的使用,多个双键的存在不能产生芳香环。如本说明书中所用,术语“羟烷基”、“羟烯基”和“羟炔基”分别表示包括一个或多个羟基作为取代基的烷基、烯基或炔基;如下所述,可以任选地包括其它取代基。如本说明书中所用,术语“芳基”是指具有公知的芳香性特征的单环或稠合双环部分;实例包括能够被任选地取代的苯基、萘基、茚基和茛基。如本说明书中所用,术语“羟芳基”是指包括一个或多个羟基作为取代基的芳基;如下面进一步详述的,可以任选地包括其它取代基。如本说明书中所用,术语“杂芳基”是指具有芳香性特征的单环或稠合双环体系,并且包括一个或多个选自O、S和N的杂原子。杂原子的包含允许5元环以及6元环中的芳香性。典型的杂芳香族体系包括单环C₅-C₆杂芳基,例如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基,呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、三嗪基,四唑基、四嗪基和咪唑基,以及稠合双环部分,其中所述稠合双环部分通过稠合这些单环杂芳基之一与苯环形成,或通过稠合这些单环杂芳基之一与任何单环杂芳基以形成C₈-C₁₀双环基团来形成,所述C₈-C₁₀双环基团包括例如吲哚基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、异喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡唑基吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、噌啉基和本领域中已知的其它环体系。在该定义中包括任何单环或稠合环双环系统,所述单环或稠合环双环系统在整个环系中的离域电子分布方面具有芳香性的特征。该定义还包括双环基团,其中至少与分子的其余部分直接连接的环具有芳香性的特征,所述双环基团包括具有芳香性特征的离域电子分布。通常环系包含5至12个环成员原子和至多4个杂原子,其中杂原子选自N、O和S。通常,单环杂芳基含有5至6个环成员和至多3个选自N、O和S的杂原子;通常,双环杂芳基含有8至10个环成员和至多4个选自N、O和S的杂原子。杂芳基环结构中杂原子的数目和位置与公知的芳香性和稳定性有关,其中稳定性要求杂芳基足够稳定以暴露于生理温度的水中而不会快速降解。如本说明书中所用,术语“羟基杂芳基”是指包括一个或多个羟基作为取代基的杂芳基;如下面进一步详述的,可以任选地包括其它取代基。如本说明书中所用,术语“卤代芳基”和“卤代杂芳基”是指分别被至少一个卤素基团取代的芳基和杂芳基,其中“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的卤素,通常,所述卤素选自氯、溴和碘;如下所述,可以任选地包括其它取代基。如本说明书中所用,术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代炔基”是指分别被至少一个卤素基团取代的烷基、烯基和炔基,其中“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的卤素,通常,所述卤素选自氯、溴和碘;如下详述,可以任选地包括其它取代基。

[0585] 如本说明书中所用,术语“任选取代的”表示被称为任选地取代的特定基团或多个

基团可以不具有非氢取代基,或该基团或该多个基团可以具有一个或多个与所得分子的化学和药理活性一致的非氢取代基。如果没有另外规定,可以存在的这些取代基的总数等于存在于未取代形式的所述基团上的氢原子总数;可以存在少于取代基的最大数量的取代基。当可选的取代基通过双键连接时,例如羰基氧($C=O$),该基团在可选的取代基所连接的碳原子上占据两个可用价,因此可以包括的取代基的数目根据可用价的数量减少。如本说明书中所用,术语“取代的”,无论是用作“任选地取代的”的一部分或其它,当用于修饰特定基团、部分或原子团时,术语“取代的”是指一个或多个氢原子各自彼此独立地被相同或不同的取代基取代。

[0586] 用于取代所说明的基团、部分或残基上的饱和碳原子的取代基包括,但不限于: $-Z^a$, $=O$, $-OZ^b$, $-SZ^b$, $=S^-$, $-NZ^cZ^c$, $=NZ^b$, $=N-OZ^b$, 三卤代甲基, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2Z^b$, $-S(O)_2NZ^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OZ^b$, $-OS(O)_2OZ^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OZ^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OZ^b)(O^-)$, $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$, $-C(O)Z^b$, $-C(S)Z^b$, $-C(NZ^b)Z^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OZ^b$, $-C(S)OZ^b$, $-C(O)NZ^cZ^c$, $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$, $-OC(O)Z^b$, $-OC(S)Z^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OZ^b$, $-OC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)Z^b$, $-NZ^bC(S)Z^b$, $-NZ^bC(O)O^-$, $-NZ^bC(O)OZ^b$, $-NZ^bC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$, $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$, $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$, 其中 Z^a 选自烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;每个 Z^b 独立地是氢或 Z^a ;并且每个 Z^c 独立地为 Z^b ,或者,两个 Z^c 可以与它们所键合的氮原子一起形成4-、5-、6-或7-元环杂烷基环结构,所述环杂烷基环结构可以任选地包括1至4个选自N、O和S的相同或不同的杂原子。作为具体实例, $-NZ^cZ^c$ 意在包括 $-NH_2$ 、 $-NH$ -烷基、 $-N$ -吡咯烷基和 $-N$ -吗啉基,但不限于这些具体的替代物并且包括本领域中已知的其它替代物。类似地,作为另一个具体实例,取代的烷基意在包括-亚烷基-O-烷基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-环杂芳基、-亚烷基-C(O)OZ^b、-亚烷基-C(O)NZ^bZ^b和-CH₂-CH₂-C(O)-CH₃,但不限于这些具体的替代物,并且包括本领域中已知的其它替代物。一个或多个取代基与它们键合的原子一起可以形成环状环,包括但不限于环烷基和环杂烷基。

[0587] 类似地,可用于取代所说明的基团、部分或原子团中不饱和碳原子的取代基包括但不限于: $-Z^a$, 卤素, $-O^-$, $-OZ^b$, $-SZ^b$, $-S^-$, $-NZ^cZ^c$, 三卤代甲基, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2Z^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OZ^b$, $-OS(O)_2OZ^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OZ^b)(O^-)$, $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$, $-C(O)Z^b$, $-C(S)Z^b$, $-C(NZ^b)Z^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OZ^b$, $-C(S)OZ^b$, $-C(O)NZ^cZ^c$, $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$, $-OC(O)Z^b$, $-OC(S)Z^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OZ^b$, $-OC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)OZ^b$, $-NZ^bC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$, $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 和 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$, 其中 Z^a 、 Z^b 和 Z^c 如上文所定义。

[0588] 类似地,可用于取代杂烷基和环杂烷基中氮原子的取代基包括但不限于: $-Z^a$, 卤素, $-O^-$, $-OZ^b$, $-SZ^b$, $-S^-$, $-NZ^cZ^c$, 三卤代甲基, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2Z^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OZ^b$, $-OS(O)_2OZ^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OZ^b)(O^-)$, $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$, $-C(O)Z^b$, $-C(S)Z^b$, $-C(NZ^b)Z^b$, $-C(O)OZ^b$, $-C(S)OZ^b$, $-C(O)NZ^cZ^c$, $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$, $-OC(O)Z^b$, $-OC(S)Z^b$, $-OC(O)OZ^b$, $-OC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)Z^b$, $-NZ^bC(S)Z^b$, $-NZ^bC(O)OZ^b$, $-NZ^bC(S)OZ^b$, $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$, $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$, 以及 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$, 其中 Z^a 、 Z^b 和 Z^c 如上文所定义。

[0589] 本说明书中所述的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键,因此可以以立体异构体的形式存在,例如双键异构体(即几何异构体如E和Z),对映体或非对映体。除非规定了特定的立体异构体,本发明包括分离的立体异构体形式(例如,对映体纯的异构体,E和Z异构体以及立体异构体的其它替代物)中的每一个以及不同程度的手性纯度或E和Z百

分比的立体异构体的混合物,所述立体异构体的混合物包括外消旋混合物、非对映体的混合物、以及E和Z异构体的混合物。因此,本说明书描述的化学结构包括所示化合物的所有可能的对映体和立体异构体以及对映体和立体异构体的混合物,所述化合物包括立体异构纯的形式(例如,几何纯的、对映体纯的或非对映体纯的)。使用本领域技术人员熟知的分离技术或手性合成技术,对映体和立体异构体混合物可以分解成它们的组分对映体或立体异构体。本发明包括各种分离的立体异构体形式以及具有不同程度手性纯度的立体异构体的混合物,所述混合物包括外消旋混合物。它还包括各种非对映体。其他结构可能描述了特定的异构体,但这仅仅是为了方便起见,并不意图将本发明限制于所描述的异构体。当化学名称没有指定化合物的异构形式时,它表示化合物的任何一种可能的异构形式或这些异构形式的混合物。如上所述,依氟鸟氨酸以两种对映体形式存在。

[0590] 所述的化合物也可以以几种互变异构形式存在,并且这里描述的一种互变异构体仅为方便起见,并且还被理解为包括所示形式的其它互变异构体。因此,本说明书描述的化学结构包括所示化合物的所有可能的互变异构形式。本说明书所用的术语“互变异构体”是指非常容易变化为彼此的异构体,从而它们可以一起存在于平衡中;取决于稳定性考虑,所述平衡可能强烈地偏向于互变异构体中的一种。例如,酮和烯醇是一种化合物的两种互变异构形式。

[0591] 如本说明书中所用,术语“溶剂化物”是指通过溶剂化(溶剂分子与溶质的分子或离子的组合)形成的化合物或由溶质离子或分子构成的聚集体,即具有一种或多种溶剂分子的本发明的化合物。当水是溶剂时,相应的溶剂化物是“水合物”。水合物的实例包括但不限于半水合物,一水合物,二水合物,三水合物,六水合物和其它含水物质。本领域普通技术人员应当理解,本发明化合物的药学上可接受的盐和/或前体药物也可以以溶剂化物形式存在。溶剂化物典型地通过水合形成,其或者本发明化合物的制备的一部分,或者通过本发明的无水化合物自然吸收水分形成。

[0592] 如本说明书中所用,术语“酯”是指本发明化合物的任何酯,其中分子的任何—COOH官能团被—COOR官能团替代,其中该酯的R部分是任何形成稳定酯部分的含碳基团,所述R部分包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基及其取代衍生物。本发明化合物的可水解的酯是其羧基以可水解酯基的形式存在的化合物。也就是说,这些酯是药学上可接受的,并且可以在体内水解成相应的羧酸。

[0593] 除了上述取代基之外,烷基、烯基和炔基可以另选地或另外地被C₁–C₈酰基、C₂–C₈杂酰基、C₆–C₁₀芳基、C₃–C₈环烷基、C₃–C₈杂环基或C₅–C₁₀杂芳基取代,它们每一个可以任选地被取代。并且此外,当能够形成具有5–8个环成员的环的两个基团存在于相同或相邻的原子上时,所述两个基团能够任选地与它们所连接的取代基中的原子或多个原子一起来形成这样一个环。

[0594] 与对应的烃基(烷基、烯基和炔基)类似地定义“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”以及其类似物,但术语“杂”是指在主链残基内含有1–3个O,S或N杂原子或其组合;因此相应的烷基、烯基或炔基的至少一个碳原子被指定的杂原子中的一个替代,分别形成杂烷基、杂烯基或杂炔基。出于化学稳定性的原因,除非另有说明,否则这些基团不包括多于两个连续的杂原子,但如果在硝基或磺酰基中的N或S上存在氧代基团则除外。

[0595] 尽管本说明书所用的“烷基”包括环烷基和环烷基烷基,但是术语“环烷基”在本说

说明书可用于描述通过环碳原子连接的碳环非芳香族基团,“环烷基烷基”可用于描述通过烷基连接体与所述分子连接的碳环非芳香族基团。

[0596] 类似地,“杂环基”可以用于描述含有至少一个作为环成员的杂原子(典型地选自N、O和S)并且经由环原子连接于所述分子的非芳香族环状基团,所述环原子可以是C(碳连接的)或N(氮连接的);以及“杂环基烷基”可用于描述通过连接体与另一个分子相连接的这样的基团。杂环基可以是完全饱和的或部分饱和的,但是是非芳香族的。适用于环烷基,环烷基烷基,杂环基和杂环基烷基的大小和取代基与上述烷基基团相同。杂环基通常含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子作为环成员;并且N或S可以被通常在杂环体系中的这些原子上发现的基团取代。如本说明书中所用,这些术语还包括含有一个或两个双键的环,只要所连接的不是芳香族的。所述取代的环烷基和杂环基也包括与芳环或杂芳环稠合的环烷基或杂环,条件是基团的连接点为环烷基环或杂环基环,而不是芳环/杂芳环。

[0597] 如本说明书中所用,“酰基”包括在羰基碳原子的两个可用价位置之一连接的烷基、烯基、炔基、芳基或芳基烷基的基团,杂酰基是指相应的其中至少一个除羰基碳之外的碳已经被选自N、O和S的杂原子所替代的基团。

[0598] 酰基和杂酰基通过羰基碳原子的开放价键合于它们所连接的任何基团或分子。典型地,所述酰基和杂酰基是包括甲酰基、乙酰基、新戊酰基和苯甲酰基的C₁-C₈酰基以及包括甲氧基乙酰基、乙氧基羰基和4-吡啶酰基的C₂-C₈杂酰基。

[0599] 类似地,“芳烷基”和“杂芳烷基”是指通过连接基团键合于其连接点的芳环和杂芳环系统,所述连接基团例如包括取代或未取代的、饱和或不饱和的、环状或非环状的亚烷基。通常连接体是C₁-C₈烷基。这些连接体还可以包括羰基,因此使它们能够提供作为酰基或杂酰基部分的取代基。芳烷基或杂芳基烷基中的芳环或杂芳环可以被与上述芳基相同的取代基取代。优选地,芳烷基包括任选地被上述对芳基定义的基团取代的苯环和未被取代或被一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基取代的C₁-C₄亚烷基,其中所述烷基或杂烷基可以任选地环化形成例如环丙烷、二氧戊环或氧杂环戊烷的环。类似地,杂芳基烷基优选包括任选地被作为芳基上典型的取代基的上述基团取代的C₅-C₆单环杂芳基和未被取代或被一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基取代的C₁-C₄亚烷基;或所述杂芳基烷基包括任选地取代的苯环或C₅-C₆单环杂芳基和未被取代或被一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基取代的C₁-C₄杂亚烷基,其中烷基或杂烷基可以任选地地环化以形成例如环丙烷、二氧戊环或氧杂环戊烷的环。

[0600] 当芳烷基或杂芳基烷基被描述为任选地取代时,取代基可以在所述基团的烷基或杂烷基部分上或在芳基或杂芳基部分上。任选地存在于所述烷基或杂烷基部分上的取代基通常与上述烷基的取代基相同;任选地存在于所述芳基或杂芳基部分上的取代基通常与上述芳基的取代基相同。

[0601] 如果本说明书所使用的“芳基烷基”是未被取代的,则所述“芳基烷基”为烃基,并且通过环和亚烷基或类似连接体中的碳原子总数来描述。因此苄基是C₇-芳基烷基,苯乙基是C₈-芳基烷基。

[0602] 如上所述的“杂芳基烷基”是指包括通过连接基团连接的芳基的部分,且所述“杂芳基烷基”与“芳基烷基”的不同在于,芳基部分的至少一个环原子或连接基团中的一个原子是选自N、O和S的杂原子。根据环和结合的连接体中的原子总数来描述杂芳基烷基,且所述杂芳基烷基包括通过杂烷基连接体连接的芳基;通过如亚烷基的烃基连接体连接的杂芳

基;以及通过杂烷基连接体连接的杂芳基。因此,例如,C7-杂芳基烷基可以包括吡啶基甲基、苯氧基和N-吡咯基甲氧基。

[0603] 本说明书所用的“亚烷基”是指二价烃基;因为它是二价的,它可以将两个其它基团连接在一起。典型地,它是指 $-(CH_2)_n-$,其中n为1-8,优选n为1-4,尽管在所说明的情况下,亚烷基也可以被其它基团取代,可以具有其他长度,并且开放价态不需要在链的相对端。

[0604] 通常,取代基中包含的任何烷基、烯基、炔基、酰基或芳基或芳基烷基本身可任选地被另外的取代基取代。如果没有另外描述取代基,这些取代基的性质类似于关于主取代基本身所描述的那些取代基的性质。

[0605] 本说明书所用的“氨基”是指 $-NH_2$,但是当氨基被描述为“取代的”或“任选地取代的”时,该术语包括 $NR'R''$,其中,每个 R' 和 R'' 独立地为H,或者为烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳基烷基,并且所述烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳基烷基中的每一个任选地被本说明书所描述的适用于相应基团的取代基取代; R' 和 R'' 基团和它们所连接的氮原子能够任选地形成3至8元环,所述3至8元环可以是饱和的、不饱和的或芳香族的,并且含有1-3个独立地选自N,O和S的作为环成员的杂原子,并且所述3至8元环任选地被所述适用于烷基的取代基取代,或者如果 $NR'R''$ 为芳香族基团,则所述3至8元环任选地被所述典型地用于杂芳基的取代基取代。

[0606] 本说明书所用的术语“碳环”、“碳环基”或“碳环的”是指在环中仅含有碳原子的环,而术语“杂环”或“杂环的”是指包含杂原子的环。所述碳环基可以是完全饱和的或部分饱和的,但是是非芳香族的。例如,所述碳环基包括环烷基。所述碳环和杂环结构包括具有单环、双环或多环体系的化合物;并且这样的体系可以混合芳香族环、杂环和碳环。根据与所描述的化合物的其余部分连接的环来描述混合环体系。

[0607] 如本说明书中所用,术语“杂原子”是指不是碳或氢的任何原子,例如氮、氧或硫。当所述杂原子是链或环的主链或骨架的一部分时,杂原子必须至少为二价,并且典型地选自N,O,P和S。

[0608] 如本说明书中所用,术语“烷酰基”是指与羰基($C=O$)共价连接的烷基。术语“低级烷酰基”是指其中烷酰基的烷基部分为 C_1-C_6 的烷酰基。所述烷酰基的所述烷基部分可以如上所述任选地被取代。也可以使用术语“烷基羰基”。类似地,术语“烯基羰基”和“炔基羰基”分别指与羰基连接的烯基或炔基。

[0609] 本说明书所用的术语“烷氧基”是指与氧原子共价连接的烷基;所述烷基可以被认为取代羟基的氢原子。术语“低级烷氧基”是指烷氧基的烷基部分为 C_1-C_6 的烷氧基。所述烷氧基的所述烷基部分可以如上所述任选地被取代。如本说明书中所用,术语“卤代烷氧基”是指烷基部分被一个或多个卤素基团取代的烷氧基。

[0610] 本说明书所用的术语“磺基”是指磺酸($-SO_3H$)取代基。

[0611] 如本说明书中所用,术语“氨磺酰基”是指具有 $-S(O_2)NH_2$ 结构的取代基,其中该基团的 NH_2 部分的氮可以如上所述任选地被取代。

[0612] 如本说明书中所用,术语“羧基”是指结构 $-C(O_2)H$ 的基团。

[0613] 如本说明书中所用,术语“氨甲酰基”是指结构 $-C(O_2)NH_2$ 的基团,其中该基团的 NH_2 部分的氮可以如上所述任选地被取代。

[0614] 本说明书所用的术语“单烷基氨基烷基”和“二烷基氨基烷基”是指结构式 $-Alk_1-$

NH-Alk₂和-Alk₁-N(Alk₂)(Alk₃)的基团,其中Alk₁,Alk₂和Alk₃是指如上所述的烷基。

[0615] 本说明书所用的术语“烷基磺酰基”是指结构-S(O)₂-Alk的基团,其中Alk是指如上所述的烷基。术语“烯基磺酰基”和“炔基磺酰基”类似地指分别与烯基和炔基共价键合的磺酰基。术语“芳基磺酰基”是指结构-S(O)₂-Ar的基团,其中Ar表示如上所述的芳基。术语“芳氧基烷基磺酰基”是指结构-S(O)₂-Alk-O-Ar的基团,其中Alk是如上所述的烷基,Ar是如上所述的芳基。术语“芳基烷基磺酰基”是指结构-S(O)₂-AlkAr的基团,其中Alk是如上所述的烷基,Ar是如上所述的芳基。

[0616] 如本说明书中所用,术语“烷氧羰基”是指包括烷基的酯取代基,其中羰基碳是分子连接点。一个实例是乙氧基羰基,它是CH₃CH₂OC(O)-。类似地,术语“烯氧基羰基”,“炔氧基羰基”和“环烷基羰基”表示分别包括烯基、炔基或环烷基的相似酯取代基。类似地,术语“芳氧基羰基”是指包括芳基的酯取代基,其中羰基碳是分子连接点的芳基。类似地,术语“芳氧基烷基羰基”是指包括烷基的酯取代基,其中烷基本身被芳氧基取代。

[0617] 取代基的其它组合是本领域中已知的,并且描述于例如Jung等人的美国专利8,344,162中,通过引用将该专利并入本说明书。例如,术语“硫代羰基”和包括“硫代羰基”的取代基组合包括羰基,其中双键硫取代基团中的普通双键氧。术语“烷叉基”和类似术语是指所说明的烷基、烯基、炔基或环烷基,它所具有的两个氢原子从单个碳原子除去,使得该基团与结构的剩余部分双键键合。

[0618] 本说明书公开的化合物可以在生理pH范围或其他范围内以盐形式存在。下面将进一步描述这些盐。通常,术语“药学上可接受的盐”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本说明书中所述化合物上存在的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使这些化合物的中性形式与足量的所需碱(无论是净的或在适合的惰性溶剂中)接触而获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠,钾,钙,铵,有机氨或镁盐,或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使这些化合物的中性形式与足量的所需酸(无论是净的或在适合的惰性溶剂中)接触而获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自如盐酸,氢溴酸,硝酸,碳酸,一氢碳酸,磷酸,一氢磷酸,二氢磷酸,硫酸,单氢硫酸,氢碘酸或亚磷酸等无机酸的那些盐,以及衍生自相对无毒的如乙酸,丙酸,异丁酸,草酸,马来酸,丙二酸,苯甲酸,琥珀酸,辛二酸,富马酸,扁桃酸,邻苯二甲酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,柠檬酸,酒石酸,甲磺酸等有机酸的盐。还包括氨基酸盐如精氨酸盐等,以及有机酸盐如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如,Berge,S.M.,等人“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性官能团,其允许化合物转化成碱或酸加成盐。

[0619] 在一个可选方案中,根据本发明的药物组合物可包括前药,包括依氟鸟氨酸的前药。当根据本发明的药物组合物包括前药时,可使用本领域中已知的常规技术鉴定化合物的前药和活性代谢物。参见例如Bertolini等人J.Med.Chem.,40,2011-2016(1997);Shan等人J.Pharm.Sci.,86(7),765-767;Bagshawe,Drug Dev.Res.,34,220-230(1995);Bodor,Advances in Drug Res.,13,224-331(1984);Bundgaard,Design of Prodrugs(Elsevier Press 1985);Larsen,Design and Application of Prodrugs,Drug Design and Development(Krogsgaard-Larsen等人eds.,Harwood Academic Publishers,1991);Dear

等人J.Chromatogr.B,748,281-293(2000);Spraul等人J.Pharmaceutical&Biomedical Analysis,10,601-605(1992);以及Prox等人Xenobiol.,3,103-112(1992)。

[0620] 当根据本发明的药物组合物中的药理学活性化合物具有足够酸性的官能团、足够碱性的官能团,或足够酸性和足够碱性二者的官能团时,这些基团可以相应地与任何数目的无机或有机碱以及无机和有机酸反应,以形成药学上可接受的盐。示例性的药学上可接受的盐包括通过药理学活性化合物与无机酸或有机酸或无机碱的反应制备的那些盐,如包括以下的盐:硫酸盐,焦硫酸盐,硫酸氢盐,亚硫酸盐,亚硫酸氢盐,磷酸盐,磷酸一氢盐,磷酸二氢盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,氯化物,溴化物,碘化物,乙酸盐,丙酸盐,癸酸盐,辛酸盐,丙烯酸盐,甲酸盐,异丁酸盐、己酸盐,庚酸盐,丙炔酸盐,草酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,辛二酸盐,癸二酸酯,富马酸盐,马来酸盐,丁炔-1,4-二酸盐,己炔-1,6-二酸盐,苯甲酸盐,含氯苯甲酸类化合物,甲基苯甲酸乙盐,硝基苯甲酸乙盐,羟基苯甲酸盐,甲氧基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,磺酸盐,二甲苯磺酸盐,苯乙酸盐,苯丙酸盐,丁酸苯盐类,柠檬酸盐,乳酸盐, β -羟基丁酸盐,甘醇酸盐,酒石酸盐,甲烷磺酸盐,吡啶丙烷磺酸内盐,萘-1-磺酸盐,萘-2-磺酸盐以及扁桃酸盐。如果药理学活性化合物具有一个或多个碱性官能团,则可通过本领域中可用的任何合适方法来制备所期望的药学上可接受盐,例如,用无机酸处理游离碱,所述无机酸例如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等;或者用有机酸处理游离碱,所述有机酸例如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,草酸,乙醇酸,水杨酸,吡喃糖苷酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸, α -羟基酸如柠檬酸或酒石酸,氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸,芳族酸如苯甲酸或肉桂酸,磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸,或类似物。如果药理学活性化合物具有一个或多个酸性官能团,则可通过本领域中可用的任何合适方法来制备所期望的药学上可接受的盐,例如,用无机或有机碱处理游离酸,所述无机或有机碱例如胺(伯、仲或叔)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等等。适合的盐的说明性实例包括衍生自如下物质的有机盐:氨基酸(例如甘氨酸和精氨酸),氨,伯胺,仲胺和叔胺,以及环胺,例如哌啶,吗啉和哌嗪,以及衍生自如下物质的无机盐:钠,钙,钾,镁,锰,铁,铜,锌,铝和锂。

[0621] 在药剂是固体的情况下,本领域技术人员可以理解的是,本发明化合物和盐可以以不同的晶体形式或多晶型形式存在,所有这些都旨在在本发明和所说明的化学式的范围之内。

[0622] 可以使用通常已知用于制备药物组合物的技术制造本发明的组合物,例如,通过常规技术如混合,溶解,制粒,制备糖丸、漂浮、乳化、包封、包埋或冻干工艺。可以以常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体配制药物组合物,所述载体可以从赋形剂和促进活性化合物加工成在药学上可使用的制剂的助剂进行选择。

[0623] 适当的制剂取决于所选择的给药途径。对于注射,本发明的药剂可以配制成水溶液,优选在生理学上可相容的缓冲液如汉克(Hanks's)溶液、任林格液或生理盐水缓冲液中配制。对于经粘膜给药,在配制中使用适合于被渗透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂在本领域中是公知的。

[0624] 对于经口施用,可以容易地通过用本领域中已知的药学上可接受的载体与活性化合物组合来配制所述化合物。这样的载体使得本发明的化合物能够被配制为片剂,丸剂,糖衣丸,胶囊,液体,凝胶,糖浆,浆液,溶液,混悬液等,用于被治疗的患者口服摄入。可以使用混合的固体赋形剂与活性成分(药剂),任选地研磨所得混合物,并且需要时加入适合的助

剂后加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸芯,来获得用于口服使用的药物制剂。适合的赋形剂包括:膨胀剂,例如糖,包括乳糖,蔗糖,甘露醇,或山梨醇;纤维素制剂,例如,玉米淀粉,小麦淀粉,大米淀粉,马铃薯淀粉,明胶,树胶,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。需要时可以添加崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮,琼脂,或藻酸或其盐例如藻酸钠。

[0625] 糖衣丸芯具备适合的包衣。为了这个目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可选含有阿拉伯树胶,聚乙烯吡咯烷酮,卡波普凝胶,聚乙二醇和/或二氧化钛,漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以加入片剂或糖衣丸包衣以用于辨识或鉴定活性试剂的不同组合。

[0626] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入契合式胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推入契合式胶囊可以包含混合的活性成分与诸如乳糖的膨胀剂、诸如淀粉的粘合剂,以及/或诸如滑石粉或硬脂酸镁的润滑剂,以及可选的稳定剂。在软胶囊中,活性试剂可被溶解或悬浮在适合的液体中,例如脂肪油,液体石蜡,或液体聚乙二醇。另外,可以加入稳定剂。口服施用的所有制剂应该为适于这种施用的剂量。对于口腔施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0627] 用于胃肠外施用的药物制剂可包括水溶液或混悬液。适合的亲脂溶剂或媒介物包括诸如芝麻油的脂肪油,或诸如油酸乙酯或甘油三酯的合成脂肪酸酯。水性注射混悬液可含有增加混悬液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠,山梨醇,或葡聚糖。任选地,混悬液还可以含有适合的稳定剂或增加所述的组合物的溶解性或分散性以允许制备高浓缩溶液的调节剂,或者可以含有悬浮剂或分散剂。用于口服使用的药物制剂可以通过将药物活性试剂与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物,并且在需要时加入适合的助剂后加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。适合的赋形剂是,特别是诸如糖的膨胀剂,包括乳糖,蔗糖,甘露醇,或山梨醇;诸如,例如,玉米淀粉,小麦淀粉,大米淀粉,马铃薯淀粉,明胶,黄蓍胶,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠的纤维素制剂,以及/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要的话,可以加入崩解调节剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮,琼脂或藻酸或其盐如藻酸钠。

[0628] 可使用诸如稳定剂等其它成分,例如,抗氧化剂,诸如柠檬酸钠,棕榈酸抗坏血酸酯,鞣酸丙酯,还原剂,抗坏血酸,维生素E,亚硫酸氢钠,丁羟甲苯,BHA,乙酰半胱氨酸,一硫代甘油,苯基 α 萘胺,或卵磷脂。此外,可以使用螯合剂如EDTA。可以使用药物组合物和制剂领域常规的其它成分,例如在片剂或丸剂中的润滑剂,着色剂或矫味剂。此外,可以使用常规的药物赋形剂或载体。药物赋形剂可包括,但不一定限于,碳酸钙,磷酸钙,各种糖或各种类型的淀粉,纤维素衍生物,明胶,植物油,聚乙二醇和生理学上可相容的溶剂。其它药物赋形剂是本领域公知的。示例性的药学上可接受的载体包括,但不限于,任何和/或所有的溶剂,包括水性和非水性溶剂,分散介质,包衣,抗菌和/或抗真菌剂,渗剂和/或吸收延迟剂,以及/或类似物等。使用这些介质和/或试剂用于药物活性物质在本领域中是公知的。除非在任意常规的介质,载体或试剂与活性成分或成分不相容的情况下,否则便可预期其在根据本发明的组合物中的使用。如上所述的补充的活性成分也可包含入组合物中,特别是如上所述的组合物中。对于任何在本发明中使用的化合物的施用,制剂应当满足生物制剂标准的FDA局或其它调控药品的监管机构所要求的无菌、致热原性、一般安全性和纯度标准。

[0629] 对于鼻内施用或通过吸入施用,通过使用适合的推进剂,根据本发明使用的化合物可以方便地从加压包装或喷雾器以气溶胶喷雾呈递的形式递送,例如,二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷,二氯四氟乙烷,二氧化碳或其它适合的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供用以递送计量的量的阀门来确定。可配制例如用于吸入器或吹入器的明胶的胶囊和药筒,其包含化合物和诸如乳糖或淀粉的适当的粉末基质的粉末混合物。

[0630] 可配制化合物以用于通过注射,例如通过快速浓注或连续输注进行胃肠外施用。用于注射的制剂可以以单位剂型存在,例如,存在于加入了防腐剂的安瓿中或多剂量容器中。所述的组合物可采取这样的形式如油性或水性媒介物中的混悬液、溶液或乳液,并且可包含配方剂例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0631] 用于胃肠外施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,活性的混悬液可以制备为适当的油性注射混悬液。适合的亲脂溶剂或媒介物包括脂肪油例如芝麻油或合成脂肪酸酯类例如油酸乙酯或甘油三酯类,或脂质体。水性注射混悬液可包含增加混悬液粘度的物质例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,混悬液还可包含适合的稳定剂或增加化合物的稳定性以允许制备高浓缩溶液的试剂。

[0632] 可替代地,所述活性成分可以以粉剂形式存在,在使用前利用适当的媒介物例如无菌无热原水构建。还可将化合物配制在直肠组合物例如栓剂或保留灌肠剂(例如包含常规栓剂基质,例如可脂或其它甘油酯)中。

[0633] 除了上述的制剂外,化合物也可配制成贮库制剂。通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射给药。这种长效制剂可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射给药。因此,例如,可用适当的聚合物或疏水物质(例如以可接受的油中的乳液形式)或离子交换树脂,或以微溶的衍生物形式例如以微溶的盐形式配制所述化合物。

[0634] 药物组合物还可以包括适合的固相或凝胶相载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的实例包括碳酸钙,磷酸钙,糖,淀粉,纤维素衍生物,明胶和诸如聚乙二醇的聚合物。

[0635] 可通过多种本领域中已知的方法施用药物组合物。施用途径和/或方式根据所期望的结果而不同。根据施用途径,药理学药剂可以用材料包裹以保护治疗剂免于酸和其它灭活药剂的化合物。可以采用常规的药物实施为这样的药物组合物给受试者的给药提供适合的制剂或组合物。可以采用任何适合的施用途径,例如,但不限于,静脉内,肠胃外,腹腔内,静脉内,经皮,皮下,肌内或口服施用。根据恶性肿瘤或其它疾病的严重程度或待治疗其它的疾病,病症或病况以及影响待治疗受试者的其它病况的不同,所述的药物组合物的全身或局部递送可以在治疗过程中使用。可以将如上所述的药物组合物与其它的用于治疗特定的疾病或病症的治疗剂一起施用,所述特定的疾病或病症可以是与所述的药物组合物被用于治疗的相同的疾病或病症,可以是相关的疾病或病症,或者甚至可以是不相关的疾病或病症。

[0636] 如上所述,已经描述了依氟鸟氨酸及其衍生物、类似物或前药对于治疗神经胶质瘤是有效的,特别是在抑制或减缓神经胶质瘤向更高级别的进展方面。然而,所有形式的癌症都与恶性细胞中的突变相关,因此可以类似地施用依氟鸟氨酸或其衍生物或类似物以防止恶性细胞中的突变来抑制或减缓其他恶性肿瘤的发展。虽然依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药可用于减缓许多类型癌症的发展和预防许多类型癌症的突变,特别地,依氟鸟氨酸或其衍生物、类似物或前药可用于治疗神经母细胞瘤。因此,根据本发明的组合物

可以用于治疗神经母细胞瘤和其它恶性肿瘤。依氟鸟氨酸、其类似物或前药增加p21 (waf1/cip1) 和p27kip-1的浓度,这可作为细胞周期阻滞的原因。已经进行这种观察的肿瘤类型包括白血病,胰腺癌,神经母细胞瘤,乳腺肿瘤和胃癌。这在以下参考文献中得到了解决:(i) P.M.Bauer等人“Role of p42/p44 Mitogen-Activated-Protein Kinase和p21waf1/cip1 in the Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by Nitric Oxide,”*Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 98:12802-12807 (2001); (ii) S.H.Choi等人“Polyamine-Depletion Induces p27Kip1 and Enhances Dexamethasone-Induced G1 Arrest and Apoptosis in Human T lymphoblastic Leukemia Cells,”*Leukemia Res.*24:119-127 (2000); (iii) H.Guo等人的“RhoA Stimulates IEC-6 Cell Proliferation by Increasing Polyamine-Dependent Cdk2 Activity,”*Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.*285:G704-713 (2003); (iv) L.Li等人“JunD Stabilization Results in Inhibition of normal Intestinal Epithelial Cell Growth through P21 after Polyamine Depletion,”*Gastroenterology* 123:764-779 (2002); (v) M.Li等人“Chemoprevention of Mammary Carcinogenesis in a Transgenic Mouse Model by Alpha-difluoromethylornithine (DFMO) in the Diet Is associated with Decreased Cyclin D1 Activity,”*Oncogene* 22:2568-2572 (2003); (vi) A.Mohammed等人“Eflornithine (DFMO) Prevents Progression of Pancreatic Cancer by Modulating ornithine Decarboxylase Signaling,”*Cancer Prev.Res.*7:1198-1209 (2014); (vii) T.Nemoto等人“p53Independent G(1)arrest Induced by DL-Alpha-difluoromethylornithine,”*Biochem.Biophys.Res.Comm.*280:848-854 (2001); (viii) “R.M.Ray等人“Polyamine Depletion Arrests Cell Cycle和Induces Inhibitors p21 (Waf1/Cip1), p27 (Kip1), and p53in IEC-6 Cells,”*Am.J Physiol.*276:C684-691 (1999); (ix) R.J.Rounbehler等人“Targeting ornithine Decarboxylase Impairs Development of MYCN-Amplified Neuroblastoma,”*Cancer Res.*69:547-553 (2009); (x) J.Singh等人“Modulation of Azoxymethane-Induced Mutational Activation of ras Protooncogenes by Chemopreventive Agents in Colon Carcinogenesis,”*Carcinogenesis* 15:1317-1323 (1994); (xi) R.Singh等人“Activation of Caspase-3 Activity and Apoptosis in MDA-MB-468 Cells by N(omega)-hydroxy-L-Arginine, an Inhibitor of Arginase, Is not Solely Dependent on Reduction in Intracellular Polyamines,”*Carcinogenesis* 22:1863-1869 (2001); (xii) L.Tao等人“Altered Expression of c-myc, p16 and p27 in Rat Colon Tumors and Its Reversal by Short-Term Treatment with Chemopreventive Agents.”*Carcinogenesis* 23:1447-1454 (2002); (xiii) C.J.Wallick等人的“Key Role for p27Kip1, Retinoblastoma Protein Rb, and MYCN in Polyamine Inhibitor-Induced G1 Cell Cycle Arrest in MYCN-Amplified Human Neuroblastoma Cells,”*Oncogene* 24:5606-5618 (2005); (xiv) Q.Xiang等人“[Apoptotic Induction of Human Lung Carcinoma A549 Cells by DFMO through Fas/FasL Pathway],”*Ai Zheng* 12:1260-1263 (2003); 以及参考文献(9)和(10), 见下文。

[0637] 通过以下实施例举例说明本发明。包括这些实施例仅用于举例说明目的,并不意

图限制本发明。

[0638] 实施例1

[0639] 依氟鸟氨酸口服溶液

[0640] 根据表1中所述的比例制备了依氟鸟氨酸口服溶液。将苯甲酸钠和糖精钠二水合物加入纯水中并混合,得到澄清溶液。然后将溶液加热至约55℃并加入依氟鸟氨酸以实现完全溶解。然后将苯甲酸钠、糖精钠和依氟鸟氨酸的水溶液冷却至约30℃并加入甘油和丙二醇并混合直至溶液澄清。通过高效液相色谱法 (HPLC) 测试了溶液的药物含量和苯甲酸钠含量。还在制备时和储存28天后测试了该溶液的抗微生物有效性和微生物计数。

[0641] 表1

[0642]

成分	功能	%重量
依氟鸟氨酸 HCl·H ₂ O	API	18.0%
苯甲酸钠	防腐剂	0.15%
糖精钠二水合物	甜味剂	0.15%

[0643]

甘油	增稠剂	3.0%
丙二醇	增稠剂	5.0%
纯水	溶剂	73.70%

[0644] 实施例2

[0645] 依氟鸟氨酸口服溶液给药方案(预期性实施例)

[0646] 可以将实施例1中制备的依氟鸟氨酸口服溶液每天施用3次,每个剂量提供2.8g/m²依氟鸟氨酸游离碱等效物。给药可持续2周,然后中断一周并再持续2周。该模式可以持续整个治疗持续期间。或者,可以将每个周期中的给药持续时间调节至3或4周以实现所期望的治疗效果。或者,可以在每个周期中将给药中断调整至2或3周,以确保将不良反应减少到最低限度。

[0647] 实施例3

[0648] 依氟鸟氨酸口服溶液与辅助治疗剂的共同给药(预期性实施例)

[0649] 实施例1中制备的依氟鸟氨酸口服溶液可以与或不与辅助治疗剂,例如洛莫司汀,一起施用。当与辅助治疗剂一起施用时,优选在施用辅助治疗剂之前单独施用依氟鸟氨酸2周。在本实施例中,施用依氟鸟氨酸口服溶液2周,每天三次,每个剂量提供2.8g/m²的依氟鸟氨酸游离碱等效物。然后以单剂量给予规定量的洛莫司汀(例如110mg/m²)。中断1周后,将依氟鸟氨酸再给药2周,每天3次,每个剂量提供2.8g/m²依氟鸟氨酸游离碱等效物。该模式可以持续整个治疗持续期间,或者可以调整以实现所期望的治疗效果并将不良反应减少到最低限度。

[0650] 实施例4

[0651] 速溶制剂

[0652] 表2中列出了具有高药物载量的速溶制剂,其提供了初始积极结果(<30秒分散时间和可接受的含量测定水平)。这些制剂分散成浑浊溶液,该溶液最终沉降,但通过用手摇动可以便利地将其重新悬浮。也可以将这些制剂压制成易于崩解的大片剂。

[0653] 表2

[0654]

物质	制剂3	制剂4	制剂5
依氟鸟氨酸HCl • H ₂ O	50%	50%	50%
糖精钠二水合物	1%	1%	1%
甘露糖醇	30%	35%	35%
交联羧甲基纤维素钠(Vivasol)	10%	--	7%
羟基乙酸淀粉钠	9%	7%	--
樟脑	--	7%	7%

[0655] 实施例5[0656] 用于口服溶液的依氟鸟氨酸粉末

[0657] 可以如下制备用于口服溶液的依氟鸟氨酸粉末:可以混合99%重量的依氟鸟氨酸和1%重量的糖精钠二水合物并将其分散到具有期望剂量强度(例如5g)的单独小袋中。将粉末与水或果汁混合用于口服。可以对该制剂进行最佳流动性或可压缩性优化。

[0658] 实施例6[0659] 混悬液

[0660] 可以在高药物载量下制备混悬液。表3中显示了这些混悬液的配方。典型地,混悬液用于难溶性药物。对于像依氟鸟氨酸这样的易溶性化合物,首先制备饱和溶液,然后将过量的药物悬浮在其中。可以对该制剂进行混悬液稳定化优化。

[0661] 表3

[0662]

物质	制剂1	制剂2
依氟鸟氨酸HCl • H ₂ O	50%	50%
甘油	7.5%	7.5%
糖精钠二水合物	0.2%	0.2%
山梨醇	0%	15%
苯甲酸钠	0.2%	0.2%
Avicel RC-591	2.5%	2.5%
水	40%	25%

[0663] 这些组合物中的依氟鸟氨酸优选是微粉化的。

[0664] 实施例7

[0665] 进行了制剂筛选实验,以提高依氟鸟氨酸口服溶液的稳健性。制备了20种制剂以研究溶剂系统组成和依氟鸟氨酸浓度对制剂物理稳定性的影响。实验在室温和冷藏/冷冻下进行,并且具体地解决了药物浓度的局部增加对产物沉淀的影响。通过目视观察评估了制剂的物理稳定性。研究表明,虽然本实验中检查的整个范围赋形剂水平在环境温度

和低温下都提供了高水平的稳健性,但依氟鸟氨酸浓度从20%降低到18%在对冷冻和相关短期结晶的更高耐受性方面提供增加的有益性。将新依氟鸟氨酸口服溶液制剂中丙二醇和甘油水平的工作范围分别定义为5%和3%。已经表征了这些成分的浓度范围,以提供对广泛不同溶剂体系组成中制剂的物理稳定性的理解。

[0666] 目的在于研究溶剂系统组成和依氟鸟氨酸对依氟鸟氨酸口服溶液制剂的物理稳定性的影响。

[0667] 如表4中所示,将本实验设计为三因素混合水平DOE。在本实验中研究的变量包括18和20%水平下的依氟鸟氨酸浓度,0、5和10%水平下的丙二醇 (PG) 浓度以及0、3和6%水平下的甘油浓度。改变水的量以达到总制剂量。表5中显示了所述制剂的组成。

[0668] 表4

[0669]

试验#	依氟鸟氨酸, 代码化	PG, 代码化	甘油, 代码化	依氟鸟氨酸, %	PG, %	甘油, %
1	0	-1	-1	18	0	0
2	0	-1	0	18	0	3
3	0	-1	1	18	0	6
4	0	0	-1	18	5	0
5	0	0	0	18	5	3
6	0	0	1	18	5	6
7	0	1	-1	18	10	0
8	0	1	0	18	10	3
9	0	1	1	18	10	6
10	0	1	0.83	18	5	5
11	1	-1	-1	20	0	0
12	1	-1	0	20	0	3
13	1	-1	1	20	0	6
14	1	0	-1	20	5	0
15	1	0	0	20	5	3
16	1	0	1	20	5	6
17	1	1	-1	20	10	0
18	1	1	0	20	10	3
19	1	1	1	20	10	6
20	1	1	0.83	20	5	5

[0670] 表5

[0671]

成分	依氟鸟氨酸 HCl-H ₂ O	苯甲酸钠	糖精钠二 水合物	甘油	丙二醇	纯水
制剂 1	18.00%	0.15%	0.15%	0.00%	0.00%	81.70%
制剂 2	18.00%	0.15%	0.15%	3.00%	0.00%	78.70%
制剂 3	18.00%	0.15%	0.15%	6.00%	0.00%	75.70%
制剂 4	18.00%	0.15%	0.15%	0.00%	5.00%	76.70%

[0672]

制剂 5	18.00%	0.15%	0.15%	3.00%	5.00%	73.70%
制剂 6	18.00%	0.15%	0.15%	6.00%	5.00%	70.70%
制剂 7	18.00%	0.15%	0.15%	0.00%	10.00%	71.70%
制剂 8	18.00%	0.15%	0.15%	3.00%	10.00%	68.70%
制剂 9	18.00%	0.15%	0.15%	6.00%	10.00%	65.70%
制剂 10	18.00%	0.15%	0.15%	5.00%	5.00%	71.70%
制剂 11	20.00%	0.15%	0.15%	0.00%	0.00%	79.70%
制剂 12	20.00%	0.15%	0.15%	3.00%	0.00%	76.70%
制剂 13	20.00%	0.15%	0.15%	6.00%	0.00%	73.70%
制剂 14	20.00%	0.15%	0.15%	0.00%	5.00%	74.70%
制剂 15	20.00%	0.15%	0.15%	3.00%	5.00%	71.70%
制剂 16	20.00%	0.15%	0.15%	6.00%	5.00%	68.70%
制剂 17	20.00%	0.15%	0.15%	0.00%	10.00%	69.70%
制剂 18	20.00%	0.15%	0.15%	3.00%	10.00%	66.70%
制剂 19	20.00%	0.15%	0.15%	6.00%	10.00%	63.70%
制剂 20	20.00%	0.15%	0.15%	5.00%	5.00%	69.70%

[0673] 在透明的20-cc闪烁瓶中制备了制剂。将苯甲酸钠和糖精钠二水合物分配到各自的小瓶中,加入纯水,以获得澄清的溶液。然后将溶液加热至约55℃并加入依氟鸟氨酸,使用Vortex混合器混合约1分钟以获得澄清溶液。然后将苯甲酸钠、糖精钠和依氟鸟氨酸的水溶液冷却至室温,将甘油和丙二醇加入每个小瓶中并混合直至溶液澄清。使用0.2μm注射器过滤器(Gelman Science#4454)过滤制剂,分成两份4.5至4.8g的等分试样并装入8mL透明HPLC小瓶中。将小瓶置于0℃的冰箱中56小时,取出,并检查。

[0674] 为了测试制剂的稳健性,用依氟鸟氨酸(0.003±0.0005g)“接种”每种制剂的小瓶之一。加入依氟鸟氨酸后,使用Vortex混合器将制剂混合约2-3秒并检查。在室温下6小时后再次检查小瓶,然后将其置于0℃的冰箱中12小时并再次检查。

[0675] 将每种制剂的第二小瓶用于取样2g的每种制剂并置于4mL透明HPLC小瓶中。然后将0.003±0.0005g量的依氟鸟氨酸加入每个2g的等分制剂中并检查。在室温下6小时后再次检查小瓶,然后置于0℃的冰箱中12小时并再次检查。

[0676] 作为参考,将用于“接种”制剂的依氟鸟氨酸的量(0.003g)示例于图1中。

[0677] 在实验的每个部分后进行制剂澄清度和潜在沉淀的观察(关于制剂测试示意图, 见图2)。

[0678] 在依氟鸟氨酸口服溶液制备过程中无值得注意的观察结果。制备时全部溶液是澄清的, 未在任何制剂中注意到结晶。在0℃下冷藏溶液56小时没有在任何制剂中产生沉淀。

[0679] 使用依氟鸟氨酸“接种”没有在任何样品中导致沉淀。在向含有20%制剂的小瓶中加入依氟鸟氨酸的过程中注意到, 在瓶子底部可见该API的颗粒, 但在摇动或使用涡旋混合器混合1-2秒后颗粒轻易地溶解了。向18%制剂中添加依氟鸟氨酸是无缝的, 并且无需相当大的摇动或使用涡旋混合器。

[0680] 然后将样品置于0℃的冰箱中。在12小时时间点检查每种样品后, 将样品再次放入冰箱, 另外检查时显示在49小时时间点无沉淀。最后, 将样品置于-18℃的冷冻箱中18天并再次检查。一些溶液冻结并显示在环境条件下解冻后立即结晶。然而, 一旦溶液被摇动并达到接近室温, 整个沉淀物溶解形成澄清溶液。在24小时内再次确认了溶液的澄清度和完全不存在可见的沉淀。

[0681] 表6中显示了于沉淀和冷冻的观察结果的概述。使用JMP™拟合模型/标定逻辑拟合分析了“经接种的”溶液中的冷冻趋势。结果表明, 在0至6%甘油的范围内, 制剂没有冻结。还原模型的进一步分析(图3)表明, 依氟鸟氨酸和丙二醇二者浓度对制剂在18℃下冷冻的倾向具有显著影响。在方向上趋势相反(见参数估计值的迹象): 在较高浓度的丙二醇和较低水平的依氟鸟氨酸下可以实现最小的冻结。

[0682] 表6

[0683]

试验#	DFMO, %	PG, %	甘油, %	沉淀		冷冻
				在 0°C 56 小时后	在 RT 下“接种 1 和 2, 然后在 0°C 12 + 49 小 时和-18°C 18 天	-18°C 18 天 (“仅接种” 2)
1	18	0	0	无	无	有
2	18	0	3	无	无	有
3	18	0	6	无	无	无
4	18	5	0	无	无	无
5	18	5	3	无	无	无
6	18	5	6	无	无	无
7	18	10	0	无	无	无
8	18	10	3	无	无	无
9	18	10	6	无	无	无
10	18	5	5	无	无	无
11	20	0	0	无	无	有
12	20	0	3	无	无	有
13	20	0	6	无	无	有
14	20	5	0	无	无	有
15	20	5	3	无	无	无
16	20	5	6	无	无	有
17	20	10	0	无	无	有
18	20	10	3	无	无	有
19	20	10	6	无	无	无
20	20	5	5	无	无	无

[0684] 表7中显示了放大规模的18%的依氟鸟氨酸口服制剂。

[0685] 表7

[0686]

成分	功能	%重量
依氟鸟氨酸 HCl·H ₂ O	API	18.0%
苯甲酸钠	防腐剂	0.15%

[0687]

糖精钠二水合物	甜味剂	0.15%
甘油	增稠剂	3.0%
丙二醇	增稠剂	5.0%
纯水	溶剂	73.70%

[0688] 在三个不同温度:环境温度、0℃和-18℃,研究了溶剂体系组成和依氟鸟氨酸浓度对依氟鸟氨酸口服溶液制剂物理稳定性的影响。该研究的结果表明,尽管在环境温度和低温下该实验中检查的整个范围赋形剂水平提供了高水平的稳健性,但依氟鸟氨酸浓度降低至18%在对冷冻和相关短期结晶的更高耐受性方面提供了增加的利益。

[0689] 通过本次引用将以下出版物并入本说明书。在本说明书中由下面提供的数字引用这些出版物。在该出版物列表中任何出版物的包括不应被视为承认本说明书中所提及的任何出版物是现有技术。

[0690] 1.Metcalf R,Bey P,Danzin C,Jung MJ,Casara P,Vevert JP.Catalytic irreversible inhibition of mammalian ornithine decarboxylase (EC 4.1.1.17) by substrate and analog product analogs.J Am Chem Soc.1978;100:2551-2552.

[0691] 2.Bacchi CJ,Garofalo J,Mockenhaupt D,et al.In vivo effects of alpha-DL-difluoromethyl ornithine on the metabolism and morphology of Trypanosoma brucei brucei.Mol Biochem Parasitol.Mar 1983;7(3):209-225.

[0692] 3.Bacchi CJ,Nathan HC,Hutner SH,McCann PP,Sjoerdsma A.Polyamine metabolism:a potential therapeutic target in trypanosomes.Science.Oct 17 1980;210(4467):332-334.

[0693] 4.Shantz LM,Levin VA.Regulation of ornithine decarboxylase during oncogenic transformation:mechanisms and therapeutic potential.Amino Acids.Aug 2007;33(2):213-223.

[0694] 5.Childs AC,Mehta DJ,Gerner EW.Polyamine-dependent gene expression.Cell Mol Life Sci.Jul 2003;60(7):1394-1406.

[0695] 6.Gerner EW,Meyskens FL,Jr.Polyamines and cancer:old molecules,new understanding.Nat Rev Cancer.Oct 2004;4(10):781-792.

[0696] 7.Levin VA,Hess KR,Choucair A,et al.Phase III randomized study of postradiotherapy chemotherapy with combination alpha-difluoromethylornithine-PCV versus PCV for anaplastic gliomas.Clinical Cancer Research.Mar 2003;9(3):981-990.

[0697] 8.Levin VA,Hess KR,Choucair AK,et al.Final report for evaluable patients treated on DM92-035,phase III randomized study of post-irradiation PCV versus DFM0-PCV,for anaplastic gliomas (AG).Neuro Oncol.2012;14(Supplement 6):vi74.

[0698] 9.Koomoa DL,Yco LP,Borsics T,Wallick CJ,Bachmann AS.Ornithine

decarboxylase inhibition by DFM0 activates opposing signaling pathways via phosphorylation of both Akt/PKB and p27Kip1 in neuroblastoma. *Cancer Res.* Dec 1 2008;68 (23) :9825-9831.

[0699] 10. Koomoa DL, Geerts D, Lange I, et al. DFM0/Efl ornithine inhibits migration and invasion downstream of MYCN and involves p27Kip1 activity in neuroblastoma. *Int J Oncol.* Apr 2013;42 (4) :1219-1228.

[0700] 11. Johnson BE, Mazar T, Hong C, et al. Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science.* Dec 12 2013.

[0701] 12. Hunter C, Smith R, Cahill DP, et al. A hypermutation phenotype and somatic MSH6 mutations in recurrent human malignant gliomas after alkylator chemotherapy. *Cancer Res.* Apr 15 2006;66 (8) :3987-3991.

[0702] 13. Yip S, Miao J, Cahill DP, et al. MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance. *Clin Cancer Res.* Jul 15 2009;15 (14) :4622-4629.

[0703] 14. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455:1061-1068.

[0704] 15. Bodell WJ, Gaikwad NW, Miller D, Berger MS. Formation of DNA adducts and induction of lacI mutations in Big Blue Rat-2 cells treated with temozolomide: implications for the treatment of low-grade adult and pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jun 2003;12 (6) :545-551.

[0705] 16. Einspahr JG, Nelson MA, Saboda K, Warneke J, Bowden GT, Alberts DS. Modulation of biologic endpoints by topical difluoromethyl ornithine (DFM0), in subjects at high-risk for nonmelanoma skin cancer. *Clin Cancer Res.* Jan 2002;8 (1) :149-155.

[0706] 17. Hoshino T, Prados M, Wilson CB, Cho KG, Lee KS, Davis RL. Prognostic implications of the bromodeoxyuridine labeling index of human gliomas. *J Neurosurg.* 1989;71 (3) :335-341.

[0707] 18. Labrousse F, Daumas-Duport C, Batorski L, Hoshino T. Histological grading and bromodeoxyuridine labeling index of astrocytomas. Comparative study in a series of 60 cases. *J Neurosurg.* 1991;75 (2) :202-205.

[0708] 19. Prados MD, Krouwer HG, Edwards MS, Cogen PH, Davis RL, Hoshino T. PROLIFERATIVE POTENTIAL AND OUTCOME IN PEDIATRIC ASTROCYTIC TUMORS. *J Neurooncol.* 1992;13 (3) :277-282.

[0709] 20. Hoshino T, Ahn D, Prados MD, Lamborn K, Wilson CB. Prognostic significance of the proliferative potential of intracranial gliomas measured by bromodeoxyuridine labeling. *Int J Cancer.* 1993 1993;53 (4) :550-555.

[0710] 21. Ito S, Chandler KL, Prados MD, et al. Proliferative potential: prognostic evaluation of low-grade astrocytomas. *J Neuro-Oncol.* 1994

1994;19(1):1-9.

[0711] 22.Onda K,Davis RL,Shibuya M,Wilson CB,Hoshino T.Correlation between the bromodeoxyuridine labeling index and the MIB-1 and Ki-67 proliferating cell indices in cerebral gliomas.Cancer.1994 1994;74(7):1921-1926.

[0712] 23.Kajiwara Y,Panchabhai S,Levin VA.A new preclinical3-dimensional agarose colony formation assay.Technol Cancer Res Treat.Aug 2008;7(4):329-334.

[0713] 24.Kajiwara Y,Panchabhai S,Liu DD,Kong M,Lee JJ,Levin VA.Melding a New 3-dimensional Agarose Colony Assay with the E(max)Model to Determine the Effects of Drug Combinations on Cancer Cells.Technol Cancer Res Treat.Apr 2009;8(2):163-176.

[0714] 25.Levin VA,Panchabhai SC,Shen L,Kornblau SM,Qiu Y,Baggerly KA.Different changes in protein and phosphoprotein levels result from serum starvation of high-grade glioma and adenocarcinoma cell lines.J Proteome Res.Jan 2010;9(1):179-191.

[0715] 26.Levin VA,Panchabhai S,Shen L,Baggerly KA.Protein and phosphoprotein levels in glioma and adenocarcinoma cell lines grown in normoxia and hypoxia in monolayer and three-dimensional cultures.Proteome Sci.Jan 25 2012;10(1):5.

[0716] 本发明的优点

[0717] 可以施用根据本发明的组合物以例如通过防止间变性神经胶质瘤(尤其是间变型星形细胞瘤)进展成更恶性的表型例如成胶质细胞瘤,治疗神经胶质瘤。这些组合物是充分耐受的,不会产生明显的副作用,并且可以与其他抗肿瘤药一起使用。

[0718] 根据本发明的组合物作为药物组合物(特别用于治疗神经胶质瘤)具有工业实用性。

[0719] 在一些上下文中,本发明的组合物权利要求涉及使用现有药物的新方式。

[0720] 本说明书中举例说明性描述的本发明可以适当地在缺少在本说明书中没有具体公开的任何一个要素或多个要素、一个限制或多个限制的情况下实施。因此,例如,术语“含有”,“包括”,“包含”等应当被广泛而非限制地理解。此外,本说明书中使用的术语“包含”也想涵盖术语“主要由…组成”和“基本上由…组成”,除非它们被排除。另外,本说明书中使用的术语和表达被用作说明的术语而不是限制的术语,并且在使用这样的术语和表达中没有意图排除未来显示和描述的任何等同方案或其任何部分,并且认识到,在所要求保护的本发明的范围内进行各种修改是可能的。因此,应当理解,尽管通过优选实施方案和任选的特征具体公开了本发明,但是本领域技术人员可以采用本说明书中所公开的发明的改进和变型,并且将这些改进和变型视为在本说明书公开的发明的范围内。本说明书中广泛和一般性地描述了本发明。该一般公开范围内的每个较窄的种类和次范围组合也构成这些发明的一部分。这包括具有从该范围除去任何主题的前提条件或负面限制的每个发明的一般描述,不管该切割的材料是否特别留在其中。

[0721] 此外,在以马库什组的方式描述本发明的特征或方面的情况下,本领域技术人员

将认识到,因此同样以马库什组的任何个体成员或亚组成员描述了本发明。还应当理解,上述描述只想是说明性的而不是限制性的。通过检阅以上说明,许多实施方案对于本领域技术人员将是明显的。因此,本发明的范围不应参照上述说明来确定,而应该参照所附的权利要求以及这些权利要求的等同方案的全部范围来确定。通过引用将包括专利出版物在内的所有文章和参考文献的公开内容并入本说明书。

用于"接种"制剂的依氟鸟氨酸的量示例(0.003g)

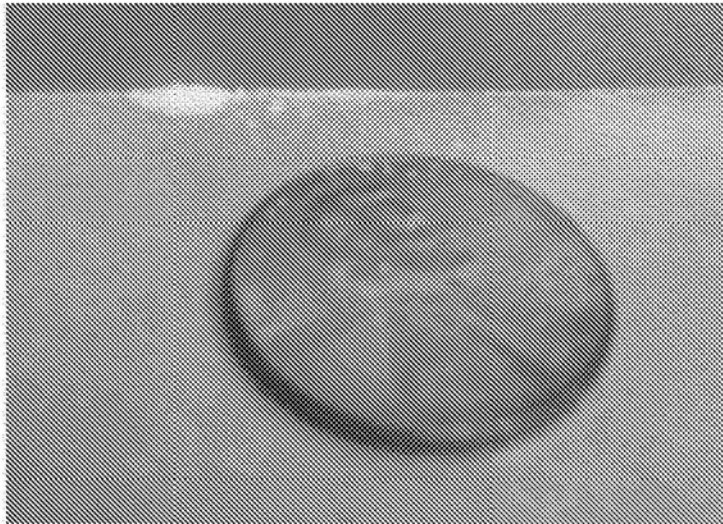


图1

制剂测试方案

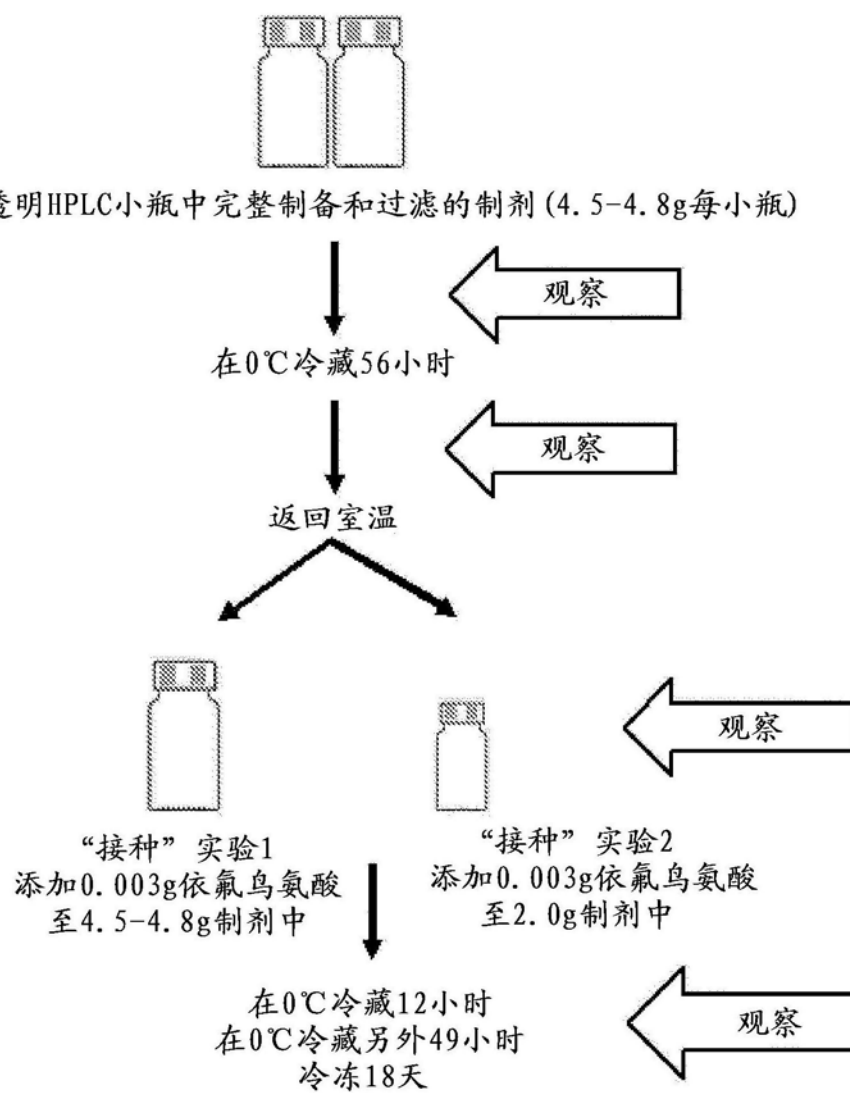


图2

“经接种的”依氟鸟氨酸制剂中的冻结趋势分析

接种-2冷冻观察的标称逻辑拟合
效果概述

源	Log Worth	P值
依氟鸟氨酸	2.242	0.00573
PG	2.099	0.00796

梯度边界, 6次重复

完整模型检验

模型	-Log可能性	DF	卡方	Prob>ChiSq
差异	6.170792	2	12.34158	0.0021*
完全	7.591985			
减少	13.762776			

RSquare (U)	0.4484
AICc	22.684
BIC	24.1712
观察 (或总 Wgts)	20

参数估值

术语	估值	Std 误差	卡方	Prob>ChiSq
截距	2.08231759	1.1954715	3.03	0.0815
依氟鸟氨酸	-3.8144169	1.9296864	3.91	0.0481*
PG	2.23584701	1.130155	3.91	0.0479*

n/y的log奇数

图3