



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117835979 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 05

(21) 申请号 202280054886.0

(22) 申请日 2022.06.09

(30) 优先权数据

63/208,631 2021.06.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/032780 2022.06.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/261284 EN 2022.12.15

(71) 申请人 埃皮辛特瑞柯斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 布莱恩·T·奥兰斯基

托尼·R·雷德

克里斯托弗·拉森 詹姆斯·坎特

(74) 专利代理机构 北京市立方律师事务所

11330

专利代理师 杨剑

(51) Int.Cl.

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

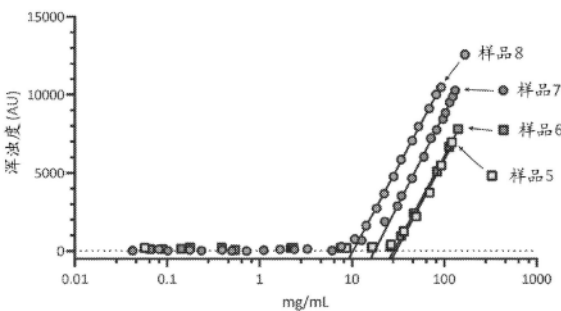
A61K 51/00 (2006.01)

(54) 发明名称

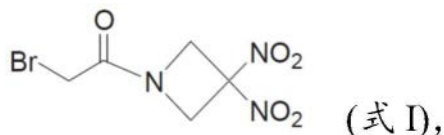
结晶ABDNAZ组合物以及其制备和使用方法

(57) 摘要

本发明涉及一种包含含有2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮 (ABDNAZ) 的固体结晶、非碰撞或非爆炸敏感粒子的组合物,制备所述结晶形式的方法,以及其用途。



1. 一种组合物,所述组合物包含含有式I化合物的固体结晶、碰撞或爆炸不敏感粒子:



或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含呈溶剂化形式的所述化合物。
3. 如权利要求1或2所述的组合物,其中所述组合物包含四氢呋喃(THF)。
4. 如权利要求3所述的组合物,其中所述组合物中THF的浓度为至少约330ppm。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述粒子呈笼形形式。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的组合物,其中所述粒子包含THF。
7. 如权利要求6所述的组合物,其中所述粒子中THF的浓度为至少约330ppm。
8. 如权利要求1-7中任一项所述的组合物,其中所述组合物还包含正庚烷。
9. 如权利要求8所述的组合物,其中所述组合物中正庚烷的浓度为至少约800ppm。
10. 如权利要求1-9中任一项所述的组合物,其中所述粒子包含正庚烷。
11. 如权利要求10所述的组合物,其中所述粒子中正庚烷的浓度为至少约800ppm。
12. 如权利要求1-11中任一项所述的组合物,其中所述组合物具有在 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 范围内的堆积密度。
13. 如权利要求1-12中任一项所述的组合物,其中所述堆积密度为 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.16\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.3\text{g}/\text{cm}^3$ 。
14. 如权利要求1-13中任一项所述的组合物,其中所述粒子具有小于约 $0.45\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆积密度。
15. 如权利要求1-14中任一项所述的组合物,其中所述粒子的 $D_v(10)$ 小于约 $40\mu\text{m}$ 。
16. 如权利要求1-15中任一项所述的组合物,其中所述粒子的 $D_v(50)$ 小于约 $200\mu\text{m}$ 。
17. 如权利要求1-16中任一项所述的组合物,其中所述粒子的 $D_v(90)$ 小于约 $400\mu\text{m}$ 。
18. 如权利要求1-17中任一项所述的组合物,其中所述粒子具有实质上针状形状。
19. 如权利要求1-18中任一项所述的组合物,其中所述组合物在 25°C 下在DMSO中具有大于约 $20\text{mg}/\text{mL}$ 的溶解度。
20. 如权利要求1-19中任一项所述的组合物,其中所述粒子具有小于约 45° 的静止角。
21. 如权利要求1-20中任一项所述的组合物,其中用所述组合物处理的癌细胞的存活力低于用包含等量ABDNAZ的碰撞或爆炸敏感组合物处理的癌细胞的存活力。
22. 如权利要求1-21中任一项所述的组合物,其中(i)用来自所述组合物的约 $8\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的HCT 116细胞的存活力比用来自碰撞或爆炸敏感组合物的约 $8\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的HCT 116细胞的存活力低至少约50%;(ii)用来自所述组合物的约 $4\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的SCC VII细胞的存活力比用来自碰撞或爆炸敏感组合物的约 $4\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的SCC VII细胞的存活力低至少约25%;或(iii)用来自所述组合物的约 $20\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的A549细胞的存活力比用来自碰撞或爆炸敏感组合物的约 $20\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的A549细胞的存活力低至少约25%;如各处理后24小时所测量。
23. 如权利要求1-21中任一项所述的组合物,其中(i)用来自所述组合物的约 $10\mu\text{M}$

ABDNAZ处理的HCT 116细胞的存活力小于未处理的HCT 116细胞的存活力的约25%；(ii)用来自所述组合物的约4 μ M ABDNAZ处理的SCC VII细胞的存活力小于未处理的SCC VII细胞的存活力的约50%；或(iii)用来自所述组合物的约20 μ M ABDNAZ处理的A549细胞的存活力小于未处理的A549细胞的存活力的约50%；如各处理后24小时所测量。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的组合物,其中所述粒子分散于除尘剂中。

25. 如权利要求24所述的组合物,其中所述除尘剂为聚乙二醇。

26. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-25中任一项所述的组合物和药学上可接受的载体。

27. 如权利要求26所述的药物组合物,所述药物组合物还包含N,N-二甲基乙酰胺。

28. 如权利要求26或27所述的药物组合物,所述药物组合物还包含抗凝剂。

29. 一种混合物,所述混合物包含如权利要求1-25中任一项所述的组合物或如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物,和血液样品。

30. 如权利要求29所述的混合物,其中所述血液样品已从将用所述化合物治疗的受试者采集。

31. 如权利要求30所述的混合物,其中所述式I化合物的浓度为0.1mg/mL血液至10mg/mL血液。

32. 一种产生式I化合物的结晶形式的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 将所述式I化合物溶解于四氢呋喃中;

(b) 在搅拌下将步骤(a)的溶液添加至正庚烷中;以及

(c) 冷却由步骤(b)产生的溶液,由此提供式I的所述结晶形式。

33. 如权利要求32所述的方法,其中步骤(a)中产生的THF溶液以介于约1:3(v/v)与约1:10(v/v)之间的比率与步骤(b)中的所述正庚烷合并。

34. 如权利要求32或33所述的方法,其中在步骤(b)期间,所述添加在介于约10分钟与约6小时之间的时段内进行。

35. 一种式I化合物的结晶形式,其通过如权利要求32-34中任一项所述的方法产生。

36. 如权利要求1-25中任一项所述的组合物,其中如通过使用如在2019年第七版联合国测试和标准手册中阐述的系列3类型(a)(ii)测试,通过将所述组合物的40mm³样品暴露于40J能量所测定,所述组合物为碰撞不敏感。

37. 如权利要求35所述的化合物的结晶形式,其中如通过使用如在2019年第七版联合国测试和标准手册中阐述的系列3类型(a)(ii)测试,通过将所述结晶形式的40mm³样品暴露于40J能量所测定,所述结晶形式为碰撞不敏感。

38. 一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物,由此治疗所述受试者的癌症。

39. 如权利要求38所述的方法,其中将如权利要求1-25中任一项所述的组合物或如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物与从所述受试者收获的血液合并以产生混合物,此时向所述受试者施用所述混合物。

40. 一种治疗或预防有需要的受试者的缺血性或缺氧疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物或如权利要求26-28中

任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物。

41. 如权利要求40所述的方法,其中所述缺血性疾患为急性或慢性缺血性疾患。

42. 如权利要求41所述的方法,其中所述急性缺血性疾患为心肌梗塞、缺血性中风、肺栓塞、围产期缺氧、循环性休克、高山病或急性呼吸衰竭。

43. 如权利要求41所述的方法,其中所述慢性缺血性疾患为动脉粥样硬化、慢性静脉功能不全、慢性心脏衰竭、心源性肝硬化、糖尿病、黄斑变性、睡眠呼吸暂停、雷诺氏病、全身性硬化症、非细菌性血栓性心内膜炎、闭塞性动脉疾病、心绞痛、短暂性缺血发作或慢性酒精性肝病。

44. 如权利要求40所述的方法,其中所述缺氧疾患为癌症、胃或十二指肠溃疡、肝病或肾病、血小板减少症、凝血障碍、慢性疾病,产生贫血的治疗性干预,诸如癌症化学疗法,或高空病。

45. 如权利要求44所述的方法,其中所述癌症为膀胱癌、乳腺癌、透明细胞肾癌、头/颈鳞状细胞癌、肺鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、结肠直肠癌、头颈癌、子宫颈癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌(SCLC)、三阴性乳腺癌、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、EBV阳性DLBCL、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓细胞白血病-1蛋白质(Mc1-1)、骨髓发育不良综合征(MDS)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。

46. 如权利要求38-45中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含至少0.5mg的所述式I化合物且经静脉内、经鼻、经耳、腹膜内、皮下或经口施用。

47. 一种保护免于化学疗法和/或放射疗法引起的正常组织毒性的方法,所述方法包括:在有需要的受试者暴露于所述化学疗法和/或所述放射疗法之前,向所述受试者皮下施用有效量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物。

48. 如权利要求47所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

49. 如权利要求48所述的方法,其中所述癌症为头颈癌。

50. 如权利要求47-49中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用至少约0.5mg的所述式I化合物。

51. 如权利要求50所述的方法,其中向所述受试者施用约0.5mg至4mg的所述式I化合物。

52. 如权利要求50或51所述的方法,其中以一次或多次分开注射施用所述量的所述式I化合物。

53. 如权利要求47-52中任一项所述的方法,其中所述正常组织毒性为急性粘膜炎或吞咽困难。

54. 如权利要求53所述的方法,其中所述粘膜炎为晚期粘膜炎。

55. 一种治疗有需要的受试者的选自自身免疫性病症、炎症性病症、神经变性病症和神经肌肉病症组成的组的病症的方法,所述方法包括以有效改善所述病症的症状的量向所述受试者施用负载剂量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任

一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物,且此后施用维持剂量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物以维持所述症状的改善持续延长的时间段。

56.一种用于增加需要治疗自身免疫性病症、炎症性病症、神经变性病症或神经肌肉病症的受试者的依从性和耐受性的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物;其中施用所述治疗有效量并不引起血液、神经、肺、代谢、心血管、皮肤、肾脏、胃肠、泌尿生殖、炎症、自身免疫、甲状腺和免疫缺陷相关副作用;并且其中所述受试者以至少1mg或1mg/m²的RRx-001或其类似物的累积剂量完成治疗。

57.一种预防有需要的受试者中选自由自身免疫性病症、炎症性病症、神经变性病症和神经肌肉病症组成的组的病症的症状的引发、发展或恶化的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物以预防所述病症的所述症状的引发、发展或恶化。

58.一种预防有需要的受试者中选自由自身免疫性病症、炎症性病症、神经变性病症和神经肌肉病症组成的组的病症的症状的引发、发展或恶化的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物以预防所述病症的所述症状的引发、发展或恶化。

59.一种用于增强哺乳动物的身体表现的方法,所述方法包括:在所述身体表现之前,向所述哺乳动物施用有效量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物。

60.一种用于预防或治疗患者的肺高血压(PH)的方法,所述方法包括:施用治疗有效量的如权利要求1-25中任一项所述的组合物、如权利要求26-28中任一项所述的药物组合物或如权利要求29-31中任一项所述的混合物。

结晶ABDNAZ组合物以及其制备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年6月9日提交的美国临时申请第63/208,631号的优先权和权益，所述临时申请的公开内容以引用的方式整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种包含含有2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)的固体结晶、非碰撞或非爆炸敏感粒子的组合物、制备所述结晶形式的方法以及其用途。

背景技术

[0004] 本发明涉及一种用于预防或治疗与氧化应激、炎症和缺氧相关的疾病或疾患的新脱敏ABDNAZ组合物。作为从氧化和环应变两者衍生其固有地高能量值的高能化合物，ABDNAZ具有碰撞敏感性和爆炸敏感性的高度不利特性，其可导致在制造、运输、配制和储存期间对设备或设施的无意损伤或死亡或损坏。

[0005] 因此，本发明的目的为一致地提供一种对机械撞击和爆炸呈现惰性且因此安全的制备、处理、配制和运输的脱敏ABDNAZ组合物。本发明的另一目的为提供一种相对于先前技术组合物具有改进的治疗活性的脱敏ABDNAZ组合物。本发明的另一目的为提供一种相对于先前技术组合物具有改进的溶解度的脱敏ABDNAZ组合物。本发明的又另一目的为克服许多先前与碰撞和爆炸敏感材料相关的处理和运输问题。

[0006] 合成ABDNAZ的方法已描述于诸如美国专利第7,507,842号和美国专利第8471,041号中；然而，因此合成的ABDNAZ的碰撞敏感性和爆炸敏感性高度可变，不能预测或控制。因此，本发明提供一种改进类别的“脱敏”ABDNAZ，所述改进包括对撞击、碰撞或爆炸的惰性；增强的在水和DMSO中的溶解度；和改进的抗癌活性。

[0007] 尽管针对检测和治疗此疾病取得许多进展，但癌症仍然为重大的健康问题。用于管理癌症的当前策略依赖于早期诊断和侵袭性治疗。治疗选项通常包括手术、放射疗法、化学疗法、激素疗法或其组合。虽然此类疗法对许多患者提供益处，但仍需要治疗各种类型的癌症的更好治疗剂。

[0008] 前列腺癌、乳腺癌和肺癌为癌症相关死亡的主要原因。前列腺癌为男性当中最常见的癌症形式，其中估计超过50岁的男性的发病率为30%。此外，临床迹象指示，人类前列腺癌具有转移至骨骼的倾向，且疾病似乎不可避免地从小雄激素依赖性状态进展为雄激素难治性状态，从而导致患者死亡率增加。乳腺癌仍然为女性死亡的主要原因。其累积风险相对较高；某些报道指示，在美国预期85岁时八名女性中大约一名会罹患一些类型的乳腺癌。同样地，肺癌为癌症相关死亡的主要原因，且非小细胞肺癌(NSCLC)占这些病例的约80%。

[0009] 此外，炎症、氧化和硝化应激以及缺氧为各种各样的疾病的标志，所述疾病包括癌症、局部缺血再灌注损伤、自身免疫和外伤，其中有效疗法仍为未满足的临床需求。作为对肿瘤具有细胞毒性但对非恶性组织无细胞毒性的抗炎剂和抗氧化剂的ABDNAZ当前正临床上针对预防和/或治疗若干疾患和疾病进行评估。这些疾患/疾病包括各种癌症、局部缺血

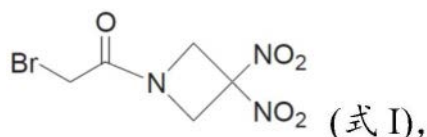
再灌注损伤 (IRI) 和自身免疫性、变性和炎症性疾病。另外, ABDNAZ正在研究中以及用于抵抗军事冲突或核泄漏 (nuclear meltdown) 期间可能遇到的核辐射的抗辐射剂或辐射防护剂, 和旨在治疗癌症期间减少化学疗法和放射疗法的非所需副作用的辐射防护剂和化学防护剂。

[0010] 然而, 从以上再现, 尽管ABDNAZ原料药具有许多有利特性, 但在制造、运输、储存和配制用于治疗的原料药时会因施加撞击或碰撞而发生爆炸, 这产生潜在安全性问题。因此, 仍需要产生持续非爆炸性形式的ABDNAZ来实现其安全储存、运输和一般处理以用于治疗性应用。

发明内容

[0011] 本发明部分地基于对ABDNAZ的新碰撞和撞击以及爆炸不敏感形式的发现、其制造和用途。

[0012] 在一个方面中, 提供了一种组合物, 所述组合物包含固体结晶、碰撞不敏感或爆炸不敏感粒子, 所述粒子包含式I化合物:



或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 所述组合物包含呈溶剂化形式的化合物。在一些实施方案中, 所述组合物包含四氢呋喃 (THF)。在一些实施方案中, 所述组合物中THF的浓度为至少约330ppm。在一些实施方案中, 所述粒子呈笼形形式 (clathrated form)。在一些实施方案中, 所述粒子包含THF。在一些实施方案中, 所述粒子中THF的浓度为至少约330ppm。在一些实施方案中, 所述组合物还包含正庚烷。在一些实施方案中, 所述组合物中正庚烷的浓度为至少约800ppm。在一些实施方案中, 所述粒子包含正庚烷。在一些实施方案中, 所述粒子中正庚烷的浓度为至少约800ppm。

[0013] 在一些实施方案中, 所述组合物具有在 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 范围内的堆积密度。在一些实施方案中, 所述堆积密度为 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.16\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.3\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方案中, 所述粒子具有小于约 $0.45\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆积密度。在一些实施方案中, 所述粒子的 $D_v(10)$ 小于约 $40\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中, 所述粒子的 $D_v(50)$ 小于约 $200\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中, 所述粒子的 $D_v(90)$ 小于约 $400\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中, 所述粒子具有实质上针状形状。在一些实施方案中, 所述组合物在 25°C 下在DMSO中具有大于约 $20\text{mg}/\text{mL}$ 的溶解度。在一些实施方案中, 所述粒子具有小于约 45° 的静止角。

[0014] 在一些实施方案中, 用所述组合物处理的癌细胞的存活力低于用包含等量ABDNAZ的碰撞敏感或爆炸敏感组合物处理的癌细胞的存活力。在一些实施方案中, 用来自所述组合物的约 $8\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的HCT 116细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感组合物的约 $8\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的HCT 116细胞的存活力低至少约50%。在一些实施方案中, 用来自所述组合物的约 $4\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的SCC VII细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感组合物的约 $4\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的SCC VII细胞的存活力低至少约25%。在一些实施方案中, 用来自所述组合物的约 $20\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的A549细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感组合物的约 $20\mu\text{M}$ ABDNAZ处理的A549细胞的存活力低至少约25%。在一些实施方案中, 在各处理

后约24小时进行测量。

[0015] 在一些实施方案中,用来自所述组合物的约10 μ M ABDNAZ处理的HCT 116细胞的存活力小于未处理的HCT 116细胞的存活力的约25%。在一些实施方案中,用来自所述组合物的约4 μ M ABDNAZ处理的SCC VII细胞的存活力小于未处理的SCC VII细胞的存活力的约50%。在一些实施方案中,用来自所述组合物的约20 μ M ABDNAZ处理的A549细胞的存活力小于未处理的A549细胞的存活力的约50%。在一些实施方案中,在各处理后约24小时进行测量。

[0016] 在一些实施方案中,所述粒子分散于除尘剂中。在一些实施方案中,所述除尘剂为聚乙二醇。

[0017] 在一些方面中,提供了包含本文所述的组合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含N,N-二甲基乙酰胺。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含抗凝剂。

[0018] 在一些方面中,提供了包含本文所述的组合物或本文所述的药物组合物和血液样品的混合物。在一些实施方案中,所述血液样品为自体血液样品或已从待用所述化合物治疗的受试者收获。在一些实施方案中,所述式I化合物的浓度为0.1mg/mL血液至10mg/mL血液。

[0019] 在另一方面中,本发明提供了一种产生式I化合物的结晶形式的方法,所述方法包括以下步骤:(a)将所述式I化合物溶解于四氢呋喃中,(b)在搅拌下将步骤(a)的溶液添加至正庚烷,以及(c)冷却通过步骤(b)产生的溶液,以产生式I的结晶形式。在一些实施方案中,步骤(a)中产生的THF溶液以介于约1:3(v/v)与约1:10(v/v)之间的比率与步骤(b)中的正庚烷合并。在一些实施方案中,在步骤(b)期间,所述添加在介于约10分钟与约6小时之间的时段内进行。

[0020] 在一个方面中,提供了具有本文所述的特征的式I化合物的结晶形式。

[0021] 在一些实施方案中,如通过使用如在2019年第七版联合国测试和标准手册(United Nations Manual of Tests and Criteria)中阐述的系列3类型(a)(ii)测试,通过将所述组合物的40mm³样品暴露于40J能量所测定,本文所述的组合物为碰撞不敏感的。在一些实施方案中,如通过使用如在2019年第七版联合国测试和标准手册中阐述的系列3类型(a)(ii)测试,通过将所述结晶形式的40mm³样品暴露于40J能量所测定,本文所述的结晶形式为碰撞不敏感的。

[0022] 在一个方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物,由此治疗受试者的癌症。在另一个方面中,本发明提供了一种在有需要的受试者中治疗癌症或保护非恶性组织免受与癌症的放射和/或化学治疗性治疗相关的损伤的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的组合物、本文所述的药物组合物或本文所述的混合物,由此治疗受试者的癌症。在一些实施方案中,将本文所述的组合物或药物组合物与从受试者收获的血液合并以产生混合物,之后向所述受试者施用所述混合物。

[0023] 在一个方面中,本文提供了治疗或预防有需要的受试者的缺血性或缺氧疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的组合物、本文所述的药物组合物或本文所述的混合物。在一些实施方案中,缺血性疾患为急性或慢性缺血性疾患。在一

些实施方案中,急性缺血性疾患为心肌梗塞、缺血性中风、肺栓塞、围产期缺氧、循环性休克、高山病(mountain sickness)或急性呼吸衰竭。在一些实施方案中,所述慢性缺血性疾患为动脉粥样硬化、慢性静脉功能不全、慢性心脏衰竭、心源性肝硬化、糖尿病、黄斑变性、睡眠呼吸暂停、雷诺氏病(Raynaud's disease)、全身性硬化症、非细菌性血栓性心内膜炎、闭塞性动脉疾病、心绞痛、短暂性脑缺血发作或慢性酒精性肝病。在一些实施方案中,所述缺氧疾患为癌症、胃或十二指肠溃疡、肝病或肾病、血小板减少症、凝血障碍、慢性疾病,产生贫血的治疗性干预,诸如癌症化学疗法,或高空病(altitude sickness)。在一些实施方案中,所述癌症为膀胱癌、乳腺癌、透明细胞肾癌、头/颈鳞状细胞癌、肺鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、结肠直肠癌、头颈癌、子宫颈癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌(SCLC)、三阴性乳腺癌、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、EBV阳性DLBCL、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓细胞白血病-1蛋白质(Mc1-1)、骨髓发育不良综合征(MDS)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。

[0024] 在一些实施方案中,本文所述的方法中的药物组合物包含至少0.5mg式I化合物且经静脉内、经鼻、经耳、腹膜内、皮下或经口施用。

[0025] 在一个方面中,本文提供了保护免受由化学疗法和/或放射疗法引起的正常组织毒性的方法,所述方法包括:在有需要的受试者暴露于所述化学疗法和/或放射疗法之前,向所述受试者皮下施用有效量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物。在一些实施方案中,所述受试者患有癌症。在一些实施方案中,所述癌症为头颈癌。在一些实施方案中,向所述受试者施用至少约0.5mg式I化合物。在一些实施方案中,向所述受试者施用约0.5mg至4mg式I化合物。在一些实施方案中,以一次或多次分开注射形式施用所述量的式I化合物。在一些实施方案中,所述正常组织毒性为急性粘膜炎或吞咽困难。在一些实施方案中,所述粘膜炎为晚期粘膜炎。

[0026] 在一个方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的选自由自身免疫性疾病、炎症性疾病、神经变性疾病和神经肌肉病症组成的组的病症的方法,所述方法包括以有效改善病症的症状的量向所述受试者施用负载剂量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物,并且此后施用维持剂量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物以维持症状的改善持续延长的时间段。

[0027] 在一个方面中,本文提供了用于增加需要治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病、神经变性疾病或神经肌肉病症的受试者的依从性和耐受性的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物;其中施用所述治疗有效量并不引起血液、神经、肺、代谢、心血管、皮肤、肾脏、胃肠、泌尿生殖、炎症、自身免疫、甲状腺和免疫缺陷相关副作用;并且其中所述受试者以至少1mg或 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 的RRx-001或其类似物的累积剂量完成治疗。

[0028] 在一个方面中,本文提供了预防有需要的受试者中选自由自身免疫性疾病、炎症性疾病、神经变性疾病和神经肌肉病症组成的组的病症的症状的引发、发展或恶化的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物以预防

所述病症的症状的引发、发展或恶化。

[0029] 在一个方面中,本文提供了预防有需要的受试者中选自由自身免疫性病症、炎症性病症、神经变性病症和神经肌肉病症组成的组的病症的症状的引发、发展或恶化的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物以预防病症的症状的引发、发展或恶化。

[0030] 在一个方面中,本文提供了用于增强哺乳动物的身体表现的方法,所述方法包括:在所述身体表现之前,向所述哺乳动物施用有效量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物。

[0031] 在一个方面中,本文提供了用于预防或治疗患者的肺高血压(PH)的方法,所述方法包括:施用治疗有效量的本文所述的组合物、药物组合物或混合物。

[0032] 在另一个方面,本发明提供了一种通过本文所述的方法制备的式I化合物的结晶形式。在一些实施方案中,所述组合物可包含呈溶剂化形式的化合物,其中溶剂可以是例如四氢呋喃(THF)。或者或另外,所述组合物可包含呈笼形形式的颗粒,其中所述颗粒可包含例如THF。在另一个方面,本发明提供了一种包含如本文所述的组合物的药物组合物。

附图说明

[0033] 可参考结合附图进行的以下描述理解本申请。

[0034] 图1A-1C描绘绘制相对细胞存活力随样品剂量变化的图。

[0035] 图2描绘绘制浑浊度随样品浓度变化的图。

[0036] 图3A和3B描绘具有实质上针状形状的ABDNAZ粒子的示例性SEM图像。

[0037] 图4描绘具有实质上大容积或圆形形状的ABDNAZ粒子的示例性SEM图像。

[0038] 图5A描绘不用THF结晶的RRx-001粒子的堆积密度;图5B描绘用THF结晶的RRx-001粒子的堆积密度;图5C描绘碰撞不敏感RRx-001粒子的堆积密度;并且图5D描绘碰撞敏感RRx-001粒子的堆积密度。

[0039] 图5E和5F描绘堆积密度的经验概率函数。

[0040] 图5G和5H描绘基于堆积密度的统计分析的盒状图。

[0041] 图6A描绘不用THF结晶的RRx-001粒子的D10;图6B描绘用THF结晶的RRx-001粒子的D10;图6C描绘碰撞不敏感RRx-001粒子的D10;并且图6D描绘碰撞敏感RRx-001粒子的D10。

[0042] 图6E和6F描绘D10的经验概率函数。

[0043] 图6G和6H描绘基于D10的统计分析的盒状图。

[0044] 图7A描绘不用THF结晶的RRx-001粒子的D50;图7B描绘用THF结晶的RRx-001粒子的D50;图7C描绘碰撞不敏感RRx-001粒子的D50;并且图7D描绘碰撞敏感RRx-001粒子的D50。

[0045] 图7E和图7F描绘D50的经验概率函数。

[0046] 图7G和图7H描绘基于D50的统计分析的盒状图。

[0047] 图8A描绘不用THF结晶的RRx-001粒子的D90;图8B描绘用THF结晶的RRx-001粒子的D90;图8C描绘碰撞不敏感RRx-001粒子的D90;并且图8D描绘碰撞敏感RRx-001粒子的D90。

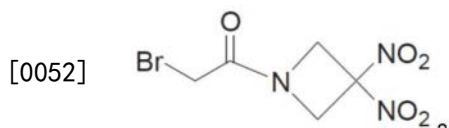
[0048] 图8E和8F描绘D90的经验概率函数。

[0049] 图8G和8H描绘基于D90的统计分析的盒状图。

具体实施方式

[0050] 本发明部分提供2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)的碰撞不敏感或爆炸不敏感结晶形式、产生所述结晶形式的方法和使用此类组合物治疗不同医学疾患的方法。

[0051] ABDNAZ(具有式 $C_5H_6BrN_3O_5$ 的二硝基氮杂环丁烷)具有以下化学结构:



[0053] 临床上评估此化合物用于治疗癌症和其他缺血性/缺氧疾病和病症以及保护非恶性组织免受化学疗法和/或放射的毒性。合成化合物的先前方法(Straessler等人ORG.PROCESS RES.DEV.(2012)16,512-517)已产生化合物的结晶形式。然而,这些结晶形式可为爆炸性的,且关于碰撞敏感性或爆炸敏感性展现高度的可变性,例如在常规碰撞敏感性或爆炸敏感性测试下。

[0054] 因此,化合物的这种结晶形式的特征可影响化合物的运输、储存和使用。

[0055] 本发明部分基于以下发现:可消除化合物的结晶形式的碰撞敏感性或爆炸敏感性,由此制造对于运输、储存和使用安全的化合物。这已通过改变或“调整”晶体的生理化学特征(例如其碰撞敏感性或爆炸敏感性和可流动性),而不改变组合物的内在化学特性来实现。化合物的结晶形式的这种调整已通过合成结束时使用某些结晶条件实施特定再结晶步骤来实现,所述条件保证产生具有正常敏感性的材料。

[0056] 本发明的各方面如下阐述于各章节中;然而,一个特定章节中所描述的本发明的方面不限于任何特定章节。此外,当变量未随附定义时,以所述变量的先前定义为准。

[0057] 定义

[0058] 为便于理解本发明,下文定义多个术语和短语。

[0059] 除非上下文不适当,否则如本文所使用,术语“一(a/an)”和“所述(the)”意指“一个或多个”且包括复数个。

[0060] 如本文所使用,术语“受试者”是指待通过本发明的方法治疗的生物体。此类生物体优选包括但不限于哺乳动物(例如,鼠类、猿猴、马、牛、猪、犬、猫等),且最优选包括人类。在本发明的上下文中,术语“受试者”通常是指将接受或已接受以凋亡过程的失调为特征的疾患的治疗(例如,施用本发明化合物和任选的一种或多种其他剂)的受试者。

[0061] 如本文所使用,术语“有效量”是指足以实现有益或所需结果的化合物(例如,本发明化合物)的量。有效量可以一次或多次施用、施加或给药来施用且不意图限于特定制剂或施用途径。如本文所使用,术语“治疗”包括引起疾患、疾病、病症等的改善或其症状减缓的任何作用,例如减轻、减少、调节、减缓或消除。

[0062] 如本文所使用,术语“药物组合物”是指活性剂与赋形剂或惰性或活性载体的组合,使得组合物尤其适合于体内或离体诊断或治疗用途。

[0063] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指标准药物载体中的任一者,诸如磷

酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(例如诸如油/水或水/油乳液),和各种类型的润湿剂。组合物还可包括稳定剂和防腐剂。载体、稳定剂和佐剂的实例。(参见例如Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, Mack Publ. Co., Easton, PA[1975])。

[0064] 如本文所使用,术语“药学上可接受的盐”是指适合于药物施用的本发明化合物的在向受试者施用后能够提供本发明化合物或其活性代谢物或残余物的任何环形盐(例如,酸或碱)。如本领域技术人员所知,本发明化合物的“盐”可衍生自无机或有机酸和碱。

[0065] 酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、过氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯对磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。诸如草酸的其他酸尽管本身为药学上不可接受的,但可用于制备适用作中间体的盐以获得本发明化合物及其药学上可接受的酸加成盐。

[0066] 碱的实例包括但不限于碱金属(例如,钠)氢氧化物、碱土金属(例如,镁)氢氧化物、氨和式 NW_4^+ 化合物,其中W为 C_{1-4} 烷基等。

[0067] 盐的实例包括但不限于:乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、氟庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。盐的其他实例包括本发明化合物的阴离子与适合阳离子(诸如 Na^+ 、 NH_4^+ 和 NW_4^+ (其中W为 C_{1-4} 烷基))的化合物等。

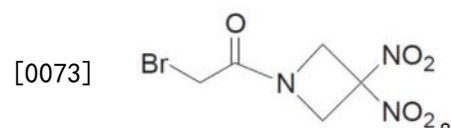
[0068] 对于治疗用途而言,本发明化合物的盐预期为药学上可接受的。然而,药学上不可接受的酸与碱的盐也可用于例如药学上可接受的化合物的制备或纯化中。

[0069] 在整个说明书中,当组合物和药盒描述为具有、包括或包含特定组分时,或当过程和方法描述为具有、包括或包含特定步骤时,经考虑,另外存在基本上由列举组分组成或由列举组分组成的本发明的组合物和药盒,且存在基本上由列举的加工步骤组成或由列举的加工步骤组成的根据本发明的过程和方法。

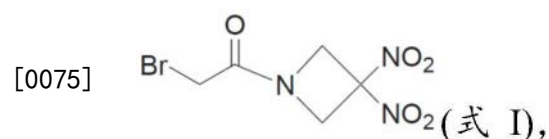
[0070] 一般而言,除非另外规定,否则指明百分比的组合物以重量计。此外,如果变量未附定义,则以所述变量的先前定义为准。

[0071] 1,2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)的结晶形式

[0072] 本发明部分提供2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)的碰撞不敏感结晶形式,其为式I化合物:



[0074] 在一个方面中,本发明提供包含固体结晶、非碰撞或非爆炸敏感粒子的组合物,所述粒子包含式I化合物:



或其药学上可接受的盐,所述固体结晶、非碰撞或非爆炸敏感粒子具有小于约45度的静止

角。

[0076] 组合物可包含呈溶剂化形式的化合物,其中所述溶剂可为例如四氢呋喃(THF)。在一些实施方案中,溶剂为本文所述的任何溶剂或溶剂的任何组合。

[0077] 替代地或另外,组合物可包含呈笼形形式的粒子,其中所述粒子可包含例如THF。在一些实施方案中,溶剂为本文所述的任何溶剂或溶剂的任何组合。

[0078] 粒子可具有本文所述的特征的组合。举例而言,粒子可具有在 $50\mu\text{m}$ 至 $300\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 至 $200\mu\text{m}$ 或 $50\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 范围内的中值粒度。粒子可具有如下粒度分布:其中 $D_v(10)$ 、 D_{10} 或 x_{10} 小于 $50\mu\text{m}$ 、小于 $40\mu\text{m}$ 、小于 $30\mu\text{m}$ 或小于 $20\mu\text{m}$ 。另外,粒子可具有如下粒度分布:其中 $D_v(50)$ 、 D_{50} 或 x_{50} 值小于 $100\mu\text{m}$ 、小于 $90\mu\text{m}$ 、小于 $80\mu\text{m}$ 、小于 $70\mu\text{m}$ 或小于 $60\mu\text{m}$,和/或粒子可具有如下粒度分布:其中 $D_v(90)$ 、 D_{90} 或 x_{90} 值小于 $300\mu\text{m}$ 、小于 $250\mu\text{m}$ 、小于 $200\mu\text{m}$ 、小于 $150\mu\text{m}$ 、或小于 $100\mu\text{m}$,和/或粒子可具有如下粒度分布,其中 D_{10} 或 x_{10} 值大于 $20\mu\text{m}$ 、大于 $30\mu\text{m}$ 、大于 $40\mu\text{m}$ 或大于 $50\mu\text{m}$ 。

[0079] 在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物具有如下粒度分布:其中 $D_v(10)$ 、 D_{10} 或 x_{10} 小于约 $40\mu\text{m}$; $D_v(50)$ 、 D_{50} 或 x_{50} 小于约 $200\mu\text{m}$;和/或 $D_v(90)$ 、 D_{90} 或 x_{90} 小于约 $400\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物具有如下粒度分布:其中 $D_v(10)$ 、 D_{10} 或 x_{10} 小于约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或 $80\mu\text{m}$; $D_v(50)$ 、 D_{50} 或 x_{50} 小于约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、200、250或 $300\mu\text{m}$;和/或 $D_v(90)$ 、 D_{90} 或 x_{90} 小于约40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、550、600、650、700或 $800\mu\text{m}$ 。

[0080] 取决于再结晶条件,所得晶体可含有残余或痕量的四氢呋喃,例如小于800、700、600、500、400、300、200或100ppm,如例如通过气相色谱所测定。替代地或另外,所得晶体可包含残余或痕量的正庚烷,例如小于900、800、700、600、500、400、300、200或100ppm,如例如通过气相色谱所测定。

[0081] 在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中四氢呋喃的浓度为至少约330ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中四氢呋喃的浓度为至少约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500或4000ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中四氢呋喃的浓度小于约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500或4000ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中四氢呋喃的浓度具有约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、

430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500或4000ppm的上限,和独立选择的约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500或4000ppm的下限,其中上限大于下限。

[0082] 在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子具有实质上针状形状。图3A和3B提供实质上针状形状的实例。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子不具有实质上大体积或圆形形状。图4提供实质上大体积或圆形形状的实例。在一些实施方案中,形状为基于SEM图像测定。

[0083] 在某些实施方案中,组合物具有在 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 范围内的堆积密度。举例而言,堆积密度为 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.16\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.3\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0084] 在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物具有小于约 $0.45\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆积密度。在一些实施方案中,组合物具有小于约0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆积密度。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物具有大于约0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆积密度。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物的堆积密度具有约0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 的上限和独立选择的约0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 的下限,其中上限大于下限。

[0085] 在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物的溶解度或平衡溶解度在DMSO中大于约20mg/mL。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物的溶解度或平衡溶解度大于约16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26或27mg/mL。在一些实施方案中,在25℃下测量溶解度或平衡溶解度。在一些实施方案中,在37℃下测量溶解度或平衡溶解度。在一些实施方案中,在DMSO中测量溶解度或平衡溶解度。在一些实施方案中,根据N.Colclough等人,“High throughput solubility determination with application to selection of compounds for fragment screening”*Bioorganic&Medicinal Chemistry*第16卷,第13期(2008):6611-6616中所描述的方法测量溶解度或平衡溶解度。

[0086] 在一些实施方案中,用本文所述的ABDNAZ的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物处理的癌细胞的存活力低于用ABDNAZ的碰撞敏感或爆炸敏感晶体或组合物处理的癌细胞的存活力。在一些实施方案中,癌细胞为HCT-116、SCC VII或A549。在一些实施方案中,处理后24小时测量细胞存活力。在一些实施方案中,使用MTT(3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎓溴化物)比色测定来测量细胞存活力。在一些实施方案中,在570nm下测量细胞存活力作为光学密度(OD)。在一些实施方案中,相对于未接受任何处理的对照测量细胞存活力。在一些实施方案中,以约 $10\mu\text{M}$ 剂量用HCT 116测量和/或比较细胞存活力。在一些实施方案中,以约 $4\mu\text{M}$ 剂量用SCC VII测量和/或比较细胞存活力。在一些实施方案中,以约 $20\mu\text{M}$ 剂量用A549测量和/或比较细胞存活力。在一些实施方案中,以约1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或30 μ M剂量测量和/或比较细胞存活力。

[0087] 在一些实施方案中,用本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物处理的癌细胞的存活力低于用包含等量ABDNAZ的碰撞敏感或爆炸敏感粒子或组合物处理的癌细胞的存活力。在一些实施方案中,用本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物处理的癌细胞的存活力比用包含等量ABDNAZ的碰撞敏感或爆炸敏感粒子或组合物处理的癌细胞的存活力低至少约25%。在一些实施方案中,用本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物处理的癌细胞的存活力比用包含等量ABDNAZ的碰撞敏感或爆炸敏感粒子或组合物处理的癌细胞的存活力低至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

[0088] 在一些实施方案中,如在处理后24小时用HCT 116细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约8 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感晶体或组合物的(理论上)约8 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力低至少约50%。在一些实施方案中,如在处理后24小时用HCT 116细胞系所测量,用来自本文所描述碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约8 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感晶体或组合物的(理论上)约8 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力低至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

[0089] 在一些实施方案中,ABDNAZ浓度前的“(理论上)”指示浓度可基于以给定体积添加的ABDNAZ的总量,且因此可能未必对应于实际上溶解或可用于细胞的ABDNAZ的浓度。

[0090] 在一些实施方案中,如通过处理后24小时用SCC VII细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约4 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感晶体或组合物的(理论上)约4 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力低至少约25%。在一些实施方案中,如通过处理后24小时用SCC VII细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约4 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感晶体或组合物的(理论上)约4 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力低至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

[0091] 在一些实施方案中,如通过处理后24小时用A549细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约20 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感晶体或组合物的(理论上)约20 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力低至少约25%。在一些实施方案中,如通过处理后24小时用A549细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约20 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力比用来自碰撞敏感或爆炸敏感晶体或组合物的(理论上)约20 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力低至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

[0092] 在一些实施方案中,如通过处理后24小时用HCT 116细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约10 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力小于对照的存活力的约25%。在一些实施方案中,如通过处理后24小时用HCT 116细胞

系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约10 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力小于对照的存活力的约20%、25%、30%、35%、40%或45%。

[0093] 在一些实施方案中,如通过处理后24小时用SCC VII细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约4 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力小于对照的存活力的约50%。在一些实施方案中,如通过处理后24小时用SCC VII细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约4 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力小于对照的存活力的约30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%。

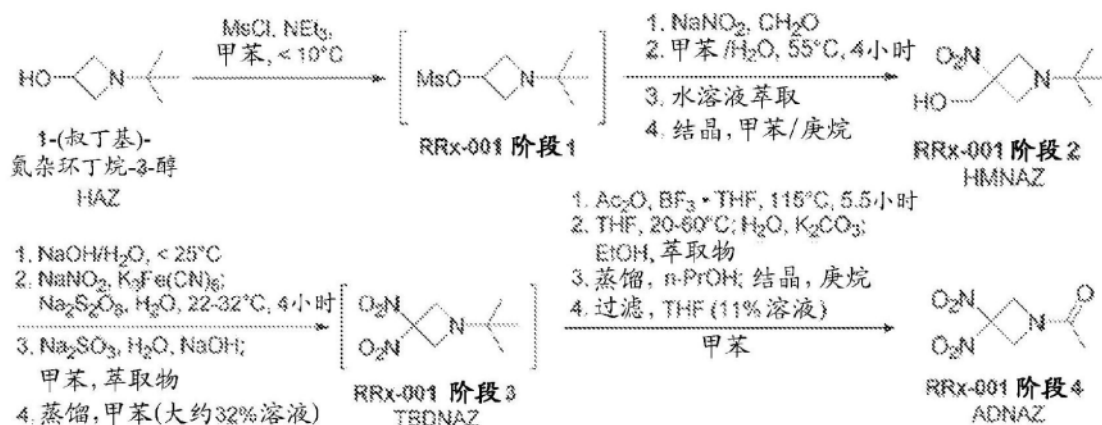
[0094] 在一些实施方案中,如通过处理后24小时用A549细胞系所测量,用来自本文所描述碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约20 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力小于对照的约50%。在一些实施方案中,如通过处理后24小时用A549细胞系所测量,用来自本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感晶体或组合物的(理论上)约20 μ M ABDNAZ处理的癌细胞的存活力小于对照的存活力的约30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%。

[0095] II. 制备ABDNAZ的结晶形式的方法

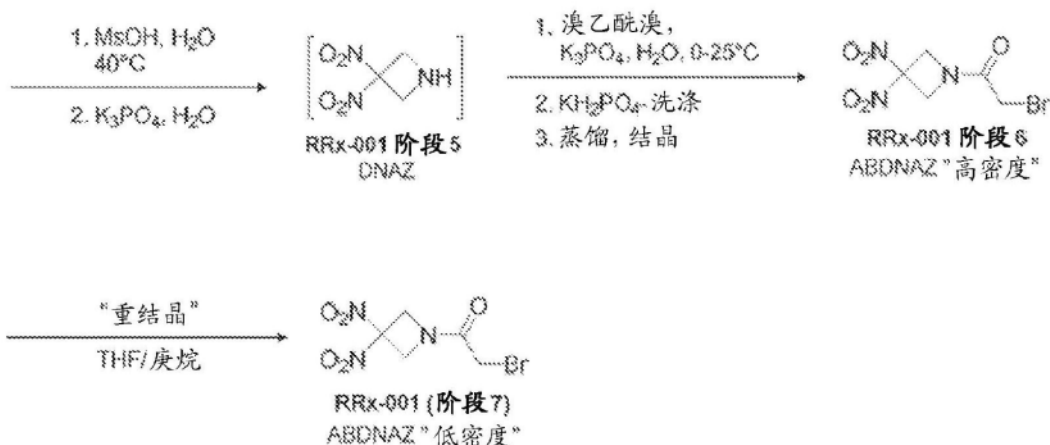
[0096] 用于制备ABDNAZ的方法已公开于美国专利第7,507,842号(“’842专利”)和美国专利第8,471,041号(“’041专利”)中。’842专利中公开的方法涉及1-叔丁基3,3-二硝基氮杂环丁烷(DNAZ)与溴乙酰溴和三氟化硼合乙醚的反应,通过冷却反应混合物,添加二氯甲烷,过滤形成的DNAZ HBr,用水洗涤二氯甲烷滤液,将其干燥且接着蒸发二氯甲烷从其中分离ABDNAZ。’041专利中公开的方法涉及3,3-二硝基氮杂环丁烷(DNAZ)与溴乙酰溴和三氟化硼合乙醚于二氯甲烷中反应以产生包含ABDNAZ和DNAZ的溴化氢盐的反应混合物,从其中分离DNAZ,将乙醇添加至二氯甲烷和ABDNAZ中,在减压下蒸发二氯甲烷以形成ABDNAZ/乙醇悬浮液且接着从ABDNAZ/乙醇悬浮液过滤乙醇。

[0097] 然而,这些专利不解决对启动所获得ABDNAZ的雷管(“爆炸敏感性”)的碰撞敏感性或爆炸敏感性和敏感性,其为不可预测的,并且因此为危险的。

[0098] 碰撞不敏感或爆炸不敏感的ABDNAZ的结晶形式可例如如本文中所描述,例如如下合成流程中所阐述而产生。



[0099]



[0100] 在一些实施方案中,HAZ为1-叔丁基氮杂环丁烷-3-醇。在一些实施方案中,HMNAZ为1-叔丁基-3-羟甲基-3-硝基氮杂环丁烷。在一些实施方案中,TBDNAZ为1-叔丁基-3,3-二硝基氮杂环丁烷。在一些实施方案中,ADNAZ为1-乙酰基-3,3-二硝基氮杂环丁烷。在一些实施方案中,DNAZ为3,3-二硝基氮杂环丁烷。

[0101] 在一些实施方案中,根据以上合成流程合成RRx-001。在一些实施方案中,HAZ经甲磺酰化以活化醇以供通过亚硝酸钠进行亲核取代。在一些实施方案中,通过甲醛截留所产生的中间体(流程中的经标记"RRx-001阶段1")以产生HMNAZ。在一些实施方案中,TBDNAZ通过使用六氰亚铁酸钾(III)作为催化剂引入第二硝基而由HMNAZ产生。在一些实施方案中,TBDNAZ的叔丁基经由路易斯酸催化的去烷基乙酰化而由乙酰基置换,因此提供ADNAZ。在一些实施方案中,在酸性条件下移除ADNAZ的乙酰基,且随后使用肖顿鲍曼条件(Schotten-Baumann conditions)由溴乙酰基置换,因此产生呈其高密度形式的ABDNAZ。在一些实施方案中,呈其高密度形式的ABDNAZ经再结晶以获得其碰撞不敏感低密度形式。

[0102] 由HAZ进行的RRx-001阶段1和2(HMNAZ)生产

[0103] 在一些实施方案中,HAZ经甲磺酰化。在一些实施方案中,HAZ的甲磺酰化活化醇以供通过亚硝酸钠进行亲核取代。在一些实施方案中,将甲磺酰氯添加至HAZ中以进行HAZ的甲磺酰化。在一些实施方案中,在将甲磺酰氯添加至HAZ之前移除水。在一些实施方案中,通过共沸蒸馏甲苯中的起始材料溶液来移除水。在一些实施方案中,略微地增加三乙胺的量以确保在以下步骤期间维持碱性pH,因此减少所释放NO_x的量。在一些实施方案中,将产物溶液直接叠缩至下一步骤中。在一些实施方案中,第二步骤中的试剂量(亚硝酸钠和甲

醛)经加倍以实现较高产率。在一些实施方案中,各自使用约4小时的添加时间以及搅拌时间。在一些实施方案中,使用约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10小时的添加时间。在一些实施方案中,使用约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10小时的搅拌时间。在一些实施方案中,在高温(例如,约35℃)下进行水处理以使产物保持在溶液中。在一些实施方案中,高温为约30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃或50℃。在一些实施方案中,在经由蒸馏浓缩有机相之前,添加水以促进残余甲醛的共沸移除。在一些实施方案中,从甲苯/正庚烷(约1:1)分离产生足够纯度(99.8% -a/a, 99% -w/w)的淡黄色产物。在一些实施方案中,经由从纯甲苯分离,以约4%额外(o.th.)产率为代价获得白色至灰白色和分析纯的产物。

[0104] 由HMNAZ进行的RRx-001阶段3(TBDNAZ)生产

[0105] 在一些实施方案中,逐份添加用于氧化硝化的末端氧化剂(过硫酸钠)以促进溶解于反应混合物中。在一些实施方案中,使反应温度增加至22℃至32℃以防止RRx-001阶段3(TBDNAZ)免于结晶。在一些实施方案中,在完全转化之后引入用亚硫酸钠淬灭以允许用甲苯置换二氯甲烷以用于产物的稀释和萃取。在一些实施方案中,引入额外水性洗涤液以从有机相移除残余盐。在一些实施方案中,当用于以下步骤的过程溶剂也为甲苯时,仅使用共沸干燥(而非溶剂交换)。在一些实施方案中,在冷藏条件下储存甲苯中的RRx-001阶段3溶液(大约32% -w/w)。

[0106] 由TBDNAZ进行的RRx-001阶段4(ADNAZ)生产

[0107] 在一些实施方案中,在BF₃催化下在回流下将TBDNAZ和乙酸酐转化为ADNAZ。在一些实施方案中,在50℃下的安全性过程内控制后,在BF₃催化下在回流下将TBDNAZ和乙酸酐转化为ADNAZ以确保反应开始。在一些实施方案中,引入时间上限以防止ADNAZ免于分解。在一些实施方案中,用THF稀释使产物在用碳酸钾水溶液淬灭期间保持于溶液中。在一些实施方案中,添加乙醇产生优异相分离。在一些实施方案中,在溶剂交换后,产物从正丙醇/正庚烷中结晶。在一些实施方案中,实施安全性测量以防止处理碰撞敏感或爆炸敏感材料:例如(i) 在一些实施方案中,滤饼经水润湿洗涤,因为干燥ADNAZ为碰撞敏感或爆炸敏感的;和(ii) 使用THF从过滤器中溶解出水润湿滤饼。

[0108] RRx-001阶段5(DNAZ)和6(ABDNAZ“高密度”)生产

[0109] 在一些实施方案中,在酸性条件下进行乙酰基的移除。在一些实施方案中,使用甲磺酸。在一些实施方案中,使用5当量酸和15当量水。在一些实施方案中,在约40℃下运行反应。在一些实施方案中,在20℃或更高、25℃或更高、30℃或更高、35℃或更高、40℃或更高、45℃或更高或50℃或更高温度下运行反应。在一些实施方案中,将反应混合物淬灭至磷酸钾水溶液中以避免粘度变化和盐沉淀问题。

[0110] 在一些实施方案中,使用磷酸钾作为碱进行以下酰化。在一些实施方案中,肖顿-鲍曼条件用于将大多数亲核剂保持在水相中,在水相中其无法通过置换不稳定α-溴化物形成杂质。在这些条件下,所产生的唯一杂质源于仲胺RRx-001阶段5与产物的反应。在一些实施方案中,此杂质的量通过调节甲苯/THF比率(且因此溶剂系统的极性)和/或限制添加时间(下限和上限两者)而受到限制。在一些实施方案中,要求弱酸性处理以保证RRx-001阶段6于溶液中的稳定性。在一些实施方案中,从甲苯/MiBK(MiBK=4-甲基-2-戊酮)结晶得到呈API质量的产物。在一些实施方案中,由于RRx-001阶段6的碰撞敏感性或爆炸敏感性,使用

THF从过滤溶解产物。在一些实施方案中,RRx-001阶段6(于THF中的溶液)需要冷藏。

[0111] RRx-001阶段7

[0112] 在一些实施方案中,将高密度ABDNAZ(干燥)溶解于乙酸乙酯中。在一些实施方案中,添加所得溶液以快速搅拌正庚烷。在一些实施方案中,溶剂因此变为THF。在一些实施方案中,为增加对结晶的控制,在高温(例如,30℃至35℃)下将RRx-001阶段6于THF中的溶液缓慢添加至快速搅拌的正庚烷中且采用缓慢冷却速率。

[0113] 已发现,在合成中的最后一个步骤,从阶段6材料至阶段7材料再结晶ABDNAZ在产生本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感材料中至关重要。在此步骤中,方案包括以下步骤:
(a) 将式I化合物或碰撞敏感或爆炸敏感ABDNAZ(诸如来自阶段6材料的ABDNAZ)溶解于四氢呋喃中,(b) 在例如室温下将步骤(a)的溶液添加至正庚烷中,和(c) 使步骤(b)的溶液冷却至例如15℃、10℃或5℃,由此提供式I化合物的碰撞不敏感结晶形式。在步骤(b)期间,历经至少30分钟的时段将四氢呋喃溶液以约1:5(v/v;即THF溶液的体积:庚烷的体积=1:5)的比率添加至庚烷中持续至少一小时,同时搅拌庚烷。在步骤(c)期间,将混合物搅拌至少30分钟、45分钟,持续至少一小时。可通过过滤采集所得材料且干燥。在一些实施方案中,当在步骤(b)期间将诸如丙酮或二氯甲烷的另一种溶剂添加至庚烷中时,所得材料为碰撞敏感或爆炸敏感的。

[0114] 在一些实施方案中,方案包括步骤(a) 将式I化合物或碰撞敏感或爆炸敏感ABDNAZ(诸如来自阶段6材料的ABDNAZ)溶解于溶剂1中。在一些实施方案中,方案包括步骤(b) 在温度 T_1 将步骤(a)的溶液添加至溶剂2中。在一些实施方案中,方案包括步骤(c) 使步骤(b)的溶液从温度 T_1 冷却至 T_2 ,由此提供式I化合物的碰撞不敏感结晶形式。在步骤(b)的一些实施方案中,将步骤(a)的溶液以约1: R_1 (v/v;THF溶液的体积:庚烷的体积=1: R_1)的比率添加至溶剂2中。在步骤(b)的一些实施方案中,历经 t_1 的时段将步骤(a)的溶液添加至溶剂2中,同时搅拌溶剂2。在步骤(c)的一些实施方案中,将混合物搅拌 t_2 的时段。在一些实施方案中,可通过过滤采集所得材料且干燥。

[0115] 在一些实施方案中,溶剂1为极性非质子溶剂。在一些实施方案中,溶剂1为边界极性非质子溶剂。在一些实施方案中,溶剂具有小于约10的介电常数。在一些实施方案中,溶剂具有小于约7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、20、30、40或50的介电常数。在一些实施方案中,溶剂具有小于约2的偶极矩。在一些实施方案中,溶剂具有小于约1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5或5.5的偶极矩。在一些实施方案中,溶剂为四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯,或其任何组合。在一些实施方案中,溶剂为四氢呋喃。在一些实施方案中,溶剂1为氧化溶剂。在一些实施方案中,溶剂1为醇、酯或酮。在一些实施方案中,溶剂1为乙酸乙酯(EtOAc)、甲基异丁基酮(MiBK)、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷,或其任何组合。在一些实施方案中,溶剂1为乙酸、乙酸乙酯、乙醚、二氯甲烷、乙酸正丁酯、氯苯、邻二氯苯,或其任何组合。

[0116] 在一些实施方案中,溶剂2为非极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂2为极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂2为正庚烷、甲基异丁基酮(MiBK)、二氯甲烷,或其任何组合。

[0117] 在一些实施方案中,溶剂1为EtOAc且溶剂2为正庚烷。在一些实施方案中,溶剂1为乙醇且溶剂2为二氯甲烷。在一些实施方案中,溶剂1为MiBK且溶剂2为正庚烷。在一些实施方案中,溶剂1为THF且溶剂2为正庚烷。

[0118] 在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中溶剂1的浓度为至少约330ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中溶剂1的浓度为至少约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500或4000ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中溶剂1的浓度小于约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500或4000ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中溶剂1的浓度具有约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500或4000ppm的上限,和独立选择的约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500或4000ppm的下限,其中上限大于下限。

[0119] 在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中溶剂2的浓度为至少约800ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中溶剂2的浓度为至少约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500、3000、3500、4000、4500或5000ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中溶剂2的浓度小于约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500、3000、3500、4000、4500或5000ppm。在一些实施方案中,本文所述的碰撞不敏感或爆炸不敏感ABDNAZ粒子或组合物中溶剂2的浓度具有约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500、3000、3500、4000、4500或5000ppm的上限,和独立选择的约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、

340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500、3000、3500、4000、4500或5000ppm的下限,其中上限大于下限。

[0120] 在一些实施方案中, T_1 在约30℃与约35℃之间。在一些实施方案中, T_1 为至少20℃。在一些实施方案中, T_1 为约15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃或95℃。在一些实施方案中, T_1 为至少约15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃或95℃。在一些实施方案中, T_1 小于约15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃或95℃。在一些实施方案中, T_1 具有约15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃或95℃的上限,和独立选择的约15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃或95℃的下限,其中上限大于下限。

[0121] 在一些实施方案中, T_2 在约0℃与约10℃之间。在一些实施方案中, T_2 小于约20℃。在一些实施方案中, T_2 为约-20℃、-17.5℃、-15℃、-12.5℃、-10℃、-7.5℃、-5℃、-2.5℃、0℃、2.5℃、5℃、7.5℃、10℃、12.5℃、15℃、17.5℃、20℃、22.5℃、25℃、27.5℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃或90℃。在一些实施方案中, T_2 为至少约-20℃、-17.5℃、-15℃、-12.5℃、-10℃、-7.5℃、-5℃、-2.5℃、0℃、2.5℃、5℃、7.5℃、10℃、12.5℃、15℃、17.5℃、20℃、22.5℃、25℃、27.5℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃或90℃。在一些实施方案中, T_2 小于约-20℃、-17.5℃、-15℃、-12.5℃、-10℃、-7.5℃、-5℃、-2.5℃、0℃、2.5℃、5℃、7.5℃、10℃、12.5℃、15℃、17.5℃、20℃、22.5℃、25℃、27.5℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃或90℃。在一些实施方案中, T_2 具有约-20℃、-17.5℃、-15℃、-12.5℃、-10℃、-7.5℃、-5℃、-2.5℃、0℃、2.5℃、5℃、7.5℃、10℃、12.5℃、15℃、17.5℃、20℃、22.5℃、25℃、27.5℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃或90℃的上限,和独立选择的约-20℃、-17.5℃、-15℃、-12.5℃、-10℃、-7.5℃、-5℃、-2.5℃、0℃、2.5℃、5℃、7.5℃、10℃、12.5℃、15℃、17.5℃、20℃、22.5℃、25℃、27.5℃、30℃、32.5℃、35℃、37.5℃、40℃、42.5℃、45℃、47.5℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃或90℃的下限,其中上限大于下限。

[0122] 在一些实施方案中, R_1 为约5。在一些实施方案中, R_1 在约3与约10之间。在一些实施方案中, R_1 为约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45或50。在一些实施方案

中, R_1 为至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45或50。在一些实施方案中, R_1 小于约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45或50。在一些实施方案中, R_1 具有约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45或50的上限, 和独立选择的约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45或50的下限, 其中上限大于下限。

[0123] 在一些实施方案中, t_1 为约0.5小时。在一些实施方案中, t_1 在约10分钟与约6小时之间。在一些实施方案中, t_1 为至少约10分钟。在一些实施方案中, t_1 为约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或10小时。在一些实施方案中, t_1 为至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、210或240分钟。在一些实施方案中, t_1 小于约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或10小时。在一些实施方案中, t_1 具有约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或10小时的上限, 和独立选择的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、210或240小时的下限, 其中上限长于下限。

[0124] 在一些实施方案中, t_2 为至少约2小时。在一些实施方案中, t_2 为至少约0.5小时。在一些实施方案中, t_2 为约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或10小时。在一些实施方案中, t_2 为至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或10小时。在一些实施方案中, t_2 小于约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或10小时。在一些实施方案中, t_2 具有约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或10小时的上限, 和独立选择的约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9或10小时的下限, 其中上限大于下限。

[0125] 可使用一种或多种标准方案, 例如如2019年第七版联合国测试和标准手册(橙皮书)中所描述测试所得化合物的碰撞敏感性或爆炸敏感性。举例而言, 可通过系列3类型(a)(ii)测试程序使用BAM Fallhammer测定化合物的爆炸性, 例如结晶ABDNAZ, 如橙皮书中所描述。进行测试以使得安置于碰撞装置中的40mm³样品经受40J能量(例如, 使用从40cm高度下降的10kg液滴重量)。在相同实验条件下对六个独立样品进行测试, 且操作员确定是否发生爆炸。如果所有六个样品均不发生爆炸, 则材料表征为非碰撞敏感或爆炸敏感或碰撞不敏感或爆炸不敏感。然而, 如果样品中的一者未通过测试且引起爆炸, 则材料表征为碰撞敏感或爆炸敏感。

[0126] 通过RRx-001的先前组合物, 在40焦耳(在0.4m高度下10kg质量)通过BAM

Fallhammer测试观察到阳性结果,此与爆炸性TNT、HMX和RDX的那些结果类似。在此基础上,已将RRx-001分类为1级爆炸物,且因此需要特别配备和准许的设施,优选远离密集人群中心且符合大多数最新爆炸物安全 and 环境法规,以及经过恰当训练和认证的人员合成且储存这些化合物。对于临床使用,全球仅存在少数具有适当CMC/cGMP专业知识和设备的设施。因此,RRx-001的先前组合物的大规模制造仅限于具有提供后期临床材料的能力和经验的生态栖位合同制造组织(contract manufacturing organization;CMO),且为用于商业化的可行选择。然而,通过本发明公开的组合物,观察到未反应的情况下一致且反复地阴性的BAM Fallhammer测试结果(10kg质量,0.40m高度,40J)。

[0127] 另一标准测试评估材料是否可用8号火帽引起爆炸。“8号测试火帽”是指含有用于使测试材料爆炸的起爆药的金属胶囊,在此情况下为ABDNAZ。通过ABDNAZ之前述组合物,爆炸敏感性可变,即ABDNAZ有时能够爆炸且有时ABDNAZ不能爆炸。

[0128] III. 药物组合物

[0129] 本发明提供包含活性治疗剂和一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂的药物组合物。在某些实施方案中,活性治疗剂为ABDNAZ,使得本发明提供包含与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂配制在一起的ABDNAZ的药物组合物。药物组合物可包含呈治疗有效量的ABDNAZ。如下文详细描述,本发明的药物组合物可经特别配制以按液体形式施用,包括适于以下的那些(1):经口施用,例如顿服药(水溶液或非水性溶液或悬浮液);和(2)通过例如皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射以例如无菌溶液或悬浮液或持续释放制剂形式肠胃外施用。

[0130] 如本文中所使用的短语“治疗有效量”意指对于以适用于任何医疗治疗的合理益处/风险比在动物的至少一个细胞亚群中产生一些所需治疗作用有效的包含本发明化合物的化合物、材料或组合物的量。

[0131] 在本文中所采用的短语“药学上可接受”是指在合理医疗判断的范围内适合用于与人类和动物的组织接触且无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比率相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0132] 可与载体材料合并以产生单一剂型的活性成分的量将通常为产生治疗作用的化合物的量。在一些实施方案中,以100%计,此量将在约0.1%至约99%活性成分,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%的范围内。

[0133] 在一些实施方案中,当静脉内施用本发明的药物组合物时,水为媒介物。在一些实施方案中,还可采用盐水溶液和右旋糖水溶液和甘油溶液作为液体媒介物,尤其用于可注射溶液。在一些实施方案中,适合药物媒介物还包括赋形剂,诸如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻谷、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

[0134] 在一些实施方案中,根据需要,本发明药物组合物还可含有少量润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。此外,还可使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。

[0135] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物中的任一者可借助于常规混合、溶解、粒化、糖衣药丸制造、水磨、乳化、囊封、包覆或冻干过程制造。在一些实施方案中,药物组合物可使用有助于将化合物处理成药学上可使用的制剂的一种或多种生理学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或助剂以常规方式配制。适当制剂取决于所选施用途径。

[0136] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物根据常规程序配制为适合于向人类静脉内施用的药物组合物。在一些实施方案中,本发明的药物组合物为用于静脉内施用的无菌等张水性缓冲液中的溶液。在一些实施方案中,对于注射,本文所述的组合物中的任一者可配制于水性溶液中,例如生理学上相容的缓冲液,诸如汉克氏溶液(Hanks' solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液中。在一些实施方案中,溶液可含有配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在一些实施方案中,当必需时,药物组合物还可包含增溶剂。在一些实施方案中,用于静脉内施用的药物组合物可任选地包括局部麻醉剂,诸如利多卡因(lignocaine),以减轻注射部位的疼痛。在一些实施方案中,所述成分单独提供或以单位剂型混合在一起,例如呈在指示活性剂的量的密闭性密封容器(诸如安瓿或药囊)中的冻干粉末或无水浓缩物形式。在一些实施方案中,当本发明的药物组合物通过输注施用,其可例如用含有无菌药物级水或盐水的输注瓶分配。在其他实施方案中,当本发明的药物组合物通过注射施用,可提供注射用无菌水或盐水的安瓿,使得所述成分可在施用之前混合。

[0137] 在一些实施方案中,用于经口施用本发明化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、水性或油性悬浮液、糖浆和酏剂。在一些实施方案中,除活性成分以外,液体剂型可含有常用于本领域中的惰性稀释剂(诸如(例如)水或其他溶剂)、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。

[0138] 在一些实施方案中,除惰性稀释剂以外,经口组合物还可包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0139] 在一些实施方案中,除活性化合物以外,悬浮液还可含有悬浮剂,如例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄蓍,以及其混合物。

[0140] 在一些实施方案中,适用于肠胃外施用的本发明的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等张水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳剂,或可仅在使用之前复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌散剂组合的本发明的一种或多种化合物,所述组合物可含有糖、醇、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使得制剂与预期接受者的血液等张的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0141] 可用于本发明的药物组合物中的适合水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适合混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯(诸如油酸乙酯)。在一些实施方案中,可例如通过使用包衣材料(诸如卵磷脂)、通过在分散液的情况下维持所需粒度和通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[0142] 在一些实施方案中,这些组合物还可含有佐剂,诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。在一些实施方案中,可通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等)来确保微生物对本发明化合物的作用的防止。还可能需要在组合物中包括等张剂,诸如糖、氯化钠等。在其他实施方案中,可通过包含延迟吸收剂(诸如单硬脂酸铝和明胶)来延长可注射药物形式的吸收。在一些实施方案中,适合于与喷雾器和液体喷雾装置和EHD气雾剂装置一起使用的液体药物制剂通常包括具有药学上可接受的媒介物的组合

物。在一些实施方案中,药学上可接受的媒介物为液体,诸如醇、水、聚乙二醇或全氟碳。任选地,可添加另一材料以改变化合物的溶液或悬浮液的气雾剂特性。在一些实施方案中,此材料为液体,诸如醇、乙二醇、聚乙二醇或脂肪酸。配制适用于气雾剂装置中的液体药物溶液或悬浮液的其他方法为本领域技术人员已知的(参见例如Biesalski,美国专利第5,112,598号;Biesalski,美国专利第5,556,611号)。

[0143] 在一些实施方案中,本发明的制剂可例如经口或肠胃外给与。如本文所使用的短语“肠胃外施用”和“肠胃外施用的”意指除经肠和局部施用以外的施用模式,通常为注射,且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0144] 在一些实施方案中,全身制剂包括经设计用于通过注射,例如皮下、静脉内、肌肉内、鞘内或腹膜内注射施用者以及经设计用于经皮、经粘膜、经口或肺施用的那些。全身制剂可与改善呼吸道粘液的粘液纤毛清除率或降低粘液粘度的另一活性剂组合制备。这些活性剂包括但不限于钠通道阻断剂、抗生素、N-乙酰基半胱氨酸、高半胱氨酸和磷脂。

[0145] 如本文所使用,短语“全身施用”、“全身性施用”、“外周施用”和“外周性施用”意指化合物、药物或其他材料除直接施用至中枢神经系统外的施用,使得其进入患者的系统且因此进行代谢和其他类似过程,例如皮下施用。

[0146] 在一些实施方案中,本文所述的组合物可通过任何适合施用途径,包括经口、经鼻(如通过例如喷雾)、经直肠、阴道内、肠胃外、脑池内和局部施用至人类和其他动物。

[0147] 在一些实施方案中,对于局部施用,本申请中所描述的组合物可通过如本领域中熟知的粉末、软膏或滴剂(包括经颊和舌下)、溶液、凝胶、软膏、乳膏、悬浮液等配制。

[0148] 在一些实施方案中,对于经颊施用,药物组合物可呈以常规方式配制的片剂、锭剂等形式。

[0149] 在一些实施方案中,对于经粘膜施用,将对待渗透的屏障而言适当的渗透剂用于制剂中。此类渗透剂一般为本领域中已知的。

[0150] 在一些实施方案中,本发明药物组合物可呈溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂(pill)、小丸剂(pellet)、胶囊、含有液体的胶囊、粉末、持续释放制剂、栓剂、乳液、气雾剂、喷雾剂、悬浮液的形式或适于使用的任何其他形式。在一个实施方案中,药学上可接受的媒介物为胶囊(例如,Grosswald等人,美国专利第5,698,155号)。制备药物组合物的通用论述可见于Remington,“The Science and Practice of Pharmacy”,第19版。

[0151] 在其他实施方案中,当呈胶囊、片剂或丸剂形式时,本发明药物组合物可经包覆以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,由此在延长时段内提供持续作用。在一些实施方案中,包围渗透活性驱动化合物的选择性渗透膜也适用于经口施用的化合物。在一些实施方案中,在这些后述平台中,包围胶囊的环境中的流体通过驱动化合物吸收,使其膨胀以经由孔口置换所述剂或剂组合物。在一些实施方案中,与立即释放型制剂的掺加概况相反,这些递送平台可提供基本上零级的递送概况。在一些实施方案中,还可使用时间延迟材料,诸如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。在一些实施方案中,经口组合物可包括标准媒介物,诸如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。在一些实施方案中,此类媒介物属于药物级。

[0152] 在一些实施方案中,本文所述的ABDNAZ的结晶形式和/或其药物组合物还可配制

于经直肠或阴道药物组合物中,诸如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质,诸如可可脂或其他甘油酯。

[0153] 在一些实施方案中,可改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平以便获得一定量的活性成分化合物1,所述量的活性成分对于特定患者、组合物和施用模式有效地实现所需治疗反应,而对患者无毒。

[0154] 在一些实施方案中,所选剂量水平将取决于多种因素,包括所用的特定本发明化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用特定化合物的排泄或代谢速率、吸收速率和程度、治疗持续时间、与所用特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、疾患、一般健康状况和先前病史以及医学领域中熟知的类似因素。

[0155] 具有本领域普通技术的医师或兽医可容易确定和开具所需药物组合物的有效量。举例而言,医师或兽医可以低于为实现所需治疗作用所需的水平开始药物组合物中所采用的本发明组合物的剂量,且逐渐增加剂量直至实现所需作用。

[0156] 在一些实施方案中,本发明组合物的适合日剂量将为有效产生治疗作用的最低剂量的化合物量。这种有效剂量将一般取决于上述因素。在一些实施方案中,化合物以约0.01mg/kg至约200mg/kg,更优选以约0.1mg/kg至约100mg/kg,甚至更优选以约0.5mg/kg至约50mg/kg施用。当本文所述的化合物与另一种剂(例如,敏化剂)共施用时,有效量可小于当所述剂单独使用时。

[0157] 在一些实施方案中,活性化合物的有效日剂量可以两次、三次、四次、五次、六次或更多次子剂量施用,这些子剂量任选地以单位剂型在一天内以适当时间间隔单独施用。在一些实施方案中,给药为每天一次施用。

[0158] 以上说明描述本发明的多个方面和实施方案。本专利申请特别涵盖方面和实施方案的所有组合和排列。

[0159] IV. 治疗性施用

[0160] 当用于治疗或预防以上疾病或病症时,本文所公开的组合物可单独与其他剂组合施用或施加。ABDNAZ和/或其药物组合物还可单独与其他药物活性剂(例如,其他抗癌剂、其他关节炎剂等)组合施用或施加。

[0161] 本文所公开的组合物和另一种治疗剂可相加或协同地起作用。在一个实施方案中,本文中所公开的ABDNAZ的结晶形式和/或其药物组合物与另一种治疗剂的施用同时施用。在另一实施方案中,在施用另一种治疗剂之前或之后施用制剂和/或其ABDNAZ的结晶形式的药物组合物。

[0162] 依序或同时施用各治疗剂可通过任何适当途径实现,包括但不限于经口途径、静脉内途径、肌肉内途径,和经由粘膜组织直接吸收。

[0163] 应了解,治疗剂可通过相同途径或通过不同途径施用。在一些实施方案中,所选组合的第一治疗剂可通过静脉内施用来施用,而所述组合的其他治疗剂可经口施用。替代地,例如,所有治疗剂可经口施用或所有治疗剂可通过静脉内注射施用。

[0164] 特定而言,在一个实施方案中,本文中所公开的ABDNAZ的结晶形式和/或其药物组合物可与其他化学治疗剂(例如,烷基化剂(例如,氮芥(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、美法仑(melphalen)、苯丁酸氮芥、六甲蜜胺、噻替派)、磺酸烷基酯(例如,白消

安 (busulfan))、亚硝基脲、三嗪))、抗代谢物 (例如叶酸类似物、嘧啶类似物 (例如氟尿嘧啶、氟尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷等)、嘌呤类似物 (例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁等))、天然产物 (例如,长春花碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、依托泊苷 (etoposide)、特替泊苷 (tertiposide)、更生霉素 (dactinomycin)、道诺霉素 (daunorubicin)、多西霉素 (doxorubicin)、博来霉素 (bleomycin)、光神霉素 (mithramycin)、丝裂霉素C、L-天冬酰胺酶、干扰素 α)、铂配位络合物 (例如,顺铂 (cis-platinum)、卡铂 (carboplatin) 等)、细胞凋亡诱导剂、谷胱甘肽消耗剂或可改变细胞的氧化还原状态的其他剂一起用于组合疗法中。本领域技术人员将了解,本文所公开的组合物也可与以上列出的化学治疗剂和放射疗法同时用于组合疗法中。

[0165] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物可经口施用。本文所公开的组合物还可通过任何适宜途径施用,例如通过输注或弹丸注射 (bolus injection),或通过经上皮或粘膜皮肤内层 (lining) (例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜等) 吸收。施用可为全身性或局部的。已知可用于施用本文所公开的组合物的各种递送系统 (例如,囊封在脂质体、微粒、微胶囊、胶囊等) 中。施用方法包括但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、经口、舌下、鼻内、脑内、阴道内、经皮、经直肠、通过吸入或局部,尤其至耳、鼻、眼或皮肤。施用模式由从业者的判断决定,且将部分取决于医学疾患的部位。在大多数情况下,施用将使得 ABDNAZ 和/或其药物组合物释放至血流中。

[0166] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物可经由医疗装置,例如使用药物输注装置、系统和如国际公布第 W0 2019/241276 号中所描述的方法施用,其全部公开内容并入本文中。

[0167] 在特定实施方案中,可能需要将本文所公开的组合物局部施用至需要治疗的区域。这可例如而非作为限制通过在手术期间局部输注、局部施加,例如结合手术后伤口敷料、通过注射、借助于导管、借助于栓剂或借助于植入物来实现,所述植入物具有多孔、无孔或胶状材料,包括膜,诸如硅橡胶膜或纤维。在一个实施方案中,施用可通过直接注射在疾病或病症的部位 (或前者部位) 进行。

[0168] 在某些实施方案中,可能需要通过任何适合途径,包括室内、鞘内和硬膜外注射将本文所公开的组合物引入中枢神经系统中。室内注射可通过例如连接至储库 (Ommaya 储库) 的室内导管进行。

[0169] 在其他实施方案中,本文所公开的组合物还可通过吸入直接施用至肺。对于通过吸入施用,ABDNAZ 和/或其药物组合物可适宜地通过许多不同装置递送至肺。举例而言,利用含有适合低沸点推进剂 (例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或任何其他适合气体) 的罐的定剂量吸入器 (“MDI”) 可用于将 ABDNAZ 和/或其药物组合物直接递送至肺。

[0170] 在另一实施方案中,干粉吸入器 (“DPI”) 装置可用于将本文所公开的组合物施用至肺。DPI 装置通常使用诸如气体爆发的机构以在容器内产生干燥粉末云状物,其接着可由患者吸入且为本领域中所熟知。在特定实施方案中,常用变化形式为多剂量 DPI (“MDDPI”) 系统,其允许递送超过一个治疗剂量。MDDPI 装置可购自许多药物公司,例如 Schering Plough, Madison, NJ。举例而言,用于吸入器或吹入器中的明胶的胶囊和药筒可经配制含有本文所公开的组合物与用于这些系统的适合粉末基质 (诸如乳糖或淀粉) 的粉末混合物。

[0171] 在一些实施方案中,可用于将本文所公开的组合物递送至肺的另一类型的装置为例如由Aradigm Corporation, Hayward, CA供应的液体喷雾装置。液体喷雾系统使用极小喷嘴孔雾化液体药物制剂,其可接着直接吸入肺中。

[0172] 在一些实施方案中,喷雾器用于将本文所公开的组合物递送至肺。喷雾器通过使用例如超声能从液体药物制剂产生气雾剂以形成可容易吸入的细粒(参见例如Verschoyle等人, British J. Cancer, 1999, 80, 增刊2, 96)。喷雾器的实例包括由Sheffield Pharmaceuticals, St. Louis, MO供应的装置。(Armer等人, 美国专利第5,954,047号; van der Linden等人, 美国专利第5,950,619号; van der Linden等人, 美国专利第5,970,974号)和Batelle Pulmonary Therapeutics, Columbus, OH)。

[0173] 在其他实施方案中,电流体动力学(“EHD”)气雾剂装置用于将本文所公开的组合物递送至患者的肺。EHD气雾剂装置使用电能来雾化液体药物溶液或悬浮液(参见例如Noakes等人, 美国专利第4,765,539号)。当用EHD气雾剂装置将ABDNAZ和/或其药物组合物递送至肺时,制剂的电化学特性可为优化的重要参数。EHD气雾剂装置可比现有经肺递送技术更有效地将药物递送至肺。

[0174] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物可在囊泡,特别是脂质体中递送(例如, Langer, 1990, Science, 249:1527-1533; Treat等人, “Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer”, Lopez-Berestein和Fidler(编), Liss, New York, 第353-365页(1989))。

[0175] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物可经由持续释放系统,例如经口持续释放系统递送。在其他实施方案中,可使用泵(例如, Langer, 见上文, Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201; Saudek等人, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。

[0176] 在一些实施方案中,可使用聚合物材料(例如, “Medical Applications of Controlled Release”, Langer和Wise(编), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); “Controlled Drug Bioavailability”, Drug Product Design and Performance, Smolen和Ball(编), Wiley, New York (1984); Ranger等人, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; Levy等人, 1985, Science 228:190; During等人, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard等人, 1989, J. Neurosurg. 71:105)。

[0177] 在其他实施方案中,聚合物材料用于经口持续释放递送。聚合物包括但不限于羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素(最优选羟丙基甲基纤维素)。已描述其他纤维素醚(Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 1984, 5(3) 1-9)。影响药物释放的因素为本领域技术人员所熟知且已描述于本领域中(Bamba等人, Int. J. Pharm. 1979, 2, 307)。

[0178] 在其他实施方案中,包覆肠溶包衣的制剂可用于经口持续释放施用。包衣材料包括具有pH依赖性溶解度(即, pH控制释放)的聚合物、具有缓慢或pH依赖性溶胀、溶解或侵蚀速率(即, 时间控制释放)的聚合物、由酶降解(即, 酶控制释放)的聚合物和形成由压力增加而破坏的牢固层(即, 压力控制释放)的聚合物。

[0179] 在其他实施方案中,渗透递送系统用于经口持续释放施用(Verma等人, Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708)。在一些实施方案中, OROSTM渗透装置用于经口持续释放递送装置(Theeuwes等人, 美国专利第3,845,770号; Theeuwes等人, 美国专利第3,916,

899号)。

[0180] 在其他实施方案中,可将控制释放系统置放于ABDNAZ和/或药物组合物的目标附近,因此仅需要一部分全身剂量(例如,Goodson,“Medical Applications of Controlled Release”,见上文,第2卷,第115-138页(1984))。也可使用先前其他控制释放系统(Langer, 1990, Science 249:1527-1533)。

[0181] 在其他实施方案中,粒子分散于除尘添加剂中。举例而言,除尘剂为聚乙二醇,例如PEG-400。

[0182] 在另一方面中,本发明提供一种混合物,所述混合物包含本文所公开的组合物或药物组合物和血液样品。

[0183] 在一些实施方案中,式I化合物的浓度为0.1mg/mL血液至10mg/mL血液、或0.2mg/mL血液至5mg/mL血液、或0.4mg/mL血液至2.5mg/mL血液。视情况而定,其可有助于以每2.5mL血液1mg化合物的浓度施用式I化合物。

[0184] 所施用ABDNAZ的剂量

[0185] 基于如以 m^2 为单位测量的患者的表面积,根据待向患者施用的ABDNAZ的毫克数提供ABDNAZ的示例性给药量。在某些实施方案中,向患者施用的ABDNAZ的剂量为约1mg/ m^2 至约2mg/ m^2 、约2mg/ m^2 至约4mg/ m^2 、约4mg/ m^2 至约6mg/ m^2 、约6mg/ m^2 至约8mg/ m^2 、约8mg/ m^2 至约10mg/ m^2 、约10mg/ m^2 至约12mg/ m^2 、约12mg/ m^2 至约14mg/ m^2 、约14mg/ m^2 至约16mg/ m^2 、约16mg/ m^2 至约18mg/ m^2 、约18mg/ m^2 至约20mg/ m^2 、约20mg/ m^2 至约25mg/ m^2 、约25mg/ m^2 至约30mg/ m^2 、约30mg/ m^2 至约35mg/ m^2 、约35mg/ m^2 至约40mg/ m^2 、约40mg/ m^2 至约45mg/ m^2 、约45mg/ m^2 至约50mg/ m^2 、约50mg/ m^2 至约60mg/ m^2 或约60mg/ m^2 至约75mg/ m^2 。

[0186] 向患者施用的ABDNAZ的剂量可根据ABDNAZ的量和递送模式(诸如静脉内输注)两者进一步表征。因此,在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约1mg/ m^2 至约90mg/ m^2 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约1mg/ m^2 至约10mg/ m^2 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约1mg/ m^2 至约2.5mg/ m^2 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约2.5mg/ m^2 至约5mg/ m^2 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约5mg/ m^2 至约10mg/ m^2 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约5mg/ m^2 至约7mg/ m^2 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约8mg/ m^2 至约9mg/ m^2 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约10mg/ m^2 至约20mg/ m^2 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约1mg/ m^2 至约1.5mg/ m^2 、约1.5mg/ m^2 至约2mg/ m^2 、约2mg/ m^2 至约2.5mg/ m^2 、约2.5mg/ m^2 至约3mg/ m^2 、约3mg/ m^2 至约3.5mg/ m^2 、约3.5mg/ m^2 至约4mg/ m^2 、约4mg/ m^2 至约4.5mg/ m^2 、约4.5mg/ m^2 至约5mg/ m^2 、约5mg/ m^2 至约5.5mg/ m^2 、约5.5mg/ m^2 至约6mg/ m^2 、约6mg/ m^2 至约6.5mg/ m^2 、约6.5mg/ m^2 至约7mg/ m^2 、约7mg/ m^2 至约7.5mg/ m^2 、约7.5mg/ m^2 至约8mg/ m^2 、约8mg/ m^2 至约8.5mg/ m^2 、约8.5mg/ m^2 至约9mg/ m^2 、约9mg/ m^2 至约9.5mg/ m^2 、约9.5mg/ m^2 至约10mg/ m^2 、约

10mg/m²至约12mg/m²、约12mg/m²至约14mg/m²、约14mg/m²至约16mg/m²、约16mg/m²至约18mg/m²、约18mg/m²至约20mg/m²、约20mg/m²至约25mg/m²、约25mg/m²至约30mg/m²、约30mg/m²至约35mg/m²、约35mg/m²至约40mg/m²、约40mg/m²至约45mg/m²或约45mg/m²至约50mg/m²范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的包含ABDNAZ的制剂,从而提供呈约3mg/m²至约8mg/m²范围内的量的ABDNAZ。

[0187] 在更具体实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约1.25mg/m²的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约2.5mg/m²的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约5mg/m²的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约8.4mg/m²的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约1mg/m²、约1.5mg/m²、约2mg/m²、约2.5mg/m²、约3mg/m²、约3.5mg/m²、约4mg/m²、约4.5mg/m²、约5mg/m²、约5.5mg/m²、约6mg/m²、约6.5mg/m²、约7mg/m²、约7.5mg/m²、约8mg/m²、约8.5mg/m²、约9mg/m²、约9.5mg/m²、约10mg/m²、约12mg/m²、约14mg/m²、约16mg/m²、约18mg/m²、约20mg/m²、约25mg/m²、约30mg/m²、约35mg/m²、约40mg/m²、约45mg/m²或约50mg/m²的量的ABDNAZ。

[0188] 本文所述的方法可进一步根据向患者施用的ABDNAZ的剂量表征。鉴于给药时程和替莫唑胺(temozolomide)和放射疗法的量,已选择与替莫唑胺和放射疗法组合使用的本文所述的ABDNAZ的剂量。基于如以m²为单位测量的患者的表面积,根据待向患者施用的ABDNAZ的毫克数提供ABDNAZ的给药量。

[0189] 在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约2mg/m²至约20mg/m²范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约2.5mg/m²至约5mg/m²范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约5mg/m²至约10mg/m²范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供在约10mg/m²至约16.5mg/m²范围内的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约2.5mg/m²的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约5mg/m²的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约10mg/m²的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约16.5mg/m²的量的ABDNAZ。

[0190] 在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约0.1mg至约20mg的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约0.1mg至约10mg的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约0.5mg至约4.0mg的量的ABDNAZ。在某些实施方案中,通过静脉内输注向患者施用各剂量的本文所公开的组合物,从而提供呈约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、

3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg或250mg的量的ABDNAZ。可向受试者施用0.5mg至66mg ABDNAZ的剂量,但实际剂量将基于本文中所公开的各种因素来确定。

[0191] 在如以下章节中所描述的用于向受试者施用ABDNAZ的一种方法中以含有浓度为2mg/mL的PEG,例如PEG-400的液体制剂形式提供化合物。在一种方法中,对于各1mg待施用的液体制剂中的化合物,将化合物与2.5mL来自受试者的血液合并以产生混合物,且接着向受试者施用所述混合物。举例而言,在向受试者施用之前,对于0.5mg的剂量(在0.25mL液体制剂中),将其与1.25mL血液合并,或对于66mg ABDNAZ的剂量(在33mL液体制剂中),将其与165mL血液合并。

[0192] 在一些实施方案中,所施用ABDNAZ的结晶形式和/或其药物组合物的量当然将取决于以下:除其他因素外,所治疗的受试者、受试者的体重、病痛的严重程度、施用方式和开处方医师的判断。举例而言,作为晶体和/或药物制剂的ABDNAZ的剂量可通过单次施用,通过多次施加或控制释放来递送。在一些实施方案中,给药可间歇性重复,可单独与其他药物组合提供且可持续进行,只要有效治疗疾病状态或病症需要。

[0193] 用于经口施用的适合剂量范围取决于放射敏化的效率,但一般为每千克体重约0.001mg至约100mg ABDNAZ的结晶形式。剂量范围可容易地通过普通技术人员已知的方法来测定。

[0194] 用于静脉内(i.v.)施用的适合剂量范围为每千克体重约0.01mg至约100mg。用于鼻内施用的适合剂量范围一般为约0.01mg/kg体重至约1mg/kg体重。栓剂一般每千克体重含有约0.01毫克至约50毫克ABDNAZ或包含约0.5重量%至约10重量%范围内的ABDNAZ。用于皮内、肌肉内、腹膜内、皮下、硬膜外、舌下或脑内施用的所推荐剂量在每千克体重约0.001mg至约200mg的范围内。可来源于体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线外推出有效剂量。此类动物模型和系统为本领域中熟知的。

[0195] 示例性ABDNAZ制剂

[0196] 本发明提供包含ABDNAZ的结晶形式的制剂,例如含有全血(例如,来自所治疗的患者的自体血液)、ABDNAZ(例如,ABDNAZ的结晶形式)、抗凝血剂和任选的水、聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中的一者或多者的制剂。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂基本上由全血、ABDNAZ(例如,ABDNAZ的结晶形式)和抗凝血剂组成。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ(例如,ABDNAZ的结晶形式)、抗凝血剂和任选的水、聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中的一者或多者组成。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ(例如,ABDNAZ的结晶形式)、抗凝血剂和任选的水、数均分子量在约200g/mol至约600g/mol范围内的聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中的一者或多者组成。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ(例如,ABDNAZ的结晶形式)、抗凝血剂、水、数均分子量在约200g/mol至约600g/mol范围内的聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺组成。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ(例如,ABDNAZ的结晶形式)、抗凝血剂和任选的水、数均分子量为约400g/mol的聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中的一者或多者组成。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ(例如,ABDNAZ的结晶形式)、抗凝血剂、水、数均分子量为约400g/mol的聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺组成。

[0197] 抗凝血剂

[0198] ABDNAZ的结晶形式的制剂可根据抗凝血剂的属性和/或量进一步表征。因此,在某些实施方案中,抗凝血剂包含肝素和柠檬酸盐中的一者或多者。在某些实施方案中,抗凝血剂为包含碱金属柠檬酸盐、右旋糖和水的溶液。在某些实施方案中,抗凝血剂以约0.1%wt/wt至约15%w/w范围内的量存在于ABDNAZ制剂中。在某些实施方案中,抗凝血剂以约1%wt/wt至约10%w/w范围内的量存在于ABDNAZ制剂中。在某些实施方案中,抗凝血剂以约2%wt/wt至约8%w/w范围内的量存在于ABDNAZ制剂中。

[0199] 制剂可根据如本文所述的ABDNAZ制剂中抗凝血剂的属性进一步表征。因此,在某些实施方案中,抗凝血剂包含肝素和柠檬酸盐中的一者或多者。在某些实施方案中,抗凝血剂为包含碱金属柠檬酸盐、右旋糖和水的溶液。

[0200] ABDNAZ制剂中全血的量

[0201] ABDNAZ的结晶形式的制剂可根据ABDNAZ制剂中全血的量进一步表征。因此,在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的至少30%wt/wt。在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的至少40%wt/wt。在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的至少50%wt/wt。在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的至少60%wt/wt。在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的至少75%wt/wt。在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的至少90%wt/wt。在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的约60%wt/wt至约99%wt/wt。在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的约70%wt/wt至约95%wt/wt。在某些实施方案中,全血占ABDNAZ制剂的约75%wt/wt至约90%wt/wt。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂中存在约5mL至约10mL全血,ABDNAZ制剂中存在约10mL至约15mL全血,ABDNAZ制剂中存在约9mL至约11mL全血,ABDNAZ制剂中存在约10mL至约20mL全血,ABDNAZ制剂中存在约20mL至约30mL全血,ABDNAZ制剂中存在约30mL至约50mL全血,ABDNAZ制剂中存在约50mL至约70mL全血,或ABDNAZ制剂中存在约70mL至约90mL全血。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂中存在约90mL至约110mL全血。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂中存在约95mL至约105mL全血。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂中存在约100mL全血。

[0202] 向受试者施用的ABDNAZ制剂的体积

[0203] 方法可根据向患者施用的本文所述的组合物(例如,ABDNAZ制剂)的体积进一步表征。因此,在某些实施方案中,本文所述的组合物(例如,ABDNAZ制剂)的体积在约10mL至约200mL的范围内。在某些实施方案中,本文所述的组合物(例如,ABDNAZ制剂)的体积在约10mL至约15mL、约15mL至约20mL、约20mL至约30mL或约30mL至约50mL的范围内。在某些实施方案中,本文所述的组合物(例如,ABDNAZ制剂)的体积在约50mL至约200mL的范围内。在某些实施方案中,本文所述的组合物(例如,ABDNAZ制剂)的体积在约75mL至约150mL的范围内。在某些实施方案中,本文所述的组合物(例如,ABDNAZ制剂)的体积在约90mL至约140mL的范围内。在某些实施方案中,本文所述的组合物(例如,ABDNAZ制剂)的体积在约100mL至约140mL的范围内。在某些实施方案中,本文所述的组合物(例如,ABDNAZ制剂)的体积在约100mL至约120mL的范围内。

[0204] 一种示例性更具体制剂为含有用于向患者静脉内施用的ABDNAZ(例如,如本文所公开的ABDNAZ的结晶形式)的静脉内制剂,其包含:

[0205] a. 全血,其量为制剂的至少60%v/v;

- [0206] b. 聚乙二醇,其在制剂中的浓度为约0.4 μ L/mL至约30 μ L/mL;
- [0207] c. N,N-二甲基乙酰胺,其在制剂中的浓度为约0.2 μ L/mL至约15 μ L/mL;
- [0208] d. ABDNAZ,其在制剂中的浓度为至少10 μ g/mL;
- [0209] e. 水;和
- [0210] f. 抗凝血剂。
- [0211] 另一种示例性更具体制剂为基本上由以下组成的制剂:
- [0212] a. 全血,其量为制剂的至少60% v/v;
- [0213] b. 聚乙二醇,其在制剂中的浓度为约0.4 μ L/mL至约30 μ L/mL;
- [0214] c. N,N-二甲基乙酰胺,其在制剂中的浓度为约0.2 μ L/mL至约15 μ L/mL;
- [0215] d. ABDNAZ,其在制剂中的浓度为至少10 μ g/mL;
- [0216] e. 水;和
- [0217] f. 抗凝血剂。
- [0218] 另一种示例性更具体制剂为由以下组成的制剂:
- [0219] a. 全血,其量为制剂的至少60% v/v;
- [0220] b. 聚乙二醇,其在制剂中的浓度为约0.4 μ L/mL至约30 μ L/mL;
- [0221] c. N,N-二甲基乙酰胺,其在制剂中的浓度为约0.2 μ L/mL至约15 μ L/mL;
- [0222] d. ABDNAZ,其在制剂中的浓度为至少10 μ g/mL;
- [0223] e. 水;和
- [0224] f. 抗凝血剂。
- [0225] 另一种示例性更具体制剂为用于向患者静脉内施用的含有ABDNAZ (例如,如本文所公开ABDNAZ的结晶形式) 的静脉内制剂:其包含:
- [0226] a. 血液产物 (例如,红细胞、血浆或全血),其量为制剂的至少30% v/v;
- [0227] b. 任选的聚乙二醇,其在制剂中的浓度为约0.4 μ L/mL至约30 μ L/mL;
- [0228] c. 任选的N,N-二甲基乙酰胺,其在制剂中的浓度为约0.2 μ L/mL至约15 μ L/mL;
- [0229] d. ABDNAZ,其在制剂中的浓度为至少10 μ g/mL;
- [0230] e. 任选的水;和
- [0231] f. 任选的抗凝血剂。
- [0232] 另一种示例性更具体制剂为用于向患者静脉内施用的含有ABDNAZ (例如,如本文所公开ABDNAZ的结晶形式) 的静脉内制剂:其包含:
- [0233] a. 全血,其量为制剂的至少30% v/v;
- [0234] b. 聚乙二醇 (例如,在制剂中的浓度为约0.4 μ L/mL至约30 μ L/mL);
- [0235] c. N,N-二甲基乙酰胺 (例如,在制剂中的浓度为约0.2 μ L/mL至约15 μ L/mL);
- [0236] d. ABDNAZ,其在制剂中的浓度为至少10 μ g/mL;
- [0237] e. 水;和
- [0238] f. 抗凝血剂。
- [0239] 另一种示例性更具体制剂为基本上由以下组成的制剂:
- [0240] a. 全血,其量为制剂的至少30% v/v;
- [0241] b. 聚乙二醇 (例如,在制剂中的浓度为约0.4 μ L/mL至约30 μ L/mL);
- [0242] c. N,N-二甲基乙酰胺 (例如,在制剂中的浓度为约0.2 μ L/mL至约15 μ L/mL);

[0243] d.ABDNAZ,其在制剂中的浓度为至少10 μ g/mL;

[0244] e.水;和

[0245] f.抗凝血剂。

[0246] 静脉内制剂的示例性特征

[0247] 静脉内制剂可根据例如聚乙二醇的属性、抗凝血剂、ABDNAZ (例如,如本文所公开的ABDNAZ的结晶形式) 的浓度、全血的量和下文所描述的其他特征表征。

[0248] 聚乙二醇

[0249] 制剂可根据如本文所述的ABDNAZ制剂中聚乙二醇的属性进一步表征。因此,在某些实施方案中,聚乙二醇为数均分子量在约200g/mol至约600g/mol的范围内的聚乙二醇。在某些实施方案中,聚乙二醇为数均分子量为约400g/mol的聚乙二醇。

[0250] 在某些实施方案中,聚乙二醇以约0.4 μ L/mL至约4 μ L/mL的浓度存在于制剂中。在某些实施方案中,N,N-二甲基乙酰胺以约0.2 μ L/mL至约2 μ L/mL的浓度存在于制剂中。

[0251] ABDNAZ的浓度

[0252] 制剂可根据如本文所述的ABDNAZ制剂中ABDNAZ的浓度进一步表征。因此,在某些实施方案中,ABDNAZ制剂含有浓度为至少20 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂含有浓度为至少50 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂含有浓度为至少100 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂含有浓度为至少150 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂含有浓度在约10 μ g/mL至约1mg/mL的范围内的ABDNAZ。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂含有浓度在约10 μ g/mL至约0.5mg/mL的范围内的ABDNAZ。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂含有浓度在约10 μ g/mL至约250 μ g/mL的范围内的ABDNAZ。在某些实施方案中,ABDNAZ制剂含有浓度在约20 μ g/mL至约200 μ g/mL的范围内的ABDNAZ。

[0253] 全血的量

[0254] 制剂可根据本文所述的ABDNAZ制剂中全血的量进一步表征。因此,在某些实施方案中,全血占制剂的至少30%wt/wt。在某些实施方案中,全血占制剂的至少40%wt/wt。在某些实施方案中,全血占制剂的至少50%wt/wt。在某些实施方案中,全血占制剂的至少75%wt/wt。在某些实施方案中,全血占制剂的至少90%wt/wt。在某些实施方案中,全血占制剂的约60%wt/wt至约99%wt/wt。在某些实施方案中,全血占制剂的约70%wt/wt至约95%wt/wt。在某些实施方案中,全血占制剂的约75%wt/wt至约90%wt/wt。在某些实施方案中,制剂中存在约90mL至约110mL全血。在某些实施方案中,其中制剂中存在约95mL至约105mL全血。在某些实施方案中,制剂中存在约100mL全血。

[0255] 静脉内制剂的单位剂型

[0256] 制剂可根据本文所述的ABDNAZ制剂的单位剂量的体积进一步表征。因此,在某些实施方案中,制剂呈体积在约10mL至约200mL的范围内的单位剂量形式。在某些实施方案中,制剂呈体积在约10mL至约15mL、约15mL至约20mL、约20mL至约30mL、约30mL至约40mL或约40mL至约50mL的范围内的单位剂量形式。在某些实施方案中,制剂呈体积在约50mL至约200mL的范围内的单位剂量形式。在某些实施方案中,制剂呈体积在约75mL至约150mL的范围内的单位剂量形式。在某些实施方案中,制剂呈体积在约90mL至约140mL的范围内的单位剂量形式。在某些实施方案中,制剂呈体积在约100mL至约140mL的范围内的单位剂量形式。在某些实施方案中,制剂呈体积在约100mL至约120mL的范围内的单位剂量形式。

[0257] 在向受试者静脉内施用后疼痛效果的表征

[0258] 如本文所述的制剂可根据在向患者静脉内施用ABDNAZ制剂后患者已经历的疼痛的程度进一步表征。因此,在某些实施方案中,制剂的特征在于由于以10毫升/小时至50毫升/小时的范围内的速率向患者静脉内施用制剂而使患者在静脉内施用的部位处经历的任何疼痛的特征不大于2级。在某些实施方案中,其中制剂的特征在于由于以10毫升/小时至50毫升/小时的范围内的速率向患者静脉内施用制剂而使患者在静脉内施用的部位处经历的任何疼痛的特征不大于1级。

[0259] 以上说明描述本发明的多个方面和实施方案。本专利申请特别涵盖方面和实施方案的所有组合和排列。

[0260] V. 治疗应用

[0261] 本发明部分提供使用2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)的结晶形式或其药物组合物来治疗或预防与异常细胞增殖相关的疾病的方法。

[0262] 在一个方面中,提供使用本文所述的ABDNAZ的结晶形式来治疗、预防或减轻本文所述的疾病或疾患中的任一者的方法。在一些方面中,提供本文所述的ABDNAZ的结晶形式或组合物中的任一者在制造用以治疗、预防或减轻本文所述的疾病或疾患中的任一者的药剂中的用途。在一些方面中,提供本文所述的ABDNAZ的结晶形式和组合物,其用于治疗、预防或减轻本文所述的疾病或疾患中的任一者。在一些实施方案中,疾病与异常细胞增殖相关。

[0263] 在一个方面中,提供治疗或预防癌症的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的晶体或组合物中的任一者。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人类。在一些实施方案中,静脉内或经口进行施用。

[0264] 在另一方面中,提供治疗或预防缺血性或缺氧疾患的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的晶体或组合物中的任一者。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人类。在一些实施方案中,静脉内或经口进行施用。

[0265] 在另一方面中,提供治疗或预防神经变性、过敏性、自身免疫性、纤维变性、炎症性、感染性、肺部、心肌、血管或代谢疾病的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者皮下施用有效量的本文所述的晶体或组合物中的任一者。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人类。

[0266] 在另一方面中,提供保护免遭由化学疗法和/或放射疗法所引起的正常组织毒性的方法。在一些实施方案中,所述方法包括在受试者暴露于化学疗法和/或放射疗法之前向有需要的受试者皮下施用有效量的本文所述的晶体或组合物中的任一者。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人类。

[0267] 在另一方面中,提供治疗患有血量减小或低灌注的患者的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的患者施用包含本文所述的晶体或组合物中的任一者的血液产物。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人类。

[0268] 在一些实施方案中,所述方法通常涉及向需要此类治疗或预防的患者施用治疗有效量的本文中所公开的组合物。在某些情况下,通过肿瘤细胞的还原环境胞内活化2-溴-1-

(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)。在其他情况下,对受试者进行照射以活化ABDNAZ。不希望受理论所束缚,2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)的照射或还原可导致形成自由基,其随后防止细胞复制和杀死细胞,大概通过干扰DNA复制和/或与细胞膜反应。然而,当前未知的其他机制可考虑2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)在治疗或预防异常细胞增殖中的功效。在其他情况下,可通过细胞内还原和体外照射两者活化2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)。在这些实施方案中,可观察到协同或累加作用。

[0269] 在另一方面中,本发明提供一种治疗有需要的受试者的特征在于异常细胞增殖的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的组合物、本文所述的药物组合物或本文所述的混合物,由此治疗受试者的异常细胞增殖。

[0270] 在一些实施方案中,特征在于异常细胞增殖的疾病或病症为炎症、心血管疾病和自身免疫性疾病。在一些实施方案中,炎症性疾病为关节炎、糖尿病性视网膜病变、糖尿病、类风湿性关节炎、新生血管性青光眼和银屑病。在一些实施方案中,心血管疾病为动脉硬化、肺高血压、全身性高血压、绞痛、心肌综合征X、心肌梗塞、周边动脉疾病或雷诺氏病。

[0271] 在另一方面中,本发明提供一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的组合物、本文所述的药物组合物或本文所述的混合物,由此治疗受试者的癌症。

[0272] 在一些实施方案中,癌症为血管化实体瘤癌症,包括但不限于肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、喉癌、食道癌、睾丸癌、肝癌、腮腺癌、胆道癌、结肠癌、直肠癌、子宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、黑色素瘤、神经胶质瘤(包括但不限于星形细胞瘤、成胶质细胞瘤)、神经母细胞瘤、肉瘤(包括但不限于血管肉瘤、软骨肉瘤)。

[0273] 在另一方面中,本发明提供一种治疗有需要的受试者的溶血性疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的组合物、本文所述的药物组合物或本文所述的混合物,由此治疗所述受试者的溶血性疾患。

[0274] 在一些实施方案中,溶血性疾患为镰状细胞疾病。在其他实施方案中,溶血性疾患为选自以下示例性溶血性疾患中的一者:包括镰状细胞危象、地中海贫血、血红素C疾病、血红素SC疾病、镰状地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、遗传性卵形红细胞增多症、葡萄糖-6-磷酸缺乏症和其他红细胞酶缺乏症,阵发性夜间血红素尿症(PNH)、突发性冷血红素尿症(PCH)、栓塞性血小板减少性紫癜/溶血尿毒综合征(TTP/HUS)、特发性自身免疫溶血性贫血、药物诱导的免疫溶血性贫血、继发性免疫性溶血性贫血、由化学或物理剂引起的非免疫性溶血性贫血、疟疾、恶性疟、巴尔通氏体病、焦虫病、梭菌感染、严重的b型流感嗜血杆菌感染、大面积烧伤、输血反应、横纹肌溶解症(肌红蛋白血症)、输老血、心肺旁路(cardiopulmonary bypass)和血液透析。

[0275] 在一些实施方案中,将本文所述的组合物或本文所述的药物组合物与从受试者收获的血液合并以产生混合物,之后向受试者施用所述混合物。在一些实施方案中,血液为全血,例如自体或同种异体全血。在其他实施方案中,血液为血液产物,包括但不限于血浆、红细胞中的一者或多者。在另一实施方案中,本文所述的组合物或本文所述的药物组合物与血液产物合并以向患有血量减小或低灌注的患有出血性休克的患者进行供给。在另一实施

方案中,与血液产物分开地向患者施用本文所述的组合物或本文所述的药物组合物。

[0276] 在另一方面中,本发明提供一种用于体外灭菌的方法。生物溶液可用本发明处理,其对病原性细菌、病毒和细胞具有毒性。此过程还可通过施加外部能量(诸如光和热)来催化。

[0277] 在另一方面中,本发明提供一种治疗患有细菌感染的患者的方法。在一些实施方案中,细菌感染可为革兰氏阳性细菌感染或革兰氏阴性细菌感染。在某些实施方案中,细菌感染为革兰氏阳性球菌细菌感染或革兰氏阳性杆菌细菌感染。在某些其他实施方案中,细菌感染为革兰氏阴性细菌感染。在某些其他实施方案中,细菌感染为革兰氏阴性球菌细菌感染或革兰氏阴性杆菌细菌感染。

[0278] 细菌感染的类型还可根据细菌感染是由厌氧还是好氧细菌引起来表征。在某些实施方案中,细菌感染为厌氧细菌感染。在某些其他实施方案中,细菌感染为好氧细菌感染。

[0279] 在某些实施方案中,细菌感染为分支杆菌感染。在更多特定实施方案中,细菌感染为选自包括以下的组的细菌的感染:结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、耻垢分支杆菌(*Mycobacterium smegmatis*)、炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌(*Yersinia enterocolytica*)、土拉热弗朗西斯氏菌(*Francisella tularensis*)、迟缓真杆菌(*Eubacterium lentum*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、不解糖卟啉单胞菌(*Porphyromonas asaccharolyticus*)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)和艰难梭菌(*Clostridium difficile*)。在其他实施方案中,细菌感染为结核分支杆菌细菌(缩写为“MTB”或“TB”)的感染。

[0280] 在某些其他实施方案中,细菌感染归因于以下:消化链球菌(*Peptostreptococci*)、不解糖消化链球菌(*Peptostreptococci asaccharolyticus*)、大消化链球菌(*Peptostreptococci magnus*)、小消化链球菌(*Peptostreptococci micros*)、普氏消化链球菌(*Peptostreptococci prevotii*)菌属的成员;卟啉单胞菌(*Porphyromonas*)、不解糖卟啉单胞菌、卡诺里斯卟啉单胞菌(*Porphyromonas canoris*)、牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)、马卡埃卟啉单胞菌(*Porphyromonas macaccae*)菌属的成员;放线菌(*Actinomyces*)、以色列放线菌(*Actinomyces israelii*)、齧齿放线菌(*Actinomyces odontolyticus*)菌属的成员;梭菌(*Clostridium*)、无害梭菌(*Clostridium innocuum*)、梭状梭菌(*Clostridium clostridioforme*)、艰难梭菌(*Clostridium difficile*)菌属的成员;厌氧螺菌(*Anaerobiospirillum*)菌属的成员;拟杆菌(*Bacteroides*)、隐蔽拟杆菌(*Bacteroides tectum*)、解尿素拟杆菌(*Bacteroides ureolyticus*)、股薄肌拟杆菌(*Bacteroides gracilis*) (股薄肌曲状杆菌(*Campylobacter gracilis*)菌属的成员;普雷沃菌(*Prevotella*)、中间普雷沃菌(*Prevotella intermedia*)、解肝素普雷沃菌(*Prevotella heparinolytica*)、颊普雷沃菌(*Prevotella orisbuccae*)、二路普雷沃菌(*Prevotella bivia*)、产黑色普雷沃菌(*Prevotella melaninogenica*)菌属

的成员;梭杆菌 (*Fusobacterium*)、舟形梭杆菌 (*Fusobacterium naviforme*)、坏死梭杆菌 (*Fusobacterium necrophorum*)、变形梭杆菌 (*Fusobacterium varium*)、溃疡梭杆菌 (*Fusobacterium ulcerans*)、拉氏梭杆菌 (*Fusobacterium russii*) 菌属的成员;嗜胆菌 (*Bilophila*) 或沃氏嗜胆菌 (*Bilophila wadsworthia*) 菌属的成员。

[0281] 在某些其他实施方案中,细菌感染归因于耐抗生素细菌,均为好氧和厌氧,革兰氏阳性和革兰氏阴性。

[0282] 在另一方面中,本发明提供一种治疗或预防有需要的受试者的缺血性或缺氧疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的组合物或本文所述的药物组合物或本文所述的混合物。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。

[0283] 在一些实施方案中,缺血性疾患为急性或慢性缺血性疾患。在其他实施方案中,急性缺血性疾患为心肌梗塞、缺血性中风、肺栓塞、围产期缺氧、循环性休克、高山病或急性呼吸衰竭。在某些实施方案中,慢性缺血性疾患为动脉粥样硬化、慢性静脉功能不全、慢性心脏衰竭、心源性肝硬化、糖尿病、黄斑变性、睡眠呼吸暂停、雷诺氏病、全身性硬化症、非细菌性血栓性心内膜炎、闭塞性动脉疾病、心绞痛、短暂性脑缺血发作或慢性酒精性肝病。在一些实施方案中,缺氧疾患为癌症、胃或十二指肠溃疡、肝病或肾病、血小板减少症、凝血障碍、慢性疾病,产生贫血的治疗性干预,诸如癌症化学疗法,或高空病。在其他实施方案中,癌症为膀胱癌、乳腺癌、透明细胞肾癌、头/颈鳞状细胞癌、肺鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、结肠直肠癌、头颈癌、子宫颈癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌 (SCLC)、三阴性乳腺癌、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、EBV阳性DLBCL、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤 (HL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、多发性骨髓瘤 (MM)、骨髓细胞白血病-1蛋白质 (Mc1-1)、骨髓发育不良综合征 (MDS)、非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL) 或小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)。

[0284] 考虑使用本文所述的组合物治疗或预防的额外医学疾患包括氮氧化物相关的类风湿性关节炎、糖尿病 (包括神经病和血管病变) 和全身性红斑狼疮。

[0285] 所考虑药物组合物可包含至少0.5mg式I化合物且经静脉内、经鼻、经耳、腹膜内、皮下或经口施用。

[0286] 癌症类型

[0287] 当向患有癌症的受试者施用本文所公开的组合物以便治疗癌症时,方法可根据待治疗的癌症的类型进一步表征。举例而言,在某些实施方案中,癌症为实体瘤。举例而言,癌症可为脑癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、胆管癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、胃癌、睾丸癌或子宫癌。

[0288] 在某些实施方案中,癌症为脑癌。在某些实施方案中,癌症为结肠直肠癌。在某些实施方案中,癌症为胆管癌或肺癌。在某些实施方案中,癌症为肺癌。在某些实施方案中,肺癌为小细胞肺癌。在某些其他实施方案中,癌症为非小细胞肺癌。在某些实施方案中,癌症为白血病或淋巴瘤。在某些实施方案中,癌症为B细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

[0289] 用于治疗的其他示例性癌症包括例如膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、白血病、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、

肾癌、胃癌、睾丸癌和子宫癌。

[0290] 经考虑,癌症可为血管化肿瘤、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌瘤、黑素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、肉瘤(例如,血管肉瘤或软骨肉瘤)、喉癌、腮腺癌、胆道癌、甲状腺癌、肢端雀斑痣性黑素瘤、光化性角化病、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、腺样囊性癌、腺瘤、腺肉瘤、腺鳞癌、肛管癌、肛门癌、肛肠癌、星形细胞瘤、巴氏腺癌(bartholin gland carcinoma)、基底细胞癌、胆癌、骨癌、骨髓癌、支气管癌、支气管腺癌、类癌、胆管癌、软骨肉瘤、脉络丛乳头状瘤/癌瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、透明细胞癌、结缔组织癌、囊腺瘤、消化系统癌症、十二指肠癌、内分泌系统癌症、内胚层窦瘤、子宫内膜增生、子宫内膜基质肉瘤、子宫内膜样腺癌、内皮细胞癌、室管膜癌、上皮细胞癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、眼眶癌、女性生殖器癌症、局灶性结节性增生、胆囊癌、胃窦癌、胃底癌、胃泌素瘤、成胶质细胞瘤、升糖素瘤、心脏癌、血管母细胞瘤、血管内皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝胆癌、肝细胞癌、霍奇金氏病、回肠癌、胰岛素瘤、上皮内瘤形成、上皮间鳞状细胞瘤形成、肝内胆管癌、侵袭性鳞状细胞癌、空肠癌、关节癌、卡波济氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、骨盆癌、大细胞癌、大肠癌、平滑肌肉瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌症、恶性黑素瘤、恶性间皮瘤、神经管胚细胞瘤、髓上皮瘤、脑膜癌、间皮癌、转移性癌瘤、口腔癌、粘液表皮样癌瘤、多发性骨髓瘤、肌肉癌、鼻道癌、神经系统癌症、神经上皮腺癌、结节性黑素瘤、非上皮皮肤癌、非霍奇金氏淋巴瘤、燕麦细胞癌、少突胶质细胞癌、口腔癌、骨肉瘤、乳头状浆液性腺癌、阴茎癌、咽癌、垂体肿瘤、浆细胞瘤、假性肉瘤、肺部母细胞瘤、直肠癌、肾细胞癌、呼吸系统癌症、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、浆液性癌瘤、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞癌瘤、小肠癌、平滑肌癌、软组织癌、生长抑素分泌肿瘤、脊椎癌、鳞状细胞癌、横纹肌癌、间皮下癌、浅表扩散性黑素瘤、T细胞白血病、舌癌、未分化性癌、尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿系统癌症、子宫颈癌、子宫体癌、葡萄膜黑素瘤、阴道癌、疣状癌、VIP瘤、外阴癌、分化良好的癌瘤或威尔姆斯肿瘤(Wilms tumor)。

[0291] 本发明还提供用于治疗脑转移瘤的治疗方法。举例而言,所述方法可使用ABDNAZ的特定给药方案、放射疗法和任选的额外抗癌剂。治疗方法可根据待治疗的脑转移的类型进一步表征。举例而言,脑转移可根据产生脑转移的原发性肿瘤的类型表征。在某些实施方案中,脑转移为来自黑素瘤、肺癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、子宫内膜癌或食道癌的脑转移。在某些其他实施方案中,脑转移为来自黑素瘤、肺癌、乳腺癌、结肠癌或肾癌的脑转移。在其他实施方案中,脑转移来自黑素瘤。

[0292] 非限制性地,可产生脑转移的示例性癌症包括例如膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、白血病、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、胃癌、睾丸癌和子宫癌。在其他实施方案中,癌症为血管化肿瘤、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌瘤、黑素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、肉瘤(例如,血管肉瘤或软骨肉瘤)、喉癌、腮腺癌、胆道癌、甲状腺癌、肢端雀斑痣性黑素瘤、光化性角化病、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、腺样囊性癌、腺瘤、腺肉瘤、腺鳞癌、肛管癌、肛门癌、肛肠癌、星形细胞瘤、巴氏腺癌、基底细胞癌、胆癌、骨癌、骨髓癌、支气管癌、支气管腺癌、类癌、胆管癌、软骨肉瘤、脉络丛乳头状瘤/癌瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、透明细胞癌、结缔组织癌、囊腺瘤、消化系统癌症、十二指肠癌、内分泌系统癌症、内胚层窦

瘤、子宫内膜增生、子宫内膜基质肉瘤、子宫内膜样腺癌、内皮细胞癌、室管膜癌、上皮细胞癌、尤文氏肉瘤、眼眶癌、女性生殖器癌症、局灶性结节性增生、胆囊癌、胃窦癌、胃底癌、胃泌素瘤、成胶质细胞瘤、升糖素瘤、心脏癌、血管母细胞瘤、血管内皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝胆癌、肝细胞癌、霍奇金氏病、回肠癌、胰岛素瘤、上皮内瘤形成、上皮间鳞状细胞瘤形成、肝内胆管癌、侵袭性鳞状细胞癌、空肠癌、关节癌、卡波济氏肉瘤、骨盆癌、大细胞癌、大肠癌、平滑肌肉瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌症、恶性黑素瘤、恶性间皮瘤、神经管胚细胞瘤、髓上皮瘤、脑膜癌、间皮癌、转移性癌瘤、口腔癌、粘液表皮样癌瘤、多发性骨髓瘤、肌肉癌、鼻道癌、神经系统癌症、神经上皮腺癌结节性黑素瘤、非上皮皮肤癌、非霍奇金氏淋巴瘤、燕麦细胞癌、少突胶质细胞癌、口腔癌、骨肉瘤、乳头状浆液性腺癌、阴茎癌、咽癌、垂体肿瘤、浆细胞瘤、假性肉瘤、肺部母细胞瘤、直肠癌、肾细胞癌、呼吸系统癌症、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、浆液性癌瘤、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞癌瘤、小肠癌、平滑肌癌、软组织癌、生长抑素分泌肿瘤、脊椎癌、鳞状细胞癌、横纹肌癌、间皮下癌、浅表扩散性黑素瘤、T细胞白血病、舌癌、未分化性瘤、尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿系统癌症、子宫颈癌、子宫体癌、葡萄膜黑素瘤、阴道癌、疣状癌、VIP瘤、外阴癌、分化良好的癌瘤或威尔姆斯肿瘤。

[0293] 与其他额外抗癌剂的组合

[0294] 在某些实施方案中,本文所述的方法还包括向受试者施用额外抗癌剂。在某些实施方案中,额外抗癌剂为替莫唑胺、顺铂、卡铂、曲妥珠单抗(trastuzumab)或舒尼替尼(sunitinib)。在其他实施方案中,额外抗癌剂为替莫唑胺。在某些实施方案中,对于向患者施用替莫唑胺的任何日子,以约75mg/m²至约150mg/m²的剂量经口施用替莫唑胺。

[0295] 其他示例性额外抗癌剂包括例如氮杂胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、博莱霉素(bleomycin)、卡培他滨(capecitabine)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪(dacarbazine)、道诺霉素(daunorubicin)、多西他赛(docetaxel)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、埃博霉素(epothilone)、依托泊苷、氟尿嘧啶、氟维司群(fulvestrant)、吉西他滨(gemcitabine)、羟基脲(hydroxyurea)、伊达比星(idarubicin)、伊马替尼(imatinib)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲基二乙胺、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲氨喋呤(methotrexate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷洛昔芬(raloxifene)、替尼泊苷(teniposide)、噻替派(thiotepa)、硫鸟嘌呤(tioguanine)、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、戊柔比星(valrubicin)、长春花碱、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)以及其药学上可接受的盐。

[0296] 在其他实施方案中,额外抗癌剂为白蛋白结合型紫杉醇(abraxane);阿西维辛(acivicin);阿柔比星(aclarubicin);盐酸阿考达唑(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);六甲蜜胺(altretamine);安波霉素(ambomycin);乙酸阿美蒽醌(ametanttrone acetate);氨柔比星(amrubicin);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);安曲霉素(anthracycline);天冬酰胺酶(asparaginase);曲林菌素(asperlin);氮杂胞苷;阿扎替派(azetepa);阿佐霉素

(azotomycin); 巴马司他(batimastat); 苯佐替派(benzodepa); 比卡鲁胺(bicalutamide); 盐酸比生群(bisantrene hydrochloride); 二甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate); 比折来新(bizelesin); 硫酸博莱霉素(bleomycin sulfate); 布喹那钠(brequinar sodium); 溴匹立明(bropirimine); 白消安(busulfan); 放线菌素C(cactinomycin); 卡普睾酮(calusterone); 卡醋胺(caracemide); 卡贝替姆(carbetimer); 卡铂; 卡莫司汀; 盐酸卡柔比星(carubicin hydrochloride); 卡折来新(carzelesin); 西地芬戈(cedefmgol); 塞来昔布(celecoxib); 苯丁酸氮芥; 西罗霉素(cirolemycin); 顺铂; 克拉屈滨(cladribine); 甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate); 环磷酰胺; 阿糖胞苷; 达卡巴嗪; 更生霉素; 盐酸道诺霉素(daunorubicin hydrochloride); 地西他滨; 右奥马铂(dexormaplatin); 地扎胍宁(dezaguanine); 甲磺酸地扎胍宁(dezaguanine mesylate); 地吡醌(diaziquone); 多西他赛; 多柔比星; 盐酸多柔比星(doxorubicin hydrochloride); 曲洛昔芬(droloxifene); 柠檬酸曲洛昔芬(droloxifene citrate); 丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate); 达佐霉素(duazomycin); 依达曲沙(edatrexate); 盐酸依氟鸟氨酸(eflornithine hydrochloride); 依沙芦星(elsamitrucin); 恩洛铂(enloplatm); 恩普氨酯(enpromate); 依匹哌啉(epipropidine); 盐酸表柔比星(epirubicin hydrochloride); 厄布洛唑(erbulozole); 盐酸依索比星(esorubicin hydrochloride); 雌莫司汀(estramustine); 雌莫司汀磷酸钠(estramustine phosphate sodium); 依他啉唑(etanidazole); 依托泊苷; 磷酸依托泊苷(etoposide phosphate); 艾托卜宁(etoprine); 盐酸法屈唑(fadrozole hydrochloride); 法扎拉滨(fazarabine); 维甲酰酚胺(fenretinide); 氟尿苷; 磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate); 氟尿嘧啶; 氟西他滨(flurocitabine); 磷喹酮(fosquidone); 福司曲星钠(fostriecin sodium); 吉西他滨; 盐酸吉西他滨(gemcitabine hydrochloride); 赫赛汀(herceptin); 羟基脲; 盐酸伊达比星(idarubicin hydrochloride); 异环磷酰胺; 伊莫福新(ilmofosine); 异丙铂(iproplatin); 伊立替康(irinotecan); 盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride); 乙酸兰瑞肽(lanreotide acetate); 拉帕替尼(lapatinib); 来曲唑(letrozole); 乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate); 盐酸利阿唑(liarozole hydrochloride); 洛美曲索钠(lometrexol sodium); 洛莫司汀(lomustine); 盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride); 马索罗酚(masoprocol); 美登素(maytansine); 盐酸二氯甲基二乙胺; 乙酸甲地孕酮(megestrol acetate); 乙酸甲烯雌醇(melengestrol acetate); 美法仑; 美诺立尔(menogaril); 巯基嘌呤; 甲氨喋呤; 甲氨喋呤钠; 氯苯氨啉(metoprine); 美妥替哌(meturedepa); 米丁度胺(mitindomide); 米托卡西(mitocarcin); 丝裂红素(mitocromin); 丝裂菌褶素(mitogillin); 丝裂马菌素(mitomalcin); 丝裂霉素(mitomycin); 米托司培(mitosper); 米托坦(mitotane); 盐酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride); 霉酚酸(mycophenolic acid); 诺考达唑(nocodazole); 诺加霉素(nogalamycin); 奥马铂(ormaplatin); 奥昔舒仑(oxisuran); 紫杉醇; 培门冬酶(pegaspargase); 培利霉素(peliomycin); 戊氮芥(pentamustine); 硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate); 培磷酰胺(perfosfamide); 哌泊溴烷(pipobroman); 哌泊舒凡(piposulfan); 盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride); 普卡霉素(plicamycin); 普洛美坦(plomestane); 吡吩姆钠(porfimer sodium); 门罗霉素(portiromycin); 泼尼莫司汀(prednimustine); 盐酸丙卡巴肼(procarbazine

hydrochloride);嘌呤霉素(puromycin);盐酸嘌呤霉素(puromycin hydrochloride);吡唑呋喃菌素(pyrazofurin);利波腺苷(ribofprine);罗米地新(romidepsin);沙芬戈(safingol);盐酸沙芬戈(safingol hydrochloride);司莫司汀(semustine);辛曲秦(simtrazene);司泊索非钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸螺旋锗(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀(spiromustine);螺铂(spiroplatin);干细胞治疗;链黑菌素(streptonigrin);链脲菌素(streptozocin);磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替可加兰钠(tecogalan sodium);泰索帝(taxotere);喃氟啉(tegafur);盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫泊芬(temoporfin);替尼泊苷;替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤(thioguanine);噻替派(thiotepa);噻唑呋林(tiazofurin);替拉扎明(tirapazamine);柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate);乙酸曲托龙(trestolone acetate);磷酸曲西立滨(triciribine phosphate);曲美沙特(trimetrexate);葡萄糖醛酸曲美沙特(trimetrexate glucuronate);曲普瑞林(triptorelin);盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride);尿嘧啶氮芥(uracil mustard);乌瑞替派(uredipa);伐普肽(vapreotide);维替泊芬(verteporfin);硫酸长春花碱(vinblastine sulfate);硫酸长春新碱(vincristine sulfate);长春地辛(vindesine);硫酸长春地辛;硫酸长春匹定(vinepidine sulfate);硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate);硫酸长春罗辛(vinleurosine sulfate);酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate);硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate);硫酸长春利定(vinzolidine sulfate);伏氯唑(vorozole);折尼铂(zeniplatin);净司他丁(zinostatin);或盐酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

[0297] 抗癌作用的表征

[0298] 当向癌症患者施用本文所述的组合物以便治疗癌症时,治疗方法可根据治疗的抗癌作用进一步表征,诸如(i)患者体内至少一个肿瘤的尺寸减小,和/或(ii)患者体内肿瘤的数目减少。

[0299] 因此,在某些实施方案中,本文所述的治疗方法通过患者体内至少一个肿瘤的尺寸的至少20%减小而表征。在某些其他实施方案中,患者体内至少一个肿瘤的尺寸减小至少35%。在某些其他实施方案中,患者体内至少一个肿瘤的尺寸减小至少50%。在某些其他实施方案中,患者体内至少一个肿瘤的尺寸减小至少60%、70%、80%或90%。在某些其他实施方案中,患者体内至少一个肿瘤的尺寸减小约5%至50%、10%至50%、20%至50%、5%至75%、10%至75%、20%至75%或50%至90%。

[0300] 当待治疗的癌症为脑转移瘤时,所述方法可根据脑转移瘤的数目和/或尺寸的减少进一步表征。在某些实施方案中,患者体内脑转移瘤的数目减少至少20%。在某些其他实施方案中,患者体内脑转移瘤的数目减少至少35%。在其他实施方案中,患者体内脑转移瘤的数目减少至少50%。在某些其他实施方案中,患者体内脑转移瘤的数目减少至少60%、70%、80%或90%。在某些其他实施方案中,患者体内脑转移瘤的数目减少约5%至50%、10%至50%、20%至50%、5%至75%、10%至75%、20%至75%或50%至90%。

[0301] 治疗的患者

[0302] 治疗方法可根据待治疗的患者进一步表征。在某些实施方案中,患者为成人。在某些其他实施方案中,患者为儿科人类。

[0303] 在某些实施方案中,患者并未患有贫血或具有减小的血量。在某些实施方案中,患者的平均每日血量的量为至少95%。

[0304] 组织保护

[0305] 在某些情况下,经考虑,本文所述的化合物可用于保护免受当受试者经历化学疗法和/或放射时可能出现的正常组织毒性。所述方法包括:在受试者暴露于化学疗法和/或放射疗法之前,向有需要的受试者皮下施用有效量的含有如本文所述的式I化合物的碰撞不敏感或爆炸不敏感组合物、药物组合物或混合物。

[0306] 在某些情况下,受试者患有癌症,例如头颈癌。此外,经考虑,向受试者施用至少约0.5mg(例如,0.5mg至4mg)的式I化合物,其可例如通过注射以单次剂量或经由多个分次剂量注射形式施用。

[0307] 在某些情况下,经保护免于的正常组织毒性可为急性粘膜炎(例如,晚期粘膜炎)或吞咽困难。

[0308] VI. 用于医疗应用的药盒

[0309] 本发明还提供包含ABDNAZ(例如,如本文所公开的ABDNAZ的结晶形式)和/或其药物组合物的治疗药盒。治疗药盒还可含有其他化合物(例如,化学治疗剂、天然产物、细胞凋亡诱导剂等)或其药物组合物。

[0310] 治疗药盒可具有含有ABDNAZ(例如,如本文所公开的ABDNAZ的结晶形式)和/或具有或不具有其他组分(例如,其他化合物或这些其他化合物中的药物组合物)的其药物组合物的单一容器,或者可具有各组分在不同容器中。在一些实施方案中,治疗药盒包括ABDNAZ(例如,如本文所公开的ABDNAZ的结晶形式)和/或其药物组合物,其经封装以供与第二化合物(优选地,化学治疗剂、天然产物、细胞凋亡诱导剂等)或其药物组合物的共施用组合使用。药盒的组分可预先符合或各组分可在向患者施用之前在单独的不同容器中。

[0311] 药盒的组分可以一种或多种液体溶液,优选水溶液,更优选无菌水溶液提供。药盒的组分还可以固体形式提供,其可通过添加适合溶剂转化成液体,所述溶剂优选地提供于另一不同容器中。

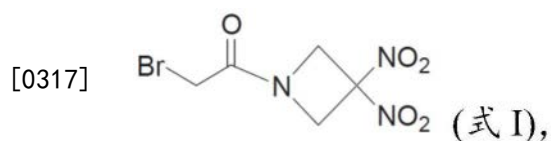
[0312] 治疗药盒的容器可为小瓶、试管、烧瓶、瓶、注射器或封闭固体或液体的任何其他构件。通常,当存在超过一种组分时,药盒将含有第二小瓶或其他容器,其允许单独给药。药盒还可含有用于药学上可接受的液体的另一容器。

[0313] 优选地,治疗药盒将含有使得能够施用药盒的组分的设备(例如,一个或多个针、注射器、滴眼剂、滴管等)。

[0314] 所列举的实施方案

[0315] 以下所列举的实施方案代表本发明的一些方面。

[0316] 1. 一种组合物,所述组合物包含固体结晶、非碰撞敏感粒子,所述粒子包含式I化合物:



或其药学上可接受的盐,

[0318] 所述固体结晶、非碰撞敏感粒子具有小于约45度的静止角。

- [0319] 2.如实施方案1的组合物,其中所述组合物包含呈溶剂化形式的化合物。
- [0320] 3.如实施方案2的组合物,其中所述组合物包含四氢呋喃(THF)。
- [0321] 4.如实施方案1-3中任一项的组合物,其中所述组合物包含呈笼形形式的粒子。
- [0322] 5.如实施方案4的组合物,其中所述粒子包含THF。
- [0323] 6.如实施方案1-5中任一项的组合物,其中所述组合物还包含正庚烷。
- [0324] 7.如实施方案1-6中任一项的组合物,其中所述组合物具有在 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.6\text{g}/\text{cm}^3$ 范围内的堆积密度。
- [0325] 8.如实施方案1-7中任一项的组合物,其中所述堆积密度为 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.16\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.3\text{mg}/\text{cm}^3$ 。
- [0326] 9.如实施方案1-8中任一项的组合物,其中所述粒子分散于除尘剂中。
- [0327] 10.如实施方案9的组合物,其中所述除尘剂为聚乙二醇。
- [0328] 11.一种药物组合物,所述药物组合物包含如实施方案1-10中任一项的组合物和药学上可接受的载体。
- [0329] 12.如实施方案11的药物组合物,所述药物组合物还包含N,N-二甲基乙酰胺。
- [0330] 13.如实施方案11或12的药物组合物,所述药物组合物还包含抗凝剂。
- [0331] 14.一种混合物,所述混合物包含如实施方案1-10中任一项的组合物,或如实施方案11-13中任一项的药物组合物,和血液样品。
- [0332] 15.如实施方案14的混合物,其中所述血液样品已从将用所述化合物治疗的受试者收获。
- [0333] 16.如实施方案15的混合物,其中所述式I化合物的浓度为 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ 血液至 $10\text{mg}/\text{mL}$ 血液。
- [0334] 17.一种产生式I化合物的结晶形式的方法,所述方法包括以下步骤:
- [0335] (a) 将所述式I化合物溶解于四氢呋喃中;
- [0336] (b) 在搅拌下将步骤(a)的溶液添加至正庚烷中;以及
- [0337] (c) 冷却由步骤(b)产生的溶液,由此提供如实施方案1-8中任一项的组合物的结晶形式。
- [0338] 18.如实施方案17的方法,其中通过步骤(a)产生的溶液以1:5(v/v)的比率与步骤(b)中的庚烷合并。
- [0339] 19.如实施方案17或18的方法,其中在步骤(b)期间,所述添加在至少30分钟、45分钟或一小时内进行。
- [0340] 20.一种式I化合物的结晶形式,其通过如实施方案17-19中任一项的方法产生。
- [0341] 21.如实施方案1-10中任一项的组合物,其中如通过使用如在2019年第七版联合国测试和标准手册中阐述的系列3类型(a)(ii)测试,通过将所述组合物的 40mm^3 样品暴露于40J能量所测定,所述组合物不为碰撞敏感的。
- [0342] 22.如实施方案20的化合物的结晶形式,其中通过使用如在2019年第七版联合国测试和标准手册中阐述的系列3类型(a)(ii)测试,通过将所述化合物的 40mm^3 样品暴露于40J能量来测定所述化合物的碰撞不敏感性。
- [0343] 23.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如实施方案1-10中任一项的组合物,如实施方案11-13中任一项的药物组合物或如

实施方案14-16中任一项的混合物,由此治疗所述受试者的所述癌症。

[0344] 24.如实施方案23的方法,其中将如实施方案1-10或21中任一项的组合物或如实施方案11-13中任一项的药物组合物与从受试者收获的血液合并以产生混合物,之后向所述受试者施用所述混合物。

[0345] 25.一种治疗或预防有需要的受试者的缺血性或缺氧疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-10或21中任一项的组合物或如实施方案11-13中任一项的药物组合物或如实施方案14-16中任一项的混合物。

[0346] 26.如实施方案25的方法,其中所述缺血性疾患为急性或慢性缺血性疾患。

[0347] 27.如实施方案26的方法,其中所述急性缺血性疾患为心肌梗塞、缺血性中风、肺栓塞、围产期缺氧、循环性休克、高山病或急性呼吸衰竭。

[0348] 28.如实施方案26的方法,其中所述慢性缺血性疾患为动脉粥样硬化、慢性静脉功能不全、慢性心脏衰竭、心源性肝硬化、糖尿病、黄斑变性、睡眠呼吸暂停、雷诺氏病、全身性硬化症、非细菌性血栓性心内膜炎、闭塞性动脉疾病、心绞痛、短暂性脑缺血发作或慢性酒精性肝病。

[0349] 29.如实施方案25的方法,其中所述缺氧疾患为癌症、胃或十二指肠溃疡、肝病或肾病、血小板减少症、凝血障碍、慢性疾病,产生贫血的治疗性干预,诸如癌症化学疗法,或高空病。

[0350] 30.如实施方案29的方法,其中所述癌症为膀胱癌、乳腺癌、透明细胞肾癌、头/颈鳞状细胞癌、肺鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、结肠直肠癌、头颈癌、子宫颈癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌(SCLC)、三阴性乳腺癌、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、EBV阳性DLBCL、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓细胞白血病-1蛋白质(Mc1-1)、骨髓发育不良综合征(MDS)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。

[0351] 31.如实施方案23-30中任一项的方法,其中所述药物组合物包含至少0.5mg所述式I化合物且经静脉内、经鼻、经耳、腹膜内、皮下或经口施用。

[0352] 32.一种保护免受由化学疗法和/或放射疗法引起的正常组织毒性的方法,所述方法包括:在有需要的受试者暴露于所述化学疗法和/或放射疗法之前,向所述受试者皮下施用有效量的如实施方案1-10或21中任一项的组合物、如实施方案11-13中任一项的药物组合物或如实施方案14-16中任一项的混合物。

[0353] 33.如实施方案32的方法,其中所述受试者患有癌症。

[0354] 34.如实施方案33的方法,其中所述癌症为头颈癌。

[0355] 35.如实施方案32-34中任一项的方法,其中向所述受试者施用至少约0.5mg所述式I化合物。

[0356] 36.如实施方案35的方法,其中向所述受试者施用约0.5mg至4mg所述式I化合物。

[0357] 37.如实施方案35或36的方法,其中以一次或多次分开注射形式施用所述量的所述式I化合物。

[0358] 38.如实施方案32-37中任一项的方法,其中所述正常组织毒性为急性粘膜炎或吞

咽困难。

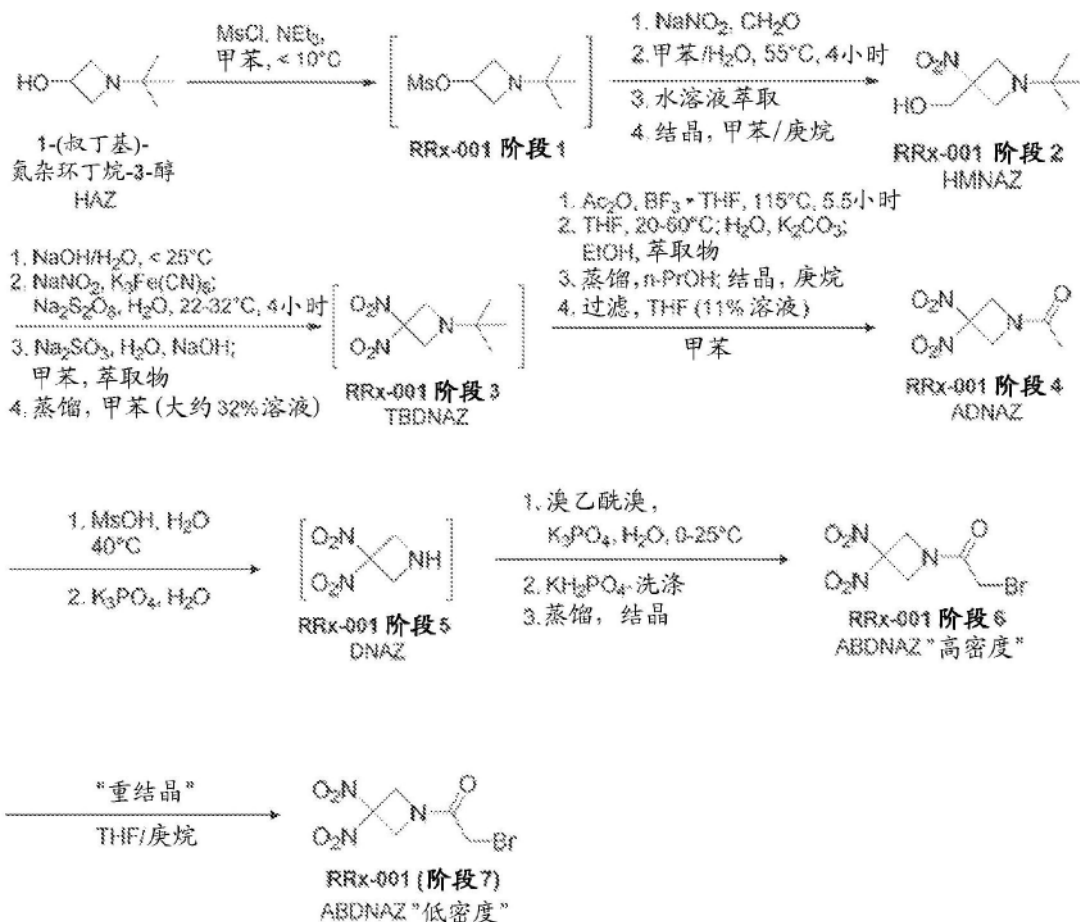
[0359] 39. 如实施方案38的方法, 其中所述粘膜炎为晚期粘膜炎。

[0360] 实施例

[0361] 现已总体上描述了本发明, 本发明将参考以下实施例而更容易理解, 所述实施例仅出于说明本发明的某些方面和实施方案的目的而包括, 且不意图限制本发明。

[0362] 实施例1. ABDNAZ的碰撞不敏感结晶形式的合成

[0363] 根据以下合成流程制备ABDNAZ的结晶形式。



[0365] 在最终再结晶步骤(将阶段6材料转换为阶段7材料的步骤)中, 将ABDNAZ溶解于THF中且在室温下历经1小时将ABDNAZ的溶液(5个相对体积)快速地添加至经搅拌正庚烷(25个相对体积)中。使所得悬浮液冷却至5°C, 搅拌1小时且随后通过过滤分离。

[0366] 结晶材料在干燥时且接着通过LC纯度和分析表征为分析纯的。

[0367] 结晶材料的样品依照系列3类型(a)(ii)测试程序使用BAM Fallhammer经受标准坠落测试, 如2019年第七版联合国测试和标准手册中所描述。进行测试以使得通过前述方法产生的40mm³结晶材料安置于碰撞装置中且经受40J能量。在相同实验条件下对六种单独结晶材料样品进行测试, 且操作员确定是否出现爆炸。无爆炸出现在样品中的任一者中, 且因此, 此实施例中产生的结晶材料表征为不爆炸或不碰撞敏感。换言之, 材料为碰撞不敏感的。

[0368] 实施例2. ABDNAZ的碰撞不敏感结晶形式的生物活性

[0369] 将样品1和3制备为ABDNAZ的碰撞敏感结晶形式。根据以上实施例1中所提供的合

成流程制备样品2和4。发现样品2和4为碰撞不敏感的。

[0370] 癌细胞系HCT-116、SCC VII和A549获自美国典型培养物保藏中心(ATCC, Rockville, MD, USA), 且根据ATCC的说明维持。所有培养试剂均获自Invitrogen (Carlsbad, CA, USA)。

[0371] 这些癌细胞系以2,000个细胞/孔分离至96孔盘中, 且用不同浓度的样品1、2、3或4处理。在用样品1、2、3或4处理后24小时, 使用MTT (3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎓溴化物) 比色测定评估细胞增殖。以分光光度法在570nm的波长下测量甲瓚溶液的吸光度。所测量的光密度(OD)值与活细胞的数目成正比。针对细胞系、样品和样品浓度的各组合重复实验两次。相对于对照的细胞存活力百分比绘制在图1A至1C中。

[0372] 结果展示, 与ABDNAZ (样品1和3) 的碰撞敏感形式相比, ABDNAZ (样品2和4) 的碰撞不敏感结晶形式在抑制癌细胞系的存活力方面更有效。

[0373] 实施例3. ABDNAZ的碰撞不敏感结晶形式的溶解度

[0374] 根据以上实施例1中所提供的合成流程制备样品5和6。发现样品5和6为碰撞不敏感的。将样品7和8制备为ABDNAZ的碰撞敏感结晶形式。

[0375] 通过各样品在DMSO中的连续稀释测量这些样品的溶解度。在96孔微板中进行测定。在各孔中, 添加100 μ L DMSO和设定量的各样品。各样品的初始量足以浸透DMSO, 其特征在于在各孔中沉积未溶解的粒子。在以50rpm搅动4小时的测试期间, 使用孵育箱振荡器使样品保持处于25 $^{\circ}$ C。

[0376] 将额外DMSO添加至各孔以逐渐稀释样品。在各DMSO添加之后, 将样品在50rpm下搅动4小时, 同时将温度维持在25 $^{\circ}$ C。接着, 基于相对于缓冲液在250nm下的吸收使用UV-Vis分光光度计来定量各样品的未溶解量。

[0377] 所得浑浊度绘制在图2中。基于此图, 测定各样品的溶解度, 如下表1中所概述。

[0378] 表1.

[0379]	样品	溶解度 (mg/mL)
	样品5	28
	样品6	27
	样品7	16
	样品8	12

[0380] 实施例4. RRx-001粒子的堆积密度和尺寸分布的统计分析

[0381] 基于堆积密度、D10、D50和D90测量的含THF样品与和无THF样品之间的差异为统计学上显著的(非参数检验(维尔卡森(Wilcoxon)) 和科莫戈洛夫-斯米尔诺夫检验(Kolmogorov-Smirnov test))。

[0382] 堆积密度测量分布比较

[0383] 晶体的堆积密度的图形描绘揭示含THF样品与无THF样品之间以及碰撞敏感样品与碰撞不敏感样品之间的明显分离。图5A描绘不用THF结晶的RRx-001粒子的堆积密度; 图5B描绘用THF结晶的RRx-001粒子的堆积密度; 图5C描绘碰撞不敏感RRx-001粒子的堆积密度; 并且图5D描绘碰撞敏感RRx-001粒子的堆积密度。

[0384] 堆积密度经验概率函数提供于图5E和5F中, 且盒状图提供于图5G和5H中。视觉分离伴有基于非参数威尔卡森秩和检验(Wilcoxon rank sum test)的统计学上显著地发现,

其中连续性校正应用于测试真实堆积密度位置位移为零(即,中值相等)的虚无假设与真实位置位移不为零的对立假设。威尔卡森检验(Wilcoxon test)鉴别出碰撞敏感粒子与碰撞不敏感粒子之间(W统计量=1.5且对应双侧p值=0.0001)以及还有含THF粒子与无THF粒子之间(W统计量=153,p值=0.0022)的统计学上显著的差异。比较堆积密度的分布的科莫戈洛夫-斯米尔诺夫(Kolmogorov-Smirnov;KS)检验也鉴别出碰撞敏感粒子与碰撞不敏感粒子之间(KS W统计量=0.95,p=0.0001)和含THF粒子与无THF粒子之间(KS W统计量=0.6166,且p=0.0125)的统计学上显著的差异。

[0385] D10测量分布比较

[0386] D10测量的图形描绘揭示含THF样品与无THF样品之间以及碰撞敏感样品与碰撞不敏感样品之间的明显分离。图6A描绘不用THF结晶的RRx-001粒子的D10;图6B描绘用THF结晶的RRx-001粒子的D10;图6C描绘碰撞不敏感RRx-001粒子的D10;并且图6D描绘碰撞敏感RRx-001粒子的D10。

[0387] D10经验概率函数提供于图6E和6F中,且盒状图提供于图6G和6H中。视觉分离伴有基于非参数威尔卡森秩和检验的统计学上显著的发现,其中连续性校正应用于测试真实D10位置位移为零(即,中值相等)的虚无假设与真实位置位移不为零的对立假设。威尔卡森检验鉴别出碰撞敏感粒子与碰撞不敏感粒子之间(W统计量=21.5,且对应双侧p值=0.0200)和含THF粒子与无THF粒子之间(W统计量=153.5,且p值=0.0002)在统计学上显著的差异。比较D10的分布的科莫戈洛夫-斯米尔诺夫(KS)检验也鉴别出碰撞敏感粒子与碰撞不敏感粒子之间(KS W统计量=0.5666,p=0.1032)和含THF粒子与无THF粒子之间(KS W统计量=0.8666,且p=0.0001)的统计学上显著的差异。

[0388] D50测量分布比较

[0389] D50测量的图形描绘揭示含THF样品与无THF样品之间以及碰撞敏感样品与碰撞不敏感样品之间的明显分离。图7A描绘不用THF结晶的RRx-001粒子的D50;图7B描绘用THF结晶的RRx-001粒子的D50;图7C描绘碰撞不敏感RRx-001粒子的D50;并且图7D描绘碰撞敏感RRx-001粒子的D50。

[0390] D50经验概率函数提供于图7E和7F中,且盒状图提供于图7G和7H中。视觉分离伴有基于非参数威尔卡森秩和检验的统计学上显著的发现,其中连续性校正应用于测试真实D50位置位移为零(即,中值相等)的虚无假设与真实位置位移不为零的对立假设。威尔卡森检验鉴别出碰撞敏感粒子与碰撞不敏感粒子之间(W统计量=20.5,且对应双侧p值=0.0173)以及还有含THF粒子与无THF粒子(W统计量=160,且p值<0.0001)之间的统计学上显著的差异。比较D50的分布的科莫戈洛夫-斯米尔诺夫(KS)检验也鉴别出碰撞敏感粒子与碰撞不敏感粒子之间(KS W统计量=0.6,p=0.0720)和含THF粒子与无THF粒子之间(KS W统计量=0.8666,且p=0.0001)的统计学上显著的差异。

[0391] D90测量分布比较

[0392] D90测量的图形描绘揭示含THF样品与无THF样品之间以及碰撞敏感样品与碰撞不敏感样品之间的明显分离。图8A描绘不用THF结晶的RRx-001粒子的D90;图8B描绘用THF结晶的RRx-001粒子的D90;图8C描绘碰撞不敏感RRx-001粒子的D90;并且图8D描绘碰撞敏感RRx-001粒子的D90。

[0393] D90经验概率函数提供于图8E和8F中,且盒状图提供于图8G和8H中。视觉分离伴有

基于非参数威尔卡森秩和检验的统计学上显著的发现,其中连续性校正应用于测试真实D90位置位移为零(即,中值相等)的虚无假设与真实位置位移不为零的对立假设。威尔卡森检验鉴别出碰撞敏感粒子与碰撞不敏感粒子之间(W统计量=25,且对应双侧p值=0.0354)以及还有含THF粒子与无THF粒子(W统计量=153,且p值=0.0002)之间的统计学上显著的差异。比较D90的分布的科莫戈洛夫-斯米尔诺夫(KS)检验也鉴别出碰撞敏感粒子与碰撞不敏感粒子之间(KS W统计量=0.55,p=0.1225)和含THF粒子与无THF粒子之间(KS W统计量=0.8666,且p=0.0001)的统计学上显著的差异。

[0394] 参考文献并入

[0395] 本文所提及的专利文献和科学论文中的各者的全部公开内容出于所有目的以引用的方式并入。

[0396] 等效方案

[0397] 本发明可在不脱离其精神或基本特征的情况下以其他特定形式实施。因此,前述实施方案应在所有方面中视为说明而不限本文所述的本发明。因此,本发明的范围由随附权利要求书而非前述描述指示,且本文意图涵盖权利要求书等效方案的含义和范围内出现的所有变化。

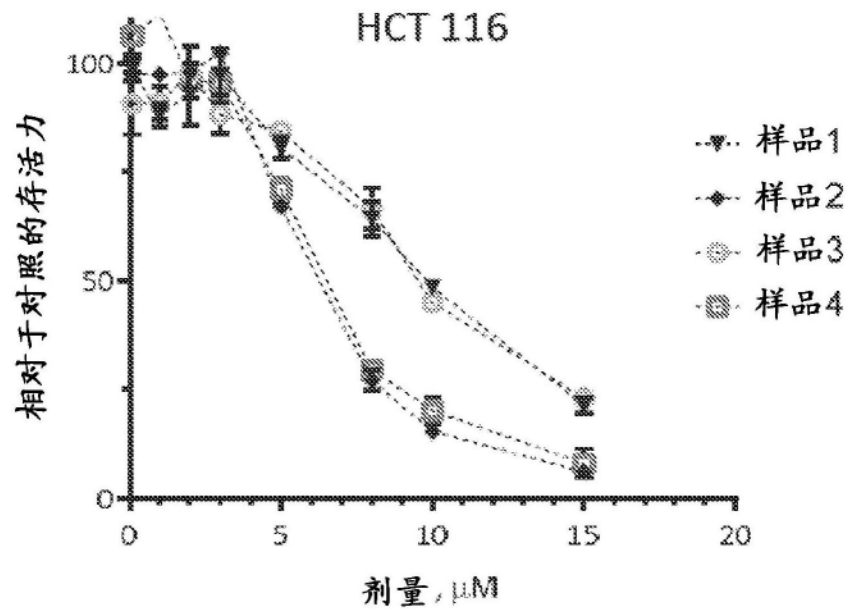


图1A

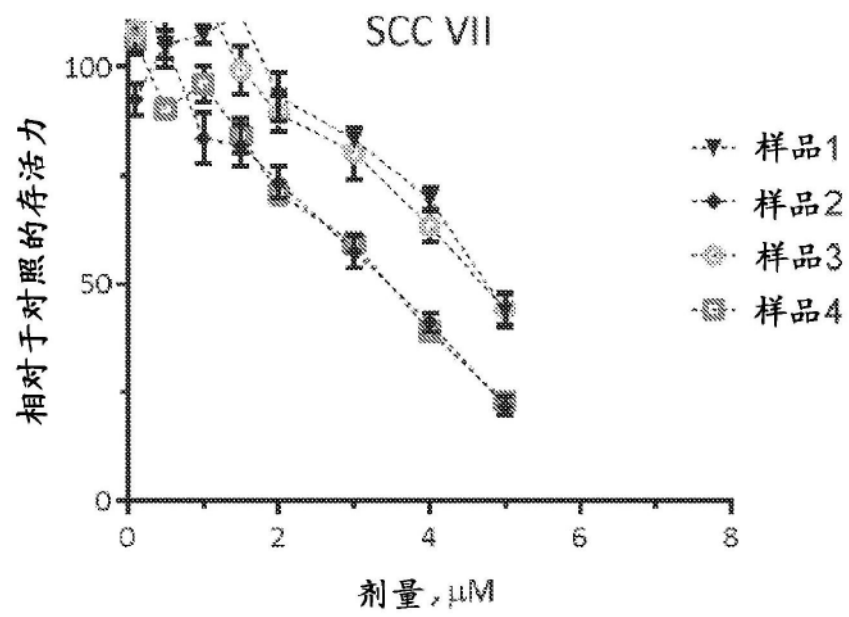


图1B

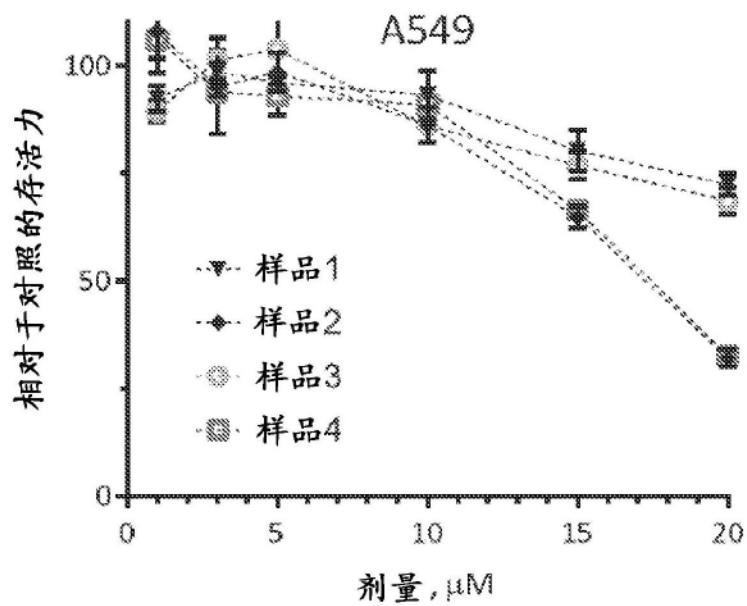


图1C

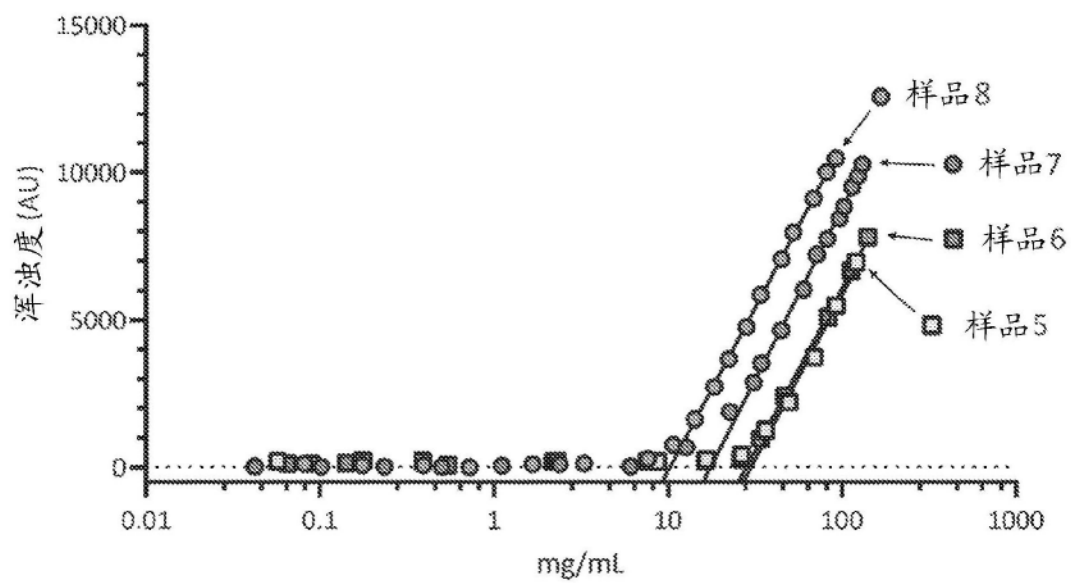


图2

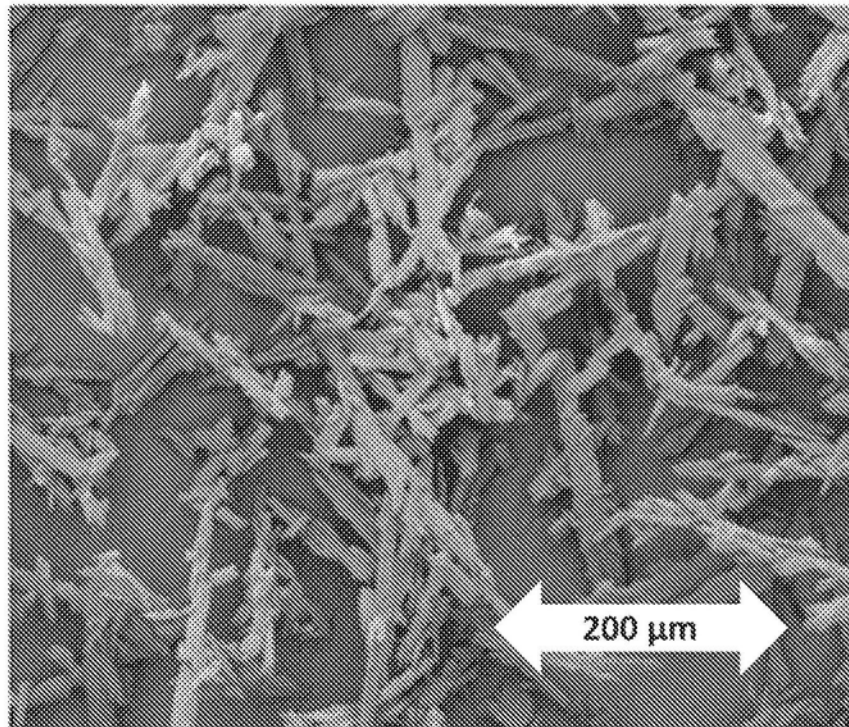


图3A

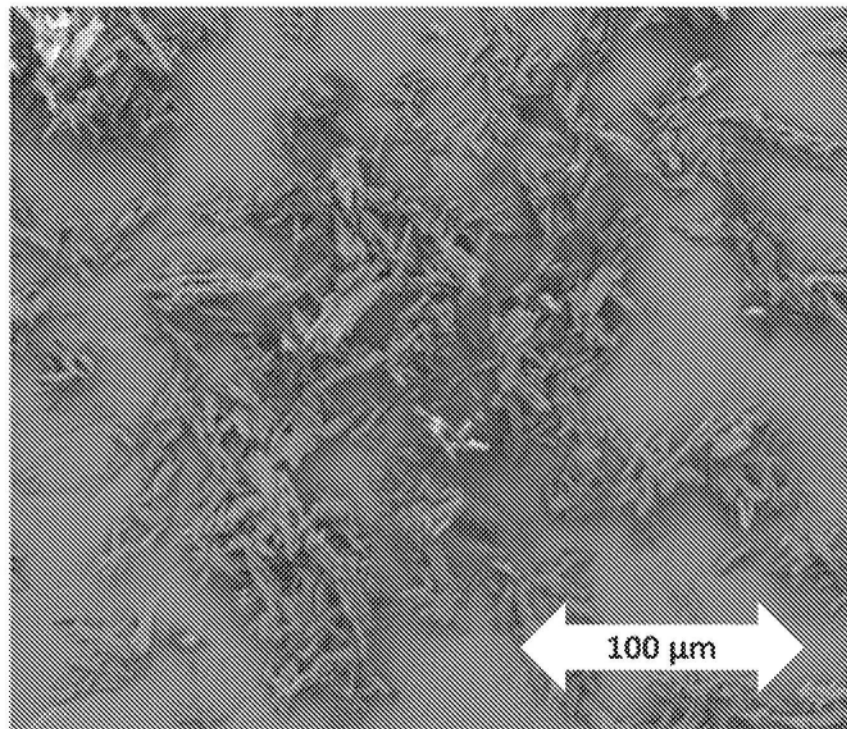


图3B

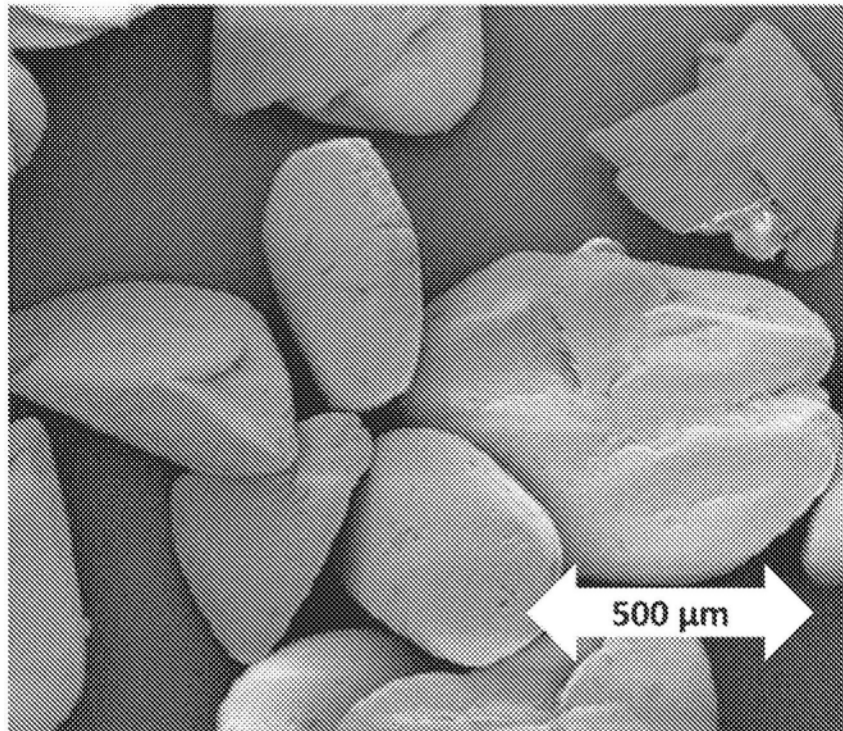


图4

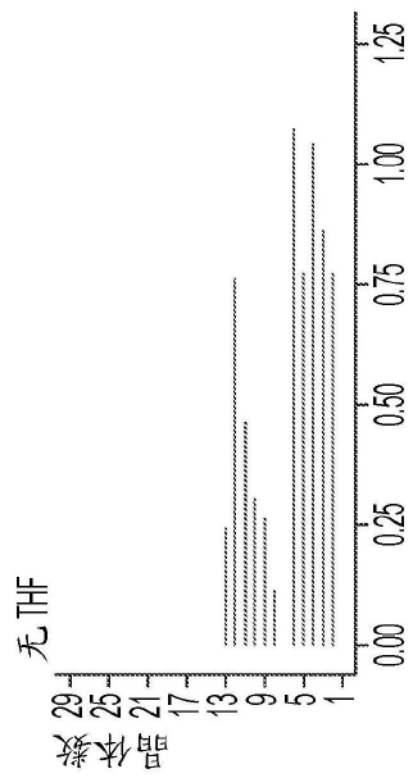


图5A

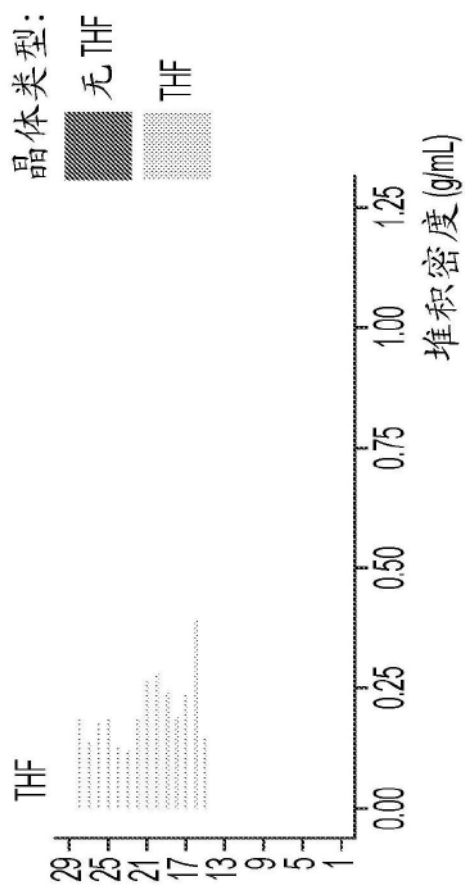


图5B

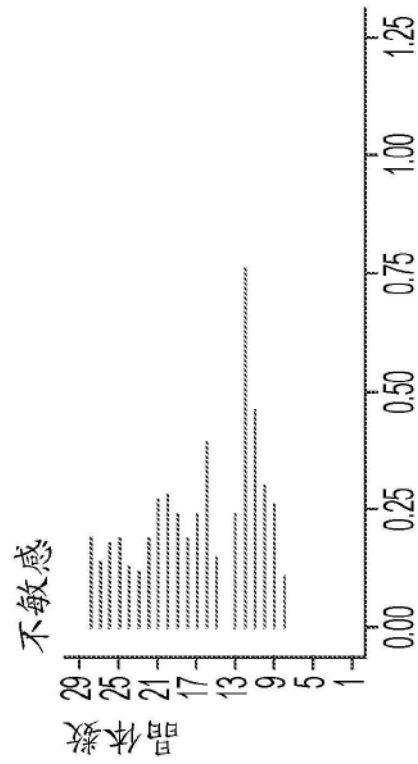


图5C

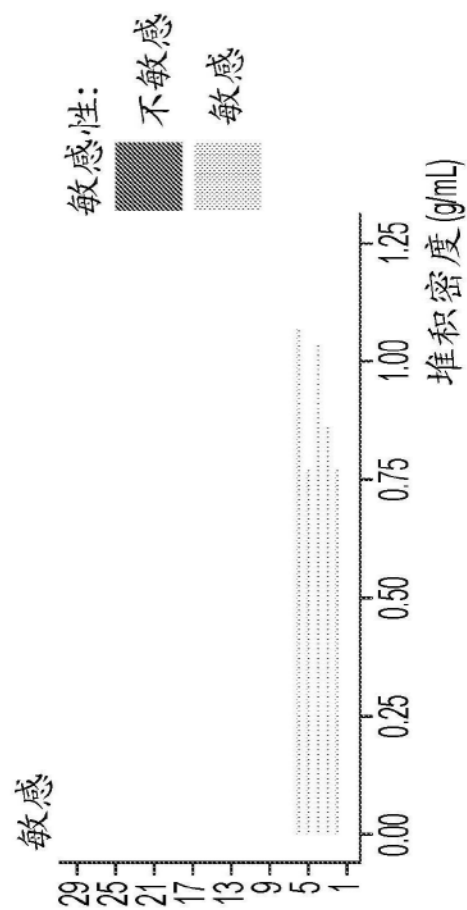


图5D

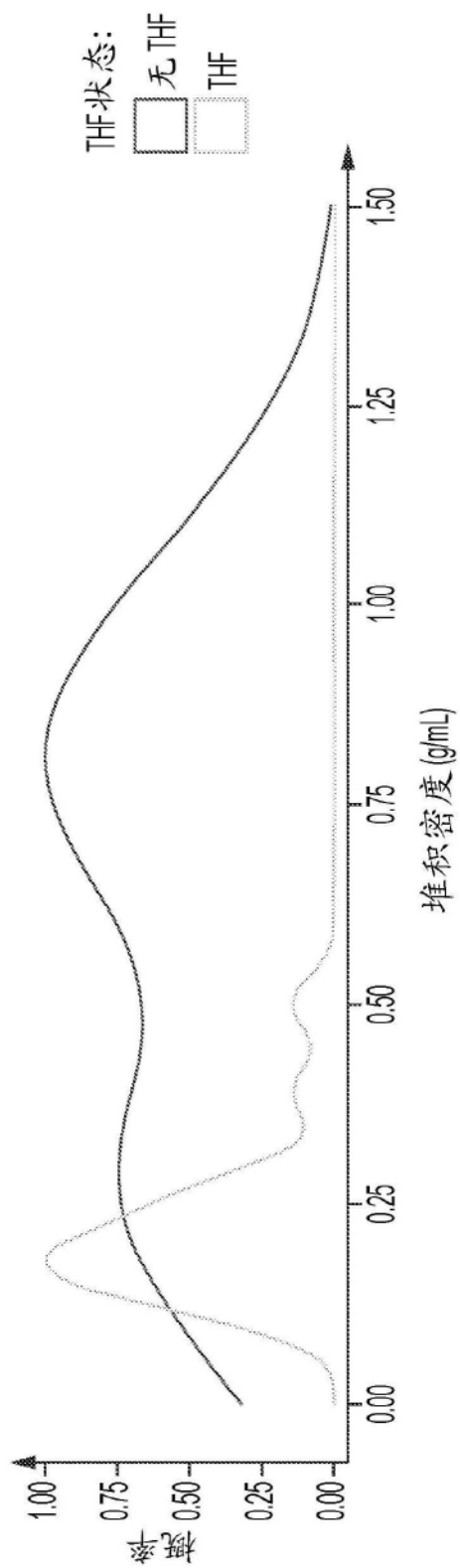


图5E

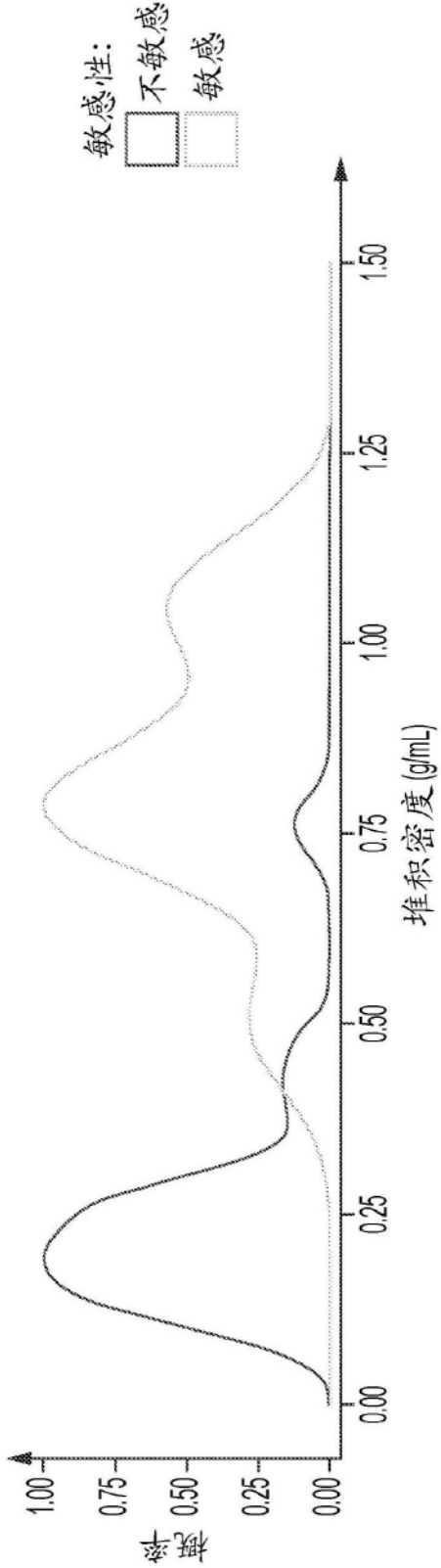


图5F

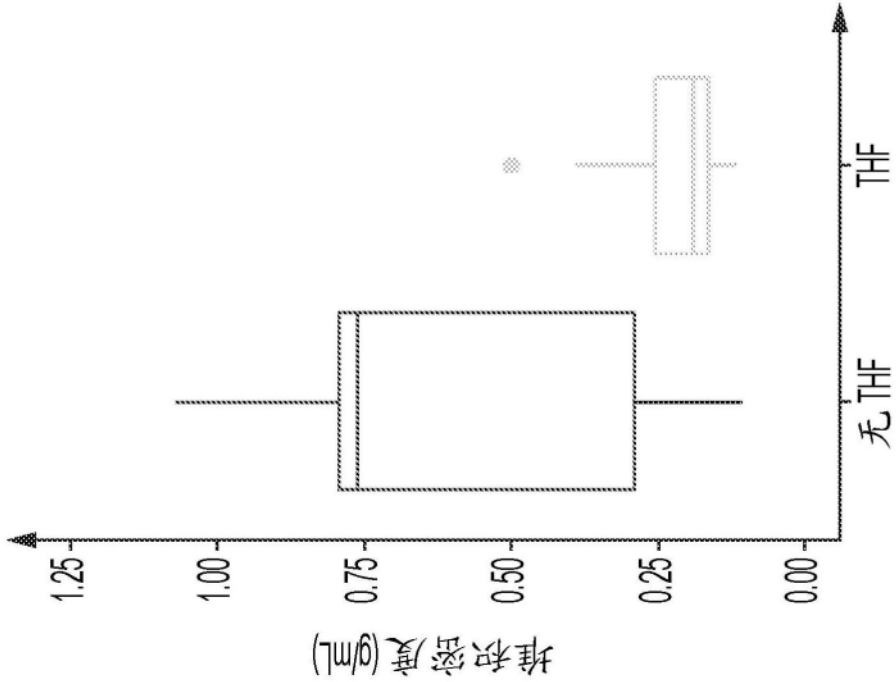


图5G

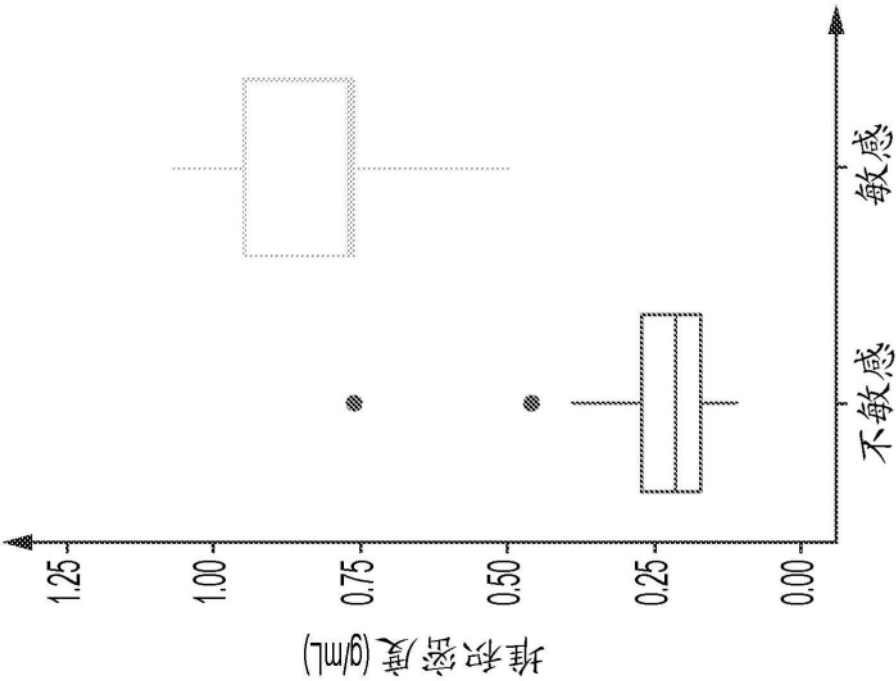


图5H

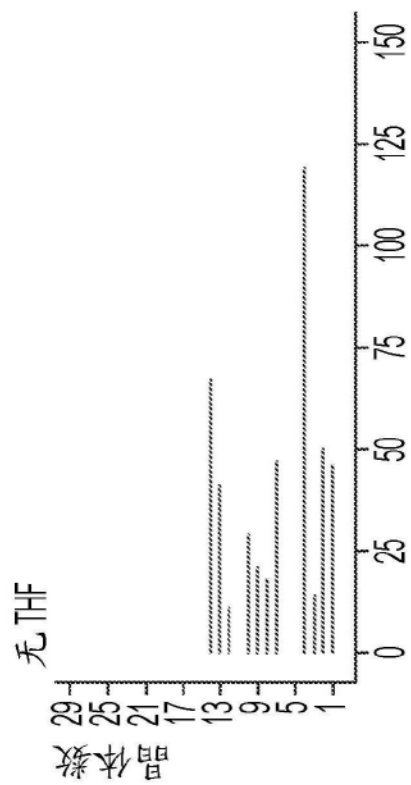


图6A

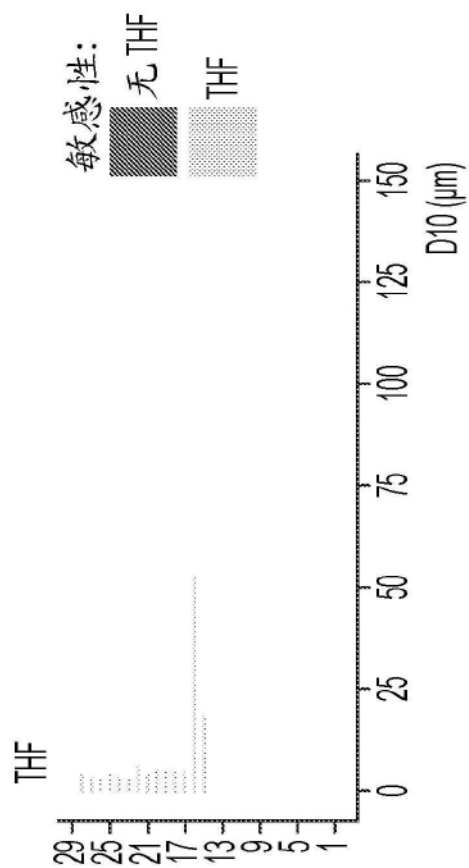


图6B

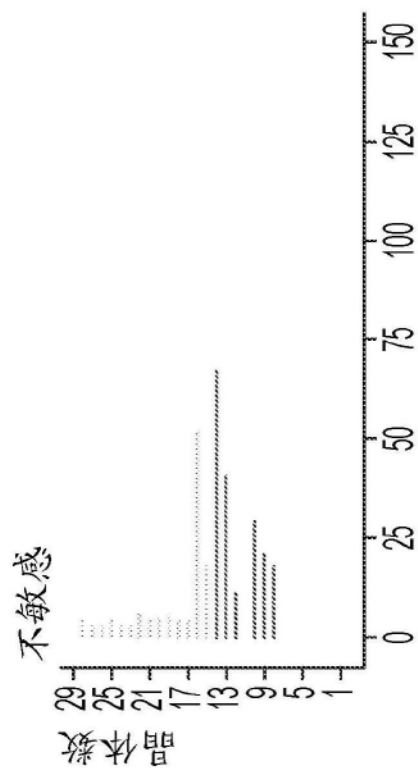


图6C

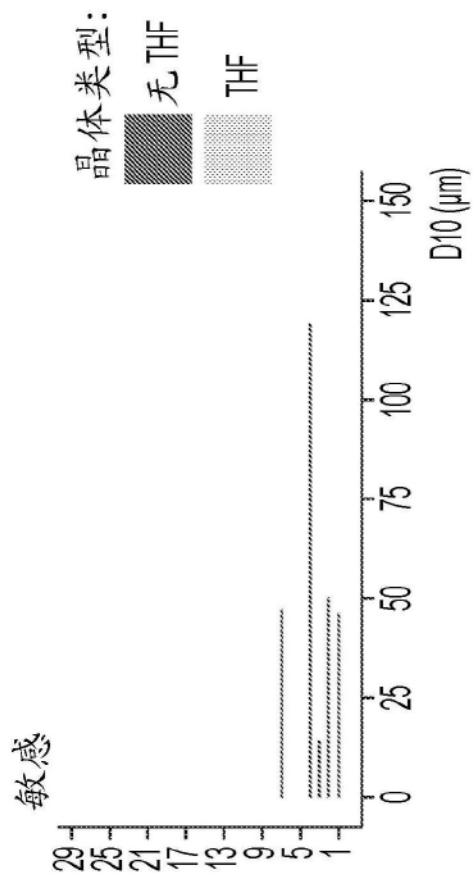


图6D

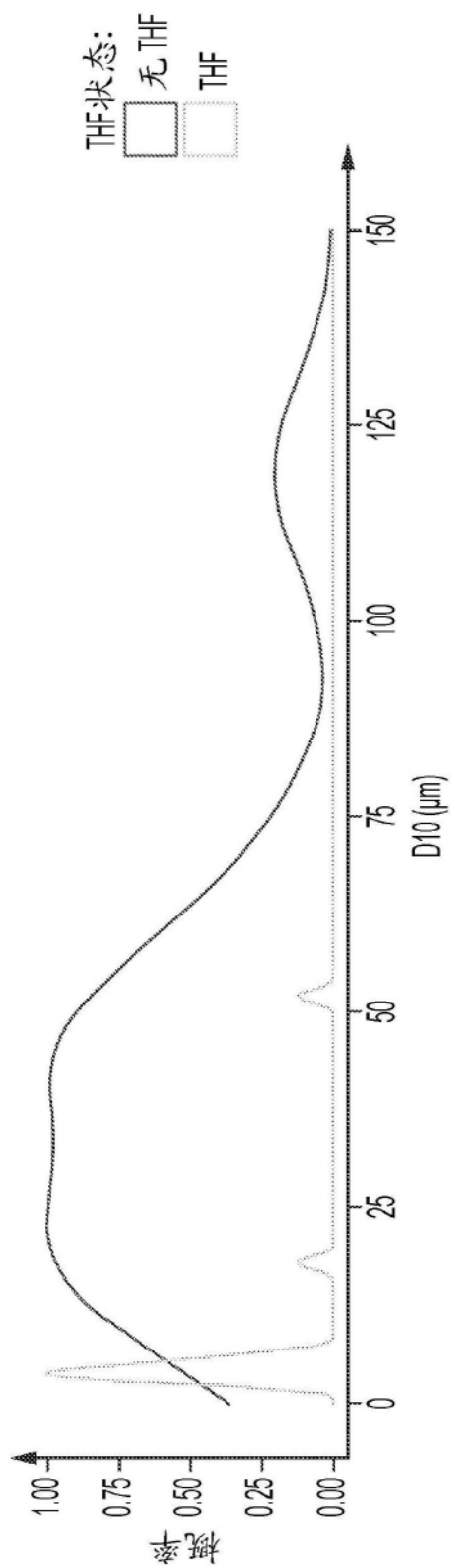


图6E

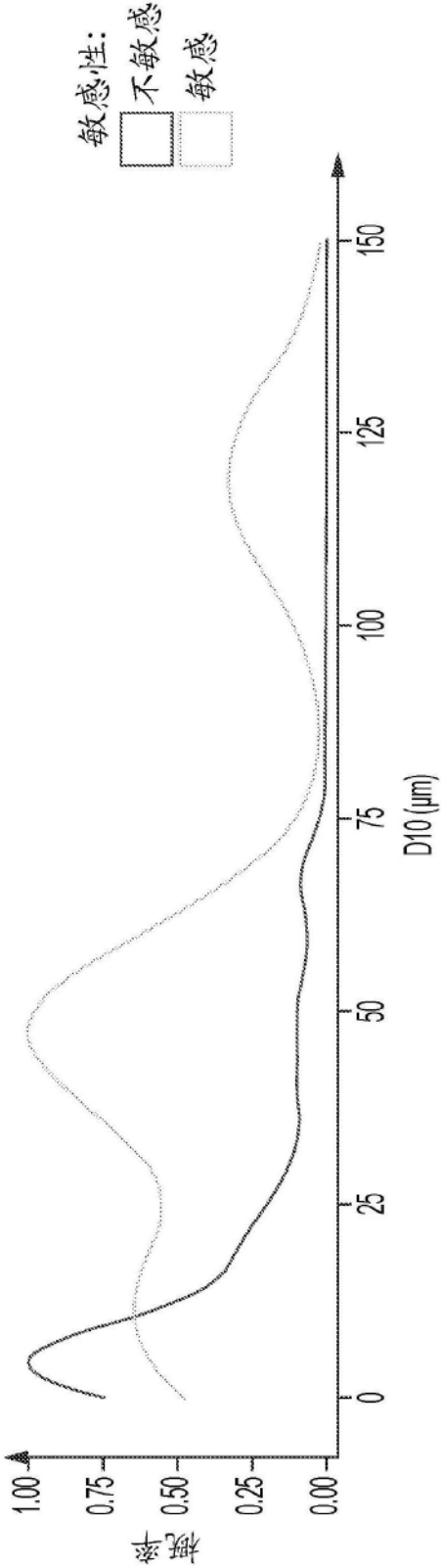


图6F

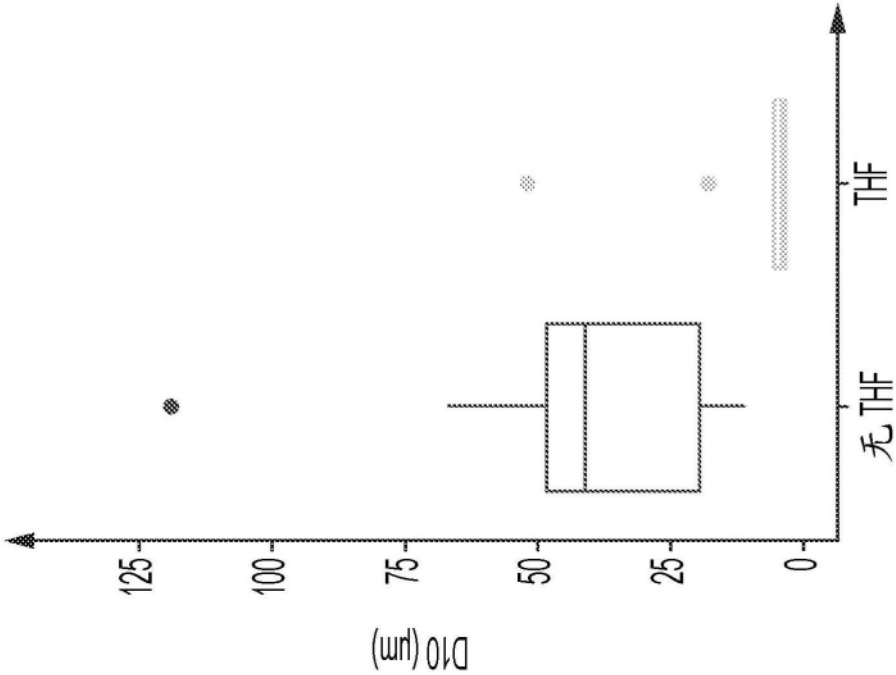


图6G

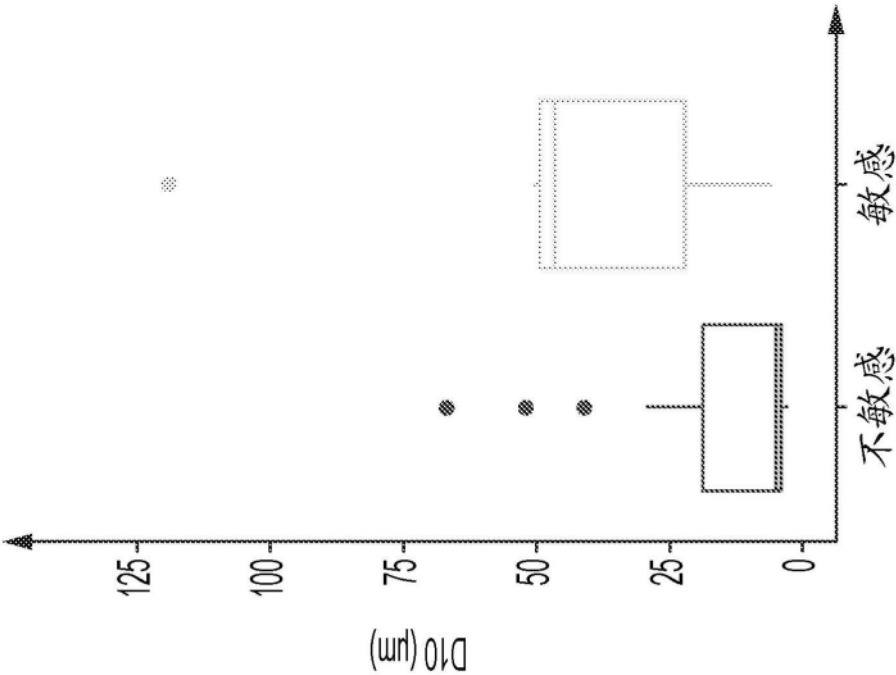


图6H

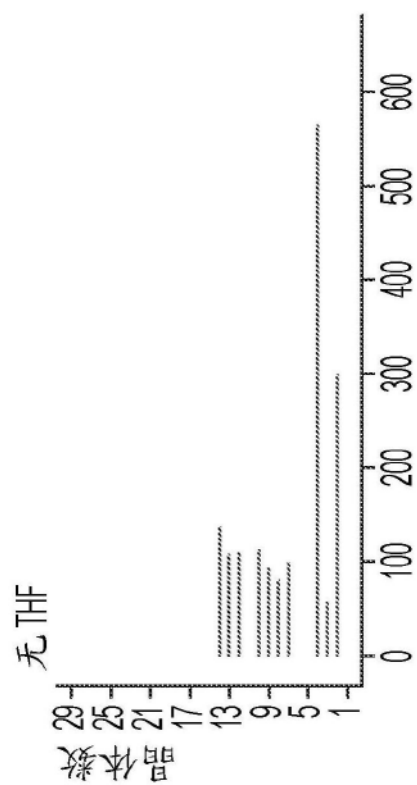


图7A

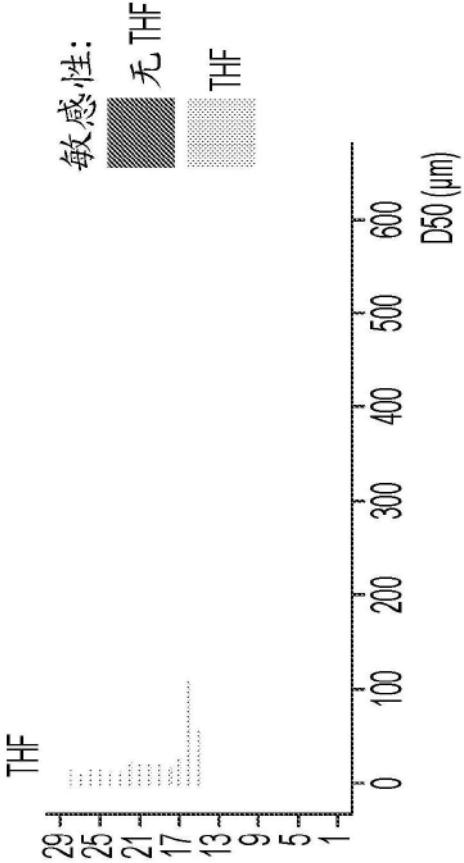


图7B

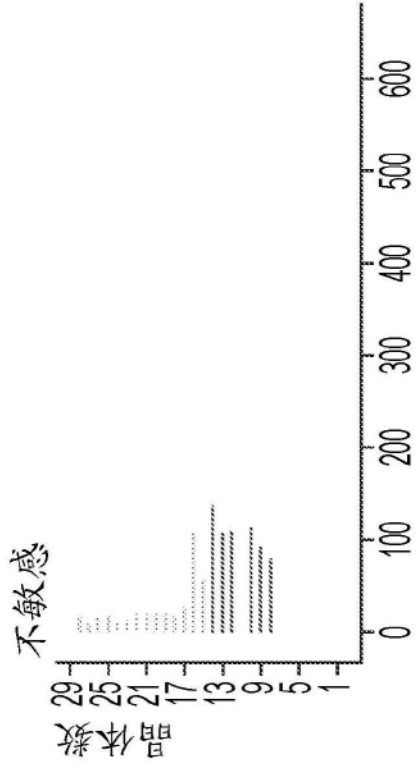


图7C

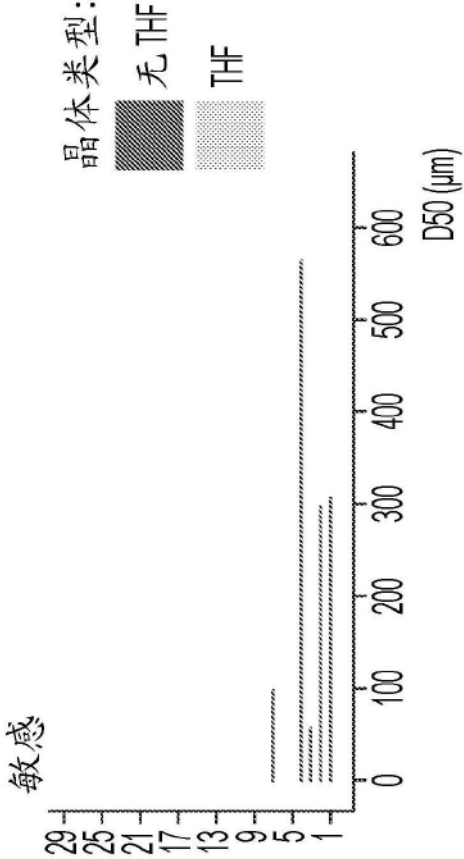


图7D

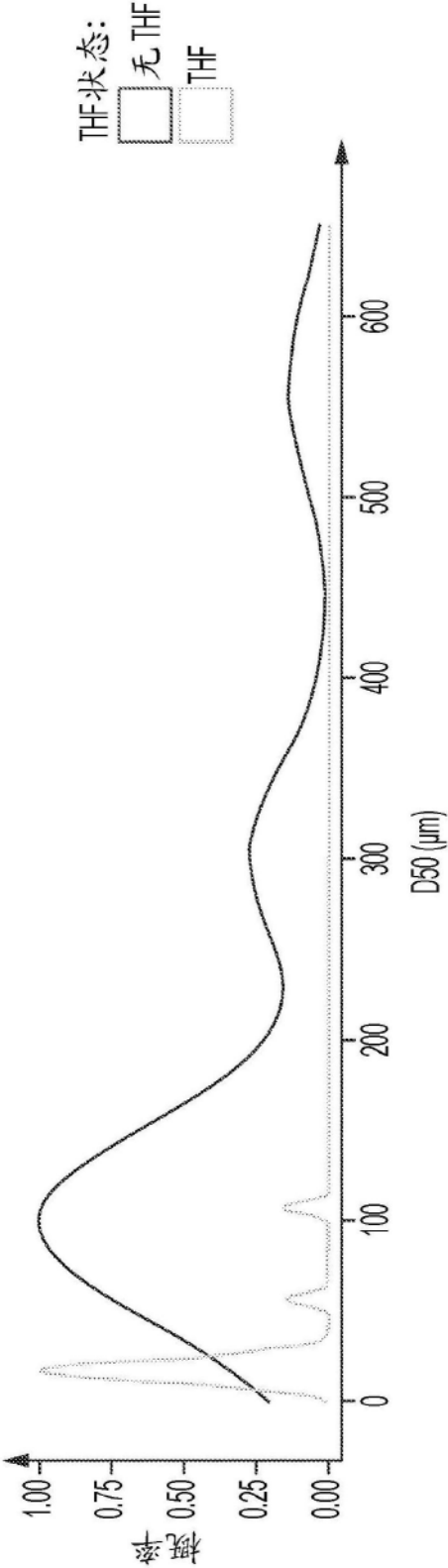


图7E

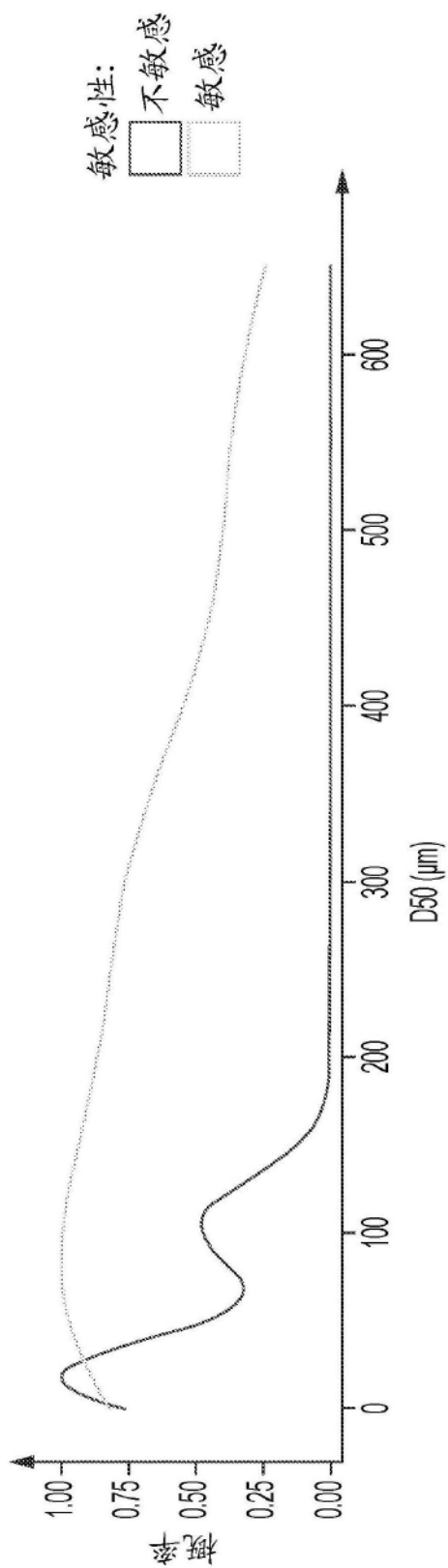


图7F

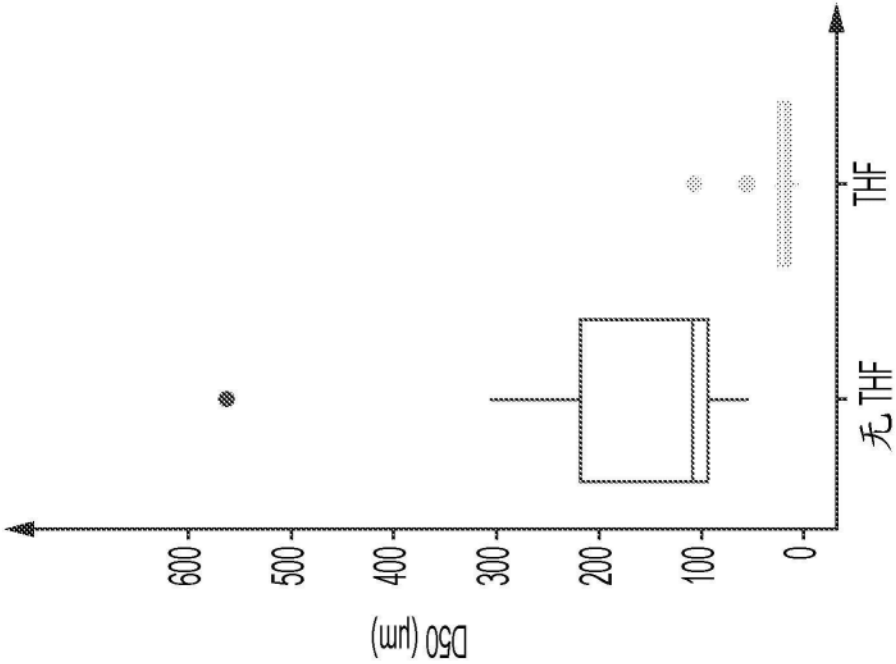


图7G

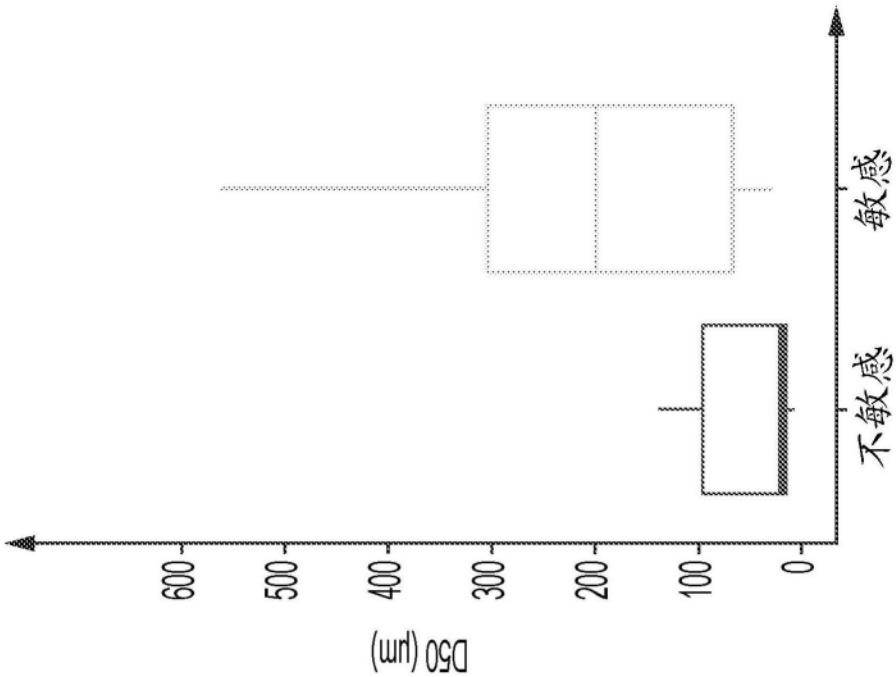


图7H

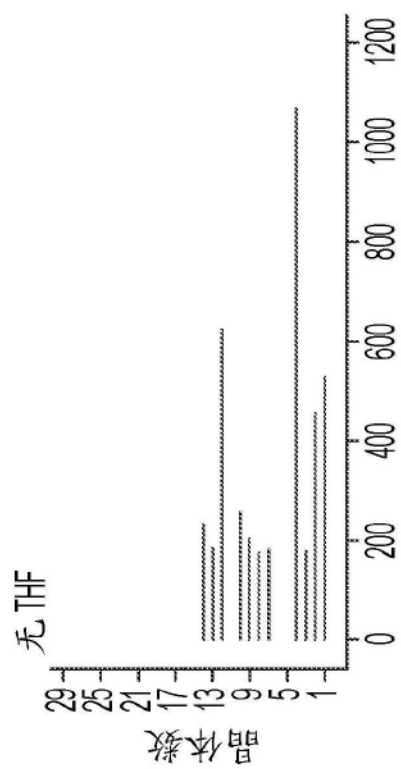


图8A

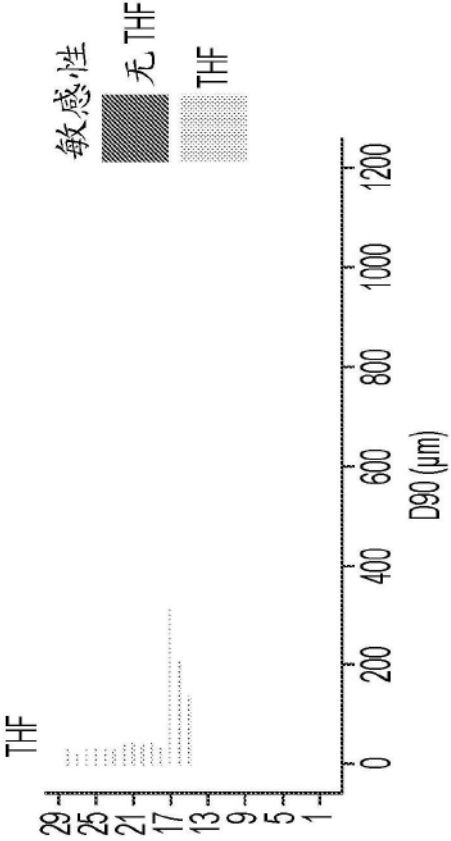


图8B

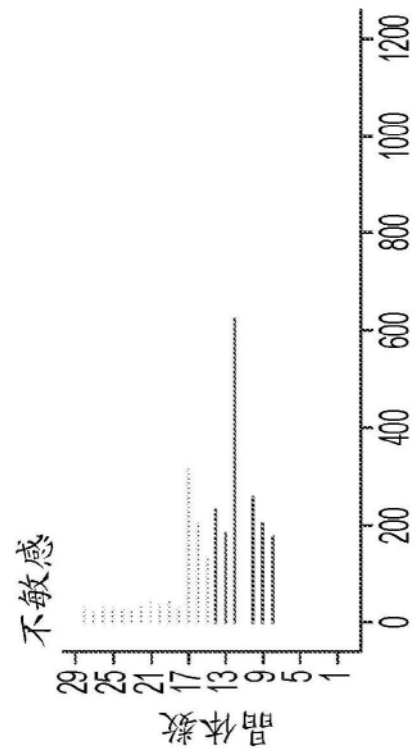


图8C

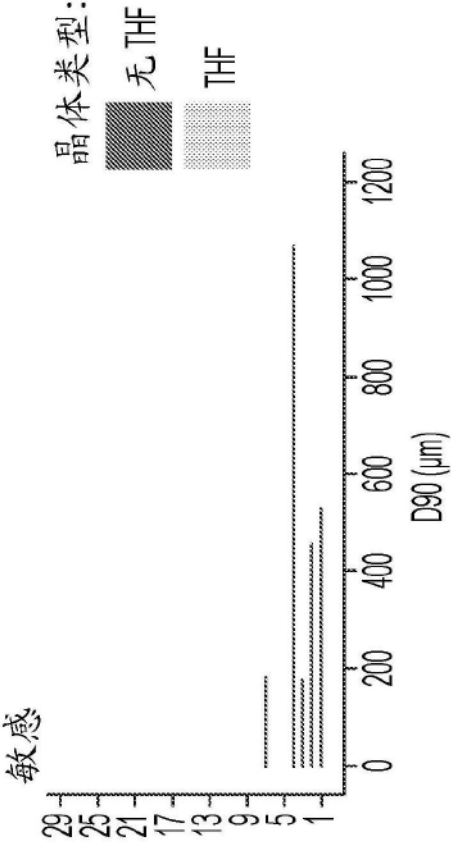


图8D

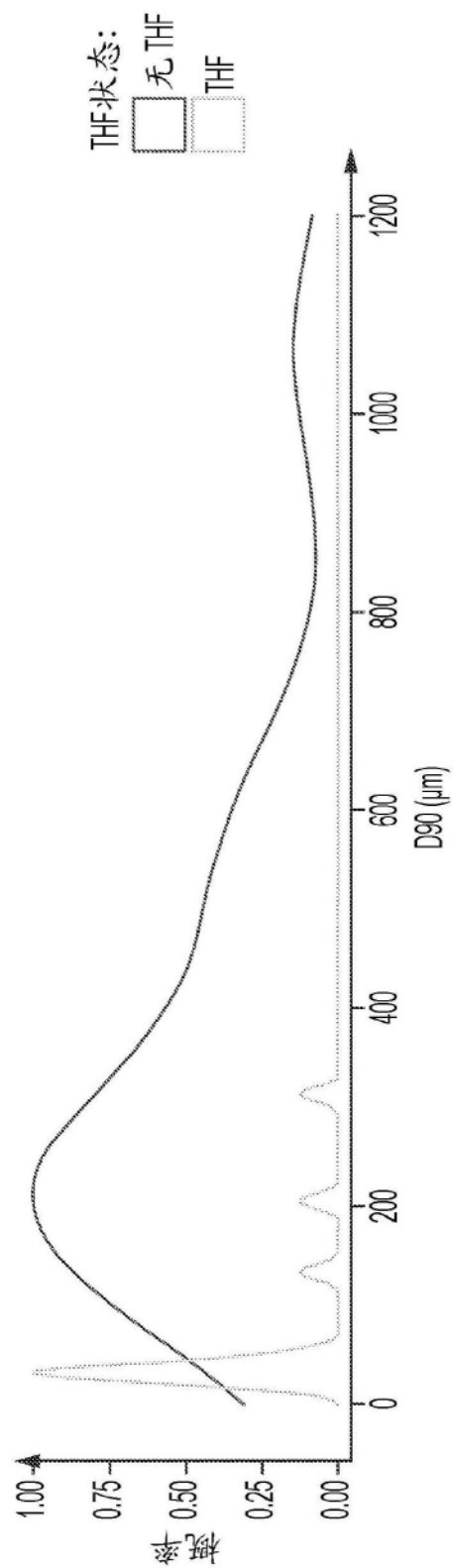


图8E

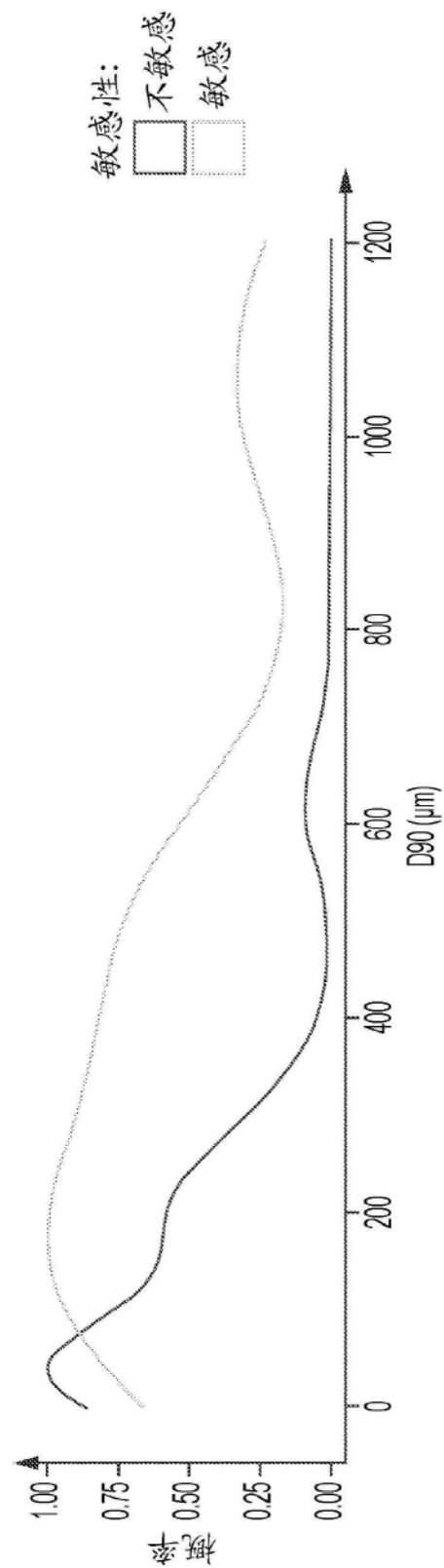


图8F

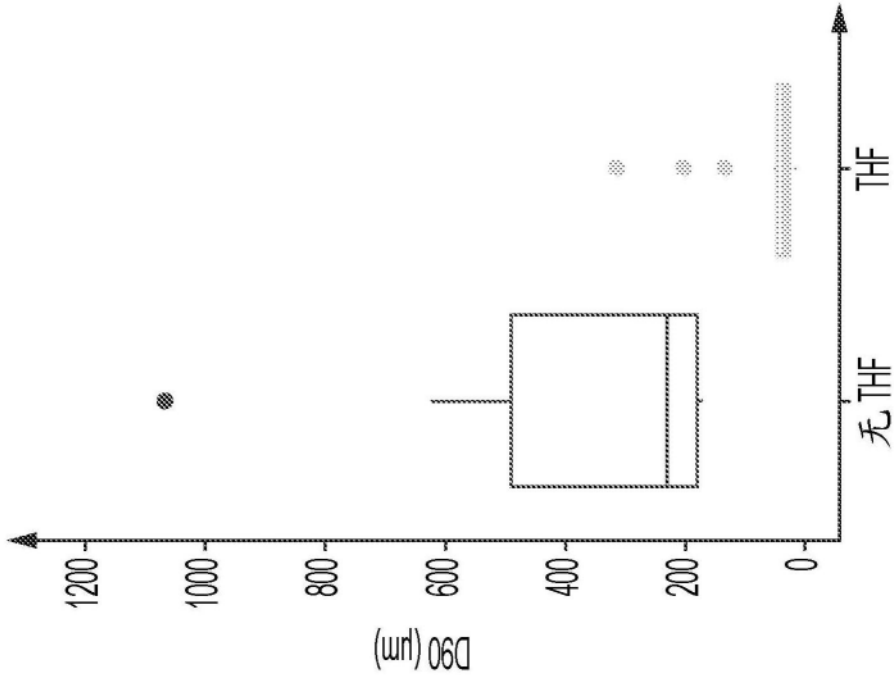


图8G

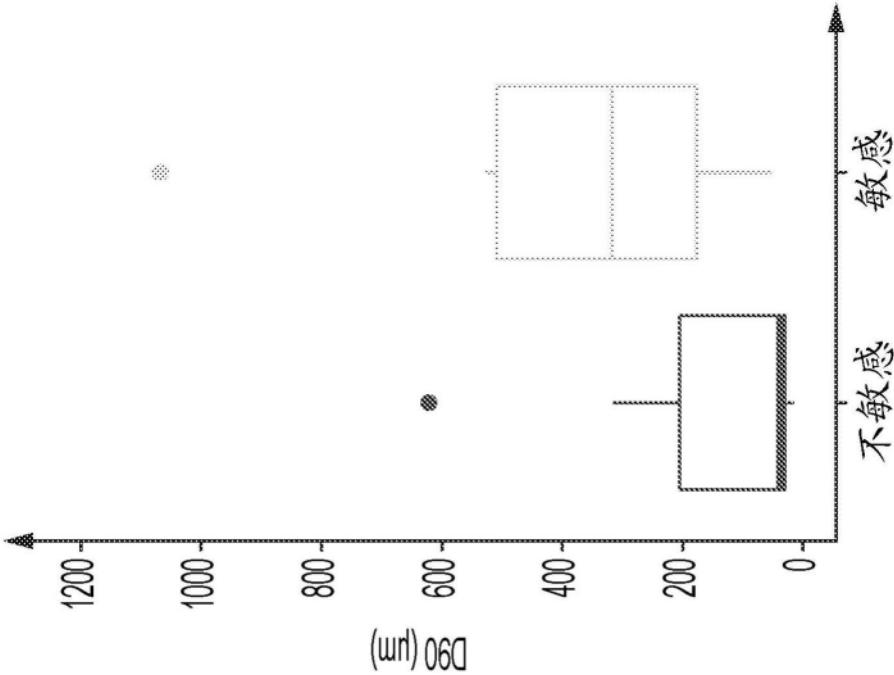


图8H