



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109475522 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201680086470.1

(22)申请日 2016.07.28

(30)优先权数据

62/318,946 2016.04.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.12.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2016/050674 2016.07.28

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/173474 EN 2017.10.12

(71)申请人 讷克斯药物有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士

(72)发明人 G·凯利

(74)专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有限公司 11012

代理人 黄泽雄

(51)Int.Cl.

A61K 31/352(2006.01)

A61K 31/382(2006.01)

A61K 31/473(2006.01)

A61K 47/44(2017.01)

A61K 47/46(2006.01)

A61K 9/02(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书6页 说明书18页

(54)发明名称

改善癌症治疗

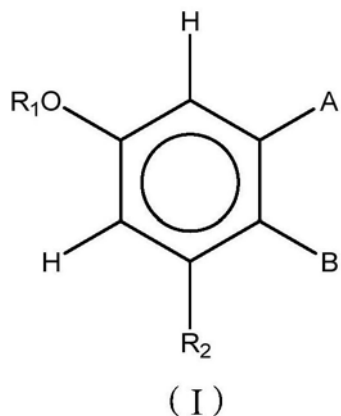
(57)摘要

本发明涉及癌症治疗,尤其涉及细胞毒性剂以及化学敏化剂和放射敏化剂,特别是异黄酮类化合物,并且涉及改善其生物利用度。

1. 组合物, 包含:

用于直肠、阴道或尿道应用装置的油质基质;

包含或溶解在所述基质中的通式 (I) 的化合物

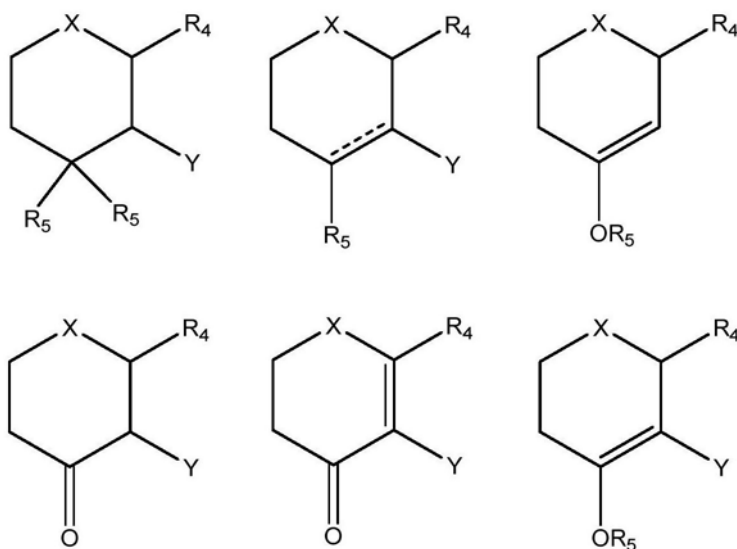


其中

R₁是H或R_ACO, 其中R_A是C₁₋₁₀烷基或氨基酸;

R₂是H、OH或R_B, 其中R_B是氨基酸或COR_A, 其中R_A如前所定义;

A和B与它们之间的原子一起形成选自以下的六元环:



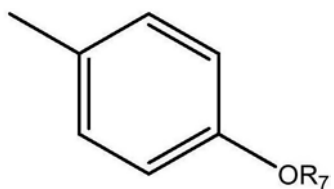
其中,

R₄是H、COR_D、CO₂R_C、COR_E、COOH、COR_C或CONHR_E, 其中COR_D中的R_D是H、OH、C₁₋₁₀烷基或氨基酸, CO₂R_C中R_C如前所定义, COR_E中的R_E是H、C₁₋₁₀烷基或氨基酸, COR_C中的R_C如前所定义, CONHR_E中的R_E如前所定义;

R₅是H、CO₂R_C或COR_COR_E, 其中CO₂R_C中的R_C如前所定义, COR_COR_E中的R_C和R_E如前所定义, 并且当两个R₅基团连接至相同的基团时所述两个R₅基团是相同或不同的;

X是O、N或S;

Y是

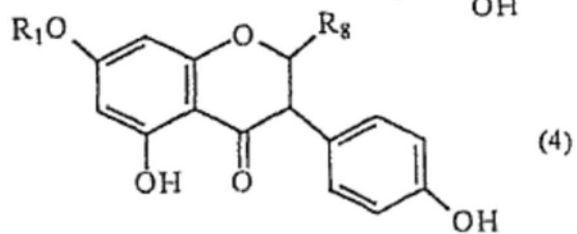
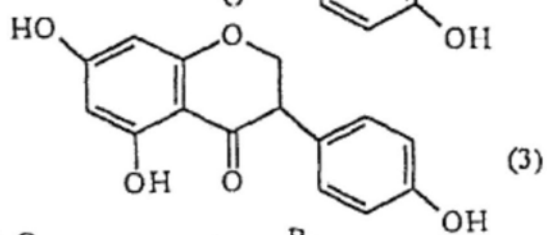
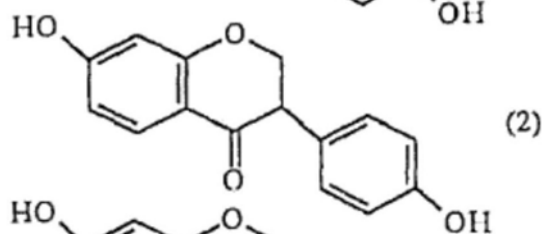
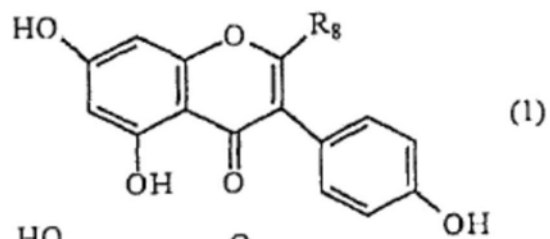


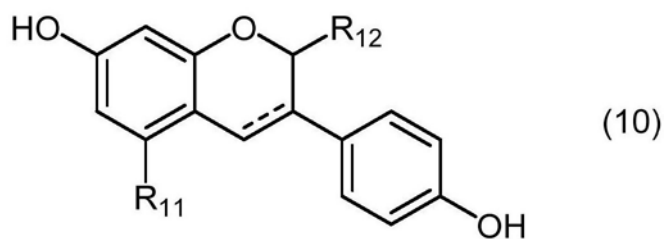
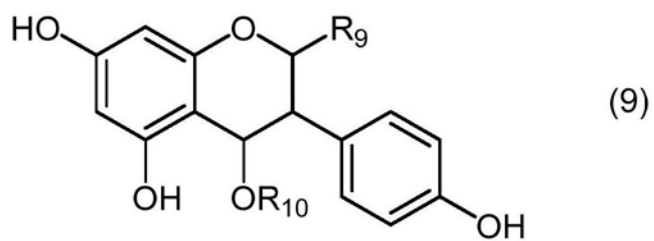
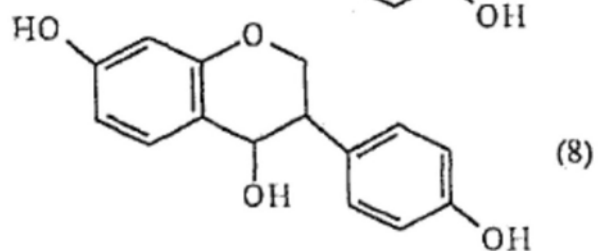
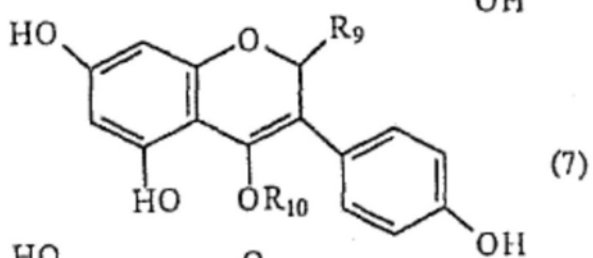
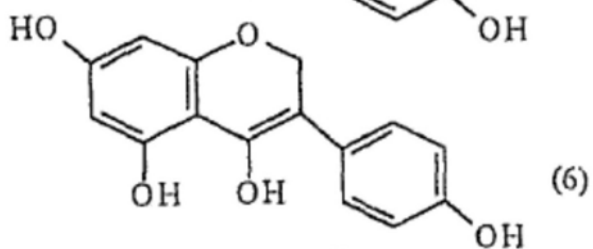
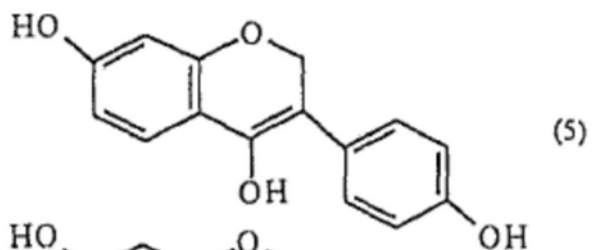
其中 R_7 是H、或 C_{1-10} 烷基；以及

“ ”表示单键或双键。

2. 如权利要求1所述的组合物，其中X为O。

3. 如权利要求1或2所述的组合物，其中所述式(I)化合物选自：





其中

R_8 是H或 COR_D ,其中 R_D 如前所定义;


R_9 是 CO_2R_C 或 COR_E ,其中 R_C 和 R_E 如前所定义;

R_{10} 是 COR_C 或 COR_COR_E ,其中 R_C 和 R_E 如前所定义;

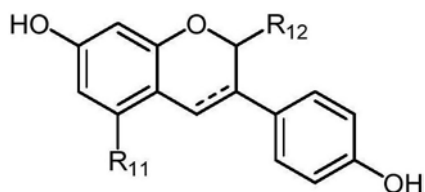
R_{11} 是H或OH;

R_{12} 是H、 $COOH$ 、 CO_2R_C 或 $CONHR_E$,其中 R_C 如前所定义,其中

R_E 如前所定义;和

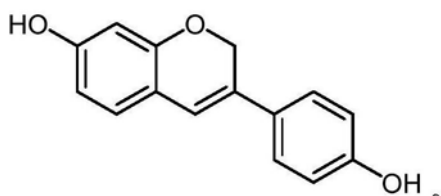
“”表示单键或双键。

4. 如权利要求3所述的组合物,其中所述式(I)化合物是



其中R₁₁和R₁₂如上所定义。

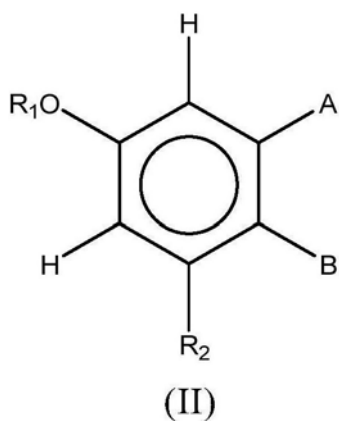
5. 如权利要求4所述的组合物,其中所述式(I)化合物是



6. 组合物,包含:

用于直肠、阴道或尿道应用装置的油质基质;

包含或溶解在所述基质中的通式(II)的化合物

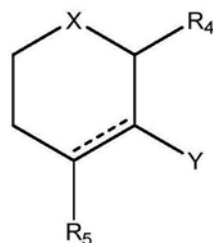


其中

R₁是H或R_ACO,其中R_A是C₁₋₁₀烷基或氨基酸;

R₂是H、OH或R_B,其中R_B是氨基酸或COR_A,其中R_A如前所定义;

A和B与它们之间的原子一起形成基团:



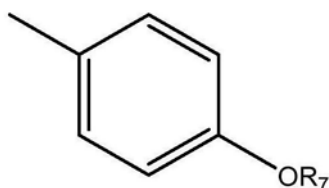
其中,

R₄是H、COR_D、CO₂R_C、COR_E、COOH、COR_C或CONHR_E,其中COR_D中的R_D是H、OH、C₁₋₁₀烷基或氨基酸,CO₂R_C中的R_C如前所定义,COR_E中的R_E是H、C₁₋₁₀烷基或氨基酸,COR_C中的R_C如前所定义,CONHR_E中的R_E如前所定义;


R₅是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

X是O、N或S；

Y是

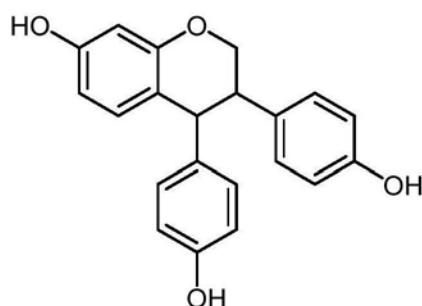


其中R₇是H或C₁₋₁₀烷基；以及

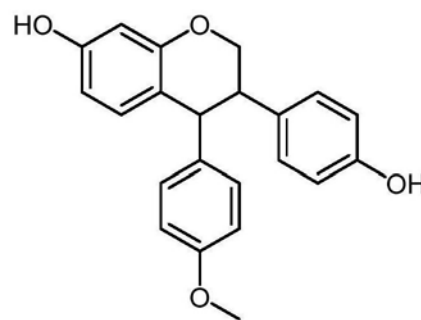
“”表示单键或双键。

7. 如权利要求6所述的组合物，其中X是O。

8. 如权利要求6或7所述的组合物，其中所述式 (II) 化合物是



或



9. 如权利要求5或8所述的组合物，其中所述化合物在制剂中以0.1-20w/w%制剂的量提供。

10. 如权利要求9所述的组合物，其中所述化合物以15w/w%制剂的量提供。

11. 如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述油质基质以约1至99%w/w制剂的量提供。

12. 如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述油质基质以50至65%w/w基质的量包含饱和脂肪酸。

13. 如权利要求12所述的组合物，其中所述油质基质以25至40%w/w基质的量包含硬脂酸。

14. 如权利要求12或13所述的组合物，其中所述油质基质以25-30%w/w基质的量包含棕榈酸。

15. 如权利要求12-14中任一项所述的组合物，其中所述油质基质以<2%w/w基质的量包含肉豆蔻酸、花生酸和月桂酸。

16. 如权利要求12-15中任一项所述的组合物，其中所述油质基质以35-50%w/w基质的量包含不饱和脂肪酸。

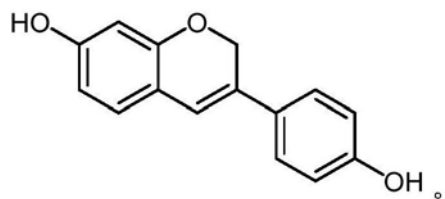
17. 如权利要求16所述的组合物，其中所述油质基质以30-45%w/w基质的量包含单不饱和脂肪酸。

18. 如权利要求17所述的组合物，其中所述油质基质以30至40%w/w基质的量包含油酸。

19. 如权利要求16-18中任一项所述的组合物，其中所述油质基质以0-5%w/w基质的量包含多不饱和脂肪酸。

20. 由前述权利要求中任一项所述的组合物形成的栓剂、子宫托或类似物。

21. 如权利要求20所述的栓剂,其中所述栓剂以约40-800mg的量包含所述化合物



22. 如权利要求21所述的栓剂,其中所述油质基质以所述栓剂的约1-99w/w%的量包含可可油。

23. 如权利要求22所述的栓剂,其中所述化合物溶于所述油质基质中。

24. 治疗或预防癌症的方法,包括向有此需要的人施用权利要求20-23中任一项所述的栓剂、子宫托或类似物。

25. 权利要求1-19中任一项所述的制剂在制备用于预防和/或治疗癌症的栓剂、子宫托或类似物中的用途。

26. 由前述权利要求中任一项的组合物形成的栓剂、子宫托或类似物,其用于预防或治疗癌症。

改善癌症治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及癌症治疗,尤其涉及细胞毒性剂以及化学敏化剂和放射敏化剂,特别是异黄酮类化合物,并且涉及改善其生物利用度。

技术背景

[0002] 在说明书中对任何现有技术的引用并不是承认或暗示该现有技术在任何管辖区域中构成公知常识的一部分或者该现有技术可合理地预期被理解,无论是被认为是相关的和/或被本领域技术人员与其他现有技术结合。

[0003] 植物来源的酚类异黄酮类化合物自20世纪80年代后期以来一直是大量科学研究的主题。许多这些化合物在植物中具有植物生长素或激素功能,并且还在人体组织中表现出生物活性。最广泛研究的植物异黄酮类化合物之一是染料木黄酮,以其在癌变、炎症、心血管功能和胰岛素耐受方面的多效作用而受到关注。

[0004] 染料木黄酮的抗癌活性似乎部分源于其阻断蛋白酪氨酸激酶磷酸化的能力,导致人类癌细胞的有丝分裂停滞、终末分化和凋亡(Lambert等,2005;Williamson and Manach, 2005)。染料木黄酮也可以抗血管生成(Piao等,2006)。染料木黄酮的抗癌作用还扩展至通过调节DNA甲基化、miRNA介导的调节和组蛋白修饰的癌细胞表观遗传修饰(Adjakly等, 2015)和扩展至蛋白酶体活性的抑制(Kazi等,2003)。

[0005] 重要的是,已发现异黄酮类可用作细胞毒性剂,以及作为用于使癌细胞对来自化学或辐射损伤的细胞毒性信号敏感的敏化剂。一些也被证明可以逆转化学抗性。

[0006] 尽管个别的染料木黄酮以及总体上广泛的其他相关植物异黄酮类化合物具有这些潜在有价值的治疗可能性,但这些可能性迄今未能被转移至临床。各种原因很多。一个是它们的生物学功能不足以像药物那样有效。另一个是它们对第1阶段和第2阶段代谢过程具有不同程度的敏感性问题,导致效力和生物利用度降低,尽管这些过程影响治疗潜力的程度尚未完全了解。

[0007] 一些人试图通过合成天然存在的异黄酮类化合物的类似物来解决这些缺陷,希望通过产生具有更大生物效力和/或更不易受代谢过程影响的新化学实体来解决。

[0008] Idronoxil是染料木黄酮的类似物。与染料木黄酮相比,Idronoxil(苯妥帝尔(phenoxodiol);dehydroequol;Hagin E(2H-1-苯并吡喃-7-0,1,3-(4-羟基苯基))作为抗癌剂的效力约为10倍,其对于众多癌细胞类型诱导白细胞郁滞和细胞毒性。其生物学效应包含诱导细胞凋亡、细胞周期停滞、抑制血管生成、免疫调节和神经保护。

[0009] 与其母体异黄酮类化合物染料木黄酮相比,Idronoxil已被证明具有更好的类药品质,特别是具有更高的体外抗癌活性并且对1期代谢过程尤其不敏感(Brown等,2008)。然而,与异黄酮家族的成员一样,Idronoxil可能对2期代谢过程敏感,并且正是这种现象被认为在一定程度上是观察到该家族化合物缺乏有意义的临床疗效的原因。

[0010] 异黄酮分子在水中高度不溶。与其他水不溶性外源性物质以及水不溶性内部激素(甾体激素,甲状腺素)和胆汁酸一样,人体试图将这些化合物转化为可通过肾脏排泄的水

溶性形式 (Guy等, 2008; Zhang等, 2003)。排泄可以通过胆汁发生, 但与尿液排泄相比, 胆汁排泄速度较慢, 导致身体寻求将尽可能多的外源性物质转化为可能的水溶性形式。

[0011] 具有潜在酚结构如Idronoxil的化合物与其他酚类药物 (例如异丙酚、对乙酰氨基酚、纳洛酮) 共享此特征。

[0012] 一种解毒模式可能涉及UDP-葡萄糖醛酸基转移酶家族, 其将外源性物质与糖、葡萄糖醛酸结合, 以产生水溶性葡萄糖苷酸结合物。其次, 较不常见的解毒过程涉及产生水溶性硫酸化结合物的磺基转移酶活性。

[0013] 这两个解毒酶家族主要位于肝脏和肠粘膜中 (King等, 2000; Guillemette, 2003; Maruo等, 2005; Wu等, 2011)。

[0014] 由于肠粘膜中转移酶活性和首过肝代谢的联合作用, 口服施用的Idronoxil完全转化为水溶性结合物; 静脉内施用的Idronoxil也是完全结合的, 低水平的未结合药物是保留在环糊精载体内的药物 (Howes等, 2011)。

[0015] 结合速率对异黄酮类药物对靶组织的生物利用度具有显著影响。异黄酮葡萄糖醛酸结合物和异黄酮硫酸盐结合物在体外缺乏抗癌活性, 并且需要葡萄糖醛酸糖苷酶和硫酸酯酶的作用来释放活性候选药物。

[0016] 大多数正常组织通常表达相对高水平的葡萄糖醛酸糖苷酶和硫酸酯酶活性, 而肿瘤组织的表达变化更大 (Machin等, 1980)。也就是说, 结合的异黄酮类药物以及更广泛的酚类药物家族, 对健康组织具有生物可利用性, 因为它们具有使药物解除结合的能力, 而它们对癌症组织的生物利用度还远未确定, 在某些情况下甚至不存在。

[0017] 更为关注的是, 一些癌症表达葡萄糖醛酸转移酶水平升高 (Liu等, 2015), 这可能解释了结肠直肠癌细胞系 (如HT-29, CaCo-2) 对Idronoxil的不敏感性 (Alvero等, 2008)。在这种情况下, 可以看出, 迄今为止使用的口服和静脉内剂量制剂的异黄酮类化合物如Idronoxil的施用, 因这些异黄酮类化合物暴露于2期代谢过程的高水平将不利于那些化合物对靶向肿瘤组织的生物利用度。

[0018] 已经在整个胃肠道中观察到各种外源性物质解毒系统。这些观察结果已经引起人们的关注并且与具有较低解毒潜力的粘膜中高致癌率之间关系的假设相关 (Peters等, 1991)。在最近的研究中, 已经观察到解毒系统的分布和可操作性是高度动态的、可变的且复杂的 (Basu等人, 2004)。

[0019] 考虑到疏水性, 先前进行了试验, 异黄酮类化合物的递送方法一直是使它们疏水性降低, 以便改善体液中的溶解度, 试图将它们输送到血液中并降低解毒和排泄的可能性。这些制剂的实例包含PEG结合物和环糊精结合物。

[0020] 迄今为止, 已经进行了大量涉及异黄酮类化合物的临床试验。这些试验均未证实具有一致的疗效。例如, 自2000年左右以来, Idronoxil以口服和静脉内剂量制剂一直持有美国FDA的IND, 并且在300多名晚期癌症患者中, Idronoxil以该形式已经历了超过12个1期、2期和3期临床研究。已经观察到临床反应的实例 (完全反应、部分反应、稳定的疾病), 但是两种剂量制剂都没有提供一致的、具有临床意义的抗癌作用。

[0021] 支持缺乏一致疗效的机制尚不完全清楚。缺乏生物利用度显然是一个问题, 但缺乏对支持有限生物利用度的机制的完全理解。令人困惑的是, 除结合外, 一些异黄酮类药物在肝脏中代谢成无活性代谢物。

[0022] 迄今为止,尚未获得上市批准的异黄酮类化合物。事实上,涉及异黄酮类化合物的最后两项临床研究未能提供任何临床益处的证据。一项涉及Idronoxil的研究是一项针对晚期卵巢癌患者的3期研究,该研究由于缺乏任何临床益处而在招募142名女性后被放弃(Fotopoulou等人,2014)。晚期癌症患者的涉及一种名为ME-143 (4,4'-(7-羟基色满-3,4-二基)二酚)的化合物的另一项研究也未能显示出任何临床益处(Pant等,2014)并且其所有者停止了它的临床开发。

[0023] 鉴于过去25年中基于异黄酮类化合物在临床前研究中的强效抗肿瘤作用而作为人类治疗剂的临床开发所付出的努力,值得注意的是,没有异黄酮类化合物进入市场,或许指向研究界普遍接受异黄酮类化合物的临床疗效受到分子固有疏水性的限制。

[0024] 仍然需要新的癌症疗法。

[0025] 尤其需要用于抑制肿瘤生长的新制剂。

[0026] 还需要用于使肿瘤细胞对放射疗法和化学疗法的细胞毒性作用敏感的试剂。

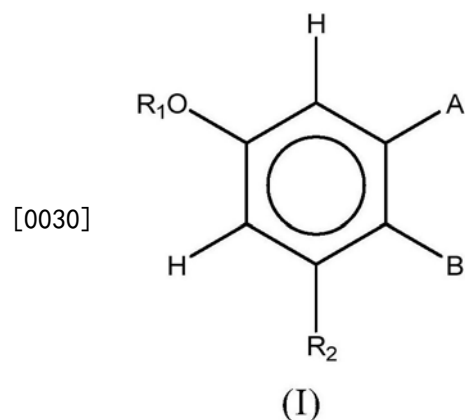
发明内容

[0027] 本发明试图解决一些上述讨论的需求或限制,并且在一个方面提供了一种组合

[0028] 物,包含:

[0029] -用于直肠、阴道或尿道应用装置的油质基质;

[0029] -通式(I)的化合物

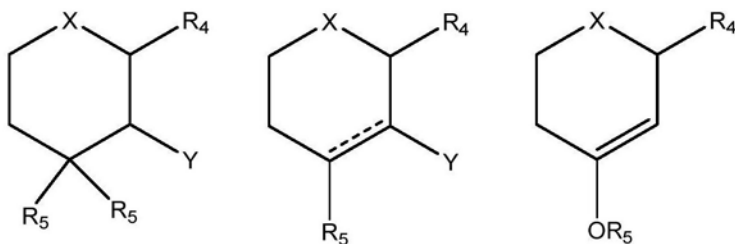


[0031] 其中

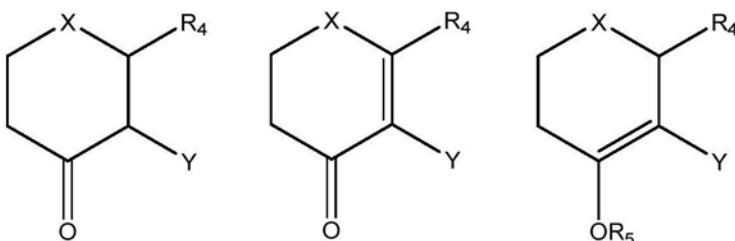
[0032] R₁是H或R_ACO,其中R_A是C₁₋₁₀烷基或氨基酸;

[0033] R₂是H、OH或R_B,其中R_B是氨基酸或COR_A,其中R_A如前所定义;

[0034] A和B与它们之间的原子一起形成选自以下的六元环:



[0035]



[0036] 其中,

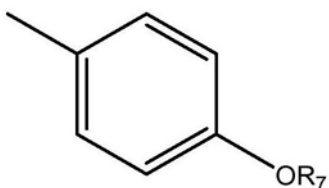
[0037] R_4 是 H、 COR_D 、 CO_2R_C 、 COR_E 、 COOH 、 COR_C 或 CONHR_E , 其中 COR_D 中的 R_D 是 H、OH、 C_{1-10} 烷基或氨基酸, CO_2R_C 中 R_C 如前所定义, COR_E 中的 R_E 是 H、 C_{1-10} 烷基或氨基酸, COR_C 中的 R_C 如前所定义, CONHR_E 中的 R_E 如前所定义;

[0038] R_5 是 H、 CO_2R_C 或 COR_COR_E , 其中 CO_2R_C 中的 R_C 如前所定义, COR_COR_E 中的 R_C 和 R_E 如前所定义, 并且当两个 R_5 基团连接至相同的基团时这两个 R_5 基团是相同或不同的;

[0039] X 是 O、N 或 S;

[0040] Y 是

[0041]

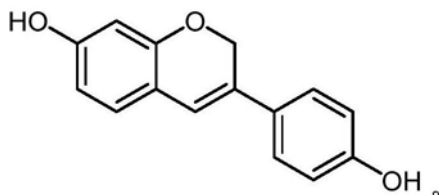


[0042] 其中 R_7 是 H、或 C_{1-10} 烷基; 以及

[0043] “-----”表示单键或双键。

[0044] 通常, 式 I 化合物是:

[0045]

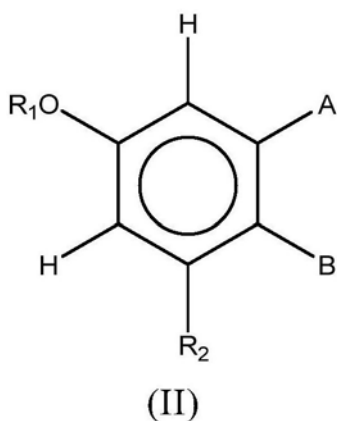


[0046] 另一方面, 本发明提供一种组合物, 包含:

[0047] -用于直肠、阴道或尿道应用装置的油质基质;

[0048] -通式 (II) 的化合物

[0049]

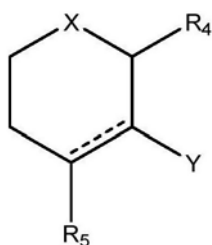


[0050] 其中

[0051] R_1 是H或 R_ACO ,其中 R_A 是 C_{1-10} 烷基或氨基酸;[0052] R_2 是H、OH或 R_B ,其中 R_B 是氨基酸或 COR_A ,其中 R_A 如前所定义;

[0053] A和B与它们之间的原子一起形成基团:

[0054]



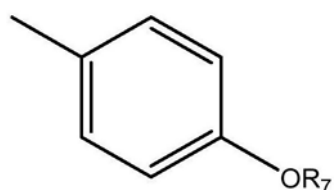
[0055] 其中,

[0056] R_4 是H、 COR_D 、 CO_2R_C 、 COR_E 、 $COOH$ 、 COR_C 或 $CONHR_E$,其中 COR_D 中的 R_D 是H、OH、 C_{1-10} 烷基或氨基酸, CO_2R_C 中的 R_C 如前所定义, COR_E 中的 R_E 是H、 C_{1-10} 烷基或氨基酸, COR_C 中的 R_C 如前所定义, $CONHR_E$ 中的 R_E 如前所定义;[0057] R_5 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0058] X是O、N或S;

[0059] Y是

[0060]

[0061] 其中 R_7 是H或 C_{1-10} 烷基;以及[0062] “ ----- ”表示单键或双键。

[0063] 通常,油质基质以所包含的饱和脂肪酸为主(>45%w/w基质)。优选地,油质基质是可可油(可可脂)或其油馏分或其衍生物或合成形式,其具有与可可油的脂肪酸谱基本相同或相同的饱和脂肪酸谱。

[0064] 在另一方面,提供了由上述组合物形成的栓剂、子宫托、尿道内装置或类似物。

[0065] 在另一方面,提供了治疗或预防癌症的方法,其包括向有此需要的人施用上述栓剂、子宫托、尿道内装置或类似物。

[0066] 在另一方面,提供了上述组合物在制备用于预防和/或治疗癌症的栓剂、子宫托、

尿道内装置或类似物中的用途。

[0067] 在另一个方面,提供了由上述组合物形成的栓剂、子宫托、尿道内装置或类似物,其用于预防或治疗癌症。

[0068] 发明详述

[0069] 下文将详细参考本发明的某些实施方案。虽然将结合实施例描述本发明,但是应该理解,目的不是将本发明限制于那些实施例。相反,本发明旨在覆盖所有替代、修改和等同物,其可以包含在由权利要求限定的本发明的范围内。

[0070] 本领域技术人员将认识到许多类似于或等同于本文所述的方法和材料,这些方法和材料可用于本发明的实践中。本发明决不限于所述的方法和材料。

[0071] 应当理解,在本说明书中公开和限定的本发明扩展到所提到的或从文本中显而易见的两个或更多个单独特征的所有可选组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种替代方面。

[0072] 如本文所用,除非上下文另有要求,术语“包含”及该术语的变体,例如“包括”,“含有”和“涵盖”,并不旨在排除其他添加剂、组分、整数或步骤。

[0073] 如本文所述,本发明人试图改善异黄酮类化合物的临床疗效,尤其是异黄酮类化合物治疗癌症的临床疗效。到目前为止,发明人已经研究了这些化合物临床应用的未开发过的方法。

[0074] 发明人已经认识到可以从异黄酮类化合物获得强大的抗肿瘤作用。如本文所述和举例说明的,发明人描述了异黄酮类化合物用于缓解侵袭性转移性疾病的用途。

[0075] 关键的是,已经发现当满足两个标准时实现了效果。首先,异黄酮必须以具有基本疏水或亲脂性基质的制剂的形式施用。其次,必须施用制剂以使异黄酮与直肠或泌尿生殖器粘膜能够接触。在满足这些条件的情况下,发明人已经观察到异黄酮类化合物对原发性和转移性疾病的抗癌活性。

[0076] 不期望受到假设的约束,据信潜在的作用机制涉及异黄酮与脂肪酸制剂基质的疏水缔合以及在直肠和泌尿生殖器空间中施用的脂肪酸的粘膜摄取。

[0077] 更详细地,当制剂的疏水性基质在体温下在直肠或泌尿生殖器空间中液化时,异黄酮以脂肪酸/异黄酮复合物的形式保持疏水性缔合(可能通过疏水性制剂基质的脂肪酸链与异黄酮的酚类化学结构之间的疏水相互作用)。在这种情况下,在直肠或泌尿生殖器粘膜上操作用于摄取脂肪酸链的机制可以将脂肪酸/异黄酮复合物转运穿过粘膜,由此异黄酮可用于治疗效果。

[0078] 通常理解的是,栓剂和子宫托制剂等的关键特征是存在与药物活性物质相关的基质,选择该药物活性物质以使基质和活性物质能够分隔开。使用栓剂的实例,其中活性物质是亲水性的,栓剂基质通常是疏水性或亲脂性的,使得活性物质能够物理保留在直肠中直到基质熔化,活性物质释放在其上以吸收穿过粘膜,并且该基质被理解为与直肠液混合并从直肠空间排出。在这种情况下,基质仅作为能够物理施用活性物质的载体发挥作用。

[0079] 非常清楚地理解活性物质和基质的分配对于栓剂的功能是重要的。一般认为,与不溶性或具有低赋形剂溶解度的那些活性物质相比,在栓剂基质中高度溶解的药物活性物质扩散出基质实际上要慢得多,参见:Allen LV,复方直肠剂型(Compounding rectal dosage forms)-第II部分,Secundum Artem Vol 14 No.4。因此,在没有活性物质和基质的

分配的情况下,当基质(亲水或疏水)熔化或以其他方式溶解在粘膜液中并从直肠或泌尿生殖器空间排出时,活性物质被溶解并随基质排出。基于这种理解,亲水性活性物质通常与疏水性基质(通常含有脂肪酸,尤其是饱和脂肪酸)一起配制,疏水性活性物质通常与亲水性基质(例如环糊精等)一起配制。

[0080] 值得注意的是,本文所述的发明与这些公认的栓剂制剂原理形成对比,由此发明人已经认识到,至少在涉及本文所述的某些异黄酮类化合物的情况下,存在意外的优点,所述优点利用疏水性或亲脂性基质,使得异黄酮类化合物能够溶解于其中,预期这些异黄酮类化合物扩散得较慢并且因此表现出较低的分配。如上所述,根据本发明,认为重要的是活性物质不应该容易地从脂肪酸基质中扩散,否则这意味着直肠或泌尿生殖器粘膜在摄取脂肪酸链时异黄酮通过粘膜转移的可能性更小。

[0081] 基于本文所述的发现,发明人已经认识到当以具有疏水性或亲脂性基质的制剂的形式施用异黄酮类化合物用于治疗癌症或癌细胞对化学疗法或放射疗法的敏化作用的适用性。

[0082] 因此,在一个方面,本发明提供了组合物,包含:

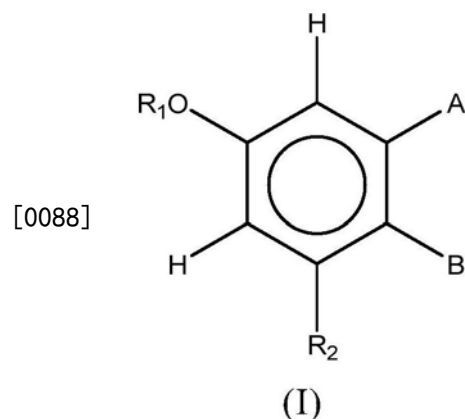
[0083] -用于直肠、阴道或尿道应用装置的油质基质;

[0084] -如上定义的通式(I)或(II)的化合物。

[0085] 通式(I)或(II)的化合物可以定义为异黄酮类化合物。

[0086] A. 异黄酮类化合物

[0087] 用于根据本发明的组合物的异黄酮类化合物由式(I)表示

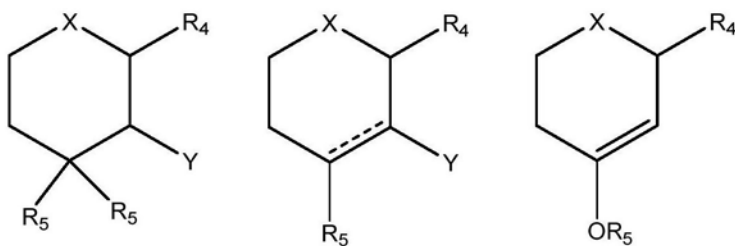


[0089] 其中

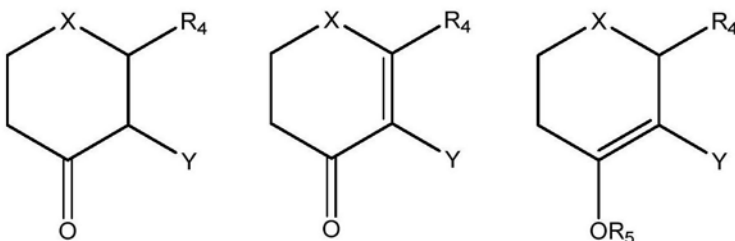
[0090] R₁是H或R_ACO,其中R_A是C₁₋₁₀烷基或氨基酸;

[0091] R₂是H、OH或R_B,其中R_B是氨基酸或COR_A,其中R_A如前所定义;

[0092] A和B与它们之间的原子一起形成选自以下的六元环:



[0093]



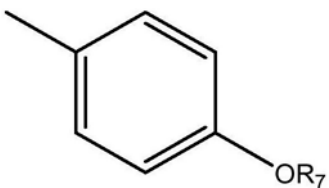
[0094] 其中,

[0095] R_4 是 H、 COR_D 、 CO_2R_C 、 COR_E 、 COOH 、 COR_C 或 CONHR_E , 其中 COR_D 中的 R_D 是 H、OH、 C_{1-10} 烷基或氨基酸, CO_2R_C 中的 R_C 如前所定义, COR_E 中的 R_E 是 H、 C_{1-10} 烷基或氨基酸, COR_C 中的 R_C 如前所定义, CONHR_E 中的 R_E 如前所定义;

[0096] R_5 是 H、 CO_2R_C 或 COR_COR_E , 其中 CO_2R_C 中的 R_C 如前所定义, COR_COR_E 中的 R_C 和 R_E 如前所定义, 并且当两个 R_5 基团连接至相同的基团时这两个 R_5 基团是相同或不同的;

[0097] X 是 O、N 或 S;

[0098] Y 是



[0099]

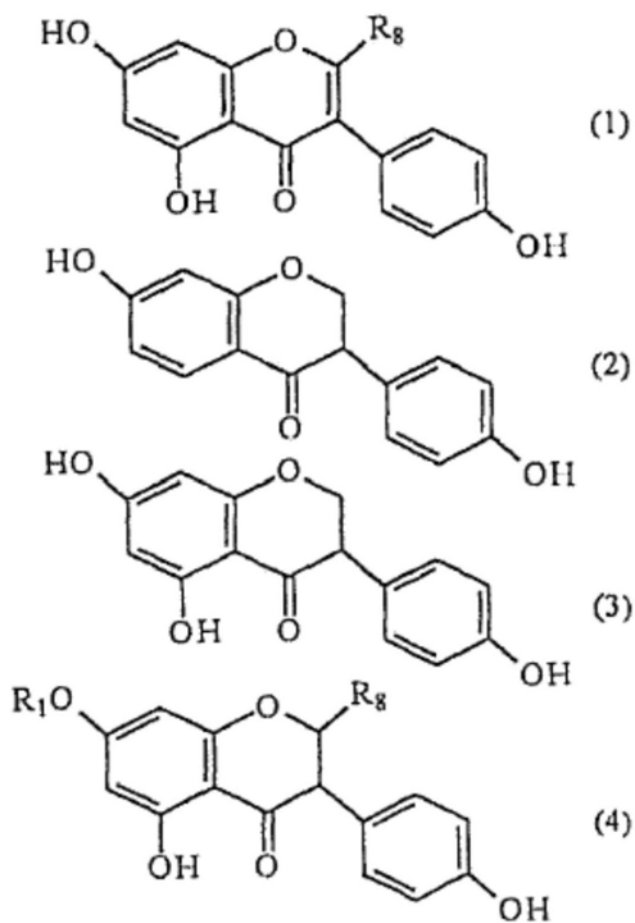
[0100] 其中 R_7 是 H 或 C_{1-10} 烷基; 以及

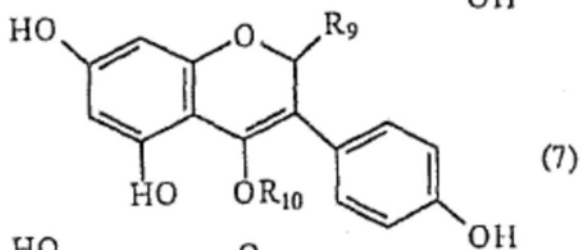
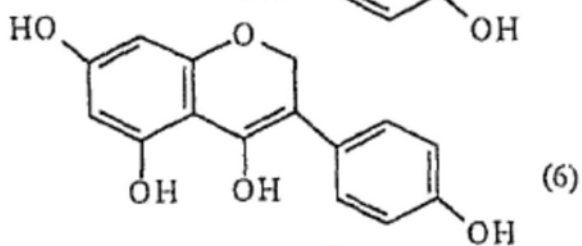
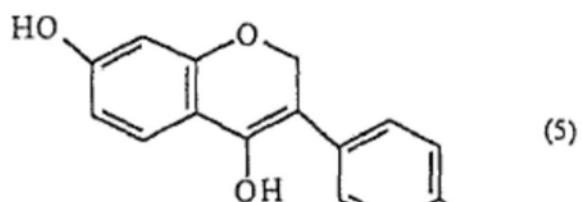
[0101] “====”表示单键或双键。

[0102] 优选地, X 为 O。

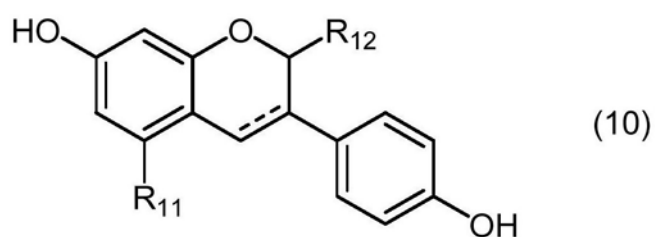
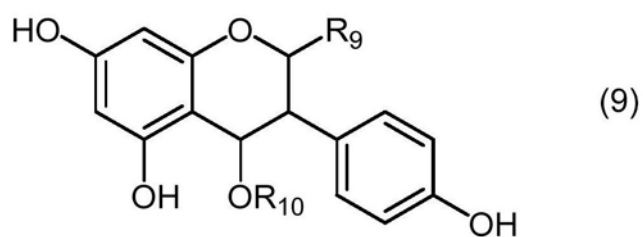
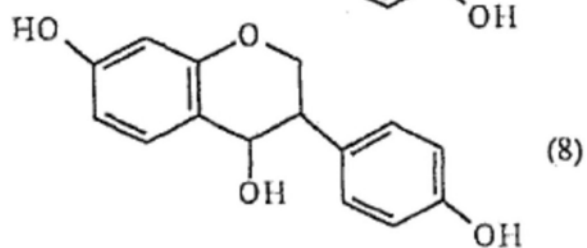
[0103] 在优选的实施方式中, 式 (I) 的化合物选自:

[0104]





[0105]

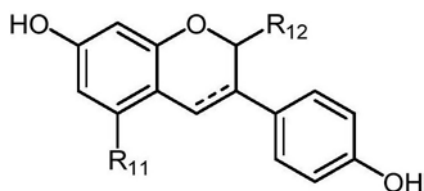


[0106] 其中

[0107] R_8 是H或 COR_D ,其中 R_D 如前所定义;[0108] R_9 是 CO_2R_C 或 COR_E ,其中 R_C 和 R_E 如前所定义;[0109] R_{10} 是 COR_C 或 COR_COR_E ,其中 R_C 和 R_E 如前所定义;[0110] R_{11} 是H或OH;[0111] R_{12} 是H、 $COOH$ 、 CO_2R_C 或 $CONHR_E$,其中 R_C 如前所定义,其中 R_E 如前所定义;和[0112] “ $-----$ ”表示单键或双键。

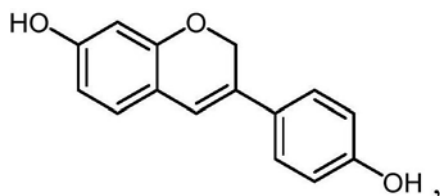
[0113] 优选地,式(I)化合物是

[0114]

[0115] 其中R₁₁和R₁₂如上所定义。

[0116] 更优选地,式(I)的化合物是

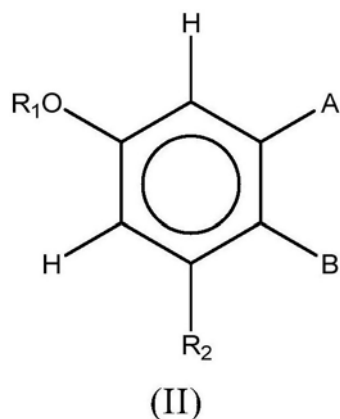
[0117]



[0118] 其另外称为Idronoxil (也称为苯妥帝尔 (phenoxodiol); dehydroequol; Haginin E (2H-1-苯并吡喃-7-0,1,3-(4-羟基苯基))。

[0119] 在另一方面,用于根据本发明描述的组物的异黄酮类化合物由式(II)表示:

[0120]

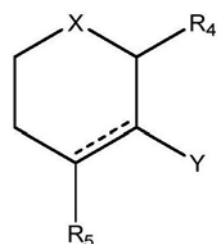


[0121] 其中,

[0122] R₁是H或R_ACO,其中R_A是C₁₋₁₀烷基或氨基酸;[0123] R₂是H、OH或R_B,其中R_B是氨基酸或COR_A,其中R_A如前所定义;

[0124] A和B与它们之间的原子一起形成基团:

[0125]



[0126] 其中

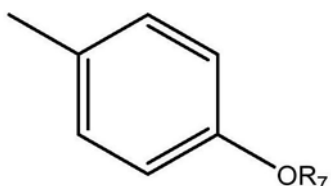
[0127] R₄是H、COR_D、CO₂R_C、COR_E、COOH、COR_C或CONHR_E,其中COR_D中的R_D是H、OH、C₁₋₁₀烷基或氨基酸,CO₂R_C中的R_C如前所定义,COR_E中的R_E是H、C₁₋₁₀烷基或氨基酸,COR_C中的R_C如前所定义,CONHR_E中的R_E如前所定义;

[0128] R₅是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0129] X是O、N或S;

[0130] Y是

[0131]

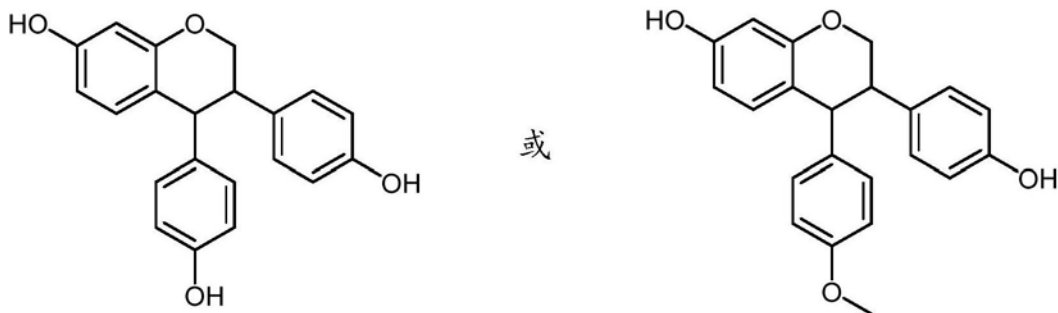
[0132] 其中R₇是H或C₁₋₁₀烷基;和

[0133] “----”表示单键或双键。

[0134] 在一个优选的实施方案中,R₅是被烷氧基取代的芳基。优选地,烷氧基是甲氧基。在另一个优选的实施方案中,R₅是羟基。

[0135] 在优选的实施方案中,式(II)的化合物是

[0136]



[0137] 如本文所用,术语“烷基”是指具有1至10个碳原子或其间的任何范围的直链或支链烷基,即其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子。烷基任选地被取代基取代,允许多个取代度。本文所用的“烷基”的实例包含但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基等。

[0138] 如本文所用,术语“C₁₋₁₀烷基”是指如上定义的烷基,其分别含有至少1个且至多10个碳原子,或其间的任何范围(例如含有2-5个碳原子的烷基也在C₁₋₁₀的范围内)。

[0139] 优选地,烷基含有1-5个碳,更优选甲基、乙基或丙基。

[0140] 如本文所用,术语“芳基”是指任选取代的苯环。芳基任选被取代基取代,允许多个取代度。

[0141] 如本文所用,术语“杂芳基”是指含有一个或多个氮、硫和/或氧杂原子的单环五元、六元或七元芳环,其中N-氧化物以及硫氧化物和硫 dioxide 是允许的杂原子取代并且可以任选地被多至三个成员取代。本文使用的“杂芳基”基团的实例包含呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、氧代-吡啶基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基及其取代形式。

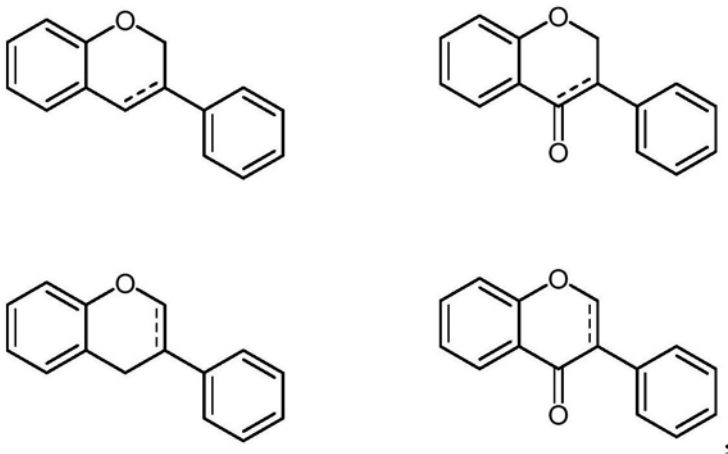
[0142] 本文所用的“取代基”是指与目标分子内的原子共价键合的分子部分。例如,“环取代基”可以是诸如卤素、烷基或本文所述的其他取代基的部分,其与作为环成员的原子,优选碳或氮原子共价键合。如本文所用,术语“取代的”是指指定原子上的任何一个或多个氢被选自指定的取代基取代,条件是不超过指定的原子的正常化合价,并且取代导致稳定的化合物,即可以分离、表征和测试生物活性的化合物。

[0143] 在整个说明书中使用的术语“任选取代的”或“可以被取代的”等表示该基团可以或可以不被一个或多个非氢取代基进一步取代。对于特定官能团合适的化学上可行的取代基对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0144] 取代基的实例包含但不限于:

[0145] C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆羟烷基、C₃-C₇杂环基、C₃-C₇环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基烷硫基、C₁-C₆烷基磺烷基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、烷基羧基、烷基羧酰胺、氧代、羟基、巯基、氨基、酰基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、酰氧基、烷氧基羰基、硝基、氰基或卤素。

[0146] 本文所用的术语“异黄酮”具有广泛使用的含义,包含异黄酮素(isoflavone)、异黄酮烯(isoflavene)、异黄酮烷(isoflavan)、异黄酮酮(isoflavanone),异黄酮醇(isoflavanol)以及类似或相关的化合物。异黄酮核心结构的一些非限制性实例如下所示:



[0147]

[0148] 其中“-----”代表单键或双键。

[0149] 上面讨论的一些化合物可以称为二氢黄豆苷元(化合物1,其中R₈是H)、二氢染料木素(dihydrogenestein)(化合物2和5)、四氢黄豆苷元(化合物8)以及雌马酚和脱氢雌马酚(化合物10)。

[0150] 合成上述化合物的方法在W01998/008503和W02005/049008以及其中关于合成引用的参考文献中描述,其内容通过引用整体并入本文。

[0151] B. 用于形成栓剂、子宫托或尿道装置的基质

[0152] 如本文所述,发明人已发现油质基质(即疏水性或亲脂性基质)能够实现异黄酮的治疗效果,而亲水性基质如PEG、环糊精等不能。

[0153] 在下文的公开内容中,“基质”可以指在栓剂、子宫托或尿道内装置中通常用作载体的物质。

[0154] 通常,基质具有异黄酮的溶剂能力,使得异黄酮在基质中至少部分,优选完全溶解。

[0155] 基质可以包括油或脂肪,或者由油或脂肪组成。

[0156] 在一个实施方案中,基质包含50至65%w/w基质的量的饱和脂肪酸。硬脂酸的含量可以为25至40%w/w基质。棕榈酸的含量可以为25至30%w/w基质。更长链的饱和脂肪酸,例如肉豆蔻酸、花生酸和月桂酸的含量可以为<2%w/w基质。

[0157] 在本文中进一步描述,已发现富含不饱和脂肪酸的油质基质在本发明中往往不太有利。通常,油质基质包含35至50%w/w基质的量的不饱和脂肪酸。单不饱和脂肪酸的含量可以为30至45%w/w基质。油酸的含量可以为30至40%w/w基质。例如亚油酸和α亚麻酸的多不饱和脂肪酸的含量可以为0至5%w/w基质。

[0158] 可可油(可可脂)是栓剂中的传统基质,因为:(a)无毒无刺激性,且(b)低熔点,这

意味着当将其在放入体腔内时在体温下很容易溶解,然而,由于许多原因,其越来越多地被替换。一个原因是它的成分变化,这是其天然来源的结果;可可油也具有多晶性,这意味着它具有以多于一种晶体形式存在的能力。另一个原因是配置的产品由于其低熔点而需要保持冷藏,使其不适合在热带地区使用。这导致许多替代产品比可可油具有一系列优势,例如更高的稠度,降低酸败的可能性,以及更好地使相变(熔化和凝固)适合特定配方、加工和储存要求的能力。

[0159] 然而,已发现具有类似组成和物理化学性质的可可油或脂肪基质是本发明的优选实施方案。

[0160] 通常,油质基质以所包含的饱和脂肪酸为主(>45%w/w基质)。优选地,油质基质是可可油(可可脂)或其油馏分或其衍生物或合成形式,其具有与可可油的脂肪酸谱基本相同或相同的饱和脂肪酸谱。

[0161] 可用于提供或获得可用作基质的脂肪酸的油的其他实例包含可从天然来源获得的那些,例如菜籽油、棕榈油、大豆油、植物油和蓖麻油。可以将源自这些来源的油进行分馏以获得含有饱和脂肪酸的油馏分。

[0162] 基质可以由硬化脂肪、黄油或牛脂形成或衍生。

[0163] 基质可包含酯化或非酯化的脂肪酸链。脂肪酸链可以是单甘油酯、二甘油酯和三甘油酯的形式,优选C₉₋₂₀链长的饱和脂肪酸链。

[0164] 栓剂基质可由合成油或脂肪形成,实例包含Fattibase、Wecobee、Witepesoll (Dynamit Nobel,德国)、Suppocire (Gatefosse,法国)、Hydrokote和Dehydag。

[0165] 最终产品中油质栓剂基质的比例随活性药物成分的剂量和其他药物成分或惰性成分(如果有的话)的存在而变,但可以例如以约1至99%w/w制剂的量提供。

[0166] C. 制造

[0167] 本发明的异黄酮栓剂、子宫托和尿道应用装置可以按照如下制备。在能够使异黄酮在基质中至少部分,优选完全或基本完全溶解的条件下,使异黄酮与熔化形式的栓剂基质(如上所述)接触。然后将该溶液倒入合适的模具中,例如PVC、聚乙烯或铝模具。例如,异黄酮可以在约35℃至约50℃,优选约40℃至约44℃的温度下与基质接触。异黄酮可以在接触基质之前进行研磨或筛分。

[0168] 应当理解,制备本发明的制剂和由其形成的装置的方法需要将异黄酮溶解在栓剂基质中,以使异黄酮至少部分溶解于其中。在一个实施方案中,为制造提供的条件,以及制剂或由其形成的装置能够使或提供对于给定剂量单位的至少50%,优选60%,优选70%,优选80%,优选90%,优选95%的异黄酮溶解在剂量单位中。在这些实施方案中,对于给定剂量单位的不超过50%的异黄酮,优选对于给定剂量单位的不超过40%,优选不超过30%,优选不超过20%,优选不超过10%,优选不超过5%的异黄酮可以与剂量单位的栓剂基质混合(即未溶解)。

[0169] 在优选的实施方案中,加入剂量单位的所有异黄酮溶解在基质中。在该实施方案中,没有剩余的异黄酮与栓剂基质混合。据信这增加了摄取剂量单位中施用的所有异黄酮的可能性。

[0170] 应当理解,制造方法的目的是不是将栓剂基质与异黄酮混合、或合并或掺合,如通常在混合组分的药学实践中发生的那样,因为据信所得的混合物提供治疗益处的可能性会较

低。在这种情况下,特别重要的是,任何其他赋形剂、载体或其他药物活性物质不会干扰异黄酮在基质中的溶解,例如,如果异黄酮与带电荷的分子种类(其他药物活性物质、载体或赋形剂)形成复合物,则可能发生干扰,其结果是降低复合物溶解在栓剂基质中的倾向,从而降低其中所含的异黄酮溶解在栓剂基质中的倾向。

[0171] 任选地,栓剂、子宫托或尿道内装置可在包装之前涂覆,例如用十六烷基醇、聚乙二醇或聚乙烯醇和聚山梨醇酯涂覆,以增加崩解时间或润滑作用或减少储存时的粘附。

[0172] 优选通过本发明的溶解方法测试来自每批产生的一个或多个样品栓剂、子宫托或尿道内装置用于质量控制。根据优选的实施方案,测试来自每批的样品以确定按重量计至少约75或80%的基质是否在2小时内溶解。

[0173] 通常,根据本发明的栓剂、子宫托或类似装置在整个过程中基本上是疏水性或亲脂性的,并且不含亲水性物质,例如亲水性载体或药物活性物质,或由异黄酮与另一种药物化合物、载体或赋形剂连接或络合形成的亲水点或亲水区域。

[0174] 优选地,用于形成栓剂、子宫托和用于尿道应用的装置的制剂不包含另外的药物活性物质、细胞毒性剂或化学治疗剂。在该实施方案中,唯一的活性物质是异黄酮,并且该制剂不包含铂、紫杉烷或其他细胞毒性剂或化学治疗剂。

[0175] D. 物理性质

[0176] 栓剂的总重量优选为约2250至约2700mg,更优选约2250至约2500mg。根据一个实施方案,所述栓剂的总重量为约2300mg至约2500mg。

[0177] 栓剂或子宫托优选地为光滑的鱼雷形。

[0178] 栓剂或子宫托的熔点通常足以在患者体内熔化,并且通常不超过约37℃。

[0179] 在一个特别优选的实施方案中,提供:

[0180] -套件,其包括:

[0181] 多个栓剂,其数量足以为个体提供每日一次或每日两次的栓剂,持续30至90天,优选30至60天,优选30天

[0182] 每个栓剂包含:

[0183] 400mg或800mg的Idronoxil;

[0184] 可可脂形式的栓剂基质;

[0185] 其中栓剂基质的量为该栓剂的1-99%w/w,

[0186] -该套件还包括:

[0187] 书面说明,提供每日一次或每日两次的栓剂,持续30至90天,优选30至60天,优选30天,优选用于治疗癌症,更优选用于使癌细胞对化疗或放疗的细胞毒性作用敏感,优选地其中的癌症为前列腺癌。

[0188] E. 治疗方法

[0189] 本发明的栓剂、子宫托、尿道内装置或类似物中的制剂可用于改善异黄酮类化合物在一系列治疗应用中的生物利用度。

[0190] 在一个特别优选的实施方案中,该制剂可用于治疗癌症,由此异黄酮用作细胞毒性单一疗法,或用作另一种细胞毒性分子的化学敏化剂。

[0191] 因此,在一个实施方案中,提供了治疗或预防个体的癌症的方法,包括向有需要的人施用由本发明的制剂形成的栓剂、子宫托或尿道内装置。

[0192] 在一个实施方案中,提供了根据本发明的制剂在制备用于预防或治疗癌症的栓剂、子宫托或尿道内装置中的用途。

[0193] 在另一个实施方案中,提供了由本发明的制剂形成的栓剂、子宫托或尿道内装置,其用于预防或治疗癌症。

[0194] 施用栓剂的方法是本领域熟知的。通常,该方法涉及将栓剂插入与下痔和内痔静脉对齐的点,从而使药物能够释放到下腔静脉。

[0195] 施用子宫托或用于尿道应用药物活性成分的方法是本领域熟知的。

[0196] “治疗”通常指治疗性治疗和预防的或预防性措施。

[0197] 需要治疗的对象包含已经患有良性、癌前或非转移性肿瘤的对象以及要预防癌症发生或复发的对象。

[0198] 治疗的目的或结果可能是减少癌细胞的数量;减少原发肿瘤的大小;抑制(即,在某种程度上减慢并且优选地停止)癌细胞侵入到外周器官中;抑制(即在某种程度上缓慢并且优选地停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上缓解与疾病相关的一种或多种症状。

[0199] 治疗的功效可以通过评估存活持续时间、疾病进展时间、响应率(RR)、响应持续时间和/或生活质量来测量。

[0200] 在一个实施方案中,该方法特别适用于延迟疾病进展。

[0201] 在一个实施方案中,该方法特别可用于延长人的存活率,包含总体存活率以及无进展存活率。

[0202] 在一个实施方案中,该方法对于提供对治疗的完全响应特别有用,由此响应治疗的所有癌症迹象都消失了。这并不总是意味着癌症已经被治愈。

[0203] 在一个实施方案中,该方法对于提供对治疗的部分响应特别有用,由此响应治疗的一个或多个肿瘤或病变的大小或体内癌症的程度已经减小。

[0204] “癌前”或“肿瘤形成前”通常是指通常在癌症之前或发展成癌症的病症或生长。“癌前”生长可能具有以异常细胞周期调节、增殖或分化为特征的细胞,其可以通过细胞周期的标志物来确定。

[0205] 在一个实施方案中,癌症是癌前或肿瘤形成前的。

[0206] 在一个实施方案中,癌症是继发性癌症或转移瘤。继发性癌症可位于任何器官或组织中,尤其是具有相对较高血液动力学压力的那些器官或组织,例如肺、肝、肾、胰腺、肠和脑。

[0207] 其他癌症的实例包含胚细胞瘤(包含成神经管细胞瘤和视网膜母细胞瘤)、肉瘤(包含脂肪肉瘤和滑膜细胞肉瘤)、神经内分泌肿瘤(包含类癌肿瘤、胃泌素瘤和胰岛细胞瘤)、间皮瘤、神经鞘瘤(包含听神经瘤)、脑膜瘤、腺癌、黑色素瘤、白血病或淋巴系统恶性肿瘤、包含小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌和肺鳞癌的肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、包含胃肠癌的胃癌或胃癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌(包含转移性乳腺癌)、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、肾肿瘤或肾癌、前列腺癌、甲状腺癌、肝肿瘤、肛门癌、阴茎癌、睾丸癌、食道癌、胆道肿瘤以及头颈癌。

[0208] “(与癌症)相关的病症或症状”可以由癌症产生、在癌症之前或从癌症而起的任何病理状态。例如,在癌症是皮肤癌的情况下,病症或相关症状可以是微生物感染。在癌症

是继发性肿瘤的情况下,病症或症状可能与具有肿瘤转移的相关器官的器官功能障碍有关。在一个实施方案中,本文所述的治疗方法用于最小化或治疗与个体癌症相关的个体中的病症或症状。

[0209] 在上述实施方案中,根据本发明的制剂可通过对肿瘤细胞的细胞毒性作用或通常通过抑制细胞复制用于防止癌细胞的倍增时间或抑制肿瘤生长。在这些实施方案中,应理解栓剂制剂提供抗肿瘤“单一疗法”效果。

[0210] 在另一个实施方案中,上述治疗方法还包括向个体施用细胞毒性化学疗法或放射疗法的步骤。

[0211] 在另一个实施方案中,提供了使癌症对化疗或放射疗法敏感的方法,包含以下步骤:

[0212] -提供需要化疗或放射治疗的患有癌症的个体;

[0213] -向个体施用由本发明的制剂形成的栓剂、子宫托或尿道内装置;

[0214] -向个体施用化疗或放射治疗。

[0215] 在另一个实施方案中,治疗使肿瘤对放射疗法敏感,特别是立体定向放射疗法。在一个实施方案中,治疗可以利用次优的辐射剂量来提供肿瘤尺寸的减小。应当理解,次优辐射剂量是在不存在异黄酮制剂治疗的情况下不会减小肿瘤大小的剂量。

[0216] 在另一个实施方案中,该治疗使肿瘤对化学疗法敏感。在一个实施方案中,该治疗使用次优的化学治疗剂量提供肿瘤大小的减小。应当理解,次优治疗剂量是在不存在异黄酮制剂治疗的情况下不会减小肿瘤大小的化疗剂量。

[0217] 在一个实施方案中,异黄酮制剂治疗作为细胞毒性单一疗法提供,或作为根据可变给药方案的放射或化学增敏疗法,其在放射或化学疗法之前或之时提供。可变给药方案可包含在放射或化学疗法之前的操作期间增加剂量的异黄酮疗法和/或在放射或化学疗法期间增加剂量。在一个实例中,异黄酮每日一次以约400mg的剂量提供1至2周,并且增加至每日一次800mg,持续1至2周或1个月或更长时间,并且进一步增加至每日一次1600mg (2×800mg),持续1至2周或1个月或更长时间。实际量将受疾病状态、年龄、体重、性别和其他药理学相关变量的影响。

[0218] 在一个特别优选的实施方案中,癌症是原发性或继发性前列腺癌,异黄酮是 Idronoxil,并且制剂是栓剂形式,其具有由可可油(可可脂)形成或由可可油(可可脂)组成的栓剂基质。Idronoxil可以以400mg或800mg的量包含在栓剂中。Idronoxil可每日给药一次或两次,持续2至4周,或长达12个月。

[0219] 在一个实施方案中,该治疗提供了前列腺特异性抗原(PSA)评分增加的抑制或肿瘤生长的抑制。在一个实施方案中,治疗提供了PSA评分的降低,优选PSA评分降低50%、60%、70%、80%、90%或100%。

[0220] 应当理解,制剂也可以以适于尿道应用的装置的形式施用,使其能够治疗膀胱的移行上皮癌。

实施例

[0221] 实施例1制剂

[0222] A. 制备400mg Idronoxil在可可脂(可可油)中的2mL总体积的栓剂:可可脂的密度

(每2mL 1.72gm) 和Idronoxil密度置换因数(displacement factor) (1.1)。因此,400mg的Idronoxil将取代440mg可可脂,因此需要400mg的Idronoxil+1.28gm的可可脂。将可可脂在40℃的水浴中熔化;添加Idronoxil;剧烈混合以获得溶解;用植物油(如花生油)轻轻喷洒模具;倒入可可脂混合物;在5℃下冷却;从模具中取出。

[0223] B.制备500mg雌马酚在Fattibase中的2.5mL的栓剂,将500mg雌马酚溶于1.70gm熔化至50℃的Fattibase中。

[0224] C.制备含有100mg染料木黄酮的2ml栓剂,将100mg染料木黄酮溶解在1.65gm熔化至50℃的Witsep01中。

[0225] 实施例2口服可可油中的异黄酮

[0226] 接受化学阉割治疗的患者表现出不可检测的睾酮并针对原发性前列腺癌接受Zolodex (PSA=3.4)。患者每日口服400mg Idronoxil,增加至每日800mg,持续2周。完成2周时的PSA=6.7,表示1个月的倍增时间。口服给药未能减少肿瘤倍增时间。

[0227] 实施例3异黄酮在高油酸栓剂基质中的应用

[0228] 接受化学阉割治疗的患者表现出不可检测的睾酮并针对原发性前列腺癌接受Zolodex (PSA=6.0)。患者每日接受橄榄油基质中的400mgIdronoxil,直肠给药持续3周。完成2周时的PSA=9.6,表明在治疗期间肿瘤的持续生长。

[0229] 实施例4用每日(a) 400mg和(b) 800mg苯妥帝尔(phenoxodiol) 对抗原发性前列腺癌的细胞毒性单一疗法

[0230] 接受化学阉割治疗的患者表现出不可检测的睾酮并针对原发性前列腺癌接受Zolodex,其PSA倍增时间为6周(PSA=9.6)。患者每日接受400mg Idronoxil在可可油栓剂基质中的栓剂,持续4周。PSA评分=10,表明用栓剂制剂的单一疗法有效地阻止了肿瘤生长。栓剂治疗停止2周,然后持续2周。PSA评分=10,表明栓剂制剂对肿瘤生长具有抑制作用。

[0231] 患有尿路阻塞和骨盆不适的化学阉割治疗的患者针对原发性前列腺癌接受400mg Idronoxil栓剂制剂(PSA=19)。患者在2周的疗程中每日接受800mg Idronoxil在可可油栓剂基质中的栓剂,持续15个月。栓剂制剂使肿瘤生长的倍增时间减慢至6个月(在15个月治疗完成时PSA=67)。