



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202038930 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108147079

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/20 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/04/16 美國

62/834,478

2018/12/20 美國

62/782,938

(71)申請人：美商拉斐爾製藥公司 (美國) RAFAEL PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：修爾 羅伯特 G L SHORR, ROBERT G.L. (US)；帕爾迪 提摩西 S PARDEE,
TIMOTHY S. (US)；波特居 拉克瑪爾 BOTEJU, LAKMAL (US)

(74)代理人：賴安國；王立成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：12 共 81 頁

(54)名稱

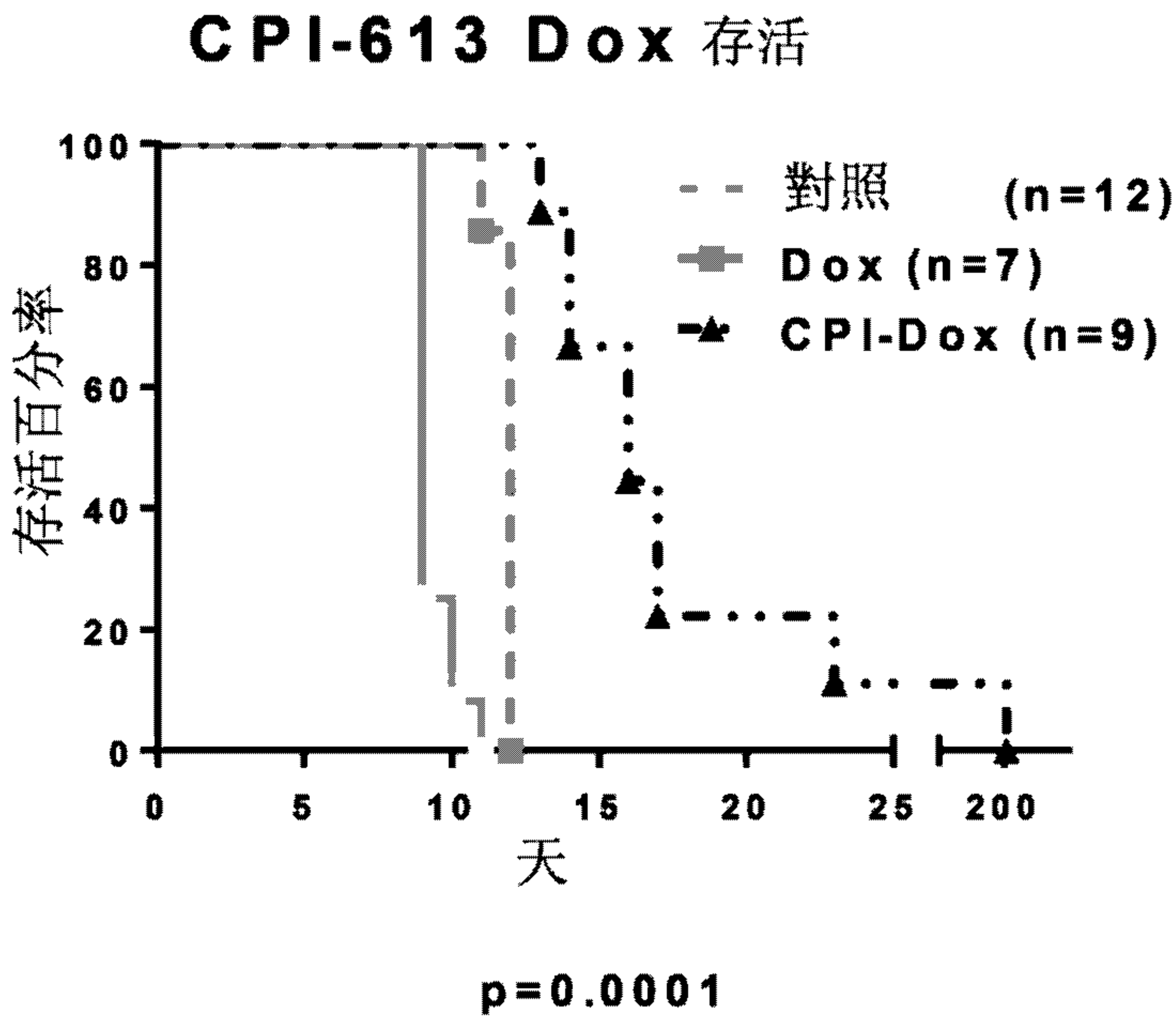
使用 6,8-雙-苄硫基-辛酸之口服療法

(57)摘要

本發明提供了藉由向有需要的患者口服施用 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，視需要與第二治療劑組合來治療疾病或病症之方法及組成物。

The invention provides methods and compositions for treating a disease or disorder by orally administering to a patient in need thereof 6,8-bis-benzylthio-octanoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with a second therapeutic agent.

指定代表圖：



【圖4】



202038930

【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用6,8-雙-苄硫基-辛酸之口服療法

【英文發明名稱】 ORAL THERAPY USING 6,8-BIS-BENZYLTHIO-OCTANOIC ACID

【中文】本發明提供了藉由向有需要的患者口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，視需要與第二治療劑組合來治療疾病或病症之方法及組成物。

【英文】The invention provides methods and compositions for treating a disease or disorder by orally administering to a patient in need thereof 6,8-bis-benzylthio-octanoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with a second therapeutic agent.

【指定代表圖】 圖4

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 使用6,8-雙-苄硫基-辛酸之口服療法

【英文發明名稱】 ORAL THERAPY USING 6,8-BIS-BENZYLTHIO-OCTANOIC ACID

【技術領域】

【0001】 本發明提供了藉由口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽治療癌症之方法及組成物。

【先前技術】

【0002】 CPI-613（6,8-雙-苄硫基-辛酸）係首創的研究性小分子（硫辛酸酯類似物），其靶向改變的能量代謝（這對許多癌細胞來說是特有的）。CPI-613已在多個I、I/II和II期臨床研究中進行了評估，並已被授予用於治療胰臟癌、急性骨髓性白血病（AML）、外周T細胞淋巴瘤（PTCL）、柏基特氏淋巴瘤和骨髓化生不良症候群（MDS）的孤兒藥資格認定。

【0003】 CPI-613臨床實用性的限制之一係其施用途徑。CPI-613被配製為在1 M（150 mg/mL）三乙醇胺水溶液中的50 mg/mL溶液，在施用前用無菌的5%右旋糖稀釋以用於注射。出於安全原因，必須在30至120分鐘內以靜脈輸注的方式藉由中央靜脈導管將所得溶液施用至患者。

【0004】 需要一種替代方法來安全且有效地施用CPI-613。本發明解決了這一需要並且提供了其他相關優勢。

【發明內容】

【0005】 本發明提供了藉由向需要這種治療的患者口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽來治療疾病或病症之方法及組成物。在某些實施方式中，疾病或病症不是胰臟癌或前列腺癌。在某些實施方式中，疾病或病症可為癌症（其可為例如復發性癌症或難治性癌症）。癌症可為例如淋巴瘤、白血病、上皮癌、肉瘤、骨髓瘤、腦癌或脊髓癌、黑色素瘤、母細胞瘤、生殖細胞腫瘤、胰臟癌、前列腺癌。在某些實施方式中，癌症不是胰臟癌或前列腺癌。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，包括已維汀-布侖妥昔單抗（brentuximab vedotin）和PD-1抑制劑失敗、患有復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤、復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤、或具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*重排的重度B細胞淋巴瘤的患者的復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤。

【0006】 本發明進一步提供了藉由向需要這種治療的患者口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽來治療疾病或病症之方法及組成物，條件係該疾病或病症不是前列腺癌，並且進一步條件係，當該疾病或病症係胰臟癌時，該治療不進一步包括向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇（nab-paclitaxel）之組合。本發明進一步提供了藉由向需要這種治療的患者口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽來治療疾病或病症之方法及組成物，條件係（a）該疾病或病症不是前列腺癌；（b）該治療不進一步包括向該患者施用自噬抑制劑；以及（c）當該疾病或病症係胰臟癌時，該治療不進一步包括向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇之組合。本發明進一步提供了藉由向需要這種治療的患者口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽來治療癌症之方法及組成物，條件係該癌症不是前列腺癌，並且進一步條件係，當該癌症係胰臟

癌時，該治療不進一步包括向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇之組合。本發明進一步提供了藉由向需要這種治療的患者口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽來治療癌症之方法及組成物，條件係（a）該癌症不是前列腺癌；（b）該治療不進一步包括向該患者施用自噬抑制劑；以及（c）當該癌症係胰臟癌時，該治療不進一步包括向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇之組合。本發明進一步提供了藉由向需要這種治療的患者口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽來治療癌症之方法及組成物，條件係該癌症不是前列腺癌或胰臟癌。本發明進一步提供了藉由向需要這種治療的患者口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽來治療癌症之方法及組成物，條件係該癌症不是前列腺癌或胰臟癌，並且進一步條件係，該治療不進一步包括向該患者施用自噬抑制劑。癌症可為例如淋巴瘤、白血病、上皮癌、肉瘤、骨髓瘤、腦癌或脊髓癌、黑色素瘤、母細胞瘤、或生殖細胞腫瘤。

【0007】 本發明還提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物之步驟。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係該患者不需要治療前列腺癌，並且進一步條件係，當該患者需要治療胰臟癌時，也不向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇的組合以用於治療胰臟癌。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係（a）該患者不需要治療前列腺癌；（b）也

不向該患者施用自噬抑制劑；以及（c）當該患者需要治療胰臟癌時，也不向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇的組合以用於治療胰臟癌。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係該患者不需要治療前列腺癌或胰臟癌。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係（a）該患者不需要治療前列腺癌或胰臟癌；以及（b）也不向該患者施用自噬抑制劑。

【0008】 在以下詳細說明中，與另外的實施方式一起，更詳細地描述了本發明的前述方面。

【圖式簡單說明】

【0009】 [圖1]描繪了在小鼠體內的人非小細胞肺癌異種移植物中，口服6,8-雙-苄硫基-辛酸之抗腫瘤功效。

【0010】 [圖2]描繪了在小鼠體內的人胰臟癌異種移植物中，口服6,8-雙-苄硫基-辛酸之抗腫瘤功效。

【0011】 [圖3A和3B]分別描繪了用口服CPI-613和氯喹或二甲雙胍治療C57B1/6小鼠中的MFL2同系腫瘤。

【0012】 [圖4]描繪了用口服CPI-613和阿黴素治療Balb/c小鼠中的Baf3-P210同系腫瘤。

【0013】 [圖5A、5B和5C]顯示了CPI-613哌啶材料A的X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖和質子核磁共振譜。

【0014】 [圖6A、6B、6C、6D和6E]顯示了CPI-613哌啶形式B的X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、熱重熱分析圖和紅外光譜學。

【0015】 [圖7A、7B、7C、7D和7E]顯示了CPI-613哌啶材料C的X射線粉末繞射圖、熱重熱分析圖、質子核磁共振譜、差示掃描量熱法熱分析圖和紅外光譜學。

【0016】 [圖8A、8B、8C和8D]顯示了CPI-613苜蓿素形式A之X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、以及熱重熱分析圖。

【0017】 [圖9A、9B、9C、9D和9E]顯示了CPI-613苜蓿素材料B的X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、熱重熱分析圖和紅外光譜學。

【0018】 [圖10A、10B、10C、10D和10E]顯示了CPI-613 DL-離胺酸材料A的X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、紅外光譜學和熱重熱分析圖。

【0019】 [圖11A、11B、11C、11D和11E]顯示了CPI-613三乙醇胺形式A之X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、紅外光譜學和熱重熱分析圖。

【0020】 [圖12]顯示了與Eudragit L100抑或羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯（HPMCAS-M）（分別是頂部和中部繞射圖）的6,8-雙-苄硫基-辛酸的固體非晶形分散體配製物的，以及結晶6,8-雙-苄硫基-辛酸（底部繞射圖）的X-射線粉末繞射圖。

【實施方式】

【0021】 本發明提供了藉由向有需要的患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物來治療該患者的疾病或病症之方法及組成物，以便治療該疾病或病症。本發明進一步提供了藉由向有需要的患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物來治療該患者的疾病或病症之方法及組成物，以便治療該疾病或病症，條件係該疾病或病症不是前列腺癌，並且進一步條件係，當該疾病或病症係胰臟癌時，該治療不進一步包括向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇之組合。本發明進一步提供了藉由向有需要的患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物來治療該患者的疾病或病症之方法及組成物，以便治療該疾病或病症，條件係（a）該疾病或病症不是前列腺癌；（b）該治療不進一步包括向該患者施用自噬抑制劑；以及（c）當該疾病或病症係胰臟癌時，該治療不進一步包括向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇之組合。

【0022】 本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物之步驟。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係該患者不需要治療前列腺癌，並且進一步條件係，當該患者需要治療胰臟癌時，也不向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上

可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合以用於治療胰臟癌。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係 (a) 該患者不需要治療前列腺癌；(b) 也不向該患者施用自噬抑制劑；以及 (c) 當該患者需要治療胰臟癌時，也不向該患者施用吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合以用於治療胰臟癌。

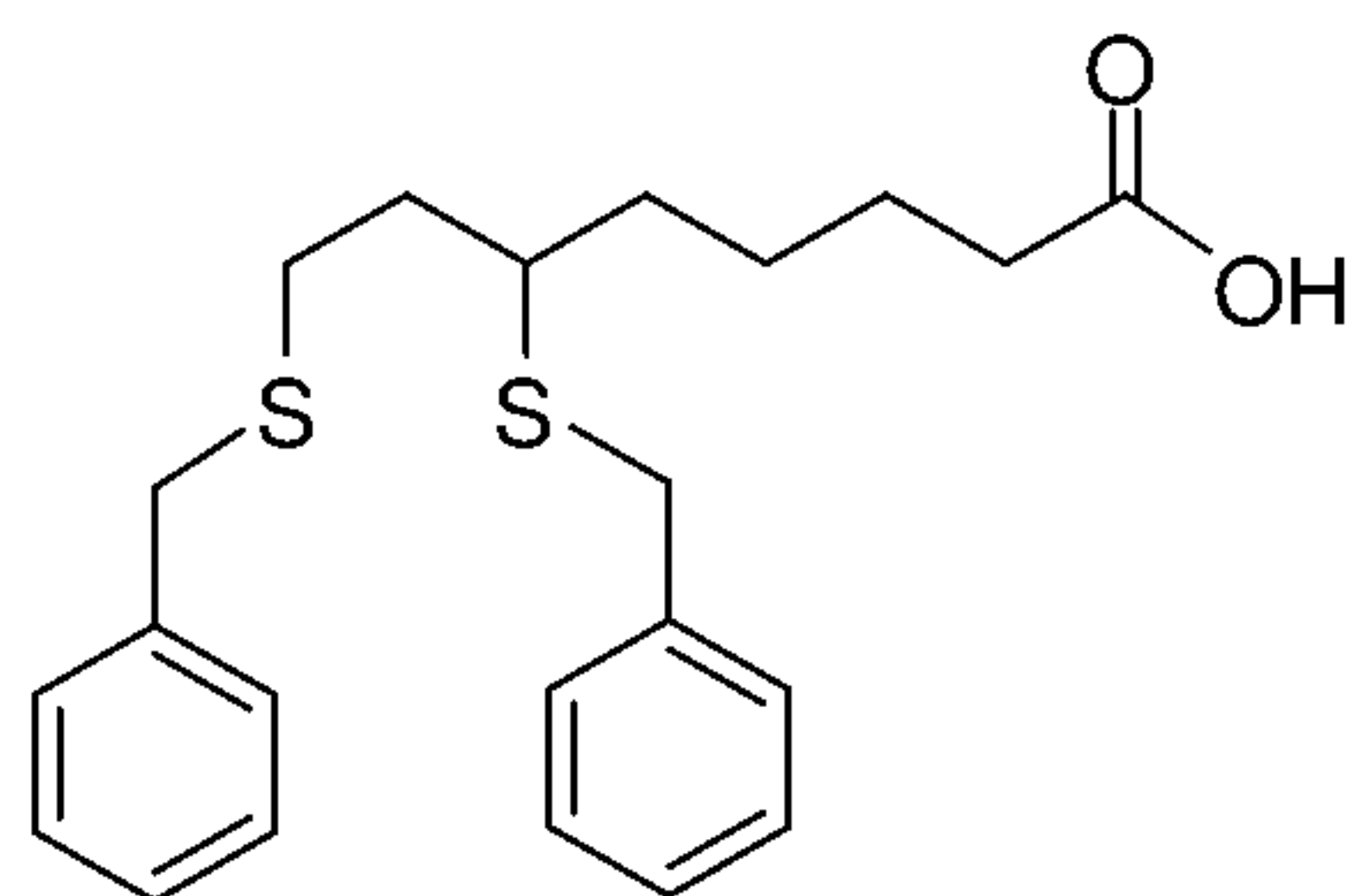
【0023】 除非另有指示，本發明的實踐採用了有機化學、藥理學、和生物化學的常規技術。在以下文獻中解釋了此類技術，例如「Comprehensive Organic Synthesis [綜合性有機合成]」（B.M.Trost和I. Fleming編輯, 1991-1992）；將其藉由引用結合。以下分部分列出了本發明的不同方面；然而，在特定部分中描述的本發明的方面並不限於任何特定部分。

【0024】 I. 定義

為了有助於理解本發明，以下定義了多個術語和短語。

【0025】 如本文所用的術語「一個/種 (a或an)」和「該 (the)」意指「一個或多個」，並且除非上下文不適當，否則包括複數。

【0026】 術語「6,8-雙-苄硫基-辛酸」係指具有化學結構



的化合物（被稱為得維米司他 (devimistat) 或CPI-613）。

【0027】 本發明之組成物中所含的某些化合物可以呈特定的幾何或立體異構形式存在。本發明將所有此類化合物，包括順式和反式異構物、*R*-和*S*-鏡像

異構物、非鏡像異構物、(d)-異構物、(l)-異構物、其外消旋混合物及其其他混合物考慮為落入本發明範圍內。

【0028】 如本文所用，術語「自噬抑制劑」係指能夠藉由任何機制（例如藉由影響自噬體或其貨物的形成）抑制任何類型的自噬（例如巨自噬、微自噬、伴侶蛋白介導的自噬、線粒體自噬或脂噬）的化合物。自噬抑制劑的實例包括但不限於：Mdivi-1、環孢素A、4-胺基喹啉、3-甲基腺嘌呤（3-MA，目錄號5142-23-4）、MHY1485（目錄號326914-06-1SP600125）、3-甲基-6-(3-甲基哌啶-1-基)-3H-嘌呤、6-氯-N-(1-乙基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺、4-(((1-(2-氟苄基)環戊基)-胺基)甲基)-2-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯酚、6-氟-N-[4-氟苄基]喹啉-4-胺、N-乙醯基-L-半胱胺酸、L-天冬醯胺、N2,N4-二苄基喹啉-2,4-二胺、(2S, 3S)-反-環氧琥珀醯-L-亮胺醯胺基-3-甲基丁烷乙酯、N-[6-(4-氯苯氧基)己基]-N'-氰基-N''-4-吡啶基-胍、亮肽素、2-(4-哌基)-8-苄基-1(4H)-苯并哌喃-4-酮、4,6-二-4-哌基-N-(4-硝基苄基)-1,3,5-三吡-2-胺、胃酶抑素A、2-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苄基)胺基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲醯胺、6-氟-N-[(4-氟苄基)甲基]-4-喹啉胺、毒胡蘿蔔素（thapsigargin）、胺二喹、青蒿素、甲氟喹（mefloquine）、派馬喹、哌喹、奎納克林、U0126、3-甲基腺嘌呤、巴弗洛黴素A1（bafilomycin A1）、氯喹（chloroquine）、羥氯喹（hydroxychloroquine）、維替泊芬（verteporfin）、LY294002、SB202190、SB203580、SC79和渥曼青黴素（wortmannin）。

【0029】 如本文所用，術語「患者」係指要用本發明之方法治療的生物體。此類生物體較佳的是包括但不限於哺乳動物（例如鼠、猴、馬科（馬）、牛科（牛）、豬、犬、貓等）。術語「患者」最較佳的是係指人類。

【0030】 「治療有效量」係指足以在特定患者或患者群體中抑制、停止被治療的病症或病狀或引起其改善的化合物之量。例如，治療有效量可為足以減

慢疾病的進展的藥物之量，或足以防止或延遲其復發的藥物之量，例如用來防止或延遲復發的維持治療。對於正治療的特定疾病和患者而言，治療有效量可以在實驗室或臨床環境中實驗確定，或可為United States Food and Drug Administration [美國食品和藥物管理局]，或同等外國機構的指南要求之量。應當理解，製藥領域和醫學領域的普通技術人員完全有水平確定適當的劑型、劑量、和施用途徑。

【0031】 「治療」係指由所治療的病症相關或引起的至少一種症狀或特徵的急性或預防性削弱或減輕。例如，治療可以包括病症症狀的削弱，或病症的完全根除。作為另一實例，治療可以包括減緩疾病的進展，或防止或延遲其再發，諸如用於防止或延遲復發的維持治療。

【0032】 如本文所用，術語「藥物組成物」係指活性劑與惰性或活性賦形劑的組合，使得該組成物適於向人類施用。

【0033】 本文採用短語「藥學上可接受的」係指在合理的判斷範圍內，適於接觸人類組織使用，具有可接受的毒性、刺激性、過敏反應，並且具有的其他問題或併發症與合理的效益/風險比相稱的那些化合物、材料、組成物和/或劑型。

【0034】 如本文所用，術語「藥學上可接受的賦形劑」係指適於在人類中使用的任何標準藥物賦形劑。對於賦形劑的實例，參見例如，**Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences** [雷明頓藥物科學]，第15版，賓夕法尼亞州伊斯頓麥克出版公司（Mack Publ. Co., Easton, PA）[1975]。

【0035】 如本文所用，術語「藥學上可接受的鹽」係指適於向人類施用的本發明化合物的任何鹽（例如，酸式鹽或鹼式鹽）。如熟悉該項技術者已知的，本發明之化合物的「鹽」可以源自無機的或有機的酸和鹼。酸的實例包括但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、

乳酸、水楊酸、琥珀酸、對甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。鹼的實例包括但不限於鹼金屬（例如鈉）氫氧化物、鹼土金屬（例如鎂）氫氧化物、氨、以及具有式 NW_3 的化合物，其中W係 C_{1-4} 烷基等。

【0036】 鹽的另外的實例包括使用美國專利案號8,263,653中描述的離子配對劑製備的鹽，將其全部公開內容藉由引用結合在此。可以按照以下文獻中的指導選擇其他離子配對劑：Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use [藥用鹽手冊：性質、選擇和用途], UIPAC, 威利-VCH出版社（Wiley-VCH）, P.H. Stahl編，將其全部公開內容藉由引用結合在此。

【0037】 鹽的另外的實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、氟庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽（palmoate）、果膠酸鹽（pectinate）、過硫酸鹽、苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽等。鹽的仍其他實例包括與合適的陽離子（例如 Na^+ 、 NH_4^+ 、和 NW_4^+ （其中W係 C_{1-4} 烷基基團））等複合的本發明之化合物的陰離子。術語「烷基」係本領域公認的，並且包括飽和的脂肪烴基團，包括直鏈烷基基團和支鏈烷基基團。

【0038】 在某些實施方式中，藥學上可接受的鹽係從以下酸製備的那些：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、馬來酸、乙酸、水楊酸、對甲苯磺酸、酒石酸、檸檬酸、甲基磺酸、甲酸、丙二酸、丁二酸、萘-2-磺酸、和苯磺酸。在

某些其他實施方式中，藥學上可接受的鹽係鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如羧酸基團的鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽。

【0039】 對於治療用途，將本發明化合物的鹽考慮為係藥學上可接受的。然而，非藥學上可接受的酸和鹼的鹽也可以用於，例如藥學上可接受的化合物的製備或純化。

【0040】 在整個說明書中，在將組成物描述為具有、包括或包含具體組分的情況下，或在將製程和方法描述為具有、包括或包含具體步驟的情況下，考慮到另外存在基本上由或由敘述的組分組成的本發明之組成物，並且存在基本上由或由敘述的步驟組成的根據本發明的製程和方法。

【0041】 一般而言，除非另外說明，否則規定百分比的組成物係按重量計的。另外，如果一個變數未附帶一個定義，則對照該變數之前的定義。

【0042】 II. 治療應用

本發明提供了藉由向有需要的患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物來治療該患者的疾病或病症之方法及組成物，以便治療該疾病或病症。本發明進一步提供了藉由向有需要的患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物來治療該患者的疾病或病症之方法及組成物，以便治療該疾病或病症，條件係該疾病或病症不是前列腺癌，並且進一步條件係，當該疾病或病症係胰臟癌時，該治療不包括向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇之組合。本發明進一步提供了藉由向有需要的患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物來治療該患者的疾病或病症之方法及組成物，以便治療該疾病或病症，條件係（a）該疾病或病症不是前列腺癌；（b）該治療不進一步包括向該患者施用自噬抑制劑；以及（c）當該疾病或病症係胰臟癌時，該治療不包括向該患者施用（i）吉

西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇之組合。本發明進一步提供了藉由向有需要的患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物來治療該患者的疾病或病症之方法及組成物，以便治療該疾病或病症，條件係該疾病或病症不是前列腺癌或胰臟癌。本發明進一步提供了藉由向有需要的患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物來治療該患者的疾病或病症之方法及組成物，以便治療該疾病或病症，條件係 (a) 該疾病或病症不是前列腺癌或胰臟癌；以及 (b) 該治療不進一步包括向該患者施用自噬抑制劑。

【0043】 本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物之步驟。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係該患者不需要治療前列腺癌，並且進一步條件係，當該患者需要治療胰臟癌時，也不向該患者施用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合以用於治療胰臟癌。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係 (a) 該患者不需要治療前列腺癌；(b) 也不向該患者施用自噬抑制劑；以及 (c) 當該患者需要治療胰臟癌時，也不向該患者施用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合以用於治療胰臟癌。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係該

患者不需要治療前列腺癌或胰臟癌。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，條件係（a）該患者不需要治療前列腺癌或胰臟癌；以及（b）也不向該患者施用自噬抑制劑。

【0044】 疾病或病症的類型

在某些實施方式中，疾病或病症與改變的能量代謝有關。在某些實施方式中，疾病或病症係癌症。在某些實施方式中，疾病或病症係除了前列腺癌或胰臟癌以外的癌症。在某些實施方式中，疾病或病症係骨髓化生不良症候群。在某些實施方式中，疾病或病症係阿茲海默氏症。在某些實施方式中，疾病或病症係糖尿病。在某些實施方式中，疾病或病症係微生物感染。在某些實施方式中，微生物感染係細菌感染，例如由放線菌、彎曲桿菌（例如空腸彎曲桿菌）、埃希氏桿菌（例如大腸桿菌）、鉤端螺旋體屬、假單胞菌（例如銅綠假單胞菌）、志賀氏菌（例如鮑氏志賀氏菌）、葡萄球菌（例如金黃色葡萄球菌）或鏈球菌（例如肺炎鏈球菌）細菌引起的感染。在某些實施方式中，微生物感染係酵母菌感染（例如念珠菌）或真菌感染（例如隱球菌）。在某些實施方式中，微生物感染係例如由隱孢子蟲、賈第蟲、利什曼原蟲、新孢子蟲、瘧原蟲、弓形蟲、滴蟲或錐蟲引起的真核感染。在某些實施方式中，疾病或病症係過度增殖性疾病。在某些實施方式中，疾病或病症係銀屑病。在某些實施方式中，疾病或病症係神經病。在某些實施方式中，疾病或病症係糖尿病神經病變。

【0045】 較佳的是，疾病或病症係癌症。可以根據癌症的嚴重程度或類型進一步表徵該方法。在某些實施方式中，癌症係I期或早期癌症，其中癌症很小且僅在一個區域內。在某些實施方式中，癌症係II期或III期癌症，其中癌症較大，

並已生長進入附近的組織或淋巴結。在某些實施方式中，癌症係IV期或晚期或轉移性癌症，其中癌症已擴散到身體的其他部位。

【0046】 在某些實施方式中，癌症係I期淋巴瘤，其中該癌症位於一個淋巴結區域或該癌症已侵襲一個淋巴外器官或部位，但未侵襲任何淋巴結區域。在某些實施方式中，癌症係II期淋巴瘤，其中在隔膜同一側的兩個或更多個淋巴結區域發現該癌症，或者該癌症累及一個器官及其區域淋巴結，而在位於隔膜同一側的其他淋巴結區域則有癌症或無癌症。在某些實施方式中，癌症係III期淋巴瘤，其中隔膜兩側的淋巴結中都有癌症。在某些實施方式中，癌症係IV期淋巴瘤，其中癌症已將一個或多個器官擴散到淋巴結以外。

【0047】 在某些實施方式中，癌症係進行性癌症或難治性癌症。在某些實施方式中，癌症係轉移性癌症。在某些實施方式中，癌症復發癌症或復發性癌症。在某些實施方式中，癌症係復發性癌症或難治性癌症。在某些實施方式中，癌症係先前未治療的。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法治療的。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療的。在某些實施方式中，患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，患者已接受造血細胞移植。

【0048】 在某些實施方式中，癌症係淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係T細胞淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係B細胞淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係外膜細胞淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係白血病。在某些實施方式中，癌症係急性骨髓性白血病。在某些實施方式中，癌症係上皮癌。在某些實施方式中，癌症係肉瘤。在某些實施方式中，癌症係骨髓瘤。在某些實施方式中，癌症係腦癌或脊髓癌。在某些實施方式中，癌症係黑色素瘤。在某些實施方式中，癌症係母細胞瘤。在某些實施方式中，癌症係生殖細胞腫瘤。在某些實施方式中，疾病或病症係胰臟癌。在某些實施方式中，疾病或病症不是胰臟

癌。在某些實施方式中，癌症係轉移性胰臟癌。在某些實施方式中，癌症係局部晚期胰臟癌。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的局部晚期胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的轉移性胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未治療的組織學或細胞學記錄的並且可測量的局部晚期胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未治療的組織學或細胞學記錄的並且可測量的轉移性胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法治療的組織學或細胞學記錄的並且可測量的局部晚期胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法治療的組織學或細胞學記錄的並且可測量的轉移性胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療的組織學或細胞學記錄的並且可測量的局部晚期胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療的組織學或細胞學記錄的並且可測量的轉移性胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係局部晚期胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係轉移性胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未治療的局部晚期胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未治療的轉移性胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法治療的局部晚期胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法治療的轉移性胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療的局部晚期胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療的胰臟腺癌。在某些實施方式中，癌症係轉移性胰臟癌，其未同時用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係局部晚期胰臟癌，其未同時用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的局部晚期胰臟腺癌，其未同時用（i）吉

西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的轉移性胰臟腺癌，其未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的局部晚期胰臟腺癌，其先前未進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的轉移性胰臟腺癌，其先前未進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的局部晚期胰臟腺癌，其先前未用全身療法進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的轉移性胰臟腺癌，其先前未用全身療法進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的局部晚期胰臟腺癌，其先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係組織學或細胞學記錄的並且可測量的轉移性胰臟腺癌，其先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係局部晚期胰臟腺癌，其未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係轉移性胰臟腺癌，其未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係局部晚期胰臟腺癌，其先前未

進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係轉移性胰臟腺癌，其先前未進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係局部晚期胰臟腺癌，其先前未用全身療法進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係轉移性胰臟腺癌，其先前未用全身療法進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係局部晚期胰臟腺癌，其先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，癌症係胰臟腺癌，其先前未用全身療法或局部化學放射治療進行治療並且未同時用 (i) 吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和 (ii) 白蛋白結合型紫杉醇的組合進行治療。在某些實施方式中，疾病或病症係前列腺癌。在某些實施方式中，疾病或病症不是前列腺癌。在某些實施方式中，癌症係去勢抵抗性前列腺癌。在某些實施方式中，疾病或病症係肺癌。在某些實施方式中，疾病或病症係結腸癌。在某些實施方式中，疾病或病症係直腸癌。在某些實施方式中，疾病或病症係大腸直腸癌。在某些實施方式中，癌症係神經內分泌腫瘤。在某些實施方式中，癌症係胃腸胰腺神經內分泌腫瘤。在某些實施方式中，疾病或病症係肝癌。在某些實施方式中，疾病或病症係子宮癌。在某些實施方式中，疾病或病症係子宮頸癌。在某些實施方式中，疾病或病症係膀胱癌。在某些實施方式中，疾病或病症係腎臟癌。在某些實施方式中，疾病或病症係乳腺癌。在某些實施方式中，疾病或病症係卵巢癌。

【0049】 在某些實施方式中，癌症係柏基特氏淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係復發

性或難治性柏基特氏淋巴瘤，其中患者先前已失敗過至少一線的治療。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤，其中患者先前的骨髓移植已失敗。在某些實施方式中，癌症係雙重打擊（double hit）瀰漫性大B細胞淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*重排的重度B細胞淋巴瘤（DHL/THL）。在某些實施方式中，癌症係何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係非何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係T細胞非何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性非何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，癌症係何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係非何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性非何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受或尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗並且已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，

其中患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗並且尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，癌症係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受或尚未接受造血細胞移植。

【0050】 向患者施用治療劑的一般方面

通常，將治療劑，即6,8-雙-苳硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽以足以治療疾病或病症的治療有效量遞送至患者。治療可以涉及一天或更多天的一次或若干次施用，並且可以由個體醫師調節劑量，從而實現希望的效果。較佳的是，所使用的一種或多種藥劑的劑量應足以主要與疾病細胞相互作用，而正常細胞相對未受傷害。

【0051】 可以按單次劑量或按個體分次劑量的形式施用劑量，例如每天從一次至四次或更多次。在某些實施方式中，按單次劑量施用每日劑量。在某些劑量下，患者中的響應不足的情況下，可以採用更高的劑量（或藉由不同的、更局部的遞送途徑的有效更高劑量），至患者耐受的程度。

【0052】 對於組合療法，可以根據治療週期以特定順序和/或在相同或不同天施用組合療法中的組分。例如，在某些實施方式中，在施用第二治療劑之前（例如在治療週期中更早的一天），向患者施用至少一個劑量的6,8-雙-苳硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，可以在治療週期的同一天，施用組合療法的活性組分（例如同時地共施用）。在某些實施方式中，在施用6,8-雙-苳硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽之前，例如在治療週期中更早的一

天，將至少一個劑量的第二治療劑向患者施用。在某些實施方式中，可以將治療週期重複一次或多次，從而將患者的益處最大化。

【0053】 6,8-雙-苄硫基-辛酸及其藥學上可接受的鹽

在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸。在某些實施方式中，治療劑係非晶形6,8-雙-苄硫基-辛酸。在某些其他實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的鹽。

【0054】 可用於製備6,8-雙-苄硫基-辛酸的藥學上可接受的鹽的示例性離子配對劑包括，例如，三級胺（例如三乙醇胺）、仲胺或伯胺（例如二乙醇胺、單乙醇胺、甲芬那酸和胺丁三醇）及其組合。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸和有機布朗斯台德鹼（**Bronsted base**）的鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸與胺化合物的鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸與以下的鹽：單烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、胺基取代的脂肪醇、羥基單烷基胺、羥基二烷基胺、羥基三烷基胺、胺基取代的雜脂肪醇、烷基二胺、取代的烷基二胺或含有至少一個環氮原子的視需要取代的雜芳基基團。參見例如Berge等人,「**Pharmaceutical Salts [藥物鹽]**,」*J. of Pharmaceutical Science [藥物科學雜誌]*, 1977; 66:1-19。

【0055】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸與以下的鹽：聚乙亞胺、聚麩胺酸、氨、L-精胺酸、苄乙苄胺苄星青黴素、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、地阿諾（**deanol**）、二乙醇胺（2,2'-亞胺基雙(乙醇)）、二乙胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、哈胺（**hydrabamine**）、1H-咪唑、離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)-啉、哌啶、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)-吡咯啶、氫氧化鈉、三乙醇胺（2,2',2''-次氨基三(乙醇)）、胺丁三醇或氧化鋅。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸與以下的鹽：二異丙醇胺、3-胺基-1-丙醇、葡甲胺、啉、吡啶、菸醯胺、三(羥甲基)胺基甲烷、2-((2-二甲胺

基)乙氧基)乙醇、2-(二甲胺基)乙醇、1-(2-羥乙基)吡咯啉或氫氧化鉍。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸與鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物（例如氫氧化銻）的鹽。

【0056】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸與聚合物共軛的離子配對劑的鹽，其使用但不限於聚乙二醇、聚乙烯亞胺、聚麩胺酸或糖基聚合物（例如右旋糖酐）與任何上述離子配對劑或任何其他已知離子配對劑之組合。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸與離子配對劑的鹽，按照以下文獻中的指導選擇離子配對劑：Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use [藥用鹽手冊：性質、選擇和用途], IUPAC, 威利-VCH出版社（Wiley-VCH）, P. H. Stahl編，將其全部公開內容藉由引用結合在此。本文中特別值得注意的離子配對劑包括但不限於第342頁表5中列出的那些。

【0057】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的三乙醇胺鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的哌啶鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的苄星青黴素鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的DL-離胺酸鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的膽鹼鹽、葡甲胺鹽、胺丁三醇鹽、L-精胺酸鹽、L-離胺酸鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽、或鎂鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的膽鹼鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的葡甲胺鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的胺丁三醇鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的L-精胺酸鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的L-離胺酸鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽、或鎂鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的鉀鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的鈉鹽。在某些實

施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的鈣鹽。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的鎂鹽。

【0058】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的哌啶鹽（命名為CPI-613哌啶材料A）。在某些實施方式中，CPI-613哌啶材料A表現出在3.22、6.47、9.72、15.76、16.34、18.89、19.43、20.75、21.00、21.76、22.96、23.83、25.12、26.16、以及26.56（ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613哌啶材料A表現出在3.22、18.89、19.43、20.75、以及21.00（ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）處具有峰的X射線粉末繞射圖。

【0059】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的哌啶鹽（命名為CPI-613哌啶形式B）。在某些實施方式中，CPI-613哌啶形式B表現出在5.09、7.30、7.90、8.16、9.04、9.62、10.23、10.83、11.70、12.27、12.69、13.61、13.92、14.68、15.38、15.88、16.31、16.92、17.31、17.51、17.98、18.62、19.03、19.35、20.12、20.60、21.16、21.40、21.78、22.24、22.59、23.12、24.07、24.92、25.38、26.35、27.12、27.60、以及28.02（ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613哌啶形式B表現出在7.30、15.88、16.31、16.92、17.31、19.03、19.35、20.60、21.78、22.59、24.07、以及26.35（ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613哌啶形式B表現出在15.88、16.31、16.92、19.03、19.35、20.60、21.78、以及22.59（ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613哌啶形式B表現出在15.88、16.31、16.92、19.03、19.35、以及20.60（ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）處具有峰的X射線粉末繞射圖。

【0060】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的哌啶鹽（命名為CPI-613哌啶材料C）。在某些實施方式中，CPI-613哌啶材料C表現出在3.39、10.30、11.43、11.81、13.24、13.78、15.56、15.83、16.30、16.93、17.27、17.67、

18.36、18.93、19.64、20.73、21.86、22.44、22.79、23.21、23.74、25.62、26.85、以及 $27.72(\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613哌啶材料C表現出在15.56、15.83、17.67、18.36、18.93、20.73、22.44、以及25.62 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613哌啶材料C表現出在15.83、18.36、18.93、以及 $20.73(\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖。

【0061】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的苄星青黴素鹽（命名為CPI-613苄星青黴素形式A）。在某些實施方式中，CPI-613苄星青黴素形式A表現出在5.43、6.16、7.16、9.12、10.83、11.10、12.30、13.68、14.58、15.71、15.95、16.25、17.94、18.27、18.73、19.08、19.89、20.19、20.49、21.73、22.35、22.68、23.21、23.67、24.00、24.52、24.72、24.99、25.72、26.23、26.60、27.09、以及 $28.06(\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613苄星青黴素形式A表現出在5.43、10.83、12.30、15.95、17.94、18.73、19.08、21.73、以及 $22.35(\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613苄星青黴素形式A表現出在5.43、18.73、以及 $21.73(\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖。

【0062】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的苄星青黴素鹽（命名為CPI-613苄星青黴素材料B）。在某些實施方式中，CPI-613苄星青黴素材料B表現出在7.48、7.91、12.69、13.19、14.58、15.02、15.47、15.88、16.14、16.39、16.66、16.99、17.23、17.43、18.04、18.41、18.90、19.19、19.45、19.76、20.07、20.53、20.74、21.01、21.33、21.78、22.02、22.34、22.63、23.53、23.82、24.08、24.41、24.92、25.07、25.54、25.64、25.93、26.38、26.69、27.07、27.60、27.93、28.37、29.06、以及 $29.70(\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613苄星青黴素材料B表現出在7.48、16.14、16.66、16.99、

17.23、17.43、18.41、18.90、19.45、19.76、22.34、23.53、24.08、以及24.41 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613 苜星青黴素材料B表現出在7.48、16.14、16.99、17.23、17.43、18.90、19.45、22.34、以及24.08 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613 苜星青黴素材料B表現出在16.14、17.23、17.43、19.45、以及22.34 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。

【0063】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苜硫基-辛酸的DL-離胺酸鹽（命名為CPI-613 DL-離胺酸材料A）。在某些實施方式中，CPI-613 DL-離胺酸材料A表現出在2.67、5.50、8.05、8.27、13.15、13.73、15.73、16.13、16.62、18.98、19.34、19.74、20.06、21.19、21.80、22.50、23.82、24.17、26.03、26.41、以及27.00 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613 DL-離胺酸材料A表現出在2.67、8.05、18.98、19.34、以及21.19 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613 DL-離胺酸材料A表現出在2.67以及18.98 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。

【0064】 在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苜硫基-辛酸的三乙醇胺鹽（命名為CPI-613三乙醇胺形式A）。在某些實施方式中，CPI-613三乙醇胺形式A表現出在2.76、5.54、8.33、11.14、11.87、13.11、13.92、14.79、16.42、16.73、17.48、18.07、19.02、19.52、20.23、20.79、21.37、21.98、22.37、22.77、23.04、23.27、23.94、25.01、26.42、27.34、28.07、28.42、以及28.97 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613三乙醇胺形式A表現出在2.76、13.11、13.92、16.42、16.73、19.52、20.23、21.37、22.37、以及22.77 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。在某些實施方式中，CPI-613三乙醇胺形式A表現出在13.92、19.52、20.23、21.37、22.37、以及22.77 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處具有峰的X射線粉末繞射圖。

【0065】 在某些實施方式中，治療劑（6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽）具有至少約50%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約60%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約70%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約80%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約90%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約95%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約96%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約97%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約98%（w/w）之純度。在某些實施方式中，治療劑具有至少約99%（w/w）之純度。

【0066】 藥物組成物

適用於口服施用的任何藥物組成物均可用於本發明。在某些實施方式中，藥物組成物係乾燥口服劑型。在某些實施方式中，藥物組成物係選自以下的口服劑型：片劑、丸劑、膠囊、囊片、粉末、顆粒、溶液、懸浮液、和凝膠。口服劑型可以包括藥學上可接受的賦形劑，例如載體、稀釋劑、穩定劑、增塑劑、黏合劑、助流劑、崩散劑、膨脹劑、潤滑劑、增塑劑、著色劑、成膜劑、調味劑、防腐劑、給藥媒介物、以及前述任意項的任何組合。可以藉由要施用的具體組成物，連同藉由特定給藥時間表，部分地確定藥學上可接受的賦形劑。因此，存在本發明的藥物組成物的多種多樣的合適的配製物（參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy[雷明頓：藥學的科學與實踐]，第20版，Gennaro等人編輯，利平科特（Lippincott），威廉斯•威爾金斯出版公司（Williams and Wilkins），2000）。

【0067】 藥物組成物通常將包括至少一種惰性賦形劑。賦形劑包括藥學上相容的黏結劑、潤滑劑、潤濕劑、崩散劑、等。片劑、丸劑、膠囊、錠劑等可以含有以下賦形劑中的任一種或具有類似性質的化合物：黏合劑，如微晶纖維

素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，如澱粉或乳糖；分散劑，如海藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，如硬脂酸鎂；助流劑，如膠體二氧化矽；甜味劑，如蔗糖或糖精；或調味劑，如薄荷、水楊酸甲酯、或橙味調味劑。當單位劑型係膠囊時，它可以含有液體賦形劑，如脂肪油。此外，單位劑型可以含有修飾劑量單位的物理形式的各種其他材料，例如糖、紫膠、或腸溶劑的包衣。另外，除了活性化合物，糖漿可以含有作為甜味劑的蔗糖，和某些防腐劑、染料、著色劑、以及調味劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計約5%至約99%、例如約10%至約85%的量之賦形劑，其中治療劑構成剩餘部分。在某些實施方式中，藥學上可接受的賦形劑包含組成物的總重量的約20%至約80%。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計至少約40%的量之治療劑，其中一種或多種賦形劑具構成剩餘部分。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計至少約50%的量之治療劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計至少約60%的量之治療劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計至少約70%的量之治療劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計至少約80%的量之治療劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計至少約90%的量之治療劑。

【0068】 用於固體組成物的稀釋劑包括但不限於微晶纖維素（例如AVICEL®）、微細纖維素、乳糖、澱粉、預膠化澱粉、碳酸鈣、硫酸鈣、糖、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、二水合磷酸二鈣、磷酸三鈣、高嶺土、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯（例如Eudragit）、氯化鉀、粉末狀纖維素、氯化鈉、山梨醇和滑石。

【0069】 用於固體藥物組成物的黏合劑包括但不限於阿拉伯膠、黃芪膠、蔗糖、葡萄糖、海藻酸、卡波姆（例如聚羧乙烯）、羧甲基纖維素鈉、糊精、乙基纖維素、明膠、瓜爾膠、氫化植物油、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素（例

如KLUCEL®)、羥丙基甲基纖維素(例如METHOCEL®)、液體葡萄糖、矽酸鎂鋁、麥芽糊精、甲基纖維素、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯酮(例如KOLLIDON®、PLASDONE®)、預膠凝澱粉、海藻酸鈉和澱粉。在某些實施方式中,藥物組成物包含按組成物的重量計約0.5%至約25%、例如約0.75%至約15%的量之黏合劑。在某些實施方式中,藥物組成物包含按組成物的重量計約1%至約10%的量之黏合劑。

【0070】 藉由添加崩散劑至組成物,可以增加壓實的固體藥物組成物在患者胃中的溶解速率。崩散劑包括但不限於海藻酸、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉(例如AC-DI-SOL®、PRIMELLOSE®)、膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮(例如KOLLIDON®、POLYPLASDONE®)、瓜爾膠、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、微晶纖維素、粉末狀纖維素、預膠凝澱粉、海藻酸鈉、澱粉乙醇酸鈉(例如EXPLOTAB®)和澱粉。在某些實施方式中,藥物組成物包含按組成物的重量計約0.2%至約30%、例如約0.2%至約10%的量之崩散劑。在某些實施方式中,藥物組成物包含按組成物的重量計約0.2%至約5%的量之崩散劑。

【0071】 藥物組成物視需要包含一種或多種藥學上可接受的潤濕劑。較佳的是選擇此類潤濕劑來維持與水緊密關聯的API,一種被認為改善組成物的生體利用率的條件。可以用作潤濕劑的表面活性劑的非限制性實例包括季銨化合物,例如氯化苄烷銨,苄索氯銨和氯化十六烷基吡啶鎘,丁二酸二辛基磺酸鈉,聚氧乙烯烷基苯基醚,例如壬苯醇醚9、壬苯醇醚10、和辛苯昔醇9,泊洛沙姆(聚氧乙烯和聚氧丙烯嵌段共聚物),聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和油,例如聚氧乙烯、辛酸/癸酸單和甘油二酯(例如蓋提佛斯公司(Gattefosse)的Labrasol™),聚氧乙烯蓖麻油和聚氧乙烯氫化蓖麻油;聚氧乙烯烷基醚,例如聚氧乙烯鯨蠟硬脂基醚,聚氧乙烯脂肪酸酯,例如聚氧乙烯硬脂酸脂,聚氧乙烯去水山梨醇酯,例如聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80(例如ICI公司的Tween™80),丙二醇

脂肪酸酯，例如丙二醇月桂酸酯（例如蓋提佛斯公司的Lauroglycol™），月桂基硫酸鈉，其脂肪酸和鹽，例如油酸、油酸鈉和油酸三乙醇胺，甘油基脂肪酸酯，例如單硬脂酸甘油酯，去水山梨醇酯，例如去水山梨醇單月桂酸酯、去水山梨醇單油酸酯、去水山梨醇單棕櫚酸酯和去水山梨醇單硬脂酸酯，泰洛沙泊（tyloxapol）、及其混合物。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計約0.25%至約15%、例如約0.4%至約10%的量之潤濕劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計約0.5%至約5%的量之潤濕劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含為陰離子表面活性劑的潤濕劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含作為潤濕劑的月桂基硫酸鈉。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計約0.25%至約7%、例如約0.4%至約4%的量之月桂基硫酸鈉。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計約0.5%至約2%的量之月桂基硫酸鈉。

【0072】 可以添加潤滑劑（例如抗黏附劑或助流劑）來改善固體組成物的流動特性，和/或用來在片劑配製物的壓縮期間減小組成物和設備之間的摩擦。可以充當潤滑劑的賦形劑包括但不限於膠態二氧化矽、三矽酸鎂、粉末狀纖維素、澱粉、滑石和磷酸三鈣。合適的潤滑劑進一步包括山箭酸甘油酯（glyceryl behapate）（例如蓋提佛斯公司的Compritol™888）；硬脂酸及其鹽，包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣和硬脂酸鈉；硬脂酸鋅；單硬脂酸甘油酯；棕櫚醯硬脂醯甘油酯；氫化蓖麻油；氫化植物油（例如阿比泰克公司（Abitec）的Sterotex™）；蠟；硼酸；苯甲酸鈉；乙酸鈉；硬脂醯醇富馬酸鈉；富馬酸鈉；氯化鈉；DL-亮胺酸；PEG（例如陶氏化學公司（Dow Chemical Company）的Carbowax™4000和Carbowax™6000）；油酸鈉；月桂基硫酸鈉；和十二烷基硫酸鎂。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計約0.1%至約10%、例如約0.2%至約8%的量之潤滑劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含按組成物的重量計約

0.25%至約5%的量之潤滑劑。在某些實施方式中，藥物組成物包含作為潤滑劑的硬脂酸鎂。在某些實施方式中，藥物組成物包含膠態二氧化矽。在某些實施方式中，藥物組成物包含滑石。在某些實施方式中，組成物包含按組成物的重量計約0.5%至約2%的量之硬脂酸鎂或滑石。

【0073】 調味劑和風味增強劑使得劑型對於患者來說更可口。可以包括在本發明之組成物中的用於藥物產品的常見調味劑和風味增強劑包括麥芽酚、香草醛、乙香草醛、薄荷醇、檸檬酸、延胡索酸乙基麥芽酚、和酒石酸。

【0074】 還可以使用藥學上可接受的著色劑使組成物著色，從而改善其外觀和/或有助於患者鑒定產品和單位劑量水平。

【0075】 可以基於本領域的經驗並且考慮到標準程序，以及參考工作，由配製物科學家容易地確定賦形劑的選擇和使用之量。本發明的固體組成物包括粉末、顆粒、集合體和壓實的組成物。該等劑量可以方便地以單位劑型呈現並且可以藉由製藥領域熟知的任何方法來製備。劑型包括固體劑型，像片劑、丸劑、粉末、囊片、顆粒、膠囊、囊劑、糖錠和錠劑。在某些實施方式中，藥物組成物係片劑。在某些實施方式中，藥物組成物係噴霧乾燥的分散體。在某些實施方式中，藥物組成物係噴霧乾燥的分散體，該分散體包含選自以下的至少一種聚合物：聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚(乙烯吡咯啉酮)、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、乙酸鄰苯二甲酸纖維素（CAP）、以及羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯（HPMCAS-M）。在某些實施方式中，藥物組成物係噴霧乾燥的分散體，該分散體包含選自以下的至少一種聚合物：Eudragit L100、聚(乙烯吡咯啉酮)、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、乙酸鄰苯二甲酸纖維素（CAP）、以及羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯（HPMCAS-M）。在某些實施方式中，藥物組成物係噴霧乾燥的分散體，該分散體包含選自以下的至少一種聚合物：Eudragit L100、聚(乙烯吡咯啉酮)黏度等級K30（PVP K30）、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、

乙酸鄰苯二甲酸纖維素（CAP）、以及羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯（HPMCAS-M）。在某些實施方式中，藥物組成物係噴霧乾燥的分散體，該分散體包含選自以下的至少一種聚合物：Eudragit L100和羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯（HPMCAS-M）。在某些實施方式中，藥物組成物係噴霧乾燥的分散體，該分散體包含Eudragit L100。在某些實施方式中，藥物組成物係噴霧乾燥的分散體，該分散體包含羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯（HPMCAS-M）。

【0076】 可以藉由添加合適的緩衝劑，來緩衝本發明的配製物。

【0077】 在某些實施方式中，本發明的藥物組成物係單位劑量組成物。在某些實施方式中，藥物組成物含有約1 mg至約5000 mg的治療劑。在某些實施方式中，藥物組成物含有約100 mg至約3000 mg的治療劑。在某些實施方式中，藥物組成物含有約200 mg至約2000 mg的治療劑。在某些實施方式中，藥物組成物含有約50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg、1500 mg、1600 mg、1700 mg、1800 mg、1900 mg、2000 mg、2500 mg、或 3000 mg的治療劑。在某些實施方式中，藥物組成物含有約300 mg、500 mg、700 mg、或1000 mg的治療劑。

【0078】 在某些實施方式中，本發明的藥物組成物包含如在美國專利案號7,220,428中描述的乳液、粒子、或凝膠。在某些實施方式中，藥物組成物係具有從約0.1%至約75% w/w脂質或脂肪酸組分的固體或液體配製物。在某些實施方式中，配製物含有約0.1%至約15% w/v脂質和脂肪酸組分。在某些實施方式中，脂肪酸組分包含飽和的或不飽和的C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、或C12脂肪酸和/或此類脂肪酸的鹽。脂質可以包括膽固醇及其類似物。

【0079】 劑量和方案

可以根據任何合適的時間表以任何合適的劑量向患者口服施用治療劑。劑量和時間表將基於例如所治療的病狀以及是否將另一種治療劑組合施用而變化，並且熟悉該項技術者可以根據本文提供的指導容易地確定劑量和時間表。在某些實施方式中，基於靜脈內用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽用於有效治療疾病或病症的劑量和時間表，修改劑量和時間表。在某些實施方式中，劑量係最大耐受劑量。

【0080】 本發明的一個優點係，與先前技術的靜脈內給藥相比，口服給藥實質上允許增加給藥的靈活性。在先前技術中，6,8-雙-苄硫基-辛酸被配製為1 M（150 mg/mL）水性三乙醇胺中的50 mg/mL溶液，將其用注射用無菌5%右旋糖（D5W）從50 mg/mL稀釋至低到4 mg/mL（例如12.5 mg/mL），之後經由中央靜脈導管按靜脈輸注30-120分鐘進行施用。這樣一種輸注對於患者係不方便的，並且有效地排除了涉及頻繁、長期給藥的方案。因為在靜脈給藥後，雙-苄硫基-辛酸的半衰期只有約1-2小時（Pardee, T.S.等人, Clin Cancer Res.[臨床癌症研究] 2014, 20, 5255-64），更頻繁的和/或長期的給藥可以有利地用於增加患者對雙-苄硫基-辛酸的暴露。

【0081】 例如，在最近的I期研究中，當在兩週週期的第1天和第3天靜脈內用500 mg/m² 6,8-雙-苄硫基-辛酸（最大耐受劑量）與在週期的第1天改良的FOLFIRINOX（經46小時，65 mg/m²的奧沙利鉑、400 mg/m²的亞葉酸鈣、140 mg/m²的伊立替康、以及400 mg/m²的氟尿嘧啶單次推注，然後2400 mg/m²）和在週期的第4天培非格司亭（Neulasta）（聚乙二醇非格司亭（pegfilgrastim））（Alistar A.等人, Lancet Onol.[柳葉刀線上] 2017, 18, 770-78，藉由引用結合在此）進行治療時，18例轉移性胰臟腺癌患者中有11例達到了客觀反應。根據本發明，與Alistar I期研究一樣，可以在兩週週期的第1天用改良的FOLFIRINOX治療轉移性胰臟腺癌患者，但是醫師在6,8-雙-苄硫基-辛酸的劑量和時間表方面可靈活處理。如I

期研究中所示，可以在兩週週期的第1天及第3天以單日劑量口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸。可替代地，可以按兩個或更多個（例如三個、四個或五個）分開的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸。可以在週期的第1天和第3天或週期的不同天（不同於或除了第1天和/或第3天之外）直至每天（且包括每天）施用單次劑量或分次劑量。

【0082】 在另一項I期研究中，當在4週週期的第1、2和3週的第1天和第4天按日劑量840 mg/m²至2940 mg/m²進行施用時，靜脈內6,8-雙-苄硫基-辛酸對骨髓化生不良症候群（MDS）、急性骨髓性白血病（AML）、柏基特氏淋巴瘤和皮膚T細胞淋巴瘤（CTCL）患者顯示出功效（Pardee, T.等人, *Clin. Cancer Res.*[臨床癌症研究] **2014**, 20, 5255-64，藉由引用結合在此）。根據本發明，可以根據相同或不同的時間表，用6,8-雙-苄硫基-辛酸口服治療患有MDS、AML、柏基特氏淋巴瘤或CTCL的患者。如Pardee I期研究中所示，可以在4週週期的第1、2和3週的第1天和第4天以單日劑量口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸。可替代地，可以在週期中的那些天或不同於和/或除了第1天和第3天之外的不同天，直至每天（且包括每天），按兩個或更多個（例如三個、四個、或五個）分次劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸。

【0083】 在另一項I期研究中，當將6,8-雙-苄硫基-辛酸在4週週期的第1-4、8、11、15和18天按日劑量2000 mg/m²至2750 mg/m²與在4週週期的第4天和第5天苯達莫司汀（90 mg/m²）組合進行靜脈內施用時，對復發性或難治性T細胞淋巴瘤患者顯示出功效（Lamar Z.等人, *Blood* [血液] **2016**, 128, 4163，藉由引用結合在此）。根據本發明，如在Lamar I期研究中所示，可以在4週週期的第4天和第5天用苯達莫司汀治療T細胞淋巴瘤患者，但是可以根據相同或不同的時間表施用6,8-雙-苄硫基-辛酸。如Lamar I期研究中所示，可以在4週週期的第1-4、8、11、15和18天以單日劑量口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸。可替代地，可以按兩

個或更多個（例如三個、四個或五個）分開的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸。可以在4週週期的第1-4、8、11、15和18天或週期的不同天（不同於或除了第1-4、8、11、15和18天之外）直至每天（且包括每天）施用單次劑量或分次劑量。

【0084】 口服給藥的另一優勢係它使得維持療法可行。例如，成功地用一線療法治療-用或不用6,8-雙-苄硫基-辛酸-並且癌症已經部分或完全緩解的患者可以長期口服6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽進行治療，從而延遲或防止復發。例如，維持治療可以涉及在常規的基礎上（例如每天或每週），每天一個、兩個、三個、四個、或五個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，維持療法用於治療胰臟癌。在某些實施方式中，維持療法用於治療胰臟癌，並且不進一步向患者施用吉西他濱和白蛋白結合型紫杉醇。在某些實施方式中，維持療法用於治療胰臟癌，並且不進一步向患者施用吉西他濱或白蛋白結合型紫杉醇。

【0085】 在某些實施方式中，在進行施用的每天以約1 mg至約10,000 mg的劑量口服施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。每日劑量可為按一個劑量，或分為兩個或更多個劑量，例如三個、四個、或五個劑量進行施用。在某些實施方式中，每日劑量係約10 mg至約7,500 mg。在某些實施方式中，每日劑量係約100 mg至約5,000 mg。在某些實施方式中，每日劑量係約200 mg至約4,000 mg。在某些實施方式中，每日劑量係約300 mg至約3,000 mg。在某些實施方式中，每日劑量係約400 mg至約2,500 mg。在某些實施方式中，每日劑量係約500 mg至約2,000 mg。在某些實施方式中，每日劑量係約100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1,000 mg、1,250 mg、1,500 mg、1,750 mg、2,000 mg、2,500 mg、3,000 mg、3,500 mg、4,000 mg、4,500 mg、5,000 mg、6,000 mg、7,000 mg、8,000 mg、9,000 mg或10,000 mg。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約0.5 g至

1.5 g，並且每天施用一次、兩次、三次、四次或五次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約0.5 g至1.5 g，並且每天施用一次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約0.5 g至1.5 g，並且每天施用兩次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約0.5 g至1.5 g，並且每天施用三次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約0.5 g至1.5 g，並且每天施用四次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約0.5 g至1.5 g，並且每天施用五次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約1 g，並且每天施用一次、兩次、三次、四次或五次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約1 g，並且每天施用一次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約1 g，並且每天施用兩次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約1 g，並且每天施用三次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約1 g，並且每天施用四次。在某些實施方式中，每個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽為約1 g，並且每天施用五次。

【0086】 在某些實施方式中，給藥週期重複至少一次。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有兩個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有三個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有四個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有五個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有六個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有七個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方

法包括具有八個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有九個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有十個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽進行常規治療（包括在每天或每週基礎上），持續延長的時段（例如至少一個月、六個月、一年、兩年、三年、或更長時間）。

【0087】 第二治療劑

在某些實施方式中，本發明之方法進一步包括施用治療有效量的第二治療劑。例如，本發明提供了治療有需要的患者的疾病或病症之方法，該方法包括以下步驟：（a）向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及（b）向該患者施用治療有效量的第二治療劑，以便治療該疾病或病症。本發明提供了治療有需要的患者的疾病或病症之方法，該方法包括以下步驟：（a）向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及（b）向該患者施用治療有效量的第二治療劑，以便治療該疾病或病症，條件係該第二治療劑不是自噬抑制劑，並且該治療不包括向該患者施用自噬抑制劑。本發明進一步提供了治療有需要的患者的疾病或病症之方法，該方法包括以下步驟：（a）向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及（b）向該患者施用治療有效量的第二治療劑，以便治療該疾病或病症，條件係該疾病或病症不是前列腺癌，並且進一步條件係，當該疾病或病症係胰臟癌時，不進一步向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇之組合。本發明提供了治療有需要的患者的疾病或病症之方法，該方法包括以下步驟：（a）向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及（b）向該患者施用治療有

效量的第二治療劑，以便治療該疾病或病症，條件係（a）該疾病或病症不是前列腺癌；（b）該第二治療劑不是自噬抑制劑，並且該治療不包括向該患者施用自噬抑制劑；以及（c）當該疾病或病症係胰臟癌時，該治療不進一步包括向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇之組合。在某些實施方式中，本發明提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括以下步驟：向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及進一步向該患者施用治療有效量的第二治療劑。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括以下步驟：向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及進一步向該患者施用治療有效量的第二治療劑，條件係該患者不需要治療前列腺癌，並且進一步條件係，當該患者需要治療胰臟癌時，也不向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇的組合以用於治療胰臟癌。本發明進一步提供了一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括以下步驟：向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及進一步向該患者施用治療有效量的第二治療劑，條件係（a）該患者不需要治療前列腺癌；（b）也不向該患者施用自噬抑制劑；以及（c）當該患者需要治療胰臟癌時，也不向該患者施用（i）吉西他濱或其藥學上可接受的鹽和（ii）白蛋白結合型紫杉醇的組合以用於治療胰臟癌。

【0088】 在某些實施方式中，第二治療劑係化學治療劑。在某些實施方式中，第二治療劑係苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，例如當疾病或病症係淋巴瘤（例如何杰金氏淋巴瘤或非何杰金氏淋巴瘤（包括T細胞非何杰金氏淋巴瘤））時，第二治療劑係鹽酸苯達莫司汀。在某些實施方式

中，例如當疾病或病症係胰臟癌時，第二治療劑係奧沙利鉑、亞葉酸鈣、伊立替康和氟尿嘧啶之組合。在某些實施方式中，例如當疾病或病症係胰臟癌時，第二治療劑係吉西他濱和白蛋白結合型紫杉醇之組合。在某些其他實施方式中，例如當疾病或病症係胰臟癌時，第二治療劑不是吉西他濱和白蛋白結合型紫杉醇之組合。在某些實施方式中，例如當疾病或病症係前列腺癌時，第二治療劑係多西他賽。在某些其他實施方式中，例如當疾病或病症係前列腺癌時，第二治療劑不是多西他賽。在某些實施方式中，第二治療劑係自噬抑制劑。在某些實施方式中，第二治療劑不是自噬抑制劑。

【0089】 可以根據任何合適的時間表以任何合適的劑量來施用第二治療劑。用於多種疾病和病症的適當劑量和時間表在本領域中係已知的，並且可以適合於與口服6,8-雙-苄硫基-辛酸一起使用，而無需進行過多的實驗。

【0090】 治療功效和安全性

可以藉由治療的功效和安全性進一步表徵本發明的治療方法。較佳的是，該方法提供了可接受的安全性特性，其中治療的益處超過了風險。當在至少10個患有癌症的患者的II期或III期臨床試驗中測試時，本發明之方法較佳的是提供了至少約10%的總體應答率、至少約1個月的應答期、至少約1個月的無進展存活（PFS）、和/或至少約1個月的總體存活（OS）。較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少15個患者。更較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少20個患者。更較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少25個患者。更較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少50個患者。更較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少100個患者。更較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少200個患者。更較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少300個患者。更較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少400個患者。更較佳的是，II期或III期臨床試驗包含至少500個患者。較佳的是，本發明之方法提供了患者中至少約20%的總體應答率。更較佳的是，本發明之方

法提供了至少約30%的總體應答率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約40%的總體應答率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約50%的總體應答率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約60%的總體應答率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約70%的總體應答率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約80%的總體應答率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約90%的總體應答率。較佳的是，本發明之方法提供了至少約2個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約3個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約4個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約5個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約6個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約7個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約8個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約9個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約10個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約11個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約12個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約14個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約16個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約18個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約20個月的應答期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約24個月的應答期、PFS、和/或OS。在某些實施方式中，在II期臨床試驗中測量以上提到的總體應答率、應答期、和無進展存活。在某些實施方式中，在III期臨床試驗中測量以上提到的總體應答率、應答期、和無進展存活。

【0091】 進行治療的患者

第 38 頁，共 55 頁(發明說明書)

可以根據待治療的患者進一步表徵治療方法。較佳的是，患者係人類。在某些實施方式中，患者係成人。

【0092】 等效形式

以上說明書描述了本發明的多個方面和實施方式，包括治療應用、治療方法和藥物組成物。本申請明確地考慮了該等方面和實施方式的所有組合和排列。

【0093】 III. 實例

現在藉由參考以下實例，將更容易理解正總體上描述的本發明，僅出於說明本發明的某些方面和實施方式的目的包括該等實例，而不意在限制本發明。

【0094】 實例1 – 在非小細胞肺癌中6,8-雙-苄硫基-辛酸的口服功效

從美國細胞培養收藏中心（American Type Cell Culture，ATCC）獲得人類H460 NSCLC細胞（目錄號HTB-177，馬納薩斯（Manassas），維吉尼亞州）。一收到來自ATCC的腫瘤細胞，就由查理斯河實驗室，分子學部（Charles River Labs Molecular Division）使用小鼠抗體產生（MAP）測試，針對小瓶污染，檢驗該等細胞係陰性的。在含有50 mL的洛斯維公園紀念所（Roswell Park Memorial Institute，RPMI）1640溶液（具有10%胎牛血清（FBS）和2 mM麩醯胺酸）的T225組織培養燒瓶中，在37°C下，在加濕的5% CO₂氣氛中，維持腫瘤細胞。藉由胰酶消化並且再懸浮在新燒瓶的新鮮培養基中，每2-3天，按1:10的比率，將細胞分瓶。在70%-90%融匯時，以相同方式，收穫細胞用於實驗。

【0095】 CD1-Nu/Nu雌性小鼠（約4-6週齡）獲得自查理斯河實驗室（Charles River Laboratories）。在石溪分校（Stony Brook），紐約州立大學（New York State University，SUNY）的動物實驗室研究分部（Department of Animal Laboratory Research），在微隔離室中，5只小鼠關在一個籠子中。光暗循環為每天各12 h，其中光照從上午7點至晚上7點，食物（普瑞納（Purina）齧齒動物食

物)和水(蒸餾的無菌過濾水, pH 7)隨意提供。根據SUNY研究機構動物護理和使用委員會(IACUC)批准的規則進行實驗方案和程序。

【0096】 在腫瘤接種之前動物到達研究地點和實驗之間,允許7天的適應期。使用具有27-5/8計量注射針的1 cc注射器,在小鼠右肋皮下(SC)接種懸浮於0.1 mL的杜爾貝科氏(Dulbeco)磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中的 2×10^6 個H460 NSCLC或BxPC3胰臟癌細胞。在治療前、之中和之後每天測量腫瘤尺寸(長度和寬度)(使用遊標卡尺),並且使用長橢球公式計算腫瘤體積: $(\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$ 。當腫瘤為約 300 mm^3 時,在腫瘤細胞植入後8天,開始用測試物或對照物進行治療。

【0097】 按11個動物/組,以100 mg/kg口服給藥6,8-雙-苄硫基-辛酸。將100 mg的6,8-雙-苄硫基-辛酸懸浮在5%右旋糖中的小體積0.01-0.05N NaOH中,並且用4%冰乙酸滴定至pH 7.0,至50 mg/mL。在施用之前,用5%右旋糖將懸浮液稀釋至12.5 mg/mL,使得其中藉由胃飼法遞送約0.2 mL的劑量體積,動物接受100 mg/kg。在腫瘤細胞植入後,在第8天、第15天、第22天、和第29天,治療小鼠。

【0098】 在接種 2×10^6 個BxPC-3細胞的CD-1裸鼠($n = 9$)中進行類似研究。當腫瘤達到 150 mm^3 的平均尺寸時開始研究(第0天),並且按100 mg/週的口服劑量,施用CPI-613持續4週。按25 mg/kg的每週劑量,用IP治療進行比較組($n = 9$)。

【0099】 結果呈現在圖1和2中。很明顯,與用5%右旋糖治療或未治療的小鼠中的那些相比,用6,8-雙-苄硫基-辛酸治療的小鼠中的腫瘤生長遠遠更慢。在BxPC3腫瘤中,效果尤其顯著。此實例證明,當口服施用時,6,8-雙-苄硫基-辛酸對於治療癌症係有效的。

【0100】 實例2 – 在AML中6,8-雙-苄硫基-辛酸的口服功效

在第0天並在第7天開始，向C57Bl/6小鼠的尾靜脈注射1百萬個MFL2細胞（Pardee, T.S.等人, Experimental Hematology [實驗血液學], 2011, 39, 473-485），在藉由生物發光成像確認植入後，進行以下處理：用CPI-613（每天（週末除外）300 mg/kg的50 mg/mL在5%右旋糖中的0.05 N NaOH中的溶液，用4%冰醋酸調節至pH 7.5-8；1隻動物用於氯喹實驗）進行強飼；腹膜內（IP）用氯喹（每天（週末除外）200 μ L（約100 mg/kg）在PBS中的10 mg/mL溶液；Chlr；3隻動物）；口服用二甲雙胍（飲用水中的1 mg/mL，可隨意使用）；或用CPI-613（每日強飼300 mg/kg，如上所述）與氯喹（200 μ L每日IP，如上所述；4隻動物）或二甲雙胍（飲用水中的1 mg/mL，如上所述，隨意）的組合，並隨後存活。對照動物（氯喹實驗中的1隻動物）接受了口服和IP媒介物。藉由對數秩檢驗確定P值。

【0101】 結果呈現在圖3A和3B中。該實例證實，口服6,8-雙-苄硫基-辛酸（特別是當與氯喹或二甲雙胍組合時）顯著地延長了AML荷瘤小鼠的存活。

【0102】 實例3 – 在ALL中6,8-雙-苄硫基-辛酸的口服功效

在第0天並在第3天開始，向Balb/c小鼠的尾靜脈注射1百萬個Baf3-p210細胞，在藉由生物發光成像確認植入後，進行以下處理：用鹽水（對照）；阿黴素（在200 μ L PBS中3 mg/kg IP）；或阿黴素（在200 μ L PBS中3 mg/kg IP）加上CPI-613（強飼250 mg/kg的25 mg/mL在5%右旋糖中的0.05 N NaOH中的CPI-613溶液，用4%冰醋酸調節至pH 7.5-8），並隨後存活。每天施用阿黴素一次，連續三天，並且每天施用CPI-613一次，直至死亡。藉由對數秩檢驗確定P值。

【0103】 結果呈現在圖4中。該實例證實，與單獨的阿黴素相比，口服6,8-雙-苄硫基-辛酸與阿黴素的組合顯著地延長了費城染色體陽性B細胞ALL荷瘤小鼠的存活。

【0104】 實例4 – 6,8-雙-苄硫基-辛酸的鹽

通用程序：

使用TA儀器Q2000進行差示掃描量熱法。使用NIST可追蹤的鈹金屬進行溫度校準。將樣品放入帶有手動針孔的鋁折邊盤中，並精確記錄重量。將配置為樣品盤的稱重鋁盤放在樣品池的參考側。以10°C/min的加熱速率將樣品從-50°C加熱到250°C。

【0105】 使用Agilent DD2-400光譜儀在25°C下以399.82 MHz的¹H Larmor頻率獲取溶液質子核磁共振譜。將樣品溶解在含有四甲基矽烷（TMS）的DMSO-*d*₆中。使用6.5 μs的¹H脈衝寬度，5秒採集時間，掃描之間的2.5秒延遲，6410 Hz的光譜寬度和64102個數據點以及40個共加掃描來採集光譜。使用具有131072個點和0.2 Hz的指數線展寬因數的Agilent VnmrJ 3.2A軟體處理自由感應衰減（FID），以改善信噪比。來自不完全氙化溶劑的殘留峰在大約2.50 ppm處。光譜相對於0.0 ppm處的內部四甲基矽烷（TMS）。

【0106】 使用PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀收集X射線粉末繞射圖。使用Optix長微聚焦源產生的Cu輻射分析試樣。使用橢圓漸變的多層反射鏡將源的Cu KαX射線聚焦穿過試樣並到達檢測器。將試樣夾在3微米厚的膜之間，進行透射幾何分析，並平行於繞射向量旋轉以優化方向統計。將光束阻擋、短的防散射擴展、防散射刀刃和氦氣吹掃用於最小化空氣散射產生的背景。將Soller狹縫用於入射光束和繞射光束，以最小化軸向發散。使用位於距試樣240 mm處的掃描位置敏感檢測器（X'Celerator）收集繞射圖。在分析之前，分析矽試樣（NIST標準參考材料640d）以驗證矽111峰的位置。X射線粉末繞射圖係使用未經驗證的軟體PatternMatch v3.0.4生成的，並且是非cGMP圖示。

【0107】 在裝備有Ever-Glo中/遠IR源、溴化鉀（KBr）分束器、以及重氫硫酸三甘鈦（DTGS）檢測器的Nexus 670®傅裡葉變換紅外線（FT-IR）分光光度計（熱電尼高力公司（Thermo Nicolet））上獲取紅外光譜。波長驗證係使用NIST SRM 1921b（聚苯乙烯）進行的。將具有鍺（Ge）結晶的衰減全反射比（ATR）

配件（Thunderdome™，熱電光譜技術公司（Thermo Spectra-Tech））用於數據獲取。每個光譜表示在4 cm⁻¹光譜解析度下收集的256次共加入掃描。使用乾淨的Ge結晶獲取背景數據集。藉由獲得這兩個數據集針對彼此的比率來獲得Log 1/R（R = 反射比）光譜。

【0108】 熱重分析係使用TA儀器型號2050進行的。使用鎳和Alumel™進行溫度校準。將每個樣品放在鋁盤中。將樣品氣密密封，將蓋子刺穿，然後插入熱重爐中。在氮氣下加熱爐。以10°C/min的加熱速率將樣品從環境溫度加熱到250°C、300°C或350°C。

【0109】 哌吡

將6,8-雙-苄硫基-辛酸（66.8 mg）裝入玻璃小瓶中，並與包含約一莫耳當量的哌吡（14.8 mg，1.1 mL）的醚溶液接觸，使其溶解，然後形成油。將樣品冷藏（2°C至8°C）過夜，導致成核。將樣品轉移到冰箱中持續約3天。倒出上清液，並且使固體在氮氣下短暫乾燥，得到6,8-雙-苄硫基-辛酸的哌吡鹽，為結晶的無水物質，6,8-雙-苄硫基-辛酸與哌吡的化學計量為2：1，表示為CPI-613哌吡材料A。差示掃描量熱法顯示在38°C開始的吸熱事件。圖5A、5B和5C顯示了CPI-613哌吡材料A的X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖和質子核磁共振譜。

下表列出了在CPI-613哌吡材料A的X射線粉末繞射圖中觀察到的峰。

°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
3.22	27.376 ± 1.697	32	21.00	4.226 ± 0.040	47
6.47	13.642 ± 0.421	9	21.76	4.081 ± 0.037	25
9.72	9.092 ± 0.187	18	22.96	3.870 ± 0.033	16
15.76	5.620 ± 0.071	20	23.83	3.731 ± 0.031	12
16.34	5.421 ± 0.066	18	25.12	3.542 ± 0.028	11
18.89	4.695 ± 0.049	51	26.16	3.403 ± 0.026	13
19.43	4.566 ± 0.047	63	26.56	3.354 ± 0.025	20
20.75	4.277 ± 0.041	100			

【0110】 將6,8-雙-苄硫基-辛酸（105.2 mg）和乙醚（2.0 mL）裝入玻璃小瓶中。超音波處理混合物，產生澄清溶液。用少量的CPI-613哌啶材料A接種溶液。將樣品放在攪拌板上，並以約300 RPM的速度攪拌。將包含約½莫耳當量的哌啶的醚溶液（12.5 mg，在2 mL中）添加到溶液中，導致沈澱。大約5分鐘後，將另外的乙醚（3 mL）與CPI-613哌啶材料A的另外種子一起添加到漿液中，然後進行超音波處理。將漿液返回攪拌板，並用另外的醚（9 mL）處理。大約4天後，藉由真空過濾收集固體，並在氮氣中短暫乾燥，以提供96.5 mg結晶的無水物質，6,8-雙-苄硫基-辛酸與哌啶的化學計量為2：1，表示為CPI-613哌啶形式B。差示掃描量熱法顯示在69°C開始的吸熱事件，同時藉由熱重分析（高達69°C為0.2%）的重量損失可忽略不計。圖6A、6B、6C、6D和6E顯示了CPI-613哌啶形式B的X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、熱重熱分析圖和紅外光譜學。CPI-613哌啶形式B的紅外光譜中觀察到的峰包括698、701、754、767、804、840、864、884、913、924、1003、1027、1070、1092、1122、1155、1177、1199、1216、1234、1260、1303、1338、1378、1400、1453、1462、1494、1530、1600、1649、2854、2922、3027、以及3060（全部±4 cm⁻¹）。

下表列出了在CPI-613哌啶形式B的X射線粉末繞射圖中觀察到的峰。

°2θ (±0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (±0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
5.09	17.343 ± 0.681	21	17.98	4.930 ± 0.054	42
7.30	12.099 ± 0.331	37	18.62	4.762 ± 0.051	45
7.90	11.185 ± 0.283	28	19.03	4.660 ± 0.049	87
8.16	10.827 ± 0.265	19	19.35	4.584 ± 0.047	100
9.04	9.774 ± 0.216	18	20.12	4.410 ± 0.043	27
9.62	9.184 ± 0.190	21	20.60	4.309 ± 0.041	81
10.23	8.639 ± 0.168	11	21.16	4.195 ± 0.039	24
10.83	8.161 ± 0.150	10	21.40	4.150 ± 0.038	22
11.70	7.556 ± 0.129	12	21.78	4.078 ± 0.037	59
12.27	7.208 ± 0.117	11	22.24	3.994 ± 0.035	18
12.69	6.970 ± 0.109	18	22.59	3.932 ± 0.034	57
13.61	6.503 ± 0.095	18	23.12	3.844 ± 0.033	18

°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
13.92	6.355 ± 0.091	17	24.07	3.695 ± 0.030	41
14.68	6.031 ± 0.082	21	24.92	3.570 ± 0.028	26
15.38	5.755 ± 0.074	12	25.38	3.506 ± 0.027	10
15.88	5.575 ± 0.070	63	26.35	3.379 ± 0.025	32
16.31	5.430 ± 0.066	96	27.12	3.286 ± 0.024	16
16.92	5.235 ± 0.061	77	27.60	3.229 ± 0.023	16
17.31	5.118 ± 0.059	33	28.02	3.182 ± 0.022	20
17.51	5.060 ± 0.057	27			

【0111】 將6,8-雙-苄硫基-辛酸（120.2 mg）裝入玻璃小瓶中。添加含有約一莫耳當量的哌啶（在5 mL的乙醚中26.5 mg）的溶液，產生油。在冷凍儲存之前，伴隨超音波處理添加另外的13 mL乙醚。儲存過夜後，藉由真空過濾收集樣品。當在氮氣下短暫乾燥時，呈凝膠狀的厚濾餅崩散為白色不透明固體，以提供6,8-雙-苄硫基-辛酸與哌啶的化學計量為2：1的結晶材料，表示為CPI-613哌啶材料C。差示掃描量熱法顯示在50°C開始的吸熱事件，同時藉由熱重分析在高達50°C時0.4%的重量損失。在溶液質子核磁共振譜中未觀察到結晶溶劑。圖7A、7B、7C、7D和7E顯示了CPI-613哌啶材料C的X射線粉末繞射圖、熱重熱分析圖、質子核磁共振譜、差示掃描量熱法熱分析圖和紅外光譜學。在CPI-613哌啶材料C的紅外光譜中觀察到的峰包括701、763、799、839、912、1003、1030、1071、1092、1128、1182、1201、1242、1307、1340、1384、1421、1437、1453、1494、1532、1599、1652、2851、2918、2940、3025和3059（全部± 4 cm⁻¹）。下表列出了在CPI-613哌啶材料C的X射線粉末繞射圖中觀察到的峰。

°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
3.39	26.051 ± 1.537	16	18.36	4.828 ± 0.052	62
10.30	8.578 ± 0.166	11	18.93	4.685 ± 0.049	56
11.43	7.738 ± 0.135	18	19.64	4.516 ± 0.046	22
11.81	7.485 ± 0.126	11	20.73	4.282 ± 0.041	100
13.24	6.682 ± 0.100	15	21.86	4.063 ± 0.037	24
13.78	6.422 ± 0.093	27	22.44	3.959 ± 0.035	42
15.56	5.692 ± 0.073	43	22.79	3.899 ± 0.034	31

°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
15.83	5.592 ± 0.070	51	23.21	3.830 ± 0.033	30
16.30	5.435 ± 0.066	19	23.74	3.745 ± 0.031	29
16.93	5.234 ± 0.061	24	25.62	3.474 ± 0.027	40
17.27	5.130 ± 0.059	23	26.85	3.318 ± 0.024	16
17.67	5.014 ± 0.056	43	27.72	3.216 ± 0.023	13

【0112】 芞星青黴素

將6,8-雙-芞硫基-辛酸（41.6 mg）裝入玻璃小瓶中。將一莫耳當量的芞星青黴素（25.1 μL於2 mL異丙醇中）添加到小瓶中，得到透明溶液。使溶液與2 mL乙酸乙酯接觸，並冷藏（2°C至8°C）過夜。然後將透明溶液轉移至冰箱（-25°C至-10°C）中約3天，未觀察到固體。將溶液在氮氣下蒸發，產生油。使油與5 mL異丙醚接觸並進行超音波處理，然後將其儲存在冰箱中（-25°C至-10°C）9天。除去後，將溶液倒出並將剩餘的油短暫地置於氮氣下。然後將樣品在環境溫度下暴露於真空過夜，得到結晶的無水物質，6,8-雙-芞硫基-辛酸與芞星青黴素的化學計量為2：1，表示為CPI-613芞星青黴素形式A。差示掃描量熱法顯示在46°C開始的吸熱事件，同時藉由熱重分析（高達50°C為<0.03%）的重量損失可忽略不計。由索引得出的暫定晶胞參數和在室溫下CPI-613芞星青黴素形式A的計算體積為： $a = 5.773 \text{ Å}$ ， $b = 15.105 \text{ Å}$ ， $c = 16.902 \text{ Å}$ ， $\alpha = 103.11^\circ$ ， $\beta = 92.62^\circ$ ， $\gamma = 142.00^\circ$ ， $V = 1406.0 \text{ Å}^3$ 。空間群可為P1（1）或P-1（2）。圖8A、8B、8C和8D顯示了CPI-613芞星青黴素形式A之X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜和熱重熱分析圖。下表列出了在CPI-613芞星青黴素形式A之X射線粉末繞射圖中觀察到的峰。

°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (± 0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
5.43	16.269 ± 0.599	70	20.19	4.394 ± 0.043	5
6.16	14.343 ± 0.465	10	20.49	4.331 ± 0.042	7
7.16	12.336 ± 0.344	13	21.73	4.087 ± 0.037	100
9.12	9.688 ± 0.212	8	22.35	3.975 ± 0.035	31

°2θ (±0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (±0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
10.83	8.163 ± 0.150	32	22.68	3.917 ± 0.034	21
11.10	7.961 ± 0.143	9	23.21	3.829 ± 0.033	7
12.30	7.190 ± 0.116	38	23.67	3.756 ± 0.031	5
13.68	6.468 ± 0.094	20	24.00	3.706 ± 0.030	7
14.58	6.069 ± 0.083	15	24.52	3.628 ± 0.029	11
15.71	5.638 ± 0.071	8	24.72	3.598 ± 0.029	24
15.95	5.552 ± 0.069	48	24.99	3.560 ± 0.028	13
16.25	5.449 ± 0.067	9	25.72	3.460 ± 0.026	5
17.94	4.941 ± 0.055	44	26.23	3.395 ± 0.025	9
18.27	4.852 ± 0.053	24	26.60	3.349 ± 0.025	9
18.73	4.733 ± 0.050	69	27.09	3.289 ± 0.024	11
19.08	4.648 ± 0.048	34	28.06	3.177 ± 0.022	8
19.89	4.460 ± 0.044	10			

【0113】 將6,8-雙-苄硫基-辛酸（123.9 mg）和0.5 mL乙酸乙酯裝入玻璃小瓶中，得到透明溶液。將½莫耳當量的苄星青黴素（37 μL）添加到樣品中。將透明溶液轉移至冰箱（-25℃至-10℃）過夜，形成精細的雙折射針狀體。將另外的0.5 mL乙酸乙酯添加到樣品中，然後在冰箱（-25℃至-10℃）中儲存過夜。藉由真空過濾收集固體，得到結晶物質，6,8-雙-苄硫基-辛酸與苄星青黴素的化學計量為2:1，表示為CPI-613苄星青黴素材料B。差示掃描量熱法顯示在42℃開始的吸熱事件。藉由熱重分析，CPI-613苄星青黴素材料B在高達50℃時表現出3.4%的重量損失。基於峰積分，溶液質子核磁共振譜表明該材料每莫耳6,8-雙-苄硫基-辛酸含有0.3莫耳乙酸乙酯（對於6,8-雙-苄硫基-辛酸/苄星青黴素/乙酸乙酯提供2:1:0.6的化學計量比）。藉由NMR確定的乙酸乙酯的量與藉由熱重分析觀察到的重量損失一致。但是，尚不知道乙酸乙酯是否殘留，或者CPI-613苄星青黴素材料B是否為乙酸乙酯溶劑化物。圖9A、9B、9C、9D和9E顯示了CPI-613苄星青黴素材料B的X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、熱重熱分析圖和紅外光譜學。CPI-613苄星青黴素材料B的紅外光譜中觀察到的峰包括687、699、740、754、766、778、813、845、880、920、1001、1015、

1031、1050、1073、1080、1090、1133、1158、1181、1194、1210、1240、1269、
1331、1369、1398、1421、1443、1452、1463、1480、1494、1547、1600、1650、
1736、2856、2920、3029、以及3065（全部 $\pm 4\text{ cm}^{-1}$ ）。下表列出了在CPI-613

芞星青黴素材料B的X射線粉末繞射圖中觀察到的峰。

$^{\circ}2\theta\ (\pm 0.20)$	d空間 (Å)	強度 (%)	$^{\circ}2\theta\ (\pm 0.20)$	d空間 (Å)	強度 (%)
7.48	11.802 ± 0.315	50	21.01	4.225 ± 0.040	19
7.91	11.173 ± 0.282	31	21.33	4.163 ± 0.039	24
12.69	6.972 ± 0.109	35	21.78	4.077 ± 0.037	31
13.19	6.706 ± 0.101	7	22.02	4.034 ± 0.036	16
14.58	6.069 ± 0.083	7	22.34	3.977 ± 0.035	79
15.02	5.892 ± 0.078	12	22.63	3.926 ± 0.034	17
15.47	5.725 ± 0.074	18	23.53	3.778 ± 0.032	44
15.88	5.578 ± 0.070	36	23.82	3.733 ± 0.031	35
16.14	5.486 ± 0.068	74	24.08	3.693 ± 0.030	53
16.39	5.405 ± 0.066	13	24.41	3.643 ± 0.029	46
16.66	5.319 ± 0.063	45	24.92	3.570 ± 0.028	29
16.99	5.215 ± 0.061	52	25.07	3.550 ± 0.028	24
17.23	5.144 ± 0.059	61	25.54	3.485 ± 0.027	12
17.43	5.083 ± 0.058	73	25.64	3.471 ± 0.027	11
18.04	4.913 ± 0.054	18	25.93	3.434 ± 0.026	17
18.41	4.815 ± 0.052	45	26.38	3.376 ± 0.025	27
18.90	4.693 ± 0.049	54	26.69	3.338 ± 0.025	12
19.19	4.622 ± 0.048	39	27.07	3.292 ± 0.024	6
19.45	4.560 ± 0.046	100	27.60	3.229 ± 0.023	12
19.76	4.489 ± 0.045	41	27.93	3.192 ± 0.022	8
20.07	4.421 ± 0.044	36	28.37	3.143 ± 0.022	15
20.53	4.323 ± 0.042	10	29.06	3.070 ± 0.021	31
20.74	4.279 ± 0.041	17	29.70	3.006 ± 0.020	12

【0114】 離胺酸

將6,8-雙-芞硫基-辛酸(106.6 mg)和大約一莫耳當量的DL-離胺酸(44.7 mg)
裝入玻璃小瓶中。然後將樣品與3 mL甲醇接觸，得到渾濁溶液。加入另外的1 mL
甲醇，並將樣品加熱到50℃，得到渾濁溶液。取出樣品並冷藏（2℃至8℃）約3
天。觀察到樣品含有有限的細粉，並轉移到冰箱（-25℃至-10℃）中約21天。藉
由傾析溶液並在氮氣下乾燥所得固體來收穫固體。當壓制時，觀察到固體流動。

在分離之後/分析之前，將樣品存儲在冰箱中，得到結晶的無水鹽，6,8-雙-苄硫基-辛酸與DL-離胺酸的化學計量為1：1，表示為CPI-613 DL-離胺酸材料A。差示掃描量熱法顯示在130℃開始的吸熱事件，並且藉由熱重分析在高達130℃的重量損失（0.2%）可忽略不計。圖10A、10B、10C、10D和10E顯示了CPI-613 DL-離胺酸材料A的X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、紅外光譜學和熱重熱分析圖。CPI-613 DL-離胺酸材料A的紅外光譜中觀察到的峰包括699、730、761、769、804、852、910、974、1029、1069、1104、1145、1184、1200、1237、1275、1323、1341、1391、1407、1450、1495、1543、1582、1643、2189、2851、2913、2936、2954、3024、以及3060（全部±4 cm⁻¹）。

下表列出了在CPI-613 DL-離胺酸材料A的X射線粉末繞射圖中觀察到的峰。

°2θ (±0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (±0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
2.67	33.009 ± 2.468	100	19.74	4.494 ± 0.045	13
5.50	16.052 ± 0.583	8	20.06	4.422 ± 0.044	13
8.05	10.972 ± 0.272	26	21.19	4.189 ± 0.039	21
8.27	10.684 ± 0.258	13	21.80	4.074 ± 0.037	13
13.15	6.727 ± 0.102	8	22.50	3.949 ± 0.035	15
13.73	6.447 ± 0.093	9	23.82	3.733 ± 0.031	9
15.73	5.631 ± 0.071	6	24.17	3.679 ± 0.030	7
16.13	5.491 ± 0.068	8	26.03	3.420 ± 0.026	8
16.62	5.331 ± 0.064	8	26.41	3.372 ± 0.025	11
18.98	4.673 ± 0.049	41	27.00	3.300 ± 0.024	8
19.34	4.585 ± 0.047	32			

【0115】 三乙醇胺

將6,8-雙-苄硫基-辛酸（124.2 mg）和乙醚（0.5 mL）裝入玻璃小瓶中。使漿料與一莫耳當量的三乙醇胺（42.2 μL）接觸。超音波處理混合物，產生澄清溶液。使溶液與1 mL庚烷接觸並超音波處理，形成渾濁懸浮液。在氮氣下將樣品蒸發，留下澄清的油。用3 mL庚烷處理該油，並注意仍然係油。使樣品與3 mL甲基叔丁基醚接觸，並且油黏度增加。添加CPI-613三乙醇胺形式A的種子。將

樣品儲存在冰箱（-25℃至-10℃）中，並在同一天觀察到該樣品已成核。升溫後，觀察到固體明顯溶解。在取出之前，將樣品恢復到冷凍狀態約2天。傾析溶液，並用約20 mL庚烷處理固體並超音波處理。固體「流動」但隨著樣品變熱而結塊。將樣品放回冰箱持續另外的8天。從冰箱中取出樣品，倒出溶液，並將固體在氮氣下短暫乾燥。將樣品在環境溫度下暴露於真空約10分鐘。最終的固體由不透明的細粉和不規則的雙折射葉片組成，為結晶的無水鹽，6,8-雙-苄硫基-辛酸與三乙醇胺的化學計量為1：1，表示為CPI-613三乙醇胺形式A。差示掃描量熱法顯示在28℃開始的吸熱事件，同時藉由熱重分析（高達50℃為0.2%重量損失）的重量損失較小。由索引得出的暫定晶胞參數和在室溫下CPI-613三乙醇胺形式A的計算體積為： $a = 32.014 \text{ \AA}$ ， $b = 5.768 \text{ \AA}$ ， $c = 15.927 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 96.91^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ ， $V = 2,919.7.0 \text{ \AA}^3$ 。空間群係P1 2₁/c (14)。圖11A、11B、11C、11D和11E顯示了CPI-613三乙醇胺形式A之X射線粉末繞射圖、差示掃描量熱法熱分析圖、質子核磁共振譜、紅外光譜學和熱重熱分析圖。CPI-613三乙醇胺形式A的紅外光譜中觀察到的峰包括703、752、767、777、807、847、910、970、1011、1032、1058、1069、1102、1155、1203、1241、1261、1294、1326、1347、1398、1451、1479、1493、1569、2854、2921、以及3084（全部 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ）。下表列出了在CPI-613三乙醇胺形式A之X射線粉末繞射圖中觀察到的峰。

$^{\circ}2\theta$ （ ± 0.20 ）	d空間（ $\text{\AA}$ ）	強度（%）	$^{\circ}2\theta$ （ ± 0.20 ）	d空間（ $\text{\AA}$ ）	強度（%）
2.76	31.961 ± 2.314	51	20.79	4.269 ± 0.041	18
5.54	15.927 ± 0.574	11	21.37	4.155 ± 0.038	100
8.33	10.600 ± 0.254	31	21.98	4.041 ± 0.036	30
11.14	7.936 ± 0.142	11	22.37	3.972 ± 0.035	86
11.87	7.447 ± 0.125	15	22.77	3.902 ± 0.034	66
13.11	6.748 ± 0.103	48	23.04	3.858 ± 0.033	36
13.92	6.356 ± 0.091	67	23.27	3.820 ± 0.032	20
14.79	5.986 ± 0.081	14	23.94	3.713 ± 0.031	30
16.42	5.394 ± 0.065	59	25.01	3.557 ± 0.028	26
16.73	5.293 ± 0.063	42	26.42	3.371 ± 0.025	22

°2θ (±0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)	°2θ (±0.20)	d空間 (Å)	強度 (%)
17.48	5.069 ± 0.058	21	27.34	3.260 ± 0.023	14
18.07	4.906 ± 0.054	13	28.07	3.177 ± 0.022	27
19.02	4.662 ± 0.049	22	28.42	3.138 ± 0.022	13
19.52	4.544 ± 0.046	70	28.97	3.080 ± 0.021	19
20.23	4.385 ± 0.043	70			

【0116】 實例5 – 6,8-雙-苄硫基-辛酸的噴霧乾燥的分散體口服配製物

藉由以下製備6,8-雙-苄硫基-辛酸（API）的固體非晶形分散體配製物：將API 1：4與以下聚合物中的一種混合：Eudragit L100、聚(乙烯吡咯啉酮)黏度等級K30(PVP K30)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、乙酸鄰苯二甲酸纖維素(CAP)、或羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯（HPMCAS-M），並且使用具有35 kg/hr乾燥氣體流速能力的小規模Bend實驗室乾燥器（BLD-35），從甲醇或丙酮噴霧乾燥。兩種代表性噴霧乾燥的分散體（SDD）配製物（各75 g）的條件、產率、和殘留溶劑水平呈現在下表中。

配製物	20% API：Eudragit L100	20% API：HPMCAS-M
噴霧溶液	甲醇中5%固體	丙酮中5%固體
出口溫度	45°C	35°C
溶液進料速率	35 g/min	
乾燥氣體流速	475-500 g/min	
霧化壓力	120 psi	
噴嘴	Schlick 2.0壓力漩渦霧化器	
第二次乾燥	在30°C下20 hr	
乾燥產率（%）	94	96
殘留溶劑（%）（濕SDD）	4.21 ± 0.02（MeOH）	1.01 ± 0.00（丙酮）
殘留溶劑（%）（託盤乾燥的材料）	< LOQ	< LOQ
藉由HPLC的API含量	201 ± 1.1 mg/g	198 ± 0.2 mg/g

【0117】 使用掃描電子顯微鏡術（SEM）來定性地確定兩種SDD配製物的粒子形態，並且研究是否視覺上呈現熔化度或結晶性。粒子顯示塌縮的球體形態，不具有顯著的結晶或熔化。

【0118】 X射線繞射通常對於存在具有約1%樣品質量的LOD的結晶材料係敏感的。對於任一種SDD配製物，藉由PXRD未檢測到結晶性。可以在圖12中發現與結晶6,8-雙-苄硫基-辛酸API比較的繞射圖，其中頂部繞射圖係Eudragit L100配製物，中部繞射圖係HPMCAS-M配製物，並且底部繞射圖係結晶6,8-雙-苄硫基-辛酸。

【0119】 實例6 – 6,8-雙-苄硫基-辛酸的乳液口服配製物

在裝備有磁力攪拌棒的圓底燒瓶中，在聚山梨醇酯-80（2.5 mL）中，將甘油一月桂酸酯（131 mg）和6,8-雙-苄硫基-辛酸（93 mg）加熱至50°C。在完全溶解為澄清溶液後，在50°C下，在劇烈攪拌下添加水（7.5 mL），從而提供乳液。

【0120】 6,8-雙-苄硫基-辛酸（312 mg）與聚山梨醇酯80（6.25 g）、大豆油（1.25 g）、和包含以下的脂質混合物（100 mg）組合：膽固醇（14 g）、乙酸膽甾酯（14 g）、膽甾醇苯甲酸酯（14 g）、甘油一月桂酸酯（25.4 g）、和甘油一棕櫚酸酯（32.6 g），並且將混合物加熱至50°C，直至固體溶解（30 min）。將右旋糖（11.25 g）溶解於236 mL的水中，並且將所得右旋糖水溶液添加至以上油溶液。在室溫下，攪拌所得兩相混合物30 min，然後通過0.22 μ m過濾器真空過濾。

【0121】 實例7 – 6,8-雙-苄硫基-辛酸的液體配製物

藉由以下步驟 (a) 提供6,8-雙-苄硫基-辛酸在1 M三乙醇胺水溶液中的50 mg/mL溶液，以及 (b) 用5%右旋糖水溶液將50 mg/mL溶液稀釋至5 mg/mL的濃度，製備6,8-雙-苄硫基-辛酸溶液。在以下實例8中，所得5 mg/mL溶液被鑒定為「7A」。

【0122】 藉由以下步驟製備懸浮液媒介物：(a) 在14 mL的蒸餾水中，將tris緩衝液（48 mg）和HPMCAS-HF（20 mg）組合，(b) 用稀氫氧化鈉將pH調節至7.4，從而溶解HPMCAS-HF，(c) 將所得溶液加熱至約90°C，(d) 添加Methocel A4M

Premium(100 mg)至熱溶液中，(e) 劇烈攪拌混合物，從而懸浮未溶解的Methocel A4M，(f) 用冰浴冷卻並且攪拌混合物，直至Methocel A4M溶解（約10分鐘），(g) 用蒸餾水/去離子水將溶液稀釋至達到20 mL的總體積，以及 (h) 用稀乙酸或稀氫氧化鈉將pH調節至7.4，從而提供懸浮液媒介物。

【0123】 藉由以下製備實例5的噴霧乾燥的配製物的懸浮液：添加400 mg的各SDD配製物至研鉢中，緩慢添加4 mL的懸浮液媒介物（在每次小量添加後用研棒充分混合至均勻分散），並且然後轉移至燒瓶，並且攪拌一分鐘，之後施用。在以下實例8中，Eudragit L100 SDD配製物（20 mg/mL 6,8-雙-苄硫基-辛酸）的所得懸浮液被鑒定為「7B」。在以下實例8中，HPMCAS-M SDD配製物（20 mg/mL 6,8-雙-苄硫基-辛酸）的所得懸浮液被鑒定為「7C」。

【0124】 以相同方式，藉由以下製備6,8-雙-苄硫基-辛酸的20 mg/mL懸浮液：添加80 mg 6,8-雙-苄硫基-辛酸至研鉢中，緩慢添加4 mL的懸浮液媒介物（在每次小量添加後用研棒充分混合至均勻分散），並且然後轉移至燒瓶，並且攪拌一分鐘，之後施用。在以下實例8中，6,8-雙-苄硫基-辛酸的所得懸浮液被鑒定為「7D」。

【0125】 藉由以下製備6,8-雙-苄硫基-辛酸的溶液：將SOLUTOL®（聚乙二醇15羥基硬脂酸酯；KOLLIPHOR® HS 15）（3克）溶解在蒸餾水（7 mL）以形成30%溶液，添加6,8-雙-苄硫基-辛酸（50 mg）至5 mL的30%溶液中，渦旋1分鐘，並且然後超音波處理45分鐘，從而提供澄清無色溶液（10 mg/mL；pH 7）。在以下實例8中，所得溶液被鑒定為「7E」。

【0126】 實例8 – 6,8-雙-苄硫基-辛酸的口服生體利用率

以六種不同方式，向六個組的每組16只BALB/c裸鼠（8只雄性和8只雌性）施用6,8-雙-苄硫基-辛酸：(1) 實例7的三乙醇胺/右旋糖水溶液的5 μ L/g IV注射（尾靜脈）（25 mg/kg；5 mL/kg；實例7A）；(2) 實例7的三乙醇胺/右旋糖水溶液的

5 µL/g IP注射（25 mg/kg；5 mL/kg；7A）；(3) 實例7的Eudragit L100 SDD懸浮液的5 µL/g口服施用（100 mg/kg；5 mL/kg；7B）；(4) 實例7的HPMCAS-M SDD懸浮液的5 µL/g口服施用（100 mg/kg；5 mL/kg；7C）；(5) 實例7的20 mg/mL 6,8-雙-苄硫基-辛酸懸浮液的5 µL/g口服施用（100 mg/kg；5 mL/kg；7D）；或(6) 實例7的10 mg/mL SOLUTOL溶液的10 µL/g口服施用（100 mg/kg；10 mL/kg；7E）。在每個實驗中，在給藥後0.083、1、4、和24小時，從一個子組的4只雄性和4只雌性小鼠收集約80 µL血液，並且在0.5、2、和8小時時，從另一個子組的4只雄性和4只雌性小鼠收集血液。藉由LC-MS/MS，針對6,8-雙-苄硫基-辛酸的存在，分析來自收集的血液樣品的血漿。

配製物	途徑	小鼠 (n)	劑量 (mg/kg)	生體利 用率 (%)	AUC 最終 (uM*hr)	Cmax (uM)	Tmax (hr)	T 1/2 (hr)
7A (TEA/ 右旋糖)	IV	16	25	-	36	92	0.08	2.0
7A (TEA/ 右旋糖)	IP	16	25	83	29	103	0.08	3.9
7B (Eudragit SDD)	PO	16	100	44	61	94	0.08	2.0
7C (HPMCAS -M SDD)	PO	16	100	43	60	69	0.08	1.1
7D (CPI-613)	PO	16	100	57	82	82	0.50	3.7
7E (Solutol)	PO	16	100	127	175	229	0.08	4.4

【0127】 此實例證明，6,8-雙-苄硫基-辛酸係口服生物可利用的。

【0128】 藉由引用結合

出於所有目的，將本文所提到的該等專利文件和科學論文的每一者的全部公開內容藉由引用結合。

【0129】 等效形式

本發明可以在不脫離其精神或實質特徵的情況下以其他具體形式體現。因此前述實施方式應當在所有方面被視為係說明性的而非限制本文所述之發明。

因此本發明的範圍係由所附申請專利範圍而非前述說明書指示的，並且屬於申請專利範圍的含義和等效範圍內的所有變化意圖被包含在其中。

【符號說明】

【0130】 無

【生物材料寄存】

【0131】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療有需要的患者的疾病或病症之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物的步驟，以便治療該疾病或病症。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，其中該疾病或病症係癌症。

【請求項3】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係淋巴瘤。

【請求項4】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係白血病。

【請求項5】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係上皮癌。

【請求項6】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係肉瘤。

【請求項7】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係骨髓瘤。

【請求項8】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係腦癌或脊髓癌。

【請求項9】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係黑色素瘤。

【請求項10】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係母細胞瘤。

【請求項11】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係生殖細胞腫瘤。

【請求項12】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係胰臟癌。

【請求項13】 如請求項2所述之方法，其中該癌症係前列腺癌。

【請求項14】 如請求項3所述之方法，其中該淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤。

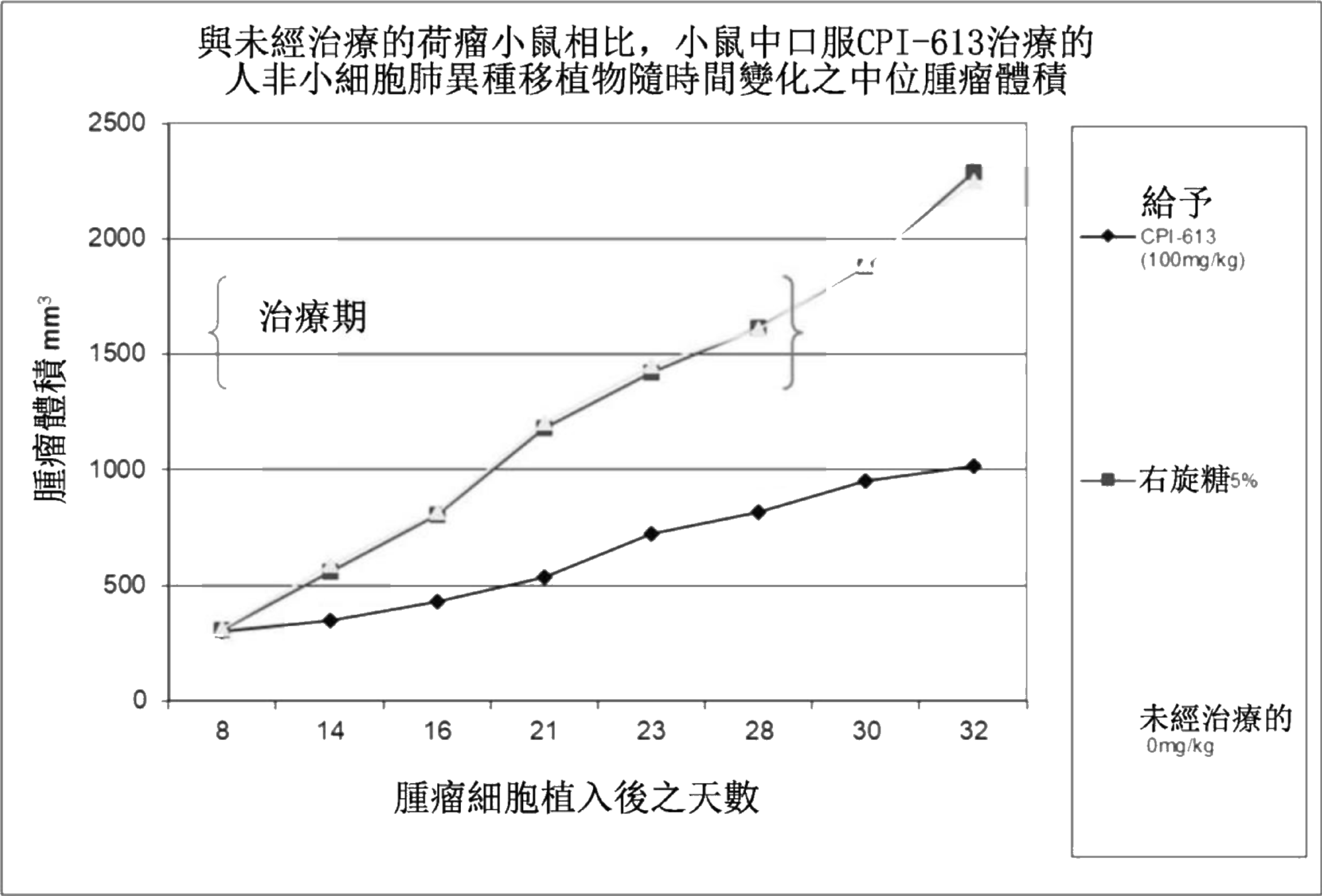
【請求項15】 如請求項3所述之方法，其中該淋巴瘤係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤。

【請求項16】 如請求項3所述之方法，其中該淋巴瘤係復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤。

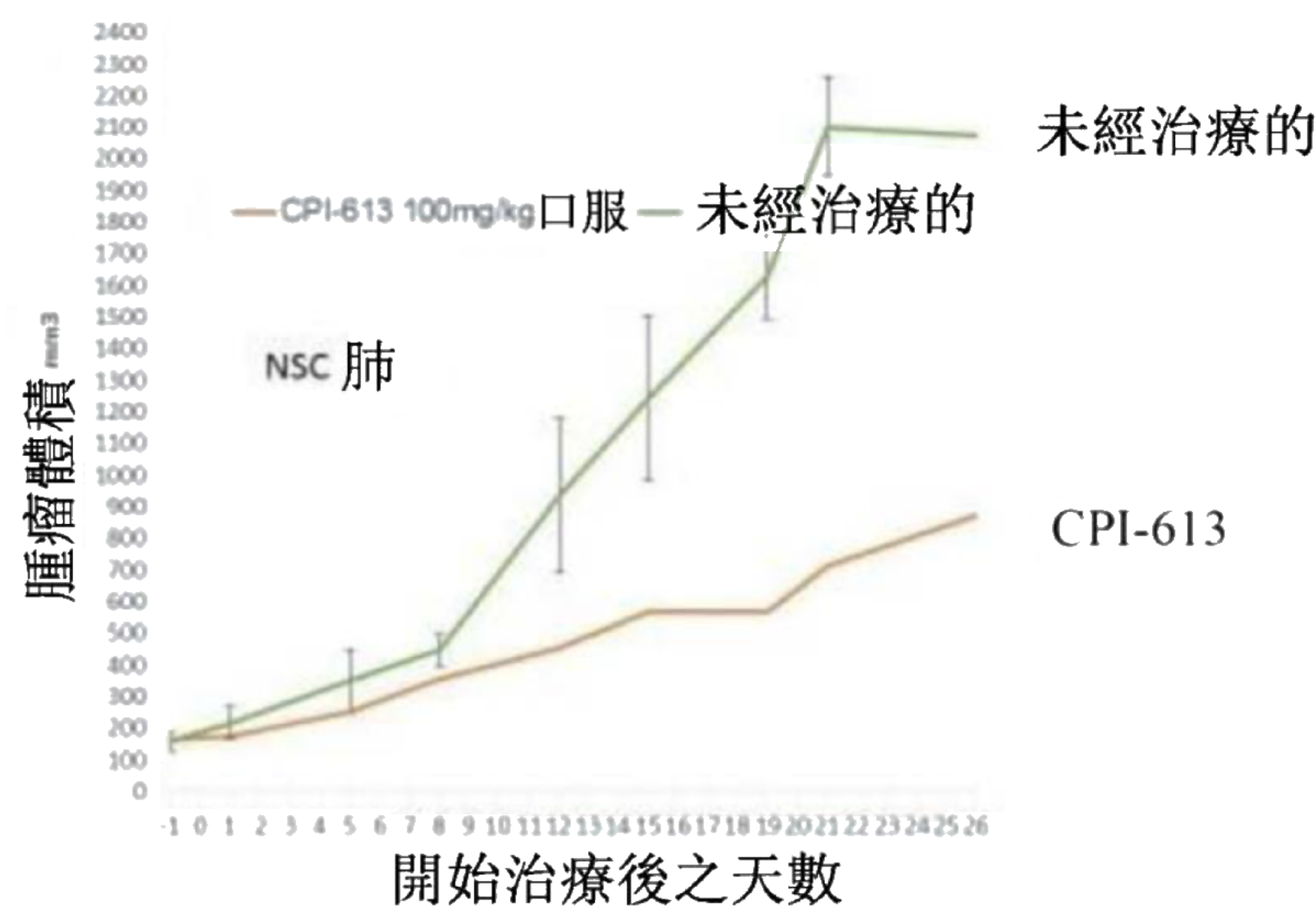
【請求項17】 如請求項3所述之方法，其中該淋巴瘤係具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*重排的重度B細胞淋巴瘤。

【請求項18】 一種向有需要的患者遞送治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸之方法，該方法包括向該患者口服施用包含治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物之步驟。

【發明圖式】

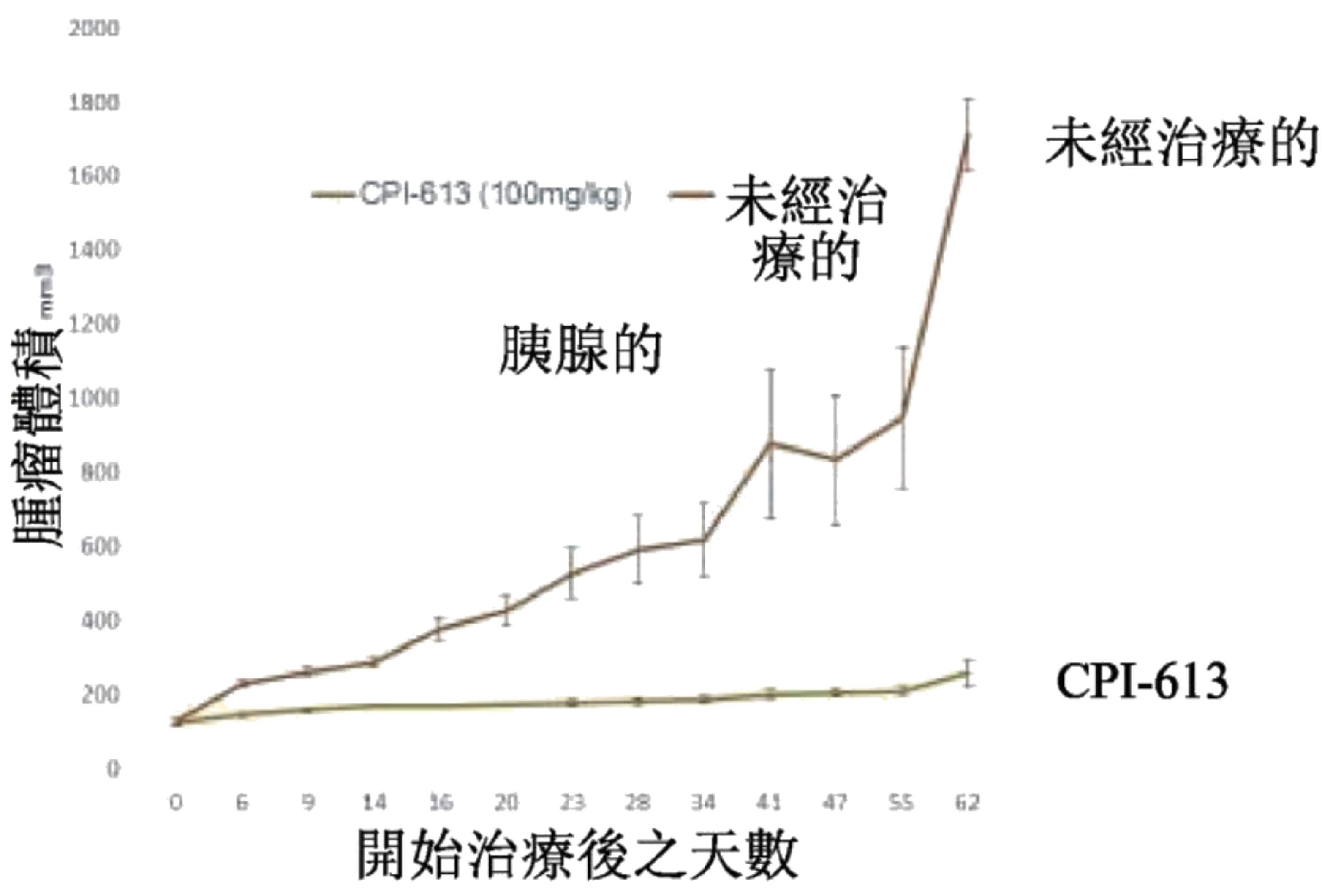


CPI-613 口服給藥平均腫瘤體積 NSC 肺 H460

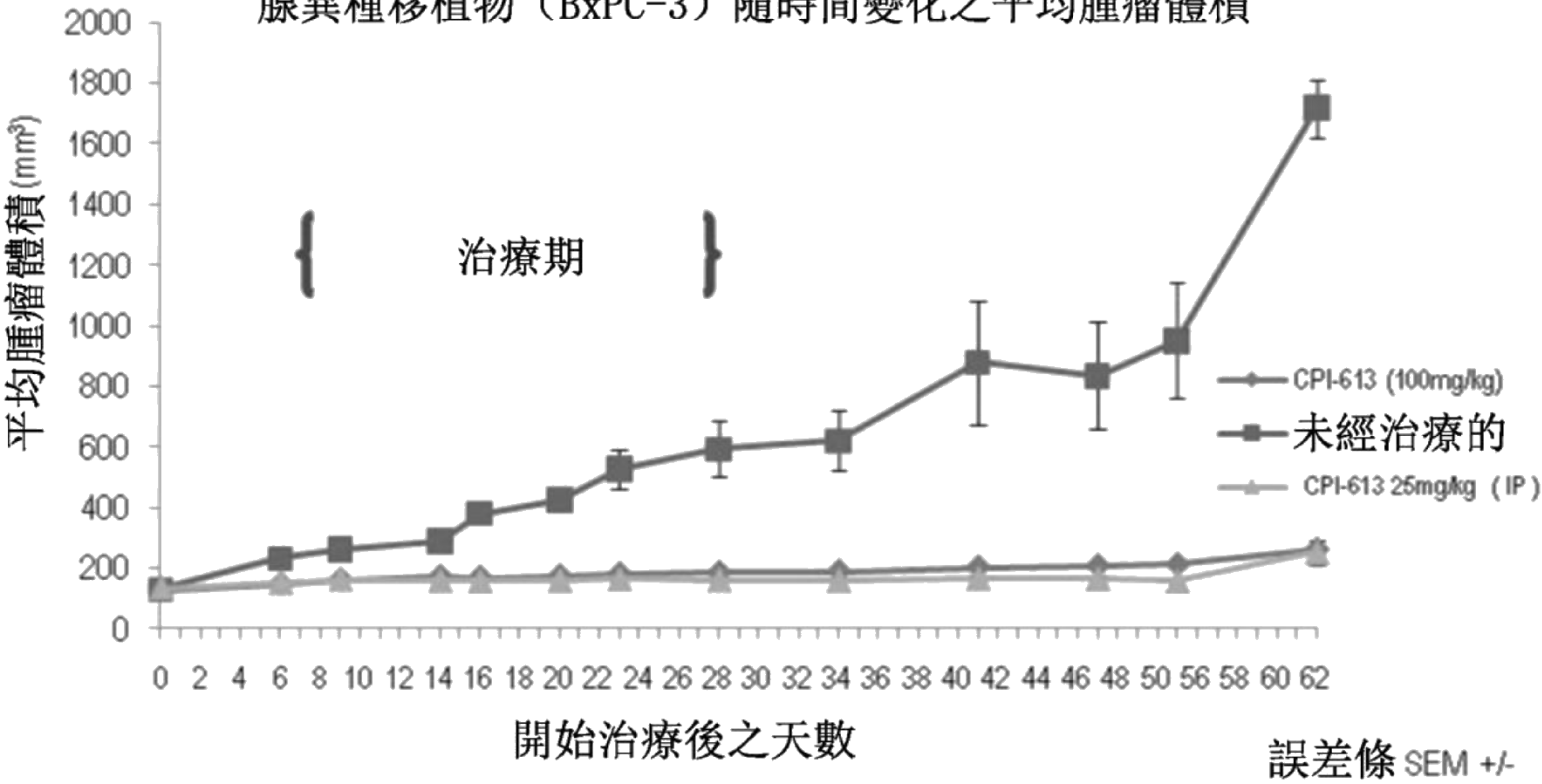


【圖1】

CPI-613 口服劑量平均腫瘤體積胰腺 BxPC3

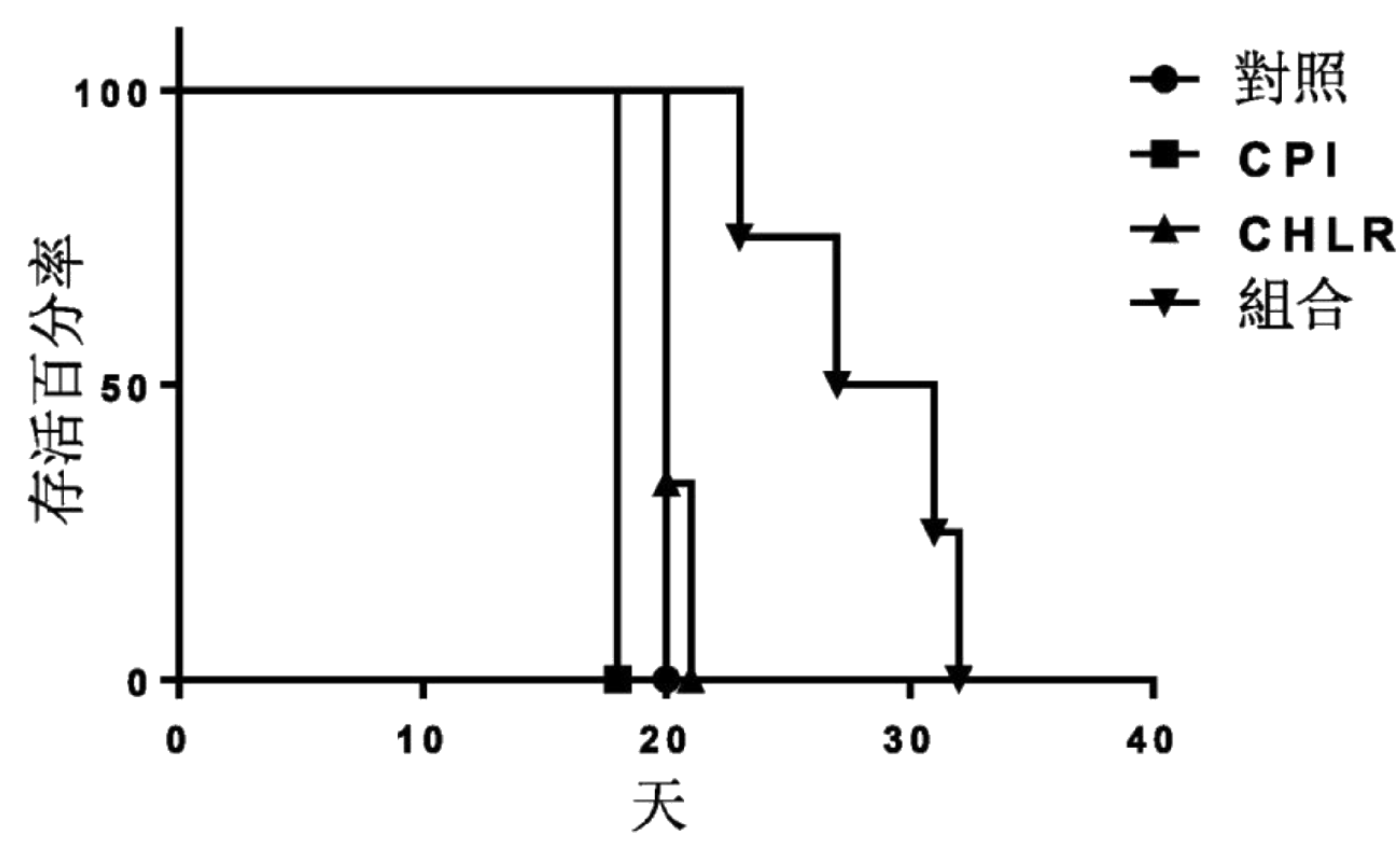


與未經治療之荷瘤小鼠相比，藉由口服（100 mg/kg）或藉由IP（25 mg/kg）每週一次施用持續4週，人類胰腺異種移植（BxPC-3）隨時間變化之平均腫瘤體積



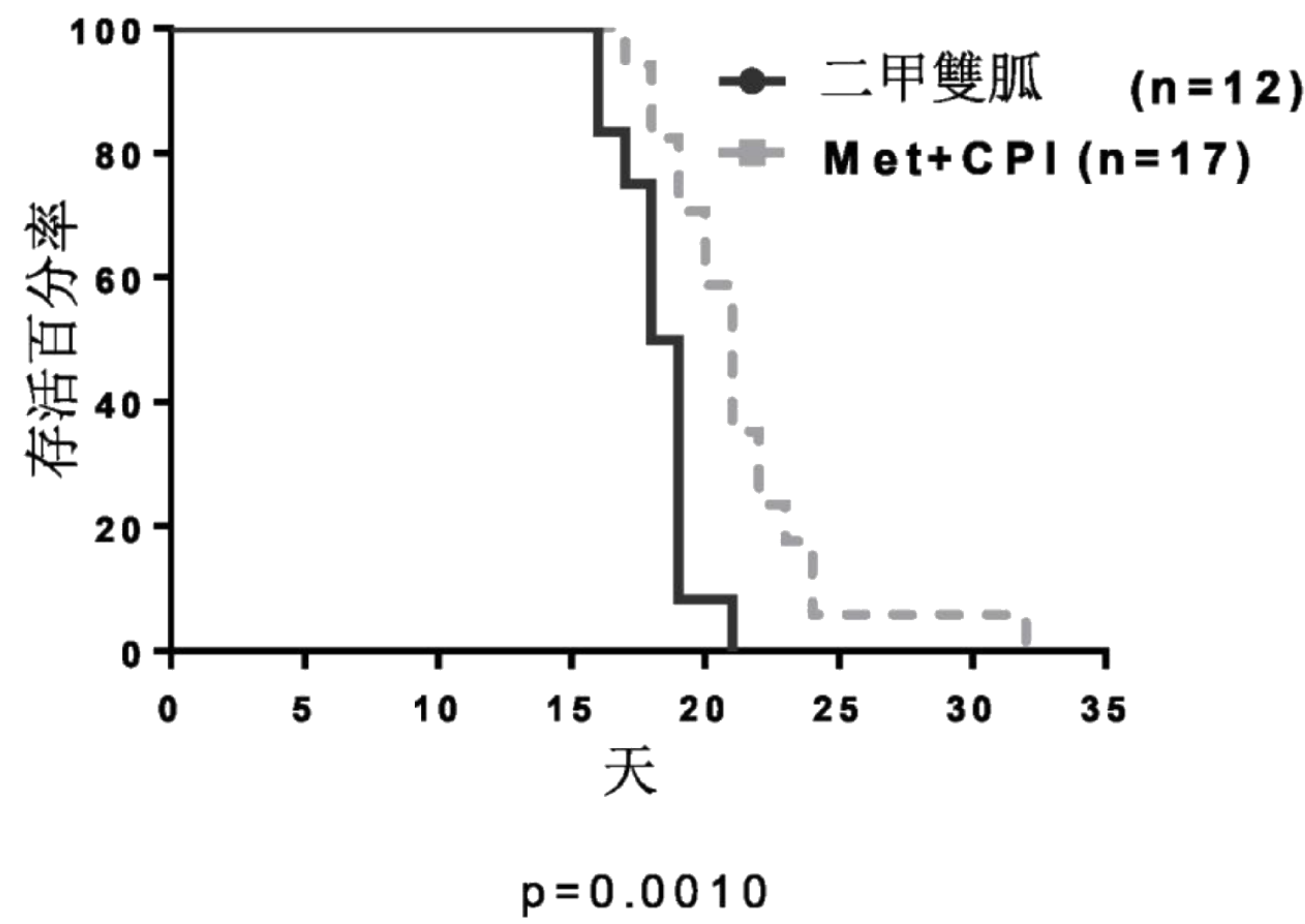
【圖2】

CPI-613 氯喹存活

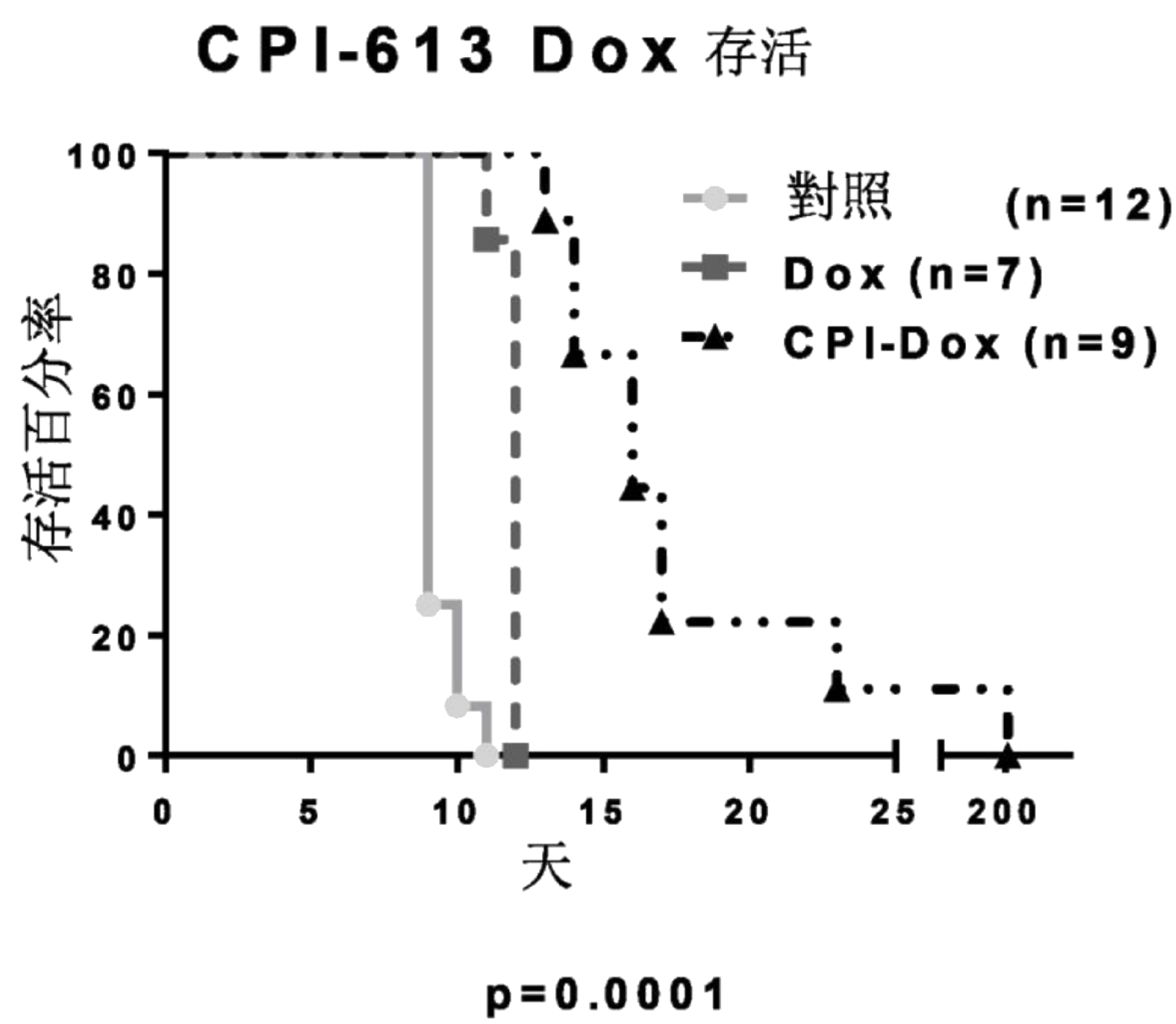


【圖3A】

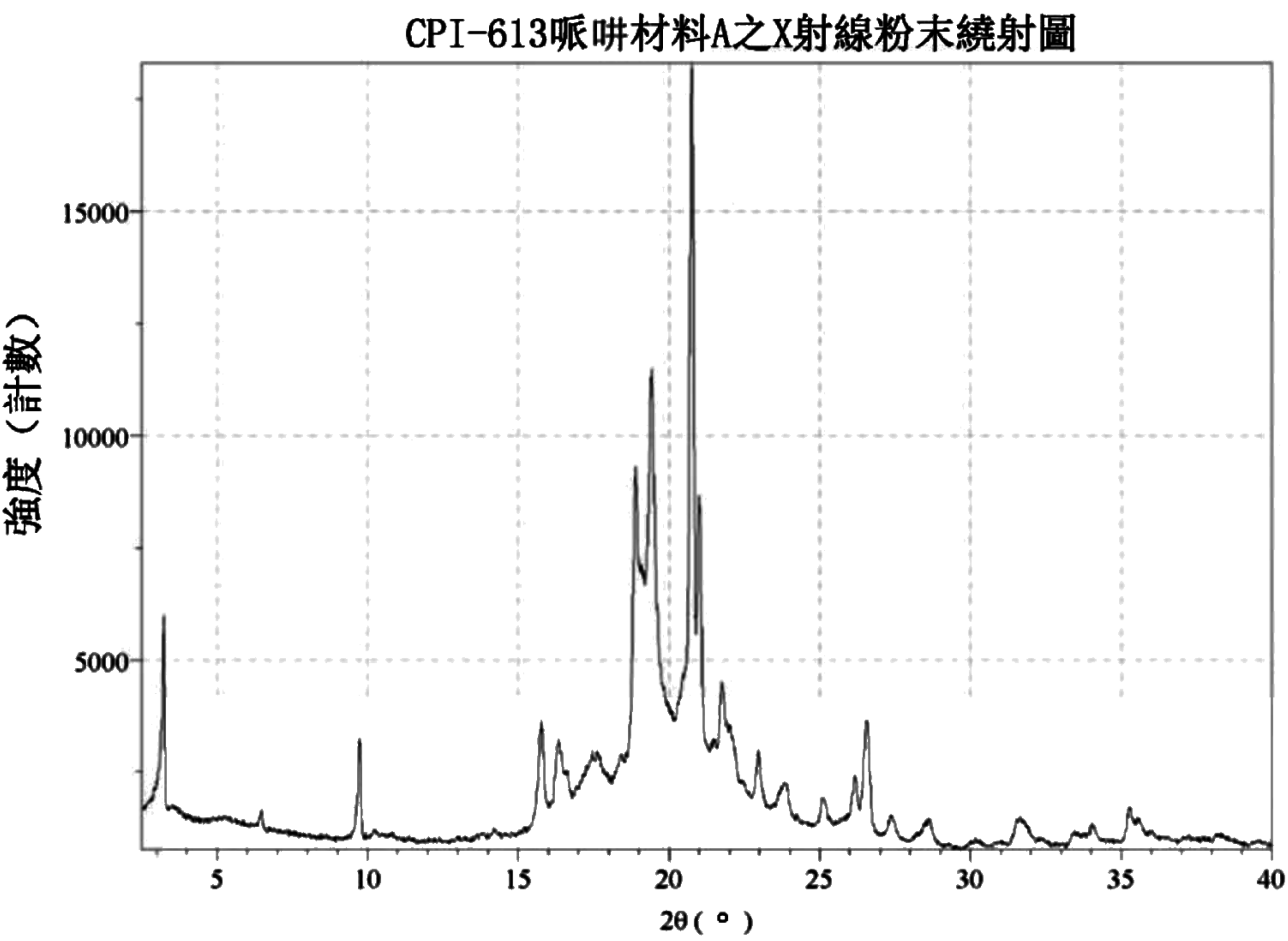
二甲雙胍 + CPI-613



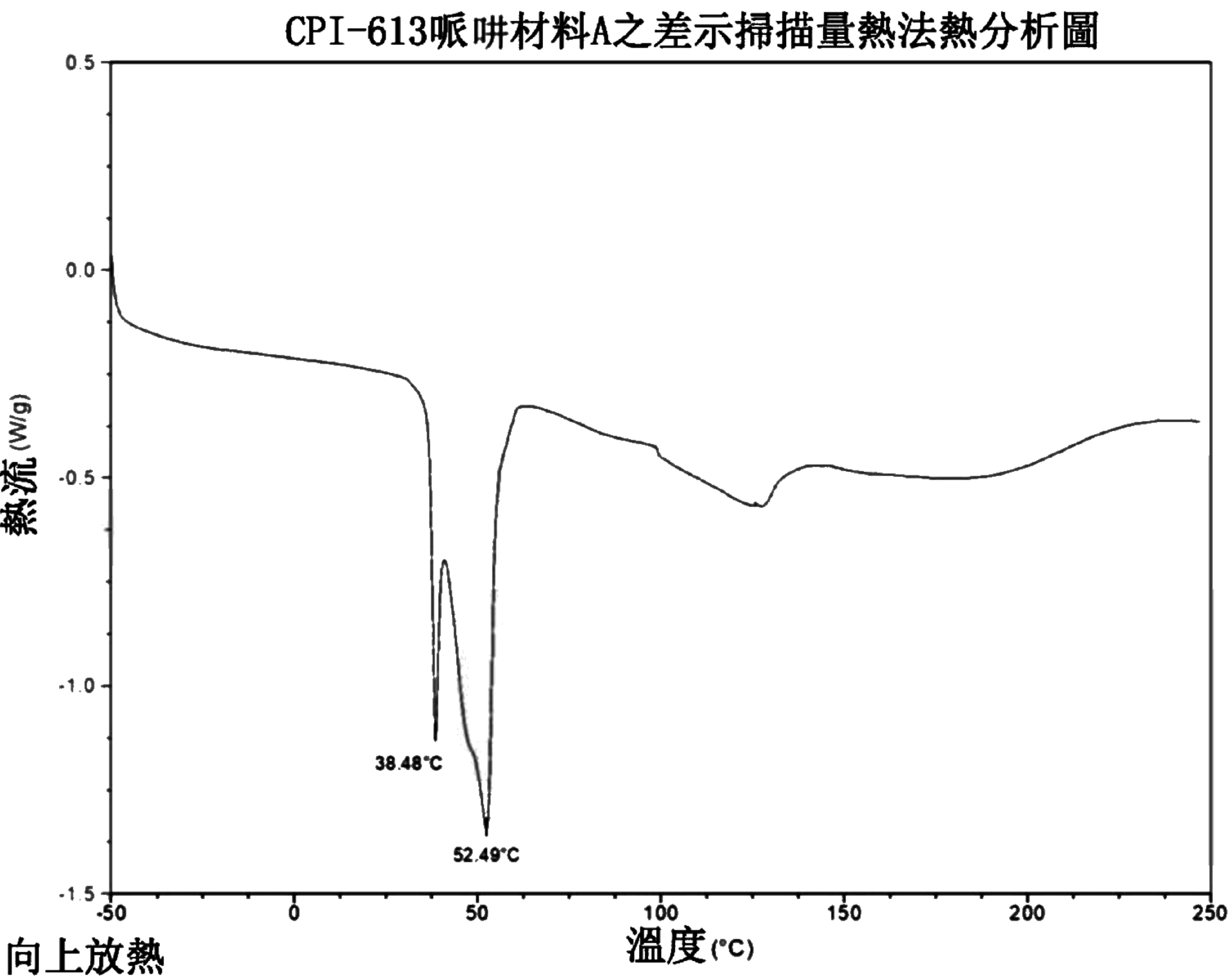
【圖3B】



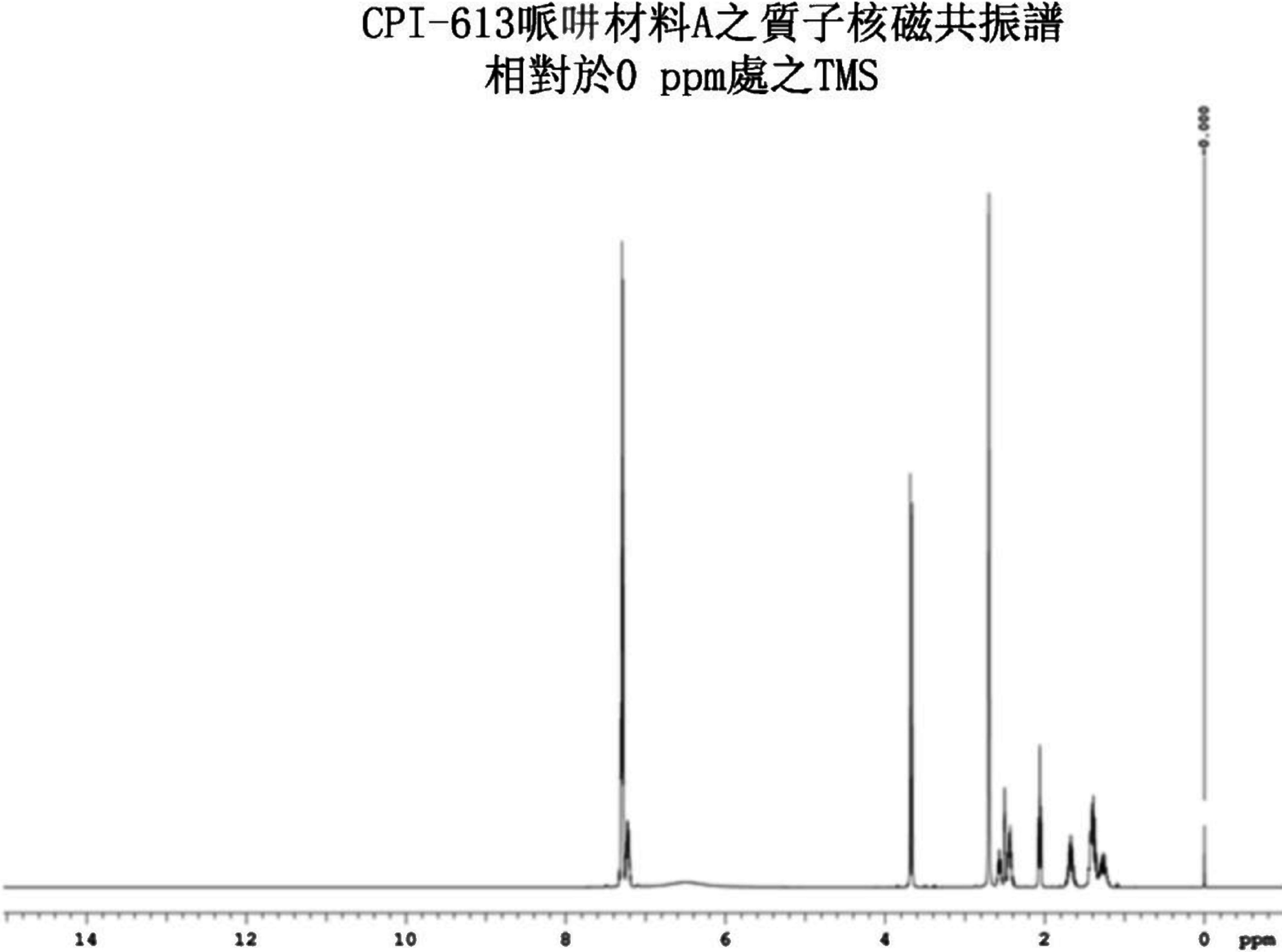
【圖4】



【圖5A】

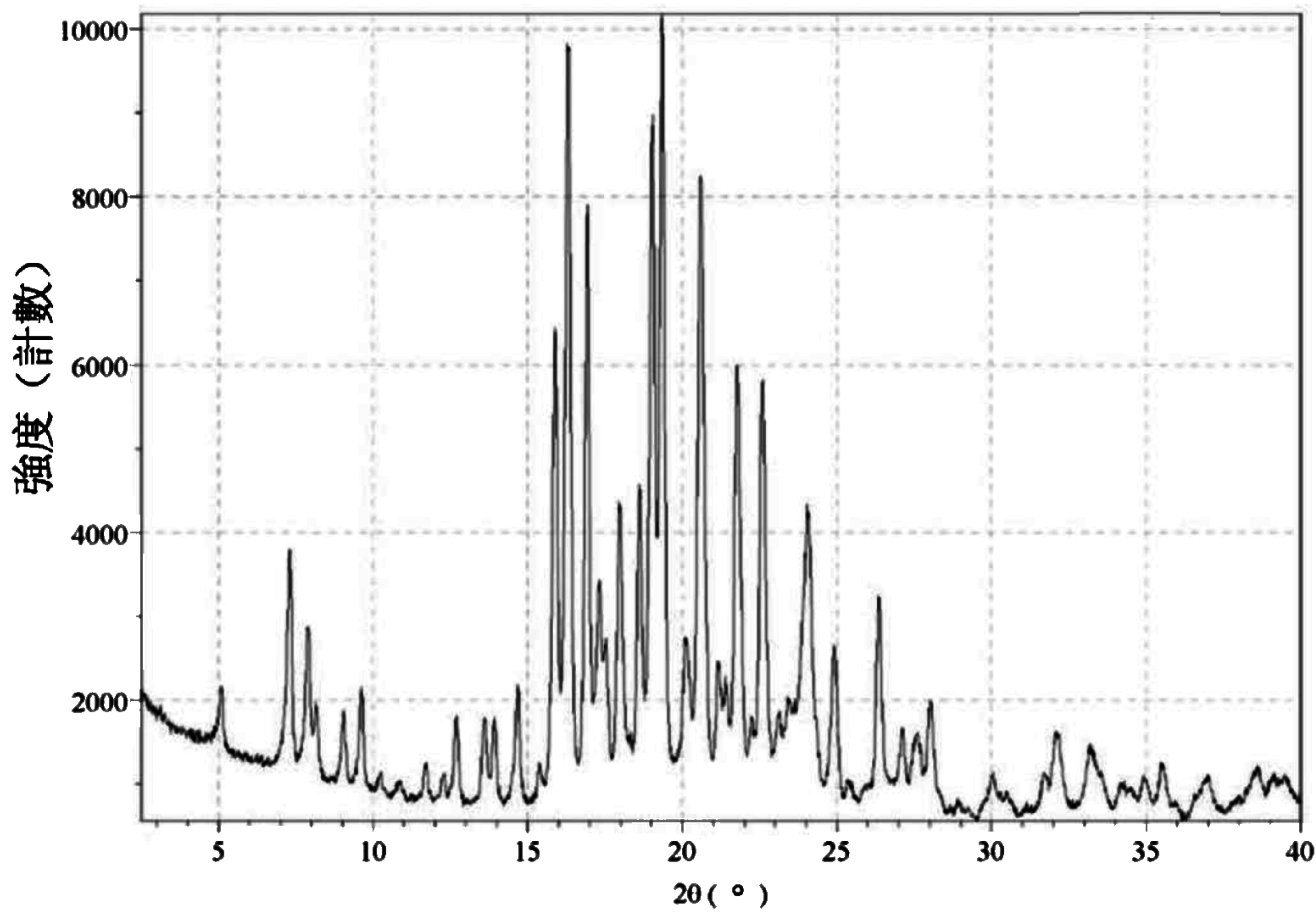


【圖5B】



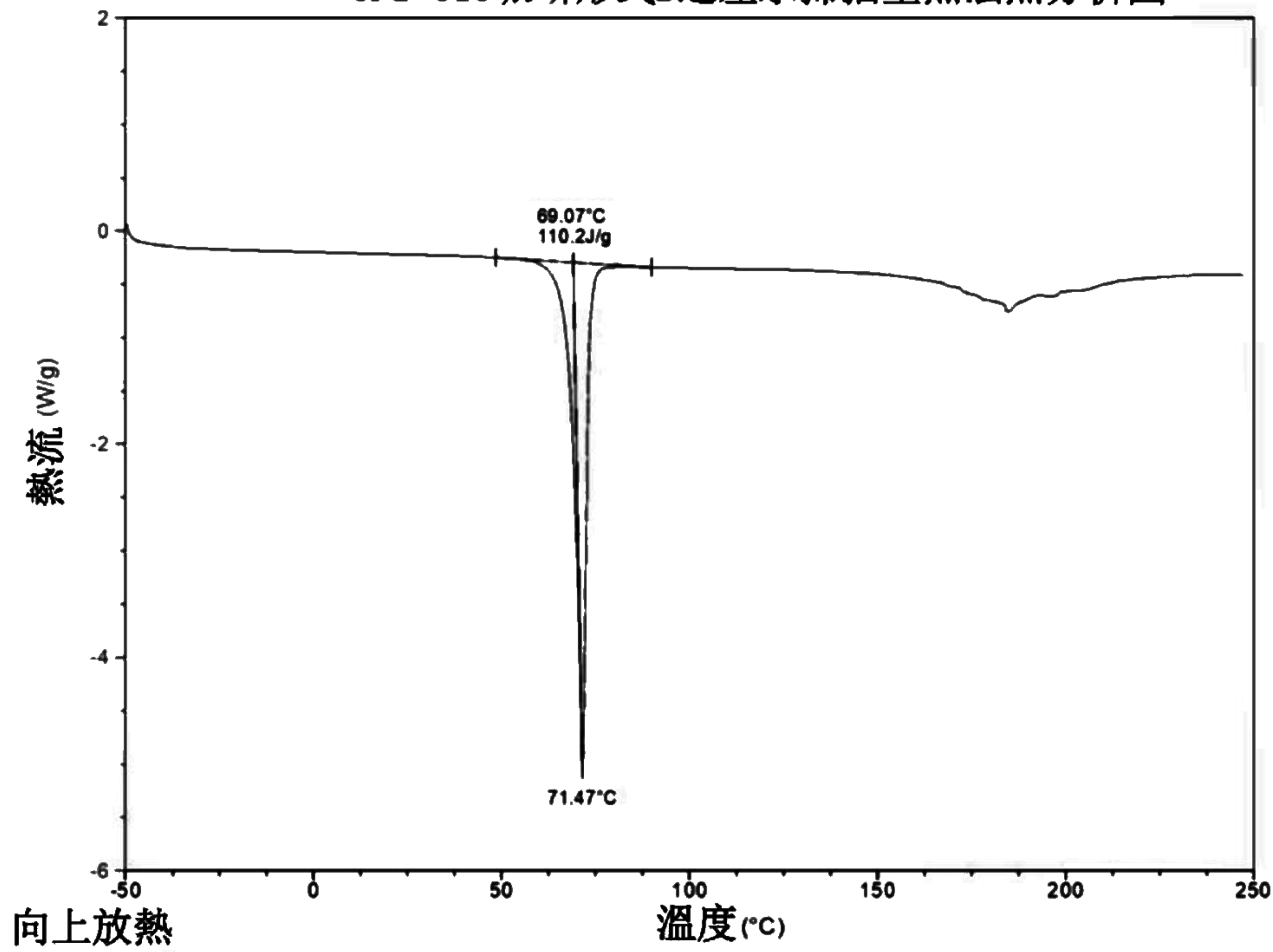
【圖5C】

CPI-613哌啶形式B之X射線粉末繞射圖



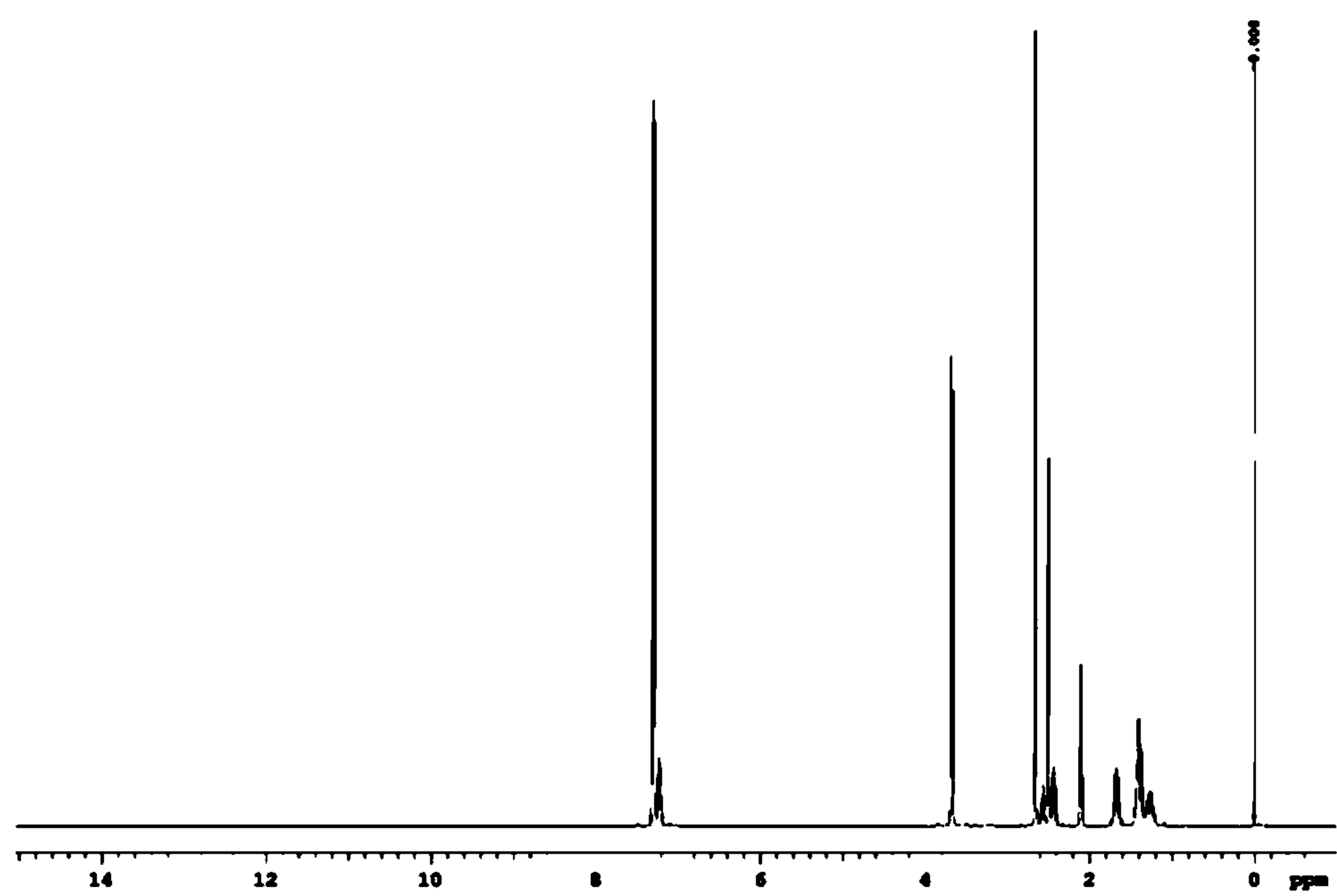
【圖6A】

CPI-613哌啶形式B之差示掃描量熱法熱分析圖



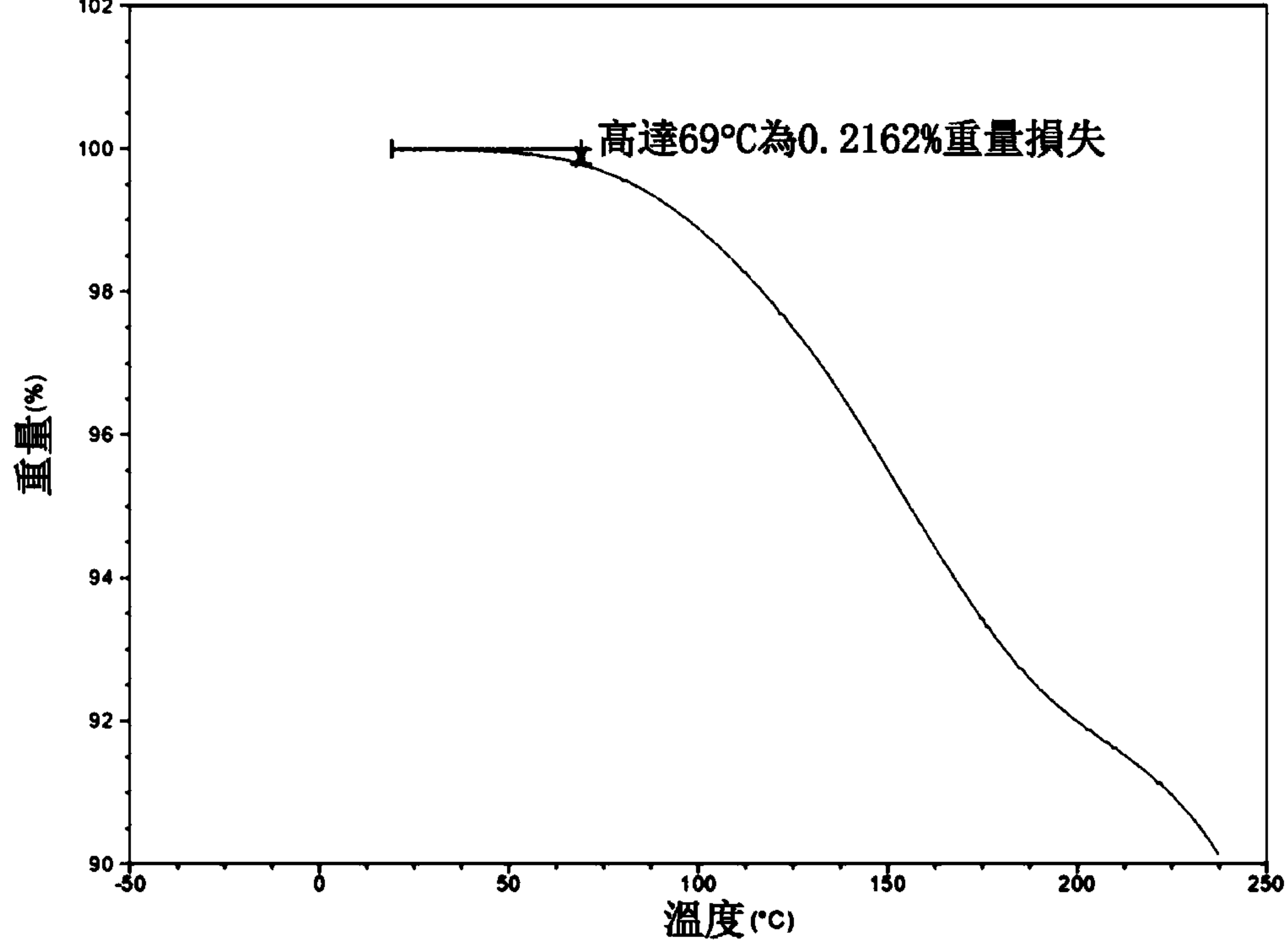
【圖6B】

CPI-613哌啶形式B之質子核磁共振譜
相對於0 ppm處的TMS

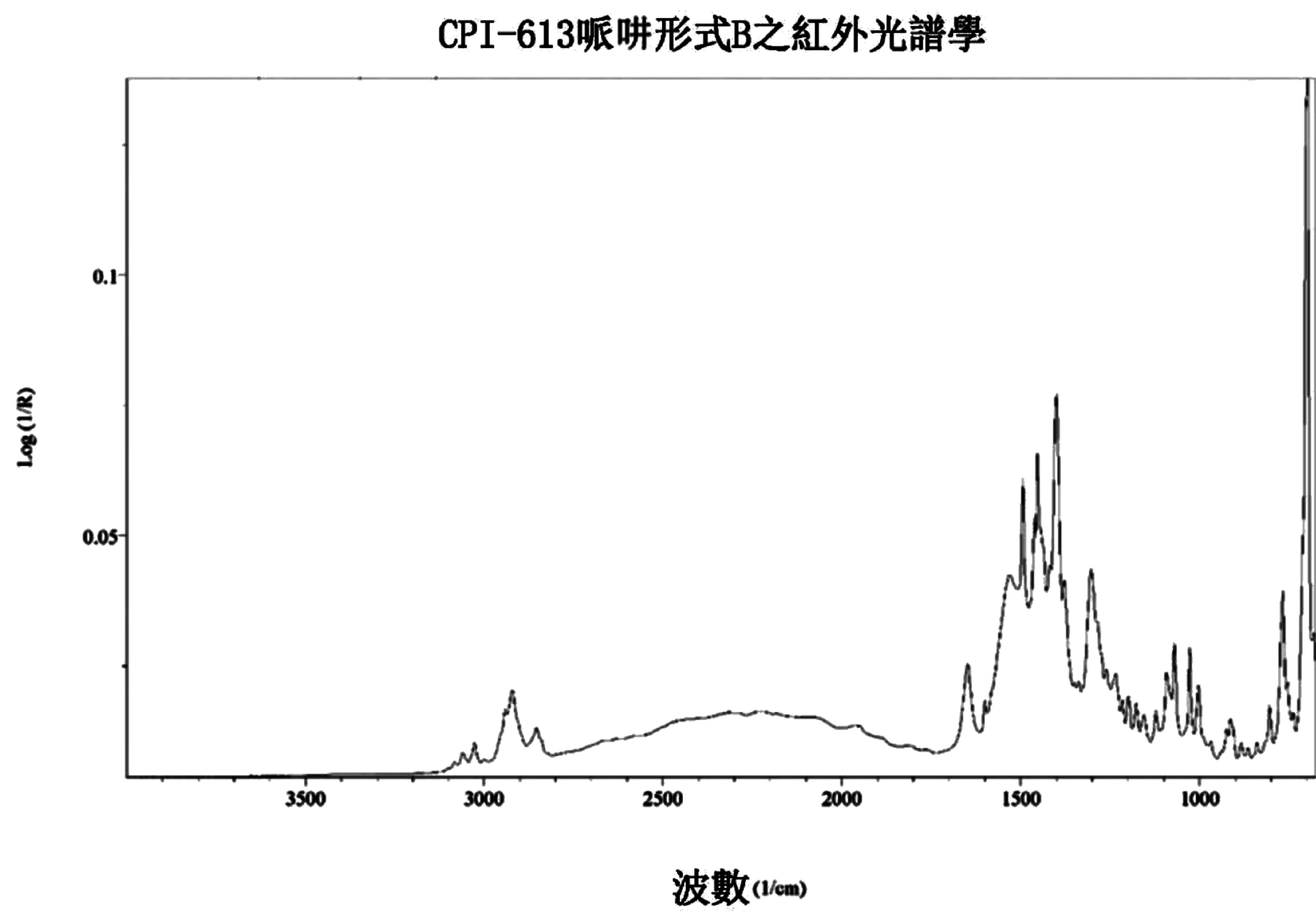


【圖6C】

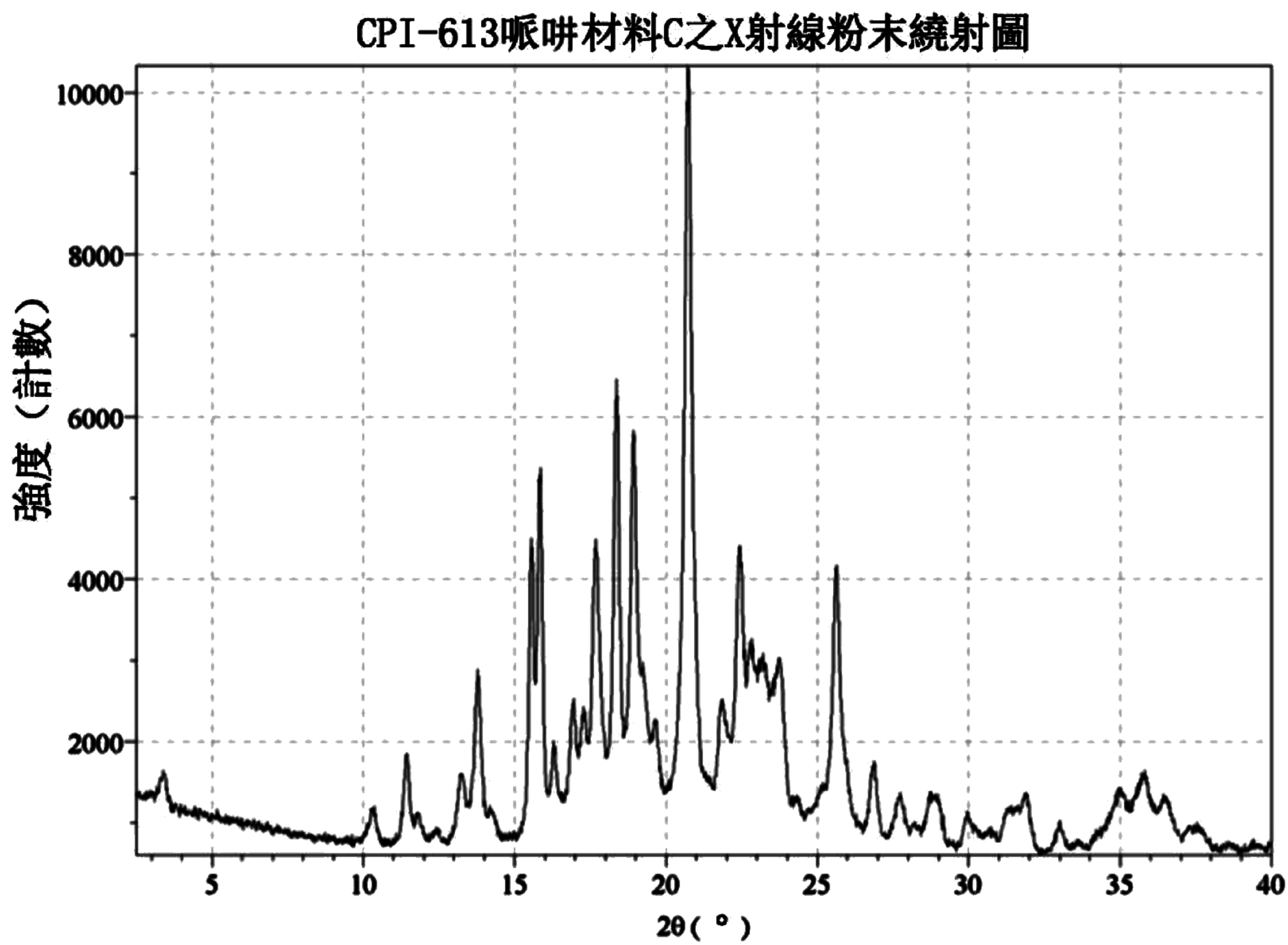
CPI-613哌啶形式B之熱重熱分析圖



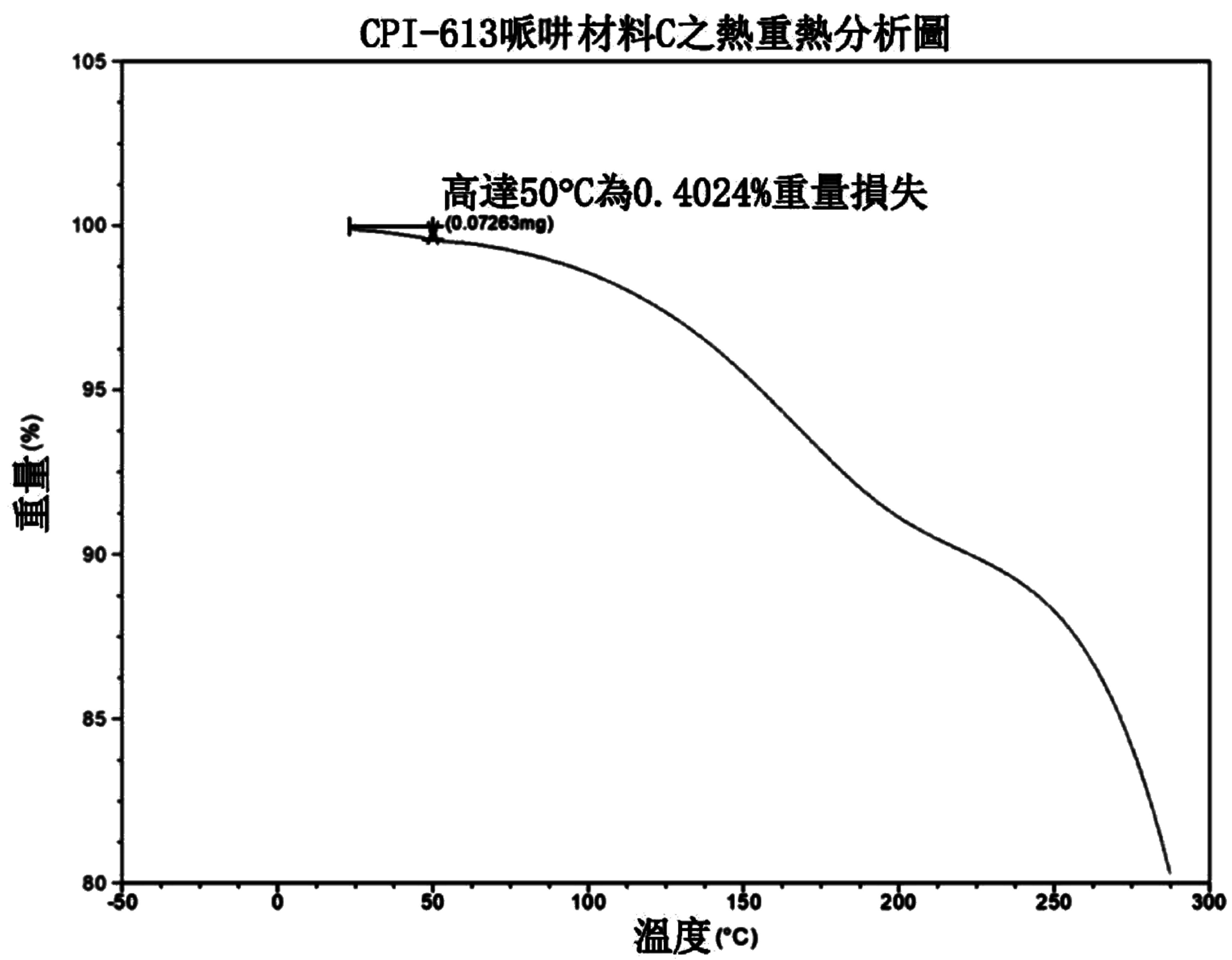
【圖6D】



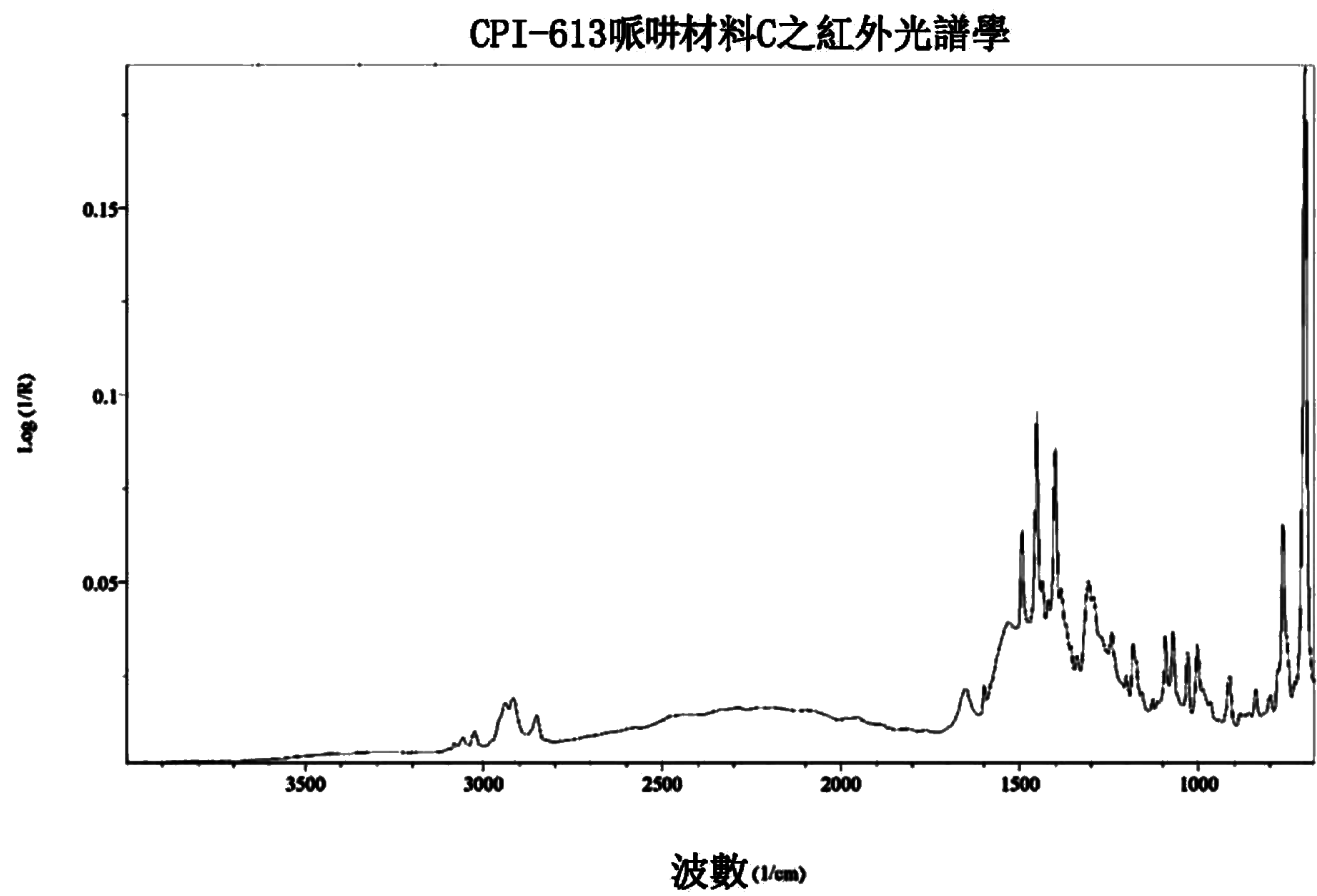
【圖6E】



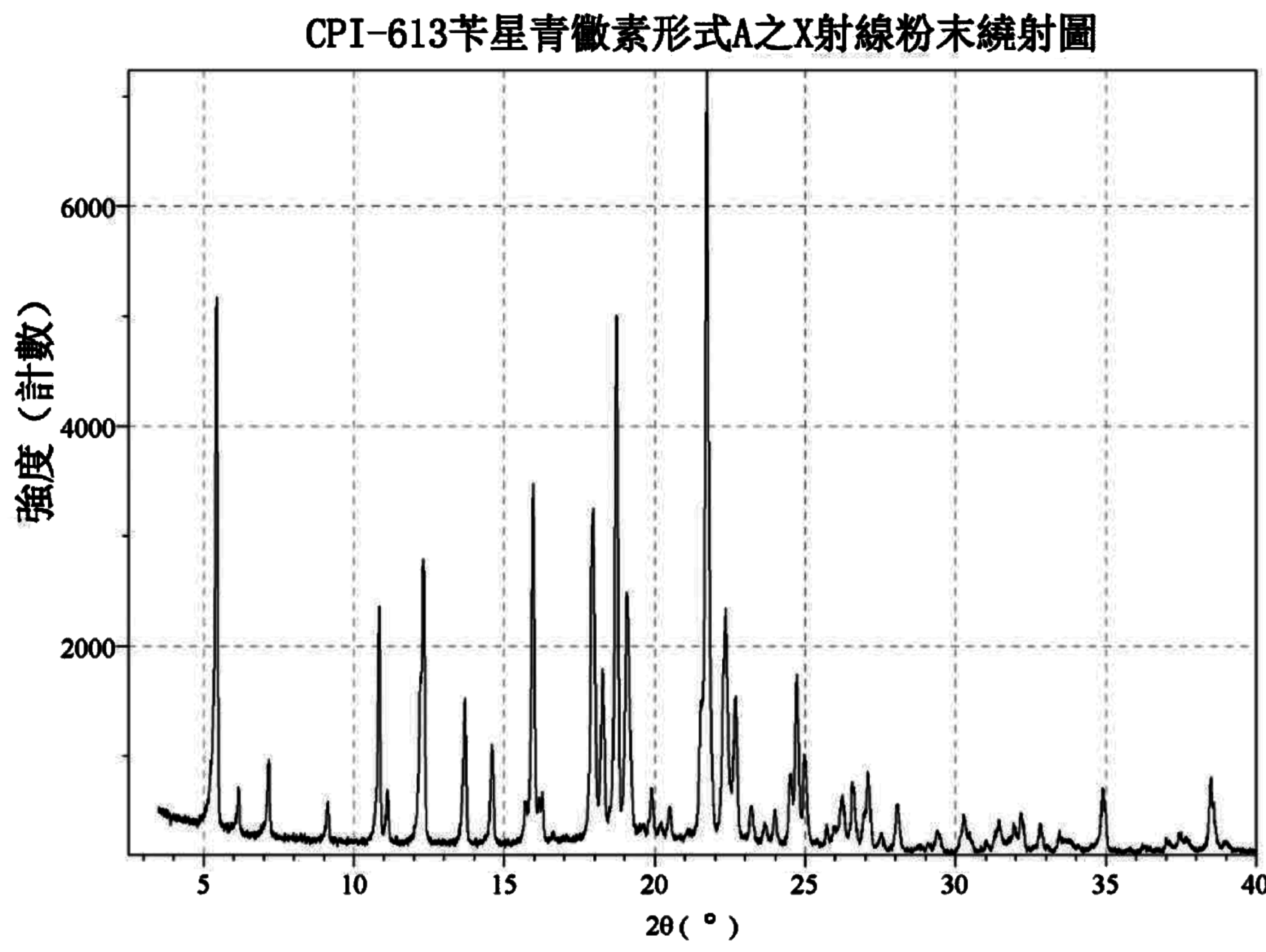
【圖7A】



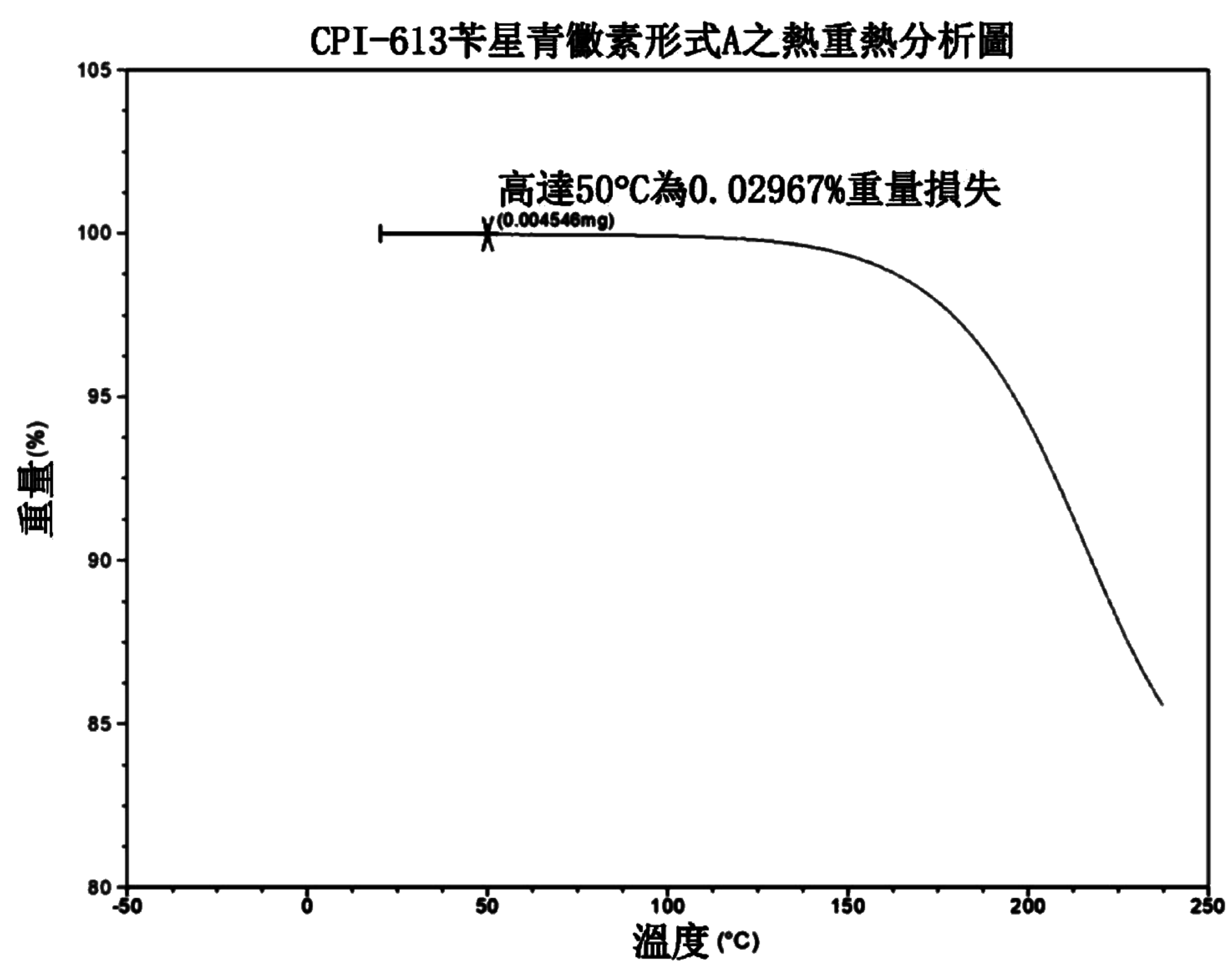
【圖7B】



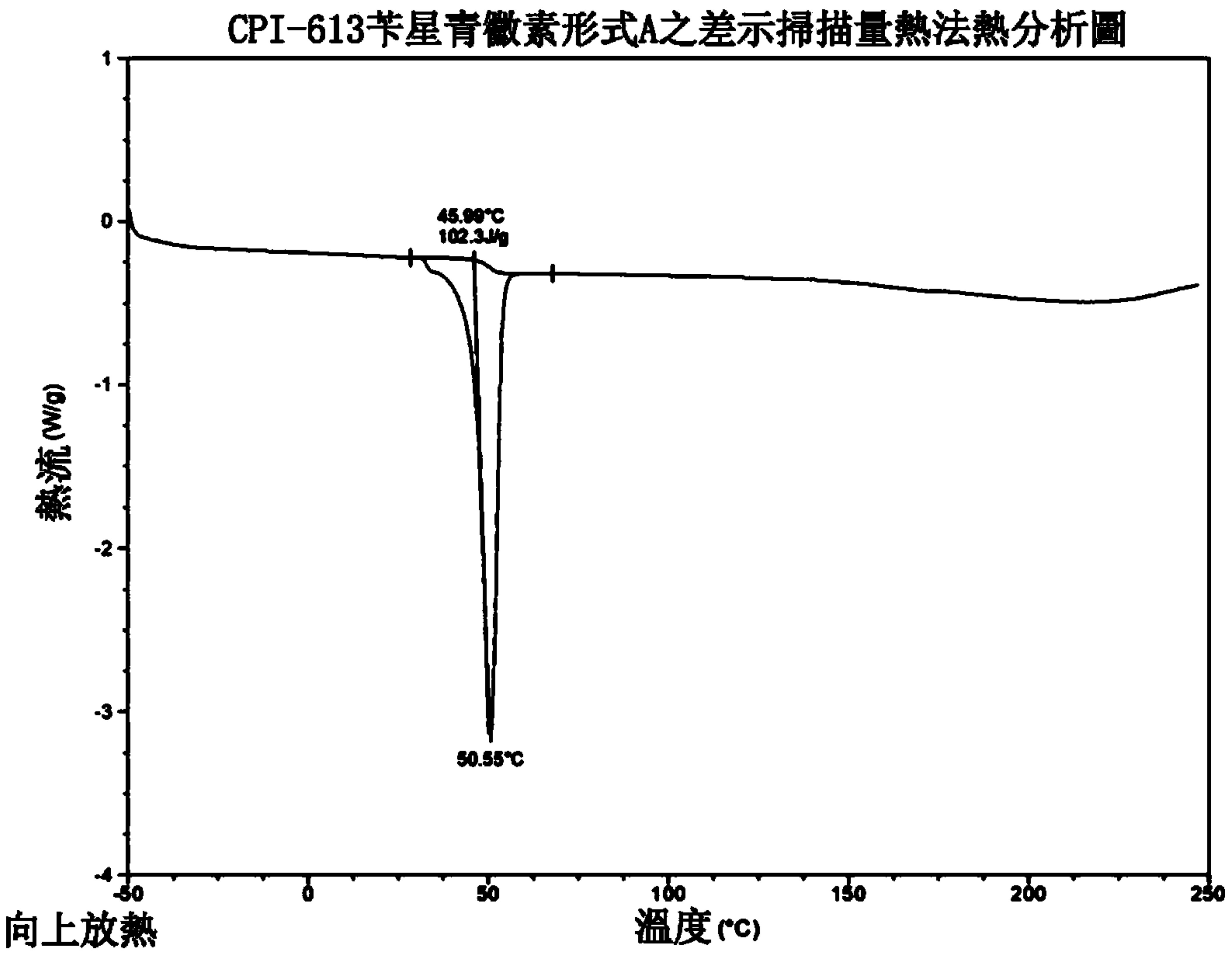
【圖7E】



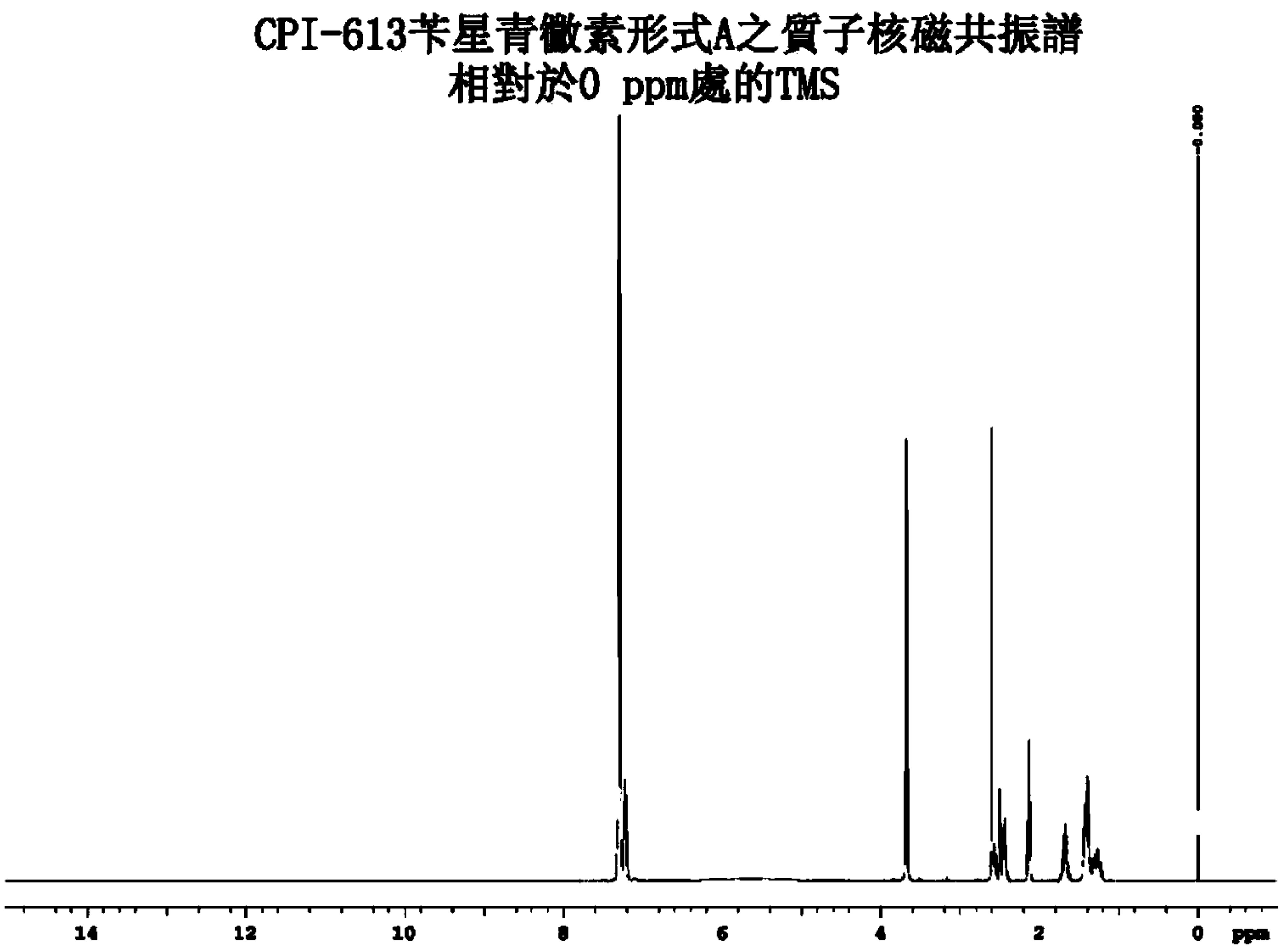
【圖8A】



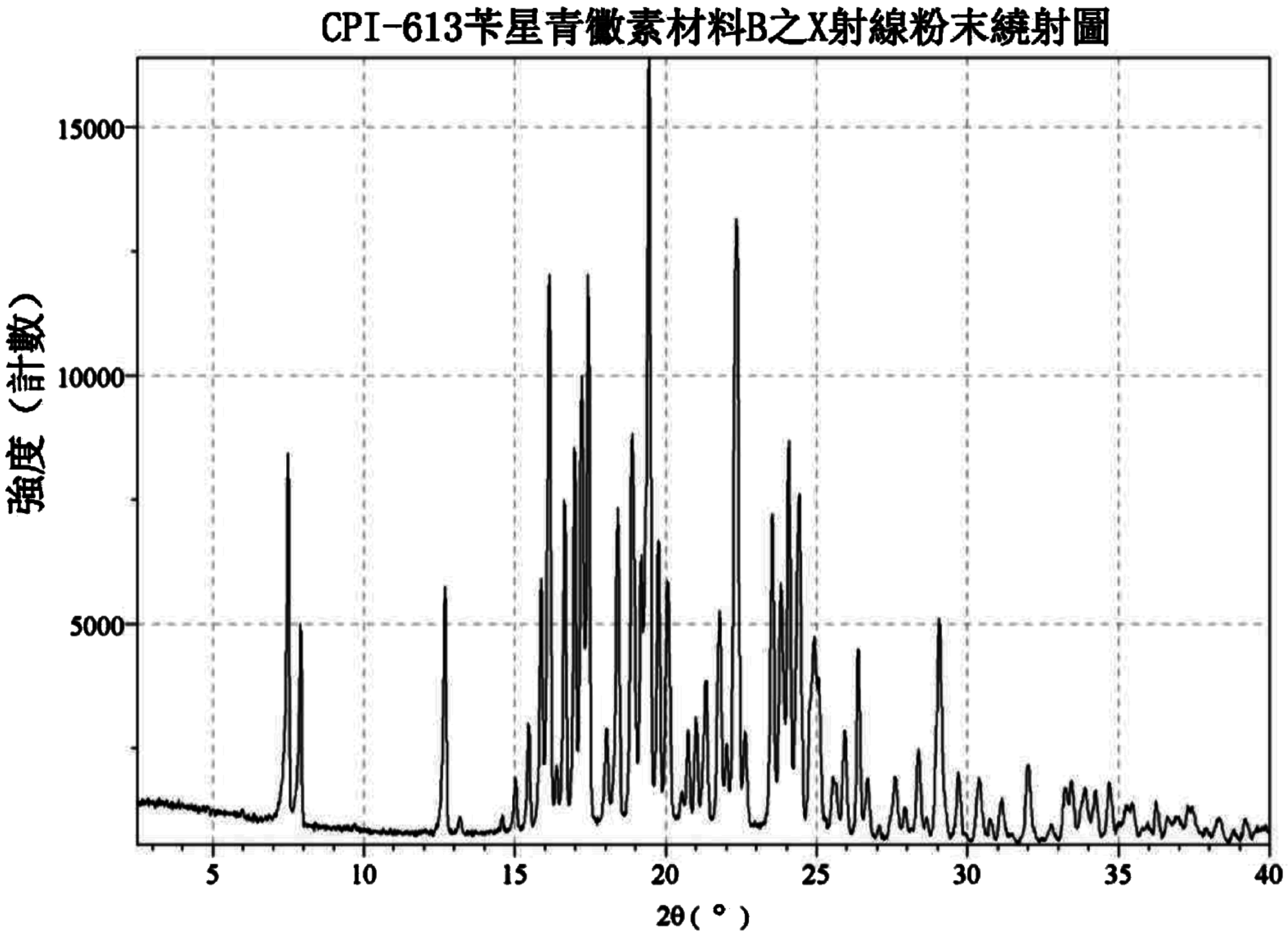
【圖8B】



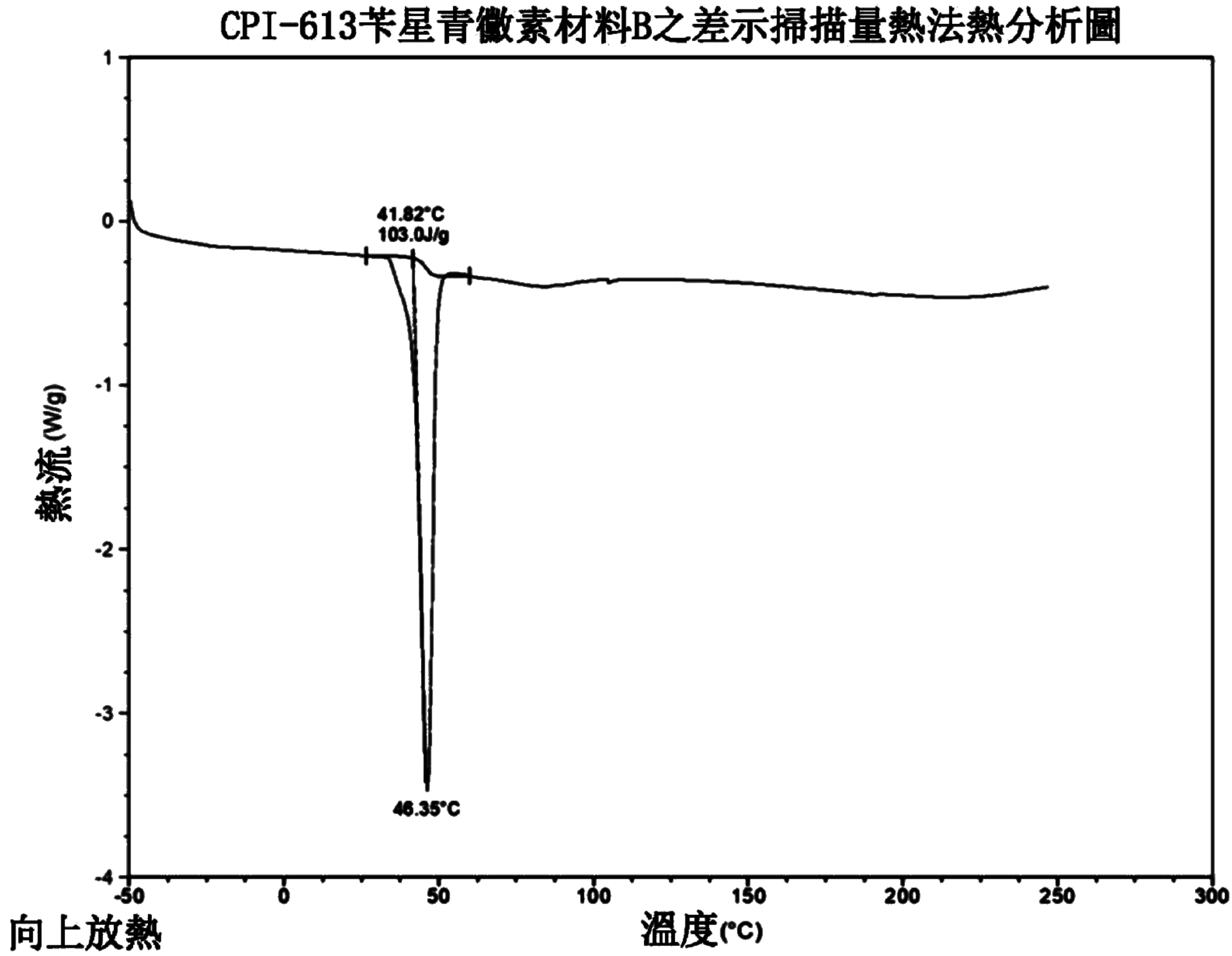
【圖8C】



【圖8D】

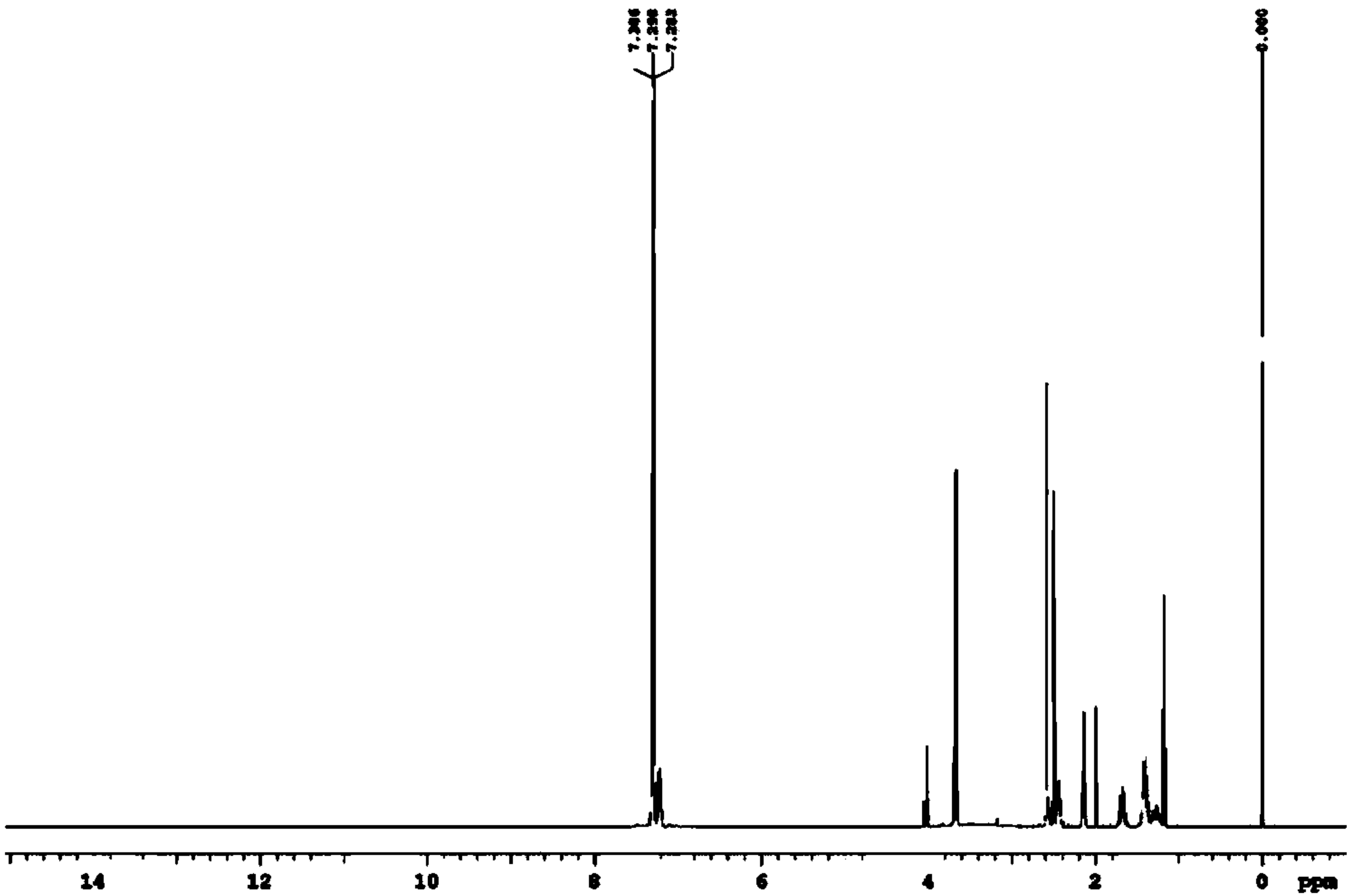


【圖9A】



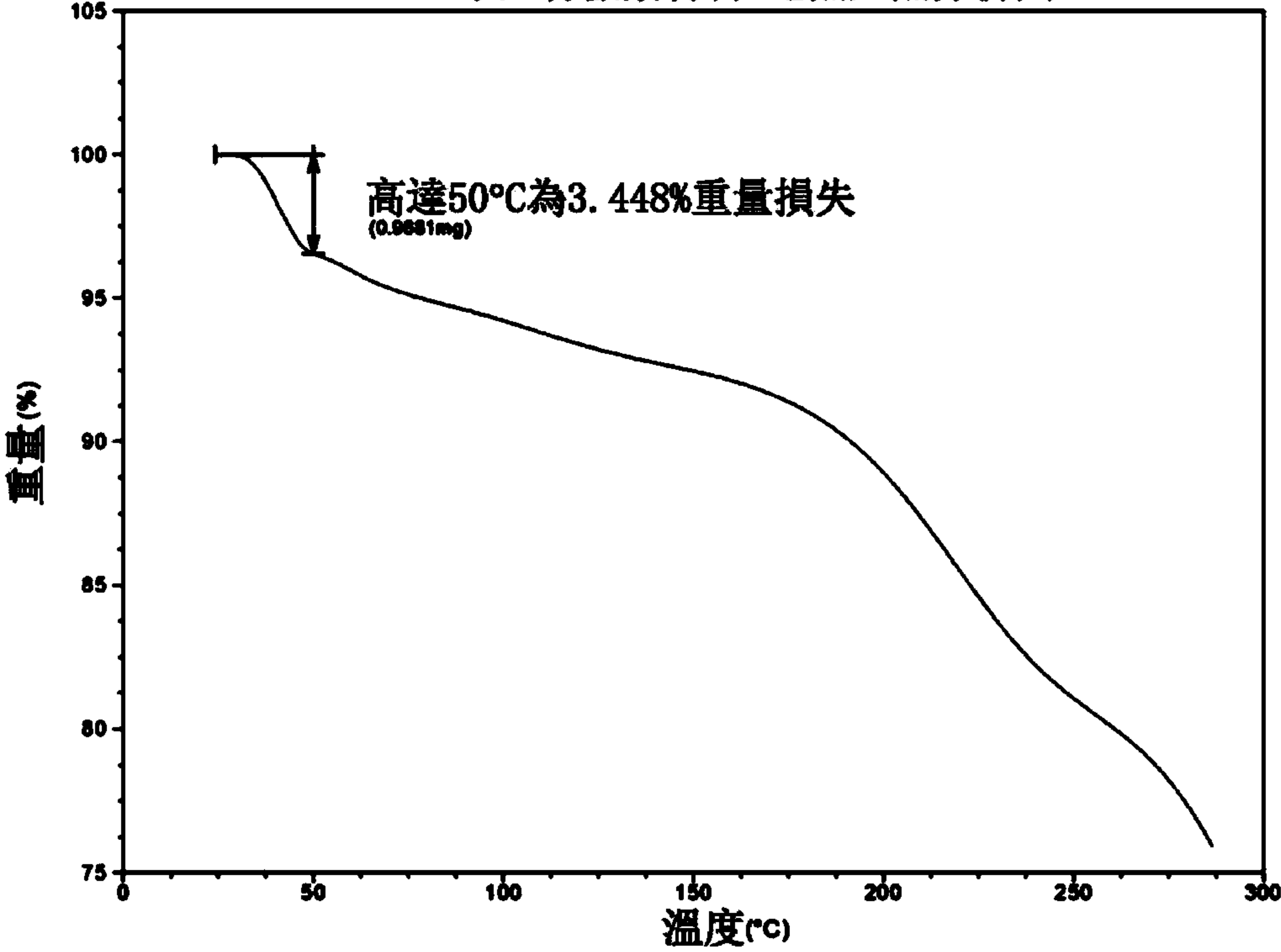
【圖9B】

CPI-613 芞星青黴素材料B之質子核磁共振譜
相對於0 ppm處的TMS

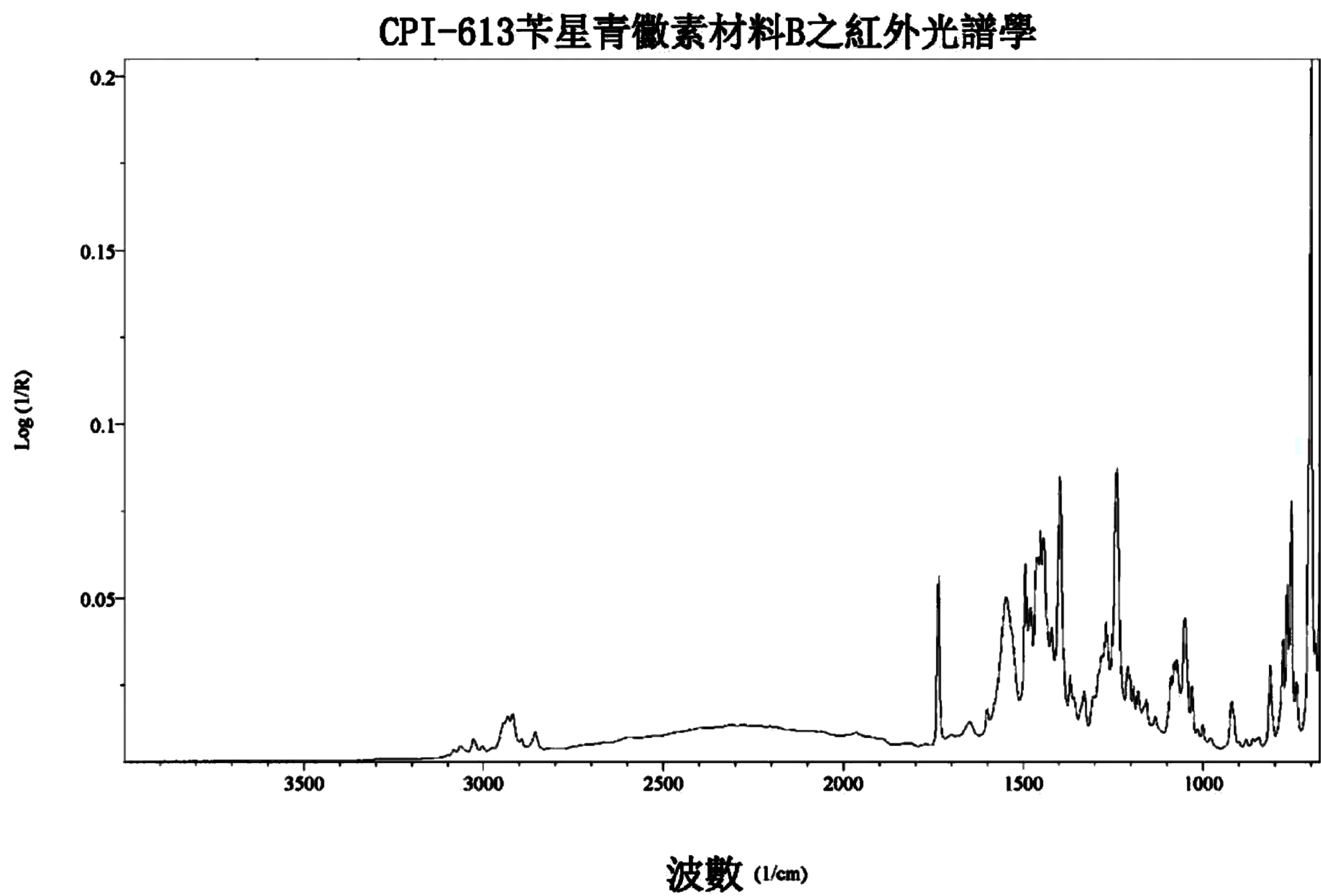


【圖9C】

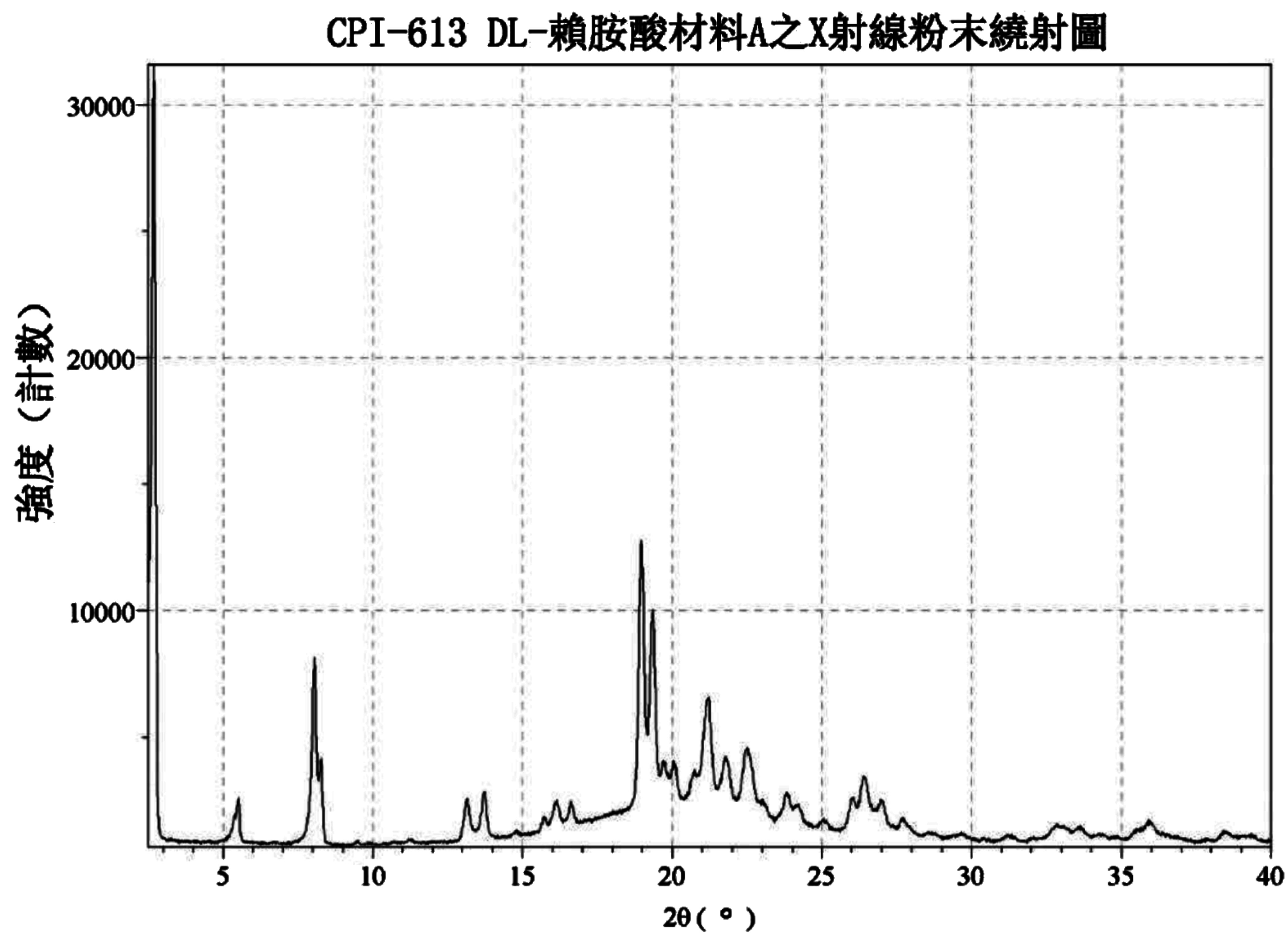
CPI-613 芞星青黴素材料B之熱重熱分析圖



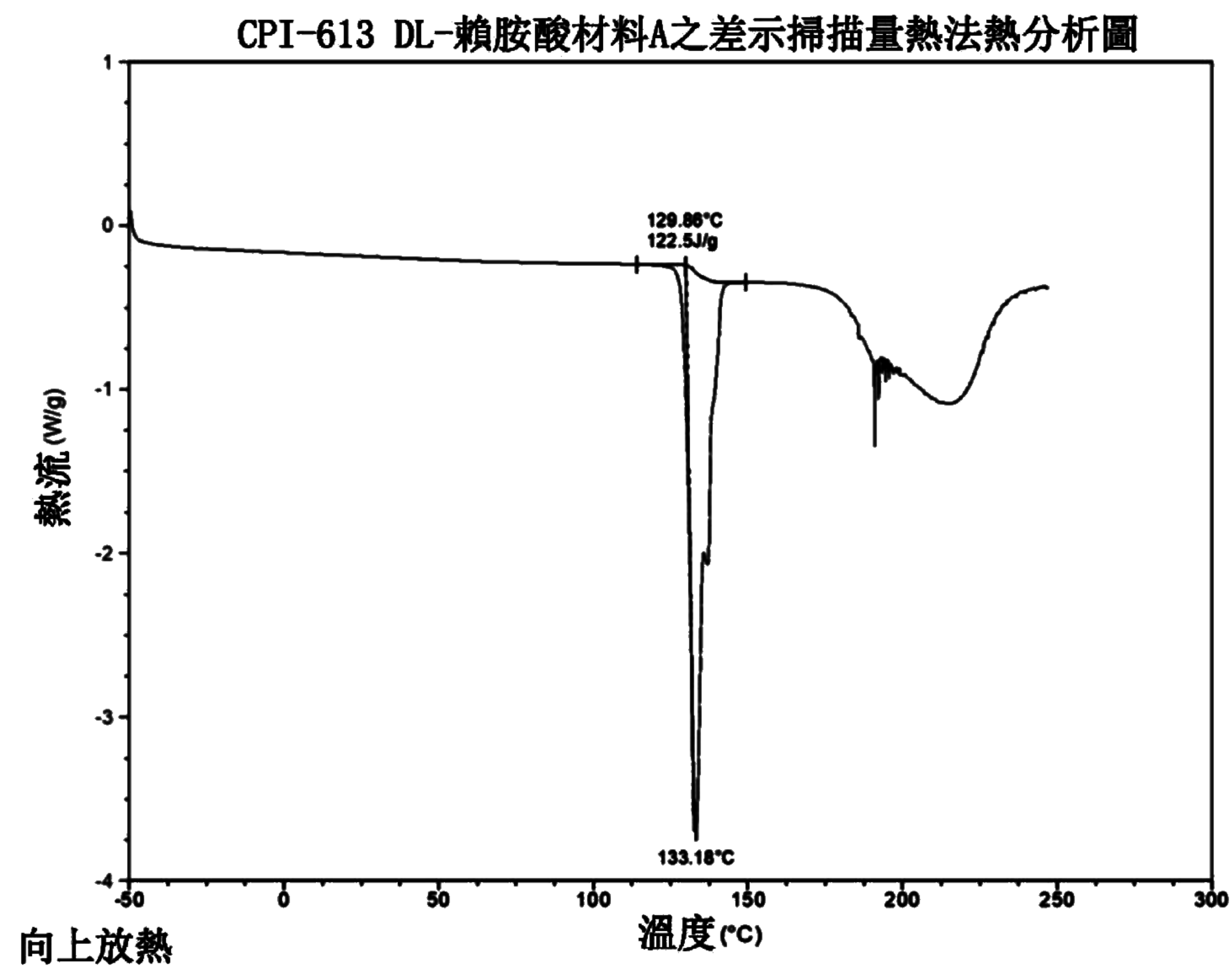
【圖9D】



【圖9E】

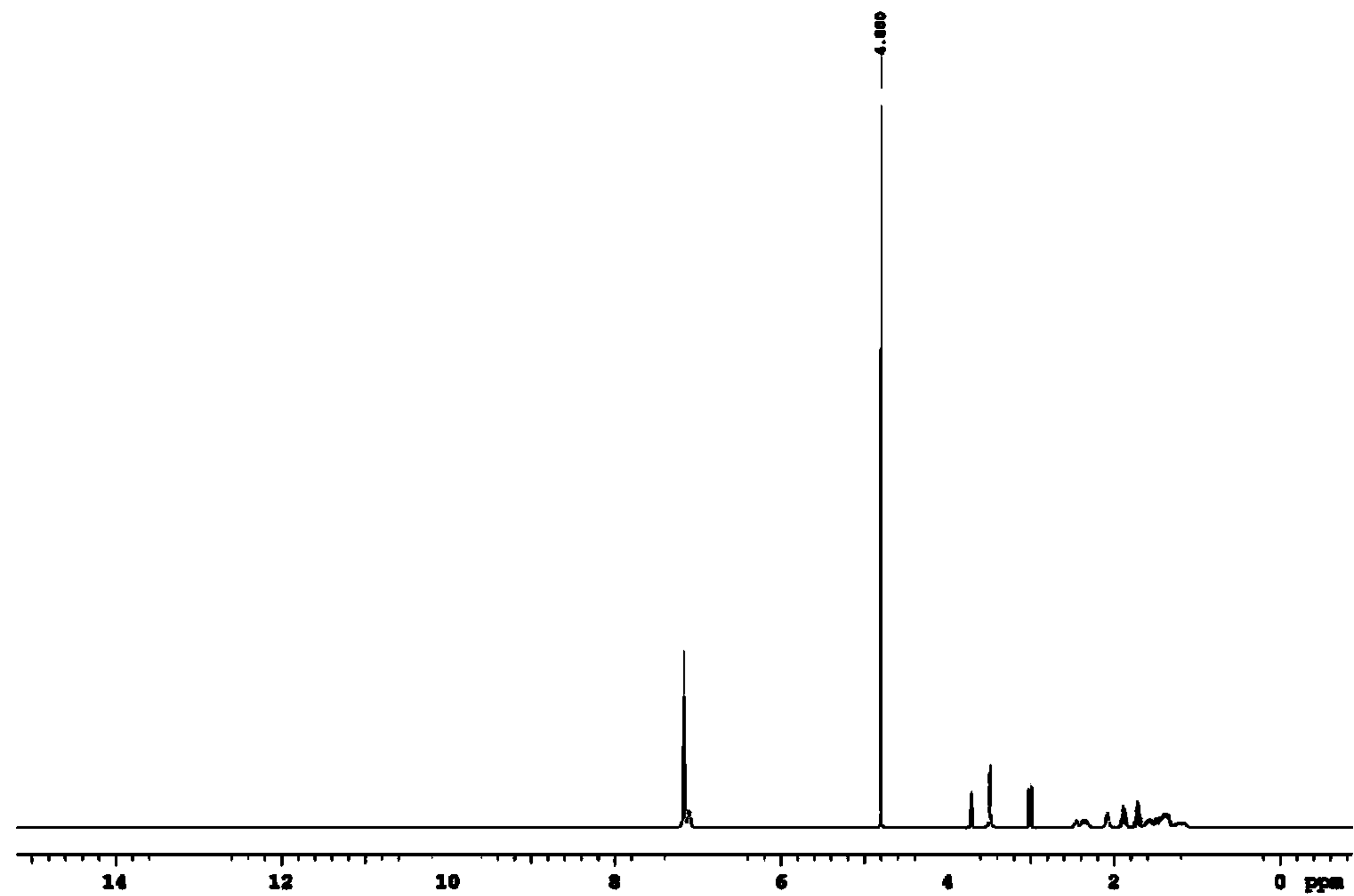


【圖10A】



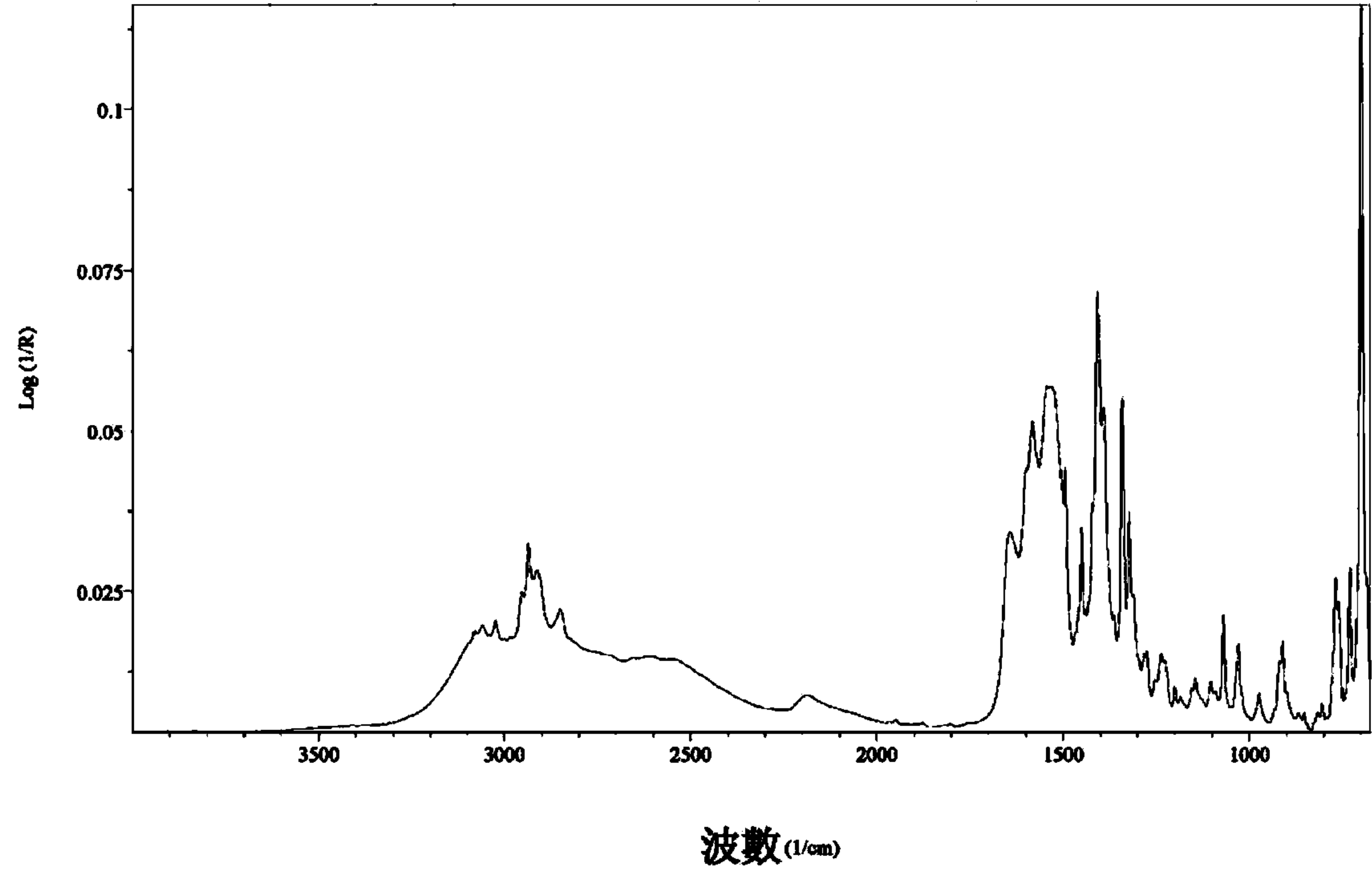
【圖10B】

CPI-613 DL-賴胺酸材料A之質子核磁共振譜
DMSO, 1H NMR, 相對於4.8 ppm處之溶劑

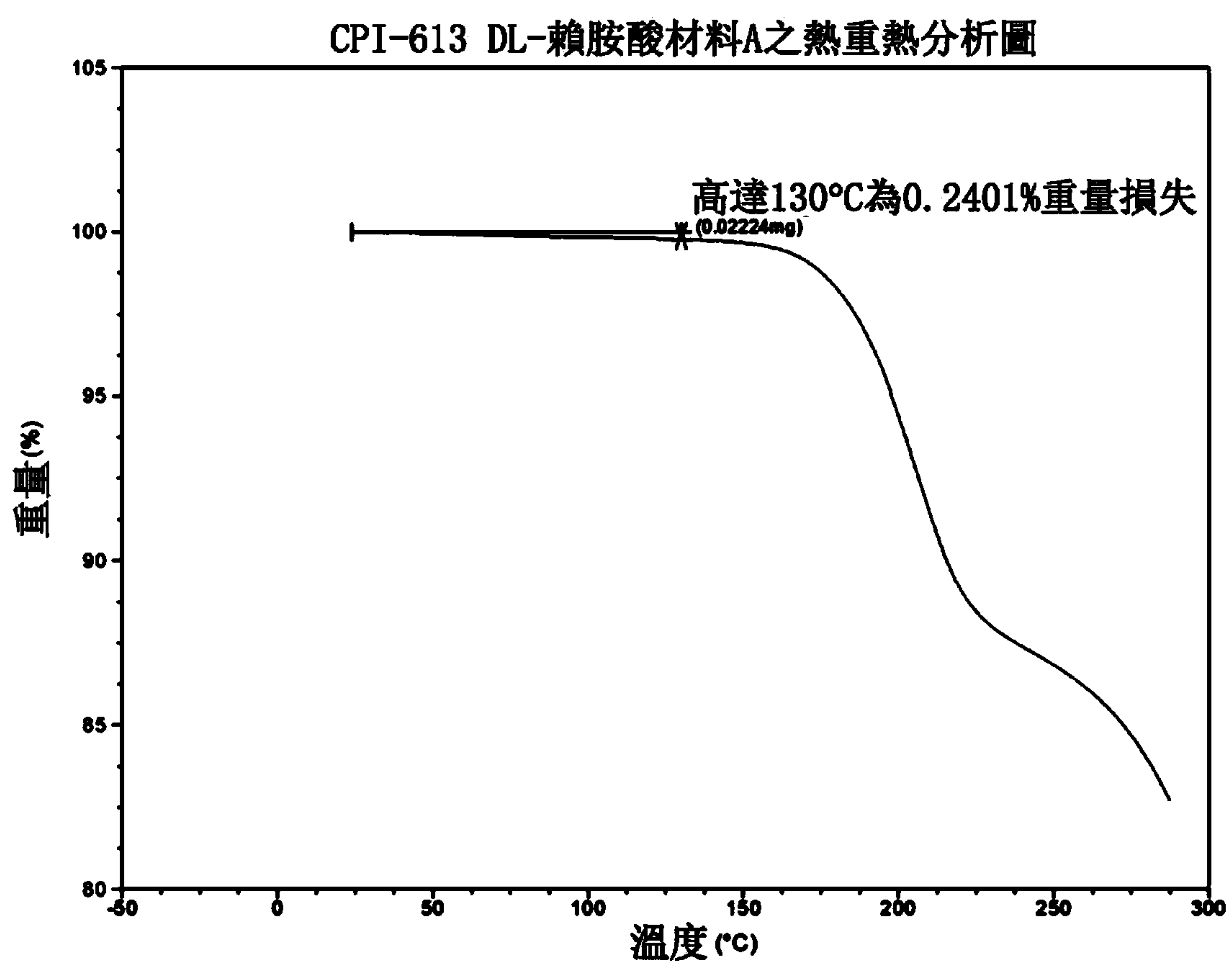


【圖10C】

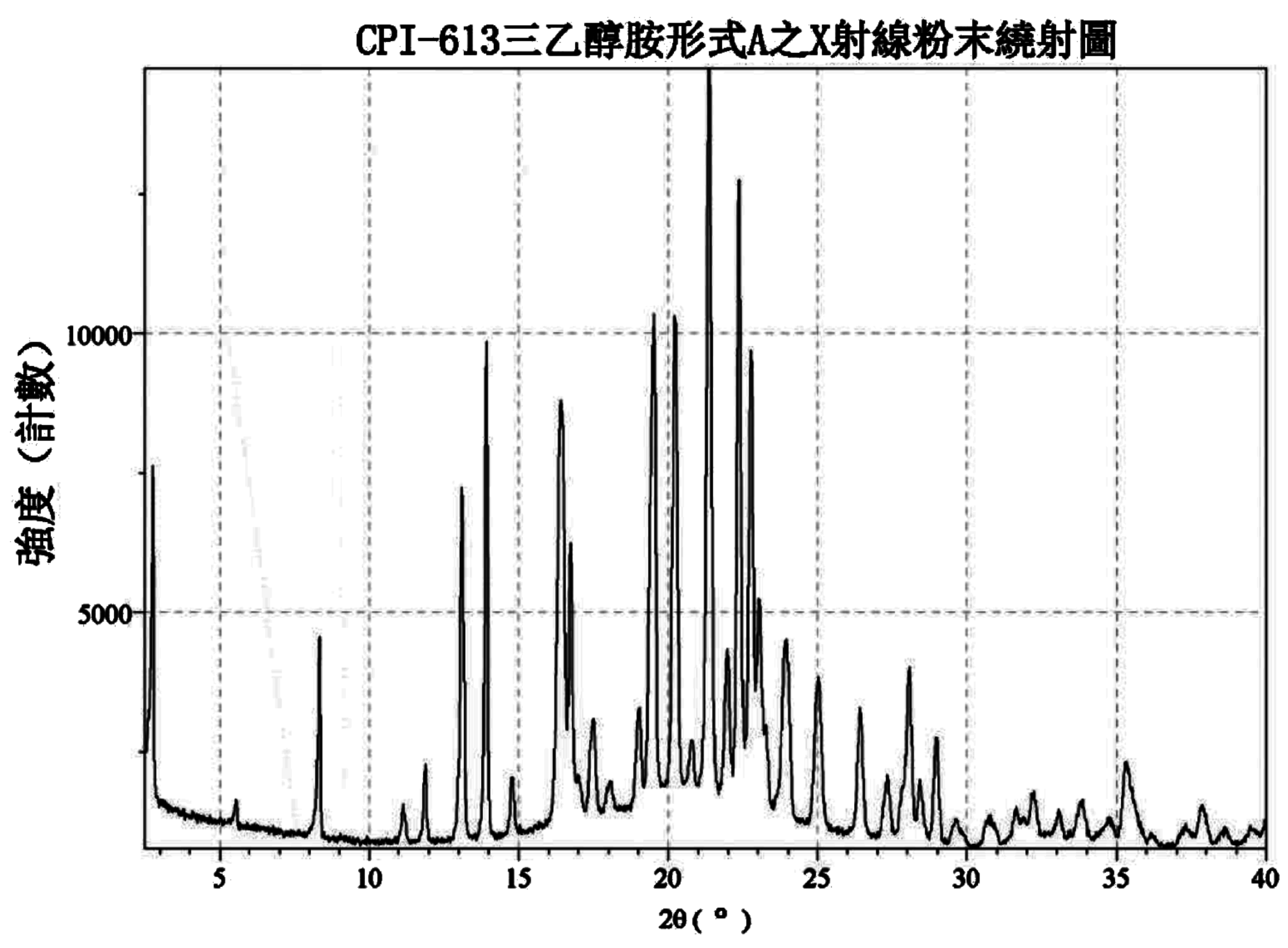
CPI-613 DL-賴胺酸材料A之紅外光譜學



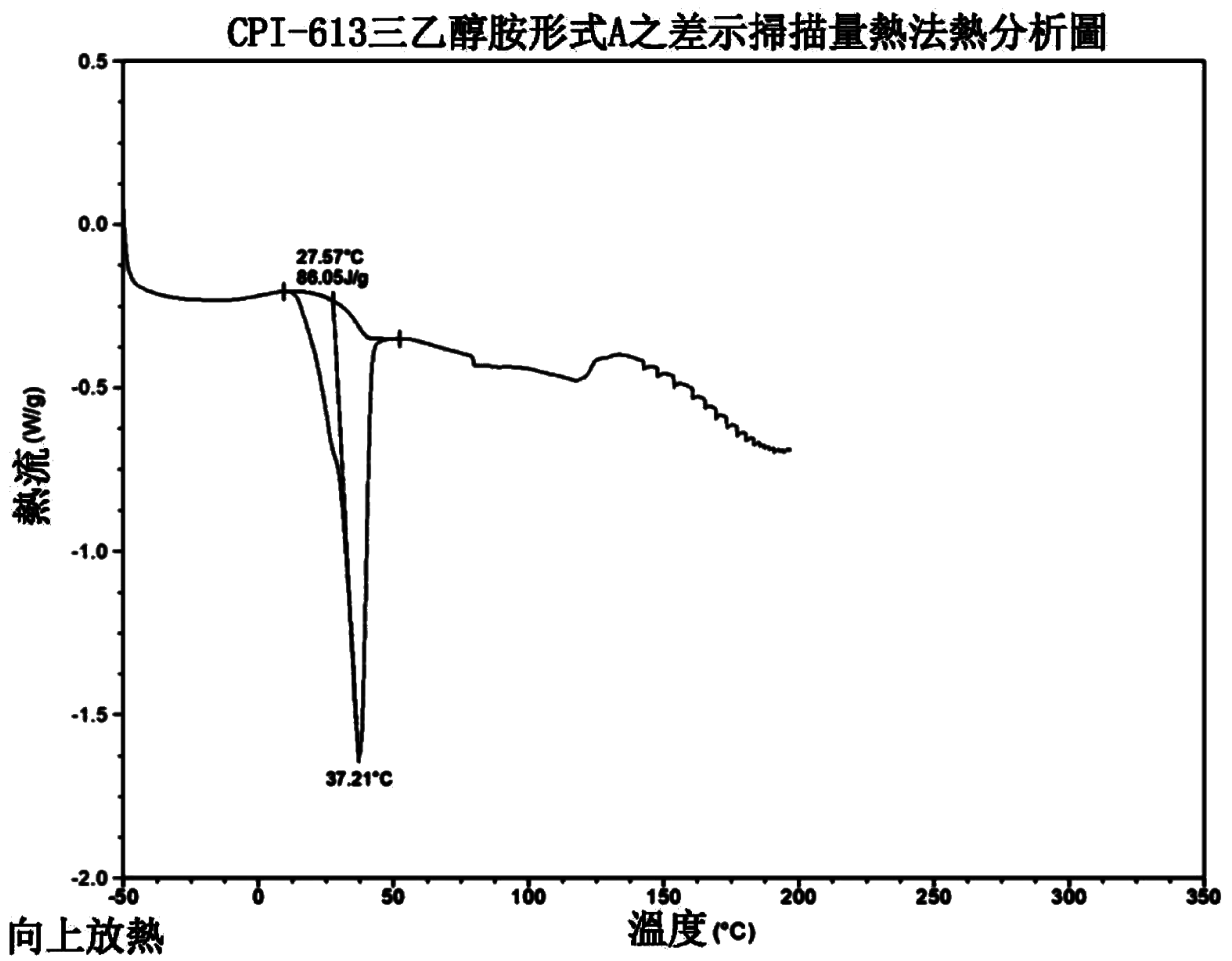
【圖10D】



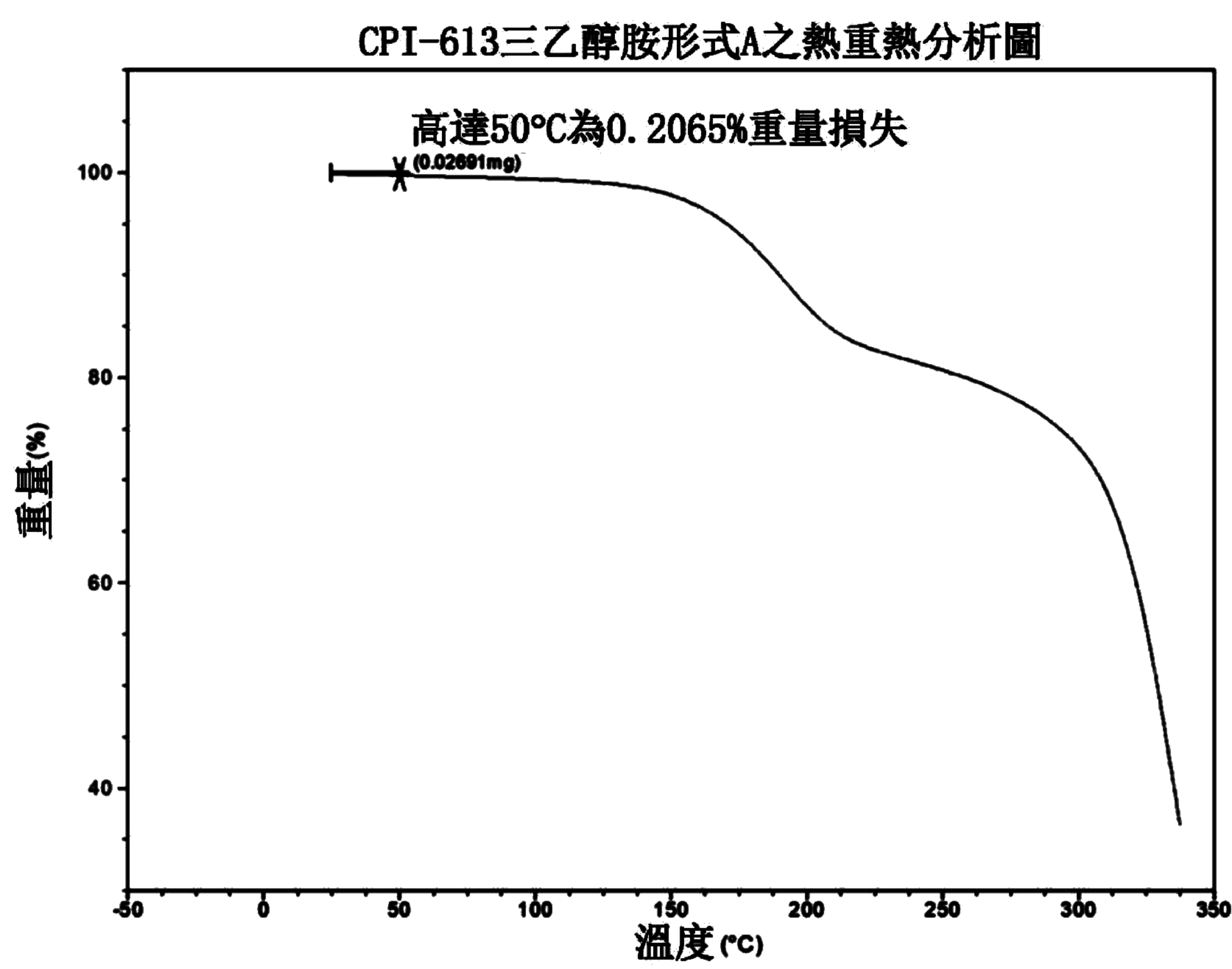
【圖10E】



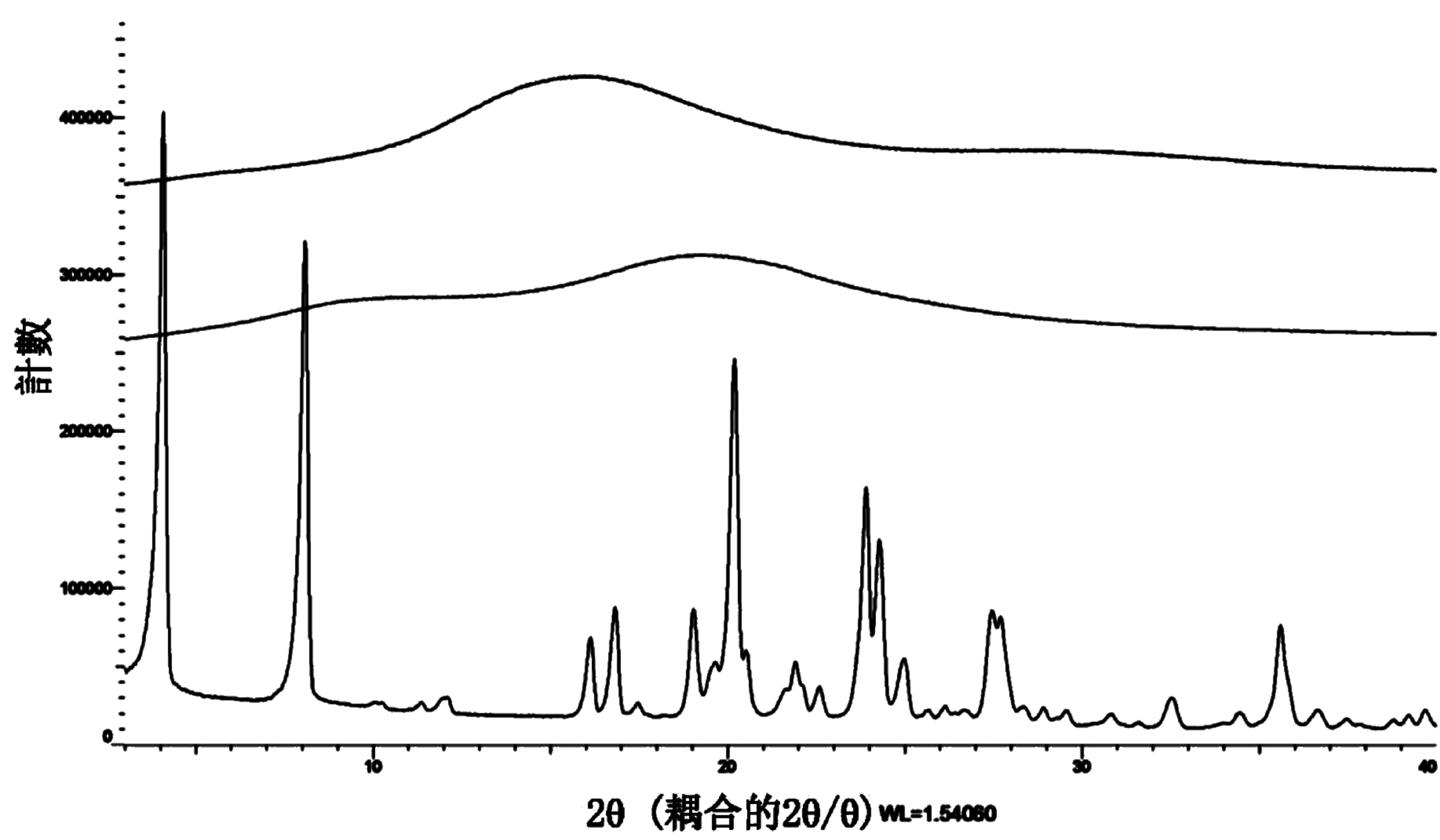
【圖11A】



【圖11B】



【圖11E】



【圖12】