



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113543779 A

(43) 申请公布日 2021.10.22

(21) 申请号 201980084168.6

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(22) 申请日 2019.12.20

代理人 于巧玲

(30) 优先权数据

62/782,938 2018.12.20 US

62/834,478 2019.04.16 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/067763 2019.12.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/132401 EN 2020.06.25

(71) 申请人 拉斐尔制药股份有限公司

地址 美国新泽西

(72) 发明人 R·G·L·肖尔 T·S·帕尔德

L·波特居

权利要求书1页 说明书32页 附图21页

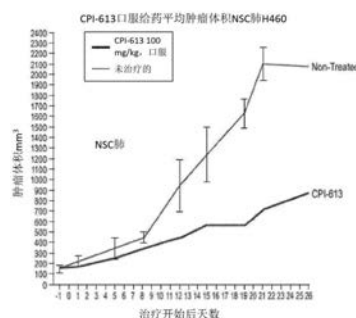
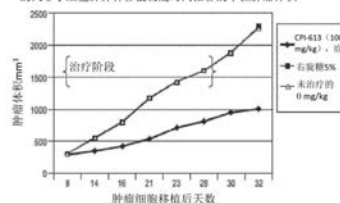
(54) 发明名称

使用6,8-双-苄硫基-辛酸的口服疗法

(57) 摘要

本发明提供了通过向有此需要的患者口服施用任选地与第二治疗剂组合的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗疾病或病症的方法和组合物。

与未治疗的荷瘤小鼠相比,经CPI-613口服治疗的小鼠中的人非小细胞肺癌移植瘤随时间推移的中位肿瘤体积



1. 一种治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法, 包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物以治疗所述疾病或病症的步骤。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述疾病或病症是癌症。

3. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是淋巴瘤。

4. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是白血病。

5. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是癌。

6. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是肉瘤。

7. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是骨髓瘤。

8. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是脑癌或脊髓癌。

9. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是黑素瘤。

10. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是胚细胞瘤。

11. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是生殖细胞肿瘤。

12. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是胰腺癌。

13. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述癌症是前列腺癌。

14. 根据权利要求3所述的方法, 其中所述淋巴瘤是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤。

15. 根据权利要求3所述的方法, 其中所述淋巴瘤是复发性或难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤。

16. 根据权利要求3所述的方法, 其中所述淋巴瘤是复发性或难治性伯基特淋巴瘤。

17. 根据权利要求3所述的方法, 其中所述淋巴瘤是具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤。

18. 一种用于向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法, 包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤。

使用6,8-双-苄硫基-辛酸的口服疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年12月20日提交的序列号为62/782,938的美国临时专利申请和于2019年4月16日提交的序列号为62/834,478的美国临时专利申请的权益和优先权;其各自的内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了通过口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗癌症的方法和组合物。

背景技术

[0004] CPI-613 (6,8-双-苄硫基-辛酸) 是首创研究小分子(硫辛酸类似物), 其靶向许多癌细胞所特有的改变的能量代谢。CPI-613已经在多期(即I、I/II和II期) 临床研究进行了评估, 并且已经被授予了用于治疗胰腺癌、急性髓性白血病(AML)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、伯基特淋巴瘤和骨髓增生异常综合征(MDS)的孤儿药指定。

[0005] CPI-613的临床应用的一个限制是其施用途径。CPI-613被配制成1M (150mg/mL) 三乙醇胺水溶液中的50mg/mL溶液, 其在施用前用无菌5%右旋糖稀释以用于注射。出于安全原因, 所得溶液必须经由中心静脉导管作为IV输注经30-120分钟施用给患者。

[0006] 需要一种安全和有效地施用CPI-613的替代方法。本发明解决这种需求, 并提供其他相关优点。

发明内容

[0007] 本发明提供了通过向需要此类治疗的患者口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗疾病或病症的方法和组合物。在某些实施例中, 疾病或病症不是胰腺癌或前列腺癌。在某些实施例中, 疾病或病症可以是癌症, 所述癌症可以是例如复发性或难治性的。癌症可以是例如淋巴瘤、白血病、癌、肉瘤、骨髓瘤、脑癌或脊髓癌、黑素瘤、胚细胞瘤、生殖细胞肿瘤、胰腺癌或前列腺癌。在某些实施例中, 癌症不是胰腺癌或前列腺癌。在某些实施例中, 癌症是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤, 包括本妥昔单抗和PD-1抑制剂失败的患者中的复发性或难治性霍奇金淋巴瘤、复发性或难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤、复发性或难治性伯基特淋巴瘤或具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤。

[0008] 本发明进一步提供了通过向需要此类治疗的患者口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗疾病或病症的方法和组合物, 条件是所述疾病或病症不是前列腺癌, 并且进一步的条件是当所述疾病或病症是胰腺癌时, 所述治疗不进一步包含向患者施用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合。本发明进一步提供了通过向需要此类治疗的患者口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗疾病或病症的方法和组合物, 条件是(a) 所述疾病或病症不是前列腺癌; (b) 所述治疗不进一步包括向所述患者施用自噬抑制剂; 和(c) 当所述疾病或病症是胰腺癌时, 所

述治疗不进一步包含向所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合。本发明进一步提供了通过向需要此类治疗的患者口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗癌症的方法和组合物,条件是所述癌症不是前列腺癌,并且进一步的条件是当所述癌症是胰腺癌时,所述治疗不进一步包含向所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合。本发明进一步提供了通过向需要此类治疗的患者口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗癌症的方法和组合物,条件是(a)所述癌症不是前列腺癌,(b)所述治疗不进一步包含向所述患者施用自噬抑制剂;和(c)当所述癌症是胰腺癌时,所述治疗不进一步包含向所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合。本发明进一步提供了通过向需要此类治疗的患者口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗癌症的方法和组合物,条件是所述癌症不是前列腺癌或胰腺癌。本发明进一步提供了通过向需要此类治疗的患者口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐来治疗癌症的方法和组合物,条件是所述癌症不是前列腺癌或胰腺癌,并且进一步的条件是所述治疗不进一步包含向所述患者施用自噬抑制剂。癌症可以是例如淋巴瘤、白血病、癌、肉瘤、骨髓瘤、脑癌或脊髓癌、黑素瘤、胚细胞瘤或生殖细胞肿瘤。

[0009] 本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是所述患者不需要治疗前列腺癌,并且进一步的条件是当所述患者需要治疗胰腺癌时,也不给所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合以治疗胰腺癌。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是(a)所述患者不需要治疗前列腺癌,(b)也不给所述患者施用自噬抑制剂,和(c)当所述患者需要治疗胰腺癌时,也不给所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合以治疗胰腺癌。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是所述患者不需要治疗前列腺癌或胰腺癌。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是(a)所述患者不需要治疗前列腺癌或胰腺癌,和(b)也不给所述患者施用自噬抑制剂。

[0010] 在下面的详细说明中,将更详细地描述本发明的前述方面以及附加实施例。

附图说明

[0011] 图1描绘了口服6,8-双-苄硫基-辛酸在小鼠的人非小细胞肺癌异种移植物中的抗肿瘤功效。

[0012] 图2描绘了口服6,8-双-苄硫基-辛酸在小鼠的人胰腺癌异种移植物中的抗肿瘤功效。

[0013] 图3A和3B分别描述了用口服CPI-613和氯喹或二甲双胍治疗C57B1/6小鼠中的MFL2同源肿瘤。

[0014] 图4描绘了用口服CPI-613和阿霉素治疗Balb/c小鼠中的Baf3-P210同源肿瘤。

[0015] 图5A、5B和5C呈现了CPI-613哌嗪材料A的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图和质子核磁共振谱。

[0016] 图6A、6B、6C、6D和6E呈现了CPI-613哌嗪形式B的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱、热重热谱图和红外光谱。

[0017] 图7A、7B、7C、7D和7E呈现了CPI-613哌嗪材料C的X射线粉末衍射图、热重热谱图、质子核磁共振谱、差示扫描量热法热谱图和红外光谱。

[0018] 图8A、8B、8C和8D呈现了CPI-613苄星形式A的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱和热重热谱图。

[0019] 图9A、9B、9C、9D和9E呈现了CPI-613苄星材料B的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱、热重热谱图和红外光谱。

[0020] 图10A、10B、10C、10D和10E呈现了CPI-613 DL-赖氨酸材料A的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱、红外光谱和热重热谱图。

[0021] 图11A、11B、11C、11D和11E呈现了CPI-613三乙醇胺形式A的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱、红外光谱和热重热谱图。

[0022] 图12呈现了6,8-双-苄硫基-辛酸与Eudragit L100或醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)的固体无定形分散体制剂的X射线粉末衍射图(分别为顶部和中间衍射图),以及结晶6,8-双-苄硫基-辛酸的X射线粉末衍射图(底部衍射图)。

具体实施方式

[0023] 本发明提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物通过向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物来治疗所述疾病或病症。本发明进一步提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物通过向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物来治疗所述疾病或病症,条件是所述疾病或病症不是前列腺癌,并且进一步的条件是当所述疾病或病症是胰腺癌时,所述治疗不进一步包含向所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合。本发明进一步提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物通过向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物来治疗所述疾病或病症,条件是(a)所述疾病或病症不是前列腺癌,(b)所述治疗不进一步包含向所述患者施用自噬抑制剂;和(c)当所述疾病或病症是胰腺癌时,所述治疗不进一步包括向所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合。

[0024] 本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药

学上可接受的盐的药物组合物的步骤。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是所述患者不需要治疗前列腺癌,并且进一步的条件是当所述患者需要治疗胰腺癌时,也不给所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合以治疗胰腺癌。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,该方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是(a)所述患者不需要治疗前列腺癌,(b)也不给所述患者施用自噬抑制剂,和(c)当所述患者需要治疗胰腺癌时,也不给所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合以治疗胰腺癌。

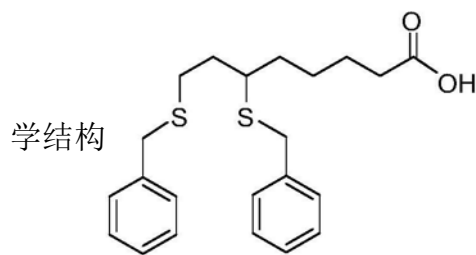
[0025] 除非另有说明,否则本发明的实践采用有机化学、药理学和生物化学的常规技术。在文献中解释了此类技术,诸如“综合有机合成(Comprehensive Organic Synthesis)”(B.M.Trost&I.Fleming,编辑,1991-1992);其通过引用并入。本发明的各个方面在下面的章节中阐述;然而,在一个特定章节中描述的本发明的方面不限于任何特定章节。

[0026] I. 定义

[0027] 为了便于理解本发明,下面定义许多术语和短语。

[0028] 除非上下文不适当,否则如本文所用的术语“一(a)”、“一个(an)”和“该”意指“一个或多个”,并且包括复数

[0029] 术语“6,8-双-苄硫基-辛酸”是指称为德韦米司他或CPI-613的化合物,其具有化



[0030] 本发明组合物中含有的某些化合物可以特定的几何或立体异构形式存在。本发明考虑了落入本发明范围内的所有此类化合物,包括顺式和反式异构体,R-和S-对映异构体,非对映异构体,(D)-异构体,(L)-异构体,它们的外消旋混合物以及它们的其他混合物。

[0031] 如本文所用,术语“自噬抑制剂”是指能够通过任何机制(例如,通过影响自噬体或其负载的形成)抑制任何类型的自噬(例如,巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬、线粒体自噬或脂噬)的化合物。自噬抑制剂的实例包括但不限于Mdivi-1、环孢菌素A、4-氨基喹啉、3-甲基腺嘌呤(3-MA,CAS#5142-23-4)、MHY1485(CAS#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)-1,2,3,4-四氢吡啶-9-胺、4-(((1-(2-氟苯基)环戊基)-氨基)甲基)-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯酚、6-氟-N-[4-氟苄基]喹唑啉-4-胺、N-乙酰基-L-半胱氨酸、L-天冬酰胺、N2,N4-二苄基喹唑啉-2,4-二胺、(2S,3S)-反式-环氧琥珀酰-L-亮氨酸氨基-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、亮抑酶肽、2-(4-吗啉基)-8-苯基-1(4H)-苯并吡喃-4-酮、4,6-二-4-吗啉基-N-(4-硝基苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺、胃酶抑素A、2-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺、6-氟-N-[(4-氟苯基)甲基]-4-喹唑啉

胺、毒胡萝卜素、阿莫地喹、青蒿素、甲氟喹、伯氨喹、哌喹、奎纳克林、U0126、3-甲基腺嘌呤、巴弗洛霉素A1、氯喹、羟基氯喹、维替泊芬、LY294002、SB202190、SB203580、SC79和渥曼青霉素。

[0032] 如本文所用,术语“患者”是指将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,鼠科动物、猿、马科动物(马)、牛科动物(牛)、猪、犬科动物、猫科动物等)。术语“患者”最优选地是指人类。

[0033] “治疗有效量”是指足以抑制、停止或引起特定患者或患者群体中所治疗的病症或病况改善的化合物的量。例如,治疗有效量可为足以减缓疾病进展或预防或延迟其复发(诸如预防或延迟复发的维持治疗)的药品量。治疗有效量可以在实验室或临床环境中通过实验确定,或者可以是美国食品药品监督管理局或等效的外国机构的指南针对所治疗的特定疾病和患者所要求的量。应当理解,确定适当的剂型、剂量和施用途径是在制药和医疗领域中的普通技术水平之内。

[0034] “治疗”是指与所治疗的病症相关联或由其引起的至少一种症状或特征的急性或预防性减小或减轻。例如,治疗可包括病症症状的减少或病症的完全根除。作为另一个实例,治疗可包括减缓疾病的进展,或预防或延迟其复发,诸如预防或延迟复发的维持治疗。

[0035] 如本文所用,术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性赋形剂的组合,使得该组合物适合于施用于人。

[0036] 本文采用的短语“药学上可接受的”是指在合理判断范围内,适用于与人类组织接触,具有可接受的毒性、刺激性、过敏性反应以及其他与合理的收益/风险比相称的问题或并发症的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0037] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指适用于人类的任何标准药物赋形剂。对于赋形剂的实例,参见,例如,Martin,“雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)”,第15次修订,Mack Publ.Co.,宾夕法尼亚州伊斯顿[1975]。

[0038] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指适于向人类施用的本发明化合物的任何盐(例如,酸或碱)。如本领域的技术人员所知,本发明化合物的“盐”可衍生自无机或有机酸和碱。酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、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。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_3 的化合物,其中W为 C_{1-4} 烷基等。

[0039] 盐的进一步的实例包括使用第8,263,653号美国专利中描述的离子配对剂制成的盐,其全部公开内容通过引用并入本文。还可在全部公开内容通过引用并入本文的“药用盐特性、选择和使用手册(Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use)”,UIPAC,Wiley-VCH,P.H.Stahl,编辑的指导下选择其他离子配对剂。

[0040] 盐的进一步的实例包括乙酸盐、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(flucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酯酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐等。

盐的其他实例包括与合适的阳离子诸如 Na^+ 、 NH_4^+ 和 NW_4^+ (其中W为 C_{1-4} 烷基)混合的本发明化合物的阴离子等。术语“烷基”是本领域公知的,并且包括饱和脂族基,包括直链烷基和支链烷基。

[0041] 在某些实施例中,药学上可接受的盐是由下列酸制备的那些:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、palicylic、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。在某些其他实施例中,药学上可接受的盐是碱金属盐或碱土盐,诸如羧酸基的钠盐、钾盐或钙盐。

[0042] 对于治疗用途,本发明化合物的盐被设想为是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的酸和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。

[0043] 在整个说明书中,在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分时,或在过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤时,可以预期另外存在基本上由所列举的组分组成或由所列举的组分组成的本发明的组合物,和基本上由所列举的步骤组成或由所列举的步骤组成的根据本发明的过程和方法。

[0044] 一般来说,除非另有说明,否则指定百分比的组合物按重量计。进一步,如果变量没有伴随定义,则以变量的先前定义为准。

[0045] II. 治疗应用

[0046] 本发明提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物通过向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物来治疗所述疾病或病症。本发明进一步提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物通过向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物来治疗所述疾病或病症,条件是所述疾病或病症不是前列腺癌,并且进一步的条件是当所述疾病或病症是胰腺癌时,所述治疗不包含向所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合。本发明进一步提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物通过向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物来治疗所述疾病或病症,条件是(a)所述疾病或病症不是前列腺癌,(b)所述治疗不进一步包含向所述患者施用自噬抑制剂;和(c)当所述疾病或病症是胰腺癌时,所述治疗不包含向所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合。本发明进一步提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物通过向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物来治疗所述疾病或病症,条件是所述疾病或病症不是前列腺癌或胰腺癌。本发明进一步提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物通过向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物来治疗所述疾病或病症,条件是(a)所述疾病或病症不是前列腺癌或胰腺癌;和(b)所述治疗不进一步包含向所述患者施用自噬抑制剂。

[0047] 本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,该方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,

8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是所述患者不需要治疗前列腺癌,并且进一步的条件是当所述患者需要治疗胰腺癌时,也不给所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合以治疗胰腺癌。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是(a)所述患者不需要治疗前列腺癌,(b)也不给所述患者施用自噬抑制剂,和(c)当所述患者需要治疗胰腺癌时,也不给所述患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合以治疗胰腺癌。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是所述患者不需要治疗前列腺癌或胰腺癌。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法,所述方法包含向所述患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤,条件是(a)所述患者不需要治疗前列腺癌或胰腺癌,和(b)也不给所述患者施用自噬抑制剂。

[0048] 疾病或病症的类型

[0049] 在某些实施例中,疾病或病症与能量代谢改变相关联。在某些实施例中,疾病或病症是癌症。在某些实施例中,疾病或病症是除前列腺癌或胰腺癌以外的癌症。在某些实施例中,疾病或病症是骨髓增生异常综合征。在某些实施例中,疾病或病症是阿尔茨海默病。在某些实施例中,疾病或病症是糖尿病。在某些实施例中,疾病或病症是微生物感染。在某些实施例中,微生物感染是细菌感染,诸如放线菌属、弯曲杆菌属(例如空肠弯曲杆菌)、埃希氏杆菌属(例如大肠杆菌)、钩端螺旋体属、假单胞菌属(例如铜绿假单胞菌)、志贺氏菌属(例如鲍氏志贺氏菌)、葡萄球菌属(例如金黄色葡萄球菌)或链球菌属(例如肺炎链球菌)细菌感染。在某些实施例中,微生物感染是酵母菌感染(例如念珠菌属)或真菌感染(例如隐球菌属)。在某些实施例中,微生物感染是例如通过隐孢子虫、贾第鞭毛虫、利什曼虫、新孢子虫、疟原虫、弓形虫、毛滴虫或锥虫感染的真核感染。在某些实施例中,疾病或病症是过度增殖性疾病。在某些实施例中,疾病或病症是牛皮癣。在某些实施例中,疾病或病症是神经病。在某些实施例中,疾病或病症是糖尿病性神经病。

[0050] 优选地,疾病或病症是癌症。该方法可以根据癌症的严重程度或类型进一步表征。在某些实施例中,癌症是I期或早期癌症,其中癌症很小并且仅在一个区域中。在某些实施例中,癌症是II期或III期,其中癌症较大并且已经生长到附近的组织或淋巴结。在某些实施例中,癌症是IV期或晚期或转移性的,其中癌症已扩散至身体其他部位。

[0051] 在某些实施例中,癌症是I期淋巴瘤,其中癌症在一个淋巴结区域中发现或癌症已侵入一个淋巴外器官或部位,但没有侵入任何淋巴结区域。在某些实施例中,癌症是II期淋巴瘤,其中癌症在横膈膜的同一侧的两个或更多个淋巴结区域中发现,或者癌症涉及一个器官及其区域淋巴结,在横膈膜同一侧的其他淋巴结区域中有或没有癌症。在某些实施例中,癌症是III期淋巴瘤,其中在横膈膜两侧的淋巴结中有癌症。在某些实施例中,癌症是IV期淋巴瘤,其中癌症已扩散到淋巴结之外的一个或多个器官。

[0052] 在某些实施例中,癌症是进行性或难治性的。在某些实施例中,癌症是转移性的。在某些实施例中,癌症是复现性或复发性的。在某些实施例中,癌症是复发性或难治性的。

在某些实施例中，癌症先前未经治疗。在某些实施例中，癌症先前未经全身疗法治疗。在某些实施例中，癌症先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗。在某些实施例中，患者未接受造血细胞移植。在某些实施例中，患者已经接受了造血细胞移植。

[0053] 在某些实施例中，癌症是淋巴瘤。在某些实施例中，癌症是T细胞淋巴瘤。在某些实施例中，癌症是B细胞淋巴瘤。在某些实施例中，癌症是套细胞淋巴瘤。在某些实施例中，癌症是白血病。在某些实施例中，癌症是急性髓性白血病。在某些实施例中，癌症是癌。在某些实施例中，癌症是肉瘤。在某些实施例中，癌症是骨髓瘤。在某些实施例中，癌症是脑癌或脊髓癌。在某些实施例中，癌症是黑素瘤。在某些实施例中，癌症是胚细胞瘤。在某些实施例中，癌症是生殖细胞肿瘤。在某些实施例中，疾病或病症是胰腺癌。在某些实施例中，疾病或病症不是胰腺癌。在某些实施例中，癌症是转移性胰腺癌。在某些实施例中，癌症是局部晚期胰腺癌。在某些实施例中，癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的局部晚期胰腺癌。在某些实施例中，癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的转移性胰腺癌。在某些实施例中，癌症是先前未经治疗的组织学或细胞学上记录的且可测量的局部晚期胰腺癌。在某些实施例中，癌症是先前未经治疗的组织学或细胞学上记录的且可测量的转移性胰腺癌。在某些实施例中，癌症是先前未经全身疗法治疗的组织学或细胞学上记录的且可测量的局部晚期胰腺癌。在某些实施例中，癌症是先前未经全身疗法治疗的组织学或细胞学上记录的且可测量的转移性胰腺癌。在某些实施例中，癌症是先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗的组织学或细胞学上记录的且可测量的局部晚期胰腺癌。在某些实施例中，癌症是先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗的组织学或细胞学上记录的且可测量的转移性胰腺癌。在某些实施例中，癌症是先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗的局部晚期胰腺癌。在某些实施例中，癌症是先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗的胰腺癌。在某些实施例中，癌症是转移性胰腺癌，其未同时用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中，癌症是局部晚期胰腺癌，其未同时用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中，癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的局部晚期胰腺癌，其未同时用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中，癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的转移性胰腺癌，其未同时用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中，癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的局部晚期胰腺癌，其先前未经治疗并且未同时用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中，癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的转移性胰腺癌，其先前未经治疗并且未同时用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中，癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的局部晚期胰腺癌，其先前未经全身疗法治疗并且未同时用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些

实施例中,癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的转移性胰腺腺癌,其先前未经全身疗法治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的局部晚期胰腺腺癌,其先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是组织学或细胞学上记录的且可测量的转移性胰腺腺癌,其先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是局部晚期胰腺腺癌,其未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是转移性胰腺腺癌,其未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是局部晚期胰腺腺癌,其先前未经治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是转移性胰腺腺癌,其先前未经治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是局部晚期胰腺腺癌,其先前未经全身疗法治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是转移性胰腺腺癌,其先前未经全身疗法治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是局部晚期胰腺腺癌,其先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,癌症是胰腺腺癌,其先前未经全身疗法或利用放化疗的局部疗法治疗并且未同时用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合进行治疗。在某些实施例中,疾病或病症是前列腺癌。在某些实施例中,疾病或病症不是前列腺癌。在某些实施例中,癌症是去势抵抗性前列腺癌。在某些实施例中,疾病或病症是肺癌。在某些实施例中,疾病或病症是结肠癌。在某些实施例中,疾病或病症是直肠癌。在某些实施例中,疾病或病症是结直肠癌。在某些实施例中,癌症是神经内分泌肿瘤。在某些实施例中,癌症是胃肠胰腺神经内分泌肿瘤。在某些实施例中,疾病或病症是肝癌。在某些实施例中,疾病或病症是子宫癌。在某些实施例中,疾病或病症是宫颈癌。在某些实施例中,疾病或病症是膀胱癌。在某些实施例中,疾病或病症是肾癌。在某些实施例中,疾病或病症是乳腺癌。在某些实施例中,疾病或病症是卵巢癌。

[0054] 在某些实施例中,癌症是伯基特淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是复发性或难治性伯基特淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是复发性或难治性伯基特淋巴瘤,其中患者的至少一种先前疗法失败。在某些实施例中,癌症是复发性或难治性伯基特淋巴瘤,其中患者的先前骨髓移植失败。在某些实施例中,癌症是双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(DHL/THL)。在某些实施例中,癌症是霍奇金淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是T细胞非霍奇金淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是复发性或难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是霍奇金淋巴瘤,其中患者尚未接受造血细胞

移植。在某些实施例中，癌症是霍奇金淋巴瘤，其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是非霍奇金淋巴瘤，其中患者尚未接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是非霍奇金淋巴瘤，其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是T细胞非霍奇金淋巴瘤，其中患者尚未接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是T细胞非霍奇金淋巴瘤，其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤，其中患者尚未接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤，其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤，其中患者尚未接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤，其中患者已接受或尚未接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤，其中所述患者的本妥昔单抗和PD-1抑制剂失败。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤，其中患者的本妥昔单抗和PD-1抑制剂失败，并已接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性霍奇金淋巴瘤，其中患者的本妥昔单抗和PD-1抑制剂失败且尚未接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤，其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤，其中患者尚未接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤，其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施例中，癌症是复发性或难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤，其中患者已接受或未接受造血细胞移植。

[0055] 对患者施用治疗剂的一般方面

[0056] 通常，以足以治疗疾病或病症的治疗有效量将治疗剂即6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐递送给患者。治疗可涉及在一天或多天内进行一次或几次施用，并且可由个体医师调整剂量以达到期望的效果。优选地，所使用的药剂的剂量应足以主要与疾病细胞相互作用，从而使正常细胞相对不受损害。

[0057] 剂量可单剂量施用或以单个分开剂量（诸如每天一至四次或更多次）的形式施用。在某些实施例中，日剂量以单剂量施用。在某一剂量下患者的反应不足的情况下，可以在患者耐受范围内采用更高的剂量（或通过不同的、更局部的递送途径有效地采用更高的剂量）。

[0058] 对于组合疗法，组合疗法中的组分可以根据治疗周期以特定顺序和/或在相同或不同的天施用。例如，在某些实施例中，在施用第二治疗剂之前，诸如在治疗周期中的较早的一天，向患者施用至少一个剂量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。在某些实施例中，组合疗法的活性组分可以在治疗周期的同一天施用，例如同时共同施用。在某些实施例中，在施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐之前，诸如在治疗周期中的较早一天，对患者施用至少一剂第二治疗剂。在某些实施例中，治疗周期可以重复一次或多次以最大化对患者的益处。

[0059] 6,8-双-苄硫基-辛酸及其药学上可接受的盐

[0060] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸。在某些实施例中，治疗剂是无定形的6,8-双-苄硫基-辛酸。在某些其他实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的盐。

[0061] 可用于制备6,8-双-苄硫基-辛酸的药学上可接受的盐的实例性离子配对剂包括，例如，叔胺（诸如三乙醇胺）、仲胺或伯胺，诸如二乙醇胺、单乙醇胺、甲芬那酸和氨丁三醇及其组合。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸和有机布朗斯台德 (Bronsted) 碱

的盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸与胺化合物的盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸与单烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、氨基取代的脂族醇、羟基单烷基胺、羟基二烷基胺、羟基三烷基胺、氨基取代的杂脂族醇、烷基二胺、取代的烷基二胺或任选取代的含有至少一个环氮原子的杂芳基的盐。参见，例如，Berge等人，“药用盐 (Pharmaceutical Salts)”，《药物科学杂志 (J.of Pharmaceutical Science)》1977;66:1-19。

[0062] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸和聚乙烯亚胺、聚谷氨酸、氨、L-精氨酸、苄乙苄胺苄星、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、二甲基乙醇胺、二乙醇胺(2,2'-亚氨基双(乙醇))、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、海巴、1H-咪唑、赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟基乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、氢氧化钠、三乙醇胺(2,2',2''-膦基三(乙醇))、氨丁三醇或氢氧化锌的盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸与二异丙醇胺、3-氨基-1-丙醇、葡甲胺、吗啉、吡啶、烟酰胺、三(羟基甲基)氨基甲烷、2-((2-二甲基氨基)乙氧基)乙醇、2-(二甲基氨基)乙醇、1-(2-羟基乙基)吡咯烷或氢氧化铵的盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸与碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物诸如例如氢氧化铯的盐。

[0063] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸与聚合物-共轭离子配对剂的盐，其采用但不限于聚乙二醇、聚乙烯亚胺、聚谷氨酸或基于糖的聚合物诸如葡聚糖与任何上述离子配对剂或任何其他已知的离子配对剂的组合。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸与离子配对剂的盐，所述离子配对剂是在全部内容通过引用并入本文的“药用盐特性、选择和使用手册 (Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use)”，IUPAC, Wiley-VCH, P.H. Stahl, 编辑的指导下选择的。其中特别值得注意的离子配对剂包括但不限于第342页表5中所列的那些。

[0064] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的三乙醇胺盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的哌嗪盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的苄星盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的DL-赖氨酸盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的胆碱、葡甲胺、氨丁三醇、L-精氨酸、L-赖氨酸、钾、钠、钙或镁盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的胆碱盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的葡甲胺盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的氨丁三醇盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的L-精氨酸盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的L-赖氨酸盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的钾、钠、钙或镁盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的钾盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的钠盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的钙盐。在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的镁盐。

[0065] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的哌嗪盐，称为CPI-613哌嗪材料A。在某些实施例中，CPI-613哌嗪材料A表现出在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和26.56 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613哌嗪材料A表现出在3.22、18.89、19.43、20.75和21.00 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。

[0066] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的哌嗪盐，称为CPI-613哌嗪形式

B。在某些实施例中，CPI-613哌嗪形式B表现出在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和28.02 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613哌嗪形式B表现出在7.30、15.88、16.31、16.92、17.31、19.03、19.35、20.60、21.78、22.59、24.07和26.35 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613哌嗪形式B表现出在15.88、16.31、16.92、19.03、19.35、20.60、21.78和22.59 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613哌嗪形式B表现出在15.88、16.31、16.92、19.03、19.35和20.60 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。

[0067] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的哌嗪盐，称为CPI-613哌嗪材料C。在某些实施例中，CPI-613哌嗪材料C表现出在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和27.72 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613哌嗪材料C表现出在15.56、15.83、17.67、18.36、18.93、20.73、22.44和25.62 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613哌嗪材料C表现出在15.83、18.36、18.93和20.73 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。

[0068] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的苄星盐，称为CPI-613苄星形式A。在某些实施例中，CPI-613苄星形式A表现出在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和28.06 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613苄星形式A表现出在5.43、10.83、12.30、15.95、17.94、18.73、19.08、21.73和22.35 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613苄星形式A表现出在5.43、18.73和21.73 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。

[0069] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的苄星盐，称为CPI-613苄星材料B。在某些实施例中，CPI-613苄星材料B表现出在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和29.70 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613苄星材料B表现出在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和24.41 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613苄星材料B表现出在7.48、16.14、16.99、17.23、17.43、18.90、19.45、22.34和24.08 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，CPI-613苄星材料B表现出在16.14、17.23、17.43、19.45和22.34 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。

[0070] 在某些实施例中，治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的DL-赖氨酸盐，称为CPI-613 DL-赖氨酸材料A。在某些实施例中，CPI-613 DL-赖氨酸材料A表现出在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和27.00 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中, CPI-613 DL-赖氨酸材料A表现出在2.67、8.05、18.98、19.34和21.19 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中, CPI-613 DL-赖氨酸材料A表现出在2.67和18.98 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。

[0071] 在某些实施例中, 治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的三乙醇胺盐, 称为CPI-613三乙醇胺形式A。在某些实施例中, CPI-613三乙醇胺形式A表现出在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和28.97 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中, CPI-613三乙醇胺形式A表现出在2.76、13.11、13.92、16.42、16.73、19.52、20.23、21.37、22.37和22.77 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中, CPI-613三乙醇胺形式A表现出在13.92、19.52、20.23、21.37、22.37和22.77 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 处具有峰的X射线粉末衍射图。

[0072] 在某些实施例中, 治疗剂(6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐) 具有至少约50% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约60% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约70% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约80% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约90% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约95% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约96% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约97% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约98% (w/w) 的纯度。在某些实施例中, 治疗剂具有至少约99% (w/w) 的纯度。

[0073] 药物组合物

[0074] 适用于口服施用的任何药物组合物均可用于本发明。在某些实施例中, 药物组合物是干燥的口服剂型。在某些实施例中, 药物组合物是选自片剂、丸剂、胶囊、囊片、粉末、颗粒、溶液、悬浮液和凝胶的口服剂型。口服剂型可包括药学上可接受的赋形剂, 诸如载体、稀释剂、稳定剂、增塑剂、粘合剂、助流剂、崩解剂、充填剂、润滑剂、增塑剂、着色剂、成膜剂、调味剂、防腐剂、给药介体和上述任何物质的任何组合。药学上可接受的赋形剂部分地由施用的特定组合物以及特定的给药方案决定。因此, 存在多种本发明药物组合物的合适制剂(参见例如, “雷明顿: 药学的科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)”, 第20版, Gennaro等人编辑, Lippincott Williams和Wilkins, 2000)。

[0075] 药物组合物通常将包括至少一种惰性赋形剂。赋形剂包括药学上相容的粘合剂、润滑剂、润湿剂、崩解剂等。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有任何下列赋形剂或类似性质的化合物: 粘合剂, 诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶; 赋形剂, 诸如淀粉或乳糖; 分散剂, 诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉; 润滑剂, 诸如硬脂酸镁; 助流剂, 诸如胶体二氧化硅; 甜味剂, 诸如蔗糖或糖精; 或调味剂, 诸如薄荷、水杨酸甲酯或桔子调味剂。当剂量单位形式是胶囊时, 其可含有液体赋形剂, 诸如脂肪油。此外, 剂量单位形式可含有改变剂量单位物理形式的各种其他材料, 例如糖、虫胶或肠溶药剂的包衣。进一步, 除了活性化合物之外, 糖浆还可含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料、着色剂和调味剂。在某些实施例中, 药物组合物包含组合物的约5重量%至约99重量% (诸如约10重量%至约85重量%) 的量的赋形剂, 其中治疗剂包含剩余物。在某些实施例中, 药学上可接受的赋形剂包含组合物总重量的约20%至约80%。在某些实施例中, 药物组合物包含组合物的至少约40重量%的量的治疗剂, 其中

一种或多种赋形剂包含剩余物。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的至少约50重量%的量的治疗剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的至少约60重量%的量的治疗剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的至少约70重量%的量的治疗剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的至少约80重量%的量的治疗剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的至少约90重量%的量的治疗剂。

[0076] 用于固体组合物的稀释剂包括但不限于微晶纤维素(例如AVICEL®)、超细纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂(dextrate)、糊精、右旋糖、磷酸氢钙二水合物、磷酸三钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit)、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨糖醇和滑石。

[0077] 用于固体药物组合物的粘合剂包括但不限于阿拉伯胶、黄蓍胶、蔗糖、葡萄糖、海藻酸、卡波姆(例如Carbopol)、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如KLUCEL®)、羟丙基甲基纤维素(例如METHOCEL®)、液体葡萄糖、硅酸铝镁、麦芽糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如KOLLIDON®、PLASDONE®)、预糊化淀粉、海藻酸钠和淀粉。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.5重量%至约25重量%(诸如约0.75重量%至约15重量%)的量的粘合剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约1重量%至约10重量%的量的粘合剂。

[0078] 压实的固体药物组合物在患者胃中的溶出速率可通过向组合物中添加崩解剂来提高。崩解剂包括但不限于海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(例如,AC-DI-SOL®、PRIMELLOSE®)、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(例如,KOLLIDON®、POLYPLASDONE®)、瓜尔胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、粉状纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠、淀粉羟乙酸钠(例如,EXPLOTAB®)和淀粉。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.2重量%至约30重量%(诸如约0.2重量%至约10重量%)的量的崩解剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.2重量%至约5重量%的量的崩解剂。

[0079] 药物组合物任选地包含一种或多种药学上可接受的润湿剂。优选地选择此类润湿剂是为了保持API与水紧密结合,即认为会提高组合物生物利用度的条件。可用作润湿剂的表面活性剂的非限制性实例包括季铵化合物(例如苯扎氯铵、苄索氯铵和氯化十六烷基吡啶鎓)、磺基琥珀酸二辛酯钠、聚氧乙烯烷基苯基醚(例如壬苯醇醚9、壬苯醇醚10和辛苯醇醚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/癸酸单甘油酯和甘油二酯(例如嘉法狮(Gattefosse)的Labrasol™)、聚氧乙烯蓖麻油和聚氧乙烯氢化蓖麻油);聚氧乙烯烷基醚(例如聚氧乙烯鲸蜡硬脂基醚)、聚氧乙烯脂肪酸酯(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯(例如聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80(例如,ICI的Tween™80))、丙二醇脂肪酸酯(例如丙二醇月桂酸酯(例如嘉法狮的Lauroglycol™))、十二烷基硫酸钠、脂肪酸及其盐(例如油酸、油酸钠和三乙醇胺油酸酯)、甘油脂肪酸酯(例如单硬脂酸甘油酯)、脱水山梨糖醇酯(例如脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯和脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)、泰洛沙泊,以及它们的混合物。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.25重量%至约15重

量% (诸如约0.4重量%至约10重量%)的量的湿润剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.5重量%至约5重量%的量的润湿剂。在某些实施例中,药物组合物包含润湿剂,该润湿剂为阴离子表面活性剂。在某些实施例中,药物组合物包含十二烷基硫酸钠作为润湿剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.25重量%至约7重量% (诸如约0.4重量%至约4重量%)的量的十二烷基硫酸钠。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.5重量%至约2重量%的量的十二烷基硫酸钠。

[0080] 可以添加润滑剂(例如抗粘剂或助流剂)以改善固体组合物的流动性和/或减少片剂制剂压制期间组合物与设备之间的摩擦。可用作润滑剂的赋形剂包括但不限于胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸三钙。合适的润滑剂进一步包括glyceryl behapate(例如嘉法狮的CompritolTM888);硬脂酸及其盐,包括硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸钠;硬脂酸锌;单硬脂酸甘油酯;棕榈硬脂酸甘油酯;氢化蓖麻油;氢化植物油(例如Abitec的SterotexTM);蜡;硼酸;苯甲酸钠;乙酸钠;硬脂富马酸钠;富马酸钠;氯化钠;DL-亮氨酸;PEG(例如,陶氏化学公司(Dow Chemical Company)的CarbowaxTM4000和CarbowaxTM6000);油酸钠;十二烷基硫酸钠;和十二烷基硫酸镁。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.1重量%至约10重量%(诸如约0.2重量%至约8重量%)的量的润滑剂。在某些实施例中,药物组合物包含组合物的约0.25重量%至约5重量%的量的润滑剂。在某些实施例中,药物组合物包含硬脂酸镁作为润滑剂。在某些实施例中,药物组合物包含胶体二氧化硅。在某些实施例中,药物组合物包含滑石。在某些实施例中,组合物包含组合物的约0.5重量%至约2重量%的量的硬脂酸镁或滑石。

[0081] 调味剂和增味剂使剂型对患者而言更可口。可包括在本发明组合物中的药物产品的常用调味剂和增味剂包括麦芽酚、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸乙基麦芽酚和酒石酸。

[0082] 组合物也可使用任何药学上可接受的着色剂进行着色,以改善其外观和/或便于患者识别产品和单位剂量水平。

[0083] 赋形剂的选择和用量可由制剂科学家根据经验和对标准程序的考虑以及本领域中的参考工具书来容易地确定。本发明的固体组合物包括粉末、颗粒、聚集体和压实的组合物。剂量可方便地以单位剂型存在,并通过制药领域中众所周知的任何方法制备。剂型包括固体剂型,如片剂、丸剂、粉末、囊片、颗粒、胶囊、小袋、锭剂和糖锭。在某些实施例中,药物组合物是片剂。在某些实施例中,药物组合物是喷雾干燥分散体。在某些实施例中,药物组合物是喷雾干燥分散体,该喷雾干燥分散体包含选自聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚(乙烷基吡咯烷酮)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)的至少一种聚合物。在某些实施例中,药物组合物是喷雾干燥分散体,该喷雾干燥分散体包含选自Eudragit L100,聚(乙烷基吡咯烷酮)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)的至少一种聚合物。在某些实施例中,药物组合物是喷雾干燥分散体,该喷雾干燥分散体包含选自Eudragit L100、聚(乙烷基吡咯烷酮)粘度等级K30(PVP K30)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)的至少一种聚合物。在某些实施例中,药物组合物是喷雾干燥分散体,该喷雾干燥分散体包含选自Eudragit L100和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)的至少一种聚合物。在某

些实施例中,药物组合物是包含Eudragit L100的喷雾干燥分散体。在某些实施例中,药物组合物是包含醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)的喷雾干燥分散体。

[0084] 本发明的制剂可通过加入合适的缓冲剂来缓冲。

[0085] 在某些实施例中,本发明的药物组合物是单位剂量组合物。在某些实施例中,药物组合物含有约1mg至约5000mg的治疗剂。在某些实施例中,药物组合物含有约100mg至约3000mg的治疗剂。在某些实施例中,药物组合物含有约200mg至约2000mg的治疗剂。在某些实施例中,药物组合物含有约50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2500mg或3000mg的治疗剂。在某些实施例中,药物组合物含有约300mg、500mg、700mg或1000mg的治疗剂。

[0086] 在某些实施例中,本发明的药物组合物包含如在第7,220,428号美国专利中描述的乳液、颗粒或凝胶。在某些实施例中,药物组合物是具有约0.1%至约75%w/w的脂质或脂肪酸组分的固体或液体制剂。在某些实施例中,制剂含有约0.1%至约15%w/v的脂质和脂肪酸组分。在某些实施例中,脂肪酸组分包含饱和或不饱和的C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11或C12脂肪酸和/或此类脂肪酸的盐。脂质可包括胆固醇及其类似物。

[0087] 给药量和方案

[0088] 可以根据任何合适的时间表以任何合适的剂量将治疗剂口服施用于患者。剂量和时间表将基于例如所治疗的病况以及是否与另一种治疗剂组合施用而变化,并且本领域普通技术人员可以根据本文提供的指导容易地确定该剂量和时间表。在某些实施例中,基于用于有效地用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐静脉内治疗疾病或病症的剂量和时间表来调整剂量和时间表。在某些实施例中,剂量是最大耐受剂量。

[0089] 本发明的一个优点是,与现有技术的IV给药相比,口服给药允许显著增加的给药灵活性。在现有技术中,6,8-双-苄硫基-辛酸被配制成在1M(150mg/mL)水性三乙醇胺中的50mg/mL溶液,其用5%的注射用无菌右旋糖(D5W)从50mg/mL稀释到低至4mg/mL(例如,12.5mg/mL),然后经由中心静脉导管以IV输注方式施用,持续30至120分钟。此类输注给患者带来不便,并有效地排除了涉及频繁长期给药的方案。由于在IV给药后双-苄硫基-辛酸的半衰期仅为约1-2小时(Pardee,TS等人,《临床癌症研究(Clin Cancer Res.)》2014,20,5255-64),因此更频繁和/或长期给药可以有利地用于增加患者对双-苄硫基-辛酸的暴露。

[0090] 例如,在最近的一项I期研究中,在两周周期的第1和第3天用500mg/m²的6,8-双-苄硫基-辛酸(最大耐受剂量)静脉内治疗时,18例转移性胰腺腺癌患者中的11例达到了客观反应,其中在周期的第1天与改良的FOLFIRINOX(奥沙利铂65mg/m²,亚叶酸400mg/m²,伊立替康140mg/m²和氟尿嘧啶400mg/m²推注随后2400mg/m²,经46小时)组合,并且在周期的第4天与Neulasta(培非格司亭)组合使用(Alistar A.等人,《柳叶刀肿瘤学(Lancet Onol.)》2017,18,770-78,通过引用并入本文)。根据本发明,与在Alistar I期研究中相同,可以在两周周期的第1天用改良的FOLFIRINOX治疗转移性胰腺腺癌患者,但是从业者对于6,8-双-苄硫基-辛酸的剂量和时间表具有选择灵活性。与I期研究相同,可以在两周周期的第1天和第3天以单日剂量口服施用6,8-双-苄硫基-辛酸。另选地,可以以两个或更多个(例如三个、四个或五个)分剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸。可以在周期的第1天和第3天或周期的不同天(不是第1天和/或第3天,或除第1天和/或第3天以外)直至并且包括每天施用单剂量

或分剂量。

[0091] 在另一项I期研究中,当在4周周期的第1周、第2周和第3周的第1天和第4天以每天840mg/m²至2940mg/m²的日剂量施用,静脉内6,8-双-苄巯基-辛酸对患有骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤和皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)的患者显示出功效(Pardee, T. 等人,《临床癌症研究》2014, 20, 5255-64, 通过引用并入本文)。根据本发明,可以根据相同或不同的时间表,用6,8-双-苄巯基-辛酸口服治疗患有MDS、AML、伯基特淋巴瘤或CTCL的患者。与Pardee I期研究相同,可以在4周周期的第1周、第2周和第3周的第1天和第4天以单日剂量口服施用6,8-双-苄巯基-辛酸。另选地,可以在周期的那些天或不同天(不是第1天和第3天,或除第1天和第3天以外)直至并且包括每天以两个或更多个(例如,三个、四个或五个)分剂量施用6,8-双-苄巯基-辛酸。

[0092] 在另一项I期研究中,当在4周周期的第1-4天、第8天、第11天、第15天和第18天以2000mg/m²至2750mg/m²的日剂量施用,并在4周周期的第4天和第5天与苯达莫司汀(90mg/m²)组合施用,静脉内6,8-双-苄巯基-辛酸在患有复发性或难治性T细胞淋巴瘤的患者中显示出功效(Lamar Z. 等人,《血液(Blood)》2016, 128, 4163, 通过引用并入本文)。根据本发明,与Lamar I期研究相同,可以在4周周期的第4天和第5天用苯达莫司汀治疗T细胞淋巴瘤患者,但是6,8-双-苄巯基-辛酸可以根据相同或不同的时间表施用。与Lamar I期研究相同,可以在4周周期的第1-4天、第8天、第11天、第15天和第18天以单日剂量口服施用6,8-双-苄巯基-辛酸。另选地,可以以两个或更多个(例如三个、四个或五个)分剂量施用6,8-双-苄巯基-辛酸。单剂量或分剂量可以在4周周期的第1-4天、第8天、第11天、第15天和第18天或该周期的不同天(不是第1-4天、第8天、第11天、第15天和第18天,或除第1-4天、第8天、第11天、第15天和第18天以外)直至并且包括每天进行施用。

[0093] 口服给药的另一个优点是使维持疗法可行。例如,可以用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐长期口服治疗通过一线疗法(使用或未使用6,8-双-苄巯基-辛酸)成功治疗且癌症处于部分或完全缓解状态的患者,以延迟或预防复发。维持治疗可涉及定期诸如每天或每周例如每天一、二、三、四或五个剂量的6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。在某些实施例中,维持疗法用于治疗胰腺癌。在某些实施例中,维持疗法用于治疗胰腺癌,并且患者未进一步施用吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇。在某些实施例中,维持疗法用于治疗胰腺癌,并且患者未进一步施用吉西他滨或白蛋白结合型紫杉醇。

[0094] 在某些实施例中,在施用的每天以约1mg至约10,000mg的剂量口服施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。日剂量可以一个剂量施用,或者分成两份或更多份剂量(诸如三、四或五份剂量)。在某些实施例中,日剂量为约10mg至约7,500mg。在某些实施例中,日剂量为约100mg至约5,000mg。在某些实施例中,日剂量为约200mg至约4,000mg。在某些实施例中,日剂量为约300mg至约3,000mg。在某些实施例中,日剂量为约400mg至约2,500mg。在某些实施例中,日剂量为约500mg至约2,000mg。在某些实施例中,日剂量为约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1,000mg、1,250mg、1,500mg、1,750mg、2,000mg、2,500mg、3,000mg、3,500mg、4,000mg、4,500mg、5,000mg、6,000mg、7,000mg、8,000mg、9,000mg或10,000mg。在某些实施例中,6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约0.5g至1.5g,并且每天施用一次、两次、三次、四次或五次。在某些实施例中,6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约0.5g至

1.5g,并且每天施用一次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约0.5g至1.5g,并且每天施用两次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约0.5g至1.5g,并且每天施用三次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约0.5g至1.5g,并且每天施用四次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约0.5g至1.5g,并且每天施用五次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约1g,并且每天施用一次、两次、三次、四次或五次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约1g,并且每天施用一次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约1g,并且每天施用两次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约1g,并且每天施用三次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约1g,并且每天施用四次。在某些实施例中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的每个剂量为约1g,并且每天施用五次。

[0095] 在某些实施例中,给药周期重复至少一次。在某些实施例中,本发明的方法包含具有两个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包含具有三个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包含具有四个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包含具有五个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包含具有六个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包含具有七个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包含具有八个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包含具有九个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包含具有十个或更多个周期的治疗。在某些实施例中,本发明的方法包括用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐定期治疗,包括每天或每周,持续延长的时间段,诸如至少一个月、六个月、一年、两年、三年或更长时间。

[0096] 第二治疗剂

[0097] 在某些实施例中,本发明的方法进一步包含施用治疗有效量的第二治疗剂。例如,本发明提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法,该方法包含以下步骤:(a)向患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物,和(b)向患者施用治疗有效量的第二治疗剂,以治疗疾病或病症。本发明提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法,该方法包含以下步骤:(a)向患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物,和(b)向患者施用治疗有效量的第二治疗剂,以治疗疾病或病症,条件是第二治疗剂不是自噬抑制剂,并且治疗不包含向患者施用自噬抑制剂。本发明进一步提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法,该方法包含以下步骤:(a)向患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物,和(b)向患者施用治疗有效量的第二治疗剂,以治疗疾病或病症,条件是疾病或病症不是前列腺癌,并且进一步的条件是当疾病或病症是胰腺癌时,不进一步向患者施用(i)吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii)白蛋白结合型紫杉醇的组合。本发明进一步提供了治疗有此需要的患者的疾病或病症的方法,该方法包含以下步骤:(a)向患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物,和(b)向患者施用治疗有效量的第二治疗剂,以治疗疾病或病症,条件是(a)疾病或病

症不是前列腺癌；(b) 第二治疗剂不是自噬抑制剂并且治疗不包含向患者施用自噬抑制剂；和(c) 当疾病或病症是胰腺癌时，治疗不进一步包含向患者施用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合。在某些实施例中，本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法，该方法包含向患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物，并且进一步向患者施用治疗有效量的第二治疗剂的步骤。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法，该方法包含向患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物，并且进一步向患者施用治疗有效量的第二治疗剂的步骤，条件是患者不需要治疗前列腺癌，并且进一步的条件是当患者需要治疗胰腺癌时，也不给患者施用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合以治疗胰腺癌。本发明进一步提供了向有此需要的患者递送治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸的方法，该方法包含向患者口服施用包含治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的药物组合物，并且进一步向患者施用治疗有效量的第二治疗剂的步骤，条件是(a) 患者不需要治疗前列腺癌，(b) 也不给患者施用自噬抑制剂，和(c) 当患者需要治疗胰腺癌时，也不给患者施用(i) 吉西他滨或其药学上可接受的盐和(ii) 白蛋白结合型紫杉醇的组合以治疗胰腺癌。

[0098] 在某些实施例中，第二治疗剂是化学治疗剂。在某些实施例中，第二治疗剂是苯达莫司汀或其药学上可接受的盐。在某些实施例中，例如当疾病或病症是淋巴瘤诸如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤(包括T细胞非霍奇金淋巴瘤)时，第二种治疗剂是盐酸苯达莫司汀。在某些实施例中，例如当疾病或病症是胰腺癌时，第二治疗剂是奥沙利铂、亚叶酸、伊立替康和氟尿嘧啶的组合。在某些实施例中，例如当疾病或病症是胰腺癌时，第二治疗剂是吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇的组合。在某些其他实施例中，例如当疾病或病症是胰腺癌时，第二治疗剂不是吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇的组合。在某些实施例中，例如当疾病或病症是前列腺癌时，第二治疗剂是多西他赛。在某些其他实施例中，例如当疾病或病症是前列腺癌时，第二治疗剂不是多西他赛。在某些实施例中，第二治疗剂是自噬抑制剂。在某些实施例中，第二治疗剂不是自噬抑制剂。

[0099] 可以根据任何合适的时间表以任何合适的剂量来施用第二治疗剂。用于各种疾病和病症的适当剂量和时间表在本领域中是已知的，并且可以适应于与口服6,8-双-苄硫基-辛酸一起使用，而无需进行过度的实验。

[0100] 治疗功效和安全性

[0101] 本发明的治疗方法可通过治疗的功效和安全性进一步表征。优选地，该方法提供可接受的安全性轮廓，治疗的有益效果大于风险。当在至少10名癌患者的阶段II或阶段III临床试验中进行测试时，本发明的方法优选地提供至少约10%的总反应率、至少约1个月的反应持续时间、至少约1个月的无进展生存期(PFS) 和/或至少约1个月的总生存期(OS)。优选地，阶段II或阶段III临床试验包含至少15名患者。更优选地，阶段II或阶段III临床试验包含至少20名患者。更优选地，阶段II或阶段III临床试验包含至少25名患者。更优选地，阶段II或阶段III临床试验包含至少50名患者。更优选地，阶段II或阶段III临床试验包含至少100名患者。更优选地，阶段II或阶段III临床试验包含至少200名患者。更优选地，阶段II或阶段III临床试验包含至少300名患者。更优选地，阶段II或阶段III临床试验包含至少

400名患者。更优选地,阶段II或阶段III临床试验包含至少500名患者。优选地,本发明的方法在患者中提供至少约20%的总反应率。更优选地,本发明的方法提供至少约30%的总反应率。更优选地,本发明的方法提供至少约40%的总反应率。更优选地,本发明的方法提供至少约50%的总反应率。更优选地,本发明的方法提供至少约60%的总反应率。更优选地,本发明的方法提供至少约70%的总反应率。更优选地,本发明的方法提供至少约80%的总反应率。更优选地,本发明的方法提供至少约90%的总反应率。优选地,本发明的方法提供至少约2个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约3个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约4个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约5个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约6个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约7个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约8个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约9个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约10个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约11个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约12个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约14个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约16个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约18个月的反应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约20个月的反应持续时间、PFS和/或OS。在有些实施例中,在阶段II临床试验中测量上述总反应率、反应持续时间和无进展生存期。在有些实施例中,在阶段III临床试验中测量上述总反应率、反应持续时间和无进展生存期。

[0102] 进行治疗的患者

[0103] 治疗方法可根据待治疗的患者进一步表征。优选地,患者是人。在某些实施例中,患者是成年人。

[0104] 等价物

[0105] 上面的描述描述了本发明的多个方面和实施例,包括治疗应用、治疗方法和药物组合物。本专利申请特别设想到这些方面和实施例的所有组合和置换。

[0106] III. 实例

[0107] 通过参考以下实例,将更容易理解现在大体描述的本发明,这些实例被包括仅用于说明本发明的某些方面和实施例,并不旨在限制本发明。

[0108] 实例1—6, 8-双-苄巯基-辛酸在非小细胞肺癌中的口服功效

[0109] 从美国菌种保藏中心(ATCC)(目录编号HTB-177,弗吉尼亚州马纳萨斯)获得人H460 NSCLC细胞。在收到来自ATCC的肿瘤细胞后,这些细胞使用由查尔斯河实验室分子部门(Charles River Labs Molecular Division)进行的小鼠抗体产生(MAP)测试被测试为对病毒污染为阴性。将肿瘤细胞保持在T225组织培养瓶中的37°C、湿润的5%CO₂气氛下,所述组织培养瓶含有50mL罗斯威尔公园纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute)(RPMI)-1640溶液和10%胎牛血清(FBS)以及2mM L-谷氨酰胺。通过胰蛋白酶消化以每2-3天1:10的比率分裂细胞,并将其重悬在新烧瓶中的新鲜培养基中。以同样的方式在70-90%的融汇下收获细胞用于实验。

[0110] 从查尔斯河实验室获得约4至6周龄的CD1-Nu/Nu雌性小鼠。在纽约州立大学(SUNY)石溪分校(New York State University(SUNY) at Stony Brook)动物实验室研究部的微型隔离室中,5只小鼠被容置于笼子。明暗循环每天12小时,从上午7点开始至下午7点有光。随意提供食物(普瑞纳啮齿动物食物)和水(蒸馏无菌过滤水,pH 7)。协议和程序是根据SUNY机构动物护理和使用委员会(IACUC)的规则并经过其批准。

[0111] 在肿瘤接种前动物到达研究地点和实验之间允许有7天的驯化周期。使用1cc注射器和27-5/8号针头在小鼠右侧腹皮下(SC)接种悬浮在0.1mL的Dulbecco磷酸盐缓冲盐(PBS)溶液中的 2×10^6 个人H460 NSCLC或BxPC3胰腺癌细胞。每天在治疗之前、期间和之后(使用游标卡尺)测量肿瘤尺寸(长度和宽度),并使用长椭圆公式:(长度 $\times$ 宽度²)/2计算肿瘤体积。肿瘤细胞植入后8天,当肿瘤为大约300mm³时,开始用测试或对照物进行处理。

[0112] 6,8-双-苄硫基-辛酸的口服剂量为100mg/kg,每组11只动物。将100mg的6,8-双-苄硫基-辛酸悬浮在5%右旋糖中的小体积0.01-0.05N NaOH中,并用4%冰醋酸滴定至pH7.0至50mg/mL。施用前,悬浮液用5%右旋糖稀释至12.5mg/mL,使得动物接受通过灌胃递送的100mg/kg,剂量体积为约0.2mL。肿瘤细胞植入后,在第8天、第15天、第22天和第29天对小鼠进行治疗。

[0113] 在接种 2×10^6 个BxPC-3细胞的CD-1裸鼠(n=9)中进行类似的研究。当肿瘤达到150mm³的平均大小(第0天)并以100mg/周的口服剂量施用CPI-613达4周时,开始研究。比较分支组(n=9)以每周25mg/kg的剂量进行IP治疗。

[0114] 结果显示在图1和2中。明显地,用6,8-双-苄硫基-辛酸治疗的小鼠中的肿瘤比用5%右旋糖治疗的小鼠或未治疗的小鼠中的肿瘤生长慢得多。这种效应在BxPC3肿瘤中尤为明显。该实例证实了当口服施用,6,8-双-苄硫基-辛酸对治疗癌症是有效的。

[0115] 实例2—6,8-双-苄硫基-辛酸在AML中的口服功效

[0116] 在第0天给C57Bl/6小鼠的尾静脉注射100万个MFL2细胞(Pardee,T.S.等人,《实验血液学(Experimental Hematology)》,2011,39,473-485),并在第7天开始,在通过生物发光成像确认移植后,用CPI-613灌胃治疗(每天(除了周末)300mg/kg的于5%右旋糖中的0.05N NaOH中的50mg/mL溶液,用4%冰醋酸调节至pH 7.5-8;1只动物用于氯喹实验),用氯喹腹膜内(IP)治疗(每天(除了周末)200μL(约100mg/kg)在PBS中的10mg/mL溶液;Chlr;三只动物),用二甲双胍口服治疗(1mg/mL,在可随意使用的饮用水中),或用CPI-613(如上所述,300mg/kg,每天灌胃)和氯喹(如上所述,200μL每天IP;4只动物)或二甲双胍(如上所述,1mg/mL,在可随意使用的饮用水中)的组合治疗,然后生存。对照动物(氯喹实验中的1只动物)同时接受口服和IP介体。通过时序检验确定P值。

[0117] 结果显示在图3A和3B中。该实例证实了口服6,8-双-苄硫基-辛酸显著延长了AML荷瘤小鼠的生存期,特别是当与氯喹或二甲双胍组合使用时。

[0118] 实例3—6,8-双-苄硫基-辛酸在ALL中的口服功效

[0119] 在第0天给Balb/c小鼠的尾静脉注射1百万个Baf3-p210细胞,并在第3天开始,在通过生物发光成像确认移植后,用盐水(对照)、阿霉素(3mg/kg IP,在200μL PBS中)或阿霉素(3mg/kg IP,在200μL PBS中)加CPI-613(250mg/kg灌胃,CPI-613在于5%右旋糖中的0.05N NaOH中的25mg/mL溶液,用4%冰醋酸调节至pH 7.5-8)治疗,然后存活。每天一次施用阿霉素,连续三天,并且每天一次施用CPI-613直至死亡。通过时序检验确定P值。

[0120] 结果显示在图4中。该实例证实了与单独的阿霉素相比,口服6,8-双-苄硫基-辛酸与阿霉素的组合显著延长了费城染色体阳性B细胞ALL荷瘤小鼠的生存期。

[0121] 实例4—6,8-双-苄硫基-辛酸的盐

[0122] 一般程序

[0123] 差示扫描量热法使用TA Instruments Q2000进行。使用NIST可追踪的铟金属进行温度校准。将样品放入带有手动针孔的铝制卷边盘中,并精确记录重量。将配置为样品盘的称重铝盘放在池的参考侧。使用10℃/分钟的加热速率将样品从-50℃加热到250℃。

[0124] 使用Agilent DD2-400光谱仪在25℃下以399.82MHz的¹H拉莫尔(Larmor)频率获取溶液质子核磁共振谱。将样品溶解在含有四甲基硅烷(TMS)的DMSO-d₆中。光谱以6.5μs的¹H脉冲宽度、5秒采集时间、扫描之间的2.5秒延迟、6410Hz的光谱宽度和64102个数据点以及40个共同增加扫描获得。使用具有131072点和0.2Hz的指数线展宽因子的Agilent VnmrJ 3.2A软件处理自由感应衰减(FID),以改善信噪比。来自不完全氘化溶剂的残留峰在大约2.50ppm。光谱参照0.0ppm的内部四甲基硅烷(TMS)。

[0125] 使用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪收集X射线粉末衍射图。使用Optix长微聚焦源产生的Cu辐射对样品进行分析。使用椭圆级多层镜将源的Cu KαX射线聚焦穿过样品并到达检测器。将样品夹在3微米厚的薄膜之间,以传播几何进行分析,并平行于衍射矢量旋转以优化取向统计。光束停止、短的防散射延伸、防散射刀口和氦气吹扫用于最小化空气散射产生的背景。索勒(Soller)狭缝用于入射光束和衍射光束,以最小化轴向发散。使用位于距样品240mm处的扫描位置敏感检测器(X'Celerator)收集衍射图。在分析之前,分析硅样品(NIST标准参考材料640d)以验证硅111峰的位置。X射线粉末衍射图使用未经验证的软件PatternMatch v3.0.4生成,并且为非cGMP展示。

[0126] 在配备有Ever-Glo中/远IR源、溴化钾(KBr)分束器和氘化硫酸三甘氨酸(DTGS)检测器的Nexus670®傅立叶变换红外(FT-IR)分光光度计(Thermo Nicolet)上获取红外光谱。波长验证使用NIST SRM 1921b(聚苯乙烯)进行。衰减全反射(ATR)附件(Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech)与锗(Ge)晶体一起用于数据采集。每个光谱代表以4cm⁻¹的光谱分辨率收集的256个共同增加扫描。使用干净的Ge晶体获取背景数据集。通过取这两个数据集彼此之比获得对数1/R(R=反射率)光谱。

[0127] 使用TA Instruments Model 2050进行热重分析。使用镍和Alumel™进行温度校准。将每个样品置于铝盘中。将样品密封,将盖子刺穿,然后插入到热重炉中。将炉在氮气下加热。使用10℃/分钟的加热速率将样品从环境温度加热到250℃、300℃或350℃。

[0128] 哌嗪

[0129] 将6,8-双-苄硫基-辛酸(66.8mg)装入玻璃小瓶中,并与含有大约一摩尔当量的哌嗪的乙醚溶液(14.8mg,在1.1mL中)接触,导致溶解,然后形成油。将样品冷藏(2至8℃)过夜,导致成核。将样品转移到冰箱中大约3天。倾析出上清液,并将固体在氮气下短暂干燥,以提供6,8-双-苄硫基-辛酸的哌嗪盐作为结晶无水材料,该结晶无水材料具有化学计量比为2:1的6,8-双-苄硫基-辛酸与哌嗪,表示为CPI-613哌嗪材料A。差示扫描量热法显示吸热事件发生于38℃。图5A、5B和5C呈现了CPI-613哌嗪材料A的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图和质子核磁共振谱。下表中列出了在CPI-613哌嗪材料A的X射线粉末衍射图中观察到的峰。

[0130]

$^{\circ}2\theta$ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	$^{\circ}2\theta$ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
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			

[0131] 将6,8-双-苄硫基-辛酸(105.2mg)和乙醚(2.0mL)装入玻璃小瓶中。将混合物超声处理,产生澄清溶液。给溶液接种少量CPI-613哌嗪材料A。将样品置于搅拌板上,并以大约300RPM搅拌。将含有大约 $\frac{1}{2}$ 摩尔当量的哌嗪的醚溶液(12.5mL,在2mL中)添加到溶液中,导致沉淀。大约5分钟后,将另外的乙醚(3mL)与另外的CPI-613哌嗪材料A的种子一起添加到浆料中,然后进行超声处理。使浆料返回搅拌板,并用另外的醚(9mL)进行处理。大约4天后,通过真空过滤收获固体,并在氮气下短暂干燥,以提供96.5mg的结晶无水材料,该结晶无水材料具有化学计量比为2:1的6,8-双-苄硫基-辛酸与哌嗪,表示为CPI-613哌嗪形式B。差示扫描量热法显示吸热事件开始于69°C,同时通过热重分析得出的重量损失可忽略不计(直至69°C为0.2%)。图6A、6B、6C、6D和6E呈现了CPI-613哌嗪形式B的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱、热重热谱图和红外光谱。CPI-613哌嗪形式B的红外光谱中观察到的峰包括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和3060(均 $\pm 4\text{cm}^{-1}$)。下表中列出了在CPI-613哌嗪形式B的X射线粉末衍射图中观察到的峰。

[0132]

$^{\circ}2\theta$ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	$^{\circ}2\theta$ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
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

[0133]

$^{\circ}2\theta$ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	$^{\circ}2\theta$ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
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
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			

[0134] 将6,8-双-苄硫基-辛酸(120.2mg)装入玻璃小瓶中。添加含有大约1摩尔当量的哌嗪的溶液(26.5mg,在5mL乙醚中),导致形成油。在冷藏之前,通过超声处理添加另外的13mL乙醚。储存过夜后,通过真空过滤收获样品。当在氮气下短暂干燥时,凝胶状的厚滤饼分解为白色不透明固体,以提供结晶材料,该结晶材料具有化学计量比为2:1的6,8-双-苄硫基-辛酸与哌嗪,表示为CPI-613吡嗪材料C。差示扫描量热法显示吸热事件开始于50℃,同时通过热重分析得到的直至50℃的重量损失为0.4%。在溶液质子核磁共振谱中未观察到结晶溶剂。图7A、7B、7C、7D和7E呈现了CPI-613哌嗪材料C的X射线粉末衍射图、热重热谱图、质子核磁共振谱、差示扫描量热法热谱图和红外光谱。CPI-613哌嗪材料C的红外光谱中观察到的峰包括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(均 $\pm 4\text{cm}^{-1}$)。下表中列出了在CPI-613吡嗪材料C的X射线粉末衍射图中观察到的峰。

[0135]

$^{\circ}2\theta$ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	$^{\circ}2\theta$ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
----------------------------------	-----------------------	--------	----------------------------------	-----------------------	--------

[0136]

2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
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
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

[0137] 芞星

[0138] 将6,8-双-芞硫基-辛酸(41.6mg)装入玻璃小瓶中。将1摩尔当量的芞星(25.1 μL , 在2mL异丙醇中)添加到小瓶中,得到澄清溶液。使溶液与2mL乙酸乙酯接触,并冷藏(2至8 $^{\circ}\text{C}$)过夜。然后将澄清溶液转移至冰箱(-25至-10 $^{\circ}\text{C}$)中大约3天,未观察到固体。将溶液在氮气下蒸发,产生油。使油与5mL异丙醚接触并进行超声处理,然后将其存储在冰箱(-25至-10 $^{\circ}\text{C}$)中9天。除去后,将溶液倾析并将剩余的油短暂地置于氮气下。然后将样品在环境温度下暴露于真空过夜,得到结晶无水材料,该结晶无水材料具有化学计量比为2:1的6,8-双-芞硫基-辛酸与芞星,表示为CPI-613芞星形式A。差示扫描量热法显示吸热事件开始于46 $^{\circ}\text{C}$,同时通过热重分析得出的重量损失可忽略不计(直至50 $^{\circ}\text{C}$ <0.03%)。从指数得出的环境温度下CPI-613芞星形式A的暂定晶胞参数和计算体积为: $a=5.773 \text{ \AA}$, $b=15.105 \text{ \AA}$, $c=16.902 \text{ \AA}$, $\alpha=103.11^{\circ}$, $\beta=92.62^{\circ}$, $\gamma=142.00^{\circ}$, $V=1406.0 \text{ \AA}^3$ 。空间群可以是P1 (1) 或P-1 (2)。图8A、8B、8C和8D呈现了CPI-613芞星形式A的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱和热重热谱图。下表中列出了在CPI-613芞星形式A的X射线粉末衍射图中观察到的峰。

[0139]

2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
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

[0140]	2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
	9.12	9.688 ± 0.212	8	22.35	3.975 ± 0.035	31
	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			

[0141] 将6,8-双-苄硫基-辛酸(123.9mg)和0.5mL的乙酸乙酯装入玻璃小瓶中,得到澄清溶液。将 $\frac{1}{2}$ 摩尔当量的苄星(37 μ L)添加到样品中。将澄清溶液转移到冰箱(-25至-10 $^{\circ}$ C)过夜,导致形成双折射细针状物。向样品中添加另外0.5mL的乙酸乙酯,随后在冰箱(-25至-10 $^{\circ}$ C)中储存过夜。通过真空过滤收获固体,得到结晶材料,该结晶材料具有化学计量比为2:1的6,8-双-苄硫基-辛酸与苄星,表示为CPI-613苄星材料B。差示扫描量热法显示吸热事件开始于42 $^{\circ}$ C。CPI-613苄星材料B表现出通过热重分析得到的直至50 $^{\circ}$ C的3.4%重量损失。基于峰积分,溶液质子核磁共振谱表明材料每摩尔6,8-双-苄硫基-辛酸含有0.3摩尔乙酸乙酯(提供2:1:0.6的化学计量比用于6,8-双-苄硫基-辛酸/苄星/乙酸乙酯)。由NMR确定的乙酸乙酯的量与由热重分析观察到的重量损失一致。然而,未知乙酸乙酯是否是残留的或CPI-613苄星材料B是否是乙酸乙酯溶剂化物。图9A、9B、9C、9D和9E呈现了CPI-613苄星材料B的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱、热重热谱图和红外光谱。在CPI-613苄星材料B的红外光谱中观察到的峰包括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和3065(均 $\pm 4\text{cm}^{-1}$)。下表中列出了在CPI-613苄星材料B的X射线粉末衍射图中观察到的峰。

[0142]

2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
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

[0143] 赖氨酸

[0144] 将6,8-双-苄硫基-辛酸(106.6mg)和大约一摩尔当量的DL-赖氨酸(44.7mg)装入玻璃小瓶中。然后使样品与3mL甲醇接触,得到混浊溶液。添加另外的1mL甲醇,并将样品加热至50℃,得到混浊溶液。取出样品并冷藏(2-8℃)大约3天。观察到样品含有有限的微粒,并将其转移到冰箱(-25至-10℃)中大约21天。通过倾析溶液来收获固体并在氮气下干燥所得固体。当压制时观察到固体流动。分离后/分析前将样品储存在冰箱中,得到结晶无水盐,该结晶无水盐具有化学计量比为1:1的6,8-双-苄硫基-辛酸与DL-赖氨酸,表示为CPI-613 DL-赖氨酸材料A。差示扫描量热法显示吸热事件起始于130℃,并且表现出直至130℃通过热重分析得到的可忽略不计的重量损失(0.2%)。图10A、10B、10C、10D和10E呈现了CPI-613 DL-赖氨酸材料A的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振光谱、红外光谱和热重热谱图。在CPI-613 DL-赖氨酸材料A的红外光谱中观察到的峰包括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和3060(均 $\pm 4\text{cm}^{-1}$)。

下表中列出了在CPI-613 DL-赖氨酸材料A的X射线粉末衍射图中观察到的峰。

[0145]	2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
	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			

[0146] 三乙醇胺

[0147] 将6,8-双-苄硫基-辛酸(124.2mg)和二乙醚(0.5mL)装入玻璃小瓶中。使浆料与1摩尔当量的三乙醇胺(42.2 μ L)接触。将混合物超声处理,产生澄清溶液。使溶液与1mL庚烷接触并超声处理,形成混浊的悬浮液。在氮气下将样品蒸发,留下澄清的油。用3mL庚烷处理油,并注意到仍然是油。使样品与3mL甲基叔丁基醚接触,并且油粘度增加。添加CPI-613三乙醇胺形式A的种子。将样品储存在冰箱(-25至-10 $^{\circ}$ C)中,并在观察到该样品已成核的同一天进行观察。升温后,观察到固体明显溶解。在取出样品之前,将样品恢复到冷冻状态大约2天。倾析溶液,并用大约20mL庚烷处理固体并超声处理。固体“流动”但随着样品升温而结块。使样品回到冰箱储存另外8天。从冰箱中取出样品,倾析溶液,并将固体在氮气下短暂干燥。将样品在环境温度下暴露于真空大约10分钟。最终的固体由不透明的细粒和不规则的双折射叶片构成,为结晶无水盐,该结晶无水盐具有化学计量比为1:1的6,8-双-苄硫基-辛酸与三乙醇胺,表示为CPI-613三乙醇胺形式A。差示扫描量热法显示吸热事件开始于28 $^{\circ}$ C,同时通过热重分析得到的重量损失很小(直至50 $^{\circ}$ C的重量损失为0.2%)。源自指数的环境温度下的CPI-613三乙醇胺形式A的暂定晶胞参数和计算体积为: $a=32.014 \text{ \AA}$, $b=5.768 \text{ \AA}$, $c=15.927 \text{ \AA}$, $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=96.91^{\circ}$, $\gamma=90^{\circ}$, $V=2,919.7.0 \text{ \AA}^3$ 。空间群为P1 $2_1/c$ (14)。图11A、11B、11C、11D和11E呈现了CPI-613三乙醇胺形式A的X射线粉末衍射图、差示扫描量热法热谱图、质子核磁共振谱、红外光谱和热重热谱图。CPI-613三乙醇胺形式A的光谱中观察到的峰包括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和3084(均 $\pm 4\text{cm}^{-1}$)。下表中列出了在CPI-613三乙醇胺形式A的X射线粉末衍射图中观察到的峰。

[0148]

2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)	2θ (± 0.20)	d 间距 ($\text{\AA}$)	强度 (%)
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
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			

[0149] 实例5—6,8-双-苄硫基-辛酸的喷雾干燥分散体口服制剂

[0150] 通过将6,8-双-苄硫基-辛酸 (API) 1:4与以下聚合物之一混合来制备API的固体无定形分散体制剂:Eudragit L100、聚(乙烯基吡咯烷酮)粘度等级K30 (PVP K30)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP) 或醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS-M), 并使用小型Bend Lab Dryer从甲醇或丙酮喷雾干燥, 干燥气体流速容量 (BLD-35) 为35kg/hr。下表呈现两种代表性喷雾干燥分散体 (SDD) 制剂 (每种75g) 的条件、产率和残留溶剂水平。

[0151]

制剂	20% API: Eudragit L100	20% API: HPMCAS-M
喷雾溶液	5%固体, 于甲醇中	5%固体, 于丙酮中
出口温度	45°C	35°C
溶液进料速度	35 g/分钟	
干燥气体流速	475-500 g/分钟	
雾化压力	120 psi	
喷嘴	Schlick 2.0 旋流式压力雾化器	
二次干燥	20 hr, 30°C	
干燥收率 (%)	94	96
残留溶剂 (%) (湿 SDD)	4.21 ± 0.02 (MeOH)	1.01 ± 0.00 (丙酮)
残留溶剂 (%) (托盘干燥材料)	< LOQ	< LOQ
HPLC 得到的 API 含量	201 ± 1.1 mg/g	198 ± 0.2 mg/g

[0152] 使用扫描电子显微镜 (SEM) 以定性确定两种SDD制剂的颗粒形态, 并研究是否视觉上存在任何程度的融合或结晶度。颗粒显示出塌陷的球体形态, 而没有结晶或融合。

[0153] X射线衍射通常对LOD为样品质量的1%的晶体材料的存在敏感。通过PXRD没有检测到任一种SDD制剂的结晶度。与结晶6,8-双-苄硫基-辛酸API相比的衍射图可见于图12, 其中顶部衍射图为Eudragit L100制剂, 中间衍射图为HPMCAS-M制剂, 并且底部衍射图为结晶6,8-双-苄硫基-辛酸。

[0154] 实例6—6,8-双-苄硫基-辛酸的乳液口服制剂

[0155] 在配备有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中, 在聚山梨酯80 (2.5mL) 中, 将单月桂酸甘油酯 (131mg) 和6,8-双-苄硫基-辛酸 (93mg) 温热至50°C。在完全溶解成澄清溶液后, 在50°C下在剧烈搅拌条件下添加水 (7.5mL), 以提供乳液。

[0156] 将6,8-双-苄硫基-辛酸 (312mg) 与聚山梨酯80 (6.25g)、大豆油 (1.25g) 和包含胆固醇 (14g)、胆固醇乙酸酯 (14g)、胆固醇苯甲酸酯 (14g)、单月桂酸甘油酯 (25.4g) 和单棕榈酸甘油酯 (32.6g) 的脂质混合物 (100mg) 合并, 并将混合物加热至50°C, 直到固体溶解 (30分钟)。将右旋糖 (11.25g) 溶解在236mL水中, 并将所得右旋糖水溶液添加至上述油溶液中。将所得两相混合物在室温下搅拌30分钟, 然后通过0.22μm过滤器真空过滤。

[0157] 实例7—6,8-双-苄硫基-辛酸的液体制剂

[0158] 通过以下步骤制备6,8-双-苄硫基-辛酸溶液: (a) 在1M三乙醇胺水溶液中提供50mg/mL的6,8-双-苄硫基-辛酸溶液, 和 (b) 用5%右旋糖水溶液将50mg/mL溶液稀释至5mg/mL的浓度。所得的5mg/mL溶液在下面的实例8中标识为“7A”。

[0159] 通过以下步骤制备悬浮剂: (a) 将tris缓冲液 (48mg) 和HPMCAS-HF (20mg) 在14mL蒸馏水中混合, (b) 用稀氢氧化钠将pH调节至7.4以溶解HPMCAS-HF, (c) 将所得溶液加热至大约90°C, (d) 向热溶液中添加Methocel A4M Premium (100mg), (e) 剧烈搅拌混合物以使未溶解的Methocel A4M悬浮, (f) 冷却并在冰浴中搅拌混合物直至Methocel A4M溶解 (大约10分钟), (g) 用蒸馏水/去离子水稀释溶液, 以使总体积达到20mL, 和 (h) 用稀乙酸或稀氢氧化

钠将pH调节至7.4以提供悬浮介体。

[0160] 通过向研钵中添加400mg相应的SDD制剂,缓慢添加4mL悬浮介体(每次少量添加后用杵充分混合以均匀分散),然后转移至烧瓶中并在施用前搅拌一分钟,来制备实例5的喷雾干燥制剂的悬浮液。Eudragit L100 SDD制剂(20mg/mL 6,8-双-苄硫基-辛酸)的所得悬浮液在以下实例8中标识为“7B”。所得的HPMCAS-M SDD制剂(20mg/mL 6,8-双-苄硫基-辛酸)的悬浮液在以下实例8中标识为“7C”。

[0161] 用同样的方法,通过向研钵中添加80mg 6,8-双-苄硫基-辛酸,缓慢添加4mL悬浮介体(每次少量添加后用杵充分混合以均匀分散),然后转移到烧瓶中并在施用前搅拌一分钟,来制备20mg/mL的6,8-双-苄硫基-辛酸悬浮液。所得的6,8-双-苄硫基-辛酸的悬浮液在以下实例8中标识为“7D”。

[0162] 通过将SOLUTOL®(聚乙二醇15羟基硬脂酸酯; KOLLIPHOR®HS15)(3克)溶解在蒸馏水(7mL)中以形成30%的溶液,将6,8-双-苄硫基-辛酸(50mg)添加至5mL的30%溶液中,涡旋1分钟,然后超声处理45分钟以提供澄清的无色溶液(10mg/mL;pH 7),来制备6,8-双-苄硫基-辛酸溶液。所得的溶液在下面的实例8中标识为“7E”。

[0163] 实例8—6,8-双-苄硫基-辛酸的口服生物利用度

[0164] 通过六种不同方式给六组BALB/c裸鼠(每组16只,8只雄性和8只雌性)施用6,8-双-苄硫基-辛酸:(1) 5μL/g IV注射(尾静脉)实例7的三乙醇胺/右旋糖水溶液(25mg/kg; 5mL/kg;实例7A);(2) 5μL/g IP注射实例7的三乙醇胺/右旋糖水溶液(25mg/kg;5mL/kg; 7A);(3) 5μL/g口服施用实例7的Eudragit L100 SDD悬浮液(100mg/kg;5mL/kg;7B);(4) 5μL/g口服施用实例7的HPMCAS-M SDD悬浮液(100mg/kg;5mL/kg;7C);(5) 5μL/g口服施用实例7的20mg/mL的6,8-双-苄硫基-辛酸悬浮液(100mg/kg;5mL/kg;7D);或(6) 10μL/g口服施用实例7的10mg/mL SOLUTOL溶液(100mg/kg;10mL/kg;7E)。在每个实验中,在给药后0.083小时、1小时、4小时和24小时,从一个4只雄性和4只雌性小鼠的亚组中,并在0.5小时、2小时和8小时从另一个4只雄性和4只雌性小鼠的亚组中收集约80μL血液。通过LC-MS/MS分析来自收集的血液样品的血浆中是否存在6,8-双-苄硫基-辛酸。

[0165]

制剂	途径	小鼠 (n)	剂量 (mg/kg)	生物利用 度 (%)	AUC 最后 ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	Cmax (μM)	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 (Eudragi t SDD)	PO	16	100	44	61	94	0.08	2.0
7C (HPMC AS-M SDD)	PO	16	100	43	60	69	0.08	1.1
7D (CPI-61 3)	PO	16	100	57	82	82	0.50	3.7
7E (Solutol)	PO	16	100	127	175	229	0.08	4.4

[0166] 该实例证实了6,8-双-苄硫基-辛酸是口服生物可利用的。

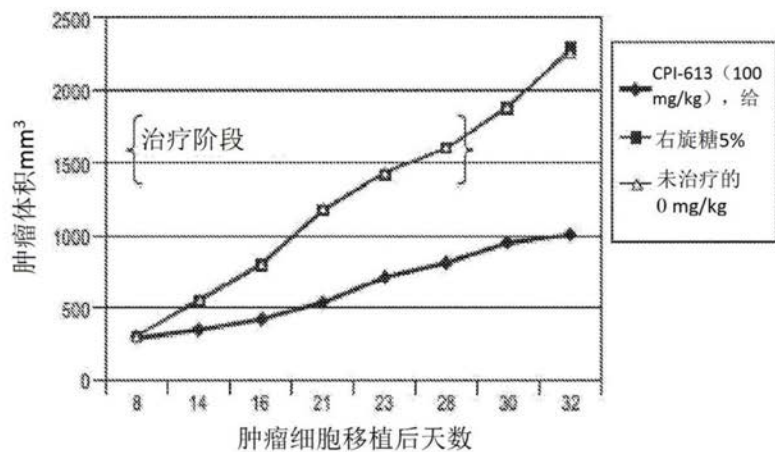
[0167] 通过引用并入

[0168] 出于所有目的,本文引用的每个专利文件和科学文章的全部公开内容通过引用并入。

[0169] 等价物

[0170] 在不脱离本发明的精神或基本特征的情况下,本发明可以其他特定形式实施。因此,前述实施例在所有方面都被认为是说明性的,而不是限制本文描述的本发明。因此,本发明的范围由所附权利要求而不是由前面的描述来指示,并且在权利要求的等同形式的含义和范围内的所有变化都旨在囊括在其中。

与未治疗的荷瘤小鼠相比，经CPI-613口服治疗的小鼠中的人非小细胞肺异种移植瘤随时间推移的中位肿瘤体积



CPI-613口服给药平均肿瘤体积NSC肺H460

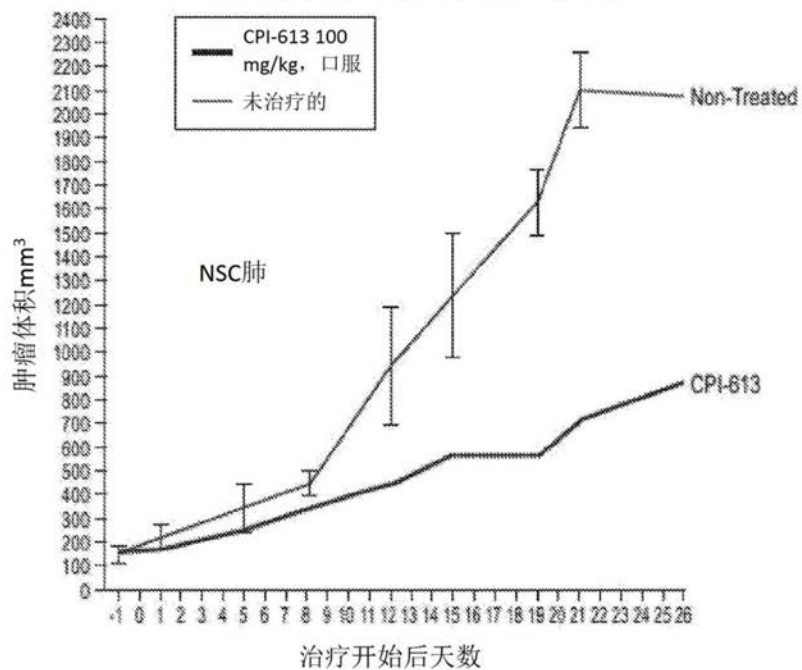


图1

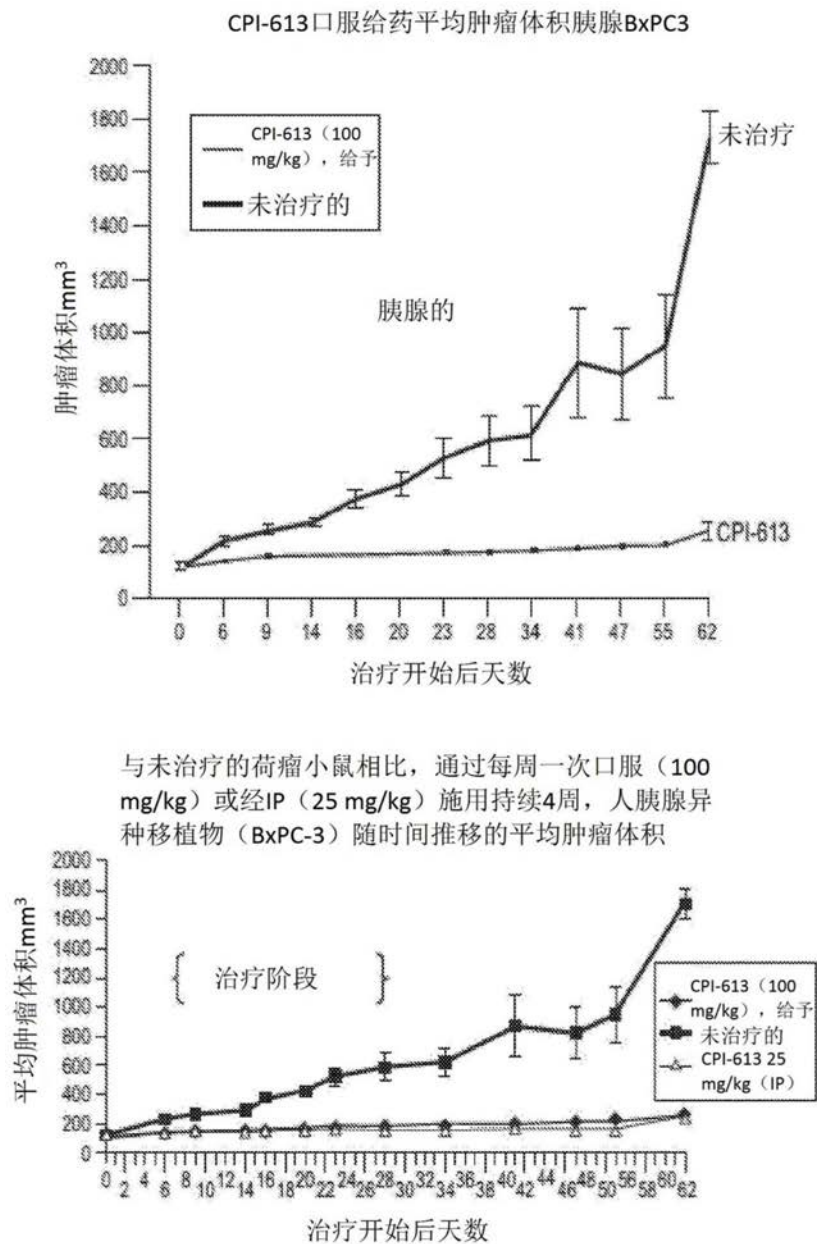


图2

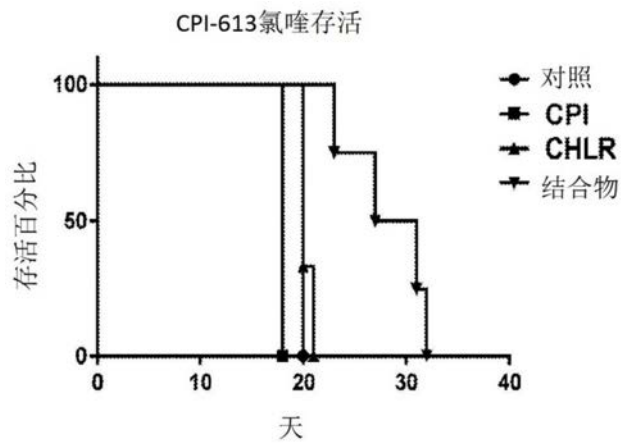


图3A

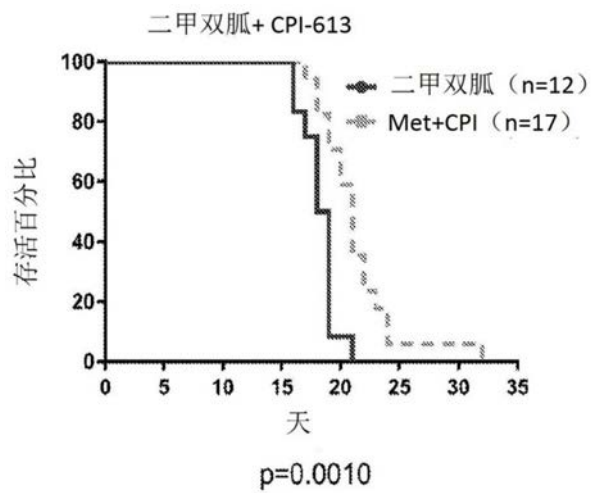


图3B

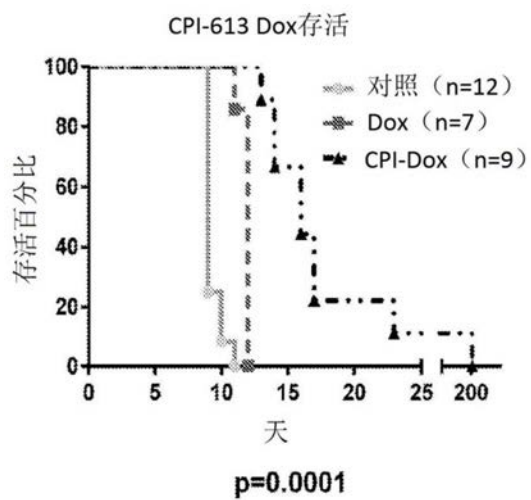


图4

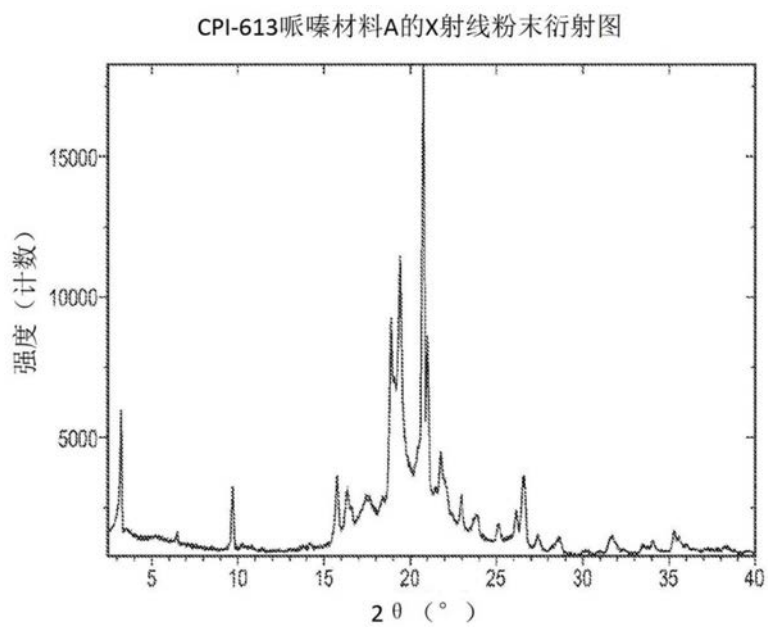


图5A

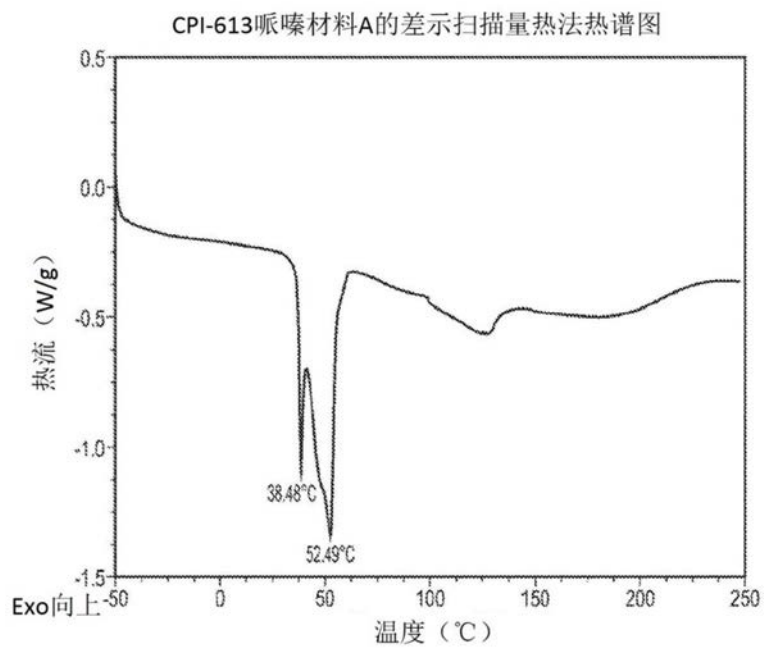


图5B

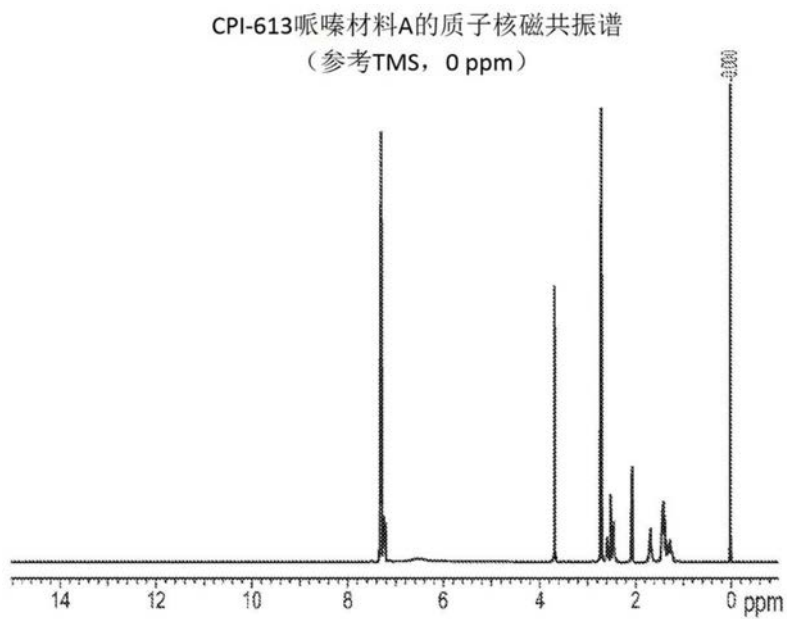


图5C

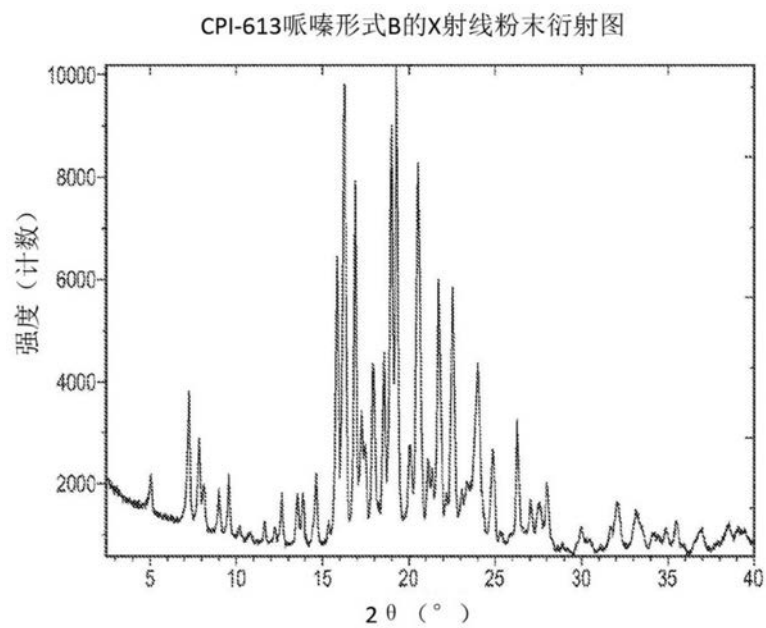


图6A

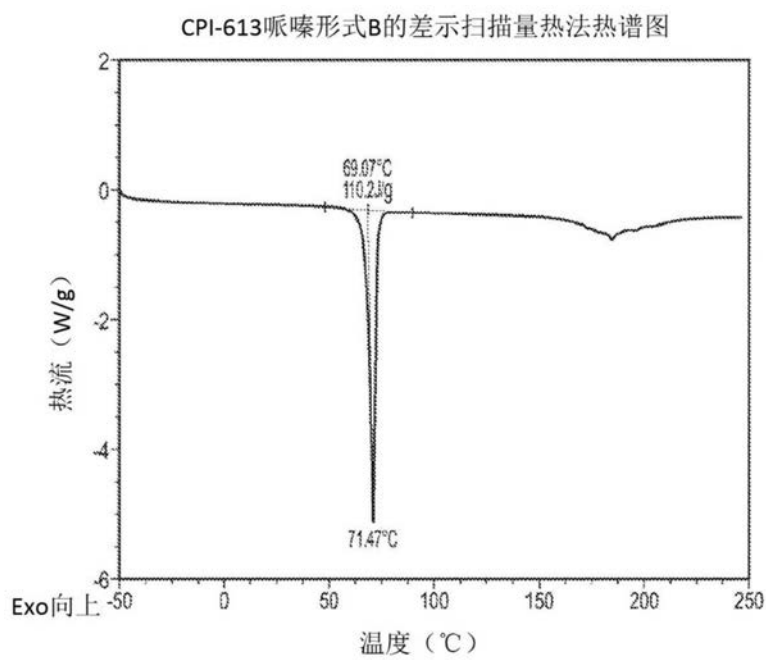


图6B

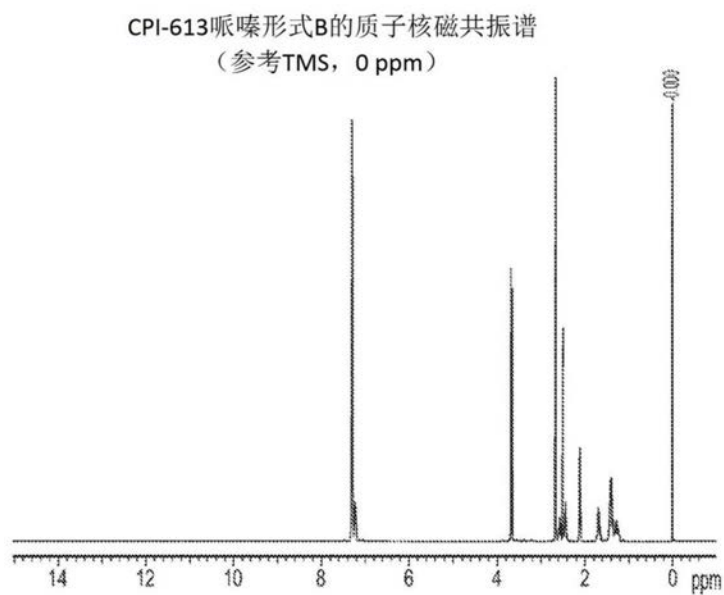


图6C

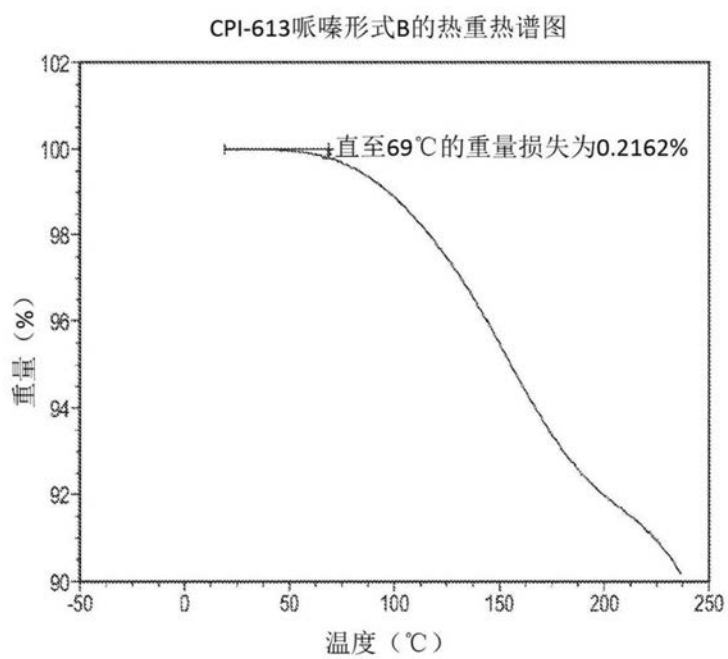


图6D

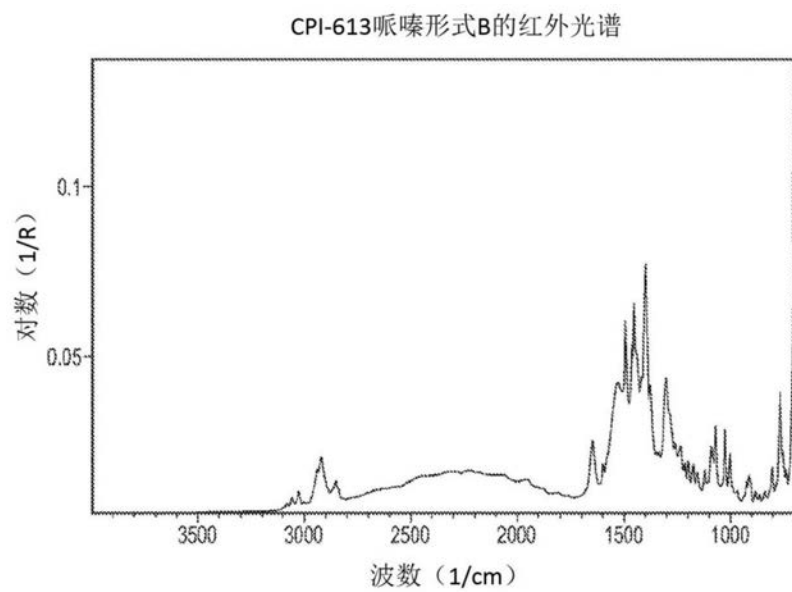


图6E

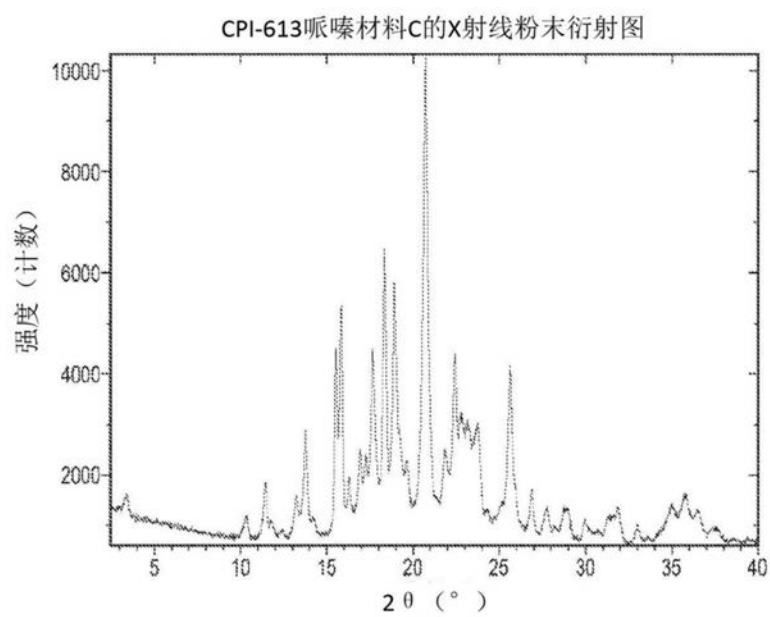


图7A

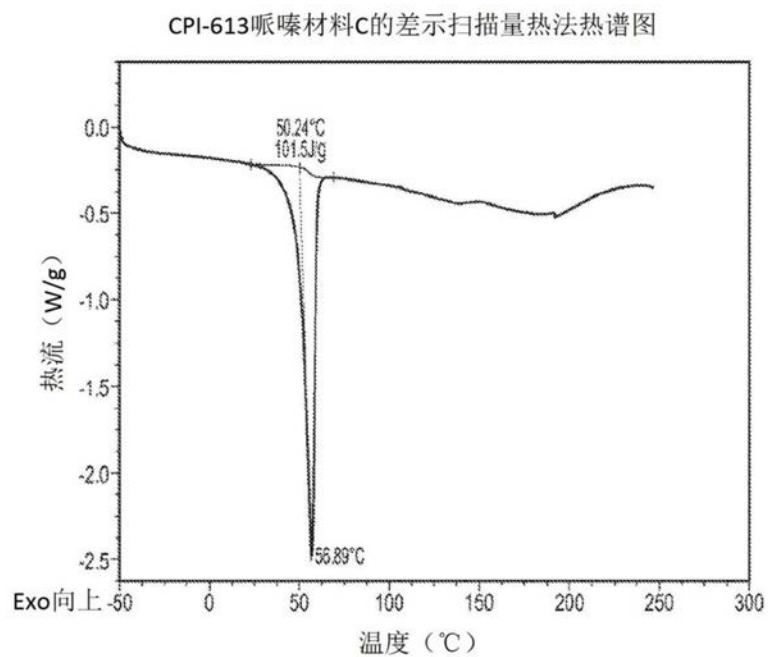


图7D

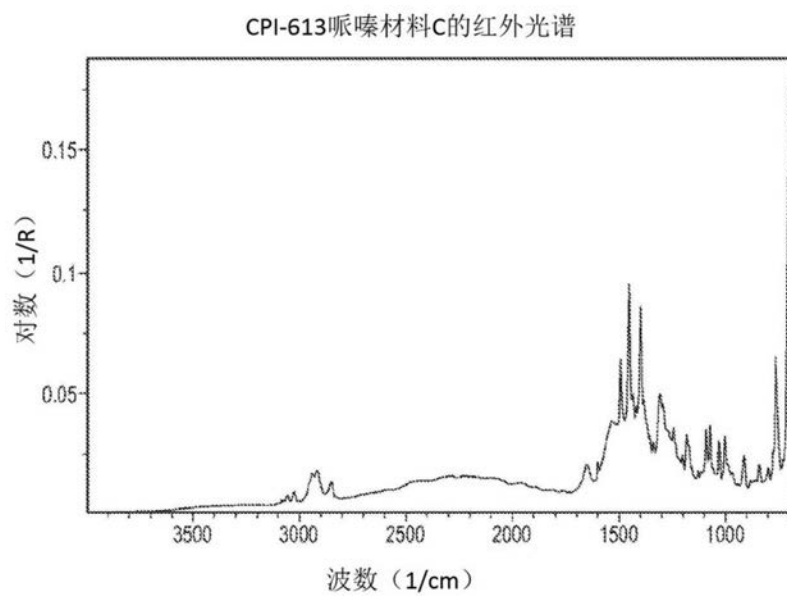


图7E

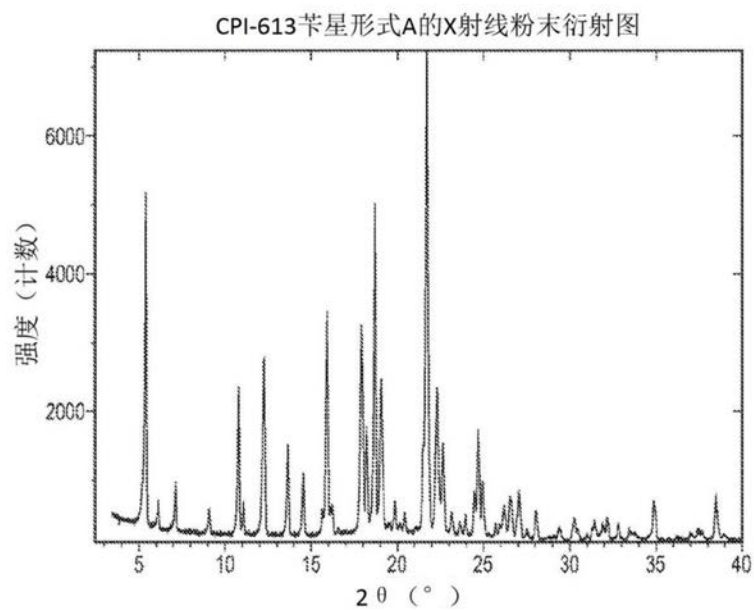


图8A

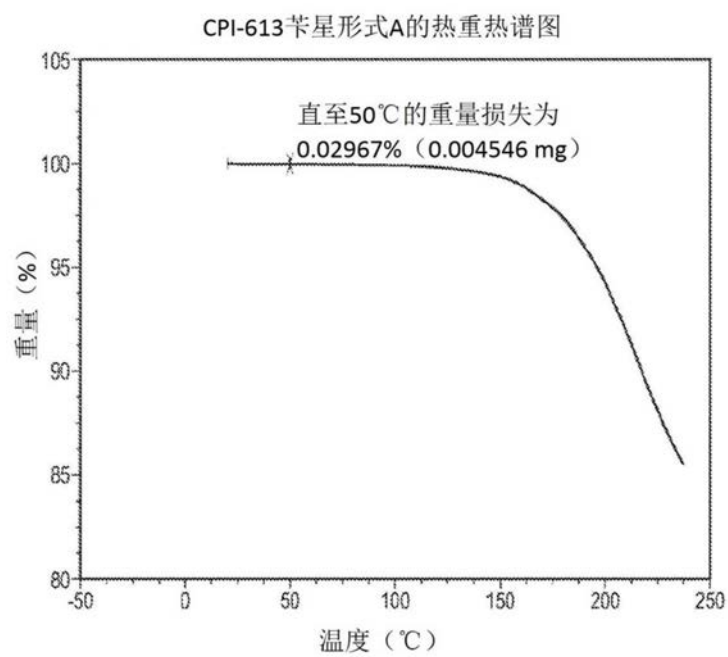


图8B

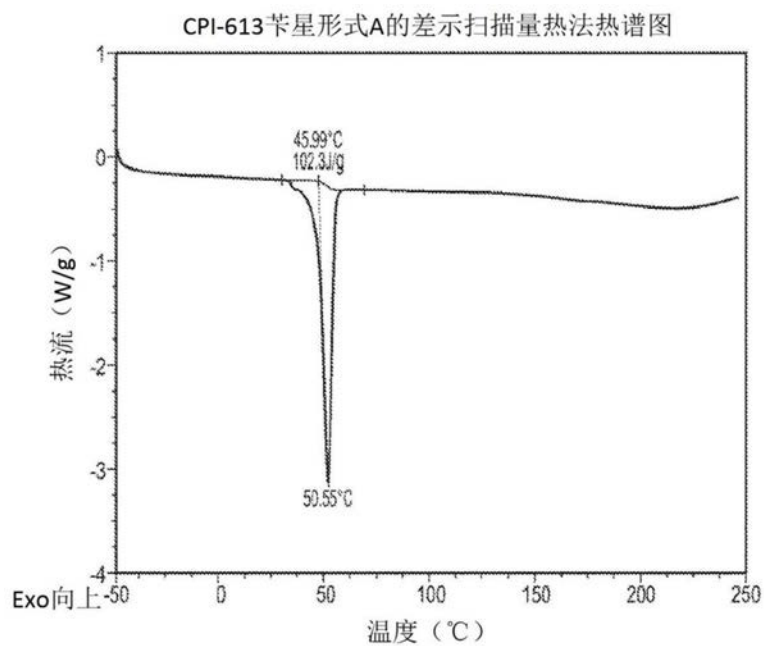


图8C

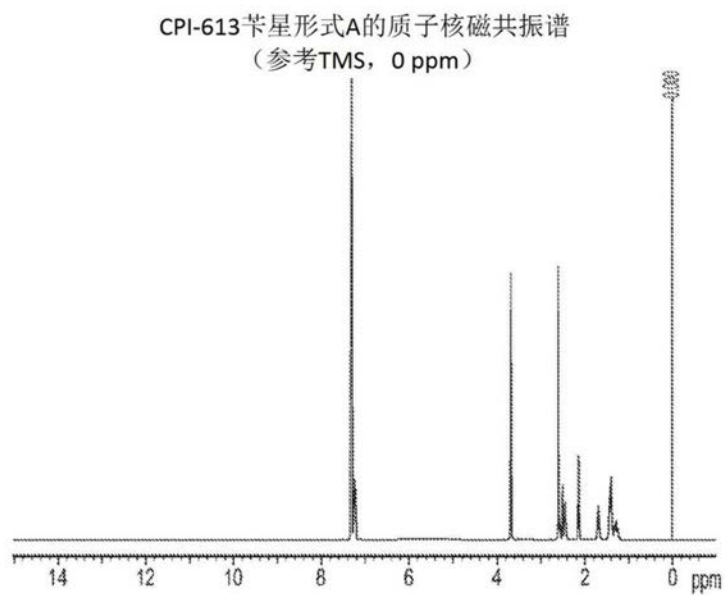


图8D

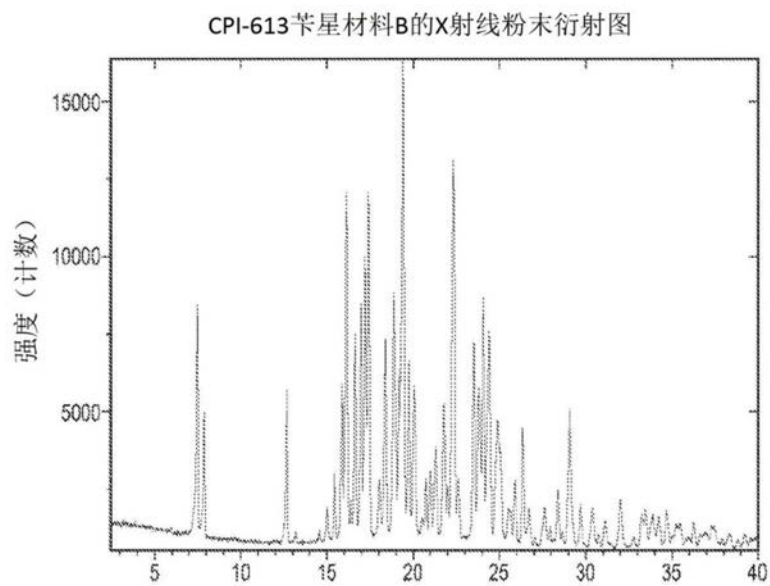


图9A

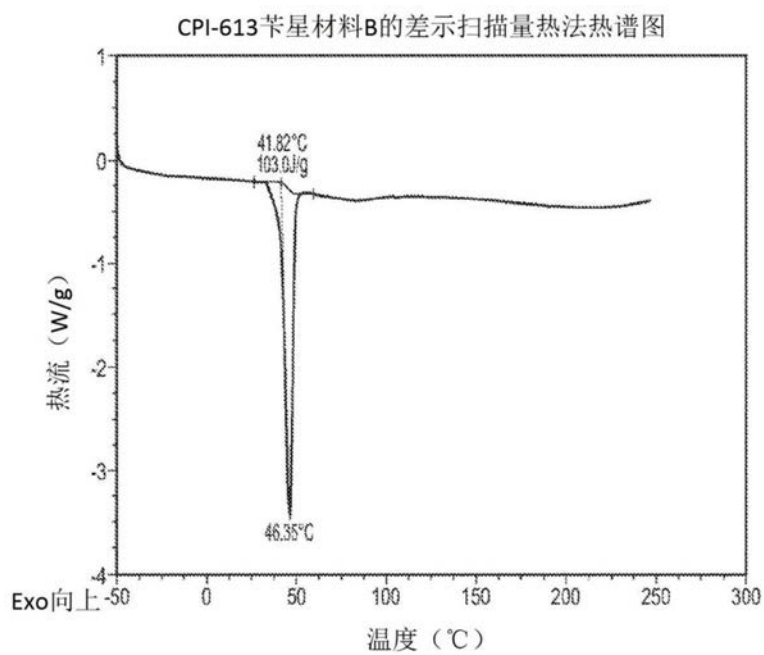


图9B

CPI-613 芞星材料B的质子核磁共振谱
(参考TMS, 0 ppm)

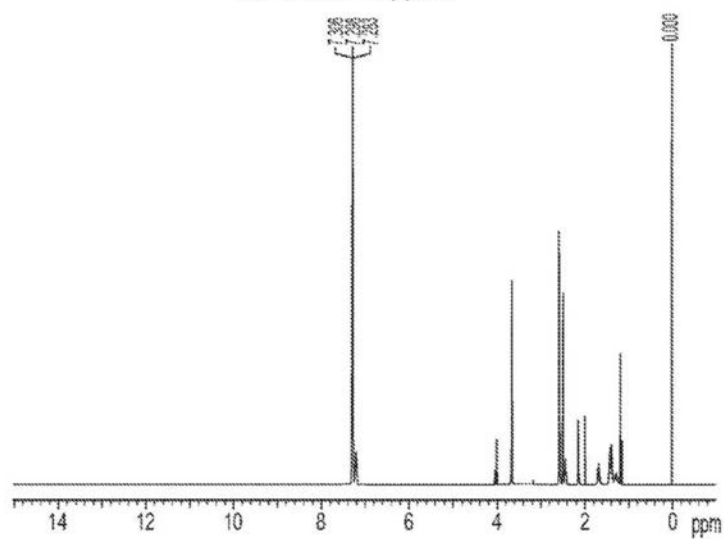


图9C

CPI-613 芞星材料B的热重热谱图

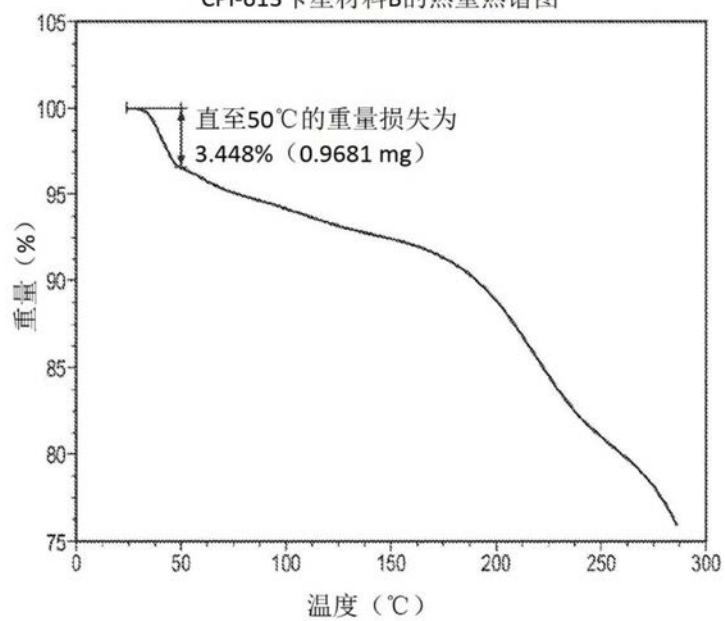


图9D

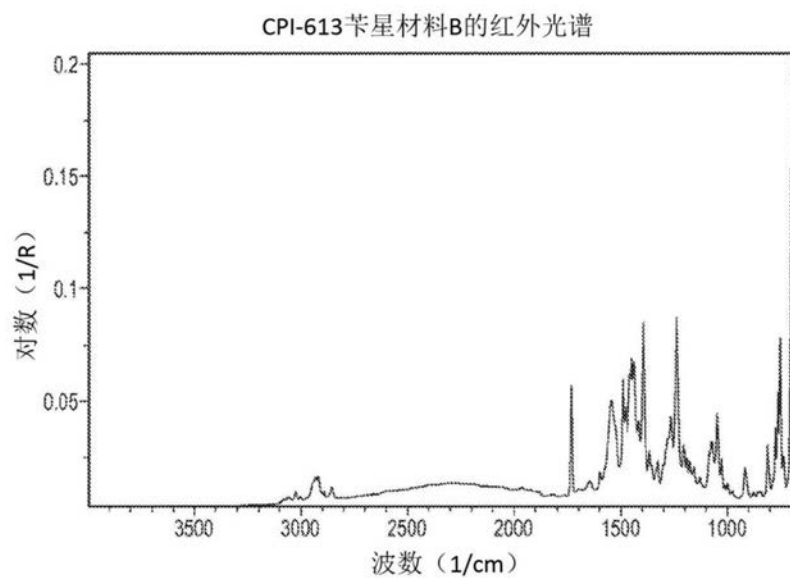


图9E

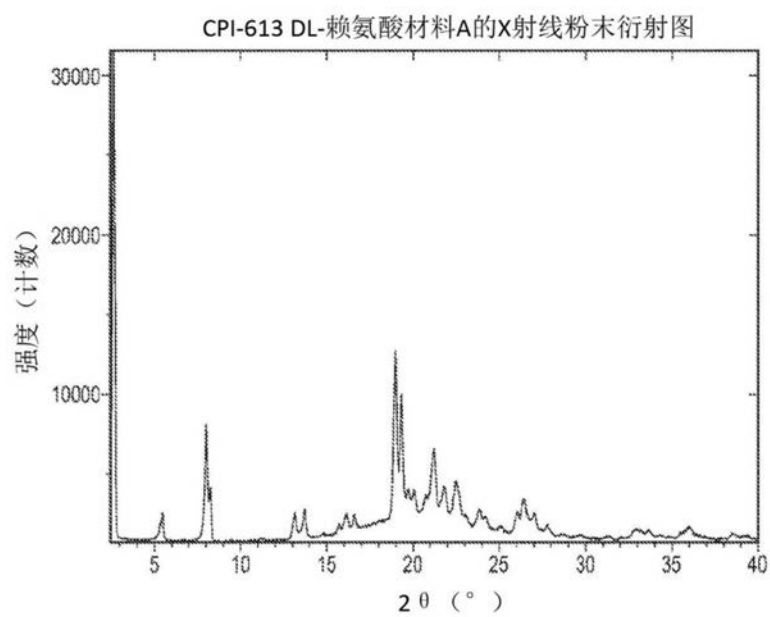


图10A

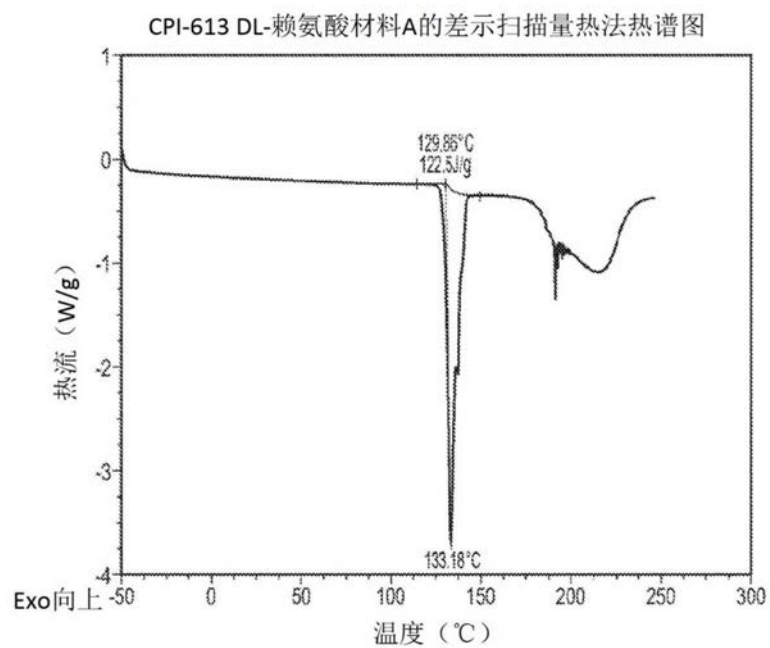


图10B

CPI-613 DL-赖氨酸材料A的质子核磁共振谱
(D₂O, ¹H NMR, 参考溶剂, 4.8 ppm)

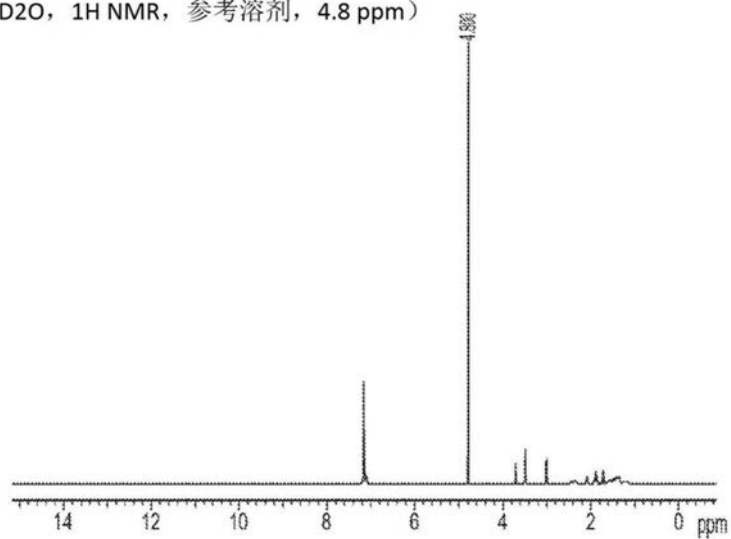


图10C

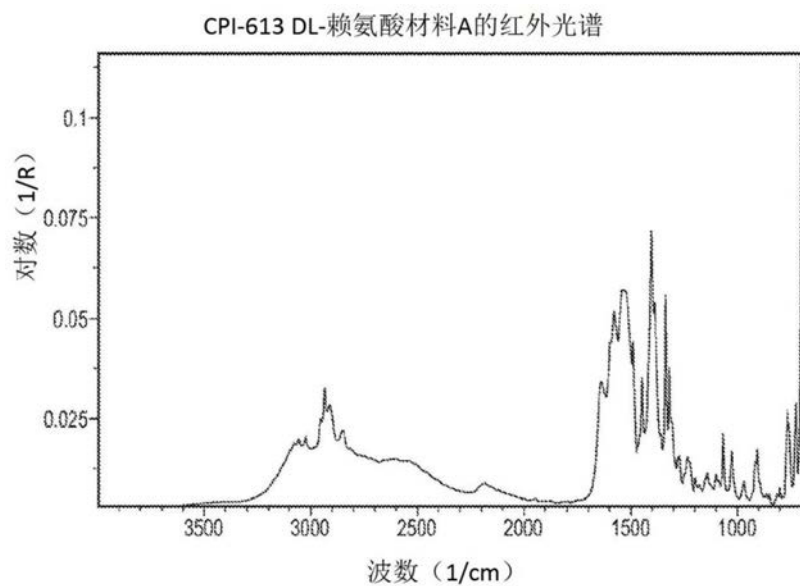


图10D

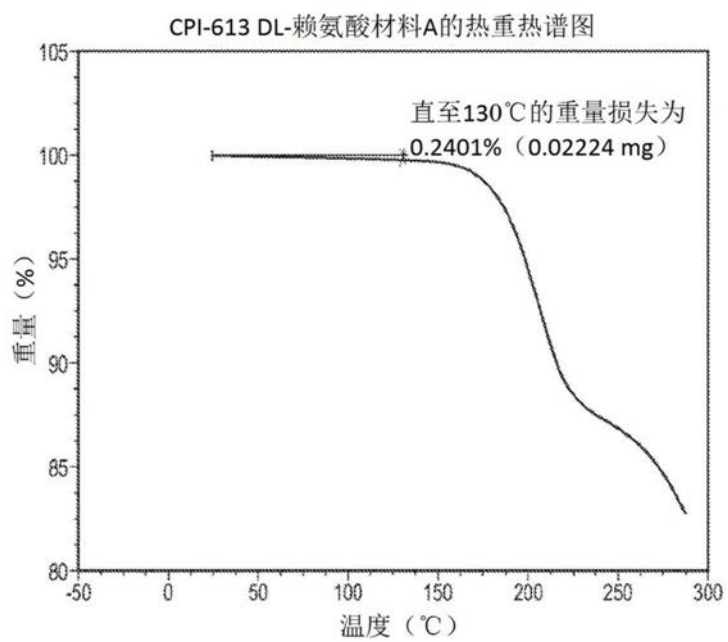


图10E

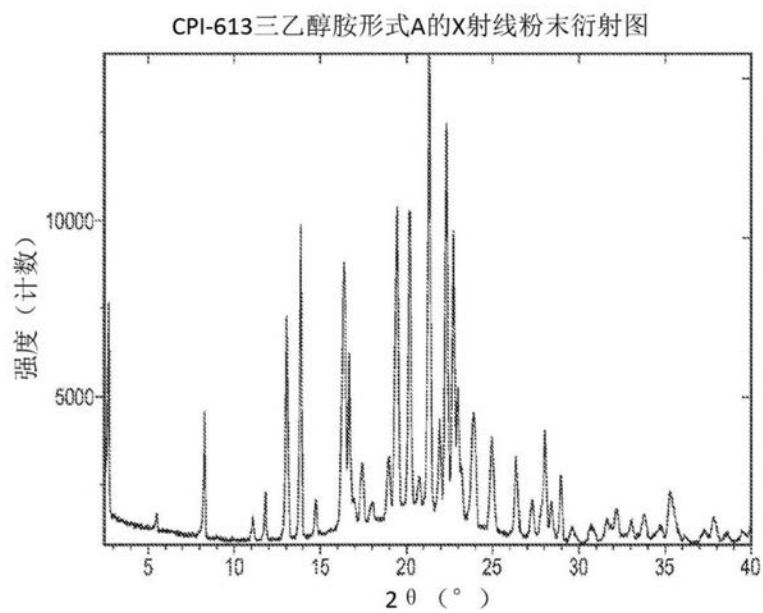


图11A

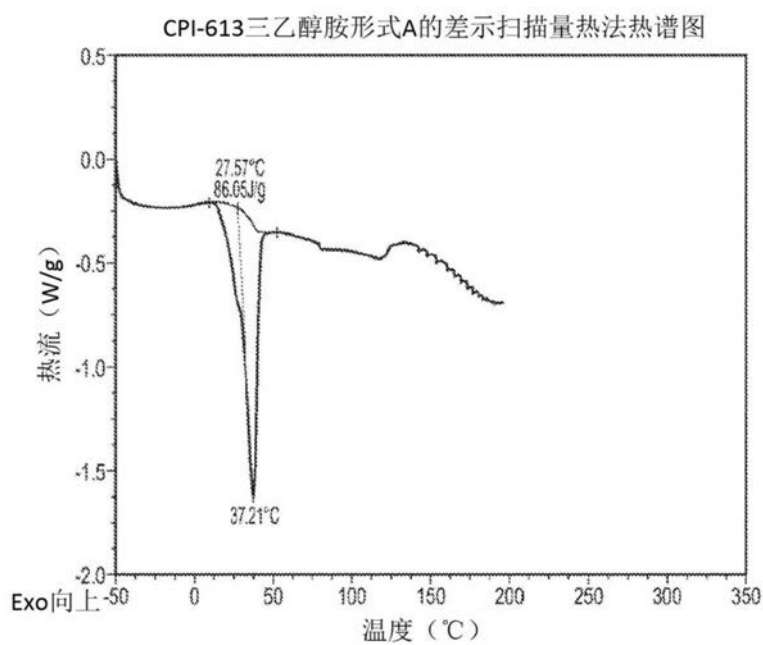


图11B

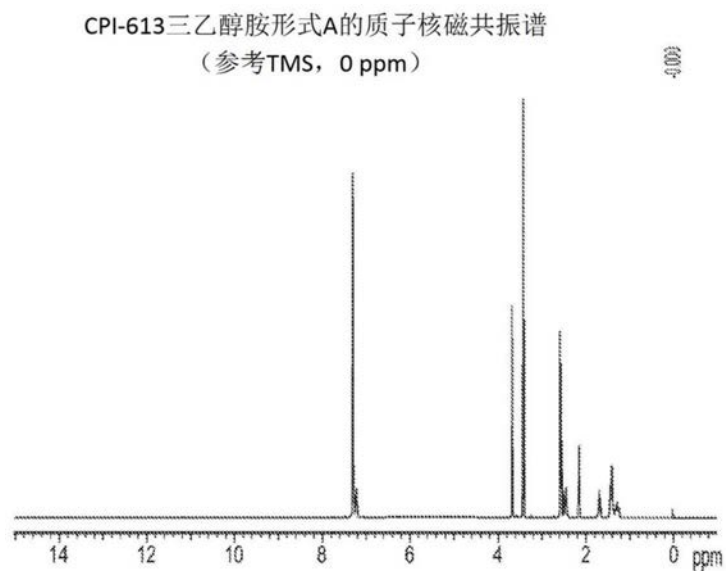


图11C

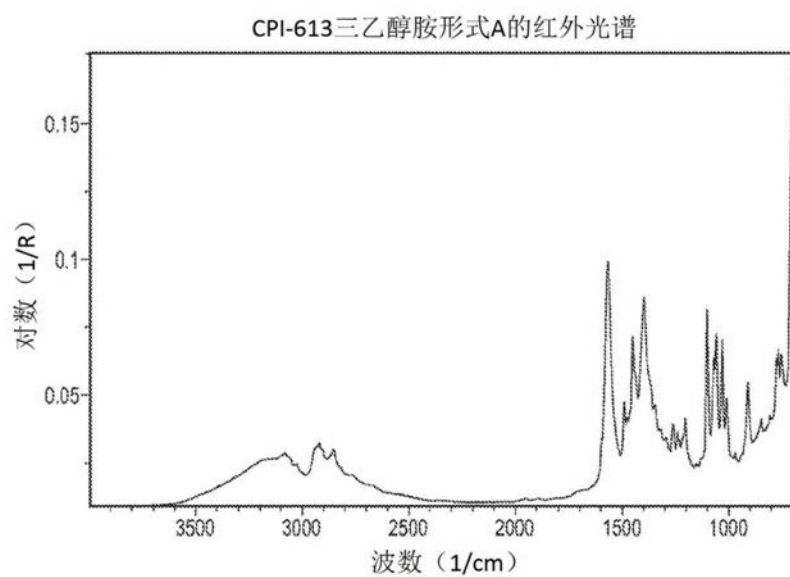


图11D

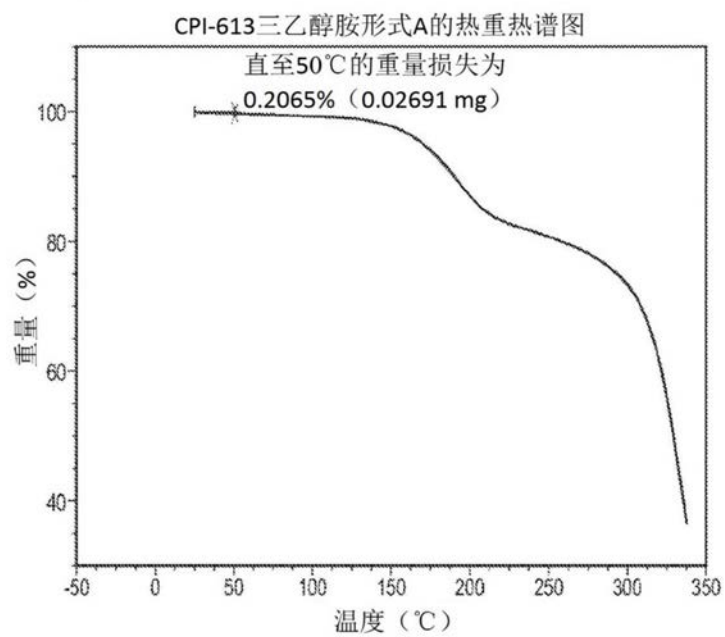


图11E

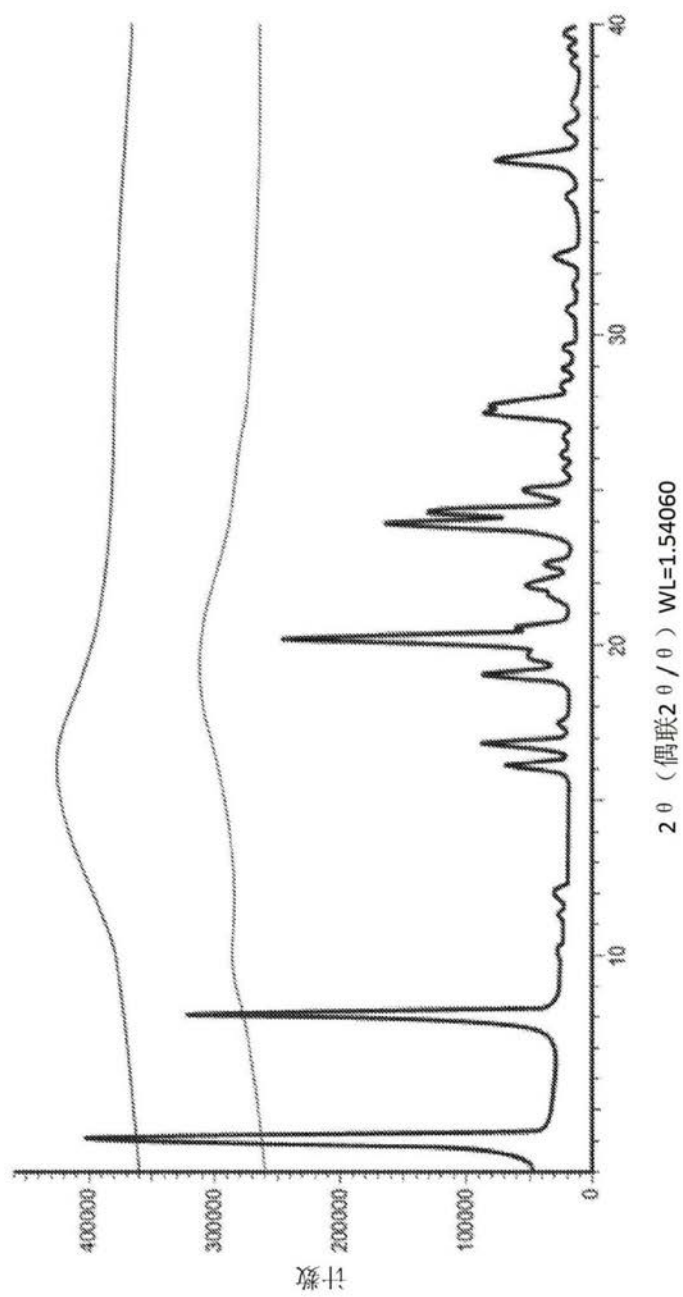


图12