



(21)申請案號：105141639

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/706 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K9/40 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/15 美國

61/053,609

2008/12/05 美國

61/201,145

2009/03/05 美國

61/157,875

(71)申請人：西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：艾特 傑佛瑞 B ETTER, JEFFREY B. (US)；賴玫 LAI, MEI (US)；貝克斯壯 傑
湯瑪斯 BACKSTROM, JAY THOMAS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：70 項 圖式數：20 共 137 頁

(54)名稱

胞核苷類似物之口服調配物及其使用方法

ORAL FORMULATIONS OF CYTIDINE ANALOGS AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本揭示案提供供口服投與之包含胞核苷類似物之醫藥組合物，其中該等組合物實質上在胃中釋放胞核苷類似物。本揭示案亦提供使用本文所提供之口服調配物治療疾病及病症之方法。

The present disclosure provides pharmaceutical compositions comprising cytidine analogs for oral administration, wherein the compositions release the cytidine analog substantially in the stomach. Also provided are methods of treating diseases and disorders using the oral formulations provided herein.

指定代表圖：

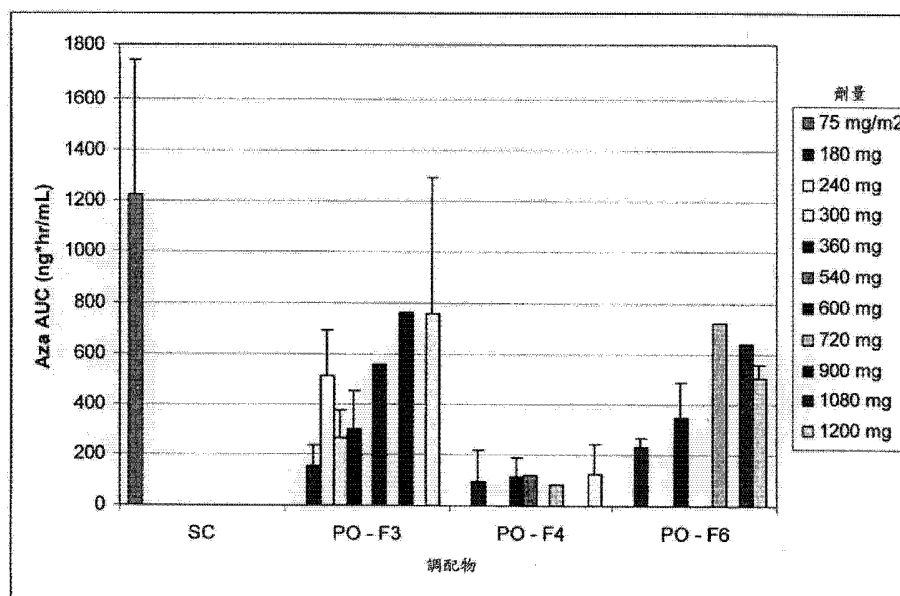
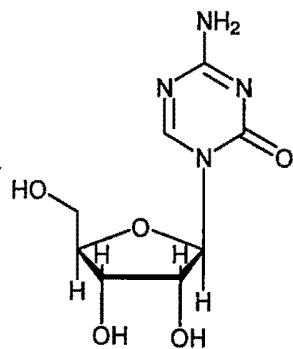


圖 12

201729817

TW 201729817 A

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

胞核苷類似物之口服調配物及其使用方法

ORAL FORMULATIONS OF CYTIDINE ANALOGS AND
METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

本文提供供個體口服投與之包含胞核苷類似物或其鹽、其溶劑合物、水合物、前驅體及/或衍生物之醫藥調配物。本文亦提供製造該等調配物之方法及使用該等調配物治療疾病及病症之方法，該等疾病及病症包括癌症、與異常細胞增殖相關之病症、血液病症及免疫病症以及其他疾病及病症。

本申請案主張2008年5月15日申請之美國臨時專利申請案第61/053,609號；2008年12月5日申請之美國臨時專利申請案第61/201,145號及2009年3月5日申請之美國臨時專利申請案第61/157,875號之優先權，該等申請案中之每一者的內容均以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

癌症為全球性主要公共衛生問題；僅在美國，2005年預期約570,000例癌症相關死亡。參見，例如Jemal等人，*CA Cancer J. Clin.* 55(1):10-30 (2005)。許多類型癌症已描述於醫學文獻中。實例包括血癌、骨癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、結腸癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、腦癌及腸癌。癌症之發病率隨一般群體年齡且隨新癌症形式出現而持續上升。存在對治療患有癌症之個體的有效療法之持續需要。

骨髓發育不良症候群(MDS)係指一組不同的造血幹細胞病症。MDS在美國侵襲約40,000-50,000人且在歐洲侵襲75,000-85,000個體。MDS之特徵可能在於形態及成熟異常之蜂窩狀骨髓(骨髓形成異常(dysmyelopoiesis))、末梢血液血球減少症及發展成急性白血病之可變風險，從而導致血球產生無效。參見，例如，*The Merck Manual* 953(第17版1999)；List等人，*J. Clin. Oncol.* 8:1424 (1990)。

由於一或多個造血細胞系中之發育不良變化(包括骨髓、紅血球及巨核細胞系中之發育不良變化)的存在而將MDS歸為一組。此等變化導致三個細胞系中之一或多者中之血球減少症。罹患MDS之患者可發生與貧血、嗜中性白血球減少症(感染)及/或血小板減少(出血)相關之併發症。約10%至約70%之患有MDS之患者可能發生急性白血病。在MDS之初期階段，血球減少症之主要原因為漸進式細胞死亡(細胞凋亡)增加。隨著疾病發展且轉化為白血病時，白血病細胞之增殖壓制健康骨髓。疾病過程不同，其中一些病例表現為頑固性疾病且其他病例表現為具侵襲性，其轉化為急性形式白血病之臨床過程極短。大多數處於較高MDS風險之人最終將遭受骨髓衰竭。高達50%之MDS患者在發展為AML之前死於諸如感染或出血之併發症。

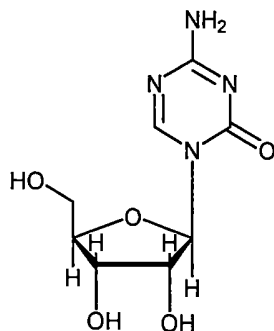
原發性及繼發性MDS係藉由考慮患者之先前病史而定義：先前用化學療法、放射線療法或專業曝露於有毒物質治療為區別於原發性MDS描述繼發性MDS(sMDS)之因素。細胞遺傳學上，兩個組之間的一個差異為異常核型之複雜性；單染色體畸變為原發性MDS之典型特徵，而在繼發性病症中更頻繁觀察到多種變化。一些藥物可能具有特定標靶，諸如經基脲針對17p及拓撲異構酶抑制劑針對11q23及21q22。MDS之惡性細胞中之遺傳學變化主要導致遺傳物質(包括可能之腫瘤抑制基因)損失。

國際性血液學家小組(英美法(FAB)合作小組)將MDS分為5個子

群，其區別於急性骨髓白血病。參見，例如，*The Merck Manual* 954(第17版1999)；Bennett J. M等人，*Ann. Intern. Med.*, 103(4):620-5 (1985)；及 Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 76(3):599-617 (1992)。在所有亞型中均發現患者之骨髓細胞中之潛在三系發育不良變化。可得到關於MDS之病理學、某些MDS分類系統及治療及控制MDS之特定方法的資訊。參見，例如，美國專利第7,189,740號(2007年3月13日頒布)，其以全文引用的方式併入本文中。

臨床上已將核苷類似物用於治療病毒感染及癌症。大多數核苷類似物分類為抗代謝物。在其進入細胞之後，核苷類似物相繼磷酸化為核苷5'-單-磷酸鹽、二磷酸鹽及三磷酸鹽。

亦稱為阿紮胞苷(azacitidine)、AZA或4-胺基-1-β-D-呋喃核糖基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮之5-氮雜胞核苷(國家服務中心(National Service Center)名稱 NSC-102816；CAS登記號 320-67-2)當前作為藥品 VIDAZA®市售。5-氮雜胞核苷為核苷類似物，更特定言之為胞核苷類似物。5-氮雜胞核苷為其相關天然核苷、胞核苷之拮抗劑。5-氮雜胞核苷及5-氮雜-2'-去氧胞核苷(亦稱為地西他濱(decitabine)，一種去氧胞核苷類似物)亦為去氧胞核苷之拮抗劑。此等胞核苷類似物與其相關天然核苷之間的結構差異為胞嘧啶環之位置5上存在氮而非碳。可將5-氮雜胞核苷定義為具有分子式 $C_8H_{12}N_4O_5$ 、244.21公克/莫耳之分子量及以下結構：



5-氮雜胞核苷。

胞核苷類似物類的其他成員包括(例如)：1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(阿糖胞苷或ara-C)；5-氮雜-2'-去氧胞核苷(地西他濱或5-氮雜-CdR)；偽異胞核苷(pseudoisocytidine)(psi ICR)；5-氟-2'-去氧胞核苷(FCdR)；2'-去氧-2',2'-二氟胞核苷(吉西他濱(Gemcitabine))；5-氮雜-2'-去氧-2',2'-二氟胞核苷；5-氮雜-2'-去氧-2'-氟胞核苷；1- β -D-呋喃核糖基-2(1*H*)-嘧啶酮(折布拉林(Zebularine))；2',3'-雙去氧-5-氟-3'-硫胞核苷(恩曲他濱(Emtriva))；2'-環胞核苷(安西他濱(Ancitabine))；1- β -D-阿拉伯呋喃糖基-5-氮雜胞嘧啶(法紮拉濱(Fazarabine)或ara-AC)；6-氮雜胞核苷(6-氮雜-CR)；5,6-二氫-5-氮雜胞核苷(dH-氮雜-CR)；N⁴-戊氧羰基-5'-去氧-5-氟胞核苷(卡西他濱(Capecitabine))；N⁴-十八烷基-阿糖胞苷；及反油酸阿糖胞苷。

在併入複製DNA中之後，5-氮雜胞核苷或5-氮雜-2'-去氧胞核苷與DNA甲基轉移酶形成共價複合物。DNA甲基轉移酶負責在複製DNA之子DNA鏈中重新DNA甲基化及再產生已確立之甲基化模式。5-氮雜胞核苷或5-氮雜-2'-去氧胞核苷對DNA甲基轉移酶的抑制導致DNA低甲基化，從而藉由正常細胞週期調節、分化及死亡中所涉及之基因之重新表現而使形態學上發育不良、不成熟造血細胞及癌細胞恢復正常功能。此等胞核苷類似物之細胞毒性效應致使包括癌細胞之快速分裂細胞死亡，其不再對正常細胞生長控制機制作出反應。不同於5-氮雜-2'-去氧胞核苷，5-氮雜胞核苷亦併入RNA中。阿紮胞苷之細胞毒性效應可由多個機制引起，包括抑制DNA、RNA及蛋白質合成、併入RNA及DNA中及活化DNA損傷路徑。

5-氮雜胞核苷及5-氮雜-2'-去氧胞核苷已在臨床試驗中加以測試且(諸如)在骨髓發育不良症候群(MDS)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴細胞性白血病(ALL)及非霍奇金氏淋巴瘤(non Hodgkin's lymphoma, NHL)之治療中展示顯著抗腫瘤

活性。參見，例如，Aparicio 等人，*Curr. Opin. Invest. Drugs* 3(4):627-33 (2002)。5-氮雜胞核苷已經歷NCI發起之用於治療MDS之試驗，且已批准用於治療MDS之所有FAB亞型。參見，例如，Kornblith等人，*J. Clin. Oncol.* 20(10):2441-2452 (2002)；Silverman等人，*J. Clin. Oncol.* 20(10):2429-2440 (2002)。5-氮雜胞核苷可藉由經由其細胞毒性活性及其對DNA甲基轉移酶之抑制減少至AML之轉化從而改變MDS之自然過程。在III期研究中，皮下投與之5-氮雜胞核苷顯著延長處於較高風險MDS之個體之存活期及至AML轉化或死亡之時間。參見，例如，P. Fenaux等人，*Lancet Oncol.*, 2009, 10(3):223-32；Silverman等人，*Blood* 106(11): Abstract 2526 (2005)。

5-氮雜胞核苷及其他胞核苷類似物經批准用於皮下(SC)或靜脈內(IV)投與以治療各種增生性病變。胞核苷類似物之口服給藥(例如)藉由消除在SC投與情況下可能出現之注射部位反應及/或藉由允許改良之患者順應性而更合乎患者及醫生需要且更便利於患者及醫生。然而，由於化學不穩定性、酶不穩定性及/或不良滲透性之組合，胞核苷類似物之口服傳遞已證明為困難的。舉例而言，胞核苷類似物已被認為在酸性胃環境中具有酸不安定性及不穩定性。先前對開發胞核苷類似物之口服劑型之嘗試需要對藥物核心包腸溶衣以保護活性醫藥成份(API)以免在胃中發生被理解且公認為治療上不可接受之水解，因此較佳使藥物在下胃腸道的特定區域(諸如小腸中之空腸)中吸收。參見，例如，Sands等人，美國專利公開案第2004/0162263號(申請案第10/698,983號)。此外，此項技術中普遍認為在調配期間水導致胞核苷類似物發生不利水解降解，從而影響劑型中API的穩定性。因此，塗覆於用於預期口服傳遞胞核苷類似物之藥物核心的衣料先前僅限於基於有機溶劑之系統以使API對水之曝露最少。

仍極需胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之口服調配物及劑型潛

在地尤其允許更有利的給藥量或給藥時期；改良之藥物動力學概況、藥效學概況或安全概況；長期或維持療法之益處的評估；使生物活性最大之改良治療方案的開發；胞核苷類似物於治療新穎疾病或病症之使用；及/或其他可能之有利益處。

【發明內容】

本文提供包含胞核苷類似物之醫藥組合物，其中該等組合物在口服投與後實質上在胃中釋放API。本文亦提供製造該等組合物之方法及使用該等組合物治療疾病及病症之方法，該等疾病及病症包括癌症、與異常細胞增殖相關之病症、血液病症及免疫病症，以及其他疾病及病症。

在某些實施例中，胞核苷類似物為5-氮雜胞核苷。在其他實施例中，胞核苷類似物為5-氮雜-2'-去氧胞核苷(地西他濱或5-氮雜-CdR)。在另外實施例中，胞核苷類似物為(例如)：1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(阿糖胞苷或ara-C)；偽異胞核苷(psi ICR)；5-氟-2'-去氧胞核苷(FCdR)；2'-去氧-2',2'-二氟胞核苷(吉西他濱)；5-氮雜-2'-去氧-2',2'-二氟胞核苷；5-氮雜-2'-去氧-2'-氟胞核苷；1-β-D-呋喃核糖基-2(1*H*)-嘧啶酮(折布拉林)；2',3'-雙去氧-5-氟-3'-硫胞核苷(恩曲他濱)；2'-環胞核苷(安西他濱)；1-β-D阿拉伯呋喃糖基-5-氮雜胞嘧啶(法紮拉濱或ara-AC)；6-氮雜胞核苷(6-氮雜-CR)；5,6-二氫-5-氮雜胞核苷(dH-氮雜-CR)；N⁴-戊氧羰基-5'-去氧-5-氟胞核苷(卡西他濱)；N⁴-十八烷基-阿糖胞苷；反油酸阿糖胞苷或其衍生物或相關類似物。

本文之某些實施例提供包含胞核苷類似物之單一單位劑型組合物。本文之某些實施例提供未包覆腸溶包衣之組合物。本文之某些實施例提供包含胞核苷類似物之錠劑組合物。本文之某些實施例提供包含胞核苷類似物之膠囊組合物。膠囊可為(例如)硬明膠膠囊或軟明膠膠囊；特定實施例提供羥丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊。在某些實施

例中，單一單位劑型視情況進一步含有一或多種賦形劑。在某些實施例中，錠劑視情況進一步含有一或多種賦形劑。在其他實施例中，膠囊視情況進一步含有一或多種賦形劑。在某些實施例中，組合物為在口服投與後實現API之立即釋放的錠劑。在其他實施例中，組合物為實現API實質上在胃中之控制釋放之錠劑。在某些實施例中，組合物為在口服投與後實現API之立即釋放的膠囊。在其他實施例中，組合物為實現API實質上在胃中之控制釋放之膠囊。在特定實施例中，錠劑含有包含胞核苷類似物之藥物核心，且視情況進一步含有藥物核心之衣層，其中該衣層係使用水性溶劑(諸如水)或非水性溶劑(諸如乙醇)塗覆於藥物核心。

本文之某些實施例提供製造預期用於口服傳遞之胞核苷類似物調配物的方法。進一步提供含有包裝材料、胞核苷類似物之口服調配物及指示該調配物用於治療某些疾病或病症之標籤的製品，該等疾病或病症包括(例如)癌症、與異常細胞增殖相關之病症、血液病症或免疫病症。

本文之某些實施例提供使用本文所提供之調配物治療疾病或病症之方法，該等疾病或病症包括(例如)癌症、與異常細胞增殖相關之病症、血液病症或免疫病症以及其他疾病或病症。在某些實施例中，將胞核苷類似物之調配物口服投與有需要之個體以治療癌症或血液病症，諸如MDS、AML、ALL、CML、NHL、白血病或淋巴瘤；或實體腫瘤，諸如肉瘤、黑色素瘤、癌瘤或結腸癌、乳癌、卵巢癌、胃腸系統癌、腎癌、肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、睪丸癌、前列腺癌、胰腺癌或骨癌。在某些實施例中，將胞核苷類似物之調配物口服投與有需要之個體以治療免疫病症。在某些實施例中，將本文所提供之口服調配物與一或多種治療劑共同投與以在有需要之個體中提供協同治療效應。在某些實施例中，將本文所提供之口服調配物與一

或多種治療劑共同投與以在有需要之個體中提供複敏效應。如本文所述共同投與之藥劑可為癌症治療劑。在某些實施例中，共同投與之藥劑可(例如)藉由口服或藉由注射給藥。

在特定實施例中，本文提供含有5-氮雜胞核苷之錠劑及製造及使用該等錠劑治療癌症、與異常細胞增殖相關之病症或血液病症之方法。在某些實施例中，錠劑視情況進一步含有一或多種賦形劑，諸如助流劑、稀釋劑、潤滑劑、著色劑、崩解劑、成粒劑、黏合劑、聚合物及/或包衣劑。適用於製備本文所提供之某些調配物之成份的實例描述於(例如)Etter等人，美國專利申請公開案第2008/0057086號(申請案第11/849,958號)中，其以全文引用的方式併入本文中。

本文之特定實施例尤其提供包含治療有效量之5-氮雜胞核苷之醫藥組合物，其中該組合物在向個體口服投與之後實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷。其他實施例提供上述組合物，其為立即釋放型組合物；不具有腸溶衣(亦即，未包覆腸溶包衣)；為錠劑；為膠囊；進一步包含選自本文所揭示之任何賦形劑之賦形劑；進一步包含滲透增強劑；進一步包含d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；進一步包含於調配物中之相對於調配物之總重量約2重量%之滲透增強劑；基本上無胞核苷去胺酶抑制劑；基本上無四氫尿苷；具有至少約40 mg之5-氮雜胞核苷量；具有至少約400 mg之5-氮雜胞核苷量；具有至少約1000 mg之5-氮雜胞核苷量；在向個體口服投與之後達成至少約200 ng-hr/mL之曲線下面積值；在向個體口服投與之後達成約400 ng-hr/mL之曲線下面積值；在向個體口服投與之後達成至少約100 ng/mL之最大血漿濃度；在向個體口服投與之後達成至少約200 ng/mL之最大血漿濃度；在向個體口服投與之後達成小於約90分鐘之達到最大血漿濃度之時間；及/或在向個體口服投與之後達成小於約60分鐘之達到最大血漿濃度之時間。

本文之特定實施例提供一種包含治療有效量之5-氮雜胞核苷之用於口服投與之醫藥組合物，其在口服投與之後實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷且達成至少約200 ng-hr/mL之曲線下面積值。

本文之特定實施例提供一種包含治療有效量之5-氮雜胞核苷之用於口服投與之醫藥組合物，其在口服投與之後實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷且達成至少約400 ng-hr/mL之曲線下面積值。

本文之特定實施例提供一種包含治療有效量之5-氮雜胞核苷之用於口服投與之醫藥組合物，其在口服投與之後實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷且達成至少約100 ng/mL之最大血漿濃度。

本文之特定實施例提供一種包含治療有效量之5-氮雜胞核苷之用於口服投與之醫藥組合物，其在口服投與之後實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷且達成至少約200 ng/mL之最大血漿濃度。

本文之特定實施例提供一種包含治療有效量之5-氮雜胞核苷之用於口服投與之醫藥組合物，其在口服投與之後實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷且達成(例如)小於約6 hr、小於約5 hr、小於約4 hr、小於約3 hr、小於約2.5 hr、小於約2 hr、小於約1.5 hr、小於約1 hr、小於約45 min或小於約30 min之達到最大血漿濃度之時間。在特定實施例中，食物之存在可影響(例如，延長)達到最大血漿濃度之總曝露及/或時間。

本文之特定實施例提供一種包含治療有效量之5-氮雜胞核苷之用於口服投與之醫藥組合物，其在口服投與之後實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷且達成小於約60分鐘之達到最大血漿濃度之時間。

本文之特定實施例提供呈單一單位劑型、錠劑或膠囊之上述組合物中之任一者。

本文之特定實施例尤其提供治療患有與異常細胞增殖有關之疾病之個體的方法，該等方法包含向個體口服投與包含治療有效量之5-

氮雜胞核苷之醫藥組合物，其中該組合物在口服投與個體之後實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷。本文之其他實施例提供上述方法，其中：該疾病為骨髓發育不良症候群；該疾病為急性骨髓性白血病；該方法進一步包含向有需要之個體共同投與選自本文所揭示之任何額外治療劑之其他治療劑；該組合物為立即釋放型組合物；該組合物不具有腸溶衣；該組合物進一步包含滲透增強劑；該組合物進一步包含滲透增強劑d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；該組合物進一步包含於調配物中之相對於調配物之總重量約2重量%之d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；該方法進一步包含不與胞核苷類似物共同投與胞核苷去胺酶抑制劑；該組合物為單一單位劑型；該組合物為錠劑；該組合物為膠囊；該組合物進一步包含選自本文所揭示之任何賦形劑之賦形劑；5-氮雜胞核苷之量為至少約40 mg；5-氮雜胞核苷之量為至少約400 mg；5-氮雜胞核苷之量為至少約1000 mg；該方法在向個體口服投與之後達成至少約200 ng-hr/mL之曲線下面積值；該方法在向個體口服投與之後達成至少約400 ng-hr/mL之曲線下面積值；該方法在向個體口服投與之後達成至少約100 ng/mL之最大血漿濃度；該方法在向個體口服投與之後達成至少約200 ng/mL之最大血漿濃度；該方法在向個體口服投與之後達成小於約90分鐘之達到最大血漿濃度之時間；及/或該方法在向個體口服投與之後達成小於約60分鐘之達到最大血漿濃度之時間。

本文之特定實施例尤其提供包含治療有效量之5-氮雜胞核苷之醫藥組合物，其中該等組合物係用於治療與異常細胞增殖有關之疾病或病症，其中該等組合物經製備以供口服投與，且其中該等組合物經製備以便實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷。本文之其他實施例提供上述組合物，其具有約40 mg、約400 mg或約1000 mg之5-氮雜胞核苷量；經製備以在口服投與之後達成至少約200 ng-hr/mL或400 ng-hr/mL之

曲線下面積值；經製備以在口服投與之後達成至少約100 ng/mL或200 ng/mL之最大血漿濃度；經製備以在投與之後達成小於約60分鐘或90分鐘之達到最大血漿濃度之時間；經製備成立即釋放型組合物形式；經製備以供與選自本文所揭示之任何額外治療劑的額外治療劑組合口服投與；用於治療骨髓發育不良症候群或急性骨髓性白血病；進一步包含滲透增強劑；其進一步包含滲透增強劑d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；為單一單位劑型；為錠劑或膠囊；及/或進一步包含選自本文所揭示之任何賦形劑之賦形劑。

本文之特定實施例尤其提供5-氮雜胞核苷用於製備用以治療與異常細胞增殖有關之疾病的醫藥組合物之用途，其中該組合物經製備以供口服投與，且其中該組合物經製備以便實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷。本文之其他實施例提供上述用途，其中：該疾病為骨髓發育不良症候群或急性骨髓性白血病；5-氮雜胞核苷之量係選自本文所揭示之任何量；及/或該組合物經製備以便立即釋放。其他實施例尤其提供藉由投與本文所提供之醫藥組合物治療患有本文所提供之疾病或病症之個體的方法，其中該治療使個體之存活期改良。

【圖式簡單說明】

圖1表示可用以製造供口服給藥之包含阿紫胞苷之特定錠劑的方法及步驟；在特定實施例中，可視情況省略一或多個步驟；

圖2表示在多劑量遞增研究(n=18)中在第1日及第7日阿紫胞苷之75 mg/m² SC給藥之後的人類PK概況。X軸表示時間；Y軸表示阿紫胞苷血漿濃度(平均值 $\pm$ SD)；

圖3表示在多劑量遞增研究中阿紫胞苷之SC(75 mg/m²)及PO(240 mg、300 mg及360 mg)給藥之後的人類PK概況。比較多個劑量之間的阿紫胞苷血漿PK概況。X軸表示時間；Y軸表示阿紫胞苷血漿濃度(平均值 $\pm$ SD)；

圖4表示在多劑量遞增研究期間所收集之個別患者(個體02008，80歲男性，RAEB-1)之PD資料。用阿紫胞苷調配物3，240 mg對患者進行給藥。將整個研究過程中之血小板數(K/ μ L)、Hgb(g/dL)、ANC(K/ μ L)及相對BM母細胞數(%)針對取樣日期繪圖；

圖5表示在多劑量遞增研究期間所收集之個別患者(個體02007，76歲男性，CMML)之PD資料。用阿紫胞苷調配物3，240 mg對患者進行給藥。將整個研究過程中之血小板數(K/ μ L)、Hgb(g/dL)、ANC(K/ μ L)及相對BM母細胞數(%)針對取樣日期繪圖；

圖6表示在多劑量遞增研究期間所收集之個別患者(個體02004，61歲男性，MDS，MDACC)之PD資料。用阿紫胞苷調配物1，120 mg對患者進行給藥。將整個研究過程中之血小板數(K/ μ L)、Hgb(g/dL)、ANC(K/ μ L)及相對BM母細胞數(%)針對取樣日期繪圖；

圖7表示快速Aza臨床評估(RACE)研究CL008之研究設計。描述治療週期內之各日所給之劑量。劑量可在 ± 1 日投與，只要給藥間隔至少48小時即可；

圖8表示來自RACE臨床研究之個別患者(個體106003，N=1)在阿紫胞苷之SC(124 mg，75 mg/m²)及PO(180 mg、360 mg、1,200 mg，調配物4)給藥之後的阿紫胞苷人類PK概況。描述SC及PO給藥之AUC(0-t)值；

圖9表示來自RACE臨床研究之個別患者(個體106004，N=1)在阿紫胞苷之SC(120 mg，75 mg/m²)及PO(180 mg、360 mg、1,200 mg，調配物6)給藥之後的阿紫胞苷人類PK概況。描述SC及PO給藥之AUC(0- ∞)值；

圖10表示在臨床研究中SC及口服投與阿紫胞苷之後的人類PK概況(線性標度)；

圖11表示在臨床研究中SC及口服投與阿紫胞苷之後的人類PK概

況(半對數標度)；

圖12表示在臨床研究中(CL005及CL008)，阿紮胞苷之SC給藥及以調配物3、調配物4及調配物6以多個劑量水準進行阿紮胞苷口服給藥之後的人類AUC值；

圖13表示在臨床研究中患者在阿紮胞苷之SC給藥及以調配物3、調配物4及調配物6以多個劑量水準進行阿紮胞苷口服給藥之後的人類C_{max}值；

圖14表示在以調配物3、調配物4及調配物6以多個劑量水準進行阿紮胞苷口服給藥之後的人類相對口服生物可用性；

圖15表示在以調配物3、調配物4及調配物6以多個劑量水準進行阿紮胞苷口服給藥之後相對於SC投與之人類曝露百分比；

圖16表示在調配物3及調配物6以180 mg(n=6)進行阿紮胞苷口服給藥之後人類血漿濃度對時間之概況(線性標度)；

圖17表示在以調配物3及調配物6以360 mg(n=6)進行阿紮胞苷口服給藥之後人類血漿濃度(ng/ml)對時間(hr)之線性標度概況；

圖18表示由所計算之調配物3及調配物6之線性回歸線得到的個別(「ind」)及平均阿紮胞苷ACU(0-∞)(ng*hr/ml)值對阿紮胞苷劑量(mg)之圖；

圖19表示在以調配物3或調配物6給藥之後阿紮胞苷相對口服生物可用性(%)(平均值±SD)對阿紮胞苷劑量(mg)之比較；及

圖20表示在以調配物3或調配物6口服投與之後與SC給藥相比之阿紮胞苷曝露(平均值±SD)對阿紮胞苷劑量(mg)之比較。

【實施方式】

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習此項技術者通常所理解之含義相同的含義。本文所提及之所有公開案及專利均以全文引用的方式併入本文中。

A. 定義

除非上下文另外明確規定，否則如說明書及附隨申請專利範圍中所用之不定冠詞「一」及定冠詞「該」包括複數以及單數指示物。

術語「約」意謂如一般熟習此項技術者所確定之具體值的可接受之誤差，其部分視該值如何量測或測定而定。在某些實施例中，術語「約」意謂在1、2、3或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語「約」意謂在給定值或範圍之30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或0.05%內。

如本文所用且除非另外說明，否則術語「治療」係指根除或改善疾病或病症或與該疾病或病症有關之一或多種症狀。在某些實施例中，該等術語係指由向患有疾病或病症之個體投與一或多種預防性或治療性藥劑使得該疾病或病症之擴散或惡化最小。在一些實施例中，該等術語係指在特定疾病之症狀發作之後在連同或不連同一或多種額外活性劑之情況下投與本文所提供之化合物或劑型。

如本文所用且除非另外說明，否則術語「預防」係指預防疾病或病症或其一或多種症狀之發作、復發或擴散。在某些實施例中，該等術語係指在症狀發作之前在連同或不連同一或多種其他額外活性劑之情況下，用本文所提供之化合物或劑型治療或投與尤其處於本文所提供之疾病或病症風險之個體。該等術語涵蓋特定疾病之症狀的抑制或減輕。在某些實施例中，具有疾病家族史之個體尤其為預防療法之候選者。此外，具有復發症狀史的個體亦為預防之潛在候選者。在此情況下，術語「預防」可與術語「預防性治療」互換使用。

如本文所用且除非另外說明，否則術語「控制」係指預防或減緩疾病或病症或其一或多種症狀之進程、擴散或惡化。通常，個體自預防劑及/或治療劑獲得之有益效應並不會使疾病或病症治癒。在此情況下，術語「控制」涵蓋治療已罹患特定疾病之個體力圖預防或最

小化該疾病之復發。

如本文所用之藉由投與特定醫藥組合物來改善特定病症之症狀係指可能歸因於組合物之投與或與組合物之投與有關之任何永久或暫時、持久或瞬時減輕。

如本文所用且除非另外說明，否則術語化合物之「治療有效量」及「有效量」意謂足以及在疾病或病症之治療或控制中提供治療益處或延遲或最小化與疾病或病症有關之一或多種症狀之量。化合物之「治療有效量」及「有效量」意謂在疾病或病症之治療或控制中提供治療益處之單獨或與一或多種其他藥劑組合之治療劑的量。術語「治療有效量」及「有效量」可涵蓋改良總體療法、減輕或避免疾病或病症之症狀或起因或增強另一治療劑之治療功效的量。

如本文所用且除非另外說明，否則化合物之「預防有效量」為足以預防疾病或病症或預防其復發之量。化合物之預防有效量意謂在疾病之預防中提供預防性益處之單獨或與一或多種其他藥劑組合之治療劑的量。術語「預防有效量」可涵蓋改良總體預防或增強另一預防劑之預防功效之量。

如本文所用之「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖(惡性或良性)，及所有癌前及癌細胞及組織。如本文所用之「贅生性」係指任何形式之失調或不受調節之細胞生長(惡性或良性)，從而導致異常組織生長。因此，「贅生性細胞」包括具有失調或不受調節之細胞生長之惡性及良性細胞。

術語「癌症」及「癌」係指或描述哺乳動物之通常以不受調節之細胞生長為特徵之生理病況。癌症之實例包括(但不限於)血液源性腫瘤(例如，淋巴瘤、白血病)及實體腫瘤。

如本文所用之術語「組合物」、「調配物」及「劑型」意欲涵蓋包含指定成份(規定量，若指示)以及直接或間接由指定量之指定成份

之組合產生的任何產物的組合物。「醫藥」或「醫藥學上可接受」意謂組合物、調配物或劑型中之任何稀釋劑、賦形劑或載劑與其他成份相容且對其接受者無害。除非另外指示，否則術語「組合物」、「調配物」及「劑型」在本文中可互換使用。

當在本文中關於本文所提供之組合物、調配物或劑型使用時，術語「立即釋放」意謂該組合物、調配物或劑型不包含用以在口服投與之後延遲一些或所有API在除胃以外之空間及/或時間自該組合物、調配物或劑型釋放之組份(例如，衣層)。在某些實施例中，立即釋放型組合物、調配物或劑型為在口服投與之後實質上在胃中釋放API之組合物、調配物或劑型。在特定實施例中，立即釋放型組合物、調配物或劑型為非延遲釋放之組合物、調配物或劑型。在特定實施例中，立即釋放型組合物、調配物或劑型為不包含腸溶衣之組合物、調配物或劑型。

當在本文中使用时，術語「未包覆腸溶包衣」係指不包含意欲在胃以外(例如，在腸中)釋放活性成份之衣層的醫藥組合物、調配物或劑型。在某些實施例中，未包覆腸溶包衣之組合物、調配物或劑型經設計以實質上在胃中釋放活性成份。

當在本文中關於本文所提供之組合物、調配物或劑型使用時，術語「實質上在胃中」意謂使至少約99%、至少約95%、至少約90%、至少約85%、至少約80%、至少約75%、至少約70%、至少約65%、至少約60%、至少約55%、至少約50%、至少約45%、至少約40%、至少約35%、至少約30%、至少約25%、至少約20%、至少約15%或至少約10%之胞核苷類似物在胃中釋放。如本文所用之術語「在胃中釋放」及相關術語係指使胞核苷類似物可為胃內襯細胞吸收或傳輸跨過胃內襯細胞且接著可為身體所用之過程。

術語「個體」在本文中定義成包括諸如哺乳動物之動物，其包

括(但不限於)靈長類動物(例如，人類)、母牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔子、大鼠、小鼠及其類似物。在特定實施例中，個體為人類。

術語「共同投與」及「與...組合」包括在無特定時限內同時、並行或相繼投與兩種或兩種以上治療劑。在一實施例中，該等藥劑同時存在於細胞內或個體之體內或同時發揮其生物或治療效應。在一實施例中，該等治療劑處於同一組合物中或單位劑型中。在其他實施例中，該等治療劑處於獨立組合物或單位劑型中。在某些實施例中，可將第一藥劑在投與第二治療劑之前(例如，之前5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週)、相伴或之後(例如，之後5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週)投與。

術語「同位素組成」係指存在於給定原子位置中之每一同位素之量，且「天然同位素組成」係指給定原子位置之天然存在之同位素組成或豐度。含有天然同位素組成之原子位置在本文中亦可稱為「非富集」。除非另外表示，否則本文所述之化合物的原子位置意謂表示彼原子之任何穩定同位素。舉例而言，除非另外說明，否則當一位置特別指示為「H」或「氫」時，該位置應理解為具有其天然同位素組成之氫。

術語「同位素富集」係指具有並非彼原子之天然同位素組成之同位素組成之原子位置。「同位素富集」亦可指含有至少一個具有並非彼原子之天然同位素組成之同位素組成的原子位置之化合物。如本文所用之「同位素物」為同位素富集之化合物。

術語「同位素富集度」係指在分子中之給定原子位置處替代彼

原子之天然同位素組成併入一定量之特定同位素的百分比。舉例而言，在給定位置處1%之氘富集度意謂給定樣品中1%之分子在指定位置含有氘。因為氘之天然存在分布為約0.0156%，所以在使用非富集起始物質合成之化合物中任何位置處之氘富集度為約0.0156%。

術語「同位素富集因子」係指指定同位素之同位素組成與天然同位素組成之間的比率。

關於本文所提供之化合物，當特定原子位置指定為具有氘或「D」時，應瞭解彼位置處之氘之豐度實質上大於氘之天然豐度(約0.015%)。在特定實施例中，指定具有氘之位置通常在每一指定氘位置具有至少1000(15%之氘併入)、至少2000(30%之氘併入)、至少3000(45%之氘併入)、至少3500(52.5%之氘併入)、至少4000(60%之氘併入)、至少4500(67.5%之氘併入)、至少5000(75%之氘併入)、至少5500(82.5%之氘併入)、至少6000(90%之氘併入)、至少6333.3(95%之氘併入)、至少6466.7(97%之氘併入)、至少6600(99%之氘併入)或至少6633.3(99.5%之氘併入)之最小同位素富集因子。

可使用一般熟習此項技術者已知之習知分析方法確定本文所提供之化合物之同位素富集度及同位素富集因子，該等方法包括(例如)質譜分析、核磁共振光譜法及晶體分析法。

B. 胞核苷類似物

1. 綜述

本文提供包含胞核苷類似物之劑型、醫藥調配物及組合物，其在口服投與後實質上在胃中釋放API。在某些實施例中，胞核苷類似物為5-氮雜胞核苷。在某些實施例中，胞核苷類似物為5-氮雜-2'-去氧胞核苷(地西他濱或5-氮雜-CdR)。在某些實施例中，胞核苷類似物為(例如)：1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(阿糖胞苷或ara-C)；偽異胞核苷(ψ ICR)；5-氟-2'-去氧胞核苷(FCdR)；2'-去氧-2',2'-二氟胞核苷

(吉西他濱)；5-氮雜-2'-去氧-2',2'-二氟胞核苷；5-氮雜-2'-去氧-2'-氟胞核苷；1-β-D-呋喃核糖基-2(1*H*)-嘧啶酮(折布拉林)；2',3'-雙去氧-5-氟-3'-硫胞核苷(恩曲他濱)；2'-環胞核苷(安西他濱)；1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-5-氮雜胞嘧啶(法紮拉濱或 ara-AC)；6-氮雜胞核苷(6-氮雜-CR)；5,6-二氫-5-氮雜胞核苷(dH-氮雜-CR)；N⁴-戊氧基-羰基-5'-去氧-5-氟胞核苷(卡西他濱)；N⁴-十八烷基-阿糖胞苷；反油酸阿糖胞苷；或包含胞核苷類似物及脂肪酸之結合化合物(例如，阿紮胞苷-脂肪酸結合物，包括(但不限於)CP-4200(Clavis Pharma ASA)或 WO 2009/042767 中所示之化合物，諸如氮雜-C-5'-岩芹酸酯或氮雜-C-5'-岩芹烯酸酯)。

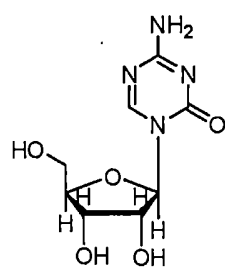
在某些實施例中，本文所提供之胞核苷類似物包括胞核苷類似物之酯化衍生物，諸如5-氮雜胞核苷之酯化衍生物。在特定實施例中，酯化衍生物為在胞核苷類似物分子上之一或多個位置處含有酯部分(例如，乙醯基)之胞核苷類似物。酯化衍生物可藉由此項技術中已知之任何方法製備。在某些實施例中，胞核苷類似物之酯化衍生物充當胞核苷類似物之前藥，以便(例如)在投與酯化衍生物之後，該衍生物在活體內脫乙醯基以產生胞核苷類似物。本文之一特定實施例提供2',3',5'-三乙醯基-5-氮雜胞核苷(TAC)，其具有有利的物理-化學及治療特性。參見，例如，國際公開案第WO 2008/092127號(國際申請案第PCT/US2008/052124號)；Ziemba, A.J.等人，「Development of Oral Demethylating Agents for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome」(文摘號3369), *Proceedings of the 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*；2009年4月18-22日；Denver, Co. Philadelphia (PA): AACR; 2009(兩者均以全文引用的方式併入本文中)。

在某些實施例中，本文所提供之胞核苷類似物包括結構上與胞

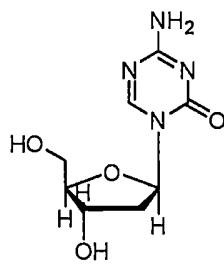
核苷或去氧胞核苷相關且功能上模仿及/或拮抗胞核苷或去氧胞核苷之行為的任何化合物。本文之某些實施例提供本文所提供之胞核苷類似物之鹽、共晶體、溶劑合物(例如水合物)、複合物、前藥、前驅體、代謝物及/或其他衍生物。舉例而言，特定實施例提供5-氮雜胞核苷之鹽、共晶體、溶劑合物(例如水合物)、複合物、前驅體、代謝物及/或其他衍生物。某些實施例提供不為本文所提供之胞核苷類似物之鹽、共晶體、溶劑合物(例如水合物)或複合物的胞核苷類似物。舉例而言，特定實施例提供呈非電離、非溶劑化(例如無水)、非複合形式之5-氮雜胞核苷。本文之某些實施例提供本文所提供之兩種或兩種以上胞核苷類似物之混合物。

可使用本文所參考或另外可在文獻中獲得之合成方法及程序製備本文所提供之胞核苷類似物。舉例而言，合成5-氮雜胞核苷之特定方法教示於(例如)美國專利第7,038,038號及其中所討論之參考文獻中，該等文獻中之每一者均以引用的方式併入本文中。5-氮雜胞核苷亦可獲自 Celgene Corporation, Warren, NJ。可使用一般熟習此項技術者可獲得之先前所揭示之合成程序製備本文所提供之其他胞核苷類似物。

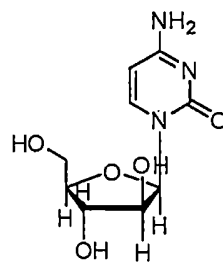
在某些實施例中，例示性胞核苷類似物具有以下所提供之結構：



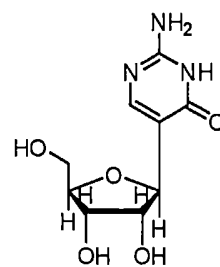
氮雜胞核苷



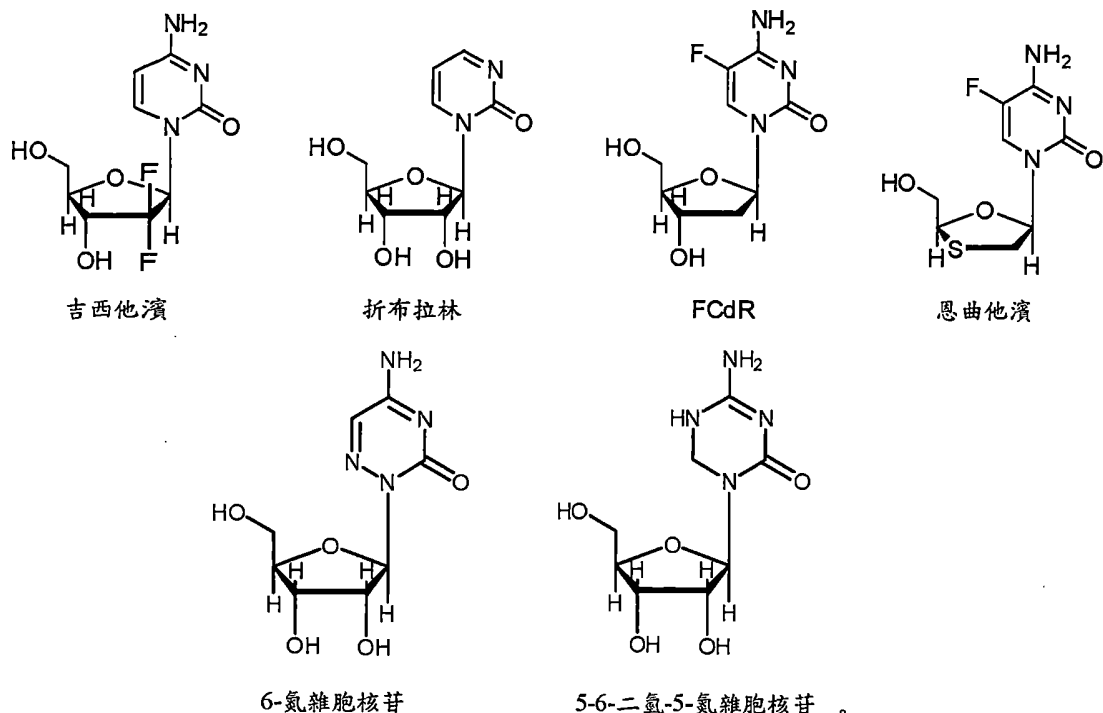
地西他濱



阿糖胞苷 (Ara-C)



偽異胞核苷 (psi ICR)



2. 同位素富集之胞核甘類似物

本文之特定實施例提供同位素富集之胞核甘類似物、其前藥、其合成中間物及其代謝物。舉例而言，本文之特定實施例提供同位素富集之5-氮雜胞核甘。

藥物之同位素富集(例如氘化)以改良藥物動力學(「PK」)、藥效學(「PD」)及毒性概況先前已由一些類別之藥物顯現。參見，例如，Lijinsky等人，Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982)；Lijinsky等人，J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982)；Mangold等人，Mutation Res. 308: 33 (1994)；Gordon等人，Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987)；Zello等人，Metabolism, 43: 487 (1994)；Gately等人，J. Nucl. Med., 27: 388 (1986)；Wade, D., Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999)。

不受任何特定理論限制，可使用藥物之同位素富集(例如)以：(1)減少或消除不需要之代謝物；(2)增加母藥物之半衰期；(3)減少達成所要效應所需之劑量數；(4)降低劑量達成所要效應所需要之劑量；(5)若形成代謝物，則增加活性代謝物之形成；及/或(6)降低特定

組織中有害代謝物之產生及/或產生用於組合療法之更有效藥物及/或更安全藥物，不論該組合療法有意與否。

用一原子置換其同位素中之一者通常可使化學反應之反應速率改變。此現象稱為動力學同位素效應(「KIE」)。舉例而言，若C-H鍵在化學反應中之速率決定步驟(亦即具有最高過渡狀態能量之步驟)中斷裂，則用氘取代彼氫將使反應速率降低且過程將減慢。此現象稱為氘動力學同位素效應(「DKIE」)。參見，例如，Foster等人，*Adv. Drug Res.*，第14卷，第1-36頁(1985)；Kushner等人，*Can. J. Physiol. Pharmacol.*，第77卷，第79-88頁(1999)。

可將DKIE之量值表示為C-H鍵斷裂之給定反應與用氘取代氫之相同反應之速率之間的比率。DKIE可在約1(無同位素效應)至諸如50或50以上(意謂當用氘取代氫時反應可能慢50倍或50倍以上)之極大數目之範圍內。不受特定理論限制，高DKIE值可能部分歸因於稱為穿隧之現象，其為測不準原理之結果。穿隧係歸因於氫原子之小質量，且因為涉及質子之過渡狀態有時可在不存在所需活化能之情況下形成而出現。因為氘具有大於氫之質量，所以其在統計學上具有更小之經歷此現象之機率。

氚(「T」)為研究、融合反應器、中子產生器及放射性藥物中所用之氫的放射性同位素。氚為在原子核中具有2個中子且具有接近於3之原子量之氫原子。其以極低濃度天然存在於環境中，最通常以T₂O形式被發現。氚衰變緩慢(半衰期=12.3年)且發射不能穿透人類皮膚外層之低能β粒子。體內曝露為與此同位素有關之主要危險，然而其必須經大量攝取才會造成顯著健康風險。與氚相比，在氚達到危險量之前，必須消耗之氚量較小。用氚(「T」)取代氫產生仍強於氚之化學鍵且給出數值較大的同位素效應。

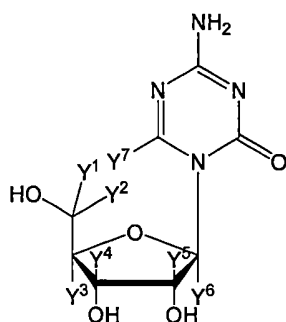
類似地，用同位素取代其他元素(包括但不限於)用¹³C或¹⁴C取代

碳、用 ^{33}S 、 ^{34}S 或 ^{36}S 取代硫、用 ^{15}N 取代氮及用 ^{17}O 或 ^{18}O 取代氧)可產生類似動力學同位素效應。

動物體表現多種酶以達成自其循環系統消除外來物質(諸如治療劑)之目的。該等酶之實例包括與此等外來物質反應及將此等外來物質轉化為更具極性之中間物或代謝物以供腎排泄之細胞色素P450酶(「CYP」)、酯酶、蛋白酶、還原酶、脫氫酶及單胺氧化酶。醫藥化合物之最常見代謝反應中有一些涉及使碳-氫(C-H)鍵氧化為碳-氧(C-O)或碳-碳(C-C) π -鍵。所得代謝物在生理條件下可為穩定或不穩定的且可具有相對於母化合物實質上不同之藥物動力學、藥效學及急性及長期毒性概況。對於許多藥物而言，該等氧化為快速的。因此，此等藥物通常需要投與多次或高日劑量。

與具有天然同位素組成之類似化合物相比，本文所提供之化合物在某些位置上的同位素富集可產生影響本文所提供之化合物的藥物動力學、藥理學及/或毒物學概況之可偵測KIE。在一實施例中，氘富集係在代謝期間在C-H鍵裂解之位置上進行。

本文之某些實施例提供氘富集之5-氮雜胞核苷類似物，其中5-氮雜胞核苷分子中之一或多個氫經氘同位素富集。在某些實施例中，本文提供式(I)之化合物：

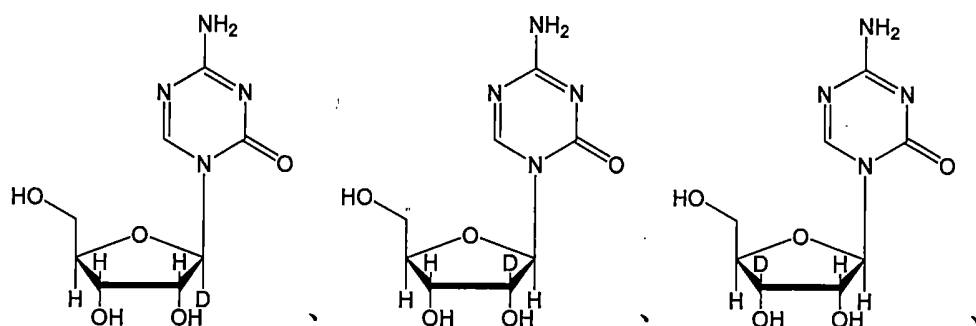


(I)，

其中一或多個Y原子(亦即， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 及 Y^7)為經氘同位素富集之氫，且任何其餘Y原子為非富集氫原子。在特定實施例

中，所示Y原子中之1個、2個、3個、4個、5個、6個或7個用氘同位素富集，且任何其餘Y原子為非富集氘。

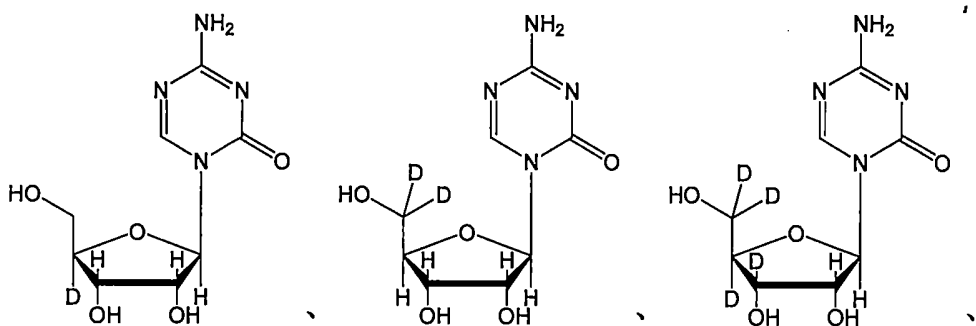
在某些實施例中，化合物(I)之核糖部分上之一或多個Y原子經氘富集。特定實例包括(但不限於)以下化合物，其中標記「D」指示經氘富集之原子位置，亦即包含給定化合物之樣品在指示位置上具有高於氘之天然豐度的氘富集度：



I-1

I-2

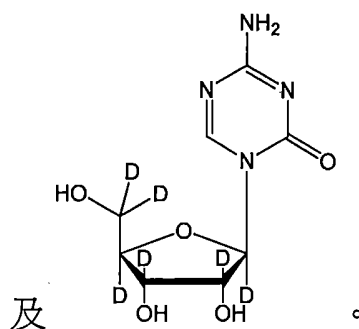
I-3



I-4

I-5

I-6

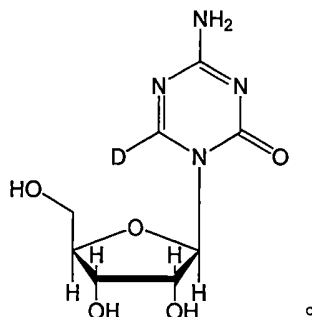


及

I-7

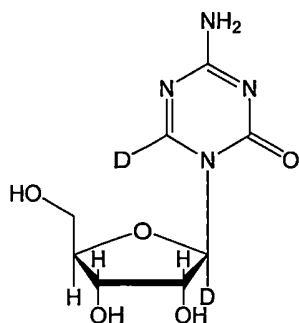
在某些實施例中，化合物(I)之5-氮雜胞嘧啶部分上之Y原子經氘

富集。特定實例包括以下化合物，其中標記「D」指示經氘富集之原子位置，亦即包含給定化合物之樣品在指示位置上具有高於氘之天然豐度的氘富集度：

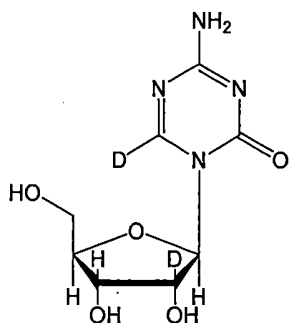


I-8

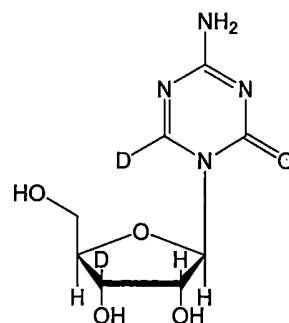
在某些實施例中，化合物(I)之核糖部分上之一或多個Y原子及5-氨基嘧啶部分上之Y原子經氘富集。特定實例包括(但不限於)以下化合物，其中標記「D」指示經氘富集之原子位置，亦即包含給定化合物之樣品在指示位置上具有高於氘之天然豐度的氘富集度：



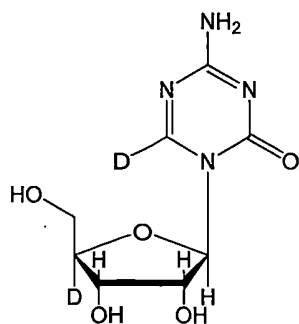
I-9



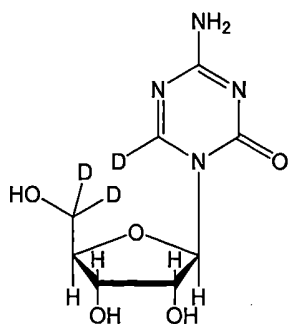
I-10



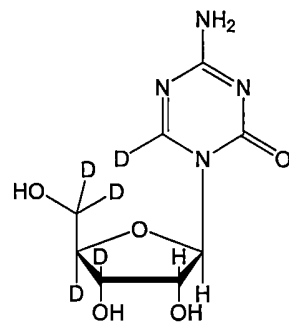
I-11



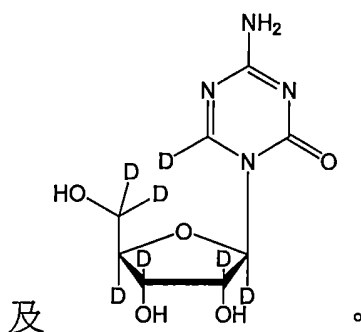
I-12



I-13



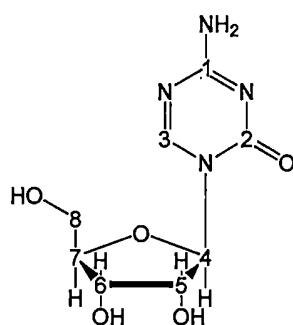
I-14



I-15

應瞭解在生理條件下一或多個氘可與氫交換。

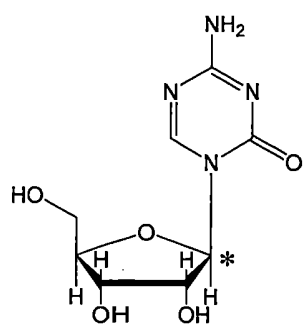
本文之某些實施例提供經碳13富集之5-氮雜胞核苷類似物，其中5-氮雜胞核苷分子中之一或多個碳經碳13同位素富集。在某些實施例中，本文提供式(II)之化合物：



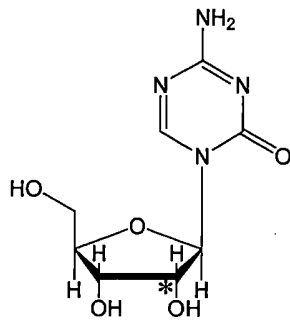
(II) ,

其中1、2、3、4、5、6、7或8中之一或多者為經碳13同位素富集之碳原子，且1、2、3、4、5、6、7或8中之任何其餘原子為非富集碳原子。在特定實施例中，1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個碳原子(亦即，原子1、2、3、4、5、6、7及8)經碳13同位素富集且任何其餘碳原子為非富集碳原子。

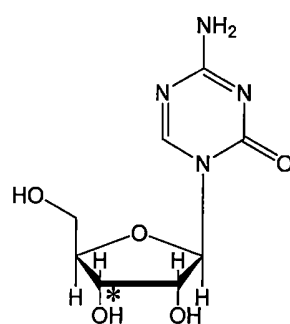
在某些實施例中，化合物(II)之核糖部分之一或多個碳原子經碳13富集。特定實例包括(但不限於)以下化合物，其中星號(「*」)指示經碳13富集之原子位置，亦即包含給定化合物之樣品在指示位置上具有高於碳13之天然豐度的碳13富集度：



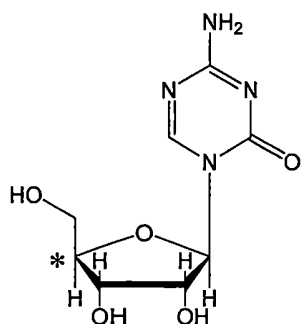
II-1



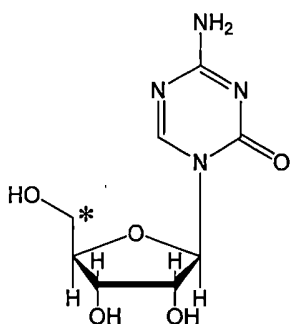
II-2



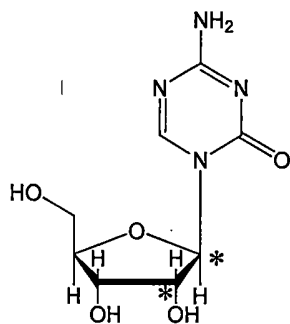
II-3



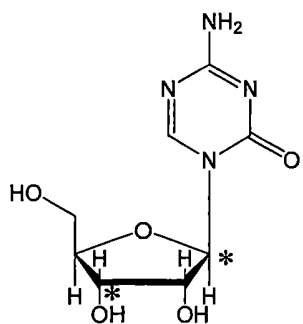
II-4



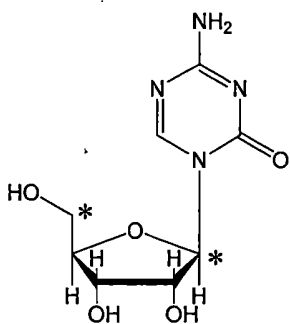
II-5



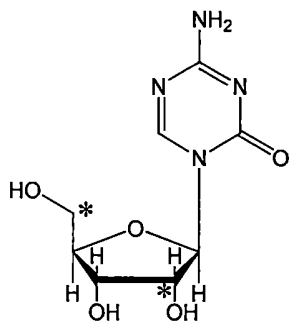
II-6



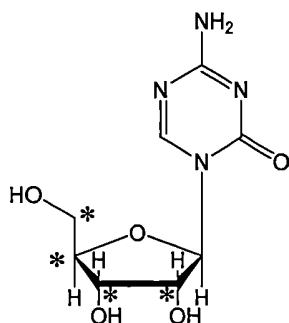
II-7



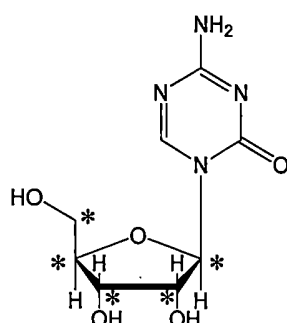
II-8



II-9



II-10

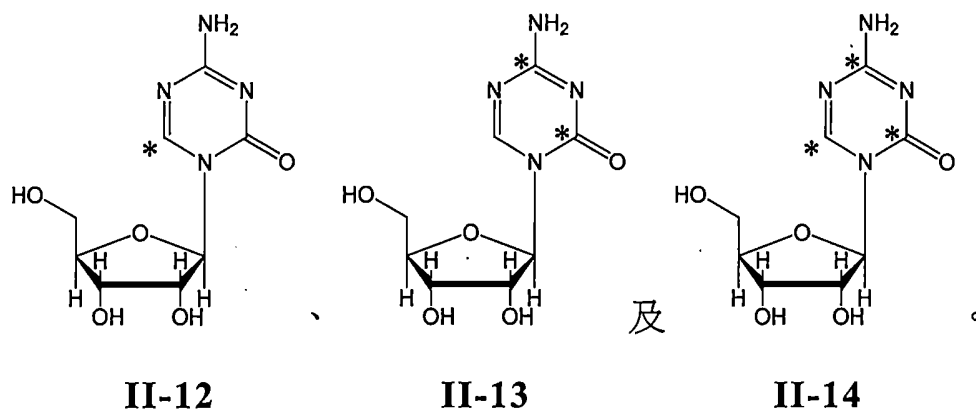


II-11

及

在某些實施例中，化合物(II)之5-氮雜胞嘧啶部分之一或多個碳原子經碳13富集。特定實例包括(但不限於)以下化合物，其中星號

(「*」)指示經碳13富集之原子位置，亦即包含給定化合物之樣品在指示位置上具有高於碳13之天然豐度的碳13富集度：



在某些實施例中，化合物(II)之核糖部分上之一或多個碳原子及5-氮雜胞嘧啶部分上之一或多個碳原子經碳13富集，亦即本文涵蓋核糖部分之碳13富集及氮雜胞嘧啶部分之碳13富集之任意組合。

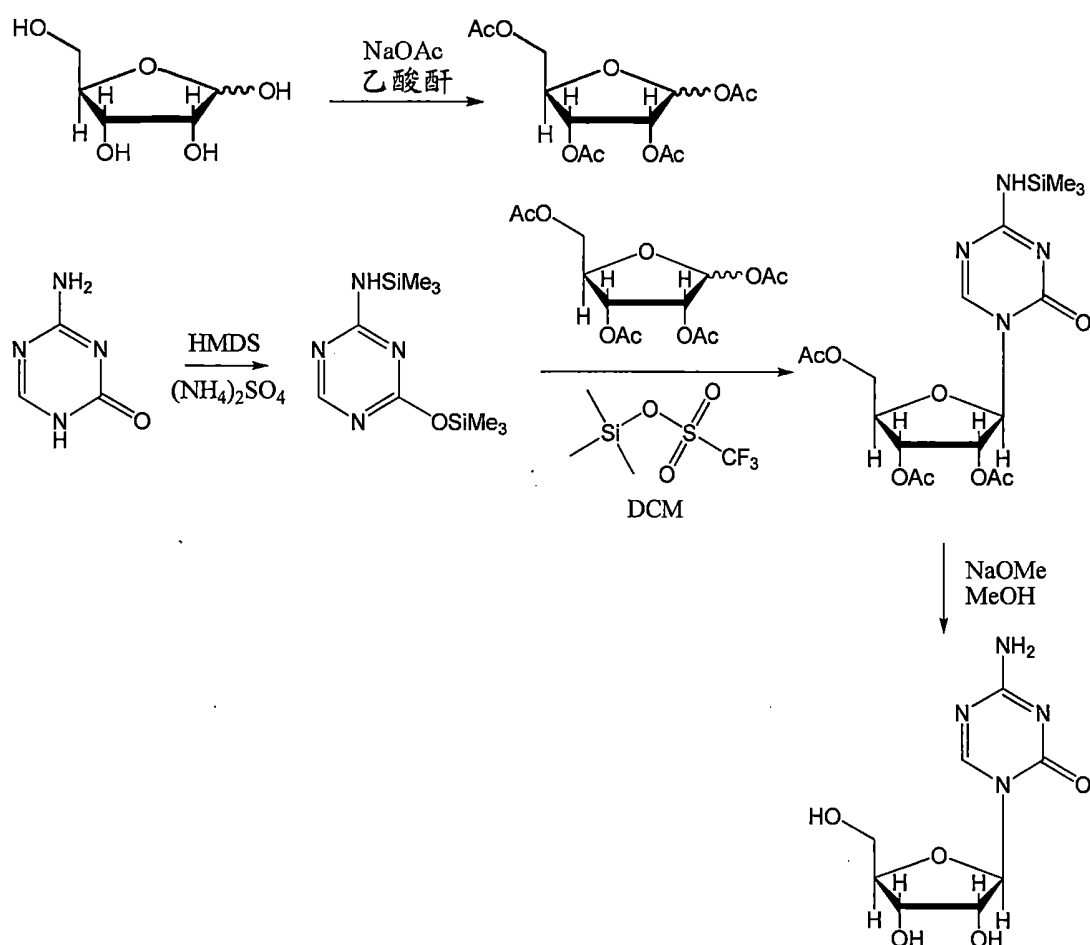
在某些實施例中，一或多個氫經氘富集且一或多個碳經碳13富集，亦即本文涵蓋5-氮雜胞核苷之氘富集及碳13富集之任意組合。

3. 同位素富集之胞核苷類似物之合成

可使用一般熟習此項技術者已知之任何方法合成本文所述之化合物。舉例而言，使用一般熟習此項技術者已知之標準合成有機化學技術合成本文所述之特定化合物。在一些實施例中，利用5-氮雜胞核苷合成之已知程序，其中將試劑、起始物質、前驅體或中間物中之一或多者用一或多種經同位素富集之試劑、起始物質、前驅體或中間物(包括(但不限於)一或多種經氘富集之試劑、起始物質、前驅體或中間物及/或一或多種經碳13富集之試劑、起始物質、前驅體或中間物)置換。經同位素富集之試劑、起始物質、前驅體或中間物可購得或可藉由熟習此項技術者已知之常規化學反應製備。在一些實施例中，途徑係基於美國專利第7,038,038號所揭示之彼等途徑，該專利以全文引用的方式併入本文中。

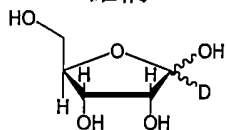
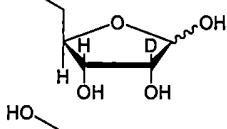
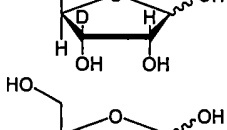
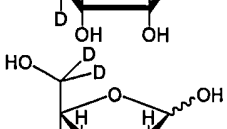
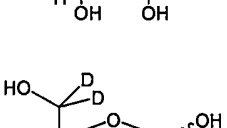
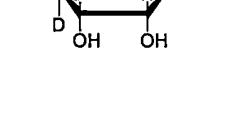
在某些實施例中，可將諸如經氘富集之核糖、經氘富集之5-氮雜胞嘧啶、經碳13富集之核糖及/或經碳13富集之5-氮雜胞嘧啶的合適經同位素富集之起始物質在以下通用流程中用作起始物質以製備相應經氘及/或碳13富集之5-氮雜胞核苷(參見流程1)。按照美國專利第7,038,038號中之程序，將5-氮雜胞嘧啶用六甲基二矽氮烷(HMDS)處理以提供矽烷化5-氮雜胞嘧啶。四乙醯基-D-核糖係藉由按照Brown等人，*Biochemical Preparations*, 1955, 4, 70-76中之程序使D-核糖與乙酸鈉在乙酸酐中反應而製備。將矽烷化5-氮雜胞嘧啶在TMS-三氟甲磺酸酯存在下與四乙醯基-D-核糖偶合，且將所得經保護之5-氮雜胞核苷在甲醇中用甲醇鈉處理以得到5-氮雜胞核苷。參見美國專利第7,038,038號。

流程1



在一些實施例中，5-氮雜胞核苷之核糖部分中之一或多個氫位置經氘富集。可按照流程1由購自商業來源或按照文獻程序製備之合適經氘富集之核糖製備該等5-氮雜胞核苷類似物。經氘富集之核糖起始物質之特定實例包括(但不限於)表1中所列舉之以下化合物，可將其轉化為相應經氘富集之5-氮雜胞核苷類似物。

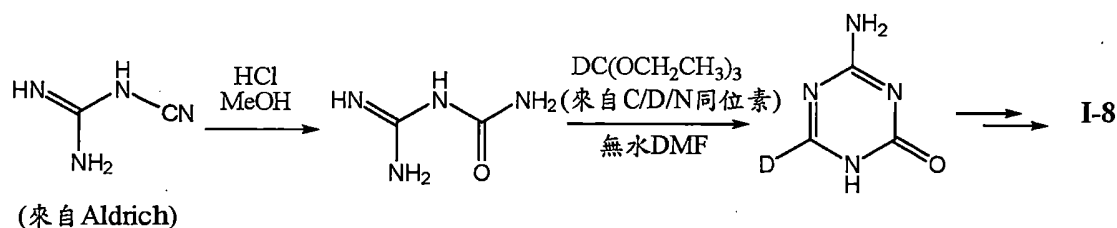
表1

起始物質	結構	來源/參考文獻	5-氮雜胞核苷產物
D-核糖-1-D		Cambridge Isotope Lab.	I-1
D-核糖-2-D		Cambridge Isotope Lab.	I-2
D-核糖-3-D		Omicron Biochemicals, Inc.	I-3
D-核糖-4-D		Omicron Biochemicals, Inc.	I-4
D-核糖-5,5'-D ₂		Omicron Biochemicals, Inc.	I-5
D-核糖-3,4,5,5'-D ₄		按照J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7929-7940中之程序製備。	I-6

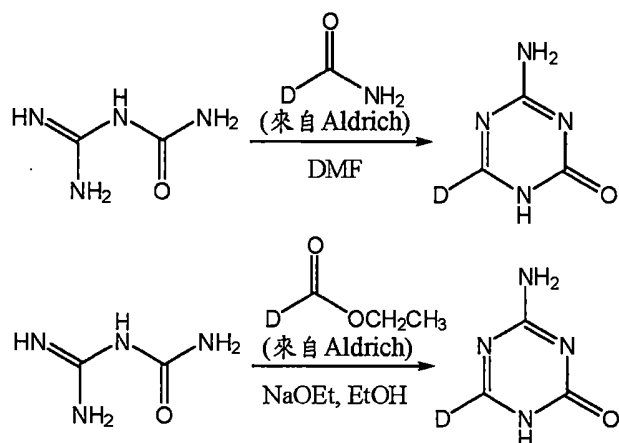
在其他實施例中，5-氮雜胞核苷之5-氮雜胞嘧啶部分上之氫位置經氘富集。該5-氮雜胞核苷類似物可按照流程1由(例如)經氘化之5-氮雜胞嘧啶製備。經氘化之5-氮雜胞嘧啶可如流程2所示由(例如)合適經氘化之試劑製備。參見，例如，Grundmann等人，Chem. Ber. 1954, 87, 19-24；Piskala等人，Zorbach及Tipson(編)Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry，第1卷，Wiley Interscience, New York, 1968,

107-108; Piskala, Collect. Czech. Chem. Comm. 1967, 32, 3966-3976。

流程2



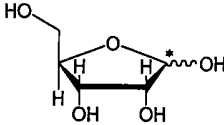
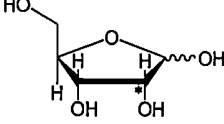
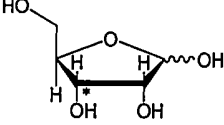
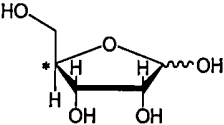
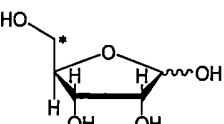
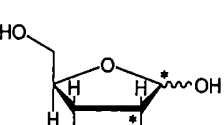
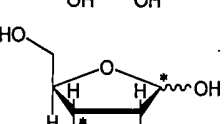
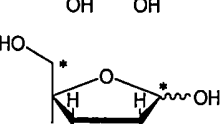
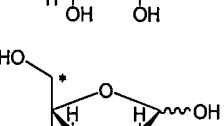
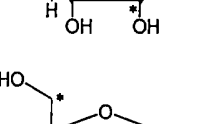
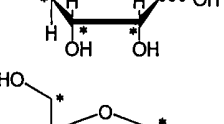
製備5-氘雜胞嘧啶之替代條件：



在其他實施例中，5-氘雜胞核苷之5-氘雜胞嘧啶環上之氘位置及核糖部分中之一或多個氘位置均經氘富集。該等5-氘雜胞核苷類似物可(例如)按照流程1使合適經氘化之核糖起始物質與經氘化之5-氘雜胞嘧啶偶合而製備。舉例而言，化合物I-9、I-10、I-11、I-12、I-13及I-14可由表1中所列舉之相應經氘化之核糖起始物質及根據流程2製備之經氘化之5-氘雜胞嘧啶製備。

在一些實施例中，5-氘雜胞核苷之核糖部分中之一或多個碳原子經碳13富集。該等5-氘雜胞核苷類似物可按照流程1由購自商業來源或按照文獻程序製備之合適經碳13富集之核糖製備。經碳13富集之核糖起始物質之特定實例包括(但不限於)表2中所列舉之以下化合物，可將其轉化為相應經碳13富集之5-氘雜胞核苷類似物。(星號「*」指示經碳13富集之原子位置)

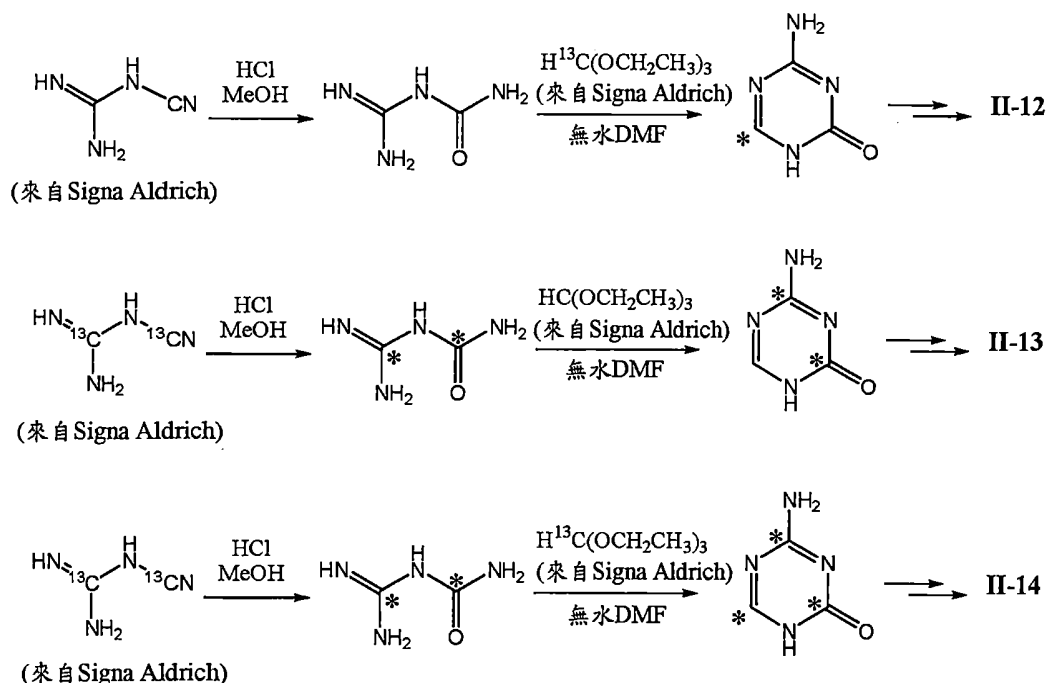
表2

起始物質	結構	來源/參考文獻	5-氮雜胞核苷產物
D-核糖-1- ^{13}C		Sigma Aldrich	II-1
D-核糖-2- ^{13}C		Sigma Aldrich	II-2
D-核糖-3- ^{13}C		Omicron Biochemicals, Inc.	II-3
D-核糖-4- ^{13}C		Omicron Biochemicals, Inc.	II-4
D-核糖-5- ^{13}C		Cambridge Isotope Lab.	II-5
D-核糖-1,2- $^{13}\text{C}_2$		Sigma Aldrich	II-6
D-核糖-1,3- $^{13}\text{C}_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-7
D-核糖-1,5- $^{13}\text{C}_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-8
D-核糖-2,5- $^{13}\text{C}_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-9
D-核糖-2,3,4,5- $^{13}\text{C}_4$		Sigma Aldrich	II-10
D-核糖-1,2,3,4,5- $^{13}\text{C}_5$		Cambridge Isotope Lab.	II-11

在其他實施例中，5-氮雜胞嘧啶環中之一或多個碳原子經碳13富

集。該等5-氮雜胞核苷類似物可按照流程1由經碳13富集之5-氮雜胞嘧啶製備。經碳13富集之5-氮雜胞嘧啶中間物可如流程3所示由合適經碳13富集之試劑製備。參見，例如，Grundmann等人，Chem. Ber. 1954, 87, 19-24；Piskala等人，Zorbach及Tipson(編)Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry，第1卷，Wiley Interscience, New York, 1968, 107-108；Piskala, Collect. Czech. Chem. Comm. 1967, 32, 3966-3976。

流程3



在其他實施例中，5-氮雜胞核苷之5-氮雜胞嘧啶環上之一或多個碳位置及核糖部分中之一或多個碳位置經碳13富集。該等5-氮雜胞核苷類似物可按照流程1使合適經碳13富集之核糖起始物質與合適經碳13富集之5-氮雜胞嘧啶偶合而製備。舉例而言，化合物可由表2中所列舉之經碳13富集之核糖起始物質及根據流程3製備之經碳13富集之5-氮雜胞嘧啶製備。

可將以上所述之途徑及方法修改以提供具有氘富集及碳13富集

兩者之5-氮雜胞核苷的同位素物。

C. 醫藥調配物

1. 綜述

本文之實施例涵蓋包含一或多種胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)及視情況選用之滲透增強劑之醫藥調配物及組合物，其中該等調配物及組合物經製備以供口服投與。在一項特定實施例中，調配物及組合物經製備以便實質上在胃中釋放胞核苷類似物。在特定實施例中，胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)及醫藥調配物及組合物係用以治療與異常細胞增殖有關之疾病及病症，其中該等胞核苷類似物、調配物及組合物經製備以供口服投與，較佳係實質上在胃中釋放胞核苷類似物。特定實施例係關於一或多種胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)用於製備如本文所提供之用於治療特定醫學病症之醫藥調配物及組合物的用途。本文所提供之包含胞核苷類似物之醫藥調配物及組合物經設計用以在有需要之個體中口服傳遞胞核苷類似物。口服傳遞形式包括(但不限於)錠劑、膠囊、囊片、溶液、懸浮液及糖漿，且亦可包含複數個可能經囊封或可能未經囊封之顆粒、珠粒、粉末或丸。該等形式在本文中亦可稱為含有胞核苷類似物之「藥物核心」。

本文之特定實施例提供為錠劑或膠囊之固體口服劑型。在某些實施例中，調配物為包含胞核苷類似物之錠劑。在某些實施例中，調配物為包含胞核苷類似物之膠囊。在某些實施例中，本文所提供之錠劑或膠囊視情況包含一或多種賦形劑，諸如助流劑、稀釋劑、潤滑劑、著色劑、崩解劑、成粒劑、黏合劑、聚合物及/或包衣劑。在某些實施例中，調配物為立即釋放型錠劑。在某些實施例中，調配物為例如實質上在胃中釋放API之控制釋放型錠劑。在某些實施例中，調配物為硬明膠膠囊。在某些實施例中，調配物為軟明膠膠囊。在某些實施例中，膠囊為羥丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊。在某些實施例

中，調配物為立即釋放型膠囊。在某些實施例中，調配物為例如實質上在胃中釋放API之立即釋放或控制釋放型膠囊。在某些實施例中，調配物為在投與之後實質上在口中溶解之快速崩解型錠劑。在某些實施例中，本文之實施例涵蓋胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)用於製備用於治療與異常細胞增殖有關之疾病之醫藥組合物的用途，其中該組合物經製備以供口服投與。

2. 本文所提供之某些劑型的效能

在某些實施例中，包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之調配物在口服投與後實現API之立即釋放。在特定實施例中，包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之調配物包含治療或預防有效量之胞核苷類似物(及視情況之一或多種賦形劑)且在口服投與後實現API之立即釋放。

在某些實施例中，包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之調配物在口服投與後實現API實質上在胃中之控制釋放。在某些實施例中，包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之調配物包含治療或預防有效量之胞核苷類似物及能夠實質上在胃中釋放胞核苷類似物之藥物釋放控制組份。在某些實施例中，調配物中可採用基質(例如聚合物基質)以控制胞核苷類似物之釋放。在某些實施例中，調配物中可採用衣層及/或殼層以控制胞核苷類似物實質上在胃中之釋放。

在某些實施例中，包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之調配物在口服投與後實質上在胃中釋放API。在某些實施例中，調配物在口服投與後實現胞核苷類似物之立即釋放。在某些實施例中，調配物視情況進一步包含藥物釋放控制組份，其中調節該藥物釋放控制組份以使胞核苷類似物之釋放實質上在胃中發生。在特定實施例中，調節藥物釋放控制組份以使胞核苷類似物之釋放立即進行且實質上在胃中發生。在特定實施例中，調節藥物釋放控制組份以使胞核苷類似物之

釋放持續進行且實質上在胃中發生。在某些實施例中，胞核苷類似物(諸如5-氦雜胞核苷)之調配物在口服投與後實質上在胃中釋放API，且隨後在腸中釋放剩餘API。

熟習此項技術者可用來評定藥物在個體之胃腸道中之何處釋放的方法在此項技術中已知且包括(例如)閃爍圖研究、在模擬在胃腸道之相關部分中之流體的生物相關介質中測試以及其他方法。

本文之特定實施例提供包含胞核苷類似物(例如5-氦雜胞核苷)之醫藥調配物(例如，立即釋放型口服調配物及/或實質上在胃中釋放API之調配物)，該等醫藥調配物在口服投與調配物(與相同胞核苷類似物之SC給藥相比)之個體中達成特定曝露。特定實施例提供達成與SC給藥相比至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或約100%之曝露的口服調配物。

在某些實施例中，包含胞核苷類似物(諸如5-氦雜胞核苷)之調配物(例如，立即釋放型口服調配物及/或實質上在胃中釋放API之調配物)在口服投與後使得調配物中一定百分比之胞核苷類似物具有全身生物可用性。在某些實施例中，在個體口服投與調配物之後，調配物中之胞核苷類似物實質上在胃中得以吸收，且經由全身曝露而可為身體所用。在特定實施例中，本文所提供之包含胞核苷類似物之調配物的口服生物可用性為(例如)大於調配物中胞核苷類似物總量之約1%、大於約5%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%、大於約95%或約100%。

熟習此項技術者可用來評定藥物調配物在個體中之口服生物可用性之方法在此項技術中已知。該等方法包括(例如)比較某些給藥相關參數，諸如(但不限於)最大血漿濃度(「C_{max}」)、達到最大血漿濃度之時間(「T_{max}」)或曲線下面積(「AUC」)測定。

本文之特定實施例提供包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之醫藥調配物(例如，立即釋放型口服調配物及/或實質上在胃中釋放API之調配物)，該等醫藥調配物在口服投與調配物之個體(例如人類)中達成特定AUC值(例如AUC(0-t)或AUC(0-∞))。特定實施例提供達成至少約25 ng-hr/mL、至少約50 ng-hr/mL、至少約75 ng-hr/mL、至少約100 ng-hr/mL、至少約150 ng-hr/mL、至少約200 ng-hr/mL、至少約250 ng-hr/mL、至少約300 ng-hr/mL、至少約350 ng-hr/mL、至少約400 ng-hr/mL、至少約450 ng-hr/mL、至少約500 ng-hr/mL、至少約550 ng-hr/mL、至少約600 ng-hr/mL、至少約650 ng-hr/mL、至少約700 ng-hr/mL、至少約750 ng-hr/mL、至少約800 ng-hr/mL、至少約850 ng-hr/mL、至少約900 ng-hr/mL、至少約950 ng-hr/mL、至少約1000 ng-hr/mL、至少約1100 ng-hr/mL、至少約1200 ng-hr/mL、至少約1300 ng-hr/mL、至少約1400 ng-hr/mL、至少約1500 ng-hr/mL、至少約1600 ng-hr/mL、至少約1700 ng-hr/mL、至少約1800 ng-hr/mL、至少約1900 ng-hr/mL、至少約2000 ng-hr/mL、至少約2250 ng-hr/mL或至少約2500 ng-hr/mL之AUC值的口服調配物。在特定實施例中，AUC測定係由獲自給藥之後動物或人類志願者血樣之時間-濃度藥物動力學概況獲得。

本文之特定實施例提供包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之醫藥調配物(例如，立即釋放型口服調配物及/或實質上在胃中釋放API之調配物)，該等醫藥調配物在口服投與調配物之個體中達成特定最大血漿濃度(「C_{max}」)。特定實施例提供達成至少約25 ng/mL、至

少約 50 ng/mL、至少約 75 ng/mL、至少約 100 ng/mL、至少約 150 ng/mL、至少約 200 ng/mL、至少約 250 ng/mL、至少約 300 ng/mL、至少約 350 ng/mL、至少約 400 ng/mL、至少約 450 ng/mL、至少約 500 ng/mL、至少約 550 ng/mL、至少約 600 ng/mL、至少約 650 ng/mL、至少約 700 ng/mL、至少約 750 ng/mL、至少約 800 ng/mL、至少約 850 ng/mL、至少約 900 ng/mL、至少約 950 ng/mL、至少約 1000 ng/mL、至少約 1100 ng/mL、至少約 1200 ng/mL、至少約 1300 ng/mL、至少約 1400 ng/mL、至少約 1500 ng/mL、至少約 1600 ng/mL、至少約 1700 ng/mL、至少約 1800 ng/mL、至少約 1900 ng/mL、至少約 2000 ng/mL、至少約 2250 ng/mL或至少約 2500 ng/mL之胞核苷類似物C_{max}的口服調配物。

本文之特定實施例提供包含胞核苷類似物(例如5-氫雜胞核苷)之醫藥調配物(例如，立即釋放型口服調配物及/或實質上在胃中釋放API之調配物)，該等醫藥調配物在口服投與調配物之個體中達成特定的達到最大血漿濃度之時間(「T_{max}」)。特定實施例提供達成小於約 10 min、小於約 15 min、小於約 20 min、小於約 25 min、小於約 30 min、小於約 35 min、小於約 40 min、小於約 45 min、小於約 50 min、小於約 55 min、小於約 60 min、小於約 65 min、小於約 70 min、小於約 75 min、小於約 80 min、小於約 85 min、小於約 90 min、小於約 95 min、小於約 100 min、小於約 105 min、小於約 110 min、小於約 115 min、小於約 120 min、小於約 130 min、小於約 140 min、小於約 150 min、小於約 160 min、小於約 170 min、小於約 180 min、小於約 190 min、小於約 200 min、小於約 210 min、小於約 220 min、小於約 230 min或小於約 240 min之胞核苷類似物T_{max}的口服調配物。在特定實施例中，T_{max}值係自口服投與調配物之時刻量測。

本文之特定實施例提供包含胞核苷類似物之口服劑型，其中該

等口服劑型具有腸溶衣。特定實施例提供具有孔隙之可滲透或部分可滲透(例如「滲漏」)腸溶衣。在特定實施例中，可滲透或部分可滲透腸溶包衣錠劑以立即釋放方式實質上在胃中釋放5-氮雜胞核苷。

3. 本文所提供之某些劑型的設計

本文提供經設計以使口服投與後(例如)實質上在胃中釋放之某些胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之吸收及/或有效傳遞達到最大程度的劑型。因此，本文之某些實施例提供使用經設計以在口服投與後(例如)實質上在胃中立即釋放API之醫藥賦形劑的胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之固體口服劑型。特定立即釋放型調配物包含特定量之胞核苷類似物及視情況之一或多種賦形劑。在某些實施例中，調配物可為立即釋放型錠劑或立即釋放型膠囊(諸如HPMC膠囊)。

本文提供製造本文所提供之包含本文所提供之胞核苷類似物之調配物(例如，立即釋放型口服調配物及/或實質上在胃中釋放API之調配物)的方法。在特定實施例中，可使用如(例如)相關教科書所述的熟習醫藥調配物領域之技術者已知之習知方法製備本文所提供之調配物。參見，例如，REMINGTON, THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY，第20版，Lippincott Williams & Wilkins, (2000)；ANSEL等人，PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS，第7版，Lippincott Williams & Wilkins, (1999)；GIBSON, PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION, CRC Press (2001)。

在特定實施例中，本文所提供之調配物(例如立即釋放型口服調配物、實質上在胃中釋放API之調配物或實質上在口中溶解之快速崩解型調配物)包含特定量之胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)。在特定實施例中，調配物中胞核苷類似物之特定量為(例如)約10 mg、約20 mg、約40 mg、約60 mg、約80 mg、約100 mg、約120 mg、約140

mg、約160 mg、約180 mg、約200 mg、約220 mg、最少約240 mg、約260 mg、約280 mg、約300 mg、約320 mg、約340 mg、約360 mg、約380 mg、約400 mg、約420 mg、約440 mg、約460 mg、約480 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg、約2500 mg、約3000 mg、約4000 mg或約5000 mg。在特定實施例中，調配物中胞核苷類似物之特定量為(例如)至少約10 mg、至少約20 mg、至少約40 mg、至少約60 mg、至少約80 mg、至少約100 mg、至少約120 mg、至少約140 mg、至少約160 mg、至少約180 mg、至少約200 mg、至少約220 mg、至少約240 mg、至少約260 mg、至少約280 mg、至少約300 mg、至少約320 mg、至少約340 mg、至少約360 mg、至少約380 mg、至少約400 mg、至少約420 mg、至少約440 mg、至少約460 mg、至少約480 mg、至少約500 mg、至少約600 mg、至少約700 mg、至少約800 mg、至少約900 mg、至少約1000 mg、至少約1100 mg、至少約1200 mg、至少約1300 mg、至少約1400 mg、至少約1500 mg、至少約1600 mg、至少約1700 mg、至少約1800 mg、至少約1900 mg、至少約2000 mg、至少約2100 mg、至少約2200 mg、至少約2300 mg、至少約2400 mg、至少約2500 mg、至少約3000 mg、至少約4000 mg或至少約5000 mg。

在某些實施例中，調配物為錠劑，其中錠劑係使用標準、技術公認之錠劑加工程序及設備製造。在某些實施例中，形成錠劑之方法為僅包含胞核苷類似物或包含胞核苷類似物以及一或多種賦形劑(諸如載劑、添加劑、聚合物或其類似物)之粉末狀、結晶型及/或粒狀組合物的直接壓縮。在某些實施例中，作為直接壓縮之替代方法，可使

用濕式造粒法或乾式造粒法製備錠劑。在某些實施例中，錠劑為由潮濕或其他易處理物質起始模製而非壓縮而得。在某些實施例中，使用壓縮及造粒技術。

在某些實施例中，調配物為膠囊，其中膠囊可使用標準、技術公認之膠囊加工程序及設備製造。在某些實施例中，可製備軟明膠膠囊，其中該等膠囊含有胞核苷類似物與植物油或諸如聚乙二醇及其類似物之非水性、水可混溶性物質之混合物。在某些實施例中，可製備含有胞核苷類似物以及諸如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠之固體粉狀載劑之顆粒的硬明膠膠囊。在某些實施例中，可由包含明膠及少量增塑劑(諸如甘油)之膠囊組合物製備硬明膠膠囊殼。在某些實施例中，作為明膠之替代物，膠囊殼可由碳水化合物物質製成。在某些實施例中，膠囊組合物可視需要另外包括聚合物、著色劑、調味劑及遮光劑。在某些實施例中，膠囊包含HPMC。

在某些實施例中，在不導致胞核苷類似物顯著水解降解之情況下使用水性溶劑製備胞核苷類似物(諸如5-氦雜胞核苷)之調配物。在特定實施例中，胞核苷類似物(諸如5-氦雜胞核苷)之調配物為含有在不導致調配物中之胞核苷類似物顯著水解降解的情況下使用水性溶劑塗覆於藥物核心之衣層的錠劑。在某些實施例中，將水用作對藥物核心進行包衣之溶劑。在某些實施例中，胞核苷類似物之口服劑型為含有使用水溶劑塗覆於藥物核心之薄膜衣的錠劑。在特定實施例中，將水用作薄膜包衣之溶劑。在特定實施例中，在不引起醫藥組合物降解的情況下使用水性溶劑對含有胞核苷類似物之錠劑進行薄膜包衣。在特定實施例中，在不引起醫藥組合物降解的情況下將水用作薄膜包衣溶劑。在某些實施例中，包含5-氦雜胞核苷及水性薄膜衣之口服劑型在口服傳遞後實現立即藥物釋放。在某些實施例中，包含5-氦雜胞核

苷及水性薄膜衣之口服劑型在口服投與後實現至上胃腸道(例如胃)之控制藥物釋放。在特定實施例中，具有水基薄膜衣之錠劑包含5-氮雜胞核苷作為API。

在某些實施例中，本文提供一種實質上在胃中釋放胞核苷類似物之用於口服投與胞核苷類似物的控制釋放型醫藥調配物，其包含：a)特定量之胞核苷類似物；b)用於控制胞核苷類似物實質上在上胃腸道(例如胃)中釋放的藥物釋放控制組份；及c)視情況之一或多種賦形劑。在某些實施例中，包含胞核苷類似物之口服劑型係製備為包括包含醫藥組合物及可選賦形劑之藥物核心之控制釋放型錠劑或膠囊。視情況，塗覆「密封衣層」或「殼層」。在某些實施例中，本文提供之包含本文所提供之胞核苷類似物之調配物為控制釋放型錠劑或膠囊，其包含治療有效量之胞核苷類似物、控制胞核苷類似物在口服投與後實質上在胃中釋放之藥物釋放控制組份及視情況之一或多種賦形劑。

特定實施例提供一種為聚合物基質之藥物釋放控制組份，其在曝露於胃液後膨脹以實現調配物之胃滯留及胞核苷類似物實質上在胃中自聚合物基質之持續釋放。在某些實施例中，該等調配物可藉由在調配期間將胞核苷類似物併入合適聚合基質中而製備。該等調配物之實例在此項技術中已知。參見，例如，Shell等人，美國專利公開案第2002/0051820號(申請案第09/990,061號)；Shell等人，美國專利公開案第2003/0039688號(申請案第10/045,823號)；Gusler等人，美國專利公開案第2003/0104053號(申請案第10/029,134號)，該等文獻中之每一者均以全文引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，藥物釋放控制組份可包含圍繞含藥物核心之殼層，其中該殼層藉由(例如)允許胞核苷類似物自核心擴散及藉由在曝露於胃液後膨脹至保留於胃中之尺寸來促進調配物之胃滯留而自核心釋放胞核苷類似物。在某些實施例中，該等調配物可藉由首先壓縮

胞核苷類似物與一或多種賦形劑之混合物以形成藥物核心，且將另一粉末混合物壓縮於藥物核心上以形成殼層或用由合適物質製成之膠囊殼密封藥物核心而製備。該等調配物之實例在此項技術中已知。參見，例如，Berner等人，美國專利公開案第2003/0104062號(申請案第10/213,823號)，該案以全文引用的方式併入本文中。

本文之某些實施例提供包含胞核苷類似物之口服劑型，其中該劑型在習知腸溶衣中含有孔隙。在特定實施例中，胞核苷類似物之口服劑型為含有具有孔隙之可滲透或部分可滲透(例如「滲漏」)之腸溶衣的錠劑。在特定實施例中，可滲透或部分可滲透腸溶包衣錠劑控制胞核苷類似物自錠劑主要至上胃腸道(例如胃)釋放。在特定實施例中，可滲透或部分可滲透腸溶包衣錠劑包含5-氮雜胞核苷。在特定實施例中，其餘胞核苷類似物隨後在胃以外(例如在腸中)得以釋放。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥調配物為包含胞核苷類似物之壓製錠。除胞核苷類似物之外，錠劑視情況包含一或多種賦形劑，該等賦形劑包括(a)稀釋劑或填充劑，其可為調配物增加必需體積以製備具有所要尺寸之錠劑；(b)黏合劑或黏著劑，其可促進調配物之粒子的黏著，使顆粒能夠得以製備且維持最終錠劑之完整性；(c)崩解劑(disintegrant/disintegrating agent)，其在投與之後可促進錠劑分解為較小粒子以達成改良之藥物可用性；(d)防黏劑、助流劑、潤滑劑(lubricant/lubricating agent)，其可增強製錠物質至錠劑沖模中之流動、使衝頭及沖模之磨損最小、防止填充物質與衝頭及沖模黏著且產生具有光澤之錠劑；及(e)諸如著色劑及調味料之雜項佐劑。在壓縮之後，可將本文所提供之錠劑用如本文所述之各種物質包衣。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥調配物為胞核苷類似物之多重壓製錠。多重壓製錠係藉由對填充物質進行單次以上之壓縮而製備。結果可為多層錠或錠內錠，內部錠為包含胞核苷類似物及視情況

之一或多種賦形劑之核心，且外部部分為殼層，其中該殼層包含一或多種賦形劑且可能含有或可能不含有胞核苷類似物。層狀錠劑可藉由最初在沖模中將一部分填充物質壓實，之後將另外填充物質壓實且壓縮以形成兩層或三層錠(視獨立填充之數目而定)而製備。每一層可含有由於化學或物理不相容性而彼此分離之不同治療劑，或含有相同治療劑以達成階段性藥物釋放或僅僅用以達成多層錠劑之獨特外觀。可將填充物之每一部分不同著色以製備外觀有特色之錠劑。在具有壓製錠作為內核之錠劑之製備中，可使用特殊機器以將預先形成之錠劑準確置於沖模內以便隨後壓縮周圍填充物質。

在某些實施例中，可將胞核苷類似物之壓製錠用著色或未著色糖層包衣。衣層可溶於水且在口服攝取之後快速溶解。糖衣層可用於保護經包封之藥物免受環境損壞且對不良味道或氣味提供障壁。糖衣層亦可增強壓製錠之外觀且允許形成鑑別製造商之資訊的印痕。在某些實施例中，包糖衣之錠劑可能比原始無包衣錠劑大且重50%。可將錠劑之包糖衣分為以下可選步驟：(1)防水及密封(若需要)；(2)包底衣；(3)磨平滑及最終磨圓；(4)修整及著色(若需要)；(5)印痕(若需要)；及(6)拋光。

在某些實施例中，可對胞核苷類似物之壓製錠進行薄膜包衣。薄膜包衣錠劑可為用能夠於錠劑上形成皮膚樣薄膜之聚合物薄層包衣之壓製錠。薄膜通常為有色的且具有更耐用、體積較小及塗覆耗時較少之優勢。衣層可藉由其組成經設計以使核心錠劑在胃腸道內之所要位置破裂及曝露。將塑膠樣物質之緊密貼合薄衣層置於壓製錠上之薄膜包衣製程可產生具有基本上與最初壓製錠相同之重量、形狀及尺寸之包衣錠劑。可將薄膜衣著色以使錠劑有吸引力且有特色。薄膜衣溶液可為非水性或水性溶液。在特定實施例中，非水性溶液可視情況含有以下類型之物質中之一或多者以為錠劑提供所需衣層：(1)能夠產

生在習知包衣條件下可再生且適用於多種錠劑形狀之光滑薄膜的成膜劑，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素；(2)為薄膜提供水溶性或滲透性以確保體液穿透及藥物之治療可用性之合金物質(alloying substance)，諸如聚乙二醇；(3)產生衣層之可撓性及彈性且因此提供耐久性之增塑劑，諸如蓖麻油；(4)增強薄膜在塗覆期間之延展性的界面活性劑，諸如聚氧化乙烯脫水山梨糖醇衍生物；(5)使包衣錠劑之外觀有吸引力且有特色之遮光劑及著色劑，諸如二氧化鈦作為遮光劑，且FD&C或D&C染料作為著色劑；(6)增強個體對錠劑之可接受性的甜味劑、調味劑或芳香劑，諸如糖精作為甜味劑，且香蘭素作為調味劑及芳香劑；(7)在無獨立拋光操作之情況下為錠劑提供光澤之光澤劑，諸如蜂蠟；及(8)允許其他組份在錠劑上展布同時允許快速蒸發以准許進行有效但迅速操作之揮發性溶劑，諸如醇-丙酮混合物。在某些實施例中，水性薄膜衣調配物可含有以下各物中之一或多者：(1)成膜聚合物，諸如纖維素醚聚合物，如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及甲基纖維素；(2)增塑劑，諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇、鄰苯二甲酸二乙酯及次乙酸二丁酯；(3)著色劑及遮光劑，諸如FD&C或D&C色澱及氧化鐵顏料；或(4)媒劑，諸如水。

在某些實施例中，可對胞核苷類似物之壓製錠進行壓縮包衣。可用特殊壓錠機將呈顆粒或粉末形式之衣料壓縮於藥物之錠劑核心上。

在某些實施例中，醫藥調配物為胞核苷類似物之明膠包衣錠劑。明膠包衣錠劑為使包衣產品小於用等量粉末填充之膠囊的膠囊狀壓製錠。明膠衣層有助於吞服，且與未密封膠囊相比，明膠包衣錠劑可能更具破壞存跡性。

在某些實施例中，醫藥調配物可為胞核苷類似物之舌下錠劑。該舌下錠劑經設計成在舌下溶解以經由口腔黏膜吸收。舌下錠劑可迅

速溶解且提供藥物之快速釋放。

在某些實施例中，醫藥調配物可為胞核苷類似物之立即釋放型錠劑。在某些實施例中，立即釋放型錠劑經設計以(例如)在不存在任何特殊速率控制特徵(諸如特殊衣層及其他技術)下崩解及釋放API。在某些實施例中，調配物為(例如)在投與之後實質上在口中溶解之快速崩解型錠劑。在某些實施例中，醫藥調配物可為胞核苷類似物之延長釋放型錠劑。在某些實施例中，延長釋放型錠劑經設計(例如)以經延長時段且實質上在胃中釋放API。

在某些實施例中，壓製錠可藉由濕式造粒製備。濕式造粒為產生壓製錠所廣泛使用之方法，且在特定實施例中，需要一或多個以下步驟：(1)稱取及摻合各成份；(2)製備濕物質；(3)將濕物質過篩成丸或顆粒；(4)乾燥顆粒；(5)藉由乾式過篩篩分顆粒；(6)添加潤滑劑且摻合；及(7)藉由壓縮製錠。

在某些實施例中，壓製錠可藉由乾式造粒製備。藉由乾式造粒方法，將粉末混合物壓實成大片且隨後分解或篩分為顆粒。但此方法，活性成份或稀釋劑具有內聚特性。在稱取及混合各成份之後，可將粉末混合物乾壓或壓縮為大平坦錠劑或丸。接著將錠塊手工或藉由研磨機粉碎且通過具有所要篩目之篩網以篩分。以常見方式添加潤滑劑且藉由壓縮製備錠劑。或者，替代乾壓，可使用粉末壓實機藉由將粉末於高壓輥之間擠壓來增加粉末之密度。接著將壓縮物質粉碎、篩分且潤滑，且藉由以常見方式壓縮來製備錠劑。輥壓方法通常優於乾壓。用於輥壓調配物之黏合劑包括甲基纖維素或羥基甲基纖維素且可產生優良錠劑硬度及脆度。

在某些實施例中，壓製錠可藉由直接壓縮製備。一些粒狀化學品具有使其能夠在不需要潤式造粒或乾式造粒之情況下直接於製錠機中壓縮之自由流動及內聚特性。對於不具有此品質之化學品而言，可

使用賦予藉由直接壓縮產生錠劑所必需之品質的特殊醫藥賦形劑。特定製錠賦形劑包括(例如)：填充劑，諸如噴霧乾燥之乳糖、 α -單水合物乳糖之微晶體、蔗糖-轉化糖-玉米澱粉混合物、微晶纖維素、結晶麥芽糖及磷酸二鈣；崩解劑，諸如直接壓縮澱粉、羧甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素纖維及交聯聚乙烷基吡咯啉酮；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂及滑石；及助流劑，諸如煙霧狀二氧化矽。

在某些實施例中，本文所提供之錠劑可藉由模製來製備。模製錠之基質一般為有或無一部分粉末蔗糖之細粉狀乳糖之混合物。在製備填充物過程中，藉由幾何稀釋將藥物與基質均勻混合。可將粉末混合物用僅足以使粉末潮濕以使其可經壓實之水與醇之混合物潤濕。水對一部分乳糖/蔗糖基質的溶解作用實現粉末混合物在乾燥後之滯留。醇部分促進乾燥過程。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥調配物含有胞核苷類似物及視情況之一或多種賦形劑以形成「藥物核心」。可選賦形劑包括(例如)如此項技術中已知之稀釋劑(增積劑)、潤滑劑、崩解劑、填充劑、穩定劑、界面活性劑、防腐劑、著色劑、調味劑、黏合劑、賦形劑載體、助流劑、滲透增強賦形劑、增塑劑及其類似物。熟習此項技術者將瞭解一些物質在醫藥組合物中起一種以上作用。舉例而言，一些物質為有助於將錠劑在壓縮之後固持於一起的黏合劑，但亦為有助於使錠劑一旦達到目標傳遞部位即分裂之崩解劑。所用之賦形劑及量之選擇可易於由調配科學家基於經驗及考量此項技術中可用之標準程序及參考書來確定。

在某些實施例中，本文所提供之調配物包含一或多種黏合劑。可使用黏合劑(例如)以賦予錠劑以內聚品質，且因此確保錠劑在壓縮之後保持完整無損。合適黏合劑包括(但不限於)澱粉(包括玉米澱粉及預膠凝化澱粉)、明膠、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖及乳糖)、聚乙

二醇、丙二醇、蠟及天然及合成樹膠(例如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、聚
 乙烯基吡咯啉酮、纖維素聚合物(包括羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖
 維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素及其
 類似物)、維格姆(veegum)、卡波姆(carbomer)(例如卡波普
 (carbopol))、鈉、糊精、瓜爾膠、氫化植物油、矽酸鎂鋁、麥芽糊
 精、聚甲基丙烯酸酯、聚維酮(povidone)(例如, KOLLIDON,
 PLASDONE)、微晶纖維素以及其他黏合劑。黏合劑亦包括(例如)阿
 拉伯膠、瓊脂、褐藻酸、卡波姆、角叉菜膠、鄰苯二甲酸乙酸纖維
 素、長角豆(ceratonia)、聚葡萄糖胺糖、糖粉、共聚維酮、葡萄糖結合
 劑、糊精、右旋糖、乙基纖維素、明膠、山嶺酸甘油酯、瓜爾膠、羥
 乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、羥丙
 甲纖維素、菊糖、乳糖、矽酸鎂鋁、麥芽糊精、麥芽糖、甲基纖維
 素、泊洛沙姆(poloxamer)、聚卡波非(polycarbophil)、聚糊精、聚氧
 化乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚維酮、海藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、
 澱粉、預膠凝化澱粉、硬脂酸、蔗糖及玉米蛋白。相對於藥物核心，
 黏合劑之量可為藥物核心之約2% w/w、藥物核心之約4% w/w、藥物
 核心之約6% w/w、藥物核心之約8% w/w、藥物核心之約10% w/w、
 藥物核心之約12% w/w、藥物核心之約14% w/w、藥物核心之約16%
 w/w、藥物核心之約18% w/w、藥物核心之約20% w/w、藥物核心之
 約22% w/w、藥物核心之約24% w/w、藥物核心之約26% w/w、藥物
 核心之約28% w/w、藥物核心之約30% w/w、藥物核心之約32%
 w/w、藥物核心之約34% w/w、藥物核心之約36% w/w、藥物核心之
 約38% w/w、藥物核心之約40% w/w、藥物核心之約42% w/w、藥物
 核心之約44% w/w、藥物核心之約46% w/w、藥物核心之約48%
 w/w、藥物核心之約50% w/w、藥物核心之約52% w/w、藥物核心之
 約54% w/w、藥物核心之約56% w/w、藥物核心之約58% w/w、藥物

核心之約 60% w/w、藥物核心之約 62% w/w、藥物核心之約 64% w/w、藥物核心之約 66% w/w、藥物核心之約 68% w/w、藥物核心之約 70% w/w、藥物核心之約 72% w/w、藥物核心之約 74% w/w、藥物核心之約 76% w/w、藥物核心之約 78% w/w、藥物核心之約 80% w/w、藥物核心之約 82% w/w、藥物核心之約 84% w/w、藥物核心之約 86% w/w、藥物核心之約 88% w/w、藥物核心之約 90% w/w、藥物核心之約 92% w/w、藥物核心之約 94% w/w、藥物核心之約 96% w/w、藥物核心之約 98% w/w 或藥物核心之約 98% w/w 以上(若確定適當)。在某些實施例中，特定黏合劑之合適量係由一般熟習此項技術者確定。

在某些實施例中，本文所提供之調配物包含一或多種稀釋劑。可使用稀釋劑(例如)以增加體積以便最終提供實用尺寸錠劑。合適稀釋劑包括磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、纖維素、高嶺土(kaolin)、甘露糖醇、氯化鈉、乾燥澱粉、微晶纖維素(例如 AVICEL)、微細纖維素(microfine cellulose)、預膠凝化澱粉、碳酸鈣、硫酸鈣、糖、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、二水合磷酸氫二鈣、磷酸三鈣、高嶺土、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、甘露糖醇、聚甲基丙烯酸酯(例如 EUDRAGIT)、氯化鉀、氯化鈉、山梨糖醇及滑石以及其他稀釋劑。稀釋劑亦包括(例如)海藻酸鈉、碳酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、乙酸纖維素、可壓縮糖、糖粉、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、赤藻糖醇、乙基纖維素、果糖、反丁烯二酸、棕櫚基硬脂酸甘油酯、異麥芽糖、高嶺土、乳糖醇、乳糖、甘露糖醇、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、麥芽糖、中鏈甘油三酯、微晶纖維素、微晶矽化纖維素、粉末纖維素、聚糊精、聚甲基丙烯酸甲酯、聚二甲矽氧烷、海藻酸鈉、氯化鈉、山梨糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉、蔗糖、磺丁醚- β -環糊精、滑石、黃蓍膠、海藻糖及木糖醇。稀釋劑可以經計算以獲得錠劑或膠囊之所要體

積的量使用；在某些實施例中，稀釋劑以藥物核心之約5% w/w或5% w/w以上、約10% w/w或10% w/w以上、約15% w/w或15% w/w以上、約20% w/w或20% w/w以上、約22% w/w或22% w/w以上、約24% w/w或24% w/w以上、約26% w/w或26% w/w以上、約28% w/w或28% w/w以上、約30% w/w或30% w/w以上、約32% w/w或32% w/w以上、約34% w/w或34% w/w以上、約36% w/w或36% w/w以上、約38% w/w或38% w/w以上、約40% w/w或40% w/w以上、約42% w/w或42% w/w以上、約44% w/w或44% w/w以上、約46% w/w或46% w/w以上、約48% w/w或48% w/w以上、約50% w/w或50% w/w以上、約52% w/w或52% w/w以上、約54% w/w或54% w/w以上、約56% w/w或56% w/w以上、約58% w/w或58% w/w以上、約60% w/w或60% w/w以上、約62% w/w或62% w/w以上、約64% w/w或64% w/w以上、約68% w/w或68% w/w以上、約70% w/w或70% w/w以上、約72% w/w或72% w/w以上、約74% w/w或74% w/w以上、約76% w/w或76% w/w以上、約78% w/w或78% w/w以上、約80% w/w或80% w/w以上、約85% w/w或85% w/w以上、約90% w/w或90% w/w以上或約95% w/w或95% w/w以上；藥物核心之約10% w/w與約90% w/w之間；藥物核心之約20% w/w與約80% w/w之間；藥物核心之約30% w/w與約70% w/w之間；藥物核心之約40% w/w與約60% w/w之間的量使用。在某些實施例中，特定稀釋劑之合適量係由一般熟習此項技術者確定。

在某些實施例中，本文所提供之調配物包含一或多種潤滑劑。可使用潤滑劑(例如)以有助於錠劑製造；合適潤滑劑之實例包括(例如)植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及可可油；甘油；硬脂酸鎂；硬脂酸鈣及硬脂酸。在某些實施例中，硬脂酸鹽(若存在)所佔量不超過含藥物核心之約2重量%。潤滑劑之其他實例包括(例如)硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、山嵎酸甘油酯、棕櫚基硬脂

酸甘油酯、月桂基硫酸鎂、硬脂酸鎂、肉豆蔻酸、棕櫚酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸鉀、苯甲酸鈉、氯化鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石及硬脂酸鋅。在特定實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在某些實施例中，相對於藥物核心，潤滑劑以藥物核心之約0.2% w/w、藥物核心之約0.4% w/w、藥物核心之約0.6% w/w、藥物核心之約0.8% w/w、藥物核心之約1.0% w/w、藥物核心之約1.2% w/w、藥物核心之約1.4% w/w、藥物核心之約1.6% w/w、藥物核心之約1.8% w/w、藥物核心之約2.0% w/w、藥物核心之約2.2% w/w、藥物核心之約2.4% w/w、藥物核心之約2.6% w/w、藥物核心之約2.8% w/w、藥物核心之約3.0% w/w、藥物核心之約3.5% w/w、藥物核心之約4% w/w、藥物核心之約4.5% w/w、藥物核心之約5% w/w、藥物核心之約6% w/w、藥物核心之約7% w/w、藥物核心之約8% w/w、藥物核心之約10% w/w、藥物核心之約12% w/w、藥物核心之約14% w/w、藥物核心之約16% w/w、藥物核心之約18% w/w、藥物核心之約20% w/w、藥物核心之約25% w/w、藥物核心之約30% w/w、藥物核心之約35% w/w、藥物核心之約40% w/w、藥物核心之約0.2% w/w與約10% w/w之間、藥物核心之約0.5% w/w與約5% w/w之間或藥物核心之約1% w/w與約3% w/w之間的量存在。在某些實施例中，特定潤滑劑之合適量係由一般熟習此項技術者確定。

在某些實施例中，本文所提供之調配物包含一或多種崩解劑。可使用崩解劑(例如)以有助於錠劑之崩解，且該等崩解劑可為(例如)澱粉、黏土、纖維素、褐藻膠、樹膠或交聯聚合物。崩解劑亦包括(例如)褐藻酸、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉(例如AC-DI-SOL、PRIMELLOSE)、膠體二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮(例如KOLLIDON、POLYPLASDONE)、瓜爾膠、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、微晶纖維素、泊拉可林鉀(polacrillin potassium)、粉末纖維素、

預膠凝化澱粉、海藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉(例如EXPLOTAB)及澱粉。其他崩解劑包括(例如)海藻酸鈣、聚葡萄糖、多庫酯鈉、羥丙基纖維素及聚維酮。在某些實施例中，相對於藥物核心，崩解劑以藥物核心之約1% w/w、藥物核心之約2% w/w、藥物核心之約3% w/w、藥物核心之約4% w/w、藥物核心之約5% w/w、藥物核心之約6% w/w、藥物核心之約7% w/w、藥物核心之約8% w/w、藥物核心之約9% w/w、藥物核心之約10% w/w、藥物核心之約12% w/w、藥物核心之約14% w/w、藥物核心之約16% w/w、藥物核心之約18% w/w、藥物核心之約20% w/w、藥物核心之約22% w/w、藥物核心之約24% w/w、藥物核心之約26% w/w、藥物核心之約28% w/w、藥物核心之約30% w/w、藥物核心之約32% w/w、大於藥物核心之約32% w/w、藥物核心之約1% w/w與約10% w/w之間、藥物核心之約2% w/w與約8% w/w之間、藥物核心之約3% w/w與約7% w/w之間或藥物核心之約4% w/w與約6% w/w之間的量存在。在某些實施例中，特定崩解劑之合適量係由一般熟習此項技術者確定。

在某些實施例中，本文所提供之調配物包含一或多種穩定劑。可使用穩定劑(亦稱為吸收增強劑)(例如)以抑制或延遲包括(例如)氧化反應之藥物分解反應。穩定劑包括(例如)d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(維生素E TPGS)、阿拉伯膠、白蛋白、褐藻酸、硬脂酸鋁、海藻酸鉍、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酸酯、膨潤土、丁基化羥基甲苯、海藻酸鈣、硬脂酸鈣、羧甲基纖維素鈣、角叉菜膠、長角豆、膠體二氧化矽、環糊精、二乙醇胺、乙二胺四乙酸鹽、乙基纖維素、棕櫚基硬脂酸乙二醇酯、單硬脂酸甘油酯、瓜爾膠、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、轉化糖、卵磷脂、矽酸鎂鋁、單乙醇胺、果膠、泊洛沙姆、聚乙烯醇、海藻酸鉀、泊拉可林鉀、聚維酮、沒食子酸丙酯、丙二醇、海藻酸丙二醇酯、棉子糖、乙酸鈉、海藻酸鈉、硼酸鈉、羧甲

基纖維素鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、山梨糖醇、硬脂醇、磺丁基-b-環糊精、海藻糖、白蠟、三仙膠、木糖醇、黃蠟及乙酸鋅。在某些實施例中，相對於藥物核心，穩定劑以藥物核心之約1% w/w、藥物核心之約2% w/w、藥物核心之約3% w/w、藥物核心之約4% w/w、藥物核心之約5% w/w、藥物核心之約6% w/w、藥物核心之約7% w/w、藥物核心之約8% w/w、藥物核心之約9% w/w、藥物核心之約10% w/w、藥物核心之約12% w/w、藥物核心之約14% w/w、藥物核心之約16% w/w、藥物核心之約18% w/w、藥物核心之約20% w/w、藥物核心之約22% w/w、藥物核心之約24% w/w、藥物核心之約26% w/w、藥物核心之約28% w/w、藥物核心之約30% w/w、藥物核心之約32% w/w、藥物核心之約1% w/w與約10% w/w之間、藥物核心之約2% w/w與約8% w/w之間、藥物核心之約3% w/w與約7% w/w之間或藥物核心之約4% w/w與約6% w/w之間的量存在。在某些實施例中，特定穩定劑之合適量係由一般熟習此項技術者確定。

在某些實施例中，本文所提供之調配物包含一或多種助流劑。可使用助流劑(例如)以改良粉末組合物或顆粒之流動特性或改良給藥之精確性。可充當助流劑之賦形劑包括(例如)膠體二氧化矽、三矽酸鎂、粉末纖維素、澱粉、磷酸三鈣、矽酸鈣、粉末纖維素、膠體二氧化矽、矽酸鎂、三矽酸鎂、二氧化矽、澱粉、磷酸三鈣及滑石。在某些實施例中，相對於藥物核心，助流劑以小於藥物核心之約1% w/w、藥物核心之約1% w/w、藥物核心之約2% w/w、藥物核心之約3% w/w、藥物核心之約4% w/w、藥物核心之約5% w/w、藥物核心之約6% w/w、藥物核心之約7% w/w、藥物核心之約8% w/w、藥物核心之約9% w/w、藥物核心之約10% w/w、藥物核心之約12% w/w、藥物核心之約14% w/w、藥物核心之約16% w/w、藥物核心之約18% w/w、藥物核心之約20% w/w、藥物核心之約22% w/w、藥物核心之

約24% w/w、藥物核心之約26% w/w、藥物核心之約28% w/w、藥物核心之約30% w/w、藥物核心之約32% w/w、藥物核心之約1% w/w與約10% w/w之間、藥物核心之約2% w/w與約8% w/w之間、藥物核心之約3% w/w與約7% w/w之間或藥物核心之約4% w/w與約6% w/w之間之量存在。在某些實施例中，特定助流劑之合適量係由一般熟習此項技術者確定。

在某些實施例中，本文所提供之調配物包含一或多種滲透增強劑(亦稱為(例如)滲透性增強劑)。在某些實施例中，滲透增強劑增強胞核苷類似物經由胃腸壁(例如胃)之吸收。在某些實施例中，滲透增強劑改變進入血流之胞核苷類似物之速率及/或量。在特定實施例中，將d- α -生育酚聚乙二醇-1000琥珀酸酯(維生素E TPGS)用作滲透增強劑。在特定實施例中，使用一或多種其他合適滲透增強劑，包括(例如)此項技術中已知之任何滲透增強劑。合適滲透增強劑之特定實施例包括(例如)以下列舉之彼等滲透增強劑：

產品名稱	化學名稱	供應商之實例
普流尼克F 127 (Pluronic F 127)	泊洛沙姆F 127	Sigma
魯特羅F 68 (Lutrol F 68)	泊洛沙姆188	BASF
卡波普934-P	卡波姆934-P	Spectrum Chemical
吐溫80 (Tween 80)	聚山梨醇酯80	Sigma
聚葡萄糖胺糖	低分子量聚葡萄糖胺糖	Aldrich
癸酸/癸酸鈉	癸酸鈉	Sigma
月桂酸/月桂酸鈉	十二烷酸鈉	Sigma
二鈉EDTA	二水合乙二胺四乙酸二鈉	Sigma
丙二醇	1,2-丙二醇	Sigma
CM纖維素	羧甲基纖維素	Sigma
拉布囉索(Labrasol)	辛酸癸酸聚乙二醇-8-甘油酯	Gattefosse
N,N-二甲基乙醯胺	(最低99%)	Sigma
維生素E TPGS	d- α -生育酚聚乙二醇-1000琥珀酸酯	Eastman
索魯托HS 15 (Solutol HS 15)	聚乙二醇660 12-羥基硬脂酸酯	BASF
拉布羅非M 1944 CS (2)	油烯基聚乙二醇甘油酯	Gattefosse
(Labrafil M 1944 CS (2))		

其他可能滲透增強劑包括(例如)醇、二甲亞碲、甘油單油酸酯、聚乙二醇四氫呋喃甲基醚、十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、羊毛脂、亞麻油酸、肉豆蔻酸、油酸、油醇、棕櫚酸、聚氧乙烯烷基醚、2-吡咯啉酮、月桂基硫酸鈉及瑞香草酚。

在某些實施例中，以重量相對於調配物之總重量計，滲透增強劑以約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2%、約2.1%、約2.2%、約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%、約3%、約3.1%、約3.2%、約3.3%、約3.4%、約3.5%、約3.6%、約3.7%、約3.8%、約3.9%、約4%、約4.1%、約4.2%、約4.3%、約4.4%、約4.5%、約4.6%、約4.7%、約4.8%、約4.9%、約5%、約5.1%、約5.2%、約5.3%、約5.4%、約5.5%、約5.6%、約5.7%、約5.8%、約5.9%、約6%、約6.1%、約6.2%、約6.3%、約6.4%、約6.5%、約6.6%、約6.7%、約6.8%、約6.9%、約7%、約7.1%、約7.2%、約7.3%、約7.4%、約7.5%、約7.6%、約7.7%、約7.8%、約7.9%、約8%、約8.1%、約8.2%、約8.3%、約8.4%、約8.5%、約8.6%、約8.7%、約8.8%、約8.9%、約9%、約9.1%、約9.2%、約9.3%、約9.4%、約9.5%、約9.6%、約9.7%、約9.8%、約9.9%、約10%、大於約10%、大於約12%、大於約14%、大於約16%、大於約18%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%或大於約50%之量存在於調配物中。在某些實施例中，本文所提供之合適滲透增強劑之適當量由熟習此項技術者確定。

不意欲受任何特定理論限制，本文所提供之滲透增強劑可尤其藉由促進(例如增加速率或程度)胞核苷類似物穿過胃腸壁之傳輸而起

作用。一般而言，穿過胃腸壁之移動可藉由以下方式發生(例如)：被動擴散，諸如藥物以僅由濃度梯度驅動之方式跨膜移動；載體介導之擴散，諸如藥物經由嵌入細胞膜中之特殊傳輸系統而跨細胞膜移動；細胞旁擴散，諸如藥物藉由在兩個細胞之間(而非穿過兩個細胞)行進而跨膜移動；及跨細胞擴散，諸如藥物跨過細胞移動。另外，存在大量能夠藉由將進入細胞之藥物泵出而防止藥物細胞內積聚之細胞蛋白。有時將此等蛋白質稱為流出泵。一種此類流出泵涉及p-糖蛋白，其存在於體內之多種不同組織(例如腸、胎盤膜、血腦障壁)中。滲透增強劑可藉由尤其促進以上所提及過程中之任一者(諸如藉由增加膜之流動性、打開細胞之間的緊密結合及/或抑制流出以及其他方式)起作用。

在某些實施例中，本文所提供之包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之組合物基本上無胞核苷去胺酶抑制劑(例如不包含胞核苷去胺酶抑制劑)。在某些實施例中，本文所提供之組合物基本上無(例如不包含)胞核苷去胺酶抑制劑四氫尿苷(THU)。本文之某些實施例提供包含治療有效量之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之醫藥組合物，其中該等組合物在向個體口服投與之後實質上在胃中釋放該胞核苷類似物，且其中該等組合物基本上無(例如不包含)胞核苷去胺酶抑制劑(例如THU)。本文之某些實施例提供包含治療有效量之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之醫藥組合物，其中該等組合物在向個體口服投與之後實質上在胃中釋放該胞核苷類似物，其中該等組合物基本上無(例如不包含)胞核苷去胺酶抑制劑(例如THU)且其中該等組合物達成本文所提供之特定生物參數(例如本文所提供之特定C_{max}值、T_{max}值及/或AUC值)。在特定實施例中，本文所提供之基本上無胞核苷去胺酶抑制劑(例如THU)之組合物包含(例如)小於200 mg、小於150 mg、小於100 mg、小於50 mg、小於25 mg、小於10 mg、小於5 mg、小於

1 mg或小於0.1 mg之胞核苷去胺酶抑制劑。

4. 額外治療劑

在特定實施例中，本文所提供之胞核苷類似物口服調配物進一步包含一種、兩種、三種或三種以上其他藥理學活性物質(本文亦稱為「額外治療劑」、「第二活性劑」或其類似名稱)。在特定實施例中，本文所提供之口服調配物包含治療有效量之額外治療劑。在特定實施例中，使用共同調配活性醫藥成份之方法(包括本文所揭示之方法及此項技術中已知方法)將胞核苷類似物(例如阿紮胞苷)及額外治療劑共同調配於同一劑型中。在其他實施例中，將胞核苷類似物及額外治療劑以獨立劑型共同投與。咸信某些組合於特定疾病或病症之治療中起協同作用，該等疾病或病症包括(例如)各種類型之癌症及與不當血管生成或異常細胞增殖有關或特徵為不當血管生成或異常細胞增殖之某些疾病及病況。本文所提供之胞核苷類似物口服劑型亦可用於減輕與某些第二活性劑有關之不良反應，且一些第二活性劑可用以減輕與本文所提供之胞核苷類似物口服劑型有關之不良反應。在某些實施例中，將本文所提供之口服調配物與一或多種治療劑共同投與以在有需要之個體中提供複敏效應。額外治療劑可為(例如)大分子(例如蛋白質)或小分子(例如合成無機分子、有機金屬分子或有機分子)。

適用於本文所揭示之組合物及方法的特定額外治療劑之實例包括(但不限於)例如細胞毒性劑、抗代謝物、抗葉酸物、HDAC抑制劑(例如恩替諾特(entinostat)，亦稱為SNDX-275或MS-275；或伏立諾他(vorinostat)，亦稱為辛二醯苯胺異羥肟酸(SAHA)或N-羥基-N'-苯基-辛二醯胺)、DNA嵌入劑、DNA交聯劑、DNA烷基化劑、DNA裂解劑、拓撲異構酶抑制劑、CDK抑制劑、JAK抑制劑、抗血管生成劑、Bcr-Abl抑制劑、HER2抑制劑、EGFR抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、HGFR抑制劑、IGFR抑制劑、c-Kit抑制劑、Ras路徑

抑制劑、PI3K抑制劑、多靶向激酶抑制劑、mTOR抑制劑、抗雌激素藥、抗雄激素藥、芳香酶抑制劑、生長抑素類似物、ER調節劑、抗微管蛋白劑、長春花生物鹼、紫杉烷、HSP抑制劑、光滑拮抗劑(Smoothed antagonist)、端粒酶抑制劑、COX-2抑制劑、抗轉移劑、免疫抑制劑、諸如抗體之生物製劑及激素治療劑。在特定實施例中，共同投與之治療劑為免疫調節化合物，例如沙立度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)或撲嗎度胺(pomalidomide)。共同投與之藥劑可(例如)藉由口服或藉由注射給藥。

額外治療劑之其他實例包括(但不限於)造血生長因子、細胞因子、抗癌劑、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、粒細胞巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、紅血球生成素(EPO)、介白素(IL)、干擾素(IFN)、奧利默森(oblimersen)、美法侖(melphalan)、拓朴替康(topotecan)、配妥西菲林(pentoxifylline)、剋癌易(taxotere)、伊立替康(irinotecan)、環丙沙星(ciprofloxacin)、阿黴素(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、Ara-C、長春瑞賓(vinorelbine)、潑尼松(prednisone)、環磷醯胺、硼替佐米(bortezomib)、三氧化二砷。該等額外治療劑尤其適用於本文所揭示之方法及組合物，該等方法及組合物包括(但不限於)與多發性骨髓瘤之治療有關的彼等方法及組合物。

額外治療劑之其他實例包括(但不限於)抗體(例如，利妥昔單抗(rituximab)抗CD33)、造血生長因子、細胞因子、抗癌劑、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、免疫抑制劑、皮質類固醇或其藥理學活性突變體或衍生物。參見，例如，S. Nand等人，*Leukemia and Lymphoma*, 2008, 49(11):2141-47(描述涉及向患有AML及高風險MDS之年長患者投與羥基脲、阿扎胞苷及低劑量吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)之組合的II期研究，且推斷此組合似乎為治

療此組患者之AML及高風險MDS的安全且有效之療法)。該等額外治療劑尤其適用於本文所揭示之方法及組合物，該等方法及組合物包括(但不限於)與本文所揭示之疾病及病症之治療有關的彼等方法及組合物。

大分子活性劑之實例包括(但不限於)造血生長因子、細胞因子及單株抗體及多株抗體。典型大分子活性劑為生物分子，諸如天然存在之蛋白質或人工製造之蛋白質。尤其適用之蛋白質包括在活體外或活體內刺激造血前驅細胞及免疫活性造血細胞之存活及/或增殖之蛋白質。其他適用之蛋白質在活體外或活體內刺激細胞中定型紅血球系祖細胞之分裂及分化。特定蛋白質包括(但不限於)：介白素，諸如IL-2(包括重組IL-II(「rIL2」)及金絲雀痘IL-2(canarypox IL-2))、IL-10，IL-12及IL-18；干擾素，諸如干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 α -n3、干擾素 β -1a及干擾素 γ -1b；GM-CSF及GM-CSF；及EPO。

可用於本文所提供之方法及組合物之特定蛋白質包括(但不限於)：非格司亭(filgrastim)，其在美國以商標名Neupogen®(Amgen, Thousand Oaks, CA)出售；沙格司亭(sargramostim)，其在美國以商標名Leukine®(Immunex, Seattle, WA)出售；及重組EPO，其在美國以商標名Epogen®(Amgen, Thousand Oaks, CA)出售。

可如美國專利第5,391,485號；第5,393,870號及第5,229,496號中所述製備GM-CSF之重組及突變形式；所有該等專利均以引用的方式併入本文中。可如美國專利第4,810,643號；第4,999,291號；第5,528,823號及第5,580,755號中所述製備G-CSF之重組及突變形式；所有該等專利均以引用的方式併入本文中。

本文之實施例涵蓋原生蛋白質、天然存在之蛋白質及重組蛋白質之用途。特定實施例涵蓋天然存在之蛋白質之突變體及衍生物(例

如修飾型)，該等突變體及衍生物在活體內展示其所基於之蛋白質之至少一些藥理學活性。突變體之實例包括(但不限於)具有一或多個胺基酸殘基不同於蛋白質之天然存在形式中之相應殘基的蛋白質。術語「突變體」亦涵蓋缺乏通常存在於蛋白質之天然存在形式(例如，非糖基化形式)中之碳水化合物部分的蛋白質。衍生物之實例包括(但不限於)聚乙二醇化衍生物及融合蛋白，諸如藉由使IgG1或IgG3與蛋白質或所關注蛋白質之活性部分融合所形成之蛋白質。參見，例如，Penichet, M.L. 及 Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001)。

可與本文所揭示之口服調配物組合使用之抗體包括單株抗體及多株抗體。抗體之實例包括(但不限於)曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin[®])、利妥昔單抗(Rituxan[®])、貝伐珠單抗(bevacizumab)(Avastin[™])、帕妥珠單抗(pertuzumab)(Omnitarg[™])、托西莫單抗(tositumomab)(Bexxar[®])、依決洛單抗(edrecolomab)(Panorex[®])及G250。本文所揭示之口服調配物亦可包含抗-TNF- α 抗體、與抗-TNF- α 抗體組合或與抗-TNF- α 抗體組合使用。

大分子活性劑可以抗癌疫苗形式投與。舉例而言，分泌細胞因子(諸如IL-2、G-CSF及GM-CSF)或致使細胞因子(諸如IL-2、G-CSF及GM-CSF)分泌之疫苗可用於本文所提供之方法、醫藥組合物及套組中。參見，例如，Emens, L.A.等人，*Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001)。

在一實施例中，額外治療劑(例如大分子化合物或小分子化合物)減少、消除或預防與投與(例如口服投與)本文所提供之胞核苷類似物有關之不良反應。視特定胞核苷類似物及開始治療之疾病或病症而定，不良反應可包括(但不限於)貧血、嗜中性白血球減少症、發熱性嗜中性白血球減少症、血小板減少、肝臟毒性(例如包括(但不限於)先

前存在肝損傷之患者的肝臟毒性)、血清肌酸酐升高、腎衰竭、腎小管性酸中毒、低鉀血、肝昏迷、噁心、嘔吐、消化不良、腹痛、發熱、白血球減少症、腹瀉、便秘、瘀斑、皮下血斑症、強直、虛弱、肺炎、焦慮、失眠、昏睡及體重減輕以及此項技術中已知與特定胞核苷類似物有關之其他不良反應。

與一些大分子類似，咸信許多小分子化合物當與本文所揭示之胞核苷類似物口服調配物(例如之前、之後或同時)投與時能夠提供協同效應。小分子第二活性劑之實例包括(但不限於)抗癌劑、抗生素、免疫抑制劑及類固醇。

抗癌劑之實例包括(但不限於)：阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲密胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蔥醌(ametrantrone acetate)；安吡啶(amsacrine)；安美達錠(anastrozole)；安麴黴素(anthracycline)；天冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropiramine)；白消安(busulfan)；放線菌素C(cactinomycin)；卡普甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；賽利克西(celecoxib, COX-2抑制劑)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；順鉑(cisplatin)；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸克裏斯奈托(crisnatol

mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪；放線菌素D(dactinomycin)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧；地吡醌(diaziquone)；多西紫杉醇(docetaxel)；阿黴素；鹽酸阿黴素；屈洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱；芬維A胺(fenretinide)；氟尿嘧啶脫氧核苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(fluorouracil)；氟西他濱(flucitabine)；磷嗪酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱；鹽酸吉西他濱；羥基脲；鹽酸伊達比星(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；異丙鉑(iproplatin)；伊立替康；鹽酸伊立替康；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巯嘌呤(mercaptopurine)；甲胺喋呤(methotrexate)；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啉(metoprime)；美妥替哌

(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；麥考酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；太平洋紫杉醇(paclitaxel)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprime)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；剋癌易；喃氟啉(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；噻咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；塞替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑

(tubulazole hydrochloride)；烏拉莫司汀(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛(vindesine sulfate)；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；及鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

其他抗癌藥物包括(但不限於)：20-表-1,25二羥基維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星；醯基富烯(acylfulvene)；阿的培諾(adecypenol)；阿多來新；阿地白介素；ALL-TK拮抗劑；六甲密胺；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；胺磷汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；安美達錠；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白-1；抗雄激素(antiandrogen)；前列腺癌；抗雌激素(antiestrogen)；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡聚核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；無嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸去胺基酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1(axinastatin 1)；阿新司坦汀2；阿新司坦汀3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫托新(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；漿果赤黴素III(baccatin III)；班蘭諾(balanol)；巴馬司他；BCR/ABL拮抗劑；苯并氯(benzochlorin)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstauroporine)； β 內醯胺衍生物； β -阿立辛(beta-alethine)； β

可來黴素B(betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；
 比卡魯胺；比生群(bisantrene)；雙伸乙亞胺基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德(bisnafide)；雙曲汀A(bistratene A)；比折來新；比銳來特(breflate)；溴匹立明；布度鈦(budotitane)；
 丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine sulfoximine)；鈣泊三醇(calcipotriol)；
 鈣感光蛋白C(calphostin C)；喜樹鹼衍生物(camptothecin derivative)；
 卡西他濱；羧醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑(carboxyamidotriazole)；
 CaRest M3；CARN 700；軟骨源性抑制劑(cartilage derived inhibitor)；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；澳栗精胺(castanospermine)；殺菌肽B(cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅林(chlorlins)；氯代喹啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順式卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱；氯米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；柯利黴素A(collismycin A)；柯利黴素B；康柏斯達汀A4(combretastatin A4)；康柏斯達汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀816(crambescidin 816)；克裏斯奈托(crisnatol)；自念珠藻環肽8(cryptophycin 8)；自念珠藻環肽A衍生物；卡拉新A(curacin A)；環戊蔥醌；環普蘭姆(cycloplatam)；西匹黴素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱；去氫膜海鞘素B(dehydrodidemnin B)；地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌；膜海鞘素B(didemnin B)；地多西(didox)；二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞核苷；9-二氫紫杉酚；二氧黴素(dioxamycin)；二苯基螺莫司汀；多西紫杉醇；多可沙諾

(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；阿黴素；屈洛昔芬；屈大麻酚(dronabinol)；多卡米新 SA(duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitofur)；表柔比星(epirubicin)；愛普列特(epristeride)；雌莫司汀類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；法屈唑；法紮拉濱；芬維 A 胺；非格司亭；非那雄安(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastrine)；夫斯特隆(fluasterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟道諾黴素(fluorodaunorubicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；釷德卜啉(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；谷胱甘肽抑制劑；和普蘇姆(hepsulfam)；和瑞古林(heregulin)；六亞甲基二乙醯胺(hexamethylene bisacetamide)；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新；伊洛馬司他(ilomastat)；伊馬替尼(imatinib)(例如，Gleevec®)，咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激肽；胰島素樣生長因子-1 受體抑制物；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苳胍(iobenguane)；碘阿黴素(iododoxorubicin)；4-甘薯醇(ipomeanol, 4-)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯胍唑(isobengazole)；太平洋海綿素 B(isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；傑斯普拉克立德(jasplakinolide)；卡哈拉立得 F(kahalalide F)；三乙酸層狀素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多醣(lentinan

sulfate)；立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；白血球 α 干擾素；亮丙立德+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuporelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑；線性聚胺類似物；親脂雙醣肽；親脂鉑化合物；立索克林醯胺7(lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；鑰德卜啉；立索茶鹼(lysofylline)；裂解肽；美坦新(maitansine)；麥洛坦汀A(mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚；馬司非(maspin)；基質溶素抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；米托胍脲(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafile)；米托毒素纖維母細胞生長因子-沙泊寧(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin)；米托蔥醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；艾比特思(Erbix)；人絨毛膜促性腺激素；單磷醯基脂A+分枝桿菌細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；芥末抗癌劑；美卡普羅B(mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁萃取物；美瑞普龍(myriaporone)；N-乙醯基地那林(N-acetyldinaline)；N取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+噴他佐辛(pentazocine)；納普維(napavin)；萘特非(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立麟酸(neridronic acid)；尼魯米特(nilutamide)；尼沙黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氧氮化物抗氧化劑；尼挫林(nitrullyn)；奧利默森(Genasense[®])；O⁶-苄基鳥嘌呤(O⁶-benzylguanine)；奧曲肽(octreotide)；奧克恩(okicenone)；寡聚核苷

酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧
 拉新(oracin)；口服細胞因子誘導物；奧馬鉑；奧沙特隆(osaterone)；
 奧賽力鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；太平洋紫杉醇；太
 平洋紫杉醇類似物；太平洋紫杉醇衍生物；帕諾明(palauamine)；棕
 櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人
 參三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉貝新(parabactin)；
 帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶；皮地新(peldesine)；戊聚糖聚硫酸
 鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他丁(pentostatin)；噴曲唑
 (pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺；紫蘇醇(perillyl
 alcohol)；吩嗪黴素(phenazinomycin)；苯乙酸鹽(phenylacetate)；磷酸
 酶抑制劑；沙培林(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine
 hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普來
 司汀A(placetin A)；普來司汀B；血漿素原活化劑抑制劑(plasminogen
 activator inhibitor)；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；吡吩姆
 鈉；泊非黴素；潑尼松；丙基雙吡啶酮；前列腺素J2；蛋白酶體抑制
 劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；微藻蛋白激酶C
 抑制劑；蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅
 素(purpurin)；吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧
 化乙烯結合物；raf拮抗劑；雷替曲賽(raltitrexed)；雷莫司瓊
 (ramosetron)；ras法呢基蛋白轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑
 制劑；脫甲基瑞替普汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銻Re
 186(rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核糖核酸酶；
 RII維甲醯胺(RII retinamide)；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽
 (romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；魯濱吉隆B1(rubiginone B1)；魯
 泊塞(ruboxyl)；沙芬戈；聖特平(saintopin)；SarCNU；沙卡弗托
 A(sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬劑；司莫司

汀；衰老源性抑制劑1；正義寡聚核苷酸；信號轉導抑制劑；西佐喃(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索佛羅(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕福斯酸(sparfosic acid)；斯皮卡黴素D(spicamycin D)；螺莫司汀；脾臟五肽(splenopentin)；海綿抑素1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；斯替皮米德(stipiamide)；基質溶素抑制劑；索非諾新(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；磺化偏端黴素(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉；喃氟啉；碲吡喃鎗(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫泊芬；替尼泊苷；四氯十氧化物；替唑明(tetrazomine)；噻立拉斯汀(thaliblastine)；噻考瑞林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺激素；錫乙基初卟啉(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紮明；二氯二茂鈦；托普升替(topsentin)；托瑞米芬；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙醯尿苷；曲西立濱；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；替伏汀(tyrphostin)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇衍生之生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；凡瑞林B(variolin B)；維拉雷瑣(velaresol)；凡拉明(veramine)；凡啉(verdin)；維替泊芬；長春瑞賓；維薩汀(vinxaltine)；維他欣(vitaxin)；伏羅啉；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑；亞苳維C(zilascorb)及淨司他丁斯酯。

特定額外治療劑包括(但不限於)奧利默森(Genasense[®])、雷米卡德、多西紫杉醇、賽利克西、美法侖、地塞米松(Decadron[®])、類固醇、吉西他濱、順鉑(cisplatinum)、替莫唑胺(temozolomide)、依託泊

昔、環磷醯胺、替莫達 (temodar)、卡鉑、丙卡巴肼、格立得 (gliadel)、他莫昔芬 (tamoxifen)、拓朴替康、甲胺喋呤、Arisa[®]、紫杉酚、剋癌易、氟尿嘧啶、亞葉酸 (leucovorin)、伊立替康、希羅達 (xeloda)、CPT-11、干擾素 α 、聚乙二醇化干擾素 α (例如 PEG INTRON-A)、卡西他濱、順鉑、塞替派、氟達拉濱、卡鉑、脂質道諾黴素、阿糖胞苷、紫杉特爾 (doxetaxol)、太平洋紫杉醇、長春鹼、IL-2、GM-CSF、達卡巴嗪、長春瑞賓、唑來膦酸 (zoledronic acid)、帕米托酯 (palmitronate)、克拉黴素 (biaxin)、白消安、潑尼松、雙膦酸酯、三氧化二砷、長春新鹼、阿黴素 (Doxil[®])、太平洋紫杉醇、更昔洛韋 (ganciclovir)、阿黴素、雌莫司汀磷酸鈉 (Emcyt[®])、舒林酸 (sulindac) 及依託泊苷。

D. 使用方法

如本文所述，本文之某些實施例提供適用於關於以下各者之方法的胞核苷類似物之口服調配物：例如允許不同給藥量及/或給藥時期；提供替代藥物動力學概況、藥效學概況及/或安全概況；允許長期及/或維持療法之評估；提供使脫甲基及/或基因再表現達到最大程度之治療方案；提供延長連續脫甲基之治療方案；提供胞核苷類似物之新的適應症；及/或提供其他可能的有利益處。

本文提供藉由口服投與包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之醫藥調配物治療顯現為異常細胞增殖之病理性病況(諸如癌症，包括血液病症及實體腫瘤)之方法，其中該調配物實質上在胃中釋放胞核苷類似物。本文之其他實施例提供治療免疫病症之方法。在特定實施例中，本文所提供之方法涉及口服投與實現胞核苷類似物之立即釋放的調配物。在某些實施例中，將胞核苷類似物及一或多種治療劑共同投與個體以產生協同治療效應。共同投與之藥劑可為藉由口服或藉由注射給藥之癌症治療劑。

在某些實施例中，本文所提供之治療與異常細胞增殖相關之病症的方法包含口服投與包含治療有效量之胞核苷類似物之調配物。本文揭示關於本文所提供之方法的特定治療適應症。在某些實施例中，醫藥調配物中之胞核苷類似物的治療有效量為如本文所揭示之量。在某些實施例中，醫藥調配物中之胞核苷類似物之精確治療有效量將視例如個體之年齡、體重、疾病及/或病況而變化。

在特定實施例中，與異常細胞增殖相關之病症包括(但不限於)MDS、AML、ALL、CML、白血病、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、淋巴瘤(包括非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及霍奇金氏淋巴瘤)、多發性骨髓瘤(MM)、肉瘤、黑色素瘤、癌瘤、腺癌、脊索瘤、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、睪丸癌、腎癌、胰腺癌、骨癌、胃癌、頭及頸癌及前列腺癌。在特定實施例中，與異常細胞增殖相關之病症為MDS。在特定實施例中，與異常細胞增殖相關之病症為AML。

在某些實施例中，本文所提供之用於治療異常細胞增殖病症之方法包含使用IV、SC及口服投與方法中之至少兩種方法投與胞核苷類似物。舉例而言，本文之特定實施例提供投與胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之最初治療週期(SC或IV投與)，繼之以後續口服投與之胞核苷類似物之治療週期。在某些實施例中，治療週期包含經多日(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或14日以上)向有需要之個體投與多次劑量，視情況繼之以治療給藥假日(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或14日以上)。本文之特定實施例提供包含對於1個、2個、3個、4個、5個或5個以上最初週期SC及/或IV投與，之後對於隨後週期口服投與之治療時程。舉例而言，本文之特定實施例提供包含對於第1週期SC投與，之後對於隨後週期口服投與之治療時程。本文所提供之方法的合適劑量範圍及

量貫穿整篇說明書而提供。舉例而言，在某些實施例中，SC劑量為約75 mg/m²。在某些實施例中，口服劑量為約60 mg、約80 mg、約120 mg、約180 mg、約240 mg、約300 mg、約360 mg、約480 mg或大於約480 mg。在某些實施例中，口服劑量經計算以達成SC AUC之80%、100%或120%。

在某些實施例中，治療異常細胞增殖病症之方法包含以單次或多次日劑量口服投與包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之調配物。在特定實施例中，包含胞核苷類似物之調配物係以每日1次、每日2次、每日3次、每日4次或每日4次以上口服投與。舉例而言，在某些實施例中，包含胞核苷類似物之調配物係使用包含每日1次、2次、3次或4次投與約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg或約1,000 mg胞核苷類似物歷時7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30日之治療週期投與。在某些實施例中，治療方法包含連續低劑量投與。在某些實施例中，包含胞核苷類似物之調配物係使用包含每日2次投與約300 mg胞核苷類似物歷時7日之治療週期投與。在某些實施例中，包含胞核苷類似物之調配物係使用包含每日2次投與約300 mg胞核苷類似物歷時14日之治療週期投與。在某些實施例中，包含胞核苷類似物之調配物係使用包含每日3次投與約300 mg胞核苷類似物歷時7日之治療週期投與。在某些實施例中，包含胞核苷類似物之調配物係使用每日3次包含投與約300 mg胞核苷類似物歷時14日之治療週期投與。在某些實施例中，本文所提供之方法包含使用本文所提供之週期中之一或多者且重複該等週期中之一或多者歷時(例如)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或12個月以上之時期而投與包含胞核苷類似物之調配物。

在某些實施例中，本文之方法包含投與本文所提供之特定口服

調配物以(例如)克服與IV或SC投與胞核苷類似物有關的限制。舉例而言，IV或SC投與可限制歷時較長時段定期傳遞胞核苷類似物之能力，藉此潛在限制胞核苷類似物之最大功效。由於遵守延長IV或SC給藥時程之嚴格性有困難，所以胞核苷類似物之延長SC或IV曝露可能導致個體(例如，患有多發性血球減少症之個體)中止治療。參見，例如，Lyons, R.M.等人，Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes, *J. Clin. Oncol.* (2009) (DOI:10.1200/JCO.2008.17.1058)，其以全文引用的方式併入本文中。因此，在某些實施例中，本文所提供之方法包含投與本文所提供之口服調配物以克服與SC或IV胞核苷類似物投與有關之此等或其他限制。舉例而言，在某些實施例中，本文所提供之方法包含每日向個體投與本文所提供之口服調配物歷時7日或7日以上、8日或8日以上、9日或9日以上、10日或10日以上、11日或11日以上、12日或12日以上、13日或13日以上、14日或14日以上、15日或15日以上、16日或16日以上、17日或17日以上、18日或18日以上、19日或19日以上、20日或20日以上或21日或21日以上。

本文之某些實施例提供包含投與本文所提供之胞核苷類似物之口服調配物的方法，該方法包含與IV或SC投與相比以較低劑量經更長時段傳遞胞核苷類似物(例如阿紮胞苷)。在特定實施例中，該等方法包含藉由投與本文所提供之口服調配物控制劑量相關之血球減少症(包括(例如)與阿紮胞苷有關之劑量相關之血球減少症)。在某些實施例中，本文所提供之方法包含投與本文所提供之口服調配物以達成與包含相同胞核苷類似物之IV或SC給藥相比改良之安全概況。

如本文所述，某些實施例提供與IV或SC投與胞核苷類似物相比藉由投與本文所提供之口服調配物使對特定疾病或病症之治療(例如對實體腫瘤之治療)改良的方法。在特定實施例中，本文之某些方法

提供以較低劑量投與本文所提供之口服調配物歷時更長時段，從而產生改良之脫甲基化。舉例而言，本文所提供之某些方法包含投與本文所提供之口服調配物以治療實體腫瘤，同時避免與經由SC或IV投與進行胞核苷類似物給藥有關之某些劑量限制毒性相關副作用。與投與胞核苷類似物有關之某些毒性相關缺點的實例描述(例如)於K. Appleton等人，*J. Clin. Oncol.*，第25(29)卷：4603-4609 (2007)中，其以全文引用的方式併入本文中。

本文之特定實施例提供藉由口服投與本文所提供之醫藥組合物治療患有本文所提供之疾病或病症之個體的方法，其中該治療使個體之存活期改良。在某些實施例中，改良之存活期係與一或多種習知護理方案相比較而量測。本文之特定實施例提供藉由口服投與本文所提供之醫藥組合物治療患有本文所提供之疾病或病症之個體的方法，其中該治療提供改良之有效性。在特定實施例中，改良之有效性係如美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)所推薦，使用癌症臨床試驗之一或多個終點量測。舉例而言，FDA為提供批准癌症藥物及生物製劑之臨床試驗終點之行業指南(<http://www.fda.gov/CbER/gdlns/clintrialend.htm>)。FDA終點包括(但不限於)總存活期、基於腫瘤評定之終點，諸如(i)無病存活期、(ii)客觀反應率、(iii)進展時間及無進展存活期及(iv)治療失敗時間。涉及症狀終點之終點可包括特定症狀終點，諸如(i)癌症症狀進展之時間及(ii)複合症狀終點。自血液或體液檢定之生物標記亦可適用於確定疾病之控制。

在某些實施例中，治療異常細胞增殖病症之方法包含連同食物口服投與胞核苷類似物之調配物。在某些實施例中，治療異常細胞增殖病症之方法包含不連同食物口服投與胞核苷類似物之調配物。在某些實施例中，藥理學參數(例如C_{max}、T_{max})視個體之進食狀態而

定。在某些實施例中，胞核苷類似物之調配物經舌下投與。

在某些實施例中，胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)不與胞核苷去胺酶抑制劑共同投與。在某些實施例中，如本文所提供之包含胞核苷類似物之口服調配物不與THU共同投與。本文之某些實施例提供治療本文所提供之疾病或病症(例如與異常細胞增殖有關之疾病)之方法，該等方法包含口服投與本文所提供之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)以便實質上在胃中釋放，其中該等方法達成本文所提供之特定生物參數(例如本文所提供之特定C_{max}值、T_{max}值及/或AUC值)，且其中該等方法包含不將胞核苷去胺酶抑制劑與胞核苷類似物共同投與。本文之某些實施例提供治療本文所提供之疾病或病症(例如與異常細胞增殖有關之疾病)的方法，該等方法包含口服投與本文所提供之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)以便實質上在胃中釋放，其中該等方法藉由不將胞核苷去胺酶抑制劑與胞核苷類似物共同投與而避免與投與胞核苷去胺酶抑制劑(例如THU)有關之不良反應。在特定實施例中，胞核苷去胺酶抑制劑(例如THU)係以(例如)小於約500 mg/d、小於約200 mg/d、小於約150 mg/d、小於約100 mg/d、小於約50 mg/d、小於約25 mg/d、小於約10 mg/d、小於約5 mg/d、小於約1 mg/d或小於約0.1 mg/d之量與胞核苷類似物共同投與。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療本文所提供之病症(包括血液病症)。在特定實施例中，本文所提供之包含5-氮雜胞核苷之口服劑型係用以治療患有血液病症之個體。血液病症包括(例如)可導致血球發育不良變化及血液惡性疾病(諸如各種白血病)之血球異常生長。血液病症之實例包括(但不限於)急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、骨髓發育不良症候群

(MDS)及鐮狀細胞貧血以及其他血液病症。可使用本文所提供之方法治療之其他病症包括(例如)多發性骨髓瘤(MM)及非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療AML。AML為成年人出現之急性白血病的最常見類型。若干遺傳性基因病症及免疫缺乏狀態與AML之高風險相關。此等病症包括具有DNA穩定性缺陷從而導致無規染色體斷裂之病症，諸如布盧姆氏症候群(Bloom's syndrome)、範可尼氏貧血(Fanconi's anemia)、利弗勞梅尼親緣族(Li-Fraumeni kindreds)、共濟失調毛細血管擴張症及X染色體聯鎖無 γ 球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia)。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療APML。APML表示獨特的AML子群。此亞型之特徵在於含有15;17染色體易位之前髓細胞母細胞。此易位導致產生由視黃酸受體及序列PML組成之融合轉錄物。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療ALL。ALL為具有由多種亞型展示之不同臨床特徵之異質性疾病。ALL中已顯現重複發生之細胞遺傳異常。最常見細胞遺傳異常為9;22易位。所造成費城染色體(Philadelphia chromosome)表示個體之不良預後。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療CML。CML為多能性幹細胞之選殖性骨髓增生性病症。CML之特徵在於涉及染色體9及22之易位從而產生費城染色體之特定染色體異常。電離輻射與CML之發展有關。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體

投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療MDS。在某些實施例中，MDS包括以下骨髓發育不良症候群亞型中之一或多者：難治性貧血、伴有環狀鐵粒幼細胞之難治性貧血(若伴有嗜中性白血球減少症或血小板減少症或需要輸血)、伴有過量母細胞之難治性貧血、伴有過量轉化中之母細胞之難治性貧血及慢性骨髓單核細胞性白血病。在某些實施例中，MDS為較高風險MDS。在某些實施例中，本文所提供之方法包含向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服劑型以增加患有MDS個體之存活期(例如延長生命)。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療NHL。非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)表示一組異質性淋巴系統惡性疾病。根據血液學腫瘤及淋巴瘤之WHO分類，將此等疾病分為B細胞及T細胞贅瘤。B細胞淋巴瘤佔所有淋巴瘤之約90%，且兩種最常見組織學疾病實體為濾泡性淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤。在美國每年診斷約55,000至60,000例新NHL病例。參見，例如，Ansell, S.M.等人，*Mayo Clin. Proc.*, 2005, 80(8):1087-97。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療MM。多發性骨髓瘤為最通常診斷之血液科惡性疾病之一。2007年，僅在美國即存在約20,000例新MM病例且有10,000例因MM而死亡。該疾病之特徵尤其在於骨髓中惡性漿細胞之積聚，其可導致例如單株免疫球蛋白G或A之免疫球蛋白之過量產生。可在患有MM之患者的尿及血液中偵測到亦稱為副蛋白之此等免疫球蛋白。MM之後果包括貧血、破壞性骨病變之發生及腎功能不全。參見，例如，Rao, K.V., *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2007, 64(17):1799-1807。

在某些實施例中，本文所提供之方法包含藉由向有需要之個體

投與包含胞核苷類似物之口服劑型來治療CLL。慢性淋巴細胞性淋巴瘤(CLL)為成熟B淋巴細胞之惡性疾病且在美國為最流行之淋巴惡性疾病。B淋巴細胞贅瘤之WHO分類根據惡性細胞之假定正常對應物將B細胞惡性疾病分類。CLL係藉由對血液、骨髓或淋巴結之淋巴細胞進行免疫表型分析而診斷。參見，例如，Zent, C.S.等人，*Current Oncology Reports*, 2007, 9:345-52。

本文之某些實施例提供向個體傳遞胞核苷類似物之方法，該等方法包含向有需要之個體投與包含胞核苷類似物之口服調配物。在特定實施例中，口服調配物包含(1)治療有效量之胞核苷類似物；及(2)能夠在個體攝取包含胞核苷類似物之口服調配物之後實質上在胃中釋放胞核苷類似物之可選藥物釋放控制組份。本文之某些實施例提供增強個體中胞核苷類似物之口服生物可用性之方法。本文之某些實施例提供增加胞核苷類似物之口服生物可用性之方法，該方法包含口服投與本文所提供之醫藥組合物。在本文所提供之某些方法中，本文所提供之醫藥組合物係口服投與個體，接觸個體體內之生物流體且在上胃腸道中(諸如實質上在胃中)吸收。

本文之某些實施例提供藉由投與本文所提供之包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物達成本文所提供之特定曝露值的方法。本文之某些實施例提供藉由投與本文所提供之包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物達成本文所提供之特定口服生物可用性值的方法。本文之某些實施例提供藉由投與本文所提供之包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物達成本文所提供之特定AUC值的方法。本文之某些實施例提供藉由投與本文所提供之包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物達成本文所提供之特定C_{max}值的方法。本文之某些實施例提供藉由投與本文所提供之包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物達成本文所提供之

特定Tmax值的方法。

本文之某些實施例提供藉由投與如本文所提供之包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物治療涉及不合乎需要或不受控制之細胞增殖之病況的方法。該等病況包括(例如)良性腫瘤、各種類型之癌症(諸如原發性腫瘤及腫瘤轉移)、血液學病症(例如白血病、骨髓發育不良症候群及鐮狀細胞貧血)、再狹窄(例如冠狀動脈、頸動脈及大腦病變)、內皮細胞之異常刺激(動脈硬化)、歸因於手術之身體組織損傷、異常傷口癒合、異常血管生成、產生組織之纖維化的疾病、重複性運動病症、未高度血管化之組織病症及與器官移植有關之增生反應。

在某些實施例中，良性腫瘤中之細胞保留其分化特徵且不以完全不受控制之方式分裂。良性腫瘤可為侷限性及/或非轉移腫瘤。可使用本文所提供之方法、組合物及調配物治療之特定類型之良性腫瘤包括(例如)血管瘤、肝細胞腺瘤、海綿狀血管瘤、局灶性結節性增生、聽神經瘤、神經纖維瘤、膽管腺瘤、膽管囊腺瘤、纖維瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、間皮瘤、畸胎瘤、黏液瘤、結節狀再生性增生、沙眼及化膿性肉芽腫。

在某些實施例中，惡性腫瘤中之細胞未分化，不回應於身體之生長控制信號及/或以不受控制方式倍增。惡性腫瘤可為侵襲性的且能夠擴散至遠處部位(轉移)。可將惡性腫瘤分化為兩類：原發性及繼發性。原發性腫瘤直接由發現其之組織產生。繼發性腫瘤或轉移為在身體內之其他地方發生但現已擴散至遠處器官之腫瘤。轉移之常見途徑為直接生長至相鄰結構、擴散穿過血管或淋巴系統且沿組織面及身體空間(腹膜液、腦脊液等)行進。

甲基化可導致對於細胞控制關鍵之基因沉默(亦即表觀遺傳基因沉默)且可為包括(例如)結腸直腸癌或肺癌之惡性腫瘤發展中之早期事

件。參見，例如，M.V. Brock等人，*N. Engl. J. Med.*, 2008, 358(11):1118-28；P.M. Das等人，*Mol. Cancer*, 2006, 5(28)；G. Gifford等人，*Clin. Cancer Res.*, 2004, 10:4420-26；J.G. Herman等人，*N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54；A.M. Jubb等人，*J. Pathology*, 2001, 195:111-34。因此，在某些實施例中，本文之方法提供使用本文所提供之口服調配物以(例如)藉由逆轉異常DNA甲基化來預防或逆轉表觀遺傳基因沉默。在特定實施例中，本文所提供之口服調配物係用於早期介入以預防處於發生癌症風險中之患者癌症(例如家族性息肉病或肺癌)發生，其中癌症之原因為表觀遺傳基因沉默。在特定實施例中，該早期介入藉助於除口服投與以外之方法(例如IV或SC投與)將為不切實際的。在特定實施例中，本文所提供之口服調配物係用於早期介入以預防處於早期復發風險中之患者癌症(例如結腸直腸症或非小細胞肺癌)復發。在某些實施例中，早期介入係使用如本文所述之調配物及/或方法經由延長口服給藥時程而達成。某些實施例提供投與本文所提供之口服調配物以逆轉(例如)處於歸因於表觀遺傳改變之基因沉默風險中之患者之基因沉默效應的方法。在特定實施例中，本文所提供之方法進一步包含投與HDAC抑制劑化合物(例如以在逆轉異常DNA甲基化之後使染色質恢復至轉錄活性構型)。在特定實施例中，HDAC抑制劑化合物為恩替諾特(SNDX-275；先前為MS-275)，一種與靶向療法起協同作用且對於癌症相關HDAC同功異型物1、2及3具選擇性之口服HDAC抑制劑。在特定實施例中，協同效應係藉由共同投與5-氮雜胞核苷及HDAC抑制劑(例如恩替諾特)用於治療實體腫瘤(例如，NSCLC)或血液學惡性疾病(例如MDS、CMMoL或AML)而達成。

在某些實施例中，可使用本文所提供之方法、組合物及調配物治療之特定類型之原發性或繼發性癌症或惡性腫瘤包括(例如)白血

病、乳癌、皮膚癌、骨癌、前列腺癌、肝癌、肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、腦癌、喉癌、膽囊癌、胰腺癌、直腸癌、甲狀旁腺癌、甲狀腺癌、腎上腺癌、神經組織癌、頭及頸癌、結腸癌、胃癌、支氣管癌、腎癌、基底細胞癌、潰爛與乳頭狀類型之鱗狀細胞癌、轉移性皮膚癌、骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、網狀細胞肉瘤、骨髓瘤、巨細胞瘤、膽石、胰島細胞瘤、原發性腦瘤、急性及慢性淋巴細胞及粒細胞腫瘤、毛細胞腫瘤、腺瘤、增生、髓性癌、嗜鉻細胞瘤、黏膜神經瘤、腸神經節細胞瘤、增生性角膜神經腫瘤、類馬方氏症體型腫瘤(marfanoid habitus tumor)、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、精原細胞瘤、卵巢腫瘤、平滑肌瘤、子宮頸發育不良及原位癌瘤、神經母細胞瘤、視網膜胚細胞瘤、神經管胚細胞瘤、軟組織肉瘤、惡性類癌瘤、局部皮膚損害、蕈樣真菌病、橫紋肌肉瘤、卡波濟氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、成骨及其他肉瘤、惡性高鈣血症、腎臟細胞腫瘤、真性紅血球增多症(polycythemia vera)、腺癌、多形性膠質母細胞瘤、白血病、淋巴瘤、惡性黑色素瘤、表皮樣癌及其他癌瘤及肉瘤。

本文之特定實施例提供使用本文所提供之方法、組合物及調配物治療歸因於(例如)包括(例如)關節手術、腸手術及癥痕瘤結疤之多種手術程序之手術期間的身體組織損傷之異常細胞增殖。可使用本文所提供之方法、組合物及調配物治療之與器官移植有關之增生反應包括造成可能之器官排斥反應或相關併發症之彼等增生反應。特定言之，此等增生反應可在心臟、肺(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、肝臟、腎臟及其他身體器官或器官系統之移植期間出現。

在某些實施例中，本文所提供之調配物、其投與方法或如本文所述之治療方法中胞核苷類似物之量為如本文所提供之特定劑量。在某些實施例中，口服阿紮胞苷劑量、其投與方法或對至少一種病況

(包括但不限於MDS及AML)之治療方法可(例如)在約50毫克/平方公尺/日與約2,000毫克/平方公尺/日之間、約100毫克/平方公尺/日與約1,000毫克/平方公尺/日之間、約100毫克/平方公尺/日與約500毫克/平方公尺/日之間或約120毫克/平方公尺/日與約250毫克/平方公尺/日之間的範圍內。在某些實施例中，特定劑量為(例如)約120毫克/平方公尺/日、約140毫克/平方公尺/日、約150毫克/平方公尺/日、約180毫克/平方公尺/日、約200毫克/平方公尺/日、約220毫克/平方公尺/日、約240毫克/平方公尺/日、約250毫克/平方公尺/日、約260毫克/平方公尺/日、約280毫克/平方公尺/日、約300毫克/平方公尺/日、約320毫克/平方公尺/日、約350毫克/平方公尺/日、約380毫克/平方公尺/日、約400毫克/平方公尺/日、約450毫克/平方公尺/日或約500毫克/平方公尺/日。

在某些實施例中，可使用適當生物標記來確定或預測包含胞核苷類似物之醫藥組合物對疾病病況之效應且為給藥時程提供導引。舉例而言，本文之特定實施例提供藉由評定患者之核酸甲基化狀態來確定診斷患有MDS之患者是否具有自用包含胞核苷類似物之醫藥組合物治療獲得較大益處之增加機率的方法。在特定實施例中，胞核苷類似物為阿紮胞苷。在特定實施例中，核酸為DNA或RNA。在特定實施例中，較大益處為總存活期益處。在特定實施例中，檢驗一或多個基因(例如與MDS或AML有關之基因)中之甲基化狀態。特定實施例涉及確定基礎DNA甲基化程度是否影響用阿紮胞苷治療之患有MDS之患者(例如，較高風險MDS)之總存活期的方法。特定實施例提供確定基因啟動子甲基化程度是否影響患有MDS之患者(例如，較高風險MDS)之總存活期的方法。

舉例而言，本文之特定實施例提供評估基因甲基化對患有MDS之患者(例如，較高風險MDS)之延長存活期的影響之方法。在特定實

施例中，該等評估係用於預測患有MDS之患者(例如較高風險MDS)(例如)在用如本文所提供之包含胞核苷類似物之醫藥組合物治療後之總存活期。在特定實施例中，該等評估係用於治療決策。在特定實施例中，該等治療決策包括計劃或調整患者之治療，例如投與胞核苷類似物之給藥方案、量及/或持續期間。

某些實施例提供使用對甲基化程度(例如，尤其基因中之甲基化程度)之分析鑑別具有自胞核苷類似物治療獲得總存活期益處之增加機率的診斷患有MDS之個別患者的方法。在特定實施例中，較低核酸甲基化程度與在阿扎胞苷治療之後獲得改良之總存活期之增加機率相關。在特定實施例中，在治療之後獲得改良之總存活期之增加機率為在(例如)使用如本文所提供之包含胞核苷類似物之醫藥組合物治療之後獲得改良之總存活期之機率大至少5%、大至少10%、大至少20%、大至少30%、大至少40%、大至少50%、大至少60%、大至少70%、大至少80%、大至少90%、大至少100%、大至少125%、大至少150%、大至少175%、大至少200%、大至少250%、大至少300%、大至少400%或大至少500%。在特定實施例中，在治療之後達成改良之總存活期的較大機率為與診斷患有MDS之患者的特定比較群體之平均機率相比較大之機率。在特定實施例中，該比較群體為一組以如本文所述之特定骨髓發育不良亞型分類之患者。在一實施例中，比較群體由具有較高風險MDS之患者組成。在特定實施例中，比較群體由特定IPSS細胞遺傳子組組成。

在特定實施例中，核酸(例如DNA或RNA)高甲基化狀態可藉由此項技術中已知之任何方法確定。在某些實施例中，DNA高甲基化狀態可使用診斷患有MDS之患者的骨髓抽出物確定，(例如)藉由使用定量即時甲基化特異性PCR(「qMSP」)確定。在某些實施例中，甲基化分析可涉及基因組DNA之亞硫酸氫鹽轉化。舉例而言，在某些實施例

中，使用DNA之亞硫酸氫鹽處理來將非甲基化CpG位置轉化為UpG，從而使甲基化CpG位置完整。參見，例如，Frommer, M.等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 1992, 89:1827-31。可使用可購得之套組進行該亞硫酸氫鹽處理。在某些實施例中，為有助於甲基化PCR，引子係如此項技術中所已知設計，例如無論甲基化狀態如何均擴增DNA的外部引子，及與由第一PCR擴增之區域內的甲基化或非甲基化序列結合之巢式引子。參見，例如Li等人，*Bioinformatics* 2002, 18:1427-31。在某些實施例中，探針經設計，例如不管甲基化狀態如何均與經亞硫酸氫鹽處理之DNA結合的探針。在某些實施例中，例如在使用外部引子對經亞硫酸氫鹽處理之DNA進行PCR擴增之後偵測到CpG甲基化。在某些實施例中，來自最初PCR反應之擴增產物充當使用甲基化特異性引子或非甲基化特異性引子之巢式PCR反應之模板。在某些實施例中，建立標準曲線以確定特定樣品中甲基化分子之百分比。此項技術中已知偵測核酸甲基化(例如RNA或DNA甲基化)之方法。參見，例如，Laird, P.W., *Nature Rev. Cancer* 2003, 3:253-66；Belinsky, S.A., *Nature Rev. Cancer* 2004, 4:1-11。

在某些實施例中，進行統計分析以評定特定甲基化程度對用包含胞核苷類似物之特定醫藥組合物治療之潛在益處之影響。在某些實施例中，甲基化對於總存活期之影響係(例如)使用Cox比例危險模型及卡普蘭-米爾(Kaplan-Meier, KM)方法評定。

在某些實施例中，可檢驗與MDS及/或AML有關之任何基因在患者體內之甲基化狀態。特定基因包括(但不限於)CKDN2B(p15)、SOCS1、CDH1(E-鈣黏附蛋白)、TP73及CTNNA1(α -索脛素)。此項技術中已知適用於此處所揭示之方法的與MDS及/或AML有關之特定基因。

1. 包含將一或多種額外治療劑與本文所揭示之口服調配物共同

投與之方法

本文之某些實施例提供治療本文所揭示之疾病或病症(例如涉及異常細胞增殖之疾病或病症)的方法，其中該等方法包含將本文所揭示之口服調配物(諸如包含5-氮雜胞核苷之口服調配物)與一或多種額外治療劑(諸如癌症治療劑)共同投與以產生協同治療效應。適用於本文所揭示之方法的共同投與之特定治療劑貫穿整篇說明書而揭示。在特定實施例中，額外治療劑係以為治療有效量之量共同投與。在特定實施例中，額外治療劑係以相對於與其共同投與之胞核苷類似物劑型獨立之劑型共同投與。在特定實施例中，額外治療劑係連同與其共同投與之胞核苷類似物以一劑型(例如單一單位劑型)共同投與。在此情況下，可使用共同調配活性醫藥成份之方法(包括本文所揭示之方法及此項技術中已知之方法)將胞核苷類似物(例如阿紫胞苷)及額外治療劑共同調配於同一劑型中。

以引用的方式併入：貫穿整篇說明書所提及之所有揭示案(例如，專利、公開案及網頁)均以全文引用的方式併入本文中。此外，以下揭示案亦以全文引用的方式併入本文中：(1) 2008 ASCO海報摘要，B. S. Skikne, M. R. Ward, A. Nasser, L. Aukerman, G. Garcia-Manero；及(2) G. Garcia-Manero, M. L. Stoltz, M. R. Ward, H. Kantarjian及S. Sharma, Leukemia, 2008, 22, 1680-84。

實例

A. 實例1

5-氮雜胞核苷錠劑係如下所述使用直接錠劑壓縮，之後視情況進行密封薄膜包衣及/或腸溶薄膜包衣製造。表3列舉各錠劑調配物中所用的賦形劑。表4使用重量描述錠劑之配方組成。表5使用百分比描述錠劑之配方組成。

調配物1係在無密封包衣步驟之情況下製造，其可能已產生含有

「滲漏」腸溶衣層之腸溶衣。滑石僅用於調配物1之腸溶衣懸浮液中。

除調配物1外，使用具有20%之5-氮雜胞核苷藥物負載的常見摻合物來製造所有錠劑。將維生素E TPGS(d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)添加至某些調配物中以增強5-氮雜胞核苷之吸收。調配物6中未使用維生素E TPGS。

除調配物1(其不經歷密封包衣步驟)外，錠劑係使用圖1所述之過程製造。調配物3及調配物6不經歷腸溶薄膜包衣步驟，且調配物6不含有維生素E TPGS。過程大體上如下描述：

將甘露糖醇、矽化微晶纖維素、交聯聚維酮、硬脂酸鎂及阿紮胞苷分別過篩以確保任何聚結物解聚。將維生素E TPGS於不鏽鋼容器中熔融，接著向該不鏽鋼容器中添加一部分矽化微晶纖維素(調配物6中不進行此操作)。使維生素E TPGS矽化微晶纖維素混合物冷卻且接著過篩。將阿紮胞苷、維生素E TPGS矽化微晶纖維素混合物、剩餘矽化微晶纖維素、甘露糖醇及交聯聚維酮於V型摻合機中混合。將硬脂酸鎂添加至V型摻合機中，之後再混合。使用標準凹面模具將所得摻合物壓縮成錠劑。

將羥丙基纖維素分散至乙醇中。使用羥丙基纖維素製備物噴塗錠劑核心以製備密封包衣錠劑。

將EUDRAGIT及檸檬酸三乙酯分散至異丙醇-丙酮混合溶劑系統中。使用EUDRAGIT-檸檬酸三乙酯製備物噴塗該密封包衣錠劑。

表3：阿紫胞苷錠劑之組份

組份	功能	品質標準
阿紫胞苷	API	內部標準
甘露糖醇	增積劑	USP
矽化微晶纖維素	增積劑	NF
d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(維生素E TPGS)	滲透增強劑	NF
聚乙烯聚吡咯啉酮(交聯聚維酮)	崩解劑	NF
硬脂酸鎂	潤滑劑	NF
羥丙基纖維素	密封薄膜衣	NF
乙醇 ^a	衣料溶劑	USP
甲基丙烯酸共聚物(Eudragit S100、Eudragit L100-55或Eudragit L100)	腸溶薄膜衣	NF
檸檬酸三乙酯	增塑劑	NF
滑石	抗結塊	USP
異丙醇 ^a	衣料溶劑	USP
丙酮	衣料溶劑	NF

^a在加工期間移除(用作薄膜包衣聚合物之溶劑)。

表4：阿紫胞苷錠劑之配方組成(重量)

組份	每單位錠劑之量(mg)					
	調配物1 滲漏衣層 (pH > 7.0)	調配物2 腸溶包衣 (pH > 7.0)	調配物3 立即釋放 含維生素E	調配物4 腸溶包衣 (pH > 5.0)	調配物5 腸溶包衣 (pH > 5.5)	調配物6 立即釋放不含 維生素E
阿紫胞苷 ^a	20.0	20.0	60.0	60.0	60.0	60.0
甘露糖醇, USP	59.7	43.2	129.6	129.6	129.6	135.6
矽化微晶纖維素, NF	13.9	30.0	90.0	90.0	90.0	90.0
交聯聚維酮, NF	2.8	3.0	9.0	9.0	9.0	9.0
硬脂酸鎂, NF	1.6	1.8	5.4	5.4	5.4	5.4
維生素E TPGS, NF	2.0	2.0	6.0	6.0	6.0	0
核心錠劑總計	100.0	100.0	300.0	300.0	300.0	300.0
羥丙基纖維素, NF	N/A	4.0	12.0	12.0	12.0	12.0
乙醇 ^b	N/A	-	-	-	-	-
密封包衣錠劑 總計	N/A	104.0	312.0	312.0	312.0	312.0
Eudragit S-100	3.7 - 5.9	7.0 - 8.0	N/A	N/A	N/A	N/A
Eudragit L 100-55	N/A	N/A	N/A	21.8 - 25.0	N/A	N/A
Eudragit L 100	N/A	N/A	N/A	N/A	28.1 - 31.2	N/A
檸檬酸三乙酯	0.3 - 0.5	1.0 - 2.0	N/A	3.0 - 6.0	3.0 - 6.0	N/A
滑石	1.0 - 1.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
異丙醇 ^b	-	-	N/A	-	-	N/A
丙酮 ^b	-	-	N/A	-	-	N/A
理論總重量	106.5	113.0	312.0	335.4	341.64	312.0

^a 假定100%純度。

^b 在加工期間移除。

表5：阿紫胞苷錠劑之配方組成(百分比)

組份	每單位錠劑之量(mg)					
	調配物1 滲漏衣層 (pH>7.0)	調配物2 腸溶包衣 (pH > 7.0)	調配物3 立即釋放 含維生素E	調配物4 腸溶包衣 (pH > 5.0)	調配物5 腸溶包衣 (pH > 5.5)	調配物6 立即釋放 不含維生素E
阿紫胞苷 ^a	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
甘露糖醇，USP	59.7	43.2	43.2	43.2	43.2	45.2
矽化微晶纖維素，NF	13.9	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
交聯聚維酮，NF	2.8	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
硬脂酸鎂，NF	1.6	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
維生素E TPGS，NF	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0
核心錠劑總計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
羥丙基纖維素，NF	N/A	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乙醇 ^b	N/A	-	-	-	-	-
密封包衣錠劑總計		104.0	104.0	104.0	104.0	104.0
Eudragit S-100	3.7 - 5.9	7.0 -8.0	N/A	N/A	N/A	N/A
Eudragit L 100-55	N/A	N/A	N/A	7.0 -8.0	N/A	N/A
Eudragit L 100	N/A	N/A	N/A	N/A	9.0 -10.0	N/A
檸檬酸三乙酯	0.3 - 0.5	1.0 - 2.0	N/A	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	N/A
滑石	1.0 - 1.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
異丙醇 ^b	-	-	N/A	-	-	-
丙酮 ^b	-	-	N/A	-	-	-

^a 假定100%純度。

^b 在加工期間移除。

B. 實例2

進行研究以評估水性薄膜衣對阿紫胞苷之水解降解的效應。在不影響降解程度之情況下，使用水基溶劑對阿紫胞苷錠劑進行薄膜包衣。如表6中所顯現，在水性薄膜包衣之後觀察到顯著含量之阿紫胞苷降解產物。

表6. 水性薄膜衣對阿紫胞苷之效應

測試	無包衣核心錠劑	包衣錠劑
檢定(標示量%)	平均值=103.1	平均值=99.6
相關物質(面積%)		
N-甲醯基鳥苷酸核糖脲	0.2	0.1
鳥苷酸核糖脲(Guanylrribosylurea)	0.7	0.7
未指定	ND	ND
總計	0.9	0.8
水分含量(重量%)	NMT 2.5	2.2

ND=未偵測出；NMT=不大於

C. 實例3

如實例1中所述，製備表7及本說明書中之其他處所述之以下6種調配物且將其用於以下實例中所述之臨床研究中：

表7. 用於臨床研究之阿紫胞苷之調配物

調配物編號	調配物中之阿紫胞苷	描述
1	20 mg	「滲漏」腸溶包衣錠劑
2	20 mg	腸溶包衣錠劑，核心密封
3	60 mg	含維生素E之經密封包衣之立即釋放型錠劑
4	60 mg	腸溶薄膜包衣錠劑，在pH > 5.5下靶向溶解
5	60 mg	腸溶薄膜包衣錠劑，在pH > 6.0下靶向溶解
6	60 mg	不含維生素E之經密封包衣之立即釋放型錠劑

D. 實例4

在多劑量遞增研究(MTD研究；CL005)中，選擇患有MDS或AML之患者(選擇準則：ECOG PS 0-2，適當器官功能，年齡>18歲)。以阿紫胞苷之多個28日週期對患者進行給藥。本研究為3+3設計。在第1週期中，用阿紫胞苷以75 mg/m²×7日對所有患者進行皮下給藥。在隨後週期(於每一週期之第1-7日給藥)中，用阿紫胞苷以表8中所列舉之劑量對患者進行口服給藥。在第1週期及第2週期中於第1日及第7日且在第4週期、第5週期及第7週期中於第7日收集PK資料。在每一週期中收集PD資料，且評定每一治療週期之血液反應及/或改善率以確定生物學活性劑量(BAD)。迄今為止，已研究7組患者(每組3位個體)且無患者展示劑量限制毒性(DLT)。用於每一組之口服劑量及調配物列於表8中。

表8. 口服阿紫胞苷劑量及調配物

組編號 劑量	口服調配物	個體人口統計(患者編號- 性別、年齡、疾病)	經治療個體數/可針 對DLT評估之個體數	具有DLT 之個體數
第1組 120 mg	調配物2 (20 mg錠劑)	02001 - M, 78, MDS 02002 - M, 66, MDS RAEB-2 04001 - M, 56, MDS RAEB-1	3 / 3	0
第2組 120 mg	調配物1 (20 mg錠劑)	02003 - M, 73, AML 02004 - M, 61, MDS 04002 - M, 73, MDS RAEB-1 02005 - M, 66, MDS RAEB-1	4 / 3	0
第3組 180 mg	調配物1 (20 mg錠劑)	04004 - F, 70, AML 02006 - M, 61, AML 03001 - F, 70, MDS RAEB-2	3 / 3	0
第4組 240 mg	調配物3 (60 mg錠劑)	02007 - M, 76, CMML 02008 - M, 80, MDS RAEB-1 02009 - M, 83, MDS RAEB-2	3 / 3	0
第5組 300 mg	調配物3 (60 mg錠劑)	04005 - M, 68, MDS RCMD 02011 - M, 92, MDS RAEB-1 02012 - M, 62, MDS RCMD	3 / 3	0
第6組 360 mg	調配物3 (60 mg錠劑)	02013 - F, 66, MDS RAEB-1 03002 - M, 65, MDS RAEB-1 01001 - F, 63, MDS RCMD	3 / 3	0
第7組 480 mg	調配物3 (60 mg錠劑)	01002 - M, 70, MDS RARS 01003 - F, 75, MDS RCMD	2 / 0*	0

*第2週期正在進行

圖2呈現第1週期在阿紫胞苷之75 mg/m² SC給藥之後之PK概況。

表9中呈現在75 mg/m²之SC給藥之後由阿紫胞苷血漿濃度計算之藥物動力學參數。

表9. 第1週期75 mg/m²之SC給藥之後的PK參數

	AUC(0-t)	AUC(0-inf)	Cmax	Tmax	λ_z	t1/2	Cl口服	Vd口服
	(ng*hr/mL)	(ng*hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(1/hr)	(hr)	(L/hr)	(L)
第1日								
平均值 (n=18)	1135	1170	741	0.49	0.58	1.53	143	318
SD	514	533	293	0.27	0.29	0.80	53	223
最小值	505	538	224	0.23	0.22	0.61	45	90
中值	991	1030	674	0.50	0.56	1.24	156	265
最大值	2821	2950	1310	1.08	1.14	3.15	253	788
CV%	45	46	39	54	49	52	37	70
第7日								
平均值 (n=18)	1135	1210	697	0.51	0.62	1.73	133	368
SD	477	463	252	0.17	0.39	1.28	43	376
最小值	510	686	254	0.25	0.16	0.47	48	98
中值	1020	1116	716	0.50	0.55	1.26	148	162
最大值	2718	2783	1050	1.00	1.49	4.30	223	1383
CV%	42	38	36	34	62	74	33	102

圖3中比較且呈現在SC(75 mg/m^2)及各種PO劑量之後的血漿PK概況。口服劑量之增加不會使阿紫胞苷之曝露與劑量成比例增加。

獲得來自血液(PBL)及骨髓(BM)樣品在第1週期及第2週期中之甲基化PD資料。圖4及圖5中呈現自第4組(調配物3，口服劑量 240 mg)之個別患者收集之PD資料。

將第2組之個體編號02004(61歲，男性，患有MDS，MDACC)用阿紫胞苷之SC週期，之後用 120 mg 阿紫胞苷(調配物1)之最初口服劑量治療。患者在第2-6週期中接受如調配物1中之 $120 \text{ mg} \times 7\text{d}$ 阿紫胞苷之口服劑量，之後在第7-12週期中接受 $180 \text{ mg} \times 7\text{d}$ 阿紫胞苷之口服劑量。在此患者中，在阿紫胞苷之 75 mg/m^2 SC給藥之後，AUC值為 $1000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 。在阿紫胞苷之 180 mg 口服劑量之後，AUC值為 $330 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ ，對於SC給藥觀察到約33%之曝露(口服生物可用性=30%)。

圖6中呈現患者02004之PD反應資料。將整個研究過程中之血小板數($\text{K}/\mu\text{L}$)、Hgb(g/dL)、ANC($\text{K}/\mu\text{L}$)及相對BM母細胞數(%)針對取樣日期繪圖。患者顯現形態完全反應(CR)。

對於患者02004而言，Hgb(篩選時為 10.8 g/dL ，第1日為 11.1 g/dL)、血小板數(篩選時及第1日均為 $140 \text{ K}/\mu\text{L}$)、ANC(篩選時為 $1.46 \text{ K}/\mu\text{L}$ 且第1日為 $1.12 \text{ K}/\mu\text{L}$)及BM母細胞(2%)在基礎狀態及第1日之值在正常值以上或接近於正常值。此患者在入選研究之前未輸血(RBC或PLT)且在研究期間至所需日仍未輸血(RBC或PLC)。根據IWG 2006準則，患者達成完全反應(CR)(第45日-第74日連續28日滿足所有CR準則)。根據IWG AML準則患者達成形態完全反應。然而，關於IWG 2000 CR準則之ANC條件，患者並不滿足完全反應之準則(與連續56日之持續期間要求相比少3日)。

對於患者02007而言，如圖5所示，在以 75 mg/m^2 歷時7日皮下給予阿紫胞苷治療之第一週期中發生4級血小板減少症及嗜中性白血球

減少症。血球減少症之發作在第14日與第21日之間在與以SC注射以75 mg/m²歷時7日投與阿紫胞苷的現有安全概況一致之時間點出現。相比之下，以第2週期開始投與口服阿紫胞苷並不導致3或4級血球減少症，而仍產生基礎水準以上之血小板增加。此資料支持(例如)以下結論：本文所提供之某些口服劑型允許以較低劑量歷時更長時段傳遞阿紫胞苷及本文所提供之某些口服劑型改變胞核苷類似物之安全概況。

以下表10中呈現MTD研究中某些患者之IWG準則的評定。資料尤其證實在投與經調配以實質上在胃中釋放之阿紫胞苷之後的患者改善。

表10. MTD研究；IWG準則之評定

患者編號	IWG評定
02004	- 基礎狀態下十分健康：hgb (11.1 g/dL，第1週期，第1日)；PLT (140 K/μL，第1週期，第1日)；ANC (1.12 K/μL，第1週期，第1日)；BM母細胞(2%)基礎值在正常值以上或接近正常值 - 根據IWG 2006之CR(第45日-第98日) - 根據IWG AML準則之形態CR(診斷為MDS)
02007	- 根據IWG 2000之HI-P重大改善(第35日-第202日) - 第43日-第188日及一些其他日根據修正IWG AML準則之形態CR (ANC=1.89 K/μL，但BL下之正常值=2.99及1.68；PLT=314 K/μL；BM=2，但BL下之正常值=3)(診斷為CMML)
02008	根據IWG 2000之HI-P重大改善(第34日-第110日)
02009	根據IWG 2006之骨髓CR(第7日-第111+日)
02011	- 根據IWG 2006之骨髓CR(第7日-第177+日) - 第21日根據修正IWG AML準則之形態CR (ANC=1.18 K/μL；PLT=119 K/μL，但BL下之正常值=162及194；BM=3)(診斷為MDS)

包含阿紫胞苷之立即釋放型口服調配物在患者中顯現生物可用性。迄今為止，觀測結果表明用口服阿紫胞苷調配物治療之患者之陽性臨床活性。迄今為止未觀察到關於以上所述之劑量及進度的安全問題。

E. 實例5

進行稱為快速Aza臨床評估(RACE)研究(CL008)之口服阿紫胞苷

臨床研究；圖7中描述研究設計之概述。在此研究中評估若干口服調配物。研究中選入「3+7」組之患者，亦即最初以調配物測試3個患者，且該等組可增加規模至10個患者。平行選入各組。如表11中所示定期收集PK資料。

表11. RACE研究-PK研究設計；第1週期第1日、第3日、第5日、第15日、第17日及第19日及第2週期第7日之PK

治療日	劑量
PK階段(第1週期)	
第1日	75 mg/m ² SC
第3±1日*	180 mg口服
第5±1日*	360 mg口服
第15±1日*	75 mg/m ² SC
第17±1日*	經計算獲得相對於75 mg/m ² SC給藥約80%曝露之口服劑量，至多1,200 mg之最大劑量。
第19±1日*	經計算獲得相對於75 mg/m ² SC給藥約120%曝露之口服劑量，至多1,200 mg之最大劑量。
治療階段(第2週期-第7週期)	
第1日-第7日	經計算獲得相對於75 mg/m ² SC給藥約100%曝露之口服劑量，至多1,200 mg之最大劑量。

* 劑量在±1日內投與，給藥間隔長達至少48小時

調配物4之結果：圖8中描述接受調配物4(亦即，在上胃腸道區域中釋放之腸溶薄膜包衣錠劑)之一位個體之血漿PK概況。AUC(0-t)(ng*hr/mL)之值如下：SC投與75 mg/m²(124 mg)=2390(第1日)及2440(第15日)；口服投與180 mg=234；360 mg之口服投與=197；及口服投與1200 mg=66.5(第17日)及297(第19日)。口服投與之T_{max}達到2.5 hr與3.0 hr之間。在180、360及1200 mg口服劑量之後未觀察到曝露之線性增加(AUC_{0-∞})。相對口服生物可用性介於0.8至6.7%之範圍內。

調配物6之結果：圖9描述接受調配物6之一位個體之血漿PK概況(亦即，不含維生素E之密封包衣之立即釋放型錠劑)。AUC(0-∞)(ng*hr/mL)之值如下：SC投與75 mg/m²(120 mg)=1720(第1日)及

1640(第15日)；口服投與180 mg=231；360 mg之口服投與=280；及口服投與1200 mg=543(第17日)及467(第19日)。口服投與之 T_{max} 達到0.5 hr與1.0 hr之間。在180、360及1200 mg口服劑量之後觀察到曝露之線性增加(AUC 0- ∞)，但增加並不與劑量成比例。在1200 mg口服劑量之後，AUC為在SC給藥之後的AUC之約30%(亦即，分別約500及約1,700)。

此研究之資料指示阿紫胞苷在口服投與包含阿紫胞苷之立即釋放型調配物之後得以吸收。與SC投與阿紫胞苷相比，立即釋放型阿紫胞苷調配物提供優於腸溶包衣阿紫胞苷調配物之曝露百分比(例如，約30%)。資料支持口服阿紫胞苷之單次或多次每日給藥。

F. 實例6

基於來自涉及不同阿紫胞苷調配物及劑量之臨床研究之資料，製得比較不同調配物關於(例如)其所得PK概況、AUC值、 C_{max} 值、相對口服生物可用性值及曝露值之圖。比較所涉及之口服調配物包括調配物3(「F3」)；調配物4(「F4」)及調配物6(「F6」)；此等口服調配物在本文之其他處加以描述(例如，實例1及實例3中)。

調配物3、4及6之比較

圖10比較經由SC(75 mg/m²；n=18)及口服投與之方式投與阿紫胞苷之後的PK概況(使用線性標度)。對於調配物3而言，總共口服投與360 mg阿紫胞苷(n=6)；對於調配物4而言，總共口服投與360 mg阿紫胞苷(n=3)；對於調配物6而言，總共口服投與360 mg阿紫胞苷(n=5)。該圖說明與腸溶包衣調配物4相比調配物3及調配物6之立即釋放特徵。圖11提供以半對數標度繪製之相同資料。

對患者用阿紫胞苷SC(75 mg/m²)給藥且用調配物3、調配物4或調配物6(本文其他處所述之「F3」；「F4」；及「F6」)以每位患者總共投與180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、540 mg、600 mg、720 mg、

900 mg、1080 mg或1200 mg阿紮胞苷口服給藥。結果展示阿紮胞苷在口服之後得以吸收。如下所述，量測及比較特定值，包括AUC值、C_{max}值、相對口服生物可用性值及曝露值(口服與SC相比)。

圖12展示投與阿紮胞苷之後的AUC值($\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ；平均值 $\pm$ SD)。圖13展示投與阿紮胞苷之後的C_{max}值(ng/mL ；平均值 $\pm$ SD)。對於調配物4(腸溶包衣)而言，在180 mg至1200 mg之劑量範圍內，劑量之增加並不會體現為曝露增加，且吸收不良。對於調配物3而言(含維生素E之立即釋放型錠劑)，在180 mg至1200 mg之劑量範圍內，劑量之增加體現為曝露增加。對於調配物6而言(不含維生素E之立即釋放型錠劑)，在180 mg至1200 mg之劑量範圍內，劑量之增加體現為曝露增加。立即釋放型調配物3及調配物6之T_{max}類似：對於調配物3而言，中值T_{max}為1.1 hr(範圍0.5，2.5 hr)；對於調配物6而言，中值T_{max}為1.0 hr(範圍0.5，3.0 hr)。

圖14展示用調配物3、調配物4及調配物6以多個阿紮胞苷劑量水準口服給藥之後的相對口服生物可用性(％；平均值 $\pm$ SD)。在小於或等於360 mg阿紮胞苷之劑量水準下，調配物4(腸溶包衣)具有小於4％之平均相對口服生物可用性。在小於或等於360 mg阿紮胞苷之劑量水準下，調配物3(含維生素E之立即釋放型)具有11％至21％範圍內之平均相對口服生物可用性。在小於或等於360 mg阿紮胞苷之劑量水準下，調配物6(不含維生素E之立即釋放型)具有11％至14％範圍內之平均相對口服生物可用性。

圖15展示用調配物3、調配物4及調配物6以多個阿紮胞苷劑量水準口服給藥之後的曝露(與SC相比之％；平均值 $\pm$ SD)。在小於或等於360 mg阿紮胞苷之劑量水準下，調配物4(腸溶包衣)具有小於8％之平均曝露。在小於或等於360 mg阿紮胞苷之劑量水準下，調配物3(含維生素E之立即釋放型)具有18％至37％範圍內之平均曝露。在小於或等

於360 mg阿紮胞苷之劑量水準下，調配物6(不含維生素E之立即釋放型)具有20%至31%範圍內之平均曝露。與腸溶包衣調配物4相比，立即釋放型調配物3及調配物6與SC相比提供優良曝露(在360 mg之總劑量下約30%)。

調配物3及調配物6之比較

圖16展示調配物3及調配物6在180 mg(n=6)之劑量水準下之阿紮胞苷血漿濃度(ng/ml)對時間(hr)之線性標度概況。圖17展示調配物3及調配物6在360 mg(n=6)之劑量水準下之阿紮胞苷血漿濃度(ng/ml)對時間(hr)之線性標度概況。

圖18展示由線性回歸分析得到之調配物3及調配物6之個別(「ind」)及平均阿紮胞苷AUC(0-∞)(ng*hr/ml)對阿紮胞苷劑量(mg)之圖。圖上亦指示F3及F6之線性回歸方程。使用彼等方程，對於所選劑量，計算預期AUC(0-∞)(ng*hr/ml)。表12中提供計算值。

表12. 調配物3及調配物6之預期AUC(0-∞)計算值

阿紮胞苷劑量(mg)	AUC(0-∞) (ng*hr/ml)	
	調配物6	調配物3
240	263	338
360	296	363
480	328	388
600	361	413
720	393	438
1200	523	538
F6線性回歸方程：y=0.2706 x+198.19		
F3線性回歸方程：y=0.2079 x+288.07		

圖19展示用調配物3或調配物6以包括180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、480 mg、600 mg、720 mg、900 mg、1020 mg、1080 mg、1140 mg及1200 mg之阿紮胞苷口服劑量給藥之後阿紮胞苷相對口服生物可用性百分比(平均值±SD)對阿紮胞苷劑量(mg)之比較。在大於或等於1020 mg劑量下，調配物6之平均相對口服生物可用性在9%至14%之範圍內，且調配物3之平均相對口服生物可用性在10%至

21%之範圍內。

圖20展示在口服投與調配物3或調配物6之後，與SC阿紮胞苷給藥相比之阿紮胞苷口服曝露百分比(平均值 $\pm$ SD)對阿紮胞苷劑量(mg)之比較。阿紮胞苷口服劑量包括180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、480 mg、600 mg、720 mg、900 mg、1020 mg、1080 mg、1140 mg及1200 mg。在 $n>1$ 之劑量下，與SC相比調配物6及調配物3之平均曝露類似。

G. 實例7

將DNA甲基化用作生物標記以在本文所述之臨床研究中監測用阿紮胞苷治療之患者的反應。用Infinium檢定(可購自Illumina, Inc., San Diego, California)進行分析。與BeadChips組合之Infinium檢定允許大規模詢問人類基因組中之變化。舉例而言，Infinium HumanMethylation27 BeadChip能夠詢問27,578 CpG基因座，其覆蓋14,000個基因。DNA甲基化檢定方案包括以下步驟：(1)亞硫酸氫鹽轉化；(2) DNA擴增；(3) DNA斷裂；(4) DNA沈澱；(5) DNA雜交至BeadChip；(6)於BeadChip上展延及沾染；及(7) BeadChip成像。

使用甲基化檢定以藉由將經亞硫酸氫鹽轉化之DNA定型來偵測個別CpG基因座處之甲基化狀態。甲基化保護C免於轉化，而非甲基化C被轉化為T。使用一對珠粒結合探針以藉由雜交，之後用經標記核酸之單鹼基延伸來偵測T或C的存在。並行偵測至多12個樣品。收集血液及骨髓樣品且並行分析DNA甲基化。

H. 實例8

進行研究以檢驗基礎DNA及/或RNA甲基化程度是否影響總存活期(OS)以及基因啟動子甲基化程度與治療(例如，阿紮胞苷或習知護理方案(「CCR」))之間的相互作用。使用定量即時甲基化特異性PCR(qMSP)測定入選臨床研究之患者之預先治療骨髓抽出物中先前在

MDS或AML中評估之5個基因的甲基化：*CDKN2B(p15)*、*SOCS1*、*CDH1(E-鈣黏附蛋白)*、*TP73*及*CTNNA1(α -索煙素)*。使用Cox比例危險模型及卡普蘭-米爾(KM)方法評定甲基化對OS之影響。

確定具有足以對此5個基因進行分析的核酸之患者之數目(例如，對於阿紫胞苷及CCR而言)。偵測特定百分比之患者中*CDKN2B*、*SOCS1*、*CDH1*、*TP73*及*CTNNA1*之甲基化。確定治療組之間的甲基化程度之差異。確定對於此5個基因處之甲基化呈陽性及陰性之患者之胞核苷類似物(例如，阿紫胞苷)治療的OS益處。確定在CCR組中甲基化之存在是否與OS之改良相關(優良結果之預後性指示)。將任何效應之存在及量值與胞核苷類似物組相比，其可表明DNA及/或RNA甲基化與治療之間的相互作用。

評定在此5個基因中之任一者處發生甲基化之患者用胞核苷類似物(例如阿紫胞苷)治療的OS改良，且確定甲基化之死亡HR。特定基因之甲基化之頻率可用以檢驗甲基化程度對OS及治療效應之影響。舉例而言，對於特定基因而言，與不存在甲基化相比，較低程度之甲基化可能與獲自胞核苷類似物治療之最長OS及最大OS益處相關。可評定每一IPSS細胞遺傳子群中甲基化程度對OS之影響(優良、中等及不良)。舉例而言，在「不良」風險組中甲基化對OS之影響可能最強，其中死亡之風險最大。

該等資料及分析可指示(例如)具有較低甲基化程度的患者可自用包含胞核苷類似物(例如阿紫胞苷)之醫藥組合物治療取得較大益處。分子生物標記在MDS中可為重要的，例如作為疾病預後之指示劑及對表觀遺傳療法之反應之預測因子。

I. 實例9

進行臨床研究以評定包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之口服調配物治療患有肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC))之患者的能力。

該等研究可包括(例如)中止或逆轉患有NSCLC之患者中特定NSCLC細胞類型之生長的能力的評定。在某些臨床研究中，在投與口服調配物之前測試患者之特定NSCLC細胞類型(例如A549、H1975、H522、H23、H460及H1299)。在某些臨床研究中，可選入具有已知或可信可優先受益於胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)投與之細胞類型的患者。在某些臨床研究中，在不作特定NSCLC細胞類型之分析之情況下選入患有NSCLC之患者。在某些臨床研究中，具有任何類型NSCLC細胞之患者均為用本文所提供之口服調配物治療之候選者。

在某些臨床研究中，可選入來自三個主要NSCLC組中之任一者之患者，亦即(1)患有可手術切除之腫瘤的患者；(2)患有局部或區域性晚期肺癌之患者；或(3)在診斷時發生遠處轉移之患者。在某些臨床研究中，患者當前可能正在接受針對NSCLC之額外治療，包括(例如)手術、化學療法或放射療法。

在某些臨床研究中，亦可向投與包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物之患者投與一或多種額外治療劑，本文揭示該等額外治療劑之實例。額外治療劑可與胞核苷類似物於同一口服調配物中投與，或可與包含胞核苷類似物之口服調配物組合共同投與(例如經由PO、SC或IV投與)。使用此項技術中已知之方法針對特定患者確定額外治療劑之適當量及給藥時程。

在此項技術中已知基因甲基化與NSCLC腫瘤復發之間的關聯。參見，例如，M.V. Brock等人，*N. Engl. J. Med.*, 2008, 358(11):1118-28。因此，在本文所提供之某些臨床研究中，在入選之前篩選患者且/或在試驗期間監測DNA或RNA甲基化程度，其指示對用包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物治療之潛在反應。在某些臨床研究中，可向具有高DNA甲基化(例如CpG島甲基化)程度及/或增加之腫瘤抑制劑基因轉錄沉默可能性之患者投與已知或可信可預防或逆

轉高甲基化(例如藉由降低一或多種DNA甲基轉移酶之活性)之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)。在該等研究中，亦可向患者共同投與一或多種已知或咸信可減少表觀遺傳沉默之額外治療劑，諸如抑制組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)之化合物，該等化合物調節增加或減少基因表現之組蛋白殘基之乙酰化及去乙酰化。參見，例如，J.G. Herman & S.B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P.A. Jones & S.B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。在此項技術中已知及/或在本文中描述用於在本文所揭示之臨床研究中共同投與之合適HDAC抑制劑(例如恩替諾特或伏立諾他)。

如此項技術中所已知，在臨床研究期間所投與之口服調配物中之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之量視(例如)患者之個別特徵而定，該等特徵尤其包括患者之NSCLC的階段及進程、患者之年齡及體重，患者之先前治療方案及其他變數。在某些臨床研究中，可能之起始劑量可為(例如)每日約60 mg、約120 mg、約180 mg、約240 mg、約300 mg、約360 mg、約420 mg、約480 mg、約540 mg、約600 mg、約660 mg、約720 mg、約780 mg、約840 mg、約900 mg、約960 mg、約1020 mg或大於約1020 mg之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)歷時規定時段，例如約1週、約1.5週、約2週、約2.5週、約3週、約3.5週、約1個月、約1.5個月、約2個月或更長時段。本文揭示其他可能之起始劑量及時段。如本文所示，可視需要(例如)經一或多個月之時段重複週期。在一定數目之週期之後，可增加劑量以增加有益效應，限制條件為該增加將不會導致不合乎需要之毒性效應。如本文所示，可對患者治療最小數目之週期。完全或部分反應可能需要額外治療週期。只要患者繼續受益即可繼續治療。

J. 實例10

進行臨床研究以評定包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之口

服調配物治療患有卵巢癌之患者的能力(包括(例如)中止或逆轉患有卵巢癌之患者中之癌細胞生長的能力)。特定卵巢癌包括(但不限於)卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞腫瘤及卵巢低惡性潛能腫瘤。在某些臨床研究中，在口服調配物投與之前，針對卵巢癌之特定類型之存在篩選患者。在某些臨床研究中，可選入具有已知或可信可優先受益於胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)投與之卵巢癌類型的患者。在某些臨床研究中，在不針對特定卵巢癌類型篩選之情況下選入患有卵巢癌之患者。在某些臨床研究中，患有任何類型卵巢癌之患者均為用本文所提供之口服調配物治療之候選者。在某些臨床研究中，患者當前可能正在接受針對卵巢癌之額外治療，包括(例如)手術、化學療法或放射療法。

在某些臨床研究中，亦可向投與包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物之患者投與一或多種額外治療劑，本文揭示該等額外治療劑之實例(例如卡鉑)。額外治療劑可與胞核苷類似物於同一口服調配物中投與，或可與包含胞核苷類似物之口服調配物組合共同投與(例如經由PO、SC或IV投與)。使用此項技術中已知之方法針對特定患者確定額外治療劑之適當量及給藥時程。

此項技術中已知基因甲基化與卵巢癌之間的關聯。參見，例如，G. Gifford等人，*Clin. Cancer Res.*, 2004, 10:4420-26。因此，在本文所提供之某些臨床研究中，在入選之前篩選患者且/或在試驗期間監測DNA或RNA甲基化程度，其指示對用包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物治療之潛在反應。在某些臨床研究中，可向具有高DNA甲基化(例如CpG島甲基化)程度及/或增加之腫瘤抑制劑基因轉錄沉默可能性之患者投與已知或可信可預防或逆轉高甲基化(例如藉由降低一或多種DNA甲基轉移酶之活性)之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)。在該等研究中，亦可向患者共同投與一或多種已

知或咸信可減少表觀遺傳沉默之額外治療劑，諸如抑制組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)之化合物，該等化合物調節增加或減少基因表現之組蛋白殘基之乙酰化及去乙酰化。參見，例如，J.G. Herman & S.B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P.A. Jones & S.B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。在此項技術中已知及/或在本文中描述用於在本文所揭示之臨床研究中共同投與之合適HDAC抑制劑(例如恩替諾特或伏立諾他)。

如此項技術中所已知，在臨床研究期間所投與之口服調配物中之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之量視(例如)患者之個別特徵而定，該等特徵尤其包括患者之卵巢癌之類型、階段及進程、患者之年齡及體重、患者之先前治療方案及其他變數。在某些臨床研究中，可能之起始劑量可為(例如)每日約60 mg、約120 mg、約180 mg、約240 mg、約300 mg、約360 mg、約420 mg、約480 mg、約540 mg、約600 mg、約660 mg、約720 mg、約780 mg、約840 mg、約900 mg、約960 mg、約1020 mg或大於約1020 mg之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)歷時規定時段，例如約1週、約1.5週、約2週、約2.5週、約3週、約3.5週、約1個月、約1.5個月、約2個月或更長時段。本文揭示其他可能之起始劑量及時間。可視需要如本文所示(例如)經一或多個月之時段重複週期。在一定數目之週期之後，可增加劑量以增加有益效應，限制條件為該增加將不會導致不合乎需要之毒性效應。如本文所示，可對患者治療最小數目之週期。完全或部分反應可能需要額外治療週期。只要患者繼續受益即可繼續治療。

K. 實例11

進行臨床研究以評定包含胞核苷旨在(諸如5-氮雜胞核苷)之口服調配物治療患有胰腺癌之患者的能力(包括(例如)中止或逆轉患有胰腺癌之患者中之癌細胞生長的能力)。在某些臨床研究中，在口服調配

物投與之前，在入選之前針對胰腺癌之特定類型篩選患者。胰腺癌之細胞分類在此項技術中已知且包括(例如)導管細胞癌；腺泡細胞癌；乳頭狀黏液癌(papillary mucinous carcinoma)；印戒細胞癌(signet ring carcinoma)；腺鱗狀癌；未分型癌；黏液癌；巨細胞癌；混合型(導管-內分泌或腺泡-內分泌)；小細胞癌；囊腺癌(血清及黏液型)；未分類；胰母細胞瘤；乳頭狀囊狀贅瘤(法蘭茲腫瘤(Frantz tumor))；與囊狀黏液贅瘤或管內乳頭狀黏液贅瘤有關之侵襲性腺癌；伴有發育不良之黏液囊性瘤；伴有發育不良之管內乳頭狀黏液腫瘤；及假乳頭狀實體腫瘤。在某些臨床研究中，在口服調配物投與之前，在入選之前針對胰腺癌之特定階段(例如胰腺中腫瘤的尺寸；癌症是否已擴散；及若已擴散，則擴散至身體之何部分)篩選患者。在某些臨床研究中，可選入咸信可優先受益於胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)投與之胰腺癌患者。在某些臨床研究中，在不針對特定胰腺癌類型篩選之情況下選入患有胰腺癌之患者。在某些臨床研究中，具有任何類型胰腺癌之患者均為用本文所提供之口服調配物治療之候選者。在某些臨床研究中，患者當前可能正在接受針對胰腺癌之額外治療，包括(例如)手術、化學療法或放射療法。

在某些臨床研究中，亦可向投與包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物之患者投與一或多種額外治療劑，本文揭示該等額外治療劑之實例(例如吉西他濱)。額外治療劑可與胞核苷類似物於同一口服調配物中投與，或可與包含胞核苷類似物之口服調配物組合共同投與(例如經由PO、SC或IV投與)。使用此項技術中已知之方法針對特定患者確定額外治療劑之適當量及給藥時程。

在本文所提供之某些臨床研究中，在入選之前篩選患者且/或在試驗期間監測DNA或RNA甲基化程度，其指示對用包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物治療之潛在反應。在某些臨床研究

中，可向具有高DNA甲基化(例如CpG島甲基化)程度及/或增加之腫瘤抑制劑基因之轉錄沉默可能性之患者投與已知或可信可預防或逆轉高甲基化(例如藉由降低一或多種DNA甲基轉移酶之活性)之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)。在該等研究中，亦可向患者共同投與一或多種已知或可信可減少表觀遺傳沉默之額外治療劑，諸如抑制組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)之化合物，該等化合物調節增加或減少基因表現之組蛋白殘基之乙酰化及去乙酰化。參見，例如，J.G. Herman & S.B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P.A. Jones & S.B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。在此項技術中已知及/或在本文中描述用於在本文所揭示之臨床研究中共同投與之合適HDAC抑制劑(例如恩替諾特或伏立諾他)。

如此項技術中所已知，在臨床研究期間所投與之口服調配物中之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之量視(例如)患者之個別特徵而定，該等特徵尤其包括患者之胰腺癌之類型、階段及進程、患者之年齡及體重、患者之先前治療方案及其他變數。在某些臨床研究中，可能之起始劑量可為(例如)每日約60 mg、約120 mg、約180 mg、約240 mg、約300 mg、約360 mg、約420 mg、約480 mg、約540 mg、約600 mg、約660 mg、約720 mg、約780 mg、約840 mg、約900 mg、約960 mg、約1020 mg或大於約1020 mg之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)歷時規定時間，例如約1週、約1.5週、約2週、約2.5週、約3週、約3.5週、約1個月、約1.5個月、約2個月或更長時段。本文揭示其他可能之起始劑量及時段。可視需要如本文所示(例如)經一或多個月之時段重複週期。在一定數目之週期之後，可增加劑量以增加有益效應，限制條件為該增加將不會導致不合乎需要之毒性效應。如本文所示，可對患者治療最小數目之週期。完全或部分反應可能需要額外治療週期。只要患者繼續受益即可繼續治療。

L. 實例12

進行臨床研究以評定包含胞核苷類似物(諸如5-氮雜胞核苷)之口服調配物治療患有結腸直腸癌之患者的能力(包括(例如)中止或逆轉患有結腸直腸癌之患者之癌細胞生長的能力)。在某些臨床研究中，在口服調配物投與之前，在入選之前針對結腸直腸癌之特定類型篩選患者。結腸癌之組織學類型在此項技術中已知且包括(例如)腺癌；黏液(膠樣)腺癌；印戒細胞癌；硬性腫瘤；及神經內分泌腫瘤。結腸及直腸之腫瘤之世界衛生組織(World Health Organization)分類包括(1)上皮腫瘤，其包括：腺瘤(例如管狀、絨毛狀、管狀絨毛及鋸齒狀腺瘤)；與慢性發炎性疾病有關之上皮內瘤變(發育不良)(例如低級腺上皮內瘤變及高級腺上皮內瘤變)；癌瘤(例如腺癌、黏液腺癌、印戒細胞癌、小細胞癌瘤、腺鱗狀癌、髓性癌及未分型癌)；類癌(明確分型之神經內分泌贅瘤)(例如產生腸嗜鉻(EC)細胞、血清素之贅瘤、產生L細胞、升糖素樣肽及胰多肽/肽YY(PYY)之腫瘤及其他腫瘤)；及混合癌瘤-腺癌；及(2)非上皮腫瘤，其包括：脂肪瘤；平滑肌瘤；胃腸基質腫瘤；平滑肌肉瘤；血管肉瘤；卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)；黑色素瘤；及其他腫瘤；以及惡性淋巴瘤(例如黏膜相關之淋巴組織型邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)及伯基特樣/非典型伯基特淋巴瘤。在某些臨床研究中，在口服調配物投與之前，在入選之前針對結腸直腸癌之特定階段(例如結腸或直腸中之腫瘤的尺寸；癌症是否已擴散；及若已擴散，則擴散至身體之何部分)篩選患者。在某些臨床研究中，可選入咸信可優先受益於胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)投與之結腸直腸癌患者。在某些臨床研究中，在不針對特定結腸直腸癌類型篩選之情況下選入患有結腸直腸癌之患者。在某些臨床研究中，具有任何類型結腸直腸癌之患者均為用本文所提供之口服調配物治療之候選

者。在某些臨床研究中，患者當前可能正在接受針對結腸直腸癌之額外治療，包括(例如)手術、化學療法或放射療法。

在某些臨床研究中，亦可向投與包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物之患者投與一或多種額外治療劑，本文揭示該等額外治療劑之實例。額外治療劑可與胞核苷類似物於同一口服調配物中投與，或可與包含胞核苷類似物之口服調配物組合共同投與(例如經由PO、SC或IV投與)。使用此項技術中已知之方法針對特定患者確定額外治療劑之適當量及給藥時程。

此項技術中已知基因甲基化與結腸直腸癌之間的關聯。參見，例如，A.M. Jubb等人，*J. Pathol.*, 2001, 195:111-134。因此，在本文所提供之某些臨床研究中，在入選之前篩選患者且/或在試驗期間監測DNA或RNA甲基化程度，其指示對用包含胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之口服調配物治療之潛在反應。在某些臨床研究中，可向具有高DNA甲基化(例如CpG島甲基化)程度及/或增加之腫瘤抑制劑基因之轉錄沉默可能性之患者投與已知或可信可預防或逆轉高甲基化(例如藉由降低一或多種DNA甲基轉移酶之活性)之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)。在該等研究中，亦可向患者共同投與一或多種已知或可信可減少表觀遺傳沉默之額外治療劑，諸如抑制組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)之化合物，該等化合物調節增加或減少基因表現之組蛋白殘基之乙酰化及去乙酰化。參見，例如，J.G. Herman & S.B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P.A. Jones & S.B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。在此項技術中已知及/或在本文中描述用於在本文所揭示之臨床研究中共同投與之合適HDAC抑制劑(例如恩替諾特或伏立諾他)。

如此項技術中所已知，在臨床研究期間所投與之口服調配物中之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)之量視(例如)患者之個別特徵而

定，該等特徵尤其包括患者之結腸直腸癌之類型、階段及進程、患者之年齡及體重、患者之先前治療方案及其他變數。在某些臨床研究中，可能之起始劑量可為(例如)每日約60 mg、約120 mg、約180 mg、約240 mg、約300 mg、約360 mg、約420 mg、約480 mg、約540 mg、約600 mg、約660 mg、約720 mg、約780 mg、約840 mg、約900 mg、約960 mg、約1020 mg或大於約1020 mg之胞核苷類似物(例如5-氮雜胞核苷)歷時規定時段，例如約1週、約1.5週、約2週、約2.5週、約3週、約3.5週、約1個月、約1.5個月、約2個月或更長時段。本文揭示其他可能之起始劑量及時間。在一定數目之週期之後，可增加劑量以增加有益效應，限制條件為該增加將不會導致不合乎需要之毒性效應。如本文所示，可對患者治療最小數目之週期。完全或部分反應可能需要額外治療週期。只要患者繼續受益即可繼續治療。

本揭示案已結合某些實施例及實例進行描述；然而，除非另外指出，否則所主張之本發明不應過度限於該等特定實施例及實例。

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：105141639 (由104100098分割)

※ 申請日：098/05/15

※IPC 分類：*A61K 31/706* (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

胞核苷類似物之口服調配物及其使用方法

ORAL FORMULATIONS OF CYTIDINE ANALOGS AND
METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本揭示案提供供口服投與之包含胞核苷類似物之醫藥組合物，其中該等組合物實質上在胃中釋放胞核苷類似物。本揭示案亦提供使用本文所提供之口服調配物治療疾病及病症之方法。

【英文】

The present disclosure provides pharmaceutical compositions comprising cytidine analogs for oral administration, wherein the compositions release the cytidine analog substantially in the stomach. Also provided are methods of treating diseases and disorders using the oral formulations provided herein.

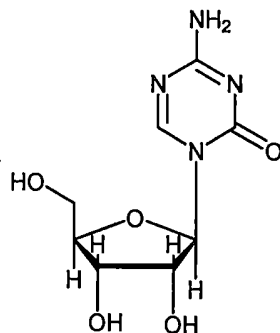
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 12 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無元件符號說明）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種供口服投與之醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其中該組合物在向個體口服投與之後實質上在胃中釋放該5-氮雜胞核苷。
2. 如請求項1之組合物，其為立即釋放型組合物。
3. 如請求項1之組合物，其未包覆腸溶包衣。
4. 如請求項1之組合物，其為錠劑。
5. 如請求項1之組合物，其為膠囊。
6. 如請求項1之組合物，其進一步包含選自甘露糖醇、微晶纖維素、交聯聚維酮及硬脂酸鎂之賦形劑。
7. 如請求項1之組合物，其進一步包含滲透增強劑。
8. 如請求項7之組合物，其中該滲透增強劑為d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。
9. 如請求項8之組合物，其中該d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯係以相對於調配物之總重量約2重量%存在於該調配物中。
10. 如請求項1之組合物，其基本上無胞核苷去胺酶抑制劑。
11. 如請求項1之組合物，其基本上無四氫尿苷。
12. 如請求項1之組合物，其進一步包含額外治療劑。
13. 如請求項1之組合物，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約40 mg。
14. 如請求項1之組合物，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約400 mg。
15. 如請求項1之組合物，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約1000 mg。
16. 如請求項1之組合物，其向個體口服投與之後達成至少約200 ng-hr/mL之曲線下面積值。

17. 如請求項1之組合物，其在向個體口服投與之後達成至少約400 ng-hr/mL之曲線下面積值。
18. 如請求項1之組合物，其在向個體口服投與之後達成至少約100 ng/mL之最大血漿濃度。
19. 如請求項1之組合物，其在向個體口服投與之後達成至少約200 ng/mL之最大血漿濃度。
20. 如請求項1之組合物，其在向個體口服投與之後達到最大血漿濃度之時間小於約180分鐘。
21. 如請求項1之組合物，其在向個體口服投與之後達到最大血漿濃度之時間小於約90分鐘。
22. 如請求項1之組合物，其在向個體口服投與之後達到最大血漿濃度之時間小於約60分鐘。
23. 一種供口服投與之醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其在口服投與之後，實質上在胃中釋放該5-氮雜胞核苷且達成至少約200 ng-hr/mL之曲線下面積值。
24. 一種供口服投與之醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其在口服投與之後，實質上在胃中釋放該5-氮雜胞核苷且達成至少約400 ng-hr/mL之曲線下面積值。
25. 一種供口服投與之醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其在口服投與之後，實質上在胃中釋放該5-氮雜胞核苷且達成至少約100 ng/mL之最大血漿濃度。
26. 一種供口服投與之醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其在口服投與之後，實質上在胃中釋放該5-氮雜胞核苷且達成至少約200 ng/mL之最大血漿濃度。
27. 一種供口服投與之醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其在口服投與之後，實質上在胃中釋放該5-氮雜胞核苷且達

到最大血漿濃度之時間小於約180分鐘。

28. 一種供口服投與之醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其在口服投與之後，實質上在胃中釋放該5-氮雜胞核苷且達到最大血漿濃度之時間小於約90分鐘。
29. 如請求項23至28中任一項之組合物，其為單一單位劑型。
30. 如請求項29之組合物，其未包覆腸溶包衣。
31. 如請求項29之組合物，其為錠劑。
32. 如請求項29之組合物，其為膠囊。
33. 一種5-氮雜胞核苷之用途，其係用於製備用以治療與異常細胞增殖有關之疾病的醫藥組合物，其中該組合物經製備以供口服投與，且其中該組合物經製備以便實質上在胃中釋放該5-氮雜胞核苷。
34. 如請求項33之用途，其中該疾病為骨髓發育不良症候群。
35. 如請求項33之用途，其中該疾病為急性骨髓性白血病。
36. 如請求項33之用途，其中該疾病為非小細胞肺癌。
37. 如請求項33之用途，其中該疾病為卵巢癌。
38. 如請求項33之用途，其中該疾病為胰腺癌。
39. 如請求項33之用途，其中該疾病為結腸直腸癌。
40. 如請求項33之用途，其中該組合物係與額外治療劑組合使用。
41. 如請求項33之用途，其中該組合物為立即釋放型組合物。
42. 如請求項33之用途，其中該組合物進一步包含滲透增強劑。
43. 如請求項42之用途，其中該滲透增強劑為d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。
44. 如請求項43之用途，其中該d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯係以相對於調配物之總重量約2重量%存在於該調配物中。
45. 如請求項33之用途，其中該組合物中之該胞核苷類似物不與胞

核苷去胺酶抑制劑組合使用。

46. 如請求項33之用途，其中該組合物為單一單位劑型。
47. 如請求項33之用途，其中該組合物未包覆腸溶包衣。
48. 如請求項33之用途，其中該組合物為錠劑。
49. 如請求項33之用途，其中該組合物為膠囊。
50. 如請求項33之用途，其中該組合物進一步包含選自甘露糖醇、微晶纖維素、交聯聚維酮及硬脂酸鎂之賦形劑。
51. 如請求項33之用途，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約40 mg。
52. 如請求項33之用途，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約400 mg。
53. 如請求項33之用途，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約1000 mg。
54. 如請求項33之用途，其中該組合物在向個體口服投與之後達成至少約200 ng-hr/mL之曲線下面積值。
55. 如請求項33之用途，其中該組合物在向個體口服投與之後達成至少約400 ng-hr/mL之曲線下面積值。
56. 如請求項33之用途，其中該組合物在向個體口服投與之後達成至少約100 ng/mL之最大血漿濃度。
57. 如請求項33之用途，其中該組合物在向個體口服投與之後達成至少約200 ng/mL之最大血漿濃度。
58. 如請求項33之用途，其中該組合物在向個體口服投與之後達到最大血漿濃度之時間小於約180分鐘。
59. 如請求項33之用途，其中該組合物在向個體口服投與之後達到最大血漿濃度之時間小於約90分鐘。
60. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其中該組合物係用於治療與異常細胞增殖有關之疾病或病症，其中該組合物經製備以供口服投與，且其中該組合物經製備以便實質上

在胃中釋放該5-氮雜胞核苷。

61. 如請求項60之醫藥組合物，其中該5-氮雜胞核苷之量為約40 mg、約400 mg或約1000 mg。
62. 如請求項60之醫藥組合物，其中該組合物經製備以在口服投與之後達成至少約200 ng-hr/mL或400 ng-hr/mL之曲線下面積值。
63. 如請求項60之醫藥組合物，其中該組合物經製備以在口服投與之後達成至少約100 ng/mL或200 ng/mL之最大血漿濃度。
64. 如請求項60之醫藥組合物，其中該組合物經製備以在投與之後達到最大血漿濃度之時間小於約60分鐘或90分鐘。
65. 如請求項60至64中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係製備成立即釋放型組合物之形式。
66. 如請求項60至64中任一項之醫藥組合物，其中該組合物經製備以供與額外治療劑組合口服投與。
67. 如請求項60至64中任一項之醫藥組合物，其中該疾病或病症為骨髓發育不良症候群或急性骨髓性白血病。
68. 如請求項60至64中任一項之醫藥組合物，其中該組合物為單一單位劑型。
69. 如請求項60至64中任一項之醫藥組合物，其中該組合物為錠劑或膠囊。
70. 如請求項60至64中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含選自甘露糖醇、微晶纖維素、交聯聚維酮及硬脂酸鎂之賦形劑。

圖式

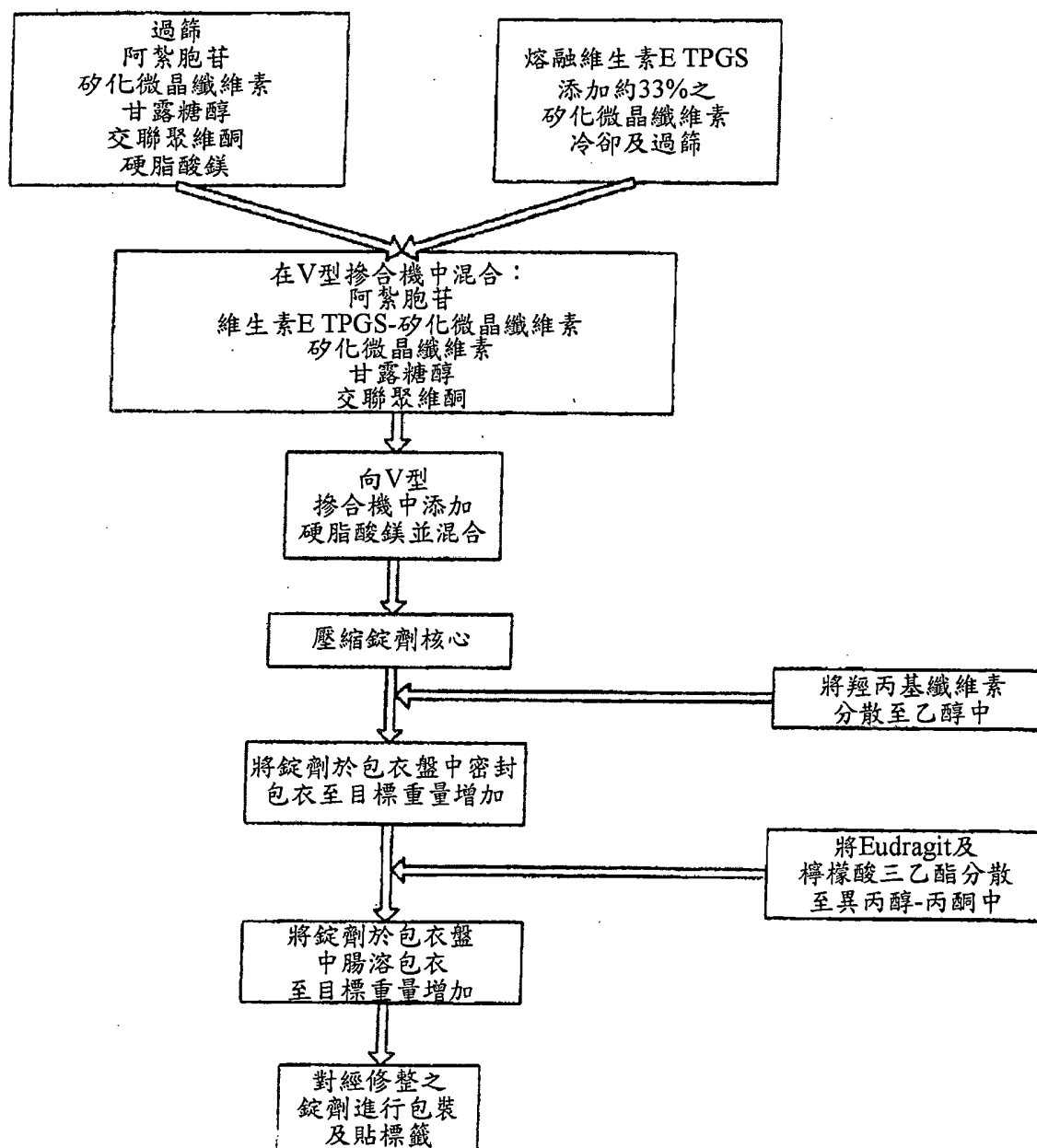


圖 1

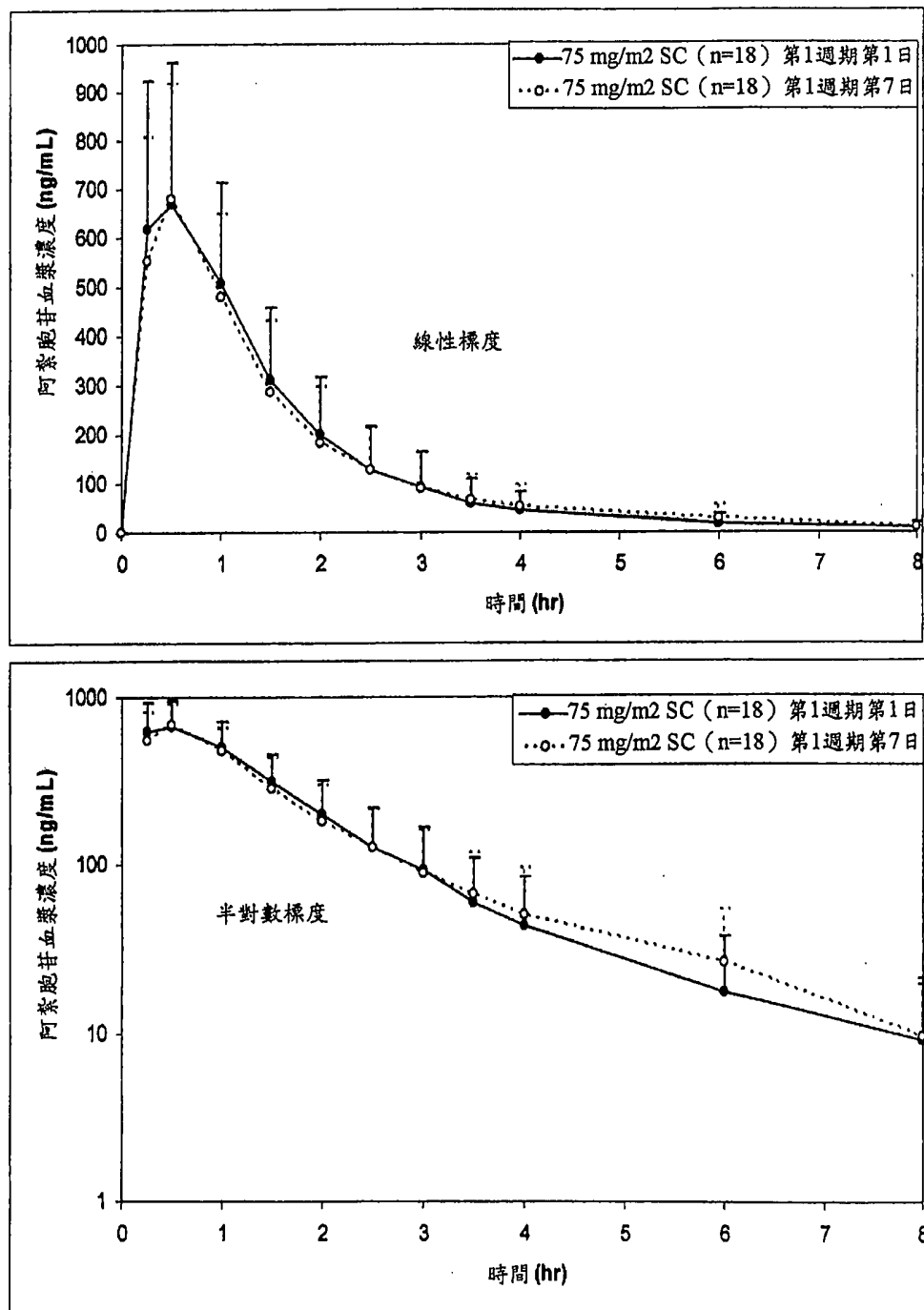


圖 2

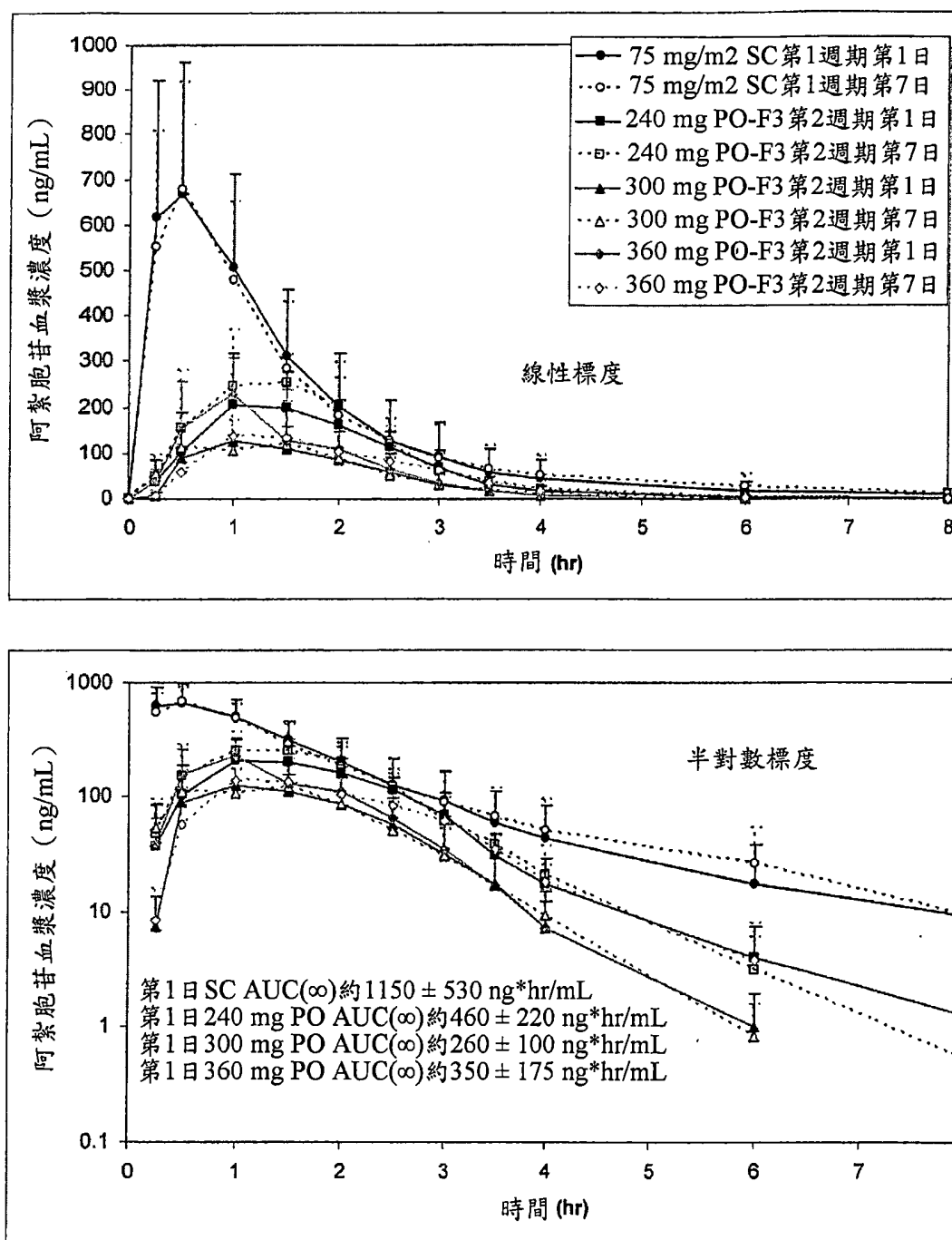
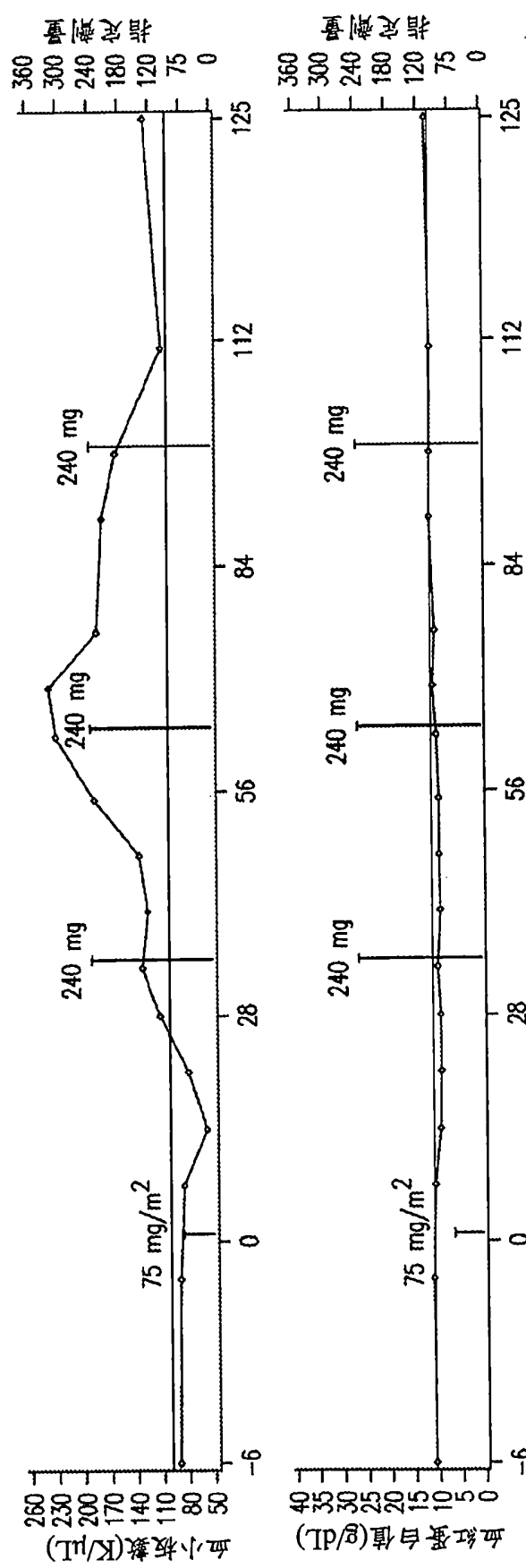


圖 3

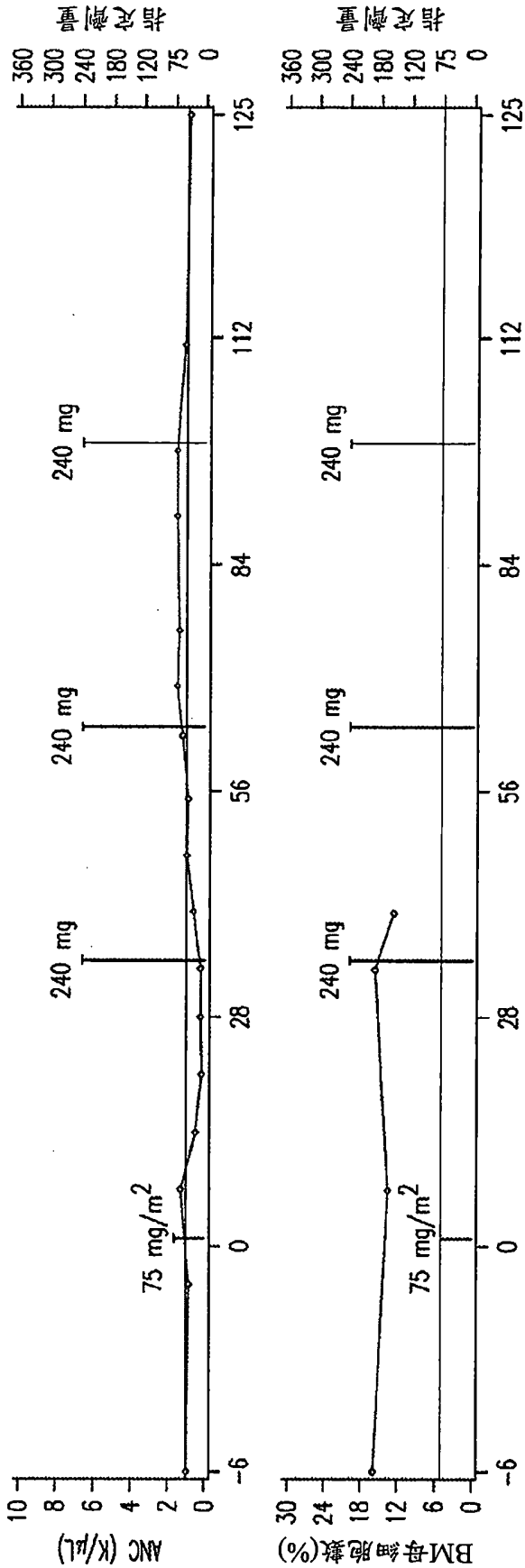
細胞數對時間之圖
患者概況：個體=02008 性別=男性 年齡=80 種族：白種人 診斷=MDS



自第一次給藥之日數
注意(a)：P=血小板輸血，R=RBC輸血。垂直線表示治療週期開始。1 K/μL=1 k/cmm。

圖 4A

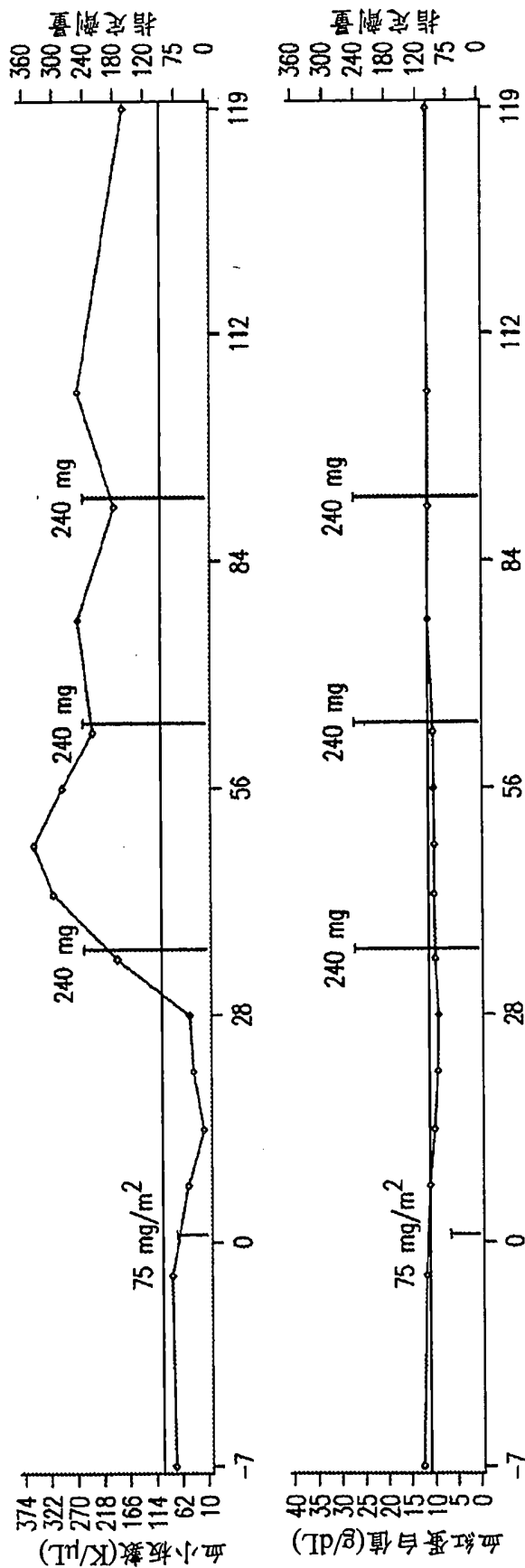
細胞數對時間之圖
患者概況：個體=02008 性別=男性 年齡=80 種族：白種人 診斷=MDS



自第一次給藥之日數
注意(a)：P=血小板輸血，R=RBC輸血。垂直線表示治療週期開始。1 K/μL=1 k/cmm。

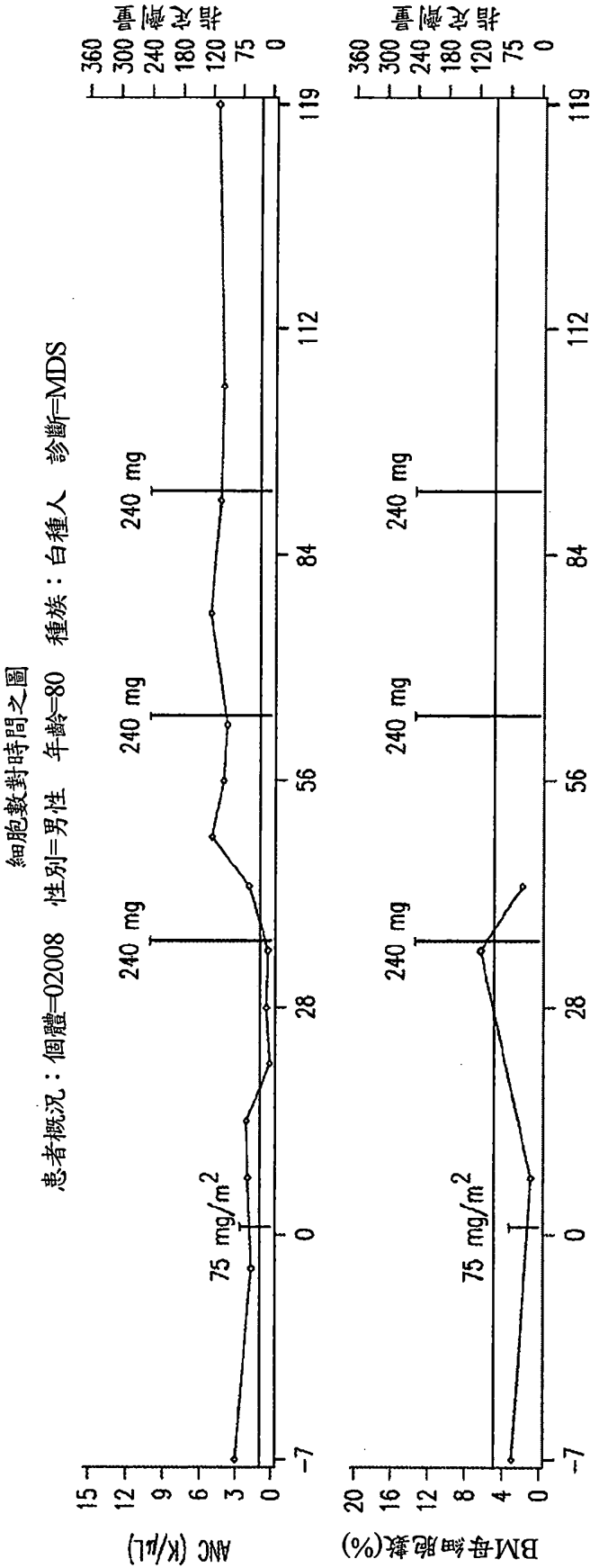
圖 4B

細胞數對時間之圖
患者概況：個體=02008 性別=男性 年齡=80 種族：白種人 診斷=MDS



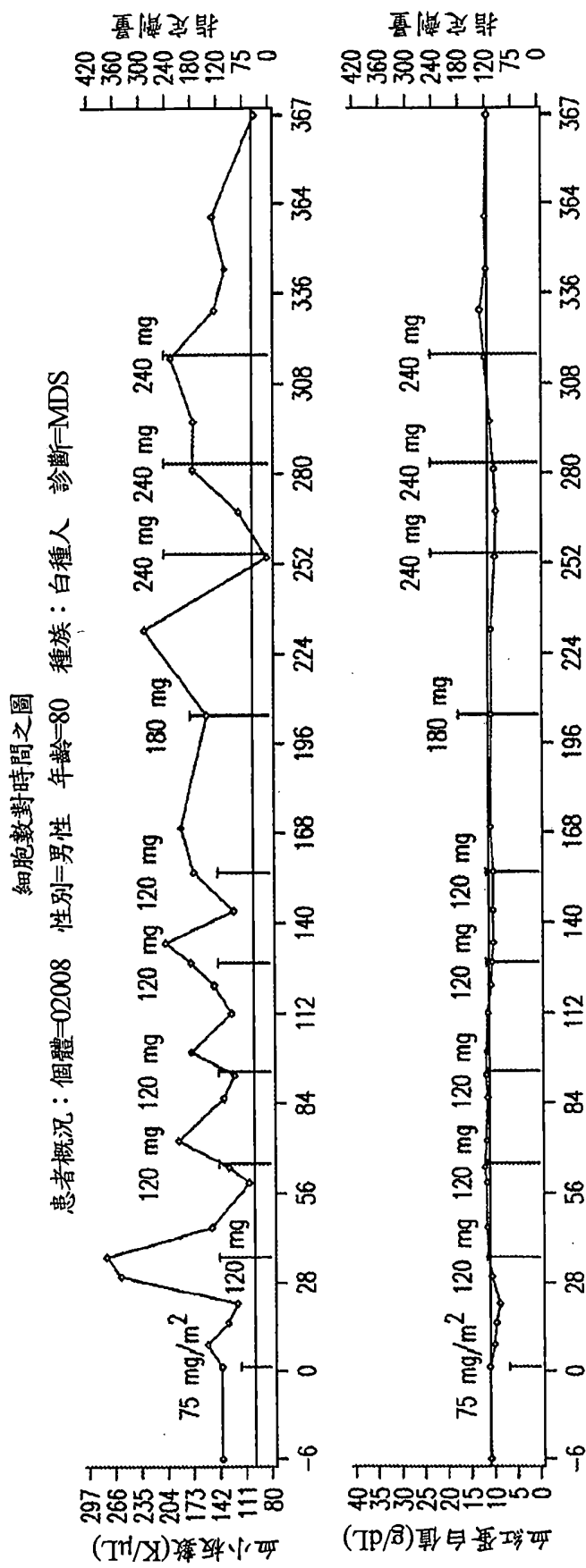
自第一次給藥之日數
注意(a)：P=血小板輸血，R=RBC 輸血。垂直線表示治療週期開始。1 K/ μ L=1 k/cmm。

圖 5A



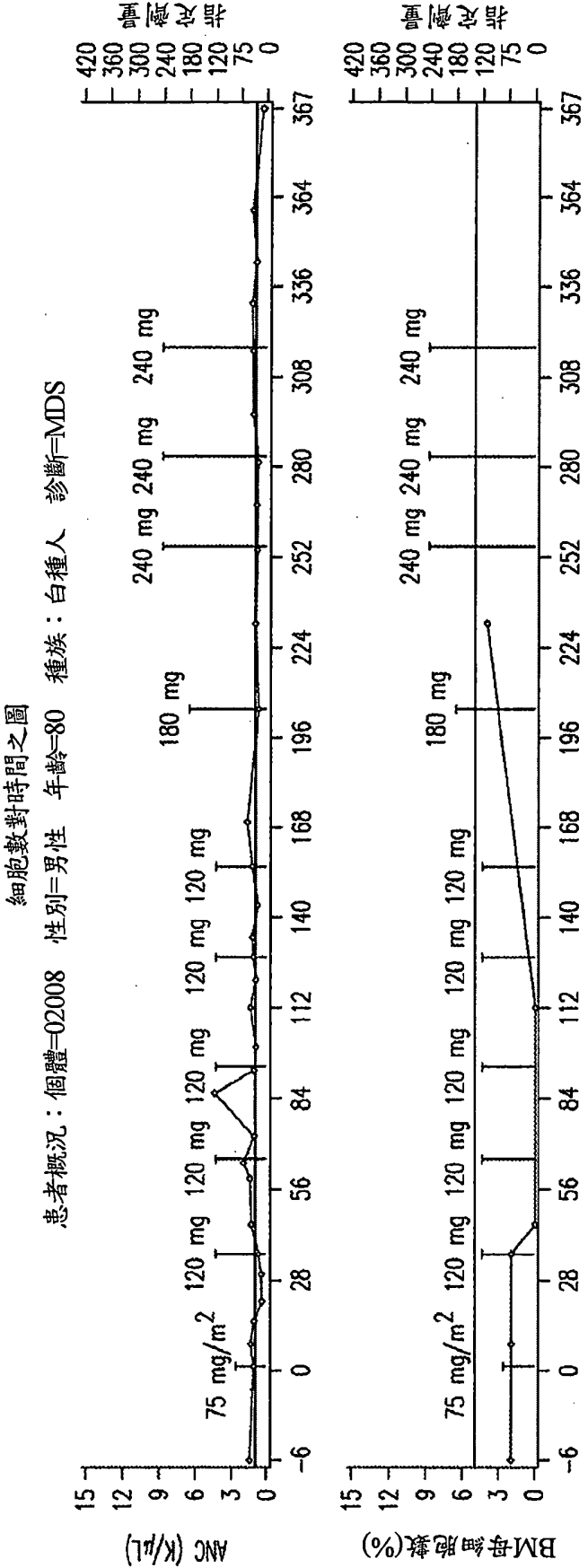
自第一次給藥之日數
注意(a)：P=血小板輸血，R=RBC輸血。垂直線表示治療週期開始。1 K/μL=1 k/cmm。

圖 5B



注意(a)：P=血小板輸血，R=RBC 輸血。垂直線表示治療週期開始。1 K/μL=1 k/cmm。
自第一次給藥之日數

圖 6A



自第一次給藥之日數
注意(a)：P=血小板輸血，R=RBC 輸血。垂直線表示治療週期開始。1 K/μL=1 k/cmm。

圖 6B

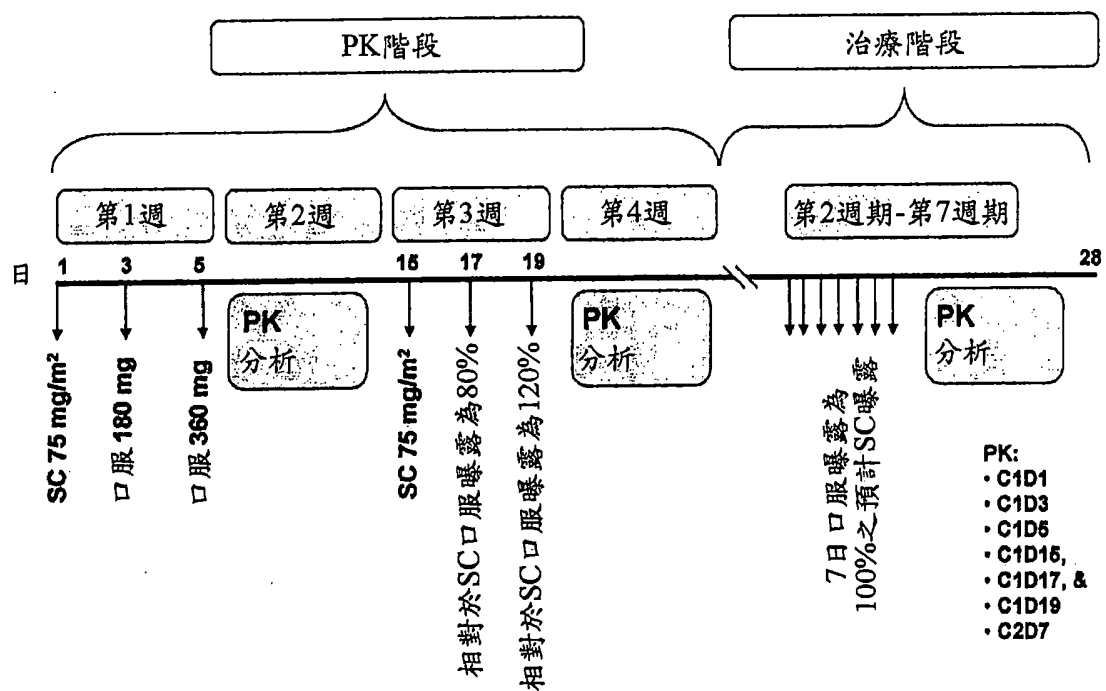


圖 7

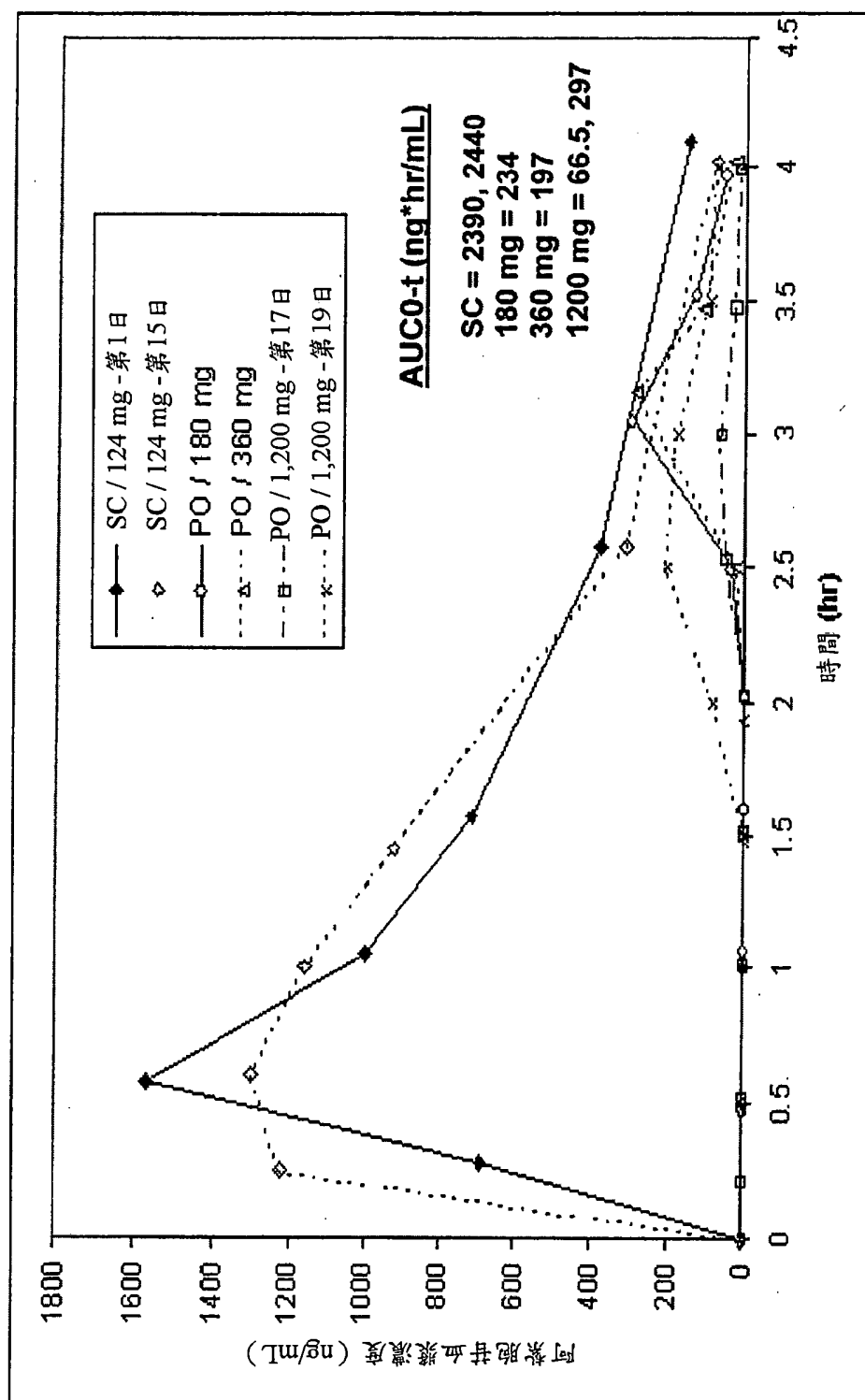


圖 8

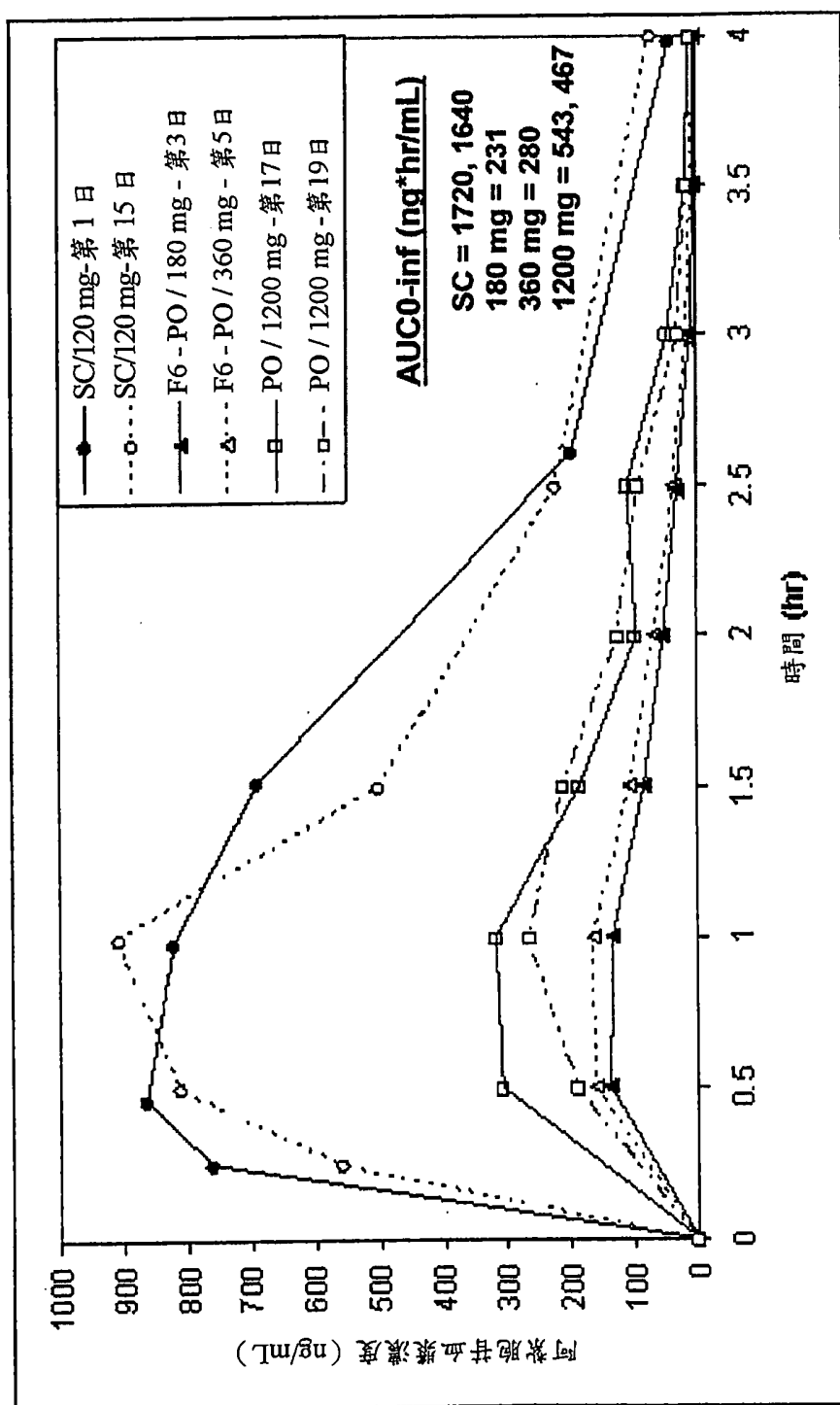


圖 9

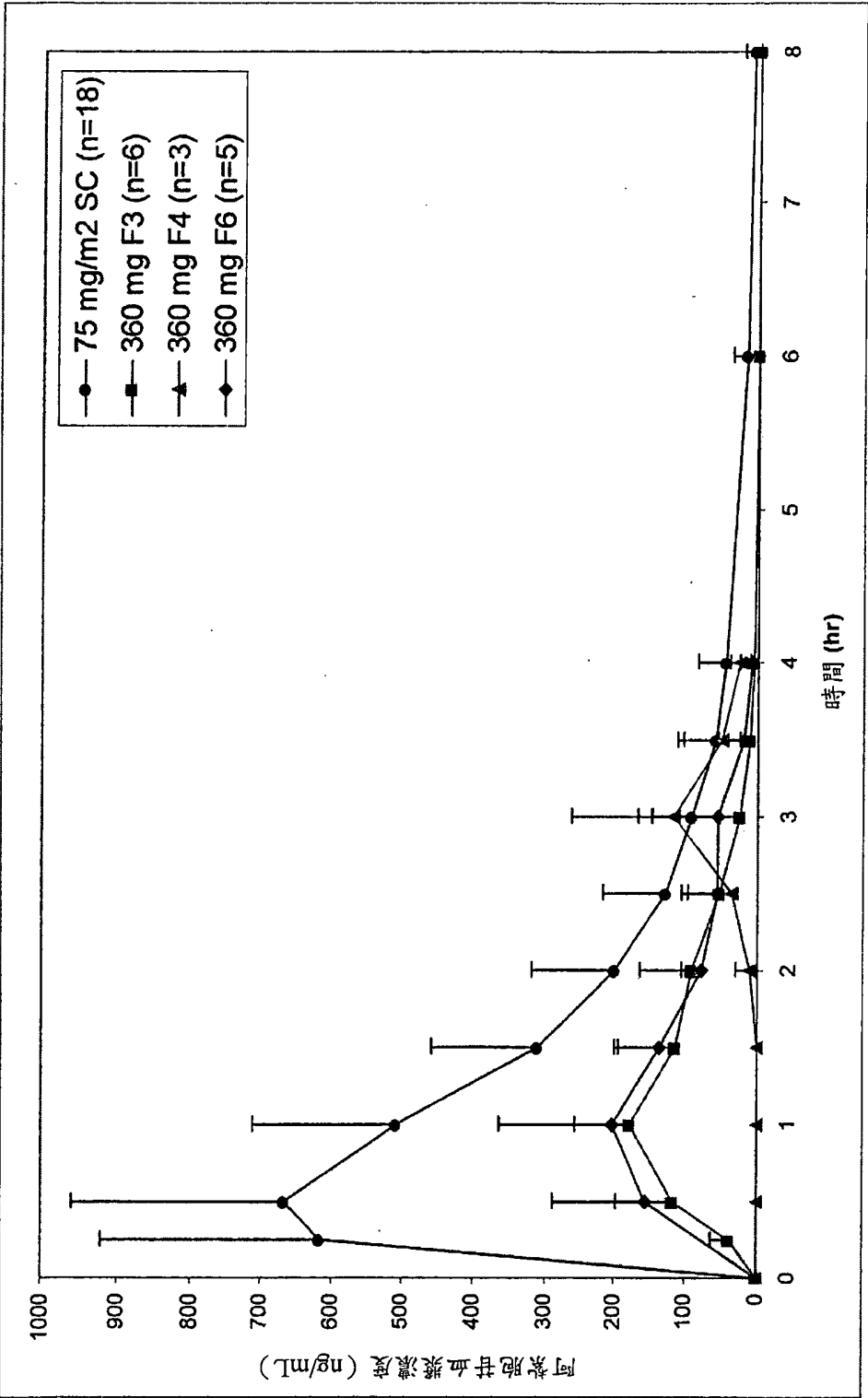


圖 10

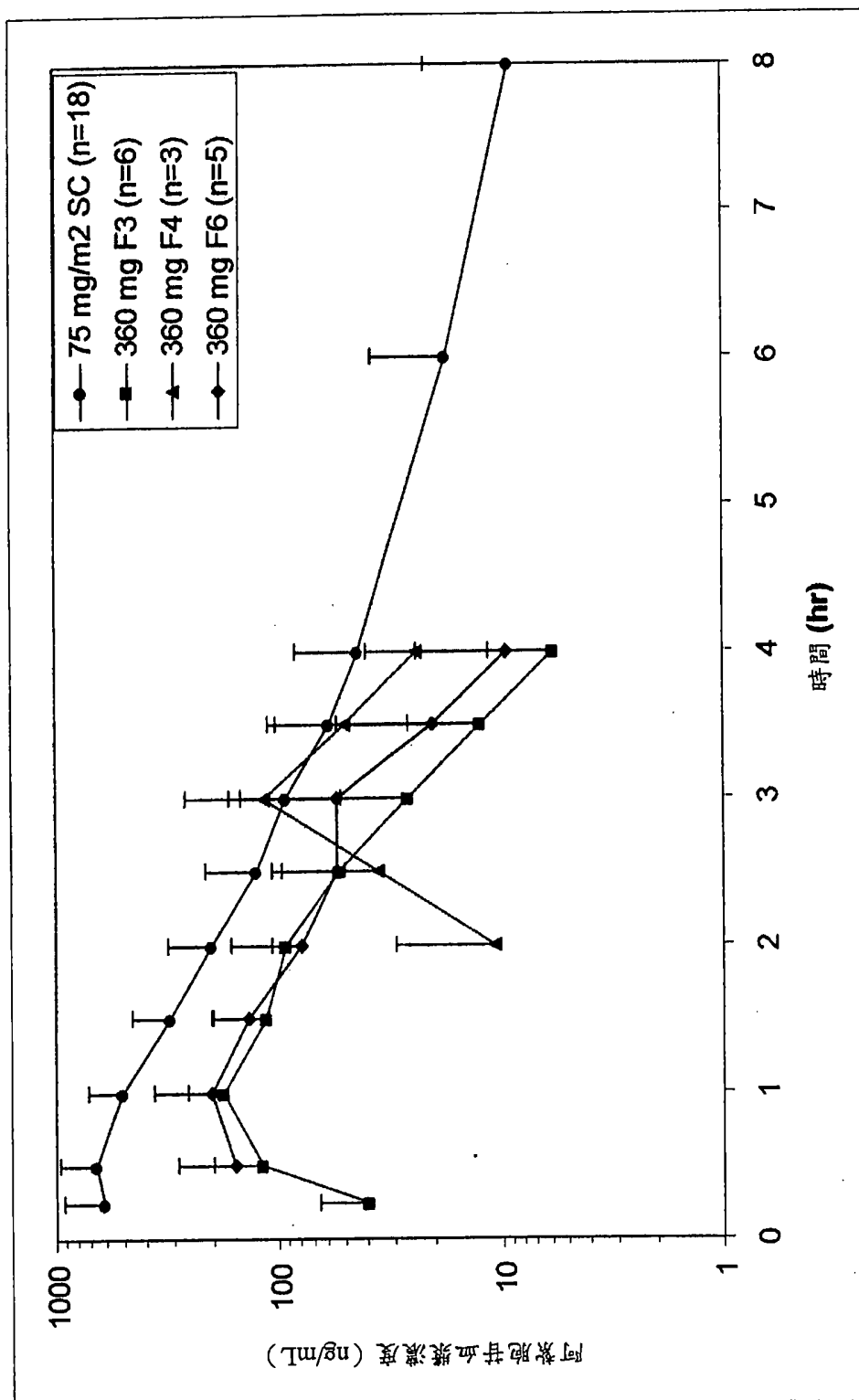


圖 11

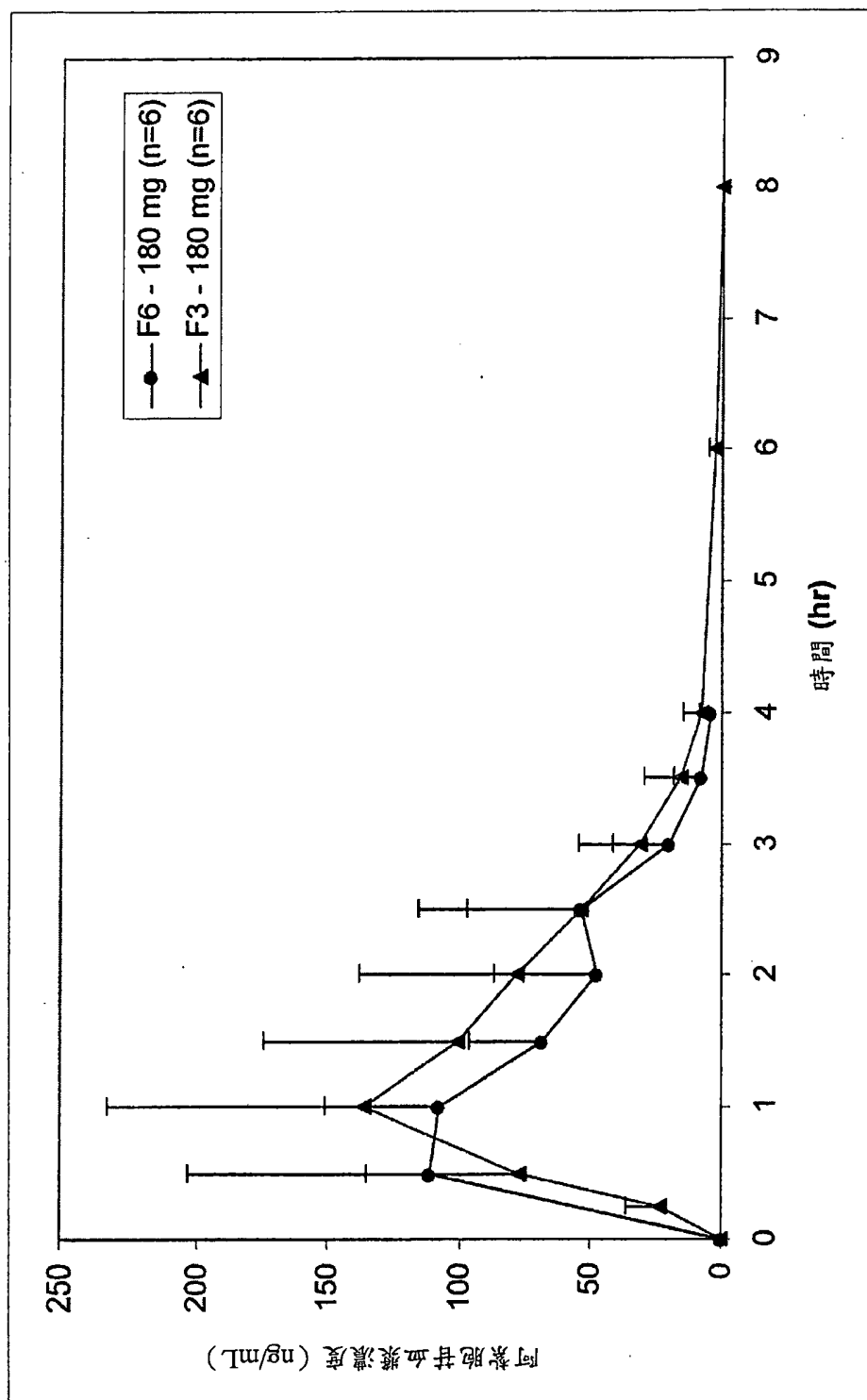


圖 16

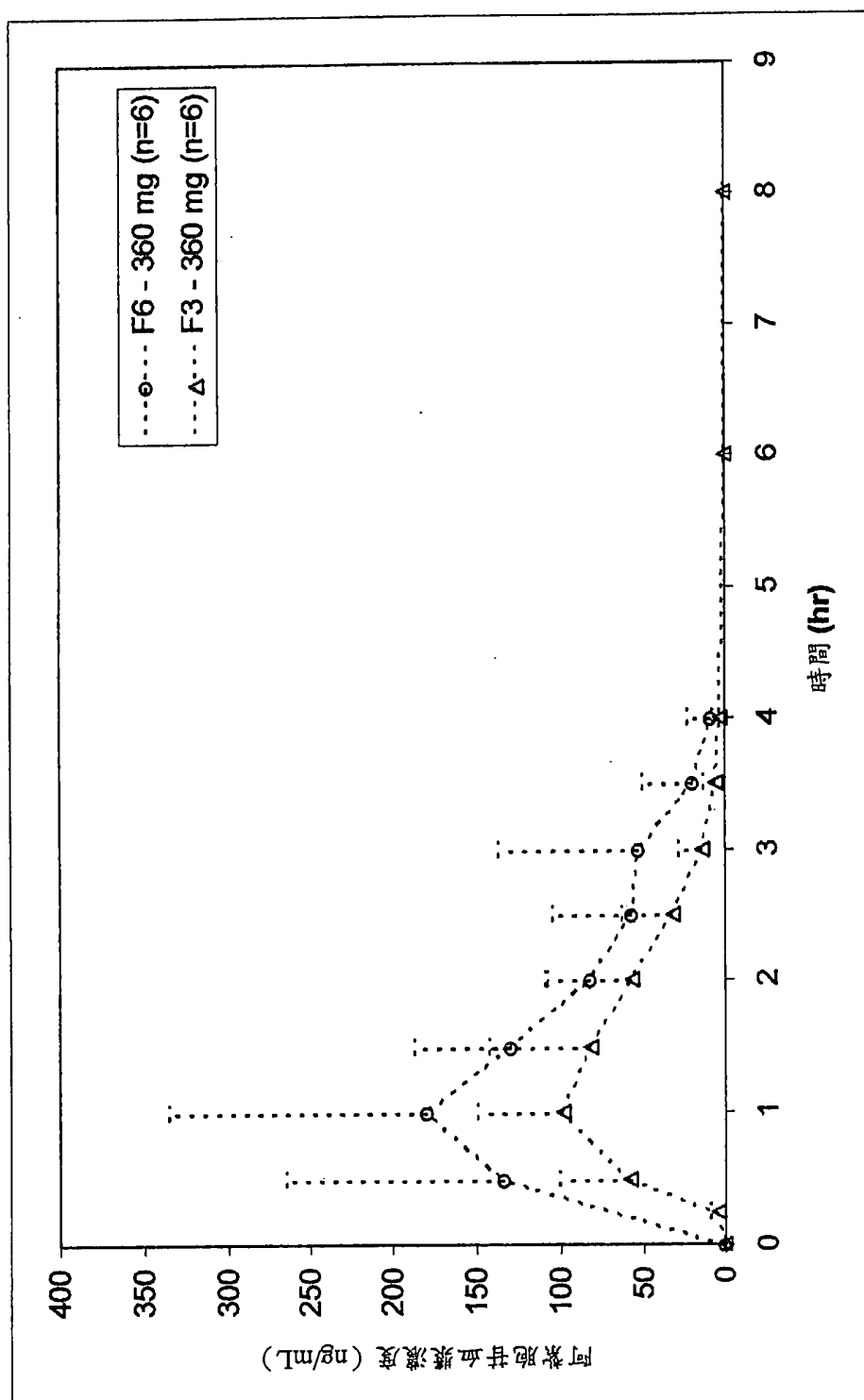


圖 17

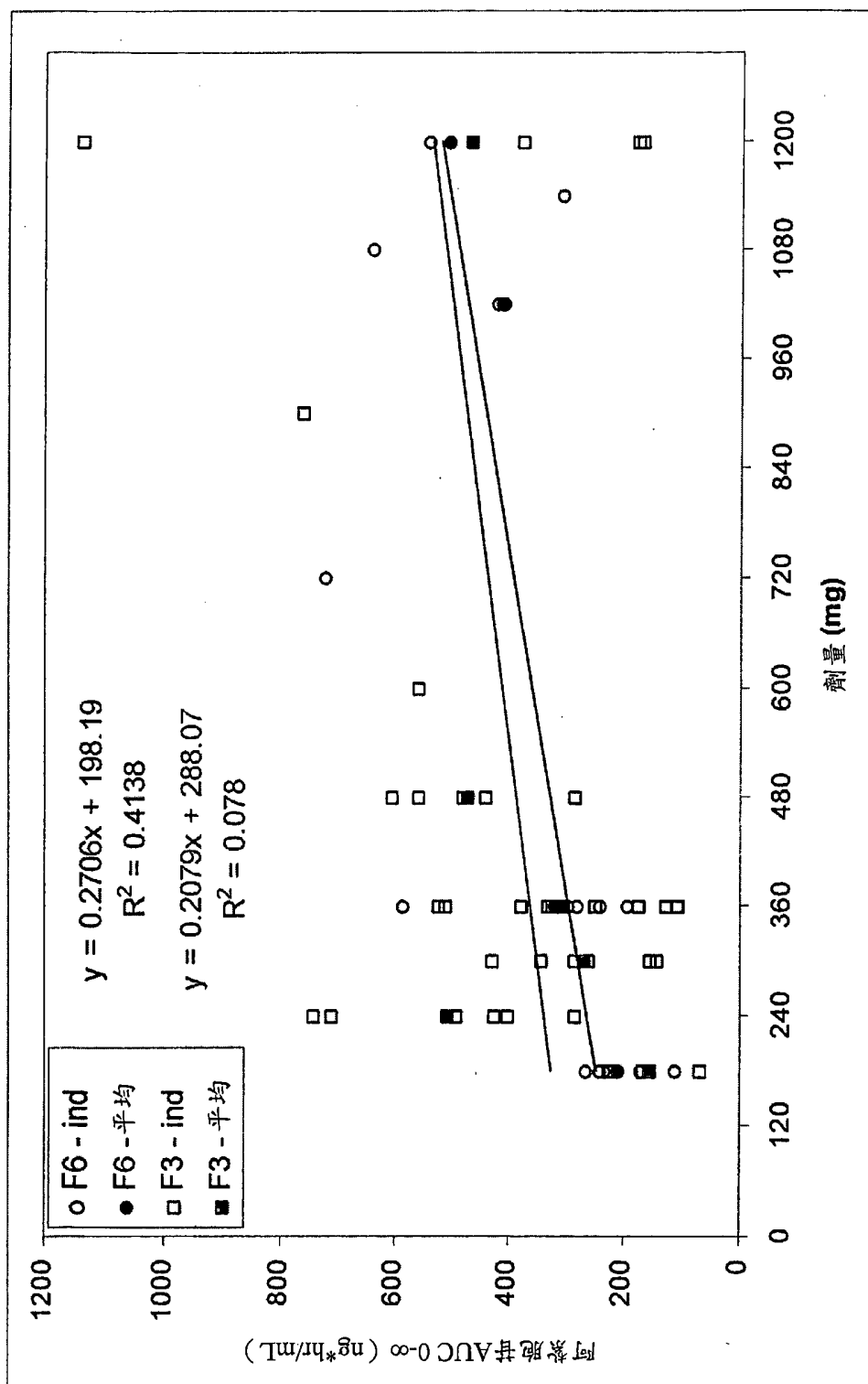


圖 18

申請專利範圍

1. 一種供口服投與之醫藥組合物，其包含治療有效量之5-氮雜胞核苷，其中該組合物為立即釋放型組合物，包含選自甘露糖醇、微晶纖維素、交聯聚維酮及硬脂酸鎂之賦形劑，及包含相對於該醫藥組合物之總重量約2重量%之d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其係經非腸溶包衣包覆。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其基本上無胞核苷去胺酶抑制劑。
4. 如請求項1之醫藥組合物，其基本上無四氫尿苷。
5. 如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含額外治療劑。
6. 如請求項1之醫藥組合物，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約40 mg。
7. 如請求項1之醫藥組合物，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約400 mg。
8. 如請求項1之醫藥組合物，其中該5-氮雜胞核苷之量為至少約1000 mg。
9. 如請求項1之醫藥組合物，其在向個體口服投與之後達成至少約200 ng-hr/mL之曲線下面積值。
10. 如請求項1之醫藥組合物，其在向個體口服投與之後達成至少約400 ng-hr/mL之曲線下面積值。
11. 如請求項1之醫藥組合物，其在向個體口服投與之後達成至少約100 ng/mL之最大血漿濃度。
12. 如請求項1之醫藥組合物，其在向個體口服投與之後達成至少約200 ng/mL之最大血漿濃度。
13. 如請求項1之醫藥組合物，其在向個體口服投與之後達到最大血

漿濃度之時間小於約180分鐘。

14. 如請求項1之醫藥組合物，其在向個體口服投與之後達到最大血漿濃度之時間小於約90分鐘。
15. 如請求項1之醫藥組合物，其在向個體口服投與之後達到最大血漿濃度之時間小於約60分鐘。
16. 如請求項2之醫藥組合物，其中該非腸溶包衣係糖層包衣、薄膜包衣或壓縮包衣。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其中該薄膜包衣係纖維素醚聚合物。
18. 如請求項17之醫藥組合物，其中該纖維素醚聚合物係羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素或甲基纖維素。
19. 如請求項1之醫藥組合物，其為單一單位劑型。
20. 如請求項19之醫藥組合物，其中該單一單位劑型為錠劑或膠囊。
21. 一種如請求項1至20中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備用以治療與異常細胞增殖有關之疾病或病症的藥劑。
22. 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為骨髓發育不良症候群、急性骨髓性白血病、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌或結腸直腸(colorectal)癌。
23. 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為骨髓發育不良症候群或急性骨髓性白血病。
24. 如請求項21之用途，其中該藥劑係與額外治療劑組合使用。