



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116854745 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 10

(21) 申请号 202310745029.1

C07C 61/04 (2006.01)

(22) 申请日 2016.06.27

C07C 61/09 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07C 61/24 (2006.01)

62/184,591 2015.06.25 US

C07C 61/29 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07C 57/36 (2006.01)

201680037094.7 2016.06.27

C07C 59/01 (2006.01)

(71) 申请人 新纳特产品公司

A61K 31/555 (2006.01)

地址 美国新泽西州爱迪生镇奥古斯塔大道
12号

A61K 31/194 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(72) 发明人 刘晓忠

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 谭玮

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

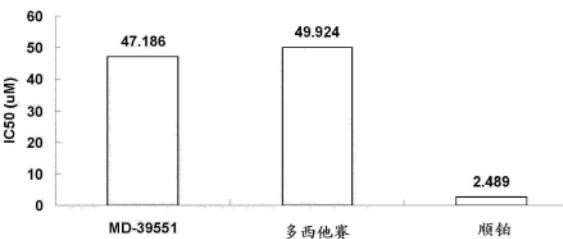
权利要求书4页 说明书26页 附图10页

(54) 发明名称

药物共晶组合物及其用途

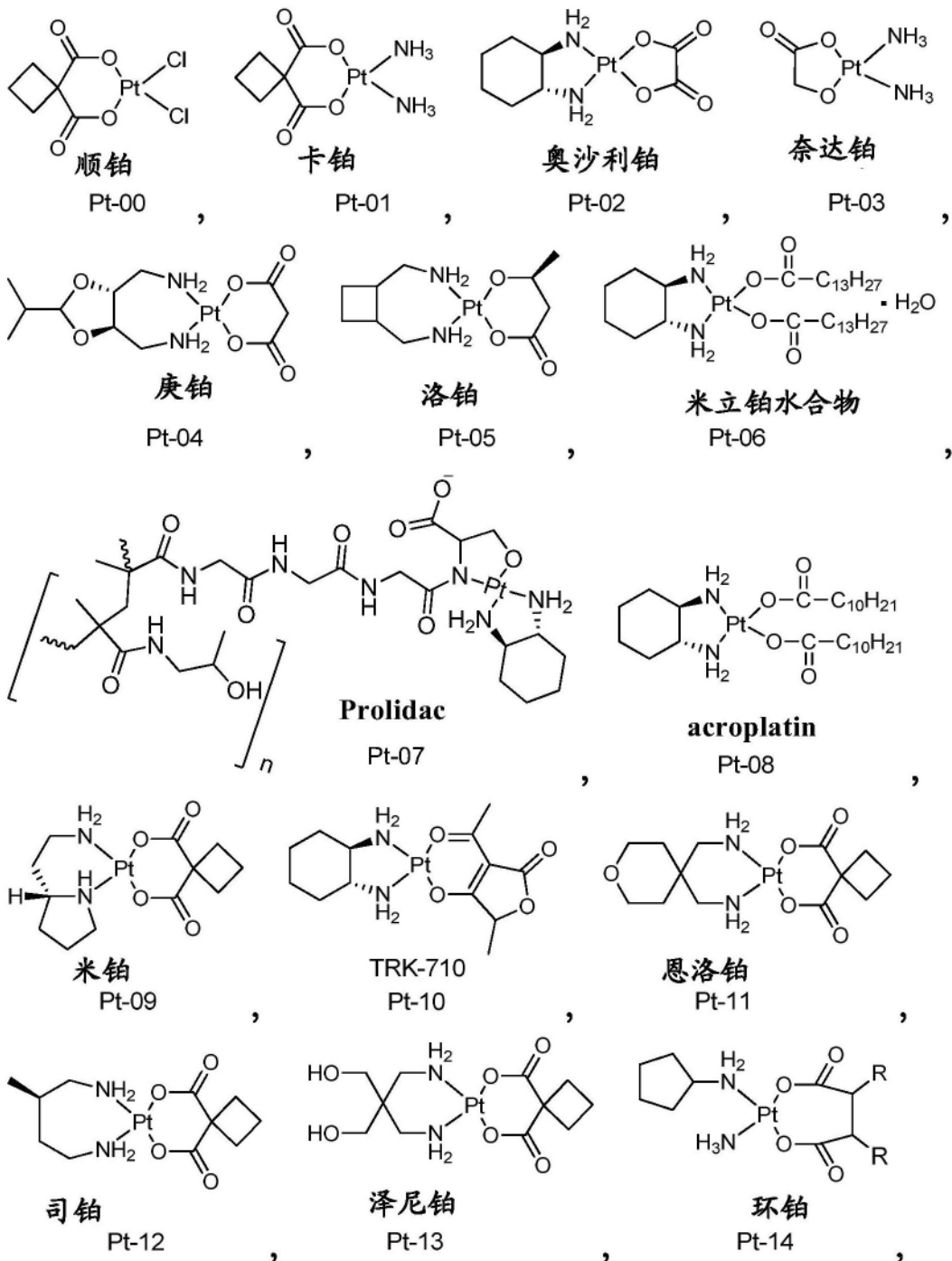
(57) 摘要

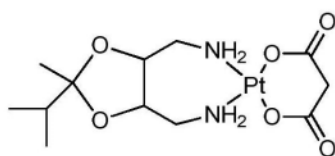
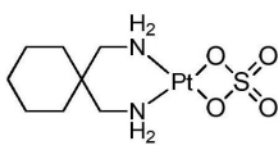
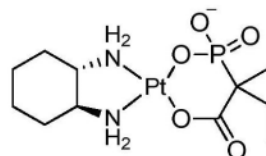
本发明涉及一系列铂类似物的共晶及它们的药物应用。本发明的共晶可以用于治疗或预防癌症和病毒感染。



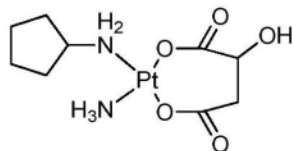
1. 包含铂类似物 $\begin{matrix} R_1 & R_3 \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & Pt \\ & \diagup \quad \diagdown \\ R_2 & R_4 \end{matrix}$ 和二酸 $\begin{matrix} & H & O \\ & | & || \\ H-O & -C & -R_5 \\ & | & || \\ & H & O \end{matrix}$ 的共晶, 其中铂类似物 $\begin{matrix} R_1 & R_3 \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & Pt \\ & \diagup \quad \diagdown \\ R_2 & R_4 \end{matrix}$ 选自由

下述组成的组:

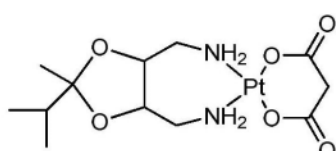


2053R
Pt-15螺铂
Pt-16

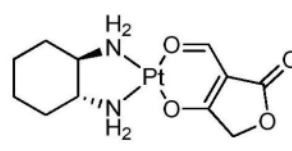
Pt-17



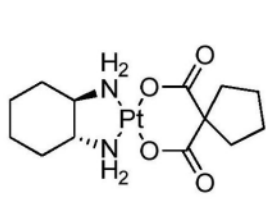
Pt-18



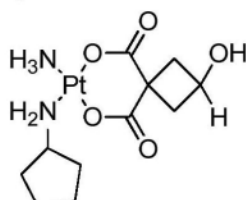
Pt-19



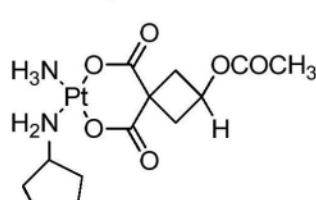
Pt-20



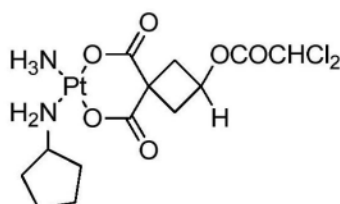
Pt-21



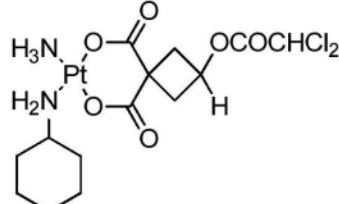
Pt-22



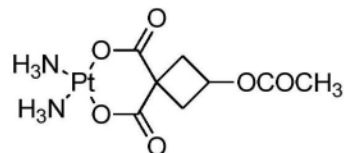
Pt-23



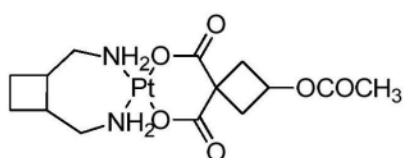
Pt-24



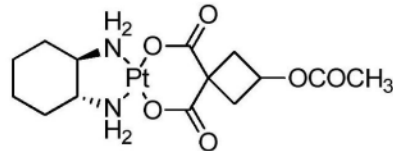
Pt-25



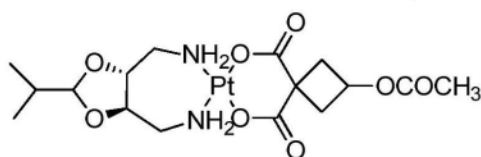
Pt-26



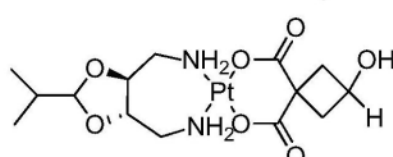
Pt-27



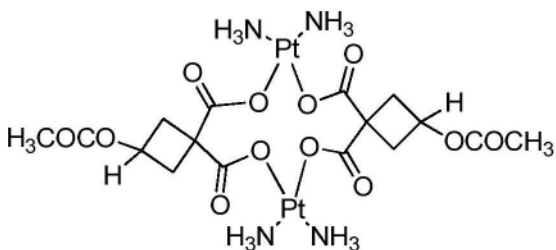
Pt-28



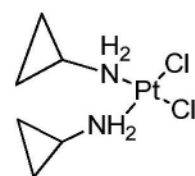
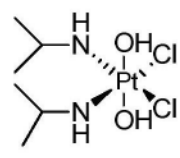
Pt-29



Pt-30



Pt-31

JM 11
Pt-32

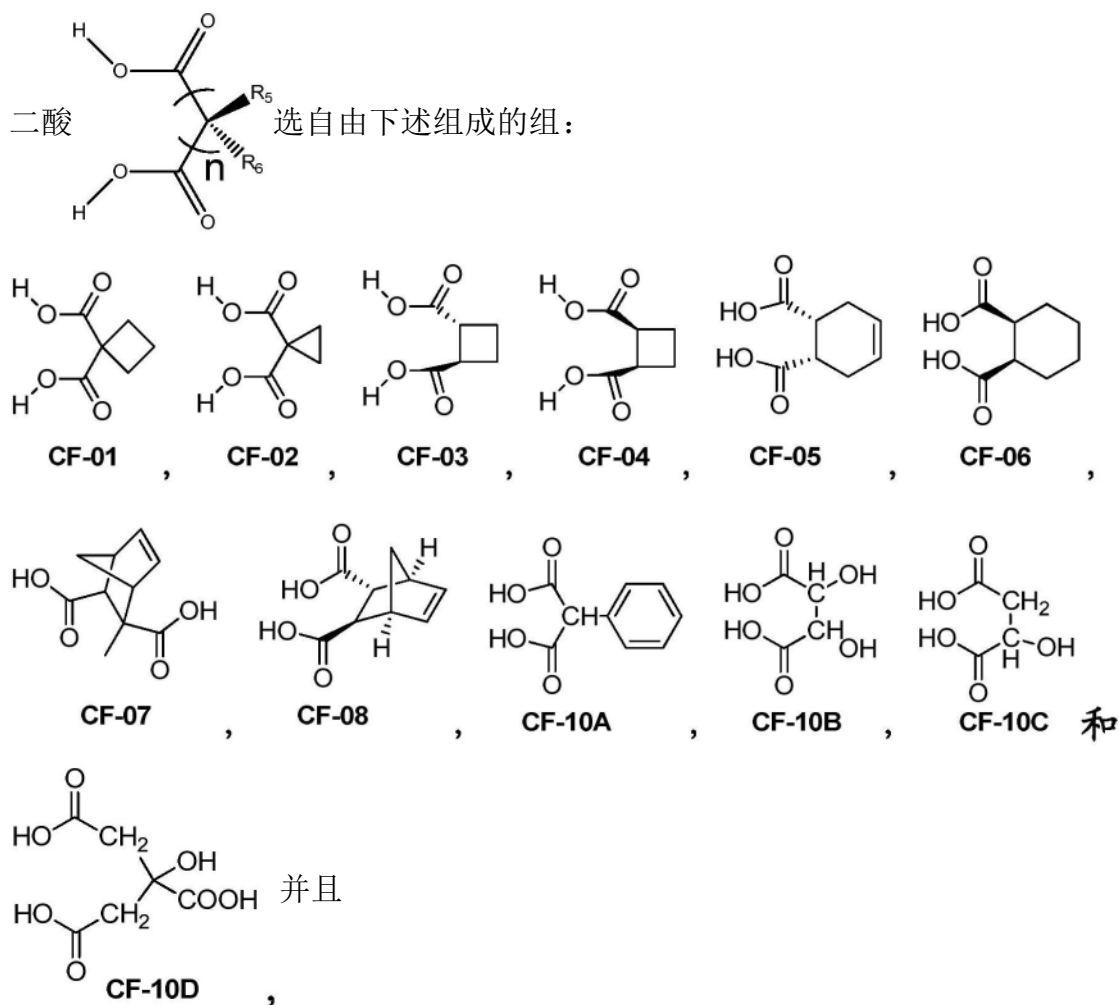
异丙铂

Pt-33

并且

, 和

;



其中当铂类似物是卡铂(Pt-01)时,二酸不具有CF-01,CF-04,CF-10A,CF-10B,CF-10C,CF-10D的结构。

2. 权利要求1的共晶,其中所述铂类似物和所述二酸以1:1的比例结合。

3. 权利要求1的共晶,其中所述二酸是共晶前体,并且所述铂类似物是共晶前体和活性药物成分(API)。

4. 权利要求1的共晶,其中所述铂类似物选自由式Pt-01,Pt-02,Pt-03和Pt-05组成的组。

5. 权利要求1的共晶,其中所述二酸选自由式CF-01,CF-02,CF-08组成的组。

6. 权利要求1的共晶,其中所述铂类似物选自由式Pt-01,Pt-02,Pt-03和Pt-05组成的组,并且所述二酸选自由式CF-01,CF-02,CF-08组成的组。

7. 权利要求1的共晶,所述共晶选自由以下组成的组:

包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-02的二酸的共晶,
 包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-08的二酸的共晶,
 包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-01的二酸的共晶,
 包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-02的二酸的共晶,
 包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-08的二酸的共晶,
 包含以1:1比例结合的式Pt-03的铂类似物和式CF-01的二酸的共晶,和
 包含以1:1比例结合的式Pt-05的铂类似物和式CF-01的二酸的共晶。

8. 权利要求1的共晶,其包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-02的二酸,并具有包含在 8.8° , 9.0° , 12.0° , 13.2° , 17.7° , 18.0° , 19.1° 和 $20.8^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的x-射线粉末衍射(XRPD)图谱。

9. 权利要求1的共晶,其包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-08的二酸,并且具有包含在 6.3° , 14.4° , 14.9° , 15.3° , 20.0° , 22.7° 和 $24.6^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。

10. 权利要求1的共晶,其包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-02的二酸,并且具有包含在 7.3° , 9.4° , 10.1° , 12.5° , 13.6° 和 $23.4^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。

药物共晶组合物及其用途

[0001] 本申请是申请日为2016年6月27日、申请号为201680037094.7、发明名称为“药物共晶组合物及其用途”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一系列铂类似物与二酸的共晶(co-crystal)以及这些共晶的药物应用。本发明的共晶可以用于治疗或预防各种疾病,例如癌症和病毒感染。

技术背景

[0003] 对基于铂的抗肿瘤药物的兴趣起源于20世纪60年代,Rosenberg偶然发现铂(Pt)复合物抑制细胞分裂。自从1978年顺铂被批准用于治疗睾丸癌和卵巢癌以来,顺铂已经成为世界上使用最广泛的三种抗肿瘤药物之一。基于铂的抗癌药物已经彻底改变了癌症化疗的方式,并继续广泛用于临床,特别是用于处理卵巢肿瘤,睾丸肿瘤和头颈部肿瘤。成千上万的铂化合物已被合成和评估为潜在的抗肿瘤药物,超过28个已进入人临床试验。然而,与铂类药物使用相关的几种类型的剂量限制性毒性,大多数患者的部分抗肿瘤反应,药物耐药性的发展,肿瘤复发和其他挑战严重限制了患者的生活质量。因此,开发新的改善铂疗法的策略是可取的。

[0004] 继续针对改进的铂抗肿瘤药物的研究。在顺铂引入后的几年中,新型铂抗肿瘤药物的设计主要集中在直接顺铂类似物上,这些类似物遵循Cleare和Hoeschele在1973年总结的一系列构效关系。许多研究人员采取了完全不同的方法进行Pt药物设计,并产生了与传统构效关系不一致、但仍显示出抗肿瘤活性的化合物。

[0005] 卡铂是第二代铂类似物之一,其毒性低于顺铂,可以以比顺铂显著更高的剂量(高达2000毫克/剂量)给药。它已经获得全球的许可,并已经实现了常规临床使用。不幸的是,卡铂的继续使用受限于严重的剂量限制性副作用和内在或获得性药物抗性。

[0006] 与二十世纪七十年代和八十年代相比,近年来第三代铂类药物的设计已经从早期的经验结构-活性关系和仅仅顺铂类似物的合成中清楚地转移出来。相反,努力的目标是设计能够规避特定耐药性机制的化合物,并设计具有完全不同作用模式的非常规铂化合物。由于第三代化合物经历临床试验,希望它们将显示出比目前的药物显著的临床优势,特别是在铂药物耐药性领域。

[0007] 同时,药物共结晶技术已经引起了学术界、工业界和治疗界的广泛关注,它通过使用晶体工程使得两种或更多种纯化合物共结晶以创造出新的功能材料。具体而言,药物共晶被定义为“这样的共晶,其中靶分子或离子是活性药物成分,API,且它通过氢键与共晶前体(co-crystal former)结合(bond)。”Almarsson M.和Zaworotko J.,Chem.Commun.2004:1889.药物共晶是非离子超分子复合物,且可用于改善药物开发过程中例如溶解度、稳定性和生物利用度等理化性质,而无需改变活性药物成分(API)的化学组成。

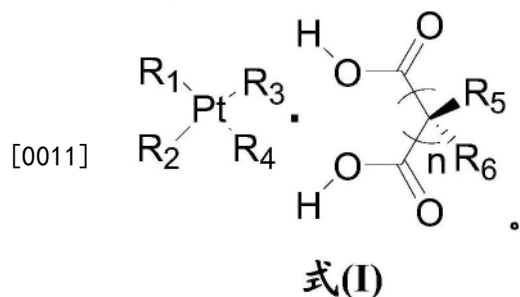
[0008] 因此,使用共结晶技术改善顺铂、卡铂和其他铂的理化性质和治疗性质是所希望的。在某些情况下,没有必要改变作为API的铂的基础结构,而可以改善性质,如溶解度、稳

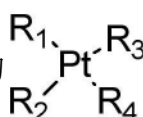
定性、渗透性和生物利用度。例如,它可能会显著增强铂API(使用共结晶)的生物利用度,使得共晶可以在一定的使用环境中在治疗上有效且维持延长时间段的水平。

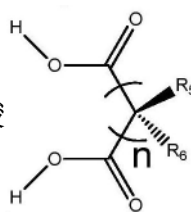
[0009] 本发明提供一系列包含铂类似物和二酸作为共晶前体(coformer)的共晶。本发明的共晶可以满足一个或多个目标目的,例如但不限于提高溶解度,稳定性和生物利用度以及在药物应用中的更多的通用性。

发明内容

[0010] 本发明提供一系列包含铂类似物和二酸的共晶。在一些实施方案中,共晶具有式(I)的结构:



[0012] 在一些实施方案中,铂类似物  选自表1-5中列出的Pt-00至Pt-33和SPI-

77的结构。在一些实施方案中,二酸  选自表6中列出的式CF-01,CF-02,CF-03,

CF-04,CF-05,CF-06,CF-07,CF-08,CF-10A,CF-10B,CF-10C和CF-10D。

[0013] 一方面,在铂类似物(活性药物成分(API))和二酸(共晶前体)通过氢键结合在一起时,形成本发明的共晶。在一些实施方案中,其他非共价相互作用也可以在共晶中。在一个实施方案中,其他非共价和共价相互作用也可以存在于共晶中。

[0014] 另一方面,本发明提供了包含式I的共晶化合物的药物组合物,其中所述共晶包含铂类似物和二酸。在药物组合物的一些实施方案中,铂类似物是API。

[0015] 本发明的一个方面涉及提供足够水平的生物利用度的基于铂类似物的共晶,其在药物应用中是在治疗上有效的并且维持水平,持续在治疗上有效的时间段。

[0016] 本发明的另一方面是提供在某些适应症中共晶(例如形式I的共晶)化合物的用途;在一些实施方案中,共晶化合物的用途超出了卡铂本身的用途。在一些实施方案中,本发明涉及在有需要的受试者中治疗或预防疾病,包括给所述受试者施用包含式I的共晶化合物的药物组合物,其中所述化合物处于治疗有效量。在一些实施方案中,所述疾病是癌症;在其他实施方案中,所述疾病是病毒感染。

[0017] 在一个方面,本发明涉及包含本发明的共晶化合物的药物组合物的用途,其中通过使癌细胞与有效量的化合物接触来诱导癌细胞中的细胞死亡。

[0018] 在治疗癌症的一些实施方案中,所述化合物的治疗有效量为约0.01至约10毫克/

千克体重,并且在某些特定实施方案中为约0.01至约5毫克/千克体重。

[0019] 在治疗病毒疾病的一些实施方案中,所述化合物的治疗有效量为约0.01至约10毫克/千克体重,并且在某些特定实施方案中为约0.01至5毫克/千克体重。

附图说明

[0020] 图1显示了在PC-3前列腺癌细胞系中MD-39551和对照化学药品多西他赛和顺铂的 IC_{50} 值。

[0021] 图2显示了在LNCaP前列腺癌细胞系中MD-39551和对照化学药品多西他赛和顺铂的 IC_{50} 值。

[0022] 图3显示了在胎肝细胞HL-7002中MD-39551和对照化学药品多西他赛和顺铂的 IC_{50} 值。

[0023] 图4显示了在人胚胎肾细胞系HEK293中MD-39551和对照化学药品多西他赛和顺铂的 IC_{50} 值。

[0024] 图5显示了在结直肠癌细胞系HCT-116中MD-39703和MD-39433以及对照化学药品奥沙利铂和5-FU的 IC_{50} 值。

[0025] 图6显示了在结直肠癌细胞系HT-29中MD-39703和MD-39433以及对照化学药品奥沙利铂和5-FU的 IC_{50} 值。

[0026] 图7显示了在胎肝细胞HL-7002中MD-39703和MD-39433以及对照化学药品奥沙利铂和5-FU的 IC_{50} 值。

[0027] 图8显示了人胚胎肾细胞系HEK293中MD-39703和MD-39433以及对照化学药品奥沙利铂和5-FU的 IC_{50} 值。

[0028] 图9显示了共晶MD-36042的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。

[0029] 图10显示了共晶MD-36042的扫描电子显微镜法(SEM)图像。

[0030] 图11显示了共晶MD-39551的XRPD图谱。

[0031] 图12显示了共晶MD-39551的差示扫描量热法(DSC)结果。

[0032] 图13显示了共晶MD-39551的SEM图像。

[0033] 图14显示了共晶MD-39442的XRPD图谱。

[0034] 图15显示了共晶MD-39433的XRPD图谱。

[0035] 图16显示了共晶MD-39433的SEM图像。

[0036] 图17显示了共晶MD-39703的XRPD图谱。

[0037] 图18显示了共晶MD-39703的DSC结果。

[0038] 图19显示了共晶MD-39703的SEM图像。

[0039] 图20显示了共晶HP-309的XRPD图谱。

[0040] 图21显示了共晶MD3176的XRPD图谱。

[0041] 发明详述

[0042] 对某些实施方案的下述描述本质上只是示例性的,决不打算限制本发明、其用途或使用。如通篇使用的,范围被用作描述范围内的每个值的简写。范围内的任何值都可以选择为范围的终点。此外,本文中引用的所有文献都通过引用被整体并入本文。如果本公开内容中的定义与引用的文献发生冲突,则以本公开内容为准。除非另有定义,此处所使用的所

有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域技术人员之一通常理解的相同含义。所有的在本文中所引用的专利和出版物是通过引用被整体并入。

[0043] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文所述化合物或化合物的组合的量,所述量足以影响预期的应用,包括但不限于预防或治疗疾病。治疗有效量可以取决于预期的应用(体外或体内)、或受试者和待治疗的疾病状况(例如,受试者的重量、年龄和性别)、疾病状况的严重程度、施用的方式等,它们可以被本领域的普通技术人员容易地确定。所述术语也适用于剂量,它将诱导靶细胞和/或组织的特定应答(例如,减少细胞增殖和/或组织的形态学改变)。具体剂量将取决于所选择的特定化合物、要遵循的给药方案、化合物是否与其他化合物组合施用、给药时间、施用的组织、以及携带化合物的物理递送系统。

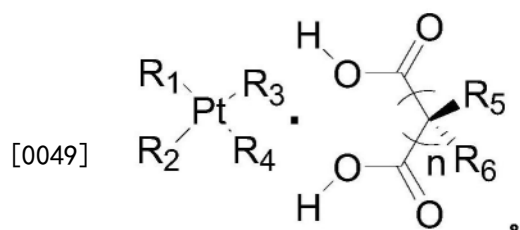
[0044] 如在本文所使用的术语“治疗效果”涵盖治疗益处和/或预防性益处。“预防效果”(例如,术语诸如“预防(prophylaxis)”、“防止(prevent)”和“减少进展的可能性”)包括通过在疾病或病症发作前通过施用药物,延缓或消除疾病或病症的出现,延缓或消除疾病或病症的症状的发作,减缓、停止或逆转疾病或病症的进展,或其任何组合。“治疗效果”(如用术语诸如“治疗(treatment)”和“医治(treat)”)包括通过在疾病或病症的发作后施用药物,减少或消除疾病或病症的出现,减少或消除疾病或病症的症状,减缓、停止或逆转疾病或病症的进展,或它们的任意组合。

[0045] 如在本文所使用的术语“受试者”是指人类或非人类的动物。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人。

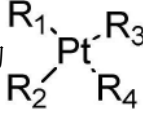
[0046] 当使用本文所描述的范围以描述例如,物理或化学性质,如分子量或化学式时,意欲包括范围的所有组合和亚组合和其中具体的实施方案。当涉及到数字或数值范围时,使用术语“约”意旨所涉及的数字或数值范围是在实验变异性(或在统计实验误差内)内的近似值,且因此数字或数值范围可能变化。在一些实施方案中,变化是0%至15%;在一些特定的实施方案中,0%至10%;以及在其他实施方案中,从所述数字或数值范围的0%至5%。术语“包含(comprising)”(及相关术语,如“含有(comprise)”或“含(comprises)”或“具有”或“包括(including)”)包括那些实施方案,诸如,例如任意组成的物质、方法或过程的实施方案,所述物质、方法或过程“由所描述的特征组成”或“基本上由所描述的特征组成”。

[0047] 本发明使用的化合物还包括那些化合物的结晶和无定形形式,包括,例如,化合物的多晶型物、假多晶型物(pseudopolymorphs)、溶剂化物、水合物、未溶剂化的多晶型物(包括无水物(anhydrides)),构象多晶型物,和无定形形式,以及它们的混合物。“共晶化合物”是指由共晶制成的结晶和无定形形式,其中“由...制成”意旨未经改变或用已知方法处理,例如但不限于溶解、冷凝、结晶破裂、干燥、研磨、压实和聚合物薄膜涂层。“晶形”和“多晶型物”意欲包括化合物的所有的结晶和无定形形式,包括,例如,多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化的多晶型物(包括无水物)、构象多晶型和无定形形式,以及它们的混合物,除非指出特定的结晶或无定形形式。

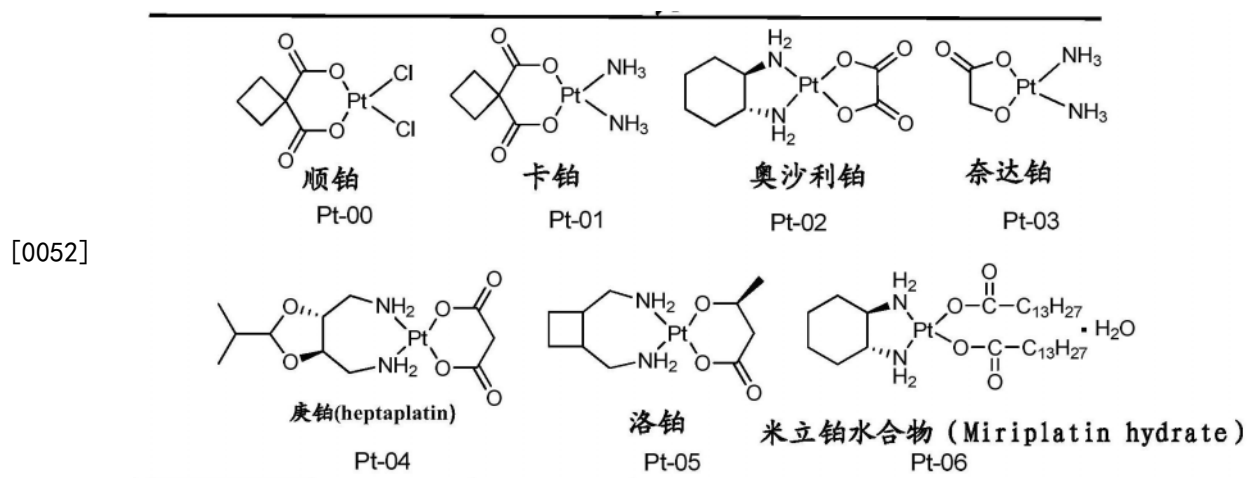
[0048] 本发明涉及一系列铂类似物的共晶及其制备和使用方法。共晶包含铂类似物和二酸(作为共晶前体(coformer))。在一些实施方案中,共晶式如式(I)所示:

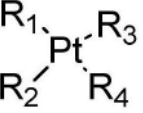


式 (I)

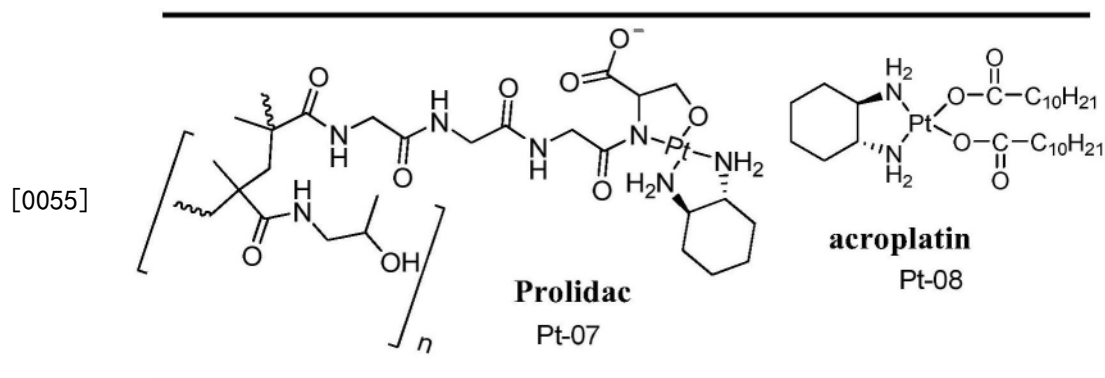
[0050] 在一些实施方案中, 铂类似物  代表已被批准或已经上市的基于铂的抗癌药物, 如表1所示。

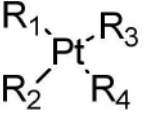
[0051] 表1



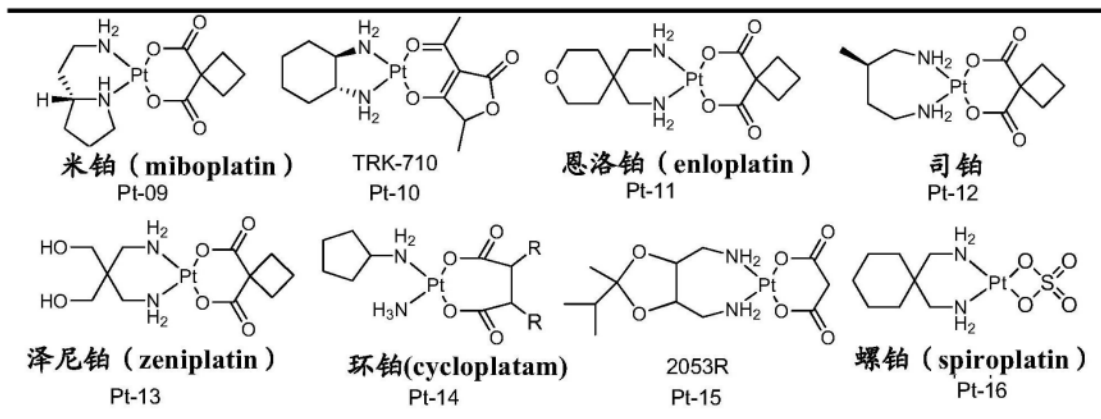
[0053] 在一些实施方案中, 铂类似物  代表表2中所示的脂质铂(lipoplatin)和其他基于铂的抗癌药物。

[0054] 表2



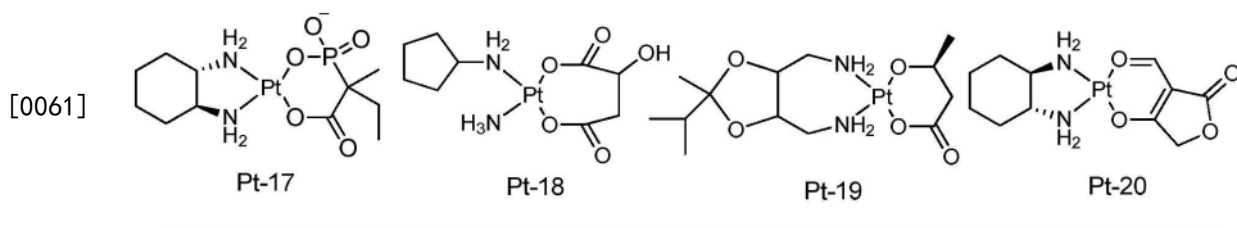
[0056] 在一些实施方案中, 铂类似物  代表表3中所示临床阶段的基于铂的抗癌药物。

[0057] 表3



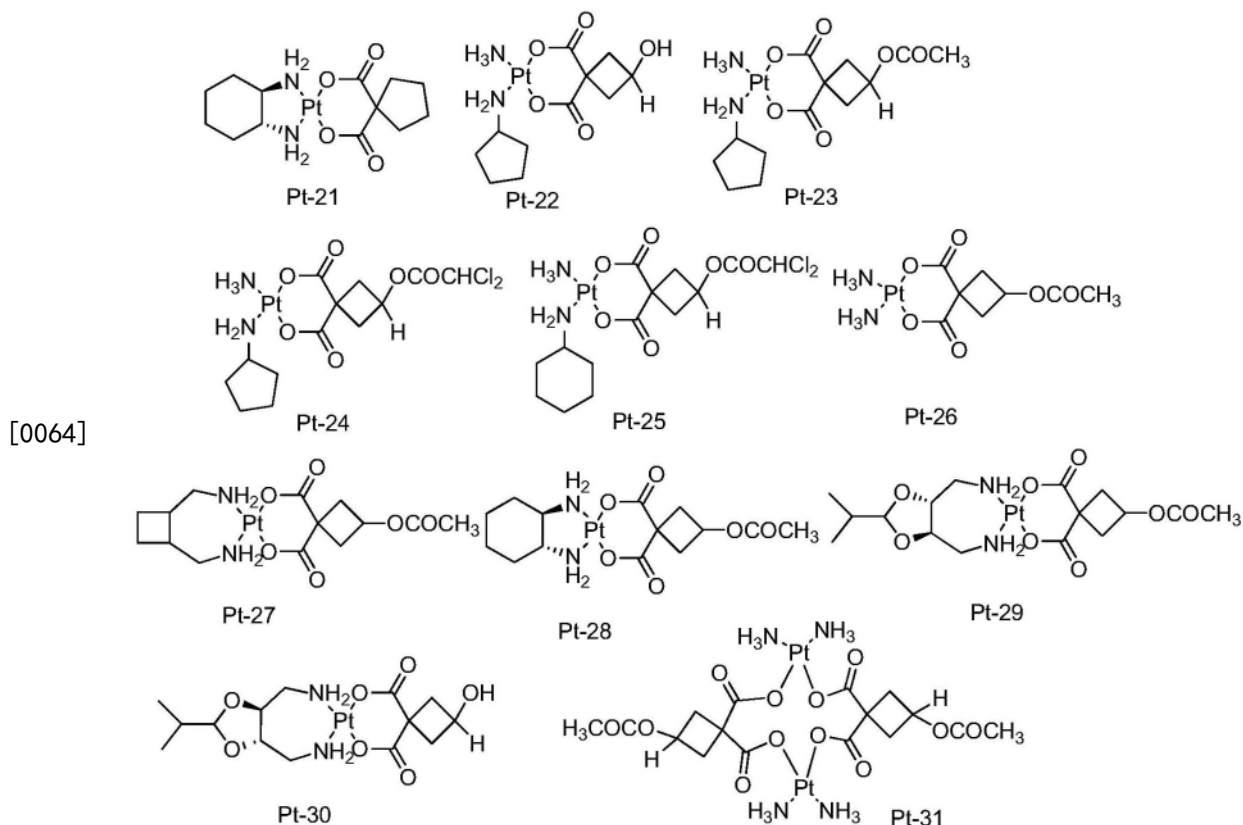
[0059] 在一些实施方案中,铂类似物 $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ Pt \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix} \begin{matrix} R_3 \\ \diagup \\ \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ 代表在研究中的基于铂的抗癌药物,如表4所示。

[0060] 表4

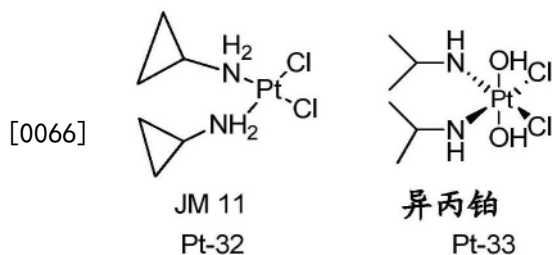


[0062] 在一些实施方案中,铂类似物 $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ Pt \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix} \begin{matrix} R_3 \\ \diagup \\ \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ 代表如表5所示的基于铂的结构。

[0063] 表5



[0065] 在一些实施方案中,铂类似物 $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ R_2-Pt-R_3 \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 代表如Wheate, S.等人Dalton Trans., 2010, Vol. 39, 8113-27中所公开的基于铂的抗癌药物JM11和异丙铂。JM11和异丙铂的结构如下所示:

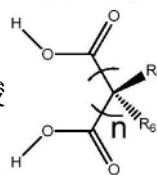


[0067] 在式(I)的一些实施方案中,n是选自0至5的整数;在式(I)的一些实施方案中,n是选自2至5的整数。在一些实施方案中,当 $n \geq 2$ 时,二酸上的碳原子可以通过单键或双键连接。

[0068] 在一些实施方案中,铂类似物和二酸以1:1的比例结合。

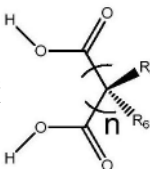
[0069] 在一些实施方式中, R_5 和 R_6 彼此相同或不同,并且独立地表示氢,卤素,氨基,C1-C6烷基,氰化物基团(cyanide group),羟基,酰基,磷酰基,偶磷氨基(phosphoroamido group),羟基羧基,苯基或脂肪族基团,或者 R_5 和 R_6 连接形成取代或未取代的C3-C6环烷基或苯基。

[0070] 在一些实施方案中,二酸



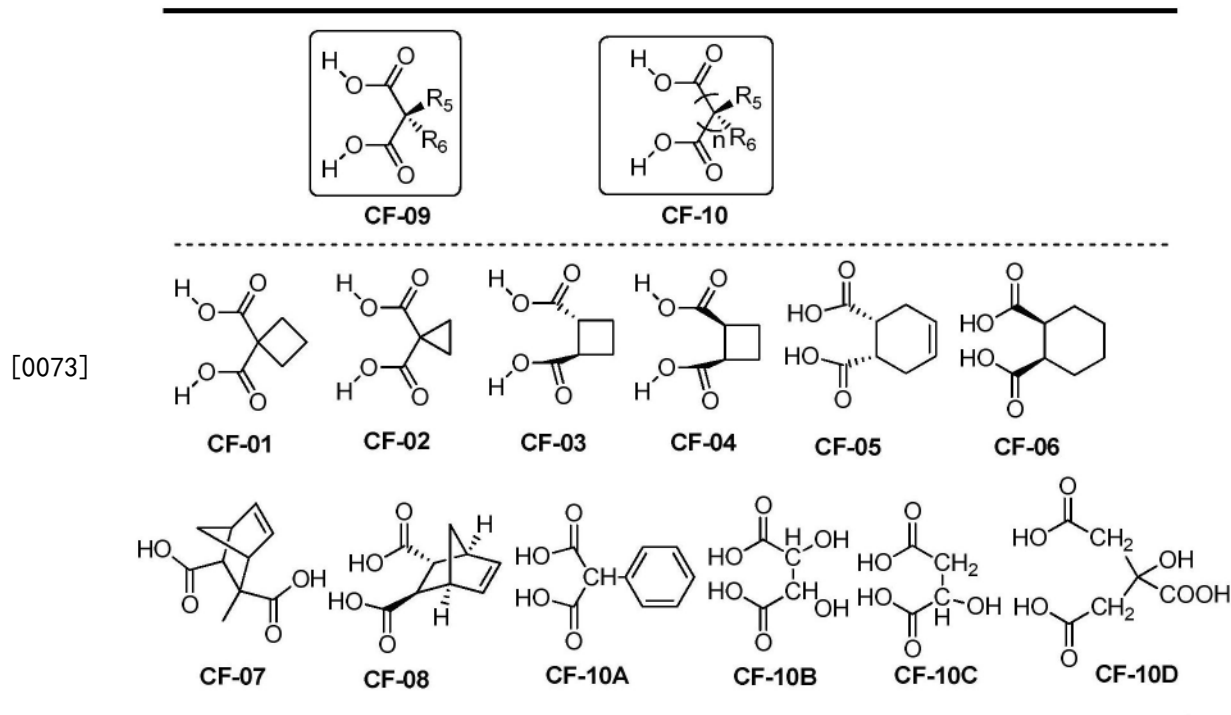
可以选自草酸,1,3-丙二酸,1,4-丁二酸,1,5-戊二酸,顺式丁烯二酸,2-羟基-1,4-丁二酸(苹果酸),2,3-二羟基-1,4-丁二酸(酒石酸),2-苯基-1,3-丙二酸,1,2-二羧基环己烷,3-羟基-3-羧基-1,5-戊二酸(柠檬酸),邻苯二甲酸和1,3,4-苯三甲酸(ticarboxylic acid)。

[0071] 在一些实施方案中,二酸



可以选自表6中的式CF-01,CF-02,CF-03,CF-04,CF-05,CF-06,CF-07,CF-08,CF-10A,CF-10B,CF-10C和CF-10D。

[0072] 表6



[0074] 当铂类似物是卡铂(Pt-01)时,美国专利申请公开第20050160931号和美国专利第6,699,901号中公开的共晶不包括在本发明的共晶中。特别是铂类似物为卡铂(Pt-01)时,二酸不具有表6中所示的CF-01,CF-04,CF-10A,CF-10B,CF-10C,CF-10D的结构。

[0075] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含选自式Pt-01,Pt-02,Pt-03和Pt-05的铂类似物。

[0076] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含选自式CF-01,CF-02,CF-08的二酸。

[0077] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含选自式Pt-01,Pt-02,Pt-03和Pt-05的铂类似物和选自式CF-01,CF-02,CF-08的二酸。

[0078] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-02的二酸。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在 8.821° ,

8.961°, 11.998°, 13.160°, 17.681°, 18.001°, 19.101°和20.837°(分别四舍五入至8.8°, 9.0°, 12.0°, 13.2°, 17.7°, 18.0°, 19.1°和20.8°)(对应于**10.0166Å**, **9.8604Å**, **7.3703Å**, **6.7219Å**, **5.0120Å**, **4.9237Å**, **4.6427Å**和**4.2595Å**的d-间距)±0.2的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包含在8.821°, 8.961°, 11.998°, 13.160°, 17.681°, 18.001°, 19.101°和20.837°±0.1的衍射角2-θ处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,共晶具有包含在8.821°, 8.961°, 11.998°, 13.160°, 17.681°, 18.001°, 19.101°和20.837°±0.05的衍射角2-θ处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,共晶具有包含如图9所示的峰的x射线衍射图谱。在一些实施方案中,共晶具有基本上类似于图9所示的图谱的x射线衍射图谱。

[0079] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-08的二酸。在一些实施方案中,所述共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在6.338°, 14.437°, 14.860°, 15.281°, 19.958°, 22.682°和24.600°(分别四舍五入至6.3°, 14.4°, 14.9°, 15.3°, 20.0°, 22.7°和24.6°)(分别对应于**13.9342Å**, **6.1301Å**, **5.9567Å**, **5.7936Å**, **4.4451Å**, **3.9171Å**和**3.6158Å**的d-间距)±0.2的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包括在6.338°, 14.437°, 14.860°, 15.281°, 19.958°, 22.682°和24.600°±0.1的衍射角2-θ处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在6.338°, 14.437°, 14.860°, 15.281°, 19.958°, 22.682°和24.600°±0.05的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包含如图11所示的峰的x射线衍射图谱。在一些实施方案中,共晶具有基本上类似于图11所示的图谱的x射线衍射图谱。

[0080] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-02的二酸。在一些实施方案中,所述共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包括在7.338°, 9.401°, 10.057°, 12.535°, 13.619°和23.361°(分别四舍五入至7.3°, 9.4°, 10.1°, 12.5°, 13.6°和3.4°)(分别对应于**12.0363Å**, **9.3993Å**, **8.7877Å**, **7.0557Å**, **6.4967Å**和**3.8048Å**的d-间距)±0.2的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在7.338°, 9.401°, 10.057°, 12.535°, 13.619°和23.361°±0.1的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在7.338°, 9.401°, 10.057°, 12.535°, 13.619°和23.361°±0.05的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包含如图14所示的峰的x射线衍射图谱。在一些实施方案中,共晶具有基本上类似于图14所示的图谱的x射线衍射图谱。

[0081] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-01的二酸。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在7.079°, 9.180°和10.060°(分别四舍五入至7.1°, 9.2°和10.1°)(分别对应于**12.4769Å**, **9.6252Å**和**8.7856Å**的d-间距)±0.2的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在7.079°, 9.180°和10.060°±0.1的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在7.079°, 9.180°和10.060°±0.05的衍射角2-θ处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包含如图15所示的峰的x-射线衍射图谱。在一些实施方案中,共晶具有与如图15所示的图谱基本上类似的x-射线衍射图谱。

[0082] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-08的二酸。在一些实施方案中,所述共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在 7.858° , 11.881° , 14.463° , 15.757° , 16.999° , 17.376° 和 17.841° (分别四舍五入至 7.9° , 11.9° , 14.5° , 15.8° , 17.0° , 17.4° 和 17.8°)(分别对应于**11.2418Å**, **7.4427Å**, **6.1193Å**, **5.6194Å**, **5.2115Å**, **5.0993Å**和**4.9676Å**的d-间距) ± 0.2 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包含在 7.858° , 11.881° , 14.463° , 15.757° , 16.999° , 17.376° 和 $17.841^{\circ} \pm 0.1$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在 7.858° , 11.881° , 14.463° , 15.757° , 16.999° , 17.376° 和 $17.841^{\circ} \pm 0.05$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包含如图17所示的峰的x射线衍射图谱。在一些实施方案中,共晶具有与如图17所示的图谱基本上类似的x射线衍射图谱。

[0083] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含以1:1比例结合的式Pt-03的铂类似物和式CF-01的二酸。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在 7.181° , 9.499° , 13.740° 和 14.421° (分别四舍五入至 7.2° , 9.5° , 13.7° 和 14.4°)(分别对应于**12.2995Å**, **9.3029Å**, **6.4398Å**和**6.1371Å**的d-间距) ± 0.2 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在 7.181° , 9.499° , 13.740° 和 $14.421^{\circ} \pm 0.1$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含在 7.181° , 9.499° , 13.740° 和 $14.421^{\circ} \pm 0.05$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包含如图20所示的峰的x-射线衍射图谱。在一些实施方案中,共晶具有与如图20所示的图谱基本上类似的x-射线衍射图谱。

[0084] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含以1:1比例结合的式Pt-05的铂类似物和式CF-01的二酸。在一些实施方案中,共晶具有XRPD图谱,所述XRPD图谱包含 6.697° , 7.381° , 8.239° , 12.320° 和 16.478° (分别四舍五入至 6.7° , 7.4° , 8.2° , 12.3° 和 16.5°)(分别对应于**13.1874Å**, **11.9662Å**, **10.7224Å**, **7.1785Å**和**5.3751Å**的d-间距) ± 0.2 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,共晶具有包含在 6.697° , 7.381° , 8.239° , 12.320° 和 $16.478^{\circ} \pm 0.1$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,共晶具有包含在 6.697° , 7.381° , 8.239° , 12.320° 和 $16.478^{\circ} \pm 0.05$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,共晶具有包含如图21所示的峰的x-射线衍射图谱。在一些实施方案中,共晶具有与如图21所示的图案基本上类似的x-射线衍射图谱。

[0085] 在一些实施方案中,本发明的共晶包含:(i) 二酸,作为共晶前体(co-former);和(ii) 铂类似物,作为共晶前体(co-former)和活性药物成分(API)。在一些实施方案中,二酸和铂类似物以1:1的比例结合。

[0086] 如此处所述,本发明的共晶的固体状态是任何结晶多晶型(crystalline polymorphic form)或其混合物。共晶还可以制成无定形形式,其可以与任何晶型组合。在其他实施方案中,共晶的固体状态是无定形形式。本发明的共晶的不同形式可以通过不同的结晶过程获得,并且可以用已知技术将共晶制成无定形形式。

[0087] 本发明的共晶化合物(例如式I的共晶)可以表现出在药物应用中是在治疗上有效的足够的生物利用度水平,并将该水平在受试者中保持延长的时间段。

[0088] 本发明的共晶可以通过包括以下的方法制备:(i) 提供并混合铂类似物,二酸和适

当的溶剂, (ii)将来自步骤i)的混合物制浆或搅拌足够的时间段;和(iii)分离由此形成的共晶。在一些实施方案中,铂类似物和二酸的反应可以在30℃进行。在一些实施方式中,可以将反应后的混合物冷却至0-5℃并搅拌。

[0089] 可以调整方法的具体条件,以确保最优化的纯度、数量和/或理化性质。在一些实施方案中,该适当的比例在下述的摩尔范围内:1:0.1-1:20、1:0.2-1:20、1:0.3-1:20、1:0.4-1:20、1:0.5-1:20、1:0.6-1:20、1:0.7-1:20、1:0.8-1:20、1:0.9-1:20、1:1-1:20、1:2-1:20、1:3-1:20、1:4-1:20、1:5-1:20、1:6-1:18、1:7-1:15、1:8-1:13、1:9-1:12或1:10-1:11。在一些实施方案中,适当比例为约1:1(摩尔)。在一些实施方案中,用于制浆或搅拌混合物的时间段可以在下述范围内:0.1-24小时、0.2-12小时、0.25-6小时、0.3-2小时、0.4-1小时或0.5-1小时。在一些实施方案中,用于制浆或搅拌混合物的时间段可以为约0.5小时。在一些实施方案中,共晶化合物可经干燥、过滤、离心、移液或它们的组合获得。在一些实施方案中,可以通过离心获得共晶化合物。

[0090] 在一些实施方案中,铂类似物和二酸的反应可以在30℃进行。在一些实施方案中,可以将反应后的混合物冷却至0-5℃并搅拌。

[0091] 本发明涉及本发明的共晶化合物的药物应用,以及在有此需要的受试者中治疗或预防疾病的方法。在一些实施方案中,所述方法包括给所述受试者施用包含治疗有效量的本发明的一种或多种共晶化合物的药物组合物。

[0092] 在一些实施方案中,本发明的共晶化合物表现出有利的治疗性质。例如,在一些实施方案中,与卡铂或其它已知药物相比,本发明的共晶化合物可以更有效地杀死癌症或病毒感染的细胞。在其他实施方案中,与卡铂或其它已知药物相比,本发明的共晶化合物可能不太有效地杀死癌细胞或病毒感染的细胞,或具有实质上类似的效果,但对健康和正常细胞的毒性较小,从而产生净健康效益。例如,与在治疗癌细胞或病毒感染的细胞中已知铂类似物相比,MD39551(如表7中所示)的共晶化合物可能比顺铂和卡铂的毒性更小并且更稳定。此外,MD39433或MD39703(如表7所示)共晶化合物可能比奥沙利铂和卡铂的毒性更小且更稳定。在一些实施方案中,MD39551,MD39433或MD39703的化合物可以提供减少的副作用。在一些实施方案中,MD39551,MD39433或MD39703的化合物在药物应用中可表现出更多的通用性(例如,当与卡铂相比时)。

[0093] 在一些实施方案中,本发明的基于卡铂的共晶化合物显示有利的理化性质。例如,在一些实施方案中,MD39551,MD39433或MD39703的化合物可具有提高的溶解度,稳定性和生物利用度。例如,与卡铂相比,MD39551,MD39433或MD39703的化合物可以是更稳定的并且可以在各种剂量的固体形式中是稳定的。同时,MD39551,MD39433或MD39703化合物的水溶性可能高于卡铂,这提供制剂和施用的显著更多可能性。

[0094] 在一些实施方案中,所述药物组合物可以由本发明的共晶化合物组成。在一些实施方案中,所述药物组合物可以包含本发明的共晶和至少一种额外的治疗剂或辅助治疗剂。额外的治疗剂或辅助治疗剂可以选自但不限于:叶酸、辅酶Q10、姜黄素、谷胱甘肽(GSH)、芦荟、谷维素、5-氟尿嘧啶、硼替佐米或它们的组合。根据所要治疗的特定疾病,所述额外的治疗剂或辅助治疗剂可以包括已知的药物。在一些实施方案中,所述额外的治疗剂或辅助治疗剂可以包括已经被临床接受治疗或预防疾病的药物。

[0095] 在一些实施方案中,所述药物组合物可以包括本发明的共晶化合物和药学上可接

受的载体或赋形剂。“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”旨在包括任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂(antibacterial)和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂和惰性成分。这类药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂用于活性药物成分的应用是众所周知的。除非任何常规药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂与活性药物成分不相容,否则所述任何常规药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂在本发明的治疗组合物中的应用被考虑。其他活性药物成分,如其他药物,也可以纳入所述组合物和方法。

[0096] 另一方面,在药物组合物中施用给受试者的本发明的共晶化合物的量可以是约0.005至20毫克/千克体重、约0.005至10毫克/千克体重、约0.005至5毫克/千克体重、约0.005至2.5毫克/千克体重、0.01至20毫克/千克体重、约0.01至10毫克/千克体重、约0.01至5毫克/千克体重、约0.01至2.5毫克/千克体重、0.1至20毫克/千克体重、约0.1至10毫克/千克体重、约0.1至5毫克/千克体重或约0.1至2.5毫克/千克体重。化合物的具体量取决于要治疗的特定疾病和受试者的具体病症。

[0097] 另一方面,药物组合物的施用包括本发明的共晶化合物可以至少持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77、84、91或98天。在一些实施方案中,药物组合物的施用可持续至少一周。在一些实施方案中,药物组合物的施用可持续至少两周。具体的用药期取决于所要治疗的特定疾病和受试者的具体病症。

[0098] 本发明在不同的方面和实施方案中涉及本发明的共晶用于预防或治疗各种疾病的用途,以及通过施用药物组合物治疗或预防疾病的方法,所述药物组合物包含本发明的共晶化合物。要治疗或预防的疾病包括但不限于癌症和病毒感染。例如,共晶可以是MD39551,MD39433或MD39703。

[0099] 在一些实施方案中,所述疾病是癌症。在一些实施方案中,癌症选自:膀胱癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、肛门癌、胰腺癌、鳞状细胞癌,包括头颈部癌、肾细胞癌、皮肤基底细胞癌(BCC)、皮肤鳞状细胞癌(SCC)、黑色素瘤、卵巢癌、小细胞肺癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、胃肠道间质瘤、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、骨肉瘤、胃癌、口腔癌、口咽癌、胃癌、肾腺癌、肝癌、前列腺癌、食道癌、睾丸癌、妇科癌、结直肠癌、脑癌、血癌(leukemia)、白血病(leucocythemia)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞性白血病(SLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、霍奇金淋巴瘤、B细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)、Burkitt淋巴瘤、沃尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)、Burkitt淋巴瘤、多发性骨髓瘤和骨髓纤维化。

[0100] 在一些实施方案中,包含本发明的共晶化合物的所述药物组合物可用于预防或治疗前列腺癌、结直肠癌或肾腺癌。在一些实施方案中,本发明用于预防或治疗癌症的共晶的治疗有效量可以为约0.01至约10毫克/千克体重。在另一实施方案中,本发明预防或治疗癌症的共晶化合物的治疗有效量为约0.01至约5毫克/千克体重。

[0101] 在一些实施方案中,所述疾病是病毒感染。在一些实施方案中,所述病毒是DNA病毒或RNA病毒。例如,在一些实施方案中,病毒可能是DNA病毒,例如包括但不限于腺病毒、单纯疱疹病毒、人类papillomavirus、维生素K病毒、天花病毒、乙型肝炎病毒(HBV)和细小病毒B19。在其它实施方案中,所述病毒可能是RNA病毒,包括但不限于人星状病毒、诺沃克病毒、甲型肝炎病毒(HAV)、严重急性呼吸综合征病毒、丙型肝炎病毒(HCV)、黄热病毒、登革热病

毒、西尼罗病毒、TBE病毒、风疹病毒、戊型肝炎病毒(HEV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、流感病毒、Lassa病毒(LASV)、克里米亚-刚果出血热病毒、汉坦病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、狂犬病毒和丁型肝炎病毒(HDV)、轮状病毒、环状病毒、科婢病毒(coltivirus)、新环状病毒(Banna virus)。

[0102] 在一些实施方案中,所述药物组合物可用于预防或治疗HBV、HCV、HIV或汉坦病毒引起的病毒感染。在一些实施方案中,本发明预防或治疗病毒感染的共晶化合物的治疗有效量为约0.01至约10毫克/千克体重。在另一个实施方案中,本发明预防或治疗癌症的共晶化合物的治疗有效量为约0.01至约5毫克/千克体重。

[0103] 在一些实施方案中,本发明提供一种在有需要的受试者中治疗、预防、减轻或缓解前列腺癌、结直肠癌、肾腺癌或白血病的症状,和/或减缓或停止前列腺癌、结直肠癌、肾腺癌或白血病的进展,所述方法包括给受试者施用有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本发明的共晶化合物。在一些实施方案中,所述药物组合物由本发明的共晶化合物组成。在一些实施方案中,药物组合物还包含至少一种额外的治疗剂或辅助治疗剂。在一个具体的实施方案中,额外的治疗剂或辅助治疗剂可以选自:叶酸,辅酶Q10,姜黄素,谷胱甘肽(GSH),芦荟,谷维素,5-氟尿嘧啶和硼替佐米。在一些实施方案中,药物组合物包含本发明的共晶化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0104] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗,预防,减轻或缓解前列腺癌症状和/或减缓或停止前列腺癌进展的方法,所述方法包括给所述受试者施用有效量的药物组合物,其包含共晶MD39551的化合物。

[0105] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗,预防,减轻或缓解结直肠癌症状和/或减缓或终止结直肠癌进展的方法,所述方法包括给所述受试者施用有效量的药物组合物,其包含共晶MD39433或MD39703的化合物。

[0106] 在一些实施方案中,本发明提供了在有需要的受试者中治疗,预防,减轻或缓解由HBV,HCV,HIV或汉坦病毒引起的病毒感染的症状和/或减缓或停止由HBV,HCV,HIV或汉坦病毒引起的病毒感染的进展的方法,包括给受试者施用有效量的包含本发明的共晶化合物的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物由本发明的共晶化合物组成。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含至少一种额外的治疗剂或辅助治疗剂。在一个具体实施方案中,额外的治疗剂或辅助治疗剂可以选自:叶酸、辅酶Q10、姜黄素、谷胱甘肽(GSH)、芦荟、谷维素、5-氟尿嘧啶和硼替佐米。在一些实施方案中,所述药物组合物包含本发明的共晶化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0107] 在一些实施方案中,根据本发明的药物组合物的施用可以通过任何常规途径进行,只要靶组织(target issue)可以通过途径获得。合适的途径可以包括口服,经颊,通过吸入喷雾,舌下,直肠,透皮,阴道,透粘膜,局部,鼻或肠施用;肠胃外递送,包括肌内,皮下,髓内注射以及鞘内,直接心室内,原位的(orthotopic),皮内(intradermal),腹膜内,静脉内,关节内,胸骨内,滑膜内,肝内,病灶内,颅内,腹膜内,鼻内或眼内注射或其他递送方式。优选的递送途径取决于待治疗的特定疾病和受试者的具体病症。

[0108] 在一些实施方案中,为了预防或治疗前列腺癌、结直肠癌、肾腺癌或白血病,将包含本发明的共晶化合物的药物组合物通过输注、注射或经由口服途径施用。在一些实施方案中,为了预防或治疗前列腺癌、结直肠癌、肾腺癌或白血病,将包含本发明的共晶化合物

的药物组合物施用至少一周、两周或三周。

[0109] 在一些实施方案中,为了预防或治疗HBV、HCV、HIV或汉坦病毒引起的病毒感染,将含有本发明的共晶化合物的药物组合物通过输注、注射或口服途径施用。在一些实施方案中,为了预防或治疗HBV、HCV、HIV或汉坦病毒引起的病毒感染,将含有本发明的共晶化合物的药物组合物施用至少一周、两周或三周。

实施例

[0110] 以下实施例中显示了本发明的共晶对某些疾病的作用。此外,还描述了制备本发明的共晶的方法以及这些晶体的生理化学性质。这些实施例不以任何方式限制本发明的范围。

[0111] 许多共晶是通过将铂类似物与二酸混合而制得的。与卡铂或其他铂化合物相比,所得共晶部分或完全达到了目标目的,例如增加的溶解度,稳定性和生物利用度,并且在药物应用中更通用。

[0112] 与卡铂相比,本发明的共晶更稳定,并且可以在固体形式中稳定。与报道的用于治疗癌细胞的铂类似物相比,本发明的一些共晶比顺铂和卡铂的毒性更小且更稳定。

[0113] 本发明人已经确定用各种方法证实了结晶多晶型的形成,所述方法例如但不限于XRPD,HPLC,¹H-NMR;DSC和SEM。共晶的无定形形式和其他形式可以使用不同的结晶过程存在。

[0114] MD-39551对前列腺癌细胞的效果

[0115] 在治疗前列腺癌中测试了包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-08的二酸的共晶MD-39551,并且将其与多西他赛和顺铂(被广泛接受用于腺癌患者的药物)进行比较。

[0116] PC-3细胞是来源于具有骨转移的晚期前列腺癌患者的细胞系,且它具有前列腺癌,如前列腺小细胞癌的特征。PC-3细胞经逐步浓度的药物(MD-39551、多西他赛或顺铂)治疗,且使用来自Promega公司的CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率(cell viability)。通过比较治疗组与阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0系统计算药物应答率IC₅₀。结果如图1所示。

[0117] MD-39551的IC₅₀为47.186μM,而多西他赛和顺铂的IC₅₀分别为49.924μM和2.489μM(图1)。

[0118] LNCaP细胞是来源于具有淋巴结转移的晚期前列腺癌患者的细胞系。LNCaP细胞经逐步浓度的药物(MD-39551、多西他赛或顺铂)治疗,且使用来自Promega公司的CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。通过比较治疗组与阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0系统计算药物应答率IC₅₀。结果如图2所示。

[0119] 对于LNCaP细胞,MD-39551的IC₅₀为33.232μM;多西他赛和顺铂的IC₅₀分别为4.034μM和2.245μM(图2)。

[0120] HL-7002细胞是永生化人胎肝细胞系。HL-7002细胞经逐步浓度的药物(MD-39551、多西他赛或顺铂)治疗,且使用来自Promega公司的CellTiter 96Aqueous One Solution

Cell Proliferation Assay(麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。通过比较治疗组与阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0系统计算药物应答率 IC_{50} 。结果如图3所示。

[0121] 对于HL-7002细胞,虽然未检测到MD-39551的毒性,但多西他赛和顺铂显示出显著的毒性。多西他赛和顺铂的 IC_{50} 分别为0.095 μ M和2.008 μ M(图3)。

[0122] HEK293细胞是永生化人胎肾细胞系。HEK293细胞经逐步浓度的药物(MD-39551、多西他赛或顺铂)治疗,且使用来自Promega公司的CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。通过比较治疗组与阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0系统计算药物应答率 IC_{50} 。结果如图4所示。

[0123] 对于HEK293细胞,虽然未检测到MD-39551的毒性,但多西他赛和顺铂显示出显著的毒性。多西他赛和顺铂的 IC_{50} 分别为1.741 μ M和6.899 μ M(图4)。

[0124] 方法与策略:

[0125] 细胞培养:前列腺癌细胞系LNCaP和PC-3购自ATCC(马纳萨斯,VA)。胎肝细胞HL-7002和人胚胎肾细胞HEK393购自ATCC。细胞在RPMI+5%胎牛血清(FBS)中培养。

[0126] 药物治疗和细胞存活率(MTS)测定:细胞(105/100mL/孔)培养在96孔板上,并用0.01至300 μ M的逐步浓度的药物(如MD-39551)治疗。经溶剂处理的细胞作为阴性对照,且顺铂和多西他赛用作阳性对照。每天监测细胞,且根据生产商说明书使用Promega CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(Promega,麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。在生物光谱计(Perkin Elmer,Waltham,MA,美国)中在OD490示出值(reading)监测细胞存活率。

[0127] 数据分析:在加入裂解缓冲液后1h至4h,每小时收集OD490示出值数据。通过比较治疗和阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0计算药物应答率 IC_{50} 。

[0128] 效果总结:

[0129] 对于是一种衍生自具有骨转移的晚期前列腺癌患者的细胞系的PC-3,MD-39551显示出与多西他赛类似的细胞毒性,但是比顺铂弱。对于是衍生自具有淋巴结转移的晚期前列腺癌患者的细胞系的LNCaP,MD-39551的细胞毒性低于多西他赛和顺铂。对于分别代表正常人肝细胞和肾细胞的HL-7002和HEK293细胞,MD-39551没有显示毒性,而多西他赛和顺铂均表现出高毒性。

[0130] MD-39703和MD-39433对结直肠癌细胞的效果

[0131] 与奥沙利铂和氟尿嘧啶(5-FU)(被广泛用于治疗结直肠癌患者的药物)相比,共晶MD-39703和MD-39433在治疗结直肠癌中被测试。MD-39703包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-08的二酸;MD-39433包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-01的二酸。

[0132] HCT-116细胞是结直肠癌细胞系。HCT-116细胞经逐步浓度的药物(MD-39703,MD-39433,奥沙利铂或5-FU)治疗,且使用来自Promega公司的CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。通过比较治疗组与阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0系统计算药物应答率

IC₅₀。结果如图5所示。

[0133] 对于HCT-116细胞数目的减少,MD-39703的IC₅₀为26.019μM,MD-39433的IC₅₀为25.293;奥沙利铂和5-FU的IC₅₀分别为8.151μM和4.214μM(图5)。

[0134] HT29细胞是结直肠癌细胞系。HT29经逐步浓度的药物(MD-39703,MD-39433,奥沙利铂或5-FU)治疗,且使用来自Promega公司的CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。通过比较治疗组与阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0系统计算药物应答率IC₅₀。结果如图6所示。

[0135] 对于HT29细胞,MD-39703的IC₅₀为24.865μM,MD-39433的IC₅₀为24.941;奥沙利铂和5-FU的IC₅₀分别为29.993μM和7.556μM(图6)。

[0136] HL-7002肝细胞系细胞经逐步浓度的药物(MD-39703,MD-39433,奥沙利铂或5-FU)治疗,且使用来自Promega公司的CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。通过比较治疗组与阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0系统计算药物应答率IC₅₀。结果如图7所示。

[0137] 对于HL-7002细胞,MD-39703和MD-39433没有检测到毒性。奥沙利铂和5-FU的IC₅₀分别为2.44μM和4.418μM(图7)。

[0138] HEK293肾细胞系细胞经逐步浓度的药物(MD-39703,MD-39433,奥沙利铂或5-FU)治疗,且使用来自Promega公司的CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。通过比较治疗组与阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0系统计算药物应答率IC₅₀。结果如图8所示。

[0139] 对于HEK293,MD-39703和MD-39433没有检测到毒性。奥沙利铂和5-FU的IC₅₀分别为10.131μM和3.744μM(图8)。

[0140] 方法与策略:

[0141] 细胞培养:结直肠癌细胞系HCT-116和HT29购自ATCC(马纳萨斯,VA)。胎肝细胞HL-7002和人胚胎肾细胞HEK393购自ATCC。细胞在RPMI+5%胎牛血清(FBS)中培养。

[0142] 药物治疗和细胞存活率(MTS)测定:在96孔板上培养细胞(105/100mL/孔),并用0.01至300μM的逐步浓度的药物(如MD-39703,MD-39433,奥沙利铂或5-FU)治疗。经溶剂处理的细胞用作阴性对照,且顺铂和多西他赛用作阳性对照。每天监测细胞,且根据生产商说明书使用来自Promega CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(Promega,麦迪逊,WI,美国)评估细胞存活率。在生物光谱计(Perkin Elmer,Waltham,MA,美国)中在OD490示出值(reading)监测细胞存活率。

[0143] 数据分析:在加入裂解缓冲液后1h至4h,每小时收集OD490示出值数据。通过比较治疗和阴性对照的OD490数据获得细胞的生长抑制率指标。用SPSS 16.0计算药物应答率IC₅₀。

[0144] 效果总结:

[0145] 对于结直肠癌细胞系HCT-116,MD-39703和MD-39433显示出比奥沙利铂和5-FU更弱但相当的毒性。对于结直肠癌细胞系HT29,MD-39703和MD-39433显示出比奥沙利铂更弱

但相当的毒性,且比5-FU更强的毒性。对于是一种永生化的人胎肝细胞系的HL-7002,MD-39703和MD-39433没有显示毒性。对于永生化的人类胎肾细胞系HEK293,MD-39703和MD-39433没有显示出毒性。

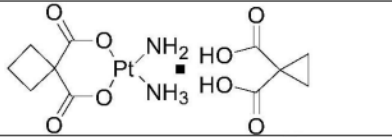
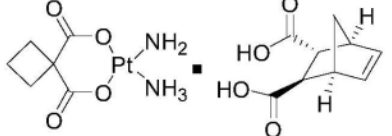
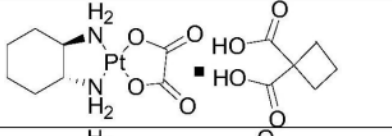
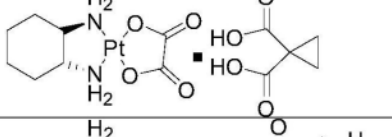
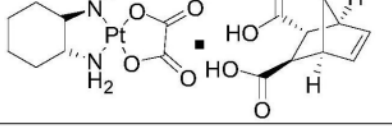
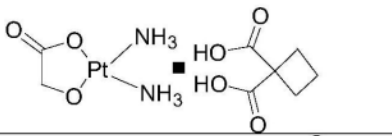
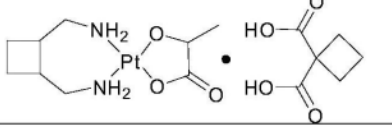
[0146] 生产共晶及其表征的方法

[0147] 本发明的每种共晶由铂类似物和二酸(作为共晶前体)而形成。所述共晶通过以下来获得:通过无溶剂或某种溶剂或溶剂混合物中制浆或研磨铂类似物和二酸,或者通过用几种方法中的一种或多种处理溶液,所述方法例如分步加热和冷却溶液,蒸发共晶前体溶液,冷冻干燥共晶前体溶液,冷却和蒸发共晶前体溶液。

[0148] 首先生产本发明的共晶的一些结晶多晶型。共晶的无定形形式和其他形式可以通过使用不同的方法而存在,所述方法例如但不限于结晶过程。通过X射线粉末衍射(XRPD),热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC),扫描电子显微镜法(SEM)和其它方法来确认铂类似物的共晶的多晶型物形式。共晶的分析表明,每个共晶含有1:1摩尔比的铂类似物和相应的二酸。铂类似物和酸的不同比例可以通过使用不同的方法而存在。

[0149] 表7中列出了一些代表性的具有铂类似物和二酸(作为共晶前体)的共晶。

[0150] 表7

式	共晶编号	表征
	MD36042	HPLC, MS, ¹ H-NMR XRPD (图 9) ; SEM (图 10);
	MD39551	HPLC, MS, ¹ H-NMR XRPD (图 11) ; DSC (图 12); SEM (图 13)
	MD39433	HPLC, MS, ¹ H-NMR XRPD (图 15) ; SEM (图 16)
	MD39442	HPLC, MS, ¹ H-NMR XRPD (图 14)
	MD39703	HPLC, MS, ¹ H-NMR XRPD (图 17) ; DSC (图 18); SEM (图 19)
	HP309	HPLC, MS, ¹ H-NMR XRPD (图 20)
	MD3176	HPLC, MS, ¹ H-NMR XRPD (图 21)

[0152] 实验1

[0153] 将550mg卡铂(Pt-01),300mg顺式-内-5-降冰片烯-2,3-二甲酸(CF-08)和3.0mL蒸

馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后加入更多的蒸馏水来溶解混合物。所得溶液通过0.45μm过滤器过滤,并通过逐步冷却来干燥溶液。冷却干燥后,将得到的粗晶体用乙醇和庚烷处理,得到448mg纯晶体(MD-39551)。通过XRPD,DSC/TGA和¹H-NMR表征,证实其结构与表6中所示相同。

[0154] 实验2

[0155] 将400mg洛铂(表1中的Pt-05),400mg的1,1-环丁烷二甲酸(dicarboxylate)(表6中的CF-01)和3.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到产生的粗晶体,并将其通过冷却蒸馏水,乙醇和庚烷来洗涤。真空干燥后,得到417mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征表明在该共晶(MD-3176)结构中洛铂与1,1-环丁烷二甲酸之比为1:1。将其通过XRPD,DSC/TGA和¹H-NMR表征,证实其结构与表6中所示相同。

[0156] 实验3

[0157] 将400mg洛铂(表1中的Pt-05),520mg CF-10A(表6中的CF-10A)和3.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到产生的粗晶体,并将其通过冷却蒸馏水,乙醇和庚烷来洗涤。真空干燥后,得到406mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中洛铂与1,1-环丁烷二甲酸的1:1比例。

[0158] 实验4

[0159] 将400mg洛铂(表1中的Pt-05),532mg CF-10B(表6中的CF-10B)和3.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到产生的粗晶体,并通过冷却蒸馏水,乙醇和庚烷来洗涤。真空干燥后,得到375mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中洛铂与1,1-环丁烷二甲酸的1:1比例。

[0160] 实验5

[0161] 将400mg洛铂(表1中的Pt-05),540mg CF-10C(表6中的CF-10C)和3.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到产生的粗晶体,并将其通过冷却蒸馏水,乙醇和庚烷来洗涤。真空干燥后,得到427mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中洛铂与1,1-环丁烷二甲酸的1:1比例。

[0162] 实验6

[0163] 将400mg洛铂(表1中的Pt-05),540mg CF-10D(表6中的CF-10D)和3.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到产生的粗晶体,并将其通过冷却蒸馏水,乙醇和庚烷来洗涤。真空干燥后,得到465mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中洛铂与1,1-环丁烷二甲酸的1:1比例。

[0164] 实验7

[0165] 将400mg洛铂(表1中的Pt-05),550mg乳酸和20.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将得到的溶液通过0.45μm过滤器过滤,并通过逐步冷却来干燥溶液。冷却干燥后,将得到的粗晶体用乙醇和庚烷处理,得到355mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中洛铂与乳酸的比例为1:1。

[0166] 实验8

[0167] 制备共晶的一般程序,所述共晶基于1,1-环丁烷二甲酸(表6中的CF-01)作为共晶前体,以及来自以下的一种铂类似物:Pt-02,Pt-03,Pt-04,Pt-05,Pt-06,Pt-07,Pt-08,Pt-09,Pt-10,Pt-11,Pt-12,Pt-13,Pt-14,Pt-15,Pt-16,Pt-17,Pt-18,Pt-19,Pt-20,Pt-21,Pt-22,Pt-23,Pt-24,Pt-25,Pt-26,Pt-27,Pt-28,Pt-29,Pt-30,Pt-31,Pt-32和Pt-33,

[0168] 将1.0mmol任何一种铂类似物,400mg的1,1-环丁烷二甲酸(表6中的CF-01)和3.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到产生的粗结晶,并将其通过冷却蒸馏水,乙醇和庚烷洗涤。真空干燥后,得到所需的纯晶体。一些产品通过XRPD,DSC,HPLC,MS和¹H-NMR进行分析。表征显示该共晶结构中所选择的铂类似物与1,1-环丁烷二甲酸的比例为1:1。

[0169] 实验9

[0170] 将859mg的Pt-36(表5中的Pt-31),1.36g 1,1-环丁烷二甲酸(表6中的CF-01)和10.0mL蒸馏水的混合物在20℃左右搅拌10小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到产生的粗晶体,并将其通过冷却蒸馏水,乙醇和庚烷来洗涤。真空干燥后,得到1.15g纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中Pt-31(表5中的Pt-31)与1,1-环丁烷二甲酸之比为1:1。

[0171] 实验10

[0172] 将400mg奈达铂(表1中的Pt-03),520mg苯基丙二酸(表6中的CF-10A)和3.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到产生的粗晶体,并将其通过冷却蒸馏水,乙醇和庚烷来洗涤。真空干燥后,得到470mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中奈达铂与苯基丙二酸的比例为1:1。

[0173] 实验11

[0174] 将410mg的Pt-06(表1中的Pt-06),600mg的1,1-环丁烷二甲酸(表6中的CF-01)和5.0mL甲苯的混合物在约30℃搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。通过过滤得到所得粗晶体,并将其通过预先冷却的甲苯,乙醇和庚烷洗涤。真空干燥后,得到220mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中Pt-06与1,1-环丁烷二甲酸的比例为1:1。

[0175] 实验12

[0176] 将466mg的Pt-28(表5中的Pt-21),520mg酒石酸和5.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。过滤得到产生的粗晶体,用预冷的蒸馏水,乙醇和庚烷洗涤。真空干燥后,得到420mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征表明在该共晶结构中Pt-21与酒石酸的比例为1:1。

[0177] 实验13

[0178] 在30℃下,将580mg的Pt-32(表5中的Pt-32),720mg苯基丙二酸(表5中的CF-10A)和7.0mL蒸馏水的混合物搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌5小时。过滤得到产生的粗晶体,用预冷的蒸馏水,乙醇和庚烷洗涤。真空干燥后,得到437mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中Pt-32与苯基丙二酸的比例为1:1。

[0179] 实验14

[0180] 将526mg的Pt-33(表5中的Pt-28),520mg柠檬酸(critic acid)和5.0mL蒸馏水的混合物在30℃左右搅拌5小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌10小时。过滤得到产生的粗晶体,并将其用预冷的蒸馏水,乙醇和庚烷洗涤。粗固体通过在水中重结晶来纯化。真空干燥后,得到320mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中Pt-28与柠檬酸(critic acid)的比例为1:1。

[0181] 实验15

[0182] 将465mg的Pt-21(表5中的Pt-21),522mg的1,2-顺式-环丁烷二甲酸(表6中的CF-04)和5.0mL蒸馏水的混合物在20℃左右搅拌7小时。然后将反应物冷却至0-5℃并搅拌10小时。过滤得到产生的粗晶体,并将其用预冷的蒸馏水,乙醇和庚烷洗涤。粗固体通过在水中重结晶来纯化。真空干燥后,得到458mg纯晶体。将其通过HPLC,MS和¹H-NMR分析。表征显示该共晶结构中Pt-21与1,2-顺式-环丁烷二甲酸之比为1:1。

[0183] 分析方法

[0184] X射线粉末衍射(XRPD):

[0185] 在室温(RT)捕获偏振光显微图像。在296(2)K使用Bruker APEX II CCD衍射仪(Mo K α 辐射, $\lambda=0.71073\text{\AA}$)收集X射线强度的数据。在室温,通过Panalytical Empyrean系统收集XRPD图谱。使用SHELXTL和OLEX2(请参考Sheldrick G M.Acta Crystallogr A,64:112—122,2008;和O.V.Dolomanov,et al.J.Appl.Cryst.42,339-341,2009;和Brandenburg,K.DIAMOND,1999,Crystal Impact GbR,Bonn,Germany),进行直接方法结构解析(Direct methods structure solution)、差分傅里叶计算(difference Fourier calculations)和全矩阵最小二乘法修正(针对F2)。分子图形根据下述产生:Brandenburg,K.DIAMOND,1999,Crystal Impact GbR,Bonn,Germany。

[0186] 分析仪器:Panalytical Empyrean。通过下述进行X射线粉末衍射:在硅单晶低背景支持物上安装结晶材料的样品,且借助显微镜载玻片将样品铺展成薄层。针对Panalytical 640Si粉末标准校准2 θ 位置。样品经铜长细聚焦管产生的X-射线照射,所述铜长细聚焦管如下操作:在45kV和40毫安、波长K α 1=1.540589埃和K α 2=1.544426埃(K α 2/K α 1强度比为0.50)。校准的X射线源通过设定在10毫米的程控发散狭缝,将反射辐射导向通过5.5毫米抗散射狭缝。在3度至40度的2- θ 范围的 θ - θ 模式每0.013°2- θ 增加值将样品暴露16.3秒(连续扫描模式)。运行时间为3分57秒。该仪器配备了RTMS检测器(X'Celerator)。控制和数据采集是由带有数据采集器的软件的戴尔OptiPlex 780XP操作。

[0187] X射线粉末衍射领域的技术人员将会意识到,峰值的相对强度可能受例如尺寸大于30微米的晶粒和可能影响样品分析的非单一长宽比的影响。技术人员也会意识到,反射的位置会受到样品在衍射仪中的精确高度和衍射仪零点校准的影响。样品的表面平坦性也具有有限的影响。因此,衍射图谱数据并不局限于绝对值。

[0188] 差式扫描量热仪(DSC)

[0189] DSC用作热分析方法以测量增加样品温度所需的热量差异,且测量参照作为温度的函数。DSC的一般过程是已知的,下列实施例中的具体仪器和条件如下:

[0190] 分析仪器:TA仪器Q2000 DSC;

[0191] 加热速率:每分钟10℃;净化气体:氮气。

[0192] 热重分析(TGA)

[0193] TGA用作测量样品的物理和化学性质的变化作为增加的温度的函数(恒定加热速率),或作为时间的函数(恒定的温度和/或恒定的质量损失)。TGA的一般过程是已知的,下列实施例中的具体仪器和条件如下:

[0194] 分析仪器:TA仪器Q5000 TGA;

[0195] 加热速率:每分钟10℃;和

[0196] 净化气体:氮气。

[0197] 样品药物组合物及其施用

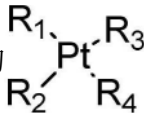
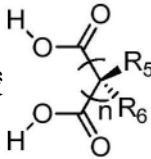
[0198] 本发明包括本发明的含水或固体药物组合物包含,有效量的本发明的共晶,如MD39551,含有或不含有适量的至少一种额外的治疗剂或辅助治疗剂。该共晶,以及治疗剂或辅助治疗剂,可以溶解或分散在药学上可接受的载体或含水介质中。

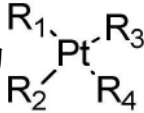
[0199] 取决于要处理的特定癌症,只要经由所述途径靶组织可获得,根据本发明的药物组合物可以经由任何常规途径施用。例如,药物组合物可以通过输注、注射或经由口服途径进行施用。

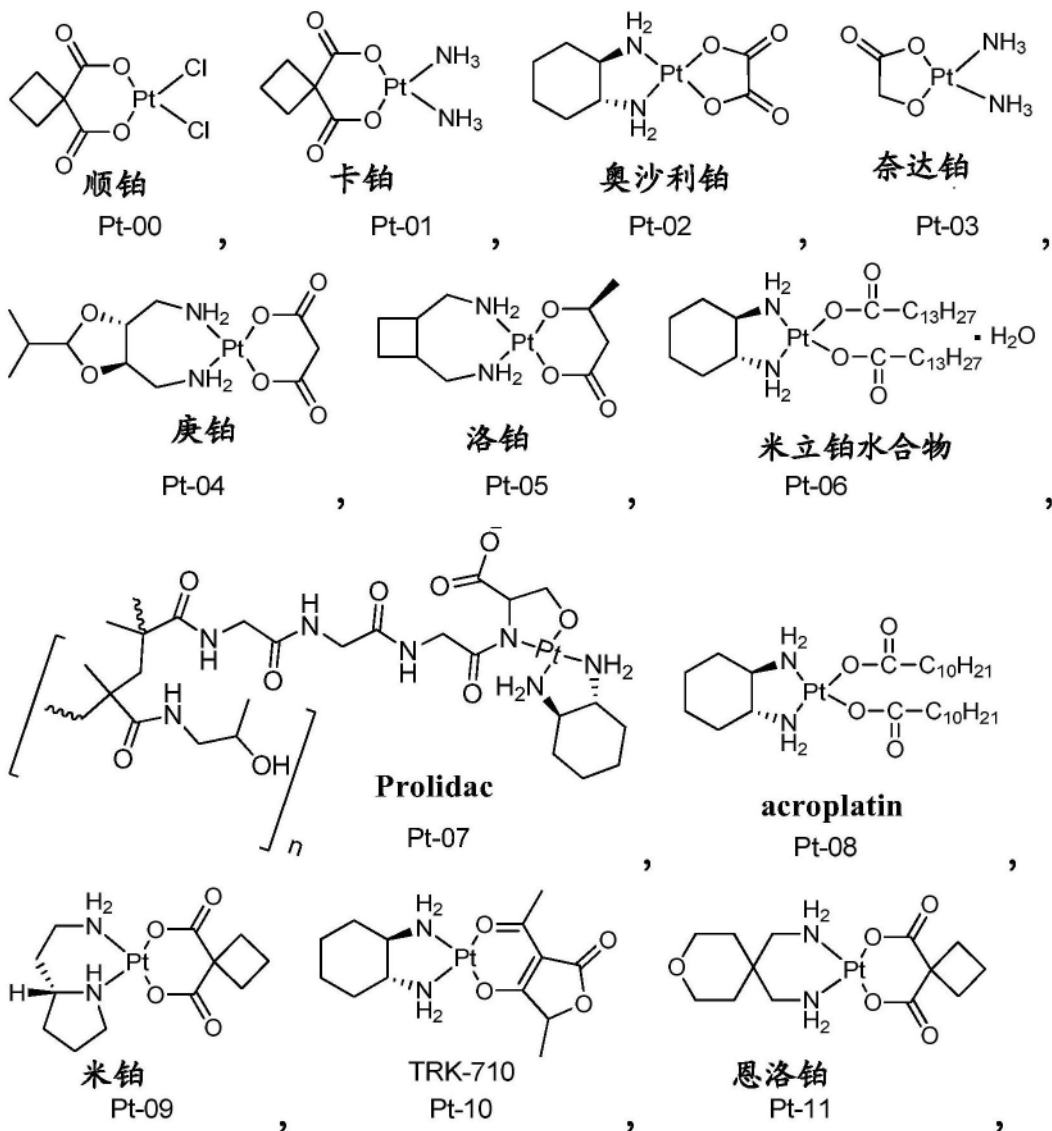
[0200] 生产了许多药物组合物:

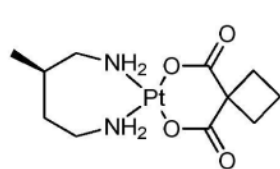
[0201] 药物组合物样品A:将70克的MD39551溶于预处理生理盐水或5%含水葡萄糖(在水中)中,且将溶液的终体积调整为5.0L。然后将溶液过滤通过0.22微米过滤器,并分散到各自50.0毫升的充足的瓶中。

[0202] 本申请还包括下述具体实施方案:

[0203] 1. 包含铂类似物  和二酸  的共晶,

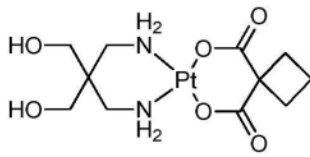
[0204] 其中铂类似物  选自由下述组成的组:





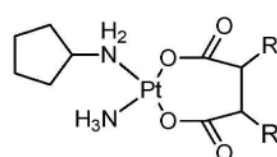
司铂

Pt-12



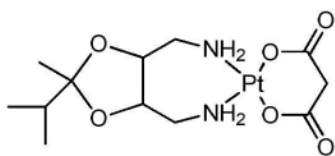
泽尼铂

Pt-13



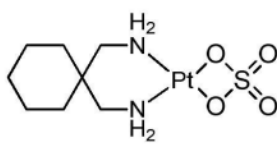
环铂

Pt-14



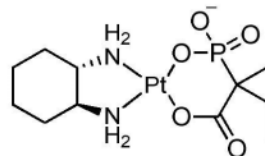
2053R

Pt-15

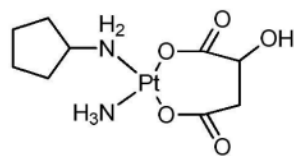


螺铂

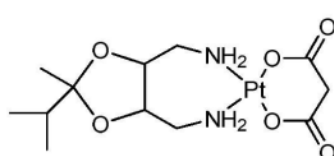
Pt-16



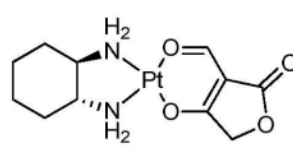
Pt-17



Pt-18

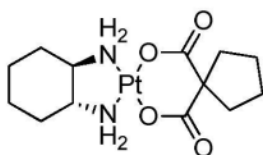


Pt-19

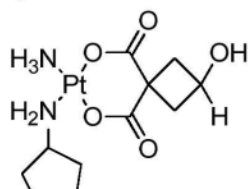


Pt-20

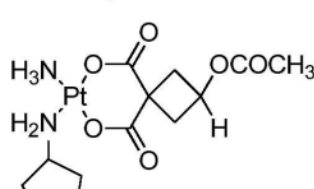
[0206]



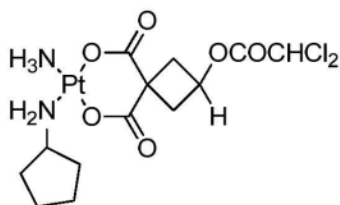
Pt-21



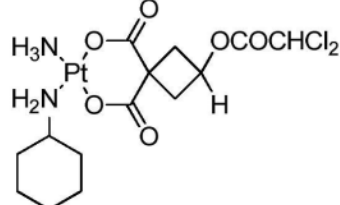
Pt-22



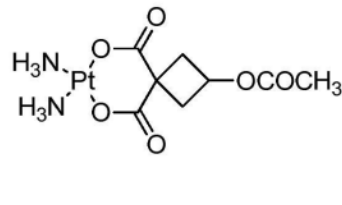
Pt-23



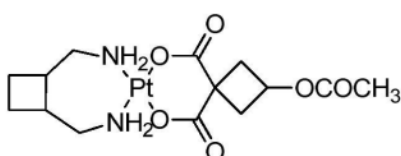
Pt-24



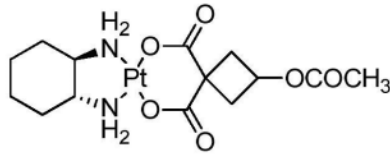
Pt-25



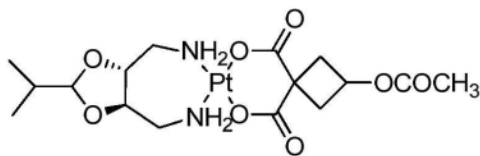
Pt-26



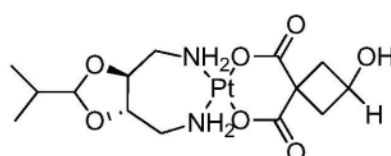
Pt-27



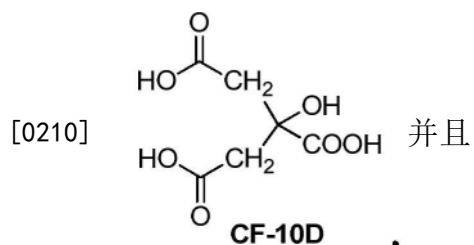
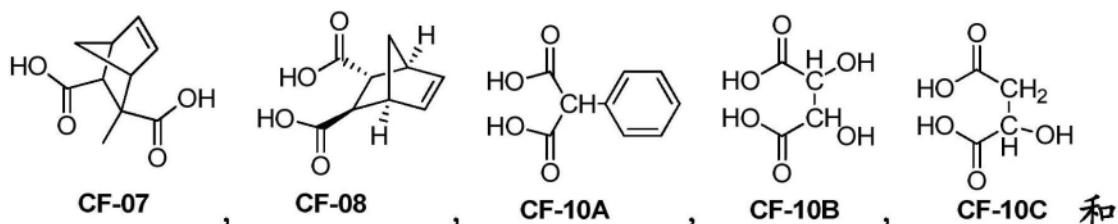
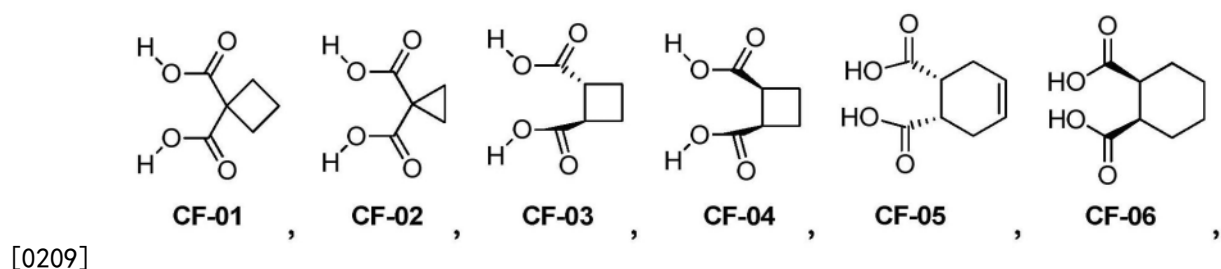
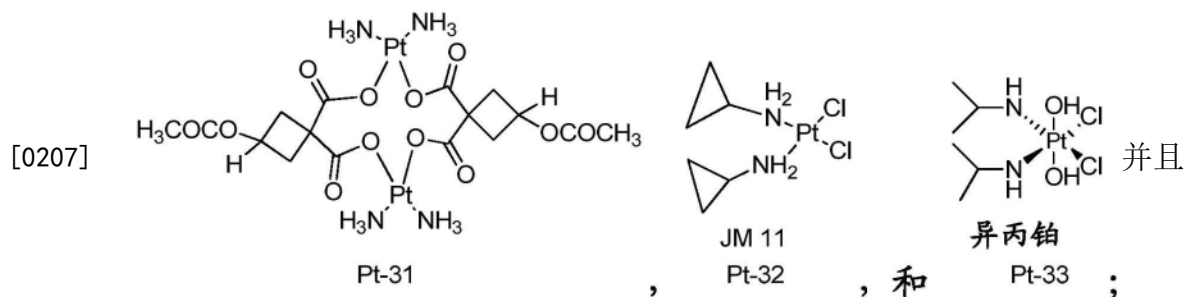
Pt-28



Pt-29



Pt-30



[0211] 其中当铂类似物是卡铂(Pt-01)时,二酸不具有CF-01,CF-04,CF-10A,CF-10B,CF-10C,CF-10D的结构。

[0212] 2.具体实施方案1的共晶,其中所述铂类似物和所述二酸以1:1的比例结合。

[0213] 3.具体实施方案1的共晶,其中所述二酸是共晶前体,并且所述铂类似物是共晶前体和活性药物成分(API)。

[0214] 4.具体实施方案1的共晶,其中所述铂类似物选自由式Pt-01,Pt-02,Pt-03和Pt-05组成的组。

[0215] 5.具体实施方案1的共晶,其中所述二酸选自由式CF-01,CF-02,CF-08组成的组。

[0216] 6.具体实施方案1的共晶,其中所述铂类似物选自由式Pt-01,Pt-02,Pt-03和Pt-05组成的组,并且所述二酸选自由式CF-01,CF-02,CF-08组成的组。

[0217] 7.具体实施方案1的共晶,所述共晶选自由以下组成的组:

- [0218] 包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-02的二酸的共晶，
- [0219] 包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-08的二酸的共晶，
- [0220] 包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-01的二酸的共晶，
- [0221] 包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-02的二酸的共晶，
- [0222] 包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-08的二酸的共晶，
- [0223] 包含以1:1比例结合的式Pt-03的铂类似物和式CF-01的二酸的共晶，和
- [0224] 包含以1:1比例结合的式Pt-05的铂类似物和式CF-01的二酸的共晶。
- [0225] 8. 具体实施方案1的共晶，其包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-02的二酸，并具有包含在 8.8° , 9.0° , 12.0° , 13.2° , 17.7° , 18.0° , 19.1° 和 $20.8^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的x-射线粉末衍射(XRPD)图谱。
- [0226] 9. 具体实施方案1的共晶，其包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-08的二酸，并且具有包含在 6.3° , 14.4° , 14.9° , 15.3° , 20.0° , 22.7° 和 $24.6^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。
- [0227] 10. 具体实施方案1的共晶，其包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-02的二酸，并且具有包含在 7.3° , 9.4° , 10.1° , 12.5° , 13.6° 和 $23.4^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。
- [0228] 11. 具体实施方案1的共晶，其包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-01的二酸，并且具有包含在 7.1° , 9.2° 和 $10.1^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。
- [0229] 12. 具体实施方案1的共晶，其包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-08的二酸，并且具有包含在 7.9° , 11.9° , 14.5° , 15.8° , 17.0° , 17.4° 和 $17.8^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。
- [0230] 13. 具体实施方案1的共晶，其包含以1:1比例结合的式Pt-03的铂类似物和式CF-01的二酸，并且具有包含在 7.2° , 9.5° , 13.7° 和 $14.4^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。
- [0231] 14. 具体实施方案1的共晶，其包含以1:1比例结合的式Pt-05的铂类似物和式CF-01的二酸，并且具有包含在 6.7° , 7.4° , 8.2° , 12.3° 和 $16.5^{\circ} \pm 0.2$ 的衍射角 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图谱。
- [0232] 15. 药物组合物，其包含具体实施方案1-14中任一项的共晶化合物。
- [0233] 16. 具体实施方案15的药物组合物，其中所述化合物的固体状态是任何结晶多晶型或无定形形式或其混合物。
- [0234] 17. 具体实施方案16的药物组合物，其进一步包含至少一种治疗剂或辅助治疗剂。
- [0235] 18. 具体实施方案17的药物组合物，其中所述治疗剂或辅助治疗剂选自叶酸，辅酶Q10，姜黄素，谷胱甘肽(GSH)，芦荟，谷维素，5-氟尿嘧啶和硼替佐米组成的组。
- [0236] 19. 在有需要的受试者中治疗疾病的方法，所述方法包括给所述受试者施用具体实施方案16-18中任一项的药物组合物，其中所述化合物处于治疗有效量。
- [0237] 20. 具体实施方案19的方法，其中所述疾病是癌症。
- [0238] 21. 具体实施方案20的方法，其中所述癌症是前列腺癌。
- [0239] 22. 具体实施方案21的方法，其中所述共晶包含以1:1比例结合的式Pt-01的铂类似物和式CF-08的二酸，并具有如图11所示的XRPD图谱。

- [0240] 23.具体实施方案20的方法,其中所述癌症是结直肠癌。
- [0241] 24.具体实施方案23的方法,其中所述共晶包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-08的二酸,并具有如图17所示的XRPD图谱。
- [0242] 25.具体实施方案23的方法,其中所述共晶包含以1:1比例结合的式Pt-02的铂类似物和式CF-02的二酸,并具有如图14所示的XRPD图谱。
- [0243] 26.具体实施方案20的方法,其中所述癌症是肾腺癌。
- [0244] 27.具体实施方案19的方法,其中所述疾病是病毒感染。
- [0245] 28.具体实施方案27的方法,其中所述病毒感染是由乙型肝炎病毒(HBV),丙型肝炎病毒(HCV),人类免疫缺陷病毒(HIV)或汉坦病毒引起的。
- [0246] 29.具体实施方案19-28中任一项的方法,其中所述化合物的治疗有效量为约0.01至约10毫克/千克体重。
- [0247] 30.具体实施方案19-28中任一项的方法,其中所述化合物的治疗有效量为约0.01至约5毫克/千克体重。
- [0248] 31.具体实施方案19-30中任一项的方法,其中所述药物组合物是水性组合物,其包含溶解或分散在药学上可接受的载体或水介质中的有效量的化合物和药学上可接受的量的至少一种治疗剂或辅助治疗剂。

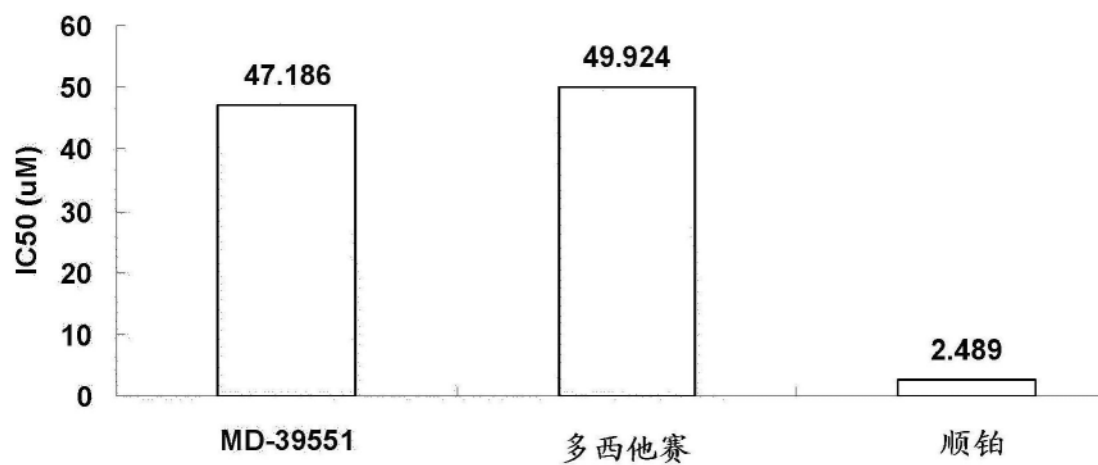


图1

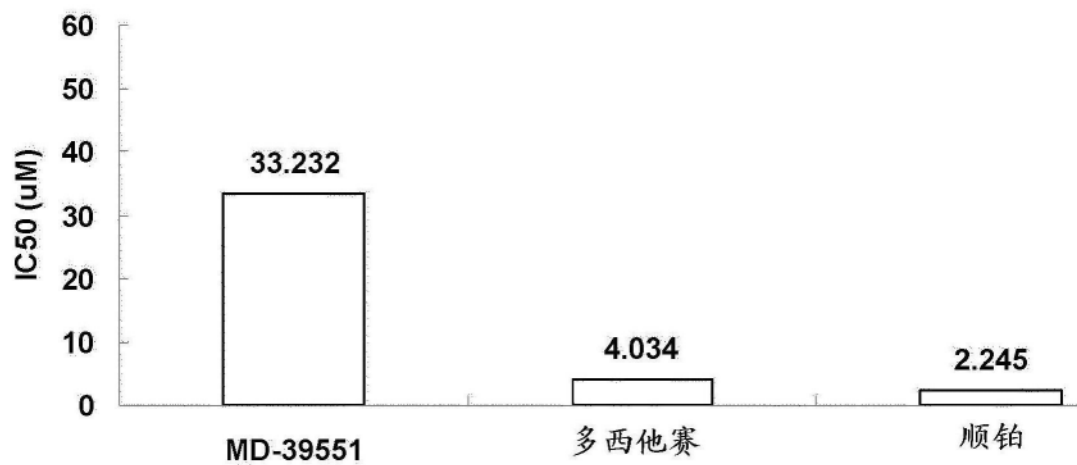


图2

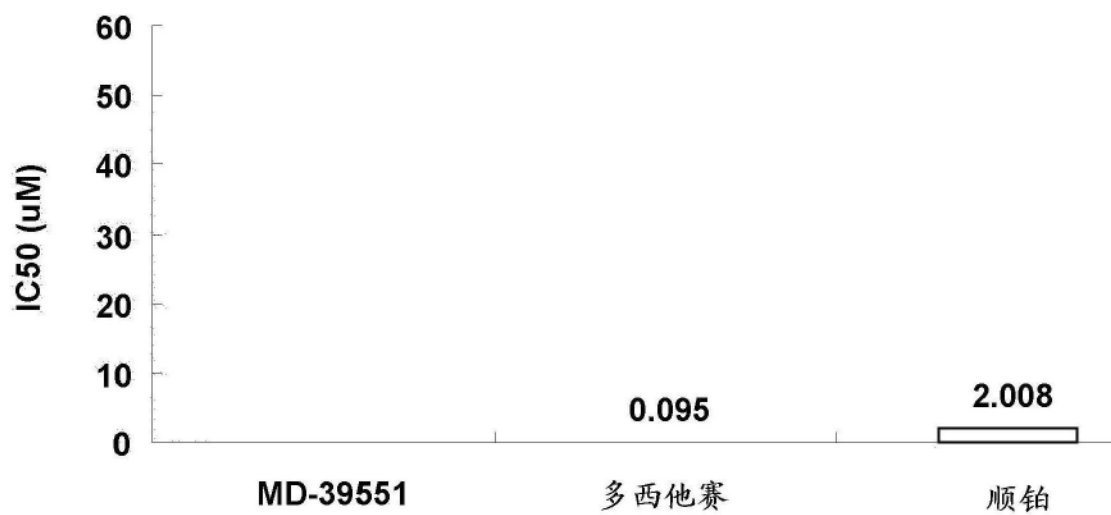


图3

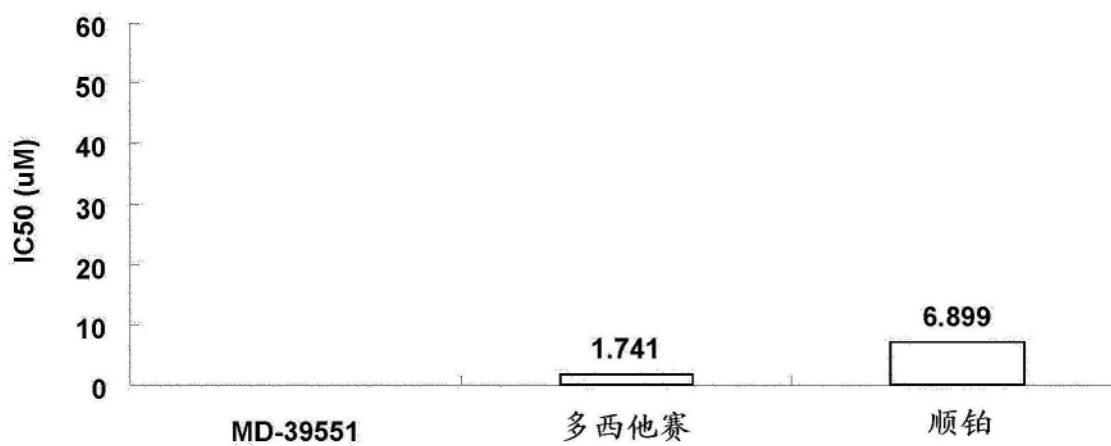


图4

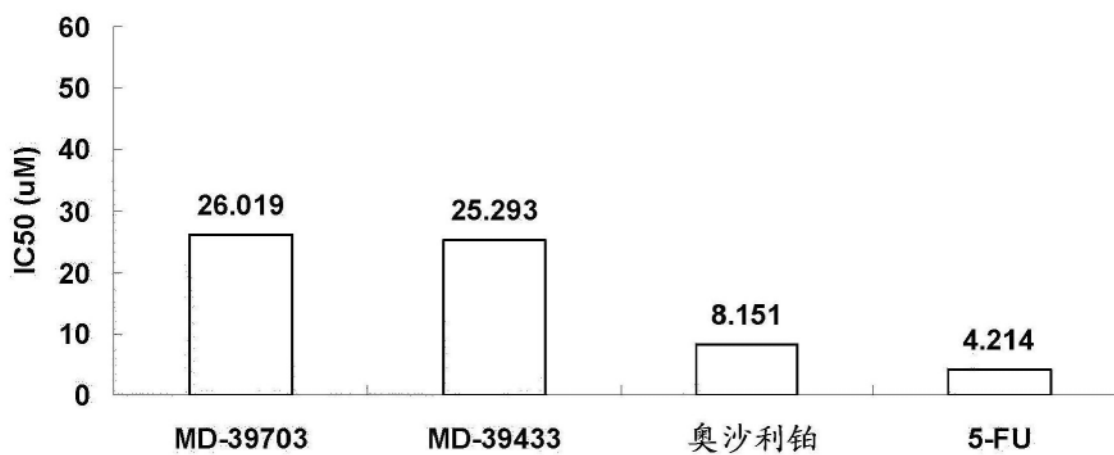


图5

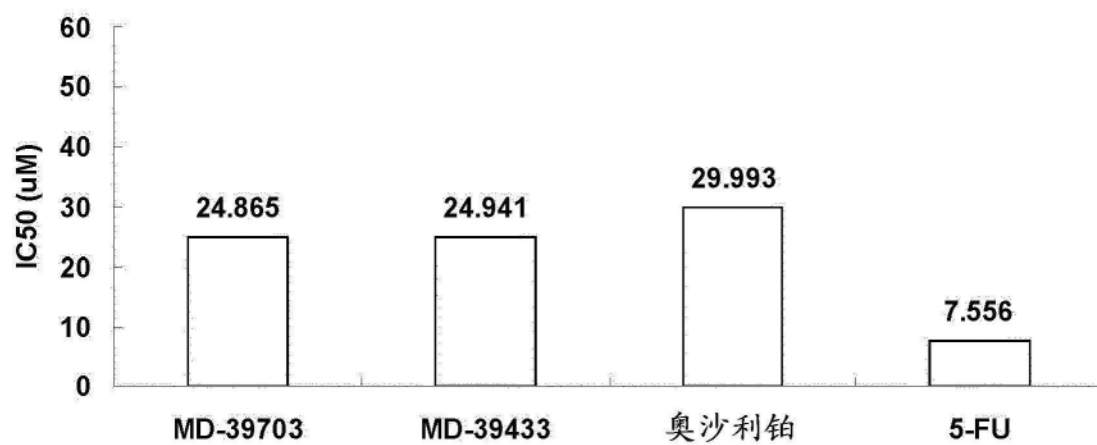


图6

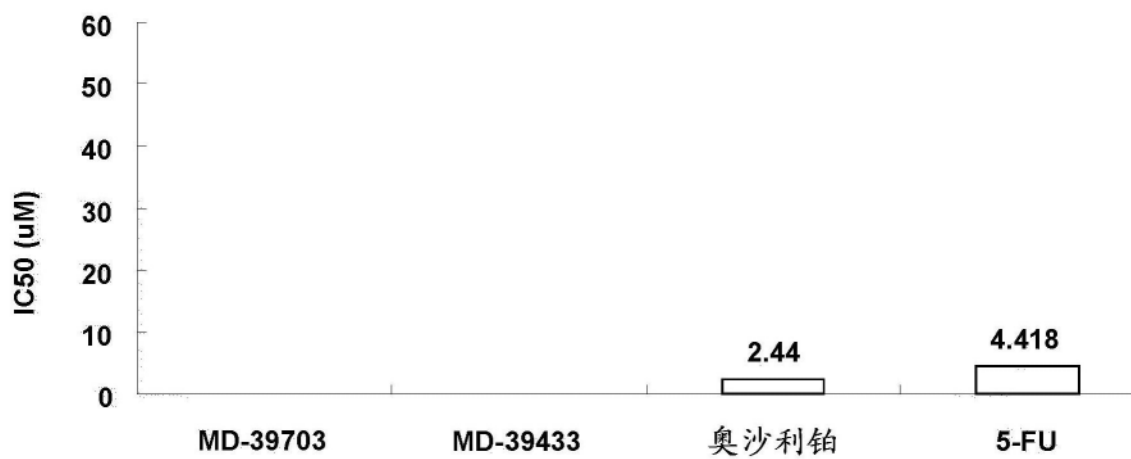


图7

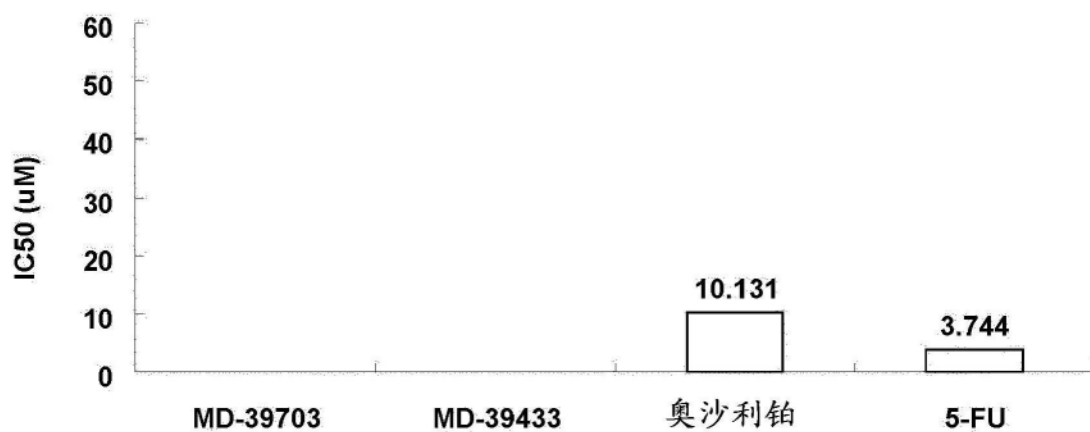


图8

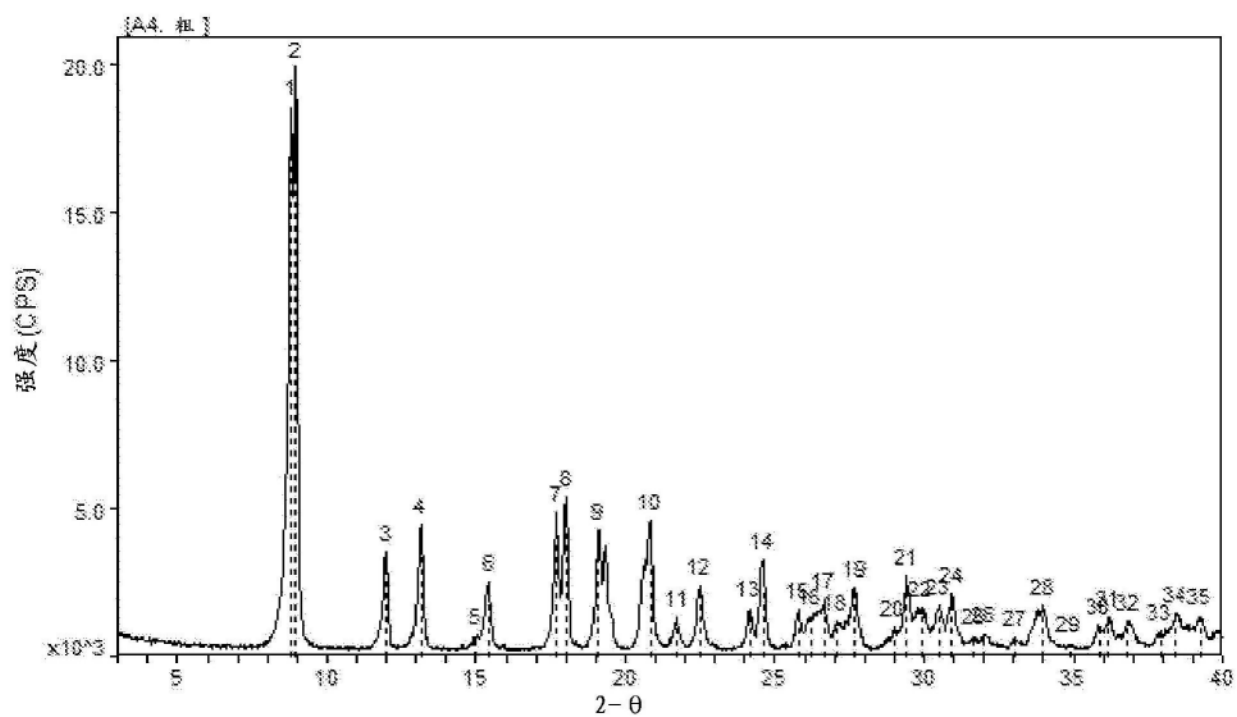


图9

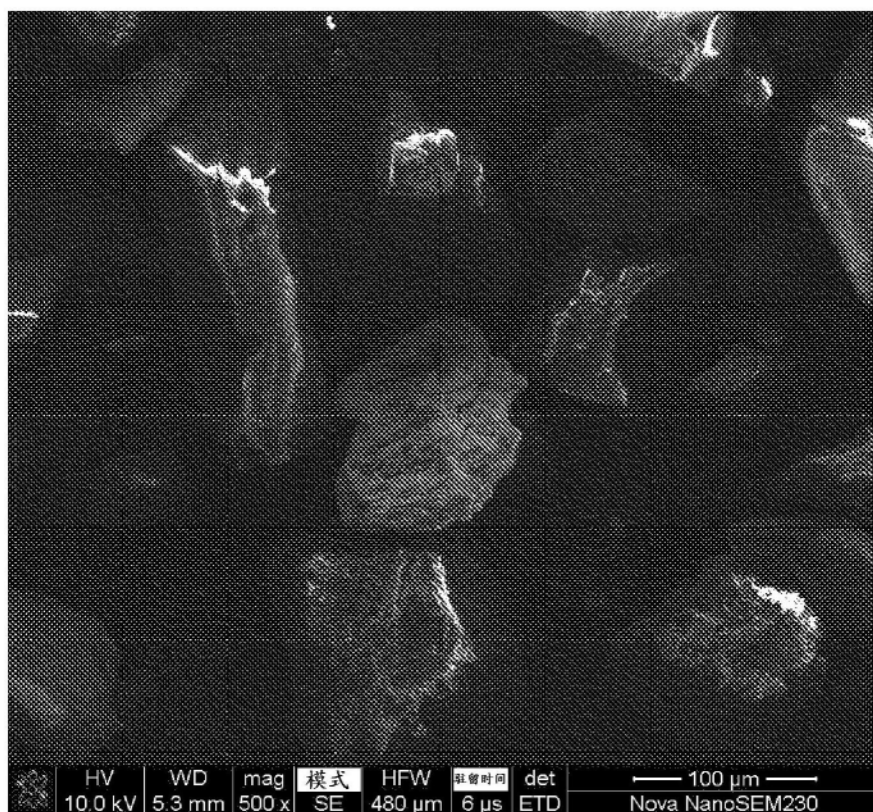


图10

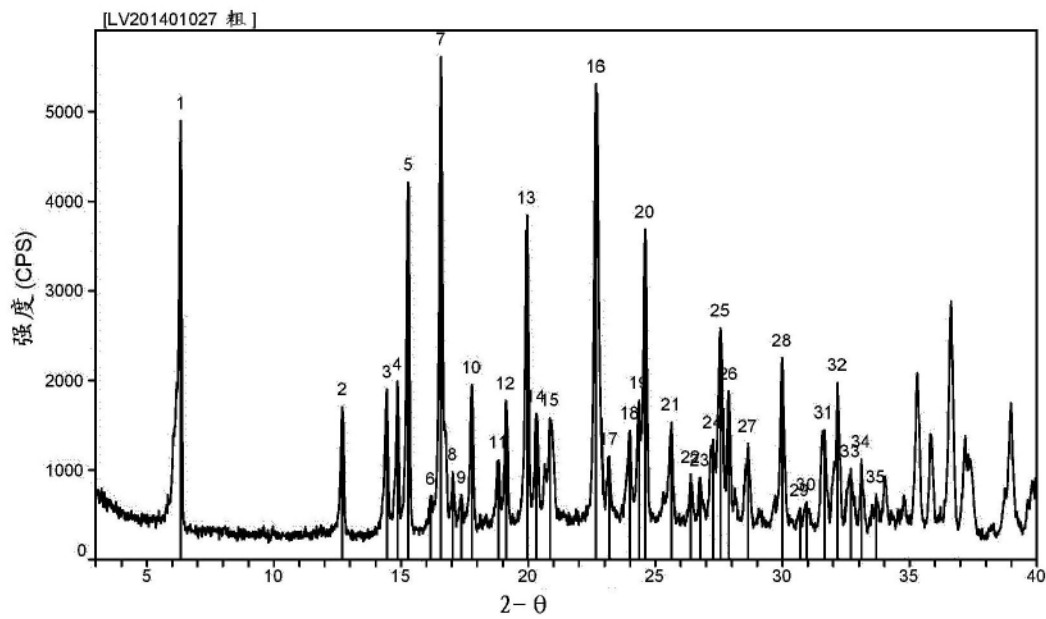


图11

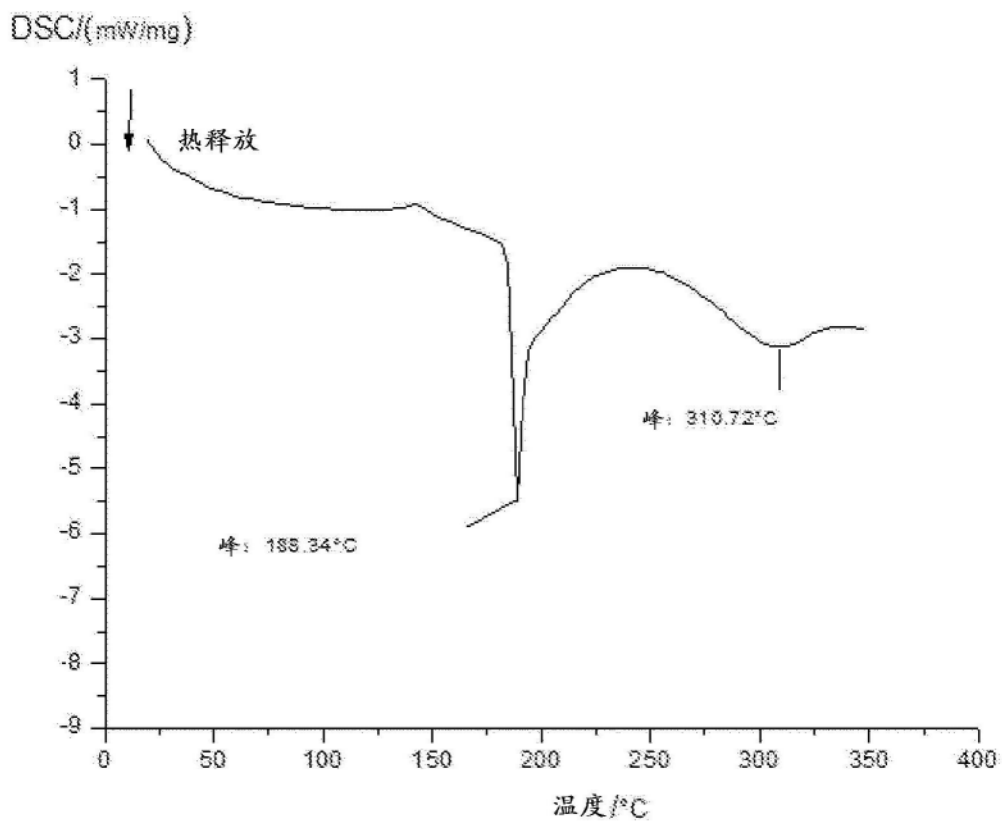


图12

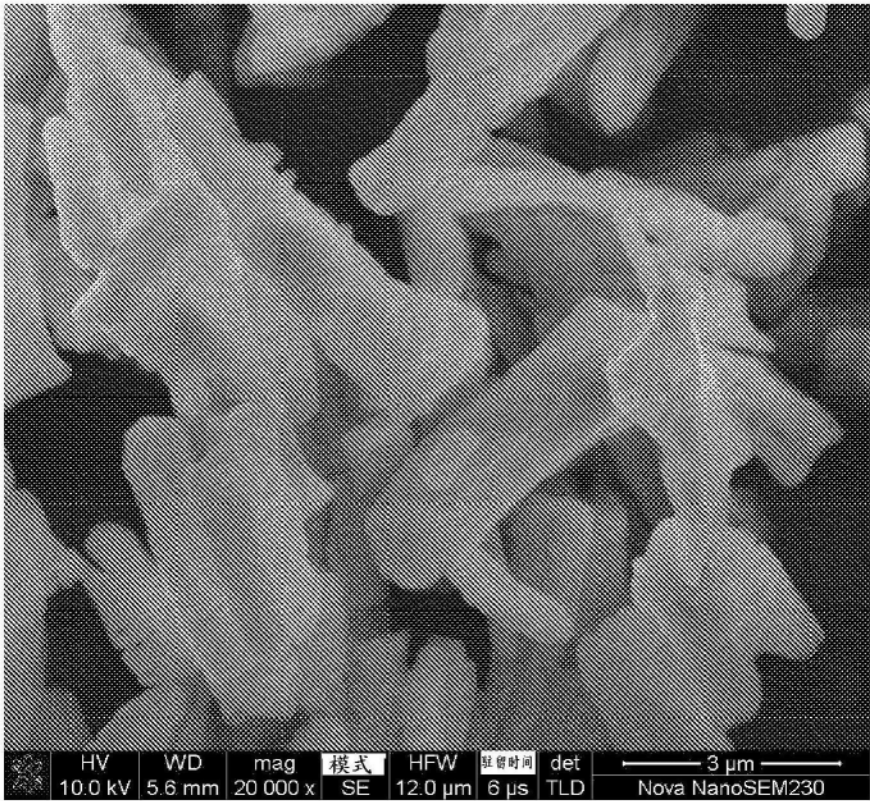


图13

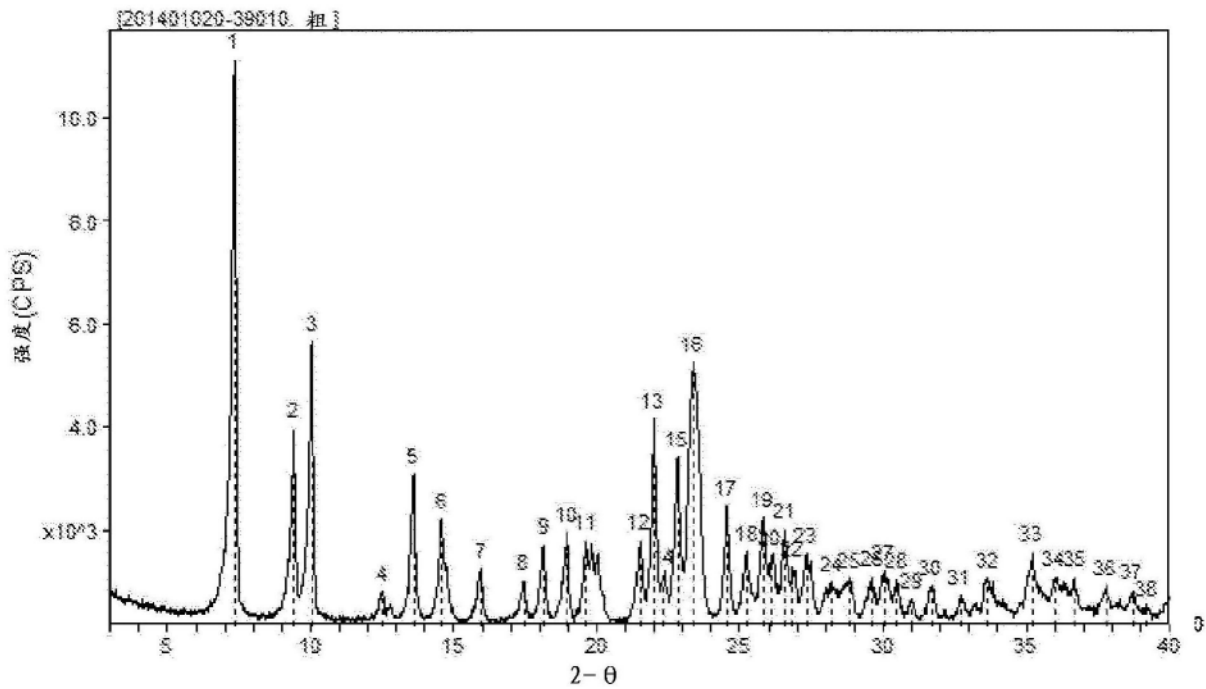


图14

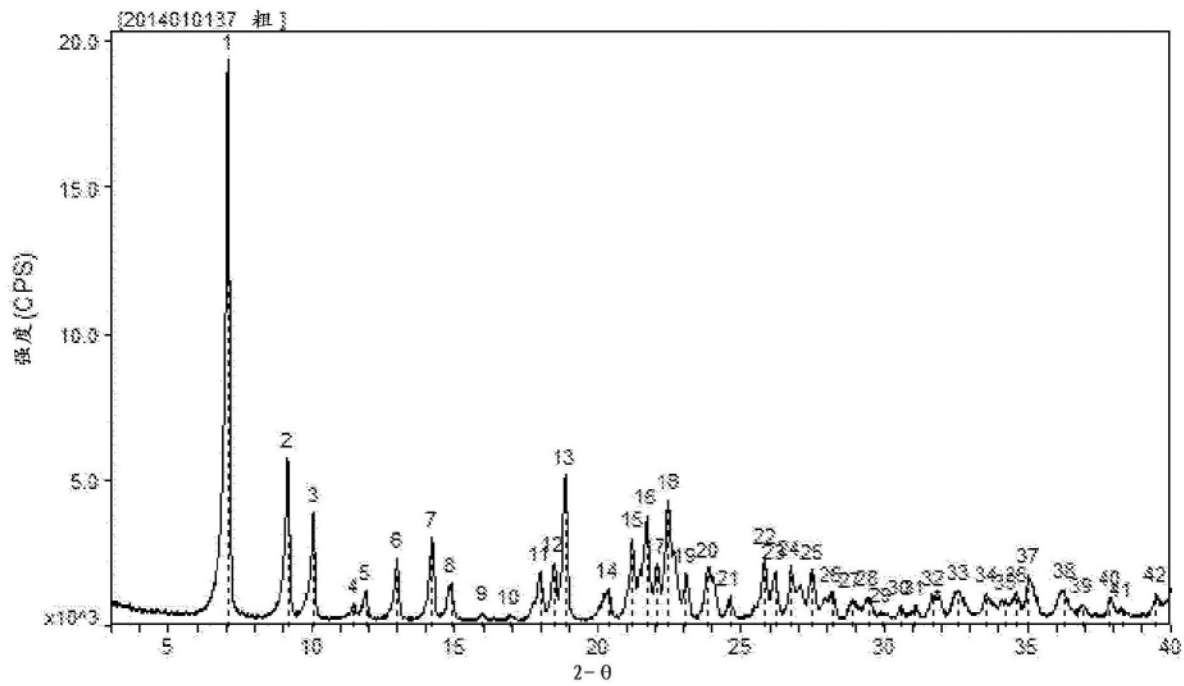


图15



图16

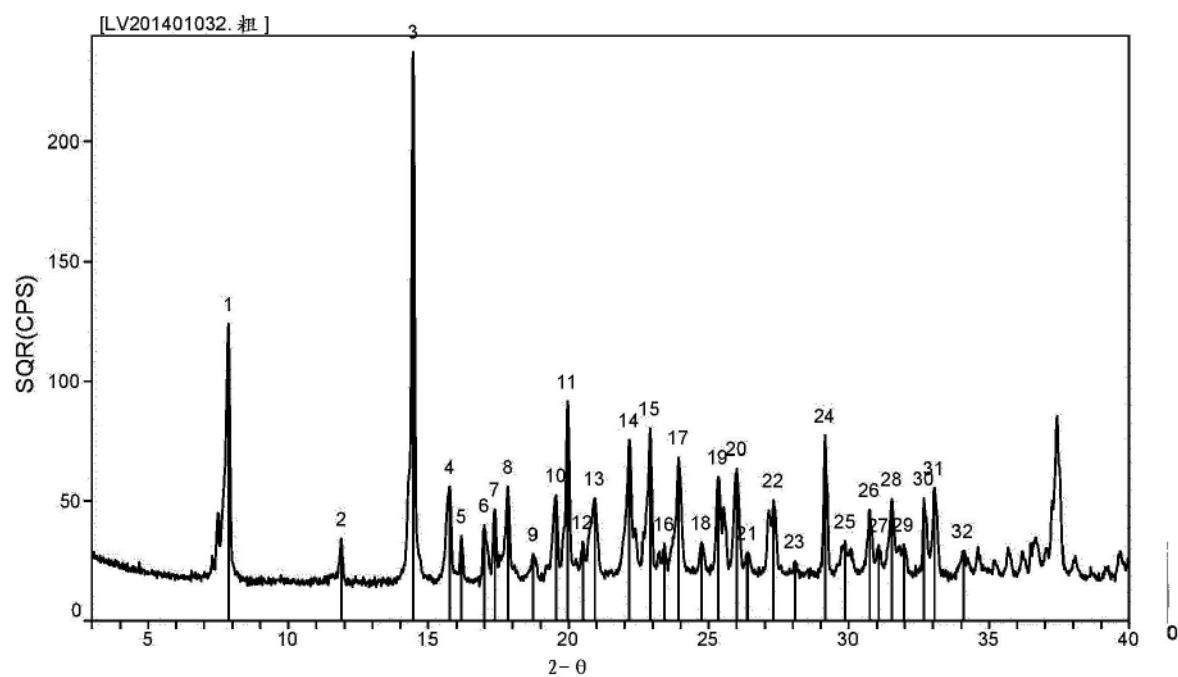


图17

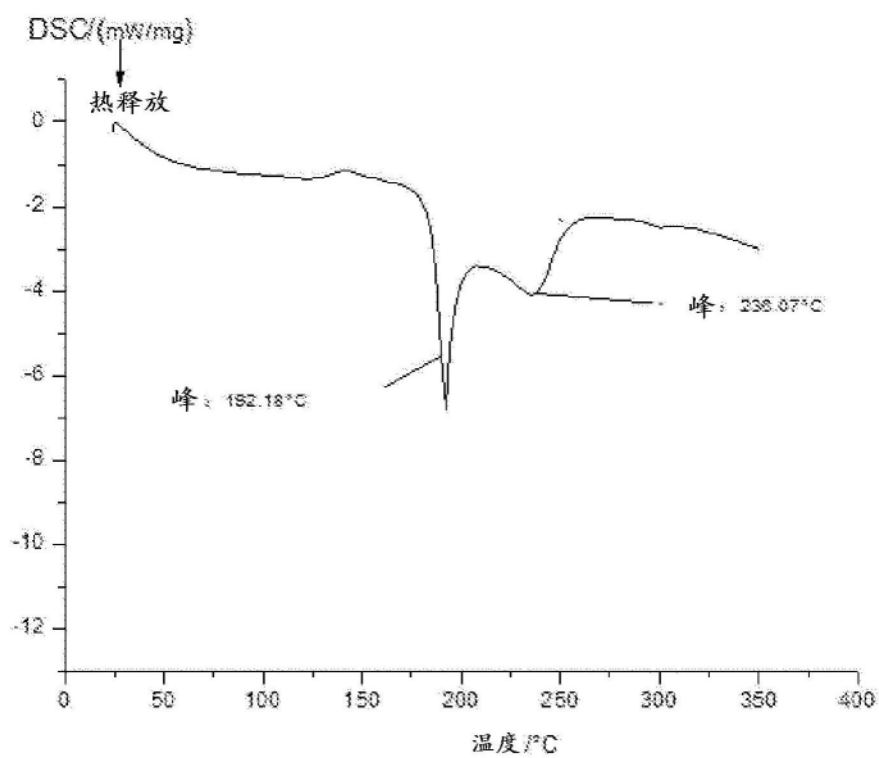


图18

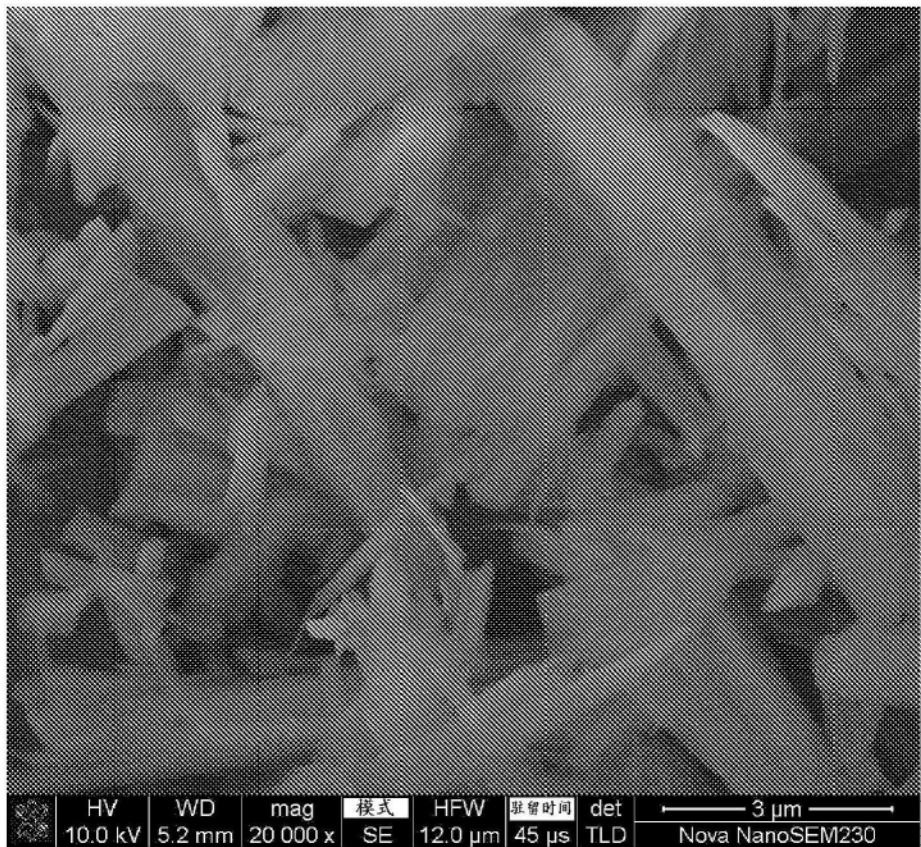


图19

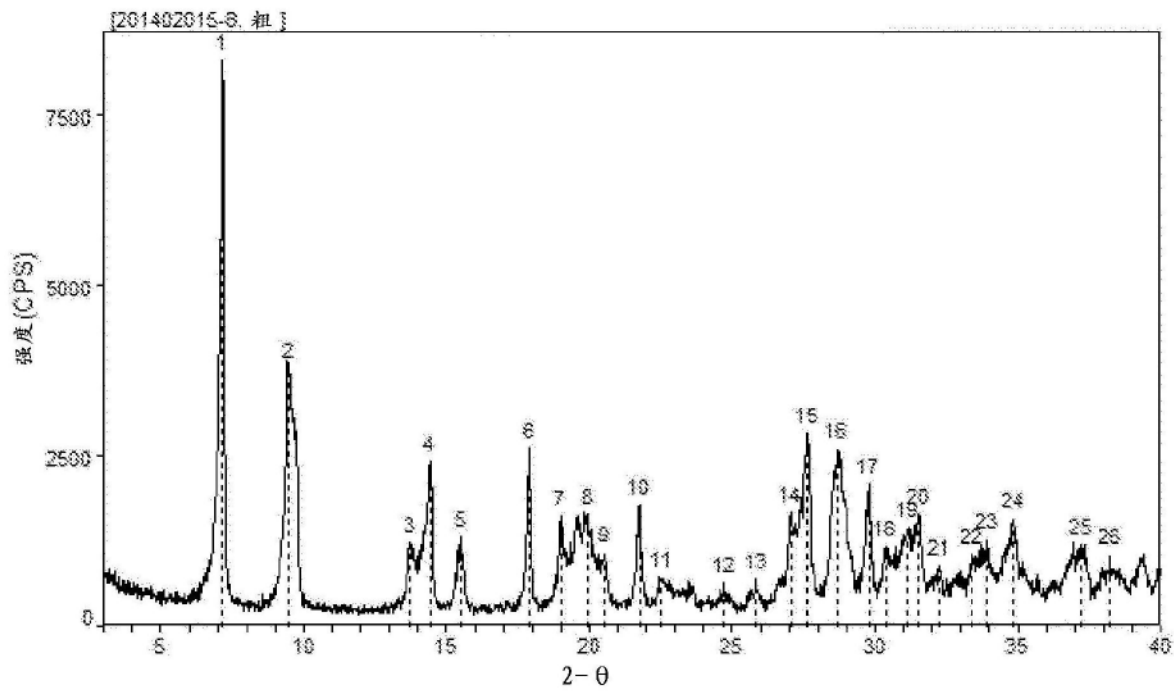


图20

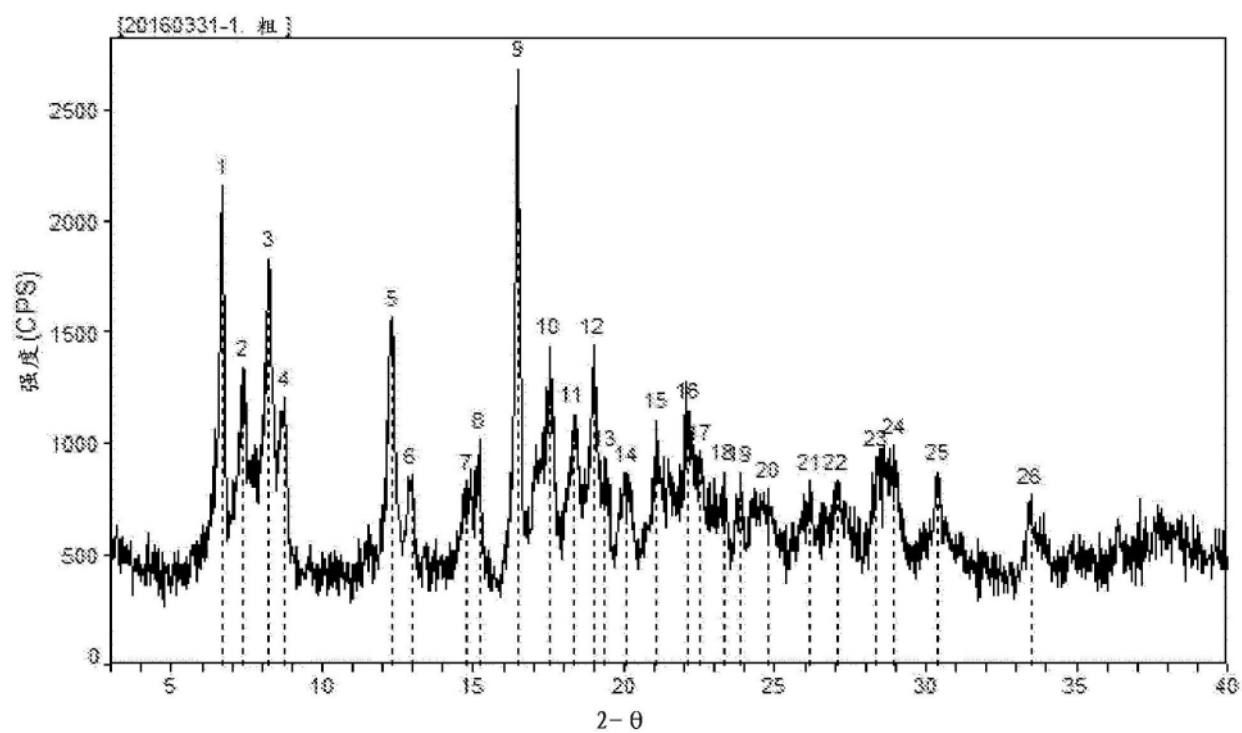


图21