



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108601777 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(21)申请号 201780005873.3

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22)申请日 2017.01.06

代理人 贺淑东

(30)优先权数据

62/276,756 2016.01.08 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/454(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 401/04(2006.01)

2018.07.05

C07D 417/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/012483 2017.01.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/120437 EN 2017.07.13

(71)申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 许浩华 朴玉

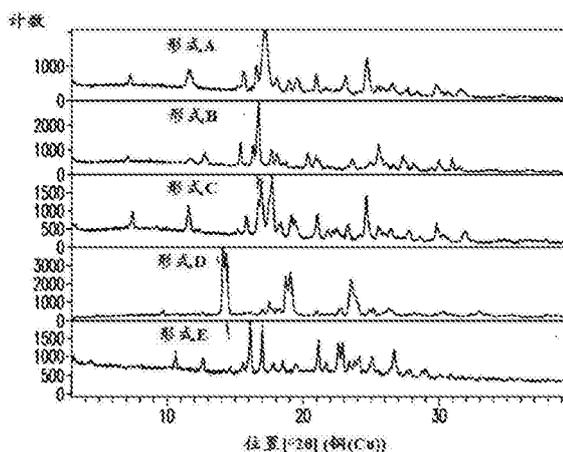
权利要求书2页 说明书67页 附图34页

(54)发明名称

2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的制剂

(57)摘要

本文提供了2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的冻干制剂。本文还提供了使用所述制剂和剂型用于治疗、控制和/或预防癌症的方法。



1. 一种冻干制剂,其包含:化合物1 (2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺)或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物;缓冲剂和增量剂。

2. 如权利要求1所述的冻干制剂,其中化合物1包括(2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺)的固体形式。

3. 如权利要求1所述的冻干制剂,其中化合物1包括(2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺)的无定形形式。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,化合物1的存在量为约0.1%至约2%。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,化合物1存在约0.1%至约1%。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,化合物1存在约0.36%。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的冻干制剂,其中所述缓冲剂为柠檬酸盐缓冲剂。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,柠檬酸盐缓冲剂的存在量为约5%至约25%。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的冻干制剂,其中柠檬酸盐缓冲剂包括无水柠檬酸和无水柠檬酸钠。

10. 如权利要求9所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,无水柠檬酸的存在量为约2%至约10%。

11. 如权利要求9或10所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,无水柠檬酸的存在量为约5%至约8%。

12. 如权利要求9-11中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,无水柠檬酸的存在量为约6%至约8%。

13. 如权利要求9所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,无水柠檬酸的存在量为约6.41%。

14. 如权利要求9所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,无水柠檬酸钠的存在量为约2%至约15%。

15. 如权利要求9或14所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,无水柠檬酸钠的存在量为约4%至约10%。

16. 如权利要求14或15所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,无水柠檬酸钠的存在量为约6.37%。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的冻干制剂,其中所述增量剂选自甘露醇、磺丁基醚-β-环糊精、β-环糊精、羟丙基β-环糊精和甲基化β-环糊精。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的冻干制剂,其中所述增量剂为羟丙基β-环糊精。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,所述增量剂的存在量为约70%至约95%。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,所述

增量剂的存在量为约80%至约90%。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,羟丙基β-环糊精的存在量为约80%至约90%。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,羟丙基β-环糊精的存在量为约86.86%。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,化合物1存在约0.1至约1%,无水柠檬酸的存在量为约6%至约8%,无水柠檬酸钠的存在量为约4%至约10%并且所述增量剂的存在量为约70%至约95%。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的冻干制剂,其中基于所述冻干制剂的总重量,化合物1存在约0.36%,无水柠檬酸存在约6.41%,无水柠檬酸钠存在为6.37%并且羟丙基β-环糊精存在约86.86%。

25. 一种可从权利要求1-24中任一项所述的冻干制剂获得的重构制剂,所述重构制剂包含稀释剂。

26. 如权利要求25所述的重构水性制剂,其中所述稀释剂为水。

27. 如权利要求25或26所述的重构水性制剂,其中化合物1的存在量为约0.1至1mg/mL。

28. 如权利要求26或27所述的重构水性制剂,其中化合物1的存在量为约0.5mg/mL。

29. 如权利要求25-28中任一项所述的重构水性制剂,其中所述水性溶液具有在约4至约5范围内的pH。

30. 如权利要求25-28中任一项所述的重构水性制剂,其中所述水性溶液具有约4.3的pH。

31. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向具有癌症的哺乳动物施用权利要求1-24中任一项所述的冻干制剂或权利要求25-30中任一项所述的水性溶液。

32. 如权利要求31所述的方法,其中所述方法包括静脉内施用权利要求25-30中任一项所述的水性溶液。

33. 如权利要求31所述的方法,其中所述癌症为白血病。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述白血病为慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病或急性髓性白血病。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述白血病为急性髓性白血病。

36. 如权利要求35所述的方法,其中所述白血病对常规疗法具有复发性、难治性或抗性。

37. 如权利要求36所述的方法,所述方法还包括施用治疗有效量的另一种第二活性剂或支持性护理疗法。

38. 如权利要求37所述的方法,其中所述另一种第二活性剂为治疗性抗体,其特异性结合癌症抗原、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、皮质类固醇或其药理学活性突变体或衍生物。

39. 如权利要求1-30中任一项所述的制剂在治疗权利要求31-36中任一项所述的癌症的方法中的用途。

40. 一种用于制备冻干制剂的方法,其包括:将增量剂和化合物1溶解于缓冲溶液中以产生溶液;以及将所得溶液冻干以产生粉末。

2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的制剂

[0001] 1. 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年1月8日提交的美国临时申请62/276,756号的优先权权益,所述临时申请的公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0003] 2. 领域

[0004] 本文提供了2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的制剂和剂型。本文还提供了使用所述制剂和剂型用于治疗、控制和/或预防癌症的方法。

[0005] 3. 背景

[0006] 药物物质通常作为制剂的一部分与担任不同和专门药物功能的一种或多种其它药剂组合施用。各种类型的剂型可以通过选择性使用药物赋形剂来制备。药物赋形剂具有各种功能,并且以许多不同的方式有助于药物制剂,所述方式例如增溶、稀释、增稠、稳定、保存、着色、调味等。当配制活性药物物质时考虑的药物赋形剂的特性包括生物利用度、制造容易度、施用容易度和剂型的稳定性。由于待配制的活性药物物质的不同特性以及赋形剂之间的交叉反应性,剂型通常需要药物赋形剂,所述药物赋形剂独特地针对活性药物物质进行调制以实现有利的物理和药学特性。

[0007] 然而,在配制剂型中使用药物赋形剂可以在一些情况下引起不希望的与活性成分的不良反应,其例如在延长储存或与水接触时出现。实际上,众所周知,最终剂型的特性(例如其生物利用度和稳定性)大部分高度依赖于所选择的赋形剂、其浓度以及与活性化合物和彼此的相互作用。赋形剂不仅仅是惰性或非活性成分,并且必须进行选择,以避免与制剂中的活性成分和其它赋形剂发生不希望的交叉反应。选择相容的赋形剂对于配制剂型是至关重要的,以确保活性成分被适当地递送并且剂型是稳定制剂。

[0008] 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物已显示出具有抗癌活性。存在对用于治疗癌症的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的制剂的需要。

[0009] 4. 概述

[0010] 本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物(“化合物1”)和药学上可接受的赋形剂。化合物1在美国专利号9,499,514和国际公布号WO 2016/007848中有所描述,每个专利的公开内容均以引用的方式整体并入本文。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-

5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形形式。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式C。2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物在本文中和在与本文同时提交的标题为2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的固体形式、和其药物组合物及用途(SOLID FORMS OF 2-(4-CHLOROPHENYL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-5-YL) METHYL)-2,2-DIFLUOROACETAMIDE, AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES)”的美国临时专利申请中有所描述,所述临时专利的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0011] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的固体形式。在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的无定形形式。

[0012] 在一方面,本文提供的冻干制剂适用于在施用之前用合适的稀释剂重构至适当的浓度。在一个实施方案中,冻干制剂在室温下是稳定的。在一个实施方案中,冻干制剂在室温下稳定长达约24个月。在一个实施方案中,冻干制剂在室温下稳定长达约24个月、长达约18个月、长达约12个月、长达约6个月、长达约3个月或长达约1个月。在一个实施方案中,冻干制剂在40°C/75%RH的加速的条件下储存时稳定长达约12个月、长达约6个月或长达约3个月。

[0013] 在一方面,本文提供的冻干制剂适用于用水性溶液重构以用于静脉内施用。在一方面,本文提供的冻干制剂适用于用水重构。在一个实施方案中,重构的水性溶液在室温下稳定长达重构后的约24个月。在一个实施方案中,重构的水性溶液在室温下稳定长达重构后的约1-24、2-20、2-15、2-10小时。在一个实施方案中,重构的水性溶液在室温下稳定长达重构后的约20、15、12、10、8、6、4或2小时。在某些实施方案中,重构后的冻干制剂具有约4至5的pH。

[0014] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂包含化合物1、pH调节剂和增量剂(bulking agent)。

[0015] 在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,本文提供的冻干制剂包含约0.1%-2%化合物1、约1%-15%缓冲剂和约70%-95%增量剂。

[0016] 在另一方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量为约0.1%至约2%的化合物1。在还另一方面,本文提供了在小瓶(例如20cc小瓶)中的冻干制剂,所述冻干制剂含量为约0.1mg至约5mg的化合物1。

[0017] 在一方面,基于冻干制剂的总重量,本文提供的制剂含量为约5%至约25%的柠檬酸盐缓冲剂。在一个实施方案中,柠檬酸盐缓冲剂包括无水柠檬酸和无水柠檬酸钠。

[0018] 在一方面,本文提供的制剂中的增量剂包括Captisol[®]、甘露醇或Kleptose[®],例如β-环糊精、羟丙基β-环糊精和甲基化β-环糊精。

[0019] 在某些实施方案中,本文提供了包含冻干制剂的单位剂型,其中冻干制剂包含化合物1、缓冲剂和增量剂。

[0020] 在某些实施方案中,本文提供了包含本文提供的冻干制剂的容器。在一方面,容器

是玻璃小瓶。

[0021] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防或改善癌症(包括实体瘤和血源性肿瘤)或其一种或多种症状或病因的方法。在某些实施方案中,本文提供了预防癌症(包括实体瘤和血源性肿瘤)或其一种或多种症状或病因的方法。在某些实施方案中,本文提供了改善癌症(包括实体瘤和血源性肿瘤)或其一种或多种症状或病因的方法。在某些实施方案中,血源性肿瘤是白血病。在某些实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗各种形式的白血病的方法,所述白血病诸如慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病和急性成髓细胞性白血病。在某些实施方案中,本文提供的方法涵盖预防各种形式的白血病的方法,所述白血病诸如慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病和急性成髓细胞性白血病。在某些实施方案中,本文提供的方法涵盖控制各种形式的白血病的方法,所述白血病诸如慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病和急性成髓细胞性白血病。本文提供的方法包括治疗复发性、难治性或抗性的白血病。本文提供的方法包括预防复发性、难治性或抗性的白血病。本文提供的方法包括控制复发性、难治性或抗性的白血病。在一个实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗急性髓性白血病的方法。在一个实施方案中,本文提供的方法涵盖预防急性髓性白血病的方法。在一个实施方案中,本文提供的方法涵盖控制急性髓性白血病的方法。在一个实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗骨髓增生异常综合征的方法。在一个实施方案中,本文提供的方法涵盖预防骨髓增生异常综合征的方法。在一个实施方案中,本文提供的方法涵盖控制骨髓增生异常综合征的方法。

[0022] 在一个实施方案中,本文提供了通过静脉内施用包含化合物1的制剂治疗急性髓性白血病的方法。在一个实施方案中,本文提供了通过静脉内施用包含化合物1的制剂治疗骨髓增生异常综合征的方法。

[0023] 在实施方法中,将含有治疗有效浓度的化合物1的组合物施用至表现出待治疗疾病或病症的症状的个体。所述量能有效地改善或消除所述疾病或病症的一种或多种症状。

[0024] 还提供了药物包或试剂盒,所述药物包或试剂盒包括填充有药物组合物的一种或多种成分的一个或多个容器。任选与所述容器相伴的可为由管制医药或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定形式的报告书,所述报告书反映由制造、使用或销售的机构核准供人施用。所述包或试剂盒可以标记有关于施用方式、药物施用顺序(例如,单独、依序或并行)等的信息。

[0025] 本文所述的主题的这些和其它方面将在参考以下详述时变得明显。

[0026] 5.附图简述

[0027] 图1描绘了化合物1的形式A、B、C、D和E的X射线粉末衍射图堆叠曲线。

[0028] 图2描绘了化合物1的形式A的X射线粉末衍射图(XRPD)曲线。

[0029] 图3描绘了化合物1的形式A的SEM图像。

[0030] 图4描绘了化合物1的形式A的热重分析(TGA)曲线。

[0031] 图5描绘了化合物1的形式A的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0032] 图6提供了化合物1的形式A的动态湿气吸附(DVS)等温线。

[0033] 图7提供了化合物1的形式A的¹H NMR光谱。

[0034] 图8描绘了在压缩之前(a)和之后(b)的化合物1的形式A的X射线粉末衍射图曲线

的比较。

[0035] 图9描绘了化合物1的形式B的XRPD曲线。

[0036] 图10描绘了化合物1的形式B的SEM图像。

[0037] 图11描绘了化合物1的形式B的TGA热分析图。

[0038] 图12描绘了化合物1的形式B的DSC热分析图。

[0039] 图13提供了化合物1的形式B的DVS等温线。

[0040] 图14提供了化合物1的形式B的¹H NMR光谱。

[0041] 图15描绘了在压缩之前 (a) 和之后 (b) 的化合物1的形式B的X射线粉末衍射图曲线的比较。

[0042] 图16描绘了化合物1的形式C的XRPD曲线。

[0043] 图17描绘了化合物1的形式C的SEM图像。

[0044] 图18描绘了化合物1的形式C的TGA热分析图。

[0045] 图19描绘了化合物1的形式C的DSC热分析图。

[0046] 图20提供了化合物1的形式C的DVS等温线。

[0047] 图21提供了化合物1的形式C的¹H NMR光谱。

[0048] 图22描绘了在压缩之前 (a) 和之后 (b) 的化合物1的形式C的X射线粉末衍射图曲线的比较。

[0049] 图23描绘了化合物1的形式D的XRPD曲线。

[0050] 图24描绘了化合物1的形式D的TGA热分析图。

[0051] 图25描绘了化合物1的形式E的XRPD曲线。

[0052] 图26描绘了化合物1的形式E的TGA热分析图。

[0053] 图27描绘了无定形化合物1的调制DSC热分析图。

[0054] 图28描绘了无定形化合物1的XRPD曲线。

[0055] 图29描绘了无定形化合物1的¹H NMR光谱。

[0056] 图30A、30B和30C. 示出了在第二轮筛选中冻干制剂的XRPD特征图。

[0057] 图31. 示出了最后冻干工艺的温度特征图。

[0058] 图32. 示出了化合物1制剂的流程图。

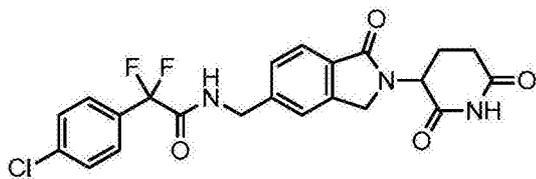
[0059] 6. 详述

[0060] 6.1 定义

[0061] 通常, 本文所用的命名法以及本文所述的有机化学、药物化学和药理学的实验程序为已熟知的那些并且通常用于本领域。除非另外定义, 否则本文所用的所有技术和科学术语通常均具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意思。

[0062] 术语化合物1是指具有下述结构的“2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺”:

[0063]



[0064] 及其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、

溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。在某些实施方案中,化合物1是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺及其互变异构体。在某些实施方案中,化合物1是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物。在某些实施方案中,化合物1是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式C。在一个实施方案中,立体异构体是对映异构体。

[0065] 如本文所用,并且除非另外指明,否则术语“冻干”是指将固体物质从溶液中分离和/或去除溶剂的过程。在一些实施方案中,此举可以通过本领域技术人员已知的各种技术实现,所述技术包括例如蒸发(例如,在真空下,例如通过冷冻干燥法,和/或冷冻溶液并在真空或减压条件下蒸发冷冻的溶剂,等等)。

[0066] 如本文所用,术语“共溶剂”是指有助于在制造本文提供的冻干制剂过程中在水中增溶活性剂的溶剂。共溶剂可以是还在制造过程中提供中间制剂的足够稳定性的溶剂。也可以在制造过程中将共溶剂从冻干制剂中去除,或减少至可接受的水平。共溶剂的实例包括乙腈、氯仿、叔丁醇、二甲基乙酰胺、甲醇、四氢呋喃、乙酸、丙酮、苯甲醚、丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙基、乙酸甲酯、3-甲基丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇和乙酸丙酯。

[0067] 如本文使用,并且除非另外指明,否则术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内(intra-articular)、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内以及颅内注射或输注技术。

[0068] 如本文使用,并且除非另外指明,否则术语“基本上不含”意指仅含有非显著量。在一些实施方案中,如果组合物或制备物含有按重量计小于5%、4%、3%、2%或1%的成分,则所述组合物或制备物“基本上不含”列举成分。在一些实施方案中,组合物或制备物含有小于0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或更少的列举成分。在一些实施方案中,所述组合物或制备物含有不可检测量的列举成分。

[0069] 如本文所用,“重构的水性溶液”或“重构的水性组合物”或“重构的水性制剂”是指通过将本文提供的冻干组合物溶解于水性溶剂中获得的水性溶液。

[0070] 本文所用的术语“水性稀释剂”是指包含在肠胃外制剂中的水性液体。此类水性稀释剂可以包括例如盐水或右旋糖(如果需要),以及通常发现作为肠胃外制剂的一部分的已知辅助防腐剂或赋形剂中的任一种。示例性水性稀释剂包括水、5%右旋糖溶液等。

[0071] 如本文所用,并且除非另外指明,否则表达“单位剂量”是指适合用于待治疗受试者的制剂的物理离散单位(例如,对于单一剂量);每个单位含有预定量的活性剂,其经选择以产生所需治疗效果(应当理解可能需要多剂量以实现所需或最佳效果),任选地与可以预定量提供的药学上可接受的载体一起。单位剂量可为例如一定体积的含有预定量的一种或多种治疗剂的液体(例如可接受的载体)、预定量的一种或多种呈固体形式的治疗剂、含有预定量的一种或多种治疗剂的持续释放制剂或药物递送装置等。应当了解单位剂量可含有除一种或多种治疗剂之外的多种组分。例如,可接受的载体(例如药学上可接受的载体)、稀释剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等可如下文所述加以包含。然而,应当理解,本公开的制剂的总每日用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平可取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所用具体活性化

合物的活性;所用具体组合物;受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所用具体活性化合物的施用时间和排泄速率;治疗的持续时间;与所用具体化合物组合或同时使用的药物和/或附加疗法;以及医学领域中熟知的类似因素。

[0072] 如本文所用,术语“固体形式”是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的晶体形式或无定形形式或其混合物。

[0073] 如本文所用,除非另外指明,否则如本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括但不限于,本文所述的化合物(例如,化合物1)的酸性或碱性部分的盐。碱性部分能够与各种无机酸和有机酸形成各种各样的盐。可用于制备此类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是那些形成无毒酸加成盐(例如,含有药理学上可接受的阴离子的盐)的酸。合适的有机酸包括但不限于马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、醋酸、甲酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、油酸、单宁酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸、葡糖酸、葡糖醛酸、糖质酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸或双羟萘酸(例如,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸)。合适的无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸或硝酸。除以上提到的酸之外,包含胺部分的化合物可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本质上是酸性的化学部分能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。此类盐的实例为碱金属或碱土金属盐,并且特别是,钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐或铁盐。

[0074] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“溶剂合物”意指还包含由分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的本文所提供的化合物或其盐。在溶剂为水的情况下,溶剂合物为水合物。

[0075] 如本文使用且除非另有指明,否则术语“前药”意指化合物的可以在生物条件(体外或体内)下水解、氧化或以其它方式反应以提供化合物的衍生物。前药的实例包括但不限于本文所述化合物(例如化合物1)的衍生物,其包括可生物水解部分诸如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰胺和生物可水解的磷酸酯类似物。前药的其它实例包括本文所述化合物(例如化合物1)的衍生物,其包括NO、NO₂、ONO或ONO₂部分。

[0076] “药学上可接受的赋形剂”是指通过例如改变活性剂的稳定性或改变施用后受试者的吸收性来有助于活性剂向受试者的施用的物质。药学上可接受的赋形剂通常对患者没有显著的不利毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的实例包括例如水、NaCl(包括盐溶液)、生理盐水溶液、蔗糖、葡萄糖、增量剂、缓冲剂、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、醇、油、明胶、碳水化合物诸如直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和着色剂等。本领域技术人员应认识到,本领域已知的其它药用赋形剂可用于本发明中并且包括例如Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J.和Quinn M.E.,第6版,The Pharmaceutical Press, RPS Publishing(2009)中列出的那些。术语“增量剂”和“缓冲剂”按照本领域内平常和普通的含义使用。

[0077] 如本文所用,“施用(administer)”或“施用(administration)”是指将存在于身体外部的物质物理递送至受试者中的行为。施用包括本领域已知用于递送治疗剂的所有形

式,包括但不限于局部、粘膜、注射、皮内、静脉内、肌肉内递送或本文所述或本领域已知的其它物理递送方法(例如将缓释装置诸如微渗透泵植入受试者;脂质体制剂;口腔;舌下;腭;牙龈;鼻;阴道;直肠;小动脉内;腹膜内;心室内;颅内;或透皮)。

[0078] “抗癌剂”是指抗代谢物(例如5-氟-尿嘧啶、甲氨蝶呤、氟达拉滨)、抗微管剂(例如长春花生物碱诸如长春新碱、长春碱;紫杉烷诸如紫杉醇、多西他赛)、烷基化剂(例如、环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀、亚硝基脲诸如双氯乙基亚硝基脲和羟基脲)、铂剂(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、JM-216或沙铂(satraplatin)、CI-973)、蒽环类抗生素(例如多柔比星、柔红霉素)、抗肿瘤抗生素(例如,丝裂霉素、伊达比星(idarubicin)、阿霉素、道诺霉素)、拓扑异构酶抑制剂(例如,依托泊苷、喜树碱)、抗血管生成剂(例如,Sutent®和贝伐单抗)或任何其它细胞毒性剂(磷酸雌莫司汀、泼尼氮芥(prednimustine))、激素或激素激动剂、拮抗剂、部分激动剂或部分拮抗剂、激酶抑制剂、检查点抑制剂和放射治疗。

[0079] “共同施用”意指本文所述的组合物在施用一种或多种附加治疗组合物(包括例如抗癌剂)的同时、紧临所述施用之前或紧临所述施用之后施用。共同施用意指包括个别或组合地(多于一种化合物或药剂)同时或依序地施用化合物。共同施用包括同时、大致同时(例如,在彼此的约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次施用两种活性剂。因此,共同施用可以包括在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用一种活性剂(例如,本文所述的化合物)。共同施用还可通过共同配制,例如,制备一种包括两种活性剂的单一剂型来实现。活性剂可单独配制。在这种情况下,活性剂一起混合和包含在剂量单位的最终形式中。可替代地,如本文所述的共同施用可以包括施用至少两种单独的活性剂(例如本文所述的化合物1和第二活性剂)的两个单独的单位剂型。

[0080] 如本文所用,术语“每日”旨在意指治疗化合物诸如化合物1在一定时间段内每日施用一次或多于一次。术语“连续”旨在意指治疗化合物诸如化合物1在至少10天至52周的无中断期内进行每日施用。如本文所用,术语“间歇”或“间歇地”旨在意指以规则的或不规则的间隔停止和开始。例如,化合物1的间歇施用是每周施用一至六天、按周期施用(例如28天周期中连续一至十天的每日施用,然后是28天周期的其余时间的不施用停药期或者连续两至八周的每日施用,然后是长达一周的不施用停药期)或隔日施用。如本文所用,术语“周期性”旨在意指治疗化合物诸如化合物1每日或连续施用,但具有停药期。

[0081] “有效量”是足以实现施用效果(例如,治疗疾病或减少疾病或病状的一种或多种症状)的量。因此,向受试者施用本文所述化合物的“量”是指“有效量”的施用以实现期望的治疗结果。因此,出于本文目的,本文所述的化合物的“治疗有效量”是通过本领域已知的此类考虑来确定的。术语本文所述组合物的“治疗有效量”是指组合物在施用足量时足以治疗本文所述疾病(例如,AML)的一种或多种症状的量。本文所述的化合物的施用可以根据例如像个体的疾病状态、年龄、性别和体重的因素来确定。治疗有效量也是指化合物1的任何毒性或有害影响超过治疗上有益的效果。

[0082] 如本文所用,术语“治疗(treat/treating/treatment)”涵盖在受试者被怀疑、诊断或罹患本文所述的疾病(例如,白血病,包括AML)时所发生减轻疾病的严重程度或症状、或者延缓或减缓疾病的进展或症状的作用。

[0083] 术语“受试者”、“患者”、“有需要的受试者”和“有需要的患者”在本文中可互换使用,并且是指罹患可以通过施用本文所述的组合物治疗的本文所述疾病(例如,AML)中的一

种或多种的活生物体。生物体的非限制性实例包括人、其它哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、牛、鹿和其它非哺乳动物。在实施方案中,受试者为人。人类受试者可以在约1岁至约100岁之间。在实施方案中,本文中的受试者可以根据所治疗的疾病来表征(例如“AML受试者”、“癌症受试者”或“白血病受试者”)。

[0084] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“预防(prevent/preventing/prevention)”是指预防疾病或病症,或所述疾病或病症的一种或多种症状的发作、复发或扩散。术语“预防(prevent/preventing/prevention)”涵盖在患者开始罹患特定疾病或病症或其症状之前发生的抑制或减轻疾病或病症的严重程度的作用。

[0085] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“控制(manage/managing/management)”涵盖在已经罹患特定疾病或病症的患者中防止所述疾病或病症的复发,和/或使得已经罹患特定疾病或病症的患者处于缓解状态的时间延长。所述术语涵盖调节疾病或病症的阈值、发展和/或持续时间或改变患者响应疾病或病症的方式。

[0086] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“约”,在结合组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比使用时,意指涵盖本领域普通技术人员所认识到的提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理作用等效的药理作用的剂量、量或重量百分比。具体地,术语“约”涵盖在指定剂量、量或重量百分比的30%、25%、20%、15%、10%或5%内的剂量、量或重量百分比。

[0087] 如本文所用且除非另有说明,术语“稳定的”在结合制剂或剂型使用时,意指制剂或剂型的活性成分在指定的时间量内保持溶解,并且不显著降解或聚结或以其它方式改变(例如,如通过例如HPLC测定)。在一些实施方案中,约70%或更多、约80%或更多或约90%或更多的化合物在指定时间段后保持溶解。稳定性也可以是指本文所述的药学上可接受的赋形剂的相容性。因此,当本文所述的组合的药学上可接受的赋形剂和活性剂不降解或不以其它方式(例如,与其反应)改变本文所述活性剂的有效性或治疗价值时,则剂型可被认为是稳定的。

[0088] 如本文所用,术语“肿瘤”是指所有赘生性细胞生长和增殖(无论恶性或良性)以及所有癌前和癌性细胞和组织。如本文所用,“赘生性”是指导致不正常组织生长的调控异常或不受调控的细胞生长的任何形式,无论是恶性还是良性的。因此,“赘生性细胞”包括具有调控异常或不受调控的细胞生长的恶性和良性细胞。

[0089] 如本文所用,“血液学恶性肿瘤”是指身体的血液形成和免疫系统-骨髓和淋巴组织的癌症。此类癌症包括白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病(也称霍奇金淋巴瘤)和骨髓瘤。在一个实施方案中,骨髓瘤为多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,白血病是例如急性髓细胞性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、成人T细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病、脊髓发育不良、骨髓增生性病症、慢性髓细胞性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、1型人淋巴细胞病毒(HTLV-1)白血病、肥大细胞增多症或B细胞急性成淋巴细胞性白血病。在一些实施方案中,淋巴瘤是例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、B细胞成免疫细胞性淋巴瘤、小无裂细胞性淋巴瘤、1型人淋巴细胞病毒(HTLV-1)白血病/淋巴瘤、成人T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、AIDS相关淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、转化淋巴瘤、原发性

纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、Richter变换、结节性边缘区淋巴瘤或ALK阳性大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中,血液学癌症是无痛性淋巴瘤,包括例如DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。

[0090] 术语“白血病”是指血液形成组织的恶性肿瘤。白血病包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病和急性成髓细胞性白血病。白血病可以对常规疗法具有复发性、难治性或抗性。

[0091] 术语“骨髓增生异常综合征”是指特征为血液(红细胞、白细胞(除淋巴细胞之外)和血小板(或其祖细胞、巨核细胞))的一种或多种细胞组分的产生异常的血液学病状,并且包括以下病症:难治性贫血(RA);RA伴环状铁粒幼细胞(RARS);RA伴原始细胞增多(RAEB);难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD);难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD);未分类骨髓增生异常综合征(MDS-U);与分离的del(5q)染色体异常相关的骨髓增生异常综合征;治疗相关性髓性肿瘤和慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)。

[0092] 如本文所用,“早幼粒细胞性白血病”或“急性早幼粒细胞性白血病”是指骨髓的恶性肿瘤,其中髓性细胞系中存在成熟血细胞缺陷并且存在过量的称为早幼粒细胞的未成熟细胞。它通常以15号染色体和17号染色体的区域交换为标志。

[0093] 如本文所用,“急性淋巴细胞性白血病(ALL)”,也称为“急性成淋巴细胞性白血病”,是指由早期非粒状白细胞或淋巴细胞的异常生长和发育引起的恶性疾病。

[0094] 如本文所用,“T细胞白血病”是指称为T淋巴细胞或T细胞的淋巴系统的某些细胞是恶性的疾病。T细胞是白细胞,其通常可以攻击病毒感染细胞、外来细胞和癌细胞,并产生调控免疫应答的物质。

[0095] 术语“复发性”是指治疗后具有白血病缓解的患者具有骨髓中的白血病细胞的恢复和/或正常血细胞减少的情况。

[0096] 术语“难治性或抗性”是指即使在强化治疗之后,患者在其骨髓中具有残留白血病细胞的情况。

[0097] 如本文所用,除非另有说明,否则任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写都是根据它们的常用用法、公认的缩写或IUPAC-IUB生物化学命名委员会(参见Biochem.1972, 11:942-944)。

[0098] 6.2 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物

[0099] 在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形形式。2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物在与本文同时提交的标题为“2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的固体形式、和其药物组合物及用途”的美国临时专利申请中有所描述,所述临时专利的公开内容以引用的方式整体并入本文。2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物在本文中进行了简述。

[0100] 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的形式A

[0101] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂由化合物1的形式A制备。

[0102] 在一个实施方案中,形式A为化合物1的无水形式。在另一个实施方案中,化合物1的形式A是结晶的。

[0103] 在某些实施方案中,形式A通过在室温下从某些溶剂体系中结晶来获得,所述溶剂体系例如包含以下溶剂中的一种或多种的溶剂体系:丙酮以及异丙醇和水的溶剂混合物。在某些实施方案中,形式A在升高的温度,例如约50°C下、在乙醇/水(1:1)、丙酮或乙腈中从浆液以中间固体形式获得。

[0104] 在某些实施方案中,形式A基本上是结晶的,如通过例如X射线粉末衍射测量指示的。在一个实施方案中,化合物1的形式A具有基本上如图2中所示的X射线粉末衍射图案。

[0105] 在一个实施方案中,化合物1的形式A具有在大约11.5、15.6、16.6、17.2、18.1、19.0、19.6、21.1、23.2或24.8度 2θ 的 2θ 角处的一个或多个特征性X射线粉末衍射峰,如图2中所描绘的。在另一个实施方案中,化合物1的形式A具有在大约15.6、16.6、17.2或24.8度 2θ 的 2θ 角处的一个、两个、三个或四个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式A具有如表1中所列出的一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式A具有如表1中所列出的一个、两个或三个特征性X射线粉末衍射峰。

[0106] 在一个实施方案中,化合物1的形式A具有如图3中所示的SEM照片。

[0107] 在一个实施方案中,化合物1的结晶形式具有基本上对应于如图4中所描绘的代表性TGA热分析图的热重(TGA)热谱图。在某些实施方案中,对于形式A未观察到TGA重量损失。

[0108] 在一个实施方案中,化合物1的结晶形式A具有基本上如图5中所描绘的对应的DSC热分析图。在某些实施方案中,形式A的特征在于包括具有229°C的起始温度和118J/g的熔化热的熔融事件的DSC曲线。

[0109] 在某些实施方案中,形式A的特征在于动态湿气吸附分析。代表性动态湿气吸附(DVS)等温线示出在图6中。在某些实施方案中,当相对湿度(“RH”)从约0%增加至约90%RH时,形式A表现出小于1.5%、小于1.2%或约1.2%w/w的水吸收。在某些实施方案中,形式A包含小于0.1%的水,如在配备有设定为225°C的烘箱样品处理器的库仑法卡尔费休(coulometric Karl Fischer)(KF)滴定仪中测定的。

[0110] 在某些实施方案中,通过 ^1H NMR未观察到形式A的显著降解或残留溶剂(图7)。

[0111] 在某些实施方案中,化合物1的形式A的特征在于其在压缩时的稳定性特征图。在某些实施方案中,形式A是稳定的,例如,在施加2000psi压力约1分钟时,其XRPD图案基本保持不变,并具有更宽的衍射峰(图8)。

[0112] 在还另一个实施方案中,化合物1的形式A基本上是纯的。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式A基本上不含其它固体形式,例如无定形形式。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式A的纯度不小于约95%纯、不小于约96%纯、不小于约97%纯、不小于约98%纯、不小于约98.5%纯、不小于约99%纯、不小于约99.5%纯或不小于约99.8%纯。

[0113] 在某些实施方案中,化合物1的形式A是基本上纯的。在本文的某些实施方案中,化合物1的形式A基本上不含包含化合物1的其它固体形式,包括例如包含化合物1的形式B、C、D、E和/或无定形固体形式。在某些实施方案中,形式A是包含化合物1的固体形式的混合物,

包括例如包含以下各项中的一种或多种的混合物:包含化合物1的形式B、C、D、E和无定形固体形式。

[0114] 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的形式B

[0115] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂由化合物1的无水形式B制备。

[0116] 在某些实施方案中,形式B通过从某些溶剂体系中抗溶剂结晶来获得,所述溶剂体系例如包含以下溶剂中的一种或多种的溶剂体系:甲醇/水、DMSO/异丙醇、DMSO/甲苯以及DMSO/水。在某些实施方案中,形式B通过从THF/水(1:1)中冷却结晶来获得。

[0117] 在某些实施方案中,形式B是结晶的,如通过例如X射线粉末衍射测量指示的。在一个实施方案中,化合物1的形式B具有基本上如图9中所示的X射线粉末衍射图案。

[0118] 在一个实施方案中,化合物1的形式B具有在大约15.4、16.3、16.7、17.7、20.4、25.6或27.5度 2θ 的 2θ 角处的一个或多个特征性X射线粉末衍射峰,如图9中所描绘的。在另一个实施方案中,化合物1的形式B具有在大约16.7、25.6、15.4或16.3度 2θ 的 2θ 角处的一个、两个、三个或四个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式B具有如表2中所列出的一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式B具有如表2中所列出的一个、两个或三个特征性X射线粉末衍射峰。

[0119] 在一个实施方案中,化合物1的形式B具有如图10中所示的SEM照片。在一个实施方案中,化合物1的结晶形式具有基本上对应于如图11中所描绘的代表性TGA热分析图的热重(TGA)热谱图。在某些实施方案中,形式B在低于170°C下未显示出TGA重量损失。在某些实施方案中,形式B在170°C~230°C之间显示出0.4%的TGA重量损失。

[0120] 在一个实施方案中,化合物1的结晶形式B具有基本上如图12中所描绘的对应的DSC热分析图。在某些实施方案中,形式B的特征在于包括219~224°C下的熔融/结晶事件和具有231°C的峰值温度的主要熔融事件的DSC曲线。

[0121] 在某些实施方案中,形式B的特征在于动态湿气吸附分析。代表性动态湿气吸附(DVS)等温线示出在图13中。在某些实施方案中,当相对湿度(“RH”)从约0%增加至约90%RH时,形式B表现出约1.4%w/w的水吸收。在某些实施方案中,形式B包含小于0.1%的水,如在配备有设定为225°C的烘箱样品处理器的库仑法卡尔费休(KF)滴定仪中测定的。

[0122] 在某些实施方案中,形式B通过¹H NMR未显示出显著的降解或残留溶剂(图14)。

[0123] 在某些实施方案中,化合物1的形式B的特征在于其在压缩时的稳定性特征图。在某些实施方案中,形式B是稳定的,例如,在施加2000-psi压力约1分钟时,其XRPD图案基本保持不变,并具有更宽的衍射峰(图15)。

[0124] 在还另一个实施方案中,化合物1的形式B基本上是纯的。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式B基本上不含其它固体形式,例如无定形形式。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式B的纯度不小于约95%纯、不小于约96%纯、不小于约97%纯、不小于约98%纯、不小于约98.5%纯、不小于约99%纯、不小于约99.5%纯或不小于约99.8%纯。

[0125] 在某些实施方案中,化合物1的形式B是基本上纯的。在某些实施方案中,化合物1的形式B基本上不含包含化合物1的其它固体形式,包括例如包含化合物1的形式A、C、D、E

和/或无定形固体形式。在某些实施方案中,形式B是包含化合物1的固体形式的混合物,包括例如包含以下各项中的一种或多种的混合物:包含化合物1的形式A、C、D、E和无定形固体形式。

[0126] 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的形式C

[0127] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂由化合物1的无水形式C制备。在某些实施方案中,形式C是化合物1的晶体形式之中的热力学上最稳定的无水物。

[0128] 在某些实施方案中,形式C通过在某些溶剂体系中将化合物1浆化延长的时间段来获得,所述溶剂体系例如包含以下溶剂中的一种或多种的溶剂体系:乙腈/水、丙酮或乙醇/水。

[0129] 在某些方面,形式C通过将形式B (1X重量) 在丙酮 (30X体积) 中、在升高的温度例如60°C-80°C或70°C-75°C下浆化至少24小时,并且将混合物冷却至室温来获得。在一方面,所述浆化在50-55-psi的氮气压力下在70°C-75°C的温度下进行。在一方面,将混合物在至少6小时内冷却至室温。

[0130] 在某些实施方案中,形式C是结晶的,如通过例如X射线粉末衍射测量指示的。在一个实施方案中,化合物1的形式C具有基本上如图16中所示的X射线粉末衍射图案。

[0131] 在一个实施方案中,化合物1的形式C具有在大约7.4、11.5、15.8、16.7、16.9、17.7、18.4、19.2、19.5、21.1、23.4、24.7或29.9度 2θ 的 2θ 角处的一个或多个特征性X射线粉末衍射峰,如图16中所描绘的。在另一个实施方案中,化合物1的形式C具有在大约16.7、16.9、17.7或24.7度 2θ 的 2θ 角处的一个、两个、三个或四个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式C具有如表3中所列出的一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式C具有如表3中所列出的一个、两个或三个特征性X射线粉末衍射峰。

[0132] 在一个实施方案中,化合物1的形式C具有如图17中所示的SEM照片。在一个实施方案中,化合物1的结晶形式具有基本上对应于如图18中所描绘的代表性TGA热分析图的热重(TGA)热谱图。在某些实施方案中,形式C未显示出TGA重量损失。

[0133] 在一个实施方案中,化合物1的结晶形式C具有基本上如图19中所描绘的对应的DSC热分析图。在某些实施方案中,形式C的特征在于包括具有232°C的起始温度和126J/g的熔化热的熔融事件的DSC曲线。

[0134] 在某些实施方案中,形式C的特征在于动态湿气吸附分析。代表性动态湿气吸附(DVS)等温线示出在图20中。在某些实施方案中,当相对湿度("RH")从约0%增加至约90%RH时,形式C表现出约0.6%w/w的水吸收。在某些实施方案中,形式C包含小于0.1%的水,如在配备有设定为225°C的烘箱样品处理器的库仑法卡尔费休(KF)滴定仪中测定的。

[0135] 在某些实施方案中,形式C通过 ^1H NMR未显示出显著的降解或残留溶剂(图21)。

[0136] 在某些实施方案中,化合物1的形式C的特征在于其在压缩时的稳定性特征图。在某些实施方案中,形式C是稳定的,例如,在施加2000-psi压力约1分钟时,其XRPD图案基本保持不变,并具有更宽的衍射峰(图22)。

[0137] 在还另一个实施方案中,化合物1的形式C基本上是纯的。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式C基本上不含其它固体形式,例如无定形形式。在某些实施方案中,化

合物1的基本上纯的形式C的纯度不小于约95%纯、不小于约96%纯、不小于约97%纯、不小于约98%纯、不小于约98.5%纯、不小于约99%纯、不小于约99.5%纯或不小于约99.8%纯。

[0138] 在某些实施方案中,化合物1的形式C是基本上纯的。在某些实施方案中,化合物1的形式C基本上不含包含化合物1的其它固体形式,包括例如包含化合物1的形式A、B、D、E和/或无定形固体形式。在某些实施方案中,形式C是包含化合物1的固体形式的混合物,包括例如包含以下各项中的一种或多种的混合物:包含化合物1的形式A、B、D、E和无定形固体形式。

[0139] 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的形式D

[0140] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂由化合物1的形式D制备。在某些实施方案中,化合物1的形式D是DMSO溶剂合物。

[0141] 在某些实施方案中,形式D通过在DMSO/甲基异丁基酮中加热形式B并且冷却溶液来获得。

[0142] 在某些实施方案中,形式D是结晶的,如通过例如X射线粉末衍射测量指示的。在一个实施方案中,化合物1的形式D具有基本上如图23中所示的X射线粉末衍射图案。

[0143] 在一个实施方案中,化合物1的形式D具有在大约14.1、14.3、18.8、19.1、23.6或24.0度 2θ 的 2θ 角处的一个或多个特征性X射线粉末衍射峰,如图23中所描绘的。在另一个实施方案中,化合物1的形式D具有在大约14.1、14.3、18.8或19.1度 2θ 的 2θ 角处的一个、两个、三个或四个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式D具有如表4中所列出的一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式D具有如表4中所列出的一个、两个或三个特征性X射线粉末衍射峰。

[0144] 在一个实施方案中,本文提供了化合物1的结晶形式,其具有基本上对应于如图24中所描绘的代表性TGA热分析图的热重(TGA)热谱图。在某些实施方案中,形式D在最高至140°C时显示出约14.1%的TGA重量损失。

[0145] 在某些实施方案中,形式D包含约14.3重量%的DMSO,如通过气相色谱法测定的。

[0146] 在还另一个实施方案中,化合物1的形式D基本上是纯的。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式D基本上不含其它固体形式,例如无定形形式。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式D的纯度不小于约95%纯、不小于约96%纯、不小于约97%纯、不小于约98%纯、不小于约98.5%纯、不小于约99%纯、不小于约99.5%纯或不小于约99.8%纯。

[0147] 在某些实施方案中,化合物1的形式D是基本上纯的。在某些实施方案中,化合物1的形式D基本上不含包含化合物1的其它固体形式,包括例如,如本文提供的包含化合物1的形式A、B、C、E和/或无定形固体形式。在某些实施方案中,形式D是包含化合物1的固体形式的混合物,包括例如包含以下各项中的一种或多种的混合物:包含化合物1的形式A、B、C、E和无定形固体形式。

[0148] 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的形式E

[0149] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂由化合物1的形式E制备。在某些实施方

案中,化合物1的形式E是DMSO溶剂合物。

[0150] 在某些实施方案中,形式E在室温下从在DMSO/MIBK或DMSO/IPA或DMSO/苯甲醚中的形式C获得。

[0151] 在某些实施方案中,形式E是结晶的,如通过例如X射线粉末衍射测量指示的。在一个实施方案中,化合物1的形式E具有基本上如图25中所示的X射线粉末衍射图案。

[0152] 在一个实施方案中,化合物1的形式E具有在大约10.5、12.5、16.1、17.0、18.5、21.2、21.7、22.6、22.9、23.4、23.8、24.1、25.1或26.7度 2θ 的 2θ 角处的一个或多个特征性X射线粉末衍射峰,如图25中所描绘的。在另一个实施方案中,化合物1的形式E具有在大约16.1、17.0、21.2或22.9度 2θ 的 2θ 角处的一个、两个、三个或四个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式E具有如表5中所列出的一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个特征性X射线粉末衍射峰。在另一个实施方案中,化合物1的形式E具有如表5中所列出的一个、两个或三个特征性X射线粉末衍射峰。

[0153] 在一个实施方案中,本文提供了化合物1的结晶形式,其具有基本上对应于如图26中所描绘的代表性TGA热分析图的热重(TGA)热谱图。在某些实施方案中,形式E在最高至120°C时显示出约19.4%的TGA重量损失。在某些实施方案中,形式E在120°C与220°C之间显示出24.9%的附加重量损失。

[0154] 在一个实施方案中,化合物1的形式E是基本上纯的。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式E基本上不含其它固体形式,例如无定形形式。在某些实施方案中,化合物1的基本上纯的形式E的纯度不小于约95%纯、不小于约96%纯、不小于约97%纯、不小于约98%纯、不小于约98.5%纯、不小于约99%纯、不小于约99.5%纯或不小于约99.8%纯。

[0155] 在某些实施方案中,化合物1的形式E是基本上纯的。在本文的某些实施方案中,化合物1的形式E基本上不含包含化合物1的其它固体形式,包括例如包含化合物1的形式A、B、C、D和/或无定形固体形式。在某些实施方案中,形式E是包含化合物1的固体形式的混合物,包括例如包含以下各项中的一种或多种的混合物:包含化合物1的形式A、B、C、D和无定形固体形式。

[0156] 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的无定形形式

[0157] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂包含无定形化合物1。

[0158] 在某些实施方案中,本文提供了用于通过在THF和水中加热化合物1并且冷却溶液来制备无定形形式的方法。

[0159] 在一个实施方案中,本文提供了化合物1的无定形固体形式,其具有如图27中所描绘的调制DSC热分析图。

[0160] 在一个实施方案中,无定形化合物1具有基本上如图28中所示的X射线粉末衍射图案。

[0161] 在一个实施方案中,无定形化合物1具有基本上如图29中所示的 ^1H NMR光谱。

[0162] 在还另一个实施方案中,无定形化合物1基本上是纯的。在某些实施方案中,基本上纯的无定形化合物1基本上不含其它固体形式,例如形式A、形式B、形式C、形式D或形式E。在某些实施方案中,基本上纯的无定形化合物1的纯度不小于约95%纯、不小于约96%纯、不小于约97%纯、不小于约98%纯、不小于约98.5%纯、不小于约99%纯、不小于约99.5%

纯或不小于约99.8%纯。

[0163] 6.3示例性制剂

[0164] 本文提供了化合物1的稳定冻干制剂。在一个实施方案中,化合物1的冻干制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的固体形式。在一个实施方案中,化合物1的冻干制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的无定形形式。

[0165] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂包含化合物1、缓冲剂和增量剂。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,本文提供的冻干制剂包含约0.1%-2%化合物1、约2%-15%缓冲剂和约70%-95%增量剂。

[0166] 在一方面,本文提供的冻干制剂含量为基于冻干制剂的总重量约0.1%至约2%的化合物1。在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,化合物1的量为约0.1%至约1.5%、约0.1%至约1%或约0.35%至约0.9%。在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,化合物1的量为约0.1%、0.2%、0.3%、0.35%、0.36%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%或1.0%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的化合物1的量为约0.3%至约0.4%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的化合物1的量为约0.36%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的化合物1的量为约0.9%至约1%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的化合物1的量为约0.93%。

[0167] 在另一方面是在20cc小瓶中的冻干制剂,所述冻干制剂含量为约0.1mg至约5mg的化合物1。在还另一方面是在20cc小瓶中的冻干制剂,所述冻干制剂含量为约0.1mg至约5mg、约0.1mg至约4mg、约0.1mg至约3mg、约0.1mg至约2mg、约0.5mg至约5mg、约0.5mg至约3mg、约0.5mg至约2mg、约0.5mg至约1.5mg的化合物1。在一方面,化合物1以约0.5、0.6、0.7、0.75、0.76、0.8、0.9、1.0、1.2mg的量存在于20cc小瓶中。在一方面,化合物1以约0.76mg的量存在于20cc小瓶中。在一方面,化合物1以约1mg的量存在于20cc小瓶中。

[0168] 在一方面,本文提供的冻干制剂含有柠檬酸盐缓冲剂。在一方面,基于冻干制剂的总重量,本文提供的制剂中的柠檬酸盐缓冲剂的量为约5%至约25%。在一方面,基于冻干制剂的总重量,本文提供的制剂中的柠檬酸盐缓冲剂的量为约10%、11%、12%、12.5%、12.7%、12.78%、12.8%、13%、14%、15%、16%、17%、17.3%、17.42%、17.5%、17.7%、18%、19%或20%。在一方面,基于冻干制剂的总重量,本文提供的制剂中的柠檬酸盐缓冲剂的量为约12.78%。在一方面,基于冻干制剂的总重量,本文提供的制剂中的柠檬酸盐缓冲剂的量为约17.42%。

[0169] 在一个实施方案中,柠檬酸盐缓冲剂包括无水柠檬酸和无水柠檬酸钠。在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,无水柠檬酸的量为约2%至约10%、约3%至约9%、约5%至约8%或约6%至约8%。在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸的量为约2%、4%、6%、6.2%、6.4%、6.6%、6.8%、7%、7.3%、7.4%、7.5%、8%、8.5%或9%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸的量为约6%、6.2%、6.4%、6.41%、6.6%、6.8%或7%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸的量为约7%、7.3%、7.4%、7.43%、7.5%或8%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸的量为约6.41%。在一个实

实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸的量为约7.43%。

[0170] 在还另一方面是在20cc小瓶中的冻干制剂,所述冻干制剂含量为约5mg至约20mg的无水柠檬酸。在一个实施方案中,在20cc小瓶中无水柠檬酸的量为约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg。在一个实施方案中,在20cc小瓶中无水柠檬酸的量为约17.7mg。在一个实施方案中,在20cc小瓶中无水柠檬酸的量为约6.1mg。

[0171] 在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,无水柠檬酸钠的量为约2%至约15%、约4%至约15%或约5%至约10%。在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸钠的量为约2%、3%、4%、5%、6%、6.2%、6.37%、6.4%、6.6%、6.8%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、12%或约15%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸钠的量为约6%、6.2%、6.37%、6.4%、6.6%、6.8%或7%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸钠的量为约8%、8.5%、9%、9.5%、9.99%、10%或10.5%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸钠的量为约6.37%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸钠的量为约9.99%。

[0172] 在还另一方面是在20cc小瓶中的冻干制剂,所述冻干制剂含量为约5mg至约20mg的无水柠檬酸钠。在一个实施方案中,在20cc小瓶中无水柠檬酸钠的量为约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg。在一个实施方案中,在20cc小瓶中无水柠檬酸钠的量为约17.6mg。在一个实施方案中,在20cc小瓶中无水柠檬酸钠的量为约8.2mg。

[0173] 在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸的量为约2%、4%、6%、6.2%、6.4%、6.6%、6.8%、7%、7.3%、7.4%、7.5%、8%、8.5%或9%并且冻干制剂中的无水柠檬酸钠的量为约2%、3%、4%、5%、6%、6.2%、6.4%、6.6%、6.8%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、12%或约15%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸的量为约6%、6.2%、6.4%、6.6%、6.8%或7%并且冻干制剂中的无水柠檬酸钠的量为约6%、6.2%、6.4%、6.6%、6.8%或7%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,冻干制剂中的无水柠檬酸的量为约7%、7.3%、7.4%、7.5%或8%并且冻干制剂中的无水柠檬酸钠的量为约8%、8.5%、9%、9.5%、10%或10.5%。在一个实施方案中,在20cc小瓶中无水柠檬酸的量为约6.1mg并且无水柠檬酸钠的量为约8.2mg。在一个实施方案中,在20cc小瓶中无水柠檬酸的量为约17.7mg并且无水柠檬酸钠的量为约17.6mg。

[0174] 在一方面,本文提供的冻干制剂中的增量剂包括Captisol®、甘露醇或Kleptose®,例如β-环糊精、羟丙基β-环糊精和甲基化β-环糊精。在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂中的增量剂包括Kleptose®羟丙基β-环糊精(Kleptose®HPB)。在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,本文提供的冻干组合物中的增量剂的量为约70%至约95%、约75%至约90%或约80%至约90%。在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,本文提供的冻干组合物中的羟丙基β-环糊精的量为约70%至约95%、约75%至约90%或约80%至约90%。在某些实施方案中,基于冻干制剂的总重量,本文提供的冻干组合物中的羟丙基β-环糊精的量为约75%、80%、81%、81.61%、82%、83%、84%、85%、86%、86.86%、87%、88%、89%或90%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,本文提供的冻干组合

物中的羟丙基β-环糊精的量为约86.86%。在一个实施方案中,基于冻干制剂的总重量,本文提供的冻干组合物中的羟丙基β-环糊精的量为约81.61%。

[0175] 在另一方面是在20cc小瓶中的冻干制剂,所述冻干制剂含量为约67mg的Kleptose®HPB。在还另一方面是在20cc小瓶中的冻干制剂,所述冻干制剂含量为约240mg的Kleptose®HPB。

[0176] 在某些实施方案中,重构后的冻干制剂具有约4至5的pH。在一个实施方案中,重构后的冻干制剂具有约4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9或5的pH。

[0177] 在某些实施方案中,本文提供了包含本文提供的冻干组合物的容器。在一方面,容器是玻璃小瓶。在一方面,容器是20cc玻璃小瓶。

[0178] 在某些实施方案中,冻干制剂具有如表21中所述的组合物。在某些实施方案中,冻干制剂具有如表34中所述的组合物。

[0179] 可以使用用于递送化合物1的标准治疗方法(包括但不限于本文所述的方法)将本文提供的化合物1的冻干制剂施用至有需要的患者。在一个实施方案中,将本文提供的冻干制剂在药学上可接受的溶剂中重构,以产生药学上可接受的溶液,其中将溶液(诸如通过静脉内注射)施用至患者。

[0180] 本文提供的冻干制剂可以使用任何药学上可接受的稀释剂来构成用于对患者进行肠胃外施用。此类稀释剂包括但不限于无菌注射用水(SWFI)、5%葡萄糖水溶液(D5W)或共溶剂体系。可以使用任何量的稀释剂来构成冻干制剂,从而制备适合的注射用溶液。因此,稀释剂的量必须足以溶解冻干制剂。在一个实施方案中,使用1-5mL或1至3mL的稀释剂来构成冻干制剂以产生终浓度为约0.1-5mg/mL、约0.1-1mg/mL、约0.5-1mg/mL的化合物1。在某些实施方案中,重构溶液中化合物1的终浓度为约0.5mg/mL。在某些实施方案中,重构稀释剂的体积在2ml与20ml之间变化以产生0.05-0.5mg/mL的终浓度。在某些实施方案中,取决于所需的剂量,可以使用多个小瓶来重构。

[0181] 冻干制剂的构成溶液可以进行储存并且在长达约24小时、约12小时或约8小时内使用。在一些实施方案中,溶液在制备的8小时内使用。在一些实施方案中,溶液在制备的5小时内使用。在一些实施方案中,溶液在制备的1小时内使用。

[0182] 冻干制剂可以是如表21和/或表34中列出的制剂。因此,在某些实施方案中,冻干制剂由表21和/或表34中的名称(例如,制剂IA、制剂IC、制剂II、制剂III、制剂IX或制剂ID)表示。在一个实施方案中,所述制剂是制剂IX。在一个实施方案中,所述制剂是制剂IC。在一个实施方案中,所述制剂是制剂ID。

[0183] 在一方面,本文提供了在20cc小瓶中的冻干制剂,其包含:提供1mg 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺量的化合物1和药学上可接受的载体或赋形剂,所述载体或赋形剂包括如本文所述的缓冲剂和增量剂。缓冲剂和增量剂可以如本文所述的量存在。

[0184] 在一方面,本文提供了在20cc小瓶中的冻干制剂,其包含:提供1mg 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺量的化合物1、17.7mg无水柠檬酸、17.6mg无水柠檬酸钠和如本文所述的240mg HPB。在一个实施方案中,在20cc小瓶中的冻干制剂用2mL无菌注射用水重构。

[0185] 在一方面,本文提供了包含本文提供的冻干制剂的水性组合物。在一个实施方案

中,水性溶液包含0.5mg/mL化合物1。

[0186] 6.4制备制剂的方法

[0187] 本文提供的冻干制剂可通过本领域已知的和如本文所述的任何方法制备,但所有方法均包括使活性成分与药学上可接受的赋形剂结合的步骤,所述赋形剂构成一种或多种必要的成分(诸如缓冲剂和增量剂)。

[0188] 一方面,本文提供的制剂通过以下方式来制备:将化合物1和增量剂溶解于柠檬酸盐缓冲剂中以获得溶液并冻干溶液。示出示例性过程的流程图在图32中提供。在一个实施方案中,该过程包括将Kleptose® HPB溶解于20mM, pH 4.3的柠檬酸盐缓冲剂中以获得混合物、将溶解于DMA中的化合物1添加至混合物以获得溶液、将溶液过滤至20cc小瓶中以及冻干溶液。在一个实施方案中,将溶液通过一个或多个0.45 μ m和/或0.22 μ m过滤器过滤。在一个实施方案中,冻干后将小瓶在氮气下密封。

[0189] 一方面,冻干工艺包含三个阶段:冷冻、初次干燥和二次干燥。通过以下方式将液体制剂转化为冻干粉末形式:通过冷冻阶段历经完全固化、通过初次干燥使冰和溶剂升华,并通过二次干燥解吸残留水分和溶剂。控制初次干燥和二次干燥中的搁板温度和室压力以获得药物成品的所需质量。在该方法的一个方面,通过目视检查来表征团块外观和结构。

[0190] 6.5试剂盒

[0191] 还提供了包含本文提供的药物组合物或剂型的药物包装或试剂盒。示例性试剂盒包括为管制医药产品的制造、使用或销售的政府机构规定形式的报告书,所述报告书反映了所述机构批准供人施用的制造、使用或销售

[0192] 6.6治疗方法

[0193] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗和预防癌症的方法,其包括向患者施用本文提供的化合物1的冻干制剂。

[0194] 在另一个实施方案中,本文提供了控制癌症的方法,其包括向患者施用本文提供的化合物1的冻干制剂。

[0195] 本文还提供了治疗先前已针对癌症治疗但对标准疗法无应答的患者,以及先前未进行治疗的患者的方法。本发明还涵盖治疗患者而不考虑患者年龄的方法,尽管一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。本发明还涵盖治疗已经历手术以试图治疗讨论中的疾病或病状的患者,以及未历经手术的患者。因为患有癌症的患者具有不同的临床表现和不同的临床结果,所以给予至患者的治疗可能会有所不同,这取决于其预后。熟练的临床医生将能够在没有过度实验的情况下容易地确定特定的第二药剂、手术类型以及可以有效地用于治疗患有癌症的个体患者的基于非药物的标准疗法的类型。

[0196] 如本文所用,术语“癌症”包括但不限于实体瘤和血源性肿瘤。术语“癌症”是指皮肤组织、器官、血液和血管的疾病,包括但不限于膀胱癌、骨癌、血液癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、胸癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、眼癌、头癌、肾癌、肝癌、淋巴结癌、肺癌、口腔癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、胃癌、睾丸癌、咽喉癌和子宫癌。具体癌症包括但不限于晚期恶性肿瘤、淀粉样变性病、神经母细胞瘤、脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移瘤、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干胶质瘤、不良预后恶性脑肿瘤、恶性胶质瘤、复发性恶性胶质瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突神经胶质细胞瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、结肠直肠癌(包括3期和4期)、不可切除的结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波西

氏肉瘤、karotype急性成髓细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、低级滤泡淋巴瘤、恶性黑色素瘤、恶性间皮瘤、恶性胸腔积液间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状浆液性癌、妇科肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤血管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素难治性前列腺癌、切除性高风险软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、冒烟型骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、输卵管癌、雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性IV期非转移性前列腺癌、激素不敏感前列腺癌、化学疗法不敏感前列腺癌、甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡癌、甲状腺髓样癌和平滑肌瘤。

[0197] 在某些实施方案中，癌症是实体瘤。在某些实施方案中，实体瘤是转移性的。在某些实施方案中，实体瘤是耐药的。在某些实施方案中，实体瘤是肝细胞癌、前列腺癌、卵巢癌或成胶质细胞瘤。

[0198] 在某些实施方案中，癌症是血源性肿瘤。在某些实施方案中，血源性肿瘤是转移性的。在某些实施方案中，血源性肿瘤是耐药的。在某些实施方案中，癌症为白血病。

[0199] 在一个实施方案中，本文提供的方法涵盖通过施用治疗有效量的本文提供的冻干制剂来治疗、预防和/或控制各种类型的白血病，诸如慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性粒细胞性白血病 (CML)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、急性髓性白血病 (AML) 和急性成髓细胞性白血病 (AML)。

[0200] 在一些实施方案中，本文提供的方法涵盖治疗、预防和/或控制受试者的急性白血病。在一些实施方案中，急性白血病为急性髓性白血病 (AML)，其包括但不限于未分化的AML (M0)、成髓细胞性白血病 (M1)、成髓细胞性白血病 (M2)、早幼粒细胞性白血病 (M3或M3变体 [M3V])、骨髓单核细胞性白血病 (M4或M4的嗜曙红细胞过多变体 [M4E])、单核细胞性白血病 (M5)、红白血病 (M6) 和巨核母细胞性白血病 (megakaryoblastic leukemia) (M7)。在一个实施方案中，急性髓性白血病为未分化的AML (M0)。在一个实施方案中，急性髓性白血病为成髓细胞性白血病 (M1)。在一个实施方案中，急性髓性白血病为成髓细胞性白血病 (M2)。在一个实施方案中，急性髓性白血病为早幼粒细胞性白血病 (M3或M3变体 [M3V])。在一个实施方案中，急性髓性白血病为骨髓单核细胞性白血病 (M4或M4的嗜曙红细胞过多变体 [M4E])。在一个实施方案中，急性髓性白血病为单核细胞性白血病 (M5)。在一个实施方案中，急性髓性白血病为红白血病 (M6)。在一个实施方案中，急性髓性白血病为巨核母细胞性白血病 (M7)。

[0201] 在某些实施方案中，治疗、预防和/或控制受试者的急性髓性白血病的方法包括向受试者施用一定量的有效地治疗、预防和/或控制急性髓性细胞白血病的单独或组合的本文提供的化合物1的冻干制剂的步骤。

[0202] 在一个实施方案中，本文提供了通过静脉内施用化合物1的冻干制剂治疗、预防和/或控制急性髓性白血病的方法。在一个实施方案中，将化合物1的冻干制剂溶解于水中以形成水性溶液，以用于在本文提供的治疗、预防和/或控制急性髓性白血病的方法中的静脉内施用。

[0203] 在一些实施方案中，所述方法包括向受试者施用有效治疗、预防和/或控制急性髓性白血病的量的与第二活性剂组合的本文提供的化合物1的冻干制剂的步骤。

[0204] 在一些实施方案中，本文提供的方法涵盖治疗、预防和/或控制受试者的急性淋巴细胞性白血病 (ALL)。在一些实施方案中，急性淋巴细胞性白血病包括起源于骨髓的原始细

胞(B-细胞)、胸腺(T-细胞)和淋巴结的白血病。急性淋巴细胞性白血病可根据法-美-英(FAB)形态学分类法分类为L1-出现成熟的成淋巴细胞(T细胞或前B细胞)、L2-未成熟的和多形性的(形状各异的)成淋巴细胞(T细胞或前B细胞)和L3-成淋巴细胞(B细胞;伯基特氏细胞(Burkitt's cell))。在一个实施方案中,急性淋巴细胞性白血病起源于骨髓的原始细胞(B细胞)。在一个实施方案中,急性淋巴细胞性白血病起源于胸腺(T细胞)。在一个实施方案中,急性淋巴细胞性白血病起源于淋巴结。在一个实施方案中,急性淋巴细胞性白血病为以出现成熟的成淋巴细胞(T细胞或前B细胞)为特征的L1型。在一个实施方案中,急性淋巴细胞性白血病为以未成熟的和多形性的(形状各异的)成淋巴细胞(T细胞或前B细胞)为特征的L2型。在一个实施方案中,急性淋巴细胞性白血病为以成淋巴细胞(B细胞;伯基特氏细胞)为特征的L3型。在某些实施方案中,急性淋巴细胞性白血病为T细胞白血病。在一个实施方案中,T细胞白血病为外周T细胞白血病。在另一个实施方案中,T细胞白血病为T细胞成淋巴细胞性白血病。在另一个实施方案中,T细胞白血病为皮肤性T细胞白血病。在一个实施方案中,T细胞白血病为成人T细胞白血病。因此,治疗、预防和/或控制受试者的急性淋巴细胞性白血病的方法包括向受试者施用一定量的有效地治疗、预防和/或控制急性淋巴细胞性白血病的单独或与第二活性剂组合的本文提供的化合物1的冻干制剂的步骤。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用有效治疗、预防和/或控制急性淋巴细胞性白血病的量的与第二活性剂组合的本文提供的化合物1的冻干制剂的步骤。

[0205] 在一些实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗、预防和/或控制受试者的慢性髓细胞性白血病(CML)。所述方法包括向受试者施用一定量的有效治疗、预防和/或控制慢性髓细胞性白血病的本文提供的化合物1的冻干制剂的步骤。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用有效治疗、预防和/或控制慢性髓细胞性白血病的量的与第二活性剂组合的本文提供的化合物1的冻干制剂的步骤。

[0206] 在一些实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗、预防和/或控制受试者的慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。所述方法包括向受试者施用一定量的有效治疗、预防和/或控制慢性淋巴细胞性白血病的本文提供的化合物1的冻干制剂的步骤。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用有效治疗、预防和/或控制慢性淋巴细胞性白血病的量的与第二活性剂组合的本文提供的化合物1的冻干制剂的步骤。

[0207] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或控制具有受损肾功能的患者的疾病的方法。在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或控制具有受损肾功能的患者的癌症的方法。在某些实施方案中,本文提供了由于但不限于疾病、年龄或其它患者因素而为具有受损肾功能的患者提供适当剂量调整的方法。

[0208] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或控制淋巴瘤(包括非霍奇金淋巴瘤)的方法。在一些实施方案中,本文提供了用于使用预后因子治疗和/或控制非霍奇金淋巴瘤(NHL)(包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))的方法。

[0209] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或控制具有受损肾功能或其症状的患者的多发性骨髓瘤(包括复发性/难治性多发性骨髓瘤)的方法,所述方法包括向患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的具有受损肾功能的患者施用治疗有效量的本文提供的化合物1的冻干制剂。

[0210] 在一个实施方案中,本文提供了通过施用治疗活性量的本文提供的化合物1的冻

干制剂来治疗、预防和/或控制骨髓增生异常综合征 (MDS) 的方法。在一个实施方案中, MDS 是复发性、抗性或难治性 MDS。在一个实施方案中, MDS 选自难治性贫血 (RA); RA 伴环状铁粒幼细胞 (RARS); RA 伴原始细胞增多 (RAEB); 难治性血细胞减少伴多系发育异常 (RCMD); 难治性血细胞减少伴单系发育异常 (RCUD); 未分类骨髓增生异常综合征 (MDS-U); 与分离的 del(5q) 染色体异常相关的骨髓增生异常综合征; 治疗相关性髓性肿瘤和慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)。

[0211] 在某些实施方案中, 治疗或预防有效量的化合物 1 为约 0.005 至约 1,000mg/天、约 0.01 至约 500mg/天、约 0.01 至约 250mg/天、约 0.01 至约 100mg/天、约 0.1 至约 100mg/天、约 0.5 至约 100mg/天、约 1 至约 100mg/天、约 0.01 至约 50mg/天、约 0.1 至约 50mg/天、约 0.5 至约 50mg/天、约 1 至约 50mg/天、约 0.02 至约 25mg/天、约 0.05 至约 10mg/天、约 0.05 至约 5mg/天、约 0.1 至约 5mg/天或约 0.5 至约 5mg/天。

[0212] 在某些实施方案中, 治疗或预防有效量为约 0.1、约 0.2、约 0.5、约 1、约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 15、约 20、约 25、约 30、约 40、约 45、约 50、约 60、约 70、约 80、约 90、约 100 或约 150mg/天。在一些实施方案中, 治疗或预防有效量为约 2、约 3、约 4、约 5、约 6 或约 7mg/天。

[0213] 在一个实施方案中, 针对本文所述的病状, 化合物 1 的所推荐的日剂量范围在约 0.05mg 至约 50mg/天的范围内, 优选地作为单一的每日一次剂量给予, 或以分剂量在一天内给予。在一些实施方案中, 剂量范围为约 1mg 至约 50mg/每天。在其它实施方案中, 剂量范围为约 0.5mg 至约 5mg/每天。每天的特定剂量包括 0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50mg/天。

[0214] 在具体的实施方案中, 所推荐的起始剂量可以为 0.1、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25 或 50mg/天。在另一个实施方案中, 所推荐的起始剂量可以为 0.1、0.5、1、2、3、4 或 5mg/天。剂量可以逐步增大至 15、20、25、30、35、40、45 和 50mg/天。在具体的实施方案中, 化合物 1 可以约 25mg/天的量施用至患有白血病 (包括 AML) 的患者。在具体的实施方案中, 化合物 1 可以约 10mg/天的量施用至患有白血病 (包括 AML) 的患者。在具体的实施方案中, 化合物 1 可以约 5mg/天的量施用至患有白血病 (包括 AML) 的患者。在具体的实施方案中, 化合物 1 可以约 4mg/天的量施用至患有白血病 (包括 AML) 的患者。在具体的实施方案中, 本文提供的化合物 1 可以约 3mg/天的量施用至患有白血病 (包括 AML) 的患者。在具体的实施方案中, 本文提供的化合物 1 可以约 2mg/天的量施用至患有白血病 (包括 AML) 的患者。在具体的实施方案中, 本文提供的化合物 1 可以约 1mg/天的量施用至患有白血病 (包括 AML) 的患者。在具体的实施方案中, 本文提供的化合物 1 可以约 0.5mg/天的量施用至患有白血病 (包括 AML) 的患者。

[0215] 在具体的实施方案中, 化合物 1 可以约 25mg/天的量施用至患有 MDS 的患者。在具体的实施方案中, 化合物 1 可以约 10mg/天的量施用至患有 MDS 的患者。在具体的实施方案中, 化合物 1 可以约 5mg/天的量施用至患有 MDS 的患者。在具体的实施方案中, 化合物 1 可以约 4mg/天的量施用至患有 MDS 的患者。在具体的实施方案中, 本文提供的化合物 1 可以约 3mg/天的量施用至患有 MDS 的患者。在具体的实施方案中, 本文提供的化合物 1 可以约 2mg/天的量施用至患有 MDS 的患者。在具体的实施方案中, 本文提供的化合物 1 可以约 1mg/天的量施用至患有 MDS 的患者。在具体的实施方案中, 本文提供的化合物 1 可以约 0.5mg/天的量施用

至患有MDS的患者。

[0216] 在某些实施方案中,治疗或预防有效量为约0.001至约100mg/kg/天、约0.01至约50mg/kg/天、约0.01至约25mg/kg/天、约0.01至约10mg/kg/天、约0.01至约9mg/kg/天、0.01至约8mg/kg/天、约0.01至约7mg/kg/天、约0.01至约6mg/kg/天、约0.01至约5mg/kg/天、约0.01至约4mg/kg/天、约0.01至约3mg/kg/天、约0.01至约2mg/kg/天、约0.01至约1mg/kg/天或约0.01至约0.05mg/kg/天。

[0217] 施用剂量还可以除mg/kg/天之外的单位表达。例如,肠胃外施用的剂量可以表达为mg/m²/天。本领域的普通技术人员将容易地知道如何针对受试者的给定身高或体重或两者将剂量从mg/kg/天转换为mg/m²/天(参见, www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。例如,对于65kg的人,1mg/kg/天的剂量大约等于38mg/m²/天。

[0218] 在某些实施方案中,施用的化合物1的量足以在稳态下提供下述的化合物血浆浓度,所述血浆浓度的范围为约0.001至约500μM、约0.002至约200μM、约0.005至约100μM、约0.01至约50μM、约1至约50μM、约0.02至约25μM、约0.05至约20μM、约0.1至约20μM、约0.5至约20μM或约1至约20μM。

[0219] 在其它实施方案中,施用的化合物1的冻干制剂的量足以在稳态下提供范围为约5至约100nM、约5至约50nM、约10至约100nM、约10至约50nM或约50至约100nM的化合物血浆浓度。

[0220] 如本文所用,术语“在稳态下的血浆浓度”是在本文提供的冻干制剂施用一个周期后达到的浓度。一旦达到稳态,在固体形式的血浆浓度的时间依赖性曲线上存在较小的峰和谷。

[0221] 在某些实施方案中,施用的化合物1的冻干制剂的量足以提供范围为约0.001至约500μM、约0.002至约200μM、约0.005至约100μM、约0.01至约50μM、约1至约50μM、约0.02至约25μM、约0.05至约20μM、约0.1至约20μM、约0.5至约20μM或约1至约20μM的化合物最大血浆浓度(峰浓度)。

[0222] 在某些实施方案中,施用的化合物1的冻干制剂的量足以提供范围为约0.001至约500μM、约0.002至约200μM、约0.005至约100μM、约0.01至约50μM、约1至约50μM、约0.01至约25μM、约0.01至约20μM、约0.02至约20μM、约0.02至约20μM或约0.01至约20μM的化合物最小血浆浓度(谷浓度)。

[0223] 在某些实施方案中,施用的化合物1的冻干制剂的量足以提供范围为约100至约100,000ng*h/mL、约1,000至约50,000ng*h/mL、约5,000至约25,000ng*h/mL或约5,000至约10,000ng*h/mL的化合物曲线下面积(AUC)。

[0224] 在某些实施方案中,待用本文提供的一种方法治疗的患者在施用本文提供的化合物1的冻干制剂之前未用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的一种方法治疗的患者在施用本文提供的化合物1的冻干制剂之前已用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的一种方法治疗的患者形成了对抗癌疗法的耐药性。

[0225] 本文提供的方法涵盖治疗患者而不考虑患者年龄的方法,尽管一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。

[0226] 本文提供的化合物1的冻干制剂可以作为单剂量诸如例如单次快速浓注递送,或通过随时间推移,例如像随时间推移连续输注或随时间推移分次推注剂量递送。如果需要,

可以重复施用化合物1的冻干制剂,例如,直到患者经历稳定疾病或消退,或直到患者经历疾病进展或不可接受的毒性。例如,对于实体瘤的稳定疾病通常意指可测量病变的垂直直径从最后一次测量开始未增加25%或更多。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-216 (2000)。通过本领域已知的方法,诸如患者症状评估、身体检查、使用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像的肿瘤的可视化和其它普遍接受的评价模式来确定稳定疾病或其缺乏。

[0227] 本文提供的化合物1的冻干制剂可以每日一次(QD)地施用或分成多个日剂量,诸如每日两次(BID)、每日三次(TID)和每日四次(QID)。此外,施用可以是连续的(即,连续数天内每日施用,或每天施用)、间歇性的,例如,在周期中(即,包括数天、数周或数月的停药期)。如本文所用,术语“每日”旨在意指治疗化合物在一定时间段内例如每日施用一次或多于一次。术语“连续”旨在意指治疗化合物在至少10天至52周的无中断期内进行每日施用。如本文所用,术语“间歇”或“间歇地”旨在意指以规则的或不规则的间隔停止和开始。例如,化合物1的冻干制剂的间歇施用是每周施用一至六天、按周期施用(例如28天周期中连续一至十天的每日施用,然后是28天周期的其余时间的不施用停药期或者连续两至八周的每日施用,然后是长达一周的不施用停药期)或隔日施用。如本文所用,术语“周期性”旨在意指治疗化合物每日或连续施用,但具有停药期。在一些此类实施方案中,施用是持续二至六天的每天一次,然后是持续五至七天的不施用停药期。在一些其它此类实施方案中,施用是对于28天周期的前两至五天或十天为每天一次,然后对于28天周期的其余时间为不施用停药期。

[0228] 在一些实施方案中,施用频率在约日剂量至约月剂量的范围内。在某些实施方案中,施用是每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在一个实施方案中,化合物1每天施用一次。在另一个实施方案中,化合物1每天施用两次。在又一个实施方案中,本文提供的化合物1每天施用三次。在还另一个实施方案中,本文提供的化合物1每天施用四次。

[0229] 在某些实施方案中,化合物1的冻干制剂每天一次地施用一天至六个月、一周至三个月、一周至四周、一周至三周或一周至两周。在某些实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用一周、两周、三周或四周。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用1天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用2天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用3天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用4天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用5天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用6天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用一周。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用长达10天。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用两周。在又一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用三周。在还另一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每天一次地施用四周。

[0230] 6.6.1 组合疗法

[0231] 本文提供的化合物1的冻干制剂还可以与在治疗和/或预防本文所述的癌症中有用的其它治疗剂组合或与它们组合使用。

[0232] 在一个实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或控制癌症的方法,所述方法包括向患者施用与一种或多种第二活性剂组合,以及任选地与放射疗法、输血或手术组合的本文提供的化合物1的冻干制剂。第二活性剂的实例公开于本文。

[0233] 本文提供的化合物1的冻干制剂还可以与在治疗和/或预防本文所述的MDS中有用的其它治疗剂组合或与它们组合使用。

[0234] 在一个实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或控制MDS的方法,所述方法包括向患者施用与一种或多种第二活性剂组合,以及任选地与放射疗法、输血或手术组合的本文提供的化合物1的冻干制剂。第二活性剂的实例公开于本文。

[0235] 如本文所用,术语“以组合形式”包括使用多于一种的疗法(例如,一种或多种预防剂和/或治疗剂)。然而,所述术语“以组合形式”的使用并不限制向患有疾病或病症的患者施用疗法(例如预防剂和/或治疗剂)的顺序。第一疗法(例如预防剂或治疗剂,诸如本文提供的化合物1的冻干制剂)可以在向受试者施用第二疗法(例如预防剂或治疗剂)之前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前)、与其同时、或在其之后(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之后)施用。本文还设想了三联疗法。

[0236] 本文提供的化合物1的冻干制剂和一种或多种第二活性剂向患者的施用可以通过相同或不同的施用途径同时或依序发生。对于特定活性剂所采用的特定施用途径的适合性将取决于活性剂本身(例如,其是否可以在进入血流之前口服施用而不分解)和待治疗的癌症。

[0237] 化合物1的冻干制剂的施用途径独立于第二疗法的施用途径。因此,根据这些实施方案,化合物1的冻干制剂静脉内施用,并且第二疗法可以通过以下方式施用:口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌内、直肠、经颊、鼻内、脂质体、通过吸入、阴道、眼内、通过导管或支架局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内或以缓释剂型方式。在一个实施方案中,化合物1的冻干制剂和第二疗法通过相同的施用方式、通过IV施用。在另一个实施方案中,化合物1的冻干制剂通过一种施用方式例如通过IV施用,而第二药剂(抗癌剂)通过另一种施用方式例如口服施用。

[0238] 在一个实施方案中,第二活性剂静脉内或皮下施用并且每日施用一次或两次,施用量为约1至约1000mg、约5至约500mg、约10至约350mg或约50至约200mg。第二活性剂的特定量将取决于所使用的特定药剂、待治疗或控制的疾病类型、疾病的严重程度和阶段以及化合物1和并行施用至患者的任何任选的附加活性剂的量。

[0239] 在本文提供的方法和组合物中一种或多种第二活性成分或药剂可以与化合物1的冻干制剂一起使用。第二活性剂可以是高分子(例如,蛋白质)或小分子(例如合成无机、有机金属或有机分子)。

[0240] 高分子活性剂的实例包括但不限于造血生长因子、细胞因子以及单克隆和多克隆抗体,特别是针对癌症抗原的治疗抗体。典型的高分子活性剂是生物分子,诸如天然存在的或合成或重组蛋白。可特别用于本文提供的方法和组合物中的蛋白质包括在体外和体内刺激造血前体细胞以及免疫活性形成细胞(immunologically active poietic cells)存活和/或增殖的蛋白质。其它可用的蛋白质在体外或体内刺激细胞中定向红细胞样祖细胞的

分裂和分化。特定蛋白质包括但不限于：白介素，诸如IL-2(包括重组IL-II (“rIL2”)和金丝雀痘IL-2)、IL-10、IL-12和IL-18；干扰素，诸如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -I a和干扰素 γ -I b、GM-CSF和GM-CSF；和EPO。

[0241] 在某些实施方案中，在四或六周的周期的约五天期间，皮下施用GM-CSF、G-CSF、SCF或EPO，施用量的范围为约1至约750mg/m²/天、约25至约500mg/m²/天、约50至约250mg/m²/天或约50至约200mg/m²/天。在某些实施方案中，GM-CSF可以约60至约500mcg/m²的量经2小时静脉内施用或以约5至约12mcg/m²/天的量皮下施用。在某些实施方案中，G-CSF最初可以约1mcg/kg/天的量皮下施用并且可以根据总粒细胞计数的增长进行调整。G-CSF的维持剂量可以约300(较小患者)或480mcg的量皮下施用。在某些实施方案中，EPO可以10,000单位的量皮下施用，每周3次。

[0242] 可用于所述方法和组合物中的特定蛋白质包括但不限于：非格司亭(filgrastim)，其在美国以商标名Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA) 销售；沙格司亭(sargramostim)，其在美国以商标名Leukine® (Immunex, Seattle, WA) 销售；和重组EPO，其在美国以商标名Epogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA) 销售。

[0243] 可以如美国专利号5,391,485;5,393,870;和5,229,496中描述那样制备GM-CSF的重组和突变形式；所述专利均以引用的方式并入本文。可以如美国专利号4,810,643;4,999,291;5,528,823;和5,580,755中描述那样制备G-CSF的重组和突变形式；所述专利的全部内容均以引用的方式并入本文。

[0244] 还提供了与本文提供的化合物1的冻干制剂组合使用的天然的、天然存在的以及重组蛋白。还涵盖了天然存在的蛋白质的突变体和衍生物(例如修饰形式)，其在体内至少表现出其所基于的蛋白质的某些药理活性。突变体的实例包括但不限于具有一个或多个氨基酸残基与蛋白质的天然存在形式中对应残基不同的蛋白质。术语“突变体”还涵盖缺少其天然存在形式(例如，非糖基化形式)中正常出现的碳水化合物部分的蛋白质。衍生物的实例包括但不限于聚乙二醇化的衍生物和融合蛋白，诸如通过将IgG1或IgG3与目标蛋白质或目标蛋白质的活性部分融合而形成的蛋白质。参见，例如Penichet, M.L. 和Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)。

[0245] 可与本文提供的化合物1的冻干制剂组合使用的抗体包括单克隆抗体和多克隆抗体。抗体的实例包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、贝伐单抗(Avastin™)、帕妥珠单抗(Omnitarg™)、托西莫单抗(Bexxar®)、依决洛单抗(Panorex®)以及G250。化合物1的冻干制剂还可以与抗TNF- α 抗体、和/或抗-EGFR抗体例如像Erbix®或帕尼单抗组合或组合使用。

[0246] 可以以抗癌疫苗的形式施用大分子活性剂。例如，分泌或引起细胞因子诸如IL-2、G-CSF和GM-CSF分泌的疫苗可以用于提供的方法和药物组合物中。参见，例如Emens, L.A. 等人, Curr. Opinion Mol. Ther. 3 (1) :77-84 (2001)。

[0247] 小分子的第二活性剂还可以用于减轻与施用本文提供的化合物1的冻干制剂相关的不良作用。然而，与一些大分子相同，据信在与本文提供的化合物1的冻干制剂一起施用(例如之前、之后或同时)许多能够提供协同效应。小分子第二活性剂的实例包括但不限于抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂和类固醇。

[0248] 在某些实施方案中,第二药剂为HSP抑制剂、蛋白酶抑制剂、FLT3抑制剂或TOR激酶抑制剂。

[0249] 待用于本文所述的方法或组合物内的抗癌剂的实例包括但不限于:阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑、阿克罗宁(acronine)、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺(altretamine)、安波霉素、乙酸阿美葱醌、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑、安曲霉素(anthracycline)、门冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷(azacitidine)、阿扎替派(azetepa)、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替派、比卡鲁胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate)、比折来新、硫酸博来霉素、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素C、卡普唑酮、卡醋胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈(cedefingol)、塞来考昔(COX-2抑制剂)、苯丁酸氮芥、西罗霉素(cirolemycin)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)、环磷酰胺、Ara-C、达卡巴嗪、放线菌素D(dactinomycin)、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂(dexormaplatin)、地扎胍宁、甲磺酸地扎胍宁、地吡酮、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、盐酸多柔比星、屈洛昔芬、柠檬酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮、达佐霉素(duazomycin)、依达曲沙(edatrexate)、盐酸依氟鸟氨酸(eflornithine hydrochloride)、依沙芦星(elsamitrucin)、恩洛铂(enloplatin)、恩普氨酯(enpromate)、依匹哌啶(epipropidine)、盐酸表柔比星、厄布洛唑(erbulozole)、盐酸依索比星、雌莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、氯苯乙啶胺(etoprine)、盐酸法罗唑啉(fadrozole hydrochloride)、法扎拉滨、芬维A胺(fenretinide)、氟脲苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮(fosquidone)、福司曲星钠(fostriecin sodium)、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊莫福新、异丙铂(iproplatin)、伊立替康(irinotecan)、盐酸依立替康、乙酸兰瑞肽、来曲唑、乙酸亮丙瑞林、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索葱醌、马索罗酚、美登素(maytansine)、盐酸氮芥、乙酸甲地孕酮、乙酸美仑孕酮、美法仑(melphalan)、美诺立尔(menogaril)、巯嘌呤、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啉(metoprine)、美妥替派、米丁度胺、米特卡西(mitocarcin)、丝裂红素(mitocromin)、米托洁林(mitogillin)、米托马星、丝裂霉素、米托司培(mitosper)、米托坦(mitotane)、盐酸米托葱醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、戊氮芥、硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate)、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗葱醌、普卡霉素、普洛美坦(plomestane)、吡吩姆钠、泊非霉素、泼尼莫司汀、盐酸甲基苄肼(procarbazine hydrochloride)、嘌呤霉素、盐酸嘌呤霉素、吡唑呋喃菌素、利波腺苷(riboprine)、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦(simtrazene)、索拉非尼(sorafenib)、司泊索非钠(sparfosate sodium)、司帕霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、链黑菌素、链脲佐菌素(streptozocin)、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠、泰索帝(taxotere)、替加氟、盐酸替洛葱醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、睾内酪(testolactone)、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、塞替派(thiotepa)、噻唑呋林、替拉扎明、柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、乙酸曲托龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、葡糖醛酸三甲曲沙、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬(verteporfin)、硫酸长春花碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定(vinepidine sulfate)、硫酸长春甘酯、硫酸长春罗新(vinleurosine

sulfate)、酒石酸长春瑞滨、硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate)、硫酸长春利定、伏氯唑、折尼铂、净司他丁和盐酸佐柔比星。

[0250] 待包含在所述方法或组合物内的其它抗癌药的实例包括但不限于:20-表i-1,25-二羟维生素D3、5-乙炔基尿嘧啶、阿比特龙(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、酰基富烯(acylfulvene)、阿的培诺(adecyphenol)、阿多来新、阿地白介素、ALL-TK拮抗剂、六甲蜜胺、氨莫司汀(ambamustine)、艾美多(amidox)、氨磷汀(amifostine)、氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid)、氨柔比星(amrubicin)、安吡啶、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、穿心莲内酯(andrographolide)、血管生成抑制剂、拮抗剂D、拮抗剂G、安他利(antarelix)、抗背侧化形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、抗雄激素(前列腺癌)、抗雌激素、抗新普拉通(antineoplaston)、反义寡核苷酸、甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate)、细胞凋亡基因调节剂、细胞凋亡调控剂、无嘌呤核酸、ara-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨酶、奥萨那宁(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、阿扎司琼(azasetron)、阿扎托新(azatoxin)、氮杂酪氨酸(azatyrosine)、浆果赤霉素(baccatin) III衍生物、班兰诺(balanol)、巴马司他(batimastat)、BCR/ABL拮抗剂、苯佐氯因(benzochlorins)、苯甲酰基星形孢菌素(benzoylstaurosporine)、β内酰胺衍生物、β-阿立辛(beta-alethine)、β克拉霉素B(betaclamyacin B)、桦木酸(betulinic acid)、bFGF抑制剂、比卡鲁胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、双伸乙亚胺基精胺(bisaziridinylspermine)、双奈法德(bisnafide)、比斯曲汀A(bistratene A)、比折来新(bizelesin)、比锐来特(breflate)、溴匹立明(bropirimine)、布度钛(budotitane)、丁硫氨酸磺酰亚胺(buthionine sulfoximine)、卡泊三醇(calcipotriol)、钙磷酸结合蛋白C(calphostin C)、喜树碱(camptothecin)衍生物、卡培他滨(capecitabine)、羧酰胺-氨基-三唑、羧基酰氨基三唑、CaRest M3、CARN 700、软骨源性抑制剂、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂(ICOS)、栗树精胺(castanospermine)、杀菌肽B(cecropin B)、西曲瑞克(cetrorelix)、克洛林斯(chlorlins)、氯代喹啉磺酰胺(chloroquinoline sulfonamide)、西卡前列素(cicaprost)、顺卟啉(cis-porphyrin)、克拉屈滨(cladribine)、氯米芬(clomifene)类似物、克霉唑(clotrimazole)、克立霉素A(collismycin A)、克立霉素B、康普汀瑞A4(combretastatin A4)、康普瑞汀类似物、康纳京尼(conagenin)、卡那贝西汀816(crambescidin 816)、克里那托(crisnatol)、念珠藻素8(cryptophycin 8)、念珠藻素A衍生物、curacin A、环戊蒽醌(cyclopentantraquinone)、环普兰姆(cycloplatam)、西匹霉素(cypemycin)、Ara-C十八烷基磷酸盐、溶细胞因子(cytolytic factor)、磷酸己烷雌酚(cytostatin)、达昔单抗(dacliximab)、地西他滨(decitabine)、去氢膜海鞘素B(dehydrodidemnin B)、地洛瑞林(deslorelin)、地塞米松(dexamethasone)、右异环磷酰胺(dexifosfamide)、右雷佐生(dexrazoxane)、右维拉帕米(dexverapamil)、地吡醌(diaziquone)、膜海鞘素B(didemnin B)、3,4-二羟基苯并氧肟酸(didox)、二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)、二氢-5-氮杂胞苷、9-二氢紫杉醇(dihydrotaxol,9-)、二草霉素(dioxamycin)、二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)、多西他赛、多可沙诺(docosanol)、多拉司琼(dolasetron)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星、曲洛昔芬(droloxifene)、屈大麻酚(dronabinol)、多卡米辛SA(duocarmycin SA)、依布硒

(ebselen)、依考莫司汀(ecomustine)、依地福新(edelfosine)、依决洛单抗(edrecolomab)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、榄香烯(elemene)、乙嘧替氟(emitofur)、表柔比星(epirubicin)、爱普列特(epristeride)、雌莫司汀类似物、雌激素激动剂、雌激素拮抗剂、依他硝唑(etanidazole)、磷酸依托泊苷、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、法扎拉滨(fazarabine)、芬维A胺、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、夫拉平度、氟卓斯汀(flezelastine)、夫斯特隆(fluasterone)、氟达拉滨、盐酸氟道诺霉素(fluorodaunorubicin hydrochloride)、福酚美克(forfenimex)、福美司坦(formestane)、福司曲星(fostriecin)、福莫司汀(fotemustine)、莫特沙芬钆(gadolinium texaphyrin)、硝酸镓、加洛他滨(galocitabine)、加尼瑞克(ganirelix)、明胶酶抑制剂(gelatinase inhibitor)、吉西他滨、谷胱甘肽抑制剂(glutathione inhibitor)、普苏姆(hepsulfam)、神经调节蛋白(heregulin)、六亚甲基双乙酰胺、金丝桃素(hypericin)、伊班膦酸(ibandronic acid)、黄胆素(idarubicin)、艾多昔芬(idoxifene)、伊决孟酮(idramantone)、伊莫福新(ilmofosine)、伊洛马司他(ilomastat)、伊马替尼(例如Gleevec®)、咪喹莫特(imiquimod)、免疫刺激肽、胰岛素样生长因子-1受体抑制剂、干扰素激动剂、干扰素、白介素、碘苄胍(iobenguane)、碘多柔比星(iododoxorubicin)、4-甘薯苦醇(ipomeanol, 4-)、伊罗普拉(iroplact)、伊索拉定(irsogladine)、异苯胍唑(isobengazole)、异质哈立康定B(isohomohalicondrin B)、伊他司琼(itasetron)、杰斯普拉克立德(jaspilakinolide)、卡哈拉立得F(kahalalide F)、三乙酸N-层状素(lamellarin-N triacetate)、兰瑞肽(lanreotide)、雷那霉素(leinamycin)、来格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)、立托斯坦汀(leptolstatin)、来曲唑、白血病抑制因子、白血球 α 干扰素、亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、利阿唑(liarozole)、线性聚胺类似物、亲脂性双糖肽、亲脂性铂化合物、立索克林酰胺7(lissoclinamide 7)、洛铂(lobaplatin)、蚯蚓磷脂(lombricine)、洛美曲索(lometrexol)、氯尼达明(lonidamine)、洛索萘醌(losoxantrone)、洛索立宾(loxoribine)、勒托替康(lurtotecan)、得克萨菲林钆(lutetium texaphyrin)、立索茶碱(lysofylline)、裂解肽(lytic peptide)、美坦新(maitansine)、麦洛坦汀A(mannostatin A)、马立马司他(marimastat)、马索罗酷(masoprocol)、马司非(maspin)、基质溶解因子抑制剂(matrilysin inhibitor)、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔(menogaril)、麦尔巴隆(merbarone)、美替瑞林(meterelin)、蛋氨酸酶(methioninase)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、MIF抑制剂、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、米托胍脘(mitoguanzone)、二溴卫矛醇(mitolactol)、丝裂霉素类似物、米托萘胺(mitonafide)、米托毒素(mitotoxin) 纤维母细胞生长因子-皂草素(saporin)、米托萘醌(mitoxantrone)、莫法罗汀(mofarotene)、莫拉司亭(molgramostim)、爱必妥(Erbitux)、人绒毛膜促性腺激素;单磷酸基脂质A+分枝杆菌细胞壁sk(monophosphoryl lipid A+myobacterium cell wall sk)、莫哌达醇(mopidamol);芥末抗癌剂、美卡普罗B(mycaperoxide B)、分枝杆菌细胞壁提取物、多足酮(myriaporone)、N-乙酰基地那林(N-acetyldinaline)、N-取代苯甲酰胺、那法瑞林(nafarelin)、纳格瑞替(nagrestip)、纳洛酮(naloxone)+喷他佐辛(pentazocine)、纳普维(napavin)、萘特非(naphterpin)、那托司亭(nartograstim)、奈达铂(nedaplatin)、奈莫柔

比星 (nemorubicin)、奈立膦酸 (neridronic acid)、尼鲁米特 (nilutamide)、尼萨霉素 (nisamycin)、一氧化氮调节剂、氮氧化物抗氧化剂、尼多林 (nitruillyn)、奥利默森 (oblimersen) (Genasense[®])、0⁶-苄基鸟嘌呤、奥曲肽 (octreotide)、奥克恩 (okicenone)、寡核苷酸、奥那司酮 (onapristone)、昂丹司琼 (ondansetron)、昂丹司琼、奥拉新 (oracin)、口服细胞因子诱导剂、奥马铂 (ormaplatin)、奥沙特隆 (osaterone)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、厄诺霉素 (oxaunomycin)、紫杉醇、紫杉醇类似物、紫杉醇衍生物、帕诺明 (palauamine)、棕榈酰根霉素 (palmitoylrhizoxin)、帕米膦酸 (pamidronic acid)、人参炔三醇 (panaxytriol)、帕诺米芬 (panomifene)、帕拉贝新 (parabactin)、帕折普汀 (pazelliptine)、培门冬酶 (pegaspargase)、皮地新 (peldesine)、木聚硫钠 (pentosan polysulfate sodium)、喷司他汀、喷唑 (pentrozole)、全氟溴烷、培磷酰胺 (perfosfamide)、紫苏子醇 (perillyl alcohol)、苯连氮霉素 (phenazinomycin)、乙酸苯酯、磷酸酶抑制剂、溶链菌 (picibanil)、盐酸毛果芸香碱 (pilocarpine hydrochloride)、吡柔比星 (pirarubicin)、吡曲克辛 (piritrexim)、普来司汀A (placetin A)、普来司汀B、血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂、铂络合物、铂化合物、铂-三胺络合物、吡吩姆钠 (porfimer sodium)、泊非霉素 (porfiromycin)、泼尼松 (prednisone)、丙基双吡啶酮、前列腺素J2、蛋白酶抑制剂、基于蛋白A的免疫调节剂、蛋白激酶C抑制剂、蛋白激酶C抑制剂、微藻 (microalgal)、蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、紫红素 (purpurin)、吡唑啉吡啶 (pyrazoloacridine)、吡啶化血红蛋白聚氧乙烯缀合物、raf拮抗剂、雷替曲赛 (raltitrexed)、雷莫司琼 (ramosetron)、ras法呢基蛋白转移酶抑制剂 (ras farnesyl proteintransferase inhibitor)、ras抑制剂、ras-GAP抑制剂、去甲基化瑞替立汀 (retelliptine demethylated)、依替膦酸 (etidronate) 铈Re 186、根霉素 (rhizoxin)、核酶、R11维甲酰酰胺 (R11 retinamide)、罗谷亚胺 (rogletimide)、罗希吐碱 (rohitukine)、罗莫肤 (romurtide)、罗喹美克 (roquinimex)、鲁滨吉隆B1 (rubiginone B1)、鲁泊塞 (ruboxyl)、沙芬戈、圣特平 (saintopin)、SarCNU、沙卡弗托A (sarcophytol A)、沙格司亭 (sargramostim)、Sdi 1模拟物、司莫司汀、衰老源性抑制剂1、正义寡核苷酸、信号转导抑制剂、西佐糖 (sizofiran)、索布佐生 (sobuzoxane)、硼卡钠 (sodium borocaptate)、苯基乙酸钠、索佛罗 (solverol)、生长调节素 (somatomedin) 结合蛋白、索纳明 (sonermin)、膦门冬酸 (sparfosic acid)、斯皮卡霉素D (spicamycin D)、螺莫司汀、斯兰罗皮汀 (splenopentin)、海绵抑制素1 (spongistatin 1)、角鲨胺 (squalamine)、斯替皮米德 (stipiamide)、基质溶素抑制剂、索非罗新 (sulfinosine)、强效血管活性肠肽拮抗剂 (superactive vasoactive intestinal peptide antagonist)、石黄化偏端霉素 (suradista)、苏拉明 (suramin)、苦马豆素 (swainsonine)、他莫司汀 (tallimustine)、他莫昔芬 (tamoxifen)、甲碘化他莫昔芬、牛磺莫司汀 (tauromustine)、他扎罗汀 (tazarotene)、替可加兰钠、替加氟 (tegafur)、特弗林 (tellurapyrylium)、端粒酶抑制剂、替莫泊芬 (temoporfin)、替尼泊昔、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、血小板生成素模拟物、胸腺法新 (thymalfasin)、促胸腺生成素受体激动剂、胸腺曲南 (thymotriganin)、促甲状腺激素、锡乙基初吡啉 (tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明、二氯化二茂钛 (titanocene bichloride)、托普升替 (topsentin)、托瑞米芬 (toremifene)、翻译抑制剂、维甲酸 (tretinoin)、三乙酰基尿苷、曲西立滨 (triciribine)、三甲曲沙

(trimetrexate)、曲普瑞林(triptorelin)、托烷司琼(tropisetron)、妥罗雄脲(turosteride)、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostins)、UBC抑制剂、乌苯美司(ubenimex)、泌尿生殖窦源性生长抑制因子、尿激酶受体拮抗剂、伐普肽、凡瑞林B(variolin B)、维拉雷琐(velaresol)、藜芦胺(veramine)、维尔丁(verdins)、维替泊芬、长春瑞宾(vinorelbine)、维萨汀(vinxaltine)、维他欣(vitaxin)、伏罗唑、扎诺特隆(zanoterone)、折尼铂、亚苡维C(zilascorb)和净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

[0251] 在某些实施方案中,将化合物1的冻干制剂与检查点抑制剂组合施用。在一个实施方案中,结合本文提供的方法将一种检查点抑制剂与化合物1的冻干制剂结合使用。在另一个实施方案中,结合本文提供的方法将两种检查点抑制剂与化合物1的冻干制剂结合使用。在又一个实施方案中,结合本文提供的方法将三种或更多种检查点抑制剂与化合物1的冻干制剂结合使用。

[0252] 如本文所用,术语“免疫检查点抑制剂”或“检查点抑制剂”是指完全或部分减少、抑制、干扰或调节一种或多种检查点蛋白的分子。不受特定理论的限制,检查点蛋白调控T细胞活化或功能。许多检查点蛋白是已知的,诸如CTLA-4及其配体CD80和CD86;和PD-1,其具有配体PD-L1和PD-L2(Pardoll,Nature Reviews Cancer,2012,12,252-264)。这些蛋白质似乎负责T细胞应答的共刺激或抑制性相互作用。免疫检查点蛋白似乎调控和维持自身耐受性和生理免疫应答的持续时间和幅度。免疫检查点抑制剂包括抗体或衍生自抗体。

[0253] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,CTLA-4抑制剂为抗CTLA-4抗体。抗CTLA-4抗体的实例包括但不限于美国专利号:5,811,097;5,811,097;5,855,887;6,051,227;6,207,157;6,682,736;6,984,720;和7,605,238中所述的那些,所述专利均以引用的方式整体并入本文。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体为特利姆单抗(tremelimumab)(也称为替西木单抗(ticilimumab)或CP-675,206)。在另一个实施方案中,抗CTLA-4抗体为伊匹单抗(ipilimumab)(也称为MDX-010或MDX-101)。伊匹单抗是与CTLA-4结合的完全人单克隆IgG抗体。伊匹单抗以商品名Yervoy™销售。

[0254] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为PD-1/PD-L1抑制剂。PD-1/PD-L1抑制剂的实例包括但不限于美国专利号7,488,802;7,943,743;8,008,449;8,168,757;8,217,149和PCT专利申请公布号W02003042402、W02008156712、W02010089411、W02010036959、W02011066342、W02011159877、W02011082400和W02011161699中所述的那些,所述专利均整体并入本文。

[0255] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为PD-1抑制剂。在一个实施方案中,PD-1抑制剂为抗PD-1抗体。在一个实施方案中,抗PD-1抗体为尼沃鲁单抗(nivolumab)(也称为ONO-4538、BMS-936558或MDX1106)或派姆单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475、SCH900475或兰布罗利珠单抗(lambrolizumab))。在一个实施方案中,抗PD-1抗体为尼沃鲁单抗。尼沃鲁单抗为人IgG4抗PD-1单克隆抗体,并且以商品名Opdivo™销售。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体为派姆单抗。派姆单抗为人源化单克隆IgG4抗体并且以商品名Keytruda™销售。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体为人源化抗体CT-011。单独施用的CT-011在复发时未能显示出治疗急性髓性白血病(AML)的应答。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体为融合蛋白AMP-224。

[0256] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制

剂为抗PD-L1抗体。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体为MEDI4736(德瓦鲁单抗(durvalumab))。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体为BMS-936559(也称为MDX-1105-01)。在又一个实施方案中,PD-L1抑制剂为阿特殊单抗(atenzolizumab)(也称为MPDL3280A和Tecentriq®)。

[0257] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为PD-L2抑制剂。在一个实施方案中,PD-L2抑制剂为抗PD-L2抗体。在一个实施方案中,抗PD-L2抗体为rHIgM12B7A。

[0258] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)抑制剂。在一个实施方案中,LAG-3抑制剂为可溶性Ig融合蛋白IMP321(Brignone等人,J.Immunol.,2007,179,4202-4211)。在另一个实施方案中,LAG-3抑制剂为BMS-986016。

[0259] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为B7抑制剂。在一个实施方案中,B7抑制剂为B7-H3抑制剂或B7-H4抑制剂。在一个实施方案中,B7-H3抑制剂为抗B7-H3抗体MGA271(Loo等人,Clin.CancerRes.,2012,3834)。

[0260] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为TIM3(T-细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3)抑制剂(Fourcade等人,J.Exp.Med.,2010,207,2175-86;Sakuishi等人,J.Exp.Med.,2010,207,2187-94)。

[0261] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为OX40(CD134)激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抗OX40抗体。在一个实施方案中,抗OX40抗体为抗OX-40。在另一个实施方案中,抗OX40抗体为MEDI6469。

[0262] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为GITR激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抗GITR抗体。在一个实施方案中,抗GITR抗体为TRX518。

[0263] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为CD137激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抗CD137抗体。在一个实施方案中,抗CD137抗体为乌瑞鲁单抗(urelumab)。在另一个实施方案中,抗CD137抗体为PF-05082566。

[0264] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为CD40激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抗CD40抗体。在一个实施方案中,抗CD40抗体为CF-870,893。

[0265] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为重组人白介素-15(rhIL-15)。

[0266] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为IDO抑制剂。在一个实施方案中,IDO抑制剂为INCB024360。在另一个实施方案中,IDO抑制剂为吡啶莫德(indoximod)。

[0267] 在某些实施方案中,本文提供的组合疗法包括本文所述的两种或更多种检查点抑制剂(包括相同或不同类别的检查点抑制剂)。此外,本文所述的组合疗法可以与本文所述的适合治疗本文所述和本领域所了解的疾病的第二活性剂组合使用。

[0268] 在某些实施方案中,化合物1可以与一种或多种在其表面上表达一种或多种嵌合抗原受体(CAR)的免疫细胞(例如修饰免疫细胞)组合使用。通常,CAR包含来自第一蛋白质例如抗原结合蛋白的胞外结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域。在某些实施方案中,一旦胞外结构域与靶蛋白如肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA)结合,则通过活化免疫细胞的细胞内信号传导结构域产生信号,例如以靶向并杀死表达靶蛋白的细胞。

[0269] 胞外结构域:CAR的胞外结构域结合目标抗原。在某些实施方案中,CAR的胞外结构域包含结合所述抗原的受体或受体的一部分。在某些实施方案中,胞外结构域包含或者是抗体或其抗原结合部分。在具体的实施方案中,胞外结构域包含或者是单链Fv(scFv)结构

域。单链Fv结构域可包含例如通过柔性接头与V_H连接的V_L,其中所述V_L和V_H来自结合所述抗原的抗体。

[0270] 在某些实施方案中,由本文所述多肽的胞外结构域识别的抗原是肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA)。在各种具体的实施方案中,肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原是但不限于Her2、前列腺干细胞抗原(PSCA)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌抗原-125(CA-125)、CA19-9、钙网膜蛋白、MUC-1、B细胞成熟抗原(BCMA)、上皮膜蛋白(EMA)、上皮肿瘤抗原(ETA)、酪氨酸酶、黑素瘤-24相关抗原(MAGE)、CD19、CD22、CD27、CD30、CD34、CD45、CD70、CD99、CD117、EGFRvIII(表皮生长因子变体III)、间皮素、PAP(前列腺酸性磷酸酶)、prostein、TARP(T细胞受体 γ 交替阅读框蛋白)、Trp-p8、STEAPI(前列腺的六跨膜上皮抗原1)、嗜铬粒蛋白、细胞角蛋白、结蛋白(desmin)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液体蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、蛋白黑色素-A(protein melan-A)(由T淋巴细胞识别的黑素瘤抗原;MART-1)、myo-D1、肌肉特异性肌动蛋白(MSA)、神经丝、神经元特异性烯醇酶(NSE)、胎盘碱性磷酸酶、突触、甲状腺球蛋白、甲状腺转录因子-1、M2型丙酮酸激酶同工酶的二聚体形式(肿瘤M2-PK)、异常的ras蛋白或异常的p53蛋白。在某些其它实施方案中,由CAR的胞外结构域识别的TAA或TSA为整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ (CD61)、泌乳激素或Ral-B。

[0271] 在某些实施方案中,由CAR的胞外结构域识别的TAA或TSA为癌症/睾丸(CT)抗原,例如,BAGE、CAGE、CTAGE、FATE、GAGE、HCA661、HOM-TES-85、MAGEA、MAGEB、MAGEC、NA88、NY-ESO-1、NY-SAR-35、OY-TES-1、SPANXBI、SPA17、SSX、SYCP1或TPTE。

[0272] 在某些其它实施方案中,由CAR的胞外结构域识别的TAA或TSA为碳水化合物或神经节苷脂,例如fuc-GMI、GM2(癌胚抗原-免疫原性-1;OFA-I-1)、GD2(OFA-I-2)、GM3、GD3等。

[0273] 在某些其它实施方案中,由CAR的胞外结构域识别的TAA或TSA为 α -肌动蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Ab1融合蛋白、 β -连环蛋白、CA 125、CA 15-3(CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、CEA、coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、艾伯斯坦巴尔病毒抗原(Epstein Barr virus antigen)、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAA0205、Mart2、Mum-1、2和3、neo-PAP、I类肌球蛋白、OS-9、pml-RAR α 融合蛋白、PTPRK、K-ras、N-ras、磷酸丙糖异构酶、Gage 3,4,5,6,7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、HRas、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、13-连环蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-C0-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP或TPS。

[0274] 在各种具体的实施方案中,肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原是AML相关肿瘤抗原,如S. Anguille等人,Leukemia(2012),26,2186-2196中所述。

[0275] 其它肿瘤相关和肿瘤特异性抗原是本领域技术人员已知的。

[0276] 可用于构建嵌合抗原受体的与TSA和TAA结合的受体、抗体和scFv在本领域中是已

知的,编码它们的核苷酸序列也是已知的。

[0277] 在某些具体的实施方案中,由嵌合抗原受体的胞外结构域识别的抗原是通常不被认为是TSA或TAA的抗原,但其仍与肿瘤细胞或由肿瘤引起的损伤相关。在某些实施方案中,例如,抗原是例如生长因子、细胞因子或白介素,例如与血管生成或血管发生相关的生长因子、细胞因子或白介素。此类生长因子、细胞因子或白介素可以包括例如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)或白介素-8(IL-8)。肿瘤也会造成肿瘤局部的缺氧环境。如此,在其它具体的实施方案中,抗原是缺氧相关因子,例如HIF-1 α 、HIF-1 β 、HIF-2 α 、HIF-2 β 、HIF-3 α 或HIF-3 β 。肿瘤也会对正常组织造成局部损伤,导致被称为损伤相关分子模式分子(DAMP;也称为警报素)的分子的释放。因此,在某些其它具体的实施方案中,抗原是DAMP,例如热休克蛋白、染色质相关蛋白高迁移率族蛋白1(HMGB1)、S100A8(MRP8,钙粒蛋白A)、S100A9(MRP14,钙粒蛋白B)、血清淀粉样蛋白A(SAA),或可以是脱氧核糖核酸、三磷酸腺苷、尿酸或硫酸肝素。

[0278] 跨膜结构域:在某些实施方案中,CAR的胞外结构域通过接头、间隔区或铰链多肽序列,例如来自CD28的序列或来自CTLA4的序列连接至多肽的跨膜结构域。跨膜结构域可以获自或衍生自任何跨膜蛋白的跨膜结构域,并且可以包括这种跨膜结构域的全部或部分。在具体的实施方案中,跨膜结构域可以获自或衍生自例如CD8、CD16、细胞因子受体和白介素受体或生长因子受体等。

[0279] 细胞内信号传导结构域:在某些实施方案中,CAR的细胞内结构域是或包含在T细胞表面上表达并触发所述T细胞的活化和/或增殖的蛋白质的细胞内结构域或基序。这样的结构域或基序能够传递响应于抗原与CAR的胞外部分的结合而活化T淋巴细胞所必需的初级抗原结合信号。通常,这种结构域或基序包含或者是ITAM(基于免疫受体酪氨酸的活化基序)。适用于CAR的含ITAM的多肽包括例如 ζ CD3链(CD3 ζ)或其含有ITAM的部分。在具体的实施方案中,细胞内结构域是CD3 ζ 细胞内信号传导结构域。在其它具体的实施方案中,细胞内结构域来自淋巴细胞受体链、TCR/CD3复合蛋白、Fc受体亚基或IL-2受体亚基。在某些实施方案中,CAR还包含一个或多个共刺激性结构域或基序,例如作为多肽的细胞内结构域的一部分。一个或多个共刺激性结构域或基序可以是或可以包含一种或多种共刺激性CD27多肽序列、共刺激性CD28多肽序列、共刺激性OX40(CD134)多肽序列、共刺激性4-1BB(CD137)多肽序列或共刺激诱导型T细胞共刺激(ICOS)多肽序列或其它共刺激性结构域或基序或其任何组合。

[0280] CAR还可以包含T细胞存活基序。T细胞存活基序可以是在抗原刺激后促进T淋巴细胞存活的任何多肽序列或基序。在某些实施方案中,T细胞存活基序是或衍生自CD3、CD28、IL-7受体的细胞内信号传导结构域(IL-7R)、IL-12受体的细胞内信号传导结构域、IL-15受体的细胞内信号传导结构域、IL-21受体的细胞内信号传导结构域或转化生长因子 β (TGF β)受体的细胞内信号传导结构域。

[0281] 表达CAR的修饰免疫细胞可以是例如T淋巴细胞(T细胞,例如CD4⁺T细胞或CD8⁺T细胞)、细胞毒性淋巴细胞(CTL)或天然杀伤(NK)细胞。在本文提供的组合物和方法中使用的T淋巴细胞可以是原初T淋巴细胞或MHC限制性T淋巴细胞。在某些实施方案中,T淋巴细胞是肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。在某些实施方案中,T淋巴细胞已从肿瘤活检中分离出,或者已

从分离自肿瘤活检的T淋巴细胞扩增出。在某些其它实施方案中，T细胞已从分离自外周血、脐带血或淋巴的T淋巴细胞分离或扩增出。用于产生表达CAR的修饰免疫细胞的免疫细胞可以使用本领域公认的常规方法分离，所述常规方法例如血液采集，然后是血液分离术(apheresis)，以及任选的抗体介导的细胞分离或分选。

[0282] 修饰免疫细胞优选对于待施用修饰免疫细胞的个体是自体的。在某些其它实施方案中，修饰免疫细胞对于待施用修饰免疫细胞的个体是同种异体的。在使用同种异体T淋巴细胞或NK细胞制备修饰T淋巴细胞的情况下，优选选择T淋巴细胞或NK细胞，以降低个体中移植物抗宿主病(GVHD)的可能性。例如，在某些实施方案中，选择病毒特异性T淋巴细胞用于制备修饰T淋巴细胞；预期此类淋巴细胞将具有大大降低的与任何受体抗原结合并由此被其活化的天然能力。在某些实施方案中，通过向宿主共同施用一种或多种免疫抑制剂，例如环孢霉素、他克莫司、西罗莫司、环磷酰胺等，可以降低受体介导的同种异体T淋巴细胞排斥。

[0283] 可以使用针对CD3和CD28的抗体，例如连接至珠粒的抗体扩增T淋巴细胞，例如未修饰的T淋巴细胞或表达CD3和CD28，或包含含有CD3 ζ 信号传导结构域和CD28共刺激性结构域的多肽的T淋巴细胞；参见，例如美国专利号5,948,893；6,534,055；6,352,694；6,692,964；6,887,466；和6,905,681。

[0284] 修饰免疫细胞，例如修饰T淋巴细胞可以任选地包含“自杀基因”或“安全开关”，其能够在需要时杀死基本上所有的修饰免疫细胞。例如，在某些实施方案中，修饰T淋巴细胞可以包含HSV胸苷激酶基因(HSV-TK)，其在与更昔洛韦(gancyclovir)接触时引起修饰T淋巴细胞的死亡。在另一个实施方案中，修饰T淋巴细胞包含诱导型半胱天冬酶，例如诱导型半胱天冬酶9(icaspase9)，例如允许使用特定小分子药物进行二聚化的半胱天冬酶9与人FK506结合蛋白之间的融合蛋白。参见Straathof等人，Blood 105(11):4247-4254(2005)。

[0285] 在所述方法或组合中特别可用的特定第二活性剂包括但不限于利妥昔单抗、奥利默森(Genasense[®])、类克(remicade)、多西他赛、塞来考昔、美法仑、地塞米松(Decadron[®])、类固醇、吉西他滨、顺铂(cisplatinum)、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、temodar、卡铂、甲基苄肼、gliadel、他莫昔芬、拓扑替康、甲氨蝶呤、Arisa[®]、紫杉酚(taxol)、泰索帝、氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康、希罗达(xeloda)、干扰素 α 、聚乙二醇化干扰素 α (例如PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、Ara-C、紫杉特尔(doxetaxol)、紫杉醇、长春花碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、克拉霉素(biaxin)、白消安、泼尼松、二膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星(Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠(Emcyt[®])、舒林酸和依托泊苷。

[0286] 在本文提供的方法的某些实施方案中，与本文提供的化合物1的冻干制剂组合的第二活性剂的使用可以在施用本文提供的化合物1的冻干制剂期间或在所述施用之后立即进行改变或延迟，如本领域熟练的从业者所认为适合的。在某些实施方案中，适当时，被施用单独或与其它疗法组合的本文提供的化合物1的冻干制剂的受试者可接受支持性护理剂(supportive care)，包括止吐药、骨髓生长因子和血小板输注。在一些实施方案中，根据本领域熟练的从业者的判断，可以向被施用本文提供的化合物1的冻干制剂的受试者施用生长因子作为第二活性剂。在一些实施方案中，提供了本文提供的化合物1的冻干制剂与促红

细胞生成素或达贝泊汀 (darbepoetin) (Aranesp) 的组合施用。

[0287] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与吉西他滨、顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、甲氨蝶呤、长春花碱、多柔比星、卡铂、塞替派、紫杉醇或多西他赛一起施用至患有局部晚期或转移性移行细胞膀胱癌的患者。

[0288] 在某些实施方案中,如下将本文提供的化合物1的冻干制剂与第二活性成分组合施用:与替莫唑胺组合施用至患有复发性或进展性脑肿瘤或复发性神经细胞瘤的患者;与塞来考昔、依托泊苷或环磷酰胺组合用于复发性或进展性CNS癌症;与temodar组合施用至患有复发性或进展性脑膜瘤、恶性脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移瘤、复发性脑肿瘤或新近诊断出的多形性成胶质细胞瘤的患者;与伊立替康组合施用至患有复发性成胶质细胞瘤的患者;与卡铂组合施用至患有脑干胶质瘤的儿科患者;与甲基苄肼组合施用至患有进展性恶性胶质瘤的儿科患者;与环磷酰胺组合施用至患有不良预后恶性脑肿瘤、新近诊断出的或复发性多形性成胶质细胞瘤的患者;与Gliadel[®]组合用于高级复发性恶性胶质瘤;与替莫唑胺和他莫昔芬组合用于间变性星形细胞瘤;或与拓扑替康组合用于胶质瘤、成胶质细胞瘤、间变性星形细胞瘤或间变性少突神经胶质细胞瘤。

[0289] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与以下项一起施用至患有转移性乳腺癌的患者:甲氨蝶呤、环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、紫杉烷、依维莫司、abraxane、拉帕替尼 (lapatinib)、赫赛汀 (herceptin)、帕米麟酸二钠、甲磺酸艾日布林 (eribulin mesylate)、依维莫司、吉西他滨、帕布昔利布 (palbociclib)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、kadcylla、帕妥珠单抗、塞替派 (theotepa)、芳香酶抑制剂、依西美坦、选择性雌激素调节剂、雌激素受体拮抗剂、蒽环类抗生素、美坦辛 (emtansine) 和/或吡昔替尼 (pexidartinib)。

[0290] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与替莫唑胺、多柔比星 (阿霉素)、氟尿嘧啶 (Adrucil, 5-氟尿嘧啶) 或链脲佐菌素 (Zanosar) 一起施用至患有神经内分泌肿瘤的患者。

[0291] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与甲氨蝶呤、吉西他滨、顺铂、西妥昔单抗 (cetuximab)、5-氟尿嘧啶、博来霉素、多西他赛或卡铂一起施用至患有复发性或转移性头或颈癌的患者。

[0292] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与吉西他滨、abraxane、5-氟尿嘧啶、afinitor、伊立替康、丝裂霉素C、舒尼替尼或tarceva一起施用至患有胰腺癌的患者。

[0293] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与ARISA[®]、avastatin、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、伊立替康、卡培他滨、西妥昔单抗、雷莫芦单抗 (ramucirumab)、帕尼单抗、贝伐单抗、亚叶酸钙、lonsurf、瑞格拉非尼 (regorafenib)、阿柏西普 (ziv-aflibercept)、紫杉酚和/或泰索帝组合施用至患有直肠癌的患者。

[0294] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与卡培他滨和/或威罗菲尼 (vemurafenib) 一起施用至患有难治性结肠直肠癌的患者或一线治疗失败或在结肠或直肠腺癌中表现不佳的患者。

[0295] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与氟尿嘧啶、亚叶酸和伊立替康组合施用至患有杜克氏C和D结肠直肠癌的患者或先前已经针对转移性结肠直肠癌进行治疗的患者。

[0296] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与卡培他滨、希罗达和/或伊立替康组合施用至患有难治性结肠直肠癌的患者。

[0297] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与卡培他滨和伊立替康一起施用至患有难治性结肠直肠癌的患者或患有不可切除的或转移性结肠直肠癌的患者。

[0298] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂单独或与干扰素 α 或卡培他滨组合施用至患有不可切除或转移性肝细胞癌的患者;或与顺铂和塞替派或与甲苯磺酸索拉非尼组合施用至患有原发性或转移性肝癌的患者。

[0299] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与多柔比星、紫杉醇、长春花碱或聚乙二醇化干扰素 α 组合施用至患有卡波西氏肉瘤的患者。

[0300] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与三氧化二砷、氟达拉滨、卡铂、柔红霉素、环磷酰胺、阿糖胞苷、多柔比星、伊达比星、盐酸米托蒽醌、硫鸟嘌呤、长春新碱(vincristine)和/或拓扑替康组合施用至患有急性髓性白血病,包括难治性或复发性或高危急性髓性白血病的患者。

[0301] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与脂质体柔红霉素、拓扑替康和/或阿糖胞苷组合施用至患有不利的核型(karotype)急性髓细胞性白血病的患者。

[0302] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与甲氨蝶呤、盐酸氮芥、双马来酸阿法替尼(afatinib dimaleate)、培美曲塞(pemetrexed)、贝伐单抗、卡铂、顺铂、色瑞替尼(ceritinib)、克唑替尼(crizotinib)、雷莫芦单抗、派姆单抗、多西他赛、酒石酸长春瑞滨、吉西他滨、abraxane、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)和/或伊立替康组合施用至患有非小细胞肺癌的患者。

[0303] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与卡铂和伊立替康组合施用至患有非小细胞肺癌的患者。

[0304] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与紫杉特尔一起施用至先前已用卡铂(carbo)/依托泊苷和放射疗法治疗的患有非小细胞肺癌的患者。

[0305] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与卡铂和/或泰索帝组合、或与卡铂、紫杉醇和/或胸部放射疗法组合施用至患有非小细胞肺癌的患者。

[0306] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与泰索帝组合施用至患有IIIB或IV期非小细胞肺癌的患者。

[0307] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与奥利默森(Genasense[®])、甲氨蝶呤、盐酸氮芥、依托泊苷、拓扑替康或多柔比星组合施用至患有小细胞肺癌的患者。

[0308] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与ABT-737 (Abbott Laboratories)和/或奥巴克拉(obatoclax) (GX15-070)组合施用至患有淋巴瘤和其它血液癌症的患者。

[0309] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂单独或与第二活性成分诸如长春花碱或氟达拉滨adcetris、ambochlorin、becenum、博来霉素、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、卡莫司汀(carmustinem)、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、多柔比星、洛莫司汀(matulane)、盐酸氮芥、泼尼松盐酸甲基苄肼或长春新碱组合施用至患有各种类型的白血病的患者,所述白血病包括但不限于霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T

细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤,或复发性或难治性低级滤泡性淋巴瘤。

[0310] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与泰索帝、达拉菲尼、imlygic、伊匹单抗、派姆单抗、尼沃鲁单抗、曲美替尼、威罗菲尼、talimogene laherparepvec、IL-2、IFN、GM-CSF和/或达卡巴嗪组合施用至患有各种类型或阶段的黑素瘤的患者。

[0311] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂单独或与长春瑞滨组合施用至患有恶性间皮瘤、具有胸膜植入物的IIIB期非小细胞肺癌或恶性胸膜积液间皮瘤综合征的患者。

[0312] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与地塞米松、唑来膦酸、pamidronate、GM-CSF、克拉霉素、长春花碱、美法仑、白消安、环磷酰胺,IFN、泼尼松、二膦酸盐、塞来考昔、三氧化二砷、PEG INTRON-A、长春新碱、becenun、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、多柔比星、帕比司他(panobinostat)、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)、沙利度胺(thalidomide)、mozobil或其组合组合施用至患有各种类型或阶段的多发性骨髓瘤的患者。

[0313] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与嵌合抗原受体(CAR)T细胞组合施用至患有各种类型或阶段的多发性骨髓瘤的患者。

[0314] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与多柔比星(Doxil®)、长春新碱和/或地塞米松(Decadron®)组合施用至患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的患者。

[0315] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与紫杉酚、卡铂、多柔比星、吉西他滨、顺铂、希罗达、紫杉醇、地塞米松、阿瓦斯汀、环磷酰胺、拓扑替康、奥拉帕尼、塞替派或其组合组合施用至患有各种类型或阶段的卵巢癌诸如腹膜癌、乳头状浆液性癌、难治性卵巢癌或复发性卵巢癌的患者。

[0316] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与以下组合施用至患有各种类型或阶段的前列腺癌的患者:希罗达、5FU/LV、吉西他滨、伊立替康加吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、GM-CSF、塞来考昔、泰索帝、更昔洛韦、紫杉醇、阿霉素、多西他赛、雌莫司汀、Emcyt、denderon、zytiga、比卡鲁胺(bicalutamide)、卡巴他赛(cabazitaxel)、地加瑞克(degarelix)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、zoladex、乙酸亮丙瑞林、盐酸米托蒽醌、泼尼松、sipuleucel-T、镭223二氯化物或其组合。

[0317] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与卡培他滨、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF、Celebrex®或其组合组合施用至患有各种类型或阶段的肾细胞癌的患者。

[0318] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与IFN、放线菌素D、多柔比星、甲磺酸伊马替尼、盐酸帕唑帕尼、曲贝替定(trabectedin)、COX-2抑制剂诸如Celebrex®和/或舒林酸组合施用至患有各种类型或阶段的妇科、子宫或软组织肉瘤癌的患者。

[0319] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与celebrex、依托泊苷、环磷酰胺、多西他赛、apicitabine、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或其组合组合施用至患有各

种类型或阶段的实体瘤的患者。

[0320] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与celebrex、依托泊苷、环磷酰胺、多西他赛、apicitabine、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或其组合组合施用至患有硬皮病或皮肤血管炎的患者。

[0321] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与阿扎胞苷、阿糖胞苷、柔红霉素、地西他滨、伊达比星、来那度胺或其组合组合施用至患有MDS的患者。

[0322] 本文还涵盖了增加可安全且有效施用至患者的抗癌药或抗癌剂的剂量的方法,所述方法包括向患者(例如人)施用本文提供的化合物1的冻干制剂。可以通过这种方法获益的患者是可能罹患与用于治疗皮肤、皮下组织、淋巴结、脑、肺、肝、骨、肠、结肠、心脏、胰腺、肾上腺、肾、前列腺、乳房、结直肠或其组合的特定癌症的抗癌药相关的不良作用的那些患者。本文提供的化合物1的冻干制剂的施用减轻或降低了具有原本会限制抗癌药的量的这种严重程度不良作用。

[0323] 在一个实施方案中,在发生与向患者施用抗癌药相关的不良作用之前、期间或之后,将本文提供的化合物1的冻干制剂每日以约0.1至约150mg、约1至约50mg、约2至约25mg或约1至约10mg范围内的量施用。在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与特定药剂诸如肝素、阿司匹林、香豆素或G-CSF组合施用,以避免与抗癌药相关的不良作用,诸如但不限于中性粒细胞减少症或血小板减少症。

[0324] 在一个实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂与另外的活性成分组合施用至患有与不希望的血管生成相关或以其为特征的疾病和病症的患者,所述另外的活性成分包括但不限于抗癌药、抗炎药、抗组胺药、抗生素和类固醇。

[0325] 在另一个实施方案中,本文涵盖了治疗、预防和/或控制癌症的方法,所述方法包括结合常规疗法(例如,在常规疗法之前、期间或之后)施用本文提供的化合物1的冻干制剂,所述常规疗法包括但不限于手术、免疫疗法、生物疗法、放射疗法或目前用于治疗、预防和/或控制癌症的其它基于非药物的疗法。本文提供的化合物和常规疗法的组合使用可以提供在某些患者中出乎意料地有效的独特治疗方案。不受理论限制,据信当与常规疗法并行给予时,本文提供的化合物1的冻干制剂可以提供附加或协同效应。

[0326] 如本文其它地方所讨论的,本文涵盖了减少、治疗和/或预防与常规疗法相关的不良或不希望作用的方法,所述常规疗法包括但不限于手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法、生物疗法和免疫疗法。本文提供的化合物1的冻干制剂和其它活性成分可在发生与常规疗法相关的不良作用之前、期间或之后施用至患者。

[0327] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括伴有化合物1的冻干制剂施用钙、骨化三醇和维生素D补充。在某些实施方案中,本文提供的方法包括在用化合物1的冻干制剂治疗之前施用钙、骨化三醇和维生素D补充。

[0328] 在某些实施方案中,施用钙补充剂以每日递送至少1200mg元素钙,以分剂量给予。在某些实施方案中,钙补充以碳酸钙形式以500mg的剂量施用,每天口服(PO)施用3次。

[0329] 在某些实施方案中,施用骨化三醇补充以每日一次递送0.25 μ g骨化三醇(PO)。

[0330] 在某些实施方案中,施用维生素D补充以每日一次递送约500IU至约5000IU维生素D。在某些实施方案中,施用维生素D补充以每日一次递送约1000IU维生素D。在某些实施方案中,施用维生素D补充以每周递送约50,000IU维生素D。在某些实施方案中,施用维生素D

补充以每日一次递送约1000IU维生素D2或D3。在某些实施方案中,施用维生素D补充以每周递送约50,000IU维生素D2或D3。

[0331] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的冻干制剂和紫杉特尔施用至先前已用卡铂/VP 16和放射疗法治疗的患有非小细胞肺癌的患者。

[0332] 6.6.2与移植疗法一起使用

[0333] 本文提供的化合物1的冻干制剂可用于降低移植物抗宿主病(GVHD)的风险。因此,本文涵盖了治疗、预防和/或控制癌症的方法,所述方法包括结合移植疗法施用本文提供的化合物1的冻干制剂。

[0334] 如本领域普通技术人员所知,癌症的治疗通常基于疾病的阶段和机制。例如,当在癌症的某些阶段中产生不可避免的白血病转化时,可能需要移植外周血干细胞、造血干细胞制备物或骨髓。本文提供的化合物1的冻干制剂与移植疗法的组合使用提供了独特且出人意外的协同作用。具体地,本文提供的化合物1的冻干制剂表现出免疫调节活性,当在癌症患者中与移植疗法并行给予时可以提供附加或协同效应。

[0335] 本文提供的化合物1的冻干制剂可与移植疗法组合起作用,从而减少与移植的侵入性程序相关的并发症并且降低GVHD风险。本文涵盖了治疗、预防和/或控制癌症的方法,所述方法包括在移植脐带血、胎盘血液、外周血干细胞、造血干细胞制备物或骨髓之前、期间或之后,将本文提供的化合物1的冻干制剂施用至患者(例如,人)。适用于本文提供的方法中的干细胞的一些实例公开于U.S.专利号7,498,171,其公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0336] 在一个实施方案中,在移植之前、期间或之后,将本文提供的化合物1的冻干制剂施用至患有急性骨髓性白血病的患者。

[0337] 在一个实施方案中,在移植自体外周血祖细胞之前、期间或之后,将本文提供的化合物1的冻干制剂施用至患有多发性骨髓瘤的患者。

[0338] 在一个实施方案中,在移植自体外周血祖细胞之前、期间或之后,将本文提供的化合物1的冻干制剂施用至患有NHL(例如DLBCL)的患者。

[0339] 6.6.3周期性疗法

[0340] 在某些实施方案中,本文提供的预防或治疗剂周期性地施用至患者。周期性疗法包括施用一段时间的活性剂,然后停药一段时间,并且重复这种依序施用。周期性疗法可减少对一种或多种疗法的抗性的发展、避免或减少所述疗法之一的副作用和/或提高治疗的功效。

[0341] 因此,在某些实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂在四至六周的周期内以单剂量或分剂量每日施用,其中停药期为约一周或两周。在某些实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂是28天周期中连续一至十天以单剂量或分剂量每日施用,然后是28天周期的其余时间的不施用停药期。周期性方法还允许增加给药周期的频率、数目和长度。因此,在某些实施方案中本文涵盖了与单独施用时的典型周期数相比,将本文提供的化合物1的冻干制剂施用更多个周期。在某些实施方案中,以将通常在未被施用第二活性成分的患者中引起剂量限制性毒性的更多的周期数施用本文提供的化合物1的冻干制剂。

[0342] 在一个实施方案中,本文提供的化合物1的冻干制剂每日且连续施用三周或四周,剂量为约0.1至约150mg/天,然后停止一周或两周。

[0343] 在另一个实施方案中,在四至六周的周期期间,静脉内施用本文提供的化合物1的冻干制剂并且口服施用第二活性成分,其中化合物1的冻干制剂的施用第二活性成分之前30至60分钟发生。在某些实施方案中,每个周期通过静脉内输注经约90分钟施用本文提供的化合物1的冻干制剂与第二活性成分的组合。在某些实施方案中,一个周期包括每天施用约0.1至约150mg/天的本文提供的化合物1的冻干制剂和约50至约200mg/m²/天的第二活性成分,持续三至四周,然后停药一周或两周。在某些实施方案中,组合治疗施用至患者的周期数在约1至约24个周期、约2至约16个周期或约4至约3个周期的范围内。

[0344] 6.6.4患者群体

[0345] 在本文提供的方法的某些实施方案中,所述受试者为动物,优选哺乳动物,更优选非人灵长类动物。在具体的实施方案中,受试者为人。受试者可为男性或女性受试者。

[0346] 特别可用于本文提供的方法的受试者包括人癌症患者,例如已经诊断患有白血病的患者,所述白血病包括急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病和慢性髓细胞性白血病。在某些实施方案中,受试者未被诊断患有急性早幼粒细胞白血病。

[0347] 在一些实施方案中,受试者具有高于正常的原始细胞群体(blast population)。在一些实施方案中,受试者具有至少10%的原始细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有10%与15%之间的原始细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有至少15%的原始细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有15%与20%之间的原始细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有至少20%的原始细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有约10%-15%、约15%-20%或约20%-25%的原始细胞群体。在其它实施方案中,受试者具有小于10%的原始细胞群体。在本文所述的方法的背景下,具有小于10%的原始细胞群体的可用受试者包括出于根据本领域熟练的从业者判断的任何原因需要用单独的或与第二活性剂组合的本文提供的化合物治疗的那些受试者。

[0348] 在一些实施方案中,基于受试者的针对白血病的美国东部肿瘤协作组(ECOG)行为状态评分来治疗所述受试者。ECOG行为状态可以在0至5的等级上评分,其中0表示无症状的,1表示症状性的但完全可走动的;2表示症状性的且在白天期间<50%卧床;3表示症状性的且>50%卧床但未卧床不起;4表示卧床不起;并且5表示死亡。在一些实施方案中,受试者具有0或1的ECOG行为状态评分。在一些实施方案中,受试者具有0的ECOG行为状态评分。在一些实施方案中,受试者具有1的ECOG行为状态评分。在其它实施方案中,受试者具有2的ECOG行为状态评分。

[0349] 在某些实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗先前未针对白血病进行治疗的受试者。在一些实施方案中,受试者未历经同种异体的骨髓移植。在一些实施方案中,受试者未历经干细胞移植。在一些实施方案中,受试者没有接受过羟基脲治疗。在一些实施方案中,受试者未用针对白血病的任何研究产品进行治疗。在一些实施方案中,受试者未用全身性糖皮质激素进行治疗。

[0350] 在其它实施方案中,所述方法涵盖治疗先前已针对白血病进行治疗或目前正针对白血病进行治疗的受试者。例如,受试者可能先前用针对白血病的标准治疗方案进行治疗或目前正用所述标准治疗方案进行治疗。受试者可能已用本领域熟练的从业者已知的任何标准白血病治疗方案进行治疗。在某些实施方案中,受试者先前已用至少一种诱导/再诱导或巩固AML方案治疗。在一些实施方案中,受试者已历经自体骨髓移植或干细胞移植作为巩固

固方案的一部分。在一些实施方案中,骨髓或干细胞移植在根据本文提供的方法的治疗之前的至少3个月发生。在一些实施方案中,受试者已历经羟基脲治疗。在一些实施方案中,羟基脲治疗不晚于根据本文提供的方法的治疗之前的24小时发生。在一些实施方案中,受试者历经用阿糖胞苷(Ara-C)的先前诱导或巩固疗法。在一些实施方案中,受试者历经用全身性糖皮质激素的治疗。在一些实施方案中,糖皮质激素治疗不晚于根据本文所述的方法的治疗之前的24小时发生。在其它实施方案中,所述方法涵盖治疗先前已针对癌症进行治疗但对标准疗法无应答的受试者。

[0351] 还涵盖了治疗患有复发性或难治性白血病的受试者的方法。在一些实施方案中,受试者已被诊断为患有世界卫生组织(WHO)定义的复发性或难治性AML亚型。复发性或难治性疾病可以是初发AML或继发性AML,例如治疗相关性AML(t-AML)。

[0352] 在一些实施方案中,本文提供的方法用于治疗耐药性白血病,诸如慢性髓细胞性白血病(CML)。因此,使用本文提供的化合物的治疗可以为对其它治疗方法无反应的患者提供替代方案。在一些实施方案中,此类其它治疗方法涵盖使用Gleevec®(甲磺酸伊马替尼)的治疗。在一些实施方案中,本文提供了治疗费城染色体阳性慢性髓细胞性白血病(Ph+CML)的方法。在一些实施方案中,本文提供了治疗耐受Gleevec®(甲磺酸伊马替尼)的费城染色体阳性慢性髓细胞性白血病(Ph+CML)的方法。

[0353] 本文还涵盖了治疗受试者而不考虑受试者年龄的方法,尽管一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。在一些实施方案中,受试者为至少18岁。在一些实施方案中,受试者超过18、25、35、40、45、50、55、60、65或70岁。在其它实施方案中,受试者小于65岁。在一些实施方案中,受试者小于18岁。在一些实施方案中,受试者小于18、15、12、10、9、8或7岁。

[0354] 在一些实施方案中,所述方法可以用于至少50岁的受试者,尽管年轻受试者也可以从所述方法中受益。在其它实施方案中,受试者为至少55岁、至少60岁、至少65岁和至少70岁。在另一个实施方案中,受试者具有不良的细胞遗传学。“不良的细胞遗传学”定义为任何非二倍体核型,或大于或等于3个染色体异常。在另一个实施方案中,受试者至少60岁并且具有不良的细胞遗传学。在另一个实施方案中,受试者为60-65岁并且具有不良的细胞遗传学。在另一个实施方案中,受试者为65-70岁并且具有不良的细胞遗传学。

[0355] 在某些实施方案中,治疗的受试者在根据本文提供的方法治疗的三个月内没有心肌梗塞的病史。在一些实施方案中,受试者在根据本文提供的方法治疗的三个月内没有脑血管意外或短暂性脑缺血发作的病史。在一些实施方案中,受试者在根据本文提供的方法治疗28天内未遭受血栓栓塞性事件,包括深静脉血栓形成或肺栓塞。在其它实施方案中,受试者尚未经历或不在经历不受控制的弥散性血管内凝血。

[0356] 因为患有癌症的受试者具有不同的临床表现和不同的临床结果,所以给予至患者的治疗可能会有所不同,这取决于其预后。熟练的临床医生将能够在没有过度实验的情况下容易地确定特定的第二药剂、手术类型以及可以有效地用于治疗患有癌症的个体受试者的基于非药物的标准疗法的类型。

[0357] 应当理解,本文设想了本文提供的化合物与一种或多种前述化合物和任选的一种或多种另外的药理活性物质的每种合适的组合。

[0358] 5.8对活性的评价

[0359] 标准生理学、药理学和生物化学程序可用于测试化合物以鉴定具有所需抗增殖活

性的那些化合物。

[0360] 此类测定包括例如生物化学测定,诸如结合测定、放射性掺入测定,以及各种基于细胞的测定,包括实施例部分中描述的KG-1细胞增殖测定。

[0361] 通过参考以下实施例可以更完全地理解本文提供的实施方案。这些实施例意在说明本文提供的药物组合物和剂型,但不以任何方式进行限制。

7. 实施例

[0362] 以下实施例仅以说明方式而非限制方式呈现。在描述和实施例中使用以下缩写。

[0363] SWFI-无菌注射用水

[0364] WFI-注射用水

[0365] D5W-5%右旋糖水溶液

[0366] HP β CD-羟丙基- β -环糊精

[0367] SB β CD-磺丁基醚- β -环糊精钠盐

[0368] TBA-叔丁基醇

[0369] DMA-二甲基乙酰胺

[0370] HAS-人血清白蛋白

[0371] FDM-冷冻干燥显微镜

[0372] SEM-扫描电子显微镜

[0373] LT-DSC-低温差示扫描量热法

[0374] DSC-差示扫描量热法

[0375] DVS动态湿气吸附

[0376] TGA-热重分析

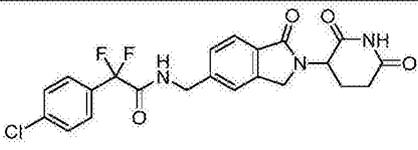
[0377] GC-气相色谱法

[0378] KF-Karl Fisher

[0379] 本文实施例中的“化合物1形式C”或“形式C”或“API”是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式C。本文实施例中的“化合物1形式A”或“形式A”是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式A。2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的物理和化学特性概述在表1中。

[0380] 表1:2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的物理和化学特性的概述

[0381]

结构	
分子式	C ₂₂ H ₁₈ ClF ₂ N ₃ O ₄
分子量	461.85
Log D	cLogP = 2.18 (由于溶解度而未测量 Log D)
pKa	cpKa = 10.66 (由于高于 pH 7 的低稳定性而未测量)
熔点	234°C (形式 C)
外观	白色粉末
溶解度	实际上是不溶于水的(在 1-8 pH 范围上 ≤1 μg/ml)
固态稳定性	DS 在所有储存条件下是物理稳定的。
溶液稳定性	DS 在 5.0 或更高的 pH 下的溶液中是不稳定的。水解是主要降解途径。
吸湿性	不吸湿
药物形式	结晶; 无水; 五种多晶型物形式(形式 C 是最稳定的形式)

[0382] 实施例1: 第一轮制剂筛选

[0383] 由于化合物1形式C的水溶性差, 需要共溶剂体系以在冻干之前将药物化合物溶解在溶液中。本实施例中考虑的若干种增溶剂和溶剂包括羟丙基-β-环糊精 (HPBCD)、磺丁基醚-β-环糊精钠盐 (SBEβCD; Captisol®)、叔丁醇 (TBA) 和二甲基乙酰胺 (DMA)。测定化合物1形式A在各种共溶剂体系中的溶解度并且将结果在示出表2中。

[0384] 表2:

媒介物	形式 C (mg/ml)	形式 A (mg/ml)
5% HP-β-CD	NT	0.03
10% HP-β-CD	NT	0.06
20% HP-β-CD	NT	0.15
5% Captisol®	NT	0.03
10% Captisol®	NT	0.06
20% Captisol®	0.10	0.13
30% Captisol®	0.19	0.30
40% Captisol®	NT	0.32
[0385] TBA	NT	0.06
DMA	<166, >125	NT
20:80 TBA/pH4.5 缓冲剂	NT	0.01
40:60 TBA/pH4.5 缓冲剂	NT	0.19
60:40 TBA/pH4.5 缓冲剂	0.29	0.39
70:30 TBA/pH4.5 缓冲剂	0.31	0.42
80:20 TBA/pH4.5 缓冲剂	0.33	0.47
90:10 TBA/pH4.5 缓冲剂	0.23	0.35
80% TBA/15% pH4.5 缓冲剂/5% DMA	0.47	NT
80% TBA/10% pH4.5 缓冲剂/10% DMA	0.58	NT
70% TBA/25% pH4.5 缓冲剂/5% DMA	0.47	NT
70% TBA/20% pH4.5 缓冲剂/10% DMA	0.66	NT

[0386] 发现HPBCD和SBEB CD在5%-20%浓度范围下对形式A具有相当的增溶作用。当SBEB CD浓度从30%增加到40%时,药物溶解度的增加非常有限。还发现当TBA/水比为80:20时,药物溶解度达到最高。进行形式C在所选共溶剂体系中的溶解度测量,并且将结果也示出在表2中。

[0387] 在第一轮制剂筛选中,重点是提供了下述介质的溶剂和赋形剂的各种组合,所述介质在整个冻干过程和最终产品储存中均实现足够的药物溶解度和稳定性。使用pH 4.5下的20mM柠檬酸盐缓冲溶液作为水相,注意药物化合物在pH 5或更高的溶液中历经水解降解。给定2mg/小瓶的目标载药量和20cc小瓶容器中的8ml最大填充体积,本体溶液中的最小可行药物浓度为0.25mg/ml。如表2所示,在80:20TBA/pH4.5缓冲剂中,API具有0.33mg/ml的最高溶解度。然而,许多常用的增量剂诸如甘露醇、蔗糖和甘氨酸的溶解度在70%v/v或更高的TBA溶液中显著受限。为了平衡API和赋形剂在本体溶液中的溶解度,在第一轮筛选中使用60:40TBA/pH4.5柠檬酸盐缓冲溶液作为开始点。

[0388] 在第一轮制剂筛选中,用不同赋形剂制备七种原型制剂:甘露醇、蔗糖、聚维酮C17、Captisol®、脯氨酸和甘氨酸。

[0389] 表3示出了第一轮筛选中七个亚批的制剂组成。

[0390] 表3

制剂编号	I	II	III	IV	V	VI	VII
API (mg/ml)	0.24	0.24	0.28	0.24	0.24	0.24	0.26
甘露醇(mg/ml)	21		25		21		
聚维酮 C17 (mg/ml)		17					
蔗糖(mg/ml)				25			
甘氨酸(mg/ml)				17			19
PEG300 (mg/ml)					4		
Captisol® (mg/ml)						17	
脯氨酸(mg/ml)							7
TBA (% v/v)	60	68.6	55.7	58.1	60	59.6	56.9
20 mM 柠檬酸缓冲剂(% v/v)	40	31.4	39.3		40		
DMA (% v/v)			4.9				1.6
纯净水(% v/v)				39.7		39.7	39
0.1 N HCl (% v/v)				2.2		0.3	2.5
0.1 N NaOH (% v/v)						0.4	

[0392] 在制剂I、II和V中,首先将赋形剂溶解于20mM柠檬酸缓冲溶液 (pH=4.7) 中,然后与TBA混合。随后将API溶解于TBA/缓冲剂混合物中。在制剂IV和VI中,将赋形剂溶解于纯净水中,然后用HCl调节pH并添加TBA。然后将药物直接溶解于TBA/水混合物中。在制剂III和VII中,首先将API溶解于少量DMA中,然后添加到TBA/缓冲剂或TBA/水溶液。观察到在将TBA添加在制剂IV和VII中之后溶液变浑浊。怀疑这些制剂中的甘氨酸可能已经达到其在TBA/水溶液中的溶解度极限。

[0393] 测量每个制备步骤中本体溶液的pH值并报告在表4中。

[0394] 表4

亚批(制剂编号)	I	II	III	IV	V	VI	VII
在水或缓冲剂中的赋形剂的 pH	4.8	4.8	4.7	6.2 调节至 4.5	4.8	5.0 调节至 4.5	6.2 调节 至 4.5
添加 TBA 后赋形剂的 pH	5.7	6.1	5.6	5.0	5.8	5.2	4.9
添加 API 后的 pH	5.8	6.1	5.9	5.0	5.8	5.2	5.0

亚批(制剂编号)	I	II	III	IV	V	VI	VII
[0396] 最终 pH (过滤前)	5.8	6.1	5.9	5.0	5.8	5.2	5.0
最终 pH (过滤后)	5.8	6.1	5.9	5.0	5.6	5.3	5.1
重构后	4.9	5.0	5.0	4.7	5.0	7.7	4.6

[0397] API添加和过滤对溶液的pH没有影响。向溶液中添加TBA导致pH读数大幅增加,这可能不能反映溶液的真实pH值,因为有机溶剂的存在经常干扰pH计探头的测量。除了制剂VI以外,用纯净水重构后的溶液的pH值都保持在5.0或更低。对所有7种筛选的制剂应用通用且保守的冻干循环,并且将每种冷冻干燥步骤的工艺参数描述在表5中。

[0398] 表5

步骤	搁板温度设定值(°C)	浸泡时间(小时)	斜升速率(°C/小时)	压力设定值
[0399] 产品负载/冷冻	5	2	30	抽空至 12 psia 以确保室为密封的
冷冻	-50	3	30	
初次干燥	-28	21	30	60 微米
二次干燥	25	6		
加塞	25			14.7 PSIA

[0400] 所有七种制剂在冻干后显示出可接受的团块外观。通过HPLC测量冻干团块的分析(assay)和纯度,并通过Karl Fisher测量每种制剂的含湿量。将结果示出在表6中。

[0401] 表6

[0402]

亚批(制剂编号)	I	II	III	IV	V	VI	VII
纯度(%面积)	99.3	71.7	99.3	99.2	99.4	99.2	84.6
分析(%LC)	95.4	93.9	95.9	112.1	108.3	106.5	78.3
含湿量(%w/w)	-0.09	0.30	0.04	1.27	0.03	0.16	0.21

[0403] 制剂VII由于其低的分析和纯度而被排除,这表明甘氨酸和脯氨酸可能不是冻干工艺中的适当稳定剂。由于HPLC色谱图中的聚合物赋形剂的许多干扰峰,制剂II显示出低纯度。它仍有待在下一轮中调查。

[0404] 从第一轮筛选得出的一些关键观察结果是:

[0405] 用HCl和/或NaOH调节pH表现出有限的缓冲能力并且在该过程期间引入pH变化。使用柠檬酸盐缓冲剂提供更一致且稳健的pH控制。

[0406] 首先将药物物质溶解到DMA中,然后将API/DMA预混合物添加到相应的TBA/缓冲溶液中有利于药物物质的初始溶解,从而在最终的本体溶液中实现较高的药物浓度和较低的TBA浓度。

[0407] 制剂VI(含有Captisol®的制剂)能够由单独纯净水或D5W以0.24-0.5mg/ml的浓度重构。所有其它制剂需要一些助溶剂,诸如乙醇或PEG300来进行完全重构。

[0408] 实施例2: 第二轮制剂筛选

[0409] 来自第一轮筛选的初步结果证实了药物化合物的冻干可行性。第二轮制剂筛选被设计以评估多种原型制剂的物理和化学稳定性,并选择主要的制剂候选物。采用了与第一轮筛选相同的通用冻干循环。除了含有甘氨酸的制剂(制剂XIV)之外,所有制剂中都使用pH 4.5下的20mM柠檬酸盐缓冲剂。首先将API以40mg/ml的浓度溶解在DMA中。然后将API/DMA预混合物添加到含有赋形剂的TBA/缓冲溶液。Dexolve和Kleptose[®]HPB是具有与Captisol[®]相似的物理和化学特性的环糊精的两种衍生物。作为Captisol[®]的替代物,它们被包含在制剂VIII、IX和X中。甘露醇、聚维酮、蔗糖和甘氨酸在第一轮筛选中表现出可接受的制剂特征,因此继续在第二轮筛选中进行评估。将赋形剂水平经验性地进行调整以获得澄清且无色的本体溶液。由于API的不完全溶解,在制备期间将制剂XI即含有人血清白蛋白(HSA)的制剂弃去。将七个亚批的制剂组成示出在表7中。

[0410] 表7

[0411]

制剂编号	VIII	IX	X	XII	XIII	XIV	XV
API (mg/ml)	0.28	0.24	0.3	0.3	0.3	0.28	0.28
甘露醇(mg/ml)							12
聚维酮 C17 (mg/ml)				13.3			
蔗糖(mg/ml)					13.3	12	
甘氨酸(mg/ml)						6.1	
PEG300 (mg/ml)			6.6				
Dexolve (mg/ml)	24.5						
Kleptose [®] (mg/ml)		21.5	13.3				
TBA (% v/v)	50.4	56.6	46.3	46.3	46.3	50.4	50.4
20 mM 柠檬酸缓冲剂(% v/v)	49	42.9	53	53	53		49
DMA (% v/v)	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
纯净水(% v/v)						49*	

[0412] 每个小瓶的填充体积为约2.5-3ml,以提供0.75-0.77mg/小瓶的载药量。冻干团块的总固体含量为每瓶40mg至75mg的范围。如表8所示,重构后的本体溶液的pH值全部保持在4.5左右,这证实了制剂的缓冲能力。

[0413] 表8

亚批(制剂编号)	VIII	IX	X	XII	XIII	XIV	XV
[0414] 在水或缓冲剂外加 TBA 中的赋形剂的 pH	4.6	4.7	4.7	4.8	4.8	4.6	4.7
添加 API 和 TBA 后的 pH	5.2	5.5	5.2	5.2	5.3	4.7	5.3
最终 pH (过滤后)	5.1	5.6	5.4	5.4	5.4	4.9	5.3
重构后的 pH	4.5	4.6	4.5	4.5	4.5	4.4	4.5

[0415] 充分表征了冻干后的七种制剂的物理结构并且将结果示出在表9中。

[0416] 表9

制剂	VIII	IX	X	XII
[0417] 颜色	白色、均匀	白色、均匀	白色、均匀	白色、均匀
结构	致密	致密	多孔	粉末
填充高度	9 mm	8 mm	5 mm	5 mm
团块高度	4 mm	6 mm	3 mm	n/a
侧收缩	2 mm 均匀	1 mm 均匀	2 mm	n/a
顶部表面	不光滑	有光泽	不光滑/有光泽	n/a
侧表面	不光滑	不光滑	不光滑	n/a
形貌	有纹理, 凹形	有纹理, 凹形	有纹理, 凹形	n/a
翻转时	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。	团块保持完整并且附着到小瓶的底部。	团块大部分保持完整, 伴有一些大块分离。	n/a
震动时	团块破裂成片。	团块落到小瓶的顶部并且保持完整	团块破裂成大块。	n/a 粉末。
残留物质	极少, 底部具有条痕	极少, 底部具有条痕	极少	极少

[0418] 制剂VIII、XIX和XV表现出简洁的团块外观, 而制剂X、XII、XIII和XIV没有保持良好的团块结构, 在小瓶中具有崩解或破裂的粉末大块。

[0419] 所有冻干样品在25°C/60%RH和40°C/75%RH条件下均保持稳定。将每种制剂的分析和纯度数据示出在表10中。结果表明, 第二轮筛选中的所有制剂在长期和加速的稳定性条件下保持化学稳定至少1个月。

[0420] 表10

制剂		VIII	IX	X	XII	XIII	XIV	XV
初始的	纯度(% 面积)	97.8	98.5	99.5	98.7	98.2	98.5	99.0
	分析(% LC)	93.5	92.1	90.7	92.0	95.2	96.1	103.9
40°C/75% RH 1周	纯度(% 面积)	97.8	98.6	99.3	98.8	98.4	98.7	99.2
	分析(% LC)	93.5	93.4	92.0	93.3	97.3	100.0	105.2
40°C/75% RH 2周	纯度(% 面积)	97.9	98.5	99.3	98.8	98.2	98.7	99.1
	分析(% LC)	96.1	96.1	93.3	96.0	93.3	93.5	102.6
40°C/75% RH 4周	纯度(% 面积)	97.8	98.6	99.1	98.9	98.4	98.9	99.2
	分析(% LC)	97.4	96.1	97.3	96.0	94.7	90.9	106.5
25°C/60% RH 2周	纯度(% 面积)	97.9	98.5	99.3	98.8	98.2	98.6	99.1
	分析(% LC)	96.1	96.1	93.3	96.0	90.7	97.4	102.6
25°C/60% RH 4周	纯度(% 面积)	97.8	98.6	99.4	98.8	98.2	98.7	99.2
	分析(% LC)	97.4	96.1	93.3	96.0	93.3	101.3	106.5

[0422] 七种制剂的物理稳定性通过XRPD表征。结果在图30A、30B和30C中示出。对于初始样品,除制剂XIV和XV外,所有制剂均表现出无定形形式。进一步的扫描证实制剂XIV峰对应于甘氨酸的 β 形式,而制剂XV峰对应于甘露醇的混合的 α 形式和 δ 形式。稳定性样品在25°C/60%RH下储存1个月后,在制剂XIV的XRPD谱中除了甘氨酸峰之外还出现一些小的蔗糖小峰,并且蔗糖峰也出现在制剂XIII样品的XRPD图案中。在40°C/75%RH下的制剂XIII和XIV 1个月稳定性样品中观察到在更大程度的XRPD图案的类似变化。同时,在40°C/75%RH储存一个月后,发现几个制剂XIII和XIV样品表现出从灰白色到微黄色的轻微颜色变化,并且冻干的粉末变得有粘性。

[0423] 使用四种不同的稀释剂,即纯净水、D5W、50%v/v乙醇溶液和50%v/v PEG300的D5W溶液对每种制剂执行重构研究。检查完全溶解所需的振荡时间和重构溶液的物理外观。将结果示出在表11中。

[0424] 表11

[0425]

亚批	纯净水 (3 mL)	D5W (2 ml)	50 : 50 乙醇/水 (4 ml)	50 : 50 PEG300/D5W (2 ml)
制剂 VIII	20 s c/c; 2 h 后变 浑浊	20 s c/c; 2 h 后变 浑浊	30 s, c/c	30 s, c/c
制剂 IX	40 s c/c; 2 h 后变 浑浊	40 s c/c; 2 h 后变 浑浊	30 s, c/c	30 s, c/c
制剂 X	40 s c/c; 2 h 后变 浑浊	40 s c/c; 2 h 后变 浑浊	30 s, c/c	30 s, c/c
制剂 XII	>25 m 轻微浑浊	>25 m 轻微浑浊	30 s, c/c	30 s, c/c
制剂 XIII	>25 m 轻微浑浊	>25 m 轻微浑浊	30 s, c/c	30 s, c/c
制剂 XIV	>25 m 轻微浑浊	>25 m 轻微浑浊	30 s, c/c	30 s, c/c
制剂 XV	>25 m 轻微浑浊	>25 m 轻微浑浊	30 s, c/c	30 s, c/c

[0426] 基于dexolve的制剂即制剂VIII能够在20秒内用2-3ml的单独纯净水或D5W重构成澄清且无色的溶液。基于Kleptose®的制剂即制剂IX和X也能够用2-3ml的单独纯净水或D5W重构,但完全重构需要40-60秒。所有三种制剂的重构溶液在2小时后变得浑浊,这意味着在药物从溶液中沉淀出来之前可能需要更大体积的重构稀释剂以实现更长的使用中稳定性。其余四种制剂不能用相同体积的单独纯净水或D5W重构。当使用50:50乙醇/水溶液或50:50PEG300/D5W溶液作为重构稀释剂时,所有七种制剂能够在30秒内用2ml稀释剂重构。因为鉴于制剂制备的容易性和赋形剂耐受性方面,无溶剂稀释剂是最优选的,所以基于Dexolve或Kleptose®的制剂优于其它制剂候选物。

[0427] 冻干样品的含湿量可能对其物理和化学稳定性有很大影响。每个冻干样品的含水量通过Karl Fisher测量。如表12所示,除含水量为1.25%的制剂XIV之外,所有制剂的含水量均小于0.5%。

[0428] 表12

[0429]

制剂编号	KF 残留水 (%w/w)	TGA 重量损失 (%w/w)	第一(最低)热事件(峰 值°C)
制剂 VIII	0.50	3.07 (损失 1) 4.21 (损失 2) 7.28 (总计)	120.8
制剂 IX	0.04	11.4	93.7
制剂 X	-0.09	2.79	86.5

[0430]

制剂编号	KF 残留水 (%w/w)	TGA 重量损失 (%w/w)	第一(最低)热事件(峰 值°C)
制剂 XII	0.08	6.04	80.8
制剂 XIII	-0.17	2.98	n/d
制剂 XIV	1.25	6.74	47.3
制剂 XV	0.14	3.07 (损失 1) 2.02 (损失 2) 5.09 (总计)	(46.8 放热) 179.1

[0431] 从TGA测量获得每种冻干样品在从室温加热至200°C时的总重量损失。鉴于如Karl Fisher测量所指示的每个样品的低含水量,大部分的重量损失归因于冻干团块中保持的残留溶剂。在表12中显示,所有制剂的重量损失范围为2.8%至11.4%,这意味着大多数冻干样品携带相对高的残留溶剂。最终的药物产品的残留溶剂水平可能会引起严重的毒性问题,因此需要根据ICH指南Q3C严格控制。在这一点上开发了GC方法来定量冻干制剂的残留溶剂水平以用于进一步的开发工作。还对每个样品进行DSC测量以表征冻干材料的热响应。从DSC曲线鉴定的第一吸热事件的最低峰值温度反映了无定形材料的玻璃化转变温度。制剂VIII、IX和XV显示出比其它制剂相对更高的玻璃化转变温度。相应地,这三种制剂也表现出比其它制剂更好的团块外观和完整性。在七种筛选制剂中制剂XIII和XIV具有最低的玻璃化转变温度,这部分解释了它们在加速稳定性条件下观察到的弱物理稳定性。

[0432] 实施例3: 第三轮制剂筛选

[0433] 因为第二轮筛选中若干种制剂的团块完整性不如预期那样好,所以增加制剂中的增量剂水平以帮助在冻干循环过程中稳定团块结构。为了使增量剂达到50mg/ml的浓度,发现本体溶液中的TBA浓度应保持在55%v/v或更低。将新批次的API材料以60mg/ml的浓度溶解于DMA中,然后添加到50%TBA的柠檬酸盐缓冲溶液。随着API/DMA浓缩物比例增加,最终本体溶液中的药物浓度可以从先前的0.3mg/ml增加至1mg/ml。在第三轮筛选中,为了实现2mg/小瓶的目标载药量,将最终本体溶液中的药物浓度设定为0.5mg/ml,这相当于小瓶中的4ml填充体积。制剂XVI-XXII在与先前的筛选中使用的相同的增量剂上,但是在50mg/ml的较高增量剂水平下进行。在制剂XXIII中,将Captisol®和Plasdone C17的组合用作增量剂以测试聚合物的添加是否会增强药物化合物的溶解度,从而使得相同的药物浓度可以在30%v/v而不是50%v/v的较低TBA水平下实现。表13示出了第三轮筛选中的本体溶液的制剂组成。

[0434] 表13

制剂编号	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII*	XXIII
API (mg/ml)	0.5							
甘露醇 (mg/ml)					50			
聚维酮 C17 (mg/ml)				50				5
蔗糖 (mg/ml)						50	35	
甘氨酸 (mg/ml)							15	
[0435] Captisol ®(mg/ml)		50						45
Dexolve (mg/ml)	50							
Kleptose® (mg/ml)			50					
TBA (% v/v)	49.58							29.75
柠檬酸缓 冲剂 (% v/v)	49.58							69.42
DMA (% v/v)	0.83							

[0436] *:用HCl而不是柠檬酸缓冲剂调节pH

[0437] 如表14所示,所有筛选制剂的最终本体溶液和重构后的溶液的pH值均很好地保持低于5.0。

[0438] 表14

[0439]

亚批	制剂 XVI	制剂 XVII	制剂 XVIII	制剂 XIX	制剂 XX	制剂 XXI	制剂 XXII	制剂 XXIII
在 50% v/v TBA/水中的 赋形剂的 pH	4.6	4.7	5.0	5.0	5.0	5.0	4.3	4.5
包括 API 的最终 pH (过滤后)	4.9	4.9	5.2	5.2	5.1	5.1	4.4	4.7
重构后	4.3	4.3	4.2	4.3	4.1	4.3	3.9	4.3

[0440] 在本研究中采用了与第一轮筛选相同的通用冻干循环。充分表征了八种冻干制剂的物理结构并且将结果在表15中示出。

[0441] 表15

[0442]

特征	制剂 XVI	制剂 XVII	制剂 XVIII	制剂 XIX
颜色	白色、均匀	白色、均匀	白色、均匀	白色、均匀
结构	致密	致密	致密	致密

特征	制剂 XVI	制剂 XVII	制剂 XVIII	制剂 XIX
填充高度	8 mm	8 mm	8 mm	8 mm
团块高度	3-5 mm	4-5 mm	6-8 mm	3-6 mm
侧收缩	3 mm 均匀	2 mm 均匀	1 mm 均匀	2 mm 均匀
顶部表面	不光滑	不光滑	不光滑 w/a 有光泽表层	不光滑和有光泽
侧表面	不光滑	不光滑	不光滑, 伴有向侧面的轻微蔓延	不光滑, 伴有向侧面的轻微蔓延
形貌	有纹理, 边缘处呈凹形, 多个峰	有纹理, 边缘处呈凹形, 多个峰	有纹理, 边缘处呈凹形, 2/3 表面具有有光泽表层	有纹理, 边缘处呈凹形, 表面轻微多孔
翻转时	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。
震动时	团块落到小瓶的顶部 小片脱落。	团块落到小瓶的顶部并且破碎成片。	团块落到小瓶的顶部并且破碎成片。	团块落到小瓶的顶部 小片脱落。
残留物质	极少	极少	极少	极少

[0443]

特征	制剂 XX	制剂 XXI	制剂 XXII	制剂 XXIII
颜色	白色、均匀	白色、均匀	白色、均匀	白色、均匀
结构	致密	致密	多孔	致密
填充高度	8 mm	8 mm	8 mm	8 mm
团块高度	7-8 mm	4-5 mm	3-4 mm	3-5 mm
侧收缩	2 mm 均匀	2 mm 均匀	N/A	2 mm 均匀
顶部表面	不光滑和有光泽	不光滑和有光泽	不光滑	不光滑和有光泽
侧表面	不光滑, 伴有向侧面的小小蔓延。	不光滑, 伴有向侧面的轻微蔓延	不光滑	不光滑
形貌	有纹理, 边缘处呈凹形, 多个峰	有纹理, 边缘处呈凹形, 多个峰	有纹理	光滑, 沿着边缘呈凹形, 1/2 表面具有表层。
翻转时	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。	团块保持完整并且落到小瓶的顶部。
震动时	团块落到小瓶的顶部并且粉末化	团块落到小瓶的顶部并且破碎成片	团块落到小瓶的顶部并且粉末化	团块落到小瓶的顶部 少量脱落。
残留物质	显著的	极少	极少	极少

[0444] 随着增量剂水平的增加,除制剂XXII(含蔗糖和甘氨酸的制剂)之外,所有制剂均获得可接受的团块外观。观察结果与含有较低水平蔗糖和甘氨酸的制剂XIV中所见的一致。由于在第二轮筛选中观察到的较差团块完整性和劣化的物理稳定性,排除了含有蔗糖和/或甘氨酸的制剂。

[0445] 在第三轮筛选中八种制剂的重构性能与第二轮筛选中观察到的结果一致。基于环糊精的制剂即制剂XVI、XVII、XVIII是可以通过单独的纯净水或D5W重构的仅三种制剂。所有其余制剂需要共溶剂稀释剂以完全溶解,包括制剂XXIII。令人惊讶的是,尽管制剂XXIII含有Captisol[®],但是它的药物溶解度受到限制,而不是由于聚维酮的存在而增强。因此将制剂XXIII从筛选中抛弃。

[0446] 将Karl Fisher、DSC和TGA结果概述在表16中。

[0447] 表16

亚批	KF 残留水 (%w/w), 2 个 小瓶	TGA 重量损失 (%w/w)	第一(最低)DSC 热事 件(峰值°C)
制剂 XVI	0.11、0.03	2.42 (损失 1) 3.68 (损失 2) 6.10 (总计)	112.7
制剂 XVII	0.18、0.06	2.96 (损失 1) 5.05 (损失 2) 8.01 (总计)	126.5
制剂 XVIII	0.08、0.00	1.61 (损失 1) 9.29 (损失 2) 10.90 (总计)	89.6
[0448] 制剂 XIX	0.11、0.02	1.81 (损失 1) 6.60 (损失 2) 3.55 (损失 3) 11.96 (总计)	95.0
制剂 XX	0.15、0.30	1.41 (损失 1) 0.21 (损失 2) 1.62 (总计)	98.5
制剂 XXI	0.03、0.05	1.82 (损失 1) 0.78 (损失 2) 2.75 (损失 3) 2.46 (损失 4) 7.81 (总计)	64.6
制剂 XXII	0.23、0.33	n/d	58.7
制剂 XXIII	0.41、0.28	2.09 (损失 1) 5.37 (损失 2) 7.46 (总计)	105

[0449] 通过Karl Fisher测量检测的含水量显示所有制剂含有小于0.5%的水。然而,TGA结果表明,每种制剂在加热时的重量损失在很宽的范围内变化,这主要是由于冻干团块中

高水平的残留溶剂造成的。与其它制剂相比,制剂XVIII和XIX含有相对较高的残留溶剂水平,这可能是由于溶剂分子与环糊精的糖环和聚维酮的聚合链结合的倾向。基于甘露醇的制剂即制剂XX含有1.6%的最低残留溶剂。表17提供了来自第三轮筛选的所选制剂的残留溶剂。

[0450] 表17

	制剂	TBA (mg/小瓶)	DMA (mg/小瓶)
	制剂 XVI (Dexolve)	1.4	11.0
[0451]	制剂 XVII (Captisol®)	9.0	19.1
	制剂 XVIII (Kleptose®)	11.7	11.0
	制剂 XX (甘露醇)	0.12	3.18

[0452] 在完成第三轮制剂筛选的情况下,基于Captisol®或Dexolve的制剂由于其良好的物理和化学稳定性以及快速且简单的重构而成为主要候选物。基于Kleptose®的制剂被认为是替代物,这是由于其显示出与基于Captisol®的制剂相似的特征。基于甘露醇的制剂也被认为是备用物,这是由于在所有筛选制剂中其具有优异的团块结构和最低残留溶剂水平。

[0453] 对前述四种主要制剂进行GC测试,以获得每个单独小瓶中的更确切量的残留溶剂。因此,下一轮制剂筛选的重点是降低初始本体溶液中使用的溶剂水平。使用Dexolve作为筛选中的唯一增量剂,前提条件是药物在Captisol®、Dexolve或Kleptose®溶液中具有相当的溶解度。

[0454] 实施例4:第四轮制剂筛选

[0455] 所有先前的制剂开发工作均针对2mg/小瓶的载药量。高达0.5mg/ml的药物浓度通过以下方式实现:首先将API以60mg/ml的浓度溶解于DMA中,然后将DMA浓度添加在50:50TBA/柠檬酸盐缓冲溶液中。为了最小化冻干的药物成品中的残留溶剂水平,考虑了几种方法:

[0456] 1.降低初始TBA量可以导致更少的残留TBA。

[0457] 2.降低初始DMA量可以导致更少的残留DMA。

[0458] 3.降低初始环糊精量可以减弱该赋形剂中的溶剂截留。

[0459] 4.优化冷冻干燥参数可以促进在升华和解吸过程中去除溶剂。

[0460] 为了降低制剂中的初始TBA量,进行了一项小型研究以评估在基于Dexolve的主要制剂中不同水平的TBA中的API溶解度。将API以50mg/ml溶解于DMA中,然后添加到含有Dexolve、柠檬酸盐缓冲剂和TBA的溶液中。表18示出了溶解度研究中的制剂组成。

[0461] 表18

	制剂	XIV	XV	XVI
[0462]				

制剂	XIV	XV	XVI
API (mg/ml)	0.5 (作为 50 mg/ml 的 DMA 溶液添加)		
Dexolve-7 (mg/ml)	50		
20 mM 柠檬酸盐缓冲剂 (%v/v)	80	70	60
TBA (%v/v)	20	30	40

[0464] 观察到当TBA水平为30%v/v或更低时没有获得澄清溶液。这表明需要最少35-40%v/v TBA来维持本体溶液中的药物浓度为0.5mg/ml。如果DMA和/或Dexolve水平也降低,则需要更高的TBA水平。几乎没有将TBA水平从第三轮筛选中使用的50%v/v水平降低的空间。因此,决定降低第四轮筛选中的目标药物浓度以便实现较低的溶剂含量。给定20cc小瓶中的8ml最大填充体积以及1mg/小瓶而不是2mg/小瓶的载药量,待配制的最低药物浓度为0.125mg/ml。

[0465] 第四轮筛选中的五种制剂的本体溶液组成描述在表19中。

[0466] 表19

制剂	XXVII	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI
API (mg/ml)	0.125	0.125	0.125	0.25	0.40
Dexolve-7 (mg/ml)	20				
20 mM 柠檬酸盐缓冲剂(%v/v)	100	75	75	70	65
TBA (%v/v)	n/a	25	25	30	35
DMA (%v/v)	0.25	0.25	n/a	0.50	0.79
填充体积(ml/小瓶)	8.24	8.24	8.24	4.12	2.5
总固体含量(mg/小瓶)	203	194	194	74	68

[0468] 制剂XXVII、XXVIII和XXIX均以0.125mg/ml的药物浓度制备。制剂XXVII不含TBA,而制剂XXVIII和XXIX含有25%v/v TBA。制剂XXIX不含DMA,而制剂XXVII和XXVIII均具有作为50mg/ml的DMA溶液添加的药物。制剂XXX和XXXI分别具有在30%v/v和35%v/v下的相对较高的TBA水平。结果,他们能够分别达到0.25mg/ml和0.40mg/ml的较高药物浓度。基于第一轮筛选的结果,含有17mg/ml Captisol®的制剂获得了可接受的团块结构。因此,在新的筛选中使用浓度为20mg/ml而不是50mg/ml的Dexolve来缓解溶剂截留倾向。在第四轮筛选的冻干循环中,除了二次干燥之外,所有的循环参数都保持与先前的研究相同。将二次干燥步骤中的搁板温度从25℃增加至40℃,并且将干燥时间从6小时延长至12小时。

[0469] 所有五种制剂均获得了良好的冻干团块物质,其中制剂XXVII提供了最简洁的团块外观。在用4ml D5W重构后,在60分钟内在Rx30小瓶中观察到药物沉淀。基于目视观察,重构后的其它制剂保持澄清溶液至少3小时。

[0470] 与先前的批次相比,通过TGA测量的冻干样品的重量损失在很大程度上降低。相应地,通过GC方法检测的每种制剂的残留溶剂水平也降低,如表20所示。

[0471] 表20

制剂	TBA (mg/小瓶)	DMA (mg/小瓶)	来自 TGA 的重量损失(%w/w)
XXVII	0.05	11.34	1.55
XXVIII	8.81	8.18	
XXIX	4.67	n/a	3.99
XXX	3.01	4.69	
XXXI	2.25	2.86	2.17

[0473] 随着冻干团块的总固体含量的降低, TBA水平和DMA水平均降低。据推测, 较少的固体含量导致较小的团块厚度, 这导致待从团块中去除的溶剂的传热效率更高。怀疑制剂XXVII中发现的微量TBA来自交叉污染。因为从毒理学和监管角度来看, 无TBA制剂是最优选的, 所以制剂XXVII被认为是向前进行到制剂开发的下一阶段中的主要制剂。制剂XXXI与基于甘露醇的制剂即制剂XX一起被认为是备用物。在制剂制备过程中, Dexolve显露出一些质量问题, 例如存在未知纤维和大量有色颗粒。此外, 尽管与Captisol®具有相当的物理和化学特性, 但它尚未用于任何FDA批准的IV药物产品, 这是其用于临床研究中的潜在监管障碍。因此, 反而将Captisol®和Kleptose®用于进一步的开发工作中。

[0474] 从制剂筛选中选择四种制剂作为用于进一步工艺开发的主要候选物。将四种制剂示出在表21中。

[0475] 表21

[0476]

	制剂 IA	制剂 IC	制剂 II	制剂 III
API (mg/mL) *	0.125	0.125	0.40	0.50
赋形剂	Captisol® (30 mg/mL)	Kleptose® (30 mg/mL)	Captisol® (20 mg/mL)	甘露醇 (50 mg/mL)
柠檬酸盐缓冲剂(%v/v)	100	100	60	50
TBA(%v/v)	0	0	40	50

[0477] 将两种不含TBA的制剂即制剂IA和IC的环糊精水平从20mg/ml增加至30mg/ml, 以提供一些溶解度余量, 因为本体溶液中的DMA共溶剂水平在该工艺开发中要进一步降低。其它两种制剂II和III含有40-50%TBA以容纳比不含TBA的制剂更高的载药量。

[0478] 实施例5: 冻干制剂的热分析

[0479] 在工艺开发工作之前, 对表21中列出的四种主要制剂中的每一种进行一系列低温热分析工作, 以表征冷冻干燥工艺中制剂的物理和化学行为。在电阻 (ER) 测量中, 将材料以平均受控速率进行冷却和升温, 并使用电阻偏差来确定升温时相变的起始温度。在冷冻干燥显微镜 (FDM) 测量中, 在温度受控冷冻干燥阶段下将材料在样品池中进行冷却和升温。在显微镜下目视观察相变过程中样品的冷冻和干燥部分的变化并记录起始温度。在低温差示扫描量热法 (LT-DSC) 中, 首先将样品冷却至完全冷冻, 然后以调制的加热速率升温。在产生的逆向热流中检测到玻璃化转变事件。鉴定了在冷冻过程中完全固化所需的最低冷冻温度、升温时的相变温度, 以及升温时在FDM下观察到冷冻材料中的第一空隙的温度, 并将其

概述在表22中。

[0480] 表22

[0481]

	冷冻温度 (FDM)	冷冻温度 (ER)	相转变温度 (ER)	玻璃化转变温度 (LT-DSC)	升温时的 初始空隙 温度(FDM)	产品温度 范围
制剂 IA	-21.2°C	-26°C	-27°C	-36.6°C	-30°C	-32°C至 -34°C
制剂 IC	-22.9°C	-12°C	-12°C	-20.4°C	-13.6°C	-16°C至 -18°C
制剂 III	-22.1°C	-20°C	-20°C	-34.9°C (放 热)	-41.2°C	-44°C至 -46°C
制剂 III	-21.2°C	-20°C	-17°C	-33.5°C (吸 热)	-32°C	-36°C至 -38°C

[0482] 一般来说,ER结果仅供参考,并且不如FDM或LT-DSC结果那么具体。从FDM获得的视觉结果被认为是最能代表小瓶中发生的情况。此后确定初次干燥过程中的推荐产品温度范围,以完全升华并保留团块结构并且不存在崩解。在一些情况下,当产品温度略高于玻璃化转变温度时,产品可能仍然保持稳定。通常,将产品保持为比被认为代表冻干团块的崩解温度的初始空隙温度低2°C-3°C,以提供一些安全余量。对于基于甘露醇的制剂III,LT-DSC结果表明在2°C/min扫描中发生放热事件,而所述放热事件在10°C/min扫描中未见。这表明所述事件是升温速率依赖性的。制剂可以受益于初次干燥之前的退火步骤以允许结晶的增量剂甘露醇的有效结晶。将热分析结果,尤其是初次干燥的推荐产品温度范围,用作后续工艺开发工作的参考。

[0483] 实施例6:冻干工艺的开发

[0484] 冻干工艺可包含三个阶段:冷冻、初次干燥和二次干燥。通过以下方式将液体制剂转化为冻干粉末形式:通过冷冻阶段历经完全固化、通过初次干燥使冰和溶剂升华,并通过二次干燥解吸残留水分和溶剂。初次干燥和二次干燥中的搁板温度和室压力是关键工艺参数,对药物成品的质量具有很大的影响。执行了五项工艺开发研究,以调查每种关键工艺参数对最终冻干产品质量的影响。对药物成品进行了一系列的测试。通过目视检查表征团块外观和结构。通过目视检查和pH测量来表征重构溶液。通过Karl Fisher法测量冻干团块的含湿量。通过差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)表征干团块在升高的温度下的物理化学行为。通过气相色谱法(GC)对残留溶剂水平进行定量。分析和纯度通过HPLC测量。

[0485] 实施例7:初次干燥中的搁板温度对成品的影响

[0486] 这项研究的目的是评估在初次干燥过程中搁板温度对产品温度的影响。在整个初次干燥过程中,在60毫托的恒定室压力下,搁板温度从-34°C逐步升高至-16°C。将表21中描述的四种主要制剂配混、填充到20ml玻璃小瓶中,并进行冻干,其中目标载药量为1mg/小瓶。循环参数显示在表23中。

[0487] 表23

步骤	搁板温度设定值(°C)	浸泡时间(小时)	斜升速率(°C/小时)	压力设定值
产品负载/ 冷冻	5	2	30	抽空至 12 psia 以确保室为密封的
冷冻	-50	3	30	60 微米
退火	-18	3	30	
冷冻	-50	3	30	
初次干燥	-34	1.5	30	
	-31	1.2		
	-28	1.0		
	-25	1.0		
	-22	0.8		
	-19	1.3		
	-16	77.6		
二次干燥	40	12.1		
加塞	40			14.7 PSIA

[0489] 在初次干燥过程中,观察到搁板温度每增加3°每种制剂的产品温度平均增加0.8°C-1.4°C。制剂II和III的产品温度变化比制剂IA和IC的更突出。产品破碎温度(表示为冰升华完成时的产品温度)对于制剂IA、IC、II和III分别为-35.9°C、-34.8°C、-40.7°C和-40.1°C。除制剂II之外,所有制剂的破碎温度均低于从低温热测定获得的推荐产品温度范围。这表明在制剂II中可能已发生崩解,而其它三种制剂取得对饼块结构的良好保持。

[0490] 四个亚批的成品显示出伴有不同收缩程度的可接受的饼块外观。每个亚批的测定在95%-105%的可接受范围内。四个亚批的残留水分均小于0.2%。将冻干物质用2、4和8ml体积的纯净水重构。制剂IA、IC和II呈现澄清且无色的溶液,通过目视检查其保持物理稳定持续4小时。制剂III是混浊的并且将会需要含有有机溶剂的替代稀释剂。每种重构溶液的pH在4.5-4.9的范围内。每个亚批的残留溶剂水平通过GC定量并列于表24中。

[0491] 表24

	制剂 IA	制剂 IC	制剂 II	制剂 III
残留 DMA (mg/小瓶)	7.64	6.37	4.74	0.58
残留 TBA (mg/小瓶)	0.04	0.05	2.11	0.07

[0493] 根据ICH指南,DMA被认为是第2类溶剂并且最大日摄入量设定为10.9mg/天。本指南不适用于在临床研究开发阶段期间使用的潜在新药物产品。因此,规定的DMA限度仅用作基准。TBA未在ICH指南中列出。残留TBA的最大日摄入量设定为0.15mg/天。假定2mg/天的最高剂量,预期成品中残留的DMA和TBA分别低于5.45mg/小瓶和0.075mg/小瓶。除制剂III之外的所有制剂均超过了残留溶剂限度。因此,进行工艺优化以进一步减少残留溶剂。

[0494] 实施例8:初次干燥中的室压力对成品的影响

[0495] 这项研究被设计以评估在初次干燥过程中室压力对产品温度的影响。在整个初次

干燥过程中,在-34℃的恒定搁板温度下,将室压力从40毫托逐步升至200毫托。循环参数描述在表25中。

[0496] 表25

步骤	搁板温度设定值(°C)	浸泡时间(小时)	斜升速率(°C/小时)	压力设定值
产品负载/ 冷冻	5	2		抽空至 12 psia 以确保室为密封的
			30	
冷冻	-50	3		
			30	
退火	-18	3		
			30	
冷冻	-50	3		40 微米
			30	
初次干燥	-34	5.0		50 微米
		0.8		60 微米
		1.0		70 微米
		1.2		80 微米
		0.3		90 微米
		21.5		100 微米
		25.4		120 微米
		16.8		140 微米
		5.6		160 微米

步骤	搁板温度设定值(°C)	浸泡时间(小时)	斜升速率(°C/小时)	压力设定值
		27.5		200 微米
			30	200 微米
二次干燥	40	12.0		200 微米
加塞	40			14.7 PSIA

[0499] 本研究中配制了四个亚批。制剂IA、III和III与表21中所示的相同。与工艺研究1号运行的唯一区别是,DMA中API的起始浓度从75mg/ml增加到120mg/ml,以降低本体溶液中DMA的初始量。在本研究中未评估制剂IC,因为从理论上讲含有Captisol®的制剂IA可展示出与制剂IC(基于Kleptose®的制剂)相当的物理和化学性质。而是,在研究计划中添加了基于Captisol®的无溶剂制剂Rx4,以评价在没有TBA或DMA的帮助下配混本体溶液的可行性。所述制剂将0.125mg/ml形式C直接溶解于具有300mg/mlCaptisol®的相同的20mM柠檬酸盐缓冲溶液中。在配混过程中在Rx4中观察到药物沉淀,并且在冻干之前过滤出沉淀的药物颗粒。后来,Rx4亚批的冻干样品中的28.8%的低测定值证实无溶剂制剂不是可行的选择,即使使用高十倍的环糊精以促进药物的溶解。因此Rx4在进一步的研究中未被考虑。

[0500] 在初次干燥期间,观察到从50至70微米的室压力,亚批制剂IA、2和3的产品温度每10微米增加平均增加1.1℃。从80微米至140微米,产品温度每10微米增量增加大约0.5℃。Rx2和3的产品破碎温度分别为-36.7℃和-37.7℃。Rx3的破碎温度在推荐产品温度范围内,

这表明Rx3亚批在保持的情况下冷冻干燥而没有崩解。相反,Rx2的产品断裂温度高于推荐产品温度范围。在一些Rx2样品小瓶中观察到明显的崩解。制剂IA没有历经破碎温度,这意味着这些亚批小瓶中的升华不完全。

[0501] 四个亚批的成品显示出伴有不同收缩程度的可接受的饼块外观。三个亚批制剂IA、II和III的测定全部在95%-100%的可接受范围内。2号工艺运行中的亚批制剂IA、II和III的水分含量和重构结果与1号工艺运行中获得的相似。每个亚批的残留溶剂水平通过GC定量并列于表26中。

[0502] 表26

	制剂 IA	制剂 IC	制剂 II	制剂 III
[0503] 残留 DMA (mg/小瓶)	3.71	NA	2.21	0.4
残留 TBA (mg/小瓶)	0.04	NA	1.63	0.03

[0504] 本研究中所有亚批的残留溶剂水平降低表明,减少本体溶液中DMA负荷的初始量是最小化药物成品中残留DMA水平的有效方法。

[0505] 实施例9:二次干燥中的室压力对成品的影响

[0506] 本研究被设计以评估二次干燥中的较高室压力对药物成品的残留溶剂水平的影响。在本研究中评估了三个制剂亚批,即制剂IC、II和III。每种制剂的组成与表21中列出的相同。本研究中所有三种制剂中的API均以120mg/ml的浓度溶解于DMA中。在本研究中抛弃了制剂IA,因为此时Kleptose[®]由于具有相似的化学特性和较低的材料成本而被认为优于Captisol[®]。基于从前两项工艺研究得出的产品温度曲线,本研究中的初次干燥的搁板温度和室压力分别设定在-22℃和40微米,以产生-40℃至-42℃的产品温度范围。这种保守的设置是为了确保所有三种制剂在初次干燥期间保持结构而不存在崩解。在本研究中将二次干燥的室压力从40微米增加至600微米。预期较高的室压力会产生氮更丰富的环境和更有效的热传递,这可能有助于解吸残留溶剂。循环参数描述在表27中。

[0507] 表27

步骤	搁板温度设定值(°C)	浸泡时间(小时)	斜升速率(°C/小时)	压力设定值
产品负载/冷冻	5	2		抽空至 12 psia 以确保室为密封的
			30	
冷冻	-50	3		
			30	
退火	-18	3		
			30	
冷冻	-50	3		40 微米
			30	40 微米
初次干燥	-22	111		40 微米
		4		600 微米
			30	600 微米
二次干燥	40	12		600 微米
加塞	40			14.7 PSIA

[0509] 在本研究中,制剂IC的产品破碎温度的范围在-35.2°C与-38.2°C之间,这远低于-16°C至-18°C的推荐产品温度范围。这意味着进一步的冻干循环优化还有很多空间。制剂II和III的产品破碎温度分别为-38°C和-39°C。制剂II的破碎温度超过推荐产品温度范围,这表明该制剂需要更保守的循环以避免崩解。

[0510] 三个亚批的成品显示出伴有不同收缩程度的可接受的饼块外观。3号工艺运行中的亚批IC、II和III的含湿量和重构结果与先前研究中的结果相似。每个亚批的残留溶剂水平通过GC定量并列于表28中。

[0511] 表28

	制剂 IA	制剂 IC	制剂 II	制剂 III
残留 DMA (mg/小瓶)	NA	6.22	2.7	0.62
残留 TBA (mg/小瓶)	NA	0.11	3.3	0.05

[0513] 显示制剂IC中的残留DMA水平仍高于所需的上限。二次干燥的室压力增加对溶剂解吸的影响极小。

[0514] 实施例10:二次干燥中的搁板温度和干燥时间对成品的影响

[0515] 本研究被设计以评估二次干燥中的搁板温度和干燥时间对药物成品的残留溶剂水平的影响。制剂IC由于其优异的重构性能而被选择为主要制剂继续进行。在本研究中添加两种其它变体,制剂IC、XXXIII和XXXV,以评估赋形剂对残留溶剂的影响。制剂XXXIII不同于具有20mg/ml的较低Kleptose®水平的IC。意图是评估降低Kleptose®浓度是否有助于减少残留溶剂。先前的溶解度研究显示,对于制剂IC,最小Kleptose®浓度为25mg/ml,以确保药物完全溶解在本体溶液中。因此,当制剂XXXIII亚批中Kleptose®浓度降低至20mg/ml时,将API以60mg/ml而不是120mg/ml溶解于DMA中以确保药物完全溶解在本体溶液中。制剂XXXV与添加40mg/ml甘露醇的IC不同。意图是评估在冻干饼块中存在提供更多结晶结构的甘露醇是否会促进残留溶剂的去除。将三种制剂的组成列于表29中。

[0516] 表29

	制剂 IC	制剂 XXXIII	制剂 XXXV
API (mg/mL)	0.125 (作为 120 mg/ml DMA 溶 液添加)	0.125 (作为 60 mg/ml DMA 溶 液添加)	0.125 (作为 120 mg/ml DMA 溶液添 加)
赋形剂	Kleptose [®] (30 mg/mL)	Kleptose [®] (20 mg/mL)	Kleptose [®] (30 mg/mL) 甘露醇 (50 mg/mL)
溶剂	pH 4.5 柠檬酸缓冲剂 (100v/v%)		

[0518] 本研究中的初次干燥的搁板温度和室压力分别设定在-28℃和60微米,以为所有制剂提供保守的冻干循环。在冷冻阶段期间添加退火步骤以促进制剂XXXV中甘露醇的结晶。将二次干燥在增加的搁板温度50℃下进行12、18和24小时。在每个时间点将样品小瓶从冻干器中取出,以检查随时间推移的残留溶剂水平变化。循环参数描述在表30中。

[0519] 表30

步骤	搁板温度设定值(°C)	浸泡时间(小时)	斜升速率(°C/小时)	压力设定值	
产品负载/ 冷冻	5	2		抽空至 12 psia 以 确保室为密封的	
冷冻	-50	3	30		
退火	-18	3	30		
冷冻	-50	3	30		
初次干燥	-28	104			60 微米
二次干燥	50	12、18、24			60 微米
加塞	50			14.7 PSIA	

[0522] 在初次干燥中产品破碎温度范围为-33℃至-36℃,这远低于来自LT-TA的制剂IC的推荐产品温度。这表明目前的冻干循环过于保守,并且在初次干燥中仍有增加搁板温度和/或室压力以缩短进一步开发中的干燥时间的空间。三个亚批的成品显示出伴有不同收缩程度的可接受的饼块外观。每个亚批的残留溶剂水平通过GC定量并列于表31中。

[0523] 表31

	干燥时间	制剂 IC (mg/小瓶)	制剂 XXXIII (mg/小瓶)	制剂 XXXV (mg/小瓶)
[0524]	12 小时	5.8	11.2	5.6
	18 小时	5.7	11.2	5.8
	24 小时	5.7	11.2	5.5

[0525] 显示制剂IC中的残留DMA水平从3号运行中的6.2mg/小瓶稍微减少到5.8mg/小瓶。超过12小时的延长干燥时间对去除残余溶剂没有影响。制剂XXXIII在三个亚批中显示出最高的残留DMA水平,这主要是因为它的初始DMA负荷是其它两种制剂中的量的两倍。制剂XXXV具有与制剂IC相似的残留DMA水平,这表明添加甘露醇对去除残留DMA几乎没有影响。由于结果显示初始DMA负荷与本体溶液和冻干饼块中残留DMA之间的强相关性,所以决定在下一研究中进一步降低制剂中的初始DMA负荷以便降低残留溶剂水平。

[0526] 实施例11:对配方和冻干工艺参数的改进

[0527] 本研究被设计以基于先前的工艺研究结果改进主要制剂IC的配方和工艺参数。首先,进行快速溶解度研究以评估DMA中API的最大可行浓度。当API以150mg/ml溶解于DMA中并添加到本体溶液时,在过滤之前观察到未溶解的颗粒,并且在过夜储存后在本体溶液中发生药物沉淀。当API以135mg/ml溶解于DMA中并添加到本体溶液时,获得澄清且无色的溶液并在过夜储存后保持稳定。因此,将DMA溶液中的API浓度从上次研究中的120mg/ml增加到新制剂ID中的135mg/ml。制剂ID中的其它成分的组成与制剂IC中的保持相同并且描述在表32中。

[0528] 表32

	制剂 ID
[0529]	0.125 (作为 135 mg/ml DMA 溶 液添加)
	Kleptose® (30 mg/mL)
	pH 4.3 柠檬酸 盐缓冲剂

[0530] 将柠檬酸盐缓冲剂的目标pH值从4.5调整到4.3以确保低于pH4.5时的更稳健的溶液稳定性。随后的HPLC测试证实,过滤的本体溶液的测定和纯度保持稳定,在8小时内没有明显的降解发展(数据未示出)。因此,制备后的本体溶液的推荐保持时间在环境条件下为8小时。

[0531] 在冻干循环中,将初次干燥的搁板温度和室压力分别升高至-16℃和140微米以提高升华速率。更具侵袭性的工艺参数将初次干燥时间从先前研究中的100小时以上减少到约60小时。为了增加一些安全余量,将最终的初次干燥时间设定为70小时。将二次干燥在50℃和140微米下进行12小时。循环参数描述在表33中。

[0532] 表33

步骤	搁板温度设定值(°C)	浸泡时间(小时)	斜升速率(°C/小时)	压力设定值
[0533] 产品负载/冷冻	5	2		抽空至 12 psia 以确保室为密封的
			30	
冷冻	-50	3		
			30	
初次干燥	-16	70		140 微米
			30	140 微米
二次干燥	50	12		140 微米
加塞	50			14.7 PSIA

[0534] 冻干循环的温度曲线在图31中示出。

[0535] 在初次干燥过程中,产品破碎温度范围为-28°C至-30°C,这表明产品在不存在崩解的情况下干燥,并且在进一步开发中仍有改善初次干燥速率的空间。

[0536] 制剂ID的成品显示出致密均匀的饼块外观。含湿量低于KarlFisher法的检测限。残留DMA水平降至4.2mg/小瓶,这低于5.45mg/小瓶的目标上限。得到的测定值出乎意料地高达110.8%。将API按体积计配混在DMA中被认为是对高测定有贡献的高风险步骤。建议在未来的研究中以按重量计来代替按体积计进行配混。重构性能与先前的制剂IC样品相当。总体而言,认为成品测试的结果对于FIH临床研究是可接受的。

[0537] 对工艺开发的概述

[0538] 为了调查关键工艺参数对药物成品质量,特别是对残留溶剂含量的影响,我们连续进行了五项工艺研究。将对配方的改进与工艺开发同时进行。发现制剂中存在环糊精导致残留DMA截留在干燥的饼块中。二次干燥对残留DMA的去除影响极小。降低制剂中的初始DMA负荷并在初次干燥中使用更具侵袭性的循环参数有助于减少残留DMA。将在最后的工艺研究中鉴定的制剂ID和冻干工艺应用到按比例放大的样本批次以用于评估。包括配混、冷冻干燥、过滤、填充和包装的完整工艺流程图在图32中示出。

[0539] 实施例12:药物成品的稳定性

[0540] 在制剂筛选过程中进行了初步的稳定性研究。在所有原型制剂中,制剂IX组成最接近FIH制剂。在接近工艺开发结束时进行评估的制剂IC除了残留溶剂水平具有与FIH制剂完全相同的组成。表34比较了IX和IC相对于FIH制剂的制剂组成。

[0541] 表34

批次编号	制剂 IX	制剂 IC	制剂 ID (FIH)
形式 C (mg/小瓶)	0.76	1.0	1.0
无水柠檬酸, USP (mg/小瓶)	6.1	17.7	17.7
无水柠檬酸钠, USP (mg/小瓶)	8.2	17.6	17.6
[0542] Kleptose [®] HPB, 非肠道级 (mg/小瓶)	67	240	240
TBA (在工艺介质中)	干燥后去除	0	0
DMA, PW (在工艺介质中)*	干燥后去除		
总计	82.1	276.3	276.3

[0543] 制剂IX和制剂IC的稳定性数据呈现在表35中。

[0544] 表35

制剂编号	纯度(%面积)		分析(%标示量)	
	IX	IC	IX	IC
初始的	98.5	97.8	93.0	101.0
1个月@ 40°C/75% RH	98.6	97.9	96.3	104.6
[0546] 3个月@ 40°C/75% RH	99.6	/	96.0	/
1个月@ 25°C/60% RH	98.6	/	96.5	/
3个月@ 25°C/60% RH	99.6	/	95.8	/

[0547] 制剂IX样品在40°C/75%RH的加速条件下保持稳定三个月,没有明显的降解发展。类似地,制剂IC样品在40°C/75%RH的加速条件下保持稳定一个月。迄今获得的加速稳定性数据显示出非常满意的结果,所述结果表明药物成品在室温储存条件下可具有可接受的储存期限。

[0548] 实施例13:重构溶液的使用中稳定性

[0549] 用D5W或纯净水在2ml至8ml的不同体积下进行重构研究。无论稀释剂的类型或体积如何,观察到类似的重构性能。对每种重构溶液进行渗透压测量,并且将结果示出在表36中。

[0550] 表36

[0551]

稀释剂体积	2ml	8ml
-------	-----	-----

D5W	636 ± 2mOsm/kg	404 ± 1mOsm/kg
纯净水	283 ± 0mOsm/kg	72 ± 1mOsm/kg
注射用水	301 ± 0mOsm/kg	/

[0552] 发现用2ml纯净水重构使得渗透压为283mOsm/kg。该值非常接近于285-295mOsm/kg的人血浆渗透压,而其它三种重构溶液表现出非常不同的渗透压值。随后用2ml注射用水(WFI)重复相同的测量,并获得301mOsm/kg的渗透压值。因此,由于其生理等渗特征,推荐2ml注射用水作为重构稀释剂并且用于以下重构研究中以评估重构溶液的使用中稳定性。重构溶液的分析 and 纯度通过HPLC每2小时测量一次,持续8小时。将结果示出在表37中。

[0553] 表37

时间点	分析(% LC)	纯度(% 面积)	水解降解 1(% 面积)	水解降解 2(% 面积)
T=0	108.8	97.90	0.16	0.39
T= 2 小时	109.1	97.91	0.16	0.39
T= 4 小时	108.4	97.91	0.16	0.39
T= 6 小时	108.4	97.90	0.16	0.40
T= 8 小时	108.5	97.89	0.17	0.40

[0554] 使用中稳定性数据表明,重构后的制剂溶液在室温条件下保持稳定8小时。同时在室温条件下过夜储存后通过目视检查没有观察到药物沉淀,从而确保了重构溶液的物理稳定性。

[0555] 基于前述稳定性结果,所提出的重构程序如下所述:

[0556] 用2mL无菌注射用水重构每个小瓶。轻轻摇动或滚动小瓶直至所有固体溶解。所得溶液将含有形式C 0.50mg/mL。溶液应当是澄清且无色的。重构溶液在小瓶中在室温下保持稳定8小时。在施用前针对颗粒物和变色目视检查溶液。取出所需量的形式C溶液以递送所需的剂量。

[0557] 上面描述的实施方案仅仅旨在是示例性的,并且本领域技术人员将认识到或将仅使用常规实验就能够确定具体化合物、材料和程序的许多等同物。所有此类等同物被认为是在本发明的范围内并且由随附权利要求涵盖。

[0558] 本发明的制剂用于医学中。

[0559] 本发明的制剂用于本文提供的治疗方法中。

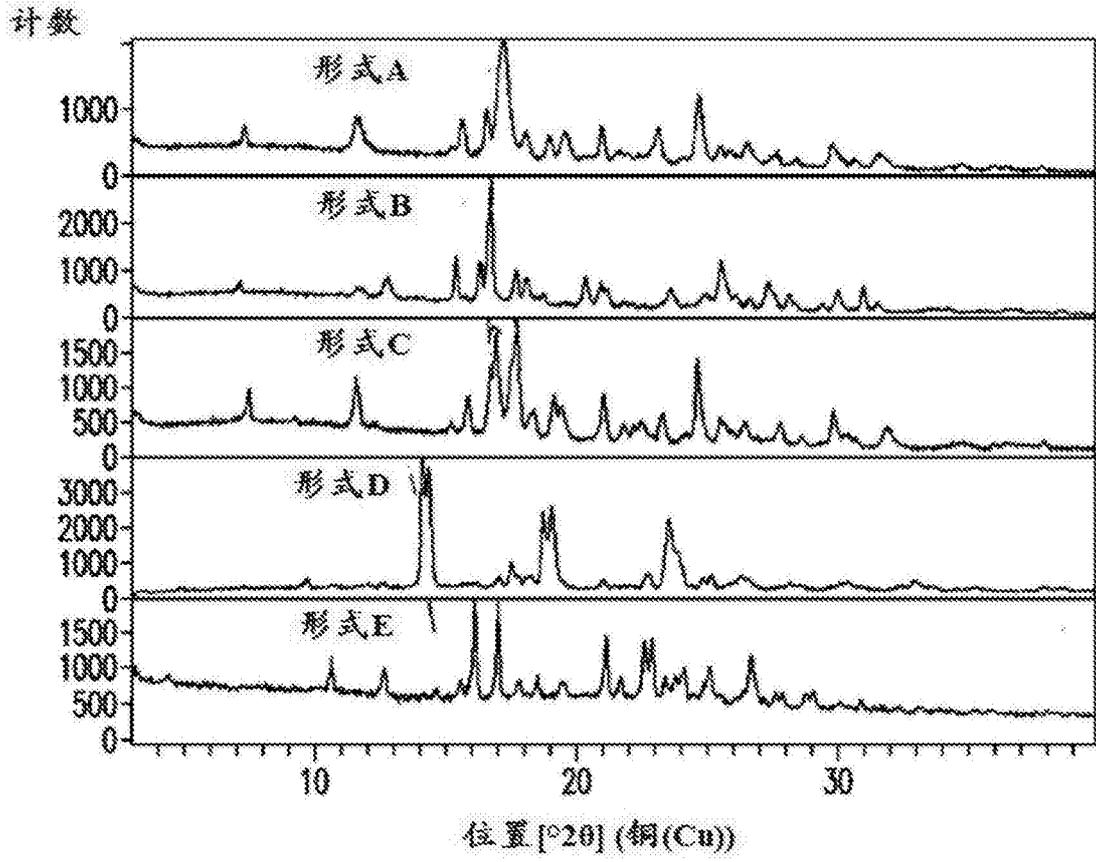


图1

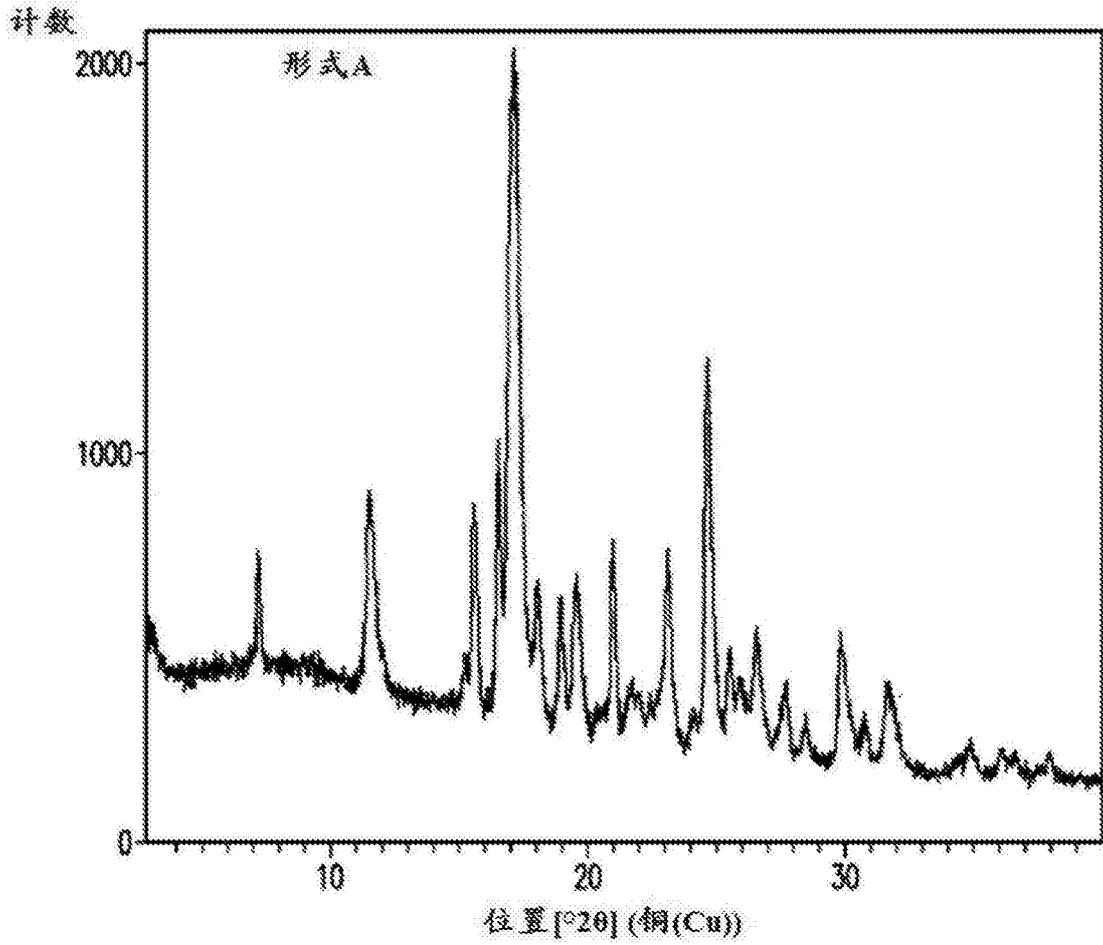
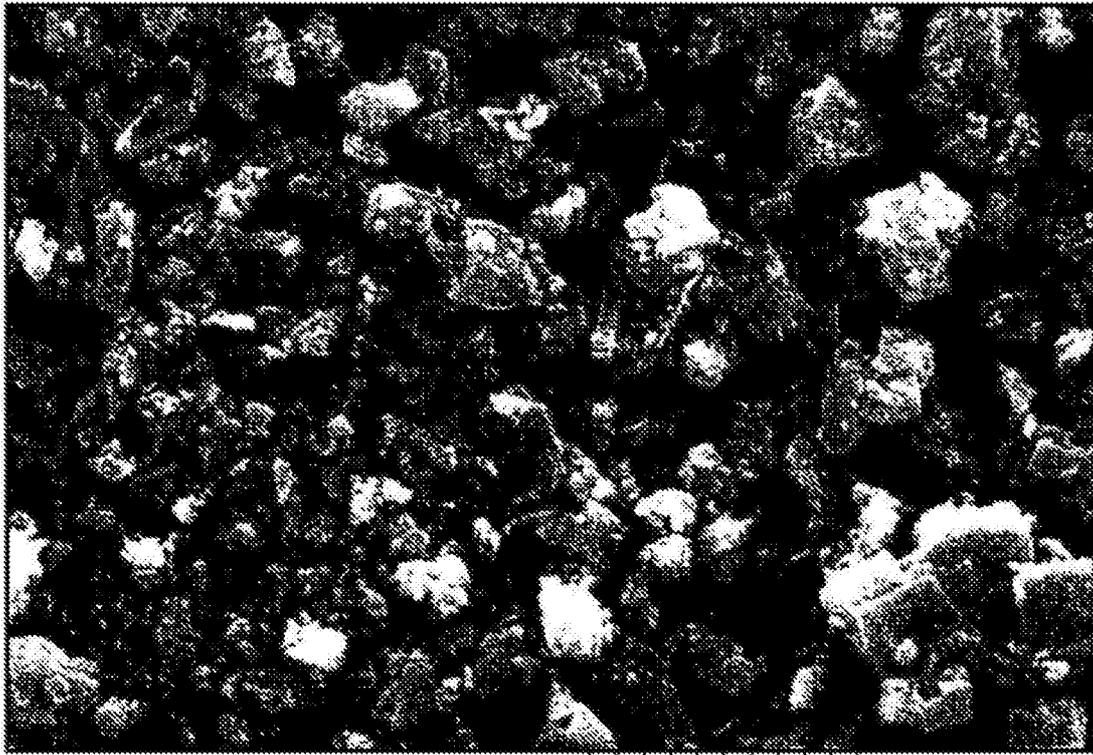


图2



CP-40

25 kV X1.0k

30 μ m

SED
高真空

图3

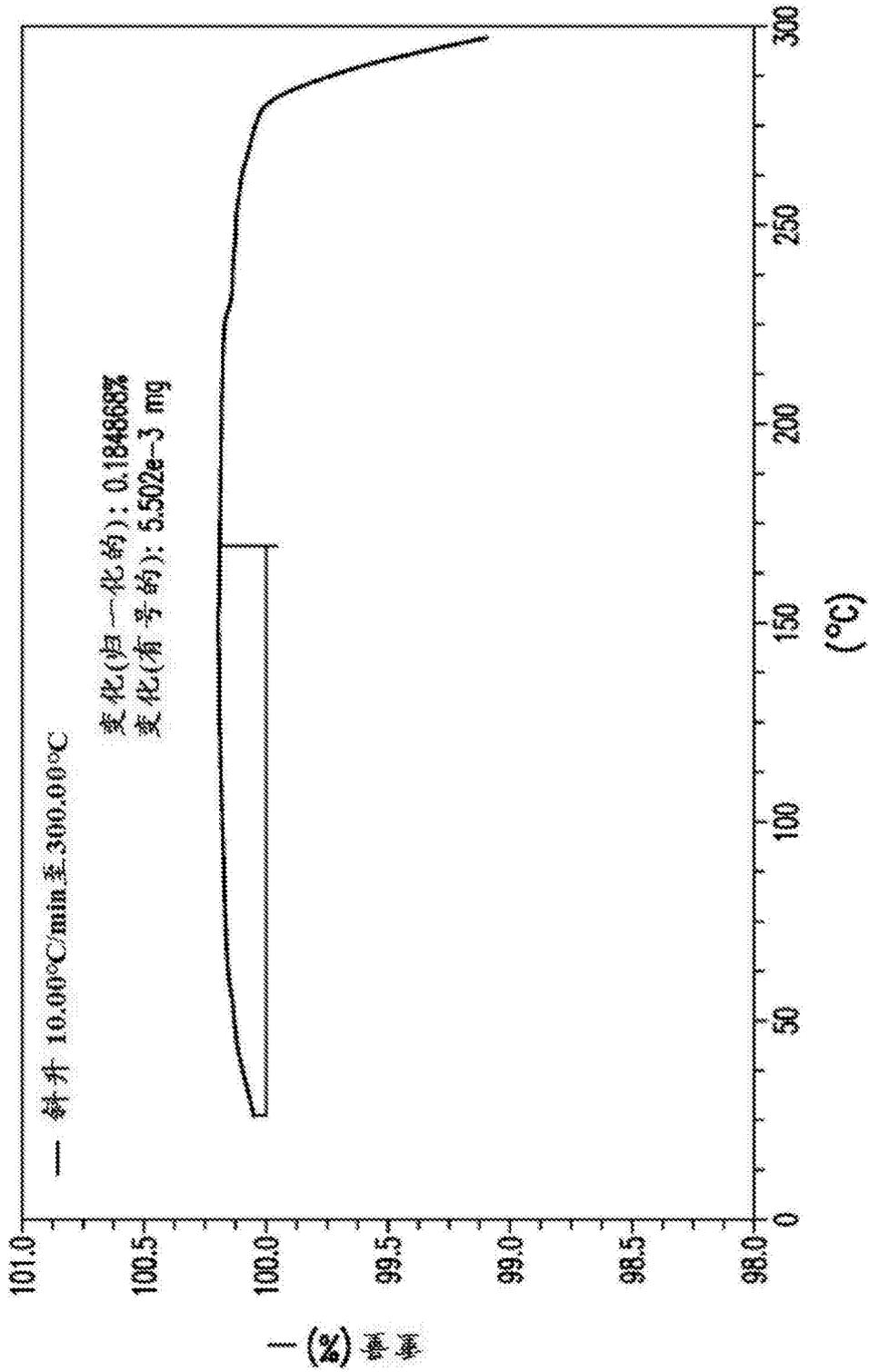


图4

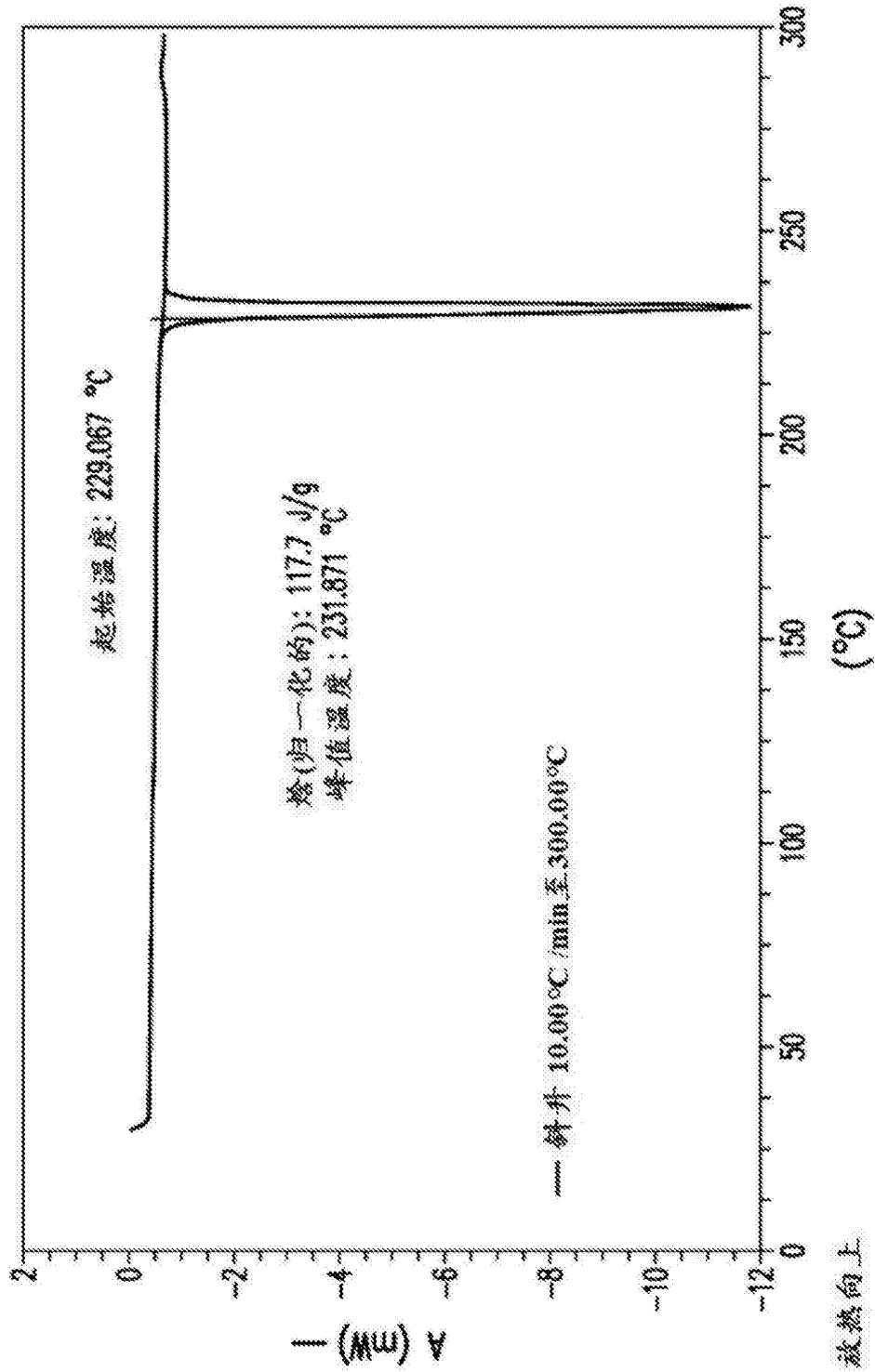
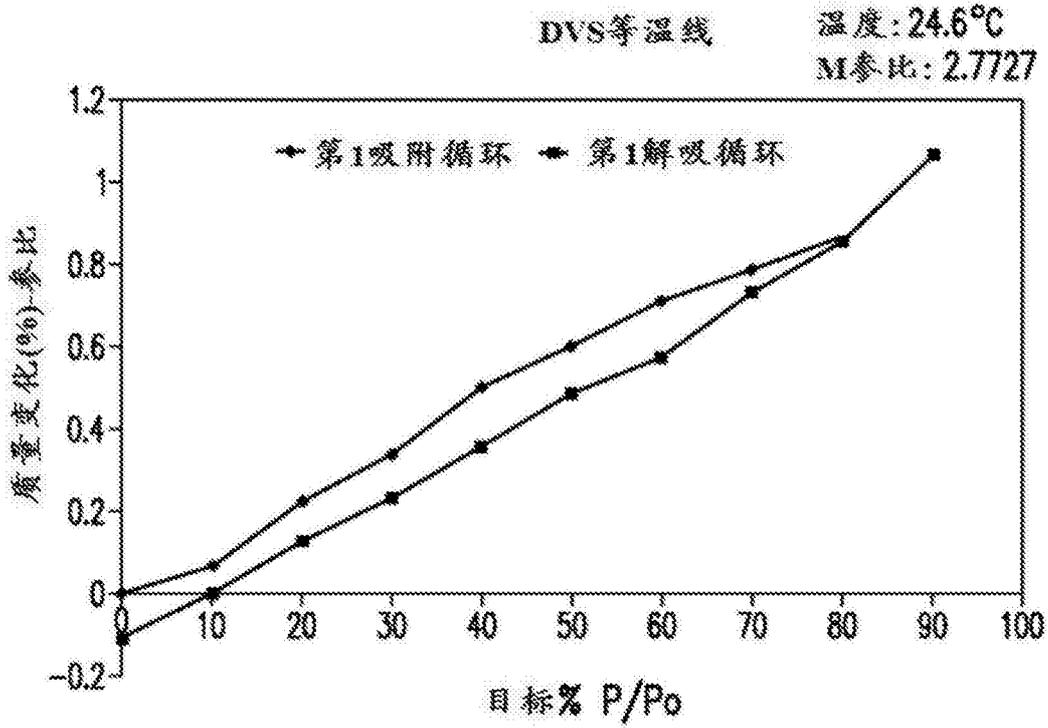


图5



第1循环	目标 % P/P ₀	质量变化(%) - 参比		
		吸附	解吸	滞后
	0.0	-0.004	-0.111	
	10.0	0.063	-0.002	-0.066
	20.0	0.221	0.126	-0.094
	30.0	0.339	0.231	-0.108
	40.0	0.509	0.360	-0.149
	50.0	0.614	0.496	-0.118
	60.0	0.726	0.586	-0.139
	70.0	0.808	0.751	-0.057
	80.0	0.887	0.880	-0.007
	90.0	1.099	1.099	

图6

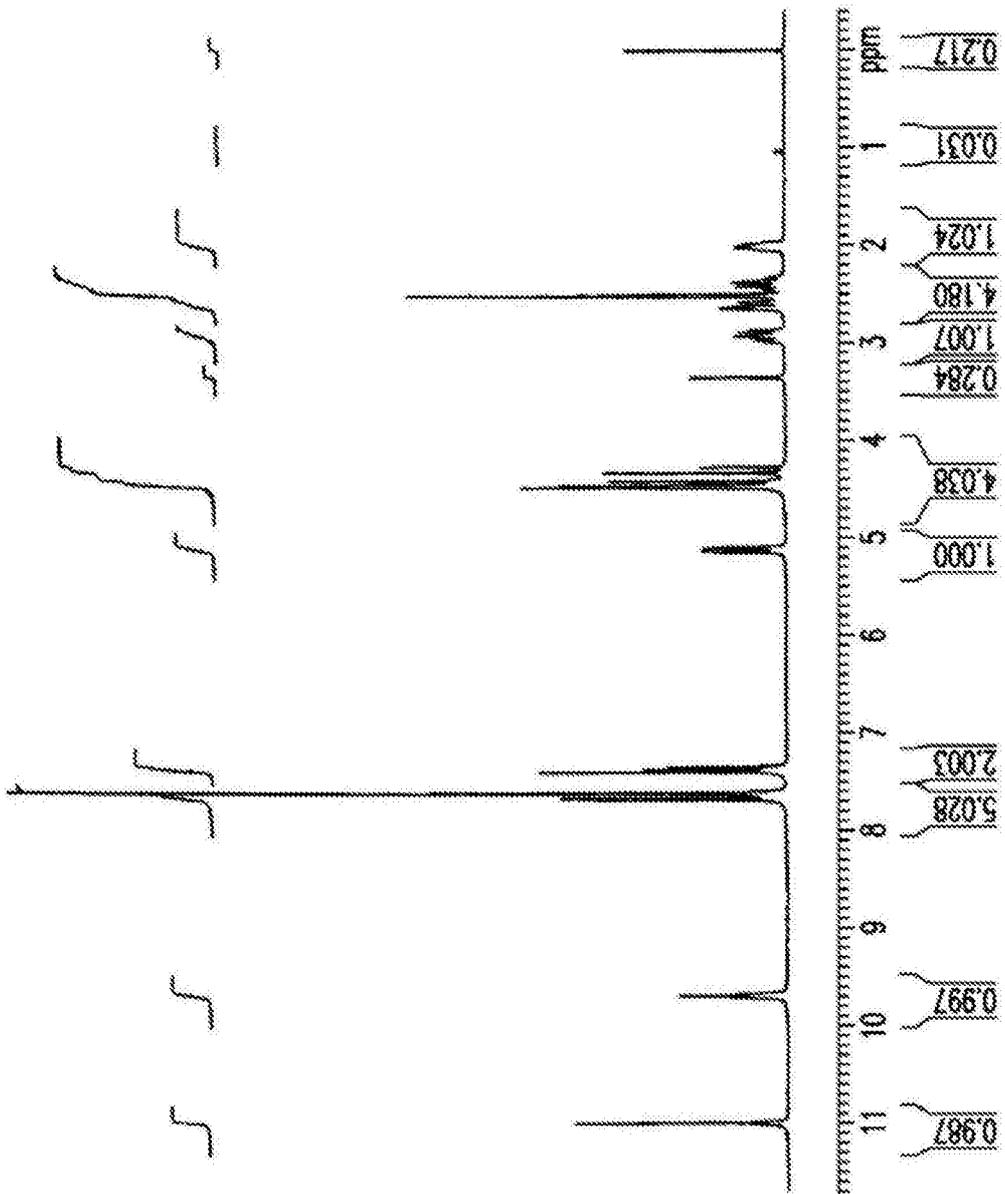


图7

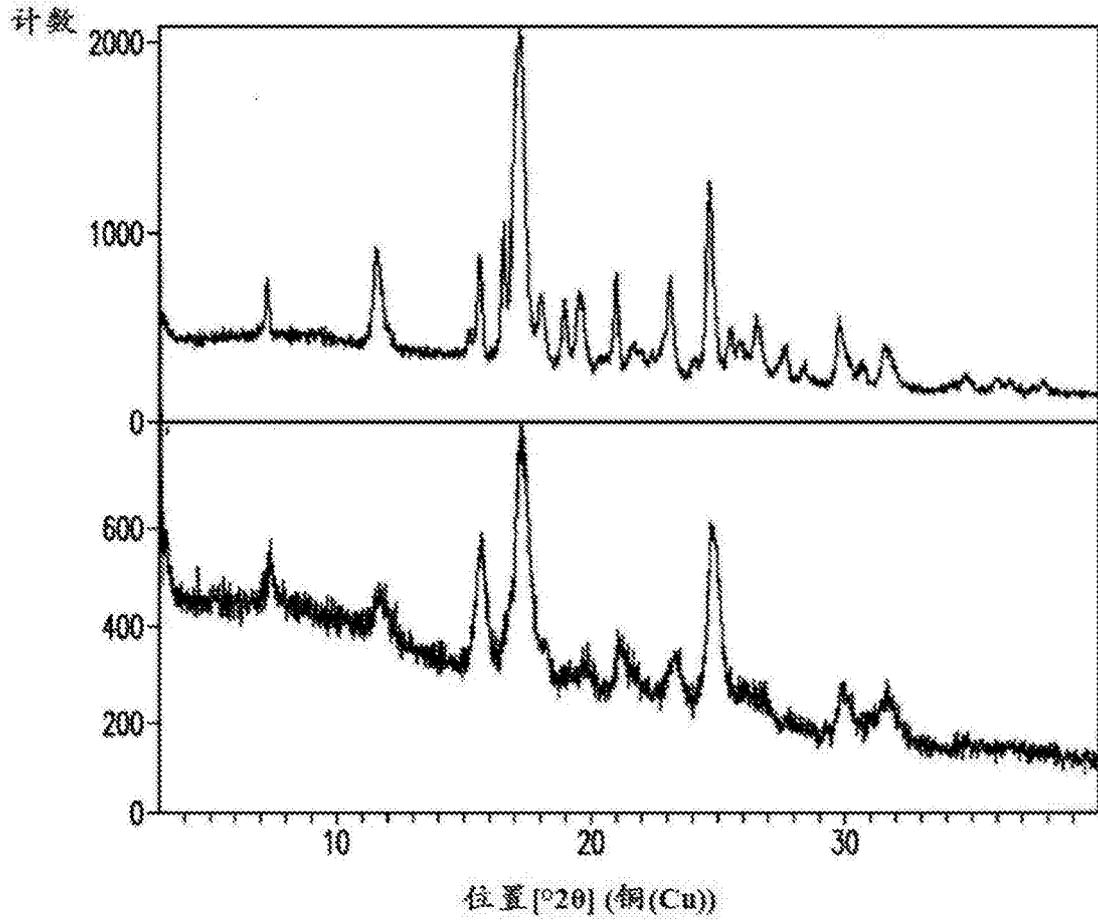


图8

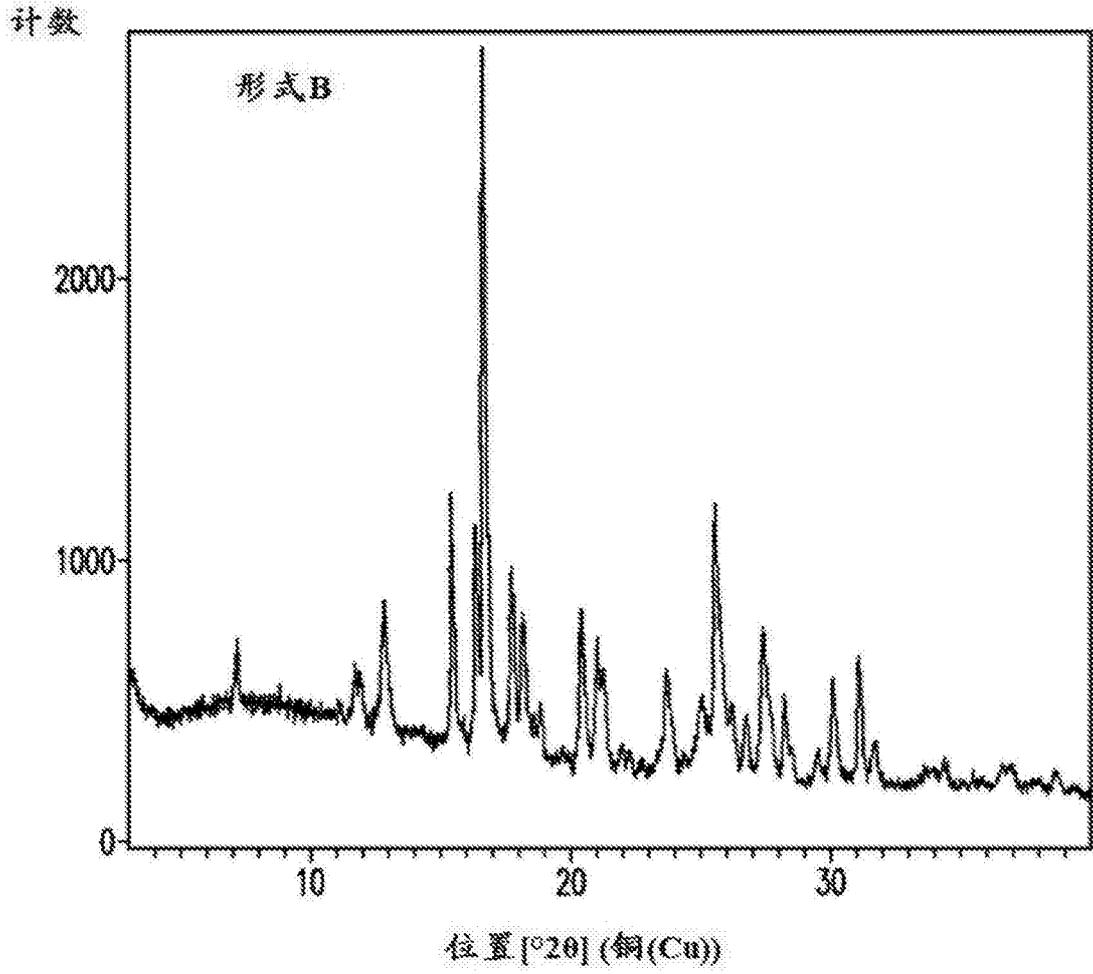
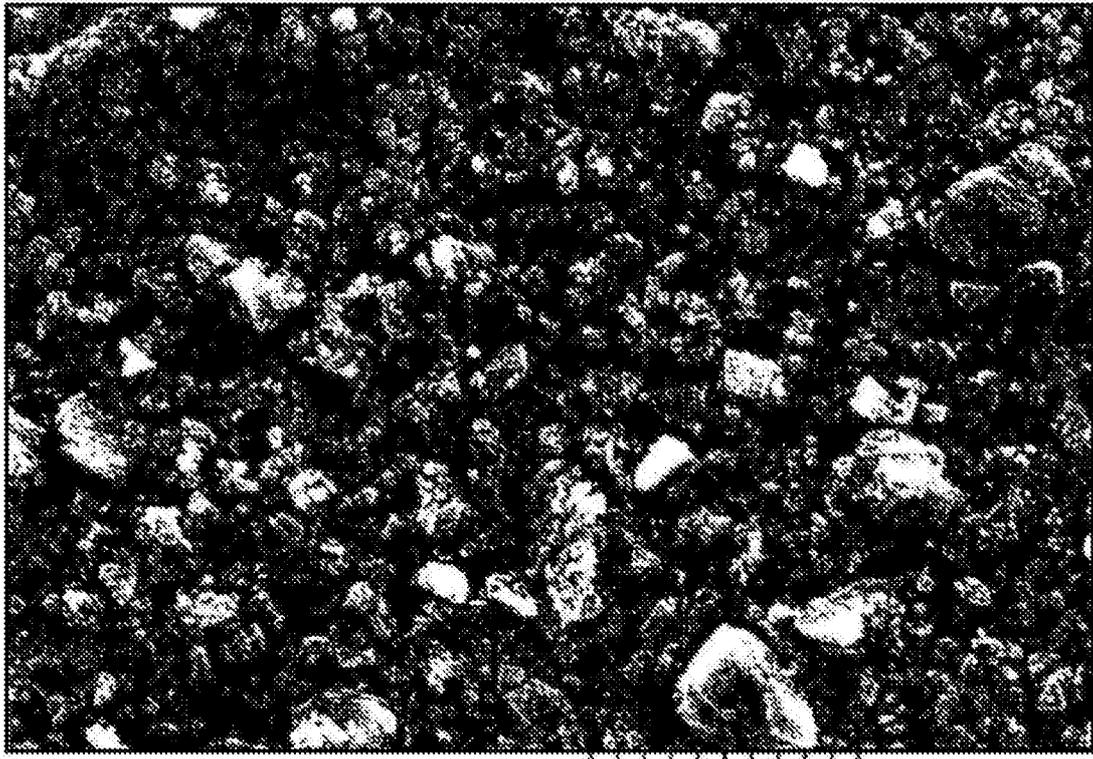


图9



CP-40

25 kV xl. 0k

30 μm

SED
高真空

图10

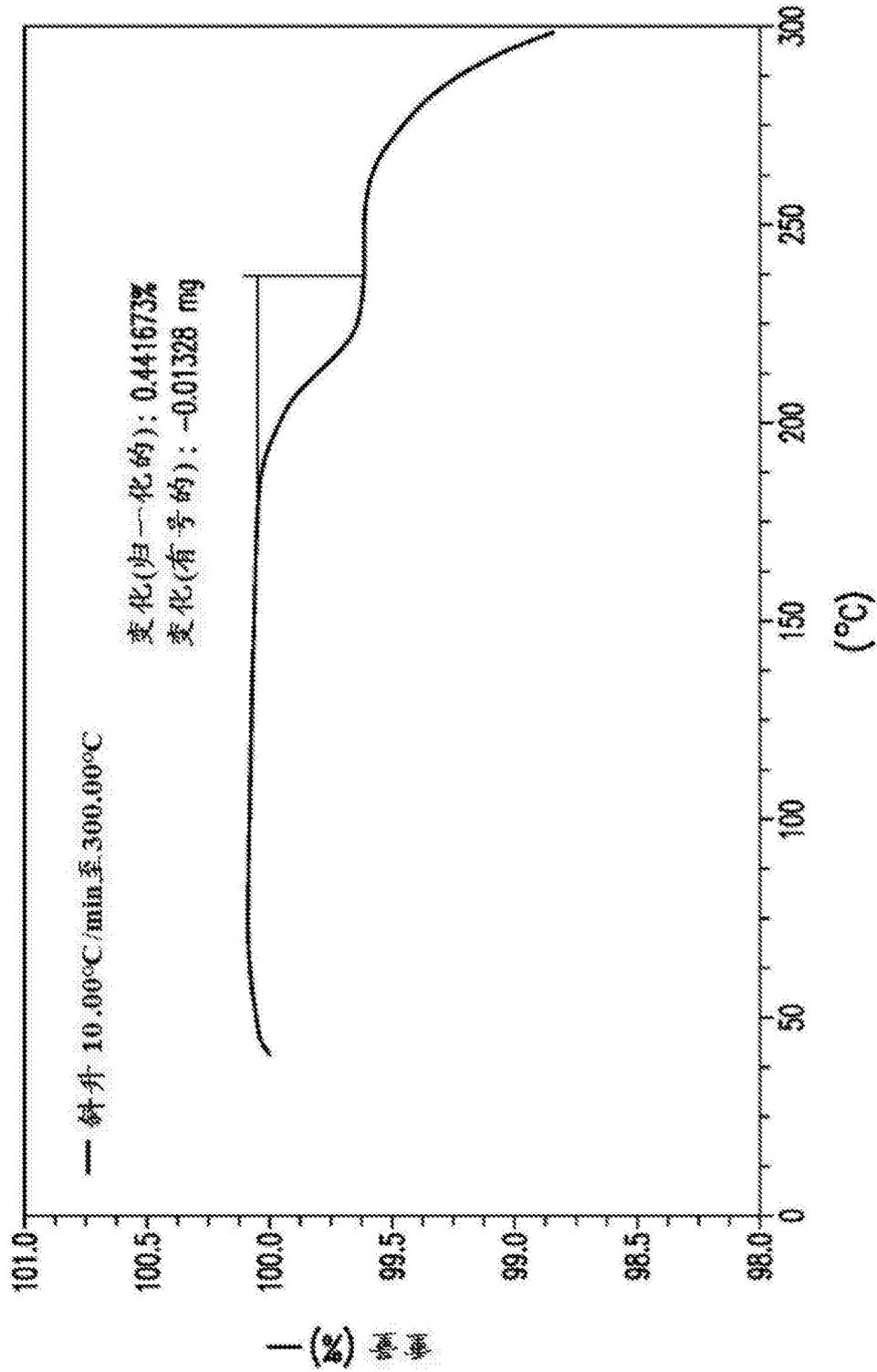


图11

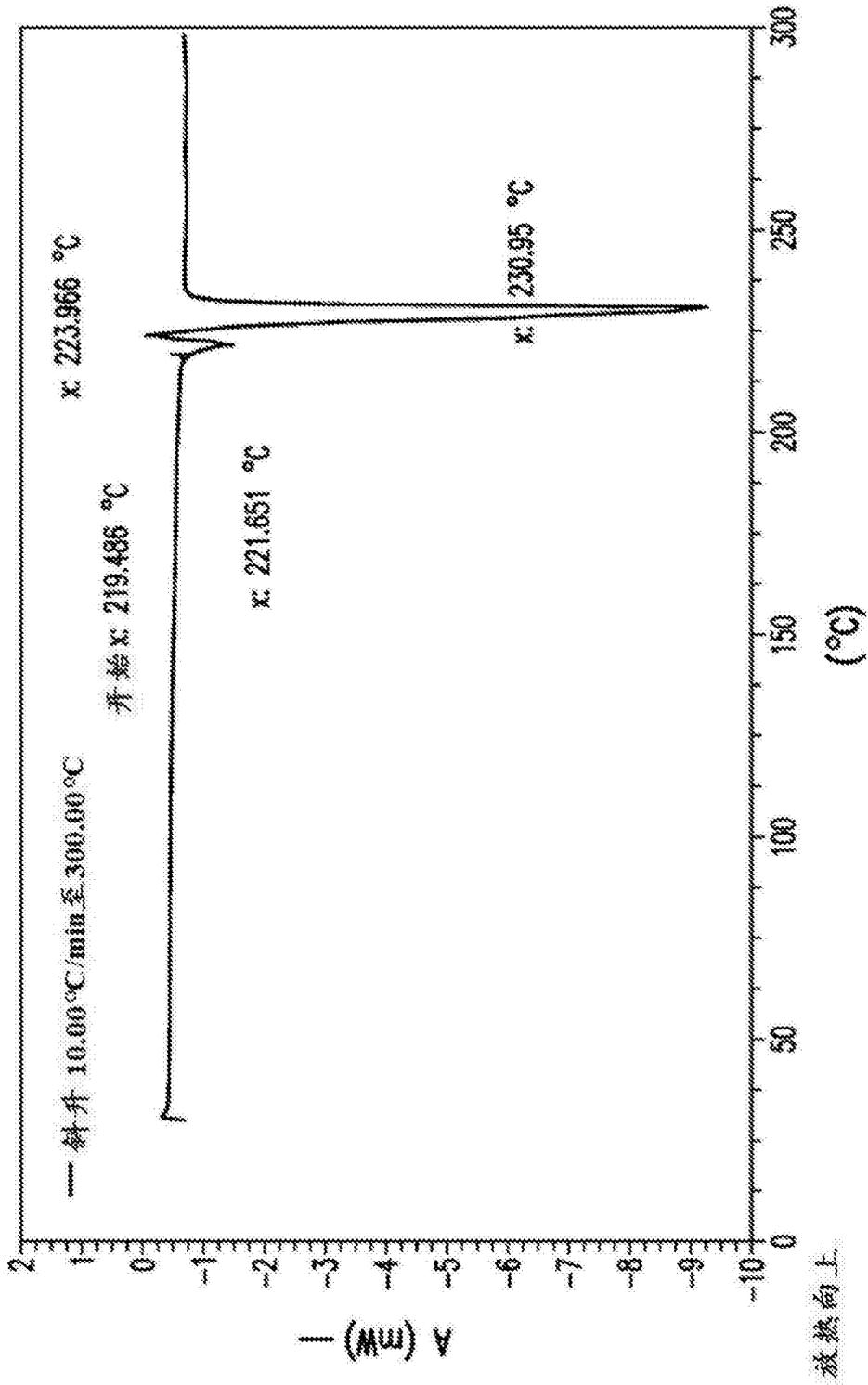
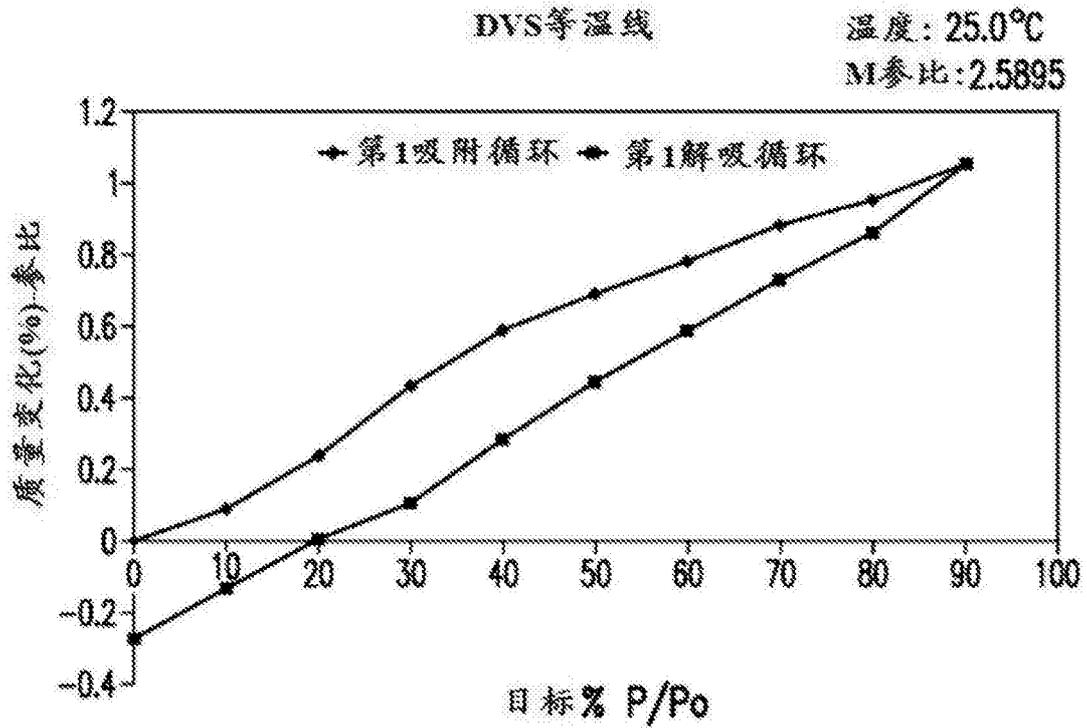


图12



第1循环	目标 % P/Po	质量变化(%)·参比		
		吸附	解吸	滞后
	0.0	0.000	-0.270	
	10.0	0.093	-0.120	-0.213
	20.0	0.241	0.009	-0.232
	30.0	0.439	0.112	-0.327
	40.0	0.595	0.292	-0.303
	50.0	0.700	0.456	-0.244
	60.0	0.798	0.599	-0.198
	70.0	0.903	0.748	-0.154
	80.0	0.977	0.886	-0.091
	90.0	1.085	1.085	

图13

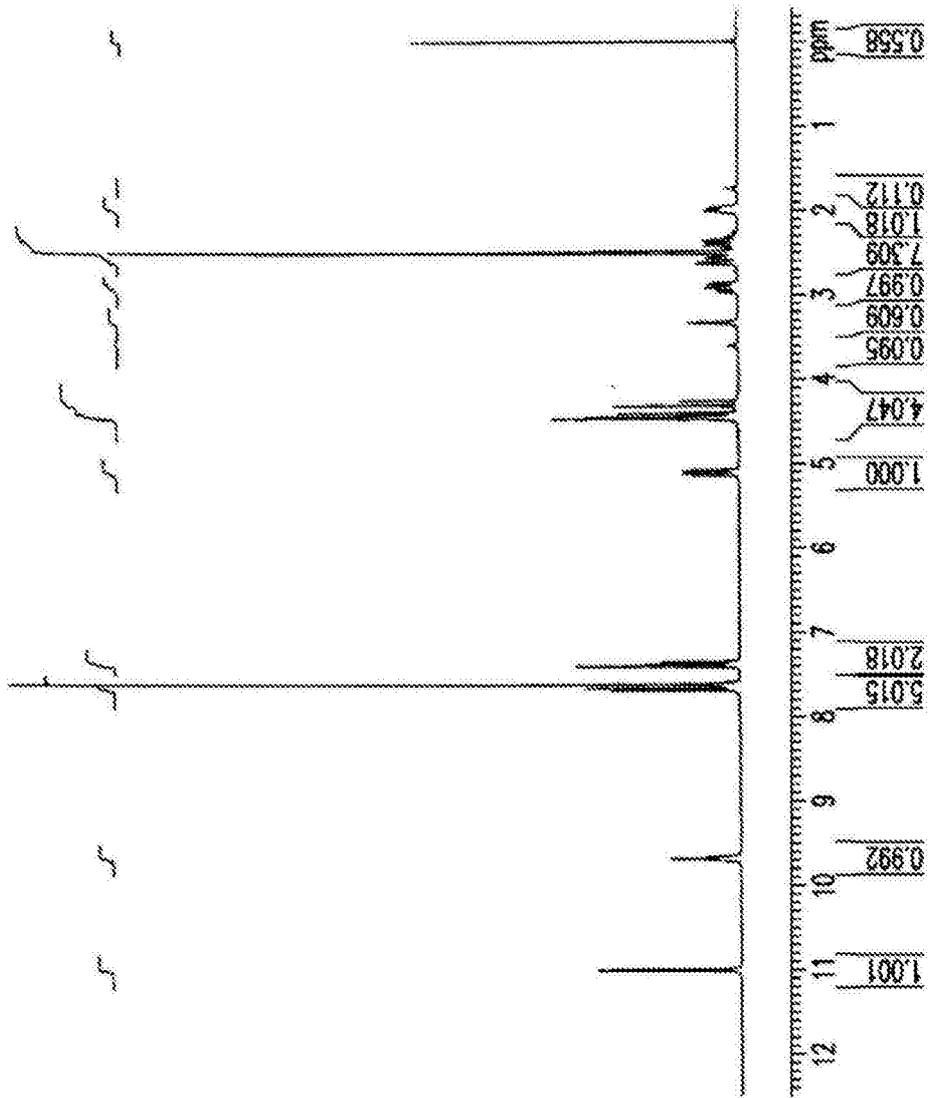


图14

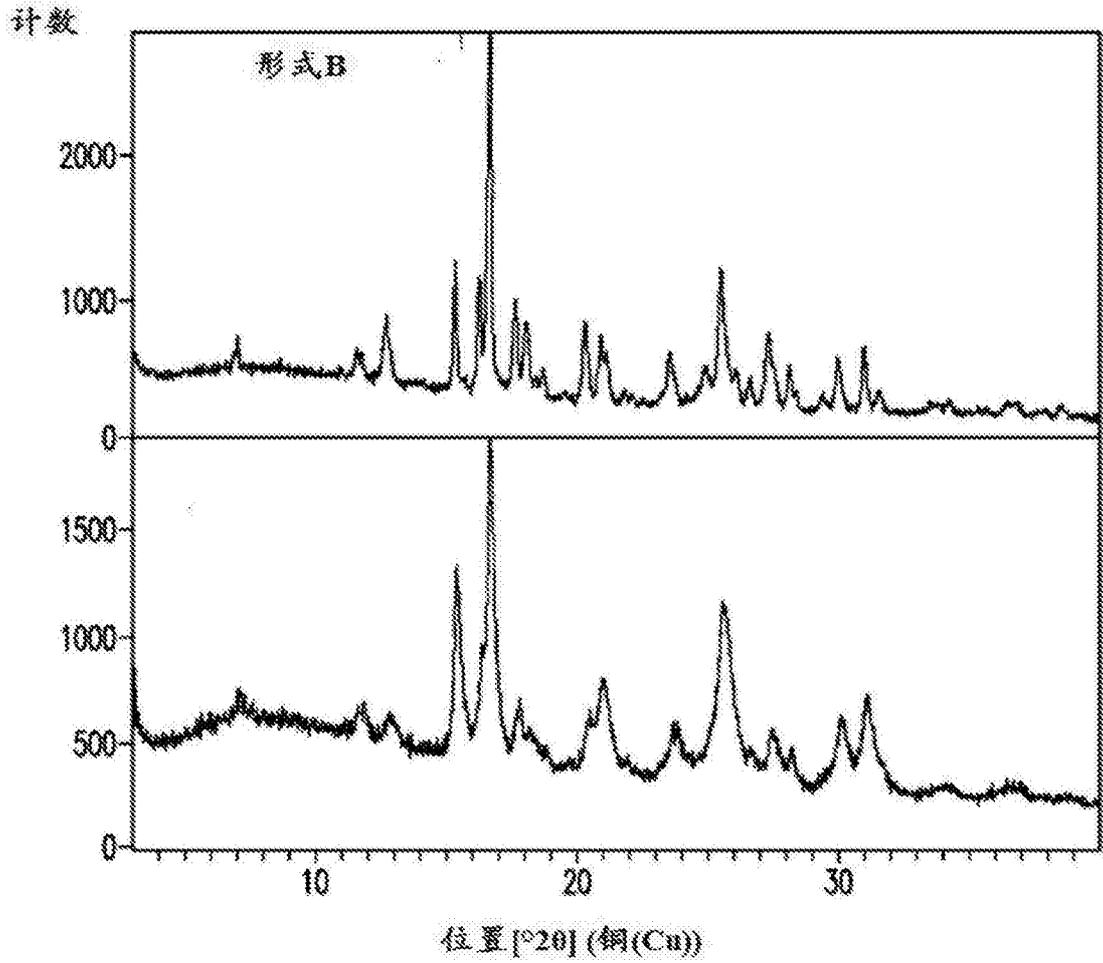


图15

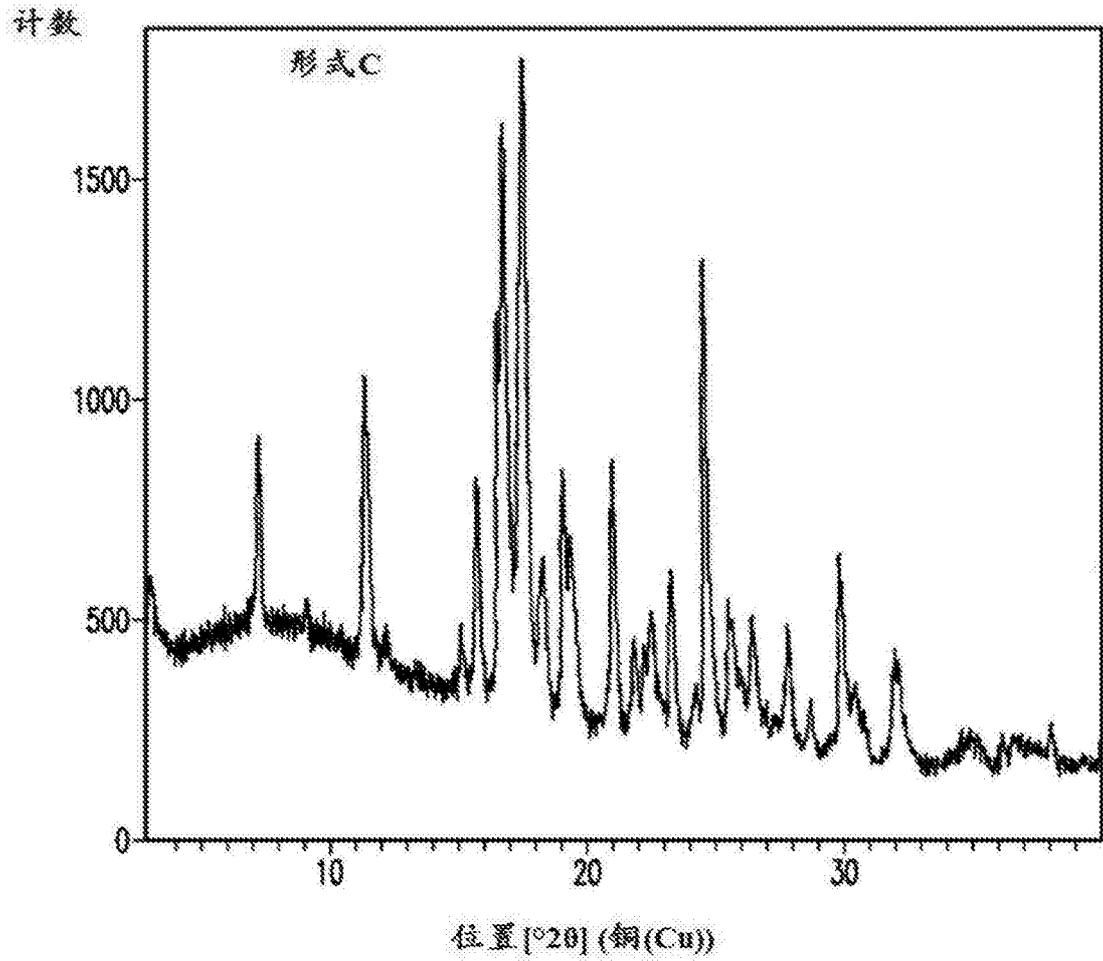
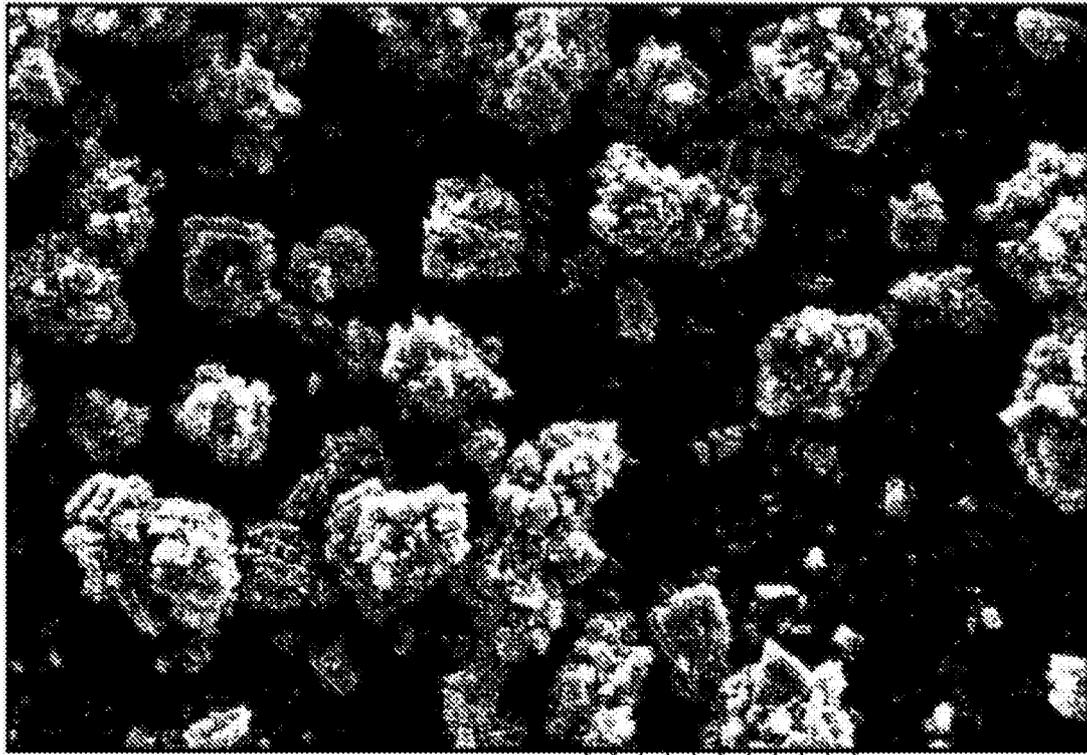


图16



CP-40

25 kV x300

100 μm

SED
高真空

图17

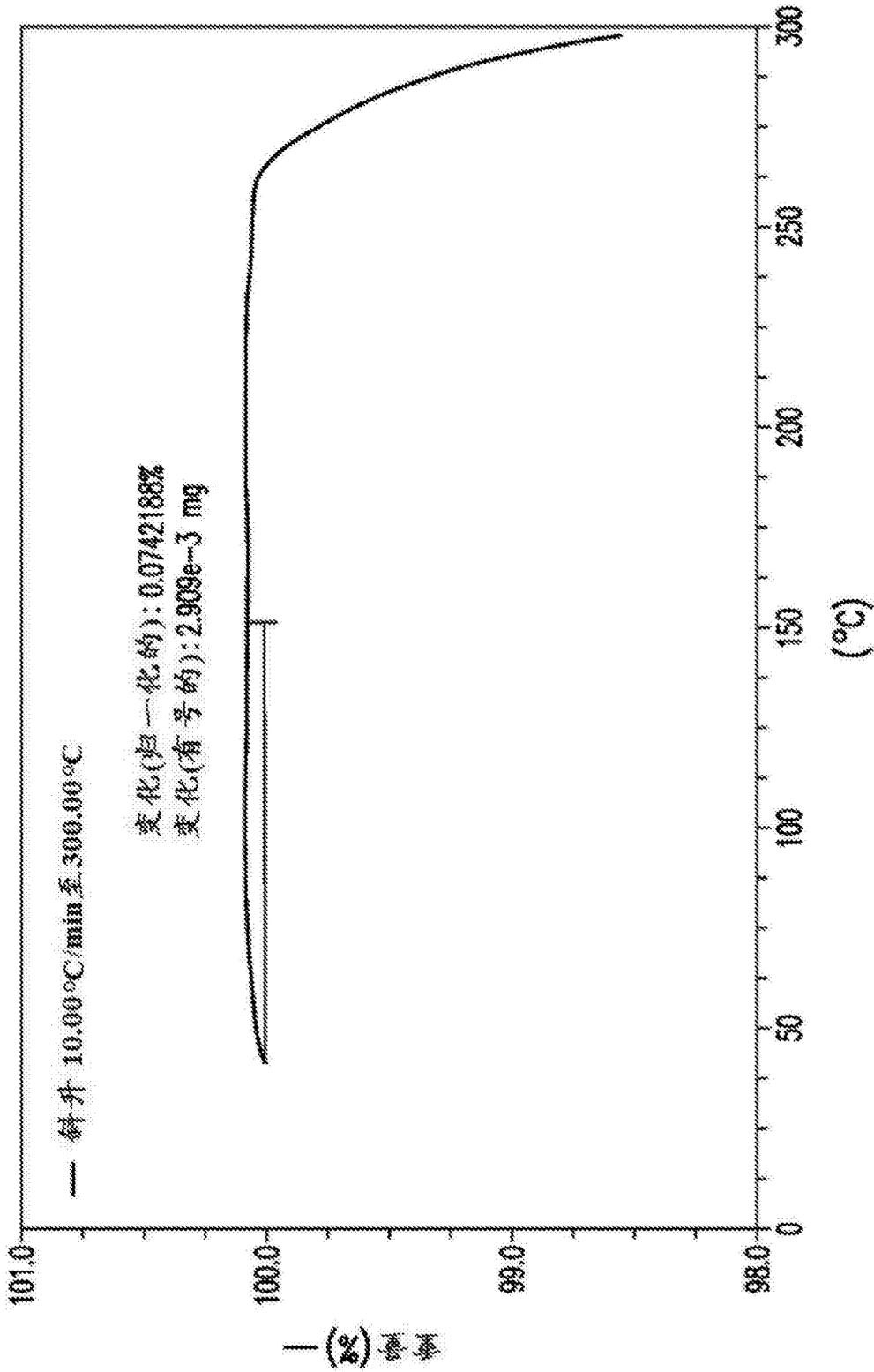


图18

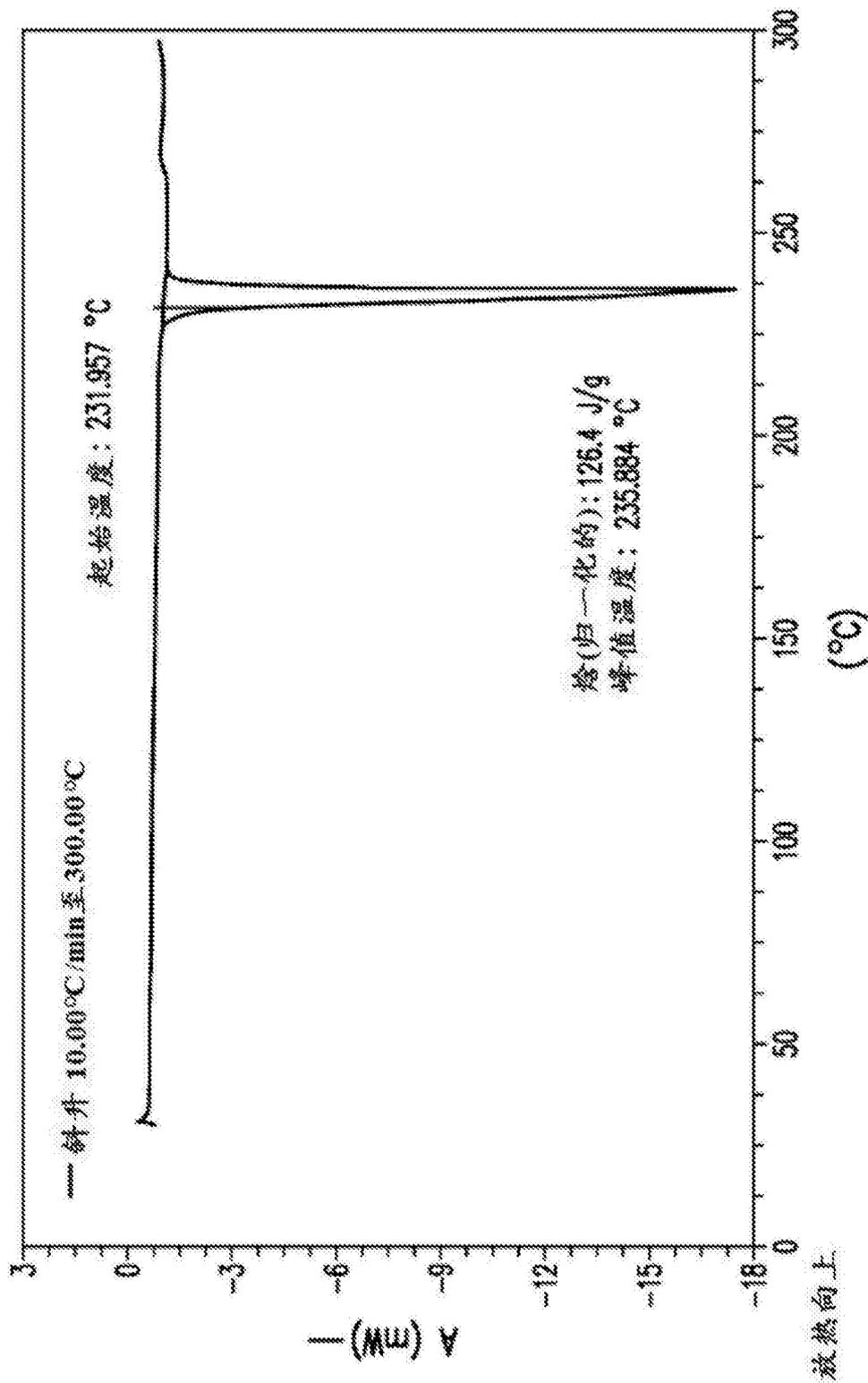
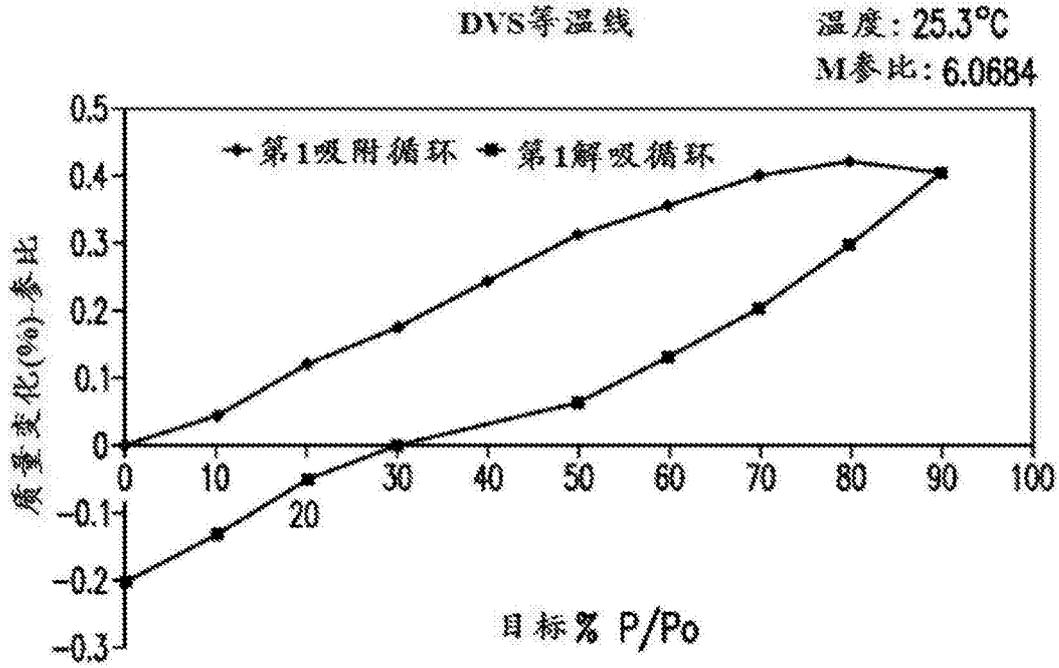


图19



第1循环	目标 % P/Po	质量变化(%)·参比		
		吸附	解吸	滞后
	0.0	-0.0020	-0.2070	
	10.0	0.0409	-0.1368	-0.1776
	20.0	0.1186	0.0547	-0.1734
	30.0	0.1730	0.0049	-0.1780
	40.0	0.2409	0.0395	-0.2805
	50.0	0.3114	0.0606	-0.2508
	60.0	0.3559	0.1305	-0.2254
	70.0	0.4014	0.2027	-0.1987
	80.0	0.4235	0.2983	-0.1252
	90.0	0.4087	0.4087	

图20

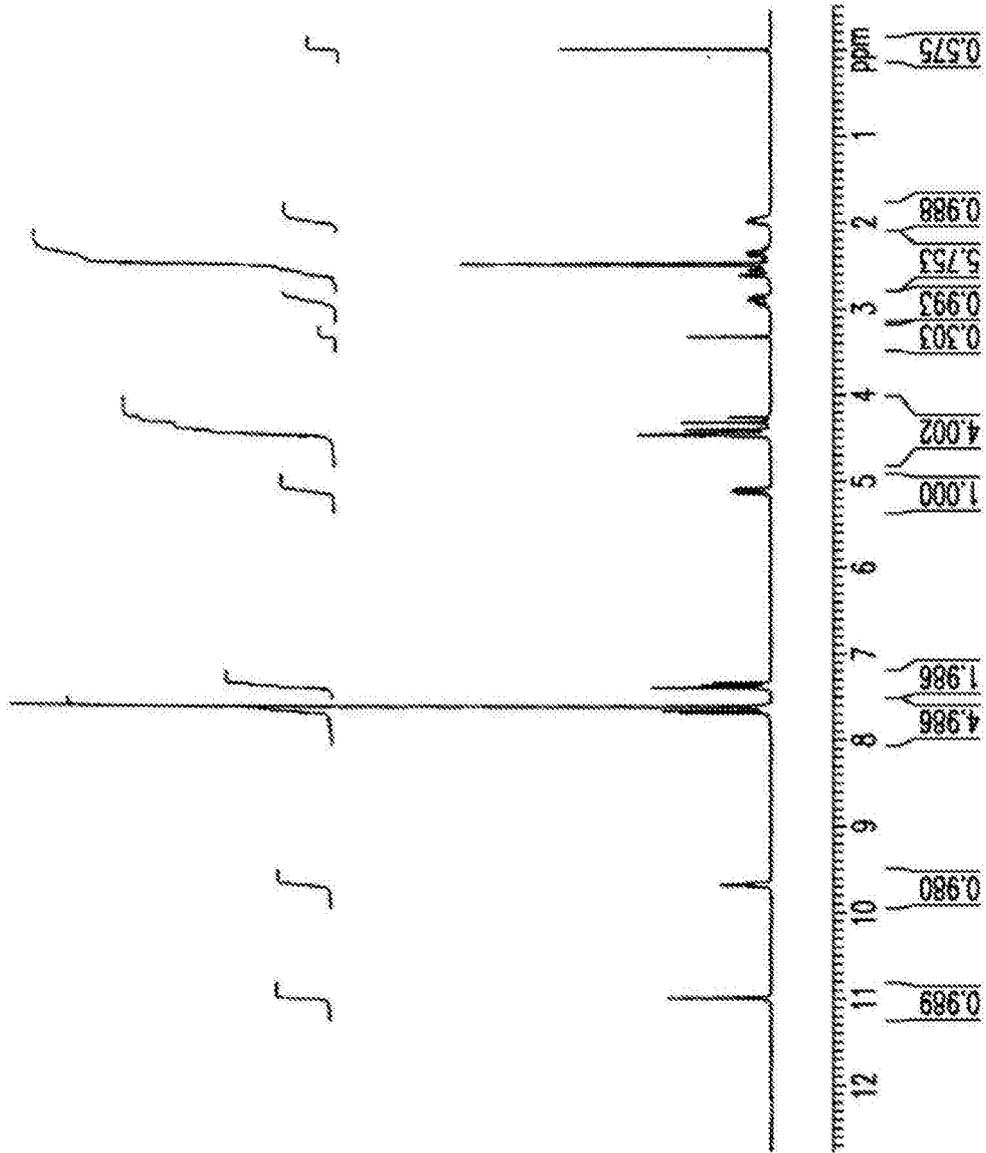


图21

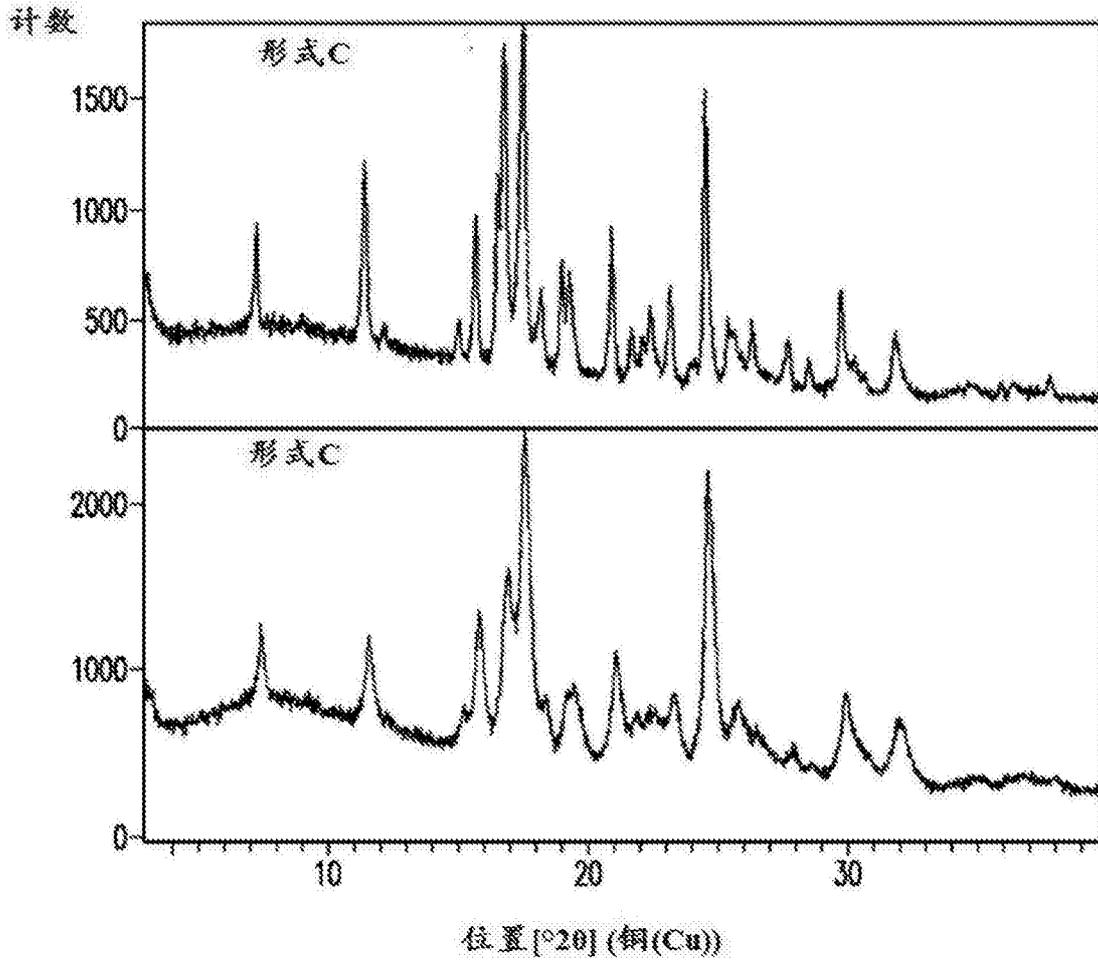


图22

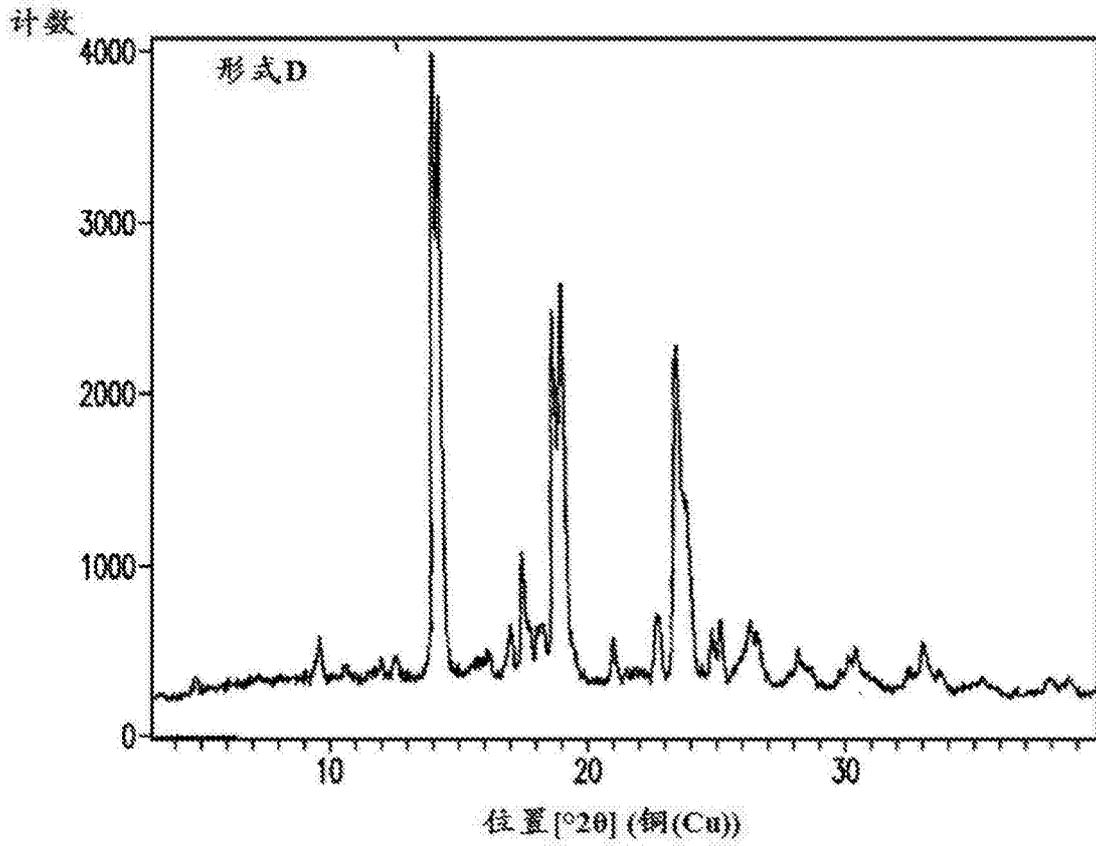


图23

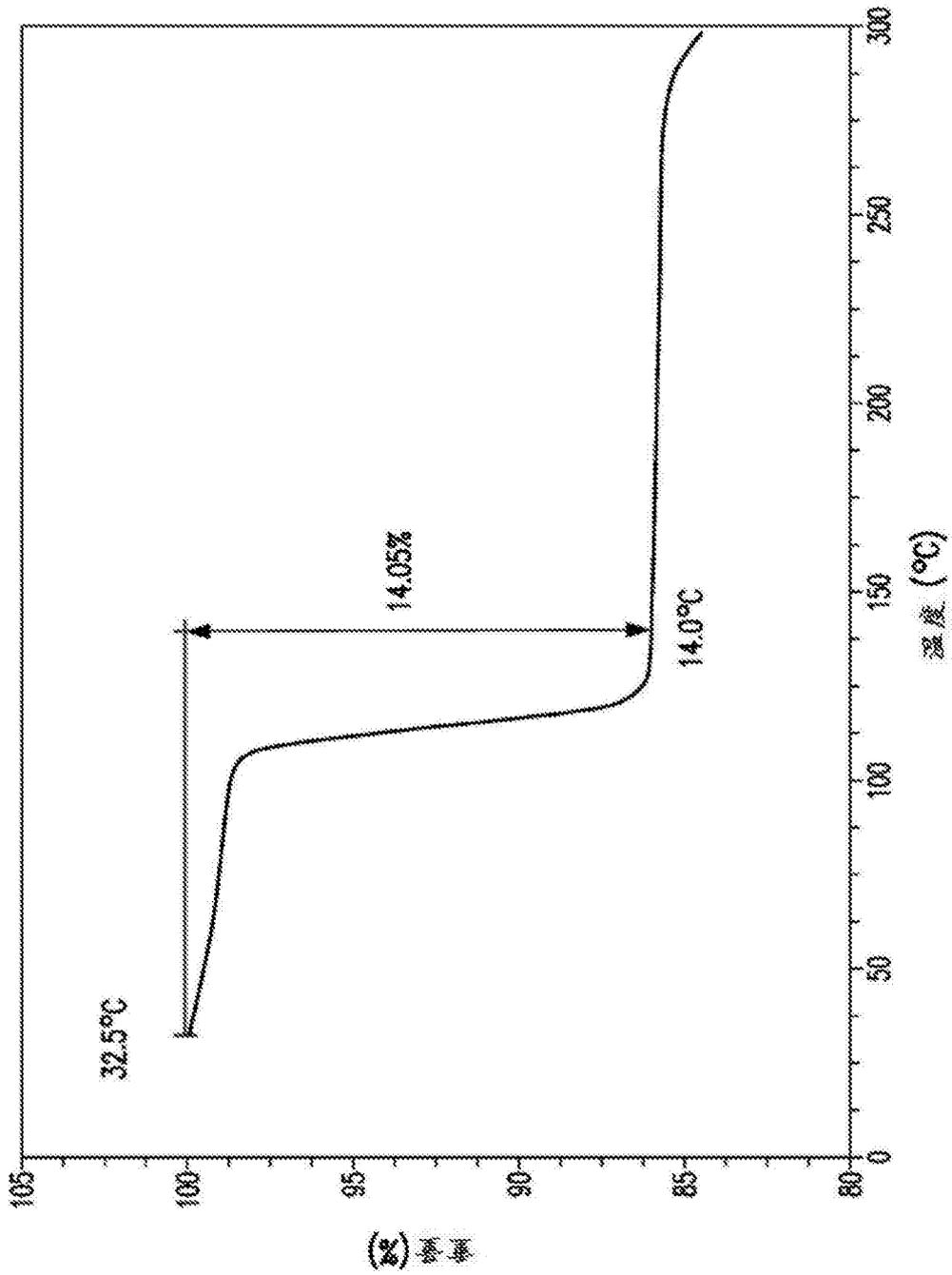


图24

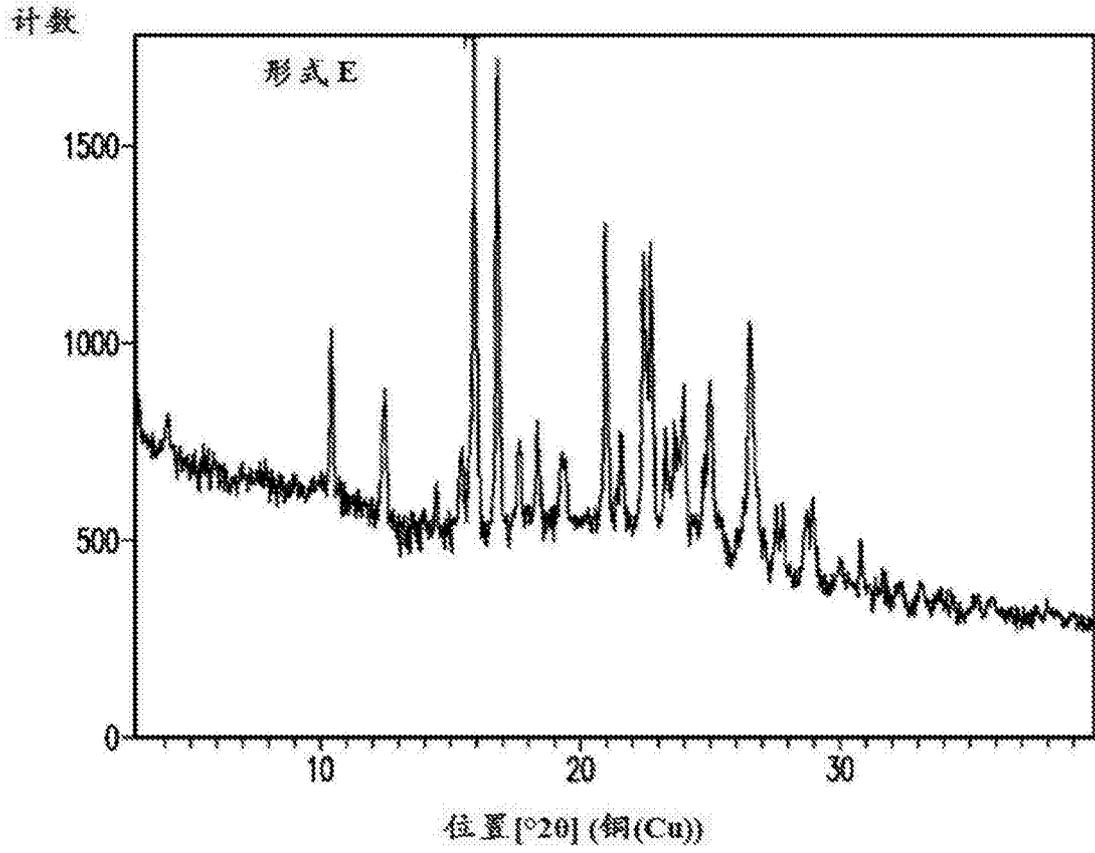


图25

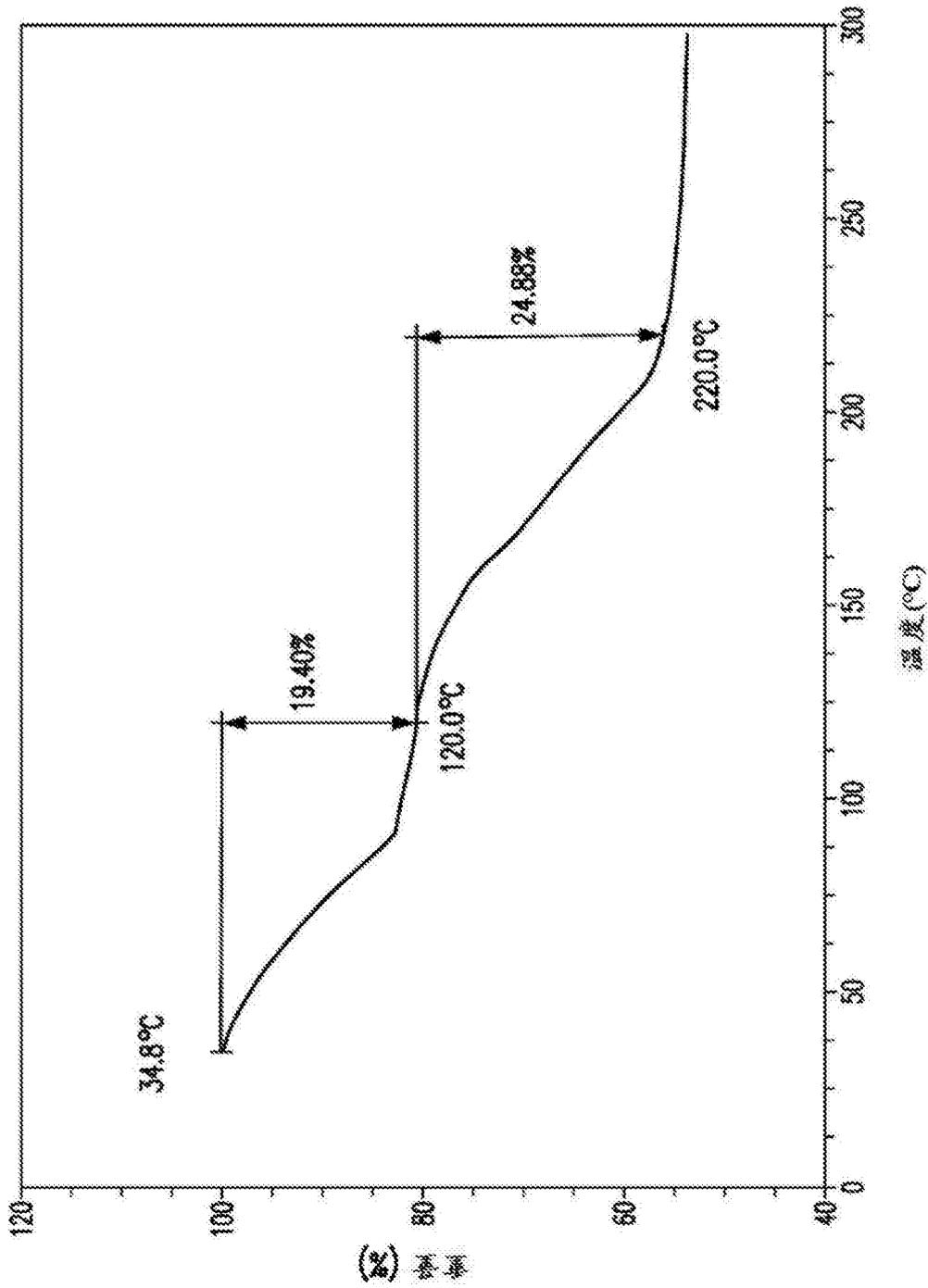


图26

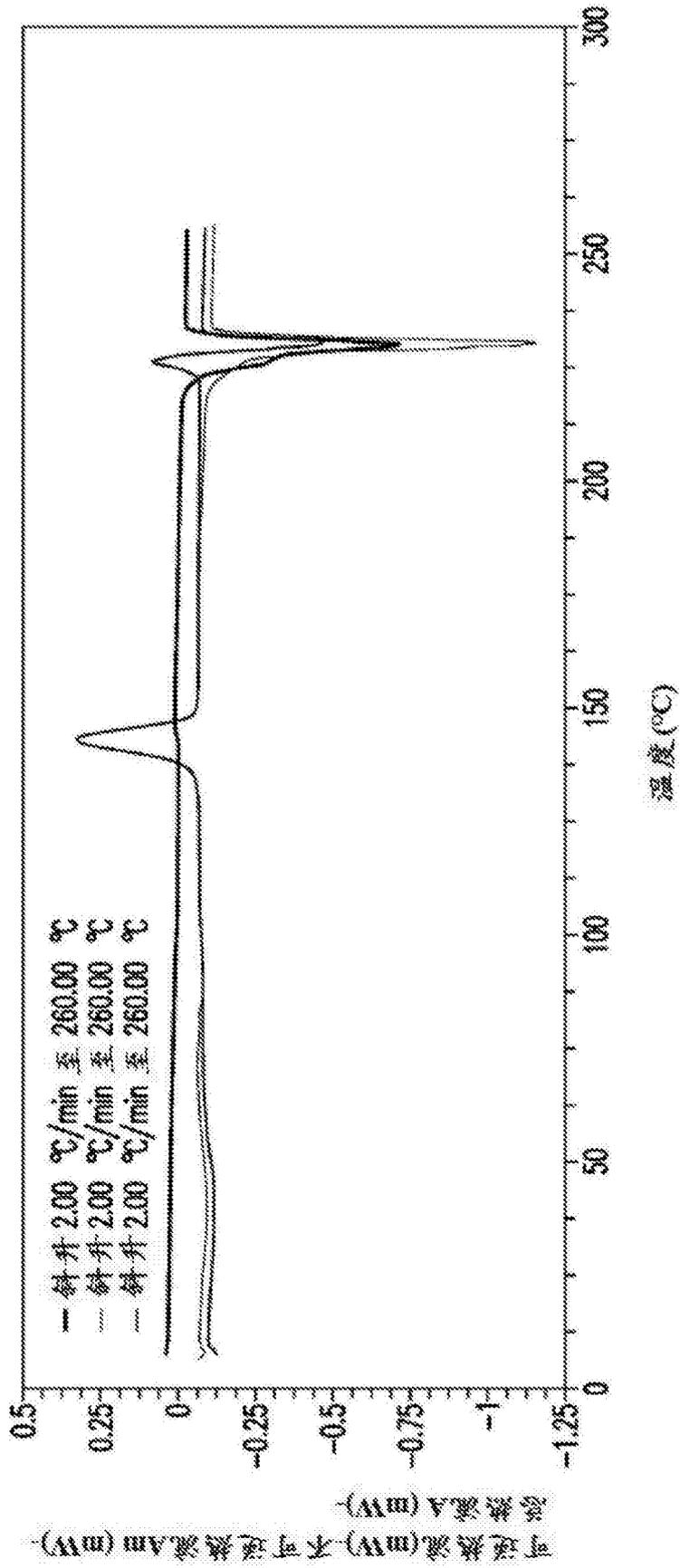


图27

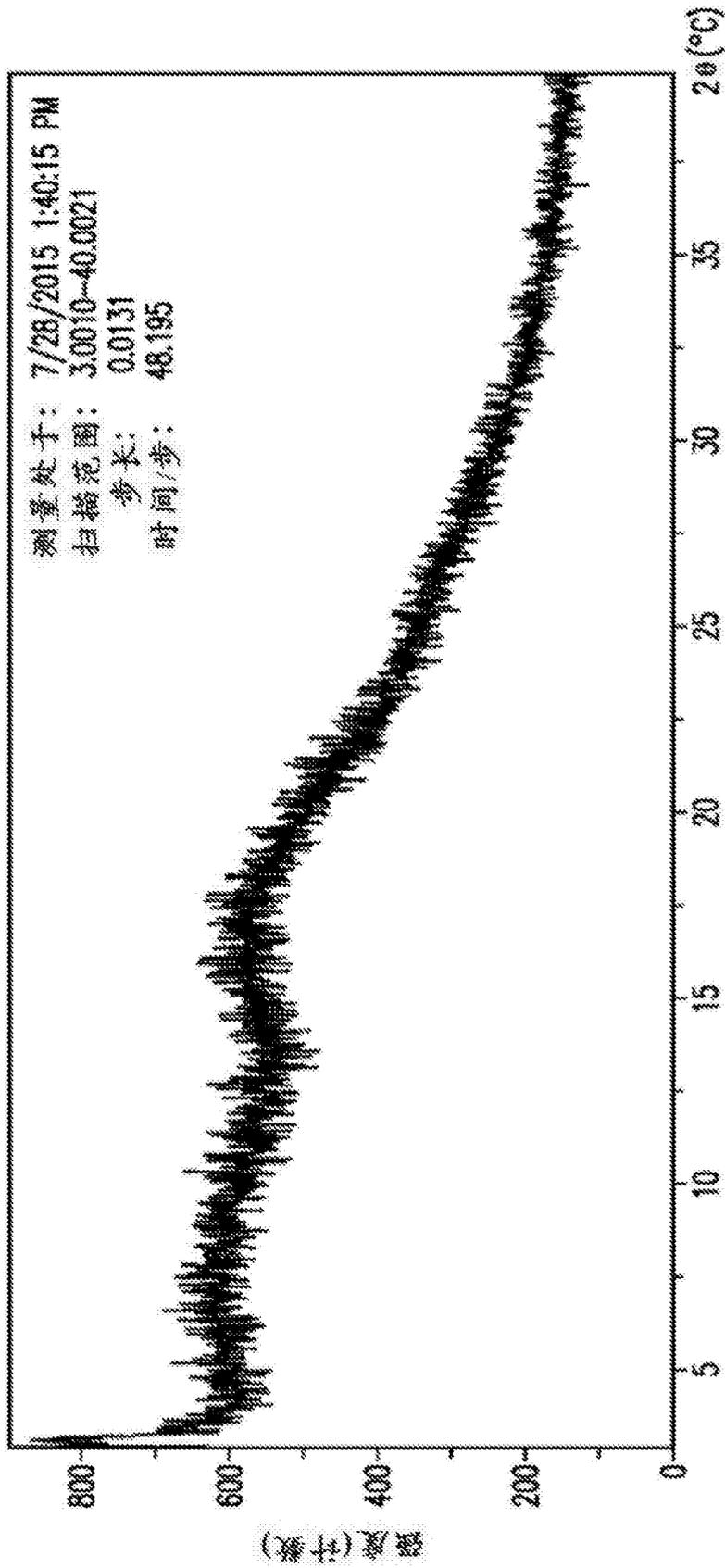


图28

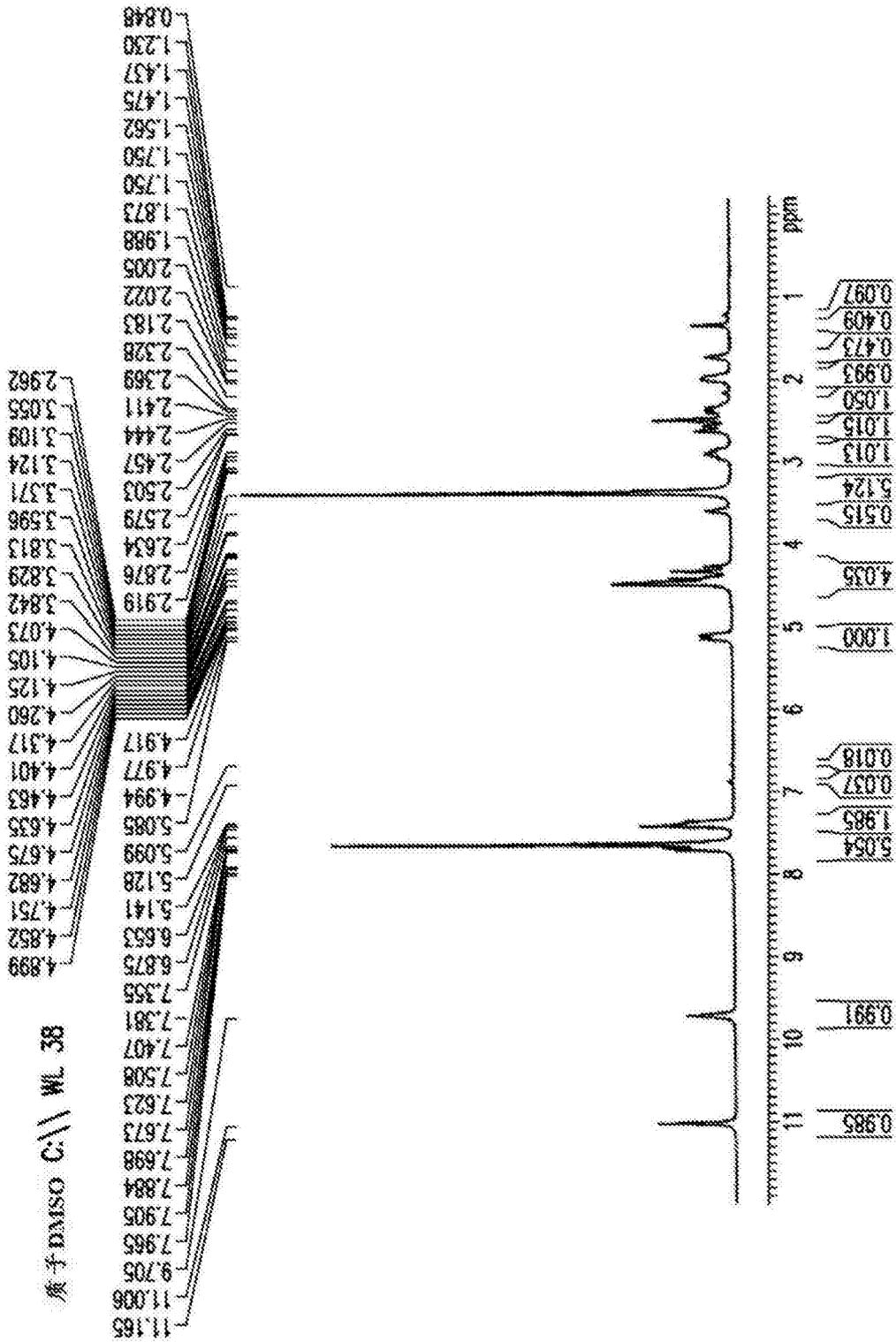


图29

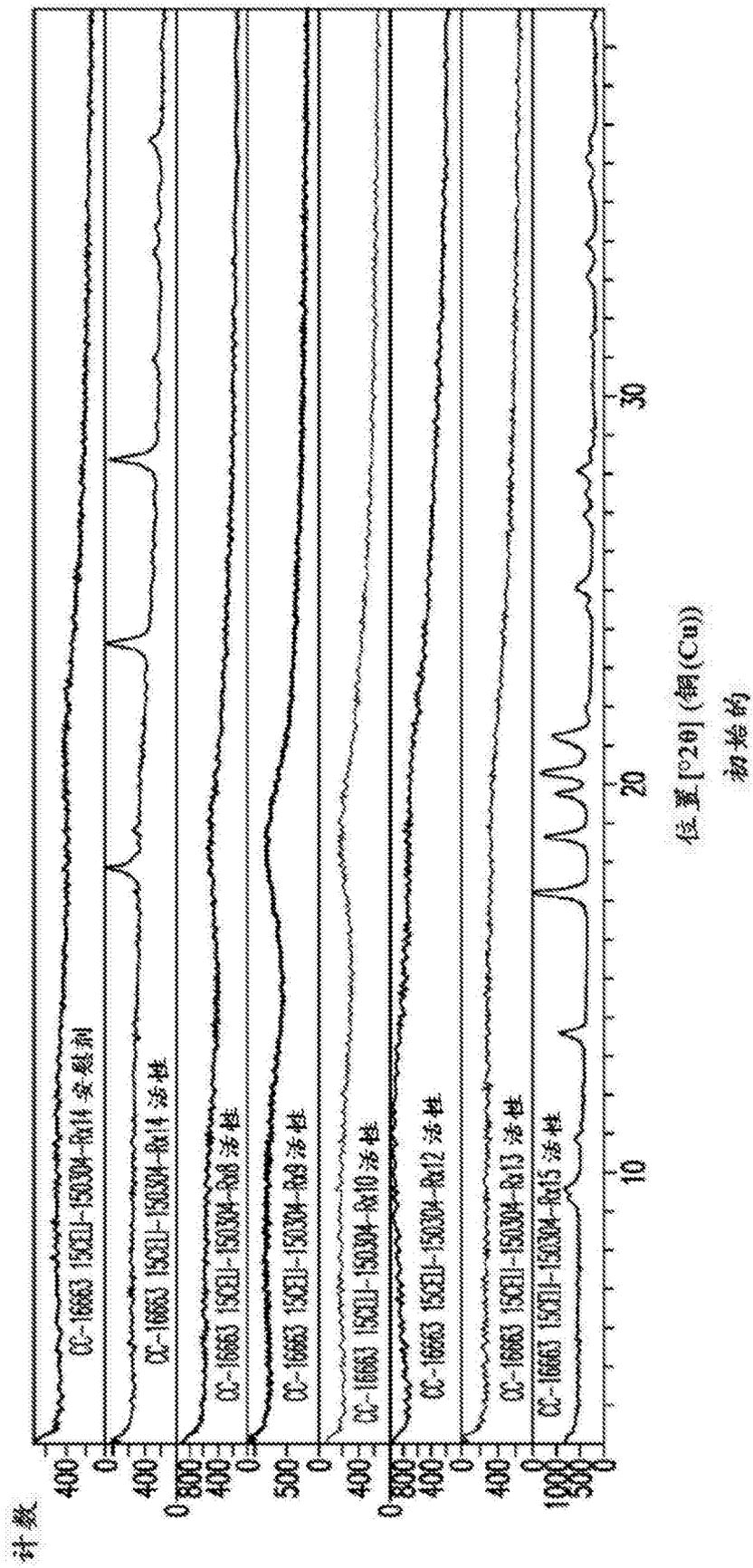


图30A

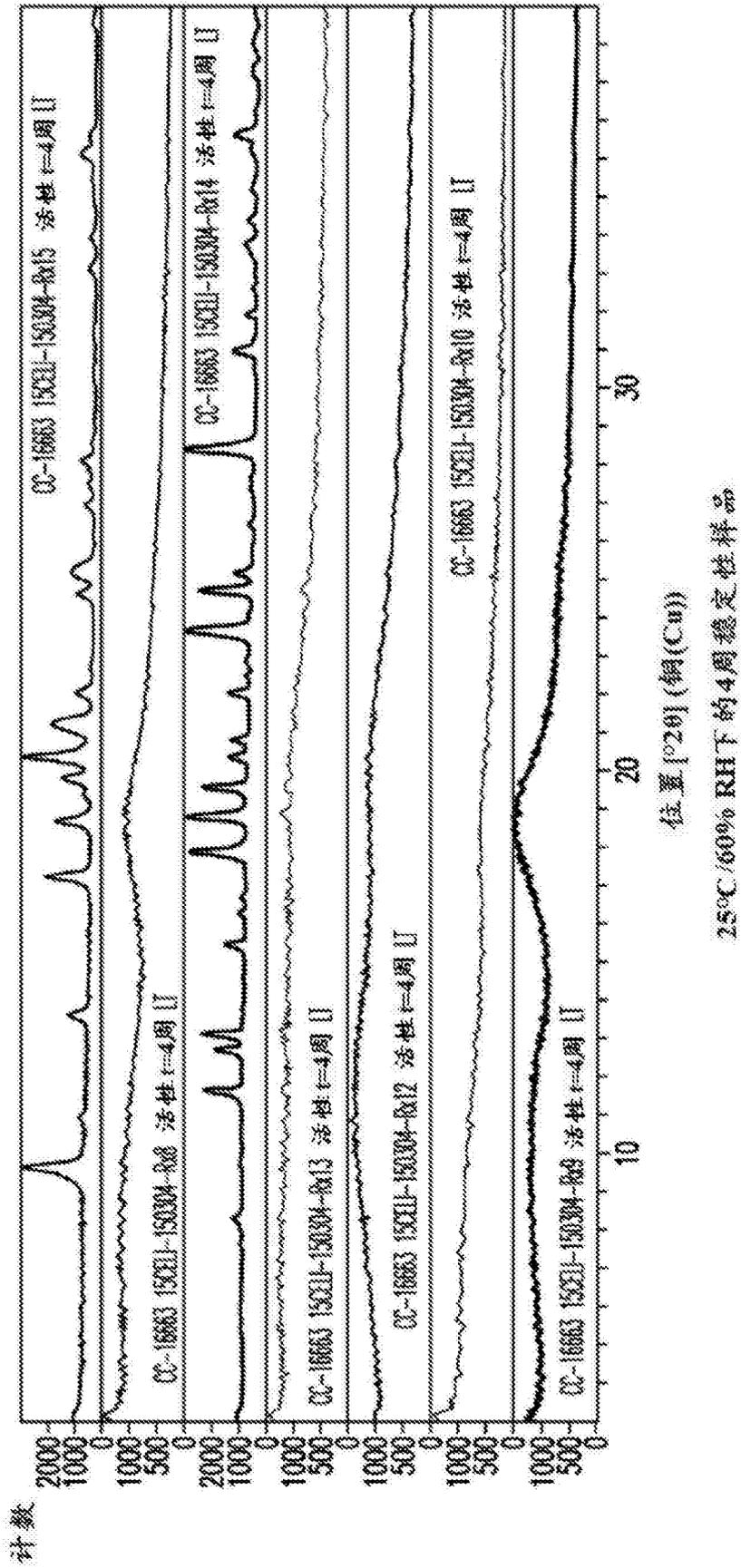


图30B

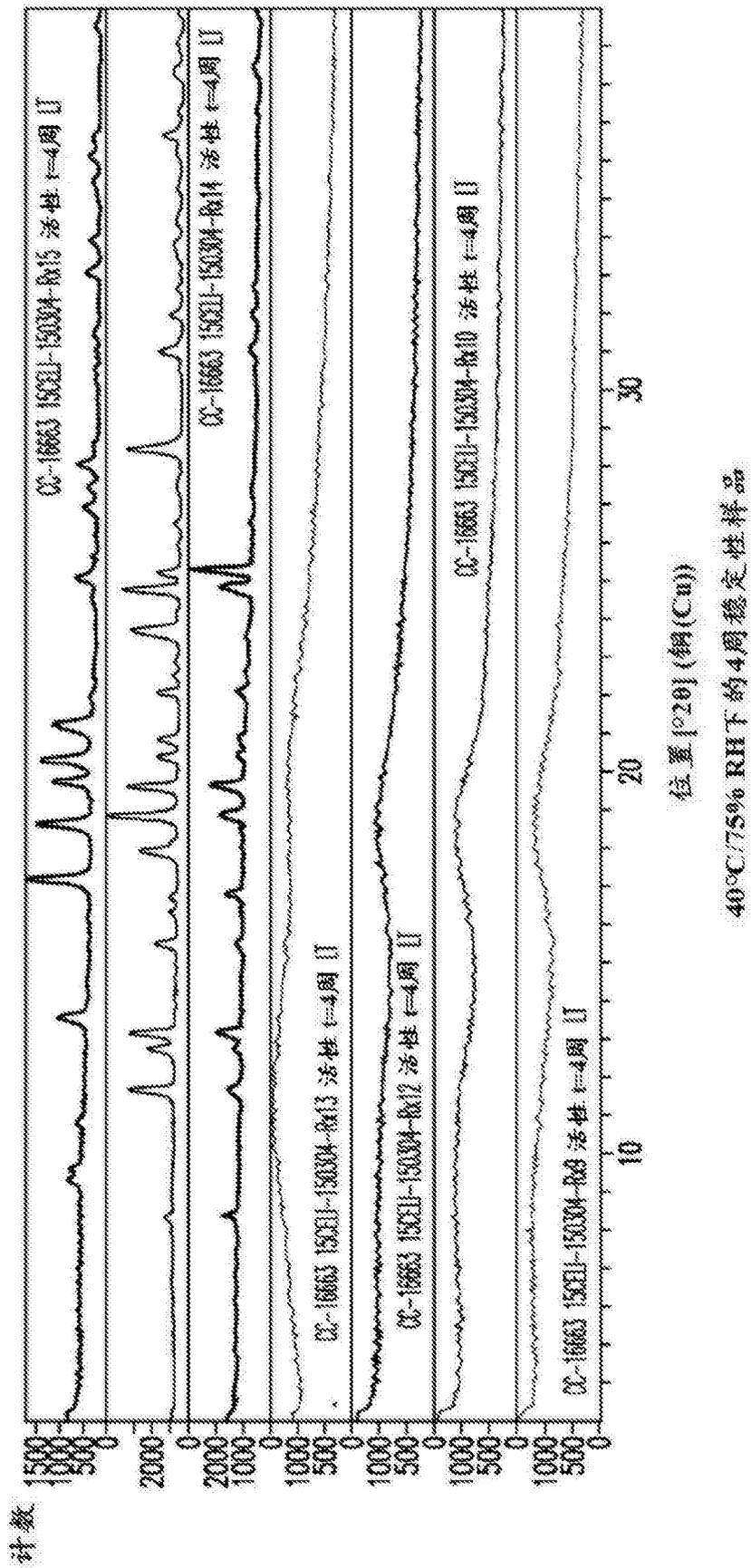


图30C

15CEL1: 150702
工艺工程研究 #5

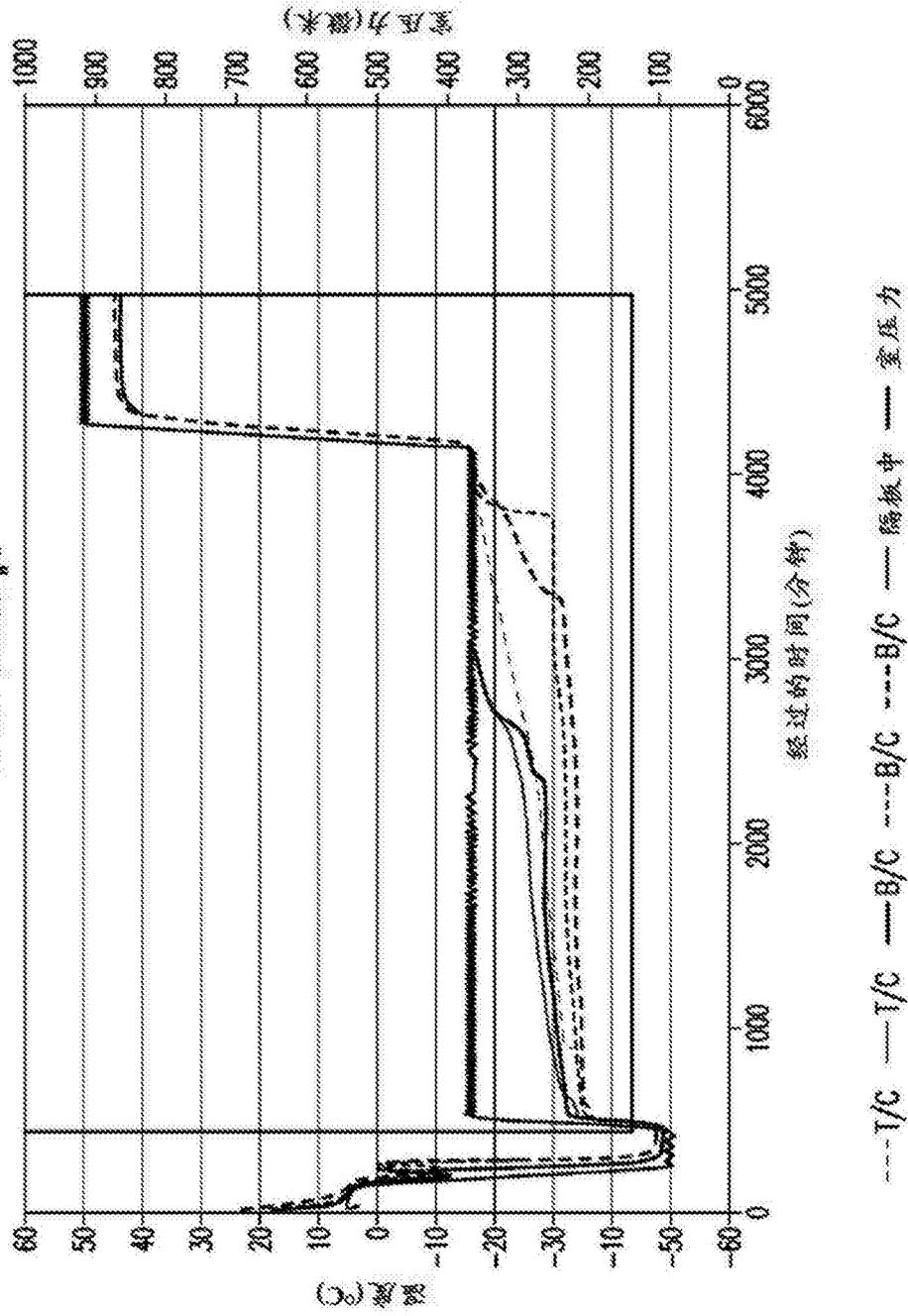


图31

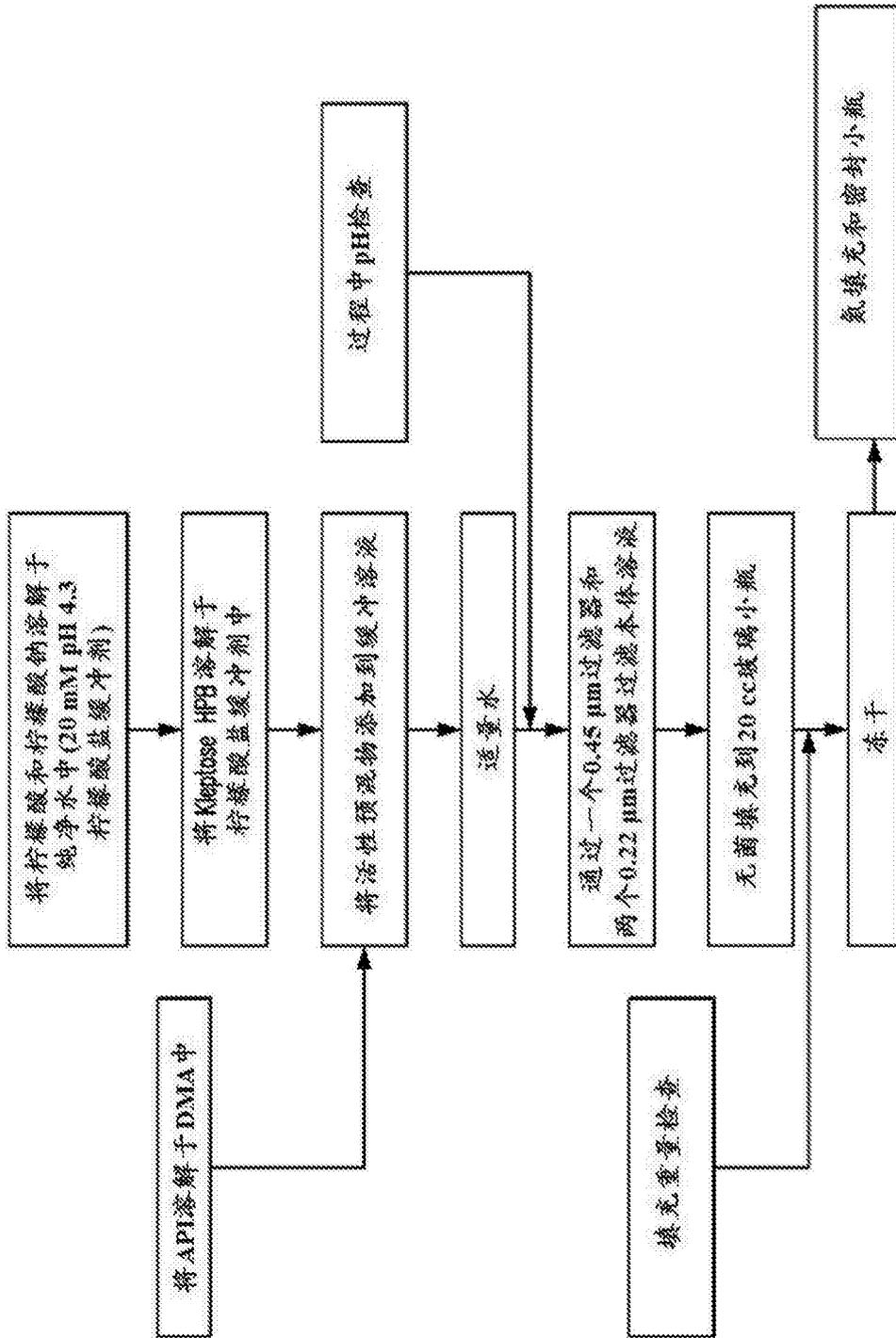


图32