



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I785098 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：107128900

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D498/22 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/18 美國

62/547,157

(71)申請人：開曼群島商科賽睿生命科學公司 (開曼群島) COTHERA BIOSCIENCE, INC. (KY)
開曼群島(72)發明人：曼斯費爾德 羅伯特 K MANSFIELD, ROBERT K. (US)；派洛特 翠西
PARROTT, TRACY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2013/0150378A1

WO 2007/058627A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：11 共 158 頁

(54)名稱

TG02 之多晶型

(57)摘要

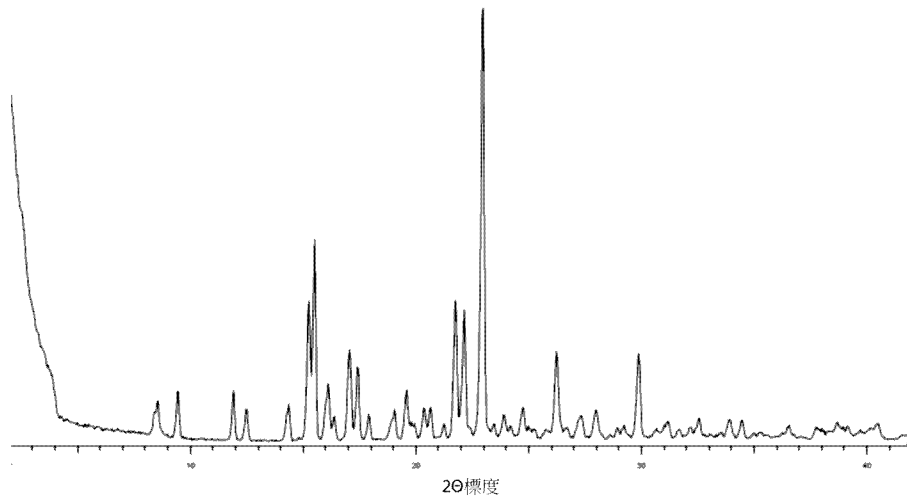
本發明提供 TG02 游離鹼及 TG02 酸加成鹽之結晶多晶型、包含 TG02 游離鹼及 TG02 酸加成鹽之結晶多晶型之醫藥組合物，及以 TG02 游離鹼及 TG02 酸加成鹽之結晶多晶型治療病患之癌症及其他疾病之方法。

The present disclosure provides crystalline polymorphic forms of TG02 free base and TG02 acid addition salts, pharmaceutical compositions comprising crystalline polymorphic forms of TG02 free base and TG02 acid addition salts, and methods of treating cancer and other diseases in a patient with crystalline polymorphic forms of TG02 free base and TG02 acid addition salts.

指定代表圖：

I785098

TW I785098 B



【圖11】



公告本

I785098

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TG02之多晶型

【英文發明名稱】

POLYMORPHIC FORM OF TG02

【中文】

本發明提供TG02游離鹼及TG02酸加成鹽之結晶多晶型、包含TG02游離鹼及TG02酸加成鹽之結晶多晶型之醫藥組合物，及以TG02游離鹼及TG02酸加成鹽之結晶多晶型治療病患之癌症及其他疾病之方法。

【英文】

The present disclosure provides crystalline polymorphic forms of TG02 free base and TG02 acid addition salts, pharmaceutical compositions comprising crystalline polymorphic forms of TG02 free base and TG02 acid addition salts, and methods of treating cancer and other diseases in a patient with crystalline polymorphic forms of TG02 free base and TG02 acid addition salts.

【指定代表圖】

圖11

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TG02之多晶型

【英文發明名稱】

POLYMORPHIC FORM OF TG02

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 TG02係基於嘧啶之多激酶抑制劑，其抑制CDK 1、2、5、7及9及JAK2及FLT3。TG02在癌細胞中劑量依賴性地抑制CDK、JAK2及FLT3之訊號傳導通路下游，及主要標靶係CDK。TG02在廣泛範圍之腫瘤細胞系中係抗增殖的，包括G1細胞週期停滯及細胞凋亡。衍生自急性髓性白血病(AML)及真性紅細胞增多症病患之祖細胞之原代培養物對TG02非常敏感。與阻斷TG02之主要標靶中之僅一者之參考抑制劑之比較證實經組合之CDK及JAK2/FLT3抑制於細胞系及原代細胞中之益處。參見Goh等人，Leukemia 26:236-43 (2012)。TG02亦稱為SB1317及其化學名稱：(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯。

【0002】 US 8,143,255揭示TG02為化合物1。US 9,120,815揭示TG02之各種鹽及結晶形式，包括TG02檸檬酸鹽多晶型，該等多晶型被稱為檸檬酸鹽圖案1、檸檬酸鹽圖案2及檸檬酸鹽圖案3。TG02檸檬酸鹽圖案1、檸檬酸鹽圖案2及檸檬酸鹽圖案3之粉末x射線繞射(PXRD或XRPD)圖案係提供於圖1及2中。

【發明內容】

【0003】 在一項態樣中，本發明提供TG02游離鹼及TG02酸加成鹽之結晶多晶型(統稱為「TG02多晶型」)。

【0004】 在另一態樣中，本發明提供製造TG02多晶型之方法。

【0005】 在另一態樣中，本發明提供包含TG02多晶型及一或多種賦形劑之醫藥組合物。

【0006】 在另一態樣中，本發明提供製造包含TG02多晶型及一或多種賦形劑之醫藥組合物之方法。

【0007】 在另一態樣中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型，或其醫藥組合物。

【0008】 在另一態樣中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型，或其醫藥組合物，及一或多種額外之治療劑。

【0009】 在另一態樣中，本發明提供包含TG02多晶型之套組。

【圖式簡單說明】

【0010】 圖1係US 9,120,815之檸檬酸鹽圖案1之PXRD。

【0011】 圖2係US 9,120,815之檸檬酸鹽圖案1、2及3之PXRD。

【0012】 圖3係TG02 FB I型之PXRD。

【0013】 圖4係TG02 FB II型之PXRD。

【0014】 圖5係TG02 FB III型之PXRD。

【0015】 圖6係TG02 FB IV型之PXRD。

【0016】 圖7係TG02 FB V型之PXRD。

【0017】 圖8係TG02 HCl VI型之PXRD。

【0018】 圖9係TG02 HCl VII型之PXRD。

【0019】 圖10係TG02 HCl VIII型之PXRD。

【0020】 圖11係TG02檸檬酸鹽X型之PXRD。

【實施方式】

TG02游離鹼之多晶型

【0021】 在一項實施例中，本發明提供TG02游離鹼(FB)之結晶多晶型。

【0022】 在另一實施例中，本發明提供I型(FB)、II型(FB)、III型(FB)、IV型(FB)或V型(FB)，或其混合物。

TG02 I型(FB)

【0023】 在另一實施例中，本發明提供I型(FB)，其特徵為具有峰處於6.077、17.675、17.994、18.475、19.135及19.727度 2Θ 的粉末x射線繞射(PXRD)圖案。

【0024】 在另一實施例中，I型(FB)特徵在於具有峰處於6.077、14.628、17.675、17.994、18.475、19.135、19.727、19.913、21.698、25.456、26.209及26.527度 2Θ 的PXRD圖案。

【0025】 在另一實施例中，I型(FB)特徵在於具有峰處於6.077、8.840、10.404、13.368、14.031、14.628、17.675、17.994、18.475、19.135、19.727、19.913、21.698、22.460、24.749、25.456、25.833、26.209、26.527、26.882、28.004、28.625、28.857、29.725、30.305、31.009、31.689、32.160、33.741、34.293及35.029度 2Θ 的PXRD圖案。

【0026】 在另一實施例中，I型(FB)特徵在於具有與圖3基本相同之

PXRD圖案。

【0027】 在另一實施例中，本發明提供大體上純I型(FB)，例如，特徵在於包含約10重量%或更小之TG02之任何其他物理形式之I型(FB)。

【0028】 在另一實施例中，本發明提供純TG02 I型(FB)，例如，特徵在於包含約1重量%或更小之TG02之任何其他物理形式之TG02 I型(FB)。

TG02 II型(FB)

【0029】 在另一實施例中，本發明提供II型(FB)，其特徵在於具有峰處於8.238、11.607、16.683、17.153及19.073度 2θ 的PXRD圖案。

【0030】 在另一實施例中，II型(FB)特徵在於具有峰處於6.954、8.238、11.607、16.683、17.153、18.546、19.073、21.294、22.342及25.204度 2θ 的PXRD圖案。

【0031】 在另一實施例中，II型(FB)特徵在於具有峰處於6.025、6.954、8.238、10.036、11.607、14.563、15.299、16.683、17.153、18.064、18.546、19.073、21.013、21.294、22.342、23.516、24.029、24.518、25.204、26.225、26.509、26.954、27.212、27.755、28.047、29.133、31.644、32.026、33.634及38.906度 2θ 的PXRD圖案。

【0032】 在另一實施例中，II型(FB)特徵在於具有與圖4基本相同之PXRD圖案。

【0033】 在另一實施例中，本發明提供大體上純II型(FB)。

【0034】 在另一實施例中，本發明提供純II型(FB)。

TG02 III型(FB)

【0035】 在另一實施例中，本發明提供III型(FB)，其特徵在於具有

峰處於6.236、17.674、17.769、19.056、19.082、21.631及25.596度 2θ 的PXRD圖案。

【0036】在另一實施例中，III型(FB)特徵在於具有峰處於6.236、15.486、15.599、17.674、17.769、18.649、18.726、19.056、19.082、19.619、21.536、21.594、21.631、24.800及25.596度 2θ 的PXRD圖案。

【0037】在另一實施例中，III型(FB)特徵在於具有峰處於6.236、10.734、12.791、13.957、14.987、15.053、15.486、15.599、16.650、17.674、17.769、18.162、18.649、18.726、19.056、19.082、19.676、19.619、21.718、21.000、21.536、21.594、21.631、23.109、24.800、25.596、26.589、27.675、27.857、27.981、29.046及29.288度 2θ 的PXRD圖案。

【0038】在另一實施例中，III型(FB)特徵在於具有與圖5基本相同之PXRD圖案。

【0039】在另一實施例中，本發明提供大體上純III型(FB)。

【0040】在另一實施例中，本發明提供純III型(FB)。

TG02 IV型(FB)

【0041】在另一實施例中，本發明提供IV型(FB)，其特徵在於具有峰處於8.484、17.409、18.807、19.299及22.616度 2θ 的PXRD圖案。

【0042】在另一實施例中，IV型(FB)特徵在於具有峰處於7.143、7.184、8.484、11.850、17.169、17.409、17.573、18.807、19.299、21.337、21.519、22.616、24.791及27.180度 2θ 的PXRD圖案。

【0043】在另一實施例中，IV型(FB)特徵在於具有峰處於7.143、7.184、8.484、11.850、14.826、15.597、15.933、16.957、17.169、

17.409、17.573、18.311、18.807、19.299、19.773、21.337、21.519、22.616、23.749、24.791、25.126、25.448、26.468、26.729、27.180、27.970、29.384、30.310、31.344、31.867及38.475度 2θ 的PXRD圖案。

【0044】 在另一實施例中，IV型(FB)特徵在於具有與圖6基本上相同之PXRD圖案。

【0045】 在另一實施例中，本發明提供大體上純IV型(FB)。

【0046】 在另一實施例中，本發明提供純IV型(FB)。

TG02 V型(FB)

【0047】 在另一實施例中，本發明提供V型(FB)，其特徵在於具有峰處於7.151、14.299、19.114、19.185及21.495度 2θ 的PXRD圖案。

【0048】 在另一實施例中，V型(FB)特徵在於具有峰處於7.087、7.151、8.271、8.416、11.739、14.299、16.858、17.336、19.114、19.185、21.495及26.345度 2θ 的PXRD圖案。

【0049】 在另一實施例中，V型(FB)特徵在於具有峰處於7.087、7.151、8.271、8.416、10.245、11.657、11.739、14.053、14.299、15.478、16.858、17.163、17.336、18.751、19.114、19.185、21.259、21.495、21.867、22.414、23.607、24.185、24.711、25.351、26.345、26.558、27.092、27.334、29.159、31.202、36.149及36.238度 2θ 的PXRD圖案。

【0050】 在另一實施例中，V型(FB)特徵在於具有與圖7基本上相同之PXRD圖案。

【0051】 在另一實施例中，本發明提供大體上純V型(FB)。

【0052】 在另一實施例中，本發明提供純V型(FB)。

TG02酸加成鹽之多晶型

【0053】 在另一實施例中，本發明提供TG02酸加成鹽之結晶多晶型。

【0054】 在另一實施例中，本發明提供用鹽酸(HCl)形成之TG02酸加成鹽之結晶多晶型。在另一實施例中，本發明提供VI型(HCl)、VII型(HCl)或VIII型(HCl)，或其混合物。

TG02 VI型(HCl)

【0055】 在另一實施例中，本發明提供VI型(HCl)，其特徵在於具有峰處於8.055、12.695、15.868、16.664、18.460、19.392、22.103、24.552及25.604度 2θ 的PXRD圖案。

【0056】 在另一實施例中，VI型(HCl)特徵在於具有峰處於8.055、9.300、9.527、10.843、12.695、14.505、15.868、15.979、16.664、18.460及19.392度 2θ 的PXRD圖案。

【0057】 在另一實施例中，VI型(HCl)特徵在於具有峰處於6.593、8.055、8.309、9.300、9.527、10.843、12.695、12.917、13.594、14.505、14.799、15.868、15.979、16.289、16.491、16.664、17.409、17.845、18.460、19.392、20.553、22.103、22.290、22.832、23.197、23.565、24.552、24.796、25.353、25.604及26.981度 2θ 的PXRD圖案。

【0058】 在另一實施例中，VI型(HCl)特徵在於具有與圖8基本上相同之PXRD圖案。

【0059】 在另一實施例中，本發明提供大體上純VI型(HCl)。

【0060】 在另一實施例中，本發明提供純VI型(HCl)。

TG02 VII型(HCl)

【0061】 在另一實施例中，本發明提供VII型(HCl)，其特徵在於具有峰處於6.601、12.691、13.364、21.785、23.554及27.007度 2Θ 的PXRD圖案。

【0062】 在另一實施例中，VII型(HCl)特徵在於具有峰處於6.601、12.691、13.364、14.802、16.061、18.809、21.785、23.554、24.135、24.914、26.904、27.007、27.792及28.179度 2Θ 的PXRD圖案。

【0063】 在另一實施例中，VII型(HCl)特徵在於具有峰處於6.601、9.152、12.691、13.364、13.598、14.802、14.952、16.061、17.457、18.555、18.809、19.548、20.191、20.549、21.259、21.025、21.785、22.084、23.554、24.135、24.914、25.287、26.904、27.007、27.792、28.179、30.091、31.007、31.632及33.498度 2Θ 的PXRD圖案。

【0064】 在另一實施例中，VII型(HCl)特徵在於具有與圖9基本上相同之PXRD圖案。

【0065】 在另一實施例中，本發明提供大體上純VII型(HCl)。

【0066】 在另一實施例中，本發明提供純VII型(HCl)。

TG02 VIII型(HCl)

在另一實施例中，本發明提供VIII型(HCl)，其特徵在於具有峰處於12.994、16.147、22.211、23.305及24.586度 2Θ 的PXRD圖案。

【0067】 在另一實施例中，VIII型(HCl)特徵在於具有峰處於12.994、16.147、17.977、19.441、20.933、22.152、22.211、23.305、24.586、24.679及25.513度 2Θ 的PXRD圖案。

【0068】 在另一實施例中，VIII型(HCl)特徵在於具有峰處於8.351、9.402、12.994、16.147、16.386、16.807、17.977、18.624、

19.441、20.933、22.152、22.211、23.190、23.305、24.305、24.317、24.586、24.679、25.407、25.513、27.804及33.775度 2θ 的PXRD圖案。

【0069】 在另一實施例中，VIII型(HCl)特徵在於具有與圖10基本上相同之PXRD圖案。

【0070】 在另一實施例中，本發明提供大體上純VIII型(HCl)。

【0071】 在另一實施例中，本發明提供純VIII型(HCl)。

TG02 X型(檸檬酸鹽)

【0072】 在另一實施例中，本發明提供X型(檸檬酸鹽)，其特徵在於具有峰處於15.2、15.5、21.7、22.1、23.0、26.2及29.9度 2θ 的PXRD圖案。

【0073】 在另一實施例中，X型(檸檬酸鹽)特徵在於具有峰處於8.6、9.4、11.9、15.2、15.5、17.0、17.4、19.6、21.7、22.1、23.0、26.2及29.9度 2θ 的PXRD圖案。

【0074】 在另一實施例中，X型(檸檬酸鹽)特徵在於具有峰處於8.6、9.4、11.9、12.5、14.3、15.2、15.5、16.1、16.4、17.0、17.4、17.9、19.0、19.6、20.3、20.6、21.2、21.7、22.1、23.0、23.5、23.9、24.2、24.8、26.2、27.3、28.0及29.9度 2θ 的PXRD圖案。

【0075】 在另一實施例中，X型(檸檬酸鹽)特徵在於具有與圖11基本上相同之PXRD圖案。

【0076】 在另一實施例中，本發明提供大體上純X型(檸檬酸鹽)。

【0077】 在另一實施例中，本發明提供純X型(檸檬酸鹽)。

【0078】 在另一態樣中，本發明提供微粉化TG02多晶型。在一項實施例中，如(例如)藉由雷射繞射光譜測定，微粉化TG02多晶型之平均

粒度分佈係約20 μm 或更小，例如，約19 μm 、約18 μm 、約17 μm 、約16 μm 、約15 μm 、約14 μm 、約13 μm 、約12 μm ，或約11 μm 或更小。在另一實施例中，平均粒度分佈係約10 μm 或更小，例如，約9 μm 、約8 μm 、約7 μm 、約6 μm ，或約5 μm 或更小。在另一實施例中，平均粒度分佈係約5 μm 或更小，例如，約4 μm 、約3 μm 、約2 μm ，或約1 μm 或更小。在另一實施例中，平均粒度分佈係約1 μm 或更小，例如，約0.9 μm 、約0.8 μm 、約0.7 μm 、約0.6 μm 、約0.5 μm 、約0.4 μm 、約0.3 μm 、約0.2 μm 、約0.1 μm 、約0.09 μm 、約0.08 μm 、約0.07 μm 、約0.06 μm 、約0.05 μm 、約0.04 μm 、約0.03 μm 、約0.02 μm ，或約0.01 μm 或更小。

【0079】 在另一實施例中，本發明提供製造TG02多晶型之方法。製造TG02多晶型之方法係描述於本文下文提供之實例中。

【0080】 在另一實施例中，本發明提供TG02多晶型，或其組合物，用於治療個體之疾病、失調症、損傷或病症。

【0081】 在另一實施例中，本發明提供TG02多晶型，或其組合物，用於製造用以治療個體之疾病、失調症、損傷或病症之藥劑。

【0082】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，該等方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型。

【0083】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，該等方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型，其中相較於取自另一種表型狀態之個體之生物樣本，表1中列舉之基因中之一或多者(參見下文)係差異地存在於取自病患之生物樣本中。在另一實施例中，MYC過表現係差異地存在於取自病患之樣本中。在另一實施例中，MCL1

過表現係差異地存在於取自病患之樣本中。

【0084】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，該等方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及第二治療劑(例如，免疫查核點抑制劑)，其中相較於取自另一種表型狀態之個體之生物樣本，表1中列舉之基因中之一或多者(參見下文)係差異地存在於取自病患之生物樣本中。在另一實施例中，MYC過表現係差異地存在於取自病患之樣本中。在另一實施例中，MCL1過表現係差異地存在於取自病患之樣本中。在另一實施例中，TG02多晶型係在投與第二治療劑之前向該病患投與。在另一實施例中，投與TG02多晶型係在第二治療劑之後向該病患投與。在另一實施例中，TG02多晶型係與第二治療劑同時向該病患投與。

【0085】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，該等方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及第二治療劑(例如，免疫查核點抑制劑)。在另一實施例中，TG02多晶型係在第二治療劑之前向該病患投與。在另一實施例中，TG02多晶型係在第二治療劑之後向該病患投與。在另一實施例中，TG02多晶型係與免疫查核點抑制劑同時向該病患投與。

【0086】 在另一實施例中，本發明提供套組，其包含TG02多晶型及第二治療劑(例如，免疫查核點抑制劑)及用於向患有癌症之病患投與該TG02多晶型及第二治療劑之說明書。

【0087】 在另一實施例中，該套組係以促進其用以實踐本發明之方法之方式進行包裝。

【0088】 在另一實施例中，該套組包括包裝於容器(諸如密封的瓶子

或容器)中之TG02多晶型(或包含TG02多晶型之組合物)及貼在該容器上或包括於該套組中之標籤，標籤描述TG02多晶型或組合物於實踐本發明之方法之用途。在一項實施例中，該TG02多晶型係以單位劑型包裝。該套組進一步可包括適用於根據預期之投與途徑投與該組合物之裝置。

【0089】 本發明提供用TG02多晶型治療有需要病患之癌症之各種治療方法、套組及組合物。在一項實施例中，該癌症係實性瘤。在另一實施例中，該癌症係惡性血液腫瘤。在另一實施例中，該癌症選自表2之癌症中之任何一者或多者。

表2

腎上腺癌	腺樣細胞癌	聽神經瘤	肢端黑色素瘤
肢端汗腺瘤	急性嗜酸粒細胞白血 血病	急性紅細胞白血 病	急性淋巴細胞白血 病
急性巨核細胞白血 病	急性單核細胞白血 病	急性早幼粒細胞白 血病	腺癌
腺樣囊性癌	腺瘤	腫瘤樣牙源性腫瘤	腺鱗癌
脂肪組織腫瘤	腎上腺皮質癌	成人T細胞白血 病/淋 巴瘤	侵襲性NK細胞白血 病
愛滋病相關淋巴瘤	肺泡橫紋肌肉瘤	肺泡軟部分肉瘤	成釉細胞纖維瘤
間變性大細胞淋 巴瘤	甲狀腺未分化癌	血管免疫母細胞T 細胞淋 巴瘤	血管平滑肌脂肪瘤
血管肉瘤	星形細胞瘤	非典型畸胎性橫紋 肌樣瘤	B細胞慢性淋巴細胞 白血 病
B細胞幼淋巴細胞 白血 病	B細胞淋巴瘤	基底細胞癌	膽道癌
膀胱癌	母細胞瘤	骨癌	布倫納瘤
棕色腫瘤	伯基特淋巴瘤	乳癌	腦癌
癌	原位癌	癌肉瘤	軟骨腫瘤
齒莖質瘤	骨髓肉瘤	軟骨瘤	脊索瘤
絨毛膜癌	脈絡叢乳頭狀瘤	腎透明細胞肉瘤	顱咽管瘤
皮膚T細胞淋 巴瘤	宮頸癌	結直腸癌	德戈斯病
增生性小圓細胞瘤	瀰漫性大B細胞淋 巴瘤	胚胎發育不良之神 經上 皮腫 瘤	無性細胞瘤
胚胎癌	內分泌腺腫瘤	內胚竇瘤	腸病相關之T細胞淋 巴 瘤
食道癌	寄生胎	纖維瘤	纖維肉瘤
濾泡性淋巴瘤	濾泡性甲狀腺癌	神經節細胞瘤	胃腸癌

生殖細胞腫瘤	妊娠絨毛膜癌	巨細胞纖維母細胞瘤	骨巨細胞瘤
膠質瘤	神經膠質母細胞瘤	神經膠質瘤	腦膠質瘤病
胰高糖素瘤	成性腺細胞瘤	顆粒細胞瘤	半陰陽胚細胞瘤
膽囊癌	胃癌	毛細胞白血病	血管母細胞瘤
頭頸癌	血管外皮細胞瘤	惡性血液腫瘤	肝母細胞瘤
肝細胞癌	肝脾T細胞淋巴瘤	霍奇金氏淋巴瘤	非霍奇金氏淋巴瘤
浸潤性小葉癌	腸癌	腎癌	喉癌
惡性雀斑樣痣	致死性中線癌	白血病	萊迪希細胞瘤 (leydig cell tumor)
脂肪肉瘤	肺癌	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤
淋巴上皮瘤	淋巴瘤	急性淋巴細胞白血 病	急性髓性白血 病
慢性淋巴細胞白血 病	肝癌	小細胞肺癌	非小細胞肺癌
MALT淋巴瘤	惡性纖維組織細胞 瘤	惡性周圍神經鞘瘤	惡性蝶螈瘤
套細胞淋巴瘤	邊緣區B細胞淋巴 瘤	肥大細胞白血 病	縱膈生殖細胞腫瘤
乳腺髓樣癌	甲狀腺髓樣癌	髓母細胞瘤	黑色素瘤
腦膜瘤	默克爾細胞癌	間皮瘤	轉移性尿路上皮 癌
混合苗勒氏腫瘤	黏液性腫瘤	多發性骨髓瘤	肌肉組織腫瘤
蕈狀肉芽腫	黏液樣脂肪肉瘤	黏液瘤	黏液肉瘤
鼻咽癌	神經鞘瘤	神經母細胞瘤	神經纖維瘤
神經瘤	結節性黑色素瘤	眼癌	少突星形細胞瘤
少突神經膠質瘤	嗜酸細胞瘤	視神經鞘腦膜瘤	視神經腫瘤
口腔癌	骨肉瘤	卵巢癌	肺上鉤瘤
乳頭狀甲狀腺癌	副神經節瘤	松果體母細胞瘤	成松果體細胞瘤
垂體細胞瘤	垂體腺瘤	垂體瘤	漿細胞瘤
多胚瘤	前體T淋巴細胞淋 巴瘤	原發性中樞神經系 統淋巴瘤	原發性積液淋巴 瘤
原發性腹膜癌	前列腺癌	胰臟癌	鼻咽癌
腹膜假性黏液瘤	腎細胞癌	腎髓樣癌	視網膜母細胞瘤
橫紋肌瘤	橫紋肌肉瘤	裡希特轉形 (Richter's transformation)	直腸癌
肉瘤	神 經 鞘 瘤 (Schwannomatosis)	精原細胞瘤	支持細胞腫瘤
性索-性腺間質腫 瘤	印戒細胞癌	皮膚癌	小藍圓細胞瘤
小細胞癌	軟組織肉瘤	生長抑素瘤	煙灰疣
脊柱腫瘤	脾邊緣區淋巴瘤	鱗狀細胞癌	滑膜肉瘤
塞 紮 裡 病 (Sezary's disease)	小腸癌	鱗狀細胞癌	胃癌
T細胞淋巴瘤	睪丸癌	卵泡膜細胞瘤	甲狀腺癌

移行細胞癌	咽喉癌	臍尿管癌	泌尿生殖系統腫瘤
尿路上皮癌	葡萄膜黑色素瘤	子宮癌	疣狀癌
視覺通路膠質瘤	外陰癌	陰道癌	瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)
沃辛瘤(Warthin's tumor)	威爾姆斯瘤(Wilms' tumor)	瀰漫性橋腦膠質瘤	

【0090】 在另一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：頭頸部鱗狀細胞癌、食管腺癌鱗狀細胞癌、胃腺癌、結腸腺癌、肝細胞癌、膽道系統膽管癌、膽囊腺癌、胰臟腺癌、乳房導管原位癌、乳房腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、膀胱移行細胞癌、膀胱鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、子宮頸腺癌、子宮內膜癌、陰莖鱗狀細胞癌及皮膚鱗狀細胞癌。

【0091】 在另一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、結直腸癌及瀰漫性橋腦膠質瘤。

【0092】 在另一實施例中，該癌症係瀰漫性橋腦膠質瘤。

【0093】 在另一實施例中，癌前期腫瘤係選自由以下組成之群：頭頸部白斑病、巴雷斯特食管(Barrett's esophagus)、胃化生、結腸腺瘤、慢性肝炎、膽管增生、胰臟上皮內瘤變、非典型肺腺瘤性增生、膀胱發育不良、宮頸上皮內瘤變、陰莖上皮內瘤變及光化性皮膚角化病。

【0094】 在另一實施例中，該病患患有過表現MYC、MCL1或兩者的腫瘤。該等腫瘤可藉由此項技術中已知的方法測定過表現MYC、MCL1或兩者。

【0095】 在另一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。

【0096】 在另一實施例中，癌症已對習知癌症治療具有抗性。如本文使用之術語「習知癌症治療」係指由美國食品及藥物管理局、歐洲藥品管理局或類似監管機構測試及/或批准在人類中用於治療用途之任何癌症藥物或生物製劑或放射療法，或癌症藥物及/或生物製劑及/或放射療法之組合。

【0097】 在另一實施例中，該病患先前已經不含TG02之免疫查核點抑制劑治療。例如，先前免疫查核點療法可為抗PD-1療法。

【0098】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，該等方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型，其中該病患之表型狀態係MYC之過表現、MCL1之過表現，或MYC及MCL1之過表現。在另一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。

【0099】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，該等方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及第二治療劑。

【0100】 在一項實施例中，第二治療劑係選自由以下組成之群：替莫唑胺(temozolomide)、道諾黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、戊柔比星(valrubicin)、順鉑、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、來那度胺(lenalidomide)、索拉非尼(sorafenib)、瑞格拉非尼(regorafenib)及放射療法。

【0101】 在另一實施例中，第二治療劑係免疫查核點抑制劑。在另一實施例中，免疫查核點抑制劑係PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在另一實

施例中，PD-1抑制劑係抗PD-1抗體。在另一實施例中，抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、皮地珠單抗(pidilizumab)及STI-1110。在另一實施例中，PD-L1抑制劑係抗PD-L1抗體。在另一實施例中，抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿維魯單抗(avelumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、度伐魯單抗(durvalumab)及STI-1014。

【0102】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之病患之治療方法，其等包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型、免疫查核點抑制劑及第三治療劑。

【0103】 在另一實施例中，本發明為癌症病患提供個性化藥物，且包含針對個別癌症病患選擇具有最高成功結果可能性之治療選項。在另一態樣中，本發明係關於使用分析以在患有癌症之病患中預測治療結果，例如，有利反應或治療成功之可能性。

【0104】 在另一實施例中，本發明提供選擇病患之方法(例如，用TG02多晶型及(視需要)第二治療劑(例如，免疫查核點抑制劑)治療癌症所選擇之人類個體)，包括自該病患獲得生物樣本(例如，血細胞)，測試該病患之生物樣本中之生物標誌物(例如，MYC之過表現、MCL1之過表現，或兩者)之存在，及若該生物樣本含有該生物標誌物，則選擇該病患。在另一實施例中，該等方法進一步包括若該生物樣本含有該生物標誌物，則向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及(視需要)免疫查核點抑制劑。癌症生物標誌物之實例係提供於表1中。在另一實施例中，該癌症係實性瘤。在另一實施例中，該癌症係惡性血液腫瘤。在另一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳

癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。

【0105】 在另一實施例中，本發明提供在患有癌症之病患中預測治療結果之方法，其等包括自該病患獲得生物樣本，測試該病患之生物樣本中之生物標誌物(例如，MYC之過表現、MCL1之過表現，或兩者)之存在，其中該生物標誌物之偵測指示該病患對治療有效量之TG02多晶型及(視需要)第二治療劑之投與之有利反應。有利反應包括(但不限於)腫瘤尺寸之減小及無進展存活期或總存活期之增加。

【0106】 在另一實施例中，本發明提供治療癌症之方法，其等包括向患有癌症之病患(例如，人類個體)投與治療有效量之TG02多晶型及(視需要)第二治療劑(例如，免疫查核點抑制劑)，其中該病患之細胞含有生物標誌物。在另一實施例中，該病患係在該病患之細胞已經確定含有MYC之過表現後，經選擇以用TG02多晶型及(視需要)免疫查核點抑制劑進行治療。在另一實施例中，該病患係在該病患之細胞已經確定含有MCL1之過表現後，經選擇以用TG02多晶型及(視需要)免疫查核點抑制劑進行治療。在另一實施例中，該病患係在該病患之細胞已經確定含有MYC之過表現及MCL1之過表現後，經選擇以用TG02多晶型及(視需要)免疫查核點抑制劑進行治療。

【0107】 在另一實施例中，治療患有癌症之病患之方法包括自該病患獲得生物樣本，測定該生物樣本是否含有生物標誌物(例如，MYC之過表現、MCL1之過表現，或兩者)，及若該生物樣本含有生物標誌物，則向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及(視需要)免疫查核點抑制劑。在另一實施例中，本文提供之該等方法包括測定該病患之細胞是否含有MYC之過表現。在另一實施例中，本文提供之該等方法包括測定該病患

之細胞是否含有MCL1之過表現。在另一實施例中，本文提供之該等方法包括測定該病患之細胞是否含有MYC及MCL1之過表現。

【0108】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之個體之方法，該方法包括自該個體獲得生物樣本，測定該生物樣本中MYC、MCL1或兩者的表現程度；及若該生物樣本顯示MYC、MCL1或兩者的過表現，則向該個體投與治療有效量之TG02多晶型及第二治療劑，例如，替莫唑胺、卡非佐米、索拉非尼、瑞格拉非尼、硼替佐米、阿黴素、順鉑、來那度胺、地塞米松(dexamethasone)或Ara-C。

I. 可選治療劑

【0109】 在本發明之一些治療方法中，第二治療劑係與TG02多晶型組合向癌症病患投與。

【0110】 在本發明之一些治療方法中，第二治療劑及第三治療劑係與TG02多晶型組合向癌症病患投與。

【0111】 在本發明之一些治療方法中，第二治療劑、第三治療劑及第四治療劑係與TG02多晶型組合向癌症病患投與。

【0112】 本發明之治療方法中使用之第一、第二、第三及第四治療劑被稱為「可選治療劑」。適用於治療癌症病患之此等可選治療劑係為此項技術中已知。在一項實施例中，與TG02多晶型組合之該可選治療劑係抗癌劑。可選治療劑包括(但不限於)替莫唑胺、道諾黴素、阿黴素、表柔比星、伊達比星、戊柔比星、順鉑、硼替佐米、卡非佐米、來那度胺、索拉非尼、瑞格拉非尼、放射療法、免疫查核點抑制劑，例如，PD-1或PD-L1抑制劑，例如，抗PD-1或抗PD-L1抗體，例如，納武單抗、派姆單抗、皮地珠單抗、STI-1110、阿維魯單抗、阿特珠單抗、度伐魯單抗及

STI-1014。

【0113】可選治療劑係以提供其所需治療效應的量投與。各可選治療劑之有效劑量範圍係為此項技術中已知，且該可選治療劑係於此等業已建立之範圍內向有需要個體投與。

【0114】TG02多晶型及可選治療劑可作為單一單位劑量一起投與或作為多個單位劑量分開投與，並以任何順序，例如，其中TG02多晶型係在該可選治療劑之前投與，或反之亦然。可向該病患投與一或多個劑量之TG02多晶型及該可選治療劑。

【0115】免疫查核點抑制劑係阻斷免疫系統抑制劑查核點之治療劑。在本發明之一些治療方法中，免疫查核點抑制劑係與TG02多晶型組合向癌症病患投與。

【0116】免疫查核點可為刺激性或抑制性的。抑制性免疫查核點之阻斷活化免疫系統功能且可用於癌症免疫療法中。Pardoll, Nature Reviews. Cancer 12:252-64 (2012)。腫瘤細胞在其等結合至特異性T細胞受體時關閉經活化之T細胞。免疫查核點抑制劑防止腫瘤細胞結合至T細胞，此導致T細胞仍經活化。實際上，細胞及可溶性組分之協同作用抵抗由癌症引起之病原體及損傷。免疫系統途徑之調節可涉及改變該途徑之至少一種組分之表現或功能活性，以隨後調節免疫系統之反應。U.S. 2015/0250853。免疫查核點抑制劑之實例包括PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CTLA-4抑制劑、LAG3抑制劑、TIM3抑制劑、cd47抑制劑及B7-H1抑制劑。因此，在一項實施例中，該免疫查核點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CTLA-4抑制劑、LAG3抑制劑、TIM3抑制劑及cd47抑制劑。

【0117】 在另一實施例中，免疫查核點抑制劑係程式性細胞死亡(PD-1)抑制劑。PD-1係在腫瘤細胞逃避宿主免疫系統之能力中發揮關鍵作用之T細胞共抑制受體。PD-1與PD-L1 (PD-1之配體)間之相互作用之阻斷增強免疫功能並介導抗腫瘤活性。PD-1抑制劑之實例包括特異性結合至PD-1之抗體。特定之抗PD-1抗體包括(但不限於)納武單抗、派姆單抗、STI-1014及皮地珠單抗。就抗PD-1抗體之可用性、產生方法、作用機制及臨床研究之一般討論而言，參見U.S. 2013/0309250、U.S. 6,808,710、U.S. 7,595,048、U.S. 8,008,449、U.S. 8,728,474、U.S. 8,779,105、U.S. 8,952,136、U.S. 8,900,587、U.S. 9,073,994、U.S. 9,084,776及Naido等人，British Journal of Cancer 111:2214-19 (2014)。

【0118】 在另一實施例中，免疫查核點抑制劑係PD-L1 (亦稱為B7-H1或CD274)抑制劑。PD-L1抑制劑之實例包括特異性結合至PD-L1之抗體。特定之抗PD-L1抗體包括(但不限於)阿維魯單抗、阿特珠單抗、度伐魯單抗及BMS-936559。就可用性、產生方法、作用機制及臨床研究之一般討論而言，參見U.S. 8,217,149、U.S. 2014/0341917、U.S. 2013/0071403、WO 2015036499及Naido等人，British Journal of Cancer 111:2214-19 (2014)。

【0119】 在另一實施例中，免疫查核點抑制劑係CTLA-4抑制劑。CTLA-4(亦稱為細胞毒性T-淋巴細胞抗原4)係下調免疫系統之蛋白受體。將CTLA-4表徵為結合抗原呈遞細胞上之共刺激分子之「制動」，其阻止與T細胞上之CD28相互作用及亦產生限制T細胞活化之明顯抑制訊號。CTLA-4抑制劑之實例包括特異性結合至CTLA-4之抗體。特定之抗CTLA-4抗體包括(但不限於)伊匹單抗(ipilimumab)及曲美木單抗

(tremelimumab)。就可用性、產生方法、作用機制及臨床研究之一般討論而言，參見U.S. 6,984,720、U.S. 6,207,156及Naido等人，British Journal of Cancer 111:2214-19 (2014)。

【0120】在另一實施例中，免疫查核點抑制劑係LAG3抑制劑。LAG3 (淋巴細胞活化基因3)係調節T細胞穩態、增殖及活化之負共刺激受體。另外，據報導LAG3參與調節T細胞(Treg)抑制功能。大比例之LAG3分子保留於接近微管組織中心之細胞中，且僅在抗原特異性T細胞活化後經誘導。U.S. 2014/0286935。LAG3抑制劑之實例包括特異性結合至LAG3之抗體。特定之抗LAG3抗體包括(但不限於) GSK2831781。就可用性、產生方法、作用機制及研究之一般討論而言，參見U.S. 2011/0150892、U.S. 2014/0093511、U.S. 20150259420及Huang等人，Immunity 21:503-13 (2004)。

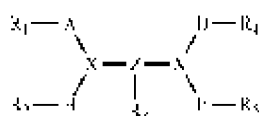
【0121】在另一實施例中，免疫查核點抑制劑係TIM3抑制劑。TIM3 (T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域3)係發揮作用以限制 T_H1 及 T_C1 T細胞反應之持續時間及程度之免疫查核點受體。TIM3途徑由於其在功能失調之 $CD8^+$ T細胞及Treg上之表現而被認為係用於抗癌免疫療法之標靶， $CD8^+$ T細胞及Treg係在腫瘤組織中構成免疫抑制之兩種經報導之免疫細胞群體。Anderson, Cancer Immunology Research 2:393-98 (2014)。TIM3抑制劑之實例包括特異性結合至TIM3之抗體。就TIM3抑制劑之可用性、產生方法、作用機制及研究之一般討論而言，參見U.S. 20150225457、U.S. 20130022623、U.S. 8,522,156、Ngiow等人，Cancer Res 71: 6567-71 (2011)、Ngiow,等人，Cancer Res 71:3540-51 (2011)及Anderson, Cancer Immunology Res 2:393-98 (2014)。

【0122】 在另一實施例中，免疫查核點抑制劑係cd47抑制劑。參見 Unanue, E.R., PNAS 110:10886-87 (2013)。

【0123】 術語「抗體」意欲包括完整單株抗體、多株抗體、形成自至少兩種完整抗體之多特異性抗體、及抗體片段，只要其等顯示所需生物活性即可。在另一實施例中，「抗體」意欲包括不具有抗體之Fc部分之可溶性受體。在一項實施例中，該等抗體係藉由重組基因改造之方式製得之人類化單株抗體及其片段。

【0124】 另一類免疫查核點抑制劑包括結合至T細胞上之PD-1受體並阻斷PD-1受體而不觸發抑制劑訊號轉導之多肽。此等肽包括B7-DC多肽、B7-H1多肽、B7-1多肽及B7-2多肽，及其可溶性片段，如描述於美國專利案8,114,845中。

【0125】 另一類免疫查核點抑制劑包括具有抑制PD-1訊號轉導之肽部分之化合物。此等化合物之實例係揭示於美國專利案8,907,053中且具有以下結構：



或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物包含用作可抑制PD-1訊號轉導通路之治療劑之至少5種胺基酸。

【0126】 另一類免疫查核點抑制劑包括某些代謝酶之抑制劑，諸如吡啶胺2,3雙加氧酶(IDO)，其係由浸潤骨髓細胞及腫瘤細胞表現。IDO酶藉由耗盡T細胞中合成代謝功能必需之胺基酸或通過可改變淋巴細胞功能之細胞溶質受體之特定天然配體之合成抑制免疫反應。Pardoll, Nature Reviews. Cancer 12:252-64 (2012); Löb, Cancer Immunol Immunother 58:153-57 (2009)。特定之IDO阻斷劑包括(但不限於)左旋-1-甲基色胺酸

(L-1MT)及1-甲基-色胺酸(1MT)。Qian等人，Cancer Res 69:5498-504 (2009)；及Löb等人，Cancer Immunol Immunother 58:153-7 (2009)。

【0127】在另一實施例中，免疫查核點抑制劑係納武單抗、派姆單抗、皮地珠單抗、STI-1110、阿維魯單抗、阿特珠單抗、度伐魯單抗、STI-1014、伊匹單抗、曲美木單抗、GSK2831781、BMS-936559或MED14736。

【0128】在另一實施例中，可選治療劑係表觀遺傳藥物。如本文使用，術語「表觀遺傳藥物」係指靶向表觀遺傳調節物之治療劑。表觀遺傳調節物之實例包括組蛋白離胺酸甲基轉移酶、組蛋白精胺酸甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、組蛋白去乙醯酶、組蛋白乙醯化酶及DNA甲基轉移酶。組蛋白去乙醯酶抑制劑包括(但不限於)伏立諾他(vorinostat)。

【0129】在另一實施例中，可選治療劑係可與TG02多晶型組合投與以治療癌症之化學治療劑或其他抗增殖劑。可與TG02多晶型組合使用之治療劑及抗癌劑之實例包括手術、放射療法(例如， γ 輻射、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近程放射治療及全身放射性同位素)、內分泌療法、生物反應調節劑(例如，干擾素、白介素、腫瘤壞死因子(TNF)、熱療及冷凍療法、減弱任何副作用之藥劑(例如，止吐劑)，及任何其他經批准之化學治療藥物。

【0130】非限制性示例性抗增殖化合物包括芳香酶抑制劑；抗雌激素；抗雄性素；戈那瑞林(gonadorelin)促效劑；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性劑；烷化劑，例如，替莫唑胺、類視色素、類胡蘿蔔素或生育酚；環氧合酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗代謝物；正鉑化合物；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；雙膦酸鹽類；抗增殖

抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌異型體之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液系統惡性腫瘤之化合物；Flt-3抑制劑；Hsp90抑制劑；致動蛋白紡錘蛋白抑制劑；MEK抑制劑；抗腫瘤抗生素；亞硝基脲；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物、靶向/降低蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物，或任何其他抗血管生成之化合物。

【0131】 非限制性示例性芳香酶抑制劑包括類固醇，諸如阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)，及非類固醇，諸如氨魯米特(aminoglutethimide)、洛太米特(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睪內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。

【0132】 非限制性抗雌激素包括他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及雷洛昔芬鹽酸鹽(raloxifene hydrochloride)。抗雄性素包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)。戈那瑞林促效劑包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)。

【0133】 非限制性示例性拓撲異構酶I抑制劑包括拓撲替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼結合物PNU-166148。拓撲異構酶II抑制劑包括(但不限於)蔥環類，諸如阿黴素、道諾黴素、表柔比星、伊達比星及奈莫柔比星(nemorubicin)；蔥醌，諸如米托蔥醌(mitoxantrone)及洛索蔥醌(losoxantrone)；及鬼臼毒素，諸如依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0134】微管活性劑包括微管穩定化合物、微管不穩定化合物及微管蛋白聚合抑制劑，其等包括(但不限於)紫杉烷類，諸如紫杉醇及多西他賽；長春花生物鹼，諸如長春花鹼、硫酸長春花鹼、長春新鹼及硫酸長春新鹼及長春瑞濱；圓皮海綿內酯；秋水仙素及埃博黴素及其衍生物。

【0135】非限制性示例性烷化劑包括環磷醯胺、異環磷醯胺、美法侖及亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)及洛莫司汀(lomustine)。

【0136】非限制性示例性基質金屬蛋白酶抑制劑(「MMP抑制劑」)包括膠原蛋白模擬肽及非模擬肽抑制劑、四環素衍生物、巴馬司他(batimastat)、馬馬司他(marimastat)、普馬司他(prinomastat)、美他司他(metastat)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B及AAJ996。

【0137】非限制性示例性mTOR抑制劑包括抑制雷帕黴素(mTOR)之哺乳動物標靶且具有抗增殖活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus)、依維莫司(everolimus)、CCI-779及ABT578。

【0138】非限制性示例性抗代謝物包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化化合物，諸如5-氮雜胞苷及地西他濱(decitabine)、甲胺喋呤及依達曲沙(edatrexate)，及葉酸拮抗劑，諸如培美曲塞(pemetrexed)。

【0139】非限制性示例性正鉑化合物包括卡鉑、順式-鉑化合物、順鉑及奧沙利鉑。

【0140】非限制性示例性甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑包括泵阿米德(bengamide)或其衍生物及PPI-2458。

【0141】非限制性示例性雙磷酸鹽類包括依替膦酸、氯膦酸、替魯

膦酸、帕米膦酸、阿侖膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸及唑來膦酸。

【0142】 非限制性示例性肝素酶抑制劑包括靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物，諸如PI-88及OGT2115。

【0143】 靶向、降低或抑制Ras之致癌活性之非限制性示例性化合物包括法尼基轉移酶抑制劑，諸如L-744832、DK8G557、替吡法尼(tipifarnib)及洛那法尼(lonafarnib)。

【0144】 非限制性示例性端粒酶抑制劑包括靶向、降低或抑制端粒酶之活性之化合物，諸如抑制端粒酶受體之化合物，諸如替洛美他汀(telomestatin)。

【0145】 非限制性示例性蛋白酶體抑制劑包括靶向、降低或抑制蛋白酶體之活性之化合物，包括(但不限於)硼替佐米。在一些實施例中，該蛋白酶體抑制劑係卡非佐米。

【0146】 非限制性示例性FMS樣酪胺酸激酶抑制劑(其等係靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性之化合物)包括干擾素、I- β -D-阿拉伯糖呋喃基胞嘧啶(Ara-C)及白消安；及ALK抑制劑，其等係靶向、降低或抑制未分化淋巴瘤激酶之化合物。

【0147】 非限制性示例性Flt-3抑制劑包括PKC412、米哌妥林(midostaurin)、十字孢鹼衍生物、SU11248及MLN518。

【0148】 非限制性示例性HSP90抑制劑包括靶向、降低或抑制HSP90之內在ATP酶活性之化合物；或經由泛素蛋白酶體途徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之內在ATP酶活性之化合物係尤其抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)、格爾德

黴素衍生物；其他格爾德黴素相關之化合物；根赤殼菌素及HDAC抑制劑。

【0149】 非限制性示例性蛋白酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑包括a)靶向、降低或抑制血小板源生長因子受體(PDGFR)之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR之活性之化合物，諸如N-苯基-2-嘓啉-胺衍生物，諸如伊馬替尼(imatinib)、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向、降低或抑制成纖維細胞生長因子受體(FGFR)之活性之化合物；c)靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I(IGF-IR)之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR之活性之化合物；d)靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族或肝配蛋白B4抑制劑之活性之化合物；e)靶向、降低或抑制Axl受體酪胺酸激酶家族之活性之化合物；f)靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶之活性之化合物；g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶之活性之化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶之活性之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向、降低或抑制c-Abl家族之成員、其等基因融合產品(例如，Bcr-Abl激酶)及突變體之活性之化合物，諸如N-苯基-2-嘓啉-胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼羅替尼(nilotinib)；PD180970；AG957；NSC 680410；PD173955或達沙替尼(dasatinib)；j)靶向、降低或抑制蛋白激酶C (PKC)及絲胺酸/蘇胺酸激酶之Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt之成員，及Ras/MAPK家族成員，及/或細胞週期素依賴性激酶家族(CDK)之成員之活性之化合物，諸如美國專利案第5,093,330號中揭示之十字孢鹼衍生物，諸如米喏妥林；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚抑素1、哌立福

新；伊莫福新；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；法尼基轉移酶抑制劑；PD184352或QAN697，或AT7519；k)靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶之活性之化合物，諸如甲磺酸伊馬替尼或酪胺酸磷酸化抑制劑，諸如酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑B44 (+)對映異構體；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG 494；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 556, AG957及酪胺酸磷酸化抑制劑(4-{{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，酪胺酸磷酸化抑制劑)；1)靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族(作為同源或異源二聚體，EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其等突變體之活性之化合物，諸如CP 358774、ZD 1839、ZM 105180；曲妥珠單抗、西妥昔單抗、吉非替尼、埃羅替尼、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、抗體E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3及E7.6.3，及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；及m)靶向、降低或抑制c-Met受體之活性之化合物。

【0150】 靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之非限制性示例性化合物包括磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25之抑制劑，諸如岡田酸或其衍生物。

【0151】 其他抗血管生成化合物包括具有活性無關蛋白質或脂質激酶抑制之另一機制之化合物，例如，薩利多胺及TNP-470。

【0152】 額外非限制性示例性化學治療化合物(其等中之一或多者可與TG02或其醫藥上可接受之鹽組合使用)包括：阿瓦斯汀、道諾黴素、阿

黴素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊達比星、卡鉑、PKC412、6-巯嘌呤(6-MP)、磷酸氟達拉濱、奧曲肽、SOM230、FTY720、6-硫鳥嘌呤、克拉屈濱、6-巯嘌呤、噴司他汀、羥基脲、2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥上可接受之鹽、琥珀酸1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪、血管抑素、內皮抑素、鄰胺基苯甲酸醯胺、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、貝伐單抗、rhuMAb、rhuFab、瑪庫共(macugon)；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgG1抗體、RPI 4610、貝伐單抗、吡吩姆鈉、阿奈可他、去炎松、氫化可的松、11-a-伊匹海卓可地索(11-a-epihydrocortisol)、去氧皮質醇、17a-羥基黃體酮、皮質酮、去氧皮質酮、睪固酮、雌固酮、地塞米松、氟輕鬆、植物生物鹼、荷爾蒙化合物及/或拮抗劑、生物反應調節劑，諸如淋巴因子或干擾素，反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、shRNA及siRNA。

【0153】許多合適之可選治療劑(例如，抗癌劑)預期用於本文提供之治療方法中。實際上，本文提供之方法可包括(但不限於)許多可選治療劑之投與，諸如：誘導細胞凋亡之藥劑；多核苷酸(例如，反義、核糖核酸酵素、siRNA)；多肽(例如，酶及抗體)；生物模擬物(例如，棉子酚或BH3模擬物)；與Bcl-2家族蛋白(諸如Bax)結合(例如，寡聚或錯合)之藥劑；生物鹼；烷化劑；抗腫瘤抗生素；抗代謝物；激素；鉑化合物；單株或多株抗體(例如，與抗癌藥物、毒素、防禦素結合之抗體)、毒素；放射性核素；生物反應調節劑(例如，干擾素(例如，IFN- α)及白介素(例如，IL-2))；過繼免疫治療劑；造血生長因子；誘導腫瘤細胞分化之藥劑(例如，全反式視網酸)；基因治療試劑(例如，反義治療試劑及核苷酸)；腫

瘤疫苗；血管生成抑制劑；蛋白酶體抑制劑；NF-KB調節劑；抗CDK化合物；HDAC抑制劑；及類似物。可選治療劑之許多其他實例(諸如適用於與本文揭示之化合物共投與之化學治療化合物及抗癌療法)係為熟習此項技術者已知。

【0154】 在某些實施例中，抗癌劑包含誘導或刺激細胞凋亡之藥劑。誘導或刺激細胞凋亡之藥劑包括(例如)與DNA相互作用或修飾DNA之藥劑，諸如藉由插入、交聯、烷基化或其他方式破壞或化學修飾DNA。誘導細胞凋亡之藥劑包括(但不限於)輻射物(例如，X射線、 γ 射線、UV)；腫瘤壞死因子(TNF)相關因子(例如，TNF家族受體蛋白、TNF家族配體、TRAIL、TRAIL-R1或TRAIL-R2之抗體)；激酶抑制劑(例如，表皮生長因子受體(EGFR)激酶抑制劑。額外之抗癌劑包括：血管生長因子受體(VGFR)激酶抑制劑、成纖維細胞生長因子受體(FGFR)激酶抑制劑、血小板源生長因子受體(PDGFR)激酶抑制劑，及Bcr-Abl激酶抑制劑(諸如GLEEVEC))；反義分子；抗體(例如，HERCEPTIN、RITUXAN、ZEVALIN及阿瓦斯汀)；抗雌激素(例如，雷洛昔芬及他莫昔芬)；抗雄性素(例如，氟他米特、比卡魯胺、非那雄胺、胺基導眠能、酮康唑及皮質類固醇)；環氧合酶2 (COX-2)抑制劑(例如，塞來昔布、美洛昔康、NS-398及非類固醇抗炎藥物(NSAID))；抗炎藥物(例如，保泰松、DECADRON、DELTSONE、地塞米松、地塞米松強化劑、DEXONE、HEXADROL、羥基氯喹、METICORTEN、ORADEXON、ORASONE、羥布宗、PEDIAPRED、苯基丁氮酮、PLAQUENIL、潑尼松龍、強的松、PRELONE及TANDEARIL)；及癌症化學治療藥物(例如，伊立替康(CAMPTOSAR)、CPT-11、氟達拉濱(FLUDARA)、達卡巴嗪(DTIC)、

地塞米松、米托蒽醌、MYLOTARG、VP-16、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、5-FU、阿黴素、吉西他濱、硼替佐米、吉非替尼、貝伐單抗、TAXOTERE或TAXOL)；細胞訊號傳導分子；神經醯胺及細胞因子；十字孢鹼及類似物。

【0155】 在又其他實施例中，本文提供之治療方法包括向癌症病患投與治療有效量之TG02多晶型及至少一種額外之抗增殖或抗腫瘤藥劑，其選自烷化劑、抗代謝物及天然產品(例如，草藥及其他植物及/或動物衍生之化合物)。

【0156】 適用於本發明方法中之烷化劑包括(但不限於)：1)氮芥(例如，二氯甲基二乙胺、環磷醯胺、異環磷醯胺、美法侖(L-沙可來新)；及瘤可寧)；2)次乙亞胺及甲基三聚氰胺(例如，六甲基三聚氰胺及噻替派)；3)磺酸烷酯(例如，白消安)；4)亞硝基脲(例如，卡莫司汀(BCNU)；洛莫司汀(CCNU)；司莫司汀(甲基-CCNU)；及鏈脲菌素(鏈脲黴素))；及5)三氮烯(例如，達卡巴嗪(DTIC；二甲基三氮烯基-咪唑甲醯胺)。

【0157】 在一些實施例中，適用於本發明方法中之抗代謝物包括(但不限於)：1)葉酸類似物(例如，甲胺喋呤(胺甲喋呤))；2)嘧啶類似物(例如，氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶；5-FU)、氟尿苷(氟去氧尿苷；FudR)及阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷))；及3)嘌呤類似物(例如，巯嘌呤(6-巯嘌呤；6-MP)、硫鳥嘌呤(6-硫鳥嘌呤；TG)及噴司他汀(2'-去氧柯福黴素))。

【0158】 在又其他實施例中，適用於本發明方法中之化學治療劑包括(但不限於)：1)長春花生物鹼(例如，長春花鹼(VLB)、長春新鹼)；2)表鬼臼毒素(例如，依託泊苷及替尼泊苷)；3)抗生素(例如，更生黴素(放線菌素D)、道諾黴素(道諾黴素；紅比黴素)、阿黴素、博來黴素、普卡黴

素(光神黴素)及絲裂黴素(絲裂黴素C))；4)酶(例如，L-天冬醯胺酸酶)；5)生物反應調節劑(例如，干擾素- α)；6)鉑配位錯合物(例如，順鉑(順式-DDP)及卡鉑)；7)蒽二酮(例如，米托蒽醌)；8)經取代之脲(例如，羥基脲)；9)甲基胍衍生物(例如，甲基苄胍(N-甲基胍；MIH))；10)腎上腺皮質抑制劑(例如，米托坦(o,p'-DDD)及氨魯米特)；11)腎上腺皮質類固醇(例如，強的松)；12)黃體酮(例如，乙酸羥基黃體酮、乙酸甲羥黃體酮及乙酸甲地孕酮)；13)雌激素(例如，己烯雌醇及乙炔雌二醇)；14)抗雌激素(例如，他莫昔芬)；15)雄性素(例如，丙酸睾固酮及氟甲睾酮)；16)抗雄性素(例如，氟他米特)；及17) 釋放促性腺激素之激素類似物(例如，亮丙瑞林)。

【0159】 例行用於癌症治療內文中之任何溶瘤劑可用於本發明之治療方法中。例如，美國食品及藥物管理局(FDA)維持批准在美國使用之溶瘤劑之處方集。FDA之國際對應機構維持類似處方集。熟習此項技術者將知曉所有美國批准之化學治療劑上所需之「產品標籤」描述用於示例性藥劑之經批准之適應症、劑量資訊、毒性資料及類似物。

【0160】 抗癌劑進一步包括已確定具有抗癌活性之化合物。實例包括(但不限於) 3-AP、12-O-十四烷醯佛波醇-13-乙酸鹽、17AAG、852A、ABI-007、ABR-217620、ABT-751、ADI-PEG 20、AE-941、AG-013736、AGRO100、阿拉諾新、AMG 706、抗體G250、抗瘤酮(antineoplastons)、AP23573、阿哌喹酮(apaziquone)、APC8015、阿替莫德、ATN-161、阿特拉森(atrasenten)、阿紫胞苷、BB-10901、BCX-1777、貝伐單抗、BG00001、比卡魯胺、BMS 247550、硼替佐米、苔蘚抑素-1、布舍瑞林、骨化三醇、CCI-779、CDB-2914、頭孢克肟、西妥

昔單抗、CG0070、西侖吉肽、氯法拉濱、磷酸康普立停A4、CP-675,206、CP-724,714、CpG 7909、薑黃色素、地西他濱、DENSPM、度骨化醇、E7070、E7389、海鞘素743、乙丙昔羅、依洛尼塞、EKB-569、澤蘭素(enzastaurin)、埃羅替尼、依昔舒林、芬維胺、夫拉平度、氟達拉濱、氟他米特、福莫司汀、FR901228、G17DT、加利昔單抗、吉非替尼、染料木黃酮、葡磷醯胺、GTI-2040、組胺瑞林、HKI-272、高三尖杉酯鹼、HSPPC-96、hu14.18-白介素-2融合蛋白、HuMax-CD4、伊洛前列素、咪喹莫特、英夫利昔單抗、白介素-12、IPI-504、依洛福芬、伊沙匹隆、拉帕替尼、來那度胺、來他替尼、亮丙瑞林、LMB-9免疫毒素、洛那法尼、氯利昔單抗、馬磷醯胺、MB07133、MDX-010、MLN2704、單株抗體3F8、單株抗體J591、莫特沙芬、MS-275、MVA-MUC1-IL2、尼魯米特、硝基喜樹鹼、鹽酸洛拉曲克、三苯氧胺、NS-9、O6-苄基鳥嘌呤、奧裡明森鈉、ONYX-015、奧戈伏單抗、OSI-774、帕尼單抗、卡鉑、PD-0325901、培美曲塞、PHY906、吡格列酮、吡非尼酮、匹克生瓊、PS-341、PSC 833、PXD101、吡唑啉吡啶、R115777、RAD001、豹蛙酶、蝴蝶黴素類似物、rhu血管抑素蛋白、rhuMab 2C4、羅格列酮、魯比替康、S-1、S-8184、賽特鉑、SB-715992、SGN-0010、SGN-40、索拉非尼、瑞格拉非尼、SR31747A、ST1571、SU011248、辛二醯苯胺異脛脞酸、蘇拉明、塔拉博斯塔特(talabostat)、他侖帕奈、塔裡奎達(tariquidar)、西羅莫司、TGFa-PE38免疫毒素、薩利多胺、胸腺法新、替吡法尼、替拉紫明、TLK286、曲貝替定、葡萄糖醛酸三甲曲沙、TroVax、UCN-1、丙戊酸、長春氟寧、VNP40101M、伏昔昔單抗、伏立諾他、VX-680、ZD1839、ZD6474、齊留通及三鹽酸佐蘇奎達。

【0161】就抗癌劑及其他視需要之治療劑之更詳細描述而言，熟習此項技術者可參考任何數量之指導手冊，包括(但不限於)醫師案頭參考及參考古德曼及吉爾曼之「Pharmaceutical Basis of Therapeutics」，第十版，Hardman等人編，2002。

【0162】在一些實施例中，本文提供之方法包含向癌症病患投與TG02多晶型與放射療法之組合。本文提供之方法非受限於用以向病患遞送治療劑量之輻射物之類型、數量或遞送及投與系統。例如，該病患可接受光子放射療法、粒子束放射療法、其他類型之放射療法及其組合。在一些實施例中，該輻射物係使用線性加速器向該病患遞送。在又其他實施例中，該輻射物係使用 γ 刀遞送。

【0163】輻射源對病患而言可係外部或內部。外部放射療法最為常見且涉及使用例如線性加速器通過皮膚將高能輻射束引導至腫瘤位點。儘管輻射束定位於腫瘤位點，但幾乎不可能避免正常、健康組織之曝露。然而，病患通常可良好地耐受外部輻射。內部放射療法涉及在身體內部的腫瘤位點或附近植入輻射發射源，諸如珠子、線、集結粒、膠囊、顆粒及類似物，包括使用特異性靶向癌細胞之遞送系統(例如，使用結合至癌細胞結合配體之顆粒)。此等植入物可在治療後移除，或留在體內不活動。內部放射療法之類型包括(但不限於)近程放射治療、間質放射、腔內放射、放射免疫療法及類似物。

【0164】病患可視需要接受放射增敏劑(例如，滅滴靈、米索硝唑、動脈內溴脫氧尿苷、靜脈內注射碘去氧尿苷(IudR)、硝基咪唑、5-經取代-4-硝基咪唑、2H-異吡啶二酮、[[(2-溴乙基)-胺基]甲基]-硝基-1H-咪唑-1-乙醇、硝基苯胺衍生物、DNA-親和性缺氧選擇性細胞毒素、鹵化DNA

配體、1,2,4-苯并三嗪氧化物、2-硝基咪唑衍生物、含氟硝基咪唑衍生物、苯甲醯胺、菸鹼醯胺、吡啶-嵌入劑、5-硫四唑衍生物、3-硝基-1,2,4-三唑、4,5-二硝基咪唑衍生物、羥化德克薩卟啉、順鉑、絲裂黴素、替拉紫明、亞硝基脲、巯嘌呤、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、博來黴素、長春新鹼、卡鉑、表柔比星、阿黴素、環磷醯胺、長春地辛、依託泊苷、紫杉醇、熱(高溫)及類似物)、放射保護劑(例如，半胱胺、胺基烷基二氫硫代磷酸酯、氨磷汀(WR 2721)、IL-1、IL-6及類似物)。放射增敏劑增強腫瘤細胞之殺滅。放射保護劑保護健康組織免於輻射之有害影響。

【0165】 可向病患投與任何類型之輻射，只要該病患耐受輻射之劑量而無不可接受之不良副作用即可。合適類型之放射療法包括例如電離(電磁)放射療法(例如，X射線或 γ 射線)或粒子束放射療法(例如，高線性能量輻射)。電離輻射被定義為包含具有足夠能量以產生電離(即，電子之獲得或失去)之粒子或光子之輻射(如描述於(例如)U.S. 5,770,581中，該案係以全文引用之方式併入本文中)。輻射之影響可至少部分由臨床醫師控制。在一項實施例中，將輻射之劑量分級以最大化靶細胞曝露並降低毒性。

【0166】 在一項實施例中，向病患投與之輻射之總劑量係約.01 Gray (Gy)至約100 Gy。在另一實施例中，約10 Gy至約65 Gy (例如，約15 Gy、20 Gy、25 Gy、30 Gy、35 Gy、40 Gy、45 Gy、50 Gy、55 Gy或60 Gy)係在治療過程期間投與。儘管在一些實施例中，完全劑量之輻射可在一天之過程期間投與，但總劑量係經理想地分級並在數天內投與。理想地，放射療法係在至少約3天之過程中投與，例如，至少5、7、10、14、17、21、25、28、32、35、38、42、46、52或56天(約1至8週)。因

此，輻射之每日劑量將包含約1至5 Gy (例如，約1 Gy、1.5 Gy、1.8 Gy、2 Gy、2.5 Gy、2.8 Gy、3 Gy、3.2 Gy、3.5 Gy、3.8 Gy、4 Gy、4.2 Gy或4.5 Gy)，或1至2 Gy (例如，1.5至2 Gy)。輻射之每日劑量應足以誘導靶細胞之破壞。若延長一段時間，則在一項實施例中，輻射非每天投與，藉此容許動物休息並實現治療之效應。例如，輻射理想地係連續5天投與，而非在第2天投與，就各週之治療而言，藉此容許每週休息2天。然而，輻射可1天/週、2天/週、3天/週、4天/週、5天/週、6天/週或全部7天/週投與，取決於該動物之反應性及任何潛在之副作用。放射療法可在治療週期中之任何時間下開始。在一項實施例中，輻射係在第1週或第2週開始，且係在治療週期之剩餘持續時間內投與。例如，輻射係在治療週期(包括6週)之第1至6週內或第2至6週內投與以治療例如實性瘤。或者，輻射係在治療週期(包括5週)之第1至5週或第2至5週內投與。然而，此等示例性放射療法投與方案非意欲限制本文提供之方法。

II. 治療方法

【0167】 在本文提供之治療方法中，TG02多晶型及可選治療劑(例如，抗癌劑)可在下列條件之一或多者下向癌症病患投與：在不同週期下、在不同持續時間下、在不同濃度下、藉由不同投與途徑等。

【0168】 在一些實施例中，TG02多晶型係在可選治療劑之前投與，例如，在投與可選治療劑前之0.5、1、2、3、4、5、10、12或18小時、1、2、3、4、5或6天，或1、2、3或4週內。

【0169】 在一些實施例中，TG02多晶型係在可選治療劑之後投與，例如，在投與可選治療劑後之0.5、1、2、3、4、5、10、12或18小時、1、2、3、4、5或6天或1、2、3或4週內。

【0170】 在一些實施例中，TG02多晶型及可選治療劑係同時投與，但在不同時間表下，例如，TG02多晶型係每天投與，而免疫查核點抑制劑係每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次投與。在其他實施例中，TG02多晶型係每天一次投與，而免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑係每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次投與。

【0171】 本文提供之治療方法包括向癌症病患投與足以達成其預期目標之量之TG02多晶型。儘管個體需求變化，但各組分之有效量之最佳化範圍之判定係於此項技術中。通常，TG02多晶型可以自約1 mg/kg至約500 mg/kg、約1 mg/kg至約100 mg/kg，或約1 mg/kg至約50 mg/kg之量投與。組合物之劑量可在任何劑量下，包括(但不限於)30至600 mg/天。特定之劑量包括50、100、200、250、300、400、500及600 mg/天。在一項實施例中，TG02多晶型係每天一次連續投與3至7天，然後投與免疫查核點抑制劑。在另一實施例中，投與250 mg/天之TG02多晶型。在另一實施例中，每週兩次投與250 mg/天之TG02多晶型。在另一實施例中，TG02多晶型在投與免疫查核點抑制劑當天投與並持續額外數天直至疾病進展或直至TG02多晶型投與不再有益。此等劑量係一般情況之示例，但可存在其中更高或更低劑量之個別情況，且此等係於本發明之範圍內。實際上，醫師決定最適用於個體病患之實際給藥方案，該方案可隨該特定病患之年齡、體重及反應而變化。

【0172】 TG02多晶型之單位口服劑量可包含自約0.01至約1000 mg，例如，約10至約500 mg之TG02多晶型。在一項實施例中，TG02多晶型之單位口服劑量係10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140

mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg或300 mg。單位劑量可每天一次或多次投與，例如，作為一或多個錠劑或膠囊。

【0173】 除作為原料化學品投與TG02多晶型外，其可作為醫藥製劑或組合物之一部分投與。在一些實施例中，醫藥製劑或組合物可包括一或多種醫藥上可接受之載劑、賦形劑及/或助劑。在一些實施例中，該等一或多種載劑、賦形劑及/或助劑促進將TG02多晶型加工為醫藥上可使用之製劑或組合物。該等製劑(特別是彼等可經口或局部投與且可用於一種投與類型之製劑，諸如錠劑、糖衣丸、緩釋含片及膠囊、口腔清洗劑及漱口水、凝膠、液體懸浮液、頭髮清洗劑、髮膠、洗髮水及亦可直腸投與之製劑，諸如栓劑，及適用於藉由靜脈內輸注、注射，局部或經口投與之溶液)含有自約0.01至99%，在一項實施例中，自約0.25至75%之活性化合物，與一或多種載劑、賦形劑及/或助劑。

【0174】 本文提供之醫藥組合物可向受TG02多晶型之有益影響之任何病患投與。儘管此等病患中最重要為哺乳動物(例如，人類)，然而本文提供之方法及組合物非受限於此。其他病患包括獸醫動物(牛、綿羊、豬、馬、狗、貓及類似物)。

【0175】 本文提供之醫藥組合物係藉助於習知混合、粒化、製糖衣、溶解或凍乾方法製造。因此，口服用途之醫藥製劑可藉由以下獲得：組合活性化合物及固體賦形劑，視需要研磨所得混合物並視需要或有必要，在添加合適之助劑後處理顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣丸芯。

【0176】 如本文使用之術語「賦形劑」係指組合物中除TG02多晶

型外之任何成分。賦形劑通常係添加至組合物以促進TG02多晶型之加工、處理、投與等之惰性物質。有用之賦形劑包括(但不限於)佐劑、抗黏合劑、黏合劑、載劑、崩解劑、填充劑、調味劑、著色劑、稀釋劑、潤滑劑、助流劑、防腐劑、吸附劑、溶劑、表面活性劑及甜味劑。在一項實施例中，組合物包含選自由以下組成之群之至少一種賦形劑：矽化微晶纖維素、羥丙甲纖維素2910、交聚維酮及硬脂酸鎂。在一項實施例中，組合物包含矽化微晶纖維素。

【0177】 習知醫藥賦形劑係為熟習此項技術者熟知。特定言之，熟習此項技術者將知曉多種多樣之醫藥上可接受之賦形劑可與TG02之結晶多晶型混合使用，包括彼等Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press，第4版(2003)，及Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins，第21版(2005)中列舉者。

【0178】 合適之賦形劑係特定言之填充劑，諸如醣類，例如乳糖或蔗糖、甘露醇或山梨醇、纖維素製劑及/或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及黏合劑，諸如澱粉糊，使用(例如)玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、土豆澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮。視需要，可添加崩解劑，諸如上文提及之澱粉及亦羧甲基澱粉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂，或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。助劑可係合適之流量調節劑及潤滑劑。合適之助劑包括(例如)矽石、滑石、硬脂酸或其鹽，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，及/或聚乙二醇。提供具有合適之包衣之糖衣丸芯，該等包衣視需要抵抗胃液。出於此目的，可使用經濃縮之糖溶液，該溶液可視需要含有阿拉伯樹膠、滑

石、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及合適之有機溶劑或溶劑混合物。為產生抵抗胃液之包衣，使用合適之纖維素製劑之溶液，諸如鄰苯二甲酸乙醯纖維素或鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素。染料原料或色素可添加至錠劑或糖衣丸包衣，例如，用於識別或用以表徵活性化合物劑量之組合。

【0179】 可口服之其他醫藥製劑包括由明膠製成之推裝膠囊，及由明膠及塑化劑(例如諸如甘油或山梨醇)製成之軟質密封膠囊。推裝膠囊可含有呈顆粒形式之活性化合物，其等可與以下混合：填充劑(諸如乳糖)、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)，及(視需要)穩定劑。在一項實施例中，在軟質膠囊中，將活性化合物溶解或懸浮於合適之液體諸如脂肪油或液體石蠟中。另外，可添加穩定劑。

【0180】 可直腸使用之可能醫藥製劑包括(例如)栓劑，其等由活性化合物中之一或多者及栓劑基質之組合組成。合適之栓劑基質係(例如)天然或合成之甘油三酸酯或石蠟烴。另外，亦可能使用明膠直腸膠囊，其等由活性化合物及基質之組合組成。可能之基質材料包括(例如)液體甘油三酯、聚乙二醇或石蠟烴。

【0181】 適用於非經腸投與之調配物包括呈水溶性形式之活性化合物之水溶液，例如，水溶性鹽及鹼性溶液。另外，可投與活性化合物之懸浮液(視需要，油性注射懸浮液)。合適之親脂性溶劑或載體包括脂肪油(例如，芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如，油酸乙酯或甘油三酯)或聚乙二醇-400。水性注射懸浮液可含有增加該懸浮液之黏性之物質，包括(例如)羧甲基纖維素鈉、山梨醇及/或葡萄糖聚糖。視需要，該懸浮液亦可含有穩定劑。

【0182】 根據標準醫藥實務調配之治療有效量之TG02多晶型及/或免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑係向有需要人類病患投與。是否指示此治療取決於個別情況及經醫學評估(診斷)，其皆考慮存在之體征、症狀及/或機能失常，發展特定體征、症狀及/或機能失常之風險，及其他因素。

【0183】 TG02多晶型、免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑可藉由任何合適之途徑投與，例如藉由經口、頰、吸入、舌下、直腸、陰道、腦池內或囊內通過腰椎穿刺、尿道、鼻、經皮(即，透皮)或非經腸(包括靜脈內、肌內、皮下、冠狀動脈內、皮內、乳房內、腹膜內、關節內、鞘內、眼球後、肺內注射及/或於特定定位點處之手術植入)投與。非經腸投與可使用針及注射器或使用高壓技術完成。

【0184】 醫藥組合物包括彼等其中TG02多晶型、免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑係以足夠達成其預期目的之量投與者。精確調配、投與途徑及劑量係由個別醫師鑒於經診斷之病症或疾病決定。劑量及間隔可經個別地調整以提供足以維持治療效應之TG02、免疫查核點抑制劑、COX-2抑制劑及/或可選治療劑之濃度。

【0185】 TG02、免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑之毒性及治療效用可藉由標準醫藥方法在細胞培養物或實驗動物中測定，例如，用於測定化合物之最大耐受劑量(MTD)，其定義為在病患中不引起毒性之最高劑量。最大耐受劑量與治療效應(例如，腫瘤生長之抑制)間之劑量比率為治療指數。劑量可在此範圍內取決於採用之劑型及利用之投與途徑而變化。治療有效量之確定係完全於熟習此項技術者之能力內，尤其根據本文提供之詳細揭示內容。

【0186】 治療中所需之TG02多晶型、免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑之治療有效量隨治療中之病症之性質、所需活性之時間長度及病患之年齡及狀況而變化，且最終由主治醫師決定。例如，劑量及間隔可經個別地調整以提供足以維持所需治療效應之TG02及免疫查核點抑制劑之血漿濃度。所需劑量可方便地以單一劑量投與或作為以適當之間隔投與之多個劑量，例如作為每天一、二、三、四或更多個子劑量。通常需要或要求多個劑量。例如，TG02多晶型及免疫查核點抑制劑可以以下頻率投與：每天一個劑量；以四天為間隔，每天一個劑量遞送之四個劑量(q4d x 4)；以三天為間隔，每天一個劑量遞送之四個劑量(q3d x 4)；以五天為間隔，每天遞送之一個劑量(qd x 5)；每週一個劑量歷時三週(qwk3)；五個日劑量，及休息兩天，及另外五個日劑量(5/2/5)；或經測定適用於當前情況之任何劑量方案。

【0187】 免疫查核點抑制劑係以治療有效量投與。當免疫查核點抑制劑係單株抗體時，1至20 mg/kg係作為靜脈內輸注每2至4週投與。例如，可投與50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg、1500 mg、1600 mg、1700 mg、1800 mg、1900 mg及2000 mg之抗體。

【0188】 例如，當免疫查核點抑制劑係抗PD-1抗體納武單抗時，3 mg/kg可藉由靜脈內輸注歷時60分鐘每兩週投與。當免疫查核點抑制劑係抗PD-1抗體派姆單抗時，2 mg/kg可藉由靜脈內輸注歷時30分鐘每兩或三週投與。當免疫查核點抑制劑係抗PD-L1抗體阿維魯單抗時，10 mg/kg可藉由靜脈內輸注以每2週之頻率投與。Disis等人，J. Clin Oncol. 33

(2015) (增刊；摘要5509)。當免疫查核點抑制劑係抗PD-L1抗體MPDL3280A時，20 mg/kg可藉由靜脈內輸注每3週投與。Herbst等人，Nature 515:563-80 (2014)。當免疫查核點抑制劑係抗CTLA-4抗體易普利單抗時，3 mg/kg可藉由靜脈內輸注歷時90分鐘每3週投與。當免疫查核點抑制劑係抗CTLA-4抗體曲美木單抗時，15 mg/kg可藉由靜脈內輸注每12週投與。Naido等人，British Journal of Cancer 111:2214-19 (2014)；Drugs R D, 10:123-32 (2010)。當免疫查核點抑制劑係抗LAG3抗體GSK2831781時，1.5至5 mg/kg可藉由靜脈內輸注歷時120分鐘每2至4週投與。當免疫查核點抑制劑係抗TIM3抗體時，1至5 mg/kg可藉由靜脈內輸注歷時30至90分鐘每2至4週投與。當吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)途徑之抑制劑係抑制劑吲哚莫德與替莫唑胺之組合時，18.5 mg/kg/劑量BID，及增加至27.7 mg/kg/劑量BID之吲哚莫德及200 mg/m²每5天之替莫唑胺。

【0189】 在一項實施例中，免疫查核點抑制劑係抗體且1至20 mg/kg係藉由靜脈內輸注每2至4週投與。在另一實施例中，50至2000 mg之抗體係藉由靜脈內輸注每2至4週投與。在另一實施例中，TG02係在抗體投與之前投與。在另一實施例中，TG02係在投與抗體當天之前3至7天投與。在另一實施例中，TG02亦係與抗體投與的當天及之後連續數天投與直至疾病進展或直至TG02投與不再有益。

【0190】 在一項實施例中，癌症病患患有具有生物標誌物(例如，MYC之過表現及/或MCL1)之腫瘤，及接受藉由靜脈內輸注每三週投與之2 mg/kg派姆單抗及在派姆單抗投與前3至7天、派姆單抗投與當天及之後投與之30至600 mg之TG02，直至疾病進展或直至無治療益處。

【0191】 在另一實施例中，癌症病患患有具有生物標誌物(例如，

MYC之過表現及/或MCL1)之腫瘤，及接受藉由靜脈內輸注每2週投與之3 mg/kg納武單抗及在納武單抗投與前3至7天、納武單抗投與當天及之後經口投與之30至600 mg TG02，直至疾病進展或直至無治療益處。

【0192】 在另一實施例中，癌症病患患有具有生物標誌物(例如，MYC之過表現及/或MCL1)之腫瘤，及接受藉由靜脈內輸注每2週投與之3 mg/kg納武單抗及在納武單抗投與前、納武單抗投與當天及之後每週兩次經口投與之30至600 mg TG02，直至疾病進展或直至無治療益處。

【0193】 在另一實施例中，用免疫查核點抑制劑及TG02多晶型治療癌症病患誘導比當單獨投與免疫查核點抑制劑時更快之抗增殖反應。

【0194】 在另一實施例中，用COX-2抑制劑及TG02多晶型治療癌症病患誘導比當單獨投與COX-2抑制劑時更快之抗增殖反應。

【0195】 本發明亦提供關於包含TG02 X型(檸檬酸鹽)及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物之下列特定實施例。

【0196】 實施例1：一種醫藥組合物，其包含(以重量計)：

- (a) 約7%至約70%之TG02 X型(檸檬酸鹽)；
- (b) 約20%至約83%之填充劑；
- (c) 約1%至約10%之崩解劑；
- (d) 約1%至約10%之黏合劑；及
- (e) 約0.1%至約1%之潤滑劑。

【0197】 實施例2：如實施例1之醫藥組合物，其包含約60%至約65%之TG02 X型(檸檬酸鹽)。

【0198】 實施例3：如實施例1或2之醫藥組合物，其包含約25%至約30%之填充劑。

【0199】 實施例4：如實施例1之醫藥組合物，其包含約35%至約40%之TG02 X型(檸檬酸鹽)。

【0200】 實施例5：如實施例1或4之醫藥組合物，其包含約50%至約55%之填充劑。

【0201】 實施例6：如實施例1之醫藥組合物，其包含約5%至約10%之TG02 X型(檸檬酸鹽)。

【0202】 實施例7：如實施例1或4之醫藥組合物，其包含約80%至約85%之填充劑。

【0203】 實施例8：如實施例1至7中任一項之醫藥組合物，其包含約5%之崩解劑。

【0204】 實施例9：如實施例1至8中任一項之醫藥組合物，其包含約5%之黏合劑。

【0205】 實施例10：如實施例1至9中任一項之醫藥組合物，其包含約0.5%之潤滑劑。

【0206】 實施例11：如實施例1至10中任一項之醫藥組合物，其中該填充劑係選自由以下組成之群：微晶纖維素、矽化微晶纖維素、單水合乳糖及甘露醇。

【0207】 實施例12：如實施例11之醫藥組合物，其中該填充劑係矽化微晶纖維素。

【0208】 實施例13：如實施例1至12中任一項之醫藥組合物，其中該崩解劑選自由以下組成之群：交聚維酮及羥乙酸澱粉鈉。

【0209】 實施例14：如實施例13之醫藥組合物，其中該崩解劑係交聚維酮。

【0210】 實施例15：如實施例1至14中任一項之醫藥組合物，其中該黏合劑係羥丙基甲基纖維素。

【0211】 實施例16：如實施例1至15中任一項之醫藥組合物，其中該潤滑劑係選自由以下組成之群：硬脂酸鎂及硬脂醯醇富馬酸鈉。

【0212】 實施例17：如實施例1至15中任一項之醫藥組合物，其中該潤滑劑係硬脂酸鎂。

【0213】 實施例18：如技術方案之1醫藥組合物，其包含：(a)約36.3%之TG02 X型(檸檬酸鹽)；(b)約53.2%之矽化微晶纖維素；(c)約5%之交聚維酮；(d)約5%之羥丙基甲基纖維素；及(e)約0.5%之硬脂酸鎂。

【0214】 實施例19：如技術方案1之醫藥組合物，其包含：(a)約63.5%之TG02 X型(檸檬酸鹽)；(b)約26%之矽化微晶纖維素；(c)約5%之交聚維酮；(d)約5%之羥丙基甲基纖維素；及(e)約0.5%之硬脂酸鎂。

【0215】 實施例20：如技術方案1之醫藥組合物，其包含：(a)約7.5%之TG02 X型(檸檬酸鹽)；(b)約82%之矽化微晶纖維素；(c)約5%之交聚維酮；(d)約5%之羥丙基甲基纖維素；及(e)約0.5%之硬脂酸鎂。

【0216】 實施例21：如實施例1至20中任一項之醫藥組合物，其用於向有需要個體經口投與。

【0217】 實施例22：如技術方案22之醫藥組合物，其用於以膠囊經口投與。

【0218】 實施例23：如技術方案1至3或8至22中任一項之醫藥組合物，其在膠囊中提供約225 mg至約230 mg之TG02 X型(檸檬酸鹽)作為單位劑量。

【0219】 實施例24：如技術方案1、4、5或8至22中任一項之醫藥組

合物，其在膠囊中提供約75 mg至約80 mg之TG02 X型(檸檬酸鹽)作為單位劑量。

【0220】 實施例25：如技術方案1或6至22中任一項之醫藥組合物，其在膠囊中提供約13 mg至約18 mg之TG02 X型(檸檬酸鹽)作為單位劑量。

III. 生物標誌物

【0221】 如本文使用之術語「生物標誌物」係指在癌症病患中活體內或在獲得自癌症病患之生物樣本中可經偵測及/或定量之任何生物化合物，諸如基因、蛋白質、蛋白質之片段、肽、多肽、核酸等。生物標誌物可係整個完整分子，或其可係其部分或片段。在一項實施例中，生物標誌物之表現程度係經量測。生物標誌物之表現程度可(例如)藉由偵測蛋白質或RNA (例如，mRNA)、生物標誌物之濃度進行測定。在一些實施例中，生物標誌物之部分或片段可(例如)由抗體或其他特異性結合劑偵測或量測。在一些實施例中，生物標誌物之可量測態樣係與給定之病患狀態相關聯，諸如癌症之特定階段。就在蛋白質或RNA層面下偵測之生物標誌物而言，此等可量測態樣可包括(例如)在癌症病患或獲得自該癌症病患之生物樣本中之生物標誌物之存在、缺乏或濃度(即，表現程度)。就在核酸層面下偵測之生物標誌物而言，此等可量測態樣可包括(例如)生物標誌物之對偶基因版本或生物標誌物之突變之類型、速率及/或程度，在本文中亦稱為突變狀態。

【0222】 就基於蛋白質或RNA之表現程度偵測之生物標誌物而言，例如，若不同組中生物標誌物之平均或中值表現程度經計算為統計學顯著，則不同表型狀態間所量測之表現程度可視為不同。用於統計學顯著性

之常用測試包括(尤其) t檢驗、ANOVA、克魯斯卡爾-沃利斯(Kruskal-Wallis)、威爾科克森(Wilcoxon)、曼-惠特尼(Mann-Whitney)、微陣列之顯著性分析(Significance Analysis of Microarrays)、比值比(odds ratio)等。生物標誌物(單獨或組合)提供個體屬於一種表型狀態或另一種表型狀態之相對可能性之量度。因此，其等(尤其)適用於作為針對疾病之標誌物及作為特定之治療性治療方案將很可能導致有益之病患結果之指示物。

【0223】 生物標誌物包括(但不限於)表1中列舉之基因。在一項實施例中，生物標誌物之可量測態樣係其表現狀態。在一項實施例中，生物標誌物之可量測態樣係其突變狀態。

表1

基因	基因同義詞	基因描述
A2M	CPAMD5、FWP007、S863-7	α -2-巨球蛋白
ABCB1	ABC20、CD243、CLCS、GP170、MDR1、P-gp、PGY1	ATP結合盒，子家族B(MDR/TAP)，成員1
ABCC1	GS-X、MRP、MRP1	ATP結合盒，子家族C(CFTR/MRP)，成員1
ABCC2	CMOAT、cMRP、DJS、MRP2	ATP結合盒，子家族C(CFTR/MRP)，成員2
ABCC3	cMOAT2、EST90757、MLP2、MOAT-D、MRP3	ATP結合盒，子家族C(CFTR/MRP)，成員3
ABCC5	EST277145、MOAT-C、MRP5、SMRP	ATP結合盒，子家族C(CFTR/MRP)，成員5
ABCC6	ARA、EST349056、MLP1、MRP6、PXE、URG7	ATP結合盒，子家族C(CFTR/MRP)，成員6
ABCG2	ABCP、BCRP、CD338、EST157481、MXR	ATP結合盒，子家族G(WHITE)，成員2(初級血型)
ABL1	ABL、c-ABL、JTK7、p150	ABL原癌基因1，非受體酪胺酸激酶
ABL2	ABLL、ARG	ABL原癌基因2，非受體酪胺酸激酶
ACAP1	CENTB1、KIAA0050	具有捲曲螺旋、錨蛋白重複序

		列及PH域1之ArfGAP
ACLY	ACL、ATPCL、CLATP	ATP檸檬酸鹽裂解酶
ACPP	ACP-3、ACP3	酸性磷酸酶，前列腺
ACVR1B	ActRIB、ACVRLK4、ALK4、SKR2	活化素A受體，IB型
ACVR2A	ACTRII、ACVR2	活化素A受體，IIA型
ACVR2B	ActR-IIB	活化素A受體，IIB型
ADAM9	CORD9、KIAA0021、MCMP、MDC9、Mltng	ADAM金屬肽酶域9
ADAMTS1	C3-C5、KIAA1346、METH1	具有血小板反應蛋白1型基序，1之ADAM金屬肽酶
ADAMTS14		具有血小板反應蛋白1型基序，14之ADAM金屬肽酶
ADAMTS18	ADAMTS21	具有血小板反應蛋白1型基序，18之ADAM金屬肽酶
ADAMTS20	GON-1	具有血小板反應蛋白1型基序，20之ADAM金屬肽酶
ADAMTS3	ADAMTS-4、KIAA0366	具有血小板反應蛋白1型基序，3之ADAM金屬肽酶
ADAMTS4	ADAMTS-2、ADMP-1、KIAA0688	具有血小板反應蛋白1型基序，4之ADAM金屬肽酶
ADAMTS5	ADAMTS11、ADMP-2	具有血小板反應蛋白1型基序，5之ADAM金屬肽酶
ADAMTS6	ADAM-TS6	具有血小板反應蛋白1型基序，6之ADAM金屬肽酶
ADAMTS8	ADAM-TS8、FLJ41712、METH2	具有血小板反應蛋白1型基序，8之ADAM金屬肽酶
ADAMTS9	KIAA1312	具有血小板反應蛋白1型基序，9之ADAM金屬肽酶
ADM	AM	腎上腺髓質素
ADRA1B		腎上腺素受體α 1B
AFP	FETA、HPAFP	α-胎蛋白
AGER	RAGE	晚期糖基化終產物特異性受體
AHR	bHLHe76	芳烴受體
AHSG	A2HS、FETUA、HSGA	α-2-HS-糖蛋白
AKAP12	AKAP250、SSeCKS	激酶(PRKA)錨蛋白12
AKR1B1	ALDR1、AR	醛酮還原酶家族1，成員B1 (醛糖還原酶)
AKT1	AKT、PKB、PRKBA、RAC	V-akt鼠胸腺瘤病毒致癌基因同源物1
AKT2		V-akt鼠胸腺瘤病毒致癌基因同源物2

AKT3	PKBG、PRKBG、 RAC- γ	V-akt鼠胸腺瘤病毒致癌基因同 源物3
ALB		白蛋白
ALCAM	CD166、MEMD	經活化之白血球細胞黏附分子
ALDOA		醛縮酶A，果糖-二磷酸酯
ALDOB		醛縮酶B，果糖-二磷酸酯
ALDOC		醛縮酶C，果糖-二磷酸酯
ALPL	HOPS、TNSALP	鹼性磷酸酶，肝/骨/腎
ALPP		鹼性磷酸酶，胎盤
ANG	RNA酶5	血管生成素，核糖核酸酶， RNA酶A家族，5
ANGPT1	Ang1、KIAA0003	血管生成素1
ANGPT2	Ang2	血管生成素2
ANXA1	ANX1、LPC1	膜聯蛋白A1
ANXA11	ANX11	膜聯蛋白A11
ANXA2	ANX2、ANX2L4、 CAL1H、LIP2、 LPC2D	膜聯蛋白A2
ANXA4	ANX4	膜聯蛋白A4
ANXA7	ANX7	膜聯蛋白A7
AOC3	HPAO、VAP-1、VAP1	含銅胺氧化酶3 (Amine oxidase, copper containing 3)
AP2B1	ADTB2、CLAPB1	轉接蛋白相關蛋白複合物2， β 1 亞單元
APAF1	APAF-1、CED4	凋亡肽酶活化因子1
APEX1	APE、APE-1、 APEN、APEX、 APX、HAP1、REF- 1、REF1	APEX核酸酶(多功能DNA修復 酶) 1
APOA1		載脂蛋白A-I
APOA2		載脂蛋白A-II
APOC1		載脂蛋白C-I
APOC3		載脂蛋白C-III
APOD		載脂蛋白D
APOE	AD2	載脂蛋白E
APPBP2	Hs.84084、 KIAA0228、PAT1	類澱粉 β 前體蛋白(細胞質尾)結 合蛋白2
AR	AIS、DHTR、 HUMARA、NR3C4、 SBMA、SMAX1	雄性素受體
AREG	AREGB、SDGF	雙調蛋白
ARG2		精胺酸酶2
ARNT	bHLHe2、HIF-1 β	芳烴受體核轉位蛋白
ASPH	BAH、CASQ2BP1、 HAAH、JCTN	天冬胺酸 β -羥化酶

ATM	ATA、ATC、ATD、ATDC、TEL1、TELO1	ATM絲胺酸/蘇胺酸激酶
ATOH1	bHLHa14、HATH1、MATH-1、Math1	無調同源物1 (果蠅)
ATP7B	WND	ATP酶，Cu++運輸，β多肽
AURKA	AIK、ARK1、AurA、BTAK、PPP1R47、STK15、STK6、STK7	極光激酶A
AURKB	Aik2、AIM-1、ARK2、AurB、IPL1、PPP1R48、STK12、STK5	極光激酶B
AZGP1	ZA2G、ZAG	α-2-醣蛋白1，結合鋅
B2M		β-2-微球蛋白
BAD	BBC2、BCL2L8	BCL2相關細胞死亡促效因子
BAG1		BCL2相關永生基因
BAI1		腦特異性血管生成抑制因子1
BAX	BCL2L4	BCL2相關X蛋白
BCL11A	BCL11A-L、BCL11A-S、BCL11A-XL、CTIP1、EVI9、HBFQTL5、ZNF856	B細胞CLL/淋巴瘤11A (鋅指蛋白)
BCL2	Bcl-2、PPP1R50	B細胞CLL/淋巴瘤2
BCL2A1	ACC-1、ACC-2、BCL2L5、BFL1、GRS、HBPA1	BCL2相關蛋白A1
BCL2L1	Bcl-X、bcl-xL、bcl-xS、BCL2L、BCLX、PPP1R52	BCL2樣1
BCL2L2	BCL-W、KIAA0271、PPP1R51	BCL2樣2
BCL2L2-PABPN1		BCL2L2-PABPN1通讀
BCL3	BCL4、D19S37	B細胞CLL/淋巴瘤3
BCL6	BCL5、BCL6A、LAZ3、ZBTB27、ZNF51	B細胞CLL/淋巴瘤6
BDNF		腦源性神經營養因子
BIRC2	API1、c-IAP1、cIAP1、hiap-2、MIHB、RNF48	含桿狀病毒IAP重複蛋白2 (Baculoviral IAP repeat containing 2)
BIRC3	API2、c-IAP2、cIAP2、hiap-1、MALT2、MIHC、	含桿狀病毒IAP重複蛋白3

	RNF49	
BIRC5	API4、EPR-1、存活素	含桿狀病毒IAP重複蛋白5
BIRC6	BRUCE	含桿狀病毒IAP重複蛋白6
BLK	MGC10442	BLK原癌基因，Src家族酪胺酸激酶
BLMH	BH	博來黴素水解酶
BMI1	PCGF4、RNF51	BMI1原癌基因，環指多峰房蛋白(polycomb ring finger)
BMP2	BMP2A	骨形態發生蛋白2
BMP4	BMP2B	骨形態發生蛋白4
BNIP3	Nip3	BCL2/腺病毒E1B 19kDa相互作用蛋白3
BNIP3L	BNIP3a、Nix	BCL2/腺病毒E1B 19kDa相互作用蛋白3樣
BRCA1	BRCC1、PPP1R53、RNF53	乳癌1，早發
BRCA2	BRCC2、FACD、FAD、FAD1、FANCD、FANCD1	乳癌2，早發
BRMS1	DKFZP564A063	乳癌轉移抑制因子1
BTG2	MGC126063、MGC126064、PC3、TIS21	BTG家族，成員2
C18orf8	HsT2591、MIC-1、MIC1	染色體18開放閱讀框8
C1QBP	gC1Q-R、gC1qR、HABP1、p32、SF2p32	補體組分1，q亞組分結合蛋白
C6		補體組分6
C7		補體組分7
CA8	CALS、CARP	碳酸酐酶VIII
CALCA	CALC1	降鈣素相關多肽 α
CALM1	CALML2、CAMI、DD132、PHKD	鈣調素1 (磷酸化酶激酶， δ)
CALM2	CAMII、PHKD	鈣調素2 (磷酸化酶激酶， δ)
CALM3	PHKD	鈣調素3 (磷酸化酶激酶， δ)
CALR	cC1qR、CRT、FLJ26680、RO、SSA	鈣網蛋白
CANX	CNX、IP90、P90	鈣聯蛋白
CAPN6	CalpM、CANPX、CAPNX	鈣蛋白酶6
CASC3	BTZ、MLN51	癌症易感候選者3
CASP1	ICE、IL1BC	半胱天冬酶1，凋亡相關半胱胺酸肽酶
CASP10	MCH4	半胱天冬酶10，凋亡相關半胱

		胺酸肽酶
CASP2	ICH1、MGC2181、NEDD2、PPP1R57	半胱天冬酶2，凋亡相關半胱胺酸肽酶
CASP3	凋 亡 酶 、CPP32、CPP32B、Yama	半胱天冬酶3，凋亡相關半胱胺酸肽酶
CASP4	ICE(rel)II、ICH-2、TX	半胱天冬酶4，凋亡相關半胱胺酸肽酶
CASP5	ICE(rel)III	半胱天冬酶5，凋亡相關半胱胺酸肽酶
CASP6	MCH2	半胱天冬酶6，凋亡相關半胱胺酸肽酶
CASP7	CMH-1、ICE-LAP3、MCH3	半胱天冬酶7，凋亡相關之半胱胺酸肽酶
CASP8	Casp-8、FLICE、MACH、MCH5	半胱天冬酶8，凋亡相關半胱胺酸肽酶
CASP9	APAF-3、ICE-LAP6、MCH6、PPP1R56	半胱天冬酶9，凋亡相關半胱胺酸肽酶
CAT		過氧化氫酶
CAV1	CAV	小窩蛋白1，胞膜窖蛋白，22kDa
CBL	c-Cbl、CBL2、RNF55	Cbl原癌基因，E3泛素蛋白連接酶
CCKBR		膽囊收縮素B受體
CCL11	嗜酸性粒細胞趨化因子、MGC22554、SCYA11	趨化因子(C-C基序)配體11
CCL13	CKb10、MCP-4、MGC17134、NCC-1、SCYA13、SCYL1	趨化因子(C-C基序)配體13
CCL14	CKb1、HCC-1、HCC-3、MCIF、NCC-2、SCYA14、SCYL2	趨化因子(C-C基序)配體14
CCL16	CKb12、HCC-4、LCC-1、LEC、LMC、Mtn-1、NCC-4、SCYA16、SCYL4	趨化因子(C-C基序)配體16
CCL18	AMAC-1、CKb7、DC-CK1、DCCK1、MIP-4、PARC、SCYA18	趨化因子(C-C基序)配體18 (經肺及活化調節)
CCL19	CKb11、ELC、exodus-3、MIP-3b、SCYA19	趨化因子(C-C基序)配體19
CCL2	GDGF-2、HC11、MCAF、MCP-1、	趨化因子(C-C基序)配體2

	MCP1、MGC9434、SCYA2、SMC-CF	
CCL21	6Ckine、CKb9、ECL、exodus-2、SCYA21、SLC、TCA4	趨化因子(C-C基序)配體21
CCL23	Ckb-8、CKb8、MIP-3、MPIF-1、SCYA23	趨化因子(C-C基序)配體23
CCL3	G0S19-1、LD78 α 、MIP-1- α 、SCYA3	趨化因子(C-C基序)配體3
CCL4	Act-2、AT744.1、LAG1、MIP-1- β 、SCYA4	趨化因子(C-C基序)配體4
CCL5	D17S136E、MGC17164、RANTES、SCYA5、SISd、TCP228	趨化因子(C-C基序)配體5
CCL7	FIC、MARC、MCP-3、MCP3、NC28、SCYA6、SCYA7	趨化因子(C-C基序)配體7
CCL8	HC14、MCP-2、SCYA8	趨化因子(C-C基序)配體8
CCNA1	CT146	細胞週期素A1
CCNA2	CCN1、CCNA	細胞週期素A2
CCNB1	CCNB	細胞週期素B1
CCNB2	HsT17299	細胞週期素B2
CCND1	BCL1、D11S287E、PRAD1、U21B31	細胞週期素D1
CCND2		細胞週期素D2
CCNE1	CCNE	細胞週期素E1
CCNE2	CYCE2	細胞週期素E2
CCNG1	CCNG	細胞週期素G1
CCNG2		細胞週期素G2
CCNH	CycH、p34、p37	細胞週期素H
CCR10	GPR2	趨化因子(C-C基序)受體10
CCR7	BLR2、CD197、CDw197、CMKBR7、EBI1	趨化因子(C-C基序)受體7
CD14		CD14分子
CD27	S152、TNFRSF7、Tp55	CD27分子
CD36	FAT、GP3B、GP4、GPIV、SCARB3	CD36分子(血小板反應蛋白受體)
CD38		CD38分子
CD40	Bp50、p50、	CD40分子，TNF受體超家族成

	TNFRSF5	員5
CD40LG	CD154、CD40L、gp39、hCD40L、HIGM1、IMD3、TNFSF5、TRAP	CD40配體
CD44	CD44R、CSPG8、HCELL、IN、MC56、MDU2、MDU3、MIC4、Pgp1	CD44分子(印度血型)
CD46	MCP、MGC26544、MIC10、TLX、TRA2.10	CD46分子，補體調節蛋白
CD52	CDW52	CD52分子
CD59	16.3A5、EJ16、EJ30、EL32、G344、MIC11、MIN1、MIN2、MIN3、MSK21、p18-20	CD59分子，補體調節蛋白
CD70	CD27L、CD27LG、TNFSF7	CD70分子
CD74	DHLA G	CD74分子，主要組織相容性複合物，II類不變鏈
CD82	IA4、KAI1、R2、ST6、TSPAN27	CD82分子
CD9	BA2、MIC3、MRP-1、P24、TSPAN29	CD9分子
CDC16	ANAPC6、APC6、CUT9	細胞分裂週期16
CDC20	CDC20A、p55CDC	細胞分裂週期20
CDC25A		細胞分裂週期25A
CDC25B		細胞分裂週期25B
CDC25C	CDC25、PPP1R60	細胞分裂週期25C
CDC34	E2-CDC34、UBC3、UBE2R1	細胞分裂週期34
CDC37	P50CDC37	細胞分裂週期37
CDC6	CDC18L	細胞分裂週期6
CDH1	CD324、UVO、桑椹胚黏著蛋白(uvomorulin)	鈣黏蛋白1，1型，E-鈣黏蛋白(上皮)
CDH17	鈣黏蛋白、HPT-1	鈣黏蛋白17，LI鈣黏蛋白(肝-腸)
CDH5	7B4、CD144	鈣黏蛋白5，2型(血管內皮細胞)
CDK1	CDC2、CDC28A	細胞週期素依賴性激酶1
CDK2		細胞週期素依賴性激酶2

CDK4	PSK-J3	細胞週期素依賴性激酶4
CDK6	PLSTIRE	細胞週期素依賴性激酶6
CDK7	CAK、CAK1、 CDKN7、MO15、 STK1	細胞週期素依賴性激酶7
CDKN1A	CAP20、CDKN1、 CIP1、P21、 p21CIP1、 p21Cip1/Waf1、 SDI1、WAF1	細胞週期素依賴性激酶抑制因子1A (p21，Cip1)
CDKN1C	BWCR、BWS、 KIP2、P57	細胞週期素依賴性激酶抑制因子1C (p57，Kip2)
CDKN2A	ARF、CDK4I、 CDKN2、CMM2、 INK4、INK4a、 MLM、MTS1、p14、 p14ARF、p16、 p16INK4a、p19、 p19Arf	細胞週期素依賴性激酶抑制因子2A
CEACAM5	CD66e、CEA	癌胚抗原相關細胞黏附分子5
CEACAM6	CD66c、NCA	癌胚抗原相關細胞黏附分子6 (非特異性交叉反應抗原)
CENPF	hcp-1	著絲粒蛋白F，350/400kDa
CFHR1	CFHL、CFHL1、 CFHL1P、CFHR1P、 FHR1、H36-1、H36- 2、HFL1、HFL2	補體因子H相關1
CFLAR	c-FLIP、CASH、 CASP8AP1、Casper、 CLARP、FLAME、 FLIP、I-FLICE、 MRIT	CASP8及FADD樣細胞凋亡調節因子
CFTR	ABC35、ABCC7、 CF、CFTR/MRP、 dJ760C5.1、MRP7、 TNR-CFTR	囊性纖維化跨膜傳導調節因子 (ATP結合盒子家族C，成員7)
CGA	FSHA、GPHa、 GPHA1、HCG、 LHA、TSHA	醣蛋白激素， α 多肽
CGB	CGB3	絨毛膜促性腺激素， β 多肽
CGB5	HCG	絨毛膜促性腺激素， β 多肽5
CGB7	CG- β -a	絨毛膜促性腺激素， β 多肽7
CGB8		絨毛膜促性腺激素， β 多肽8
CHD7	CRG、FLJ20357、 FLJ20361、KIAA1416	染色質域解旋酶DNA結合蛋白 7

CHEK1	CHK1	查核點激酶1
CHEK2	bA444G7、CDS1、CHK2、HuCds1、PP1425、RAD53	查核點激酶2
CHFR	FLJ10796、RNF196	具有叉頭及環指域之查核點，E3泛素蛋白連接酶
CHGA		染色顆粒素A (甲狀旁腺分泌蛋白1)
CHI3L1	GP39、YKL40	殼糖酶3樣1 (軟骨醣蛋白-39)
CHP2		鈣調神經磷酸酶樣EF-手蛋白2
CIB2	DFNB48、KIP2、USH1J	鈣及整合素結合家族成員2
CKB	CKBB	肌酸激酶，腦
CKS1B	CKS1、ckshs1	CDC28蛋白激酶調節亞單元1B
CKS2		CDC28蛋白激酶調節亞單元2
CLDN3	C7orf1、CPE-R2、CPETR2、HRVP1、RVP1	密連蛋白3
CLDN4	CPE-R、CPETR、CPETR1、hCPE-R、WBSCR8	密連蛋白4
CLDN7	CEPTL2、CPETRL2、Hs.84359	密連蛋白7
CLEC3B	TN、TNA	C型凝集素域家族3，成員B
CLIC1	NCC27、p64CLCP	氯化物細胞內通路1
CLIP1	CLIP、CLIP-170、CLIP170、CYLN1、RSN	含有CAP-GLY域之連接子蛋白1
CLSTN1	CDHR12、CSTN1、KIAA0911	鈣同線蛋白1
CLU	APOJ、CLI、CLU1、CLU2、KUB1、SGP-2、SP-40、TRPM-2	叢生蛋白
CNN1	Sm-Calp、SMCC	鈣調蛋白1，鹼性，平滑肌
CNTF	HCNTF	睫狀神經營養因子
COL11A1	CO11A1、COLL6、STL2	膠原蛋白，XI型， α 1
COL17A1	BP180、BPAG2	膠原蛋白，XVII型， α 1
COL18A1	KNO、KNO1、KS	膠原蛋白，XVIII型， α 1
COL1A1	OI4	膠原蛋白，I型， α 1
COL1A2	OI4	膠原蛋白，I型， α 2
COL4A2	DKFZp686I14213、FLJ22259	膠原蛋白，IV型， α 2
COL4A3		膠原蛋白，IV型， α 3 (肺出血腎炎(Goodpasture)抗原)

COL4A4	CA44	膠原蛋白，IV型， $\alpha 4$
COL4A5	ASLN、ATS	膠原蛋白，IV型， $\alpha 5$
COL6A1		膠原蛋白，VI型， $\alpha 1$
COX17		COX17細胞色素c氧化酶銅伴隨蛋白
CP		血漿銅藍蛋白(鐵氧化酶)
CRABP1	CRABP、CRABP-I、CRABPI、RBP5	細胞視黃酸結合蛋白1
CRADD	RAIDD	具有死亡域之含有CASP2及RIPK1域之轉接蛋白
CREBBP	CBP、KAT3A、RSTS、RTS	CREB結合蛋白
CRP	PTX1	C-反應蛋白，穿透素相關
CRYAB	CRYA2、HSPB5	晶體蛋白， αB
CSE1L	CAS、CSE1、XPO2	CSE1染色體分離1樣(酵母)
CSF1	M-CSF、MCSF、MGC31930	菌落刺激因子1 (巨噬細胞)
CSF1R	C-FMS、CD115、CSFR、FMS	菌落刺激因子1受體
CSF2	GM-CSF、GMCSF	菌落刺激因子2 (粒細胞-巨噬細胞)
CSF2RA	CD116、CSF2R	菌落刺激因子2受體， α ，低親和力(粒細胞-巨噬細胞)
CSF3	C17orf33、G-CSF、GCSF、MGC45931	菌落刺激因子3 (粒細胞)
CSN1S1	CASA、CSN1	酪蛋白 $\alpha s 1$
CSNK1E	CKIE、CKI ϵ 、HCKIE	酪蛋白激酶1， ϵ
CSNK2A1		酪蛋白激酶2， $\alpha 1$ 多肽
CSNK2A2	CSNK2A1	酪蛋白激酶2， α 素多肽
CSNK2B		酪蛋白激酶2， β 多肽
CST3		胱抑素C
CST6		胱抑素E/M
CSTA	STF1、STFA	胱抑素A (胱抑蛋白A)
CSTB	CST6、EPM1、PME、STFB	胱抑素B (胱抑蛋白B)
CTAG1A	ESO1、LAGE2A	癌症/睪丸抗原1A
CTAG1B	CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE2A、LAGE2B、NY-ESO-1	癌症/睪丸抗原1B
CTAG2	CAMEL、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE-1a、LAGE-1b、LAGE1、MGC138724、	癌症/睪丸抗原2

	MGC3803	
CTGF	CCN2、IGFBP8	結締組織生長因子
CTNNB1	狃狃蛋白(armadillo)、 β-連環蛋白、CTNNB	連環蛋白(鈣黏蛋白相關蛋白)，β1，88kDa
CTNNBL1	C20orf33、 FLJ21108、NAP、 NYD-SP19、P14、 P14L	連環蛋白，β樣1
CTSB		組織蛋白酶B
CTSD	CLN10、CPSD	組織蛋白酶D
CTSH	ACC-4、ACC-5、 CPSB	組織蛋白酶H
CTSL	CTSL1、FLJ31037	組織蛋白酶L
CUL2		滯蛋白2
CUL5	VACM-1	滯蛋白5
CXCL1	FSP、GRO1、GROa、 MGSA、MGSA-a、 NAP-3、SCYB1	趨化因子(C-X-C基序)配體1 (黑色素瘤生長刺激活性，α)
CXCL10	C7、crg-2、gIP-10、 IFI10、INP10、IP- 10、mob-1、SCYB10	趨化因子(C-X-C基序)配體10
CXCL13	ANGIE、ANGIE2、 BCA-1、BLC、 BLR1L、SCYB13	趨化因子(C-X-C基序)配體13
CXCL2	CINC-2a、GRO2、 GROb、MGSA-b、 MIP-2a、SCYB2	趨化因子(C-X-C基序)配體2
CXCL5	ENA-78、SCYB5	趨化因子(C-X-C基序)配體5
CXCL8	3-10C、AMCF-I、b- ENAP、GCP-1、 GCP1、IL-8、IL8、 K60、LECT、LUCT、 LYNAP、MDNCF、 MONAP、NAF、 NAP-1、NAP1、 SCYB8、TSG-1	趨化因子(C-X-C基序)配體8
CXCL9	CMK、crg-10、 Humig、MIG、 SCYB9	趨化因子(C-X-C基序)配體9
CXCR1	CD181、CDw128a、 CKR-1、CMKAR1、 IL8RA	趨化因子(C-X-C基序)受體1
CXCR2	CD182、CMKAR2、 IL8RB	趨化因子(C-X-C基序)受體2
CXCR4	CD184、D2S201E、	趨化因子(C-X-C基序)受體4

	fusin、HM89、 HSY3RR、LESTR、 NPY3R、NPYR、 NPYY3R	
CYB5R3	DIA1	細胞色素b5還原酶3
CYP19A1	ARO、ARO1、芳香 酶、CPV1、CYAR、 CYP19、P-450AROM	細胞色素P450，家族19，子家 族A，多肽1
CYP1A2	CP12、P3-450	細胞色素P450，家族1，子家 族A，多肽2
CYP2C19	CPCJ、CYP2C、 P450IIC19	細胞色素P450，家族2，子家 族C，多肽19
CYP2E1	CYP2E	細胞色素P450，家族2，子家 族E，多肽1
CYP3A4	CYP3A3	細胞色素P450，家族3，子家 族A，多肽4
CYP3A5	CP35、P450PCN3、 PCN3	細胞色素P450，家族3，子家 族A，多肽5
DAD1	OST2	抗細胞死亡防禦蛋白1
DAPK1	DAPK	死亡相關聯蛋白激酶1
DAXX	DAP6	死亡域相關蛋白
DBI	ACBD1、ACBP	地西洋(Diazepam)結合抑制因 子(GABA受體調節因子，醯基- CoA結合蛋白)
DCC	IGDCC1、NTN1R1	DCC神經突起生長導向因子1受 體
DCDC1		含有雙皮層蛋白域之1
DCN	DSPG2、SLRR1B	核心蛋白聚糖
DDB2	DDBB、FLJ34321、 UV-DDB2	損害特異性DNA結合蛋白2， 48kDa
DDIT3	CHOP、CHOP10、 GADD153	DNA-損害-誘導型轉錄本3
DEFA1	DEF1、DEFA2、HNP- 1、MRS	防禦素， α 1
DEFA1B		防禦素， α 1B
DEFA3	DEF3、HNP-3	防禦素， α 3，嗜中性球特異性
DEK	D6S231E	DEK原癌基因
DES	CMD1I、CSM1、 CSM2	肌間線蛋白
DHFR		二氫葉酸還原酶
DIAPH3	AN、AUNA1、 DRF3、FLJ34705、 NSDAN	透明相關之甲酸精3
DLC1	ARHGAP7、DLC-1、 HP、p122-RhoGAP、	DLC1 Rho GTP酶活化蛋白

	STARD12	
DNAJC2	MPHOSPH11、 MPP11、ZRF1、 ZUO1、zuotin	DnaJ (Hsp40)同源物，子家族 C，成員2
DST	BP240、BPA、 BPAG1、CATX-15、 FLJ13425、 FLJ21489、 FLJ30627、 FLJ32235、 KIAA0728、MACF2	肌張力異常蛋白
DUSP1	CL100、H VH1、 MKP-1、PTPN10	雙特異性磷酸酶1
DUSP14	MKP-L、MKP6	雙特異性磷酸酶14
DUSP4	H VH2、MKP-2、TYP	雙特異性磷酸酶4
DVL3	KIAA0208	蓬亂節極性蛋白3
DYNLL1	DLC1、DLC8、 DNCL1、hdlc1、 LC8、PIN	動力蛋白，輕鏈，LC8型1
DYRK2		雙特異性酪胺酸-(Y)-磷酸化調 節激酶2
E2F1	RBBP3、RBP3	E2F轉錄因子1
E2F3		E2F轉錄因子3
E2F5		E2F轉錄因子5，p130-結合
EBAG9	EB9、RCAS1	雌激素受體結合位點相關抗原9
EDN1	ET1	內皮素1
EEF2	EEF-2、EF2	真核轉譯延伸因子2
EFNA1	ECKLG、EPLG1、 LERK1、TNFAIP4	肝配蛋白-A1
EFNA2	ELF-1、EPLG6、 LERK6	肝配蛋白-A2
EFNA5	AF1、EPLG7、 LERK7	肝配蛋白-A5
EFNB1	CFNS、Elk-L、 EPLG2、LERK2	肝配蛋白-B1
EFNB2	EPLG5、Htk-L、 HTKL、LERK5、 MGC126226、 MGC126227、 MGC126228	肝配蛋白-B2
EFNB3	EPLG8、LERK-8	肝配蛋白-B3
EGF		表皮生長因子
EGFR	ERBB、ERBB1	表皮生長因子受體
EGR1	AT225、G0S30、 KROX-24、NGFI-A、	早期生長反應蛋白1

	TIS8、ZIF-268、 ZNF225	
EI24	EPG4、PIG8、TP53I8	依託泊苷誘導蛋白2.4
EIF3H	eIF3- γ 、eIF3-p40、 eIF3h、EIF3S3	真核轉譯起始因子3，亞單元H
EIF4E	EIF4E1、EIF4EL1、 EIF4F	真核轉譯起始因子4E
EIF4EBP1	4E-BP1、PHAS-I	真核轉譯起始因子4E結合蛋白1
EIF4G1	EIF4F、EIF4G、 p220、PARK18	真核轉譯起始因子4 γ ，1
EIF4H	KIAA0038、 WBSCR1、WSCR1	真核轉譯起始因子4H
EIF5A	EIF-5A、EIF5A1、 MGC104255、 MGC99547	真核轉譯起始因子5A
ELANE	ELA2、HLE、HNE、 NE	彈性蛋白酶，由嗜中性球表現
ELK3	ERP、NET、SAP2	ELK3，ETS-域蛋白(SRF輔助 蛋白2)
ENC1	ENC-1、KLHL37、 NRPB、PIG10、 TP53I10	外胚層神經皮層1 (具有BTB域)
ENG	CD105、END、 HHT1、ORW、ORW1	內皮因子
ENO1	ENO1L1、MBP-1、 MPB1、PPH	烯醇酶1，(α)
ENO2		烯醇酶2 (γ ，神經元)
ENPP2	ATX、PD-I α 、PDNP2	外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 2
EPAS1	bHLHe73、HIF2A、 HLF、MOP2、PASD2	內皮PAS域蛋白1
EPCAM	17-1A、323/A3、 CD326、CO-17A、 EGP-2、EGP34、 EGP40、Ep-CAM、 ESA、GA733-2、 HEA125、KS1/4、 KSA、Ly74、M4S1、 MH99、MIC18、MK- 1、MOC31、TACST- 1、TACSTD1、 TROP1	上皮細胞黏附分子
EPHA1	EPH、EPHT、EPHT1	EPH受體A1
EPHA2	ECK	EPH受體A2
EPHA3	ETK、ETK1、HEK、	EPH受體A3

	HEK4、TYRO4	
EPHA4	Hek8、TYRO1	EPH受體A4
EPHA7	Hek11	EPH受體A7
EPHA8	EEK、Hek3	EPH受體A8
EPHB2	DRT、EPHT3、 ERK、Hek5、Tyro5	EPH受體B2
EPHB3	ETK2、Hek2、Tyro6	EPH受體B3
EPHB4	HTK、Tyro11	EPH受體B4
EPHX1	EPHX	環氧化物水解酶1，微粒體(異生物質)
EPO	EP	紅細胞生成素
EPOR		紅細胞生成素受體
ERBB2	CD340、HER-2、 HER2、NEU、NGL	V-erb-b2禽紅細胞白血病毒 致癌基因同源物2
ERBB3	HER3、LCCS2	V-erb-b2禽紅細胞白血病毒 致癌基因同源物3
ERBB4	ALS19	V-erb-b2禽紅細胞白血病毒 致癌基因同源物4
ERCC1	RAD10	切除修復交叉互補組1
ERCC2	EM9、MAG、 MGC102762、 MGC126218、 MGC126219、 TFIIH、XPD	切除修復交叉互補組2
ERCC3	BTF2、GTF2H、 RAD25、TFIIH、XPB	切除修復交叉互補組3
ERCC4	FANCD1、RAD1、XPF	切除修復交叉互補組4
ERCC5	ERCC1、XPG	切除修復交叉互補組5
ERCC6	ARMD5、CKN2、 CSB、RAD26	切除修復交叉互補組6
ESR1	Era、ESR、NR3A1	雌激素受體1
ESR2	Erb、NR3A2	雌激素受體2 (ER β)
ETHE1	HSCO、YF13H12	乙基丙二酸腦病1
ETV4	E1A-F、E1AF、PEA3	Ets變體4
ETV5	ERM	Ets變體5
EXT1	LGCR、LGS、ttv	埃斯托新(Exostosin)糖基轉移 酶1
EZH2	ENX-1、EZH1、 KMT6、KMT6A	橘皮2多峰房抑制複合物2亞單 元之增強子
EZR	VIL2	埃茲蛋白
F13A1	F13A	凝血因子XIII，A1多肽
F13B	FXIIIB	凝血因子XIII，B多肽
F2		凝血因子II (凝血酶)
F3	CD142	凝血因子III (凝血酶元激酶，

		組織因子)
FABP1	L-FABP	脂肪酸結合蛋白1，肝
FABP2	I-FABP	脂肪酸結合蛋白2，腸
FABP4	A-FABP、aP2	脂肪酸結合蛋白4，脂肪細胞
FABP5	E-FABP、KFABP、PA-FABP	脂肪酸結合蛋白5 (與牛皮癬相關聯)
FADD	GIG3、MORT1	Fas (TNFRSF6)相關死亡域蛋白
FAF1	CGI-03、hFAF1、HFAF1s、UBXD12、UBXN3A	Fas (TNFRSF6)相關因子1
FAM129A	C1orf24、GIG39、NIBAN	序列相似性家族129，成員A
FAP	DPPIV	成纖維細胞活化蛋白， α
FAS	APO-1、APT1、CD95、FAS1、TNFRSF6	Fas細胞表面死亡受體
FASLG	APT1LG1、CD178、FasL、TNFSF6	Fas配體(TNF超家族，成員6)
FASN	FAS、SDR27X1	脂肪酸合成酶
FBXO6	FBG2、FBS2、FBX6、Fbx6b	F-box蛋白6
FCER2	CD23、CD23A、CLEC4J、FCE2	IgE之Fc片段，低親和力II，針對(CD23)之受體
FEN1	FEN-1、MF1、RAD2	瓣結構特異性核酸內切酶1
FES	FPS	FES原癌基因，酪胺酸激酶
FGA		纖維蛋白原 α 鏈
FGB		纖維蛋白原 β 鏈
FGF1	AFGF、ECGF、ECGF- β 、ECGFA、ECGFB、FGF- α 、FGFA、GLIO703、HBGF1	成纖維細胞生長因子1 (酸性)
FGF17	FGF-13	成纖維細胞生長因子17
FGF18	FGF-18、ZFGF5	成纖維細胞生長因子18
FGF19		成纖維細胞生長因子19
FGF2	FGFB	成纖維細胞生長因子2 (鹼性)
FGF23		成纖維細胞生長因子23
FGF3	HBGF-3、INT2	成纖維細胞生長因子3
FGF4	HBGF-4、HST、HST-1、HSTF1、K-FGF、KFGF	成纖維細胞生長因子4
FGF6		成纖維細胞生長因子6
FGF7	KGF	成纖維細胞生長因子7
FGF8	AIGF	成纖維細胞生長因子8 (由雄性

		素誘導)
FGF9		成纖維細胞生長因子9
FGFR1	BFGFR、CD331、CEK、FLG、FLT2、H2、H3、H4、H5、KAL2、N-SAM	成纖維細胞生長因子受體1
FGFR2	BEK、CD332、CEK3、CFD1、ECT1、JWS、K-SAM、KGFR、TK14、TK25	成纖維細胞生長因子受體2
FGFR3	ACH、CD333、CEK2、JTK4	成纖維細胞生長因子受體3
FGFR4	CD334、JTK2	成纖維細胞生長因子受體4
FGG		纖維蛋白原 γ 鏈
FHIT	AP3Aase、FRA3B	脆性組胺酸三聯體
FIGF	VEGF-D、VEGFD	C-fos誘導之生長因子(血管內皮生長因子D)
FKBP5	FKBP51、FKBP54、P54、PPIase、Ptg-10	FK506結合蛋白5
FKBP8	FKBP38、FKBPr38	FK506結合蛋白8，38kDa
FLT1	FLT、VEGFR1	Fms相關酪胺酸激酶1
FLT4	PCL、VEGFR3	Fms相關酪胺酸激酶4
FMO5		含有黃素單加氧酶5
FN1	CIG、FINC、GFND2、LETS、MSF	纖連蛋白1
FOLH1	FOLH、GCP2、GCPII、NAALAD1、NAALAdase、PSM、PSMA	葉酸水解酶(前列腺特異性膜抗原) 1
FOS	AP-1、c-fos	FBJ鼠骨肉瘤病毒致癌基因同源物
FOSL1	fra-1	FOS樣抗原1
FOXJ1	FKHL13、HFH-4、HFH4	叉頭框J1
FOX M1	FKHL16、HFH-11、HNF-3、INS-1、MPHOSPH2、MPP2、TGT3、trident	叉頭框M1
FOXO1	FKH1、FKHR、FOXO1A	叉頭框O1
FOXO3	AF6q21、FKHRL1、FOXO2、FOXO3A	叉頭框O3
FOXQ1	HFH1	叉頭框Q1
FSCN1	FLJ38511、p55、SNL	肌成束肌動蛋白-捆綁蛋白1

FSHB		卵泡刺激激素， β 多肽
FST	FS	卵泡抑素
FTH1	FHC、FTH、FTHL6、 PIG15、PLIF	鐵蛋白，重多肽1
FTL	MGC71996、NBIA3	鐵蛋白，輕多肽
FZD1	DKFZp564G072	捲曲類受體1
FZD2		捲曲類受體2
G6PD	G6PD1	葡萄糖-6-磷酸去氫酶
GADD45A	DDIT1、GADD45	生長停滯及DNA-損害誘導， α
GADD45G	CR6、DDIT2、 GADD45 γ 、GRP17	生長停滯及DNA-損害誘導， γ
GAS1		生長停滯特異性1
GAST	GAS	胃泌素
GATA3	HDR	GATA結合蛋白3
GCLM	GLCLR	麩胺酸鹽-半胱胺酸連接酶，修飾亞單元
GDF15	MIC-1、MIC1、NAG-1、 PDF、PLAB、PTGFB	生長分化因子15
GDNF	ATF1、ATF2、HFB1- GDNF	膠質細胞衍生之神經營養因子
GH1	GH、GH-N、GHN、 hGH-N	生長激素1
GH2	GH-V、GH2、GHL、 GHV、hGH-V	生長激素2
GJA1	CX43、GJAL、 ODD、ODDD、 ODOD、SDTY3	間隙連接蛋白， α 1，43kDa
GJB5	CX31.1	間隙連接蛋白， β 5，31.1kDa
GLO1	GLOD1	醛酮變位酶I
GMNN	Gem	聯會蛋白，DNA複製抑制因子
GNAS	GNAS1、GNASXL、 GPSA、NESP、 NESP55、SCG6	GNAS複雜基因座
GPA33	A33	醣蛋白A33 (跨膜)
GPC3	DGSX、OCI-5、 SDYS、SGB、 SGBS、SGBS1	磷脂醯肌醇聚糖3
GPI	AMF、NLK	葡萄糖-6-磷酸鹽異構酶
GPX1		麩胱甘肽過氧化物酶1
GPX2	GSHPX-GI	麩胱甘肽過氧化物酶2 (胃腸)
GRB10		生長因子受體結合蛋白10
GRB2	NCKAP2	生長因子受體結合蛋白2
GRB7		生長因子受體結合蛋白7
GSK3A		肝醣合成酶激酶3 α

GSN	DKFZp313L0718	凝溶膠蛋白
GSR		麩胱甘肽還原酶
GSTM1	GST1、H-B、MU	麩胱甘肽S-轉移酶mu 1
GSTM3	GST5	麩胱甘肽S-轉移酶mu 3 (腦)
GSTP1	FAES3、GST3、GSTP	麩胱甘肽S-轉移酶pi 1
HDAC10	DKFZP761B039	組蛋白去乙醯酶10
HDAC2	RPD3、YAF1	組蛋白去乙醯酶2
HDAC5	FLJ90614、KIAA0600、NY-CO-9	組蛋白去乙醯酶5
HGF	DFNB39、F-TCF、HGFB、HPTA、SF	肝細胞生長因子(肝細胞生長因子A；散射因子)
HGFAC	HGFA、HGFAP	HGF活化因子
HIF1A	bHLHe78、HIF-1 α 、HIF1、MOP1、PASD8	缺氧誘導因子1， α 亞單元(鹼性螺旋-環-螺旋轉錄因子)
HIP1R	FLJ14000、HIP12、HIP3、ILWEQ、KIAA0655	杭丁頓蛋白相互作用蛋白1相關蛋白
HIST1H2AC	H2AFL	組蛋白群集1，H2ac
HK1		己糖激酶1
HK2		己糖激酶2
HLA-G		主要組織相容性複合物，I類，G
HMGA1	HMG1Y	高遷移率組AT-hook 1
HMGA2	BABL、HMGIC、LIPO	高遷移率組AT-hook 2
HMOX1	bK286B10、HO-1	血紅素加氧酶(脫環) 1
HOXA5	HOX1、HOX1C	同源異型盒A5
HOXA9	HOX1、HOX1G	同源異型盒A9
HP		結合珠蛋白
HPGD	SDR36C1	經前列腺素去氫酶15-(NAD)
HPN	TMPRSS1	第二型穿膜絲胺酸蛋白酶(Hepsin)
HRAS	HRAS1	哈維大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物
HSF1	HSTF1	熱休克轉錄因子1
HSP90AA1	FLJ31884、Hsp89、Hsp90、HSP90N、HSPC1、HSPCA	熱休克蛋白90kDa α (細胞溶質)，A類成員1
HSP90AB1	HSPC2、HSPCB	熱休克蛋白90kDa α (細胞溶質)，B類成員1
HSP90B1	GP96、GRP94、TRA1	熱休克蛋白90kDa β (Grp94)，成員1
HSPA1A	HSP70-1、HSPA1	熱休克70kDa蛋白1A
HSPA1B	HSP70-2	熱休克70kDa蛋白1B

HSPA1L	HSP70-HOM、hum70t	熱休克70kDa蛋白1樣
HSPA2		熱休克70kDa蛋白2
HSPA4	HS24/P52、HSPH2	熱休克70kDa蛋白4
HSPA8	HSC70、HSC71、 HSP73、HSPA10	熱休克70kDa蛋白8
HSPB1	Hs.76067、Hsp25、 HSP27、HSP28	熱休克27kDa蛋白1
HSPD1	GROEL、HSP60、 SPG13	熱休克60kDa蛋白1 (伴隨蛋白)
HSPE1	CPN10、GROES	熱休克10kDa蛋白1
HSPH1	HSP105A、 HSP105B、 KIAA0201、NY-CO- 25	熱休克105kDa/110kDa蛋白1
IBSP	BSP、BSP-II、SP-II	整合素結合唾液蛋白
ICAM1	BB2、CD54	細胞間黏附分子1
ID1	bHLHb24、 dJ857M17.1.2	DNA結合抑制因子1，顯性負 螺旋-環-螺旋蛋白
ID2	bHLHb26、GIG8	DNA結合抑制因子2，顯性負 螺旋-環-螺旋蛋白
ID3	bHLHb25、HEIR-1	DNA結合抑制因子3，顯性負 螺旋-環-螺旋蛋白
IDO1	IDO、INDO	吡啶胺2,3-雙加氧酶1
IFNA1	IFL、IFN、IFN- α 、 IFN- α D、IFNA13、 IFNA@	干擾素， α 1
IFNA13		干擾素， α 13
IFNAR1	IFNAR、IFRC	干擾素(α 、 β 及 ω)受體1
IFNAR2	IFNABR	干擾素(α 、 β 及 ω)受體2
IFNB1	IFB、IFF、IFNB	干擾素， β 1，成纖維細胞
IFNG		干擾素， γ
IGF1	IGF-I、IGF1A、IGFI	胰島素樣生長因子1 (生長調節 素C)
IGF1R	CD221、IGFIR、 IGFR、JTK13、 MGC18216	胰島素樣生長因子1受體
IGF2	C11orf43、 FLJ44734、IGF-II	胰島素樣生長因子2
IGF2R	CD222、CIMPR、 M6P-R、MPR1、 MPRI	胰島素樣生長因子2受體
IGFBP2	IBP2	胰島素樣生長因子結合蛋白2， 36kDa
IGFBP3	BP-53、IBP3	胰島素樣生長因子結合蛋白3
IL10	CSIF、IL-10、	白介素10

	IL10A、TGIF	
IL11	AGIF、IL-11	白介素11
IL12A	CLMF、IL-12A、 NFSK、NKSF1、p35	白介素12A
IL13	ALRH、BHR1、IL- 13、MGC116786、 MGC116788、 MGC116789、P600	白介素13
IL13RA2	CD213a2、CT19、IL- 13R、IL13BP	白介素13受體， $\alpha 2$
IL15	IL-15、MGC9721	白介素15
IL16	FLJ16806、 FLJ42735、 HsT19289、IL-16、 LCF、prIL-16	白介素16
IL17A	CTLA8、IL-17、IL- 17A、IL17	白介素17A
IL17B	IL-17B、IL-20、 MGC138900、 MGC138901、NIRF、 ZCYTO7	白介素17B
IL18	IGIF、IL-18、IL-1g、 IL1F4	白介素18
IL1A	IL-1A、IL1、IL1- α 、 IL1F1	白介素1， α
IL1B	IL-1B、IL1-B、IL1F2	白介素1， β
IL1R1	CD121A、D2S1473、 IL1R、IL1RA	白介素1受體，I型
IL1R2	CD121b、IL1RB	白介素1受體，II型
IL1RN	ICIL-1RA、IL-1RN、 IL1F3、IL1RA、 IRAP、MGC10430	白介素1受體拮抗因子
IL2	IL-2、TCGF	白介素2
IL24	C49A、FISP、IL-24、 IL10B、mda-7、Mob- 5、ST16	白介素24
IL2RA	CD25、IDDM10、 IL2R	白介素2受體， α
IL2RB	CD122、IL15RB	白介素2受體， β
IL2RG	CD132、CIDX、 IMD4、SCIDX1	白介素2受體， γ
IL4	BCGF-1、BCGF1、 BSF1、IL-4、 MGC79402	白介素4
IL4R	CD124	白介素4受體

IL5	EDF、IL-5、TRF	白介素5
IL6	BSF2、HGF、HSF、IFNB2、IL-6	白介素6
IL6R	CD126	白介素6受體
IL6ST	CD130、GP130	白介素6訊號轉導子
IL7	IL-7	白介素7
IL9	HP40、IL-9、P40	白介素9
ILF3	DRBP76、MPHOSPH4、MPP4、NF90、NFAR-1	白介素增強子結合因子3，90kDa
ILK		整合素連接之激酶
INHBA		抑制素， β A
INHBB		抑制素， β B
INS	IDDM1、IDDM2	胰島素
IRF1	MAR	干擾素調節因子1
IRF4	LSIRF、MUM1	干擾素調節因子4
ITGA1	CD49a、VLA1	整合素， α 1
ITGA2	CD49B	整合素， α 2 (CD49B，VLA-2受體之 α 2亞單元)
ITGA2B	CD41、CD41B、GP2B、PPP1R93	整合素， α 2b (IIb/IIIa複合物之血小板糖蛋白IIb，抗原CD41)
ITGA3	CD49c、GAP-B3、MSK18、VCA-2、VLA3a	整合素， α 3 (抗原CD49C，VLA-3受體之 α 3亞單元)
ITGA4	CD49D	整合素， α 4 (抗原CD49D，VLA-4受體之 α 4亞單元)
ITGA5	CD49e、FNRA	整合素， α 5 (纖連蛋白受體， α 多肽)
ITGA6	CD49f	整合素， α 6
ITGAM	CD11B、CR3A、MAC-1	整合素， α M (補體組分3受體3亞單元)
ITGAV	CD51、MSK8、VNRA、VTNR	整合素， α V
ITGB1	CD29、FNRB、GPIIA、MDF2、MSK12	整合素， β 1 (纖連蛋白受體， β 多肽，抗原CD29包括MDF2、MSK12)
ITGB3	CD61、GP3A、GPIIIa	整合素， β 3 (血小板糖蛋白IIIa，抗原CD61)
ITGB4	CD104	整合素， β 4
ITGB5		整合素， β 5
ITGB6		整合素， β 6
ITGB8		整合素， β 8
ITIH4	H4P、IHRP、ITIHL1	間- α -胰蛋白酶抑制因子重鏈家族，成員4
JKAMP	C14orf100、CDA06、	JNK1/MAPK8相關膜蛋白

	HSPC213、 HSPC327、JAMP	
JTB	hJT	跳躍異位斷裂點
JUN	AP-1、c-Jun	Jun原癌基因
JUND	AP-1	Jun D原癌基因
JUP	CTNNG、DP3、 DPIII、PDGB、PKGB	交界斑磁球蛋白
KAT2B	GCN5、GCN5L、 P/CAF、PCAF	K(離胺酸)乙醯基轉移酶2B
KDR	CD309、FLK1、 VEGFR、VEGFR2	激酶嵌入域受體(III型受體酪胺 酸激酶)
KIF2A	HK2、KIF2	致動蛋白重鏈成員2A
KIF2C	CT139、KNSL6、 MCAK	致動蛋白家族成員2C
KISS1		KiSS-1轉移抑制因子
KIT	C-Kit、CD117、 PBT、SCFR	V套組哈迪-祖克曼4貓肉瘤病毒 致癌基因同源物
KITLG	FPH2、Kitl、KL-1、 MGF、SCF、SF	KIT配體
KLF4	EZF、GKLF	Kruppel樣因子4 (腸)
KLF5	BTEB2、CKLF、 IKLF	Kruppel樣因子5 (腸)
KLK10	NES1、PRSSL1	激肽釋放酶相關肽酶10
KLK11	PRSS20、TLSP	激肽釋放酶相關肽酶11
KLK13	KLK-L4	激肽釋放酶相關肽酶13
KLK14	KLK-L6	激肽釋放酶相關肽酶14
KLK15	ACO、HSRNASPH、 prostinogen	激肽釋放酶相關肽酶15
KLK2		激肽釋放酶相關肽酶2
KLK3	APS、PSA	激肽釋放酶相關肽酶3
KLK4	EMSP、EMSP1、 KLK-L1、PRSS17、 PSTS	激肽釋放酶相關肽酶4
KLK5	KLK-L2、SCTE	激肽釋放酶相關肽酶5
KLK6	Bssp、Klk7、甘油磷 酸鈣、PRSS18、 PRSS9	激肽釋放酶相關肽酶6
KLK7	PRSS6、SCCE	激肽釋放酶相關肽酶7
KLK8	HNP、絲胺酸蛋白酶、 卵素、PRSS19、 TADG14	激肽釋放酶相關肽酶8
KLRK1	CD314、 D12S2489E、KLR、 NKG2-D、NKG2D	殺手細胞凝集素樣受體子家族 K，成員1
KRAS	KRAS1、KRAS2	克爾斯滕大鼠肉瘤病毒致癌基

		因同源物
KRT13	CK13、K13、 MGC161462、 MGC3781	角蛋白13
KRT14	EBS3、EBS4	角蛋白14
KRT15	CK15、K15、K1CO	角蛋白15
KRT17	PCHC1	角蛋白17
KRT18		角蛋白18
KRT19	CK19、K19、K1CS、 MGC15366	角蛋白19
KRT4	CK4、CYK4、K4	角蛋白4
KRT8	CARD2、CK8、 CYK8、K2C8、K8、 KO	角蛋白8
LALBA	LYZL7	乳白蛋白， α -
LAMB1	CLM	層連結蛋白， β 1
LAMC1	LAMB2	層連結蛋白， γ 1 (原名LAMB2)
LCN1	MGC71975、PMFA、 TLC、TP、VEGP	脂質運載蛋白1
LDHA		乳酸鹽去氫酶A
LEP	OB、OBS	瘦素
LGALS3	GALIG、LGALS2、 MAC-2	凝集素，半乳糖苷-結合，可溶 性，3
LGALS3BP	90K、BTBD17B、 CyCAP、gp90、 M2BP、MAC-2-BP、 TANGO10B	凝集素，半乳糖苷結合，可溶 性，3結合蛋白
LGALS4	GAL4	凝集素，半乳糖苷結合，可溶 性，4
LGI1	EPITEMPIN、EPT、 ETL1、IB1099	富白胺酸神經膠質瘤滅活蛋白1
LGMN	LGMN1、PRSC1	豆莢蛋白
LHB	CGB4、hLHB、LSH- B	促黃體激素 β 多肽
LHX1	LIM-1、LIM1	LIM同源異型盒1
LIF	CDF、DIA、HILDA	白血病抑制因子
LIG4		連接酶IV，DNA，ATP依賴性
LIMK1	LIMK	LIM域激酶1
LMNA	CMD1A、HGPS、 LGMD1B、LMN1、 LMNL1、PRO1	核片層蛋白A/C
LRP1B	LRP-DIT、LRPDIT	低密度脂蛋白受體相關蛋白1B
LRP6	ADCAD2	低密度脂蛋白受體相關蛋白6
LTA	LT、TNFB、TNFSF1	淋巴毒素 α
LTA4H		白三烯A4水解酶

LTB	p33、TNFC、TNFSF3	淋巴毒素β (TNF超家族，成員3)
LTBR	D12S370、TNF-R-III、TNFCR、TNFR-RP、TNFR2-RP、TNFRSF3	淋巴毒素β受體(TNFR超家族，成員3)
LTF	HLF2	乳運鐵蛋白
MAD2L1	HSMAD2、MAD2	MAD2有絲分裂阻滯缺陷樣蛋白1 (酵母)
MAD2L2	MAD2B、POLZ2、REV7	MAD2有絲分裂阻滯缺陷樣蛋白2 (酵母)
MAGEA3	CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MGC14613	黑色素瘤抗原家族A，3
MAGEA4	CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、MAGE4B、MGC21336	黑色素瘤抗原家族A，4
MAGEA6	CT1.6、MAGE6	黑色素瘤抗原家族A，6
MAGEB5	CT3.3、MAGE-B5	黑色素瘤抗原家族B，5
MAGEB6	CT3.4、FLJ40242、MAGE-B6、MAGEB6A	黑色素瘤抗原家族B，6
MAGEC1	CT7、CT7.1、MAGE-C1、MGC39366	黑色素瘤抗原家族C，1
MAGEC2	CT10、MAGE-C2、MAGEE1	黑色素瘤抗原家族C，2
MAGEC3	CT7.2、HCA2、MAGE-C3	黑色素瘤抗原家族C，3
MAGED1	DLXIN-1、NRAGE	黑色素瘤抗原家族D，1
MAGED2	11B6、BCG1、HCA10、JCL-1、MAGE-D2、MAGED、MGC8386	黑色素瘤抗原家族D，2
MAGI1	AIP3、BAIAP1、BAP1、MAGI-1、TNRC19、WWP3	膜相關烏苷酸激酶，含WW及PDZ域蛋白1
MAP2K1	MAPKK1、MEK1、PRKMK1	有絲分裂原活化蛋白激酶1
MAP2K2	MEK2、PRKMK2	有絲分裂原活化蛋白激酶2
MAP2K4	JNKK1、MEK4、MKK4、PRKMK4、SERK1	有絲分裂原活化蛋白激酶4
MAPK1	ERK、ERK2、MAPK2、p41mapk、	有絲分裂原活化蛋白激酶1

	PRKM1、PRKM2	
MAPK14	CSBP1、CSBP2、 CSPB1、Mxi2、p38、 PRKM14、PRKM15	有絲分裂原活化蛋白激酶14
MAPK3	ERK1、p44erk1、 p44mapk、PRKM3	有絲分裂原活化蛋白激酶3
MAPK7	BMK1、ERK5、 PRKM7	有絲分裂原活化蛋白激酶7
MAPK8	JNK、JNK1、 PRKM8、SAPK1	有絲分裂原活化蛋白激酶8
MAPKAPK2		有絲分裂原活化蛋白激酶活化 之蛋白激酶2
MBD1	CXXC3、PCM1	甲基-CpG結合域蛋白1
MBD2		甲基-CpG結合域蛋白2
MBD4	MED1	甲基-CpG結合域蛋白4
MCL1	BCL2L3、Mcl-1	骨髓細胞白血病1
MCM2	BM28、CCNL1、 cdc19、CDCL1、 D3S3194、KIAA0030	微小染色體維持複合物組分2
MCM3		微小染色體維持複合物組分3
MCM5	CDC46	微小染色體維持複合物組分5
MCM7	CDC47、MCM2、 PPP1R104	微小染色體維持複合物組分7
MDH1		蘋果酸鹽去氫酶1，NAD (可溶 性)
MDK	FLJ27379、MK、 NEGF2	肝素結合細胞因子(神經突生長 促進因子2)
MDM2	HDM2、MGC5370	MDM2原癌基因，E3泛素蛋白 連接酶
MECP2	MRX16、MRX79、 RTT	甲基CpG結合蛋白2
MED1	CRSP1、CRSP200、 DRIP230、PBP、 PPARBP、 PPARGBP、RB18A、 TRAP220、TRIP2	介導複合物亞單元1
MET	HGFR、RCCP2	MET原癌基因，受體酪胺酸激 酶
MFGE8	BA46、EDIL1、 hP47、HsT19888、 MFG-E8、 OAcGD3S、SED1、 SPAG10	乳脂肪球-EGF因子8蛋白
MGMT		O-6-甲基鳥嘌呤-DNA甲基轉移 酶

MIA	CD-RAP	黑色素瘤抑制活性
MIF	GIF、GLIF	巨噬細胞遷移抑制因子(醣基化-抑制因子)
MKI67	MIB-、PPP1R105	增殖標誌物Ki-67
MLH1	COCA2、FCC2、HNPCC、HNPCC2	MutL同源物1
MLLT11	AF1Q	髓樣/淋巴或混合譜系白血病(三胸基因(trithorax)同源物，果蠅)；轉位至11
MME	CALLA、CD10、NEP	膜金屬內肽酶
MMP1	CLG	基質金屬肽酶1 (間質膠原蛋白酶)
MMP10	STMY2	基質金屬肽酶10 (基質溶素2)
MMP11	STMY3	基質金屬肽酶11 (基質溶素3)
MMP12	HME	基質金屬肽酶12 (巨噬細胞彈性蛋白酶)
MMP13	CLG3	基質金屬肽酶13 (膠原蛋白酶3)
MMP14	MT1-MMP	基質金屬肽酶14 (膜嵌入)
MMP15	MT2-MMP、MTMMP2、SMCP-2	基質金屬肽酶15 (膜嵌入)
MMP16	C8orf57、DKFZp761D112、MT3-MMP	基質金屬肽酶16 (膜嵌入)
MMP2	CLG4、CLG4A、TBE-1	基質金屬肽酶2 (白明膠酶A，72kDa白明膠酶，72kDa IV型膠原蛋白酶)
MMP3	STMY、STMY1	基質金屬肽酶3 (基質溶素1，前白明膠酶)
MMP7	MPSL1、PUMP-1	基質金屬肽酶7 (基質溶解因子，子宮)
MMP8	CLG1	基質金屬肽酶8 (嗜中性球膠原蛋白酶)
MMP9	CLG4B	基質金屬肽酶9 (白明膠酶B，92kDa白明膠酶，92kDa IV型膠原蛋白酶)
MPO		髓過氧化物酶
MRE11A	ATLD、MRE11	MRE11減數分裂重組11同源物A (釀酒酵母)
MSH6	GTBP	MutS同源物6
MSLN	CAK1、MPF	間皮素
MSMB	IGBF、MSP、MSPB、PN44、PRPS、PSP、PSP-94、PSP57、PSP94	微精原蛋白，β-
MSR1	CD204、SCARA1	巨噬細胞清道夫受體1

MT1A	MT1、MT1S	金屬硫蛋白1A
MT1G	MT1、MT1K	金屬硫蛋白1G
MTA1		轉移相關蛋白1
MUC1	ADMCKD、 ADMCKD1、CD227、 MCD、MCKD、 MCKD1、PEM、PUM	細胞表面相關黏蛋白1
MUTYH	MYH	MutY同源物
MVP	LRP、VAULT1	主要穹窿蛋白
MXI1	bHLHc11、MAD2、 MXD2、MXI	MAX相互作用物1，二聚化蛋白
MYBL2	B-MYB、BMYB	V-myb禽成髓細胞瘤病毒致癌基因同源物樣2
MYC	bHLHe39、c-Myc、 MYCC	V-myc禽骨髓細胞瘤病毒致癌基因同源物
MYOCD	MYCD	心肌素
MYOD1	bHLHc1、MYF3、 MYOD、PUM	肌源性分化因子1
MYOG	bHLHc3、MYF4	肌細胞生成素(肌源性因子4)
NAGA	D22S674	N-乙醯基半乳糖胺酶， α -
NAIP	BIRC1、NLRB1	NLR家族，細胞凋亡抑制蛋白
NAMPT	PBEF、PBEF1	菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶
NAT2	AAC2	N-乙醯基轉移酶2 (芳基胺N-乙醯基轉移酶)
NCAM1	CD56、NCAM	神經細胞黏附分子1
NCOA3	ACTR、AIB1、 bHLHe42、 CAGH16、KAT13B、 p/CIP、RAC3、SRC- 3、SRC3、TNRC16、 TRAM-1	核受體共活化因子3
NDRG1	CAP43、DRG1、 NDR1、RTP、TDD5	N-myc下游調節基因1
NEDD8	Nedd-8	神經前體細胞表現發育下調基因8
NEO1	HsT17534、 IGDCC2、NGN、 NTN1R2	再生蛋白1
NFKB1	KBF1、NF- κ B、NF- kB1、NF κ B、NFKB- p50、p105、p50	B細胞中之 κ 輕鏈多肽基因增強子之核因子1
NFKB2	LYT-10、NF-kB2、 p105、p52	B細胞中之 κ 輕鏈多肽基因增強子之核因子2 (p49/p100)
NFKBIA	I κ B α 、IKBA、MAD- 3、NFKBI	B細胞抑制因子中之 κ 輕鏈多肽基因增強子之核因子， α

NFKBIE	IKBE	B細胞抑制因子中之κ輕鏈多肽 基因增強子之核因子，ε
NGF	NGFB	神經生長因子(β多肽)
NGFR	CD271、p75NTR、 TNFRSF16	神經生長因子受體
NKX3-1	BAPX2、NKX3.1、 NKX3A	NK3同源異型盒1
NME1	NDPKA、NM23、 NM23-H1	NME/NM23核苷二磷酸激酶1
NME2	NDPKB、NM23-H2	NME/NM23核苷二磷酸激酶2
NOS1	nNOS、NOS	一氧化氮合成酶1 (神經元)
NOS2	HEP-NOS、iNOS、 NOS、NOS2A	一氧化氮合成酶2，可誘導
NOS3	ECNOS、eNOS	一氧化氮合成酶3 (內皮細胞)
NOTCH1	TAN1	Notch 1
NOTCH2		Notch 2
NOTCH3	CADASIL、CASIL	Notch 3
NQO1	DHQU、DIA4、 DTD、NMOR1、QR1	NAD(P)H去氫酶，醌1
NR0B1	AHC、AHCH、 DAX1、DSS、NR0B1	核受體子家族0，B組，成員1
NRG1	GGF、HGL、HRG、 NDF、NRG1-IT2	神經調節蛋白1
NRG2	Don-1、HRG2、 NTAK	神經調節蛋白2
NRG3		神經調節蛋白3
NRP1	CD304、NRP、 VEGF165R	神經纖毛蛋白1
NRP2	VEGF165R2	神經纖毛蛋白2
NTF3	NGF2	神經營養蛋白3
NTF4	GLC10、NT-4/5、 NTF5	神經營養蛋白4
NTHL1	NTH1、OCTS3	Nth核酸內切酶III樣1 (大腸桿 菌)
NTN1	NTN1L	神經突起生長導向因子1
NTRK1	MTC、TRK、TRKA	神經營養性酪胺酸激酶受體1型
NTRK2	TRKB	神經營養性 酪胺酸激酶受體2 型
NTRK3	TRKC	神經營養性 酪胺酸激酶受體3 型
NUDT1	MTH1	Nudix (核苷二磷酸連接部分 X)-型基序1
NUMB	C14orf41	Numb同源物(果蠅)
OGG1	HMMH、HOGG1、 MUTM、OGH1	8-側氧基鳥嘌呤DNA糖苷酶

OR51E2	PSGR	嗅覺受體，家族51，子家族E，成員2
ORM1		血清類黏蛋白1
OSM	MGC20461	製瘤素M
PAGE4	CT16.7、GAGEC1、PAGE-4	P抗原家族，成員4 (與前列腺相關聯)
PAPPA	ASBABP2、DIPLA1、IGFBP-4ase、PAPA、PAPP-A、PAPPA1	妊娠相關血漿蛋白A，人冠毛素1
PARP1	ADPRT、PARP、PPOL	聚(ADP-核糖)聚合酶1
PARVB	CGI-56	Parvin，β
PAX5	BSAP	配對盒5 (Paired box 5)
PAX8		配對盒8
PCNA		增殖細胞核抗原
PDGFA	PDGF-A、PDGF1	血小板源生長因子α多肽
PDGFB	SIS、SSV	血小板源生長因子β多肽
PDGFRA	CD140a、PDGFR2	血小板源生長因子受體，α多肽
PDGFRB	CD140b、JTK12、PDGFR、PDGFR1	血小板源生長因子受體，β多肽
PDZD4	FLJ34125、KIAA1444、LU1、PDZK4、PDZRN4L	含PDZ域蛋白4
PF4	CXCL4、SCYB4	血小板因子4
PGC		胃前液蛋白(胃蛋白酶原C)
PGF	D12S1900、PGFL、PLGF、PlGF-2、SHGC-10760	胎盤生長因子
PGR	NR3C3、PR	黃體酮受體
PHF20	C20orf104、dJ1121G12.1、TDRD20A	PHD指蛋白20
PIGR		聚合免疫球蛋白受體
PIK3CA	PI3K	磷脂酸肌醇-4,5-二磷酸酯3-激酶，催化亞單元α
PIK3R1	GRB1、p85、p85-α	磷酸肌醇-3-激酶，調節亞單元1 (α)
PIK3R2	p85、P85B	磷酸肌醇-3-激酶，調節亞單元2 (β)
PIK3R3	p55	磷酸肌醇-3-激酶，調節亞單元3 (γ)
PIM1	PIM	Pim-1原癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶
PIM2		Pim-2原癌基因，絲胺酸/蘇胺

		酸激酶
PIM3		Pim-3原癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶
PIN1	Dod	肽基脯胺醯基順式/反式異構酶，NIMA相互作用蛋白1
PIP4K2B	PIP5K2B、PIP5KIIB、PIP5KIIβ	磷脂酸肌醇-5-磷酸鹽4-激酶，II型，β
PKM	OIP3、PK3、PKM2、THBP1	丙酮酸鹽激酶，肌肉
PLAT		纖溶酶原活化因子，組織
PLAU	UPA、URK	纖溶酶原活化因子，尿激酶
PLAUR	CD87、UPAR、URKR	纖溶酶原活化因子，尿激酶受體
PLG		纖溶酶原
PLK1	PLK	Polo樣激酶1
PLP1	GPM6C、PLP、SPG2	蛋白脂質蛋白1
PMEPA1	STAG1、TMEPAI	前列腺雄性素誘導跨膜蛋白1
PML	MYL、RNF71、TRIM19	早幼粒細胞白血病
PMP22	GAS-3、HNPP、Sp110	外周髓鞘蛋白22
PNMT	PENT	苯乙醇胺N-甲基轉移酶
POMC	ACTH、CLIP、LPH、MSH、NPP、POC	阿黑皮素原
PON1	ESA、PON	對氧磷酶1
POSTN	OSF-2、骨膜蛋白、PN	骨膜蛋白，成骨細胞特異性因子
POU2F2	OCT2、OTF2	POU 2類同源異型盒2
PPA2	FLJ20459	焦磷酸酶(無機) 2
PPARG	NR1C3、PPARG1、PPARG2、PPARγ	過氧化物酶體增植物活化受體γ
PPARGC1A	PGC1、PGC1A、PPARGC1	過氧化物酶體增植物活化受體γ，共活化因子1 α
PPM1D	PP2C-Δ、Wip1	蛋白磷酸酶，Mg2+/Mn2+依賴性，1D
PPP1R15A	GADD34	蛋白磷酸酶1，調節亞單元15A
PPY	PNP	胰多肽
PRDM13		含PR域蛋白13
PRDM16	KIAA1675、MEL1、MGC166915、PFM13	含PR域蛋白16
PRDX2	MGC4104、NKEFB、PRP、PRX2、PRXII、TDPX1、TSA	過氧化物還原酶2
PRDX4	AOE37-2	過氧化物還原酶4
PRKCA	PKCA	蛋白激酶C，α

PRKCB	PKCB、PRKCB1、PRKCB2	蛋白激酶C，β
PRKCE		蛋白激酶C，ε
PRKCH	PKC-L、PKCL、PRKCL	蛋白激酶C，η
PRKCI	DXS1179E、PKCI	蛋白激酶C，ι
PRKCQ		蛋白激酶C，θ
PRKDC	DNA-PKcs、DNAPK、DNPk1、HYRC、HYRC1、p350、XRCC7	DNA活化蛋白激酶催化多肽
PRL		泌乳素
PROC		蛋白C（凝血因子Va及VIIIa之滅活劑）
PRSS1	TRY1	蛋白酶，絲胺酸，1（胰蛋白酶1）
PSCA		前列腺幹細胞抗原
PSMD4	AF、AF-1、Rpn10、S5A	蛋白酶體（前體，巨蛋白因子）26S亞單元，非ATP酶，4
PTCH1	BCNS、NBCCS、PTCH	碎片蛋白1（Patched 1）
PTCH2		碎片蛋白2
PTGS1	COX1、PGHS-1、PTGHS	前列腺素-內過氧化物合成酶1（前列腺素G/H合成酶及環氧合酶）
PTGS2	COX2	前列腺素-內過氧化物合成酶2（前列腺素G/H合成酶及環氧合酶）
PTH	PTH1	甲狀旁腺激素
PTHLH	HHM、PLP、PTHR、PTHRP	甲狀旁腺激素樣激素
PTK2	FADK、FAK、FAK1、PPP1R71	蛋白酪胺酸激酶2
PTN	HBGF8、HBNF、NEGF1	多效生長因子
PTPRO	GLEPP1、NPHS6、PTP-oc、PTP-U2、PTPU2	蛋白酪胺酸磷酸酶，受體類型，O
PTTG1	EAP1、HPTTG、PTTG、保全素（securin）、TUTR1	垂體腫瘤轉化基因1
PURA	PUR-α、PUR1、PURα	富嘌呤元素結合蛋白A
PZP	CPAMD6	妊娠區蛋白質
RAB11FIP3	eferin、KIAA0665、Rab11-FIP3	RAB11家族相互作用蛋白3（II

		類)
RAB18		RAB18，成員RAS致癌基因家族
RAB25	CATX-8	RAB25，成員RAS致癌基因家族
RAC1	p21-Rac1、Rac-1、TC-25	Ras相關C3肉毒桿菌毒素受質1 (rho家族，小GTP結合蛋白 Rac1)
RAD23A	HHR23A、MGC111083	RAD23同源物A (釀酒酵母)
RAD23B	HHR23B、HR23B、P58	RAD23同源物B (釀酒酵母)
RAD51	BRCC5、HsRad51、HsT16930、RAD51A、RECA	RAD51重組酶
RAD51D	HsTRAD、R51H3、RAD51L3、Trad	RAD51旁系同源物D
RAD52		RAD52同源物(釀酒酵母)
RAD54B	RDH54	RAD54同源物B (釀酒酵母)
RAF1	c-Raf、CRAF、Raf-1	Raf-1原癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶
RARA	NR1B1、RAR	視網酸受體， α
RARB	HAP、NR1B2、RRB2	視網酸受體， β
RARG	NR1B3、RARC	視網酸受體， γ
RASA1	CM-AVM、GAP、p120GAP、p120RASGAP、RASA	RAS p21蛋白活化因子(GTP酶活化蛋白) 1
RB1	OSRC、PPP1R130、RB	視網膜母細胞瘤1
RBBP4	lin-53、NURF55、RbAp48	視網膜母細胞瘤結合蛋白4
RBL1	cp107、p107、PRB1	視網膜母細胞瘤樣1
RBL2	p130、Rb2	視網膜母細胞瘤樣2
RBM6	3G2、DEF-3、DEF3、g16、NY-LU-12	RNA結合基序蛋白6
RBP4		視網醇結合蛋白4，血漿
REL	c-Rel、I-Rel	V-rel禽網狀內皮細胞增生症病毒致癌基因同源物
RELA	NFKB3、p65	V-rel禽網狀內皮細胞增生症病毒致癌基因同源物A
RELB	REL-B	V-rel禽網狀內皮細胞增生症病毒致癌基因同源物B
RET	CDHF12、CDHR16、HSCR1、MEN2A、	Ret原癌基因

	MEN2B、MTC1、PTC、RET51	
RHOA	ARH12、ARHA、Rho12、RhoA、RHOH12	Ras同源物家族成員A
RHOB	ARH6、ARHB、MST081、RhoB、RHOH6	Ras同源物家族成員B
RHOC	ARH9、ARHC、RhoC	Ras同源物家族成員C
RPA2		複製蛋白A2，32kDa
RPL27	L27	核糖體蛋白L27
RPS3	FLJ26283、FLJ27450、MGC87870、S3	核糖體蛋白S3
RPS6KA1	HU-1、RSK、RSK1	核糖體蛋白S6激酶，90kDa，多肽1
RPS6KA3	CLS、HU-3、MRX19、RSK、RSK2	核糖體蛋白S6激酶，90kDa，多肽3
RXRA	NR2B1	類視色素X受體， α
RXRB	H-2RIIBP、NR2B2、RCOR-1	類視色素X受體， β
RXRG	NR2B3	類視色素X受體， γ
S100A1	S100- α 、S100A	S100鈣結合蛋白A1
S100A2	CAN19、S100L	S100鈣結合蛋白A2
S100A4	18A2、42A、CAPL、FSP1、MTS1、P9KA、PEL98	S100鈣結合蛋白A4
S100A6	2A9、CABP、CACY、PRA	S100鈣結合蛋白A6
S100A7	PSOR1、S100A7c	S100鈣結合蛋白A7
S100A8	60B8AG、CAGA、CFAG、CGLA、MRP8、P8	S100鈣結合蛋白A8
S100A9	60B8AG、CAGB、CFAG、CGLB、LIAG、MAC387、MIF、MRP14、NIF、P14	S100鈣結合蛋白A9
S100B	S100 β	S100鈣結合蛋白B
S1PR1	CD363、D1S3362、edg-1、EDG1	神經胺醇-1-磷酸鹽受體1
SAA1	PIG4、SAA、TP53I4	血清類澱粉A1
SAA2		血清類澱粉A2
SART1	Ara1、SNRNP110、Snu66	由T細胞識別之鱗狀細胞癌抗原

SCGB1A1	CC10、CC16、 CCSP、UGB	分泌球蛋白，家族1A，成員1 (子宮球蛋白)
SCGB1D2	LIPB、LPHB	分泌球蛋白，家族1D，成員2
SCGB2A1	LPHC、MGB2、 MGC71973、UGB3	分泌球蛋白，家族2A，成員1
SCGB2A2	MGB1、MGC71974、 UGB2	分泌球蛋白，家族2A，成員2
SDC1	CD138、SDC、 SYND1、多配體蛋白 聚糖	多配體蛋白聚糖1
SELE	CD62E、ELAM、 ELAM1、ESEL	選擇素E
SELL	CD62L、hLHRc、 LAM-1、LAM1、Leu- 8、LNHR、LSEL、 Lyam-1、LYAM1、 PLNHR	選擇素L
SELP	CD62、CD62P、 GMP140、GRMP、 PADGEM、PSEL	選擇素P (顆粒膜蛋白140kDa， 抗原CD62)
SEMA3B	LUCA-1、SemA、 sema5、SEMAA、 semaV	Sema域，免疫球蛋白域(Ig)， 短鹼性域，經分泌，(腦訊號蛋 白) 3B
2-Sep	DIFF6、hNedd5、 KIAA0158、NEDD5、 Pnutl3	隔膜蛋白2
SERPINA1	A1A、A1AT、AAT、 α -1-抗胰蛋白酶、 α 1AT、PI、PI1	絲胺酸蛋白酶抑制蛋白(Serpin) 肽酶抑制因子，A支 (α -1抗蛋 白酶，抗胰蛋白酶)，成員1
SERPINA3	AACT、ACT、 α -1-抗 胰凝乳蛋白酶	絲胺酸蛋白酶抑制蛋白肽酶抑 制因子，A支 (α -1抗蛋白酶， 抗胰蛋白酶)，成員3
SERPINA5	PAI3、PCI、 PLANH3、PROCI	絲胺酸蛋白酶抑制蛋白肽酶抑 制因子，A支 (α -1抗蛋白酶， 抗胰蛋白酶)，成員5
SERPINB2	HsT1201、PAI2、 PLANH2	絲胺酸蛋白酶抑制蛋白肽酶抑 制因子，B支 (卵清蛋白)，成 員2
SERPINB3	HsT1196、SCC、 SCCA1、T4-A	絲胺酸蛋白酶抑制蛋白肽酶抑 制因子，B支 (卵清蛋白)，成 員3
SERPINB4	LEUPIN、PI11、 SCCA-2、SCCA1、 SCCA2	絲胺酸蛋白酶抑制蛋白肽酶抑 制因子，B支 (卵清蛋白)，成 員4
SERPINE1	PAI、PAI1、PLANH1	絲胺酸蛋白酶抑制蛋白肽酶抑

		制因子，E支 (微管連接蛋白，纖維酶原活化子抑制劑1型)，成員1
SERPINF1	EPC-1、PEDF、PIG35	絲胺酸蛋白酶抑制蛋白肽酶抑制因子，F支 (α -2抗血纖維蛋白溶酶，色素上皮衍生因子)，成員1
SFN	YWHAS	人分層蛋白
SHBG	ABP、MGC126834、MGC138391、TEBG	性激素結合球蛋白
SIRT2	SIR2L	去乙酰化酶2
SKP2	FBL1、FBXL1、p45	S期激酶相關蛋白2，E3泛素蛋白連接酶
SLC19A1	FOLT	溶質載體家族19 (葉酸轉位蛋白)，成員1
SLC2A1	DYT18、GLUT、GLUT1、HTLVR	溶質載體家族2 (促進葡萄糖轉位蛋白)，成員1
SLC3A2	4F2、4F2HC、4T2HC、CD98、CD98HC、MDU1、NACAE	溶質載體家族3 (胺基酸轉位蛋白重鏈)，成員2
SLPI	ALK1、ALP、BLPI、HUSI、HUSI-I、WAP4、WFDC4	分泌性白細胞肽酶抑制因子
SMAD1	JV4-1、MADH1、MADR1	SMAD家族成員1
SMAD2	JV18-1、MADH2、MADR2	SMAD家族成員2
SMAD3	HsT17436、JV15-2、MADH3	SMAD家族成員3
SMAD4	DPC4、MADH4	SMAD家族成員4
SMYD3	KMT3E、ZMYND1、ZNFN3A1	含SET及MYND域蛋白3
SOD1	ALS、ALS1、IPOA	超氧化物歧化酶1，可溶性
SOD2		超氧化物歧化酶2，粒線體
SOX1		SRY (性別決定區Y)-盒1
SOX9	CMD1、CMPD1、SRA1	SRY (性別決定區Y)-盒9
SP1		Sp1轉錄因子
SPARC	ON	分泌蛋白，酸性，富含半胱氨酸(骨黏連蛋白)
SPARCL1	MAST9	SPARC樣1 (海維恩(hevin))
SPINK1	PCTT、PSTI、Spink3、TATI	絲胺酸肽酶抑制因子，Kazal 1型
SPINT1	HAI、MANSC2	絲胺酸肽酶抑制因子，Kunitz

		1型
SPINT2	HAI-2、Kop	絲胺酸胺酶抑制因子，Kunitz 2型
SPP1	BNSP、BSPI、ETA-1、OPN	分泌磷蛋白1
SPRR1B	GADD33、SPRR1	小富含脯胺酸之蛋白1B
SPRR3		小富含脯胺酸之蛋白3
SPRY1	hSPRY1	Sprouty同源物1，FGF訊號傳導之拮抗因子(果蠅)
SRC	ASV、c-src、SRC1	SRC原癌基因，非受體酪胺酸激酶
SRD5A1		類固醇-5- α -還原酶， α 多肽1 (3-側氧基-5 α -類固醇 δ 4-去氫酶 α 1)
SRD5A2		類固醇-5- α -還原酶， α 多肽2 (3-側氧基-5 α -類固醇 δ 4-去氫酶 α 2)
SST	SMST	生長激素抑制素
SSX2	CT5.2a、HD21、HOM-MEL-40、MGC119055、MGC15364、MGC3884、SSX	滑膜肉瘤，X斷裂點2
SSX2B	CT5.2b	滑膜肉瘤，X斷裂點2B
ST14	HAI、MT-SP1、PRSS14、SNC19、TMPRSS14	致腫瘤性抑制蛋白14 (結腸癌)
STARD3	es64、MLN64	含StAR相關之脂質轉移(START)域蛋白3
STAT4		轉錄訊號轉導子及活化因子4
STAT5A	MGF、STAT5	轉錄訊號轉導子及活化因子5A
STEAP1	PRSS24、STEAP	前列腺六跨膜上皮抗原1
STMN1	C1orf215、FLJ32206、Lag、LAP18、OP18、PP17、PP19、PR22、SMN	抑微管裝配蛋白1
STRAP	MAWD、pt-wd、UNRIP	絲胺酸/蘇胺酸激酶受體相關蛋白
STT3A	ITM1、MGC9042、STT3-A、TMC	STT3A，寡醣基轉移酶複合物之亞單元(催化)
SULT1E1	EST、STE	磺基轉移酶家族1E，雌激素依賴性，成員1
TAGLN	DKFZp686P11128、	轉凝蛋白

	SM22、SMCC、TAGLN1、WS3-10	
TDRD6	bA446F17.4、CT41.2、NY-CO-45、SPATA36	含Tudor域蛋白6
TEK	CD202b、TIE-2、TIE2、VMCM、VMCM1	TEK酪胺酸激酶，內皮
TERT	EST2、hEST2、TCS1、TP2、TRT	端粒酶逆轉錄酶
TF	PRO1557、PRO2086	轉鐵蛋白
TFAP2B	AP2-B	轉錄因子AP-2 β (活化增強子結合蛋白2 β)
TFDP1	Dp-1、DP1、DRTF1	轉錄因子Dp-1
TFDP2	Dp-2	轉錄因子Dp-2 (E2F二聚化配偶體2)
TFF1	BCEI、D21S21、HP1.A、HPS2、pNR-2、pS2	三葉因子1
TFF2	SML1	三葉因子2
TFF3	HITF、ITF	三葉因子3 (腸)
TFRC	CD71、p90、TFR1	轉鐵蛋白受體
TG	AITD3、TGN	甲狀腺球蛋白
TGFA		轉化生長因子， α
TGFB1	CED、DPD1、TGFB、TGF β	轉化生長因子， β 1
TGFB2		轉化生長因子， β 2
TGFB3	ARVD、ARVD1	轉化生長因子， β 3
TGFBR3	β 聚醣、BGCAN	轉化生長因子， β 受體III
TGM4	TGP	轉麩醯胺酸酶4
TGM7	TGMZ	轉麩醯胺酸酶7
THBS1	THBS、THBS-1、TSP、TSP-1、TSP1	血小板反應蛋白1
THBS2	TSP2	血小板反應蛋白2
THBS4		血小板反應蛋白4
THPO	MGDF、MPLLG、TPO	促血小板生成素
THRA	AR7、EAR-7.1/EAR-7.2、ERBA、ERBA1、NR1A1、THRA1、THRA2、THRA3	甲狀腺激素受體， α
THRB	ERBA- β 、ERBA2、GRTH、NR1A2、PRTH、THR1、	甲狀腺激素受體， β

	THRB1、THRB2	
TIE1	JTK14、TIE	具有免疫球蛋白樣及EGF樣域之酪胺酸激酶1
TIMP1	CLGI、EPO、TIMP	TIMP金屬肽酶抑制因子1
TIMP2	CSC-21K	TIMP金屬肽酶抑制因子2
TIMP3	SFD	TIMP金屬肽酶抑制因子3
TK1		胸苷激酶1，可溶性
TMF1	ARA160、TMF	TATA元件調節因子1
TMPRSS2	PRSS10	跨膜蛋白酶，絲胺酸2
TMPRSS3	DFNB10、DFNB8	跨膜蛋白酶，絲胺酸3
TNC	DFNA56、HXB、MGC167029、TN	肌腱蛋白C
TNF	DIF、TNF- α 、TNFA、TNFSF2	腫瘤壞死因子
TNFAIP2	B94、EXOC3L3	腫瘤壞死因子， α 誘導蛋白2
TNFAIP3	A20、OTUD7C	腫瘤壞死因子， α 誘導蛋白3
TNFRSF10A	Apo2、CD261、DR4、TRAILR-1	腫瘤壞死因子受體超家族，成員10a
TNFRSF10B	CD262、DR5、KILLER、TRAIL-R2、TRICK2A、TRICKB	腫瘤壞死因子受體超家族，成員10b
TNFRSF10C	CD263、DcR1、LIT、TRAILR3、TRID	腫瘤壞死因子受體超家族，成員10c，無細胞內域之引誘物
TNFRSF10D	CD264、DcR2、TRAILR4、TRUNDD	腫瘤壞死因子受體超家族，成員10d，具有截斷死亡域之引誘物
TNFRSF11B	OCIF、OPG、TR1	腫瘤壞死因子受體超家族，成員11b
TNFRSF12A	CD266、FN14、TweakR	腫瘤壞死因子受體超家族，成員12A
TNFRSF14	ATAR、CD270、HVEA、HVEM、LIGHTR、TR2	腫瘤壞死因子受體超家族，成員14
TNFRSF1A	CD120a、TNF-R、TNF-R-I、TNF-R55、TNFAR、TNFR1、TNFR60	腫瘤壞死因子受體超家族，成員1A
TNFRSF1B	CD120b、p75、TNF-R-II、TNF-R75、TNFBR、TNFR2、TNFR80	腫瘤壞死因子受體超家族，成員1B
TNFRSF4	ACT35、CD134、OX40、TXGP1L	腫瘤壞死因子受體超家族，成員4
TNFRSF8	CD30、D1S166E、KI-	腫瘤壞死因子受體超家族，成

	1	員8
TNFRSF9	4-1BB、CD137、ILA	腫瘤壞死因子受體超家族，成員9
TNFSF10	Apo-2L、CD253、TL2、TRAIL	腫瘤壞死因子(配體)超家族，成員10
TNFSF11	CD254、ODF、OPGL、RANKL、TRANCE	腫瘤壞死因子(配體)超家族，成員11
TNFSF13	APRIL、CD256	腫瘤壞死因子(配體)超家族，成員13
TNFSF13B	BAFF、BLYS、CD257、TALL-1、TALL1、THANK、TNFSF20	腫瘤壞死因子(配體)超家族，成員13b
TNFSF4	CD252、gp34、OX-40L、TXGP1	腫瘤壞死因子(配體)超家族，成員4
TNFSF8	CD153、CD30LG	腫瘤壞死因子(配體)超家族，成員8
TNK2	ACK、ACK1、p21cdc42Hs	酪胺酸激酶，非受體，2
TOP2A	TOP2	拓撲異構酶(DNA) II α 170kDa
TP53	LFS1、p53	腫瘤蛋白p53
TP53BP2	53BP2、ASPP2、PPP1R13A	腫瘤蛋白p53結合蛋白2
TPD52	D52、hD52、N8L	腫瘤蛋白D52
TPI1		磷酸丙糖異構酶1
TPM1	C15orf13、CMH3	原肌球蛋白1 (α)
TPM2	AMCD1、DA1、NEM4	原肌球蛋白2 (β)
TPX2	C20orf1、C20orf2、DIL-2、p100	TPX2，與微管相關聯
TRAF1	EBI6	TNF受體相關因子1
TRAF2	TRAP3	TNF受體相關因子2
TRAF4	CART1、MLN62、RNF83	TNF受體相關因子4
TRIM25	EFP、RNF147、ZNF147	含三聯基序25 (Tripartite motif containing 25)
TRIP4	HsT17391、ZC2HC5	甲狀腺激素受體相互作用物4
TRO	KIAA1114、MAGE-D3、MAGED3	滋養蛋白
TSG101	TSG10、VPS23	腫瘤易感性101
TSPAN8	CO-029、TM4SF3	四跨膜蛋白8
TSPO	BZRP、DBI、IBP、MBR、mDRC、PBR、pk18、PKBS	轉位蛋白(18kDa)

TTR	CTS、CTS1、 HsT2651、PALB	甲狀腺素運載蛋白
TUSC2	C3orf11、FUS1、 PAP、PDAP2	腫瘤抑制因子候選者2
TWIST1	ACS3、bHLHa38、 BPES2、BPES3、 CRS、CRS1、H- twist、SCS、TWIST	Twist家族bHLH轉錄因子1
TXLNA	DKFZp451J0118	滑行蛋白α
TYMP	ECGF1、MNGIE	胸苷磷酸化酶
TYMS	HsT422、TMS、TS、 Tsase	胸苷酸合成酶
TYRO3	Brт、Dtk、RSE、 Sky、Tif	TYRO3蛋白酪胺酸激酶
UBA1	A1S9T、CFAP124、 GXP1、POC20、 UBE1、UBE1X	泛素樣修飾物活化酶1
UBE2C	UBCH10	泛素結合酶E2C
UBE2I	UBC9	泛素結合酶E2I
UBE2N	MGC8489、UBC13、 UbcH-ben	泛素結合酶E2N
UGT1A10	UGT1J	UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家 族，多肽A10
UGT1A3	UGT1C	UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家 族，多肽A3
UGT1A4	HUG-BR2、UGT1D	UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家 族，多肽A4
UGT1A8	UGT1H	UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家 族，多肽A8
UGT1A9	HLUGP4、LUGP4、 UGT1AI	UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家 族，多肽A9
USH1C	AIE-75、DFNB18、 氨 甲 丙 二 酯、NY-CO- 37、NY-CO-38、PDZ- 73、PDZ73、PDZD7C	Usher症候群1C (常染色體隱形 遺傳，嚴重)
VAMP3	CEB	囊泡相關膜蛋白3
VCAM1	CD106	血管細胞黏附分子1
VEGFA	VEGF、VEGF-A、 VPF	血管內皮生長因子A
VEGFB	VEGFL、VRF	血管內皮生長因子B
VEGFC	VRP	血管內皮生長因子C
VHL	VHL1	馮希伯-林島式(Von Hippel- Lindau)腫瘤抑制因子，E3泛素 蛋白連接酶
VIL1	D2S1471、VIL	絨毛蛋白1

VIP		血管活性腸肽
VTN	VN	玻連蛋白
VWF	F8VWF	馮維勒布蘭德因子(Von Willebrand factor)
WEE1		WEE1 G2查核點激酶
WFDC2	dJ461P17.6、 EDDM4、HE4、WAP5	WAP四硫化物核域2
WISP1	CCN4	WNT1可誘導之訊號傳導通路 蛋白1
WNT1	INT1	無翅型MMTV整合位點家族， 成員1
WNT2	INT1L1、IRP	無翅型MMTV整合位點家族成 員2
WRN	RECQ3、RECQL2	維爾納症候群(Werner syndrome)，RecQ解旋酶樣
WT1	AWT1、GUD、 WAGR、WIT-2	腎母細胞瘤1
XBP1	XBP2	X盒結合蛋白1
XIAP	API3、BIRC4、hILP	X連鎖細胞凋亡抑制因子
XPA	XP1、XPAC	著色性乾皮病，互補型A
XPC	RAD4、XPCC	著色性乾皮病，互補型C
XRCC2		中國倉鼠細胞中X射線修復補 充缺陷修復2 (X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 2)
XRCC3		中國倉鼠細胞中X射線修復補 充缺陷修復3
XRCC4		中國倉鼠細胞中X射線修復補 充缺陷修復4
XRCC5	KARP-1、KU80、 Ku86、KUB2	中國倉鼠細胞中X射線修復補 充缺陷修復5 (雙股斷裂再連接)
XRCC6	D22S671、D22S731、 G22P1、KU70、ML8	中國倉鼠細胞中X射線修復補 充缺陷修復6
YBX1	BP-8、CSDA2、 CSDB、DBPB、MDR- NF1、NSEP-1、 NSEP1、YB-1、YB1	Y盒結合蛋白1
YWHAB	YWHAA	酪胺酸3-單加氧酶/色胺酸5-單 加氧酶活化蛋白，β
YWHAE	FLJ45465	酪胺酸3-單加氧酶/色胺酸5-單 加氧酶活化蛋白，ε
YWHAH	YWHA1	酪胺酸3-單加氧酶/色胺酸5-單 加氧酶活化蛋白，η
ZBTB16	PLZF、ZNF145	含鋅指及BTB域蛋白16

ZMAT3	FLJ12296、 MGC10613、 PAG608、WIG-1、 WIG1	鋅指，苦參鹼型3
-------	---	----------

【0224】 在一項實施例中，生物標誌物係MYC。在一項實施例中，MYC之可量測態樣係其表現狀態。在一項實施例中，生物標誌物係MYC之過表現。

【0225】 因此，在本發明之某些態樣中，生物標誌物係MYC，相較於另一種表型狀態，例如，正常無疾病之個體或無過表現MYC之患有癌症之病患，MYC係差異地存在於一種表型狀態之個體中，例如，患有癌症(例如，肝細胞癌(HCC)、神經膠質母細胞瘤(GBM)、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤或結直腸癌)之病患。

【0226】 在一項實施例中，生物標誌物係MCL1。在一項實施例中，MCL1之可量測態樣係其表現狀態。在一項實施例中，生物標誌物係MCL1之過表現。

【0227】 若在組之間，生物標誌物之平均或中值表現或突變程度經計算係不同的，即，更高或更低，則生物標誌物係差異地存在於不同表型狀態組之間。因此，生物標誌物提供個體(例如，癌症病患)屬於一種表型狀態或另一種表型狀態之指示物。

【0228】 因此，在本發明之某些態樣中，生物標誌物係MCL1，相較於另一種表型狀態，例如，無疾病病患或無過表現MCL1之癌症病患，MCL1係差異地(即，過表現)存在於一種表型狀態之個體中，例如，患有癌症(例如，肝細胞癌(HCC)、神經膠質母細胞瘤(GBM)、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、結直腸癌、髓母細胞瘤或一般腦腫瘤)之病患。

【0229】除個別生物化合物(例如，MYC或MCL1)外，如本文使用之術語「生物標誌物」意欲包括多種生物化合物之組、集或陣列。例如，MYC及MCL1之組合可包含生物標誌物。術語「生物標誌物」可包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十五、二十、二十五、三十或更多種生物化合物。

【0230】病患中生物標誌物之表現程度或突變狀態之測定可使用此項技術中已知的許多方法中之任何一者進行。用於定量特異性蛋白質及/或偵測MYC及/或MCL1表現，或病患或生物樣本中任何其他生物標誌物之表現或突變程度之此項技術中已知的任何方法可用於本發明之方法中。實例包括(但不限於)PCR(聚合酶鏈式反應)或RT-PCR、北方墨點轉漬法、西方墨點轉漬法、ELISA(酶聯免疫吸附分析)、RIA(放射免疫分析)、RNA表現之基因晶片分析、免疫組織化學分析或免疫螢光法。參見，例如，Slagle等人，Cancer 83:1401 (1998)。本發明之某些實施例包括其中生物標誌物RNA表現(轉錄)係經測定之方法。本發明之其他實施例包括其中生物樣本中之蛋白質表現係經測定之方法。參見，例如，Harlow等人，Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, (1988)及Ausubel等人，Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York，第3版，(1995)。就北方墨點轉漬法或RT-PCR分析而言，RNA係使用無RNA酶技術分離自腫瘤組織樣本。此等技術為此項技術中通常已知的。

【0231】在本發明之一項實施例中，生物樣本係獲得自病患且活檢中之細胞係經分析以用於測定生物標誌物表現或突變狀態。

【0232】在本發明之一項實施例中，PET成像係用以測定生物標誌

物表現。

【0233】 在本發明之另一實施例中，進行腫瘤細胞樣本中生物標誌物轉錄之北方墨點轉漬法分析。北方墨點轉漬法分析係用於偵測及/或定量樣本中mRNA程度之標準方法。最初，RNA係使用北方墨點轉漬法分析分離自待分析之樣本。在該分析中，RNA樣本首先經由電泳在瓊脂糖凝膠中在變性條件下藉由尺寸進行分離。然後將RNA轉移至膜，與經標記之探針交聯及雜交。通常，北方雜交涉及聚合放射性標記DNA或非同位素標記DNA(活體外)，或產生作為雜交探針的寡核苷酸。通常，保持RNA樣本之膜係經預雜交或阻斷，然後進行探針雜交以防止該探針將該膜包覆，並因此，減少非特異性背景訊號。雜交後，通常，未雜交之探針係藉由在緩衝劑之數種變化中清洗移除。清洗及雜交條件之嚴格性可由此項技術中之任何一般技術者加以設計、選擇及實施。偵測係使用可偵測標記探針及合適之偵測方法完成。放射性標記探針及非放射性標記探針及其等用途係為此項技術中熟知。分析中之生物標誌物之表現之存在及或相對程度可使用(例如，光密度測定法)定量。

【0234】 在本發明之另一實施例中，生物標誌物表現及/或突變狀態係使用RT-PCR測定。RT-PCR容許即時偵測靶基因之PCR擴增之進展。偵測本發明之生物標誌物表現及/或突變狀態所需之引子及探針之設計係在此項技術中之一般技術者之技能內。RT-PCR可用以測定腫瘤組織樣本中之編碼本發明之生物標誌物之RNA程度。在本發明之一項實施例中，來自生物樣本之RNA係在無RNA酶條件下加以分離，而不是藉由逆轉錄酶處理來轉化成DNA。用於將RNA逆轉錄酶轉化成DNA之方法係為此項技術中熟知。PCR之描述係提供於下列參考文獻中：Mullis等人，Cold

Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 (1986) ; EP 50,424 ; EP 84,796 ; EP 258,017 ; EP 237,362 ; EP 201,184 ; 美國專利案第 4,683,202 ; 4,582,788 ; 4,683,194 號。

【0235】 RT-PCR探針取決於DNA聚合酶之5'-3'核酸酶活性，該DNA聚合酶用於PCR以水解寡核苷酸，該寡核苷酸係與靶擴增子(生物標誌物基因)雜交。RT-PCR探針係寡核苷酸，該等寡核苷酸具有結合至5'端之螢光報導染料及偶合至3'端之淬滅劑部分(或反之亦然)。此等探針係經設計以與PCR產物之內部區域雜交。在未雜交狀態下，氟及淬滅分子之接近阻止自探針偵測螢光訊號。在PCR擴增期間，當聚合酶複製與RT-PCR探針結合之模板時，聚合酶之5'-3'核酸酶活性裂解該探針。此將螢光解耦且淬滅染料及FRET不再出現。因此，螢光在各循環中以與探針裂解之量成比例之方式增加。反應發射之螢光訊號可使用市售設備使用例行及習知技術隨時間量測或追蹤。

【0236】 在本發明之另一實施例中，由生物標誌物編碼之蛋白質之表現係藉由西方墨點轉漬法分析偵測。西方墨點轉漬法(亦稱為免疫印跡法)係對組織勻漿或提取物之給定樣本進行蛋白質偵測之方法。該方法使用凝膠電泳以藉由質量分離變性蛋白質。然後將該等蛋白質轉移出凝膠及轉移至膜(例如，硝基纖維素或聚偏二氟乙烯(PVDF))上，使用特異性結合至該蛋白質之一級抗體在該膜上偵測該蛋白質。經結合之抗體可然後藉由二級抗體進行偵測，該二級抗體係與可偵測標記(例如，生物素、辣根過氧化物酶或鹼性磷酸酶)結合。二級標記訊號之偵測指示該蛋白質之存在。

【0237】 在本發明之另一實施例中，由生物標誌物編碼之蛋白質之

表現係藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)偵測。在本發明之一項實施例中，「夾心ELISA」包括用捕獲抗體塗覆盤；添加樣本，其中存在之任何抗原結合至該捕獲抗體；添加偵測抗體，其亦結合該抗原；添加酶聯二級抗體，其結合至偵測抗體；及添加受質，其被二級抗體上的酶轉化成可偵測形式。二級抗體的訊號偵測指示生物標誌物抗原蛋白之存在。

【0238】 在本發明之另一實施例中，生物標誌物之表現係藉由使用基因晶片或微陣列評估。此等技術係於熟習此項技術之一般技術者之能力範圍內。

【0239】 本發明亦提供關於生物標誌物之下列特定實施例：

【0240】 實施例I：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型，其中相較於取自另一種表型狀態之個體之生物樣本，表1中列舉之基因中之一或多者係差異地存在於取自該病患之生物樣本中。

【0241】 實施例II：如實施例I之方法，其中MYC過表現係存在於取自該病患之樣本中。

【0242】 實施例III：如實施例I或II之方法，其中MCL1過表現係存在於取自該病患之樣本中。

【0243】 實施例IV：如實施例I至III中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之免疫查核點抑制劑。

【0244】 實施例V：如實施例IV之方法，其中TG02多晶型係在免疫查核點抑制劑之前向病患投與。

【0245】 實施例VI：如實施例IV之方法，其中TG02多晶型係在免疫查核點抑制劑之後向病患投與。

【0246】 實施例VII：如實施例IV之方法，其中TG02多晶型係與免疫查核點抑制劑同時向病患投與。

【0247】 實施例VIII：如實施例IV至VII中任一項之方法，其中該免疫查核點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CTLA-4抑制劑、LAG3抑制劑、TIM3抑制劑及cd47抑制劑。

【0248】 實施例IX：如實施例VIII之方法，其中該免疫查核點抑制劑係PD-1抑制劑。

【0249】 實施例X：如實施例IX之方法，其中該PD-1抑制劑係抗PD-1抗體。

【0250】 實施例XI：如實施例X之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：納武單抗、派姆單抗、皮地珠單抗及STI-1110。

【0251】 實施例XII：如實施例VIII之方法，其中該免疫查核點抑制劑係PD-L1抑制劑。

【0252】 實施例XIII：如實施例XII之方法，其中該PD-L1抑制劑係抗PD-L1抗體。

【0253】 實施例XIV：如實施例XII之方法，其中該抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿維魯單抗、阿特珠單抗、度伐魯單抗及STI-1014。

【0254】 實施例XV：如實施例VIII之方法，其中該免疫查核點抑制劑係抗CTLA-4抑制劑。

【0255】 實施例XVI：如實施例XV之方法，其中該CTLA-4抑制劑係抗CTLA-4抗體。

【0256】 實施例XVII：如實施例XVI之方法，其中該抗CTLA-4抗

體係選自由以下組成之群：伊匹單抗及曲美木單抗。

【0257】 實施例XVIII：如實施例VIII之方法，其中該免疫查核點抑制劑係LAG3抑制劑。

【0258】 實施例XIX：如實施例XVII之方法，其中該LAG3抑制劑係抗LAG3抗體。

【0259】 實施例XX：如實施例XIX之方法，其中該抗LAG3抗體係GSK2831781。

【0260】 實施例XXI：如實施例XX之方法，其中該免疫查核點抑制劑係TIM3抑制劑。

【0261】 實施例XXII：如實施例XXI之方法，其中該TIM3抑制劑係抗TIM3抗體。

【0262】 實施例XXIII：如實施例I至III中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之烷化劑。

【0263】 實施例XXIV：如實施例XXIII之方法，其中TG02多晶型係在烷化劑之前向病患投與。

【0264】 實施例XXV：如實施例XXIII之方法，其中TG02多晶型係在烷化劑之後向病患投與。

【0265】 實施例XXVI：如實施例XXIII之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與烷化劑同時向病患投與。

【0266】 實施例XXVII：如實施例XXIII至XXVI中任一項之方法，其中該烷化劑係替莫唑胺。

【0267】 實施例XXVIII：如實施例I至III中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之蛋白激酶抑制劑。

【0268】 實施例XXIX：如實施例XXVIII之方法，其中TG02多晶型係在蛋白激酶抑制劑之前向病患投與。

【0269】 實施例XXX：如實施例XXVIII之方法，其中TG02多晶型係在蛋白激酶抑制劑之後向病患投與。

【0270】 實施例XXXI：如實施例XXVIII之方法，其中治療有效量之TG02係與蛋白激酶抑制劑同時向病患投與。

【0271】 實施例XXXII：如實施例XXVIII至XXXI中任一項之方法，其中該蛋白激酶抑制劑係索拉非尼。

【0272】 實施例XXXIII：如實施例I至III中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之蛋白酶體抑制劑。

【0273】 實施例XXXIV：如實施例之方法XXXIII，其中TG02多晶型係在蛋白酶體抑制劑之前向病患投與。

【0274】 實施例XXXV：如實施例XXXIII之方法，其中TG02多晶型係在蛋白酶體抑制劑之後向病患投與。

【0275】 實施例XXXVI：如實施例XXXIII之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與蛋白酶體抑制劑同時向病患投與。

【0276】 實施例XXXVII：如實施例XXXIII至XXXVI中任一項之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係硼替佐米。

【0277】 實施例XXXVIII：如實施例XXXIII至XXXVI中任一項之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係卡非佐米。

【0278】 實施例XXXIX：如實施例I至III中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之拓撲異構酶II抑制劑。

【0279】 實施例XL：如實施例XXXIX之方法，其中TG02多晶型係

在拓撲異構酶II抑制劑之前向病患投與。

【0280】 實施例XLI：如實施例XXXIX之方法，其中TG02多晶型係在拓撲異構酶II抑制劑之後向病患投。

【0281】 實施例XLII：如實施例XXXIX之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與拓撲異構酶II抑制劑同時向病患投與。

【0282】 實施例XLIII：如實施例XXXIX至XLII中任一項之方法，其中該拓撲異構酶II抑制劑係阿黴素。

【0283】 實施例XLIV：如實施例I至III中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之鉑配位錯合物。

【0284】 實施例XLV：如實施例XLIV之方法，其中TG02多晶型係在鉑配位錯合物之前向病患投與。

【0285】 實施例XLVI：如實施例XLIV之方法，其中TG02多晶型係在鉑配位錯合物之後向病患投與。

【0286】 實施例XLVII：如實施例XLIV之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與鉑配位錯合物同時向病患投與。

【0287】 實施例XLVIII：如實施例XLIV至XLVII中任一項之方法，其中該鉑配位錯合物係順鉑。

【0288】 實施例XLIX：如實施例I至III中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之來那度胺。

【0289】 實施例L：如實施例XLIX之方法，其中TG02多晶型係在來那度胺之前向病患投與。

【0290】 實施例LI：如實施例XLIX之方法，其中TG02多晶型係在來那度胺之後向病患投與。

【0291】 實施例LII：如實施例XLIX之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與來那度胺同時向病患投與。

【0292】 實施例LIII：如實施例I至III中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之放射療法。

【0293】 實施例LIV：如實施例LIII之方法，其中TG02多晶型係在放射療法之前向病患投與。

【0294】 實施例LV：如實施例LIII之方法，其中TG02多晶型係在放射療法之後向病患投與。

【0295】 實施例LVI：如實施例LIII之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與放射療法同時向病患投與。

【0296】 實施例LVII：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及免疫查核點抑制劑。

【0297】 實施例LVIII：如實施例LVII之方法，其中TG02多晶型係在免疫查核點抑制劑之前向病患投與。

【0298】 實施例LIX：如實施例LVII之方法，其中TG02多晶型係在免疫查核點抑制劑之後向病患投與。

【0299】 實施例LX：如實施例LVII之方法，其中TG02多晶型係與免疫查核點抑制劑同時向病患投與。

【0300】 實施例LXI：如實施例LVII至LX中任一項之方法，其中該免疫查核點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CTLA-4抑制劑、LAG3抑制劑及TIM3抑制劑。

【0301】 實施例LXII：如LXI之方法，其中該免疫查核點抑制劑係PD-1抑制劑。

【0302】 實施例LXIII：如實施例LXII之方法，其中該PD-1抑制劑係抗PD-1抗體。

【0303】 實施例LXIV：如實施例LXIII之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：納武單抗、派姆單抗、皮地珠單抗及STI-1110。

【0304】 實施例LXV：如實施例LXI之方法，其中該免疫查核點抑制劑係PD-L1抑制劑。

【0305】 實施例LXVI：如實施例LXV之方法，其中該PD-L1抑制劑係抗PD-L1抗體。

【0306】 實施例LXVII：如實施例LXVI之方法，其中該抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿維魯單抗、阿特珠單抗、度伐魯單抗及STI-1014。

【0307】 實施例LXVIII：如實施例LXI之方法，其中該免疫查核點抑制劑係抗CTLA-4抑制劑。

【0308】 實施例LXIX：如實施例LXVIII之方法，其中該CTLA-4抑制劑係抗CTLA-4抗體。

【0309】 實施例LXX：如實施例LXIX之方法，其中該抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊匹單抗及曲美木單抗。

【0310】 實施例LXXI：如實施例LXI之方法，其中該免疫查核點抑制劑係LAG3抑制劑。

【0311】 實施例LXXII：如實施例LXXI之方法，其中該LAG3抑制劑係抗LAG3抗體。

【0312】 實施例LXXIII：如實施例LXXII之方法，其中該抗LAG3抗體係GSK2831781。

【0313】 實施例LXXIV：如實施例LXI之方法，其中該免疫查核點抑制劑係TIM3抑制劑。

【0314】 實施例LXXV：如實施例LXXIV之方法，其中該TIM3抑制劑係抗TIM3抗體。

【0315】 實施例LXXVI：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及烷化劑。

【0316】 實施例LXXVII：如實施例LXXVI之方法，其中TG02多晶型係在烷化劑之前向病患投與。

【0317】 實施例LXXVIII：如實施例LXXVI之方法，其中TG02多晶型係在烷化劑之後向病患投與。

【0318】 實施例LXXIX：如實施例LXXVI之方法，其中TG02多晶型係與烷化劑與同時向病患投與。

【0319】 實施例LXXX：如實施例LXXVI至LXXIX中任一項之方法，其中該烷化劑係替莫唑胺。

【0320】 實施例LXXXI：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及蛋白激酶抑制劑。

【0321】 實施例LXXXII：如實施例LXXXI之方法，其中TG02多晶型係在蛋白激酶抑制劑之前向病患投與。

【0322】 實施例LXXXIII：如實施例LXXX之方法，其中TG02多晶型係在蛋白激酶抑制劑之後向病患投與。

【0323】 實施例LXXXIV：如實施例LXXX之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與蛋白激酶抑制劑同時向病患投與。

【0324】 實施例LXXXV：如實施例LXXXI至LXXXIV中任一項之

方法，其中該蛋白激酶抑制劑係索拉非尼。

【0325】 實施例LXXXVI：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及蛋白酶體抑制劑。

【0326】 實施例LXXXVII：如實施例LXXXVI之方法，其中TG02多晶型係在蛋白酶體抑制劑之前向病患投與。

【0327】 實施例LXXXVIII：如實施例LXXXVI之方法，其中TG02多晶型係在蛋白酶體抑制劑之後向病患投與。

【0328】 實施例LXXXIX：如實施例LXXXVI之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與蛋白酶體抑制劑同時向病患投與。

【0329】 實施例XC：如實施例LXXXVI至LXXXIX中任一項之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係硼替佐米。

【0330】 實施例XCI：如實施例LXXXVI至LXXXIX中任一項之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係卡非佐米。

【0331】 實施例XCII：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及拓撲異構酶II抑制劑。

【0332】 實施例XCIII：如實施例XCII之方法，其中TG02多晶型係在拓撲異構酶II抑制劑之前向病患投與。

【0333】 實施例XCIV：如實施例XCII之方法，其中TG02多晶型係在拓撲異構酶II抑制劑之後向病患投與。

【0334】 實施例XCV：如實施例XCII之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與拓撲異構酶II抑制劑同時向病患投與。

【0335】 實施例XCVI：如實施例XCII至XCV中任一項之方法，其中該拓撲異構酶II抑制劑係阿黴素。

【0336】 實施例XCVII：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及鉑配位錯合物。

【0337】 實施例XCVIII：如實施例XCVII之方法，其中向病患投與TG02多晶型，然後投與鉑配位錯合物。

【0338】 實施例XCIX：如實施例XCVII之方法，其中TG02多晶型係在鉑配位錯合物之後向病患投與。

【0339】 實施例C：如實施例XCVII之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與鉑配位錯合物同時向病患投與。

【0340】 實施例CI：如實施例XCVII至C中任一項之方法，其中該鉑配位錯合物係順鉑。

【0341】 實施例CII：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及來那度胺。

【0342】 實施例CIII：如實施例CII之方法，其中TG02多晶型係在來那度胺之前向病患投與。

【0343】 實施例CIV：如實施例CII之方法，其中TG02多晶型係在來那度胺之後向病患投與。

【0344】 實施例CV：如實施例CII之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與來那度胺同時向病患投與。

【0345】 實施例CVI：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及放射療法。

【0346】 實施例CVII：如實施例CVI之方法，其中TG02多晶型係在放射療法之前向病患投與。

【0347】 實施例CVIII：如實施例CVI之方法，其中TG02多晶型係

在放射療法之後向病患投與。

【0348】 實施例CIX：如實施例CVI之方法，其中治療有效量之TG02多晶型係與放射療法同時向病患投與。

【0349】 實施例CX：如實施例I至CIX中任一項之方法，其中該癌症係實性瘤。

【0350】 實施例CXI：如實施例I至CIX中任一項之方法，其中該癌症係惡性血液腫瘤。

【0351】 實施例CXII：如實施例I至CIX中任一項之方法，其中該癌症係表2之癌症中之任何一者或多者。

【0352】 實施例CXIII：如實施例CXII之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。

【0353】 實施例CXIV：如實施例CXII之方法，其中該癌症係多發性骨髓瘤。

【0354】 實施例CXV：如實施例I至CXIV中任一項之方法，其中該癌症已對習知治療產生抗性。

【0355】 實施例CXVI：一種套組，其包含TG02多晶型及免疫查核點抑制劑、烷化劑、蛋白激酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、鉑配位錯合物或來那度胺，及用於向患有癌症之病患投與該TG02多晶型及免疫查核點抑制劑、烷化劑、蛋白激酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、鉑配位錯合物或來那度胺之說明書。

【0356】 實施例CXVII：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向病患投與治療有效量之TG02多晶型，其中該病患之細胞含有生物

標誌物，及該生物標誌物係MCL-1之過表現、MYC之過表現或MCL-1及MYC之共過表現。

【0357】 實施例CXVIII：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括：

(a)自病患之生物樣本測定MCL-1、MYC或MCL-1及MYC之表現程度，且該表現程度測定為高於對照樣本(例如，來自正常無疾病之病患或無MCL-1、MYC或MCL-1及MYC之過表現之患有癌症之病患之樣本)之表現程度時，

(b)向該病患投與治療有效量之TG02多晶型。

【0358】 實施例CXIX：一種用於治療病患中過表現MCL-1、MYC或MCL-1及MYC之癌症之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型。

【0359】 實施例CXX：一種治療患有癌症之人類病患之方法，該方法包括：

(a)自該病患獲得生物樣本；

(b)測定生物樣本是否共過表現MCL-1及MYC；及

(c)若該生物樣本指示MCL-1及MYC之共過表現，則向該病患投與治療有效量之TG02多晶型。

【0360】 實施例CXXI：一種治療患有癌症之人類病患之方法，該方法包括：

(a)量測收集自該病患之生物樣本中之MCL-1表現程度，然後向該個體投與TG02多晶型；

(b)測定MCL-1表現程度是否高於既定臨限值標準；及

(c)若該MCL-1表現程度高於既定臨限值標準，則向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及(視需要) MCL-1抑制劑。

【0361】 實施例CXXII：一種治療患有癌症之人類病患之方法，該方法包括：

(a) 量測收集自該病患之生物樣本中之MYC表現程度，然後向該個體投與TG02多晶型；

(b)測定MYC表現程度是否高於既定臨限值標準；及

(c)若該MYC表現程度高於既定臨限值標準，則向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及(視需要) MYC抑制劑。

【0362】 實施例CXXIII：如實施例CXVII至CXXII中任一項之方法，其中向病患投與至少一種額外之抗癌劑。

【0363】 實施例CXXIV：如實施例CXXIII之方法，其中該至少一種額外之抗癌劑係抗PD-1抗體。

【0364】 實施例CXXV：如實施例CXXIII之方法，其中該至少一種額外之抗癌劑係輻射。

【0365】 實施例CXXVI：如實施例CXXIII之方法，其中該至少一種額外之抗癌劑係替莫唑胺。

【0366】 實施例CXXVII：如實施例CXVII至CXXVI中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：神經膠質母細胞瘤、肝細胞癌、非小細胞及小細胞肺癌、頭頸癌、結直腸癌及三陰性乳癌。

【0367】 實施例CXXVIII：一種治療患有神經膠質母細胞瘤之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及抗PD-1抗體。

【0368】 實施例CXXIX：一種治療患有神經膠質母細胞瘤之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及輻射。

【0369】 實施例CXXX：一種治療患有神經膠質母細胞瘤之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及替莫唑胺。

【0370】 實施例CXXXI：一種治療患有肝細胞癌之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及索拉非尼或瑞格拉非尼。

【0371】 實施例CXXXII：一種治療患有多發性骨髓瘤之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及硼替佐米、卡非佐米或來那度胺。

【0372】 實施例CXXXIII：一種治療患有慢性淋巴細胞白血病之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及依魯替尼(ibrutinib)或艾代拉利司(idelalisib)。

【0373】 實施例CXXXIV：一種治療患有急性骨髓白血病之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及阿糖胞苷(Ara-C)。

【0374】 實施例CXXXV：一種治療患有三陰性乳癌之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及阿黴素。

【0375】 實施例CXXXVI：一種治療患有小細胞肺癌之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型及順鉑。

【0376】 實施例CXXXVII：一種治療患有癌症之人類病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型。

【0377】 實施例CXXXVIII：一種治療患有以下之人類病患之方法：急性白血病、多發性骨髓瘤、神經膠質母細胞瘤、肝細胞癌、非小細胞癌症、小細胞肺癌、頭頸癌、結直腸癌或三陰性乳癌，該方法包括向該病患投與治療有效量之TG02多晶型。

【0378】 實施例CXXXVIX：如實施例I至CXXXVIII中任一項之方法，其中該TG02多晶型係TG02 X型(檸檬酸鹽)。

【0379】 本發明亦關於下列特定實施例。

【0380】 實施例1：一種TG02多晶型，其選自由以下組成之群：

【0381】 X型(檸檬酸鹽)，特徵為具有峰處於15.2、15.5、21.7、22.1、23.0、26.2及29.9度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案；

【0382】 I型(FB)，特徵為具有峰處於6.077、17.675、17.994、18.475、19.135及19.727度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案；

【0383】 II型(FB)，特徵為具有峰處於8.238、11.607、16.683、17.153及19.073度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案；

【0384】 III型(FB)，特徵為具有峰處於6.236、17.674、17.769、19.056、19.082、21.631及25.596度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案；

【0385】 IV型(FB)，特徵為具有峰處於8.484、17.409、18.807、19.299及22.616度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案；

【0386】 V型(FB)，特徵為具有峰處於7.151、14.299、19.114、19.185及21.495度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案；

【0387】 VI型(HCl)，特徵為具有峰處於8.055、12.695、15.868、16.664、18.460、19.392、22.103、24.552及25.604度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案；

【0388】 VII型(HCl)，特徵為具有峰處於6.601、12.691、13.364、21.785、23.554及27.007度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案；及

【0389】 VIII型(HCl)，特徵為具有峰處於12.994、16.147、22.211、23.305及24.586度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案。

【0390】 實施例2：如實施例1之TG02多晶型，其係X型(檸檬酸鹽)。

【0391】 實施例3：如實施例1或2之TG02多晶型，其具有約10 μm 或更小之平均粒度分佈。

【0392】 實施例4：如實施例3之TG02多晶型，其具有約1 μm 或更小之平均粒度分佈。

【0393】 實施例5：一種醫藥組合物，其包含如實施例1至4中任一項之TG02多晶型及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0394】 實施例6：如實施例5之組合物，其中該等一或多種醫藥上可接受之賦形劑中之至少一者係選自由以下組成之群：矽化微晶纖維素、羥丙甲纖維素2910、交聚維酮及硬脂酸鎂。

【0395】 實施例7：如實施例6之組合物，其中該等一或多種醫藥上可接受之賦形劑中之至少一者係矽化微晶纖維素。

【0396】 實施例8：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之如實施例1至4中任一項之TG02多晶型。

【0397】 實施例9：一種治療患有癌症之病患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之如實施例1至4中任一項之TG02多晶型，其中相較於另一種表型狀態之個體，MYC過表現、MCL1過表現或MYC及MCL1過表現係差異地存在於該病患中。

【0398】 實施例10：如實施例9之方法，其中MYC過表現係差異地存在於取自病患之樣本中。

【0399】 實施例11：如實施例9之方法，其中MCL1過表現係差異地存在於取自病患之樣本中。

【0400】 實施例12：如實施例9之方法，其中MYC及MCL1過表現係差異地存在取自該病患之生物樣本中。

【0401】 實施例13：如實施例8至12中任一項之方法，其進一步包括向該病患投與治療有效量之第二治療劑。

【0402】 實施例14：如實施例13之方法，其中該第二治療劑係選自由以下組成之群：替莫唑胺、道諾黴素、阿黴素、表柔比星、伊達比星、戊柔比星、順鉑、硼替佐米、卡非佐米、來那度胺、索拉非尼及放射療法。

【0403】 實施例15：如實施例13之方法，其中該第二治療劑係免疫查核點抑制劑。

【0404】 實施例16：如實施例15之方法，其中該免疫查核點抑制劑係PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。

【0405】 實施例17：如實施例16之方法，其中該PD-1抑制劑係抗PD-1抗體。

【0406】 實施例18：如實施例17之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：納武單抗、派姆單抗、皮地珠單抗及STI-1110。

【0407】 實施例19：如實施例16之方法，其中該PD-L1抑制劑係抗PD-L1抗體。

【0408】 實施例20：如實施例19之方法，其中該抗PD-L1抗體係選

自由以下組成之群：阿維魯單抗、阿特珠單抗、度伐魯單抗及STI-1014。

【0409】 實施例21：如實施例8至20中任一項之方法，其中該癌症係實性瘤。

【0410】 實施例22：如實施例8至20中任一項之方法，其中該癌症係惡性血液腫瘤。

【0411】 實施例23：如實施例8至20中任一項之方法，其中該癌症係表2之癌症中之任何一者或多者。

【0412】 實施例24：如實施例23之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。

【0413】 實施例25：如實施例8至24中任一項之方法，其中該癌症已對習知治療產生抗性。

【0414】 實施例26：如實施例1至4中任一項之TG02多晶型，其用於治療癌症。

【0415】 實施例27：如用於實施例26之TG02多晶型，其中該癌症係實性瘤。

【0416】 實施例28：如用於實施例26之TG02多晶型，其中該癌症係惡性血液腫瘤。

【0417】 實施例29：如用於實施例26之TG02多晶型，其中該癌症係表2之癌症中之任何一者或多者。

【0418】 實施例30：如用於實施例26之TG02多晶型，其中該癌症係選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。

【0419】 實施例31：一種如實施例1至4中任一項之TG02多晶型之用途，其用於製造用以治療癌症之藥劑。

【0420】 實施例32：一種如實施例31之TG02多晶型之用途，其中該癌症係實性瘤。

【0421】 實施例33：一種如實施例31之TG02多晶型之用途，其中該癌症係惡性血液腫瘤。

【0422】 實施例34：一種如實施例31之TG02多晶型之用途，其中該癌症係表2之癌症中之任何一者或多者。

【0423】 實施例35：一種如實施例31之TG02多晶型之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。

【0424】 實施例36：如實施例4之醫藥組合物，其用於治療癌症。

【0425】 實施例37：如實施例36之醫藥組合物，其中該癌症係實性瘤。

【0426】 實施例38：如實施例36之醫藥組合物，其中該癌症係惡性血液腫瘤。

【0427】 實施例39：如實施例36之醫藥組合物，其中該癌症係表2之癌症中之任何一者或多者。

【0428】 實施例40：如實施例36之醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。

【0429】 實施例41：一種套組，其包含如實施例1至4中任一項之TG02多晶型及用於向患有癌症之病患投與該TG02多晶型之說明書。

【0430】 實施例42：如實施例41之套組，其進一步包含免疫查核點抑制劑或烷化劑。

【0431】 實施例43：如實施例42之套組，其進一步包含用於向病患投與免疫查核點抑制劑或烷化劑之說明書。

【0432】 實施例44：一種製造如實施例5之組合物之方法，該方法包括混合TG02多晶型及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0433】 實施例45：如實施例44之方法，其中該TG02多晶型係X型(檸檬酸鹽)。

【0434】 實施例46：一種製造如實施例2之TG02 X型(檸檬酸鹽)之方法，該方法包括：

(a)組合檸檬酸於乙醇中之溶液及TG02游離鹼於DMSO/乙醇中之溶液；

(b)在約70℃下將(a)之溶液加熱至少約15分鐘以產生包含TG02檸檬酸鹽之溶液；

(c)將包含TG02檸檬酸鹽之(b)之溶液冷卻至約5℃以產生結晶固體；
及

(d)分離(c)之結晶固體以產生TG02 X型(檸檬酸鹽)。

【0435】 實施例47：如實施例13之方法，其中該第二治療劑係瑞格拉非尼。

V.定義

【0436】 如本文使用之術語「TG02」係指(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氫雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯。

【0437】術語「TG02游離鹼」或「TG02 FB」係指(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯之游離鹼。

【0438】術語「TG02酸加成鹽」或「TG02鹽」係指(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯之醫藥上可接受之酸加成鹽。可用以形成醫藥上可接受之酸加成鹽之酸之實例包括無機酸，諸如硝酸、硼酸、鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸，及有機酸，諸如草酸、馬來酸、琥珀酸及檸檬酸。TG02之鹽之非限制性實例包括(但不限於)鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、甲酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、抗壞血酸鹽、羥乙基磺酸鹽、水楊酸鹽、甲磺酸鹽、間苯二磺酸鹽、萘基磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、葡糖酸鹽、甲磺酸鹽、乙二磺酸鹽、苯磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。

【0439】術語「TG02檸檬酸鹽」或「TG02 CA」係指(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯之檸檬酸鹽。此亦稱為(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-

1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯-檸檬酸。

【0440】術語「TG02 HCl」係指(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16, 21,23-十烯之鹽酸鹽。此亦稱為(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯-鹽酸。

【0441】如本文使用之術語「TG02多晶型」係指TG02游離鹼及TG02酸加成鹽之結晶多晶型。TG02多晶型包括(但不限於) TG02 I型(FB)、TG02 II型(FB)、TG02 III型(FB)、TG02 IV型(FB)、TG02 V型(FB)、TG02 VI型(HCl)、TG02 VII型(HCl)、TG02 VIII型(HCl)或TG02 X型(檸檬酸鹽)中之任何一者或多者。在一項實施例中，該TG02多晶型係TG02 X型(檸檬酸鹽)。

【0442】如本文使用之術語「生物樣本」係指來自病患之適用於偵測生物標誌物(諸如MYC及/或MCL1表現狀態)之任何組織或流體。有用之生物樣本之實例包括(但不限於)活檢組織及/或細胞，例如，實性瘤、淋巴腺、發炎組織、涉及病症或疾病之組織及/或細胞、血液、血漿、漿液、腦髓液、唾液、尿、淋巴、腦脊髓液及類似物。其他合適之生物樣本將為熟習相關技術之一般技術者所熟知。生物樣本可針對生物標誌物表現及/或突變使用此項技術中已知的任何技術進行分析且可使用臨床醫生之一般知識之範圍內之技術獲得。在本發明之一項實施例中，該生物樣本包含血細胞。

【0443】除非另有指示，否則在描述本發明之內文中(尤其在申請專利範圍之內文中)，術語「一」、「一個」、「該」及類似參照對象應視為涵

蓋單數及複數兩者。除非本文另有指示，否則對本文值之範圍之列舉僅意欲充當個別提及落於該範圍內之各單獨值之速記法，且將各單獨值併入本說明書中就如同將其個別地併入本文中。除非本文另有說明，否則本文提供之任何及所有實例或示例性語言(例如，「諸如」)之使用旨在更好地闡述本發明且不應限制本發明之範圍。本說明書中之任何語言不應視為指示任何未主張之元件為本發明之實務所必需。

【0444】如本文使用之術語「約」包括列舉數字 $\pm 10\%$ 。因此，「約10」意指9至11。

【0445】如本文使用，關於特定TG02多晶型之術語「大體上純」意指該多晶型包含約10%或更少，例如，約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%，或約1%或更少(以重量計)之TG02之任何其他物理形式，例如，結晶及/或非晶型。

【0446】如本文使用，關於特定TG02多晶型之術語「純」意指該多晶型包含約1%或更少，例如，約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%，或約0.1%或更少(以重量計)之TG02之任何其他物理形式。在一項實施例中，「純」多晶型含有非PXRD可偵測量之TG02之任何其他物理形式。

【0447】如本文使用，術語「非晶型」係指缺乏結晶之長程有序特性之TG02之固體形式，即，該固體係非結晶。

【0448】如本文使用，關於PXRD峰位置及相對強度之術語「基本上相同」意指當比較PXRD繞射圖時，峰位置及強度可變性應納入考慮。PXRD峰位置可顯示裝置間可變性多達 $\pm 0.2^\circ$ 且係「基本上相同」。由於結晶度、定向、已製備之樣本表面及熟習此項技術者已知的其他因素，相對

峰強度亦可顯示裝置間可變性，且應僅視為定性量測。

【0449】如本文使用，術語「微粉化」係指將顆粒群體之尺寸減小至(通常)微米級的過程或方法。

【0450】如本文使用，術語「微米」或「 μm 」係指「微米」，其係 1×10^{-6} 米。

【0451】如本文使用，術語「平均粒度分佈」或「 D_{50} 」係出現以下情形之直徑：如使用Malvern Master Sizer Microplus設備或其等效物藉由雷射繞射量測，50質量%之顆粒具有更大當量直徑，及另外50質量%具有更小當量直徑。

【0452】如本文使用，術語「治療」及類似語係指消除、減少或減輕疾病或病症及/或與此相關聯之症狀。儘管未排除，但治療疾病或病症無需完全消除該疾病、病症或與此相關聯之症狀。然而，在一項實施例中，TG02多晶型及/或免疫查核點抑制劑之投與導致癌症之完全緩解。

【0453】如本文使用之術語「治療有效量」係指該量之治療劑足以導致失調症之一或多個症狀之緩解，或阻止失調症之進展，或引起該失調症之消退。例如，關於癌症之治療，在一項實施例中，治療有效量將係指引起治療反應(例如，血細胞計數正常化、腫瘤生長速率下降、腫瘤質量減小、轉移數量減少、腫瘤進展時間增加及/或病患存活時間增加至少約2%)之治療劑之量。在其他實施例中，治療有效量將係指引起至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約100%或更多之治療反應之治療

劑之量。

【0454】術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之載體」包含標準醫藥載劑、溶劑、表面活性劑或載體中之任何一者。合適之醫藥上可接受之載劑包括水性載體及非水性載體。標準醫藥載劑及其等調配物係描述於Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第19版, 1995中。

【0455】術語「容器」意指適用於儲存、運輸、分配及/或處理醫藥產品之任何容器及其密封物。

【0456】術語「插頁」意指醫藥產品附帶之資訊, 其提供如何投與該產品, 及容許醫師、藥劑師及病患作出關於使用該產品之明智決定所需之安全性及效用資料之描述。通常將包裝插頁視為用於醫藥產品之「標籤」。

【0457】「共同投與」、「組合投與」、「同時投與」及類似片語意指向治療中之個體同時投與兩種或更多種藥劑。「共同」意指各藥劑係以任何順序在不同時間點下同時或依序投與。然而, 若未同時投與, 則意指該等藥劑依序且時間上足夠接近地投給個體以便於提供所需之治療效應及一致發揮作用。例如, TG02多晶型可與免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑同時或在不同時間點下以任何順序依序及時投與。TG02多晶型及免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑可以任何適當之形式及藉由任何合適之途徑分開投與。當TG02多晶型及免疫查核點抑制劑及/或可選治療劑未共同投與時, 應瞭解其等可以任何順序向有需要病患投與。例如, TG02多晶型可在免疫查核點抑制劑之前(例如, 5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小

時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、同時或之後(例如, 5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)向有需要個體投與。在各種實施例中, TG02多晶型及免疫查核點抑制劑係相隔1分鐘、相隔10分鐘、相隔30分鐘、相隔至少1小時、相隔1小時、相隔1小時至2小時、相隔2小時至3小時、相隔3小時至4小時、相隔4小時至5小時、相隔5小時至6小時、相隔6小時至7小時、相隔7小時至8小時、相隔8小時至9小時、相隔9小時至10小時、相隔10小時至11小時、相隔11小時至12小時、相隔不超過24小時或相隔不超過48小時投與。在一項實施例中, 組合療法之組分係以相隔約1分鐘至約24小時投與。在一項實施例中, TG02多晶型係在投與免疫查核點抑制劑當天之前的3至7天投與。在另一實施例中, TG02多晶型亦係在投與免疫查核點抑制劑當天投與並繼續投與直至疾病進展或TG02療法不再有益。

實例

一般儀器及方法論細節

X射線粉末繞射

【0458】 X射線粉末繞射(XRPD或PXRD)繞射圖係於Bruker AXS C2 GADDS、Bruker AXS DB Advance、PANalytical Empyrean或使用Cu K α 輻射之類似繞射儀上收集。

Bruker AXS C2 GADDS繞射儀

【0459】 XRPD繞射圖係於使用Cu K α 輻射、自動化XYZ載物台、用於自動樣本定位之雷射視訊顯微鏡及Vantec-500 2維區域偵測器之Bruker AXS C2 GADDS繞射儀(40 kV, 40 mA)上收集。X射線光學器件

由與0.3 mm之針孔準直儀耦合之單個Gobel多層鏡組成。

【0460】 光束發散(即，X射線光束在樣本上之有效尺寸)係約4 mm。採用 Θ - Θ 連續掃描模式，樣本偵測器距離為20 cm，其產生1.5°至32.5°之有效 2Θ 範圍。通常，使樣本曝露於X射線光束，歷時120秒。用於資料收集及分析之軟體分別係用於Win7/XP之GADDS及Diffraction Plus EVA。

【0461】 在周圍條件下運行之樣本係使用未經研磨之原樣粉末製備成平盤試樣。樣本係經製備並於載玻片或玻璃料上加以分析。將樣本輕輕壓至載玻片上以獲得平坦表面以供分析。玻璃料過濾塊係藉由向該玻璃料直接添加少量懸浮液且接著在輕微真空下過濾而用於自懸浮液分離固體並分析。

【0462】 就可變溫度(VT)而言，在周圍條件下將實驗樣本安裝於Anton Paar DHS 900熱臺上。然後以20°C/min將該樣本加熱至適當之溫度及然後等溫保持1分鐘，然後開始收集資料。樣本係經製備並在矽晶片上加以分析，矽晶片係使用導熱化合物安裝至熱台。

Bruker AXS DB Advance繞射儀

【0463】 XRPD繞射圖係於使用Cu K α 輻射(40 kV, 40 mA)及配備aGe單色器之8-2 θ 測角儀之Bruker D8繞射儀上收集。入射光束通過2.0 mm發散狹縫，接著通過0.2 mm防散射狹縫及刀口。經繞射之光束通過具有2.5° Soller狹縫之8.0 mm接收狹縫，接著通過Lynxeye偵測器。用於資料收集及分析之軟體分別係Diffraction Plus XRD Commander及Diffraction Plus EVA。

【0464】 樣本係使用原樣粉末以平盤試樣形式在周圍條件下運行。

樣本係於經拋光之零背景(510)矽晶片上藉由輕輕壓至平坦表面上或包裝於切腔中進行製備。樣本在其自身平面中旋轉。

【0465】 標準資料收集方法之細節係：角度範圍：2至42° 2 Θ 處；步長：0.05° 2 Θ ；及收集時間：0.5 s/步(總收集時間：6.40 min)。

PANalytical Empyrean繞射儀

【0466】 XRPD繞射圖係於使用呈透射幾何之Cu K α 輻射(45 kV, 40 rnA)之PANalytical Empyrean繞射儀上收集。對入射光束使用0.5°狹縫、4 mm遮罩及0.04弧度Soller狹縫及聚焦鏡。放置於繞射光束上之PIXcel^{3D}偵測器係配備接收狹縫及0.04弧度Soller狹縫。用於資料收集之軟體係使用X'Pert操作界面之X'Pert資料收集器。資料係使用Diffrac *Plus* EVA或HighScore Plus進行分析並呈現。

【0467】 樣本係經製備並於金屬或Millipore 96孔盤中以透射模式加以分析。X射線透明薄膜係用於金屬孔盤上之金屬片之間及粉末(約1至2 mg)係按原樣使用。Millipore盤係藉由向該盤直接添加少量懸浮液且接著在輕微真空下過濾而用於自懸浮液分離固體並分析。

【0468】 用於金屬盤之掃描模式使用錐形(gonic)掃描軸，而Millipore盤利用2 θ 掃描。

【0469】 標準篩選資料收集方法之細節係：角度範圍：2.5至32.0° 2 Θ ；步長：0.0130° 2 Θ ；及收集時間：12.75 s/步(2.07 min之總收集時間)。

【0470】 用於資料收集之軟體係X'Pert資料收集器及資料係使用Diffrac *Plus* EVA或Highscore Plus進行分析並呈現。

【0471】 樣本係經製備並於Anton Paar鍍鉻樣本架中加以分析。

核磁共振(NMR)

【0472】 ^1H NMR光譜係於配備自動進樣器且由DRX400控制台控制之Bruker 400 MHz儀器上收集。除非本文另有指示，否則樣本係於DMSO- d_6 溶劑中進行製備。自動化實驗係使用Topspin軟體內之ICON-NMR組態，使用標準Brukerloaded實驗獲取(^1H 、 ^{13}C { ^1H }, DEPT135)。離線分析係使用ACD Spectrus處理器進行。

示差掃描量熱法(DSC)

【0473】 DSC資料係於配備50位自動進樣器(50 position auto-sampler)之TA儀器Q2000上收集。通常，將於銷孔鋁鍋中之0.5至1.5 mg之各樣本以 $2^\circ\text{C}/\text{min}$ 或 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 自 25°C 加熱至 250°C 。對該樣本維持50 ml/min之乾氮吹掃。儀器控制軟體係Q系列Advantage及Thermal Advantage且資料係使用通用分析或TRIOS進行分析。

熱解重量分析(TGA)

【0474】 TGA資料係於配備16位自動進樣器之TA儀器Q500 TGA上收集。通常，將3至6 mg之各樣本裝載於預配衡鋁DSC盤上並以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 自周圍溫度加熱至 350°C 。對該樣本維持60 ml/min之氮吹掃。

【0475】 儀器控制軟體係Q系列Advantage及Thermal Advantage且資料係使用通用分析或TRIOS進行分析。

偏光顯微術(PLM)

【0476】 樣本係於具有用於影像捕獲之數位視訊攝影機之Leica LM/DM偏光顯微鏡上進行分析。將少量各樣本放置於載玻片(浸油或不浸油)上，並蓋上玻璃片。樣本係以適當之放大倍數及部分偏振光進行觀察，耦合至 λ 偽彩色濾波器。影像係使用StudioCapture或Image ProPlus軟

體捕獲。

重量蒸氣吸附(GVS)

【0477】 吸附等溫線係使用SMS DVS固有水分吸附分析儀獲得，該分析儀由DVS內部控制軟體控制。樣本溫度係由儀器控制項維持在25℃下。濕度係藉由以200 ml/min之總流動速率混合乾氮及濕氮流進行控制。相對濕度係由位於樣本附近之經校準Rotronic探針(1.0至100%RH之動態範圍)進行量測。作為% RH之函數之樣本之重量變化(質量弛豫)係由微量天平(精確度 ± 0.005 mg)不斷監測。

【0478】 通常，在周圍條件下將5至30 mg之樣本放置於配衡網眼不鏽鋼籃中。樣本係在40% RH及25℃ (典型室內條件)下裝載及卸載。水分吸附等溫線係如下所示進行(每個完整循環進行2次掃描)。標準等溫線係在25℃下在10% RH間隔下於0至90% RH範圍內進行。通常，進行雙重循環(4次掃描)。資料分析係於Microsoft Excel內使用DVS分析套件進行。

【0479】 等溫過程完成後回收樣本並由XRPD進行再次分析。

藉由卡爾費休(Karl Fischer)滴定法(KF)測定水分

【0480】 各樣本之水含量係於Metrohm 874烘箱樣本處理器上在150℃下以851 Titranometer電量計使用Hydranal Coulomat AG烘箱試劑及氮吹掃進行量測。將經稱重之固體樣本引入經密封之樣本小瓶中。每次滴定使用約10 mg之樣本並重複測定。除非本文另有規定，否則呈現此等結果之平均值。資料收集及分析係使用Tiamo軟體進行。

熱力學水溶解度

【0481】 水溶解度係藉由使足夠之化合物懸浮於相關介質中以產生該化合物之親代游離形式之 ≥ 10 mg/ml最大最終濃度進行測定。使該懸浮

液在25°C下於設定至750 rpm之Heidolph盤振蕩器上平衡24小時。然後量測飽和溶液之pH並使該懸浮液濾過玻璃纖維C過濾器(顆粒滯留1.2 μm)且經適當稀釋。定量係藉由HPLC參考約0.15 mg/ml於DMSO中之標準溶液。注射不同體積之標準之稀釋及未稀釋樣本溶液。溶解度係使用藉由在與標準注射中之主峰相同之滯留時間下發現之峰之積分測定之峰面積進行計算。

光穩定性試驗

【0482】 使用Atlas CPS+燈箱將固體及液體樣本曝露於加速應力條件。製備樣本以用於在用於液體樣本之具有密閉蓋之透明玻璃小瓶及用於固體樣本之敞開小瓶中一式兩份進行分析。將該等小瓶中之兩個曝露於光照條件並將其他小瓶包埋於鋁箔中以充當參考材料。固體樣本之樣本厚度不超過~3 mm。

【0483】 光曝露係受單石英玻璃過濾器及兩個窗玻璃過濾器之組合來實現以減小UV光對測試樣本之影響。溫度對樣本之影響係藉由將冷水機組結合至燈箱來減小。樣本之分析係藉由HPLC進行。

實例1

TG02游離鹼多晶型之製法

I型(FB)

【0484】 製法：將 NaHCO_3 (aq)添加至含有TG02·2HCl及DCM之混合物，將pH調整至8。濃縮經分離之有機層，直至接近乾燥以產生TG02 I型(FB)。

【0485】 特性描述：TG02 I型(FB)之PXRD係顯示於圖3中。表3列舉TG02 I型(FB)之峰位置、d值及相對峰強度。

表3

指數	角度 (2- θ °)	d值 (Å)	相對強度
1	6.077	14.53102	100.0%
2	8.840	9.99553	0.8%
3	10.404	8.49596	2.2%
4	13.368	6.61832	2.0%
5	14.031	6.30672	3.7%
6	14.628	6.05083	7.0%
7	17.675	5.01390	11.6%
8	17.994	4.92580	6.5%
9	18.475	4.79867	38.5%
10	19.135	4.63446	7.2%
11	19.727	4.49685	10.1%
12	19.913	4.45515	5.4%
13	21.698	4.09257	3.9%
14	22.460	3.95543	3.1%
15	24.749	3.59448	1.9%
16	25.456	3.49626	5.3%
17	25.833	3.44601	2.2%
18	26.209	3.39751	3.6%
19	26.527	3.35744	4.0%
20	26.882	3.31396	0.8%
21	28.004	3.18361	1.6%
22	28.625	3.11602	0.5%
23	28.857	3.09142	0.7%
24	29.725	3.00315	1.9%
25	30.305	2.94692	0.4%
26	31.009	2.88160	0.3%
27	31.689	2.82135	0.8%
28	32.160	2.78109	0.6%
29	33.741	2.65431	0.5%
30	34.293	2.61283	0.4%
31	35.029	2.55957	0.5%

II型(FB)

【0486】製法：在40至60℃下，將K₂CO₃ (aq)添加至含有TG02·HCl及MeOH之溶液，將pH調整至8至9。將產物過濾並乾燥以產生TG02 II型(FB)。

【0487】特性描述：TG02 II型(FB)之PXRD係顯示於圖4中。表4列舉TG02 II型(FB)之峰位置、d值及相對峰強度。

表4

指數	角度 (2- θ°)	d值 (Å)	相對強度
1	6.025	14.65812	1.4%
2	6.954	12.70150	7.9%
3	8.238	10.72461	100.0%
4	10.036	8.80626	0.7%
5	11.607	7.61760	25.9%
6	14.563	6.07746	1.0%
7	15.299	5.78667	0.5%
8	16.683	5.30984	22.1%
9	17.153	5.16540	26.0%
10	18.064	4.90672	1.6%
11	18.546	4.78043	10.1%
12	19.073	4.64946	40.0%
13	21.013	4.22436	2.5%
14	21.294	4.16916	4.6%
15	22.342	3.97608	12.7%
16	23.516	3.78001	4.5%
17	24.029	3.70051	0.5%
18	24.518	3.62784	1.5%
19	25.204	3.53068	4.6%
20	26.225	3.39544	2.7%
21	26.509	3.35968	3.0%
22	26.954	3.30524	2.5%
23	27.212	3.27451	1.2%
24	27.755	3.21161	1.5%
25	28.047	3.17886	1.2%
26	29.133	3.06275	1.2%
27	31.644	2.82522	1.5%
28	32.026	2.79241	1.8%
29	33.634	2.66252	0.6%
30	38.906	2.31296	0.4%

III型(FB)

【0488】 製法：用甲苯交換TG02游離鹼於DCM中之溶液。冷卻至20至30℃後，將產物過濾並乾燥以產生TG02 III型(FB)。

【0489】 特性描述：TG02 III型(FB)之PXRD係顯示於圖5中。表5列舉TG02 III型(FB)之峰位置、d值及相對峰強度。

表5

指數	角度 (2- Θ °)	d值 (Å)	相對強度
1	6.236	14.16204	100.0%
2	10.734	8.23523	10.4%
3	12.791	6.91506	3.7%
4	13.957	6.34010	14.8%
5	14.987	5.90674	9.4%
6	15.053	5.88077	10.9%
7	15.486	5.71739	26.2%
8	15.599	5.67617	29.6%
9	16.650	5.32029	1.3%
10	17.674	5.01413	89.8%
11	17.769	4.98765	93.6%
12	18.162	4.88050	13.2%
13	18.649	4.75417	25.4%
14	18.726	4.73479	27.5%
15	19.056	4.65350	37.8%
16	19.082	4.64721	38.9%
17	19.676	4.50833	22.2%
18	19.619	4.52115	23.3%
19	21.718	4.08873	22.6%
20	21.000	4.22691	7.8%
21	21.536	4.12288	26.5%
22	21.594	4.11207	29.9%
23	21.631	4.10514	30.9%
24	23.109	3.84567	4.7%
25	24.800	3.58719	25.1%
26	25.596	3.47737	44.3%
27	26.589	3.34973	13.0%
28	27.675	3.22071	11.4%
29	27.857	3.20014	11.8%
30	27.981	3.18625	9.7%
31	29.046	3.07175	7.8%
32	29.288	3.04691	4.0%

IV型(FB)

【0490】 製法：將含有TG02游離鹼及DMF之溫溶液冷卻至20至30℃。將產物過濾並乾燥以產生TG02 IV型(FB)。

【0491】 特性描述：TG02 IV型(FB)之PXRD係顯示於圖6中。表6列舉TG02 IV型(FB)之峰位置、d值及相對峰強度。

表6

指數	角度 (2- θ °)	d值 (Å)	相對強度
1	7.143	12.36611	14.9%
2	7.184	12.29422	13.7%
3	8.484	10.41370	67.9%
4	11.850	7.46220	42.0%
5	14.826	5.97050	9.4%
6	15.597	5.67675	4.0%
7	15.933	5.55779	3.3%
8	16.957	5.22453	31.4%
9	17.169	5.16040	21.5%
10	17.409	5.08997	61.1%
11	17.573	5.04269	17.0%
12	18.311	4.84106	10.5%
13	18.807	4.71465	93.2%
14	19.299	4.59553	48.3%
15	19.773	4.48636	11.0%
16	21.337	4.16085	16.2%
17	21.519	4.12623	27.5%
18	22.616	3.92843	100.0%
19	23.749	3.74353	7.5%
20	24.791	3.58845	15.6%
21	25.126	3.54135	8.3%
22	25.448	3.49736	11.3%
23	26.468	3.36482	12.1%
24	26.729	3.33250	13.9%
25	27.180	3.27825	23.7%
26	27.970	3.18744	4.7%
27	29.384	3.03719	6.3%
28	30.310	2.94650	3.3%
29	31.344	2.85159	8.2%
30	31.867	2.80594	9.4%
31	38.475	2.33792	4.7%

V型(FB)

【0492】 製法：將含有TG02游離鹼及DMSO/丙酮或NMP/丙酮或DMF/EtOAc之溫溶液冷卻至20至30℃。將產物過濾並乾燥以產生TG02 V型(FB)。

【0493】 特性描述：TG02 V型(FB)之PXRD係顯示於圖7中。表7列舉TG02 V型(FB)之峰位置、d值及相對峰強度。

表7

指數	角度 (2- θ °)	d值 (Å)	相對強度
1	7.087	12.46270	12.1%
2	7.151	12.35255	100.0%
3	8.271	10.68141	2.0%
4	8.416	10.49824	4.0%
5	10.245	8.62705	0.4%
6	11.657	7.58525	1.3%
7	11.739	7.53278	2.9%
8	14.053	6.29687	0.3%
9	14.299	6.18933	6.1%
10	15.478	5.72033	0.7%
11	16.858	5.25516	2.7%
12	17.163	5.16220	1.2%
13	17.336	5.11121	2.1%
14	18.751	4.72848	1.8%
15	19.114	4.63953	5.9%
16	19.185	4.62256	7.4%
17	21.259	4.17594	0.9%
18	21.495	4.13071	9.7%
19	21.867	4.06121	0.2%
20	22.414	3.96346	0.5%
21	23.607	3.76576	1.4%
22	24.185	3.67699	0.2%
23	24.711	3.59998	1.1%
24	25.351	3.51045	0.2%
25	26.345	3.38018	2.7%
26	26.558	3.35357	0.3%
27	27.092	3.28875	0.6%
28	27.334	3.26010	0.2%
29	29.159	3.06012	0.4%
30	31.202	2.86423	0.6%
31	36.149	2.48278	1.2%
32	36.238	2.47691	0.6%

實例2

TG02 HCl多晶型之製法

VI型(HCl)

【0494】 製法：將含有TG02·HCl (10 g)、EtOH (184 mL)及水(16 mL)之溶液加熱至回流，歷時1 h。將該混合物冷卻至0至5℃並攪拌1 h。過濾該混合物，且濾餅用90% EtOH (aq)清洗並乾燥以產生TG02 VI型

(HCl)。

【0495】 特性描述：TG02 VI型(HCl)之PXRD係顯示於圖8中。表8列舉TG02 VI型(HCl)之峰位置、d值及相對峰強度。

表8

指數	角度 (2- Θ °)	d值 (Å)	相對強度
1	6.593	13.39617	41.8%
2	8.055	10.96766	90.8%
3	8.309	10.63284	45.6%
4	9.300	9.50212	65.4%
5	9.527	9.27630	69.2%
6	10.843	8.15308	16.7%
7	12.695	6.96730	96.1%
8	12.917	6.84816	40.2%
9	13.594	6.50861	19.1%
10	14.505	6.10155	70.5%
11	14.799	5.98113	18.4%
12	15.868	5.58066	83.0%
13	15.979	5.54199	58.7%
14	16.289	5.43722	41.3%
15	16.491	5.37121	47.4%
16	16.664	5.31561	71.7%
17	17.409	5.09002	21.2%
18	17.845	4.96641	34.5%
19	18.460	4.80252	74.6%
20	19.392	4.57378	100.0%
21	20.553	4.31777	32.1%
22	22.103	4.01853	49.9%
23	22.290	3.98509	42.9%
24	22.832	3.89183	31.6%
25	23.197	3.83142	30.9%
26	23.565	3.77237	56.2%
27	24.552	3.62281	67.2%
28	24.796	3.58772	63.8%
29	25.353	3.51019	30.5%
30	25.604	3.47630	63.7%
31	26.981	3.30197	18.5%

VII型(HCl)

【0496】 製備方法A：在80℃下將含有TG02·2HCl (20 g)、吡啶(60 mL)及H₂O (120 mL)之溶液加熱1至3 h。使該混合物冷卻至20至30℃並攪

拌2 h。過濾該混合物，且濾餅用H₂O清洗並乾燥以產生TG02 VII型(HCl)。

【0497】製備方法B：在80℃下將含有TG02·2HCl (50 g)吡啶(150 mL)及EtOAc (300 mL)之溶液加熱2至3 h。使該混合物冷卻至20至30℃並攪拌2 h。過濾該混合物，且濾餅用H₂O清洗並乾燥以產生TG02 VII型(HCl)。

【0498】製備方法C：在回流下將含有TG02·HCl (5.7 g)、EtOH (74.5 mL)及H₂O (8 mL)之溶液加熱1 h。使該混合物冷卻至0至5℃並攪拌1 h。過濾該混合物，且濾餅用EtOH清洗並乾燥以產生TG02 VII型(HCl)。

【0499】製備方法D：在回流下將含有TG02·HCl (9.3 g) EtOH (284 mL)及H₂O (22 mL)之溶液加熱1 h。使該混合物冷卻至0至5℃並攪拌2h。過濾該混合物，且濾餅用EtOH清洗並乾燥以產生TG02 VII型(HCl)。

【0500】特性描述：TG02 VII型(HCl)之PXRD係顯示於圖9中。表9列舉TG02 VII型(HCl)之峰位置、d值及相對峰強度。

表9

指數	角度 (2-θ°)	d值 (Å)	相對強度
1	6.601	13.37949	100.0%
2	9.152	9.65532	3.4%
3	12.691	6.96956	15.3%
4	13.364	6.62027	16.9%
5	13.598	6.50683	6.3%
6	14.802	5.98006	14.5%
7	14.952	5.92026	2.1%
8	16.061	5.51407	8.5%
9	17.457	5.07590	2.4%
10	18.555	4.77810	2.9%
11	18.809	4.71417	6.5%

12	19.548	4.53753	2.6%
13	20.191	4.39445	3.3%
14	20.549	4.31868	3.0%
15	21.259	4.17601	2.7%
16	21.025	4.22208	3.8%
17	21.785	4.07639	10.2%
18	22.084	4.02178	5.5%
19	23.554	3.77407	61.2%
20	24.135	3.68456	14.4%
21	24.914	3.57101	8.1%
22	25.287	3.51924	1.9%
23	26.904	3.31123	5.1%
24	27.007	3.29892	11.7%
25	27.792	3.20747	4.4%
26	28.179	3.16424	3.6%
27	30.091	2.96742	1.2%
28	31.007	2.88184	1.2%
29	31.632	2.82632	3.7%
30	33.498	2.67297	0.8%

VIII型(HCl)

【0501】 製法：在回流下將含有TG02·HCl (77.1 g)、EtOH (2340 mL)及H₂O (185 mL)之溶液加熱0.5 h。使該混合物冷卻至0至5℃並攪拌2 h。過濾該混合物，且濾餅用EtOH清洗並乾燥以產生TG02 VIII型(HCl)。TG02 VIII型(HCl)隨時間逐漸轉化為TG02 VI型(HCl)。

【0502】 特性描述：TG02 HCl VIII型之PXRD係顯示於圖10中。表10列舉TG02 VII型(HCl)之峰位置、d值及相對峰強度。

表10

指數	角度 (2- Θ °)	d值 (Å)	相對強度
1	8.351	10.57951	29.3%
2	9.402	9.39909	12.9%
3	12.994	6.80778	61.4%
4	16.147	5.48485	100.0%
5	16.386	5.40540	31.3%
6	16.807	5.27097	17.7%
7	17.977	4.93024	51.8%
8	18.624	4.76041	24.8%
9	19.441	4.56226	51.2%
10	20.933	4.24024	46.9%

11	22.152	4.00961	36.1%
12	22.211	3.99909	62.3%
13	23.190	3.83254	41.3%
14	23.305	3.81384	73.4%
15	24.305	3.65916	27.5%
16	24.317	3.65736	23.9%
17	24.586	3.61800	72.3%
18	24.679	3.60450	63.2%
19	25.407	3.50293	33.0%
20	25.513	3.48852	39.5%
21	27.804	3.20607	23.7%
22	33.775	2.65168	11.3%

實例3

TG02 X型(檸檬酸鹽)之製法

【0503】 製法：方法A：TG02游離鹼之12.2% w/v溶液係藉由加熱至約70℃以溶解TG02游離鹼而製備於DMSO/乙醇(94/6 v/v)中。製備檸檬酸於乙醇(10% w/v)中之不同溶液，其所含檸檬酸相對於TG02游離鹼超量2%莫耳。相對於TG02游離鹼溶液，檸檬酸/乙醇溶液之體積係約64%。將檸檬酸/乙醇溶液(在約70℃下)轉移至TG02游離鹼溶液以形成TG02檸檬酸鹽，且將該溶液攪拌至少30分鐘。添加溫乙醇(1.5體積，等同於先前檸檬酸/TG02游離鹼溶液)並在約70℃下將該溶液攪拌至少一小時。使該溶液冷卻至約5℃。TG02檸檬酸鹽一經冷卻即結晶。TG02檸檬酸鹽係藉由過濾收集，用乙醇清洗並乾燥以產生TG02 X型(檸檬酸鹽)，產率為88至93%。

【0504】 方法B：TG02 X型(檸檬酸鹽)、US 9,120,815之TG02檸檬酸鹽圖案1及US 9,120,815之TG02檸檬酸鹽圖案2之均質混合物係用溶劑(20體積)處理並在不同溫度(5℃、25℃及50℃)下攪動4天。回收之固體係經空氣乾燥並藉由XRPD分析。如總結於表11中，數種溶劑導致TG02 X型(檸檬酸鹽)之回收。

表11

溶劑	溫度	TG02 (檸檬酸鹽)多晶型 ¹
IPA	5°C	X型
丙酮		X型
TBME		圖案2 + X型
EtOAc		圖案2 + X型
H ₂ O		圖案2
THF:H ₂ O (9:1)		圖案2
DCM:H ₂ O (9:1)		圖案2 + X型
丙酮:H ₂ O (9:1)		圖案2
IPA	25°C	X型
丙酮		X型
TBME		圖案2 + X型
EtOAc		X型
H ₂ O		圖案2
THF:H ₂ O (9:1)		圖案2
DCM:H ₂ O (9:1)		圖案2
丙酮:H ₂ O (9:1)		圖案2
IPA	50°C	X型
丙酮		X型
TBME		X型
EtOAc		X型
H ₂ O		圖案2
THF:H ₂ O (9:1)		圖案2
DCM:H ₂ O (9:1)		X型
丙酮:H ₂ O (9:1)		圖案2

¹參見針對圖案2之討論之實例4

【0505】 特性描述：X型(檸檬酸鹽)係TG02檸檬酸鹽之非溶劑化、非吸濕性結晶形式，其在高溫及相對濕度程度(40°C / 75% RH、25°C / 97% RH及60°C /周圍RH)下儲存28天後藉由XRPD保持不變。質子NMR係與擬議之結構一致。然而，由於檸檬酸之亞甲基質子D₆-DMSO參考峰重疊，因此檸檬酸之化學計量當量略有偏差。熱解重量分析顯示樣本在190至230°C之間損失29.8% w/w，可能因為鹽之解離。示差掃描量熱法熱事件包括在204.5°C (366.9 J/g)下之單一寬吸熱。在兩種不同之加熱速率(2°C及10°C)下監測之熱事件之分析顯示熔化溫度及熱焓兩者之顯著變化(192.1°C，336.2 J/g及205.3°C，378.2 J/g)。此發現表明觀察到之吸熱不

為純熔化(熱力學)，但亦由動力學組分組成，可能為檸檬酸鹽之解離。HPLC純度分析導致97.6%之純度讀數。GVS分析顯示材料係非吸濕性的，及在0至90% RH之間吸收0.13%，及在40至60% RH之間，0.04%滯後之最大差值。樣本在GVS分析後藉由XRPD保持不變。熱力學溶解度測定在水介質中產生0.64 mg/ml溶解度之讀數。

【0506】 X型(檸檬酸鹽)之XRPD係顯示於圖11中。表12列舉TG02 X型(檸檬酸鹽)之峰位置、d值及相對峰強度。

表12

指數	角度 (2- θ°)	d值 (Å)	相對強度
1	8.6	10.3	10.7%
2	9.4	9.4	12.8%
3	11.9	7.4	13.0%
4	12.5	7.1	8.6%
5	14.3	6.2	9.8%
6	15.2	5.8	33.4%
7	15.5	5.7	47.7%
8	16.1	5.5	14.6%
9	16.4	5.4	6.9%
10	17.0	5.2	22.3%
11	17.4	5.1	18.4%
12	17.9	5.0	7.6%
13	19.0	4.7	8.6%
14	19.6	4.5	13.2%
15	20.3	4.4	9.0%
16	20.6	4.3	9.1%
17	21.2	4.2	5.3%
18	21.7	4.1	33.5%
19	22.1	4.0	31.4%
20	23.0	3.9	100.0%
21	23.5	3.8	5.6%
22	23.9	3.7	7.4%
23	24.2	3.7	5.1%
24	24.8	3.6	9.1%
25	26.2	3.4	21.9%
26	27.3	3.3	7.1%
27	28.0	3.2	8.3%
28	29.9	3.0	21.1%

實例4

US 9,120,815之TG02檸檬酸鹽圖案

【0507】 US 9,120,815之TG02檸檬酸鹽圖案1 (「圖案1」)係TG02檸檬酸鹽之非溶劑化、略有吸濕性之結晶形式，其在高溫及相對濕度(40℃ / 75% RH，25℃ / 97% RH及60℃ / 周圍RH)下儲存28天後藉由XRPD保持不變。儘管檸檬酸鹽之亞甲基質子與D₆-DMSO參考峰重疊，質子NMR分析仍與擬議之結構一致。熱解重量分析在180至240℃之間顯示29.6% w/w之重量損失，可能由於檸檬酸鹽之損失。示差掃描量熱法在196.6℃ (327.7 J/g)下顯示單一吸熱事件。比較材料在兩種不同加熱速率下(2℃及10℃)之DSC圖譜顯示起始溫度及熱焓之較大差值。此觀察結果表明吸熱很可能由於材料之熔化(熱力學)及檸檬酸鹽之損失(動力學)。HPLC純度分析導致97.7%之純度讀數。GVS分析顯示材料係輕微吸濕性的，及在0至90% RH之間之1.0%吸收及在40至50% RH之間之0.2%最大滯後。樣本在GVS分析後藉由XRPD保持不變。熱力學溶解度測定在水介質中產生0.33 mg/ml溶解度之讀數。熱力學溶解度分析後之XRPD顯示形式自TG02檸檬酸鹽圖案1變化至TG02檸檬酸鹽圖案2 (兩者皆為US 9,120,815)。圖案1之XRPD係顯示於圖1中。

【0508】 US 9,120,815之TG02檸檬酸鹽圖案2 (「圖案2」)定義為TG02檸檬酸鹽之水合吸濕性結晶形式，其在高溫及相對濕度(40℃ / 75% RH及25℃ / 97% RH)下儲存28天後藉由XRPD保持不變。然而，在60℃ / 周圍RH下儲存7天後導致XRPD繞射圖中存在額外之峰。此等額外之峰在整個28天儲存期間保持不變。此可由水合物之脫水引起。儘管檸檬酸鹽之亞甲基質子及D₆-DMSO參考峰重疊，但質子NMR分析仍與擬議之結構一

致。熱解重量分析顯示兩個重量損失：在25至115°C之間的3.1% w/w之重量損失，可能由於水之損失，接著在180至240°C之間的29.5% w/w之重量損失，可能由於檸檬酸鹽之解離。示差掃描量熱法由在25至115°C (70.2 J/g)之間的寬、非對稱吸熱及接著的在186.0°C (313.4 J/g)下之大吸熱(可能由於樣本熔化及鹽之解離)組成。HPLC純度分析導致97.7%之純度讀數。GVS分析顯示材料係吸濕性的，及在0至90% RH之間之3.84%吸收，及在10至30% RH之間之1.4%最大滯後。樣本在GVS分析後藉由XRPD保持不變。水含量係藉由卡爾費休分析測定為3.3%，相當於1莫耳當量之水。熱力學溶解度測定在水介質中產生0.23 mg/ml溶解度之讀數及藉由XRPD保持不變。圖案2之XRPD係顯示於圖2中。

實例5

耐光性

【0509】 研究US 9,120,815之圖案1及圖案2及X型(檸檬酸鹽)之耐光性以判定光曝露是否導致物質變化。

【0510】 將圖案1、圖案2及X型(檸檬酸鹽)之薄層(≤ 3 mm)放置於透明玻璃HPLC小瓶中。此等樣本係一式兩份製備；一組保存於黑暗中(包埋於鋁箔中)及另一組曝露於光。在光曝露之前及之後採擷HPLC小瓶之影像。將樣本曝露於輻射(765 W/m²)歷時6.9 h，等同於一週邁阿密陽光。

【0511】 各樣本之外觀、XRPD或純度未見視覺變化。

實例6

醫藥組合物

【0512】 進行相容性實驗以針對TG02 X型(檸檬酸鹽)選擇賦形劑來用於明膠膠囊中。賦形劑及TG02 X型(檸檬酸鹽)之二元混合物(1:1)係經

製備，混合，並在40℃/75% RH下於敞開及密閉容器中儲存四週。在開放及閉合構型中儲存四週後獲得之摻混外觀及HPLC測試結果(層析純度及分析)係與初始結果進行比較(表13及表14)。在研究之過程期間，未見顯著之外觀變化。可相容及不可相容之賦形劑之列表係提供於表15中。

表13：賦形劑相容性結果，40℃/ 75% RH，開放構型

賦形劑	初始		4週	
	純度(%)	分析(%)	純度(%)	分析(%)
Avicel	96.06	100.92	96.69	99.99
Prosolv	96.48	101.04	96.66	101.24
甘露醇	96.67	100.91	96.65	99.06
單水合乳糖	96.65	100.27	96.69	99.89
HPMC	96.66	101.85	96.67	98.41
PVP	96.67	100.75	96.67	98.81
PRUV	96.41	83.93	96.13	71.01
硬脂酸鎂	96.65	90.42	96.67	99.92
交聯甲羧纖維素	96.36	73.46	96.36	76.23
Explotab	96.58	91.95	96.60	92.77
交聚維酮	96.64	98.61	96.67	98.88
Avicel+ SLS	96.67	100.29	96.65	100.32
對照	96.66	100.96	96.68	98.29

表14：賦形劑相容性結果，40℃/ 75% RH，閉合構型

賦形劑	初始		4週	
	純度(%)	分析(%)	純度(%)	分析(%)
Avicel	96.06	100.92	96.70	103.27
Prosolv	96.48	101.04	96.68	100.34
甘露醇	96.67	100.91	96.62	96.84
單水合乳糖	96.65	100.27	96.63	98.71
HPMC	96.66	101.85	96.60	95.40
PVP	96.67	100.75	96.64	97.55
PRUV	96.41	83.93	96.24	72.60
硬脂酸鎂	96.65	90.42	96.68	96.10
交聯甲羧纖維素	96.36	73.46	96.29	69.92
Explotab	96.58	91.95	96.58	93.96
交聚維酮	96.64	98.61	96.67	100.14
Avicel+ SLS	96.67	100.29	96.62	102.09
對照	96.66	100.96	96.66	94.38

表15：TG02 X型(檸檬酸鹽)賦形劑相容性之結果總結

賦形劑功能	可相容賦形劑	可能不相容之賦形劑
填充劑	微晶纖維素 矽化微晶纖維素 單水合乳糖 甘露醇	
黏合劑	交聚維酮 羥丙基甲基纖維素	
崩解劑	交聚維酮 羥乙酸澱粉鈉	交聯甲羧纖維素鈉
潤滑劑	硬脂酸鎂 硬脂醯富馬酸鈉 (PRUV)	
潤濕劑	十二烷基硫酸鈉	
膠囊殼	明膠	

【0513】 代表性TG02 X型(檸檬酸鹽)調配組合物係提供於表16中。

膠囊係以兩種強度提供之速釋型劑型：50 mg及150 mg。膠囊填充物係TG02 X型(檸檬酸鹽)及賦形劑之乾燥粉末調配摻混物。TG02 X型(檸檬酸鹽)膠囊之標記強度係根據TG02鹼計，而批量調配物係根據TG02 X型(檸檬酸鹽)鹽計。例如，50 mg強度之TG02 X型(檸檬酸鹽)膠囊含有約76 mg之TG02 X型(檸檬酸鹽)，以說明原料藥總質量之檸檬酸含量。額外之組成係提供於表17中。

表16：用於TG02 X型(檸檬酸鹽)膠囊之調配組成

	強度： 名稱：	50 mg TG02	150 mg TG02
	膠囊大小	2	0
	膠囊顏色	瑞典橙	淺藍
成分	功能	組成(mg/膠囊)	
TG02檸檬酸鹽	活性	76.23	228.6
矽化微晶纖維素，NF	填充劑	111.72	93.6
交聚維酮，Ph.Eur.、NF、JP	崩解劑	10.50	18.0
羥丙甲纖維素2910， Ph.Eur.、USP、JP	黏合劑	10.50	18.0
硬脂酸鎂，NF	潤滑劑	1.05	1.8
總填充重量(mg)：		210.0	360.0

表17：用於TG02 X型(檸檬酸鹽)膠囊之調配組成

成分	強度(mg)		
	10 mg	10 mg	150 mg
TG02檸檬酸鹽	15.6	15.6	234.0
矽化微晶纖維素，NF	172.3	172.3	106.2
交聚維酮，NF	10.5	10.5	19.0
羥丙甲纖維素2910，USP	10.5	10.5	19.0
硬脂酸鎂，NF	1.1	---	1.8
硬脂醯醇富馬酸鈉，NF (PRUV)	---	1.1	---

【0514】 現已充分描述本文之方法、化合物及組合物，熟習此項技術者將瞭解可在不影響本文提供之方法、化合物及組合物或其任何實施例之範圍之情況下，在條件、調配物及其他參數之廣泛且等效之範圍內進行相同之處理。本文引用之所有專利案、專利申請案及公開案係以全文引用之方式完全併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯之檸檬酸鹽之結晶形式，其特徵為具有峰處於15.2、15.5、21.7、22.1、23.0、26.2及29.9度 2Θ 的粉末x射線繞射圖案。

【第2項】

如請求項1之結晶形式，其具有約10 μm 或更小之平均粒度分佈。

【第3項】

如請求項2之結晶形式，其具有約1 μm 或更小之平均粒度分佈。

【第4項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之結晶形式及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【第5項】

如請求項4之醫藥組合物，其包含以重量計：

- (a) 7%至70%之該結晶形式；
- (b) 20%至83%之填充劑；
- (c) 1%至10%之崩解劑；
- (d) 1%至10%之黏合劑；及
- (e) 0.1%至1%之潤滑劑。

【第6項】

一種如請求項1至3中任一項之結晶形式之用途，其用於製造治療患有癌症之病患之藥劑。

【第7項】

如請求項6之用途，其中相較於另一種表型狀態之個體，MYC過表現、MCL1過表現或MYC及MCL1過表現係差異存在於該病患中。

【第8項】

如請求項6或7之用途，其中該藥劑進一步包括治療有效量之第二治療劑。

【第9項】

如請求項6或7之用途，其中該癌症係實性瘤。

【第10項】

如請求項6或7之用途，其中該癌症係惡性血液腫瘤。

【第11項】

如請求項6或7之用途，其中該癌症係由以下所組成之群中之任何一者或多者：腎上腺癌、腺樣細胞癌、聽神經瘤、肢端黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸粒細胞白血病、急性紅細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、急性巨核細胞白血病、急性單核細胞白血病、急性早幼粒細胞白血病、腺癌、腺樣囊性癌、腺瘤、腫瘤樣牙源性腫瘤、腺鱗癌、脂肪組織腫瘤、腎上腺皮質癌、成人T細胞白血病/淋巴瘤、侵襲性NK細胞白血病、愛滋病相關淋巴瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、肺泡軟部分肉瘤、成釉細胞纖維瘤、間變性大細胞淋巴瘤、甲狀腺未分化癌、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、血管平滑肌脂肪瘤、血管肉瘤、星形細胞瘤、非典型畸胎性橫紋肌樣瘤、B細胞慢性淋巴細胞白血病、B細胞幼淋巴細胞白血病、B細胞淋巴瘤、基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、母細胞瘤、骨癌、布倫納瘤、棕色腫瘤、伯基特淋巴瘤、乳癌、腦癌、癌、原位癌、癌肉瘤、軟骨腫瘤、齒莖質瘤、骨

髓肉瘤、軟骨瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、脈絡叢乳頭狀瘤、腎透明細胞肉瘤、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、宮頸癌、結直腸癌、德戈斯病、增生性小圓細胞瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、胚胎發育不良之神經上皮腫瘤、無性細胞瘤、胚胎癌、內分泌腺腫瘤、內胚竇瘤、腸病相關之T細胞淋巴瘤、食道癌、寄生胎、纖維瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性甲狀腺癌、神經節細胞瘤、胃腸癌、生殖細胞腫瘤、妊娠絨毛膜癌、巨細胞纖維母細胞瘤、骨巨細胞瘤、膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、腦膠質瘤病、胰高糖素瘤、成性腺細胞瘤、顆粒細胞瘤、半陰陽胚細胞瘤、膽囊癌、胃癌、毛細胞白血病、血管母細胞瘤、頭頸癌、血管外皮細胞瘤、惡性血液腫瘤、肝母細胞瘤、肝細胞癌、肝脾T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、浸潤性小葉癌、腸癌、腎癌、喉癌、惡性雀斑樣痣、致死性中線癌、白血病、萊迪希細胞瘤(leydig cell tumor)、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴細胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴細胞白血病、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALT淋巴瘤、惡性纖維組織細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤、惡性蝶螈瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、肥大細胞白血病、縱隔生殖細胞腫瘤、乳腺髓樣癌、甲狀腺髓樣癌、髓母細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、默克爾細胞癌、間皮瘤、轉移性尿路上皮癌、混合苗勒氏腫瘤、黏液性腫瘤、多發性骨髓瘤、肌肉組織腫瘤、蕈狀肉芽腫、黏液樣脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神經鞘瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經瘤、結節性黑色素瘤、眼癌、少突星形細胞瘤、少突神經膠質瘤、嗜酸細胞瘤、視神經鞘腦膜瘤、視神經腫瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、肺上鉤瘤、乳頭狀甲狀腺癌、副神經節瘤、松果體母細胞瘤、成松

果體細胞瘤、垂體細胞瘤、垂體腺瘤、垂體瘤、漿細胞瘤、多胚瘤、前體T淋巴細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、胰臟癌、鼻咽癌、腹膜假性黏液瘤、腎細胞癌、腎髓樣癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、裡希特轉形(Richter's transformation)、直腸癌、肉瘤、神經鞘瘤(Schwannomatosis)、精原細胞瘤、支持細胞腫瘤、性索-性腺間質腫瘤、印戒細胞癌、皮膚癌、小藍圓細胞瘤、小細胞癌、軟組織肉瘤、生長抑素瘤、煙灰疣、脊柱腫瘤、脾邊緣區淋巴瘤、鱗狀細胞癌、滑膜肉瘤、塞紮裡病(Sezary's disease)、小腸癌、鱗狀細胞癌、胃癌、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、卵泡膜細胞瘤、甲狀腺癌、移行細胞癌、咽喉癌、膽尿管癌、泌尿生殖系統腫瘤、尿路上皮癌、葡萄膜黑色素瘤、子宮癌、疣狀癌、視覺通路膠質瘤、外陰癌、陰道癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、沃辛瘤(Warthin's tumor)、威爾姆斯瘤(Wilms' tumor)、瀰漫性橋腦膠質瘤。

【第12項】

如請求項11之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、肺癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、結直腸癌及瀰漫性橋腦膠質瘤。

【第13項】

如請求項6或7之用途，其中該癌症已對習知治療產生抗性。

【第14項】

如請求項1至3中任一項之結晶形式，其用於治療癌症。

【第15項】

如請求項4或5之醫藥組合物，其用於治療癌症。

【第16項】

一種套組，其包含如請求項1至3中任一項之結晶形式及用於向患有癌症之病患投與該結晶形式之說明書。

【第17項】

如請求項16之套組，其進一步包含免疫查核點抑制劑或烷化劑。

【第18項】

一種製造如請求項4之醫藥組合物之方法，該方法包括混合如請求項1至3中任一項之結晶形式及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【第19項】

一種製造如請求項1之結晶形式之方法，該方法包括：

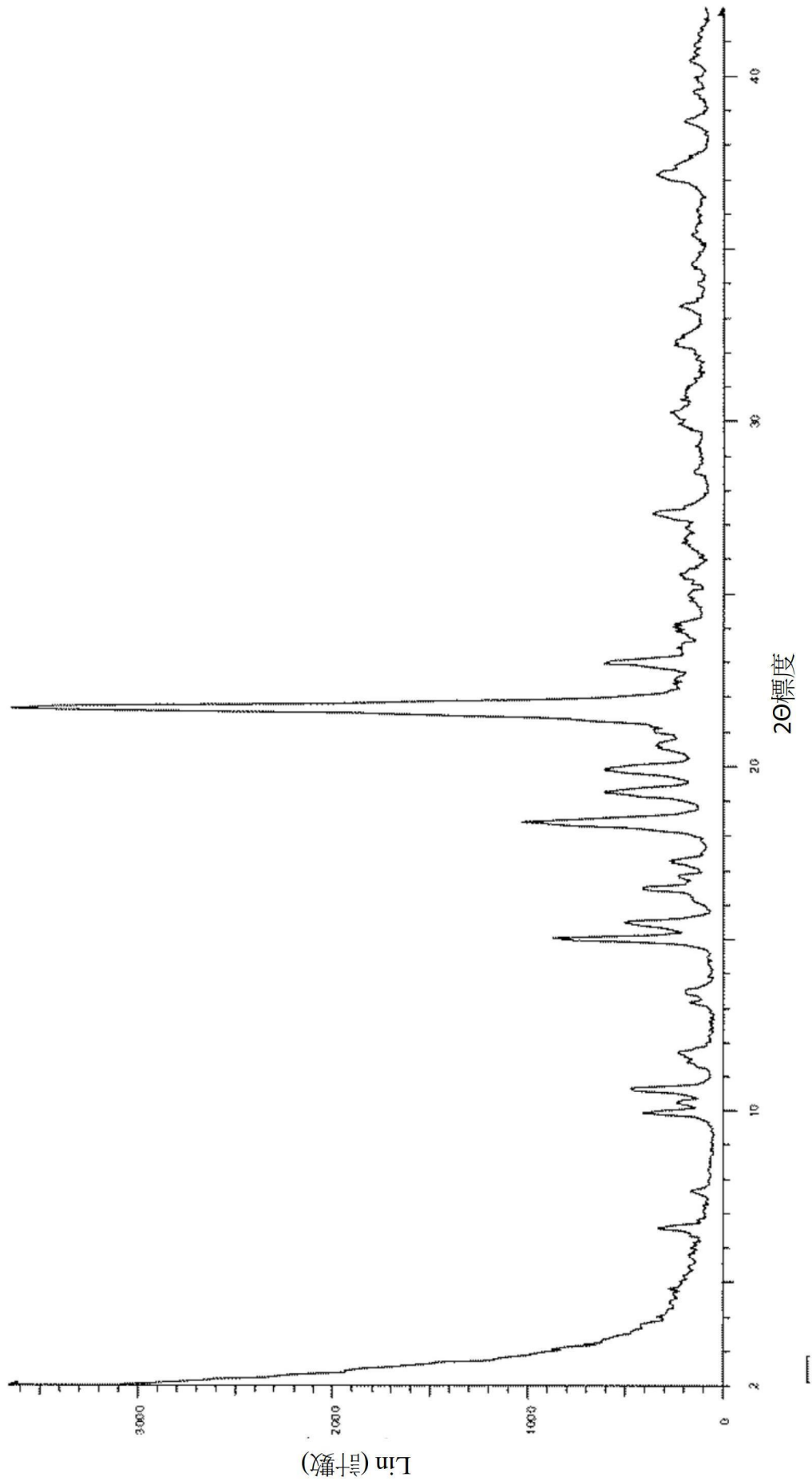
(a)組合檸檬酸於乙醇中之溶液及(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯之游離鹼於DMSO/乙醇中之溶液；

(b)在70℃下將(a)之溶液加熱至少15分鐘以產生包含(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯之檸檬酸鹽之溶液；

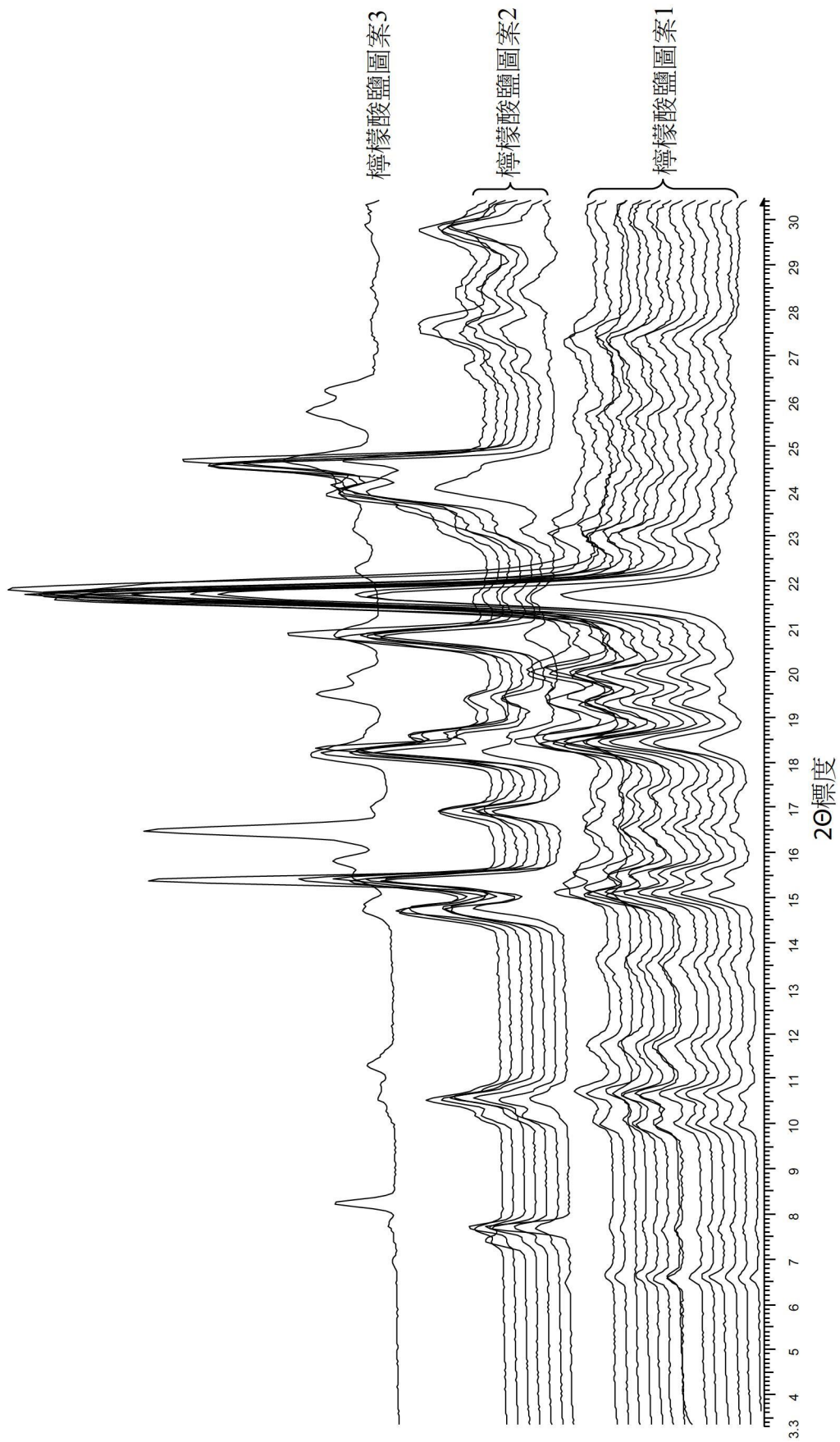
(c)將(b)之包含(16E)-14-甲基-20-氧雜-5,7,14,26-四氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-十烯之檸檬酸鹽之溶液冷卻至5℃以產生結晶固體；及

(d)分離(c)之結晶固體以產生如請求項1之結晶形式。

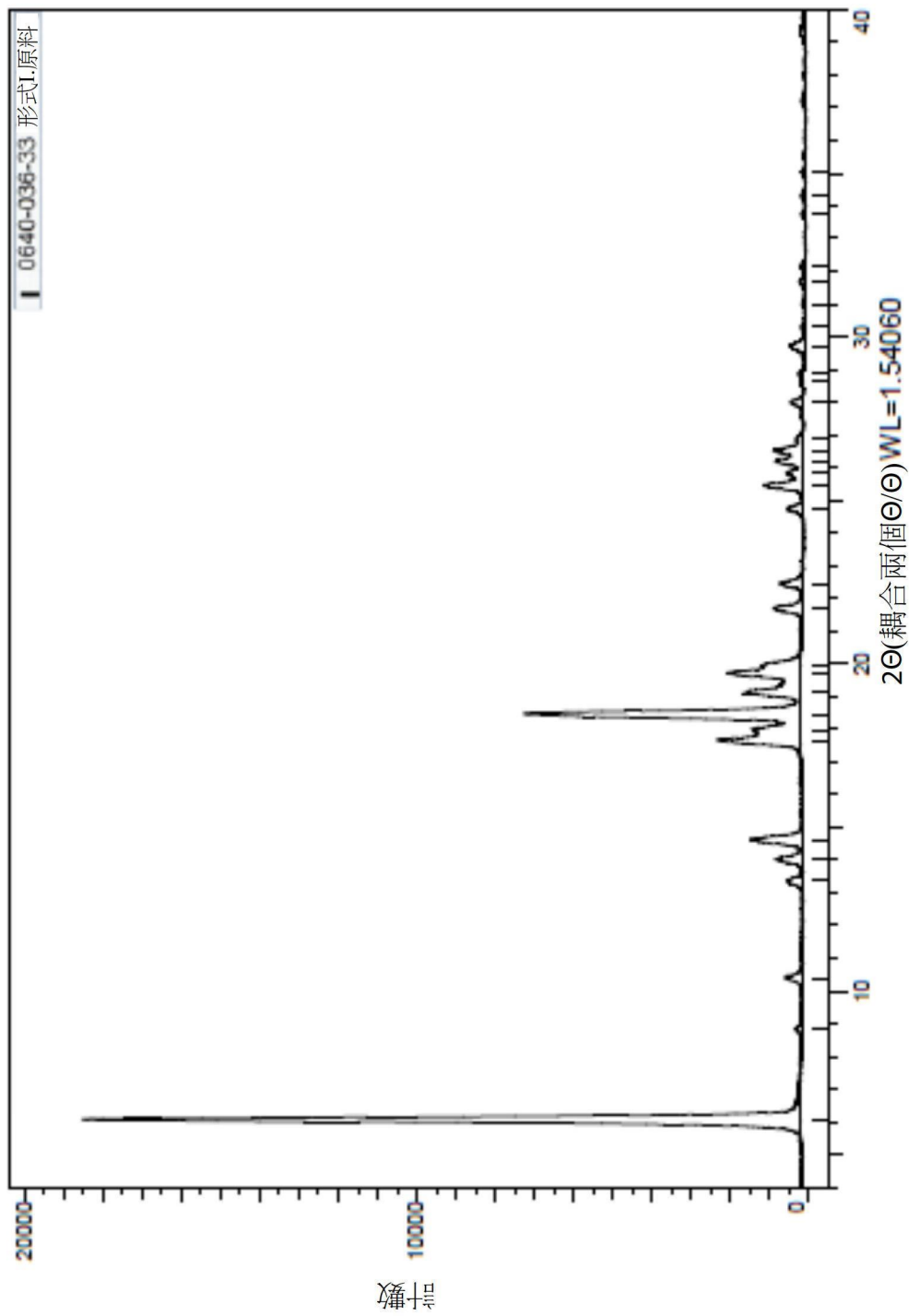
【發明圖式】



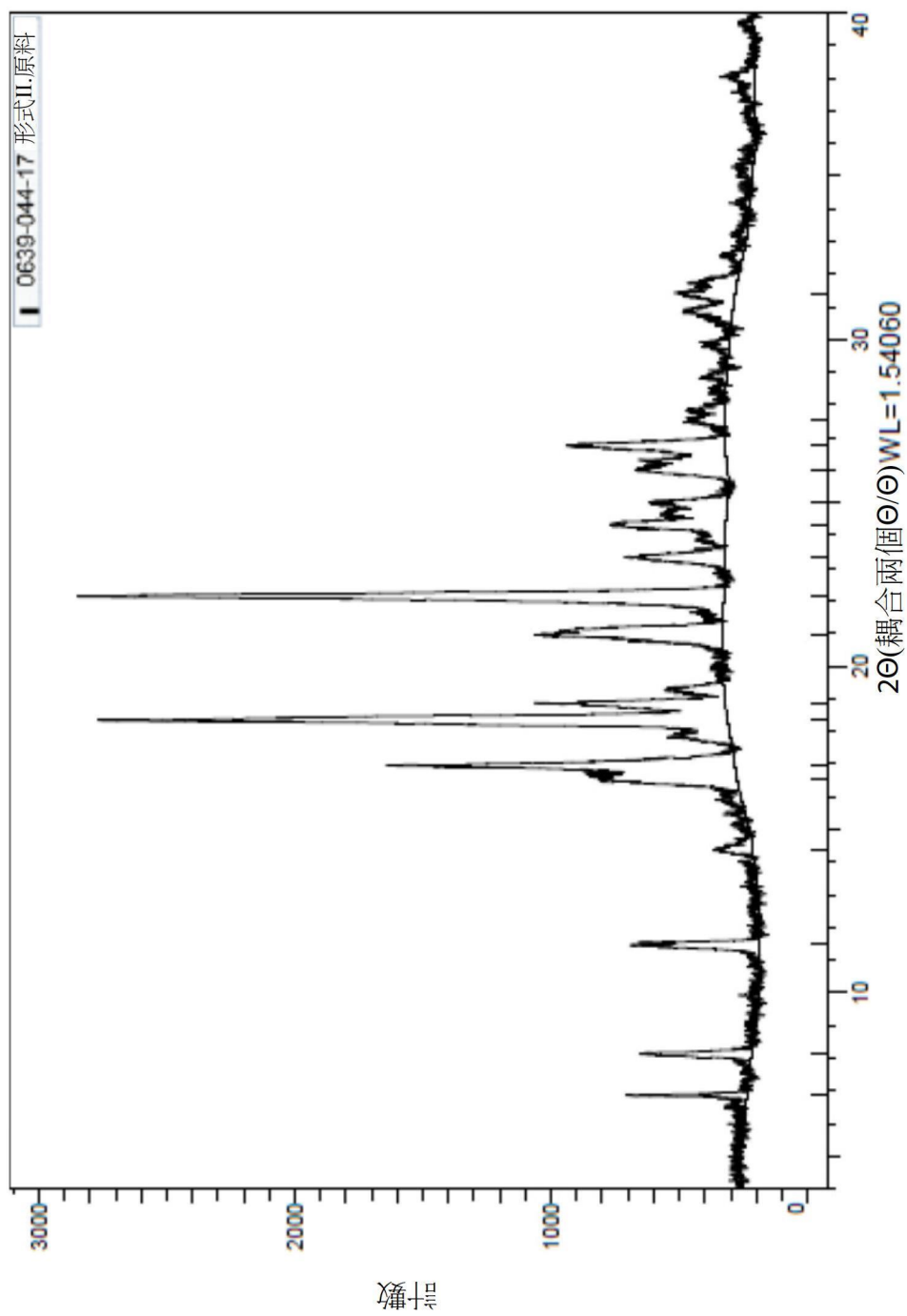
【圖1】



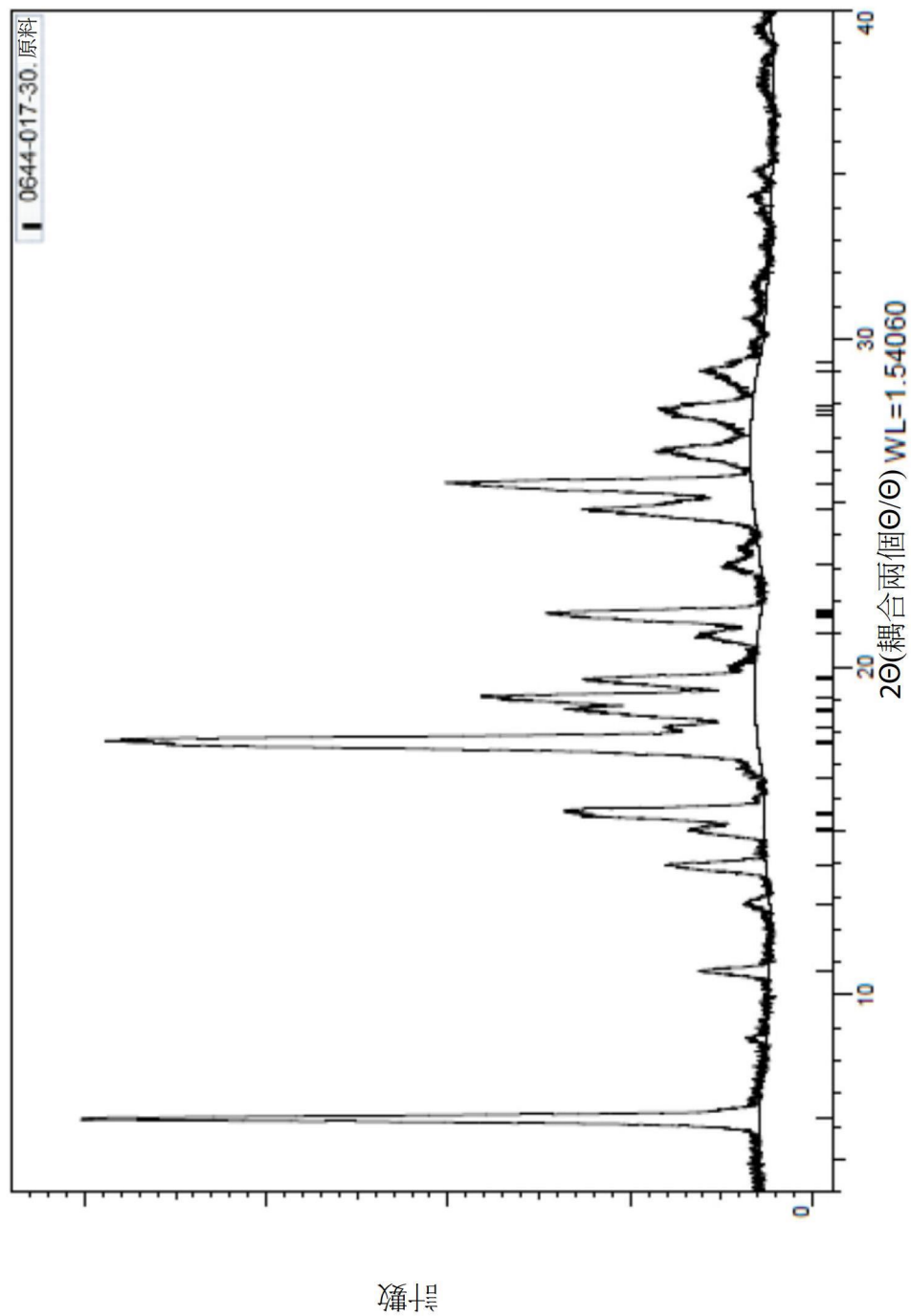
【圖2】



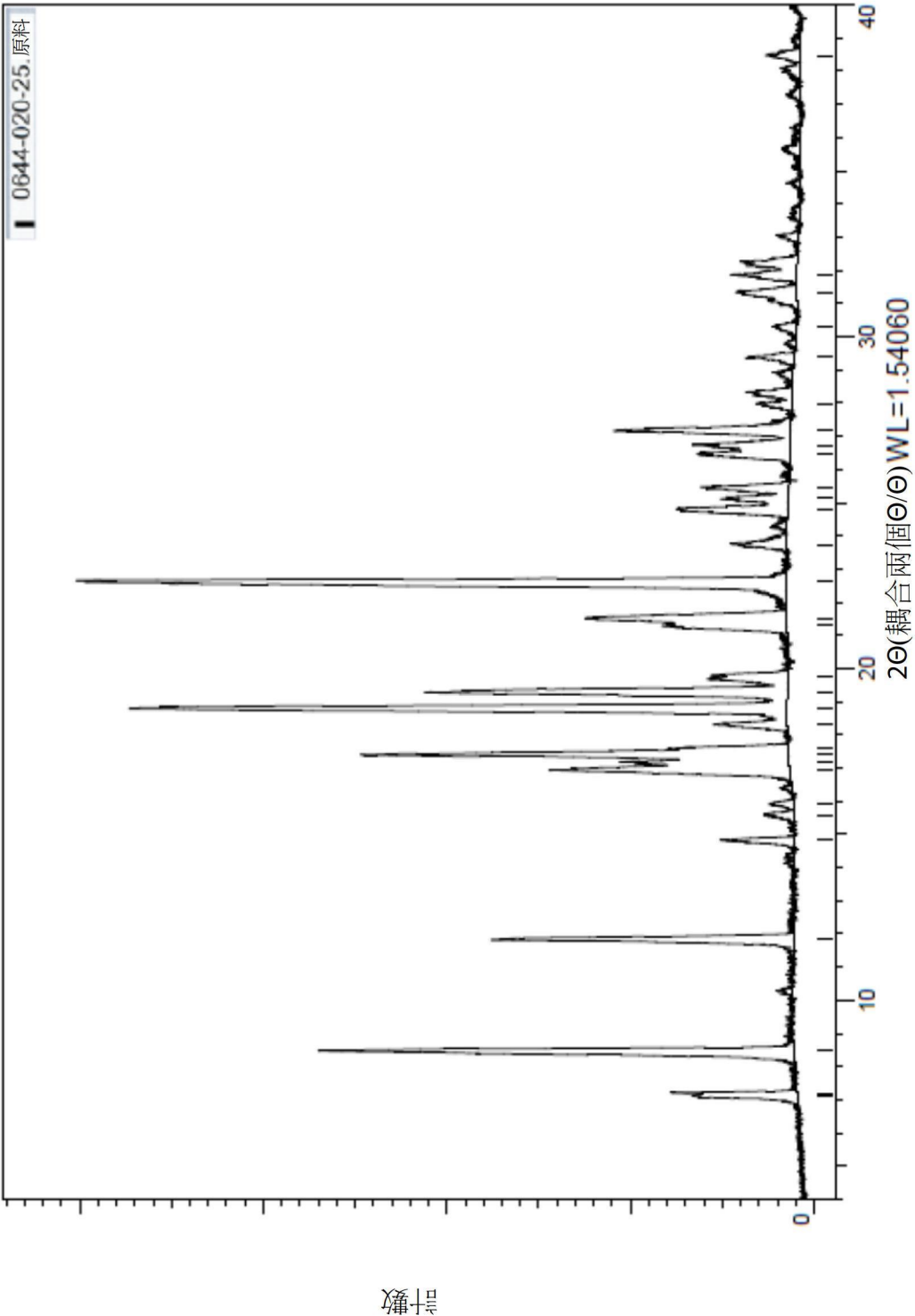
【圖3】



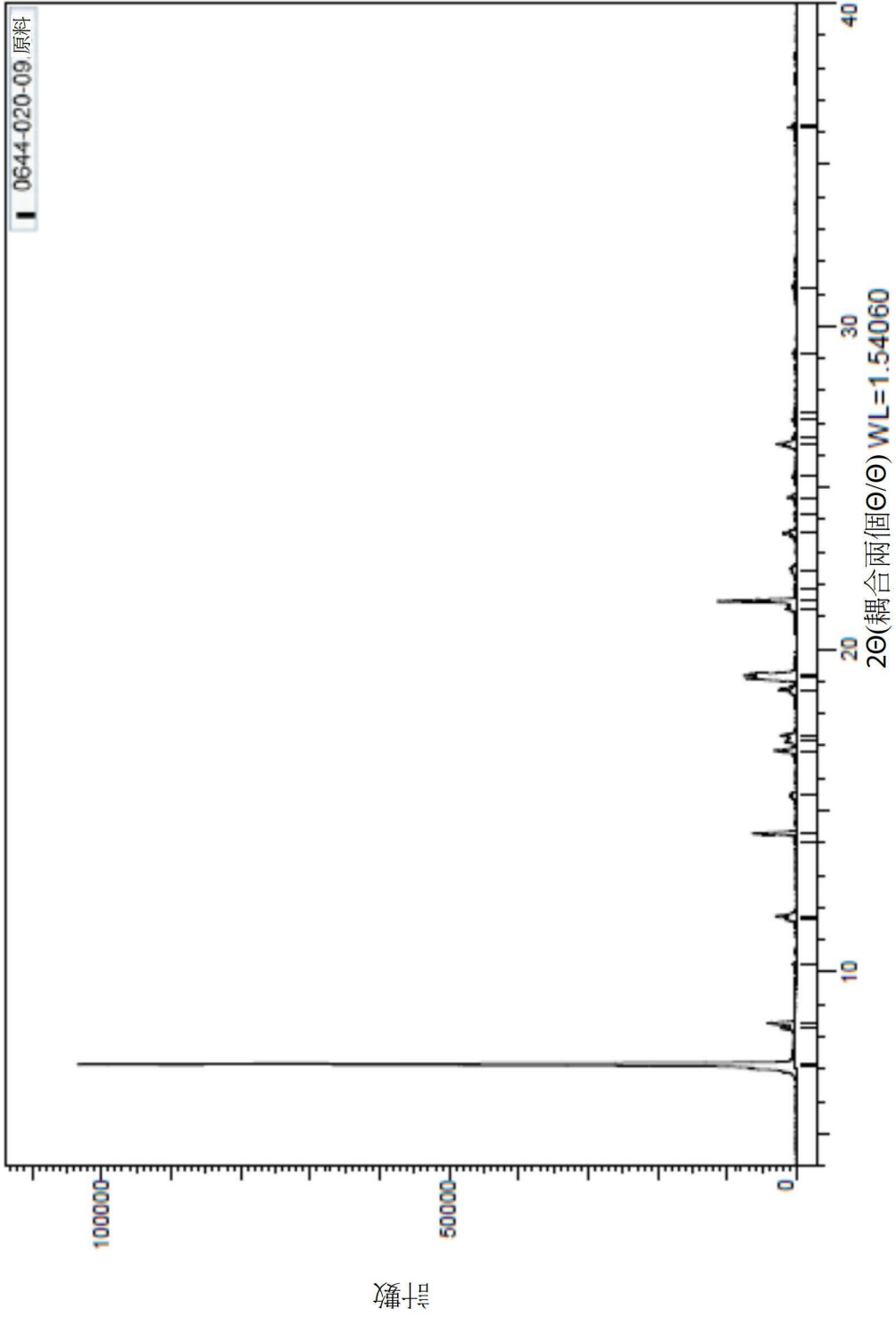
【圖4】



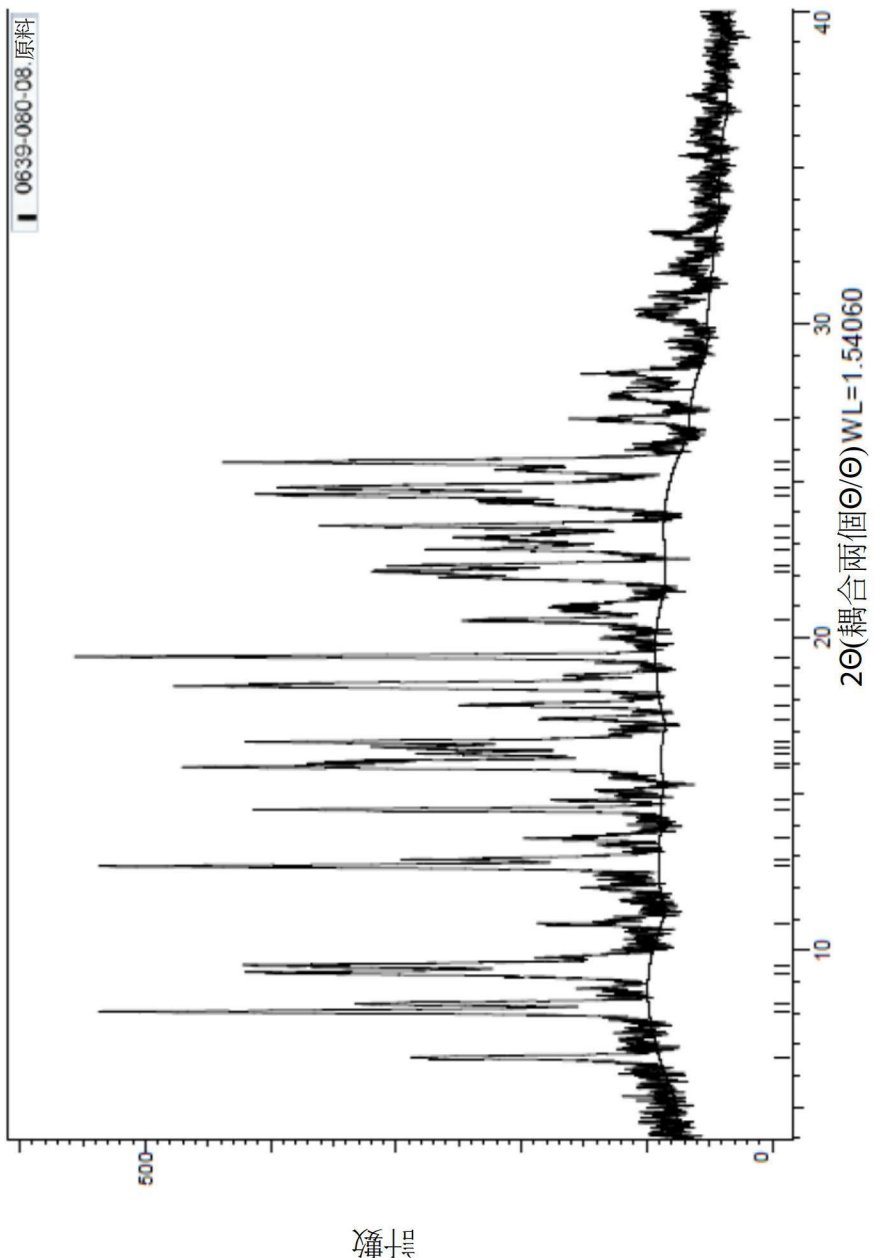
【圖5】



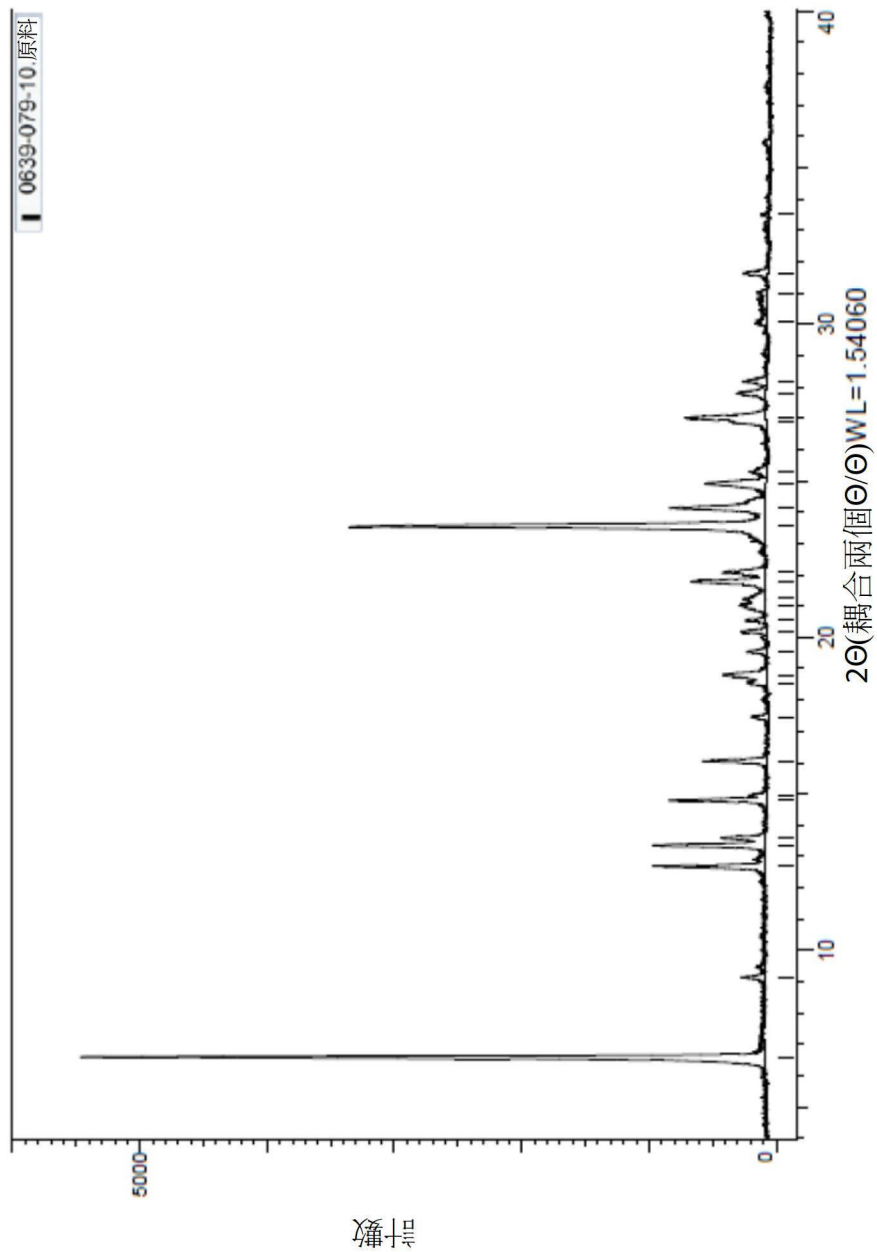
【圖6】



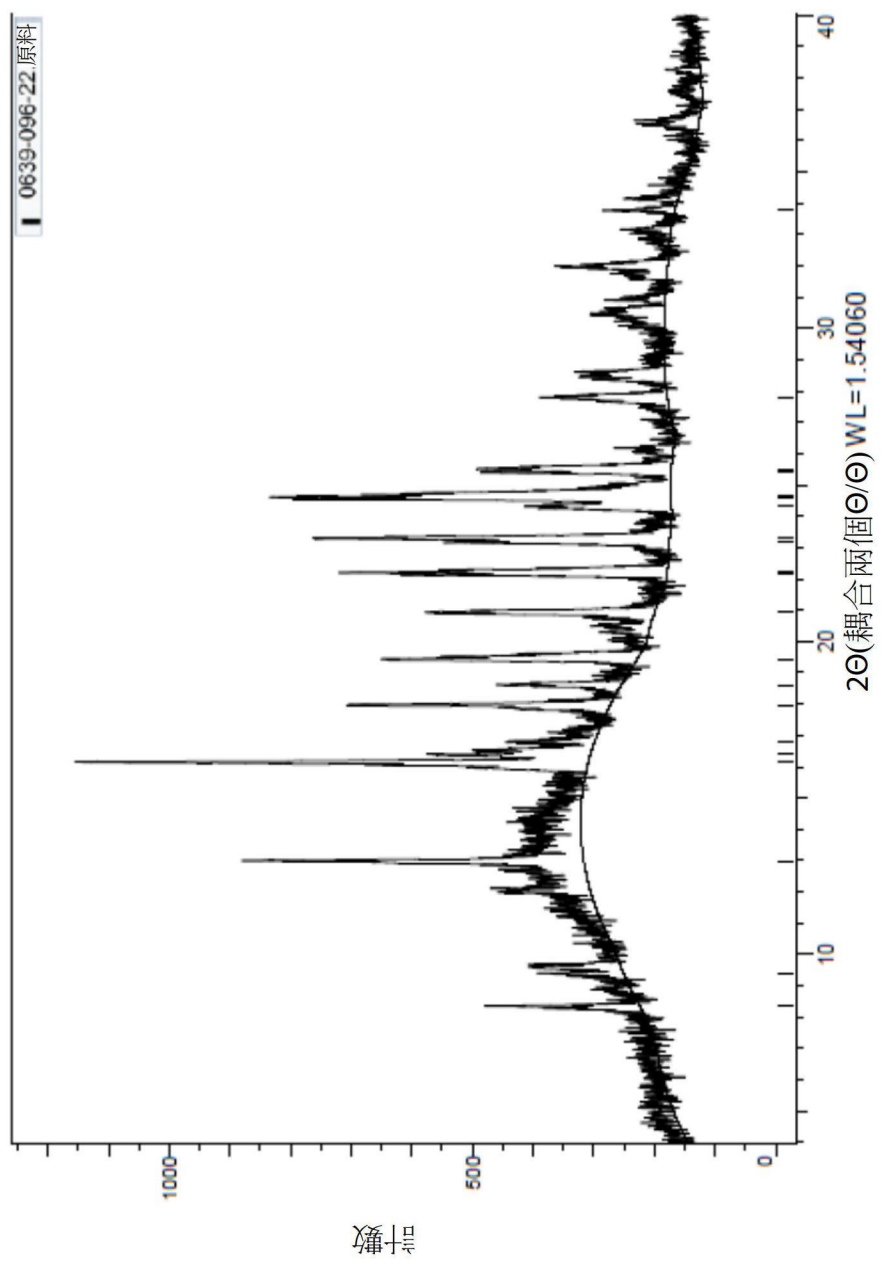
【圖7】



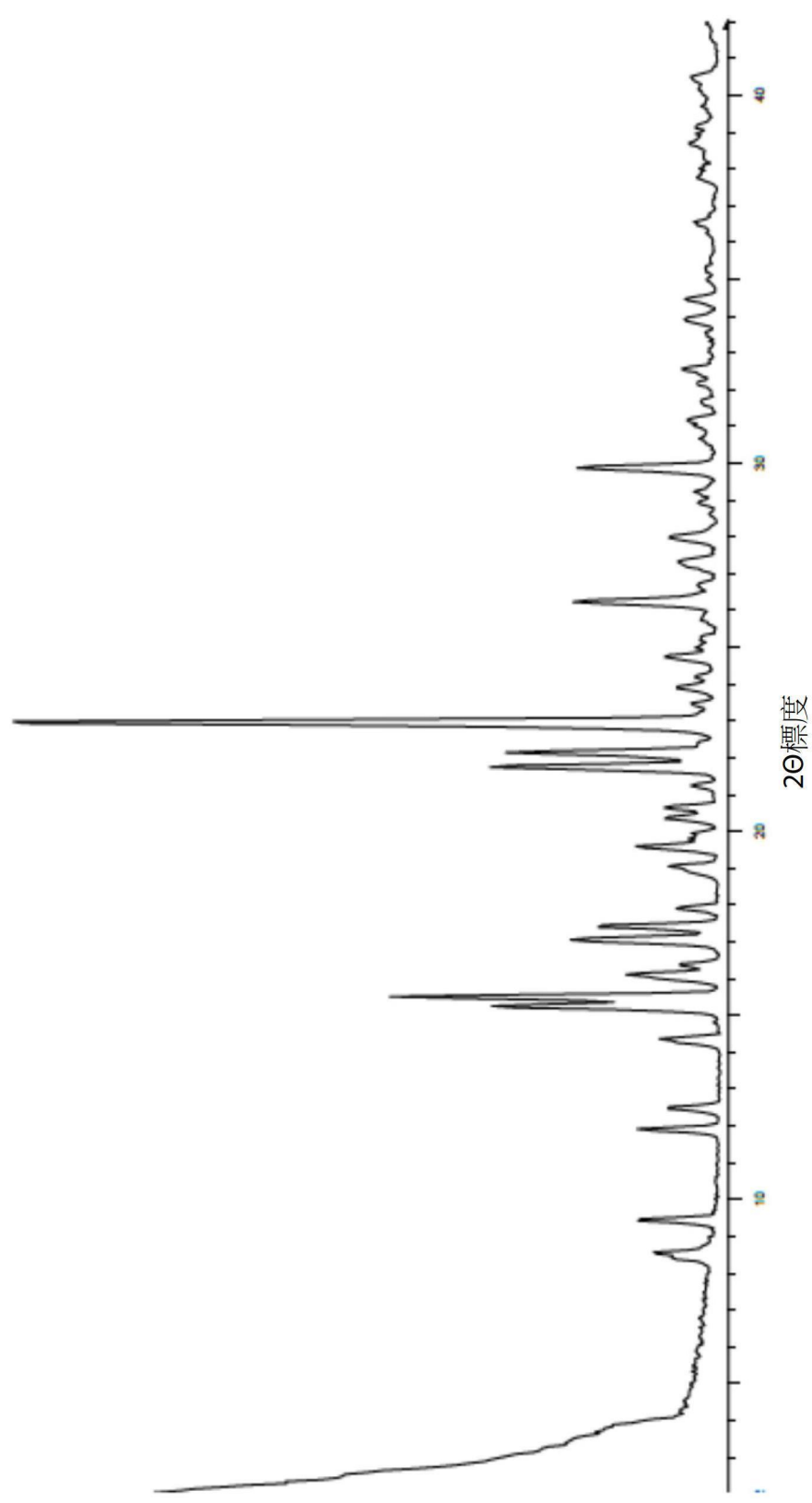
【圖8】



【圖9】



【圖10】



【圖11】