



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103705507 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201310334580. 3

(22) 申请日 2008. 10. 16

(30) 优先权数据

60/980, 386 2007. 10. 16 US

(62) 分案原申请数据

200880116583. 7 2008. 10. 16

(71) 申请人 环状药物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 戴维·劳里 诺伯特·普罗

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
11287

代理人 王允方

(51) Int. Cl.

A61K 31/4184 (2006. 01)

A61P 7/02 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

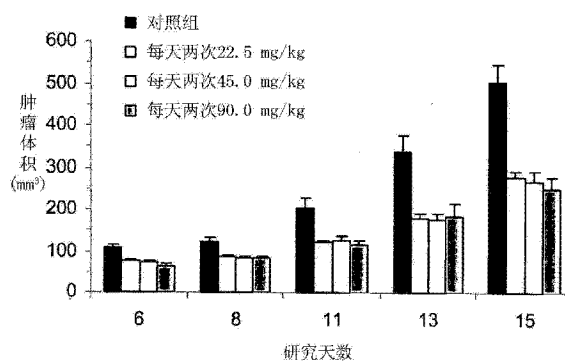
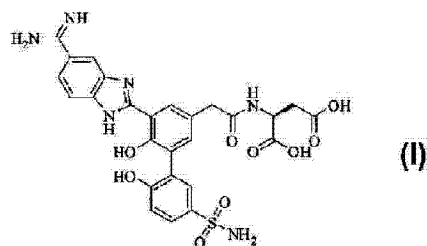
权利要求书11页 说明书45页 附图10页

(54) 发明名称

凝血因子 VIIA 调节剂的制造、组合物和用途

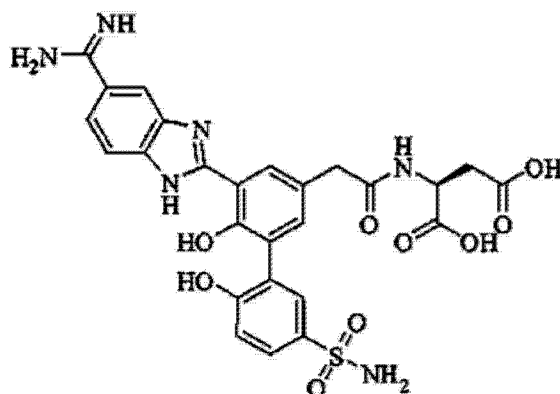
(57) 摘要

本文揭示使用因子 VIIA 的抑制剂, 使用式 I 化合物来治疗癌症和血栓栓塞性病症。



式I化合物作为C57BL小鼠中路易斯肺癌肿瘤生长的抑制剂

1. 一种组合物,其包含溶于水中的式 I 化合物或其盐:



(式 I);

其 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其呈粘度小于 100cps 的溶液、凝胶或粘度超过 100cps 的溶液形式。

3. 根据权利要求 1 至 2 中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物呈溶液形式。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的组合物,其另外包含碱、其盐或其组合。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物,其中所述碱是氢氧化钠。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的组合物,其另外包含缓冲剂。

7. 根据权利要求 6 所述的组合物,其中所述缓冲剂是选自碱性磷酸盐 (alkali phosphate)、有机酸、无机酸、氨基酸的盐或其组合。

8. 根据权利要求 6 所述的组合物,其中所述缓冲剂是选自柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺、谷氨酸盐或其组合。

9. 根据权利要求 6 所述的组合物,其中所述缓冲剂是缓血酸胺。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一权利要求所述的组合物,其 pH 值在约 8.1 与约 9.4 之间。

11. 根据权利要求 10 所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。

12. 根据权利要求 10 所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。

13. 根据权利要求 10 所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。

14. 根据权利要求 10 所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。

16. 根据权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。

17. 根据权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。

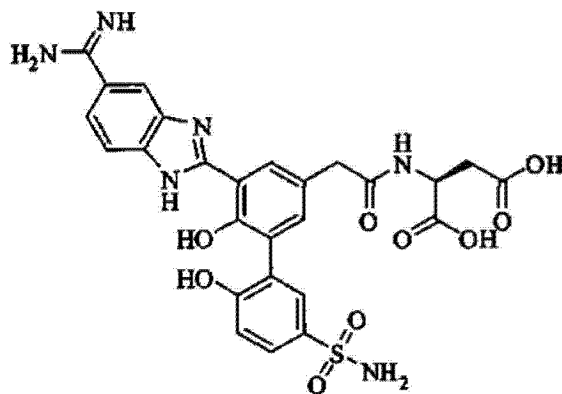
18. 根据权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

19. 根据权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物在约 2°C 到约 8°C 下形成稠化溶液。

20. 根据权利要求 1 至 19 中任一权利要求所述的组合物,其中当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,所述组合物恢复成非稠化溶液。

21. 根据权利要求 1 至 20 中任一权利要求所述的组合物,其中所述稠化溶液相较于所述非稠化溶液较耐降解。

22. 一种组合物,其包含碱或其盐和溶于水中的式 I 化合物或其盐:



(式 I);

其 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。

23. 根据权利要求 22 所述的组合物,其中所述碱是氢氧化钠。

24. 根据权利要求 22 至 23 中任一权利要求所述的组合物,其呈粘度小于 100cps 的溶液、凝胶或粘度超过 100cps 的溶液形式。

25. 根据权利要求 22 至 24 中任一权利要求所述的组合物,其另外包含缓冲剂。

26. 根据权利要求 25 所述的组合物,其中所述缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。

27. 根据权利要求 25 所述的组合物,其中所述缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。

28. 根据权利要求 25 所述的组合物,其中所述缓冲剂是缓血酸胺。

29. 根据权利要求 22 至 28 中任一权利要求所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。

30. 根据权利要求 29 所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。

31. 根据权利要求 29 所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。

32. 根据权利要求 29 所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。

33. 根据权利要求 22 至 32 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。

34. 根据权利要求 22 至 32 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。

35. 根据权利要求 22 至 32 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。

36. 根据权利要求 22 至 32 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

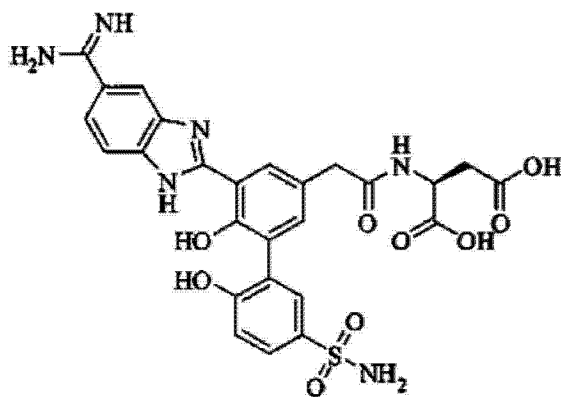
37. 根据权利要求 22 至 36 中任一权利要求所述的组合物,其中所述溶液为水溶液。

38. 根据权利要求 22 至 37 中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物在约 2℃到约 8℃下形成稠化溶液。

39. 根据权利要求 22 至 38 中任一权利要求所述的组合物,其中当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,所述组合物恢复成非稠化溶液。

40. 根据权利要求 22 至 39 中任一权利要求所述的组合物,其中所述稠化溶液相较于所述非稠化溶液较耐降解。

41. 一种组合物,其包含缓冲剂和溶于水中的式 I 化合物:



(式 I);

其 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。

42. 根据权利要求 40 所述的组合物,其中所述缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。

43. 根据权利要求 40 所述的组合物,其中所述缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。

44. 根据权利要求 40 所述的组合物,其中所述缓冲剂是缓血酸胺。

45. 根据权利要求 40 至 44 中任一权利要求所述的组合物,其呈粘度小于 100cps 的溶液、凝胶或粘度超过 100cps 的溶液形式。

46. 根据权利要求 40 至 45 中任一权利要求所述的组合物,其另外包含碱、其盐或其组合。

47. 根据权利要求 46 所述的组合物,其中所述碱是氢氧化钠。

48. 根据权利要求 40 至 47 中任一权利要求所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。

49. 根据权利要求 40 至 47 中任一权利要求所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。

50. 根据权利要求 40 至 47 中任一权利要求所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。

51. 根据权利要求 40 至 47 中任一权利要求所述的组合物,其中所述 pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。

52. 根据权利要求 40 至 51 中任一权利要求所述的组合物,其另外包含碱、其盐或其组合。

53. 根据权利要求 52 所述的组合物,其中所述碱是氢氧化钠。

54. 根据权利要求 40 至 53 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。

55. 根据权利要求 40 至 53 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。

56. 根据权利要求 40 至 53 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。

57. 根据权利要求 40 至 53 中任一权利要求所述的组合物,其中所述式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

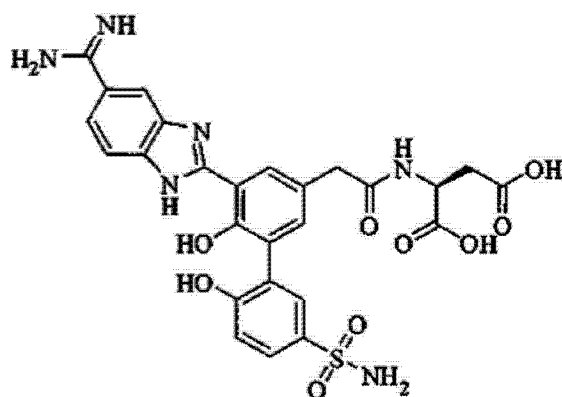
58. 根据权利要求 40 至 57 中任一权利要求所述的组合物,其中所述溶液为水溶液。

59. 根据权利要求 40 至 58 中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物在约 2℃到约 8℃下形成稠化溶液。

60. 根据权利要求 40 至 59 中任一权利要求所述的组合物,其中当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,所述组合物恢复成非稠化溶液。

61. 根据权利要求 40 至 60 中任一权利要求所述的组合物,其中所述稠化溶液相较于所述非稠化溶液较耐降解。

62. 一种调节凝血级联的方法,其包含向有需要的哺乳动物投与包含溶于水中的式 I 化合物且 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物:



(式 I)。

63. 根据权利要求 62 所述的方法,其中所述组合物呈粘度小于 100cps 的溶液、凝胶或粘度超过 100cps 的溶液形式。

64. 根据权利要求 62 至 63 中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物另外包含碱、其盐或其组合。

65. 根据权利要求 64 所述的方法,其中所述碱是氢氧化钠。

66. 根据权利要求 62 至 65 中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物另外包含缓冲剂。

67. 根据权利要求 66 所述的方法,其中所述缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。

68. 根据权利要求 66 所述的方法,其中所述缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。

69. 根据权利要求 66 所述的方法,其中所述缓冲剂是缓血酸胺。

70. 根据权利要求 62 至 69 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。

71. 根据权利要求 62 至 69 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。

72. 根据权利要求 62 至 69 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。

73. 根据权利要求 62 至 69 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。

74. 根据权利要求 62 至 73 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。

75. 根据权利要求 62 至 74 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。

76. 根据权利要求 62 至 74 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。

77. 根据权利要求 62 至 74 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

78. 根据权利要求 62 至 77 中任一权利要求所述的方法,其中所述溶液为水溶液。

79. 根据权利要求 62 至 78 中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物在约 2°C 到约 8°C 下形成稠化溶液。

80. 根据权利要求 62 至 79 中任一权利要求所述的组合物,其中当升温到超出约 3°C 到 8°C 的温度时,所述组合物恢复成非稠化溶液。

81. 根据权利要求 62 至 80 中任一权利要求所述的组合物,其中所述稠化溶液相较于所述非稠化溶液较耐降解。

82. 根据权利要求 62 至 81 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物经皮下投与。

83. 根据权利要求 82 所述的方法,其中所述皮下投与用注射器来实现。

84. 根据权利要求 83 所述的方法,其中所述注射器上针的规格在约 20 与约 30 之间。

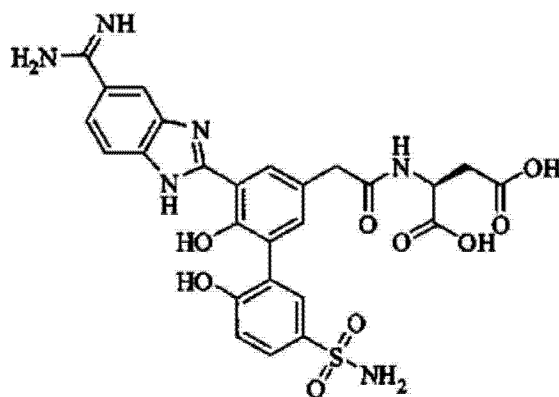
85. 根据权利要求 62 至 84 中任一权利要求所述的方法,其另外包含向所述哺乳动物投与放射疗法。

86. 根据权利要求 62 至 85 中任一权利要求所述的方法,其包含向所述哺乳动物投与另一种化学治疗剂。

87. 根据权利要求 62 至 86 中任一权利要求所述的方法,其中所述哺乳动物为人类。

88. 根据权利要求 62 至 87 中任一权利要求所述的方法,其中所述哺乳动物不为人类。

89. 一种治疗癌症和 / 或血栓栓塞性病症的方法,其包含向有需要的哺乳动物投与包含溶于水中的式 I 化合物且 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物:



(式 I)。

90. 根据权利要求 89 所述的方法,其中所述组合物呈粘度小于 100cps 的溶液、凝胶或粘度超过 100cps 的溶液形式。

91. 根据权利要求 89 至 90 中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物另外包含碱、其盐或其组合。

92. 根据权利要求 91 所述的方法,其中所述碱是氢氧化钠。

93. 根据权利要求 89 至 92 中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物另外包含缓冲剂。

94. 根据权利要求 93 所述的方法,其中所述缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。

95. 根据权利要求 93 所述的方法,其中所述缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。

96. 根据权利要求 93 所述的方法,其中所述缓冲剂是缓血酸胺。

97. 根据权利要求 89 至 96 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。

98. 根据权利要求 89 至 96 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。

99. 根据权利要求 89 至 96 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。

100. 根据权利要求 89 至 96 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。

101. 根据权利要求 89 至 100 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。

102. 根据权利要求 89 至 100 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。

103. 根据权利要求 89 至 100 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。

104. 根据权利要求 89 至 100 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

105. 根据权利要求 89 至 104 中任一权利要求所述的方法,其中所述溶液为水溶液。

106. 根据权利要求 89 至 105 中任一权利要求所述的方法, 其中所述组合物在约 2℃ 到约 8℃ 下形成稠化溶液。

107. 根据权利要求 89 至 106 中任一权利要求所述的组合物, 其中当升温到超出约 3℃ 到 8℃ 的温度时, 所述组合物恢复成非稠化溶液。

108. 根据权利要求 89 至 107 中任一权利要求所述的组合物, 其中所述稠化溶液相较于所述非稠化溶液较耐降解。

109. 根据权利要求 89 至 108 中任一权利要求所述的方法, 其中所述癌症是选自前列腺癌、胰腺癌、乳癌、结肠直肠癌、肺癌和黑色素瘤。

110. 根据权利要求 89 至 109 中任一权利要求所述的方法, 其中所述式 I 化合物经皮下投与。

111. 根据权利要求 110 所述的方法, 其中所述皮下投与用注射器来实现。

112. 根据权利要求 111 所述的方法, 其中所述注射器上针的规格在约 20 与约 30 之间。

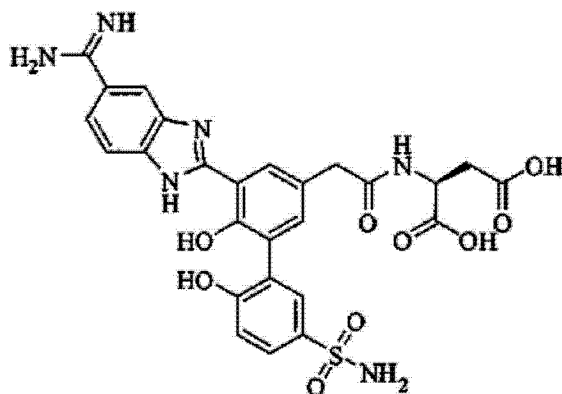
113. 根据权利要求 89 至 112 中任一权利要求所述的方法, 其另外包含向所述哺乳动物投与放射疗法。

114. 根据权利要求 89 至 113 中任一权利要求所述的方法, 其另外包含向所述哺乳动物投与化学治疗剂。

115. 根据权利要求 89 至 114 中任一权利要求所述的方法, 其中所述哺乳动物为人类。

116. 根据权利要求 89 至 115 中任一权利要求所述的方法, 其中所述哺乳动物不为人类。

117. 一种调节肿瘤血管生成的方法, 其包含向有需要的哺乳动物投与包含溶于水中的式 I 化合物且 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物:



(式 I)。

118. 根据权利要求 117 所述的方法, 其中所述组合物呈粘度小于 100cps 的溶液、凝胶或粘度超过 100cps 的溶液形式。

119. 根据权利要求 117 至 118 中任一权利要求所述的方法, 其中所述组合物投与肿瘤部位。

120. 根据权利要求 117 至 119 中任一权利要求所述的方法, 其中所述组合物另外包含碱、其盐或其组合。

121. 根据权利要求 120 所述的方法, 其中所述碱是氢氧化钠。

122. 根据权利要求 117 至 121 中任一权利要求所述的方法, 其中所述组合物另外包含

缓冲剂。

123. 根据权利要求 122 所述的方法,其中所述缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。

124. 根据权利要求 122 所述的方法,其中所述缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。

125. 根据权利要求 122 所述的方法,其中所述缓冲剂是缓血酸胺。

126. 根据权利要求 117 至 125 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。

127. 根据权利要求 117 至 125 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。

128. 根据权利要求 117 至 125 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。

129. 根据权利要求 117 至 125 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。

130. 根据权利要求 117 至 129 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。

131. 根据权利要求 117 至 129 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。

132. 根据权利要求 117 至 129 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。

133. 根据权利要求 117 至 129 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

134. 根据权利要求 117 至 133 中任一权利要求所述的方法,其中所述溶液为水溶液。

135. 根据权利要求 117 至 134 中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物在约 2°C 到约 8°C 下形成稠化溶液。

136. 根据权利要求 117 至 135 中任一权利要求所述的组合物,其中当升温到超出约 3°C 到 8°C 的温度时,所述组合物恢复成非稠化溶液。

137. 根据权利要求 117 至 136 中任一权利要求所述的组合物,其中所述稠化溶液相较于所述非稠化溶液较耐降解。

138. 根据权利要求 117 至 137 中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物经皮下投与。

139. 根据权利要求 138 所述的方法,其中所述皮下投与用注射器来实现。

140. 根据权利要求 139 所述的方法,其中所述注射器上针的规格在约 20 与约 30 之间。

141. 根据权利要求 117 至 140 中任一权利要求所述的方法,其另外包含向所述哺乳动物投与放射疗法。

142. 根据权利要求 117 至 141 中任一权利要求所述的方法,其另外包含向所述哺乳动物投与化学治疗剂。

143. 根据权利要求 117 至 142 中任一权利要求所述的方法,其中所述哺乳动物为人类。

144. 根据权利要求 117 至 143 中任一权利要求所述的方法,其中所述哺乳动物不为人

类。

145. 一种调节凝血级联的方法,其包含向哺乳动物投与因子 VIIa 的调节剂,其中所述因子 VIIa 的调节剂的 $C_{\max}$ (以 $\mu\text{g/ml}$ 表示) 与 $AUC_{(0-\infty)}$ (以 $\mu\text{g/ml}$ 表示) 的比率小于约 1 : 15。

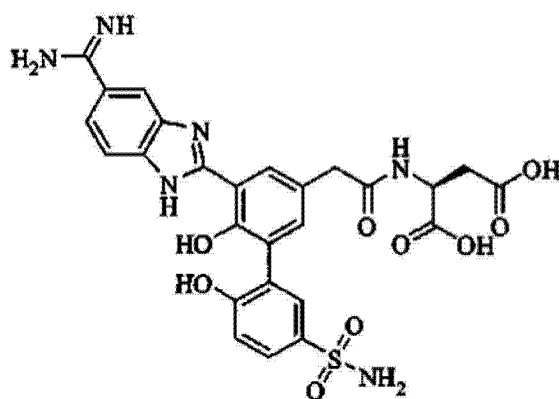
146. 根据权利要求 145 所述的方法,其中所述因子 VIIa 的调节剂以溶液形式投与。

147. 根据权利要求 146 所述的方法,其中所述溶液为水溶液。

148. 根据权利要求 145 至 147 中任一权利要求所述的方法,其中所述因子 VIIa 的调节剂经皮下投与。

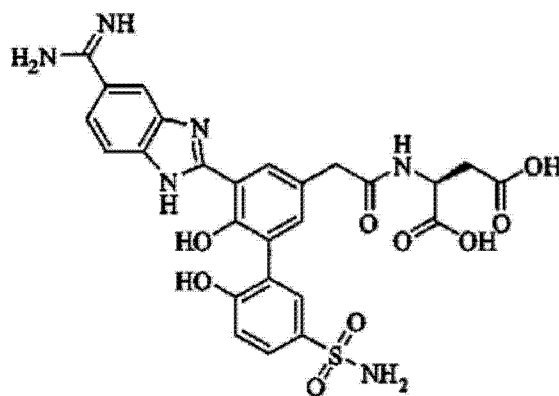
149. 根据权利要求 145 至 148 中任一权利要求所述的方法,其中所述因子 VIIa 的调节剂的分子量小于 1000amu。

150. 根据权利要求 145 至 149 中任一权利要求所述的方法,其中所述因子 VIIa 的调节剂具有式 I 结构:



(式 I)。

151. 一种调配包含式 I 化合物的组合物的方法,其包含混合式 I 化合物的水溶液与缓冲剂和一种或一种以上 pH 值调节剂,



(式 I)

和调节所述组合物的 pH 值,直到所述组合物的 pH 值在约 8.0 与 9.5 之间。

152. 根据权利要求 151 所述的方法,其中所述缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。

153. 根据权利要求 151 所述的方法,其中所述缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。

154. 根据权利要求 151 所述的方法,其中所述缓冲剂是缓血酸胺。

155. 根据权利要求 151 至 154 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值调节剂是碱、酸或其组合。

156. 根据权利要求 155 所述的方法,其中所述碱是氢氧化钠溶液。

157. 根据权利要求 156 所述的方法,其中所述氢氧化钠的当量浓度为约 2N。

158. 根据权利要求 155 所述的方法,其中所述酸是盐酸溶液。

159. 根据权利要求 158 所述的方法,其中所述盐酸的当量浓度为约 1N。

160. 根据权利要求 151 至 159 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。

161. 根据权利要求 151 至 159 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。

162. 根据权利要求 151 至 159 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。

163. 根据权利要求 151 至 159 中任一权利要求所述的方法,其中所述式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

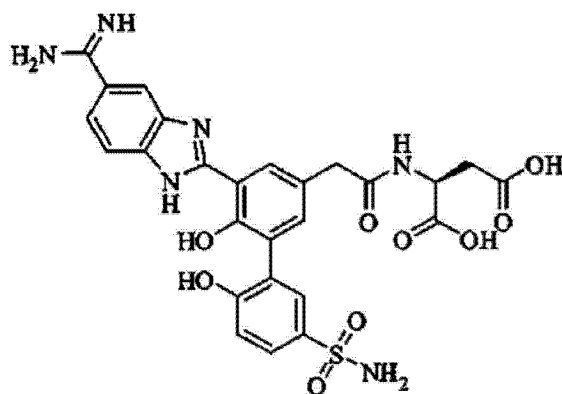
164. 根据权利要求 151 至 163 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。

165. 根据权利要求 151 至 163 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。

166. 根据权利要求 151 至 163 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。

167. 根据权利要求 151 至 163 中任一权利要求所述的方法,其中所述 pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。

168. 一种投与包含溶于水中的式 I 化合物且 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物的装置,



(式 I)

且其中所述装置包含注射器。

169. 根据权利要求 168 所述的方法,其中所述注射器上针的规格在约 20 与约 30 之间。

170. 根据权利要求 168 所述的装置,其中所述 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。

171. 根据权利要求 168 所述的装置,其中所述 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。

172. 根据权利要求 168 所述的装置,其中所述 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。

173. 根据权利要求 168 至 172 中任一权利要求所述的装置,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。

174. 根据权利要求 168 至 172 中任一权利要求所述的装置,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。

175. 根据权利要求 168 至 172 中任一权利要求所述的装置,其中所述式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。

176. 根据权利要求 168 至 172 中任一权利要求所述的装置,其中所述式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

凝血因子 VIIA 调节剂的制造、组合物和用途

[0001] 本申请是申请日为 2008 年 10 月 16 日, 申请号为 200880116583. 7, 发明名称为“凝血因子 VIIA 调节剂的制造、组合物和用途”的申请的分案申请。

[0002] 交叉参照

[0003] 本申请案主张 2007 年 10 月 16 日申请的美国临时申请案第 60/980, 386 号的权利, 此申请案以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本文描述通过抑制凝血因子 VIIa 和 / 或 TF : 因子 VIIa 复合物来治疗增生性病症 (包括癌症) 和血栓栓塞性病症的组合物和方法。

背景技术

[0005] 因子 VII (FVII) 的主要作用是和组织因子 (TF) 结合来引发凝血过程。一旦与 TF 结合, FVII 就活化成 FVIIa。

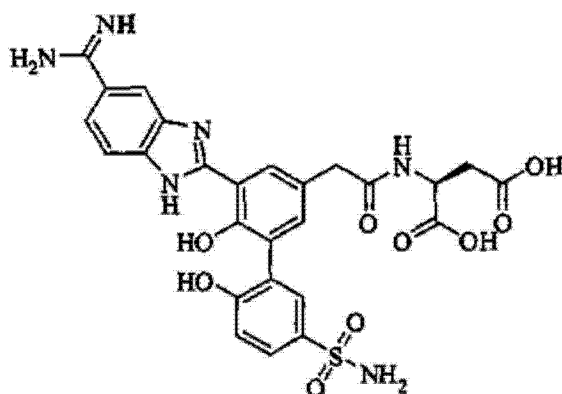
[0006] 在癌症中, 胰腺、胃、乳房、肺、前列腺、卵巢和结肠肿瘤中都发现大量的 TF-FVIIa 复合物, 并且此复合物引发了许多促进血管生成、肿瘤生长和侵袭的生理过程。如动物模型中所展示, 因子 VIIa 的抑制剂阻断肿瘤的生长和转移。

发明内容

[0007] 本文描述式 I 化合物溶于水 (任选其它医药学上可接受的有机溶剂) 中的组合物, 其中所述组合物的 pH 值在约 8.0 与 9.5 之间。pH 值任选通过加入碱和 / 或缓冲剂而获得。组合物中的其它任选组分是抗结晶剂。在周围温度 (或室温) 的 15°C 内, 包括在室温的 10°C 内且包括在室温的 5°C 内, 这些组合物呈非粘性水溶液的形式。因此, 在室温下或在室温左右, 这些组合物可易于皮下, 例如通过窄孔针投与人类患者。因而, 组合物的粘度和 pH 值使得所述组合物适于皮下投与人类患者而不会引起刺激或其它不良副作用。在一些实施例中, 组合物的粘度随着温度从室温降低而增加。此外, 冷冻 (广泛描述为包括冷却组合物的任何方式) 后, 这些组合物会形成稠化组合物, 包括凝胶组合物 (即, 粘度为至少 1000cps ; 在一些实施例中, 至少 2500cps ; 在一些实施例中, 至少 5000cps ; 和在一些实施例中, 至少 10, 000cps)。此类稠化形式的组合物相比非稠化形式不易降解, 并且式 I 化合物保持溶解状态 (即, 不从溶液沉淀或结晶出来)。此外, 在 将组合物从冷冻移开后, 组合物再次形成式 I 化合物保持溶解状态的非稠化溶液 (即, 适于通过窄孔针皮下投与)。在一些实施例中, 使用摇荡或其它形式的搅动来加速此相变。此外, 通过调节组合物的温度, 这些组合物根据需要任选可逆地形成稠化调配物和非稠化溶液。因而, 式 I 化合物的这些组合物在室温下或在室温左右保留其作为皮下投与的调配物的用途, 同时在冷冻后能够长期储存和稳定 (呈无沉淀的粘稠溶液 / 凝胶形式)。

[0008] 在一些实施例中, 本文揭示一种包含溶于水中的式 I 化合物或其盐的组合物,

[0009]

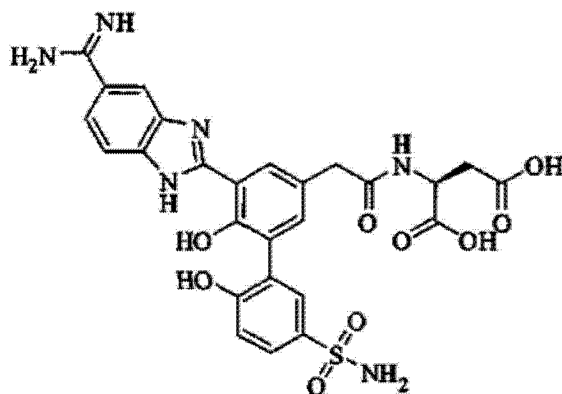


(式 I)

[0010] 其 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,为凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,组合物另外包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中,碱是氢氧化钠。在一些实施例中,组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中,缓冲剂是缓血酸胺。在一些实施例中,pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中,组合物呈溶液形式。在一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,在一些实施例中,组合物在约 2℃到约 8℃下形成凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,组合物恢复成非稠化溶液。在一些实施例中,稠化溶液相较于非稠化溶液较耐降解。

[0011] 在一些实施例中,本文揭示一种包含碱或其盐和溶于水中的式 I 化合物或其盐的组合物,

[0012]



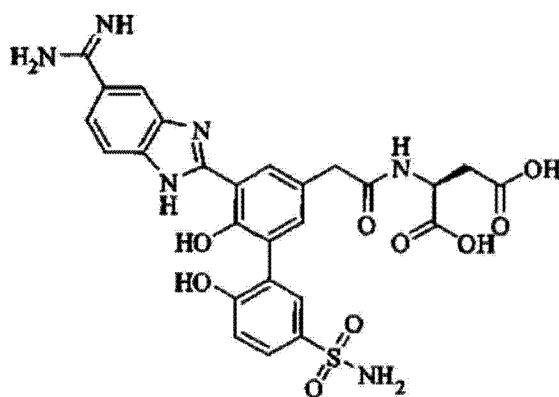
(式 I)

[0013] 其中所述组合物呈 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的溶液形式。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,为凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,碱是氢氧化钠。在一些实施例中,组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中,医药学上可接受的缓冲剂是碱

性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,医药学上可接受的缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中,缓冲剂是缓血酸胺。在一些实施例中,pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中,组合物呈溶液形式。在一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,在一些实施例中,组合物在约 2℃到约 8℃下形成凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,组合物恢复成非稠化溶液。在一些实施例中,稠化溶液相较于非稠化溶液较耐降解。

[0014] 在一些实施例中,本文揭示一种包含溶于水中的式 I 化合物和医药学上可接受的缓冲剂的组合物,

[0015]



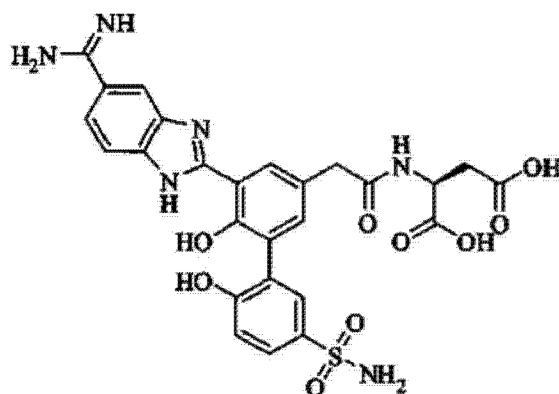
(式 I)

[0016] 其中所述组合物呈 pH 缓冲在约 8.0 与约 9.5 之间的溶液形式。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,为凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,医药学上可接受的缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中,缓冲剂是缓血酸胺。在一些实施例中,组合物另外包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中,碱是氢氧化钠。在一些实施例中,pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中,组合物呈溶液形式。在一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,在一些实施例中,组合物在约 2℃到约 8℃下形成凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,组合物恢复成非稠化溶液。在一些实施例中,稠化溶液相较于非稠化溶液较耐降解。

[0017] 在一些实施例中,本文揭示一种调节凝血级联的方法,其包含向有需要的哺乳动

物投与包含溶于水中的式 I 化合物且 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物：

[0018]

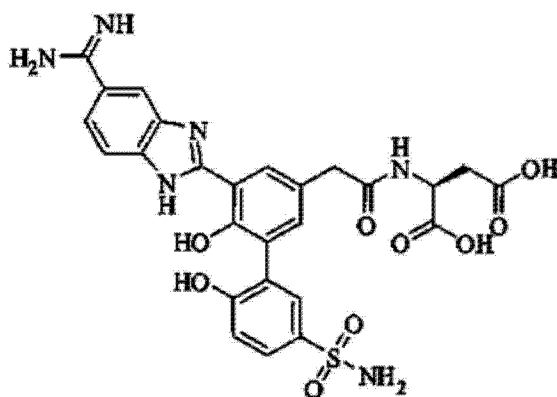


(式 I)。

[0019] 在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,为凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,组合物另外包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中,碱是氢氧化钠。在一些实施例中,组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中, pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中,组合物呈溶液形式。在一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,在一些实施例中,组合物在约 2℃到约 8℃下形成凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,组合物恢复成非稠化溶液。在一些实施例中,稠化溶液相较于非稠化溶液较耐降解。在一些实施例中,式 I 化合物经皮下投与。在一些实施例中,用注射器实现皮下投药。在一些实施例中,注射器上针的规格在约 20 与约 30 之间。在一些实施例中,所述方法另外包含向此哺乳动物投与放射疗法。在一些实施例中,所述方法另外包含向此哺乳动物投与另一种化学治疗剂。在一些实施例中,哺乳动物是人类。在一些实施例中,哺乳动物非人类。

[0020] 在一些实施例中,本文揭示一种治疗癌症和 / 或血栓栓塞性病症的方法,其包含向有需要的哺乳动物投与包含溶于水中的式 I 化合物且 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物：

[0021]

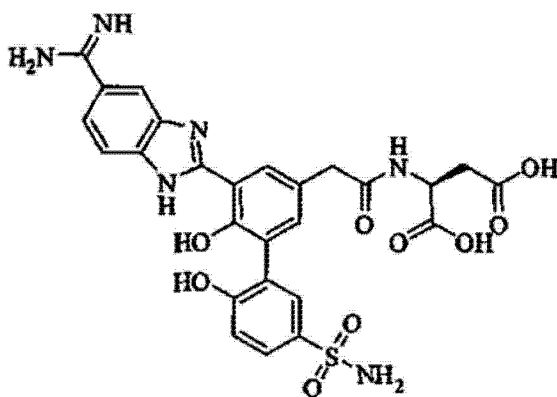


(式 I)。

[0022] 在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,为凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,组合物另外包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中,碱是氢氧化钠。在一些实施例中,组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中, pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中,组合物呈溶液形式。在一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,在一些实施例中,组合物在约 2℃到约 8℃下形成凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,组合物恢复成非稠化溶液。在一些实施例中,稠化溶液相较于非稠化溶液较耐降解。在一些实施例中,式 I 化合物经皮下投与。在一些实施例中,用注射器实现皮下投药。在一些实施例中,注射器上针的规格在约 20 与约 30 之间。在一些实施例中,所述方法另外包含向此哺乳动物投与放射疗法。在一些实施例中,所述方法另外包含向此哺乳动物投与另一种化学治疗剂。在一些实施例中,哺乳动物是人类。在一些实施例中,哺乳动物非人类。

[0023] 在一些实施例中,本文揭示一种调节肿瘤血管生成的方法,其包含向有需要的哺乳动物投与包含溶于水中的式 I 化合物且 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物:

[0024]

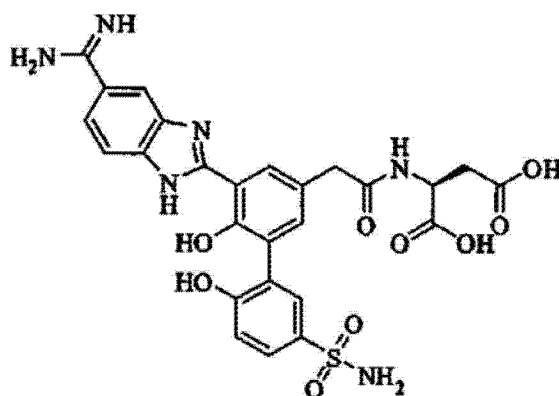


(式 I)。

[0025] 在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,为凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,组合物投与肿瘤部位。在一些实施例中,组合物另外包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中,碱是氢氧化钠。在一些实施例中,组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中,pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中,组合物呈溶液形式。在一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,溶液粘度小于 100cps,在一些实施例中,组合物在约 2℃到约 8℃下形成凝胶或粘度超过 100cps 的溶液。在一些实施例中,当升温到超出约 3℃到 8℃的温度时,组合物恢复成非稠化溶液。在一些实施例中,稠化溶液相较于非稠化溶液较耐降解。在一些实施例中,式 I 化合物经皮下投与。在一些实施例中,用注射器实现皮下投药。在一些实施例中,注射器上针的规格在约 20 与约 30 之间。在一些实施例中,所述方法另外包含向此哺乳动物投与放射疗法。在一些实施例中,所述方法另外包含向此哺乳动物投与另一种化学治疗剂。在一些实施例中,哺乳动物是人类。在一些实施例中,哺乳动物非人类。

[0026] 在一些实施例中,本文揭示一种调节凝血级联的方法,其包含向哺乳动物投与因子 VIIa 的调节剂,其中此因子 VIIa 的调节剂的 $C_{\max}$ (以 $\mu\text{g/ml}$ 表示) 与 $AUC_{(0-\infty)}$ (以 $\mu\text{g/ml}$ 表示) 的比率小于约 1 : 15。在一些实施例中,因子 VIIa 的调节剂以溶液形式投与。在一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,因子 VIIa 的调节剂经皮下投与。在一些实施例中,因子 VIIa 的调节剂的分子量小于 1000amu。在一些实施例中,因子 VIIa 的调节剂具有如下式 I 结构:

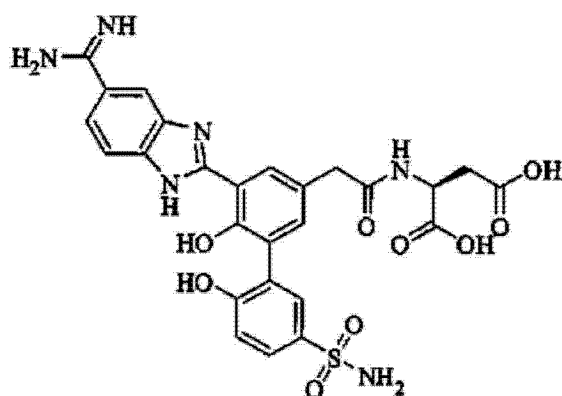
[0027]



(式 I)。

[0028] 在一些实施例中,本文揭示一种调配包含式 I 化合物的组合物的方法,其包含混合式 I 化合物的水溶液与缓冲剂和一种或一种以上 pH 值调节剂,

[0029]

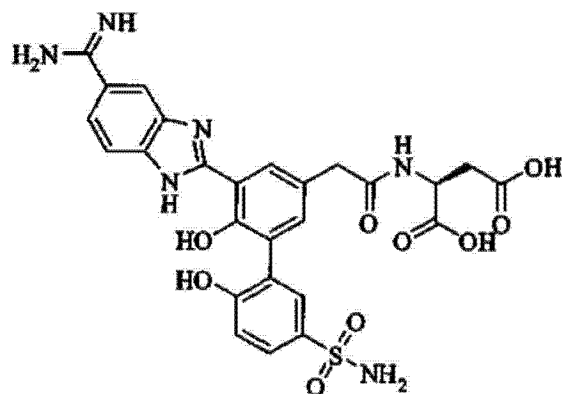


(式 I)

[0030] 和调节组合物的 pH 值,直到组合物的 pH 值在约 8.0 与 9.5 之间。在一些实施例中,缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中,缓冲剂是缓血酸胺。在一些实施例中,pH 值调节剂是碱、酸或其组合。在一些实施例中,碱是氢氧化钠溶液。在一些实施例中,氢氧化钠的当量浓度为约 2N。在一些实施例中,酸是盐酸溶液。在一些实施例中,盐酸的当量浓度为约 1N。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中,pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中,pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。

[0031] 在一些实施例中,本文揭示一种投与包含溶于水中的式 I 化合物且 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物的装置;

[0032]



(式 I)

[0033] 且其中所述装置包含注射器。在一些实施例中,注射器上针的规格在约 20 与约 30 之间。在一些实施例中,本文揭示 pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间的组合物。在一些实施例中,本文揭示 pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中,本文揭示 pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中,本文揭示 pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中,本文揭示式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,本文揭示式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,本文揭示式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,本文揭示式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

附图说明

[0034] 随附权利要求书中详细地阐述本发明中的特征。通过参考以下阐述利用本文所述的原理的例示性实施例的具体实施方式和附图,将更好地了解本发明的特征和优点。

[0035] 图 1 呈现式 I 化合物在小鼠中 B16F10 黑色素瘤细胞的肺移生中的例示性使用。

[0036] 图 2 呈现式 I 化合物作为 C57BL 小鼠中路易斯肺癌 (Lewis lung carcinoma) 肿瘤生长的调节剂的例示性使用。

[0037] 图 3 呈现式 I 化合物作为 C57BL 小鼠中路易斯肺癌肿瘤生长的调节剂的例示性使用。

[0038] 图 4 呈现 MDA-MB-231 人类乳癌细胞中式 I 化合物的例示性使用和 FVIIa 诱发的 IL-8 反应。

[0039] 图 5 呈现食蟹猴中式 I 化合物的皮下生物利用率的例示性实例。

[0040] 图 6 呈现兔中储槽和凝胶组合物的平均血浆浓度的例示性图。

[0041] 图 7 呈现 C57BL/6 小鼠中式 I 化合物的血浆浓度和凝血酶原时间变化的例示性研究。

[0042] 图 8 呈现肿瘤中组织因子过度表达的例示性 IHC 数据。

[0043] 图 9 呈现原发性胰腺癌中检测到的因子 VIIa 与表达的 TF 形成复合物的例示性实例。

[0044] 图 10 呈现组织因子 -FVIIa 介导的细胞信号传导的例示性模型。

[0045] 具体实施方式

[0046] 若干定义

[0047] 在某些情况下,因子 VII(下文中为“因子 VII”)是一种酶原(即,非活性的酶前体)。在某些情况下,FVII 转化为活性酶(例如因子 VIIa)。

[0048] 在某些情况下,血浆凝血因子 VIIa(下文中为“FVIIa”)是一种 50 千道尔顿(kilodalton, kDa)的血浆丝氨酸蛋白酶,其参与体内止血的调节。在某些情况下,通过一个或一个以上肽键的蛋白质水解,从 FVII 产生 FVIIa。

[0049] 在某些情况下,组织因子(也称为凝血活酶、因子 III 或 CD142;下文中为“TF”)是一种参与凝血级联的蛋白质。在某些情况下,TF 是受体。在某些情况下,TF 包含三个结构域。在某些情况下,TF 包含(a)结合因子 VIIa 的结构域(即胞外域);(b)穿过疏水膜的结构域(即跨膜域);和(c)细胞内涉及 TF 信号传导功能的 21 个氨基酸长的结构域(即细胞质域)。在某些情况下,TF 与 FVIIa 形成复合物。

[0050] 如本文所用,关于组合物、组合物或成分的术语“可接受”意指对所治疗的个体的一般健康状况无持久的不利影响。如本文所用的“医药学上可接受”是指不消除化合物的生物活性或性质并相对无毒的物质,例如载剂或稀释剂,也就是说,此物质向个体投与时不会引起不良的生物作用或以有害的方式与含此物质的组合物中的任何组分相互作用。

[0051] 如本文所用,通过投与特定化合物或医药组合物来改善特定疾病、病症或病状的症状是指可以归因于所述化合物或组合物的投与或由所述投与引起的任何严重程度减轻、发作延迟、进展减缓或持续时间缩短,而无论它是持久的或是暂时的、持续的或是短暂的。

[0052] “抗氧化剂”包括例如丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、焦亚硫酸钠

和生育酚。在某些实施例中,抗氧化剂在需要时增强化学稳定性。

[0053] “生物利用率”是指所研究的动物或人类的体循环中可利用的本文所揭示化合物的投与剂量的百分比。当静脉内投与时,总的药物暴露量 ($AUC_{(0-\infty)}$) 通常定义为 100% 生物可用 ($F\%$)。“口服生物利用率”是指相较于静脉内注射,当口服医药组合物时本文所揭示化合物吸收到体循环中的程度。

[0054] “血浆浓度”是指个体血液的血浆组分中本文所提供的化合物的浓度。应了解,本文所提供的化合物的血浆浓度在个体之间可能显著不同,这是因为代谢存在变化性和 / 或可能与其它治疗剂相互作用。根据本文所揭示的一个实施例,本文所提供的化合物的血浆浓度在个体之间有所不同。同样,例如最大血浆浓度 (C_{max}) 或达到最大血浆浓度所需的时间 (T_{max}) 或血浆浓度时间曲线下总面积 ($AUC_{(0-\infty)}$) 等值在个体之间可能也有所不同。归因于此变化性,在一些实施例中,构成本文所提供的化合物的“治疗有效量”所需的量在个体之间有所不同。

[0055] “载剂物质”包括制药学中任何常用的赋形剂且应根据与本文所揭示的化合物的相容性和所需剂型的释放曲线性质来选择。载剂物质包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂、稀释剂等。“医药学上可相容的载剂物质”包括(但不限于)阿拉伯胶、明胶、胶状二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、甘油、硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二钾、纤维素和纤维素结合物、糖硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油一酸酯、甘油二酸酯、预胶化淀粉等。

[0056] 术语“稀释剂”是指在相关化合物传递前用以稀释所述化合物的化合物。

[0057] “分散剂”和 / 或“粘度调节剂”包括通过液体介质控制药物的扩散和均匀性的物质。扩散促进剂 / 分散剂包括例如亲水性聚合物、电解质、吐温(Tween)[®] 60 或 80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上称为帕拉斯酮(Plasdone)[®]),和基于碳水化合物的分散剂,例如羟丙基纤维素(例如 HPC、HPC-SL 和 HPC-L)、羟丙基甲基纤维素(例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯(HPMCAS)、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物(S630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(又称作泰洛沙泊(tyloxapol))、泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛尼克(Pluronic) F68[®]、F88[®]和F108[®],它们是环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物);和泊洛沙胺(poloxamine)(例如特曲尼克(Tetronic) 908[®],又称作泊洛沙胺908[®],它是环氧丙烷和环氧乙烷依序加入乙二胺中所衍生的四官能团嵌段共聚物(巴斯夫公司(BASF Corporation),新泽西州(N. J.)帕尔西帕尼(Parsippany)))、聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇(例如聚乙二醇的分子量为约 300 到约 6000、或约 3350 到约 4000、或约 7000 到约 5400)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨酸酯-80、褐藻酸钠、树胶(例如黄芪胶和阿拉伯胶)、瓜尔胶、黄原酸烷(xanthans)(包括黄原胶)、糖、纤维素制品(例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)、聚山梨酸酯-80、褐藻酸钠、聚氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮(povidone)、卡波姆(carbomer)、聚乙烯醇(PVA)、褐藻酸

盐、壳聚糖和其组合。例如纤维素或三乙基纤维素等增塑剂也用作分散剂。可用于脂质体分散液和自乳化分散液的分散剂是二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、来自卵的天然磷脂酰胆碱、来自卵的天然磷脂酰甘油、胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯。

[0058] “药物吸收”或“吸收”通常是指药物从药物的投药部位穿过障壁进入血管或作用部位的移动过程,例如药物从胃肠道移动到门静脉或淋巴系统中。如本文所用的术语“共同投与”等意指涵盖向单个患者投与所选的治疗剂,并意欲包括通过相同或不同的投药途径或在相同或不同的时间投与药剂的治疗方案。

[0059] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指投与足量药剂或化合物,其将在某种程度上减轻所治疗的疾病或病状的一种或一种以上症状。举例来说,结果是疾病的征象、症状或病因减少和/或减轻,或者生物系统的任何其它所需变化。举例来说,用于治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状减少且无过度的不良副作用所需的包括如本文所揭示的化合物的组合物的量。在另一实例中,“治疗有效量”是足以产生如通过例如凝血酶原时间等标准凝血试验所测定,统计上显著的因子 VIIa 抑制的增加的式 I 化合物的量。在一个实施例中,使用例如剂量递增研究等技术,测定任何个体情况下的合适“有效量”。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本文所揭示的化合物的“有效量”是有效实现所需的药理作用或治疗改善且无过度的不良副作用的量。应了解,在一些实施例中,“有效量”或“治疗有效量”在个体之间有所不同,这是因为所投与的化合物的代谢、个体的年龄、体重、全身情况、所治疗的病状、所治疗的病状的严重程度和治疗医生的判断存在变化性。

[0060] 术语“增强”意指增加或延长所需作用的效力或持续时间。因此,就增强治疗剂的作用而论,术语“增强”是指能够增加或延长其它治疗剂对系统的作用的效力或持续时间。如本文所用的“增强有效量”是指足以增强另一种治疗剂在所需系统中的作用的量。当用于患者中时,有效达成此用途的量将取决于疾病、病症或病状的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医生的判断。

[0061] 术语“抑制”包括预防、减缓或逆转癌症患者体内肿瘤的生长、恶性程度或扩散。

[0062] 术语“试剂盒”和“制品”用作同义词。

[0063] “可测量的血清浓度”或“可测量的血浆浓度”描述投药后血流中存在的血清或血浆浓度,通常按每毫升、每分升或每升血清的治疗剂毫克、微克或纳克数计量。如本文所用,可测量的血浆浓度通常按 ng/ml 或 μ g/ml 计量。

[0064] 如本文所用的术语“调节”意指直接或间接与标靶相互作用,以改变标靶的活性,包括(仅举例来说)增强标靶的活性、抑制标靶的活性、限制标靶的活性或者延长标靶的活性。

[0065] 如本文所用的术语“调节剂”是指改变分子活性的化合物。举例来说,调节剂使得分子某种活性的量值相较于缺乏此调节剂的情况下活性的量值有所增加或减少。在某些实施例中,调节剂是减少一种或一种以上分子活性的量值的调节剂。在某些实施例中,调节剂完全阻止一种或一种以上分子活性。在某些实施例中,调节剂是增加至少一种分子活性的量值的活化剂。在某些实施例中,调节剂的存在会产生在缺乏调节剂的情况下不存在的活性。

[0066] “药效学”是指决定所观测到的与作用部位处药物浓度有关的生物反应的因素。

[0067] “药物动力学”是指决定作用部位处合适药物浓度的实现和维持的因素。

[0068] 在预防性应用中,向易患特定疾病、病症或病状或另外处于其风险中的患者投与含有本文所述的化合物的组合物。此类量是定义为“预防有效量或剂量”。在此用途中,准确的量也取决于患者的健康状态、体重等。

[0069] “前药”是指在体内转化为母体药物的药剂。前药常为适用的,这是因为在一些情况下其比母体药物容易投与。在一些实施例中,前药可以通过口服投药为生物所用,而母体药物却无法如此。在一些实施例中,前药在医药组合物中的溶解性较母体药物有所改善。前药的一个非限制性实例是本文所述的化合物,其以酯(“前药”)的形式投与,以促进传输穿过水溶性对移动不利的细胞膜,但接着一旦进入水溶性有益的细胞内,酯即代谢水解为羧酸活性实体。前药的另一个实例可以为短肽(聚氨基酸)与酸基键结,其中此肽进行代谢,从而展现出活性部分。在某些实施例中,在体内投药后,前药通过化学方式转化成在生物学、医药学或治疗上更具活性的化合物形式。在某些实施例中,前药通过一个或一个以上步骤或过程酶促代谢成在生物学、医药学或治疗上具活性的化合物形式。为产生前药,将医药学上的活性化合物改性,使得活性化合物将在体内投药后再生。在一个实施例中,前药经设计以改变药物的代谢稳定性或输送特征,遮蔽副作用或毒性,改善药味或改变药物的其它特征或性质。在一些实施例中,本文所提供的化合物衍生形成合适的前药。在体内投药后,本文所提供的烷基氨基甲酸酯的前药(例如式(I)化合物的前药)将进行代谢,从而提供烷基氨基甲酸化合物的母体酯,也就是说,在体内代谢后本文所提供的前药将形成式(I)化合物。

[0070] “增溶剂”包括例如甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸钠、多库酯钠(sodium doccusate)、维生素 E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐、聚乙二醇 200-600、四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)、二乙二醇单乙醚(transcutol)、丙二醇和异山梨醇二甲醚(dimethyl isosorbide)等化合物。

[0071] “稳定剂”包括例如任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂等化合物。在一些实施例中,FVIIa 调节剂组合物包含稳定剂。稳定剂包括(但不限于)实现以下任何作用的试剂:(1)改善赋形剂与容器或传递系统(包括注射器或玻璃瓶)的相容性;(2)增加式 I 化合物的稳定性(例如防止降解);或(3)增加组合物的稳定性。

[0072] 如本文所用的“稳定状态”是在一个给药间隔内所投与的药物的量等于排泄的药物的量,从而产生平稳或恒定的血浆药物暴露量的状态。

[0073] 如本文所用的术语“个体”用以指哺乳动物,包括人类哺乳动物和非人类哺乳动物。术语患者与个体(subject、individual)可互换使用。

[0074] “表面活性剂”包括例如月桂基硫酸钠、多库酯钠、吐温 60 或 80、甘油三乙酸酯、维生素 E TPGS、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨酸酯、泊拉索姆(polaxomer)、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物(例如泊洛尼克®(巴斯夫))等化合物。一些其它的表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如辛苯昔醇 10(octoxynol10)、辛苯昔醇 40。在一些实施例中,包括表面活性剂以增强物理稳定性或达成其它目的。

[0075] 如本文所用的术语“靶活性”是指能够由选择性调节剂调节的生物活性。某些例示性的靶活性包括（但不限于）结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长和一种或一种以上与疾病或病状有关的症状的改善。

[0076] 如本文所用的术语“治疗”包括减轻、缓和或改善疾病或病状的症状、预防其它症状、改善或阻止症状的基础代谢原因、抑制疾病或病状，例如使疾病或病状的发展停滞、减轻疾病或病状、使疾病或病状消退、减轻由疾病或病状引起的情况或预防性和 / 或治疗性中止疾病或病状的症状。

[0077] 本文所述的方法和组合物的其它目标、特征和优点将根据以下详细说明而变得显而易见。然而，应了解，所述详细说明和具体实例虽然指示具体实施例，但仅作为例证而给出。

[0078] 凝血级联

[0079] 凝血是一个形成血块的过程。在某些情况下，血管损伤引发凝血。在某些情况下，血小板聚集以封住和 / 或加固损伤部位（即初期止血）。在某些情况下，凝血因子形成纤维蛋白股，从而加强血小板的聚集（即第二期止血）。

[0080] 在某些情况下，血管受损会诱发组织因子（TF）基因的表达。在某些情况下，TF 与 FVII 形成复合物。在某些情况下，TF 与 FVII 的结合引起 FVII 活化。活性 FVII 被称为 FVIIa。在某些情况下，TF/FVIIa 复合物催化非活性的酶原因子 X 转化成活性蛋白酶因子 Xa。在某些情况下，TF/FVIIa 复合物催化非活性的酶原因子 IX 转化成活性蛋白酶因子 IXa。在某些情况下，因子 Xa 与因子 Va 结合。在某些情况下，因子 IXa/ 因子 Va 复合物使凝血酶原转化成其活性形式凝血酶。在某些情况下，凝血酶使纤维蛋白原转化成纤维蛋白。

[0081] 血栓形成是血管内形成血块（或血栓）。在某些情况下，血栓的形成会阻塞血液流动穿过循环系统。在某些情况下，血栓形成（即，血管中形成血块）的临床表现包括急性心肌梗塞（AMI 或心脏病发作）；不稳定性心绞痛（UA）；和深静脉血栓形成（即，下肢中形成血块；下文中为“DVT”）。在某些情况下，DVT 的形成引起肺栓塞（PE）出现。在某些情况下，PE 的出现是致命的。

[0082] 在某些情况下，血栓形成出现于全身中（即，微粒在整个血管系统中形成）。全身性血栓形成被称为弥漫性血管内凝血（DIC）。在某些情况下，DIC 由病毒感染（例如通过埃博拉病毒（Ebola virus）、败血症和 / 或类风湿性关节炎引起。在某些情况下，DIC 引起循环凝血因子降低。在某些情况下，循环凝血因子的数目降低会导致多器官衰竭、出血和 / 或死亡。

[0083] 在某些情况下，脑血管中血块的形成或栓塞会导致缺血性中风。在某些情况下，引起中风的触发因素是心房颤动或异常的心房节律和动脉粥样硬化，接着是从心脏通向脑的大动脉（颈动脉）中的血栓形成。

[0084] 在某些情况下，凝血级联在患癌症的个体中异常活化。在某些情况下，静脉血栓形成是其它方面健康的个体中恶性肿瘤的初兆。在某些情况下，DIC 在前列腺癌、胃癌、结肠癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胆囊癌患者和黑色素瘤患者中出现。在某些情况下，肿瘤细胞排出携带 TF 的膜碎片。在某些情况下，肿瘤细胞产生诱发宿主细胞（例如内皮和单核细胞）上 TF 表达的可溶性物质。

[0085] 在某些情况下，TF 在肿瘤细胞（例如肺癌细胞、结肠直肠癌细胞、乳癌细胞、恶性

黑色素瘤细胞、神经胶质瘤细胞、前列腺癌细胞、胃癌细胞和 / 或卵巢癌细胞) 上异常表达。在某些情况下, TF 的异常表达会 (部分或完全地) 引发血管生成信号传导。在某些情况下, 肿瘤细胞的恶性程度 (例如结肠直肠癌和乳癌中) 与细胞中表达的 TF 含量成比例。

[0086] 在某些情况下, TF 的异常表达促进癌转移。在某些情况下, 癌转移包含肿瘤细胞从原发肿瘤进入血管、循环期间存活、微循环期间停滞、外渗和肿瘤在第二部位生长。在某些情况下, TF/FVIIa 与多个为肿瘤生长、血管生成和肿瘤转移所需的致癌过程有关。

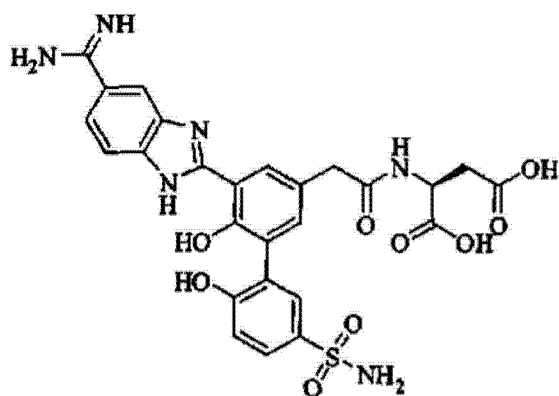
[0087] 在某些情况下, 小鼠纤维肉瘤细胞中 TF 的过度表达会引起血管内皮生长因子 (VEGF) 基因上调和血小板反应素基因下调。在某些情况下, VEGF 基因的上调和血小板反应素基因的下调导致肿瘤的血管形成增多。在某些情况下, 凝血酶通过上调内皮细胞上的细胞间粘附分子 1 和 / 或内皮下基质来增强肿瘤细胞与血管壁的相互作用。在某些情况下, 通过改变内皮渗透性和 / 或通过上调基质降解, 凝血酶的产生促进癌转移。

[0088] 在某些情况下, siRNA 介导的 TF 敲除对体外肿瘤细胞增殖和球状体形成几乎无影响。

[0089] I. 式 I 化合物

[0090] 本文描述一种治疗增生性病症 (例如癌症) 和 / 或血栓栓塞性病症的小分子选择性因子 VIIa 调节剂。小分子因子 VIIa 调节剂的结构如下 (本文中也称为式 I) :

[0091]



[0092] 举例来说, 如图 1 中所示, 式 I 化合物预防小鼠中 B16F10 黑色素瘤细胞的肺转移。在此实验中, 在肿瘤细胞接种前的 1.5 小时皮下投与式 I 化合物, 并且接着在肿瘤细胞接种后的 4.5 小时和 24 小时投与。在缺乏式 I 化合物 (即单独媒剂) 的情况下, 大量集落形成于大部分的接种小鼠中。然而, 在 3 剂 50mg/kg 的式 I 化合物后, 小鼠中形成实质上较少的集落。在 $3 \times 100\text{mg/kg}$ 的较高剂量下, 集落数目进一步降低。因此, 在一些实施例中, 式 I 化合物抑制肿瘤细胞的转移。

[0093] 在另一实例中, 如图 2 中所示, 式 I 化合物抑制 C57BL 小鼠中路易斯肺癌的肿瘤生长。在此实例中, 在肿瘤细胞植入小鼠后起初的 4 天, 皮下投与式 I 化合物 (图 2 中描述两种不同的给药时程)。如图 2 中可见, 肿瘤体积减少至少 50% ($p < 0.01$), 视所用的给药时程而定。因此, 式 I 化合物抑制肿瘤细胞的生长。

[0094] 在随后的肿瘤抑制研究中, 当每天皮下给与 22.5、45 和 90mg/kg 的剂量两次时, 式 I 化合物降低 C57BL 小鼠中约 50% 的路易斯肺癌的肿瘤生长 (图 3)。

[0095] 在另一实例中, 如图 4 中所示, 体外在 FVIIa 存在下培育 MDA-MB-231 人类乳癌细胞。趋化因子 IL-8 的分泌增加到基线的三倍以上。1 μM 浓度的式 I 化合物加入培养基中

会完全消除 FVIIa 诱发的 IL-8 反应。

[0096] 在另一实例中,如图 5 中所示,在食蟹猴中用式 I 化合物进行一项研究。进行静脉内和皮下投药以测定其皮下生物利用率。在单次 10.7mg/kg 剂量后,试验化合物的皮下生物利用率据估算为 $138 \pm 33\%$ 。皮下给药后,全身性暴露量 (AUC) 的相对标准偏差是 20.9% ($n = 3$)。

[0097] 本文所述的一个方面是使用小分子因子 VIIa 调节剂,尤其是式 I 化合物,来治疗癌症。在这样一个方面中,向人类癌症患者投与含有式 I 化合物的医药学上可接受的组合物。相关的原发性癌包括:肾上腺皮质癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、成人 CNS 脑肿瘤(包括神经胶质瘤、星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤和脑膜神经胶质瘤(meningioglioma))、脑转移瘤、乳癌、子宫颈癌、儿童非霍奇金氏淋巴瘤(childhood Non-Hodgkin's lymphoma)、结肠和直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤文氏家族肿瘤(Ewing's family of tumor)、眼癌、胆囊癌、胃肠道类癌(gastrointestinal carcinoid tumor)、胃肠道基质瘤、妊娠滋养细胞疾病、恶性血液病、霍奇金氏病、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、肾癌、喉和舌癌、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、儿童白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、肝癌、肺癌、肺类癌、非霍奇金氏淋巴瘤、男性乳癌、恶性间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓发育不良综合症、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、垂体瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(骨肉瘤和横纹肌肉瘤)、黑色素瘤皮肤癌、非黑色素瘤皮肤癌、胃癌、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。相关的转移性肿瘤包括骨转移瘤、脑转移瘤、肝转移瘤、肺转移瘤和软组织转移瘤。在一个实施例中,癌症是选自肺癌、结肠直肠癌、乳癌、恶性黑色素瘤、卵巢癌和胰腺癌。

[0098] 癌症治疗包括抑制肿瘤尺寸的增长,抑制与肿瘤有关的血管生成,和/或抑制肿瘤转移。

[0099] 另外,在一些实施例中,使用式 I 化合物来治疗因子 VIIa 的活性会促进疾病或病状的症候学或严重程度的患者。另外,在其它实施例中,使用式 I 化合物来治疗 TF-FVIIa 复合物的形成会促进疾病或病状的症候学或严重程度的患者。治疗方法包含向所述患者投与式 I 化合物,此化合物用作因子 VIIa 活性的调节剂。

[0100] 投与含有本文所述的化合物的组合物以供预防性和/或治疗性处理。在治疗应用中,向已经罹患疾病、病状或病症的患者投与足以治愈所述疾病、病症或病状或至少部分地阻滞其症状的量的组合物。有效达成此用途的量将取决于疾病、病症或病状的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医生的判断。

[0101] 在一些实施例中,在患者的情况未有改善的情况下,依据医生的判断,长期(即长时间)予以化合物的投与,包括贯穿患者的寿命以改善或以其它方式控制或限制患者疾病或病状的症状。

[0102] 在其它实施例中,在患者的状态确有改善的情况下,依据医生的判断,连续予以化合物的投与。在其它实施例中,所投与的药物的剂量暂时减少或暂时停止某段时间(即“药物休息日”)。药物休息日的长度在 2 天与 1 年之间变化,包括(仅举例来说)2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、10 天、12 天、15 天、20 天、28 天、35 天、50 天、70 天、100 天、120 天、150

天、180 天、200 天、250 天、280 天、300 天、320 天、350 天和 365 天。在其它实施例中，在药物休息日期间剂量减少约 10% 到约 100%，包括（仅举例来说）约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%、约 95% 和约 100%。

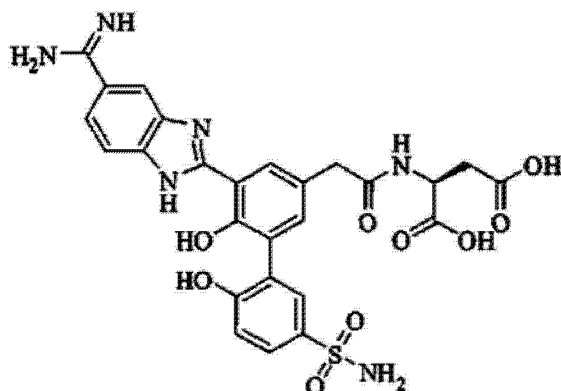
[0103] 一旦患者的情况已有改善，则在必要时投与维持剂量。随后，投药的剂量或频率或两者可随症状而变，减少到保持改善的疾病、病症或病状的程度。然而，依据任何症状复发，患者可需要长期的间歇治疗。

[0104] II. 包含化合物 I 的医药组合物

[0105] 本文提供包括本文所述的化合物和医药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载剂的医药组合物。在一些实施例中，如组合疗法中，本文所述的化合物以本文所述的化合物与其它活性成份混合的医药组合物形式投与。在一些实施例中，医药组合物包括其它医药或药物制剂、载剂、佐剂，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐、和/或缓冲剂。在其它实施例中，医药组合物也含有其它治疗上有价值的物质。

[0106] 本文呈现包含式 I 化合物或其盐的组合物。

[0107]



(式 I)

[0108] 在一些实施例中，组合物中式 I 化合物的浓度在约 1 与约 100mM 之间。在一些实施例中，组合物中式 I 化合物的浓度在约 10 与约 90mM 之间。在一些实施例中，组合物中式 I 化合物的浓度在约 20 与约 80mM 之间。在一些实施例中，组合物中式 I 化合物的浓度在约 30 与约 70mM 之间。在一些实施例中，组合物中式 I 化合物的浓度在约 40 与约 60mM 之间。在一些实施例中，组合物中式 I 化合物的浓度在约 50 与约 80mM 之间。在一些实施例中，组合物中式 I 化合物的浓度在约 1 与约 5mM 之间。

[0109] 在一些实施例中，式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中，式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中，式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中，式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

[0110] 在一些实施例中，组合物进一步包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中，碱是氢氧化钠。

[0111] 在一些实施例中，组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中，缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中，缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺（又称作 TEA）、缓血酸胺（又称作 TRIS）和谷氨酸盐。

[0112] 在一些实施例中,缓冲剂是缓血酸胺。缓血酸胺的化学式是2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇。它是一种弱碱性化合物,可用于将组合物缓冲到约7到约9范围内的pH值。

[0113] 在一些实施例中,当一种或一种以上缓冲剂用于本发明组合物中时,其与例如医药学上可接受的媒剂组合,并且例如以约0.1%到约20%、约0.5%到约10%范围内的量存在于最终组合物中。在一些实施例中,缓冲剂的量是使组合物的pH值不干扰身体的天然缓冲系统的量。在一些实施例中,存在于组合物中的缓冲剂的浓度为约5mM到约200mM。在一些实施例中,存在于组合物中的缓冲剂的浓度为约20mM到约100mM。

[0114] 在一些实施例中,组合物的pH值使得所述组合物适于皮下投与人类患者而不会引起刺激或其它不良副作用。在一些实施例中,pH值在约8.0与约9.5之间。在一些实施例中,pH值在约8.2与9.3之间。在一些实施例中,pH值在约8.4与9.1之间。在一些实施例中,pH值在约8.5与9.0之间。在一些实施例中,pH值在约8.6与8.9之间。

[0115] 在一些实施例中,本文所述的医药组合物在至少约1天、至少约2天、至少约3天、至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月或至少约6个月中的任何时期内针对pH值或化合物降解中的一者或一者以上为稳定的。在其它实施例中,本文所述的组合物在至少约1周中的任何时期内针对pH值或化合物降解中的一者或一者以上为稳定的。本文也描述在至少约1个月中的任何时期内针对pH值或化合物降解中的一者或一者以上为稳定的组合物。

[0116] 在一些实施例中,组合物呈水溶液形式。在一些实施例中,组合物的粘度使得所述组合物适于皮下投与人类患者。在一些实施例中,组合物在周围温度(即室温)的15℃内呈非粘性水溶液形式。在一些实施例中,组合物在室温的10℃内呈非粘性水溶液形式。在一些实施例中,组合物在室温的5℃内呈非粘性水溶液形式。

[0117] 在一些实施例中,组合物是透明溶液(例如,溶液中无明显的沉淀)。在一些实施例中,组合物的颜色是琥珀色。

[0118] 在一些实施例中,组合物的粘度随着温度从室温降低而增加。在一些实施例中,当组合物的温度在约2℃到约8℃之间(例如冷动箱温度)时,组合物的粘度增加。在一些实施例中,组合物呈稠化溶液(例如凝胶、半固体、糊状物或胶状物)形式。在一些实施例中,组合物在呈稠化溶液形式时,相较于非粘性水溶液,较耐降解(即稳定)。在一些实施例中,相较于非粘性水溶液,稠化溶液中较大百分比的式I化合物保持溶解状态(即,不从溶液沉淀或结晶出来)。在一些实施例中,稠化溶液使得能够长期储存。在一些实施例中,相较于非粘性水溶液,稠化溶液的稳定性增高。

[0119] 在一些实施例中,组合物呈凝胶形式。在一些实施例中,组合物的粘度为至少1000cps。在一些实施例中,组合物的粘度为至少2500cps。在一些实施例中,组合物的粘度为至少5000cps。在一些实施例中,组合物的粘度为至少10,000cps。在一些实施例中,本文呈现的组合物的粘度是通过任何合适的方式来测量。举例来说,在一些实施例中,使用LV DV-II+CP 锥板式粘度计(LV DV-II+CP Cone Plate Viscometer)和锥轴式CPE-40(Cone Spindle CPE-40)来计算本文所述的组合物的粘度。

[0120] 在一些实施例中,稠化溶液为不透明的半固体物质。在一些实施例中,稠化溶液的颜色是亮黄色。

[0121] 在一些实施例中,温度增加到超过约 2℃到约 8℃会使组合物恢复成非粘性水溶液(即,适于通过窄孔针皮下投与)。在一些实施例中,在恢复成非粘性水溶液后,式 I 化合物仍然溶于溶液中。在一些实施例中,通过任何合适的方式(例如摩擦、摇荡、搅动、施热)增加温度。

[0122] 在一些实施例中,本文所述的组合物可易于皮下投与人类患者。在一些实施例中,本文所述的组合物可易于皮下,通过规格在约 20(即公称外径为 0.902mm)与约 33(即公称外径为 0.203mm)之间的针投与人类患者。在一些实施例中,本文所述的组合物可易于皮下,通过规格在约 22(即公称外径为 0.711mm)与约 31(即公称外径为 0.254mm)之间的针投与人类患者。在一些实施例中,本文所述的组合物可易于皮下,通过规格在约 24(即公称外径为 0.559mm)与约 29(即公称外径为 0.330mm)之间的针投与人类患者。在一些实施例中,本文所述的组合物可易于皮下,通过规格在约 25(即公称外径为 0.508mm)与约 27(即公称外径为 0.406mm)之间的针投与人类患者。

[0123] 其它赋形剂

[0124] 在一些实施例中,本文所述的组合物包括赋形剂、其它医药或药物制剂、载剂、佐剂,例如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂和调节渗透压的盐。在其它实施例中,赋形剂、载剂、佐剂适用于形成医药学上可接受的稠化组合物。在另一实施例中,医药学上可接受的稠化组合物呈凝胶组合物形式。

[0125] 在一些实施例中,所述组合物包含稳定剂。在一些实施例中,稳定剂是选自例如脂肪酸、脂肪醇、醇、长链脂肪酸酯、长链醚、亲水性脂肪酸衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醚、聚乙烯醇、烃、疏水性聚合物、吸湿性聚合物和其组合。在一些实施例中,也使用稳定剂的酰胺类似物。在另一实施例中,所选的稳定剂改变组合物的疏水性(例如油酸、蜡),或改善组合物中各种组分的混合(例如乙醇),控制调配物中的水分含量(例如 PVP 或聚乙烯吡咯烷酮),控制相移动性(熔点高于室温的物质,例如长链脂肪酸、醇、酯、醚、酰胺等或其混合物;蜡),和/或改善调配物与封装材料的相容性(例如油酸或蜡)。在另一实施例中,这些稳定剂中的一些用作溶剂/共溶剂(例如乙醇)。在另一实施例中,稳定剂以足以抑制式 I 化合物降解的量存在。这些稳定剂的实例包括(但不限于):(a)约 0.5%到约 2% w/v 甘油、(b)约 0.1%到约 1% w/v 甲硫氨酸、(c)约 0.1%到约 2% w/v 硫代甘油(monothioglycerol)、(d)约 1mM 到约 10mM EDTA、(e)约 0.01%到约 2% w/v 抗坏血酸、(f)0.003%到约 0.02% w/v 聚山梨酸酯 80、(g)0.001%到约 0.05% w/v 聚山梨酸酯 20、(h)精氨酸、(i)肝素、(j)硫酸葡聚糖、(k)环糊精、(l)戊聚糖多硫酸盐和其它类肝素、(m)例如镁和锌等二价阳离子;或(n)其组合。

[0126] 其它适用的组合物包括一种或一种以上抗氧化剂以在需要时增强化学稳定性。合适的抗氧化剂包括(仅举例来说)抗坏血酸和焦亚硫酸钠。在一个实施例中,抗氧化剂是选自金属螯合剂、含巯基的化合物和其它通用稳定剂。

[0127] 其它适用的组合物包括一种或一种以上表面活性剂以增强物理稳定性或达成其它目的。合适的非离子型表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如辛苯昔醇 10、辛苯昔醇 40。

[0128] 在一些实施例中,组合物包含胶凝剂。适用于制备 FVIIa 调节剂凝胶组合物的胶凝剂包括(但不限于)纤维素、纤维素衍生物、纤维素醚(例如羧甲基纤维素、乙基纤维素、

羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素)、瓜尔胶、黄原胶、刺槐豆胶、褐藻酸盐(例如褐藻酸)、硅酸盐、淀粉、黄芪胶、聚羧乙烯(carboxyvinyl polymer)、角叉菜胶、石蜡、矿脂和其任何组合或混合物。其它目前可购得的基于甘油的凝胶、甘油衍生的化合物、结合或交联凝胶、基质、水凝胶和聚合物以及明胶和其衍生物、褐藻酸盐和基于褐藻酸盐的凝胶和甚至各种天然和合成的水凝胶和水凝胶衍生的化合物都预期适用于 FVIIa 调节剂组合物的组成中。在一些实施例中,凝胶包括(但不限于)褐藻酸盐水凝胶萨福-凝胶(SAF-Gel)(康复宝(ConvaTec),新泽西州普林斯顿(Princeton))、多爱肤水解胶(Duoderm Hydroactive Gel)(康复宝)、钮-凝胶(Nu-gel)(强生医疗器材有限公司(Johnson & Johnson Medical),德克萨斯州(Tex.)阿灵顿(Arlington));卡拉辛(V)艾孟南水凝胶(Carrasyn(V)Acemannan Hydrogel)(卡林顿实验室公司(Carrington Laboratories, Inc.),德克萨斯州艾尔文(Irving));甘油凝胶埃尔塔水凝胶(Elta Hydrogel)(瑞士-美国产品公司(Swiss-American Products, Inc.),德克萨斯州达拉斯(Dallas)) 和 K-Y 斯特瑞尔(K-Y Sterile)(强生(Johnson & Johnson))。在其它实施例中,生物可降解的生物相容性凝胶也代表本文所揭示和描述的 FVIIa 调节剂组合物中存在的化合物。

[0129] 在一些实施例中,组合物包含悬浮剂。适用的悬浮剂包括(仅举例来说)例如聚乙烯吡咯烷酮(例如聚乙烯吡咯烷酮 K12、聚乙烯吡咯烷酮 K17、聚乙烯吡咯烷酮 K25 或聚乙烯吡咯烷酮 K30)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、聚乙二醇(例如聚乙二醇的分子量可为约 300 到约 6000、或约 3350 到约 4000、或约 7000 到约 5400)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、聚山梨酸酯-80、羟乙基纤维素、褐藻酸钠、树胶(例如黄芪胶和阿拉伯胶)、瓜尔胶、黄原酸烷(包括黄原胶)、糖、纤维素制品(例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素)、聚山梨酸酯-80、褐藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮等化合物。在一些实施例中,适用的水性悬浮液也含有一种或一种以上聚合物作为悬浮剂。适用的聚合物包括例如纤维素聚合物(例如羟丙基甲基纤维素)等水溶性聚合物和例如含羧基的交联聚合物等水不溶性聚合物。

[0130] 在一些实施例中,组合物包含另一种表面活性剂(助表面活性剂)和/或缓冲剂。在一些实施例中,此表面活性剂和/或缓冲剂是 a) 天然和合成的亲脂性试剂,例如磷脂、胆固醇和胆固醇脂肪酸酯和其衍生物;b) 非离子型表面活性剂,其包括例如聚氧乙烯脂肪醇酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(司盘类(Spans))、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯(吐温 80)、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(吐温 60)、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温 20)和其它吐温)、脱水山梨糖醇酯、甘油酯(例如卖泽(Myrij)和三乙酸甘油酯(甘油三乙酸酯))、聚乙二醇、鲸蜡醇、鲸蜡硬脂醇、硬脂醇、聚山梨酸酯 80、泊洛沙姆、泊洛沙胺、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(例如克列莫佛(Cremophor)[®] RH40、克列莫佛 A25、克列莫佛 A20、克列莫佛[®] EL)和其它克列莫佛、磺基丁二酸酯、烷基硫酸盐(SLS);PEG 甘油基脂肪酸酯,例如 PEG-8 甘油基辛酸酯/癸酸酯(拉巴索尔(Labrasol))、PEG-4 甘油基辛酸酯/癸酸酯(拉巴法克海曲(Labrafac Hydro)WL1219)、PEG-32 甘油基月桂酸酯(格鲁赛瑞(Gelucire)444/14)、PEG-6 甘油基单油酸酯(拉巴菲尔(Labrafil)M1944CS)、PEG-6 甘油基亚油酸酯(拉巴菲尔 M2125CS);丙二

醇单脂肪酸酯和二脂肪酸酯,例如丙二醇月桂酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯;苜蓿(Brij)[®] 700、抗坏血酸基-6-棕榈酸酯、硬脂胺、月桂基硫酸钠、聚氧乙烯甘油三聚蓖麻醇酸酯(polyoxethyleneglycerol triiricinoleate),和其任何组合或混合物;c) 阴离子型表面活性剂,包括(但不限于)羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、丁二酸二辛酯磺酸钠(sodium sulfosuccinate, dioctyl)、褐藻酸钠、烷基聚氧乙烯硫酸盐、月桂基硫酸钠、硬脂酸三乙醇胺、月桂酸钾、胆汁盐,和其任何组合或混合物;和 d) 阳离子型表面活性剂,例如季铵化合物、氯苄烷铵、溴化十六烷基三甲铵和氯化月桂基二甲基苄铵。

[0131] 在一些实施例中,当一种或一种以上助表面活性剂用于本发明组合物中时,其例如与医药学上可接受的媒剂组合,并且例如以约 0.1% 到约 20%、约 0.5% 到约 10% 范围内的量存在于最终组合物中。

[0132] 在一些实施例中,本文所述的组合物包含稀释剂。在一些实施例中,稀释剂是溶于缓冲溶液中的盐(例如磷酸盐缓冲生理盐水溶液)、乳糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素(例如阿维赛尔(Avicel)[®]);磷酸氢钙(dibasic calcium phosphate)、二水合磷酸二钙(dicalcium phosphate dihydrate);磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥的乳糖;预胶化淀粉、可压缩糖(例如Di-Pac[®](美星(Amstar))) ;甘露糖醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、基于蔗糖的稀释剂、糖粉(confectioner's sugar);一水合硫酸钙(monobasic calcium sulfate monohydrate)、二水合硫酸钙;三水合乳酸钙、葡萄糖结合剂(dextrates);谷物水解固形物(hydrolyzed cereal solids)、直链淀粉;粉状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露糖醇、氯化钠;肌醇、膨润土或其组合。

[0133] 在一些实施例中,本文所揭示的组合物是等渗的。等渗组合物是通过加入张力剂而提供。合适的张力剂包括(但不限于)任何医药学上可接受的糖、盐或其任何组合或混合物,例如(但不限于)右旋糖和氯化钠。在其它实施例中,张力剂以约 100mOsm/kg 到约 500mOsm/kg 的量存在。在一些实施例中,张力剂以约 200mOsm/kg 到约 400mOsm/kg、约 280mOsm/kg 到约 320mOsm/kg 的量存在。

[0134] 适用的组合物还包括使组合物的渗透压浓度在可接受的范围内所需的量的一种或一种以上的盐。这些盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0135] 在一些实施例中,本文所揭示的组合物包含防腐剂。适用于本文所述的组合物的防腐剂包括(但不限于)苯甲酸、硼酸、对羟基苯甲酸酯、酚、氯化酚类化合物、醇、四级化合物(quarternary compound)、季铵化合物(例如氯苄烷铵、溴化十六烷基三甲铵或氯化十六烷基吡啶)、稳定性二氧化氯(stabilized chlorine dioxide)、汞制剂(例如门芬(merfen)或硫柳汞(thiomersal))或其混合物。在一些实施例中,防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯。在一些实施例中,对羟基苯甲酸甲酯的浓度为约 0.05% 到约 1.0%、约 0.1% 到约 0.2%。

[0136] 在一些实施例中,本文所揭示的组合物包含增粘剂(viscosity enhancing agent)。例如(但不限于)膨润土、卡波姆、长角豆(ceratonia)、鲸蜡硬脂醇、壳聚糖、胶状二氧化硅、环甲硅脂(cyclomethicone)、羟丙基纤维素(hypromellose)、硅酸镁铝、麦芽糖醇、麦芽糊精、中链甘油三酸酯、聚葡萄糖、聚乙烯醇、褐藻酸丙二醇酯(propylene

glycerylalginate)、褐藻酸钠、黄芪胶和其任何组合或混合物等增粘剂适用于本文所述的组合物中。另外,例如碘克沙醇(iodixanol)(威视派克(Visipaque),阿莫仙医药公司(Amersham Health))和基于蔗糖的介质(如乙酸异丁酸蔗糖酯(sucrose acetate isobutyrate, SAIB)(伊士曼化学公司(Eastman Chemical Company),田纳西州(Tenn)金斯波特(Kingsport)))等粘性造影剂也意欲适用于一些实施例中。

[0137] 在一些实施例中,组合物是调配成稠化组合物,其包含约 100 μ g 到约 500 μ g 的式 I 化合物或治疗上等效剂量的式 I 化合物、聚山梨酸酯基质、医药学上可接受的增粘剂和注射用水,水中增粘剂的浓度足以提供最终粘度为约 100 到约 50,000cP 的凝胶组合物。在某些实施例中,凝胶的粘度在约 100cP 到约 10,000cP、约 200cP 到约 1,000cP、约 250cP 到约 350cP、约 300cP 到约 320cP 的范围内。在其它实施例中,当希望介质更加粘稠时,生物相容性凝胶包含至少约 65 重量%、至少约 70 重量%、至少约 75 重量%或甚至至少约 80 重量%左右的式 I 化合物。在高浓度样品中,生物相容性稠化组合物包含至少约 85 重量%、至少约 90 重量%或至少约 95 重量%或 95 重量%以上的 FVIIa 调节剂。

[0138] 适用于包含式 I 化合物的稠化组合物中的基质包括(但不限于)任何医药学上可接受的溶剂。举例来说,合适溶剂包括例如(但不限于)聚乙二醇(PEG)等聚亚烷基二醇和其任何组合或混合物。在其它实施例中,基质是医药学上可接受的表面活性剂与溶剂的组合。

[0139] 在一些实施例中,其它基质包括硬脂富马酸钠(sodium stearyl fumarate)、十六烷基硫酸二乙醇胺、异硬脂酸酯、聚乙氧基化蓖麻油、氯苄烷铵、诺克斯 10(nonoxyl10)、奥克诺 9(octoxynol9)、月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇酯(脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇三油酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇油酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、脱水山梨糖醇硬脂酸酯、脱水山梨糖醇二油酸酯、脱水山梨糖醇倍半异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三异硬脂酸酯)、卵磷脂、其医药学上可接受的盐和其组合或混合物。

[0140] 在其它实施例中,基质为聚乙二醇。多种不同等级且具有不同分子量的聚乙二醇都适用。举例来说,如 PEG200、PEG300、PEG400、PEG540(掺合物)、PEG600、PEG900、PEG1000、PEG1450、PEG1540、PEG2000、PEG3000、PEG3350、PEG4000、PEG4600 和 PEG8000 等聚乙二醇为适用的。出于本发明的目的,所有等级的聚乙二醇都意欲用于制备式 I 化合物的原料。在一些实施例中,用以制备式 I 化合物的原料的聚乙二醇是 PEG300。

[0141] 在其它实施例中,基质是聚山梨酸酯。聚山梨酸酯是脱水山梨糖醇酯的非离子型表面活性剂。适用于本发明的聚山梨酸酯包括(但不限于)聚山梨酸酯 20、聚山梨酸酯 40、聚山梨酸酯 60、聚山梨酸酯 80(吐温 80)和其任何组合或混合物。在其它实施例中,聚山梨酸酯 80 用作医药学上可接受的基质。

[0142] 在一些实施例中,用于制备包含至少一种式 I 化合物的医药传递媒剂的基于水溶性甘油的稠化组合物含有至少约 0.1%或 0.1%以上的水溶性甘油化合物。在一些实施例中,式 I 化合物的百分比在总的医药 FVIIa 调节剂组合物的重量或体积的约 1%与约 95%之间、约 5%与约 80%之间、约 10%与约 60%或 60%以上之间变化。在一些实施例中,各治疗上适用的组合物中凝胶化合物的量是以在所述化合物的任何既定单位剂量中都将获得

合适剂量的方式来预备。本文中涵盖例如溶解性、生物利用率、生物半衰期、投药途径、产品保质期以及其它药理学考虑因素等因素,且这些医药组合物的制备呈现于本文中。

[0143] 在一些实施例中,组合物另外包含一种或一种以上脂质复合物、脂质体、纳米胶囊(nanocapsule)、微球体或其它增强或促进 FVIIa 调节剂的药物动力学的试剂。在其它实施例中,本发明组合物经调配并意欲用于疗法中,特别是用于治疗患有、怀疑患有或一种或一种以上疾病、病症或功能障碍(包括例如癌性肿瘤)或处于发展所述疾病、病症或功能障碍的风险中的哺乳动物,包括人类、驯养家畜和在兽医或其它经过训练的动物医学从业者照看下的动物。

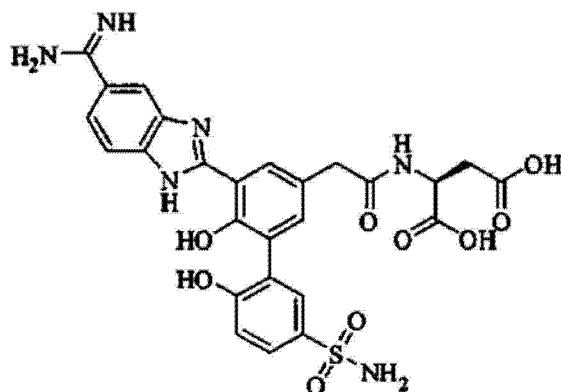
[0144] 在一些实施例中,使用单一凝胶组合物,其中存在至少一种 FVIIa 调节剂,而在其它实施例中,使用包含两种或两种以上不同的凝胶组合物的混合物的医药组合物,其中存在至少一种 FVIIa 调节剂。在一些实施例中,也采用溶胶、凝胶和/或生物相容性基质的组合以提供 FVIIa 调节剂组合物的所需特征。在某些实施例中,凝胶组合物通过一种或一种以上试剂发生交联以改变或改善 FVIIa 调节剂的性质。

[0145] 在一个实施例中,本发明组合物中也使用一种或一种以上腐蚀促进剂与一种或一种以上扩散促进剂的组合。

[0146] 制备方法

[0147] 在一些实施例中,本文揭示一种调配包含式 I 化合物的组合物的方法,其包含混合式 I 化合物的水溶液与缓冲剂和一种或一种以上 pH 值调节剂,

[0148]



(式 I)

[0149] 和调节组合物的 pH 值,直到组合物的 pH 值在约 8.0 与 9.5 之间。

[0150] 在一些实施例中,缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中,缓冲剂是缓血酸胺。

[0151] 在一些实施例中,pH 值调节剂是碱、酸或其组合。在一些实施例中,碱是氢氧化钠溶液。供 pH 滴定的氢氧化钠溶液是通过将适量氢氧化钠(NF)溶于灭菌注射用水(USP)中达到 2N 溶液来制备。在一些实施例中,酸是盐酸溶液。供 pH 滴定的盐酸溶液是通过将盐酸(NF)与灭菌注射用水(USP)混合达到 1N 溶液来制备。

[0152] 在一些实施例中,通过将氢氧化钠(NF)和缓血酸胺(USP)溶于灭菌注射用水(USP)中来制备组合物。在一些实施例中,式 I 化合物分成数份加入氢氧化钠和缓血酸胺溶

液中,以避免结块。在一些实施例中,在加入各部分药物后,通过逐滴加入 2N 氢氧化钠溶液来调节 pH 值。

[0153] 在一些实施例中,测量最终组合物的 pH 值,并用氢氧化钠或盐酸溶液调节,使 pH 值在约 8.2 与约 9.3 之间。在一些实施例中,pH 值调节到约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中,pH 值调节到约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中,pH 值调节到约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中,用灭菌注射用水 (USP) 使组合物达到最终重量。

[0154] 在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。

[0155] 投药途径

[0156] 本文所述的组合物经调配用于通过任何常规手段投与个体,所述常规手段包括(但不限于)皮下、其它不经肠(例如静脉内或肌肉内)或经皮投药途径。

[0157] 在一些实施例中,本文所述的组合物经调配用于皮下投与。

[0158] 在一些实施例中,本文所述的组合物包含生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,和供复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌散剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛等)、其合适混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射有机酯(例如油酸乙酯)。可例如通过使用例如卵磷脂等涂层,在分散液的情况下通过维持所需粒径,以及通过使用表面活性剂,来维持适当流动性。

[0159] 在一些实施例中,本文所述的组合物含有例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分配剂等添加剂。可通过例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等各种抗菌剂和抗真菌剂来确保防止微生物生长。在其它实施例中,还需要包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。

[0160] 可通过使用例如单硬脂酸铝和明胶等延迟吸收的试剂来延长可注射医药形式的吸收。为通过皮下或肌肉内注射进行缓释而设计的 FVIIa 调节剂悬浮液组合物避免首过代谢(first pass metabolism),且需要较低剂量的本文所述的式 I 化合物来维持约 50ng/ml 的血浆含量。在这些组合物中,使用式 I 化合物粒子的粒径和式 I 化合物粒子的粒径范围,通过控制在脂肪或肌肉中的溶解速率来控制式 I 化合物的释放。

[0161] 在一个实施例中,对于皮下注射,本文所述的化合物调配于水溶液中,例如汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液等生理学上可相容的缓冲液中。在一些实施例中,对于皮下注射,适当组合物包括水溶液或非水溶液,以及生理学上可相容的缓冲剂或赋形剂。

[0162] 在其它实施例中,组合物在制造和储存条件下为稳定的,并经防腐处理以免遭受例如细菌和真菌等微生物的污染作用。在其它实施例中,载剂为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适混合物和/或植物油的溶剂或分散介质。在其它实施例中,例如通过使用例如卵磷脂等涂层,在分散液的情况下通过维持所需粒径,以及通过使用表面活性剂,来维持适当流动性。在一些其它实施例中,通过例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等各种抗菌剂和抗真菌剂来防止微生物作用。在其它实施例中,组合物包含等渗剂,例如糖或氯化钠。在其它实施例中,通过在组合物中使用例如单硬脂酸铝和明胶等延迟吸收的试剂来延长可注射组合物的吸收。

[0163] 在一些实施例中,采用无菌水性介质。仅举例来说,在一个实施例中,将式 I 化合物溶于 1ml 等渗 NaCl 溶液中,并加入 1000ml 皮下输液流体中或在建议输注部位注射(参见例如“雷氏药学大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences)”第 15 版,第 1035-1038 页和第 1570-1580 页)。在一些实施例中,剂量的变化视所治疗个体的情况而定。在其它实施例中,在任何情况下都将由负责投药的人决定适于个体的剂量。另外,在其它实施例中,投与人类的组合物中,制剂满足如 FDA 生物制品标准办公室 (FDA Office of Biologics standards) 所要求的无菌性、致热原性和普遍安全和纯度标准。

[0164] 在其它实施例中,本文所述的组合物例如通过注射、浸润、滴注、植入、冲洗或其组合投与所需部位。通过这些方法中的任一者投药包括使用传递系统,例如施用装置,例如(但不限于)注射器、管和/或无菌垫(例如纱布)。

[0165] 在一些实施例中,不经肠投药包含团注或连续输注。在另一实施例中,用于注射的组合物以加有防腐剂的单位剂型呈现,例如以安瓿或多剂量容器呈现。在一个实施例中,本文所述的医药组合物呈适于不经肠注射的形式,如油性或水性媒剂中的无菌悬浮液、溶液或乳液,并含有例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等调配试剂。在一个实施例中,式 I 化合物存在于可注射组合物中。

[0166] 不经肠投与的医药组合物包括呈水溶性形式的活性化合物的水溶液。此外,在其它实施例中,活性化合物的悬浮液酌情制备为油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒剂包括例如芝麻油等脂肪油,或例如油酸乙酯或甘油三酸酯等合成脂肪酸酯,或脂质体。在其它实施例中,水性注射悬浮液含有增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。在另一实施例中,悬浮液还含有合适稳定剂或增加化合物溶解性的试剂,以供制备高浓度溶液。在另一实施例中,活性成分呈粉末形式,以在使用前用例如无菌无热原质水等合适媒剂复原。

[0167] 在一个实施例中,化合物是以局部而非全身性方式投与,例如通过将化合物直接注射到特定肌肉组织或器官中来投与,通常呈储槽式制剂或持续释放组合物形式。在一些实施例中,这些长效组合物通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射来投与。此外,在其它实施例中,以靶向药物传递系统,例如以涂有器官特异性抗体的脂质体,投与式 I 化合物。在一些其它实施例中,脂质体靶向器官并由其选择性吸收。在另一实施例中,药物以速释组合物形式、以缓释组合物形式或以中速释放组合物的形式提供。

[0168] 在一些实施例中,使用多种经皮传递装置投与本文所述的经皮组合物。在一些实施例中,适用于本文所述的 FVIIa 调节剂组合物的经皮传递装置包含电源、射频或通向皮肤中产生角质层中的“通道”或“孔”的微电极的短暂电流,以便于传递 FVIIa 调节剂组合物。在其它实施例中,经皮传递装置包含例如微切缝 (micro-lancing)、施加声能或液压穿刺等将角质层穿孔 (porating) 的手段,以便于传递 FVIIa 调节剂组合物。本文方法所述的孔通常深约 20-50 微米,且未延伸到神经分布或血管形成区。

[0169] 本文所述的经皮剂型合并有一些医药学上可接受的赋形剂。一般说来,本文所述的经皮组合物包含至少三种组分:(1)FVIIa 调节剂组合物;(2) 穿透增强剂;和 (3) 水性佐剂。另外,在一些实施例中,经皮组合物包括例如(但不限于)胶凝剂、乳膏和软膏基质等其它组分。在一些实施例中,经皮组合物另外包含编织或非编织背衬材料以增强吸收并防止经皮组合物从皮肤脱离。在其它实施例中,本文所述的经皮组合物维持饱和或过饱和

状态以促进扩散到皮肤中。

[0170] 另一种适用于投与具有式 I 结构的化合物的组合物采用经皮传递装置(“贴片”)。在一些实施例中,使用这些经皮贴片以控制的量连续或间歇输注式 I 化合物。本文描述用于传递药物制剂的经皮贴片的构造和使用。在其它实施例中,这些贴片经构造,以连续、脉冲式或即期(on demand)传递药物制剂。更进一步,式 I 化合物的经皮传递用离子导入贴片等实现。在另一实施例中,经皮贴片提供化合物的控制传递。通过使用速率控制膜或通过化合物包裹在聚合物基质或凝胶内来减缓吸收速率。反之,在其它实施例中,使用吸收增强剂来增加吸收。在一些实施例中,适于经皮投与的组合物以不连续贴片形式呈现,且可为亲脂性乳液或经缓冲的水溶液,溶解和/或分散于聚合物或粘着剂中。在一个实施例中,经皮贴片放在患者身体的不同部分上。

[0171] 在一些实施例中,适于经皮投与具有式 I 结构的化合物的组合物采用经皮传递装置和经皮传递贴片,且为亲脂性乳液或经缓冲的水溶液,溶解和/或分散于聚合物或粘着剂中。在其它实施例中,这些贴片经构造,以连续、脉冲式或即期传递药物制剂。更进一步,一些实施例包含用离子导入贴片等实现式 I 化合物的经皮传递。另外,在一些其它实施例中,经皮贴片提供式 I 化合物的控制传递。在其它实施例中,通过使用速率控制膜或通过化合物包裹在聚合物基质或凝胶内来减缓吸收速率。反之,在其它实施例中,使用吸收增强剂来增加吸收。在一些实施例中,吸收增强剂或载剂包括可吸收的医药学上可接受的溶剂以帮助通过皮肤。举例来说,呈绷带形式的经皮装置包含衬底部件、含有化合物任选连同载剂的储集器、任选的用于以控制和预定速率在长时间内将化合物传递到主体皮肤的速率控制障壁,和用于将此装置固定于皮肤上的构件。

[0172] 在一些实施例中,式 I 化合物溶于可吸收的药理学上可接受的溶剂中,以实现通过体表层(external body layer)。合适溶剂包括含有 2 到 10 个碳原子的醇,例如己醇、环己醇、苯甲醇、1,2-丁二醇、甘油和戊醇;具有 5 到 12 个碳原子的烃,例如正己烷、环己烷和乙基苯;具有 4 到 10 个碳原子的醛和酮,例如庚醛、环己酮和苯甲醛;具有 4 到 10 个碳原子的酯,例如乙酸戊酯和丙酸苄酯;香精油(ethereal oil),例如桉树油、芸香油、桔萆油、柠檬烯、百里香酚和 1-蒎烯;具有 2 到 8 个碳原子的卤代烃,例如氯代正己烷、溴代正己烷和氯代环己烷;或任何上述溶剂的混合物。另外,在一些实施例中,使用式 I 化合物,制备具有所需吸收性质的简单的药理学上可接受的式 I 化合物衍生物(例如前药,例如醚、酯、酰胺、缩醛等)并用于实施本发明。当然,所述衍生物应例如通过体内酶辅助的转化、pH 等的作用,在体内转化成式 I 化合物的活性形式。

[0173] 在某些实施例中,采用医药化合物的传递系统,例如脂质体和乳液。在某些实施例中,本文所提供的组合物还可包括选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、褐藻酸钠和葡聚糖的粘膜粘着聚合物。

[0174] 在一些实施例中,本文所述的化合物是局部投与且可调配成多种可局部投与的组合物,例如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、加药棒剂、香膏、乳膏或软膏。在其它实施例中,这些医药化合物含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0175] 在一些实施例中,本文所述的化合物也调配成直肠组合物,例如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂,这些组合物含有例如可可脂或

其它甘油酯以及合成聚合物（例如聚乙烯吡咯烷酮、PEG 等）等常规栓剂基质。在组合物的栓剂形式中，例如（但不限于）任选与可可脂组合的脂肪酸甘油酯混合物等低熔点蜡首先熔化。

[0176] 也使用凝胶局部投与药物或投入体腔（例如鼻孔）中。除其它类型的局部凝胶组合物外，本文呈现的 FVIIa 调节剂组合物也在外科手术进行时投与外科手术部位，从而将组合物直接涂敷于外科手术部位处皮肤的切口表面或暴露的组织、肌肉或肿瘤部位。因此，在一些实施例中，本文所述的组合物必须适合（例如无菌）涂敷于敞开切口以降低感染风险。

[0177] 在一些实施例中，使用本文所揭示的组合物和方法在肿瘤部位处以组合物中有效量的式 I 化合物进行治疗。在一个实施例中，所述方法包含在外科手术进行时向人类或动物的外科手术部位投与有效量的局部 FVIIa 调节剂组合物以治疗肿瘤部位的肿瘤。

[0178] 在一些实施例中，根据目前本文描述的方法投与单一剂量的局部 FVIIa 调节剂凝胶使 FVIIa 调节剂最低程度地全身传递和 / 或防止 FVIIa 调节剂全身传递，从而达到以下目的：a) 在造成肿瘤部位处肿瘤形成的不连续局部区域中选择性地高度局部化抑制 TF-FVIIa 复合物，以达成减轻或消除起于不连续位置的癌症（即产生癌细胞）的目的；和 b) 使 TF-FVIIa 复合物形成的可能不利后果减到最低程度。此抑制作用减轻与肿瘤生长相关的疾病、病状和病症达至少约 48 小时到约 120 小时、约 10 天到约 21 天、约 4 周到约 5 周、至少约 6 周到约 8 周、至少约 16 周到约 32 周、至少约 52 周或 52 周以上。

[0179] III. 治疗方法

[0180] 在一些实施例中，本文揭示一种调节凝血级联的方法，其包含向有需要的哺乳动物投与包含式 I 化合物的组合物：

[0181] 在一些实施例中，组合物另外包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中，碱是氢氧化钠。在一些实施例中，组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中，缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中，缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中，pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中，pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中，pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中，pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中，pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中，式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中，式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中，式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中，式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中，组合物呈溶液形式。在一些实施例中，溶液为水溶液。在一些实施例中，组合物在约 2°C 到约 8°C 下形成凝胶。在一些实施例中，式 I 化合物经皮下投与。在一些实施例中，用注射器实现皮下投药。在一些实施例中，注射器上针的规格窄于 20 规格的针。在一些实施例中，注射器上的针是 28 规格的针。在一些实施例中，所述方法另外包含向哺乳动物投与放射疗法。在一些实施例中，所述方法另外包含向哺乳动物投与另一种化学治疗剂。在一些实施例中，哺乳动物是人类。在一些实施例中，哺乳动物非人类。

[0182] 在一些实施例中，本文揭示一种调节凝血级联的方法，其包含向哺乳动物投与因子 VIIa 的调节剂，其中此因子 VIIa 的调节剂的 C_{max} （以 $\mu\text{g/mL}$ 表示）与 $AUC_{(0-\infty)}$ （以 $\mu\text{g/mL}$ 表示）的比率小于约 1 : 15。在一些实施例中，因子 VIIa 的调节剂以溶液形式投与。在

一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,因子 VIIa 的调节剂经皮下投与。在一些实施例中,因子 VIIa 的调节剂的分子量小于 1000amu。在一些实施例中,因子 VIIa 的调节剂具有式 I 结构:

[0183] 在一些实施例中,本文揭示一种治疗癌症和 / 或血栓栓塞性病症的方法,其包含向有需要的哺乳动物投与包含式 I 化合物的组合物:

[0184] 在一些实施例中,组合物另外包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中,组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中,pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中,式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中,组合物呈溶液形式。在一些实施例中,溶液为水溶液。在一些实施例中,组合物在约 2°C 到约 8°C 下形成凝胶。在一些实施例中,式 I 化合物经皮下投与。在一些实施例中,用注射器实现皮下投药。在一些实施例中,注射器上针的规格窄于 20 规格的针。在一些实施例中,注射器上的针是 28 规格的针。在一些实施例中,所述方法另外包含向哺乳动物投与放射疗法。在一些实施例中,所述方法另外包含向哺乳动物投与另一种化学治疗剂。在一些实施例中,哺乳动物是人类。在一些实施例中,哺乳动物非人类。

[0185] 在一些实施例中,癌症是选自肾上腺皮质癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、成人 CNS 脑肿瘤(包括神经胶质瘤、星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤和脑膜神经胶质瘤)、脑转移瘤、乳癌、子宫颈癌、儿童非霍奇金氏淋巴瘤、结肠和直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤文氏家族肿瘤、眼癌、胆囊癌、胃肠道类癌、胃肠道基质瘤、妊娠滋养细胞疾病、恶性血液病、霍奇金氏病、卡波西肉瘤、肾癌、喉和舌癌、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、儿童白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、肝癌、肺癌、肺类癌、非霍奇金氏淋巴瘤、男性乳癌、恶性间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓发育不良综合症、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、垂体瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(骨肉瘤和横纹肌肉瘤)、黑色素瘤皮肤癌、非黑色素瘤皮肤癌、胃癌、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。相关的转移性肿瘤包括骨转移瘤、脑转移瘤、肝转移瘤、肺转移瘤和软组织转移瘤。在另一实施例中,癌症可选自肺癌、结肠直肠癌、乳癌、胃癌、恶性黑色素瘤、卵巢癌和胰腺癌。

[0186] 在一些实施例中,血栓栓塞性病症是静脉血栓形成(例如 DVT)和肺栓塞、动脉血栓形成(例如心肌梗塞、不稳定性心绞痛、基于血栓形成的中风和周围动脉血栓形成),和通常在心房颤动期间源自心房、或在透壁性心肌梗塞后源自左心室、或由充血性心力衰竭引起的全身性栓塞;预防血栓溶解、经皮腔内血管成形术(percutaneous trans-luminal angioplasty, PTA)和冠状动脉旁路手术后再闭塞(即血栓形成);预防显微外科手术和血管外科手术血栓再形成,通常预防或治疗与某些类型的癌症(例如前列腺癌、胃癌、结肠癌、乳癌、卵巢癌、肺癌或恶性黑色素瘤)有关的静脉血栓栓塞。

[0187] 在一些实施例中,本文揭示一种调节肿瘤血管生成的方法,其包含向有需要的哺乳动物投与包含式 I 化合物的组合物:

[0188] 在一些实施例中,组合物投与肿瘤部位。在一些实施例中,组合物另外包含碱、其盐或其组合。在一些实施例中,碱是氢氧化钠。在一些实施例中,组合物另外包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是碱性磷酸盐、或有机酸、无机酸或氨基酸的盐。在一些实施例中,

缓冲剂是柠檬酸盐、碳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、三乙醇胺、缓血酸胺和谷氨酸盐。在一些实施例中, pH 值在约 8.0 与约 9.5 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.2 与 9.3 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.4 与 9.1 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.5 与 9.0 之间。在一些实施例中, pH 值在约 8.6 与 8.9 之间。在一些实施例中, 式 I 化合物的浓度超过约 30mg/mL。在一些实施例中, 式 I 化合物的浓度超过约 60mg/mL。在一些实施例中, 式 I 化合物的浓度超过约 90mg/mL。在一些实施例中, 式 I 化合物的浓度为约 120mg/mL。在一些实施例中, 组合物呈溶液形式。在一些实施例中, 溶液为水溶液。在一些实施例中, 组合物在约 2℃ 到约 8℃ 下形成凝胶。在一些实施例中, 式 I 化合物经皮下投与。在一些实施例中, 用注射器实现皮下投药。在一些实施例中, 注射器上针的规格窄于 20 规格的针。在一些实施例中, 注射器上的针是 28 规格的针。在一些实施例中, 所述方法另外包含向哺乳动物投与放射疗法。在一些实施例中, 所述方法另外包含向哺乳动物投与另一种化学治疗剂。在一些实施例中, 哺乳动物是人类。在一些实施例中, 哺乳动物非人类。

[0189] 其它适应症包括治疗性和 / 或预防性处理由细菌、多次创伤、中毒或任何其它机制引起的弥漫性血管内凝血 ; 当血液与体内例如血管移植物、血管支架、血管导管、机械和生物人工瓣膜或任何其它医疗装置等外来表面接触时进行抗凝血剂治疗 ; 和当血液与体外医疗装置接触时 (例如在使用心肺机的心血管外科手术期间或血液透析中) 进行抗凝血剂治疗 ; 治疗性和 / 或预防性处理特发性和成人呼吸窘迫综合症、用放射或化学疗法治疗后的肺纤维化、脓毒性休克、败血症、发炎反应 (包括 (但不限于) 水肿)、急性或慢性动脉粥样硬化 (例如冠状动脉疾病和形成动脉粥样硬化斑)、脑动脉疾病、脑梗塞、脑血栓形成、脑栓塞、外周动脉病、局部缺血、心绞痛 (包括不稳定性心绞痛)、再灌注损害、经皮腔内血管成形术 (PTA) 和冠状动脉旁路手术后再狭窄。

[0190] 在另一实施例中, 本文中列出的病症、疾病和 / 或病状的任何组合都用本文所提供的化合物治疗。

[0191] VI. 组合治疗

[0192] 在一些实施例中, 本文所揭示的组合物与另一种治疗剂组合投与。在一些实施例中, 组合疗法的组合物和 / 或药剂并行 (例如同时、基本上同时或在同一治疗方案内) 或相继投与, 视疾病、病症或病状的性质、患者的情况和所用组合物和 / 或药剂的实际选择而定。

[0193] 在一些实施例中, 另一种治疗剂是另一种抗癌剂, 例如局部药剂、止痒剂、芥应用 (mustard application)、骨髓移植、干细胞移植、外科手术、光线疗法、化学疗法、光化学疗法、放射疗法、免疫疗法、放射免疫疗法或全身疗法。

[0194] 所述用于组合疗法的抗癌剂的实例包括例如以下各物的任何组合 : 外用类固醇 (topical steroid)、BCNU (卡莫司汀 (Carmustine))、氮芥 (nitrogen mustard)、光线疗法、外用咪喹莫特 (topical imiquimod)、EBD、MTX、多柔比星 (doxorubicin) (多克西尔 (Doxil))、吉西替滨 (gemcitabine)、依托泊苷 (etoposide)、喷司他丁 (pentostatin)、细胞因子、干扰素、5-氮-2' -脱氧胞苷、全反式视黄酸、多柔比星、长春新碱 (vincristine)、依托泊苷、吉西他滨 (gemcitabine)、伊马替尼 (imatinib) (格列卫 (Gleevec)®)、17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素 (geldanamycin) (17-AAG)、夫拉平度 (flavopiridol)、LY294002、硼替佐米 (bortezomib)、曲妥珠单抗 (trastuzumab)、BAY11-7082、PKC412 或

PD184352。

[0195] 用于组合疗法的抗癌剂的其它实例包括泰克索 (Taxol)TM (也称为“太平洋紫杉醇 (paclitaxel)”,它是一种通过增强微管形成并使其稳定来起作用的抗癌药物) 和泰克索TM 的类似物 (例如泰索帝 (Taxotere)TM)。具有基本紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物也展示能够因稳定微管而将细胞阻滞在 G2-M 期,且在一些实施例中,适用于与本文所述的化合物组合治疗癌症。

[0196] 用于组合疗法的抗癌剂的其它实例包括阿霉素 (Adriamycin)、放线菌素 D (Dactinomycin)、博来霉素 (Bleomycin)、长春碱 (Vinblastine)、顺铂 (Cisplatin)、阿西维辛 (acivicin)、阿柔比星 (acliarubicin)、盐酸阿考达唑 (acodazole hydrochloride)、阿克罗宁 (acronine)、阿多来新 (adozelesin)、阿地白介素 (aldesleukin)、六甲蜜胺 (altretamine)、安波霉素 (ambomycin)、乙酸阿美蒽醌 (ametantone acetate)、胺鲁米特 (aminoglutethimide)、安吡啶 (amsacrine)、阿那曲唑 (anastrozole)、安曲霉素 (anthramycin)、天冬酰胺酶 (asparaginase)、曲林菌素 (asperlin)、阿扎胞苷 (azacitidine)、阿扎替派 (azetepa)、阿佐霉素 (azotomycin)、巴马司他 (batimastat)、苯佐替派 (benzodepa)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、盐酸比生群 (bisantrene hydrochloride)、二甲磺酸双奈法德 (bisnafide dimesylate)、比折来新 (bizelesin)、硫酸博来霉素 (bleomycinsulfate)、布喹那 (brequinar sodium)、溴匹立明 (bropiramine)、白消安 (busulfan)、放线菌素 C (cactinomycin)、二甲睾酮 (calusterone)、卡醋胺 (caracemide)、卡贝替姆 (carbetimer)、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、盐酸卡柔比星 (carubicin hydrochloride)、卡折来新 (carzelesin)、西地芬戈 (cedefingol)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、西罗霉素 (cirolemycin)、克拉屈滨 (cladribine)、甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、阿糖胞苷 (cytarabine)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、盐酸柔红霉素 (daunorubicin hydrochloride)、地西他滨 (decitabine)、右奥马铂 (dexormaplatin)、地扎胍宁 (dezaguanine)、甲磺酸地扎胍宁 (dezaguanine mesylate)、地吡酮 (diaziquone)、盐酸多柔比星 (doxorubicin hydrochloride)、曲洛昔芬 (droloxifene)、柠檬酸曲洛昔芬 (droloxifene citrate)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、达佐霉素 (duazomycin)、依达曲沙 (edatrexate)、盐酸依氟鸟氨酸 (eflornithine hydrochloride)、依沙芦星 (elsamitrucin)、恩洛铂 (enloplatin)、恩普氨酯 (enpromate)、依匹哌啶 (epipropidine)、盐酸表柔比星 (epirubicin hydrochloride)、厄布洛唑 (erbulozole)、盐酸依索比星 (esorubicin hydrochloride)、雌莫司汀 (estramustine)、雌莫司汀磷酸钠 (estramustine phosphate sodium)、依他硝唑 (etanidazole)、磷酸依托泊苷 (etoposide phosphate)、埃托宁 (etoprine)、盐酸法屈唑 (fadrozole hydrochloride)、法扎拉滨 (fazarabine)、芬维 A 胺 (fenretinide)、氟尿苷 (floxuridine)、磷酸氟达拉滨 (fludarabinephosphate)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氟西他滨 (flurocitabine)、磷喹酮 (fosquidone)、福司曲星钠 (fostriecin sodium)、盐酸吉西他滨 (gemcitabine hydrochloride)、羟基脲 (hydroxyurea)、盐酸伊达比星 (idarubicin hydrochloride)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、伊莫福新 (iimofosine)、白介素 II (包括重组白介素 II 或 rIL2)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a、干扰

素 γ -1b、异丙铂 (iproplatin)、盐酸伊立替康 (irinotecan hydrochloride)、乙酸兰瑞肽 (lanreotide acetate)、来曲唑 (letrozole)、乙酸亮丙立德 (leuprolide acetate)、盐酸利阿唑 (liarozole hydrochloride)、洛美曲索钠 (lometrexol sodium)、洛莫司汀 (lomustine)、盐酸洛索蒽醌 (losoxantrone hydrochloride)、马索罗酚 (masoprocol)、美登素 (maytansine)、盐酸二氯甲二乙胺 (mechlorethaminehydrochloride)、乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、乙酸美仑孕酮 (melengestrol acetate)、美法仑 (melphalan)、美诺立尔 (menogaril)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、甲氨蝶呤钠 (methotrexate sodium)、氯苯氨啉 (metoprine)、美妥替派 (meturedapa)、米丁度胺 (mitindomide)、米托卡西 (mitocarcin)、丝裂红素 (mitocromin)、丝林霉素 (mitogillin)、米托马星 (mitomalcin)、丝裂霉素 (mitomycin)、米托司培 (mitosper)、米托坦 (mitotane)、盐酸米托蒽醌 (mitoxantrone hydrochloride)、霉酚酸 (mycophenolic acid)、诺考达唑 (nocodazole)、诺拉霉素 (nogalamycin)、奥马铂 (ormaplatin)、奥昔舒仑 (oxisuran)、培门冬酶 (pegaspargase)、培利霉素 (peliomycin)、奈莫司汀 (pentamustine)、硫酸培洛霉素 (peplomycin sulfate)、培磷酰胺 (perfosfamide)、哌泊溴烷 (pipobroman)、哌泊舒凡 (pipo sulfan)、盐酸吡罗蒽醌 (piroxantronehydrochloride)、普卡霉素 (plicamycin)、普洛美坦 (plomestane)、吡吩姆钠 (porfimersodium)、泊非霉素 (porfiromycin)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、盐酸丙卡巴肼 (procarbazine hydrochloride)、嘌呤霉素 (puromycin)、盐酸嘌呤霉素 (puromycinhydrochloride)、吡唑呋喃菌素 (pyrazofurin)、利波腺苷 (riboprime)、罗谷亚胺 (rogletimide)、沙芬戈 (safingol)、盐酸沙芬戈 (safingol hydrochloride)、司莫司汀 (semustine)、辛曲秦 (simtrazene)、磷乙酰天冬氨酸钠 (sparfosate sodium)、司帕霉素 (sparsomycin)、盐酸锗螺胺 (spirogermanium hydrochloride)、螺莫司汀 (spiromustine)、螺铂 (spiroplatin)、链黑霉素 (streptonigrin)、链脲霉素 (streptozocin)、磺氯苯脲 (sulofenur)、他利霉素 (talismycin)、替可加兰钠 (tecogalan sodium)、替加氟 (tegafur)、盐酸替洛蒽醌 (teloxantrone hydrochloride)、替莫泊芬 (temoporfin)、替尼泊苷 (teniposide)、替罗昔隆 (teroxirone)、睾内酯 (testolactone)、噻咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、噻替派 (thiotepa)、噻唑呋林 (tiazofurin)、替拉扎明 (tirapazamine)、柠檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate)、乙酸曲托龙 (trestolone acetate)、磷酸曲西立滨 (triciribine phosphate)、三甲曲沙 (trimetrexate)、葡萄糖醛酸三甲曲沙 (trimetrexate glucuronate)、曲普瑞林 (triptorelin)、盐酸妥布氯唑 (tubulozole hydrochloride)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)、乌瑞替派 (uredepa)、伐普肽 (vapreotide)、维替泊芬 (verteporfin)、硫酸长春碱 (vinblastine sulfate)、长春地辛 (vindesine)、硫酸长春地辛 (vindesine sulfate)、硫酸长春匹定 (vinepidine sulfate)、硫酸长春甘酯 (vinglycinate sulfate)、硫酸长春罗新 (vinleurosine sulfate)、酒石酸长春瑞宾 (vinorelbine tartrate)、硫酸长春罗定 (vinrosidine sulfate)、硫酸长春利定 (vinzolidine sulfate)、伏氯唑 (vorozole)、折尼铂 (zeniplatein)、净司他丁 (zinostatin)、盐酸佐柔比星 (zorubicin hydrochloride)。

[0197] 用于组合疗法的抗癌剂的其它实例包括:20-表-1(20-epi-1)、25 羟基维生素 D3(25dihydroxyvitamin D3)、5-乙炔尿嘧啶 (5-ethynyluracil)、阿比特龙

(abiraterone)、阿柔比星、酰基富烯 (acylfulvene)、腺环戊醇 (adecypenol)、阿多来新、阿地白介素、ALL-TK 拮抗剂、六甲蜜胺、胺莫司汀 (ambamustine)、艾美多 (amidox)、氨磷汀 (amifostine)、氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid)、氨柔比星 (amrubicin)、安吡啉、阿那格雷 (anagrelide)、阿那曲唑、穿心莲内酯 (andrographolide)、血管生成抑制剂、拮抗剂 D、拮抗剂 G、安他利 (antarelix)、抗背部化形态发生蛋白-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、前列腺癌抗雄激素 (antiandrogen, prostatic carcinoma)、抗雌激素 (antiestrogen)、抗新普拉通 (antineoplaston)、反义寡核苷酸、甘氨酸阿非迪霉素 (aphidicolin glycinate)、细胞凋亡基因调节剂、细胞凋亡调节剂、无嘌呤核酸 (apurinic acid)、ara-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨酶、奥沙那宁 (asulacrine)、阿他美坦 (atamestane)、阿莫司汀 (atrimustine)、阿新司坦汀 1 (axinastatin1)、阿新司坦汀 2、阿新司坦汀 3、阿扎司琼 (azasetron)、阿扎托新 (azatoxin)、重氮酪氨酸 (azatyrosine)、巴卡亭 (baccatin) III 衍生物、班兰诺 (balanol)、巴马司他、BCR/ABL 拮抗剂、苯并氯 (benzochlorin)、苯甲酰基星形孢菌素 (benzoylstauroporine)、 β 内酰胺衍生物、 β -阿立辛 (beta-aethine)、贝拉霉素 B (betaclamycin B)、桦木酸 (betulinic acid)、bFGF 调节剂、比卡鲁胺、比生群、双吡啶基精胺 (bisaziridinylspermine)、双奈法德、双曲群 A (bistratene A)、比折来新、比鲁法特 (breflate)、溴匹立明、布度钛 (budotitane)、丁硫氨酸亚砷亚胺 (buthionine sulfoximine)、钙泊三醇 (calcipotriol)、卡弗他丁 (calphostin) C、喜树碱 (camptothecin) 衍生物、卡纳瑞普 (canarypox) IL-2、卡培他滨 (capecitabine)、甲酰胺-氨基-三唑、羧氨三唑 (carboxyamidotriazole)、CaRest M3、CARN700、源自软骨的调节剂、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS)、栗精胺 (castanospermine)、杀菌肽 (cecropin) B、西曲瑞克 (cetorelix)、克罗林 (chlorins)、氯喹啉磺酰胺 (chloroquinoline sulfonamide)、西卡前列素 (cicaprost)、顺式卟啉 (cis-porphyrin)、克拉屈滨、克罗米芬 (clomifene) 类似物、克霉唑 (clotrimazole)、克立霉素 (collismycin) A、克立霉素 B、康柏斯达汀 (combretastatin) A4、康柏斯达汀类似物、康纳京尼 (conagenin)、卡那贝西汀 (crambescidin) 816、克立那托、念珠藻环肽 (cryptophycin) 8、念珠藻环肽 A 衍生物、卡拉新 (curacin) A、环戊蒽醌 (cyclopentantraquinone)、环普兰姆 (cycloplatam)、西匹霉素 (cypemycin)、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠 (cytarabine octadecylphosphate)、溶细胞因子 (cytolytic factor)、细胞抑素 (cytostatin)、达昔单抗 (dacliximab)、地西他滨、脱氢膜海鞘素 (dehydrodidemnin) B、地洛瑞林 (deslorelin)、地塞米松 (dexamethasone)、右异环磷酰胺 (dexifosfamide)、右雷佐生 (dexrazoxane)、右维拉帕米 (dexverapamil)、地吡酮、膜海鞘素 (didemnin) B、地多西 (didox)、二乙基降精胺 (diethylnorspermine)、二氢-5-氮胞苷 (dihydro-5-azacytidine)、9-二噁霉素 (9-dioxamycin)、二苯基螺莫司汀 (diphenyl spiromustine)、多可沙诺 (docosanol)、多拉司琼 (dolasetron)、脱氧氟尿苷 (doxifluridine)、曲洛昔芬、屈大麻酚 (dronabinol)、多卡米辛 (duocarmycin) SA、依布硒啉 (ebselen)、依考莫司汀 (ecomustine)、依地福新 (edelfosine)、依决洛单抗 (edrecolomab)、依氟鸟氨酸、榄香烯 (elemene)、乙噻替氟 (emitofur)、表柔比星、爱普列特 (epristeride)、雌莫司汀类似物、雌激素 (estrogen) 激动剂、雌激素拮抗剂、依他硝唑 (etanidazole)、磷酸依托泊苷、依西美坦 (exemestane)、法屈唑、法扎拉滨、芬维 A

胺、非格司亭 (filgrastim)、非那雄胺 (finasteride)、氟卓斯汀 (flezolastine)、氟斯特隆 (fluasterone)、氟达拉滨、盐酸氟道诺霉素 (fluorodaunorubicin hydrochloride)、福酚美克 (forfenimex)、福美司坦 (formestane)、福司曲星 (fostriecin)、福莫司汀 (fotemustine)、德卞淋钆 (gadolinium texaphyrin)、硝酸镓、加洛他滨 (galocitabine)、加尼瑞克 (ganirelix)、明胶酶 (gelatinase) 抑制剂、吉西他滨、麸胱甘肽 (glutathione) 抑制剂、和普苏姆 (hepsulfam)、和瑞古林 (heregulin)、六亚甲基二乙酰胺 (hexamethylene bisacetamide)、金丝桃素 (hypericin)、伊班膦酸 (ibandronic acid)、伊达比星、艾多昔芬 (idoxifene)、伊决孟酮 (idramantone)、伊莫福新 (ilmofosine)、伊洛马司他 (ilomastat)、咪唑吡啶酮 (imidazoacridone)、咪喹莫特、免疫刺激肽、类胰岛素生长因子-1 受体调节剂、干扰素激动剂、干扰素、白介素、碘苄胍 (iobenguane)、碘多柔比星 (iododoxorubicin)、4-甘薯醇 (ipomeanol)、伊罗普拉 (iroplact)、伊索拉定 (irsogladine)、异苯胍唑 (isobengazole)、异高软海绵素 (isohomohalicondrin)B、伊他司琼 (itasetron)、杰斯普拉克立德 (jasplakinolide)、卡拉立德 (kahalalide)F、三乙酸片螺素-N (lamellarin-N triacetate)、兰瑞肽、雷那霉素 (leinamycin)、来格司亭 (lenograstim)、硫酸香菇多糖 (lentinan sulfate)、立托斯坦汀 (leptolstatin)、来曲唑、白血病抑制因子、白细胞 α 干扰素、亮丙立德+雌激素+孕酮 (leuprolide+estrogen+progesterone)、亮丙瑞林 (leuprorelin)、左旋咪唑 (levamisole)、利阿唑、线性聚胺类似物、亲脂性双酯肽、亲脂性铂化合物、立索克林酰胺 (lissoclinamide)7、洛铂 (lobaplatin)、蚯蚓磷脂 (lombricine)、洛美曲索、氯尼达明 (lonidamine)、洛索蒽醌、洛伐他汀 (lovastatin)、洛索立宾 (loxoribine)、勒托替康 (lurtotecan)、德卞淋钆 (lutetium texaphyrin)、立索茶碱 (lysofylline)、溶解肽 (lytic peptide)、美坦新 (maitansine)、麦洛坦汀 (mannostatin)A、马立马斯他 (marimastat)、马索罗酚 (masoprocol)、马司非 (maspin)、基质裂解蛋白 (matrilysin) 抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔 (menogaril)、麦尔巴隆 (merbarone)、美替瑞林 (meterelin)、甲硫氨酸酶 (methioninase)、甲氧氯普胺 (metoclopramide)、MIF 调节剂、米非司酮 (mifepristone)、米替福新 (miltefosine)、米立司亭 (mirimostim)、错配双股 RNA、米托胍脲 (mitoguazone)、二溴卫矛醇 (mitolactol)、丝裂霉素 (mitomycin) 类似物、米托蒽胺 (mitonafide)、丝裂霉素 (mitotoxin) 成纤维细胞生长因子-沙泊宁 (saporin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、莫法罗汀 (mofarotene)、莫拉司亭 (molgramostim)、人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体、单磷酸脂质 A (monophosphoryl lipid A)+分枝杆菌 (myobacterium) 细胞壁 sk、莫哌达醇 (mopidamol)、多重耐药基因调节剂、基于多肿瘤抑制剂 1 的疗法、芥抗癌剂、美卡普罗 (mycaperoxide)B、分枝杆菌细胞壁提取物、美瑞泡仁 (myriaporone)、N-乙酰地那林 (N-acetylinaline)、N 上经取代的苯甲酰胺、那法瑞林 (nafarelin)、纳格瑞替 (nagrestip)、纳洛酮+喷他佐辛 (naloxone+pentazocine)、纳普维 (napavin)、萘特非 (naphterpin)、那托司亭 (nartograstim)、奈达铂 (nedaplatin)、奈莫柔比星 (nemorubicin)、奈立膦酸 (neridronic acid)、中性内肽酶 (neutral endopeptidase)、尼鲁胺 (nilutamide)、丽沙霉素 (nisamycin)、一氧化氮调节剂、硝基氧抗氧化剂、里挫林 (nitrullyn)、06-苄基鸟嘌呤 (06-benzylguanine)、奥曲肽 (octreotide)、奥克恩 (okicenone)、寡核苷酸、奥那司酮 (onapristone)、昂丹司琼 (ondansetron)、昂丹司

琼 (ondansetron)、奥拉新 (oracin)、口服细胞因子诱导剂 (oral cytokine inducer)、奥马铂、奥沙特隆 (osaterone)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、厄诺霉素 (oxaunomycin)、帕诺明 (palauamine)、棕榈酰基根瘤菌素 (palmitoylrhizoxin)、帕米麟酸 (pamidronic acid)、人参三醇 (panaxytriol)、帕诺米芬 (panomifene)、帕拉贝新 (parabactin)、帕折普汀 (pazelliptine)、培门冬酶、皮地新 (peldesine)、戊聚糖聚硫酸钠、喷司他丁、喷唑 (pentrozole)、全氟溴烷 (perflubron)、培磷酰胺、紫苏子醇 (perillyl alcohol)、吩嗪霉素 (phenazinomycin)、苯乙酸盐 (phenylacetate)、磷酸酶抑制剂、皮西板尼 (picibanil)、盐酸匹罗卡品 (pilocarpine hydrochloride)、吡柔比星 (pirarubicin)、吡曲克辛 (piritrexim)、普来司汀 (placetin)A、普来司汀 B、血纤蛋白溶酶原活化剂调节剂 (plasminogen activatormodulator)、铂络合物、铂化合物、铂-三胺络合物、吡吩姆钠、泊非霉素 (porfiromycin)、泼尼松 (prednisone)、丙基双吡啶酮 (propyl bis-acridone)、前列腺素 (prostaglandin) J2、蛋白酶体抑制剂、基于蛋白质 A 的免疫调节剂、蛋白激酶 C 调节剂、蛋白激酶 C 抑制剂微藻类 (microalgal)、蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、紫红素 (purpurin)、吡唑并吡啶 (pyrazoloacridine)、吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯结合物 (pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate)、raf 拮抗剂、雷替曲赛 (raltitrexed)、雷莫司琼 (ramosetron)、ras 法呢基 (farnesyl) 蛋白质转移酶抑制剂、ras 抑制剂、ras-GAP 调节剂、脱甲基瑞替立汀 (retelliptine demethylated)、依替麟酸铈 Re186、根瘤菌素 (rhizoxin)、核酶、RII 视黄酰胺 (RII retinamide)、罗谷亚胺 (rogletimide)、罗希吐碱 (rohitukine)、罗莫肽 (romurtide)、罗喹美克 (roquinimex)、鲁滨吉隆 (rubiginone) B1、鲁泊塞 (ruboxyl)、沙芬戈、圣特平 (saintopin)、SarCNU、沙卡弗托 (sarcophytol) A、沙格司亭 (sargramostim)、Sdi1 模拟剂、司莫司汀 (semustine)、衰老衍生的调节剂 1 (senescence derived modulator1)、正义寡核苷酸、信号转导抑制剂、信号转导调节剂、单链抗原结合蛋白、西佐喃 (sizofiran)、索布佐生 (sobuzoxane)、硼卡钠 (sodium borocaptate)、苯基乙酸钠、索佛罗 (solverol)、生长调节素结合蛋白 (somatomedin binding protein)、索纳明 (sonermin)、斯帕福斯酸 (sparfosic acid)、斯卡霉素 (spicamycin) D、螺莫司汀、斯兰罗皮汀 (splenopentin)、海绵抑素 (spongistatin) 1、角鲨胺 (squalamine)、干细胞调节剂、干细胞分裂抑制剂、斯替皮米德 (stipiamide)、基质溶素抑制剂、索非罗新 (sulfinosine)、超活性血管活性肠肽拮抗剂、磺化偏端霉素 (suradista)、苏拉明 (suramin)、苦马豆素 (swainsonine)、合成粘多糖 (synthetic glycosaminoglycan)、他莫司汀 (tallimustine)、甲碘化他莫昔芬 (tamoxifen methiodide)、牛磺莫司汀 (tauromustine)、他扎罗汀 (tazarotene)、替可加兰钠、替加氟、替鲁里姆 (tellurapyrylium)、端粒酶抑制剂、替莫泊芬、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷、四氯十氧化物 (tetrachlorodecaoxide)、替唑明 (tetrazomine)、噻立拉斯汀 (thaliblastine)、噻考瑞林 (thiocoraline)、血小板生成素 (thrombopoietin)、血小板生成素模拟剂、胸腺法新 (thymalfasin)、胸腺生长素 (thymopoietin) 受体激动剂、胸腺曲南 (thymotrinan)、促甲状腺激素、锡乙基初吡啶 (tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明 (tirapazamine)、二氯二茂钛 (titanocene bichloride)、托普升替 (topsentin)、托瑞米芬 (toremifene)、全能性干细胞因子、翻译抑制剂、维甲酸 (tretinoin)、三乙酰尿苷 (triacyetyluridine)、曲西立滨、三甲曲沙、曲普瑞林、托烷司琼 (tropisetron)、

妥罗雄脲 (turosteride)、酪氨酸激酶抑制剂、替伏汀 (tyrphostin)、UBC 抑制剂、乌苯美司 (ubenimex)、尿生殖窦衍生的生长抑制因子、尿激酶受体拮抗剂、伐普肽、凡瑞林 (variolin)B、红细胞基因疗法载体系统、维拉雷琐 (velaresol)、凡拉明 (veramine)、凡啉 (verdin)、维替泊芬 (verteporfin)、长春瑞宾、维萨汀 (vinxaltine)、维他欣 (vitaxin)、伏氯唑 (vorozole)、扎诺特隆 (zanoterone)、折尼铂 (zeniplatine)、亚苄维 C(zilasorb) 和净司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer)。

[0198] 用于组合疗法的抗癌剂的其它实例包括烷基化剂、抗代谢物、天然产物或激素,例如氮芥(例如二氯甲二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(达卡巴嗪等)。抗代谢物的实例包括(但不限于)叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0199] 适用作组合疗法的抗癌剂的天然产物的实例包括(但不限于)长春花属生物碱(vinca alkaloid)(例如长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)或生物反应调节剂(例如干扰素 α)。

[0200] 用于组合疗法的烷基化剂的实例包括(但不限于)氮芥(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺(hexamethylmelamine)、噻替派)、烷基磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲霉素等)或三氮烯(达卡巴嗪等)。抗代谢物的实例包括(但不限于)叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0201] 适用作组合疗法的抗癌剂的激素和拮抗剂的实例包括(但不限于)肾上腺皮质类固醇(例如泼尼松)、孕激素(progestin)(例如己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾酮(testosterone propionate)、氟甲睾酮(flouxymesterone))、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、促性腺激素释放激素类似物(例如亮丙立德)。可与含有选择性HDAC8抑制剂的组合物组合使用的抗癌剂的其它实例包括铂配位络合物(例如顺铂、卡铂)、葱二酮(例如米托蒽醌)、经取代脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦、胺鲁米特)。

[0202] 用于组合疗法中的通过因稳定微管而将细胞阻滞在G2-M期来起作用的抗癌剂的实例包括(但不限于)以下出售药物及研发中的药物:厄布洛唑(也称为R-55104)、海兔毒素(Dolastatin)10(也称为DLS-10和NSC-376128)、羟乙基磺酸米伏布林(Mivobulinisethionate)(也称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、迪斯德莫来(Discodermolide)(也称为NVP-XX-A-296)、ABT-751(阿博特(Abbott),也称为E-7010)、奥图海汀(Altorhyrtin)(例如奥图海汀A和奥图海汀C)、海绵抑素(例如海绵抑素1、海绵抑素2、海绵抑素3、海绵抑素4、海绵抑素5、海绵抑素6、海绵抑素7、海绵抑素8和海绵抑素9)、盐酸赛马多汀(Cemadotin hydrochloride)(也称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃坡霉素(例如埃坡霉素A、埃坡霉素B、埃坡霉素C(也称为脱氧

埃坡霉素 A 或 dEpoA)、埃坡霉素 D(也称为 KOS-862、dEpoB 和脱氧埃坡霉素 B)、埃坡霉素 E、埃坡霉素 F、埃坡霉素 B 的 N-氧化物、埃坡霉素 A 的 N-氧化物、16-氮-埃坡霉素 B、21-氨基埃坡霉素 B(也称为 BMS-310705)、21-羟基埃坡霉素 D(也称为脱氧埃坡霉素 F 和 dEpoF)、26-氟埃坡霉素)、阿瑞他汀 (Auristatin)PE(也称为 NSC-654663)、索利多汀 (Soblidotin)(也称为 TZT-1027)、LS-4559-P(法玛西亚 (Pharmacia), 也称为 LS-4577)、LS-4578(法玛西亚, 也称为 LS-477-P)、LS-4477(法玛西亚)、LS-4559(法玛西亚)、RPR-112378(安万特 (Aventis))、硫酸长春新碱、DZ-3358(第一 (Daichi))、FR-182877(藤泽 (Fujisawa), 也称为 WS-9885B)、GS-164(武田 (Takeda))、GS-198(武田)、KAR-2(匈牙利科学院 (Hungarian Academy of Sciences))、BSF-223651(巴斯夫 (BASF), 也称为 ILX-651 和 LU-223651)、SAH-49960(礼来 (Lilly)/诺华 (Novartis))、SDZ-268970(礼来/诺华)、AM-97(阿玛德 (Armad)/协和发酵 (Kyowa Hakko))、AM-132(阿玛德)、AM-138(阿玛德/协和发酵)、IDN-5005(英第爱纳 (Indena))、念珠藻环肽 52(也称为 LY-355703)、AC-7739(味之素 (Ajinomoto), 也称为 AVE-8063A 和 CS-39.HCl)、AC-7700(味之素, 也称为 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl 和 RPR-258062A)、维替利胺 (Vitilevuamide)、上布来星 (Tubulysin)A、卡纳登索 (Canadensol)、矢车菊黄素 (Centaureidin)(也称为 NSC-106969)、T-138067(图拉克 (Tularik), 也称为 T-67、TL-138067 和 TI-138067)、COBRA-1(帕克休斯研究院 (ParkerHughes Institute), 也称为 DDE-261 和 WHI-261)、H10(堪萨斯州立大学 (Kansas State University))、H16(堪萨斯州立大学)、奥克西丁 (Oncocidin)A1(也称为 BT0-956 和 DIME)、DDE-313(帕克休斯研究院)、福佳立德 (Fijianolide)B、劳马立德 (Laulimalide)、SPA-2(帕克休斯研究院)、SPA-1(帕克休斯研究院, 也称为 SPIKET-P)、3-IAABU(赛斯林顿 (Cytoskeleton)/西奈山医学院 (Mt. Sinai School of Medicine), 也称为 MF-569)、那可丁 (Narcosine)(也称为 NSC-5366)、那可平 (Nascapine)、D-24851(爱斯达制药 (Asta Medica))、A-105972(阿博特)、哈密特林 (Hemiasterlin)、3-BAABU(赛斯林顿/西奈山医学院, 也称为 MF-191)、TMPN(亚利桑那州立大学 (Arizona State University))、乙酰丙酮二茂钒 (Vanadocene acetylacetonate)、T-138026(图拉克)、蒙萨曲尔 (Monsatrol)、因诺可 (Inanocine)(也称为 NSC-698666)、3-1AABE(赛斯林顿/西奈山医学院)、A-204197(阿博特)、T-607(图拉克, 也称为 T-900607)、RPR-115781(安万特)、伊斯罗宾 (Eleutherobin)(例如脱甲基伊斯罗宾 (Desmethyleleutherobin)、脱乙酰基伊斯罗宾 (Desaetyeleleutherobin)、异伊斯罗宾 (Isoeleutherobin)A 和 Z-伊斯罗宾 (Z-Eleutherobin))、卡巴斯德 (Caribaeoside)、卡巴林 (Caribaeolin)、哈利可君 (Halichondrin)B、D-64131(爱斯达制药)、D-68144(爱斯达制药)、二唑酰胺 (Diazonamide)A、A-293620(阿博特)、NPI-2350(涅柔斯 (Nereus))、箭根薯酮内酯 (Taccalonolide)A、TUB-245(安万特)、A-259754(阿博特)、戴佐斯他汀 (Diozostatin)、(-)-苯阿斯汀 ((-)-Phenylahistin)(也称为 NSCL-96F037)、D-68838(爱斯达制药)、D-68836(爱斯达制药)、肌基质蛋白 (Myoseverin)B、D-43411(赞塔里斯 (Zentaris), 也称为 D-81862)、A-289099(阿博特)、A-318315(阿博特)、HTI-286(也称为 SPA-110, 三氟乙酸盐)(惠氏 (Wyeth))、D-82317(赞塔里斯)、D-82318(赞塔里斯)、SC-12983(NCI)、瑞伐斯他汀磷酸钠 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007(国家卫生研究院 (National Health Research Institutes)) 和 SSR-250411(赛诺菲

(Sanofi))。

[0203] 在一些实施例中,另一种治疗剂是另一种抗凝血剂。在一些实施例中,抗凝血剂是凝血酶调节剂、因子 IXa 调节剂、因子 Xa 调节剂或其组合。在一些实施例中,凝血酶调节剂是伊诺加群(Inogatran)[®]、美拉加群(Melagatran)[®]或其前药。在一些实施例中,因子 Xa 调节剂描述于治疗术专利新见(Current Opinion in Therapeutic Patents), 1993, 1173-1179(关于这些揭示内容,以引用的方式并入本文中)中;为 4-{4-[4-(5-氯吡啶-2-基磺酰基)-哌嗪-1-羰基]苯基}-吡啶-1-氧化物;安替斯他汀(antistatin); 蟬抗凝血肽(TAP);SQ-311;SQ-315;SN-292;SN-429;SN116;RPR-208707;XU-817;SF-324;SF-303;YM60828;法科雷斯(FACTOREX);SF-324;DX9065A;1-(4-甲脒基苄基)-4-(6-氯萘-2-基磺酰基)-哌嗪-2-酮;M55555;DPC423(1-(3-甲脒基苄基)-2-(2'-氨基磺酰基[1,1'-联苯]-4-基氨基羰基)-4-溴吡咯-3-(3,5-二氟-6-[3-(4,5-二氢-1-甲基咪唑-2-基)-苯氧基]-4-[2,3-二羟基-丙氧基]-吡啶-2-基氧基)-4-羟基苯甲脒;ZK-807834;1,4-二氮杂-4-(6-氯萘-2-基磺酰基)-6-(甲氧基甲基)-7-氧杂-1'-(吡啶-4-基)螺[二环-[4-3.0]-壬烷-8,4'-哌啶]-2-酮;(S)-1-4-(4-氨基喹唑啉-7-基甲基)-4-[2-(5-氯噻吩-2-基氧基)乙酰基]-3-甲氧基-甲基哌嗪-2-酮;3-(2-[4-(2-氨基磺酰基-苄基)苯甲酰基苯氧基]-苄甲脒;和 4-(2-[4-(5-氯吡啶-2-基-磺酰基)-2-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基-羰基]-噻唑-5-基)吡啶 N-氧化物。

[0204] 在一些实施例中,当组合物用于治疗组合中时,治疗有效剂量发生改变。实验上测定用于组合治疗方案中的组合物和/或药剂的治疗有效剂量的方法描述于文献中。举例来说,已经在文献中广泛描述使用节律性给药,即提供较为频繁的较低剂量,以将毒性副作用减到最小。组合治疗另外包括周期性治疗,这些周期性治疗在各个时间开始和停止以帮助临床管理患者。

[0205] 对于本文所述的组合法,共同投与的组合物和/或药剂的剂量当然将视所用的复合药物的类型、所用的具体药物、所治疗的疾病或病状等而变化。另外,在一些实施例中,当与一种或一种以上生物活性剂共同投与时,本文所提供的化合物与生物活性剂同时或者相继投与。如果相继投与,那么主治医师将决定投与蛋白质与生物活性剂组合的适当顺序。

[0206] 在其它实施例中,在任何情况下,多种组合物和/或药剂(其中之一是式 I 化合物)都以任何顺序或甚至同时投与。如果同时投与,那么多种治疗剂是以单一的统一形式或多种形式提供。在其它实施例中,一种治疗剂以多剂量给与,或两种治疗剂都以多剂量形式给与。在其它实施例中,如果不是同时投与,那么多剂量之间的时间选择在超过 0 周到不足 4 周之间变化。另外,组合方法、组合物和组合物不仅仅限于使用两种药剂;也预想使用多种治疗剂组合。

[0207] 在一些实施例中,构成本文所揭示的组合法的药剂呈欲实质上同时投与的组合剂型或单独剂型。在其它实施例中,构成组合法的药剂也相继投与,其中任一种治疗剂都通过需要两步投药的方案投与。在其它实施例中,两步投药方案需要相继投与活性剂或间隔投与单独活性剂。在一个实施例中,多个投药步骤之间的时间段在几分钟到几小时的范围内变化,取决于各药物制剂的性质,例如药物制剂的效力、溶解性、生物利用率、血浆半衰期和动力学概况。在其它实施例中,标靶分子浓度的昼夜节律变化也决定最佳给药间隔。

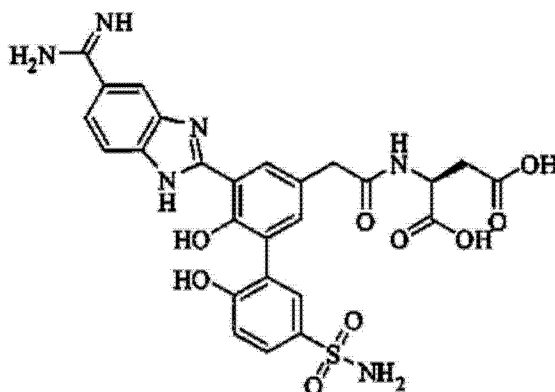
[0208] 在一些实施例中,组合疗法的组分在疾病或病状出现前、出现期间或出现后投与,且投与含有式 I 化合物的组合物的时间选择有所变化。因此,举例来说,在一些实施例中,组合物用作预防药,且不断投与倾向于发展病状或疾病的个体以防止出现所述疾病或病状。在另一实施例中,在症状发作期间或症状发作后尽可能快地向个体投与组合物。在另一实施例中,在症状发作的最初 48 小时内、在症状发作的最初 48 小时内、在症状发作的最初 6 小时内和在症状发作的 3 小时内开始投与组合物。在另一实施例中,初始投药是通过任何实用的途径进行,例如静脉内注射、团注、经 5 分钟到约 5 小时输注、丸剂、胶囊、经皮贴片、经颊传递等或其组合。在其它实施例中,在检测到或怀疑疾病或病状发作后尽可能快地投与组合物,且持续治疗疾病所需的时间段,例如约 1 个月到约 3 个月。在另一实施例中,治疗的持续时间因每个个体而不同,且使用已知的标准来确定持续时间。举例来说,含有所述化合物的组合物投与至少 2 周、约 1 个月到约 5 年和约 1 个月到约 3 年。

[0209] V. 试剂盒 / 制品

[0210] 本发明也提供诊断、预防、治疗或改善哺乳动物中疾病或病症的症状的试剂盒。这些试剂盒一般包含一种或一种以上如本文所揭示的医药学上可接受的 FVIIa 调节剂组合物、和试剂盒的使用说明书。本发明也涵盖一种或一种以上组合物的用途,其用于制造供治疗、缓和、减轻或改善患有、怀疑患有癌性肿瘤或血栓栓塞性病症或处于发展癌性肿瘤或血栓栓塞性病症的风险中的哺乳动物(例如人类)中疾病、功能障碍或病症的症状的药剂。

[0211] 在一些实施例中,本文揭示一种投与包含式 I 化合物的组合物的装置,

[0212]



[0213] (式 I)

[0214] 其中此装置包含注射器。

[0215] 在一个实施例中,传递系统是注射器。在另一实施例中,注射器上的针窄于 20 规格。在另一实施例中,针的规格是 20-33。在另一实施例中,针的规格是 28。

[0216] 在另一实施例中,针是用于瞬时传递本文所揭示的化合物和组合物的皮下注射针。在另一实施例中,皮下注射针是一次性使用针。

[0217] 在另一实施例中,针是用后可弃针。

[0218] 在一些实施例中,为用于传递本文所揭示的化合物和组合物的注射器,其中注射器具有压入配合(鲁尔(Luer))或扭转式(鲁尔锁定(Luer-lock))接头。

[0219] 在一个实施例中,注射器是皮下注射器。在另一实施例中,皮下注射器是一次性使用注射器。

[0220] 在另一实施例中,注射器是一次性使用注射器。

[0221] 在另一实施例中,注射器用塑料或玻璃制成。

[0222] 在另一实施例中,玻璃注射器能够进行灭菌。在另一实施例中,通过高压釜灭菌。

[0223] 在另一实施例中,注射器包含圆筒形注射主体,本文所揭示的化合物和 / 或组合物在使用前储存于其中。在其它实施例中,注射器包含圆筒形注射主体,本文所揭示的化合物和 / 或组合物在使用前储存于其中,供与医药学上可接受的合适缓冲剂混合。在另一实施例中,注射器含有稳定剂以稳定本文所揭示的化合物和 / 或组合物。在一些实施例中,注射器包含圆筒形注射主体,其中所述主体经间隔化,由此各隔间能够储存本文所揭示的组合物的至少一种组分。在另一实施例中,具有间隔化主体的注射器允许在注射前在肿瘤部位处混合各组分。

[0224] 在一个实施例中,为传递系统,其中此系统包含多个注射器。在另一实施例中,多个注射器中的各注射器皆含有本文所揭示的组合物的至少一种组分,使得各组分可在肿瘤部位处在注射前预先混合或可在注射后混合。在另一实施例中,本文所揭示的注射器包含至少一个储集器,其中此至少一个储集器包含式 I 化合物或医药学上可接受的缓冲剂或其组合。

[0225] 采用最简单形式的市售注射装置,如即用型塑料注射器,其具有注射器筒、具有针的针组件、具有柱塞杆的柱塞和固定凸缘,一般说来,此类装置需要熟练操作,尤其在欲进行皮下注射的情况下,即在首先须将针插入皮肤下尽可能准确地界定的位置中且接着方才注射组合物的情况下更是如此。在另一实施例中,所述传递装置适于自身投药。

[0226] 已经研发多种无需针或其它刺入或刺穿皮肤的器械而直接穿过人的皮肤注射药物的装置。这些无针注射系统使用高压源来推动液体药物直接穿过皮肤。多种其它装置意欲提供个体化的无针注射。在一个实施例中,为无需针即可传递本文所揭示的化合物和 / 或组合物的传递系统。

[0227] 本发明也提供治疗和诊断试剂盒,所述试剂盒通常包含一种或一种以上本文所揭示的化合物和 / 或组合物、和试剂盒的使用说明书,尤其是方案或用药程式。同样,本发明还提供所述组合物在向有需要的哺乳动物的肿瘤部位提供生物学有效量的治疗剂的方法中的用途。此方法一般包含至少以下步骤:以有效地向所治疗动物的特定癌细胞、组织或器官提供生物学有效量的治疗剂的量和时间向有需要的哺乳动物提供本文所揭示的化合物和 / 或组合物。组合物的投药模式包括例如全身投与,或使用本文所述的方法直接、间接或局部注射到哺乳动物的细胞、组织或器官。

[0228] 在一些实施例中,试剂盒包括经间隔化以容纳一个或一个以上例如小瓶、管等容器的运载体、包装或容器,所容纳的每一个容器都包括欲用于本文所述的方法中的单独要素之一。合适容器包括例如瓶、小瓶、注射器和试管。在其它实施例中,容器由例如玻璃或塑料等多种材料形成。

[0229] 本文所提供的制品含有包装材料。本文中呈现用于包装医药产品的包装材料。参见例如美国专利第 5,323,907 号、第 5,052,558 号和第 5,033,252 号。医药包装材料的实例包括(但不限于)泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶和任何适于所选组合物和所欲投药和治疗模式的包装材料。本文所提供的化合物和组合物的多种组合物意欲为任何受益于凝血级联、FVIIa 和 / 或 TF-FVIIa 复合物的调节的疾病、病症或病状的多重治疗。

[0230] 举例来说,容器包括一种或一种以上本文所述的化合物,所述化合物任选在组合物中或与如本文所揭示的另一种药剂组合。在一个实施例中,容器任选具有无菌入孔(举例来说,容器是具有皮下注射针可刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。这些试剂盒任选包含化合物以及与此化合物在本文所述的方法中的使用有关的辨识描述或标签或说明书。

[0231] 在一些实施例中,试剂盒通常包括一个或一个以上其它容器,每一个容器都具有在商业和使用者的立场上合乎需要的各种物质(例如任选呈浓缩形式的试剂、和/或装置)中的一者或一者以上以使用本文所述的化合物。这些物质的非限制性实例包括(但不限于)缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器;列出含量和/或使用说明书的运载体、包装、容器、小瓶和/或管标签,和具有使用说明书的包装说明书。通常也包括一组说明书。

[0232] 在另一实施例中,标签在容器上或与容器相联。在另一实施例中,当形成标签的字母、数字或其它特征连接、模制或蚀刻于容器自身中时,标签在容器上;当标签存在于还托住容器的盛载器(receptacle)或运载体内时,标签与容器相联,例如呈包装说明书形式。在其它实施例中,使用标签来指示待用于具体治疗应用的含量。在另一实施例中,标签也指示例如在本文所述的方法中含量的使用说明。

[0233] 在另一实施例中,水性悬浮液组合物包装在单剂量不可重新闭合的容器中。在另一实施例中,使用多剂量可重新闭合的容器,在此状况下组合物中通常包括防腐剂。

[0234] 在某些实施例中,医药组合物呈现于含有一种或一种以上含有本文所提供的化合物的单位剂型的包装或分配装置中。在另一实施例中,包装例如含有金属或塑料薄膜,例如泡罩包装。在另一实施例中,包装或分配装置附有投药说明书。在另一实施例中,包装或分配器也附有与容器相联的呈管理医药制造、使用或销售的政府机构所规定的形式的通告,此通告反映此机构批准此药物形式用于人类或兽医学投药。在另一实施例中,此通告例如是美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准用于处方药物的标签,或批准的产品说明书。在另一实施例中,也制备在可相容的医药载剂中调配的含有本文所提供的化合物的组合物,放在适当容器中并贴上标签以用于治疗所指示的病状。

[0235] 实例

[0236] 本发明的各个方面和优点通过以下非限制性实例加以说明。

[0237] 实例 1:小鼠中 B16F10 黑色素瘤细胞的肺移生

[0238] 在肿瘤细胞接种前的 1.5 小时皮下投与式 I 化合物 ($3 \times 50\text{mg/kg}$; $3 \times 100\text{mg/kg}$) 和对照媒剂,并且接着在肿瘤细胞接种后的 4.5 小时和 24 小时投与。结果展示在对照媒剂实验中,大量的 B16F10 集落形成于大部分的接种小鼠的肺中。投与 $3 \times 50\text{mg/kg}$ 后的结果展示相较于对照媒剂,实质上较少集落的 B16F10 集落形成于肺中。另外,投与 $3 \times 100\text{mg/kg}$ 后也展示相较于对照媒剂,实质上较少集落的 B16F10 集落形成于肺中。

[0239] 实例 2: C57BL 小鼠中路易斯肺癌肿瘤生长的抑制

[0240] 在肿瘤细胞植入后起初的 4 天,以凝胶调配物形式皮下投与式 I 化合物。在开始给药后,对照实验中肿瘤体积从第 6 天的约 100mm^3 不断增至 13 天后的 400mm^3 以上和 15 天后的 500mm^3 以上。每天两次 $100\text{mg/kg} \times 4$ 天,接着每天两次 60mg/kg 给药展示在开始给药后的 6、9、13 和 15 天, C57BL 小鼠中路易斯肺癌肿瘤的肿瘤体积相较于对照组有所减小 ($P \leq 0.01$)。另外,每天两次 $150\text{mg/kg} \times 4$ 天,接着每天两次 90mg/kg 给药也展示在开始给药后的 6、9、13 和 15 天, C57BL 小鼠中路易斯肺癌肿瘤的肿瘤体积相较于对照组有所减小

($P \leq 0.01$)。

[0241] 实例 3 :在向兔皮下传递储槽和凝胶组合物后式 I 化合物的峰值

[0242] 下表 1 中展示在向兔皮下传递 FVIIa 调节剂的储槽和凝胶组合物后,兔中式 I 化合物的药物动力学数据。图 6 中展示不同的浓度和 pH 值下储槽和凝胶组合物的平均血浆浓度曲线。

[0243] 表 1 :

[0244]

组	调配物	剂量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max}/$ 剂量	$T_{max}(\text{h})$	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}/$ 剂量
1	80 mg/mL 凝胶	16	4.42	0.29	5.33	84.71	5.29
2	80 mg/mL 储槽	16	9.38	0.59	3.33	98.24	6.14

[0245] 实例 4 :其它生物分析

[0246] 在食蟹猴中用式 I 化合物进行一项研究,以提供关于所述化合物在静脉内和皮下投与后的药物动力学的信息,并测定其皮下生物利用率。试验化合物以溶液 (1.76mg/mL) 组合物形式静脉内投与,且以凝胶组合物 (107mg/mL) 形式皮下投与。以凝胶组合物 (107mg/mL) 形式皮下投与后,式 I 化合物展示中等吸收速率,且平均在给药后 3.33 小时达到最大血浆浓度(下表 1 中所示)。10.7mg/kg 皮下剂量后观测到的最大血浆浓度 (C_{max}) 是 $11.6 \mu\text{g/mL}$,它是 1.76mg/kg 静脉内剂量后所观测到的 C_{max} 的 74%。皮下剂量投与后的终末半衰期是 7.43 小时,与静脉内给药后的 γ 期半衰期类似。单次 10.7mg/kg 剂量后试验化合物的皮下生物利用率据估算是 $138 \pm 33\%$ 。皮下给药后,全身性暴露量 (AUC) 的相对标准偏差是 20.9% ($n = 3$)。

[0247] 表 2

[0248]

峰值参数	投药途径	
	静脉内溶液 ^a	皮下凝胶 ^b
$C_{max,obs}$ ($\mu\text{g/mL}$)	15.7 (± 1.8)	11.6 (± 1.2)
T_{max} (h)	-	3.33 (± 1.15)
CL (mL/h/kg)	83.7 (± 8.3)	-
CL/F (mL/h/kg)	-	64.3 (± 15.0)
Vss (L/kg)	0.430 (± 0.044)	-
MRT (h)	5.15 (± 0.42)	-
AUC_{0-48} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	21.2 (± 2.07)	171 (± 35)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	-	172 (± 36)
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.162 (± 0.030)	-
$t_{1/2\beta}$ (h)	2.19 (± 0.13)	-
$t_{1/2\gamma}$ (h)	7.07 (± 0.53)	-
终末 $t_{1/2}$ (h)	-	7.43 (± 0.18)
生物利用率 (%)	-	138 (± 33)

[0249] ^a 剂量 = 1.76mg/kg ; $n = 4$ 。

[0250] ^b 剂量 = 10.7mg/kg ; $n = 3$ 。

[0251] 实例 5 :C57BL/6 小鼠中式 I 化合物的血浆浓度和凝血酶原时间变化

[0252] 通过皮下注射以凝胶组合物形式向 C57BL/6 小鼠给与式 I 化合物, 每天两次, 持续 2 天。通过 LC-MS/MS 在第 3 次和第 4 次给药后的选定时间点测量式 I 化合物的血浆浓度。投与药物后, 血浆含量以剂量依赖性方式升高, 在以每次给药 45mg/kg 第 3 次给药后 3 小时达到 $15 \mu\text{g/ml}$ 。所有剂量下的药物血浆浓度都在第 3 次给药后 6 小时显著降低, 但在第 4 次给药后再次以剂量依赖性方式升高。最大药物血浆含量在以每次给药 45mg/kg 第 4 次给药后 2 小时达到 $30 \mu\text{g/ml}$ 以上, 且在给药后 4 小时降到 $13 \mu\text{g/ml}$ 。以每次给药 22.5mg/kg 第 4 次给药后, 药物血浆浓度在 2 小时内达到 $11 \mu\text{g/ml}$ 并在 4 小时内保持升高。所有剂量下的药物血浆浓度都在第 4 次给药后 18 小时处于基线值或靠近基线值。在第 4 次剂量投与后的 0 (给药前)、2、4 和 18 小时测量凝血酶原 (PT) 时间。如图 7 中所示, PT 时间的变化与药物血浆浓度的变化密切相关, 其中在每次给药 45mg/kg 后的 2 小时注意到 1.8 倍基线值的 PT 时间最大变化。

[0253] 实例 6 : 式 I 化合物的毒理学研究

[0254] 通过皮下注射, 以每天 0 (媒介)、3、12 或 36mg/kg (HED 分别为每天 0.96、3.84 和 11.5mg/kg) 的总日剂量向食蟹猴投与式 I 化合物的凝胶调配物, 每天两次, 连续投与 28 或 29 天。

[0255] 每天 36mg/kg 组的雄性和雌性动物中注意到的临床征象包括低食物消耗; 苍白身体或面部; 和给药部位处肿胀、发红和结痂。

[0256] 一只分配至每天 36mg/kg 组的雌性猴在开始给药前具有异常高的活化部分凝血活酶时间 (aPTT) 值, 且在给药 3 天后由于严重外出血而被处死。

[0257] 在研究第 14 天和第 26 天, 在每天 12 和 36mg/kg 组的雄性和雌性动物中观测到较低红细胞计数、血红蛋白、血细胞比容和红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC) 和 / 或较高网织红细胞计数和 / 或较高红细胞平均容积 (MCV)。

[0258] 相较于研究第 14 天, 在研究第 26 天在每天 36mg/kg 剂量下对红细胞参数的影响较明显。相较于对照组的值, 每天 36mg/kg 剂量下的平均红细胞计数在研究第 14 天在雄性中减少 39% 并且在雌性中减少 31%, 且在研究第 26 天在雄性中减少 58% 并且在雌性中减少 42%。当相较于对照组的值时, 每天 12mg/kg 剂量下的平均红细胞计数在研究第 26 天在雄性中减少 8% 并且在雌性中减少 17%。

[0259] 在组织学上, 注射部位的皮下出血和水肿的严重程度和发生率以剂量依赖性方式增加。

[0260] 胸骨 - 骨髓和脾展示移动, 指示红细胞生成增加。溶血作用的临床证据缺乏和骨髓和血液中明显活跃的红细胞生成表明观测到的 RBC 异常是由于出血。

[0261] 在以每天 36mg/kg 投药的雄性动物中, 在肾髓质中的远端直管之间, 注意到间质沿髓射线以最低程度至轻度扩大。

[0262] 连续 28 或 29 天向猴皮下投与式 I 化合物的 NOAEL 是每天 3mg/kg (HED 为每天 0.96mg/kg)。

[0263] 实例 7 : 制造包含式 I 化合物的溶液

[0264] 步骤 1. 根据制造商的标准程序, 对所有与组合物或药品的组分接触的设备 and 材料都进行清洗、灭菌和去热原。

[0265] 步骤 2. 制备滴定缓冲剂。

[0266] a. 将 400mL 灭菌注射用水 (SWFI) 加入无菌去热原的 1L 玻璃烧杯中。加入 40g NaOH NF。加入 SWFI, 获得 500mL 的总体积。加入搅拌棒并混合, 直到所有 NaOH 都溶解为止。贴标签。

[0267] b. 将 400mL SWFI 加入无菌去热原的 1L 玻璃烧杯中。加入 18.23g HCl NF。加入 SWFI, 获得 500mL 的总体积。加入搅拌棒并混合, 直到均匀为止。贴标签。

[0268] 步骤 3. 制备组合物。

[0269] a. 将 2000g SWFI 加入新的无菌去热原的 4L 玻璃烧杯中, 此玻璃烧杯装备有无菌去热原的磁性搅拌棒。

[0270] b. 开始搅拌。设定搅拌速度, 以产生微小旋涡。根据需要在整个过程中进行调节。溶液温度控制在 20-25°C 之间。

[0271] c. 加入 38.4g NaOH NF 并搅拌, 直到溶解为止。

[0272] d. 加入 2.91g 缓血酸胺 USP 并搅拌, 直到溶解为止。

[0273] e. 计算达到 120mg/mL 的最终浓度需要加入的式 I 化合物总量。根据制造商的分析证书, 校正水含量和纯度。

[0274] f. 加入 50% 计算量的式 I 化合物。以一定速率搅拌, 以保持所有未溶解的 API 良好地悬浮。获得琥珀色溶液。

[0275] g. 将新的专用且已校正的 pH 探针插入溶液中。

[0276] h. 加入 20% 计算量的式 I 化合物。以一定速率搅拌, 以保持所有未溶解的药物良好地悬浮。

[0277] i. 搅拌 30 分钟后, 如果未获得溶液且 pH 值低于 pH10.0, 那么通过加入 2N NaOH 提高混合物的 pH 值至 pH11.0。

[0278] j. 加入 10% 计算量的式 I 化合物。以一定速率搅拌, 以保持所有未溶解的药物良好地悬浮。

[0279] k. 搅拌 30 分钟后, 如果未获得溶液且 pH 值低于 pH9.0, 那么通过加入 2N NaOH 提高混合物的 pH 值至 pH10.0。

[0280] l. 加入 5% 计算量的式 I 化合物。以一定速率搅拌, 以保持所有未溶解的药物良好地悬浮。

[0281] m. 搅拌 30 分钟后, 如果未获得溶液且 pH 值低于 pH8.9, 那么通过加入 2N NaOH 提高混合物的 pH 值, 使其接近但不超过 8.9。

[0282] n. 加入 5% 计算量的式 I 化合物。以一定速率搅拌, 以保持所有未溶解的药物良好地悬浮。

[0283] o. 搅拌 30 分钟后, 如果未获得溶液且 pH 值低于 pH8.9, 那么通过加入 2N NaOH 提高混合物的 pH 值, 使其接近但不超过 8.9。

[0284] p. 加入 5% 计算量的式 I 化合物。以一定速率搅拌, 以保持所有未溶解的药物良好地悬浮。

[0285] q. 搅拌 30 分钟后, 如果未获得溶液且 pH 值低于 pH8.9, 那么通过加入 2N NaOH 提高混合物的 pH 值, 使其接近但不超过 8.9。

[0286] r. 加入 5% 计算量的包含式 I 化合物的组合物。以一定速率搅拌, 以保持所有未溶解的药物良好地悬浮。

[0287] s. 搅拌 30 分钟后,如果未获得溶液且 pH 值低于 pH8.9,那么通过加入 2N NaOH 提高混合物的 pH 值,使其接近但不超过 8.9。

[0288] 步骤 4:最终调节成为组合物。

[0289] a. 用 2N NaOH 或 1M HCl 调节 pH 值至 8.6-8.9。

[0290] b. 用 SWFI 将溶液补足至 2568g(2400mL) 的最终重量。

[0291] c. 将 1.2mL 药品分配至每个无菌去热原的小瓶中。塞住每个小瓶。卷曲密封(Crimpseal) 每个小瓶。检查每个盖帽小瓶的主要缺陷,例如玻璃开裂或封口施加不均衡。检查每个小瓶的颗粒物质。为每个小瓶贴上适当标签。冷冻储存小瓶 ($5\pm3^{\circ}\text{C}$)。

[0292] 实例 8:关于对式 I 化合物的中枢神经系统 (CNS) 反应的动物试验

[0293] 为评估对式 I 化合物的潜在在中枢神经系统 (CNS) 药理学反应,6 只雄性一组的 4 组中的大鼠各接受单剂量注射如实例 7 中所述的组合物。以皮下注射,以 0(媒剂)、30、90 和 240mg/kg 的剂量投与剂量。

[0294] 在剂量投与前 的 6 天,记录所有动物的改变的功能观测电池和定性运动活动数据。也在剂量投与后约 30、90、150、300 和 1440 分钟开始记录改变的功能观测电池和定性运动活动数据。

[0295] 任何剂量下都不存在治疗相关的毒性。

[0296] 实例 9:关于对式 I 化合物的呼吸系统反应的动物试验

[0297] 为评估式 I 化合物对呼吸系统的潜在影响,8 只雄性一组的 4 组中的大鼠各接受单剂量注射如实例 7 中所述的组合物。以皮下注射,以 0(媒剂)、30、90 和 240mg/kg 的剂量投与剂量。

[0298] 在 240mg/kg 剂量下,观测到给药后即刻至给药后 60 分钟(下降达 16%) 和给药后 226-300 分钟(下降达 15%) 潮气量降低。

[0299] 实例 10:关于对式 I 化合物的心血管系统反应的动物试验

[0300] 为评估式 I 化合物对心血管系统的潜在影响,每只食蟹猴都接受上升的单次皮下剂量的如实例 7 中所述的组合物。剂量是 0(媒剂)、3、12 和 36mg/kg。

[0301] 投与 36mg/kg 如实例 7 中所述的组合物后,观测到升高的心率(增高达 27%) 和体温(增高达 0.4°C)。

[0302] 实例 11:动物峰值研究

[0303] 在大鼠、狗、猴和狒狒中,以溶液形式皮下投与的式 I 化合物的生物利用率在 95% 到 124% 的范围内。

[0304] 在狗中,皮下注射式 I 化合物后达到最大血浆浓度的时间 ($T_{\max}$) 是 0.5 小时。

[0305] 在狒狒中,皮下注射式 I 化合物后达到最大血浆浓度的时间 ($T_{\max}$) 是 2.75 小时。

[0306] 大鼠中皮下投药后式 I 化合物的终末半衰期 ($t_{1/2}$) 是 2.67 小时,狗中是 5.68 小时,猴中是 5.40 到 8.14 小时,且狒狒中是 7.21 小时。

[0307] 实例 12:I 期临床试验

[0308] 研究目标

[0309] 测定使凝血酶原时间增加 2 倍的如实例 7 中所述的组合物的剂量(凝血酶原时间的国际标准化比率 (INR) = 2)。

[0310] 研究药物、剂量、途径、方案

[0311] 以如下单剂量方案皮下投与如实例 7 中所述的组合物 :0. 20mg/kg。

[0312]

[0313] 实例 13 :临床试验

[0314] 适应症 :抑制疾病进展视因子 VIIa 蛋白质分解活性而定的癌症中的肿瘤生长、转移 和血管生成。

[0315] 研究目标

[0316] 主要目标 :测定使任何个体的群组平均峰值 INR(凝血酶原时间的国际标准化比率 [PT]) ≥ 2.0 或峰值 INR ≥ 3.0 的如实例 7 中所述的组合物的药理学有效、单次、皮下剂量。

[0317] 次要目标 :评估单次皮下剂量的如实例 7 中所述的组合物的安全性和耐受性,并确定在健康成人中的药效和药物动力学概况。

[0318] 研究设计

[0319] I 期、单中心、开放标记、剂量递增的研究,其中多达 5 个剂量群组的如实例 7 中所述的组合物以单剂量方案皮下投与健康成人。

[0320] 在群组之间间隔至少 3 天后,对 1 至 4 个健康成人给与各连续群组。

[0321] 在缺乏剂量限制性毒性 (DLT) 的情况下,剂量递增至下一剂量,直到测得药理学有效剂量(任何个体的群组平均峰值 INR ≥ 2.0 或峰值 INR ≥ 3.0) 或达到 3.0mg/kg 的最大计划剂量为止。如果在无 DLT 下群组平均峰值 INR ≥ 1.7 但 < 2.0 (或个体峰值 INR ≥ 2.4 但 < 3.0),那么可递增至下一剂量,但仅增加原定剂量增量的一半。DLT 是定义为任何超出最低程度的不良反应的发展(即,如国家癌症研究所不良事件通用术语标准(the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)3.0 版 [CTCAE] 所定义的任何 2 级或更高级别的不良事件)。

[0322] 为评估与如实例 7 中所述的组合物的血浆浓度对应的抗凝血作用,将在基线下监测由各个体的 PT 计算的 INR,第 1 天 8 次且每天 1 次,直到至少连续两天的结果在正常范围内为止。如果 DLT 发生在 4 个个体之一中,那么将依据医学监督者与研究者之间的互相同意向其它个体给药。其它 1 至 4 个个体可给与相同剂量。在医学监督者和研究者检查安全性数据后,只有当 8 个个体中不超过 1 个个体遭遇 DLT 时才使剂量递增至下一剂量。如果单剂量群组中 2 个或 2 个以上个体经历 DLT,那么先前剂量将被确定为最大耐受剂量 (MTD)。如果在任何剂量下都未出现 DLT,那么最高试验剂量将是使任何个体的群组平均峰值 INR ≥ 2.0 或峰值 INR ≥ 3.0 的如实例 7 中所述的组合物的第一剂量。

[0323] 因为尚未定义此药物的人类毒性且为此归因于药物尚有疑问,所有毒性都应被认为与药物相关,除非其明显不相关(例如环境产生)。将通过主要研究者与研究的医学监督者商议,来确定由 CTCAE 定义的临床上有意义的毒性、和不良事件 (AE) 的研究药物相关性。对任何在研究期间展示临床上显著出血的个体详查适当研究药物冲洗期后的相关凝血因子和血小板功能。

[0324] 研究持续时间

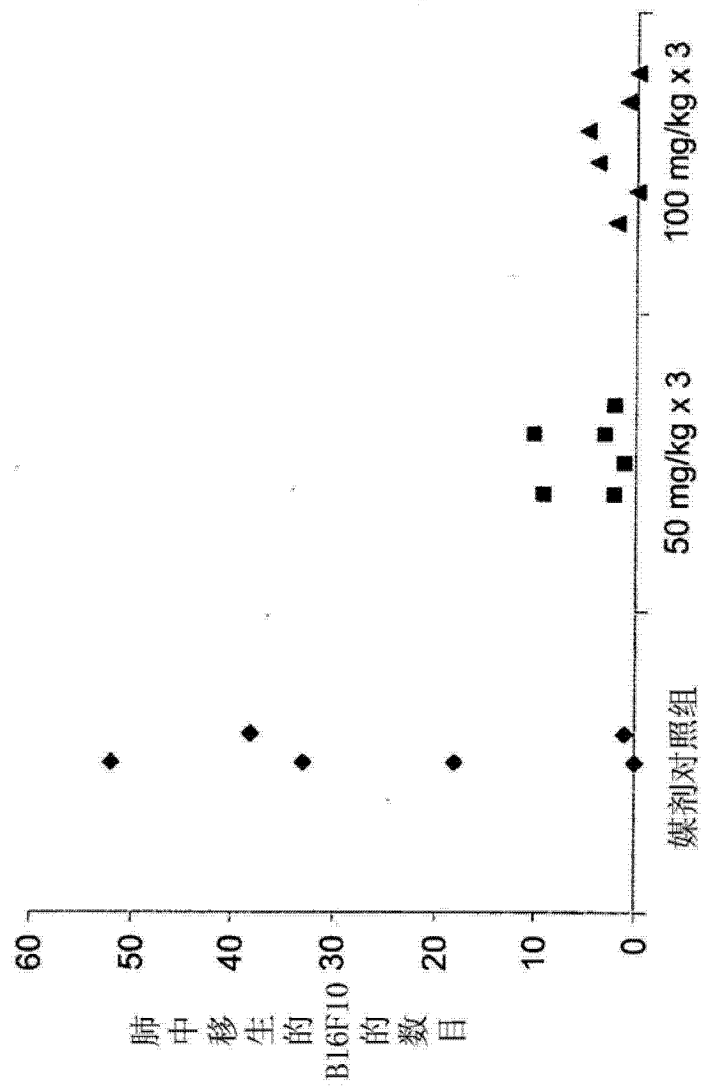
[0325] 每个群组 15 ± 2 天

[0326] 研究人数

[0327] 约 20 到 40 个 18 到 65 岁的健康成年男性或女性(每个剂量群组 4 到 8 个个体)。

- [0328] 研究终点：
- [0329] 主要终点
- [0330] a. 药理学活性剂量（定义为使任何个体的群组平均峰值 INR ≥ 2.0 或峰值 INR ≥ 3.0 的第一剂量）或 MTD 和相关 DLT (CTCAE 级别 ≥ 2 的毒性，不管起因如何）。
- [0331] 次要终点：
- [0332] a. 不良事件概况；
- [0333] b. 如实例 7 中所述的组合物的血浆 C_{max} 、 T_{max} 、半衰期和 AUC；
- [0334] c. 如实例 7 中所述的组合物的尿排泄。
- [0335] 研究药物、剂量、途径、方案
- [0336] 以如下五个剂量群组的单剂量方案皮下投与因子 VIIa 调节剂，即如实例 7 中所述的组合物：0.05mg/kg、0.20mg/kg、0.80mg/kg、2.0mg/kg 和 3.0mg/kg。
- [0337] 探访时间表
- [0338] 筛选探访和研究第 1、2、3 和 15 ± 2 天。根据实验值可能需要其它时期。
- [0339] 评估
- [0340] 安全评估将由不良事件、生命体征、心电图、实验室评估（包括血清化学清单、血液清单、凝血清单和尿分析）和注射部位评估组成。
- [0341] 收集血液和尿进行药物动力学评估。
- [0342] 入选标准
- [0343] 为合格参与此研究，个体必须满足所有以下标准：
- [0344] a. 包括 18 到包括 65 岁的健康女性或男性。
- [0345] b. 体重指数为包括 18.5–包括 30.0kg/m²。
- [0346] c. 正常基线凝血或研究者认为临床上不显著。
- [0347] d. PT11.5–14.5 秒和 aPTT22–37 秒。
- [0348] e. 能够理解此项研究，愿意参与研究，并能够提供关于参与的书面知情同意。
- [0349] f. 身体健康（即，无证据显示临床上显著的潜在医学病状）。如果未进行药物治疗，那么允许稳定且得到良好控制的高血压。
- [0350] g. 女性必须至少 12 个月无月经或已经实施全子宫切除术。
- [0351] h. 可进行随后评估，持续 15 ± 2 天。
- [0352] i. 在 15 ± 2 天研究期间同意不参与身体接触运动或剧烈活动。
- [0353] 排除标准
- [0354] 满足任一个以下标准的个体都将从此研究中排除：
- [0355] a. 具有在主要研究者看来可界定为“身体不健康”的任何临床上显著的医学病状的病史。
- [0356] b. 在试验期间，计划任选的外科手术、牙齿加工或区域麻醉。
- [0357] c. 已知具有外科手术或分娩（需要输血）后或拔牙（需要缝合）后临床上显著出血的病史。
- [0358] d. 已知具有临床上显著的周期性出血事件的病史。
- [0359] e. 已知具有先天性凝血因子缺乏的病史。
- [0360] f. 已知患有后天性或遗传性血小板病症。

- [0361] g. 已知具有免疫缺乏的病史。
- [0362] h. 已知血管异常。
- [0363] i. 在 6 个月内有任任何重大损伤或外科手术,或研究持续时间内计划活组织检查。
- [0364] j. 用包括抗凝血剂(例如香豆灵(Coumadin))和抗血小板药(例如阿司匹林(aspirin))的口服抗血栓形成剂正在进行治疗,或需要这些药剂。
- [0365] k. 在整个研究持续期间,性活跃的男性不愿使用充分避孕保护措施或不愿避免精子捐赠。
- [0366] l. 在进入研究的 3 天内,存在头痛、鼻炎、咳嗽、喉咙痛、发热、恶心和/或呕吐的任何急性症状。
- [0367] m. 在进入研究的 14 天内使用阿司匹林或其它非类固醇消炎剂(NSAID),或计划在研究持续时间内使用。
- [0368] n. 在进入研究的 3 天内使用酒、烟或其它药物(处方或非处方),或计划在研究持续时间内使用。
- [0369] o. 不受控制的高血压(心脏收缩压 > 160 或心脏舒张压 > 100)。
- [0370] p. 阳性粪便隐血试验。
- [0371] q. 在筛选时经实验室试验确认,患 B 或 C 慢性活动性肝炎。
- [0372] r. 在筛选时经实验室试验确认,有 HIV 感染。
- [0373] s. 肾功能不全(BUN 或肌酐 $>$ 正常值上限[ULN])。
- [0374] t. 有肝病(AST、ALT、碱性磷酸酶、总胆红素或 GGT $>$ ULN)。
- [0375] u. 对全身性抗凝血有禁忌。
- [0376] v. 贫血(Hgb $< 12\text{gm/dL}$)。
- [0377] w. 有血小板减少症(血小板计数 $< 150,000/\mu\text{L}$)。
- [0378] x. 有血尿(微观)。
- [0379] y. 在登记前的 30 天内参与任何有关研究装置、药物治疗、生物或其它药剂的研究,或在研究持续时间内计划参与。
- [0380] z. 参与此研究的先前群组。
- [0381] 本文所述的实例和实施例仅出于说明的目的,且各种修改或变化包括在本申请案的精神及范围以及随附权利要求书的范围内。



式I化合物在小鼠中B16F10黑色素瘤细胞的肺转移中的使用

图 1

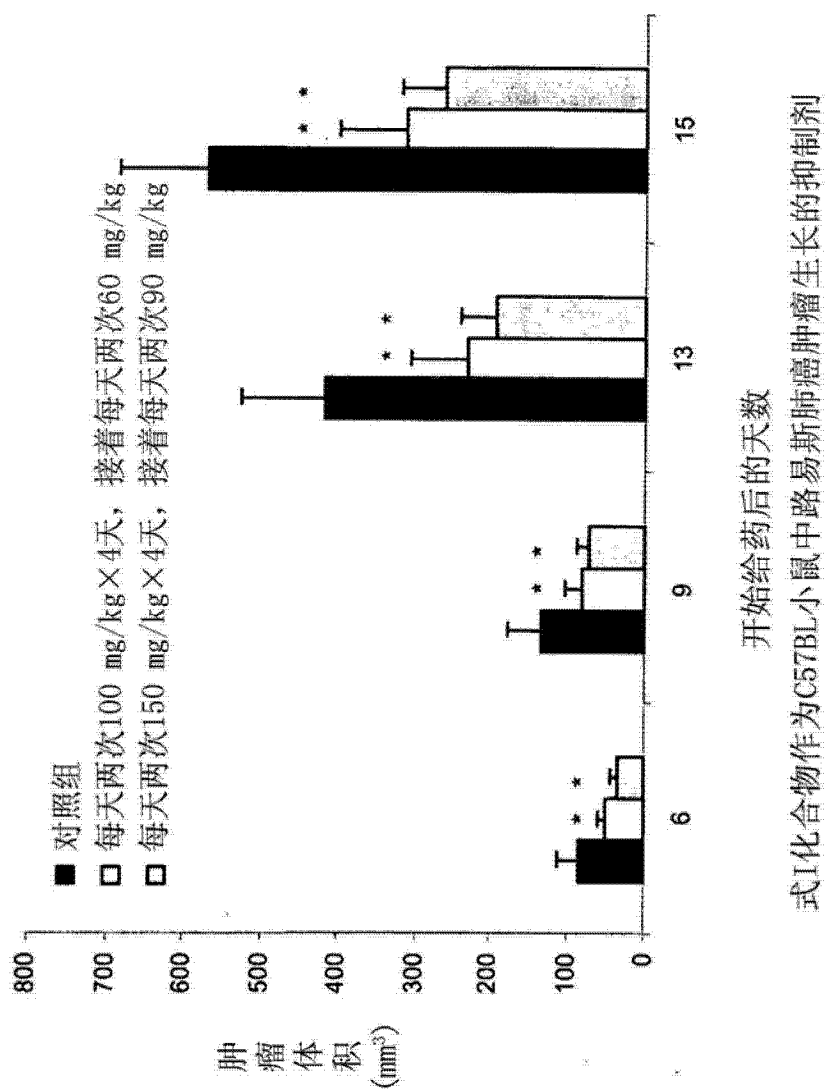
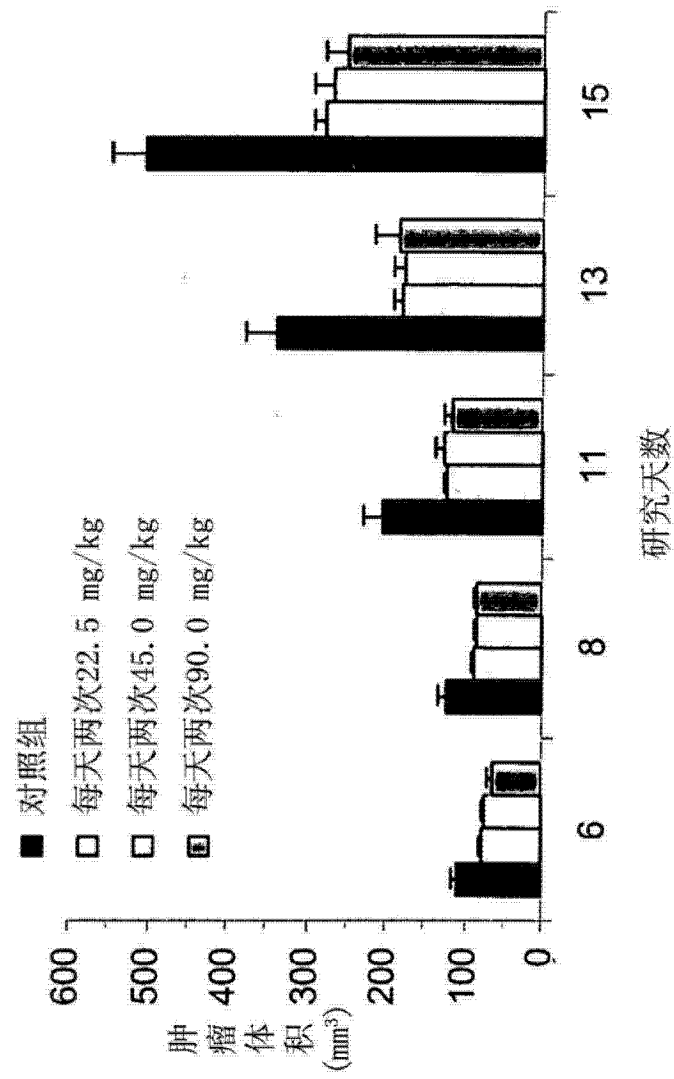
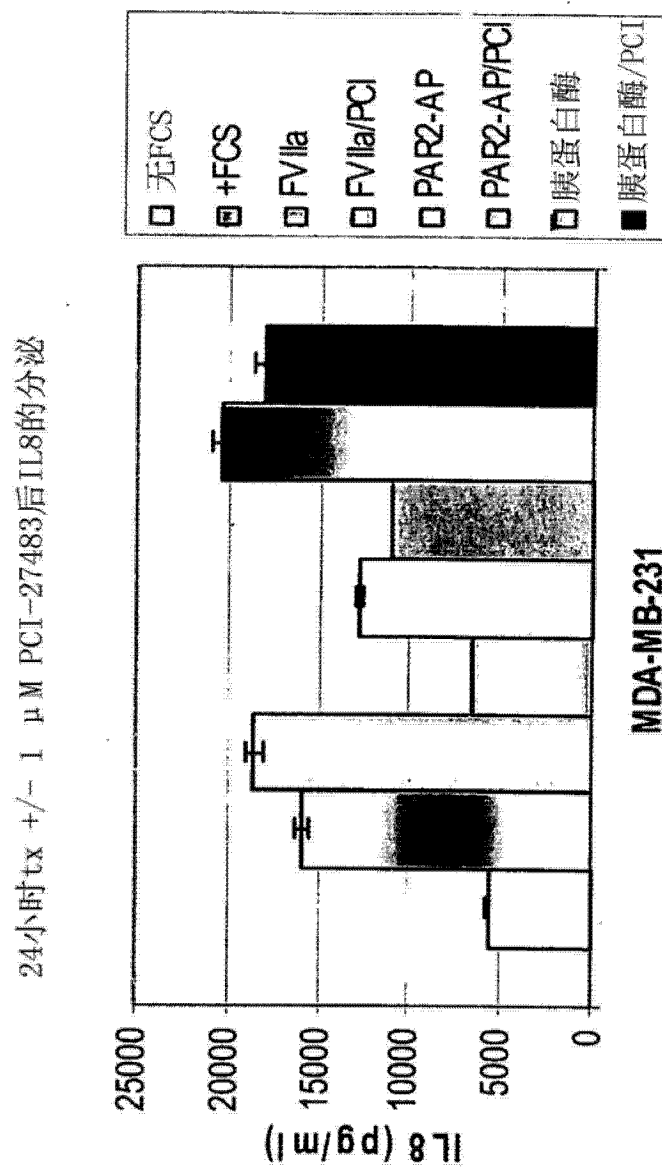


图 2



式I化合物作为C57BL小鼠中路易斯肺癌肿瘤生长的抑制剂

图 3



式I化合物展示MDA-MB-231人类乳腺癌细胞中FVIIa诱发的IL-8反应

图 4

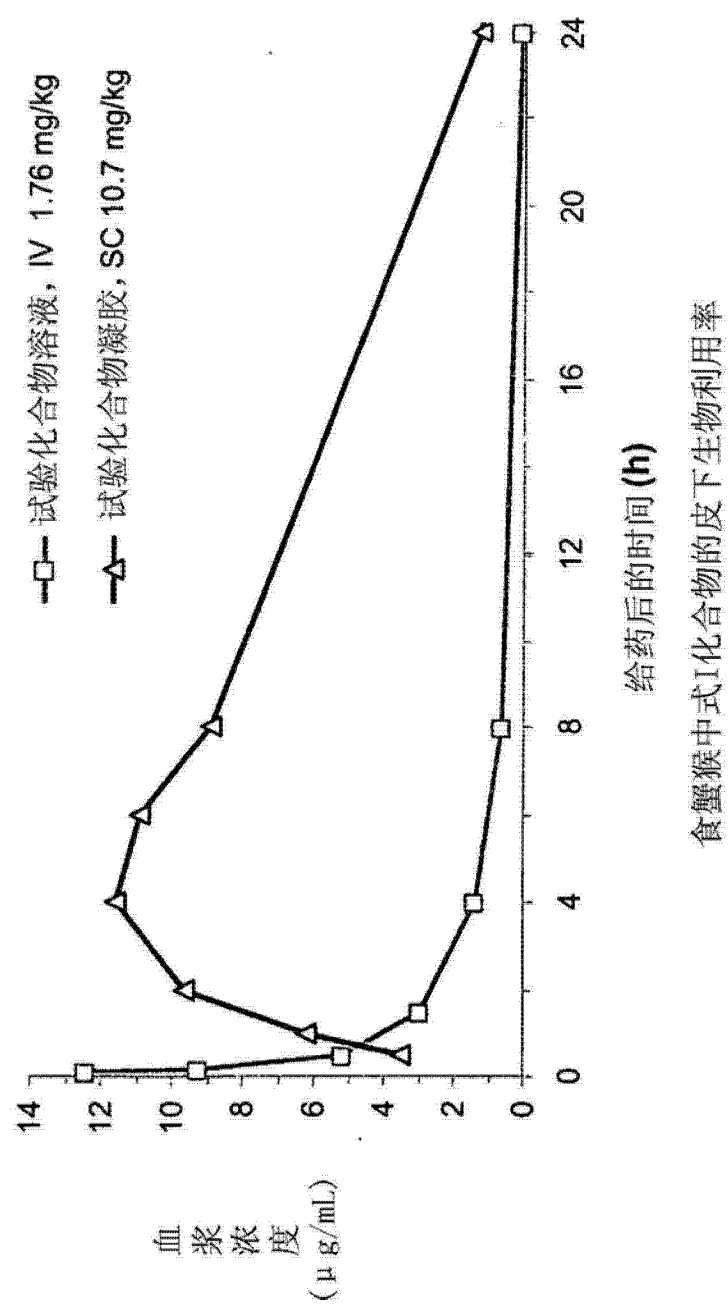
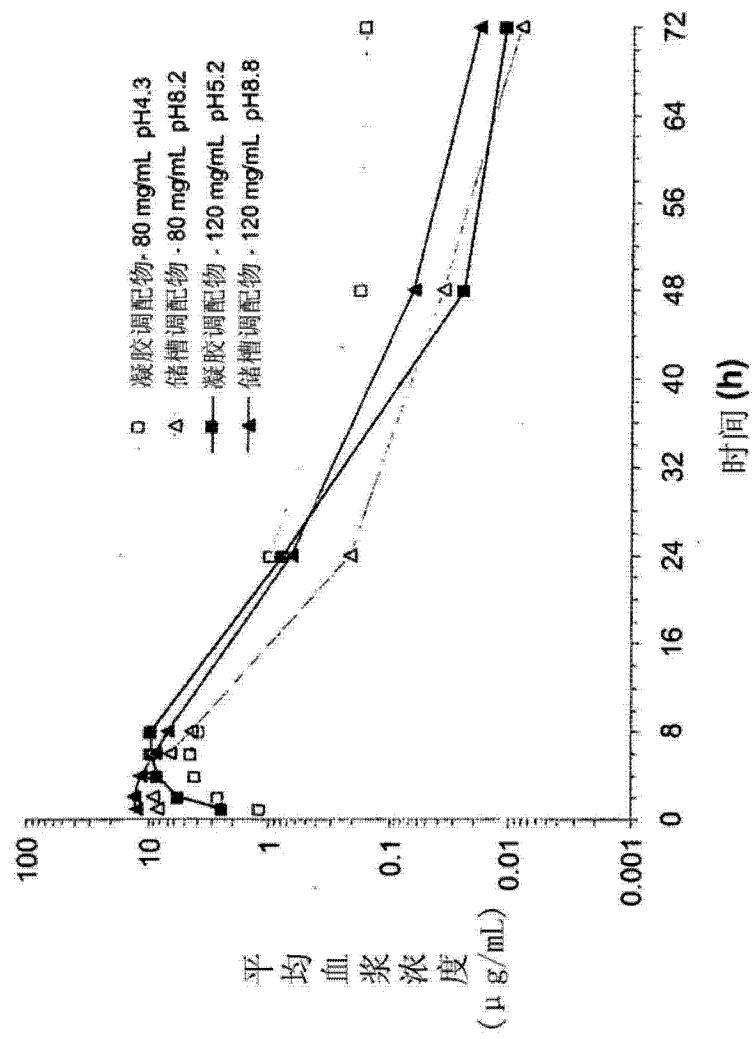


图 5



兔中式I化合物在皮下投与后的浓度

图 6

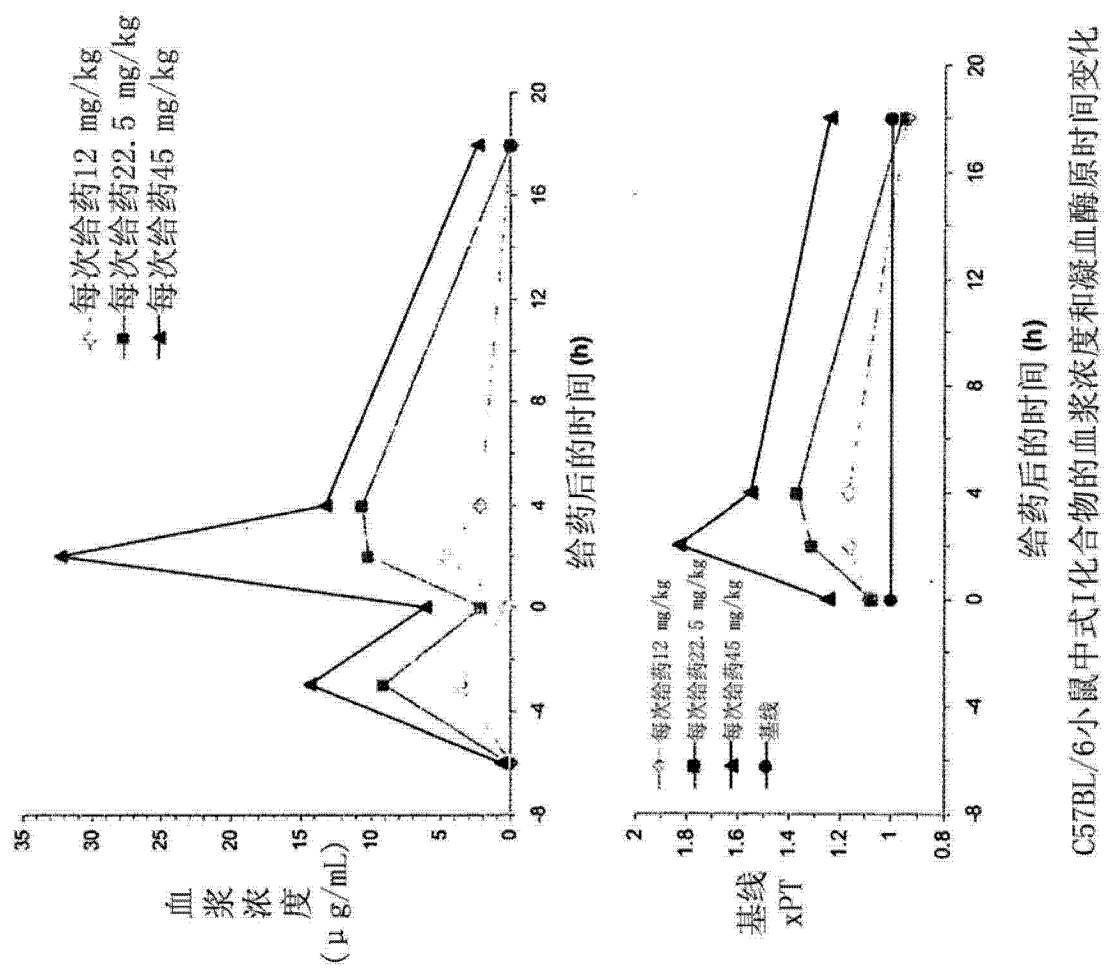


图 7

正常上皮细胞	过度表达 $\Delta+1$ (肿瘤%)	过度表达 $\Delta+2$ (肿瘤%)
0	0	0
50	30	70
10	10	30

N=10

正常上皮细胞	过度表达 $\Delta+1$ (肿瘤%)	过度表达 $\Delta+2$ (肿瘤%)
0	0	0
50	30	70
10	10	30

图 8

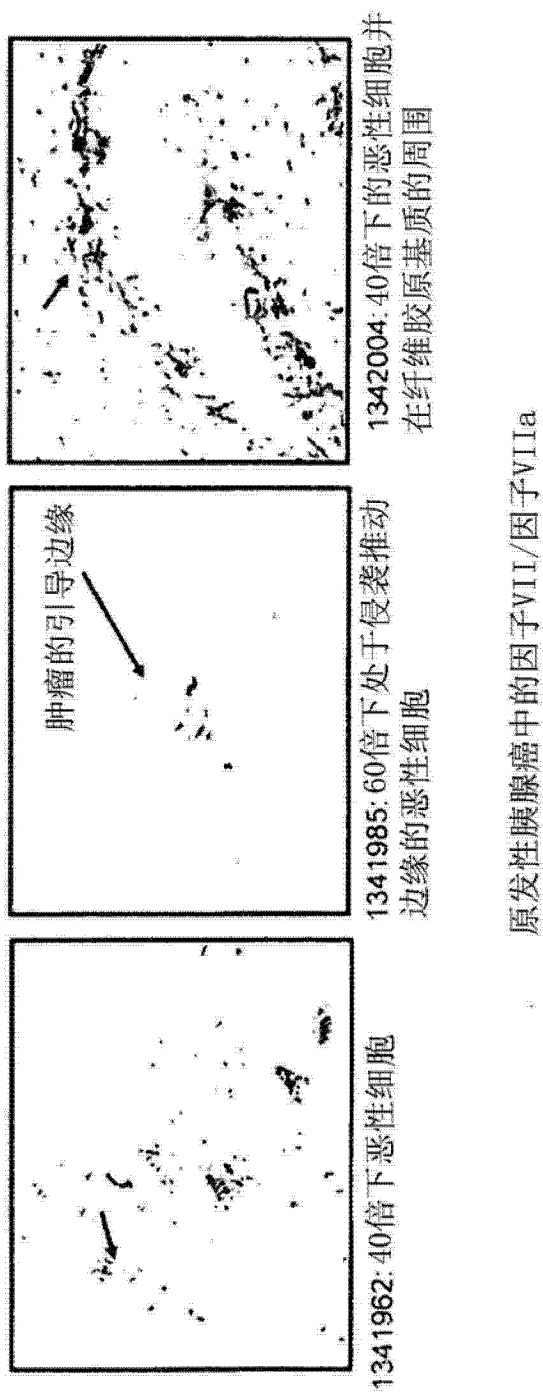


图 9

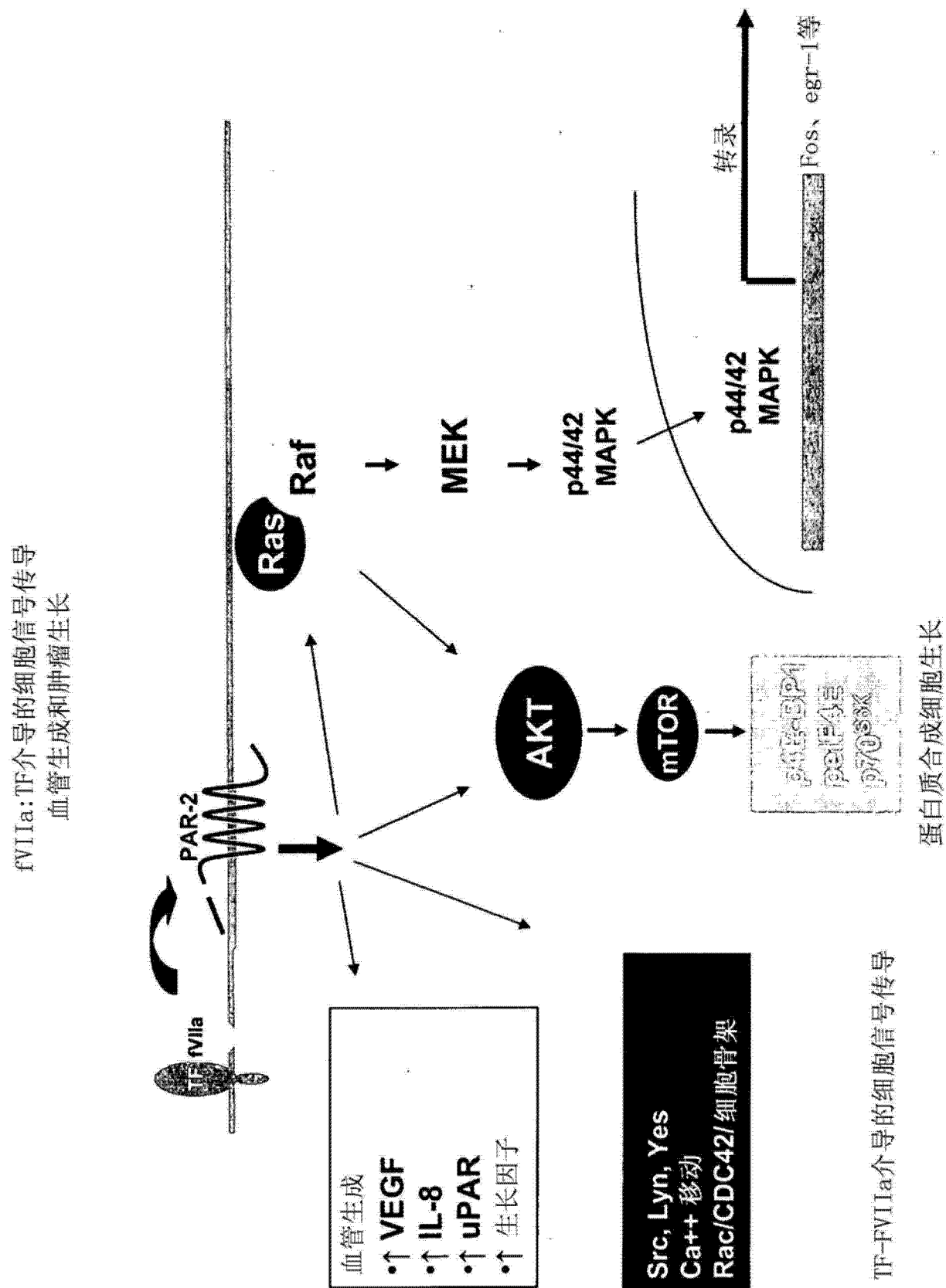


图 10