



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104168884 A
(43) 申请公布日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201280065749. 3
(22) 申请日 2012. 10. 31
(30) 优先权数据
61/554, 344 2011. 11. 01 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014. 07. 01
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/062845 2012. 10. 31
(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/067043 EN 2013. 05. 10
(71) 申请人 细胞基因公司
地址 美国新泽西州
(72) 发明人 凯尔·J·麦克白 亚伦·N·恩古耶
乔治·德马蒂诺
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262
代理人 王思琪 郑霞

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006. 01)
A61K 31/7068 (2006. 01)
A61P 35/00 (2006. 01)
A61K 31/282 (2006. 01)
A61K 31/337 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书85页 附图4页

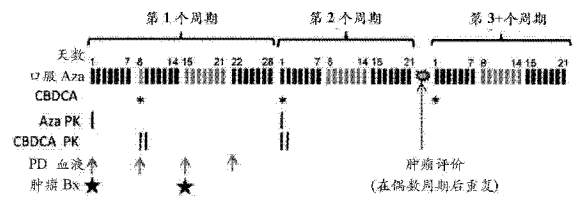
(54) 发明名称

使用胞苷类似物的口服制剂治疗癌症的方法

(57) 摘要

本文提供治疗患有癌症例如复发性或难治性实体瘤的对象的方法,其中所述方法包括给予对象胞苷类似物。在某些方法中,胞苷类似物单独或与一种或多种抗癌剂组合给予。还提供使用胞苷类似物治疗尤其包括与细胞增殖异常相关的病症、血液系统疾病和免疫性疾病在内的疾病或病症的方法。在某些方法中,胞苷类似物被配制成药片剂型并口服给予。

1 期 A 组的给药和采样方案



1. 用于治疗患有癌症的对象的方法,其中所述方法包括口服给予对象包含胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物;所述方法还任选包括给予至少一种其它治疗剂。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述癌症是复发性或难治性实体瘤。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述癌症是膀胱癌、卵巢癌、肺癌、胰腺癌或结肠直肠癌。

4. 权利要求 1-3 中任一项的方法,其中所述其它治疗剂是抗癌剂。

5. 权利要求 4 的方法,其中所述其它治疗剂是铂剂。

6. 权利要求 5 的方法,其中所述其它治疗剂是卡铂。

7. 权利要求 4 的方法,其中所述其它治疗剂是紫杉烷类。

8. 权利要求 7 的方法,其中所述其它治疗剂是紫杉醇。

9. 权利要求 7 的方法,其中所述其它治疗剂是紫杉醇蛋白质结合粒子。

10. 权利要求 7 的方法,其中所述其它治疗剂是 Abraxane。

11. 权利要求 1-10 中任一项的方法,其中所述方法包括以下相继步骤:

(i) 将胞苷类似物给予对象持续 1、2、3、4、5、6 或 7 天;和

(ii) 将其它治疗剂给予对象持续一日或多日。

12. 权利要求 11 的方法,其中所述其它治疗剂经胃肠外给予。

13. 权利要求 11 的方法,其中所述其它治疗剂经口服给予。

14. 权利要求 11-13 中任一项的方法,其中步骤 (ii) 还包括口服给予胞苷类似物持续 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 天。

15. 权利要求 11-13 中任一项的方法,其中所述方法包括以下相继步骤:

(i) 将胞苷类似物给予对象持续 7 天;

(ii) 将其它治疗剂给予对象持续 1 天;

(iii) 将胞苷类似物给予对象持续 6 天;和

(iv) 在 7 天休息期后,重复步骤 (i)-(iii)。

16. 权利要求 11-13 中任一项的方法,其中所述方法包括以下相继步骤:

(i) 将胞苷类似物给予对象持续 7 天;

(ii) 将胞苷类似物和其它治疗剂给予对象持续 1 天;

(iii) 将胞苷类似物给予对象持续 6 天;和

(iv) 在 7 天休息期后,重复步骤 (i)-(iii)。

17. 权利要求 11-13 中任一项的方法,其中所述方法包括以下相继步骤:

(i) 将胞苷类似物给予对象持续 7 天;

(ii) 将胞苷类似物和其它治疗剂给予对象持续 1 天;

(iii) 将胞苷类似物给予对象持续 6 天;

(iv) 将其它治疗剂给予对象持续 1 天;和

(v) 在 6 天休息期后,重复步骤 (i)-(iv)。

18. 权利要求 11-13 中任一项的方法,其中所述方法包括以下相继步骤:

(i) 将胞苷类似物给予对象持续 7 天;

(ii) 将胞苷类似物和其它治疗剂给予对象持续 1 天;

- (iii) 将胞苷类似物给予对象持续 6 天；
- (iv) 将其它治疗剂给予对象持续 1 天；
- (v) 在 6 天休息期后,将胞苷类似物和其它治疗剂给予对象持续 1 天；
- (vi) 将胞苷类似物给予对象持续 6 天 ;和
- (vii) 重复步骤 (ii)-(vi)。

19. 权利要求 1-10 中任一项的方法,其中所述方法包括将胞苷类似物给予对象持续至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天或至少 7 天后,将其它治疗剂给予对象。

20. 权利要求 19 的方法,其中所述其它治疗剂经胃肠外给予持续一日或多日。

21. 权利要求 19 的方法,其中所述其它治疗剂经口服给予持续一日或多日。

22. 权利要求 1-21 中任一项的方法,其中所述包含胞苷类似物的药物组合物是片剂。

23. 权利要求 1-21 中任一项的方法,其中所述包含胞苷类似物的药物组合物是胶囊剂。

24. 权利要求 1-23 中任一项的方法,其中所述药物组合物包含约 100mg、约 200mg、约 300mg、约 400mg、约 500mg 或约 600mg 的胞苷类似物。

25. 权利要求 24 的方法,其中所述药物组合物包含约 200mg 的胞苷类似物。

26. 权利要求 24 的方法,其中所述药物组合物包含约 300mg 的胞苷类似物。

27. 权利要求 1-26 中任一项的方法,其中所述对象是人。

28. 权利要求 1-27 中任一项的方法,其中所述胞苷类似物是 5- 氮杂胞苷。

29. 权利要求 1-27 中任一项的方法,其中所述胞苷类似物是地西他滨。

使用胞苷类似物的口服制剂治疗癌症的方法

[0001] 本申请要求 2011 年 11 月 1 日提交的美国临时专利申请号 61/554,344 的优先权, 所述申请通过引用以其整体结合到本文中。

I. 发明领域

[0002] 本文提供使用胞苷类似物或其盐、溶剂化物或水合物治疗、预防或管理癌症的方法。还提供使用胞苷类似物或其盐、溶剂化物或水合物治疗、预防或管理疾病或病症、尤其包括细胞增殖异常相关病症、血液系统疾病和免疫性疾病的方法。在某些方法中, 胞苷类似物被配制成口服剂型并口服给予。在某些方法中, 胞苷类似物单独或与一种或多种抗癌剂组合给予。

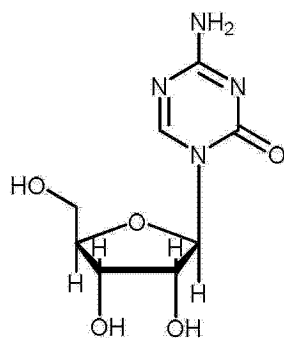
II. 发明背景

[0004] 癌症是一种主要的全球公共健康问题; 仅在美国, 预计 2005 年大约 570,000 例癌症相关死亡。参见例如 Jemal 等, CA Cancer J. Clin. 55(1):10-30(2005)。医学文献中描述了许多癌症类型。实例包括癌症血癌、骨癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、脑癌和肠癌。癌症发病率随总体人口老龄化和新癌症形式的出现而持续攀升。对治疗癌症对象的有效疗法存在持续需求。

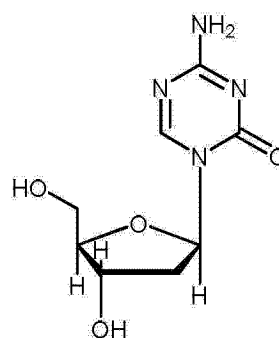
[0005] 临床上已使用核苷类似物治疗病毒感染和某些癌症。大多数核苷类似物归类为抗代谢药。在它们进入细胞后, 核苷类似物相继被磷酸化为核苷 5'-一磷酸、核苷 5'-二磷酸和核苷 5'-三磷酸。

[0006] 核苷类似物 5-氮杂胞苷(亦称为 4-氨基-1-β-D-呋喃核糖基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮; 国家服务中心命名(National Service Center designation)NSC-102816; CAS 登记号 320-67-2; 阿扎胞苷; Aza 和 AZA; 现以 VIDAZA® 销售)和 2'-脱氧-5-氮杂胞苷(亦称为 5-氮杂-2'-脱氧胞苷、地西他滨、5-氮杂-CdR、Dac 和 DAC, 现以 DACOGEN® 销售)是经美国食品与药物管理局批准(U.S. Food and Drug Administration)用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的 DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂。阿扎胞苷和地西他滨是胞苷类似物; 这些胞苷类似物与其相关的天然核苷之间的结构差异是胞嘧啶环 5 位上存在氮代替了碳。阿扎胞苷可定义为分子式为 C₈H₁₂N₄O₅, 分子量为 244.21 克/摩尔, 结构如下所示。地西他滨可定义为分子式为 C₈H₁₂N₄O₄, 分子量为 228.21 克/摩尔, 结构如下所示。

[0007]



阿扎胞苷



地西他滨

[0008] 在掺入复制中的 DNA 后,5- 氮杂胞苷或 5- 氮杂 -2'- 脱氧胞苷可与 DNA 甲基转移酶形成共价复合物。DNA 甲基转移酶负责新生 DNA 甲基化,并负责在复制中的 DNA 的子代 DNA 链中重新产生已建立的甲基化模式。抑制 DNA 甲基转移酶可导致 DNA 低甲基化,从而通过参与正常细胞周期调节、分化和死亡的基因的重新表达而使正常功能恢复到形态发育异常的免疫细胞。胞苷类似物的细胞毒性作用可引起不再响应正常细胞生长控制机制的快速分裂细胞的死亡。与 5- 氮杂 -2'- 脱氧胞苷不同,5- 氮杂胞苷还掺入到 RNA 中。阿扎胞苷的细胞毒性作用可能由多个机制引起,包括抑制 DNA、RNA 和蛋白质合成;掺入 RNA 和 DNA 中及激活 DNA 损伤途径。

[0009] 5- 氮杂胞苷和 5- 氮杂 -2'- 脱氧胞苷已在临床试验中经过测试,并在例如骨髓增生异常综合征 (MDS)、急性髓细胞白血病 (AML)、慢性髓细胞白血病 (CML)、急性淋巴细胞白血病 (ALL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的治疗中显示出显著活性。参见例如 Aparicio 等, Curr. Opin. Invest. Drugs 3(4):627-33(2002)。5- 氮杂胞苷已进行了 NCI 赞助的治疗 MDS 的试验,并获准用于治疗 MDS 的所有 FAB 亚型。参见例如 Kornblith 等, J. Clin. Oncol. 20(10):2441-2452(2002); Silverman 等, J. Clin. Oncol. 20(10):2429-2440(2002)。5- 氮杂胞苷可通过其细胞毒活性及其对 DNA 甲基转移酶的抑制,减少向 AML 的转化来改变 MDS 的自然进程。在 III 期研究中,皮下给予 5- 氮杂胞苷显著延长患有更高危 MDS 的对象的生存期和向 AML 转化或死亡的时间。参见例如 P. Fenaux 等, Lancet Oncol., 2009, 10(3):223-32; Silverman 等, Blood 106(11): 摘要 2526(2005)。

[0010] 胞苷类似物类别的其它成员包括例如:1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(阿糖胞苷或 ara-C);假异胞苷(psi ICR);5-氟-2'-脱氧胞苷(FCdR);2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷(吉西他滨);5-氮杂-2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷;5-氮杂-2'-脱氧-2'-氟胞苷;1-β-D-呋喃核糖基-2(1H)-嘧啶酮(Zebularine);2',3'-二脱氧-5-氟-3'-硫杂胞苷(Emtriva);2'-环胞苷(安西他滨);1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-5-氮杂胞嘧啶(法扎拉滨或 ara-AC);6-氮杂胞苷(6-氮杂-CR);5,6-二氢-5-氮杂胞苷(dH-氮杂-CR);N⁴-戊氧基羰基-5'-脱氧-5-氟胞苷(卡培他滨);N⁴-十八烷基-阿糖胞苷和反油酸阿糖胞苷。

[0011] 5- 氮杂胞苷和某些其它胞苷类似物获准用于皮下 (SC) 或静脉内 (IV) 给药以治疗某些增殖性病症。口服给予胞苷类似物例如通过消除可能随 SC 给药而出现的注射部位反应和 / 或通过允许患者顺应性改进,可能更合乎需要和便于患者和医生。然而,由于化学不稳定性、酶不稳定性和 / 或渗透性差的综合作用所致,口服递送胞苷类似物已被证实是困难的。例如,胞苷类似物被视为酸不稳定的,在酸性的胃环境中不稳定。开发胞苷类似物

的口服剂型的以往尝试要求药芯有肠溶包衣,以防止活性药物成分(API)在胃中发生治疗上不能接受的水解(这是可理解的和可接受的),使得药物优选被胃肠道下部的特定区域(例如小肠中的空肠)吸收。参见例如 Sands 等,美国专利公开号 2004/0162263(申请号 10/698,983)。另外,本领域普遍接受的观点是在配制期间水会导致胞苷类似物不利的水解降解,随之影响剂型中 API 的稳定性。因此,应用到用于胞苷类似物的预期口服输送的药芯的包衣之前只限于有机溶剂型系统,以尽量减少 API 暴露于水中。

[0012] III. 发明概述

[0013] 本文提供使用胞苷类似物或其盐、溶剂化物或水合物用于治疗、预防或管理癌症的方法。还提供使用胞苷类似物或其盐、溶剂化物或水合物以治疗、预防或管理疾病和病症、尤其包括细胞增殖异常相关病症、血液系统疾病和免疫性疾病的方法。在一个实施方案中,癌症是实体瘤。在一个实施方案中,癌症是复发性的或难治性的。在一个实施方案中,癌症尤其是乳腺癌、肺癌、头颈部癌、卵巢癌、睾丸癌、前列腺癌、胃肠系统癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、结肠癌、肾癌、膀胱癌、脑癌、皮肤癌或骨癌。在一个实施方案中,癌症是血癌或淋巴瘤。在具体的实施方案中,癌症是复发性或难治性实体瘤。在具体的实施方案中,癌症是膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌、头颈部癌、乳腺癌或皮肤癌。在具体的实施方案中,癌症是膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌或结肠癌。

[0014] 在一个实施方案中,胞苷类似物被配制成本文提供的口服剂型(例如片剂或胶囊剂)。在一个实施方案中,将胞苷类似物口服给予有需要的对象。在一个实施方案中,将胞苷类似物给予有需要的对象持续一段时间。在一个实施方案中,将胞苷类似物周期性给予有需要的对象(例如给药持续一日或多日,随后为休息期)。在一个实施方案中,将胞苷类似物在多个给药周期给予有需要的对象。

[0015] 在一个实施方案中,将胞苷类似物作为单一药剂给予有需要的对象。在一个实施方案中,胞苷类似物与一种或多种其它的抗癌剂组合给予,所述其它抗癌剂尤其包括但不限于卡铂、紫杉醇或 Abraxane[®](紫杉醇蛋白质结合粒子)。在一个实施方案中,其它抗癌剂是烷化剂、细胞毒性剂、抗血管生成剂、抗微管蛋白剂、抗代谢药、激酶抑制剂、生物制剂或任何其它已知的抗癌剂(例如本文其它部分提供的抗癌剂)。在某些实施方案中,除胞苷类似物或一种或多种其它的抗癌剂以外,还将镇吐药给予有需要的对象。

[0016] 在一个实施方案中,胞苷类似物口服或胃肠外给予。在一个实施方案中,胞苷类似物口服给予。在具体的实施方案中,5-氮杂胞苷口服给予。在一个实施方案中,其它抗癌剂口服或胃肠外给予。在一个实施方案中,胞苷类似物通过与一种或多种其它抗癌剂相同的途径给予。在一个实施方案中,胞苷类似物通过与一种或多种其它抗癌剂不同的途径给予(例如一种口服给予,另一种胃肠外给予)。

[0017] 在一个实施方案中,胞苷类似物以特定的给药周期给予。在一个实施方案中,胞苷类似物和一种或多种其它的抗癌剂(包括但不限于卡铂、紫杉醇或 Abraxane[®])以特定的给药周期联合给予。在具体的实施方案中,先将胞苷类似物给予有需要的对象达一日或多日(例如 7 天以上),再将一种或多种其它的抗癌剂给予对象(例如从治疗周期第 8 天以上开始)。在具体的实施方案中,在将一种或多种其它的抗癌剂给予对象时,也将胞苷类似物给予对象。在具体的实施方案中,在将一种或多种其它的抗癌剂给予对象时,不同时将胞苷

类似物给予对象。

[0018] 在一个实施方案中,本文提供包含胞苷类似物的药物组合物,其中在口服给予时组合物基本在胃中释放 API。在一个实施方案中,本文提供包含胞苷类似物的药物组合物,其中在口服给予时组合物基本在胃和上肠中释放 API。还提供用于制备组合物的方法和使用组合物治疗、预防或管理疾病或病症(包括癌症、细胞增殖异常相关病症、实体瘤和血液系统疾病)的方法。

[0019] 在某些实施方案中,胞苷类似物是 5-氮杂胞苷。在其它实施方案中,胞苷类似物是 5-氮杂-2'-脱氧胞苷(地西他滨或 5-氮杂-CdR)。在另外其它的实施方案中,胞苷类似物是例如:1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(阿糖胞苷或 ara-C);假异胞苷(psi-ICR);5-氟-2'-脱氧胞苷(FCdR);2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷(吉西他滨);5-氮杂-2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷;5-氮杂-2'-脱氧-2'-氟胞苷;1-β-D-呋喃核糖基-2(1H)-嘧啶酮(Zebularine);2',3'-二脱氧-5-氟-3'-硫杂胞苷(Emtriva);2'-环胞苷(安西他滨);1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-5-氮杂胞嘧啶(法扎拉滨或 ara-AC);6-氮杂胞苷(6-氮杂-CR);5,6-二氢-5-氮杂胞苷(dH-氮杂-CR);N⁴-戊氧基羰基-5'-脱氧-5-氟胞苷(卡培他滨);N⁴-十八烷基-阿糖胞苷;反油酸阿糖胞苷或其衍生物或相关类似物。

[0020] 本文的某些实施方案提供是包含胞苷类似物的单一单位剂型的组合物。本文的某些实施方案提供非肠溶衣的组合物。本文的某些实施方案提供是包含胞苷类似物的片剂的组合物。本文的某些实施方案提供是包含胞苷类似物的胶囊剂的组合物。在某些实施方案中,单一单位剂型任选还含有一种或多种赋形剂。在某些实施方案中,片剂任选还含有一种或多种赋形剂。在其它实施方案中,胶囊剂任选还含有一种或多种赋形剂。在某些实施方案中,组合物是口服给予时 API 立即释放的片剂。在其它实施方案中,组合物是 API 基本上在胃中控释的片剂。在其它实施方案中,组合物是 API 基本上在胃和上肠中控释的片剂。在某些实施方案中,组合物是口服给予时 API 立即释放的胶囊剂。在其它实施方案中,组合物是 API 基本上在胃中控释的胶囊剂。在其它实施方案中,组合物是 API 基本上在胃和上肠中控释的胶囊剂。在具体的实施方案中,片剂含有包含胞苷类似物的药芯和任选还含有药芯的包衣,其中使用含有溶剂(例如水)或非水溶剂(例如乙醇)将包衣材料涂在药芯上。

[0021] 本文的某些实施方案提供制备欲用于口服递送的胞苷类似物的制剂的方法。还提供含有包装材料、胞苷类似物的口服制剂和标签的制品,所述标签表明制剂用于治疗、预防或管理某些疾病或病症,包括例如癌症、细胞增殖异常相关病症、实体瘤、血液系统疾病或免疫性疾病。

[0022] 本文的某些实施方案提供使用本文提供的制剂治疗、预防或管理疾病或病症的方法,所述疾病或病症包括例如癌症、细胞增殖异常相关病症、实体瘤、血液系统疾病或免疫性疾病。在某些实施方案中,将胞苷类似物的制剂口服给予有需要的对象以治疗、预防或管理癌症或血液系统疾病,例如 MDS、AML、ALL、CML、NHL、白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤;或实体瘤,例如肉瘤、黑素瘤、癌或尤其是结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、胃肠系统癌、肾癌、膀胱癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、睾丸癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、头颈部癌、脑癌、皮肤癌或骨癌。在具体的实施方案中,癌症是膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌、头颈部癌、乳腺癌或皮肤癌。在具体的实施方案中,癌症是膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌或结肠癌。在某些实施方案中,癌症是难治性的。在某些实施方案中,癌症是复发性的。在

某些实施方案中,癌症是转移性的。在某些实施方案中,将胞苷类似物的制剂口服给予有需要的对象以治疗、预防或管理免疫性疾病。在某些实施方案中,本文提供的口服制剂与一种或多种治疗剂联合给予以在有需要的对象中提供协同治疗作用。在某些实施方案中,本文提供的口服制剂与一种或多种治疗剂联合给予以在有需要的对象中提供复敏作用。联合给予的药剂可以是本文所述的癌症治疗剂。在某些实施方案中,联合给予的药剂例如可口服或通过注射给予。在某些实施方案中,胞苷和 / 或联合给予的药剂可周期性给予。

[0023] 在具体的实施方案中,本文提供含有 5- 氮杂胞苷的片剂和用于制备和使用片剂以治疗、预防或管理癌症、细胞增殖异常相关病症、实体瘤或血液系统疾病的方法。在某些实施方案中,片剂任选还含有一种或多种赋形剂,例如助流剂、稀释剂、润滑剂、着色剂、崩解剂、成粒剂、粘合剂、聚合物和 / 或包衣剂。可用于制备某本文提供的某些制剂成分的实例描述于例如 Etter 等,美国专利公开号 2008/0057086(申请号 11/849, 958) 和 Etter 等,美国专利公开号 2009/0286752(申请号 12/466, 213), 两个专利均通过引用以其整体结合到本文中。

[0024] 本文的具体实施方案尤其提供包含治疗有效量的 5- 氮杂胞苷的药物组合物。本文的具体实施方案尤其提供包含治疗有效量的 5- 氮杂胞苷的药物组合物,其中在口服给予对象后组合物基本在胃中释放 5- 氮杂胞苷。其它实施方案提供上述组合物,其:是即释组合物;没有肠溶衣(即非肠溶衣);是片剂;是胶囊剂;还包含选自本文公开的任何赋形剂的赋形剂;还包含渗透促进剂;还包含 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯;在制剂中还包含占制剂总重量约 2% 重量的渗透促进剂;基本不含胞苷脱氨酶抑制剂;基本不含四氢尿苷;具有量至少约 40mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 50mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 60mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 80mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 100mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 120mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 150mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 200mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 250mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 300mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 350mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 400mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 450mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 500mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 600mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量至少约 1000mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 40mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 50mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 60mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 80mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 100mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 120mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 150mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 200mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 250mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 300mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 350mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 400mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 450mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 500mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 600mg 的 5- 氮杂胞苷;具有量约 1000mg 的 5- 氮杂胞苷;在口服给予对象后达到至少约 200ng-hr/mL 的曲线下面积值;口服给受试者后达到至少约 400ng-hr/mL 的曲线下面积值;在口服给予对象后达到至少约 100ng/mL 的最大血浆浓度;在口服给予对象后达到至少约 200ng/mL 的最大血浆浓度;在口服给予对象后达到小于约 90 分钟的至最大血浆浓度的时间;和 / 或在口服给予对象后达到小于约 60 分钟的至最大血浆浓度的时间。

[0025] 本文的具体实施方案尤其提供用于治疗患有癌症或细胞增殖异常相关疾病的对象的方法,所述方法包括口服给予对象包含治疗有效量的 5- 氮杂胞苷的药物组合物。本文的具体实施方案尤其提供用于治疗患有癌症或细胞增殖异常相关疾病的对象的方法,所述

方法包括口服给予对象包含治疗有效量的 5- 氮杂胞苷的药物组合物, 其中组合物在口服给予对象后基本在胃中释放 5- 氮杂胞苷。本文的其它实施方案提供上述方法, 其中: 所述疾病是骨髓增生异常综合征; 所述疾病是急性髓细胞白血病; 所述疾病是癌症; 所述疾病是实体瘤; 所述疾病是膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌、头颈部癌、乳腺癌或皮肤癌; 所述疾病是膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌或结肠癌; 所述疾病是复发性或难治性实体瘤; 所述方法还包括联合给予有需要的对象选自本文公开的任何其它治疗剂的其它治疗剂; 所述组合物是即释组合物; 所述组合物没有肠溶衣; 所述组合物还包含渗透促进剂; 所述组合物还包含渗透促进剂 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯; 所述组合物在制剂中还包含占制剂总重量约 2% 重量的 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯; 所述方法还包括不与胞苷类似物联合给予胞苷脱氨酶抑制剂; 所述组合物是单一单位剂型; 所述组合物是片剂; 所述组合物是胶囊剂; 所述组合物还包含选自本文公开的任何赋形剂的赋形剂; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 40mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 50mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 60mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 80mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 100mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 120mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 150mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 200mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 250mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 300mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 350mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 400mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 450mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 500mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 600mg; 5- 氮杂胞苷的量为至少约 1000mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 40mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 50mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 60mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 80mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 100mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 120mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 150mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 200mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 250mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 300mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 350mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 400mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 450mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 500mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 600mg; 5- 氮杂胞苷的量为约 1000mg; 在口服给予对象后所述方法达到至少约 200ng-hr/mL 的曲线下面积值; 在口服给予对象后所述方法达到至少约 400ng-hr/mL 的曲线下面积值; 在口服给予对象后所述方法达到至少约 100ng/mL 的最大血浆浓度; 在口服给予对象后所述方法达到至少约 200ng/mL 的最大血浆浓度; 在口服给予对象后所述方法达到小于约 90 分钟的至最大血浆浓度的时间; 和 / 或在口服给予对象后所述方法达到小于约 60 分钟的至最大血浆浓度的时间。

[0026] IV. 附图简述

[0027] 图 1: 有关口服给予 5- 氮杂胞苷的临床研究 1 期 A 组 (Part1, Arm A) 的给药和采样方案。

[0028] 图 2: 有关口服给予 5- 氮杂胞苷的临床研究 1 期 B 组的给药和采样方案。

[0029] 图 3: 有关口服给予 5- 氮杂胞苷的临床研究 1 期 C 组的给药和采样方案。

[0030] 图 4: 有关口服给予 5- 氮杂胞苷的临床研究 A 组和 B 组的剂量水平和剂量递增规则。

[0031] 图 5: 有关口服给予 5- 氮杂胞苷的临床研究 C 组的剂量水平和剂量递增规则。

[0032] 图 6: 癌细胞中临床给药方案的建模。

[0033] V. 发明详述

[0034] 除非另有定义, 否则本文所用的全部技术和科学术语具有本领域技术人员普遍理解的相同含义。本文提及的所有出版物和专利均通过引用以其整体结合到本文中。

[0035] A. 定义

[0036] 如说明书和随附权利要求书所用,不定冠词“a”和“an”(“一个”和“一种”)和定冠词“the”(“所述”)包括复数以及单数所指物,除非文中另有明确说明。

[0037] 术语“约”或“大约”意指由本领域普通技术人员测定的某个特定数值的可接受误差,其部分取决于该值是如何测量或测定的。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在 1、2、3 或 4 标准差以内。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的 30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1% 或 0.05% 以内。

[0038] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“治疗”、“医治”和“处理”是指根除或改善疾病或病症或者与该疾病或病症有关的一个或多个症状。在某些实施方案中,该术语是指因将一种或多种预防剂或治疗剂给予患有这类疾病或病症的对象所致使疾病或病症的传播或恶化降至最低。在一些实施方案中,该术语是指在出现特定疾病的症状后,在有或没有一种或多种其它活性剂的情况下给予本文提供的化合物或剂型。

[0039] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“预防”、“防治”和“防止”是指预防疾病或病症或其一个或多个症状的发作、复发或传播。在某些实施方案中,该术语是指在出现症状之前,在有或没有一种或多种其它额外活性剂的情况下,用本文提供的化合物或剂型治疗或给予有本文提供的疾病或病症风险的对象。该术语包括抑制或减轻特定疾病的症状。在某些实施方案中,患有疾病家族史的对象是预防方案的潜在候选人。另外,具有复发性症状史的对象也是预防的潜在候选人。在这一方面,术语“预防”可与术语“预防性治疗”互换使用。

[0040] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“管理”、“控制”和“处理”是指防止或减慢疾病或病症或其一个或多个症状的进展、传播或恶化。对象获自预防剂和 / 或治疗剂的有益效果通常不会导致疾病或病症的治愈。在这一方面,术语“管理”包括治疗患有特定疾病的对象,以试图防止疾病的复发或使疾病的复发降到最低。

[0041] 本文所用的通过给予特定的药物组合物“改善”特定病症的症状是指任何减轻,不论是永久的还是临时的、持久的还是短暂的,都可归因于给予该组合物或与给予该组合物有关。

[0042] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“治疗有效量”和“有效量”的化合物意指在疾病或病症治疗或管理中足以提供治疗益处,或足以延迟与该疾病或病症有关的一个或多个症状或使之降到最低的量。“治疗有效量”和“有效量”的化合物意指治疗剂单独或与一种或多种其它药剂组合以在疾病或病症的治疗或管理中提供治疗益处的量。术语“治疗有效量”和“有效量”可包括改善整体疗法、降低或避免疾病或病症的症状或病因、或提高另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0043] 如本文所用,且除非另有说明,否则“预防有效量”的化合物是足以预防疾病或病症,或防止其复发的量。预防有效量的化合物意指治疗剂单独或与一种或多种其它药剂组合以在疾病的预防中提供预防益处的量。术语“预防有效量”可包括改善整体预防或提高另一种预防剂的预防功效的量。

[0044] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“对象”在本文定义为包括动物例如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在

具体的实施方案中,对象是人。在提及例如哺乳动物对象(例如人)时,术语“对象”和“患者”在本文中互换使用。

[0045] 本文所用“肿瘤”是指所有肿瘤性细胞生长和增殖,不论是恶性的还是良性的,以及所有癌前和癌性细胞和组织。本文所用“瘤性”是指导致组织生长异常的任何形式的失调或不受调节的细胞生长,不论是恶性的还是良性的。因此,“瘤性细胞”包括细胞生长失调或不受调节的恶性和良性细胞。

[0046] 本文所用术语“癌症”和“癌性”是指或描述通常以细胞生长不受调节为特征的哺乳动物生理病况。癌症的实例包括但不限于血源性瘤(例如淋巴瘤、白血病)和实体瘤。

[0047] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“增殖性”病症或疾病是指多细胞生物中一种或多种细胞亚型的有害细胞增殖,其对多细胞生物造成损害(即不适或预期寿命缩短)。例如如本文所用,增殖性病症或疾病包括瘤性病症和其它增殖性病症。

[0048] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“复发性”是指在治疗后癌症缓解的对象具有癌细胞复发的情况。

[0049] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“难治性”或“难治的”是指对象甚至在强化治疗后体内还留有残余癌细胞的情况。

[0050] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“耐药性”是指疾病对一种或多种药物治疗不起反应的情况。耐药性可以是固有的,这是指疾病从不对一种或多种药物起反应,或者疾病可以是获得的,这是指疾病停止对该疾病之前起反应的一种或多种药物起反应。在某些实施方案中,耐药性是固有的。在某些实施方案中,耐药性获得的。

[0051] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“抗癌剂”、“抗癌药”或“癌症治疗剂”意在包括抗增殖剂和化疗剂,包括但不限于抗代谢药(例如 5- 氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿扎胞苷、地西他滨、氟达拉滨、阿糖胞苷(亦称为胞嘧啶阿拉伯糖苷或 Ara-C) 和高剂量阿糖胞苷)、抗微管剂(例如长春花属生物碱,例如长春新碱和长春碱;和紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛)、烷化剂(例如氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、异环磷酰胺、卡莫司汀、白消安、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺和亚硝基脲类,例如卡莫司汀、洛莫司汀、氯乙亚硝脲和羟基脲)、铂剂(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂(JM-216) 和 CI-973)、蒽环类(例如多柔比星和柔红霉素)、抗肿瘤抗生素(例如丝裂霉素、博来霉素、伊达比星、阿霉素、道诺霉素(亦称为柔红霉素、红比霉素或 cerubidine) 和米托蒽醌)、拓扑异构酶抑制剂(例如依托泊苷和喜树碱)、嘌呤拮抗剂或嘧啶拮抗剂(例如 6- 巯基嘌呤、5- 氟尿嘧啶、阿糖胞苷、氯法拉滨和吉西他滨)、细胞陈化剂(例如三氧化二砷和维 A 酸)、DNA 修复酶抑制剂(例如鬼臼毒素、依托泊苷、伊立替康、托泊替康和替尼泊苷)、防止细胞存活的酶(例如天冬酰胺酶和培门冬酶)、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如伏林司他)、任何其它细胞毒性剂(例如磷酸雌莫司汀、地塞米松、泼尼莫司汀和丙卡巴肼)、激素(例如地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙、他莫昔芬、亮丙立德、氟他胺和甲地孕酮)、单克隆抗体(例如吉妥珠单抗奥佐米星、阿仑珠单抗、利妥昔单抗和钇-90- 替伊莫单抗)、免疫调节剂(例如沙利度胺和来那度胺)、Bcr-Abl 激酶抑制剂(例如 AP23464、AZD0530、CGP76030、PD180970、SKI-606、伊马替尼、BMS354825(达沙替尼)、AMN107(尼洛替尼) 和 VX-680)、激素激动剂或拮抗剂、部分激动剂或部分拮抗剂、激酶抑制剂、手术、放射疗法(例如 γ - 辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近程治疗和全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如干扰素、白介素和肿

瘤坏死因子)、高热和冷冻疗法和降低任何有害作用的作用剂(例如止吐药)。

[0052] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“联合给予”和“与……组合”包括在没有具体时限的情况下同时或序贯给予两种或更多种治疗剂,除非另有说明否则。在一个实施方案中,药剂在同一时间存在于细胞或对象体内或同一时间发挥其生物作用或治疗作用。在一个实施方案中,治疗剂在同一组合物或单位剂型中。在其它实施方案中,治疗剂在不同的组合物或单位剂型中。在某些实施方案中,可在给予第二治疗剂前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)、基本与第二治疗剂同时或在给予第二治疗剂后(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)给予第一药剂。

[0053] 本文所用术语“组合物”、“制剂”和“剂型”意在包括包含规定成分(以规定的量,如果指明的话)的组合物以及直接或间接产生于规定量的规定成分的组合的任何产品。所谓“药用”或“药学上可接受的”,欲指组合物、制剂或剂型中的任何稀释剂、赋形剂或载体与其它成分相容,并且对其接受者无害。除非另有说明,否则术语“组合物”、“制剂”和“剂型”在本文中可互换使用。

[0054] 术语“立即释放/即释”当在本文提及本文提供的组合物、制剂或剂型使用时,意指组合物、制剂或剂型不含用作在口服给予后在空间和/或时间上延迟一些或全部API从该组合物、制剂或剂型中释放的成分(例如包衣材料)。在某些实施方案中,即释组合物、制剂或剂型是在口服给予后基本在胃中释放API的组合物、制剂或剂型。在某些实施方案中,即释组合物、制剂或剂型是在口服给予后基本在胃或上肠中释放API的组合物、制剂或剂型。在具体的实施方案中,即释组合物、制剂或剂型不是延缓释放的组合物、制剂或剂型。在具体的实施方案中,即释组合物、制剂或剂型是不包含肠溶衣的组合物、制剂或剂型。

[0055] 术语“非肠溶衣”当在本文使用时,是指不含用于在胃以外(例如在肠中)释放活性成分的包衣材料的药物组合物、制剂或剂型。在某些实施方案中,非肠溶衣组合物、制剂或剂型被设计成基本在胃中释放活性成分。在某些实施方案中,非肠溶衣组合物、制剂或剂型被设计成基本在胃和上肠中释放活性成分。

[0056] 术语“基本在胃中”当在本文中提及本文提供的组合物、制剂或剂型使用时,意指至少约99%、至少约95%、至少约90%、至少约85%、至少约80%、至少约75%、至少约70%、至少约65%、至少约60%、至少约55%、至少约50%、至少约45%、至少约40%、至少约35%、至少约30%、至少约25%、至少约20%、至少约15%或至少约10%的胞苷类似物在胃中释放。本文所用的术语“在胃中释放”和相关术语是指胞苷类似物可被胃壁细胞吸收或跨胃壁细胞转运然后被机体利用的过程。

[0057] 术语“同位素组成”是指规定原子位置存在的每种同位素的量,“天然同位素组成”是指规定原子位置的天然存在的同位素组成或丰度。含有其天然同位素组成的原子位置在本文亦可称为“非富集的”。除非另有说明,否则本文所述化合物的原子位置代表该原子的任何稳定的同位素。例如,除非另有说明,否则当位置具体标为“H”或“氢”时,要了解该位置含有处于其天然同位素组成状态下的氢。

[0058] 术语“同位素富集的”是指具有所述原子的同位素组成以外的天然同位素组成的

原子位置。“同位素富集的”亦可指含有至少一个具有除了原子的天然同位素组成之外的同位素组成的原子位置的化合物。本文所用的“同位素体 (isotopologue)”是同位素富集的化合物。

[0059] 术语“同位素富集”是指在分子中给定原子位置处掺入一定量的特定同位素替换该原子的天然同位素组成的百分比。例如,给定位置处 1% 的氘富集意指在给定样品中 1% 的分子在该指定位置上含有氘。由于天然存在的氘分布为约 0.0156%,在使用非富集的原材料合成的化合物中在任何位置上的氘富集均为约 0.0156%。

[0060] 术语“同位素富集因子”是指特定同位素的同位素组成与天然同位素组成间的比率。

[0061] 有关本文提供的化合物,当特定原子位置标为具有氘或“D”时,要理解该位置上氘的丰度明显大于氘的天然丰度即约 0.015%。在具体的实施方案中,标明具有氘的位置在各个标注的氘位置上通常具有以下最小同位素富集因子:至少 1000 (15% 氘掺入)、至少 2000 (30% 氘掺入)、至少 3000 (45% 氘掺入)、至少 3500 (52.5% 氘掺入)、至少 4000 (60% 氘掺入)、至少 4500 (67.5% 氘掺入)、至少 5000 (75% 氘掺入)、至少 5500 (82.5% 氘掺入)、至少 6000 (90% 氘掺入)、至少 6333.3 (95% 氘掺入)、至少 6466.7 (97% 氘掺入)、至少 6600 (99% 氘掺入) 或至少 6633.3 (99.5% 氘掺入)。

[0062] 可采用本领域普通技术人员已知的常规分析方法,包括例如质谱法、核磁共振波谱法和晶体学,测定本文提供的化合物的同位素富集和同位素富集因子。

[0063] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理上可接受的载体”或“生理上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在一个实施方案中,从与药物制剂的其它成分相容并适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激性、变态反应、免疫原性或其它问题或困难、与合理的利益/风险比相称的意义而言,各个成分是“药学上可接受的”。在一个实施方案中,所谓“药用”或“药学上可接受的”意味着组合物、制剂或剂型中的任何稀释剂、赋形剂或载体与其它成分相容并且对其接受者无害。参见例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 5 版; Rowe 等编辑, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 及 Handbook of Pharmaceutical Additives, 第 3 版; Ash 和 Ash 编辑, Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson 编辑, CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004。

[0064] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“水合物”意指本文提供的化合物或其盐,其还包括化学计算量或非化学计算量的通过非共价分子间力结合的水。

[0065] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“溶剂化物”意指一个或多个溶剂分子与本文提供的化合物缔合所形成的溶剂化物。术语“溶剂化物”包括水合物(例如一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

[0066] 如本文所用,且除非另有说明,否则本文所述化合物欲包括所有可能的立体异构体,除非规定具体的立体化学。当化合物的结构异构体是通过低能障可相互转化时,化合物可作为单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。这可呈质子互变异构或例如含有芳族

部分的化合物中的所谓化合价互变异构的形式。

[0067] B. 胞苷类似物

[0068] 1. 概述

[0069] 本文提供在口服给予时基本在胃中释放 API 的包含胞苷类似物的剂型、药物制剂和组合物。在某些实施方案中,胞苷类似物是 5- 氮杂胞苷。在某些实施方案中,胞苷类似物是 5- 氮杂 -2'- 脱氧胞苷 (地西他滨或 5- 氮杂 -CdR)。在某些实施方案中,胞苷类似物是例如:1- β -D- 阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 (阿糖胞苷或 ara-C);假异胞苷 (psi ICR);5- 氟 -2'- 脱氧胞苷 (FCdR);2'- 脱氧 -2',2'- 二氟胞苷 (吉西他滨);5- 氮杂 -2'- 脱氧 -2',2'- 二氟胞苷;5- 氮杂 -2'- 脱氧 -2'- 氟胞苷;1- β -D- 呋喃核糖基 -2(1H)- 嘧啶酮 (Zebularine);2',3'- 二脱氧 -5- 氟 -3'- 硫杂胞苷 (Emtriva);2'- 环胞苷 (安西他滨);1- β -D- 阿拉伯呋喃糖基 -5- 氮杂胞嘧啶 (法扎拉滨或 ara-AC);6- 氮杂胞苷 (6- 氮杂 -CR);5,6- 二氢 -5- 氮杂胞苷 (dH- 氮杂 -CR);N⁴-pentyloxy-carbonyl-5'- 脱氧 -5- 氟胞苷 (卡培他滨);N⁴- 十八烷基 - 阿糖胞苷;反油酸阿糖胞苷;或包含胞苷类似物和脂肪酸的缀合化合物 (例如阿扎胞苷 - 脂肪酸缀合物,包括但不限于 CP-4200 (Clavis Pharma ASA) 或公开于 W02009/042767 的化合物,例如氮杂 -C-5' - 岩芹酸酯或氮杂 -C-5' - 伞形花子油酸)。

[0070] 在某些实施方案中,本文提供的胞苷类似物包括胞苷类似物的酯化衍生物,例如 5- 氮杂胞苷的酯化衍生物。在具体的实施方案中,酯化衍生物是在胞苷类似物分子的一个或多个位置上含有酯部分 (例如乙酰基) 的胞苷类似物。酯化衍生物可通过本领域已知的任何方法制备。在某些实施方案中,胞苷类似物的酯化衍生物用作胞苷类似物的前药,使得例如在给予酯化衍生物后,衍生物在体内脱去乙酰基得到胞苷类似物。本文的具体实施方案提供 2',3',5' - 三乙酰基 -5- 氮杂胞苷 (TAC),其具有有利的理化性质和治疗性质。参见例如国际公布号 W02008/092127 (国际申请号 PCT/US2008/052124);Ziemba, A. J. 等, "Development of Oral Demethylating Agents for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome (用于治疗骨髓增生异常综合征的口服脱甲基药的研发)" (摘要编号 3369), 载于: Proceedings of the 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2009 年 4 月. 18-22; Denver, Co. Philadelphia (PA): AACR; 2009 (两份文献均通过引用以其整体结合到本文中)。

[0071] 在某些实施方案中,本文提供的胞苷类似物包括结构上与胞苷或脱氧胞苷相关且功能上模拟和 / 或拮抗胞苷或脱氧胞苷的作用的任何化合物。本文的某些实施方案提供本文提供的胞苷类似物的盐、共晶体 (cocrystal)、溶剂化物 (例如水合物)、复合物、前药、前体、代谢物和 / 或其它衍生物。例如,具体的实施方案提供 5- 氮杂胞苷的盐、共晶体、溶剂化物 (例如水合物)、复合物、前体、代谢物和 / 或其它衍生物。某些实施方案提供不是本文提供的胞苷类似物的盐、共晶体、溶剂化物 (例如水合物) 或复合物的胞苷类似物。例如,具体的实施方案提供呈非电离、非溶剂化 (例如无水)、非复合形式的 5- 氮杂胞苷。本文的某些实施方案提供两种或更多种本文提供的胞苷类似物的混合物。

[0072] 本文提供的胞苷类似物可采用本文引用或在文献中另可获得的合成方法和程序制备。例如,美国专利号 7,038,038 和其中论述的参考文献 (其每一个均通过引用结合到本文中) 教导了用于合成 5- 氮杂胞苷的具体方法。5- 氮杂胞苷也可获自 Celgene

Corporation, Warren, NJ。本文提供的其它胞苷类似物可本领域普通技术人员可获得的之前公开的合成程序制备。

[0073] 应注意,如果所述结构与给予该结构的化学名称之间存在偏差,则更偏重与所述结构一致。另外,如果结构或结构部分的立体化学未用例如黑体字或短划线标示,则结构或结构部分解释为包括所有立体异构体。当本文提供的化合物含有烯基或亚烯基时,化合物作为一种几何(即顺式/反式或E/Z)异构体或几何(即顺式/反式或E/Z)异构体的混合物存在。除非另有说明,否则本文提供的化合物欲包括所有的几何异构体。

[0074] 如果结构异构体是可相互转化的,则化合物可以单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。在含有例如亚氨基、酮基或肟基的化合物中,这可呈质子互变异构的形式;或含有例如芳族部分的化合物中呈所谓的价互变异构的形式。因此断定单一化合物可存在一种以上的异构类型。应了解除非另有说明,否则本文提供的化合物欲包括所有可能的互变异构体。类似地,除非另有说明,否则本文提供的化合物欲包括所有可能的立体异构体。

[0075] 本文提供的化合物可以是对映异构体纯的,例如单一对映异构体或单一非对映体,或为立体异构体的混合物,例如对映异构体的混合物,例如两种对映异构体的外消旋混合物;或两种或更多种非对映体的混合物。用于制备/分离各个对映异构体的常规技术包括自合适的旋光纯的前体开始合成、自非手性原材料开始不对称合成,或拆分对映异构体混合物(例如通过手性色谱法、重结晶、拆分、非对映体盐形成),或衍生化为非对映体加合物接着分离。在一些情况下,对于体内进行差向异构化的化合物,本领域技术人员应认识到给予呈其(R)形式的化合物相当于给予呈其(S)形式的化合物,反之亦然。

[0076] 当本文提供的化合物含有酸或碱部分时,还可作为药学上可接受的盐提供(参见, Berge 等, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; 和“Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,”Stahl和Wermuth主编;Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002)。

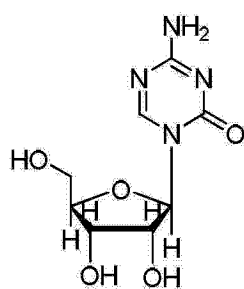
[0077] 用于制备药学上可接受的盐的合适酸包括但不限于乙酸、2, 2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1, 2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧化戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1, 5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、高氯酸、磷酸、L-焦谷氨酸、糖酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0078] 用于制备药学上可接受的盐的合适碱包括但不限于无机碱,例如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;和有机碱,例如伯胺、仲胺、叔胺和季铵及脂族胺和芳族胺,包括L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星(benzathine)、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基-葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)-吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-氨基-2-(羟基甲基)-1, 3-丙二醇和氨丁三醇。

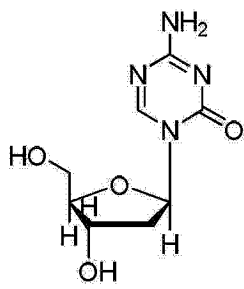
[0079] 本文提供的化合物还可作为前药提供,所述前药是本文提供的化合物的功能衍生物,并且容易在体内转化成母体化合物。前药常常是有用的,因为在某些情况下,它们比母体化合物更容易给药。例如,通过口服给予是生物可利用的,而母体化合物则不是。相对于母体化合物,药物组合物中的前药还可具有高的溶解度。还可通过各种机制,包括酶促过程和代谢水解,将前药转化成母体药物。参见 Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich 等, 载于“*Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*,” Roche 编辑, APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “*Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*,” Roche 编辑, APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “*Design of Prodrugs*,” Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang 等, *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti 等, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen 等, *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gaignault 等, *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad 载于“*Transport Processes in Pharmaceutical Systems*,” Amidon 等, 编辑, Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant 等, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane 和 Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher 等, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher 等, *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar 等, *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman 等, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis 和 Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar 等, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani 和 Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu 和 Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella 等, *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan 等, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino 和 Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe 和 Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; 以及 Waller 等, *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 28, 497-507。

[0080] 在某些实施方案中,示例性的胞苷类似物具有下面提供的结构:

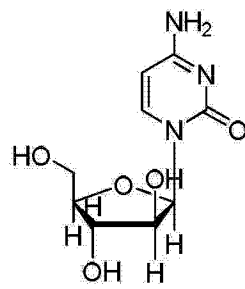
[0081]



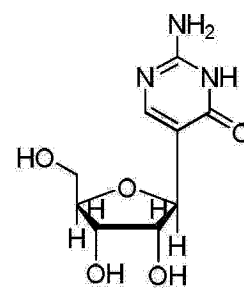
阿扎胞苷



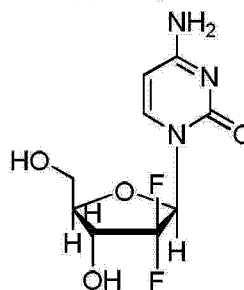
地西他滨



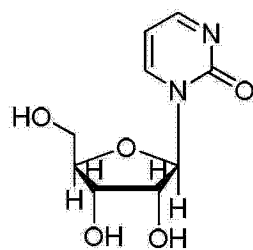
阿糖胞苷 (Ara-C)



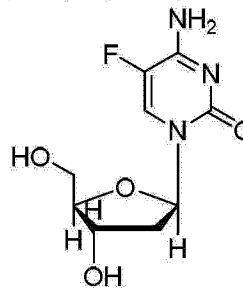
假异胞苷 (psi ICR)



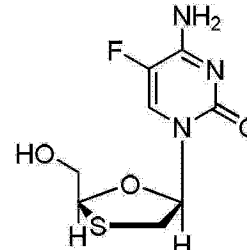
吉西他滨



Zebularine

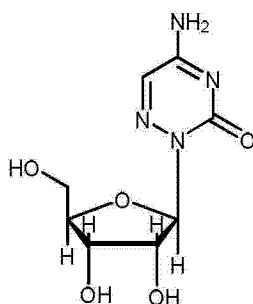


FCdR

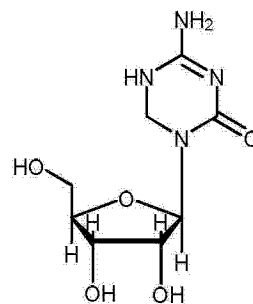


Emtriva

[0082]



6-氮杂胞苷



5,6-二氢-5-氮杂胞苷

[0083] 2. 同位素富集的胞苷类似物

[0084] 本文的具体实施方案提供同位素富集的胞苷类似物、其前药、其合成中间体及其代谢物。例如，本文的具体实施方案提供同位素富集的 5-氮杂胞苷。

[0085] 之前已用一些药物类别证实了药物的同位素富集（例如氘化）改进药代动力学（“PK”）、药效学（“PD”）和毒性特征。参见例如 Lijinsky 等, Food Cosmet. Toxicol., 20:393(1982); Lijinsky 等, J. Nat. Cancer Inst., 69:1127(1982); Mangold 等, Mutation Res. 308:33(1994); Gordon 等, Drug Metab. Dispos., 15:589(1987); Zello 等, Metabolism, 43:487(1994); Gately 等, J. Nucl. Med., 27:388(1986); Wade, D., Chem. Biol. Interact. 117:191(1999)。

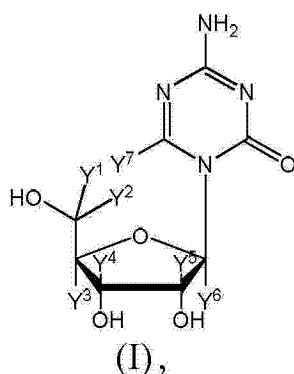
[0086] 虽然不受任何特殊理论的限制，但是药物的同位素富集可用于例如：(1) 降低或消除不需要的代谢物；(2) 延长母体药物的半寿期；(3) 减少需要达到所需效果的剂量数；(4) 减少必须达到所需效果所需的剂量；(5) 增加活性代谢物的形成，如有任何形成的话；和 / 或 (6) 减少特定组织中有害代谢物的产生和 / 或产生用于联合疗法的更有效的药物和 / 或更安全的药物，不论联合疗法是否是刻意的。

[0087] 某个原子被其同位素之一置换可能会经常导致化学反应的反应速率改变。这种现

象称为动态同位素效应 (Kinetic Isotope Effect, “KIE”)。例如, 如果 C-H 键在化学反应限速步骤中断开 (即这个步骤具有最高的过渡状态能量), 那么用氘取代这个氢将会引起反应速率降低, 整个过程将会减慢。这种现象被称为氘动态同位素效应 (Deuterium Kinetic Isotope Effect, “DKIE”)。参见例如 Foster 等, *Adv. Drug Res.*, 第 14 卷, 第 1-36 页 (1985); Kushner 等, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 第 77 卷, 第 79-88 页 (1999)。

[0088] 本文的某些实施方案提供氘富集的 5- 氮杂胞苷类似物, 其中 5- 氮杂胞苷分子的一个或多个氢用氘进行同位素富集。在某些实施方案中, 本文提供下式 (I) 的化合物:

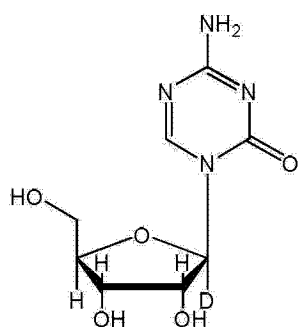
[0089]



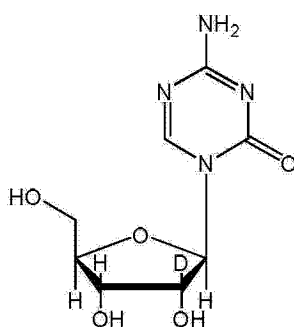
[0090] 其中一个或多个 Y 原子 (即 Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Y⁶ 和 Y⁷) 是用氘同位素富集的氢, 任何剩余的 Y 原子为非富集的氢原子。在具体的实施方案中, 指定 Y 原子的 1、2、3、4、5、6 或 7 个为是用氘同位素富集的, 任何剩余的 Y 原子为非富集的氢。

[0091] 在某些实施方案中, 化合物 (I) 的核糖部分上的一个或多个 Y 原子是氘富集的。具体实例包括但不限于下列化合物, 其中符号“D”表示氘富集的原子位置, 即包含给定化合物的样品在指定位置上具有超过氘天然丰度的氘富集:

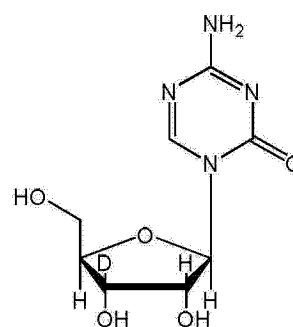
[0092]



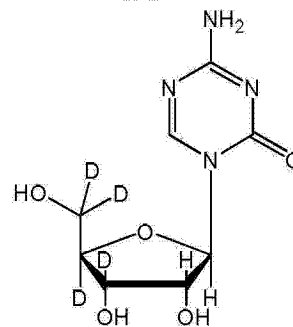
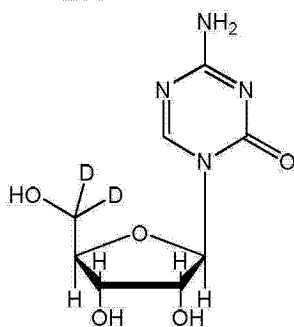
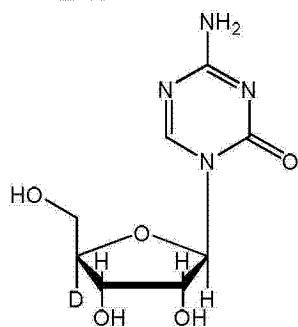
I-1



I-2



I-3



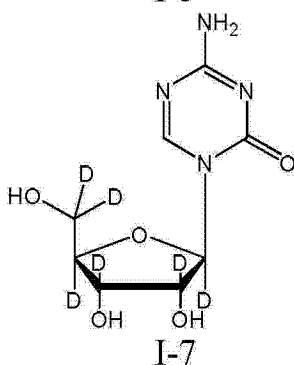
[0093]

I-4

I-5

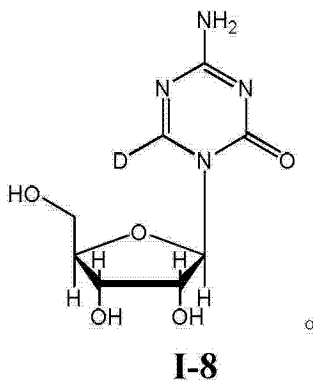
I-6

和



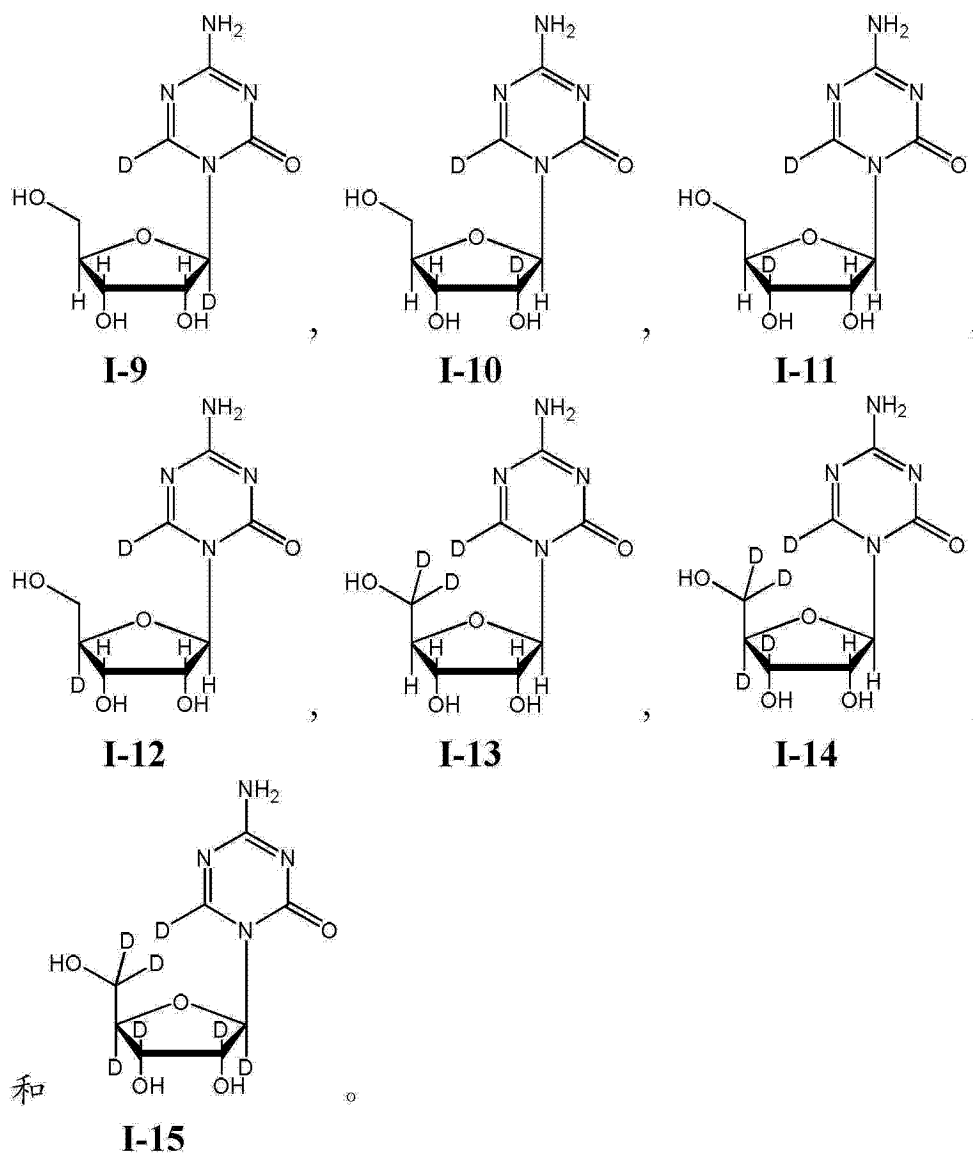
[0094] 在某些实施方案中,化合物(I)的5-氮杂胞嘧啶部分上的Y原子是氘富集的。具体实例包括下列化合物,其中符号“D”表示氘富集的原子位置,即包含给定化合物的样品在指定位置上具有超过氘天然丰度的氘富集:

[0095]



[0096] 在某些实施方案中,式(I)的化合物的核糖部分上的一个或多个Y原子和5-氮杂胞嘧啶部分上的Y原子是氘富集的。具体实例包括但不限于下列化合物,其中符号“D”表示氘富集的原子位置,即包含给定化合物的样品在指定位置上具有超过氘天然丰度的氘富集。

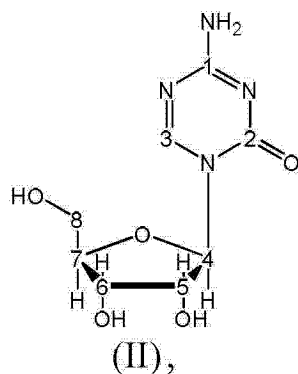
[0097]



[0098] 要了解,一个或多个氘在生理条件下可与氢交换。

[0099] 本文的某些实施方案提供 5-氮杂胞苷的碳-13 富集类似物,其中 5-氮杂胞苷分子中的一个或多个碳是用碳-13 同位素富集的。在某些实施方案中,本文提供的是式 (II) 的化合物:

[0100]



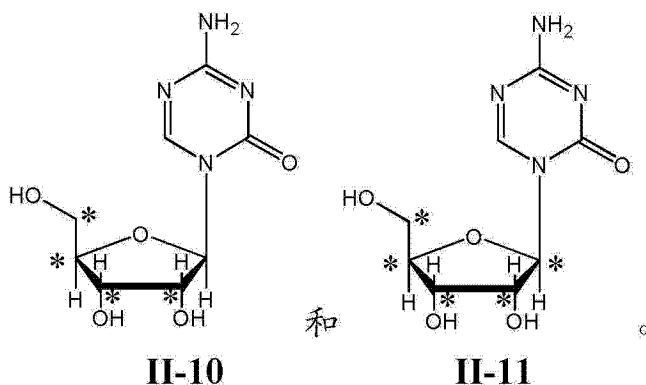
[0101] 其中 1、2、3、4、5、6、7 或 8 中的一个或多个是用碳-13 同位素富集的碳原子,而 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的任何剩余原子是非富集的碳原子。在具体的实施方案中,一、二、三、四、

[0102] 在某些实施方案中,化合物(II)的核糖部分的一个或多个碳原子是用碳-13富集的。具体实例包括但不限于下列化合物,其中星号(“*”)表示碳-13富集的原子位置,即包含给定化合物的样品在指定位置上具有超过碳-13天然丰度的碳-13富集:

Chemical structures of nine nucleoside analogs (II-1 to II-9) are shown, each consisting of a pyrimidine base linked to a ribose sugar moiety. The structures are labeled II-1 through II-9, with asterisks (*) indicating specific modifications to the sugar moiety.

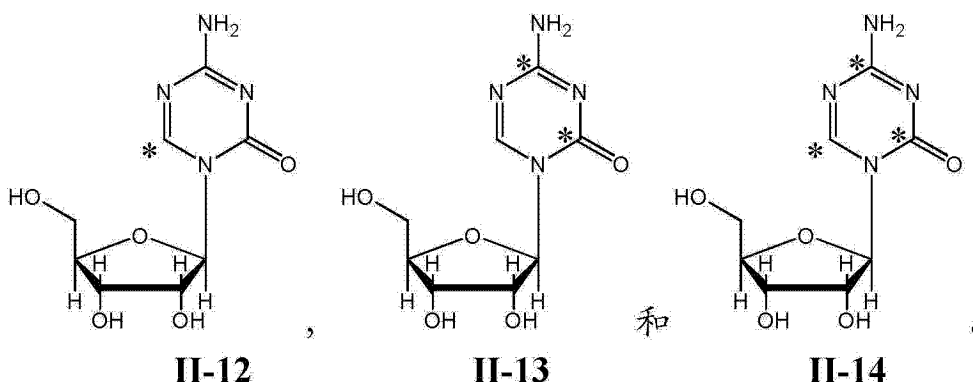
- II-1**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.
- II-2**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.
- II-3**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.
- II-4**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.
- II-5**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.
- II-6**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.
- II-7**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.
- II-8**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.
- II-9**: 2-Aminopyrimidin-4(1H)-one linked to a ribose sugar with a hydroxyl group at the C2' position.

21



[0105] 在某些实施方案中,化合物(II)的5-氮杂胞嘧啶部分的一个或多个碳原子是用碳-13富集的。具体实例包括但不限于下列化合物,其中星号(“*”)表示碳-13富集的原子位置,即包含给定化合物的样品在指定位置上具有超过碳-13天然丰度的碳-13富集:

[0106]



[0107] 在某些实施方案中,化合物(II)的核糖部分上的一个或多个碳原子和5-氮杂胞嘧啶部分上的一个或多个碳原子是用碳-13富集的,即针对核糖部分的碳-13富集和针对氮杂胞嘧啶部分的碳-13富集的任何组合都包括在本文中。

[0108] 在某些实施方案中,一个或多个氢是用氘富集的,而一个或多个碳是用碳-13富集的,即5-氮杂胞苷的氘富集和碳-13富集的任何组合都包括在本文中。

[0109] 本文所述的化合物可以使用本领域普通技术人员已知的任何方法合成。例如,本文所述的具体化合物使用本领域普通技术人员已知的标准合成有机化学技术来合成。在一些实施方案中,使用5-氮杂胞苷合成的已知程序,其中试剂、原材料、前体或中间体中的一种或多种被一种或多种同位素富集的试剂、原材料、前体或中间体替代,包括但不限于一种或多种氘富集的试剂、原材料、前体或中间体,和/或一种或多种碳-13富集的试剂、原材料、前体或中间体。同位素富集的试剂、原材料、前体或中间体是市售的或者可由本领域技术人员已知的常规化学反应制备。在一些实施方案中,该路线基于美国专利第7,038,038号和美国专利公开号2009/0286752(申请号12/466,213)号中公开的那些,这两个美国专利通过引用以其整体结合到本文中。

[0110] C. 药物组合物

[0111] 在一个实施方案中,本文提供药物组合物,其包含胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物作为活性成分以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一个实施方案中,药物组合物包含至少一种非控释赋形剂或载体。在一个实施方案中,药物

组合物包含至少一种控释和至少一种非控释赋形剂或载体。

[0112] 在某些实施方案中,用于本文提供的药物组合物的胞苷类似物呈固体形式。合适的固体形式包括但不限于包含胞苷类似物的游离碱的固体形式和包含胞苷类似物的盐的固体形式。在某些实施方案中,本文提供的固体形式包括多晶型物、溶剂化物(包括水合物)和包含胞苷类似物和/或其盐的共晶体。在某些实施方案中,固体形式是胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的晶型。

[0113] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可配成用于口服、胃肠外和局部给药的各种剂型。药物组合物还可配成改良释放剂型,包括延缓释放、延长释放、延时释放、持续释放、脉冲释放、控释、加速释放和速释、靶向释放、程控释放,和胃滞留剂型。这些剂型可按照本领域技术人员已知的常规方法和技术制备。参见例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone 等编辑, Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; 第 126 卷。

[0114] 在一个实施方案中,药物组合物以用于口服给药的剂型提供。在另一个实施方案中,药物组合物以用于胃肠外给药的剂型提供。在又一个实施方案中,药物组合物以用于局部给药的剂型提供。

[0115] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可按单位剂型或多剂型(multiple-dosage form)提供。如本文所用,单位剂型是指如本领域所知适于给予人和动物对象并独立包装的物理上的独立单位。每个单位剂量含有预定量的足以产生所需疗效的活性成分以及所需的药用载体或赋形剂。单位剂型的实例包括安瓶、注射器和独立包装的片剂和胶囊剂。单位剂型可按分数或其倍数给予。多剂型是包装在单一容器中将予以分开的单位剂型给予的多份相同的单位剂型。多剂型的实例包括片剂或胶囊剂的小瓶、瓶或以品脱或加仑为单位的大瓶。

[0116] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可一次给予或以特定的时间间隔多次给予。要了解,治疗的精确剂量和持续时间可随着待治疗患者的年龄、体重和病况而变化,并且可以采用已知的试验方案或者通过从体内或体外试验数据或诊断数据推断,凭经验确定。还要了解,对于任何特定个体,具体的剂量方案应当根据个体需要及管理或监督制剂给药的人员的职业判断,随时间作出调整。

[0117] 1. 口服剂型概述

[0118] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物以固体、半固体或液体剂型提供用于口服给药。如本文所用,口服给药还包括口腔、舌和舌下给药。合适的口服剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、丸剂、糖锭剂、锭剂、软锭剂、扁囊剂、小丸剂、含药口香糖、颗粒剂、整装粉剂、泡腾或非泡腾粉剂或颗粒剂、溶液剂、乳液剂、混悬剂、溶液剂、糯米纸囊剂、撒剂、酞剂和糖浆剂。除活性成分以外,药物组合物可含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、润湿剂、染料迁移抑制剂、甜味剂和矫味剂。

[0119] 在一个实施方案中,本文提供包含胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)和任选渗透促进剂的药物制剂和组合物,其中制备制剂和组合物用于口服给药。在一个具体的实施方案中,制备胞苷类似物基本在胃中释放的制剂和组合物。在具

体的实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)和药物制剂和组合物用于治疗、预防或管理与细胞增殖异常相关的疾病或病症,例如实体瘤,其中制备用于口服给药、优选胞苷类似物基本在胃中释放的胞苷类似物、制剂和组合物。具体的实施方案涉及一种或多种胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)用于制备用于治疗本文提供的特定医学适应症的药物制剂和组合物的用途。包含本文提供胞苷类似物的药物制剂和组合物欲用于在有需要的对象中口服递送胞苷类似物。口服递送形式包括但不限于片剂、胶囊剂、囊片剂、溶液剂、混悬剂和糖浆剂,而且还可包含可被包封或不包封的大量颗粒剂、珠粒剂(beads)、散剂或小丸剂。这种形式在本文亦可称“药芯”,其含有胞苷类似物。

[0120] 本文的具体实施方案提供作为片剂或胶囊剂的固体口服剂型。在某些实施方案中,制剂为包含胞苷类似物的片剂。在某些实施方案中,制剂为包含胞苷类似物的胶囊剂。在某些实施方案中,本文提供的片剂或胶囊剂任选包含一种或多种赋形剂,例如助流剂、稀释剂、润滑剂、着色剂、崩解剂、成粒剂、粘合剂、聚合物和包衣剂。在某些实施方案中,制剂为即释片剂。在某些实施方案中,制剂为例如基本在胃中释放 API 的控释片剂。在某些实施方案中,制剂为硬明胶胶囊剂。在某些实施方案中,制剂为软明胶胶囊剂。在某些实施方案中,胶囊剂为羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊剂。在某些实施方案中,制剂为即释胶囊剂。在某些实施方案中,制剂为例如基本在胃中释放 API 的即释或控释胶囊剂。在某些实施方案中,制剂为在给药后基本在口中溶解的快速崩解的片剂。在某些实施方案中,本文的实施方案包括胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)用于制备用于治疗与细胞增殖异常相关的疾病的药物组合物的用途,其中制备组合物用于口服给药。

[0121] 2. 本文提供的某些剂型的性能

[0122] 在某些实施方案中,包含胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂,在口服给予时立即释放 API。在具体的实施方案中,包含胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂包含治疗或预防有效量的胞苷类似物(以及任选一种或多种赋形剂),并且在口服给予时立即释放 API。

[0123] 在某些实施方案中,包含胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂在口服给予时基本在胃中控释 API。在某些实施方案中,包含胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂,包含治疗或预防有效量的胞苷类似物和能够基本在胃中释放胞苷类似物的药物控释成分。在某些实施方案中,基质(例如聚合物基质)可应用于制剂中以控制胞苷类似物的释放。在某些实施方案中,包衣和/或外壳可应用于制剂中以控制胞苷类似物基本在胃中释放。

[0124] 在某些实施方案中,包含胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂在口服给予时基本在胃中释放 API。在某些实施方案中,制剂在口服给予时立即释放胞苷类似物。在某些实施方案中,制剂还任选包含药物控释成分,其中药物控释成分被调节成基本在胃中释放胞苷类似物。在具体的实施方案中,药物控释成分被调节成基本在胃中立即释放胞苷类似物。在具体的实施方案中,药物控释成分被调节成基本在胃中持续释放胞苷类似物。在某些实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂在口服给予时基本在胃中释放 API,随后在肠中释放 API 的剩余部分。

[0125] 熟练医生能够评价药物在对象胃肠道何处释放的方法是本领域中已知的,尤其包

括例如闪烁扫描研究、在模拟胃肠道相关部分中的流体的生物相关介质中的测试。

[0126] 本文的具体实施方案提供包含胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）的药物制剂（例如即释口服制剂和 / 或基本在胃中释放 API 的制剂），其与相同胞苷类似物的 SC 剂量相比在口服给予所述制剂的对象中实现特定暴露。具体的实施方案提供了与 SC 剂量相比实现以下暴露的口服制剂：至少约 5%、至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 95% 或约 100%。

[0127] 在某些实施方案中，包含胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）的制剂（例如即释口服制剂和 / 或基本在胃中释放 API 的制剂）在口服给予后使得制剂中一定百分比的胞苷类似物被全身生物利用。在某些实施方案中，在将制剂口服给予对象后，制剂中的胞苷类似物基本在胃中吸收，并通过全身暴露为身体利用。在具体的实施方案中，本发明提供的包含胞苷类似物的制剂的口服生物利用度是制剂中胞苷类似物总量的例如大于约 1%、大于约 5%、大于约 10%、大于约 15%、大于约 20%、大于约 25%、大于约 30%、大于约 35%、大于约 40%、大于约 45%、大于约 50%、大于约 55%、大于约 60%、大于约 65%、大于约 70%、大于约 75%、大于约 80%、大于约 85%、大于约 90%、大于约 95% 或约 100%。

[0128] 熟练的医生可以评价对象中药物制剂的口服生物利用度的方法是本领域中已知的。这种方法包括例如比较某些剂量相关参数，例如但不限于最大血浆浓度（“C_{max}”）、达到最大血浆浓度的时间（“T_{max}”）或曲线下面积（“AUC”）测定。

[0129] 本文的具体实施方案提供包含胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）的药物制剂（例如即释口服制剂和 / 或基本在胃中释放 API 的制剂），其在将制剂口服给予对象（例如人）时实现特定的 AUC 值（例如 AUC(0-t) 或 AUC(0-∞)）。具体的实施方案提供实现以下 AUC 值的口服制剂：至少约 25ng-hr/mL、至少约 50ng-hr/mL、至少约 75ng-hr/mL、至少约 100ng-hr/mL、至少约 150ng-hr/mL、至少约 200ng-hr/mL、至少约 250ng-hr/mL、至少约 300ng-hr/mL、至少约 350ng-hr/mL、至少约 400ng-hr/mL、至少约 450ng-hr/mL、至少约 500ng-hr/mL、至少约 550ng-hr/mL、至少约 600ng-hr/mL、至少约 650ng-hr/mL、至少约 700ng-hr/mL、至少约 750ng-hr/mL、至少约 800ng-hr/mL、至少约 850ng-hr/mL、至少约 900ng-hr/mL、至少约 950ng-hr/mL、至少约 1000ng-hr/mL、至少约 1100ng-hr/mL、至少约 1200ng-hr/mL、至少约 1300ng-hr/mL、至少约 1400ng-hr/mL、至少约 1500ng-hr/mL、至少约 1600ng-hr/mL、至少约 1700ng-hr/mL、至少约 1800ng-hr/mL、至少约 1900ng-hr/mL、至少约 2000ng-hr/mL、至少约 2250ng-hr/mL 或至少约 2500ng-hr/mL。在具体的实施方案中，在给药后从自动物或人志愿者的血液样品获得的时间 - 浓度药代动力学分布获得 AUC 测定。

[0130] 本文的具体实施方案提供包含胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）的药物制剂（例如即释口服制剂和 / 或基本在胃中释放 API 的制剂），其在口服给予制剂的对象中实现特定的最大血浆浓度（“C_{max}”）。具体的实施方案提供实现以下胞苷类似物 C_{max} 的口服制剂：至少约 25ng/mL、至少约 50ng/mL、至少约 75ng/mL、至少约 100ng/mL、至少约 150ng/mL、至少约 200ng/mL、至少约 250ng/mL、至少约 300ng/mL、至少

约 350ng/mL、至少约 400ng/mL、至少约 450ng/mL、至少约 500ng/mL、至少约 550ng/mL、至少约 600ng/mL、至少约 650ng/mL、至少约 700ng/mL、至少约 750ng/mL、至少约 800ng/mL、至少约 850ng/mL、至少约 900ng/mL、至少约 950ng/mL、至少约 1000ng/mL、至少约 1100ng/mL、至少约 1200ng/mL、至少约 1300ng/mL、至少约 1400ng/mL、至少约 1500ng/mL、至少约 1600ng/mL、至少约 1700ng/mL、至少约 1800ng/mL、至少约 1900ng/mL、至少约 2000ng/mL、至少约 2250ng/mL 或至少约 2500ng/mL。

[0131] 本文的具体实施方案提供包含胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）的药物制剂（例如即释口服制剂和 / 或基本在胃中释放 API 的制剂），其在口服给予制剂的对象中实现特定的至最大血浆浓度的时间（“T_{max}”）。具体的实施方案提供实现以下胞苷类似物 T_{max} 的口服制剂：小于约 10 分钟、小于约 15 分钟、小于约 20 分钟、小于约 25 分钟、小于约 30 分钟、小于约 35 分钟、小于约 40 分钟、小于约 45 分钟、小于约 50 分钟、小于约 55 分钟、小于约 60 分钟、小于约 65 分钟、小于约 70 分钟、小于约 75 分钟、小于约 80 分钟、小于约 85 分钟、小于约 90 分钟、小于约 95 分钟、小于约 100 分钟、小于约 105 分钟、小于约 110 分钟、小于约 115 分钟、小于约 120 分钟、小于约 130 分钟、小于约 140 分钟、小于约 150 分钟、小于约 160 分钟、小于约 170 分钟、小于约 180 分钟、小于约 190 分钟、小于约 200 分钟、小于约 210 分钟、小于约 220 分钟、小于约 230 分钟或小于约 240 分钟。在具体的实施方案中，从口服给予制剂时的时间计算 T_{max} 值。

[0132] 本文的具体实施方案提供包含胞苷类似物的口服剂型，其中所述口服剂型具有肠溶衣。具体的实施方案提供带孔的可渗透或可部分渗透的（例如“渗漏的”）肠溶衣。在具体的实施方案中，可渗透或可部分渗透的肠溶片基本在胃中以即释方式释放 5- 氮杂胞苷。

[0133] 3. 本文提供的某些剂型组成

[0134] 本文提供被设计成使某些胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷或本文提供的其它胞苷类似物）在口服给予时吸收和 / 或有效递送最大化的剂型，例如用于基本在胃中释放。因此，本文的某些实施方案提供使用药用赋形剂的胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）的固体口服剂型，其被设计成在口服给予时例如基本在胃中立即释放 API。特定的即释制剂包含特定量的胞苷类似物和任选一种或多种赋形剂。在某些实施方案中，所述制剂可以是即释片剂或即释胶囊剂（例如 HPMC 胶囊剂）。

[0135] 本文提供制备本发明提供的包含本发明提供的胞苷类似物的制剂（例如即释口服制剂和 / 或基本在胃中释放 API 的制剂）的方法。在具体的实施方案中，本文提供的制剂可以使用例如记载于有关教科书中的药物制剂领域技术人员已知的常规方法来制备。Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, Lippincott Williams&Wilkins, (2000); Ansel 等, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第 7 版, Lippincott Williams&Wilkins, (1999); Gibson, Pharmaceutical Reformulation and Formulation, CRC Press (2001)。

[0136] 在具体的实施方案中，本文提供的制剂（例如即释口服制剂、基本在胃中释放 API 的制剂或基本在口中溶解的快速崩解制剂）包含特定量的胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）。在具体的实施方案中，制剂中胞苷类似物的特定量为例如约 10mg、约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 35mg、约 40mg、约 45mg、约 50mg、约 55mg、约 60mg、约 65mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 85mg、约 90mg、约 95mg、约 100mg、约 120mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 180mg、约 200mg、约 220mg、least 约 240mg、约 250mg、约 260mg、

约 280mg、约 300mg、约 320mg、约 340mg、约 350mg、约 360mg、约 380mg、约 400mg、约 420mg、约 440mg、约 450mg、约 460mg、约 480mg、约 500mg、约 600mg、约 700mg、约 800mg、约 900mg、约 1000mg、约 1100mg、约 1200mg、约 1300mg、约 1400mg、约 1500mg、约 1600mg、约 1700mg、约 1800mg、约 1900mg、约 2000mg、约 2100mg、约 2200mg、约 2300mg、约 2400mg、约 2500mg、约 3000mg、约 4000mg 或约 5000mg。在具体的实施方案中,制剂中胞苷类似物的特定量为例如至少约 10mg、至少约 20mg、至少约 40mg、至少约 60mg、至少约 80mg、至少约 100mg、至少约 120mg、至少约 140mg、至少约 160mg、至少约 180mg、至少约 200mg、至少约 220mg、至少约 240mg、至少约 250mg、至少约 260mg、至少约 280mg、至少约 300mg、至少约 320mg、至少约 340mg、至少约 350mg、至少约 360mg、至少约 380mg、至少约 400mg、至少约 420mg、至少约 440mg、至少约 450mg、至少约 460mg、至少约 480mg、至少约 500mg、至少约 550mg、至少约 600mg、至少约 650mg、至少约 700mg、至少约 750mg、至少约 800mg、至少约 900mg、至少约 1000mg、至少约 1100mg、至少约 1200mg、至少约 1300mg、至少约 1400mg、至少约 1500mg、至少约 1600mg、至少约 1700mg、至少约 1800mg、至少约 1900mg、至少约 2000mg、至少约 2100mg、至少约 2200mg、至少约 2300mg、至少约 2400mg、至少约 2500mg、至少约 3000mg、至少约 4000mg 或至少约 5000mg。

[0137] 在某些实施方案中,所述制剂是片剂,其中片剂使用标准的本领域公知的片剂加工程序和设备制造。在某些实施方案中,形成片剂的方法是直接压制只包含胞苷类似物或包含胞苷类似物和一种或多种赋形剂(例如载体、添加剂、聚合物等)组合的粉状、晶体和/或颗粒组合物。在某些实施方案中,作为直接压制的备选方法,可以使用湿法制粒或干法制粒过程来制备片剂。在某些实施方案中,片剂被模制,而不是压制,用潮湿的或其他易处理的材料开始。在某些实施方案中,使用压制和制粒技术。

[0138] 在某些实施方案中,所述制剂是胶囊剂,其中胶囊剂使用标准的本领域公知的胶囊剂加工程序和设备制造。在某些实施方案中,可以制备软明胶胶囊剂,其中胶囊剂含有胞苷类似物和植物油或非水材料、水混溶性材料(例如聚乙二醇等)的混合物。在某些实施方案中,可以制备硬明胶胶囊剂,其含有胞苷类似物的颗粒以及固体粉状载体,例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、马铃薯淀粉、玉米淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物或明胶。在某些实施方案中,可以从包含明胶和少量增塑剂(例如甘油)的胶囊组合物制备硬明胶胶囊壳。在某些实施方案中,作为明胶的替代物,胶囊壳可以由碳水化合物材料制备。在某些实施方案中,胶囊组合物在需要时还可以含有聚合物、着色剂、调味料和遮光剂。在某些实施方案中,胶囊含有 HPMC。

[0139] 在某些实施方案中,使用水性溶剂制备胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂,而不会导致胞苷类似物明显的水解降解。在具体的实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂是含有包衣的片剂,该包衣使用水性溶剂涂布到药芯上而不会导致制剂中胞苷类似物明显的水解降解。在某些实施方案中,水用作对药芯进行包衣的溶剂。在某些实施方案中,胞苷类似物的口服剂型是含有薄膜衣的片剂,该薄膜衣使用水性溶剂涂布到药芯上。在具体的实施方案中,水用作进行膜包衣的溶剂。在具体的实施方案中,含有胞苷类似物的片剂使用水性溶剂进行膜包衣,而不会造成药物组合物的降解。在具体的实施方案中,水用作薄膜衣溶剂,而不会造成药物组合物的降解。在某些实施方案中,包含 5-氮杂胞苷和水性薄膜衣的口服剂型在口

服递送时立即释放药物。在某些实施方案中,包含 5- 氮杂胞苷和水性薄膜衣的口服剂型在口服给予时向上部胃肠道(例如胃部)控制释放药物。在具体的实施方案中,具有水性薄膜衣的片剂包含 5- 氮杂胞苷作为 API。

[0140] 在某些实施方案中,本文提供用于口服给予胞苷类似物的控释药物制剂,其基本在胃中释放胞苷类似物,包含:a) 特定量的胞苷类似物;b) 控制胞苷类似物基本在上部胃肠道(例如胃部)中释放的药物控释成分;和 c) 任选一种或多种赋形剂。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的口服剂型被制备成包含药芯的控释片剂或胶囊剂,所述药芯包含药物组合物和任选赋形剂。任选使用“封闭层”或“壳”。在某些实施方案中,本发明文提供的包含本发明提供的胞苷类似物的制剂是控释片剂或胶囊剂,其包含治疗有效量的胞苷类似物、在口服给予时控制基本在胃中释放胞苷类似物的药物控释成分和任选一种或多种赋形剂。

[0141] 具体的实施方案提供作为聚合物基质的药物控释成分,其在暴露于胃液时而溶胀,从而引起制剂胃滞留,并基本在胃内中从聚合物基质持续释放胞苷类似物。在某些实施方案中,这种制剂可以通过在配制过程中将胞苷类似物掺入合适的聚合物基质中来制备。这种制剂的实例是本领域中已知的。参见例如 Shell 等,美国专利公开号 2002/0051820(申请号 09/990,061);Shell 等,美国专利公开号 2003/0039688(申请号 10/045,823);Gusler 等,美国专利公开号 2003/0104053(申请号 10/029,134),其每一份均通过引用以其整体结合到本文中。

[0142] 在某些实施方案中,药物控释成分可以包含包围含药物芯的壳,其中该壳通过例如允许胞苷类似物从芯中扩散,并在暴露于胃液时溶胀至可在胃中滞留的尺寸以促进制剂在胃中滞留,从而从所述药芯中释放胞苷类似物。在某些实施方案中,可以通过首先压制胞苷类似物和一种或多种赋形剂的混合物而形成药芯,然后在药芯上压制另一种粉状混合物而形成壳,或者用由适合材料制成的胶囊壳包封药芯来制备这种制剂。这种制剂的实例是本领域中已知的。参见例如 Berner 等,美国专利公开号 2003/0104062,申请号 10/213,823),在此通过引用以其整体结合到本文中。

[0143] 本文的某些实施方案提供包含胞苷类似物的口服剂型,其中所述剂型在常规肠溶衣中含有孔。在具体的实施方案中,胞苷类似物的口服剂型是含有带孔的可渗透或可部分渗透(例如“渗漏的”)肠溶衣的片剂。在具体的实施方案中,可渗透或可部分渗透的肠溶片控制胞苷类似物从片剂主要释放到上部胃肠道(例如胃部)中。在具体的实施方案中,可渗透或可部分渗透的肠溶片包含 5- 氮杂胞苷。在具体的实施方案中,胞苷类似物的其余部分随后在胃部以外释放(例如在肠道内)。

[0144] 在某些实施方案中,本文提供的药物制剂是一种含有胞苷类似物的压制片。除了胞苷类似物之外,所述片剂任选包含一种或多种赋形剂,包括(a) 稀释剂或填充剂,可将其必需量添加到制剂中以制备所需大小的片剂;(b) 粘合剂或胶粘剂,其可以促进制剂颗粒的粘合,从而能够制粒并保持最终片剂的完整性;(c) 崩解剂,其在给予后可促进片剂破碎成更小的粒子以改善药物可利用性;(d) 抗粘剂、助流剂或润滑剂,其可增强压片材料流向片剂模具中的流动性,尽量减少冲与模的磨损,防止填充材料粘到冲和模上,并生产具有光泽的片剂;和(e) 多种助剂,例如着色剂和调味剂。在压制后,本发明提供的片剂可以用本文所述的各种材料包衣。

[0145] 在某些实施方案中,本文提供的药物制剂是胞苷类似物的复压片。通过使填充材料进行不止一次压制来制备复压片。所得到的可以是多层片剂或片剂内片剂,内层片剂是含有胞苷类似物和任选一种或多种赋形剂的芯,外部是壳,其中所述壳包括一种或多种赋形剂,并可含或不含胞苷类似物。可以通过使部分填充材料在模中初步压实,接着加入额外的填充材料压实,并压制形成两层或三层片剂(这取决于各个填充的数目)来制备分层片剂。每层可以含有由于化学或物理不相容性而彼此分开的不同治疗剂、或者用于药物分阶段释放的相同治疗剂、或者仅用于多层片剂的独特外观。填充料的各部分可着不同颜色,以制备不同外观的片剂。在制备具有压制片作为内芯的片剂中,可使用特殊机械将预制片剂精确地放置在模中,以随之压缩周围的填充材料。

[0146] 在某些实施方案中,胞苷类似物的压制片可以用着色或未着色的糖层包衣。该包衣可以是水溶性的,并在口服摄取后迅速溶解。糖衣可以用于保护被包封的药物免受环境损害,并提供针对不良味道或气味的屏障。糖衣也可以增强压制片的外观,并允许压印辨认制造商的信息。在某些实施方案中,糖衣片剂可以比原来的未包衣片剂大和重 50%。给片剂包糖衣可分为以下任选步骤:(1) 防水和密封(如需要),(2) 包底衣;(3) 使光滑并最终修成圆形;(4) 修整和着色(如需要);(5) 压印(如需要);和(6) 抛光。

[0147] 在某些方案中,胞苷类似物的压制片可以是薄膜包衣的。薄膜衣片剂可以用能够在片剂上形成皮肤状膜的聚合物薄层包衣的压制片。膜通常是有色的,并具有更耐用、不太大和包衣费时少的优点。通过其组成,包衣可被设计成在胃肠道内所需位置上使芯片破裂和暴露。薄膜包衣过程,其在压制片上涂上塑料类材料的薄的紧身包衣,可以产生与原来的压制片具有基本相同的重量、形状和大小的包衣片剂。薄膜包衣可以上色以使片剂具有吸引力和特色。薄膜包衣溶液可以是非水性的或水性的。在具体的实施方案中,非水性溶液可以任选含有一种或多种以下类型的材料以为片剂提供所需包衣:(1) 在常规包衣条件下能够产生可再现的光滑薄膜并适用于各种片剂形状的成膜剂,例如醋酸邻苯二甲酸甲纤维素;(2) 对膜提供水溶解性或渗透性以确保体液渗透和药物的治疗利用度的合金物质,例如聚乙二醇;(3) 产生包衣的柔性和弹性并因而提供耐用性的增塑剂,例如蓖麻油;(4) 在涂布过程中增强膜的铺展性的表面活性剂,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇衍生物,(5) 使包衣片剂的外观具有吸引力和特色的遮光剂和着色剂,例如作为遮光剂的二氧化钛以及作为着色剂的 FD&C 或 D&C 染料;(6) 增强对象对片剂的接受性的甜味剂、香料或香味剂,例如作为甜味剂的糖精和作为香料和香味剂的香兰素;(7) 为片剂提供光泽而无需单独抛光操作的光泽剂,例如蜂蜡;和为(8) 在允许快速蒸发以允许有效而快捷操作的同时,允许其他成分在片剂上铺展的挥发性溶剂,例如醇-丙酮混合物。在某些实施方案中,水性薄膜包衣制剂可以含有以下的一种或多种:(1) 成膜聚合物,例如纤维素醚聚合物如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和甲基纤维素;(2) 增塑剂,例如甘油、丙二醇、聚乙二醇、邻苯二甲酸二乙酯和碱式乙酸二丁酯;(3) 着色剂和遮光剂,例如 FD&C 或 D&C 色淀和氧化铁颜料;或(4) 溶媒,例如水。

[0148] 在某些实施方案中,胞苷类似物的压制片可被压制包衣。颗粒或粉末形式的包衣材料可以利用专门的压片机压制在药物的片芯上。

[0149] 在某些实施方案中,药物制剂是包含胞苷类似物的明胶包衣的片剂。明胶包衣片是一种允许包衣产品小于用同等量粉末填充的胶囊剂的胶囊状压制片。明胶包衣有利于吞

咽,并且与未密封的胶囊剂相比,明胶包衣的片剂可更为防拆封。

[0150] 在某些实施方案中,药物制剂可以是胞苷类似物的舌下片。舌下片趋于在舌下溶解以通过口腔黏膜吸收。舌下片可以迅速溶解并提供快速释放的药物。

[0151] 在某些实施方案中,药物制剂是胞苷类似物的即释片剂。在某些实施方案中,即释片剂被设计成例如在没有任何特殊的速率控制特征(如特殊包衣和其他技术)下崩解和释放 API。在某些实施方案中,制剂是例如在给予后基本在口中溶解的快速崩解片剂。在某些实施方案中,药物制剂是胞苷类似物的延长释放片剂。在某些实施方案中,延长释放片剂被设计成例如在长时间内并且基本在胃中释放 API。

[0152] 在某些实施方案中,压制片可以通过湿法制粒制备。湿法制粒是广泛采用的压制片生产方法,并且在具体的实施方案中,需要一个或多个下列步骤:(1) 称重和混合各成分;(2) 制备湿团块;(3) 使湿团块过筛成为小丸或颗粒,(4) 干燥颗粒;(5) 通过干筛使颗粒分粒;(6) 加入润滑剂并混合;和(7) 通过压制成片。

[0153] 在某些实施方案中,压制片可以通过干法制粒制备。通过干法制粒方法,将粉末混合物压实成大块,随后粉碎或筛分成颗粒。但这个方法中,活性成分或稀释剂具有粘结性。在称量和混合各成分后,粉末混合物可压制或压缩成大的扁平片或小丸。然后用手或用研磨机使压缩块破裂,并通过所需筛孔的筛子进行分粒。以通常的方式加入润滑剂,并通过压制来制备片剂。或者,代替压制的是,可使用粉末压实机通过在高压辊之间挤压粉末而增加粉末的密度。然后,将压缩材料粉碎,分粒,并使之润滑,通过以通常的方式压制来制备片剂。碾压方法通常优于压制。碾压制剂中使用的粘合剂包括甲基纤维素或羟甲基纤维素,并能产生良好的片剂硬度和脆碎度。

[0154] 在某些实施方案中,压制片可以通过直接压制来制备。有些颗粒化学品具有自由流动和粘结性,能够使它们在压片机中直接压制,而无需湿法或干法制粒。对于不具备这种性质的化学品,可以使用特殊的药用赋形剂赋予用于直接压制而生产片剂的所需性质。具体的制片赋形剂包括例如填充剂,例如喷雾干燥的乳糖、 α -D-水合物乳糖微晶、蔗糖转化糖玉米淀粉混合物、微晶纤维素、结晶麦芽糖和磷酸二钙;崩解剂,例如直接压缩淀粉、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素纤维和交联聚乙烯吡咯烷酮;润滑剂,例如硬脂酸镁和滑石粉;和助流剂,例如气相二氧化硅。

[0155] 在某些实施方案中,本文提供的片剂可以通过模制制备。模制片剂的基料一般是细粉状乳糖的混合物,含有或不含一部分蔗糖粉。在准备填充料过程中,药物通过几何稀释与基料均匀混合。粉末混合物可以用仅足以润湿该粉末的水和醇的混合物润湿,从而使混合物可被压实。水对一部分乳糖/蔗糖基料的溶剂作用引起粉末混合物在干燥后滞留。醇部分加快干燥过程。

[0156] 在某些实施方案中,本文提供的药物制剂含有胞苷类似物和任选一种或多种赋形剂以形成“药芯”。任选的赋形剂包括例如本领域中已知的例如稀释剂(膨胀剂)、润滑剂、崩解剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、润湿剂、矫味剂、粘合剂、赋形剂载体、助流剂、渗透增强赋形剂、增塑剂等。本领域技术人员应该理解的是,有些物质在药物组合物中具有一种以上用途。例如,有些物质是帮助压制后片剂保持在一起的粘合剂,但也是一旦到达目标递送部位后帮助片剂破碎的崩解剂。制剂科学家可根据本领域中可用的标准程序和参考文献的经验和考虑,容易地确定赋形剂的选择和用量。

[0157] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含一种或多种粘合剂。粘合剂可以用于例如为片剂提供粘结性,因而确保片剂在压制后仍然保持完好无损。适合的粘合剂尤其包括但不限于淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉)、明胶、糖类(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖和乳糖)、聚乙二醇、丙二醇、蜡、天然和合成树胶例如阿拉伯树胶海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素等)、veegum、卡波姆(例如 carbopol)、钠、糊精、瓜尔胶、氢化植物油、硅酸镁铝、麦芽糊精、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如 KOLLIDON、PLASDONE)、微晶纤维素。粘合剂还包括例如阿拉伯树胶、琼脂、藻酸、cabomers、角叉菜胶、醋酸邻苯二甲酸纤维素、长角豆胶(ceratonina)、脱乙酰壳多糖、糖果、copovidone、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、明胶、山嵛酸甘油酯、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、菊糖、乳糖、硅酸镁铝、麦芽糊精、麦芽糖、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚卡波菲、聚葡萄糖、聚氧化乙烯、聚丙烯酸甲酯、聚维酮、藻酸钠、羧甲基纤维素钠、淀粉、预胶化淀粉、硬脂酸、蔗糖和玉米醇溶蛋白。如果经确定适宜,则相对于药芯,粘合剂的量可以占药芯的约 2% w/w、药芯的约 4% w/w、约 6% w/w、药芯的约 8% w/w、药芯的约 10% w/w、药芯的约 12% w/w、药芯的约 14% w/w、药芯的约 16% w/w、药芯的约 18% w/w、药芯的约 20% w/w、药芯的约 22% w/w、药芯的约 24% w/w、药芯的约 26% w/w、药芯的约 28% w/w、药芯的约 30% w/w、药芯的约 32% w/w、药芯的约 34% w/w、药芯的约 36% w/w、药芯的约 38% w/w、药芯的约 40% w/w、药芯的约 42% w/w、药芯的约 44% w/w、药芯的约 46% w/w、药芯的约 48% w/w、药芯的约 50% w/w、药芯的约 52% w/w、药芯的约 54% w/w、药芯的约 56% w/w、药芯的约 58% w/w、药芯的约 60% w/w、药芯的约 62% w/w、药芯的约 64% w/w、药芯的约 66% w/w 药芯的;约 68% w/w、药芯的约 70% w/w、药芯的约 72% w/w、药芯的约 74% w/w、药芯的约 76% w/w、药芯的约 78% w/w、药芯的约 80% w/w、药芯的约 82% w/w、药芯的约 84% w/w、药芯的约 86% w/w、药芯的约 88% w/w、药芯的约 90% w/w、药芯的约 92% w/w、药芯的约 94% w/w、药芯的约 96% w/w、药芯的约 98% w/w 或更高。在某些实施方案中,特定粘合剂的合适量由本领域普通技术人员确定。

[0158] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含一种或多种稀释剂。稀释剂可以用于例如增加体积,从而最终提供实际尺寸的片剂。合适的稀释剂尤其包括磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉、微晶纤维素(例如 AVICEL)、超细纤维素、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、磷酸氢钙二水合物、磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(例如 EUDRAGIT)、氯化钾、氯化钠、山梨醇和滑石粉。稀释剂还包括例如藻酸铵、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、醋酸纤维素、可压缩糖、糖果、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、赤藓糖醇、乙基纤维素、果糖、富马酸、棕榈酸硬脂酸甘油酯、异麦芽、高岭土、拉克替醇、乳糖、甘露醇、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、麦芽糖、中链甘油三酯、微晶纤维素、微晶硅化的纤维素、粉状纤维素、聚葡萄糖、聚丙烯酸甲酯、西甲硅油、藻酸钠、氯化钠、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、蔗糖、磺丁基醚-β-环糊精、滑石粉、西黄蓍胶、海藻糖和木糖醇。可按经计算以获得所需片剂或胶囊剂体积的量使用稀释剂。在某些实施方案中,稀释剂的用量占药芯重量的约 5% 以上、约 10% 以上、约 15% 以上、约 20% 以上、约 22% 以上、约 24% 以上、约 26% 以上、约 28% 以上、约 30% 以上、约 32% 以上、约 34% 以上、约 36% 以上、约 38% 以上、约 40% 以上、约 42% 以上、约 44% 以上、约 46% 以上、约

48%以上、约 50%以上、约 52%以上、约 54%以上、约 56%以上、约 58%以上、约 60%以上、约 62%以上、约 64%以上、约 68%以上、约 70%以上、约 72%以上、约 74%以上、约 76%以上、约 78%以上、约 80%以上、约 85%以上、约 90%以上或约 95%以上；介于药芯的约 10%和约 90% w/w 之间；介于药芯的约 20%和约 80% w/w 之间；介于药芯的约 30%和约 70% w/w 之间；介于药芯的约 40%和约 60% w/w 之间。在某些实施方案中，特定稀释剂的合适量由本领域普通技术人员确定。

[0159] 在某些实施方案中，本文提供的制剂包含一种或多种润滑剂。润滑剂可以用于例如便于片剂生产；合适润滑剂的实例包括例如植物油（如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油）、甘油、硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸。在某些实施方案中，硬脂酸，如果存在，占含药物芯的不超过约 2 重量%。润滑剂其它实例包括例如硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠镁、硬脂酸镁、肉豆蔻酸、棕榈酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钾、苯甲酸钠、氯化钠、十二烷基硫酸钠、硬脂富马酸钠、硬脂酸、滑石粉和硬脂酸锌。在具体的实施方案中，润滑剂是硬脂酸镁。在某些实施方案中，润滑剂以占药芯的以下量存在：药芯的约 0.2% w/w、药芯的约 0.4% w/w、药芯的约 0.6% w/w、药芯的约 0.8% w/w、药芯的约 1.0% w/w、药芯的约 1.2% w/w、药芯的约 1.4% w/w、药芯的约 1.6% w/w、药芯的约 1.8% w/w、药芯的约 2.0% w/w、药芯的约 2.2% w/w、药芯的约 2.4% w/w、药芯的约 2.6% w/w、药芯的约 2.8% w/w、药芯的约 3.0% w/w、药芯的约 3.5% w/w、药芯的约 4% w/w、药芯的约 4.5% w/w、药芯的约 5% w/w、药芯的约 6% w/w、药芯的约 7% w/w、药芯的约 8% w/w、药芯的约 10% w/w、药芯的约 12% w/w、药芯的约 14% w/w、药芯的约 16% w/w、药芯的约 18% w/w、药芯的约 20% w/w、药芯的约 25% w/w、药芯的约 30% w/w、药芯的约 35% w/w、药芯的约 40% w/w、介于药芯的约 0.2%和约 10% w/w 之间、介于药芯的约 0.5%和约 5% w/w 之间或介于药芯的约 1%和约 3% w/w 之间。在某些实施方案中，特定润滑剂的合适量由本领域普通技术人员确定。

[0160] 在某些实施方案中，本文提供的制剂包含一种或多种崩解剂。崩解剂可以用于例如促进片剂的崩解，可以是例如淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶或交联聚合物。崩解剂还包括例如藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠（例如 AC-DI-SOL、PRIMELLOSE）、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮（例如 KOLLIDON、POLYPLASDONE）、瓜尔胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、聚克立林钾、粉状纤维素、预胶化淀粉、藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠（例如 EXPLOTAB）和淀粉。其他崩解剂包括例如藻酸钙、脱乙酰壳多糖、多库酯钠、羟丙基纤维素和聚维酮。在某些实施方案中，崩解剂以占药芯的以下量存在：药芯的约 1% w/w、药芯的约 2% w/w、药芯的约 3% w/w、药芯的约 4% w/w、药芯的约 5% w/w、药芯的约 6% w/w、药芯的约 7% w/w、药芯的约 8% w/w、药芯的约 9% w/w、药芯的约 10% w/w、药芯的约 12% w/w、药芯的约 14% w/w、药芯的约 16% w/w、药芯的约 18% w/w、药芯的约 20% w/w、药芯的约 22% w/w、药芯的约 24% w/w、药芯的约 26% w/w、药芯的约 28% w/w、药芯的约 30% w/w、药芯的约 32% w/w、大于药芯的约 32% w/w 之间、介于药芯的约 1%和约 10% w/w 之间、介于药芯的约 2%和约 8% w/w 之间、介于药芯的约 3%和介于约 7% w/w、或介于药芯的约 4%和约 6% w/w 之间。在某些实施方案中，特定崩解剂的合适量由本领域普通技术人员确定。

[0161] 在某些实施方案中，本文提供的制剂包含一种或多种稳定剂。稳定剂（亦称为吸

收促进剂)可以用于例如抑制或延缓药物分解反应,包括例如氧化反应。稳定剂包括例如 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(维生素 ETPGS)、阿拉伯树胶、白蛋白、藻酸、硬脂酸铝、藻酸铵、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、膨润土、丁基化羟基甲苯、海藻酸钙、硬脂酸钙、羧甲基纤维素钙、角叉菜胶、长角豆胶、胶态二氧化硅、环糊精、二乙醇胺、乙二胺四乙酸盐、乙基纤维素、乙二醇棕榈酸酯硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯、瓜尔胶、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、转化糖、卵磷脂、硅酸镁铝、单乙醇胺、果胶、泊洛沙姆、聚乙烯醇、藻酸钾、聚克立林钾、聚维酮、没食子酸丙酯、丙二醇、丙二醇藻酸酯、棉子糖、醋酸钠、藻酸钠、硼酸钠、羧甲基纤维素钠、硬脂酸富马酸钠、山梨醇、硬脂醇、磺丁基-环糊精、海藻糖、白蜡、黄原胶、木糖醇、黄蜡和乙酸锌。在某些实施方案中,稳定剂以占药芯的以下量存在:药芯的约 1% w/w、药芯的约 2% w/w、药芯的约 3% w/w、药芯的约 4% w/w、药芯的约 5% w/w、药芯的约 6% w/w、药芯的约 7% w/w、药芯的约 8% w/w、药芯的约 9% w/w、药芯的约 10% w/w、药芯的约 12% w/w、药芯的约 14% w/w、药芯的约 16% w/w、药芯的约 18% w/w、药芯的约 20% w/w、药芯的约 22% w/w、药芯的约 24% w/w、药芯的约 26% w/w、药芯的约 28% w/w、药芯的约 30% w/w、药芯的约 32% w/w、介于药芯的约 1%和约 10% w/w 之间、介于药芯的约 2%和约 8% w/w 之间、介于药芯的约 3%和约 7% w/w 之间或介于药芯的约 4%和约 6% w/w 之间。在某些实施方案中,特定稳定剂的合适量由本领域普通技术人员确定。

[0162] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含一种或多种助流剂。助流剂可以用于例如提高粉状组合物或颗粒的流动性或提高给药的准确度。可以充当助流剂的赋形剂包括例如胶态二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、磷酸钙、硅酸钙、粉状纤维素、胶态二氧化硅、硅酸镁、三硅酸镁、二氧化硅、淀粉、磷酸钙和滑石粉。在某些实施方案中,助流剂以占药芯的以下量存在:小于药芯的约 1% w/w、药芯的约 1% w/w、药芯的约 2% w/w、药芯的约 3% w/w、药芯的约 4% w/w、药芯的约 5% w/w、药芯的约 6% w/w、药芯的约 7% w/w、药芯的约 8% w/w、药芯的约 9% w/w、药芯的约 10% w/w、药芯的约 12% w/w、药芯的约 14% w/w、药芯的约 16% w/w、药芯的约 18% w/w、药芯的约 20% w/w、药芯的约 22% w/w、药芯的约 24% w/w、药芯的约 26% w/w、药芯的约 28% w/w、药芯的约 30% w/w、药芯的约 32% w/w、介于药芯的约 1%和约 10% w/w 之间、介于药芯的约 2%和约 8% w/w 之间、介于药芯的约 3%和约 7% w/w 之间或介于药芯的约 4%和约 6% w/w 之间。在某些实施方案中,特定助流剂的合适量由本领域普通技术人员确定。

[0163] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含一种或多种络合剂。在某些实施方案中,络合剂包括但不限于环糊精,包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精和磺丁基醚 7- β -环糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

[0164] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含一种或多种渗透促进剂(亦称为例如渗透性促进剂)。在某些实施方案中,渗透促进剂提高胞苷类似物通过胃肠壁(例如胃)的摄取。在某些实施方案中,渗透促进剂改变进入血流的胞苷类似物的速率和/或量。在具体的实施方案中,d- α -生育酚聚乙二醇-1000 琥珀酸酯(维生素 E TPGS)用作渗透促进剂。在具体的实施方案中,使用一种或多种其他适合的渗透促进剂,包括例如本领域中已知的任何渗透促进剂。适合的渗透促进剂的具体实例包括例如:

[0165]

产品名称	化学名称	供应商实例
Pluronic F 127	泊洛沙姆F 127	Sigma
Lutrol F 68	泊洛沙姆188	BASF
Carbopol 934-P	卡波姆934-P	Spectrum Chemical
Tween 80	Polysorbate 80	Sigma
脱乙酰壳多糖	脱乙酰壳多糖 Low Mol Wt	Aldrich
癸酸/Na cap	癸酸钠	Sigma
月桂酸/Na laur	月桂酸钠	Sigma
EDTA二钠	乙二胺四乙酸二钠二水合物	Sigma
丙二醇	1,2丙二醇	Sigma
CM纤维素	羧甲基纤维素	Sigma
Labrasol	辛酰己酰聚乙二醇-8甘油酯	Gattefosse
N,N-二甲基乙酰胺	(最小99%)	Sigma
维生素E TPGS	d- α -生育酚聚乙二醇-1000琥珀酸酯	Eastman

[0166]

Solutol HS 15 聚乙二醇660 12-羟基硬脂酸酯 BASF

Labrafil M 1944 CS (2) 油基聚乙二醇甘油酯 Gattefosse

[0167] 其它可能的渗透促进剂包括例如醇、二甲亚砜、单油酸甘油酯、四氢呋喃聚乙二醇醚、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、羊毛脂、亚油酸、肉豆蔻酸、油酸、油醇、棕榈酸、聚氧乙烯烷基醚、2-吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠和麝香草酚

[0168] 在某些实施方案中,渗透促进剂在制剂中的存在量按重量计为制剂总重量的约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.1%、约1.2%、约1.3%、约1.4%、约1.5%、约1.6%、约1.7%、约1.8%、约1.9%、约2%、约2.1%、约2.2%、约2.3%、约2.4%、约2.5%、约2.6%、约2.7%、约2.8%、约2.9%、约3%、约3.1%、约3.2%、约3.3%、约3.4%、约3.5%、约3.6%、约

3.7%、约3.8%、约3.9%、约4%、约4.1%约4.2%、约4.3%、约4.4%、约4.5%、约4.6%、约4.7%、约4.8%、约4.9%、约5%、约5.1%约5.2%、约5.3%、约5.4%、约5.5%、约5.6%、约5.7%、约5.8%、约5.9%、约6%、约6.1%约6.2%、约6.3%、约6.4%、约6.5%、约6.6%、约6.7%、约6.8%、约6.9%、约7%、约7.1%约7.2%、约7.3%、约7.4%、约7.5%、约7.6%、约7.7%、约7.8%、约7.9%、约8%、约8.1%约8.2%、约8.3%、约8.4%、约8.5%、约8.6%、约8.7%、约8.8%、约8.9%、约9%、约9.1%约9.2%、约9.3%、约9.4%、约9.5%、约9.6%、约9.7%、约9.8%、约9.9%、约10%、大于约10%、大于约12%、大于约14%、大于约16%、大于约18%、大于约20%、大于约25%、大于约30%、大于约35%、大于约40%、大于约45%或大于约50%。在某些实施方案中,由本领域技术人员确定本文提供的合适渗透促进剂的合适量。

[0169] 虽然不希望局限于任何特定理论,但是本文提供的渗透促进剂尤其可通过促进(例如提高速率或程度)胞苷类似物通过胃肠壁输送来起作用。一般地,通过胃肠壁的运动可如下发生,例如:被动扩散,例如药物以仅由浓度梯度驱动的方式穿过膜运动;载体介导的扩散,例如药物经由嵌入细胞膜中的专门的转运系统穿过细胞膜运动;细胞旁扩散,例如药物通过在两个细胞之间行动但不通过这两个细胞而穿过膜运动;和跨细胞扩散,例如药物穿过细胞运动。此外,存在许多能够通过泵出进入细胞的药物来防止药物在细胞内蓄积的细胞蛋白。这些有时被称为流出泵。一个这样的流出泵是涉及p-糖蛋白的流出泵,它存在于体内许多不同的组织中(例如肠、胎盘膜、血脑屏障)。渗透促进剂尤其可通过促进上述过程中的任一过程来发挥作用(例如通过增加膜的流动性、打开细胞间的紧密连接和/或抑制流出等)。

[0170] 在某些实施方案中,本文提供的包含胞苷类似物(例如本文提供的5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的组合物基本没有胞苷脱氨酶抑制剂(例如不含胞苷脱氨酶抑制剂)。在某些实施方案中,本文提供的组合物基本没有(例如不含)胞苷脱氨酶抑制剂四氢尿苷(THU)。本文的某些实施方案提供包含治疗有效量的胞苷类似物(例如本文提供的5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的药物组合物,其中组合物在口服给予至对象后基本在胃中释放胞苷类似物,且其中组合物基本没有(例如不含)胞苷脱氨酶抑制剂(例如THU)。本文的某些实施方案提供包含治疗有效量的胞苷类似物(例如本文提供的5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的药物组合物,其中组合物在口服给予至对象后基本在胃中释放胞苷类似物,其中组合物基本没有(例如不含)胞苷脱氨酶抑制剂(例如THU),且其中组合物实现本文提供的特定生物参数(例如本文提供的特定C_{max}值、T_{max}值和/或AUC值)。在具体的实施方案中,本文提供的基本没有胞苷脱氨酶抑制剂(例如THU)的组合物包含例如小于200mg、小于150mg、小于100mg、小于50mg、小于25mg、小于10mg、小于5mg、小于1mg或小于0.1mg的胞苷脱氨酶抑制剂。

[0171] 4. 口服剂型的其它实施方案

[0172] 在其它实施方案中,本文提供的药物组合物可作为压制片、模印片(tablet triturate)、可咀嚼锭、速溶片、复压片或肠溶片、糖衣片或薄膜衣片提供。在一个实施方案中,肠溶片是用包衣物质包衣的压制片,所述包衣物质耐受胃酸作用但是在肠内溶解或崩解,因此保护活性成分免于胃的酸性环境。肠溶衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氨化虫胶和醋酸邻苯二甲酸纤维素。糖衣片剂是用糖衣包裹的压制片,糖衣可有

益于掩盖令人不快的味道或气味,并有益于保护片剂免受氧化。薄膜衣片是包覆一薄层水溶性材料或水溶性材料膜的压制片。薄膜包衣包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和醋酸邻苯二甲酸纤维素。在一个实施方案中,薄膜包衣赋予与糖衣相同的常规特性。复压片是通过一次以上压制循环制备的压制片,包括分层片剂和压制包衣片或干包衣片。

[0173] 在一个实施方案中,所述片剂剂型可由粉末、结晶或颗粒形式的活性成分单独或与一种或多种本文所述的载体或赋形剂组合制备,所述载体或赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和 / 或着色剂。矫味剂和甜味剂可用于咀嚼片和咀嚼锭的形成。

[0174] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可以软胶囊剂或硬胶囊剂提供,所述胶囊可由明胶、甲基纤维素、淀粉或藻酸钙制备。硬明胶胶囊,也称为干充填胶囊 (DFC),由两节组成,一节套在另一节上,由此将活性成分完全包封起来。所述软弹性胶囊 (SEC) 为软的球形壳,例如明胶壳,其通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇而被塑化。软明胶壳可含有防腐剂以防止微生物生长。合适的防腐剂为本文描述的防腐剂,包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯及山梨酸。可将本文提供的液体、半固体和固体剂型包封在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括碳酸丙烯、植物油或甘油三酯中的溶液剂和混悬剂。可按美国专利号 4,328,245、4,409,239 和 4,410,545 中所述方法制备含有这种溶液剂的胶囊剂。可按照本领域技术人员已知对胶囊剂进行包衣以改进或维持活性成分的溶出。

[0175] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可以液体和半固体剂型提供,包括乳剂、溶液剂、混悬剂、酏剂和糖浆剂。乳剂可为水包油或油包水的两相系统,其中一种液体以小球体的形式分散在另一种液体中。乳剂可包括药学上可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。含水醇溶液剂可包括药学上可接受的缩醛,例如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如乙醛二乙缩醛;以及具有一个或多个羟基的水混溶性溶剂,例如丙二醇和乙醇。酏剂是清澈有甜味的含水醇溶液。糖浆剂是糖(例如蔗糖)的浓缩水溶液,还可含有防腐剂。对于液体剂型,例如聚乙二醇中的溶液剂可用足量的药学上可接受的液体载体(例如水)稀释以便于计量用于给药。

[0176] 在一个实施方案中,其它有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有本文提供的活性成分和二烷基化的单亚烷基二醇或聚亚烷基二醇的液体和半固体剂型,二烷基化的单亚烷基二醇或聚亚烷基二醇包括 1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚,其中 350、550 和 750 是指聚乙二醇的平均分子量近似值。这些制剂还可包含一种或多种抗氧化剂,例如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素 E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯

[0177] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可作为非泡腾或泡腾颗粒剂和粉剂提供以复溶成液体剂型。用于非泡腾颗粒剂或粉剂的药学上可接受的载体和赋形剂可包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于泡腾颗粒剂或粉剂的药学上可接受的载体和赋形剂可包括有机酸和二氧化碳源。

[0178] 着色剂和矫味剂可用于本文提供的剂型中。

[0179] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可制成即释或改良释放剂型,包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、控释、靶向释放和程控释放形式。

[0180] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可与不损害治疗作用的其它活性成分,或与补充所需作用的物质一起共同配制。

[0181] 在一个实施方案中,本文提供的活性成分可通过本领域技术人员熟知的控释手段或递送装置给予。实例包括但不限于描述于以下美国专利号的那些:3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123 和 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556 和 5,733,566,其每一个均通过引用结合到本文中。这类剂型可用来提供一种或多种活性成分的慢释或控释,其使用不同比例的例如羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、透性膜、渗透系统、多层包衣材料、微粒子、脂质体、微球或其组合,以提供所需要的释放性质。可容易地将本领域普通技术人员已知的(包括本文所述的)合适的控释制剂选用于本发明的活性剂。在一个实施方案中,提供适用于口服给药的单一单位剂型,例如但不限于适于控释的片剂、胶囊剂、软胶囊剂和囊片剂。

[0182] 在一个实施方案中,控释药物产品改进药物疗法超过其非受控对应物所达到的药物疗法。在另一个实施方案中,控释制品在医学治疗中的应用的特征在于将采用最少的药物在最短的时间内治愈或控制病况。控释制剂的优势包括药物活性延长,剂量频率降低,且患者顺应性提高。另外,控释制剂可用来影响开始作用的时间或其它特性(例如药物的血液水平),因此影响副(例如有害)作用的发生。

[0183] 在另一个实施方案中,控释制剂被设计成最初释放立即产生所需治疗或预防作用的一定量的药物(活性成分),逐渐持续地释放其余量的药物以在延长的时间内保持这种治疗或预防作用的水平。在一个实施方案中,为了保持药物在体内的恒定水平,药物可以代替被代谢和从机体排泄的药物的量的速率从剂型中释放。可通过各种条件,包括但不限于 pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物,来刺激活性成分的控释。

[0184] 5. 胃肠外剂型

[0185] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物可通过注射、输注或植入经胃肠外给予,用于局部或系统给药。在一个实施方案中,如本文所用的胃肠外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药等

[0186] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可配制成适于胃肠外给药的剂型,包括溶液剂、混悬剂、乳剂、微团、脂质体、微球、纳米系统,和适于在注射前溶于液体中的溶液剂或混悬剂的固体形式。这种剂型可按照药学领域技术人员已知的常规方法制备(参见例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 同上)。

[0187] 在一个实施方案中,预期用于胃肠外给药的药物组合物可包括一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于水性溶媒、水混溶性溶媒、非水溶媒、抵抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解度增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、冷冻保护剂、冻干保护剂(lyoprotectant)、增稠剂、pH 调节剂和惰性气体(例如氮气)

[0188] 在一个实施方案中,合适的水性溶媒包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸缓冲盐溶液(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸盐林格氏注射液。在一个实施方案中,合适的非水溶媒包括但不限于植物来源的固定

油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、欧薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油和椰子油的中链甘油三酯和棕榈籽油。在一个实施方案中，合适的水混溶性溶媒包括但不限于乙醇、1, 3-丁二醇、液体聚乙二醇（例如聚乙二醇 300 和聚乙二醇 400）、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

[0189] 在一个实施方案中，合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵（例如苄索氯铵）、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和葡萄糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是本文所述抗氧化剂，包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的悬浮分散剂是如本文所述悬浮分散剂，包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂是本文描述乳化剂，包括聚氧乙烯山梨醇酐单月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯 80 和三乙醇胺油酸酯。合适的掩蔽剂或螯合剂包括但不限于 EDTA。合适的 PH 调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精，包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺基丁基醚- β -环糊精和磺基丁基醚 7- β -环糊精（CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS）。

[0190] 在一个实施方案中，本文提供的药物组合物配制成用于单一剂量或多剂量给药。单一剂量制剂被包装在安瓶、小瓶或注射器中。多剂量胃肠外制剂可含有抑细菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。所有胃肠外制剂必须是无菌的，正如本领域已知的和实践的一样。

[0191] 在一个实施方案中，药物组合物是作为即用型无菌溶液剂提供。在另一个实施方案中，药物组合物是作为无菌的干燥可溶性产品提供，包括临用前用溶媒复溶的冻干粉和皮下注射用片剂。在又一个实施方案中，药物组合物作为即用型无菌混悬剂提供。在又一个实施方案中，药物组合物作为无菌的干燥不溶性产品提供，临用前用溶媒复溶。在再一个实施方案中，药物组合物是作为即用型无菌乳液剂提供。

[0192] 在一个实施方案中，本文提供的药物组合物可配制成即释剂型或改良释放剂型，包括延缓释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控释形式、靶向释放形式和程控释放形式。

[0193] 在一个实施方案中，本文提供的药物组合物可配制成混悬剂、固体制剂、半固体制剂或触变液体制剂，作为植入贮库制剂给药。在一个实施方案中，本文提供的药物组合物是分散在固体内层基质中，该基质被在体液中不溶解但允许药物组合物中的活性成分扩散开来的外层聚合物膜包裹住。

[0194] 在一个实施方案中，合适的内层基质包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑的或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水聚合物例如丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0195] 在一个实施方案中，合适的外层聚合物膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁二烯橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子聚合物聚对苯二甲酸乙二酯（ionomer polyethylene terephthalate）、丁基橡胶表氯醇橡

胶、乙烯 / 乙烯醇共聚物、乙烯 / 乙烯氧基乙醇共聚物、乙烯 / 乙酸乙烯酯 / 乙烯醇三元共聚物和乙烯 / 乙烯。

[0196] 在具体的实施方案中,本文提供制备用于胃肠外给药(例如 IV 或 SC)的药物组合物。在一个实施方案中,组合物包含 5-氮杂胞苷作为冻干粉针剂。在一个实施方案中,组合物包含 5-氮杂胞苷和甘露醇作为冻干粉针剂。在一个实施方案中,组合物中 5-氮杂胞苷的量为约 100mg。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷与甘露醇的重量比为约 1:1。在一个实施方案中,包含 5-氮杂胞苷的冻干粉针剂用无菌水复溶用于 IV 或 SC 给药。在一个实施方案中,胃肠外给药的剂量为约 75mg/m²。在一个实施方案中,胃肠外给药的剂量为约 75mg/m²- 约 100mg/m²。在具体的实施方案中,组合物以约 75mg/m²- 约 100mg/m² 的剂量每日给予达 7 天。在具体的实施方案中,组合物以约 75mg/m²- 约 100mg/m² 的剂量每日给予达 7 天,并且每 4 周重复该周期。在一个实施方案中,给予组合物达至少 4-6 个周期。

[0197] 在一些实施方案中,以约 20-200mg/kg/ 天(包括例如 50mg/kg、80mg/kg、100mg/kg、120mg/kg、140mg/kg、180mg/kg) 给予阿扎胞苷。

[0198] 在一些实施方案中,以约 0.75-4mg/kg/ 天(包括例如 1.0mg/kg、1.5mg/kg、2.00mg/kg、2.5mg/kg、3.0mg/kg、3.5mg/kg) 给予地西他滨。

[0199] 在一些实施方案中,以约 10-200mg/m²(包括例如约 50-100mg/m² 或例如约 75mg/m²) 给予阿扎胞苷或地西他滨。

[0200] 6. 局部剂型

[0201] 在又一个实施方案中,本文提供的药物组合物可以栓剂、阴道栓、杆剂、泥塞剂或泥敷剂、糊剂、散剂、敷料剂、乳膏剂、硬膏剂、避孕剂、软膏剂、溶液剂、乳液剂、混悬剂、阴道塞、凝胶剂、泡沫剂、喷雾剂或灌肠剂的形式经直肠、尿道、阴道或阴道周给药。这些剂型可采用上文所述(例如 Remington, Science and Practice of Pharmacy, 同上)常规方法制备。

[0202] 在一个实施方案中,直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入体腔口的固体物体,其在平常温度下为固体但在体温下融化或软化以将活性成分释放到体腔口内。用于直肠和阴道栓剂的药学上可接受的载体包括基料或溶媒(例如硬化剂),其当与本文提供的药物组合物一起配制时可提供体温附近的熔点;以及本文所述的抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和焦亚硫酸钠。合适的溶媒包括但不限于可可脂(可可油)、甘油-明胶、碳蜡(聚氧乙二醇)、鲸蜡、石蜡、白蜡和黄蜡及脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯的适当混合物、水凝胶例如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯、聚丙烯酸;甘油明胶。可使用不同溶媒的组合。直肠和阴道栓剂可通过压制方法或模制法制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约 2- 约 3g。

[0203] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可鼻内或通过吸入呼吸道给予。可以气雾剂或溶液剂的形式提供以使用压力容器、泵、喷雾器、雾化器(例如使用电流体力的雾化器以产生薄雾)或雾化吸入器,单独或与合适的抛射剂(例如 1, 1, 1, 2- 四氟乙烷或 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3- 七氟丙烷)组合递送药物组合物。药物组合物还可以作为用于吹入法的单独或与惰性载体(例如乳糖或磷脂)组合的干粉剂和滴鼻剂提供。对于鼻内使用,粉剂可包含生物粘附剂,包括脱乙酰壳多糖或环糊精。

[0204] 在一个实施方案中,用于压力容器、泵、喷雾器、雾化器或雾化吸入器的溶液剂或混悬剂可配制含有乙醇、含水乙醇或用于分散、溶解或延时释放本文提供的活性成分的

合适替代作用剂、作为溶剂的抛射剂；和 / 或表面活性剂，例如三油酸山梨坦、油酸或低聚乳酸。

[0205] 在一个实施方案中，本文提供的药物组合物可被微粒化成适于通过吸入法递送的合适尺寸，例如约 50 微米以下，或约 10 微米以下。可采用本领域技术人员已知的粉碎方法，例如螺旋喷射研磨、液化床喷射研磨、超临界流体加工形成纳米粒、高压均化或喷雾干燥，来制备这种尺寸的粒子。

[0206] 在一个实施方案中，用于吸入器或吹入器的胶囊、泡罩和药筒可配制成装有本文提供的药物组合物、合适的粉末基料（例如乳糖或淀粉）和性能调节剂（例如 L- 亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁）的粉末混合物。乳糖可为无水的或为一水合物的形式。其它合适的赋形剂或载体包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于吸入 / 鼻内给药的本文提供的药物组合物还包含合适的香料，例如薄荷脑和左薄荷脑；或甜味剂，例如糖精或糖精钠。

[0207] 在一个实施方案中，用于局部给药的本文提供的药物组合物可配制成即释或改进释放，包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、控释、靶向释放和程控释放。

[0208] 7. 其它治疗剂

[0209] 在一些实施方案中，本文提供药物组合物包含一、二、三或更多种其它的药理活性物质（在本文亦称为“其它治疗剂”、“第二活性剂”等）（例如非胞苷类似物）。在一些实施方案中，本文提供的胞苷类似物制剂还包含一、二、三或更多种其它的药理活性物质（在本文亦称为“其它治疗剂”、“第二活性剂”等）。在其它实施方案中，本文提供的胞苷类似物制剂与一、二、三或更多种其它的药理活性物质联合给予。在具体的实施方案中，本文提供的口服制剂包含治疗有效量的其它治疗剂。在具体的实施方案中，采用共配制活性药物成分的方法，包括本文公开的方法和本领域已知的方法，将胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）和其它治疗剂共同配制在同一剂型中。在其它实施方案中，胞苷类似物（例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物）和其它治疗剂以单独的剂型联合给予。某些组合被认为在特定疾病或病症的治疗中协同工作，包括例如癌症类型和与非期望的血管生成或细胞增殖异常（例如实体瘤）有关或以非期望的血管生成或细胞增殖异常为特征的某些疾病。本文提供的胞苷类似物剂型还可产生缓解与某些第二活性剂有关的不良作用的效果，并且某些第二活性剂可用来缓解与本文提供的胞苷类似物剂型有关的不良作用。在某些实施方案中，本文提供的胞苷类似物的制剂与一种或多种治疗剂联合给予以在有需要的对象中提供复敏作用。其它治疗剂可以是例如大分子（例如蛋白质）或小分子（例如合成的无机、有机金属或有机分子）。

[0210] 可用于本文公开的组合物和方法的特定的其它治疗剂的实例包括但不限于例如细胞毒性剂、抗代谢药、抗叶酸剂、HDAC 抑制剂（例如 entinostat，亦称为 SNDX-275 或 MS-275；或伏林司他，亦称为辛二酰苯胺异羟肟酸（SAHA）或 N- 羟基 -N'- 苯基 - 辛烷二酰胺）、DNA 嵌入剂、DNA 交联剂、DNA 烷化剂、DNA 切割剂、拓扑异构酶抑制剂、CDK 抑制剂、JAK 抑制剂、抗血管生成剂、Bcr-Ab1 抑制剂、HER2 抑制剂、EGFR 抑制剂、VEGFR 抑制剂、PDGFR 抑制剂、HGFR 抑制剂、IGFR 抑制剂、c-Kit 抑制剂、Ras 途径抑制剂、PI3K 抑制剂、多目标激酶抑制剂、mTOR 抑制剂、抗雌激素、抗雄激素、芳香酶抑制剂、促生长素抑制素类似物、ER 调节剂、抗微管蛋白剂、长春花属生物碱、紫杉烷类、HSP 抑制剂、Smoothened 拮抗剂、端粒酶抑

制剂、COX-2 抑制剂、抗转移剂、免疫抑制剂、生物制剂例如抗体和激素疗法。在具体的实施方案中,联合给予的治疗剂是免疫调节化合物,例如沙利度胺,来那度胺或 pomalidomide。在具体的实施方案中,联合给予的治疗剂是卡铂。在具体的实施方案中,联合给予的治疗剂是紫杉醇(例如 **Abraxane[®]**)。参见例如美国专利号 7,758,891、7,771,751、7,820,788、7,923,536、8,034,375;美国专利公开号 2010/0048499;另参见美国专利号 5,916,596、6,506,405、6,749,868 和 6,537,579 及美国专利公开号 2007/0082838;所有文献均通过引用以其整体结合到本文中。其它参考文献包括包括 PCT 申请公布号 W008/057562、W009/126938、W009/126401、W009/126175,通过引用结合到本文中。在一个实施方案中,联合给予的药剂例如可口服或通过注射给予。

[0211] 在一个实施方案中,其它治疗剂是组合物包含含有紫杉烷类(例如紫杉醇)和载体蛋白的纳米粒。在一些实施方案中,纳米粒组合物包含含有紫杉醇和白蛋白的纳米粒。在一些实施方案中,本文所述组合物中的纳米粒的平均直径不大于约 200nm,包括例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 中的任一种。在一些实施方案中,组合物中所有纳米粒的至少约 50%(例如至少约 60%、70%、80%、90%、95%或 99%中的任一种)的直径不大于约 200nm,包括例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 的任一种。在一些实施方案中,组合物中所有纳米粒的至少约 50%(例如至少约 60%、70%、80%、90%、95%或 99%的任一种)落入约 20- 约 400 的范围,包括例如约 20- 约 200nm、约 30- 约 180nm 及约 40- 约 150、约 50- 约 120 和约 60- 约 100nm 的任一种。在一些实施方案中,载体蛋白具有可形成二硫键的巯基。在一些实施方案中,组合物纳米粒部分中的载体蛋白的至少约 5%(包括例如至少约 10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%的任一种)是交联的(例如通过一个或多个二硫键交联)。

[0212] 在一些实施方案中,纳米粒包含被载体蛋白例如白蛋白(例如人血清白蛋白)包覆的紫杉烷类(例如紫杉醇)。在一些实施方案中,组合物包含呈纳米粒和非纳米粒形式两者的紫杉烷类,其中组合物中至少约 50%、60%、70%、80%、90%、95%或 99%任一种的紫杉烷类呈纳米粒形式。在一些实施方案中,纳米粒中紫杉烷类占纳米粒重量的超过约 50%、60%、70%、80%、90%、95%或 99%的任一种。在一些实施方案中,纳米粒包含基本没有聚合物材料(例如聚合物基质)的紫杉烷类芯。

[0213] 在一些实施方案中,纳米粒组合物基本没有(例如没有)表面活性剂(例如 **Cremophor[®]**、Tween80 或用于给予紫杉烷类的其它有机溶剂)。在一些实施方案中,纳米粒组合物含有小于约 20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%或 1%任一种的有机溶剂。在一些实施方案中,纳米粒组合物中载体蛋白(例如白蛋白)与紫杉烷类的重量比为约 18:1 或更小,例如约 15:1 或更小,例如约 9:1 或更小。在一些实施方案中,组合物中载体蛋白(例如白蛋白)与紫杉烷类的重量比落入约 1:1- 约 18:1、约 2:1- 约 15:1、约 3:1- 约 13:1、约 4:1- 约 12:1、约 5:1- 约 10:1、约 9:1 中任一种的范围内。在一些实施方案中,组合物中纳米粒部分的载体蛋白与紫杉烷类的重量比为约 1:2、1:3、1:4、1:5、1:9、1:10、1:15 的任一种或更小。

[0214] 在一些实施方案中,粒子组合物包含一个或多个上述特性。在一些实施方案中,纳

米粒组合物是 **Abraxane®**。包含其它紫杉烷类（例如多西他赛和奥他赛）的纳米粒组合物也可包括一个或多个上述特性。

[0215] 在一些实施方案中，**Abraxane®** 按约 80- 约 200mg/m²（例如约 100mg/m²）的剂量静脉内给予。在一些实施方案中，**Abraxane®** 一周一次给予。在一些实施方案中，**Abraxane®** 每两周一次给予。在一些实施方案中，**Abraxane®** 每三周一次给予。在一些实施方案中，**Abraxane®** 作为周期性治疗方案的部分（例如按同期）给予。在一些实施方案中，**Abraxane®** 在 21 天周期的第 1 天和第 8 天给予。在一些实施方案中，**Abraxane®** 在 21 天周期的第 8 天和第 15 天给予。

[0216] 在一些实施方案中，卡铂按约 AUC2-AUC6（例如 AUC2、AUC4、AUC6）的剂量静脉内给予。在一些实施方案中，卡铂一周一次给予。在一些实施方案中，卡铂每两周一次给予。在一些实施方案中，卡铂每三周一次给予。在一些实施方案中，卡铂作为周期性治疗方案的部分（例如按周期）给予。

[0217] 其它治疗剂的其它实例包括但不限于造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）、红细胞生成素（EPO）、白介素（IL）、干扰素（IFN）、奥利美生、美法仑、托泊替康、己酮可可碱、泰素帝、伊立替康、环丙沙星、多柔比星、长春新碱、达卡巴嗪、Ara-C、长春瑞滨、泼尼松、环磷酰胺、硼替佐米、三氧化二砷。这些其它治疗剂特别可用于本文公开的方法和组合物，包括但不限于涉及治疗多发性骨髓瘤的方法和组合物。

[0218] 其它治疗剂的其它实例包括但不限于抗体（例如利妥昔单抗、抗 CD33）、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2 抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、皮质甾类或其药理活性突变体或衍生物。参见例如 S.Nand 等 *Leukemia and Lymphoma*, 2008, 49(11):2141-47（描述了涉及将羟基脲、阿扎胞苷和低剂量吉妥珠单抗奥佐米星的组合给予患有 AML 和高危 MDS 的老年患者的 II 期研究，得出的结论是这种组合在治疗这组患者的 AML 和高危 MDS 时似乎是安全和有效的方案）。这些其它治疗剂特别可用于本文公开的方法和组合物，包括但不限于涉及治疗本文公开的疾病或病症的方法和组合物。

[0219] 大分子活性剂的实例包括但不限于造血生长因子、细胞因子和单克隆和多克隆抗体。典型的大分子活性剂是生物分子，例如天然存在的或人造的蛋白质。特别有用的蛋白质包括体外或体内刺激造血前体细胞和免疫活性 poietic 细胞存活和 / 或增殖的蛋白质。其它蛋白质体外或体内刺激细胞中的定向祖红细胞的分裂和分化。具体的蛋白质包括但不限于：白介素，例如 IL-2（包括重组 IL-2（“rIL2”）和金丝雀痘 IL-2）、IL-10、IL-12 和 IL-18；干扰素，例如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a 和干扰素 γ -1b；GM-CSF 和 GM-CSF；和 EPO。

[0220] 可用于本文提供的方法和组合物的具体蛋白质包括但不限于：非格司亭，在美国以商品名 **Neupogen®**（Amgen, Thousand Oaks, CA）销售；沙格司亭，在美国以商品名 **Leukine®**（Immunex, Seattle, WA）销售；和重组 EPO，在美国以商品名 **Epogen®**（Amgen,

Thousand Oaks, CA) 销售。

[0221] GM-CSF 的重组和突变形式可按美国专利号 5,391,485、5,393,870 和 5,229,496(所有专利均通过引用结合到本文中)中的描述制备。G-CSF 的重组和突变形式可按美国专利号 4,810,643、4,999,291、5,528,823 和 5,580,755(所有专利均通过引用结合到本文中)中的描述制备。

[0222] 本文的实施方案包括使用原生、天然存在的和重组蛋白。具体的实施方案包括天然存在的蛋白质的突变体和衍生物(例如修饰形式),其在体内表现出其以之为基础的蛋白质的至少一些药理活性。突变体的实例包括但不限于具有一个或多个不同于天然存在形式的蛋白质中的相应残基的氨基酸残基的蛋白质。术语“突变体”还包括缺少通常存在于其天然存在形式中的糖部分(例如非糖基化形式)中的蛋白质。衍生物的实例包括但不限于聚乙二醇化衍生物和融合蛋白,如通过使 IgG1 或 IgG3 与蛋白质或蛋白质的活性部分融合而形成的蛋白。参见例如 Penichet, M. L. 和 Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)。

[0223] 可与本文公开的口服制剂联用的抗体包括单克隆和多克隆抗体。抗体的实例包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、贝伐单抗(Avastin™)、培妥珠单抗(Omnitarg™)、托西莫单抗(Bexxar®)、依决洛单抗(Panorex®)和 G250。本文公开的口服制剂还可以包含抗 TNF- α 抗体、与抗 TNF- α 抗体混合或与抗 TNF- α 抗体联用。

[0224] 大分子活性剂可以抗癌疫苗的形式给予。例如,分泌或引起细胞因子(例如 IL-2、G-CSF 和 GM-CSF)分泌的疫苗可用于本文提供的方法、药物组合物和试剂盒。参见例如 Emens, L. A. 等, Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84(2001)。

[0225] 在一个实施方案中,其它治疗剂(例如大分子化合物或小分子化合物)降低、消除或防止与给予本文提供的胞苷类似物相关的不良作用。根据具体的胞苷类似物和已开始治疗的疾病或病症,不良作用可包括但不限于贫血、中性粒细胞减少症、热性中性粒细胞减少症、血小板减少症、肝脏毒性(例如包括但不限于在具有预先存在的肝受损的患者中的肝脏毒性)、血清肌酸酐水平升高、肾衰竭、肾小管酸中毒、低钾血症、肝昏迷、恶心、呕吐、消化不良、腹痛、发热、白细胞减少症、腹泻、便秘、瘀斑、瘀点、寒颤、虚弱、肺炎、焦虑、失眠、嗜眠和体重减轻以及本领域已知的与具体胞苷类似物有关的其它副作用。

[0226] 与有些大分子一样,许多小分子化合物被认为是当与本文公开的胞苷类似物制剂(例如之前、之后或同时)一起给予时能够提供协同效应。第二小分子活性剂的实例包括但不限于抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂和类固醇类药。

[0227] 抗癌剂的实例包括但不限于:阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美萸醌;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素 C;卡鲁唑酮;卡醋酸;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;塞来考昔(COX-2 抑制剂);苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素 D;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;

地扎呱宁;甲磺酸地扎呱宁;地吡醌;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;枸橼酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁(etoprine);盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;异丙铂;伊立替康;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙立德;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美登素;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨嘌呤;甲氨嘌呤钠;氯苯氨啶;美妥替派;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托蒽醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;紫杉醇;培门冬酶;培利霉素;奈莫司汀;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;紫菜霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;噻罗霉素;盐酸噻罗霉素;吡唑呋林;利波腺苷;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲嗪;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链佐星;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;泰素帝;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;鞣内酯;硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑呋林;替拉扎明;枸橼酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0228] 其它抗癌剂包括但不限于:20- 印 1, 25- 二羟基维生素 D3;5- 乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰夫文;腺环戊醇(adecypenol);阿多来新;阿地白介素;ALL-TK 拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂 D;拮抗剂 G;安雷利克斯(antarelix);抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素;前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸盐;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrins;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin1;axinastatin2;axinastatin3;阿扎司琼;阿扎霉素;重氮酪氨酸;巴卡丁 III 衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL 拮抗剂;benzochlorins;苯甲酰星形孢菌素; β -内酰胺衍生物;beta-alethine;betaclamycin B;桦木酸;bFGF 抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双氮杂环丙基精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁硫氨酸亚砷亚胺;卡泊三醇;抑激酶素 C;喜树碱衍生物;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧甲酰胺基三唑;CaRest M3;CARN700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);粟精胺;杀菌肽 B;西曲瑞克;chlorins;氯喹啉噻唑磺酰胺;西卡前列素;顺式-吡啶;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;康普瑞汀 A4;康普瑞汀类似物;conagenin;crambescidin816;克立那托;念珠藻环肽 8;念珠藻环肽 A 衍生物;库拉素 A;环戊蒽醌类;cycloplatam;cypemycin;阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosphate);细胞溶解因子;细胞生长抑素;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素 B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡醌;膜海鞘素 B;didox;二

乙基去甲精胺 (diethylnorspermine); 二氢-5-氮胞苷; 二氢泰素; 9-; dioxamycin; 二苯基螺莫司汀; 多西他赛; 二十二醇; 多拉司琼; 去氧氟尿苷; 多柔比星; 屈洛昔芬; 屈大麻酚; duocarmycin SA; 依布硒; 依考莫司汀; 依地福新; 依决洛单抗; 依氟鸟氨酸; 榄香烯; 乙嘧替氟; 表柔比星; 依立雄胺; 雌莫司汀类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 磷酸依托泊苷; 依西美坦; 法倔唑; 法扎拉滨; 芬维 A 胺; 非格司亭; 非那雄胺; 黄酮吡多; 氟卓斯汀; fluasterone; 氟达拉滨; 盐酸氟代柔红霉素 (fluorodaunorubicin hydrochloride); 福酚美克; 福美坦; 福司曲星; 福莫司汀; 钆替沙林; 硝酸镓; 加洛他滨; 加尼瑞克; 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; 庚二醇二氨基磺酸酯; 调蛋白; 六甲撑双乙酰胺; 金丝桃素; 依班膦酸; 伊达比星; 艾多昔芬; 依决孟酮; 伊莫福新; 伊洛马司他; 伊马替尼 (例如 **Gleevec[®]**); 咪喹莫德; 免疫刺激肽; 胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白介素; 碘苄胍; 碘多柔比星; 依波米醇, 4-; 伊罗普拉; 伊索拉定; isobengazole; 异高软海绵素 BB; 伊他司琼; jasplakinolide; 海蛞蝓提取物; 三醋酸层状素 N; 兰瑞肽; leinamycin; 来格司亭; 硫酸香菇多糖; 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 + 黄体酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑; 利阿唑; 线性多胺类似物; 亲脂性二糖肽; 亲脂性铂化合物; lissoclinamide7; 洛铂; 蚯蚓磷脂; 洛美曲索; 氯尼达明; 洛索萘醌; 洛索立宾; 勒托替康; lutetium texaphyrin; 利索茶碱; 溶解肽; 美坦新; mannostatin A; 马立马司他; 马索罗酚; 乳腺丝抑蛋白 (maspin); 溶基质蛋白抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺立尔; merbarone; 美替瑞林; 甲硫氨酸酶; 甲氧氯普胺; MIF 抑制剂; 米非司酮; 米替福新; 米立司亭; 米托胍脲; 二溴卫矛醇; 丝裂霉素类似物; 米托蒽胺; 分裂毒素成纤维细胞生长因子-肥皂草蛋白; 米托萘醌; 莫法罗汀; 莫拉司亭; 爱必妥; 人绒促性素; 单磷酸脂质 A+ 肌菌体细胞壁 sk; 莫哌达醇; 氮芥抗癌剂; mycaperoxide B; 分枝杆菌细胞壁提取物; myriaporone; N-乙酰地那林; N-取代的苯甲酰胺类; 那法瑞林; 那瑞替喷 (nagrestip); 纳洛酮 + 喷他佐辛; napavin; naphterpin; 那托司亭; 奈达铂; 奈莫柔比星; 奈立膦酸; 尼鲁米特; nisamycin; 一氧化氮调节剂; 硝基氧抗氧化剂; nitrullyn; 奥利美生 (**Genasense[®]**); 0⁶-苄基鸟嘌呤; 奥曲肽; okicenone; 寡核苷酸; 奥那司酮; 昂丹司琼; 昂丹司琼; oracin; 口服细胞因子诱导剂; 奥马铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂; oxaunomycin; 紫杉醇; 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; palauamine; 棕榈酰利索新 (palmitoylrhizoxin); 帕米膦酸; 人参三醇; 帕诺米芬; 副球菌素; 帕折普汀; 培门冬酶; 培得星; 戊聚硫钠; 喷司他丁; pentrozole; 全氟溴烷; 培磷酸胺; 紫苏子醇; phenazinomycin; 醋酸苯酯; 磷酸酶抑制剂; 溶血性链球菌制剂; 盐酸毛果芸香碱; 吡柔比星; 吡曲克辛; placetin A; placetin B; 纤溶酶原激活物抑制剂; 铂络合物; 铂化合物; 铂-三胺络合物; 吡吩姆钠; 紫菜毒素; 泼尼松; 丙基双吡啶酮; 前列腺素 J2; 蛋白酶体抑制剂; 基于 A 蛋白的免疫调节剂; 蛋白质激酶 C 抑制剂; 蛋白质激酶 C 抑制剂, 微藻; 蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂; 红紫素; 吡唑啉吡啶; 吡啶氧化化血红蛋白聚氧乙烯缀合物 (pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate); raf 拮抗剂; 雷替曲塞; 雷莫司琼; ras 法呢基蛋白转移酶抑制剂; ras 抑制剂; ras-GAP 抑制剂; 去甲瑞替普汀 (retelliptine demethylated); 依替膦酸铈 Re186; 利索新; 核酶; RII 视黄酰胺 (RII retinamide); rohitukine; 罗莫肽; 罗喹美克; rubiginone BI; ruboxyl;

沙芬戈;saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙格司亭;Sdi1 模拟物;司莫司汀;老化衍生的抑制剂 1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;麟门冬酸;穗霉素 D;螺莫司汀;splenopentin;海绵素 1;司夸胺;stipiamide;溶基质蛋白酶抑制剂;sulfinosine;超活性血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替尼泊苷;tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基初红紫素锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明;三氯二茂肽;topsentin;托瑞米芬;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC 抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦衍生长抑制性因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;维拉雷琐;veramine;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine; α V β 3 人源化抗单抗;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维和净司他丁苯斯酯。

[0229] 具体的其它治疗剂包括但不限于奥利美生 (Genasense[®])、remicade、多西他赛、塞来考昔、美法仑、地塞米松 (Decadron[®])、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、temodar、卡铂、丙卡巴肼、gliadel、他莫昔芬、托泊替康、甲氨蝶呤、Arisa[®]、泰素、泰素帝、氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α 、聚乙二醇化干扰素 α (例如 PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、多西他赛 (doxetaxol)、paclitaxel、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、biaxin、白消安、泼尼松、二膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星 (Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠 (Emcyt[®])、舒林酸和依托泊苷。

[0230] 8. 试剂盒

[0231] 在一个实施方案中,本文提供的活性成分不在同一时间或通过同一给药途径给予患者。本文提供可简化适量活性成分给药的试剂盒。

[0232] 在一个实施方案中,试剂盒包括本文提供的化合物的剂型。试剂盒还可包括如一种或多种本文所述的第二活性成分或其药理活性突变体或衍生物或其组合。

[0233] 在其它的实施方案中,试剂盒还可包括用于给予活性成分的装置。这种装置的实例包括但不限于注射器、滴注袋 (drip bag)、贴片和吸入器。

[0234] 在一个实施方案中,试剂盒还可包括可用于给予一种或多种活性成分的移植用细胞或血液以及药学上可接受的溶媒。例如,如果活性成分以固体形式提供而且该固体形式必须复溶后才能用于胃肠外给药,那么所述试剂盒可包括装有合适溶媒的密封容器,其中可用该溶媒来溶解以制成适于胃肠外给药的无颗粒物的无菌溶液剂。药学上可接受的溶媒的实例包括但不限于:注射用水 USP;水性溶媒,例如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸盐林格氏注射液;水混溶性溶媒,例如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水溶媒,例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0235] D. 使用方法

[0236] 在一个实施方案中,本文提供通过将胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物给予患有癌症的对象以治疗、预防或管理癌症的方法。在一个实施方案中,所述方法包括用胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物治疗癌症。在一个实施方案中,所述方法包括用胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物预防癌症。在一个实施方案中,所述方法包括用胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物管理癌症。在某些实施方案中,胞苷类似物是 5- 氮杂胞苷。在某些实施方案中,胞苷类似物是地西他滨。在某些实施方案中,所述方法包括联合给予一种或多种其它的活性剂(例如本文提供的抗癌剂)。在某些实施方案中,对象是哺乳动物。在某些实施方案中,对象是人。在具体的实施方案中,癌症是实体瘤(例如复发性或难治性实体瘤)。

[0237] 在一个实施方案中,本文提供胞苷类似物(例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在制备用于治疗、预防和/或管理癌症(例如复发性或难治性实体瘤)的药物中的用途。

[0238] 在一个实施方案中,本文提供胞苷类似物(例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物用于治疗、预防和/或管理癌症(例如复发性或难治性实体瘤)。

[0239] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理某些癌症类型的方法,包括但不限于实体瘤或血源性肿瘤;难治性癌症或复发性癌症;或难治性实体瘤或复发性实体瘤。在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理某些癌症类型的方法,包括但不限于乳腺癌、肺癌、头颈部癌、卵巢癌、睾丸癌、前列腺癌、胃肠系统癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、结肠癌、肾癌、膀胱癌、脑癌、皮肤癌或骨癌。在其它实施方案中,癌症是血癌或淋巴癌。

[0240] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理乳腺癌的方法,所述方法包括给予胞苷类似物(例如口服)和至少一种其它治疗剂(例如本文所述其它治疗剂)。

[0241] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理肺癌(例如 NSCLC 或 SCLC)的方法,所述方法包括给予胞苷类似物(例如口服)和至少一种其它治疗剂(例如本文所述其它治疗剂)。

[0242] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理头颈部癌的方法,所述方法包括给予胞苷类似物(例如口服)和至少一种其它治疗剂(例如本文所述其它治疗剂)。

[0243] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理卵巢癌的方法,所述方法包括给予胞苷类似物(例如口服)和至少一种其它治疗剂(例如本文所述其它治疗剂)。

[0244] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理睾丸癌的方法,所述方法包括给予胞苷类似物(例如口服)和至少一种其它治疗剂(例如本文所述其它治疗剂)。

[0245] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理前列腺癌的方法,所述方法包括给予胞苷类似物(例如口服)和至少一种其它治疗剂(例如本文所述其它治疗剂)。

[0246] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理胃肠癌的方法,所述方法包括给予胞苷类似物(例如口服)和至少一种其它治疗剂(例如本文所述其它治疗剂)。

[0247] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理胃癌的方法,所述方法包括给予胞苷类似物(例如口服)和至少一种其它治疗剂(例如本文所述其它治疗剂)。

[0248] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防或管理胰腺癌的方法,所述方法包括给予

胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0249] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理肝癌的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0250] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理结肠直肠癌的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0251] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理肾癌的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0252] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理膀胱癌的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0253] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理脑癌的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0254] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理皮肤癌（例如黑素瘤）的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0255] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理骨癌的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0256] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理血癌的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0257] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理白血病的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0258] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理淋巴瘤的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0259] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0260] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理骨髓增生异常综合征的方法，所述方法包括给予胞苷类似物（例如口服）和至少一种其它治疗剂（例如本文所述其它治疗剂）。

[0261] 在一个实施方案中，本文提供通过将胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物给予有需要的对象以在原发性肿瘤、淋巴结或远端转移中治疗、预防或管理癌症的方法。在一个实施方案中，本文提供通过将 5- 氮杂胞苷或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物给予有需要的对象以在原发性肿瘤、淋巴结或远端转移中治疗、预防或管理癌症的方法。

[0262] 在一个实施方案中，本文提供通过给予胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以在患有手术可切除的癌、局部或区域性晚期癌或远端转移癌的对象中治疗、预防或管理癌症的方法。在一个实施方案中，本文提供通过给予 5- 氮杂胞苷或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以在患有手术可切除的癌、局部或区域性晚期癌或远端转移癌的对象中治疗、预防或管理癌症的方法。在具体的实施方案中，本文提供通过将 5- 氮杂胞苷给予患有癌症的对象以治疗手术可切除的癌的方法。在具体的实施方案中，本文提供通过将 5- 氮杂胞苷给予患有癌症的对象以治疗局部或区域性晚期癌的方法。在具

体的实施方案中,本文提供通过将 5- 氮杂胞苷给予患有癌症的对象以治疗远端转移癌的方法。

[0263] 在一个实施方案中,所述方法包括通过将胞苷类似物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物给予患有癌症的对象以治疗、预防或管理某些癌症病期,例如 0 期、I 期、II 期、III 期和 IV 期。可按照本领域已知的方法,例如按照美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 提供的准则确定癌症的分期。在一个实施方案中,癌症的分期根据 TNM 分类命名和归类,即根据患有癌症的对象中原发性肿瘤 (例如 TX、T0、Tis、T1、T2、T3、T4)、区域淋巴结 (例如 NX、N0、N1、N2、N3) 和 / 或远端转移 (例如 MX、M0、M1) 的状况的分类。

[0264] 在具体的实施方案中,本文提供的方法包括将胞苷类似物给予患有手术可切除的实体瘤的对象。在具体的实施方案中,本文提供的方法包括将胞苷类似物给予患有局部晚期实体瘤的对象。在具体的实施方案中,本文提供的方法包括将胞苷类似物给予患有区域晚期实体瘤的对象。在具体的实施方案中,本文提供的方法包括例如在诊断的时候将胞苷类似物给予患有远端转移的对象。

[0265] 具体的实施方案提供采用一种或多种本文提供的方法以及手术治疗患有癌症的对象。具体的实施方案提供采用一种或多种本文提供的方法以及化学疗法治疗患有癌症的对象。具体的实施方案提供采用一种或多种本文提供的方法以及免疫疗法治疗患有癌症的对象。具体的实施方案提供采用一种或多种本文提供的方法以及靶向疗法治疗患有癌症的对象。具体的实施方案提供采用一种或多种本文提供的方法以及放射疗法治疗患有癌症的对象。具体的实施方案提供采用一种或多种本文提供的方法以及选自手术、化学疗法、免疫疗法、靶向疗法和放射疗法的两种或更多种治疗方法治疗患有癌症的对象。具体的实施方案提供采用一种或多种本文提供的方法以及选自手术、化学疗法和放射疗法的两种或更多种治疗方法治疗患有癌症的对象。

[0266] 在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的对象在给予胞苷类似物之前未曾用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的对象在给予胞苷类似物之前已用一种或多种抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的对象已用本文所述癌症治疗剂治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的对象已对抗癌疗法产生耐药性。在某些实施方案中,待用本文提供的方法治疗的对象患有复发性癌症。在某些实施方案中,待用本文提供的方法治疗的对象患有难治性癌症。在某些实施方案中,待用本文提供的方法治疗的对象患有转移性癌症。

[0267] 在一个实施方案中,本文提供包括不论患者年龄对对象进行治疗的方法,尽管某些疾病或病症在某些年龄组更普遍。本文还提供用于治疗已进行手术以试图治疗所述疾病或病况的对象的方法。本文还提供用于治疗未进行过手术的对象以作为治疗所述疾病或病况的尝试的方法。由于癌症对象具有各种各样的临床表现和不同的临床结果,因此给予特定对象的治疗可随他 / 她的预后而变化。熟练临床医生无需过多实验便能够容易地决定可有效用于治疗患有癌症的各个对象的具体的第二药剂、手术类型和基于非药物的标准疗法的类型。

[0268] 在本文提供的各个实施方案中,所述方法还包括一个或多个诊断步骤以确定例如癌症类型、特定细胞类型的存在情况、对象的遗传概况和 / 或对象中的疾病分期。

[0269] 在本文提供的各个实施方案中,所述方法还包括在将胞苷类似物给予对象后的疾病评价步骤以确定例如本文其它部分所描述的一个或多个分子标志物的变化、肿瘤大小和定位和 / 或本领域技术人员确定对象癌症预后所用的其它基准物的变化。

[0270] 本文的某些方法提供通过例如静脉内 (IV)、皮下 (SC) 或口服给药途径给予胞苷类似物。本文的某些方法提供通过口服给药途径给予胞苷类似物。本文的某些实施方案提供联合给予胞苷类似物 (例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物) 与一种或多种其它活性剂以在有需要的对象中提供协同治疗作用。联合给予的药剂可以是本文所述癌症治疗剂。在某些实施方案中,联合给予的药剂例如可口服或通过注射 (例如 IV 或 SC) 给予。

[0271] 本文的某些实施方案提供治疗细胞增殖异常病症的方法,所述方法包括使用例如 IV、SC 和 / 或口服给药方法给予胞苷类似物。本文的某些实施方案提供治疗细胞增殖异常病症的方法,所述方法包括使用口服给药方法给予胞苷类似物。在某些实施方案中,治疗周期包括在多天 (例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28 或大于 28 天) 内给予有需要的对象多个剂量,任选接着治疗给药假期 (例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28 或大于 28 天)。用于本文提供的方法的合适剂量包括例如治疗有效量和预防有效量。在具体的实施方案中,治疗周期包括一天一次或一天多次给予有需要的对象多个剂量持续 3 天、持续 5 天、持续 7 天、持续 14 天、持续 21 天或持续 28 天。在具体的实施方案中,治疗周期包括 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、7 天、14 天、21 天或 28 天的休息期。在具体的实施方案中,对象以多个治疗周期治疗,例如多个 7 天、14 天、21 天、28 天、35 天或 42 天治疗周期持续总治疗期为约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 个月或大于 24 个月。在具体的实施方案中,对象以可以是相同或不同的多个治疗周期治疗 (例如 7 天治疗周期接着 14 天、21 天或 28 天治疗周期)。

[0272] 在一个实施方案中,本文提供的方法中给予的胞苷类似物 (例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物) 的量的范围例如介于约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间、介于约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间、介于约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间、介于约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间、介于约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间或介于约 $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,具体的量例如约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $140\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $180\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $220\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $240\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $280\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $320\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $350\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $380\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、约 $450\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 或约 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在某些实施方案中,具体的量例如多达 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $140\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $180\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $220\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $240\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $280\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $320\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $350\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $380\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $450\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 、多达 $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 或多达 $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0273] 在一个实施方案中,本文提供的方法中给予的胞苷类似物 (例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物) 的量的范围可为例如介于约 $5\text{mg}/\text{天}$ 和约 $2,000\text{mg}/\text{天}$ 之间、介于约 $10\text{mg}/\text{天}$ 和约 $2,000\text{mg}/\text{天}$ 之间、介于约 $20\text{mg}/\text{天}$ 和约 $2,000\text{mg}/\text{天}$ 之间、介于约 $50\text{mg}/$

天和约 1,000mg/天之间、介于约 100mg/天和约 600mg/天之间、介于约 100mg/天和约 500mg/天之间、介于约 150mg/天和约 500mg/天之间、介于约 250mg/天和约 350mg/天或介于约 150mg/天和约 250mg/天之间。在某些实施方案中,具体的量为例如约 10mg/天、约 20mg/天、约 50mg/天、约 75mg/天、约 100mg/天、约 120mg/天、约 150mg/天、约 180mg/天、约 200mg/天、约 240mg/天、约 250mg/天、约 280mg/天、约 300mg/天、约 320mg/天、约 350mg/天、约 360mg/天、约 400mg/天、约 450mg/天、约 500mg/天、约 600mg/天、约 700mg/天、约 800mg/天、约 900mg/天、约 1,000mg/天、约 1,200mg/天或约 1,500mg/天。在某些实施方案中,具体的量为例如多达 10mg/天、多达 20mg/天、多达 50mg/天、多达 75mg/天、多达 100mg/天、多达 120mg/天、多达 150mg/天、多达 200mg/天、多达 250mg/天、多达 300mg/天、多达 350mg/天、多达 400mg/天、多达 450mg/天、多达 500mg/天、多达 600mg/天、多达 700mg/天、多达 800mg/天、多达 900mg/天、多达 1,000mg/天、多达 1,200mg/天或多达 1,500mg/天。

[0274] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物或剂型中胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的量的范围可为例如介于约 5mg 和约 2,000mg 之间、介于约 10mg 和约 2,000mg 之间、介于约 20mg 和约 2,000mg 之间、介于约 50mg 和约 1,000mg 之间、介于约 100mg 和约 600mg 之间、介于约 100mg 和约 500mg 之间、介于约 150mg 和约 500mg 之间、介于约 250mg 和约 350mg 或介于约 150mg 和约 250mg 之间。在某些实施方案中,具体的量为例如约 10mg、约 20mg、约 50mg、约 75mg、约 100mg、约 120mg、约 150mg、约 180mg、约 200mg、约 240mg、约 250mg、约 300mg、约 320mg、约 350mg、约 360mg、约 400mg、约 420mg、约 450mg、约 480mg、约 500mg、约 600mg、约 700mg、约 800mg、约 900mg、约 1,000mg、约 1,200mg 或约 1,500mg。在某些实施方案中,具体的量为例如多达 10mg、多达 20mg、多达 50mg、多达 75mg、多达 100mg、多达 120mg、多达 150mg、多达 200mg、多达 250mg、多达 300mg、多达 350mg、多达 400mg、多达 450mg、多达 500mg、多达 600mg、多达 700mg、多达 800mg、多达 900mg、多达 1,000mg、多达 1,200mg 或多达 1,500mg。

[0275] 在一个实施方案中,根据待治疗的疾病和对象的情况,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)可通过口服、胃肠外(例如肌内、腹膜内、静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)给药途径给予。在一些实施方案中,胞苷类似物可以合适的剂量单位单独或连同一种或多种活性剂与药学上可接受的赋形剂、载体、辅助剂和溶媒一起配制以适于各个给药途径。在一个实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)经口服给予。在另一个实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)经胃肠外给予。在又一个实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)经静脉内给予。在又一个实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)经皮下给予。

[0276] 在一个实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)可作为单一剂量例如单次推注、或口服片剂或丸剂递送;或随时间推移递送,例如随时间推移的连续输注或随时间推移的分次浓注剂量。在一个实施方案中,如有需要,可重复给予胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)直到例如患者感到病情稳定或消退,或直到患者感到疾病进展或毒性不可接受。例如对于实体瘤,病情稳定一

般意指可测量病损的正交直径距上次测量提高不到 25% 以上。参见例如实体瘤反应评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 准则, Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-216(2000)。通过本领域已知的方法, 例如评价患者症状、身体检查、对已采用 X 射线、CAT、PET 或 MRI 扫描对肿瘤进行的成像显影和其它普遍接受的评价方式, 确定病情稳定或没有病情。

[0277] 在一个实施方案中, 胞苷类似物 (例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物) 可以每日一次 (QD) 或分成每日多个剂量例如每日两次 (BID)、每日三次 (TID) 和每日四次 (QID) 给予。在一个实施方案中, 给药可以是连续的 (即每日持续数天或每天)、间歇性的例如按周期 (即包括在不给予药物时休息数天、数周或数月)。在一个实施方案中, 每日给予胞苷类似物例如每天一次或多次持续一段时间。在一个实施方案中, 每日给予胞苷类似物持续至少 7 天不间断的时间, 在一些实施方案中, 长达 52 周。在一个实施方案中, 间歇性地给予胞苷类似物, 即定期或不定期地停止和开始。在一个实施方案中, 每周给予胞苷类似物 1-6 天。在一个实施方案中, 按周期给予胞苷类似物 (例如每日给药持续约一、二、三、四、五、六、七或八周, 然后不给药约一、二、三或四周的休息期)。在一个实施方案中, 隔天给予胞苷类似物。在一个实施方案中, 按周期给予胞苷类似物 (例如每日给药或连续给药一段时间以休息期中断)。

[0278] 在一个实施方案中, 给药频率的范围为约每日一次到约每月一次。在某些实施方案中, 胞苷类似物 (例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物) 一天一次、一天两次、一天三次、一天四次、每隔一天一次、一周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次给予。在一个实施方案中, 胞苷类似物一天一次给予。在另一个实施方案中, 胞苷类似物一天两次给予。在又一个实施方案中, 胞苷类似物一天三次给予。在再一个实施方案中, 胞苷类似物一天四次给予。

[0279] 在一个实施方案中, 胞苷类似物 (例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物) 从一天到 6 个月、从一周到三个月、从一周到四周、从一周到三周或从一周到两周每天给予一次。在某些实施方案中, 胞苷类似物每天给予一次持续一周、两周、三周或四周。在一个实施方案中, 胞苷类似物每天给予一次持续一周。在另一个实施方案中, 胞苷类似物每天给予一次持续两周。在又一个实施方案中, 胞苷类似物每天给予一次持续三周。在再一个实施方案中, 胞苷类似物每天给予一次持续四周。

[0280] 在一个实施方案中, 胞苷类似物 (例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物) 每天给予一次持续约 1 周、约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 6 周、约 9 周、约 12 周、约 15 周、约 18 周、约 21 周或约 26 周。在某些实施方案中, 胞苷类似物间歇性地给予。在某些实施方案中, 胞苷类似物以介于约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间的量间歇性地给予。在某些实施方案中, 胞苷类似物以介于约 $100\text{mg}/\text{天}$ 和约 $600\text{mg}/\text{天}$ 之间的量间歇性地给予。在某些实施方案中, 胞苷类似物连续给予。在某些实施方案中, 胞苷类似物以介于约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间的量连续给予。在某些实施方案中, 胞苷类似物以介于约 $100\text{mg}/\text{天}$ 和约 $600\text{mg}/\text{天}$ 之间的量连续给予。

[0281] 在某些实施方案中, 胞苷类似物 (例如本文提供的 5- 氮杂胞苷或其它胞苷类似物) 按周期给予患者。周期性疗法包括给予活性剂一段时间, 接着休息一段时间, 并重复这种顺序给药。周期性疗法可降低耐药性的发生、避免或降低副作用, 和 / 或提高治疗功效。

[0282] 在一个实施方案中,胞苷类似物(例如文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)以单剂量或分剂量每日给予持续约 3 天、约 5 天、约一周、约两周、约三周、约四周、约五周、约六周、约七周、约八周、约十周、约十五周或约二十周,接着约 1 天至约十周的休息期。在一个实施方案中,本文提供的方法预期约一周、约两周、约三周、约四周、约五周、约六周、约八周、约十周、约十五周或约二十周的周期性治疗。在一些实施方案中,胞苷类似物以单剂量或分剂量每日给予持续约 3 天、约 5 天、约一周、约两周、约三周、约四周、约五周或约六周,伴以约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29 或 30 天的休息期。在一些实施方案中,休息期为 1 天。在一些实施方案中,休息期为 3 天。在一些实施方案中,休息期为 7 天。在一些实施方案中,休息期为 14 天。在一些实施方案中,休息期为 28 天。给药周期的频率、次数和长度可以增加或减少。

[0283] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括:i) 给予对象第一日剂量的胞苷类似物;ii) 任选休息至少一天的时间,其中不将胞苷类似物给予对象;iii) 将第二剂量的胞苷类似物给予对象;和 iv) 重复步骤 ii) 至 iii) 多次。在某些实施方案中,第一日剂量介于约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,第二日剂量介于约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 和约 $2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,第一日剂量介于约 $100\text{mg}/\text{天}$ 和约 $1,000\text{mg}/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,第二日剂量介于约 $100\text{mg}/\text{天}$ 和约 $1,000\text{mg}/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,第一日剂量高于第二日剂量。在某些实施方案中,第二日剂量高于第一日剂量。在一个实施方案中,休息期为 1 天、2 天、3 天、5 天、7 天、10 天、12 天、13 天、14 天、15 天、17 天、21 天或 28 天。

[0284] 在某些实施方案中,连续给予胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)持续约 1 和约 52 周之间。在某些实施方案中,连续给予胞苷类似物持续约 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个月。在某些实施方案中,连续给予胞苷类似物持续约 7、约 14、约 21、约 28、约 35、约 42、约 84 或约 112 天。要了解,治疗的持续时间可随待治疗的对象的年龄、体重和一般状况而变化,并且可采用已知测试方案或按照提供或监管治疗的人的职业判断凭经验确定。熟练临床医生无需过多实验便将能够容易地确定用于治疗具有特定癌症类型的个别对象的有效药物剂量和治疗持续时间。

[0285] 1. 使用本文提供的口服制剂的方法

[0286] 如本文所述,本文的某些实施方案提供胞苷类似物的口服制剂,其可用于涉及以下的方法中:例如允许不同剂量和/或给药时间;提供备选药代动力学特征、药效学特征和/或安全特征;允许评价长期和/或维持性治疗;提供使脱甲基化最大化和/或基因重新表达的治疗方案;提供延长连续脱甲基化的治疗方案;提供胞苷类似物的新适应症;和/或提供其他潜在的有利益处。

[0287] 本文提供通过口服给予含有胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)的药物制剂来治疗、预防或管理表现为细胞增殖异常的病理生理病症的方法,例如癌症,包括血液系统疾病和实体瘤,其中所述制剂基本在胃中释放胞苷类似物。本文的其他实施方案提供治疗、预防或管理免疫性疾病的方法。在具体的实施方案中,本发明提供的方法涉及口服给予立即释放胞苷类似物的制剂。在某些实施方案中,将胞苷类似物和一种或多种治疗剂联合给予对象以产生协同治疗作用。联合给予药剂可以是经口服或注射给予的癌症治疗剂。

[0288] 在某些实施方案中,本文提供治疗、预防或管理细胞增殖异常相关病症的方法,所

述方法包括口服给予含有治疗有效量的胞苷类似物的制剂。本文公开了涉及本发明提供的方法的具体治疗适应症。在某些实施方案中,药物制剂中胞苷类似物的治疗有效量是本文公开的量。在某些实施方案中,药物制剂中胞苷类似物的精确治疗有效量将随例如对象的年龄、体重、疾病和 / 或病况而变化。

[0289] 在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症包括但不限于实体瘤、肉瘤、黑色素瘤、癌、腺癌、脊索瘤、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、睾丸癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、骨癌、胃癌、头颈部癌、前列腺癌、MDS、AML、ALL、CML、白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、淋巴瘤(包括非霍奇金淋巴瘤(NHL)和霍奇金淋巴瘤)和多发性骨髓瘤(MM)。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是实体瘤。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是复发性或难治性实体瘤。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是MDS。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是AML。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是乳腺癌。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是膀胱癌。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是头颈部癌。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是胰腺癌。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是肺癌(例如NSCLC或SCLC)。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是卵巢癌。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是结肠直肠癌。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是皮肤癌(例如黑色素瘤)。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是子宫癌。在具体的实施方案中,与细胞增殖异常相关的病症是肉瘤。

[0290] 在一个实施方案中,本文提供用于治疗、预防或管理细胞增殖异常病症的方法,所述方法包括口服给予胞苷类似物。在其它实施方案中,本文提供用于治疗、预防或管理细胞增殖异常病症的方法,所述方法包括使用IV、SC和口服给药方法的至少两种给予胞苷类似物。例如,本文的具体实施方案提供通过SC或IV给予的胞苷类似物(例如5-氮杂胞苷)给予初始治疗周期,接着是后续口服给予的胞苷类似物的治疗周期。在某些实施方案中,治疗周期包括在多天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或大于21天)给予有需要的对象多个剂量,任选接着治疗给药假期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天)。本文的具体实施方案提供治疗方案,包括SC和 / 或IV给予一、二、三、四、五或更多个初始周期,接着口服给予后续周期。例如,本文的具体实施方案提供包括SC给予第1个周期、接着口服给予后续周期的治疗方案。在本说明书中提供用于本文提供的方法的合适剂量范围和量。例如,在某些实施方案中,SC剂量为约75mg/m²。在某些实施方案中,口服剂量为约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约120mg、约140mg、约150mg、约160mg、约180mg、约200mg、约220mg、约240mg、约250mg、约260mg、约280mg、约300mg、约320mg、约340mg、约350mg、约360mg、约380mg、约400mg、约420mg、约450mg、约480mg、约500mg、约600mg或大于约600mg。在某些实施方案中,计算口服剂量以达到约80%、100%或120%的SC AUC。

[0291] 在某些实施方案中,治疗细胞增殖异常病症的方法包括口服给予作为单次或多次日剂量的包含胞苷类似物(例如本文提供的5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的制剂。在具体的实施方案中,包含胞苷类似物的制剂口服给予一次 / 天、两次 / 天、三次 / 天、四次 / 天或超过四次 / 天。例如,在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂采用治疗周期给予,

所述治疗周期包括给予约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 120mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 180mg、约 200mg、约 220mg、约 240mg、约 250mg、约 260mg、约 280mg、约 300mg、约 320mg、约 340mg、约 350mg、约 360mg、约 380mg、约 400mg、约 420mg、约 450mg、约 480mg、约 500mg、约 600mg、约 700mg、约 800mg、约 900mg 或约 1,000mg 的胞苷类似物每天一次、两次、三次或四次持续 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 天。在某些实施方案中,治疗方法包括连续的低剂量给药。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 200mg 的胞苷类似物每天一次持续 7 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 200mg 的胞苷类似物每天两次持续 7 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 200mg 的胞苷类似物每天一次持续 14 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 200mg 的胞苷类似物每天两次持续 14 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 200mg 的胞苷类似物每天一次持续 21 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 200mg 的胞苷类似物每天两次持续 21 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 200mg 的胞苷类似物每天三次持续 7 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 200mg 的胞苷类似物每天三次持续 14 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 300mg 的胞苷类似物每天一次持续 7 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 300mg 的胞苷类似物每天两次持续 7 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 300mg 的胞苷类似物每天一次持续 14 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 300mg 的胞苷类似物每天两次持续 14 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 300mg 的胞苷类似物每天一次持续 21 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 300mg 的胞苷类似物每天两次持续 21 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 300mg 的胞苷类似物每天三次持续 7 天以上。在某些实施方案中,包含胞苷类似物的制剂使用治疗周期给予,所述治疗周期包括给予约 300mg 的胞苷类似物每天三次持续 14 天以上。在某些实施方案中,本文提供的方法包括使用一个或多个本文提供的周期给予包含胞苷类似物的制剂,并重复一个或多个周期持续例如约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或大于 12 个月。

[0292] 在某些实施方案中,本文的方法包括给予本文提供的特定口服制剂以例如克服与 IV 或 SC 给予胞苷类似物有关的限制。例如,IV 或 SC 给药可能限制较长期地定期递送胞苷类似物的能力,从而可能限制胞苷类似物的最大功效。由于遵守长期 IV 或 SC 给药方案的严格性的困难,因此长期 SC 或 IV 暴露于胞苷类似物可能引起对象(例如患有多种血细胞减少的对象)中止该方案。参见例如 Lyons, R. M. 等, Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic

Syndromes(骨髓增生异常综合征患者中对阿扎胞苷三种备选给药方案的血液学反应), J. Clin. Oncol. (2009) (DOI:10.1200/JCO.2008.17.1058), 其通过引用以其整体结合到本文中。因此,在某些实施方案中,本文提供的方法包括给予本文提供的口服制剂以克服与 SC 或 IV 胞苷类似物给药有关的这些或其它限制。例如,在某些实施方案中,本文提供的方法包括每日给予对象本文提供的口服制剂持续 7 天以上、8 天以上、9 天以上、10 天以上、11 天以上、12 天以上、13 天以上、14 天以上、15 天以上、16 天以上、17 天以上、18 天以上、19 天以上、20 天以上、21 天以上或 28 天以上。

[0293] 本文的某些实施方案提供包括给予本文提供的胞苷类似物的口服制剂的方法,所述方法包括以比 IV 或 SC 给予更长的时间以更低的剂量递送胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)。在具体的实施方案中,所述方法包括通过给予本文提供的口服制剂,管理剂量相关性血细胞减少(包括例如与 5-氮杂胞苷有关的剂量相关性血细胞减少)。在某些实施方案中,本文提供的方法包括给予本文提供的口服制剂以实现与包含相同胞苷类似物的 IV 或 SC 剂量相比改进的安全性。

[0294] 如本文所述,某些实施方案提供与 IV 或 SC 给予胞苷类似物相比,通过给予本发明提供的口服制剂来改善特定疾病或病症治疗(例如实体瘤治疗)的方法。在具体的实施方案中,本文的某些方法提供在更长时间内以更低剂量给予本发明提供的口服制剂,从而导致脱甲基改进。例如,本发明提供的某些方法包括给予本发明提供的口服制剂以治疗实体瘤,同时避免与经由 SC 或 IV 给药而与给予胞苷类似物相关的某些剂量限制性毒性相关的副作用。与给予胞苷类似物相关的某些毒性相关的缺点的实例记载在例如 K. Appleton 等, J. Clin. Oncol., 第 25 卷 (29):4603-4609(2007), 其通过引用以其整体结合到本文中。

[0295] 本文的具体实施方案提供通过口服给予本发明提供的药物组合物治疗患有本发明提供的疾病或病症的对象的方法,其中所述治疗导致对象的生存期改善。在某些实施方案中,与一个或多个常规护理方案相比测量改善的生存期。本文的具体实施方案提供通过口服给予本发明提供的药物组合物治疗患有本发明提供的疾病或病症的对象的方法,其中所述治疗提供改进的有效性。在具体的实施方案中,根据美国食品与药物管理局(FDA)的推荐,使用癌症临床试验的一个或多个终点测量改进的有效性。例如, FDA 提供癌症药物和生物制剂核准用临床试验终点业务指南 (<http://www.fda.gov/CbER/gdlns/clintrialend.htm>)。FDA 终点包括但不限于总体生存,基于肿瘤评价的终点,例如 (i) 无病生存期, (ii) 客观反应率, (iii) 至进展生存期或无进展生存期的时间,和 (iv) 至治疗失败的时间。涉及症状终点的终点可以包括特定症状终点,例如 (i) 至癌症症状进展的时间,和 (ii) 复合症状终点。从血液或体液检测的生物标志物也可用于确定疾病的管理。

[0296] 在某些实施方案中,治疗细胞增殖异常病症的方法包括与食物一起口服给予胞苷类似物的制剂。在某些实施方案中,治疗细胞增殖异常病症的方法包括不与食物一起口服给予胞苷类似物的制剂。在某些实施方案中,药理学参数(例如 C_{max}、T_{max})取决于对象的进食状态。在某些实施方案中,舌下给予胞苷类似物的制剂。

[0297] 在某些实施方案中,胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)不与胞苷脱氨酶抑制剂联合给予。在某些实施方案中,本发明提供的含有胞苷类似物的口服制剂不与 THU 联合给予。本文的某些实施方案提供治疗本发明提供的疾病或病症(例如与细胞增殖异常相关的疾病)的方法,所述方法包括口服给予基本在胃中释放的本

发明提供的胞苷类似物,其中所述方法实现本发明提供的特定生物参数(例如本文提供的特定 C_{max} 值、T_{max} 值和 / 或 AUC 值),且其中所述方法包括不与胞苷类似物一起联合给予胞苷脱氨酶抑制剂。本文的某些实施方案提供治疗本发明提供的疾病或病症(例如与细胞增殖异常相关的疾病)的方法,所述方法包括口服给予基本在胃中释放的本发明提供的胞苷类似物,其中所述方法通过不与胞苷类似物一起联合给予胞苷脱氨酶抑制剂而避免了与给予胞苷脱氨酶抑制剂(例如 THU)相关的不良作用。在具体的实施方案中,胞苷脱氨酶抑制剂(例如 THU)与胞苷类似物联合给予,其量例如小于约 500mg/d、小于约 200mg/d、小于约 150mg/d、小于约 100mg/d、小于约 50mg/d、小于约 25mg/d、小于约 10mg/d、小于约 5mg/d、小于约 1mg/d 或小于约 0.1mg/d。

[0298] 本文的某些实施方案提供将胞苷类似物递送至对象的方法,所述方法包括给予有需要的对象包含胞苷类似物的口服制剂。在具体的实施方案中,口服制剂包含(1)治疗有效量的胞苷类似物;和(2)任选在对象服用包含胞苷类似物的口服制剂后能够基本在胃中释放胞苷类似物的药物控释成分。本文的某些实施方案提供用于提高对象中胞苷类似物的口服生物利用度的方法。本文的某些实施方案提供提高胞苷类似物的口服生物利用度的方法,所述方法包括口服给予本文提供的药物组合物。在本文提供的某些方法中,本文提供的药物组合物口服给予对象,接触对象体内的生物流体,并且在上部胃肠道(例如基本在胃中)吸收。

[0299] 本文的某些实施方案提供通过给予本发明提供的包含胞苷类似物的口服制剂获得本发明提供的特定暴露值的方法。本文的某些实施方案提供通过给予本发明提供的包含胞苷类似物的口服制剂获得本发明提供的特定口服生物利用度值的方法。本文的某些实施方案提供通过给予本发明提供的包含胞苷类似物的口服制剂获得本发明提供的特定 AUC 值的方法。本文的某些实施方案提供通过给予本发明提供的包含胞苷类似物的口服制剂获得本发明提供的特定 C_{max} 值的方法。本文的某些实施方案提供通过给予本发明提供的包含胞苷类似物的口服制剂获得本发明提供的特定 T_{max} 值的方法。

[0300] 本文的某些实施方案提供通过给予本发明提供的包含胞苷类似物的口服制剂治疗与不希望或不受控制的细胞增殖有关的病况的方法。所述病况包括例如良性肿瘤、各种类型的癌症例如原发性肿瘤和转移性肿瘤、实体瘤(例如复发性或难治性实体瘤)、血液系统疾病(例如白血病、骨髓增生异常综合征和镰状细胞性贫血)、再狭窄(例如冠状动脉、颈动脉和大脑损伤)、内皮细胞的异常刺激(动脉硬化)、由于手术对身体组织的损害、异常伤口愈合、异常血管生成、产生组织纤维变性的疾病、重复性运动障碍、未高度血管化的组织病症以及与器官移植相关的增殖反应。

[0301] 在某些实施方案中,良性肿瘤中的细胞保持其分化特征,且不以完全不受控制的方式分裂。良性肿瘤可以是局部的和 / 或非转移性的。可以使用本发明提供的方法、组合物和制剂治疗的具体类型的良性肿瘤包括例如血管瘤、肝细胞瘤、海绵状血管瘤、局灶性结节性增生、听神经瘤、神经纤维瘤、胆管腺瘤、胆管囊腺瘤、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、黏液瘤、结节性再生性增生、trachomas 和化脓性肉芽肿。

[0302] 在某些实施方案中,恶性肿瘤中的细胞变成未分化的,不对机体生长控制信号起反应,和 / 或以不受控制的方式增殖。恶性肿瘤可以是侵袭性的,并能够扩散到远端部位(转移性的)。恶性肿瘤可分为两大类:原发性和继发性的。原发性肿瘤直接起源于它们所

存在的组织。继发性肿瘤或转移性瘤是源于身体其他部位但现在已经扩散到远端器官的肿瘤。转移的一般途径是直接生长进入相邻结构,通过血管或淋巴系统扩散,并在组织面和身体空间(腹腔液、脑脊液等)上留下印迹。

[0303] 虽然不受特定理论的限制,但是甲基化可能导致细胞控制的关键基因沉默(即外遗传基因沉默),并可能成为发生包括例如结肠直肠癌或肺癌在内的恶性肿瘤的早期事件。参见例如 M. V. Brock 等, N. Engl. J. Med., 2008, 358(11):1118-28; P. M. Das 等, Mol. Cancer, 2006, 5(28); G. Gifford 等, Clin. Cancer Res., 2004, 10:4420-26; J. G. Herman 等, N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; A. M. Jubb 等, J. Pathology, 2001, 195:111-34。因此,在某些实施方案中,虽然不受特定理论的限制,但是本文的方法提供使用本发明提供的口服制剂来防止或逆转外遗传基因沉默,例如通过逆转异常 DNA 甲基化。在具体实施方案中,本发明提供的口服制剂用于早期干预,以防止有发展成癌症风险的患者发展成癌症,例如家族性息肉病或肺癌,其中癌症的原因是外遗传基因沉默。在具体的实施方案中,这种早期干预通过口服给药之外的手段(例如 IV 或 SC 给药)可能是无法实现的。在具体实施方案中,本发明提供的口服制剂用于早期干预,以防止有早期复发风险的患者复发癌症,例如结肠直肠癌或非小细胞肺癌。在某些实施方案中,使用本文所述的制剂和/或方法,通过长期口服给药方案实现早期干预。某些实施方案提供给予本发明提供的口服制剂以在例如有因外遗传改变所致基因沉默风险的患者中逆转基因沉默的方法。

[0304] 在某些实施方案中,可以使用本文提供的方法、组合物和制剂治疗的原发性或继发性癌症或恶性肿瘤的具体类型包括例如白血病、淋巴瘤、乳腺癌、皮肤癌、骨癌、前列腺癌、肝癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、脑癌、喉癌、胆囊癌、胰腺癌、直肠癌、子宫癌、前列腺癌、甲状旁腺癌、甲状腺癌、肾癌、神经组织癌、头颈部癌、结肠癌、胃癌、支气管癌、肾癌或膀胱癌、基底细胞癌、溃烂和乳头型鳞状细胞癌、黑素瘤、转移性皮肤癌、肉瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤、网状细胞肉瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、巨细胞瘤、胆石、胰岛细胞瘤、原发性脑瘤、急性和慢性淋巴细胞和粒细胞瘤、毛细血管瘤、腺瘤、增生、髓样癌、成嗜铬细胞瘤、粘膜神经瘤、肠神经节瘤、增生性角膜神经瘤、marfanoid habitus 瘤、维尔姆斯瘤、精原细胞瘤、卵巢癌、平滑肌瘤、宫颈鳞状细胞癌、宫颈发育异常和原位癌、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经管细胞瘤、软组织肉瘤、恶性类癌、局部皮肤损伤、蕈样肉芽肿病、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、骨样肉瘤和其它肉瘤、恶性高钙血症、肾细胞瘤、真性红细胞增多、腺癌、多形性成胶质细胞瘤、恶性黑素瘤、表皮样癌、其它癌和肉瘤、复发性或难治性实体瘤和晚期转移性实体瘤。

[0305] 本文的具体实施方案提供使用本发明提供的方法、组合物和制剂治疗由于例如各种外科手术(包括例如关节手术、肠道手术和瘢痕瘤瘢痕形成)造成的组织损害所导致的细胞增殖异常。可以使用本文提供的方法、组合物和制剂治疗的与器官移植相关的增殖反应包括导致潜在的器官排斥或相关并发症的增殖反应。具体而言,这些增殖反应可以在心脏、肺(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、肝、肾和其他身体器官或器官系统移植过程中发生。

[0306] 在某些实施方案中,本文提供的口服制剂中胞苷类似物的量、其给药方法或本文所示治疗方法是如本文提供的具体剂量。

[0307] 2. 生物标志物

[0308] 在某些实施方案中,合适的生物标志物可用于确定或预测本文提供的方法对疾病状态的作用,并对给药方案提供指导。本文的具体实施方案提供通过评价例如患者的核酸甲基化状态来确定诊断患有癌症的患者从用包含胞苷类似物的药物组合物治疗中获得更大益处的概率是否提高。在具体的实施方案中,胞苷类似物是 5- 氮杂胞苷。在具体的实施方案中,胞苷类似物是地西他滨。在具体的实施方案中,核酸是 DNA 或 RNA。在具体的实施方案中,更大益处是总体生存益处。在具体的实施方案中,检查一个或多个基因(例如与特定癌症相关的基因)的甲基化状态。具体的实施方案包括确定基线 DNA 甲基化水平是否影响用胞苷类似物(例如 5- 氮杂胞苷或地西他滨)治疗的癌症患者的总体生存的方法。具体实施方案提供确定基因启动子甲基化水平是否影响癌症患者的总体生存的方法。

[0309] 在一个实施方案中,本文提供通过评价患者中的基因表达特征确定诊断患有癌症的患者从用包含胞苷类似物的药物组合物治疗获得更大益处的概率是否提高的方法。在一个实施方案中,本文提供通过评价分子标志物确定诊断患有癌症的患者从用包含胞苷类似物的药物组合物治疗获得更大益处的概率是否提高的方法,所述分子标志物包括一种或多种细胞周期标志物、细胞凋亡标志物和 DNA 损伤标志物。在具体的实施方案中,胞苷类似物是 5- 氮杂胞苷。在具体的实施方案中,胞苷类似物是地西他滨。在具体的实施方案中,更大益处是总体生存益处。

[0310] 在某些实施方案中,合适的生物标志物可用于确定或预测包含胞苷类似物的药物组合物对疾病状态的作用,并对给药方案提供指导。例如,本文的具体实施方案提供通过评价患者的核酸甲基化状态确定诊断患有实体瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、MDS 或 AML 的患者从用包含胞苷类似物的药物组合物治疗中获得更大益处的概率是否提高的方法。在具体的实施方案中,胞苷类似物是阿扎胞苷。在具体的实施方案中,胞苷类似物是地西他滨。在具体的实施方案中,核酸是 DNA 或 RNA。在具体的实施方案中,更大益处是总体生存益处。在具体的实施方案中,检查一个或多个基因(例如与实体瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、MDS 或 AML 有关的基因)的甲基化状态。具体的实施方案包括确定基线 DNA 甲基化水平是否影响用阿扎胞苷治疗的患者的总体生存的方法。具体的实施方案包括确定基线 DNA 甲基化水平是否影响用地西他滨治疗的患者的总体生存的方法。具体的实施方案提供确定基因启动子甲基化水平是否影响患者的总体生存的方法。

[0311] 例如,本文的具体实施方案提供评价基因甲基化对患有实体瘤(例如复发性或难治性实体瘤)的患者的生存期延长的影响的方法。在具体的实施方案中,所述评价用于预测例如在用本文提供的包含胞苷类似物的药物组合物治疗时实体瘤患者的总体生存。在具体的实施方案中,所述评价用于治疗决策。在具体的实施方案中,所述治疗决策包括计划或调整患者的治疗,例如给药方案、给予胞苷类似物的量和 / 或持续时间。

[0312] 某些实施方案提供采用例如特定基因中甲基化水平的分析鉴定诊断患有实体瘤的各个患者从用胞苷类似物治疗中获得总体生存益处的概率提高的方法。在一些实施方案中,较低水平的核酸甲基化与在用胞苷类似物治疗后获得总体生存改善的概率提高有关。在一些实施方案中,较高水平的核酸甲基化与在用胞苷类似物治疗后获得总体生存改善的概率提高有关。在一些实施方案中,多个基因的核酸甲基化的特定形式或特性与在用胞苷类似物治疗后获得总体生存改善的概率提高有关。在一些实施方案中,在治疗后获得总体生存改善的概率提高为例如在使用本文提供的包含胞苷类似物的药物组合物治疗后获得

总体生存改善的至少 5% 更大的概率、至少 10% 更大的概率、至少 20% 更大的概率、至少 30% 更大的概率、至少 40% 更大的概率、至少 50% 更大的概率、至少 60% 更大的概率、至少 70% 更大的概率、至少 80% 更大的概率、至少 90% 更大的概率、至少 100% 更大的概率、至少 125% 更大的概率、至少 150% 更大的概率、至少 175% 更大的概率、至少 200% 更大的概率、至少 250% 更大的概率、至少 300% 更大的概率、至少 400% 更大的概率或至少 500% 更大的概率。在具体的实施方案中,在治疗后获得总体生存改善的更大概率是较之于特定患者比较群体平均概率的更大概率。

[0313] 在具体的实施方案中,核酸(例如 DNA 或 RNA)高甲基化状态可以通过任何本领域已知的方法测定。在某些实施方案中,DNA 高甲基化状态可以使用经诊断患有癌症的患者的骨髓抽吸物(aspirates)测定,例如通过使用定量实时甲基化特异性 PCR(“qMSP”)。在某些实施方案中,所述甲基化分析可包括基因组 DNA 的亚硫酸氢盐转化。例如,在某些实施方案中,DNA 的亚硫酸氢盐处理用于将非甲基化 CpG 位点转化成 UpG,留下完整的甲基化 CpG 位点。参见例如 Frommer, M. 等, *Proc. Nat’l Acad. Sci. USA*1992, 89:1827-31。市售的试剂盒可用于这类亚硫酸氢盐处理。在某些实施方案中,为了便于甲基化 PCR,按本领域已知方法设计引物,例如外部引物,其不论甲基化状态均扩增 DNA;和嵌套引物,其在通过第一 PCR 扩增的区域内与甲基化或非甲基化序列结合。参见例如 Li 等, *Bioinformatics*2002, 18:1427-31。在某些实施方案中,设计了探针,例如不论甲基化状态如何均与经亚硫酸氢盐处理的 DNA 结合的探针。在某些实施方案中,在例如使用外部引物,对经亚硫酸氢盐处理的 DNA 进行 PCR 扩增之后,检测了 CpG 甲基化。在某些实施方案中,来自使用甲基化特异性引物或非甲基化特异性引物的初始 PCR 反应的扩增产物充当嵌套式 PCR 反应的模板。在某些实施方案中,建立了标准曲线以测定具体样品中甲基化分子的百分比。用于检测核酸甲基化(例如 RNA 或 DNA 甲基化)的方法是本领域已知的。参见例如 Laird, P. W., *Nature Rev. Cancer*2003, 3:253-66;Belinsky, S. A., *Nature Rev. Cancer*2004, 4:1-11。

[0314] 在某些实施方案中,进行统计分析以评价用特定的包含胞苷类似物的药物组合物治疗的潜在益处对特定甲基化水平的影响。在某些实施方案中,例如使用 Cox 氏比例机遇模型(Cox proportional hazards models)和 Kaplan-Meier(KM)方法,评价了甲基化对总体生存的影响。

[0315] 在某些实施方案中,可针对患者中基因的甲基化状态,检查与特定实体瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、MDS 或 AML 有关的任何基因。可适用于本文公开的方法的与实体瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、MDS 或 AML 有关的特定基因是本领域已知的。

[0316] 在具体的实施方案中,本文提供鉴定可能对本文所述治疗起反应的对象的方法,所述方法包括:(a)测定来自对象的生物样品中的生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;和(b)比较生物样品中生物标志物的水平与生物标志物的参比水平;其中如果与生物标志物的参比水平相比来自对象生物样品中的生物标志物的水平改变,则对象可能对所述治疗起反应。

[0317] 在具体的实施方案中,本文提供鉴定可能对本文所述治疗起反应的对象的方法,所述方法包括:(a)测定来自对象的生物样品中的生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;(b)测定对照样品中生物标志物的水平;和(c)比较来自对象的生物样品中

生物标志物的水平与对照样品中生物标志物的水平 ;其中如果与对照样品中生物标志物的水平相比来自对象的生物样品中生物标志物的水平改变 (例如高或低),则对象可能对所述治疗起反应。

[0318] 在具体的实施方案中,本文提供鉴定可能对本文所述治疗起反应的对象的方法,所述方法包括:(a)从对象中获得生物样品;(b)测定生物样品中生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;和(c)比较生物样品中生物标志物的水平与生物标志物的参比水平;其中如果与生物标志物的参比水平相比来自对象生物样品中的生物标志物的水平改变,则对象可能对所述治疗起反应。

[0319] 在具体的实施方案中,本文提供鉴定可能对本文所述治疗起反应的对象的方法,所述方法包括:(a)从对象中获得生物样品;(b)测定生物样品中生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;(c)测定对照样品中生物标志物的水平;和(d)比较来自对象的生物样品中生物标志物的水平与对照样品中生物标志物的水平;其中如果与对照样品中生物标志物的水平相比来自对象的生物样品中生物标志物的水平改变(例如高或低),则对象可能对所述治疗起反应。

[0320] 在具体的实施方案中,本文提供预测对象对本文所述治疗的响应性的方法,所述方法包括:(a)测定来自对象的生物样品中的生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;和(b)比较生物样品中生物标志物的水平与生物标志物的参比水平;其中来自对象的生物样品中生物标志物的水平与生物标志物的参比水平间的差异(例如较高或较低)与对象对所述治疗的响应性有关。

[0321] 在具体的实施方案中,本文提供预测对象对本文所述治疗的响应性的方法,所述方法包括:(a)测定来自对象的生物样品中的生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;(b)测定对照样品中生物标志物的水平;和(c)比较来自对象的生物样品中生物标志物的水平与对照样品中生物标志物的水平;其中来自对象的生物样品中生物标志物的水平与对照样品中生物标志物的水平间的差异(例如较高或较低)与对象对所述治疗的响应性有关。

[0322] 在具体的实施方案中,本文提供预测对象对本文所述治疗的响应性的方法,所述方法包括:(a)从对象中获得生物样品;(b)测定生物样品中生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;和(c)比较生物样品中生物标志物的水平与生物标志物的参比水平;其中来自对象的生物样品中生物标志物的水平与生物标志物的参比水平间的差异(例如较高或较低)与对象对所述治疗的响应性有关。

[0323] 在具体的实施方案中,本文提供预测对象对本文所述治疗的响应性的方法,所述方法包括:(a)从对象中获得生物样品;(b)测定生物样品中生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;(c)测定对照样品中生物标志物的水平;和(d)比较来自对象的生物样品中生物标志物的水平与对照样品中生物标志物的水平;其中来自对象的生物样品中生物标志物的水平与对照样品中生物标志物的水平间的差异(例如较高或较低)与对象对所述治疗的响应性有关。

[0324] 在具体的实施方案中,本文提供监测本文所述治疗的功效的方法,所述方法包括:(a)从对象中获得第一生物样品;(b)测定第一生物样品中生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;(c)将治疗化合物给予对象;(d)之后从对象中获得第二生物样品;

(e) 测定第二生物样品中生物标志物的水平 ;和 (f) 比较第一和第二生物样品中生物标志物的水平 ;其中如果与对象第一生物样品中的生物标志物的水平相比对象第二生物样品中生物标志物的水平改变 (例如高或低),则对象对所述治疗起反应。

[0325] 在具体的实施方案中,本文提供监测对象对本文所述治疗的顺应性的方法,所述方法包括:(a) 从对象中获得生物样品;(b) 测定生物样品中生物标志物的水平,其中所述生物标志物描述于本文;和(c) 比较生物标志物的水平与来自对象的对照样品中生物标志物的水平;其中与对照样品中生物标志物的水平相比生物样品中生物标志物水平的改变(例如高或低)表明对象对所述治疗的顺应性。

[0326] 3. 联合给予的治疗剂

[0327] 在一个实施方案中,本文提供的用于治疗癌症的方法包括联合给予胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)与一种或多种治疗剂(例如癌症治疗剂)以产生协同治疗作用。在一个实施方案中,上文提供了联合给予的治疗剂(例如本文所述其它治疗剂的一种或多种)。在示例性的实施方案中,联合给予的治疗剂包括但不限于例如细胞毒性剂、抗代谢药、抗叶酸剂、DNA 嵌入剂、DNA 交联剂、DNA 烷化剂、DNA 切割剂、拓扑异构酶抑制剂、HDAC 抑制剂例如 MGCD0103(a. k. a. N-(2-氨基苯基)-4-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺)、CDK 抑制剂、JAK 抑制剂、抗血管生成剂、Bcr-Abl 抑制剂、HER2 抑制剂、EGFR 抑制剂、VEGFR 抑制剂、PDGFR 抑制剂、HGFR 抑制剂、IGFR 抑制剂、c-Kit 抑制剂、Ras 途径抑制剂、PI3K 抑制剂、多目标激酶抑制剂、mTOR 抑制剂、抗雌激素、抗雄激素、芳香酶抑制剂、促生长素抑制素类似物、ER 调节剂、抗微管蛋白剂、长春花属生物碱、紫杉烷类、HSP 抑制剂、Smoothed 拮抗剂、端粒酶抑制剂、COX-2 抑制剂、抗转移剂、免疫抑制剂、生物制剂例如抗体和激素疗法。在具体的实施方案中,联合给予的治疗剂是沙利度胺、来那度胺或 pomalidomide。在具体的实施方案中,联合给予的治疗剂是卡铂。在具体的实施方案中,联合给予的治疗剂是紫杉醇(例如 Abraxane[®])。参见例如美国专利号 7,758,891、7,771,751、7,820,788、7,923,536、8,034,375;美国专利公开号 2010/0048499;所有专利均通过引用以其整体结合到本文中。联合给予的药剂例如可经口服或通过注射给予。

[0328] 在一个实施方案中,给予胞苷类似物(例如本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物)的途径与给予第二疗法的途径无关。在一个实施方案中,胞苷类似物经口服给予。在另一个实施方案中,胞苷类似物经静脉内或皮下给予。在某些实施方案中,胞苷类似物经口服给予,第二疗法经口服、胃肠外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、经口腔、鼻内、经脂质体、通过吸入、阴道、眼内、通过经由导管或支架的局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内或以慢释剂型给予。在一个实施方案中,胞苷类似物和第二疗法通过相同的给药方式给予,例如口服、静脉内或皮下。在另一个实施方案中,胞苷类似物通过一种给药方式给予,例如口服,而第二药剂(例如抗癌剂)通过另一种给药方式给予,例如静脉内或皮下。在又一个实施方案中,胞苷类似物通过一种给药方式给予,例如静脉内或皮下,而第二药剂(例如抗癌剂)通过另一种给药方式给予,例如口服。

[0329] 在一个实施方案中,本文提供的各种方法可独立地还包括给予第二治疗剂的步骤。在一个实施方案中,第二治疗剂是抗癌剂。在一个实施方案中,抗癌剂是抗代谢药,包括但不限于 5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、高剂量阿糖胞苷和氟达拉滨。在一个实施方案中,抗癌剂是抗微管剂,包括但不限于长春花属生物碱(例如长春新碱和长春碱)和紫杉

烷类（例如紫杉醇例如 **Abraxane**[®] 和多西他赛）。在一个实施方案中，抗癌剂是烷化剂，包括但不限于环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀和亚硝基脲（例如羟基脲和氯乙亚硝脲）。在一个实施方案中，抗癌剂是铂剂，包括但不限于顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂（JM-216）和 CI-973。在一个实施方案中，抗癌剂是蒽环类，包括但不限于多柔比星和柔红霉素。在一个实施方案中，抗癌剂是抗肿瘤抗生素，包括但不限于丝裂霉素、伊达比星、阿霉素和道诺霉素（亦称为柔红霉素）。在一个实施方案中，抗癌剂是拓扑异构酶抑制剂，例如依托泊苷和喜树碱。在一个实施方案中，抗癌剂选自阿霉素、白消安、阿糖胞苷、环磷酰胺、地塞米松、氟达拉滨、氟尿嘧啶、羟基脲、干扰素、奥利美生、铂衍生物、泰素、托泊替康和长春新碱。

[0330] 在一个实施方案中，可与胞苷类似物联用的其它疗法或抗癌剂包括手术、放射疗法（例如 γ -辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近程治疗和全身放射性同位素）、内分泌疗法、生物反应调节剂（例如干扰素、白介素和肿瘤坏死因子（TNF））、高热和冷冻疗法、减轻任何不良作用的作用剂（例如止吐药）和其它经核准的化学治疗药物，包括但不限于烷基化药物（氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑和异环磷酰胺）、抗代谢药（阿糖胞苷、高剂量阿糖胞苷和甲氨蝶呤）、嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂（6- 巯基嘌呤、5- 氟尿嘧啶、阿糖胞苷和吉西他滨）、纺锤体毒物（长春碱、长春新碱、长春瑞滨、多西他赛和紫杉醇、例如 **Abraxane**[®]）、鬼臼毒素（依托泊苷、伊立替康和托泊替康）、抗生素（柔红霉素、多柔比星、博来霉素和丝裂霉素）、亚硝基脲（卡莫司汀和洛莫司汀）、无机离子（顺铂和卡铂）、酶（天冬酰胺酶）和激素（他莫昔芬、亮丙立德、氟他胺和甲地孕酮）、伊马替尼、阿霉素、地塞米松和环磷酰胺。对于其它可获得的癌症疗法，参见例如 <http://www.nci.nih.gov/>；对于 FDA 核准的肿瘤药物清单，参见例如 <http://www.fda.gov/>；The Merck Manual, 第 18 版. 2006；和 PDR:Physician Desk Reference 2010, 第 64 版. 2009；所述各文献的内容通过引用以其整体结合到本文中。

[0331] 在一个实施方案中，虽然不受特定理论的限制，但是特定基因的基于甲基化的沉默限制细胞毒性剂的抗肿瘤作用。在一个实施方案中，虽然不受特定理论的限制，但是胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷或地西他滨）可使肿瘤对化学疗法的作用（例如抗癌剂的作用）敏感。在一个实施方案中，虽然不受特定理论的限制，但是胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷或地西他滨）的后生效应，在癌细胞与胞苷类似物接触一段时间后，恢复癌细胞的化学敏感性。在某些实施方案中，虽然不受特定理论的限制，但是将胞苷类似物给予有需要的对象持续一段时间（例如多个剂量或多个治疗周期）后，对象用其它治疗剂（例如抗癌剂）治疗以产生更大的协同治疗作用和 / 或降低的毒性作用。在一些实施方案中，虽然不受特定理论的限制，但是从治疗的第一天起联合给予胞苷类似物和某些抗癌剂（例如细胞毒性剂）可产生高的毒性而无额外的抗肿瘤作用。在一些实施方案中，虽然不受特定理论的限制，但是在给予其它治疗剂（例如细胞毒性剂）前对象持续暴露于胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷或地西他滨或本文提供的其它胞苷类似物）产生协同治疗作用（例如癌细胞对细胞毒性剂的敏化）。

[0332] 在具体的实施方案中，在将 5- 氮杂胞苷以约 100mg/ 天的剂量口服给予有需要的对象持续 7 天以上后，将第二治疗剂给予对象。在具体的实施方案中，在将 5- 氮杂胞苷以约 100mg/ 天的剂量口服给予有需要的对象持续 14 天以上后，将第二治疗剂给予对象。在

[illegible]

上后,将第二治疗剂给予对象。在具体的实施方案中,将 5-氮杂胞苷以约 500mg/ 天的剂量口服给予有需要的对象持续 7 天以上后,将第二治疗剂给予对象。在具体的实施方案中,将 5-氮杂胞苷以约 600mg/ 天的剂量口服给予有需要的对象持续 7 天以上后,将第二治疗剂给予对象。

[0333] 在一个实施方案中,在给予第二治疗剂后,胞苷类似物的给予持续 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、26、28 或超过 28 天;任选紧接自给予约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、21、28 或超过 28 天的胞苷类似物起的休息期。

[0334] 在一个实施方案中,在第一剂量后,周期性地给予第二治疗剂。在一个实施方案中,本文提供的方法包括:i) 给予对象第一剂量的第二治疗剂;ii) 任选休息至少一天的时间,期间不给予对象第二治疗剂;iii) 给予对象第二剂量的第二治疗剂;和 iv) 重复步骤 ii)-iii) 多次。在某些实施方案中,第一日剂量介于约 50mg/m²/ 天和约 2,000mg/m²/ 天之间。在某些实施方案中,第二日剂量介于约 50mg/m²/ 天和约 2,000mg/m²/ 天之间。在某些实施方案中,第一日剂量介于约 50mg/m²/ 天和约 200mg/m²/ 天之间。在某些实施方案中,第二日剂量介于约 50mg/m²/ 天和约 200mg/m²/ 天之间。在某些实施方案中,第一日剂量介于约 100mg/ 天和约 1,000mg/ 天之间。在某些实施方案中,第二日剂量介于约 100mg/ 天和约 1,000mg/ 天之间。在某些实施方案中,第一日剂量高于第二日剂量。在某些实施方案中,第二日剂量高于第一日剂量。在某些实施方案中,第二日剂量和第一日剂量相同。在一个实施方案中,休息期为 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天或 28 天。在一个实施方案中,休息期为至少 2 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少三次。在一个实施方案中,休息期为至少 2 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少五次。在一个实施方案中,休息期为至少 3 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少三次。在一个实施方案中,休息期为至少 3 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少五次。在一个实施方案中,休息期为至少 7 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少三次。在一个实施方案中,休息期为至少 7 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少五次。在一个实施方案中,休息期为至少 14 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少三次。在一个实施方案中,休息期为至少 14 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少五次。在一个实施方案中,休息期为至少 21 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少三次。在一个实施方案中,休息期为至少 21 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少五次。在一个实施方案中,休息期为至少 28 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少三次。在一个实施方案中,休息期为至少 28 天,并重复步骤 ii)-iii) 至少五次。

[0335] 在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予持续出自 28 天周期的 7 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予持续出自 28 天周期的 14 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予持续出自 28 天周期的 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予持续出自 21 天周期的 7 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予持续出自 21 天周期的 14 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予持续出自 21 天周期的 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予每日一次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予每日两次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 50mg/ 天的量口服给予每日一次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 50mg/ 天的量口服给予每日两次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 50mg/ 天的量口服给予每日一次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 50mg/ 天的量口服给予每日两次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案

中,5-氮杂胞苷以约 50mg/ 天的量口服给予每日一次持续超过 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 100mg/ 天的量口服给予每日一次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 100mg/ 天的量口服给予每日两次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 100mg/ 天的量口服给予每日一次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 100mg/ 天的量口服给予每日两次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷经口服给予每日一次以约 100mg/ 天的量持续超过 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 150mg/ 天的量口服给予每日一次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 150mg/ 天的量口服给予每日两次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 150mg/ 天的量口服给予每日一次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 150mg/ 天的量口服给予每日两次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 150mg/ 天的量口服给予每日一次持续超过 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 200mg/ 天的量口服给予每日一次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 200mg/ 天的量口服给予每日两次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 200mg/ 天的量口服给予每日一次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 200mg/ 天的量口服给予每日两次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 200mg/ 天的量口服给予每日一次持续超过 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 250mg/ 天的量口服给予每日一次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 250mg/ 天的量口服给予每日两次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 250mg/ 天的量口服给予每日一次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 250mg/ 天的量口服给予每日两次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 250mg/ 天的量口服给予每日一次持续超过 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 300mg/ 天的量口服给予每日一次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 300mg/ 天的量口服给予每日两次。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 300mg/ 天的量口服给予每日一次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 300mg/ 天的量口服给予每日两次持续 7、14 或 21 天。在一个实施方案中,5-氮杂胞苷以约 300mg/ 天的量口服给予每日一次持续超过 21 天。在具体的实施方案中,5-氮杂胞苷连续给予 14 天,接着 7 天休息期。

[0336] 4. 包括与本文公开的口服制剂一起联合给予一种或多种其它治疗剂的方法

[0337] 本文的具体实施方案提供治疗本文公开的疾病或病症(例如涉及细胞增殖异常的疾病或病症)的方法,其中所述方法包括与一种或多种其它治疗剂(例如癌症治疗剂)一起联合给予本文公开的口服制剂例如包含本文提供的 5-氮杂胞苷或其它胞苷类似物的口服制剂以产生协同治疗作用。说明书中公开了可用于本文公开的方法的具体的联合给予的治疗剂。在具体的实施方案中,联合给予的治疗剂是卡铂。在具体的实施方案中,联合给予的治疗剂是紫杉醇(例如 Abraxane[®])。在具体的实施方案中,其它治疗剂以作为治疗有效量的量联合给予。在具体的实施方案中,其它治疗剂以不同于与之联合给予的胞苷类似物剂型的独立剂型联合给予。在具体的实施方案中,其它治疗剂以与之联合给予的胞苷类似物一起的剂型(例如单一单位剂型)联合给予。在这些情况下,可采用共配制活性药物成分的方法,包括本文公开的方法和本领域已知的方法,将胞苷类似物和其它治疗剂共同配制在同一剂型中。

[0338] 在具体的实施方案中,将胞苷类似物给予有需要的对象持续一段时间(例如持续 1、2、3、4、5、6、7 或超过 7 天)后,将一种或多种其它治疗剂给予对象。在具体的实施方案

中,本文提供治疗本文公开的疾病或病症(例如涉及细胞增殖异常的疾病或病症,例如复发性或难治性实体瘤)的方法,其中所述方法包括:(i) 首先将胞苷类似物给予有需要的对象持续 1、2、3、4、5、6、7 或超过 7 天;和(ii) 给予其它治疗剂(例如本文提供的抗癌剂,例如卡铂或紫杉醇,例如 **Abraxane**[®]) 持续一日或多日。在某些实施方案中,第二步骤包括连续给予胞苷类似物口服持续额外的一日或多日(例如持续 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或超过 14 天)。

[0339] 通过引用结合:本说明书提及的所有公开内容(例如专利、出版物和网页)均通过引用以其整体予以结合。

VI. 实施例

[0340] A. 实施例 1

[0341] 进行了临床研究以评价患有复发性或难治性实体瘤的对象中作为单一药剂和与卡铂或 **Abraxane**[®] 组合的口服阿扎胞苷。

[0342] 该研究的一个目的是评价作为单一药剂和与卡铂(CBDCA)或紫杉醇蛋白质结合粒子(**Abraxane**[®] [ABX])组合的口服阿扎胞苷在患有复发性或难治性实体瘤的对象中的安全性并确定最大耐受剂量(MTD)或最大给药剂量(MAD)。

[0343] 该研究的其它目的包括:(1) 如有的话,检查 CBDCA 或 ABX 对口服阿扎胞苷的药代动力学(PK)的影响;(2) 如有的话,检查口服阿扎胞苷对 CBDCA 或 ABX 的 PK 的影响;(3) 评价血液、血浆和肿瘤组织中作为单一药剂和与 CBDCA 和 ABX 组合的口服阿扎胞苷的药效学(PD)作用;和(4) 作出作为单一药剂和与 CBDCA 和 ABX 组合的口服阿扎胞苷在特定肿瘤类型中的抗肿瘤活性的初步评价。

[0344] 该研究的其它目的包括:确定基线肿瘤分子特性(遗传或外遗传)、PD 作用和抗肿瘤活性间是否有任何关系。

[0345] 该研究是与 CBDCA(A 组)、ABX(B 组)之一组合或作为单一药剂(C 组)的口服阿扎胞苷在患有复发性或难治性实体瘤的对象中的开放标记、3 组、多中心、剂量递增研究(1 期)。根据研究者的判断将对象分配到各研究组。在剂量水平(DL)对招募开放时,最少 6 名对象被分配到各研究组。如果在 DL 中六(6)名对象的一(1)或零(0)人遇到剂量限制性毒性(DLT),则在连续 DL 中逐步增加口服阿扎胞苷的剂量。研究少数口服阿扎胞苷 DL 以达到各研究组口服阿扎胞苷的推荐 2 期剂量(RP2D)。RP2D 可以是 MTD、MAD 或更低剂量,这取决于所观察到的耐受性、PK 和 PD。1 期接下来是特定肿瘤类型中 RP2D 的扩大组群(2 期)。在 1 期招募约 60 名对象,在 2 期招募约 100 名对象。评价了安全性、功效、药代动力学和药效学数据。

[0346] 在 1 期 A 组和 B 组中,第 1 个周期的持续时间为 28 天。后续治疗周期的持续时间为 21 天。在 C 组中,全部周期的持续时间为 21 天。

[0347] 1 期设计:如果对象没有不能接受的毒性,并且如果没有疾病进展的临床或放射摄影证据或研究者认为对象得到潜在益处,则他们可继续其指定的组合治疗。如果因被认为与 A 组中的 CBDCA 或 B 组中的 ABX 有关的不能接受的毒性暂停组合治疗,则一旦毒性消退至至少 1 级,对象便可以其指定的 DL 继续服用单一药剂口服阿扎胞苷。C 组中的对象自

治疗开始在所有周期中都接受单一药剂口服阿扎胞苷长达约 1 年,或直到他们遇到不能接受的毒性或进行性疾病,按研究者所做评价,不论哪个先发生。口服阿扎胞苷剂量的递增在每组中独立地继续进行,直到确定作为单一药剂和与 CBDCA 和 ABX 组合的口服阿扎胞苷的 RP2D。对于各研究组,RP2D 可能不同。

[0348] 2 期设计:对于几种具体肿瘤类型的每一种,在 RP2D 下招募各组多达 20 名对象的扩大组群。除了进一步研究在具体肿瘤类型中单独和与 CBDCA 或 ABX 组合的口服阿扎胞苷的安全性和 PD 活性以外,该期研究被设计成对抗肿瘤活性及其与候选预测性生物标志物的潜在关联进行初始评价。肿瘤活检在 2 期进行。

[0349] 研究人群:男性和女性,18 岁以上,具有晚期不可切除实体瘤的组织学或细胞学证据,包括已进行(或已不能耐受)标准抗癌疗法或对其不存在其它已知有效疗法的人,或对已拒绝标准疗法的人。

[0350] 研究长度:研究 1 期从所筛查的第一名对象到最后一名对象最后一次就诊的持续时间为约 1 年。2 期研究持续约 18 个月,使得整个研究持续时间为约 2.5 年。

[0351] 研究处理:

[0352] 1 期:对象接受作为单一药剂的口服阿扎胞苷持续研究的第一个 7 天。从第 1 个周期第 8 天开始,A 组和 B 组的对象分别开始与 CBDCA 或 ABX 的 combination 治疗。对象可继续接受其指定的组合直到他们遇到疾病进展或不能接受的毒性,不论哪个先发生。C 组中的对象在所有周期中接受单一药剂口服阿扎胞苷直到他们遇到不能接受的毒性或进行性疾病,不论哪个先发生。

[0353] 根据在第一个 28 天周期中对 CBDCA 或 ABX 的固定剂量或作为第一个 21 天周期中的单一药剂的耐受性,递增(或减少)各组中口服阿扎胞苷的剂量,直到确定 RP2D。

[0354] 所有研究组以剂量水平 1(DL1)开始。如果宣布 DL1 可耐受,则剂量水平 2(DL2)开放招募。如果宣布 DL2 可耐受,则在研究 2 期对该剂量和方案进行研究。如果 DL2 超过最大耐受剂量(MTD),则在 2 期研究 DL1。如果 DL1 超过 MTD,则剂量水平 -1(DL-1)开放招募。

[0355] 对于 A 组和 B 组,如果宣布 DL-1 可耐受,则剂量水平 -2(DL-2)开放招募。如果宣布 DL-2 可耐受,则在 2 期对该剂量和方案进行研究。如果 DL-2 超过 MTD,则在 2 期研究 DL-1。如果 DL-1 超过 MTD,则停止对该组的招募(图 4)。

[0356] 对于 C 组,如果宣布 DL-1 可耐受,则在 2 期对该剂量和方案进行研究。如果 DL-1 超过 MTD,则 DL-2 开放招募。如果宣布 DL-2 可耐受,则是在 2 期对该剂量和方案进行研究。如果 DL-2 超过 MTD,则停止进入 C 组的招募(图 5)。

[0357] 在某些实施方案中,在每次口服阿扎胞苷剂量前,对象接受一定剂量的预防性镇吐药,例如 5-HT₃ 拮抗剂。

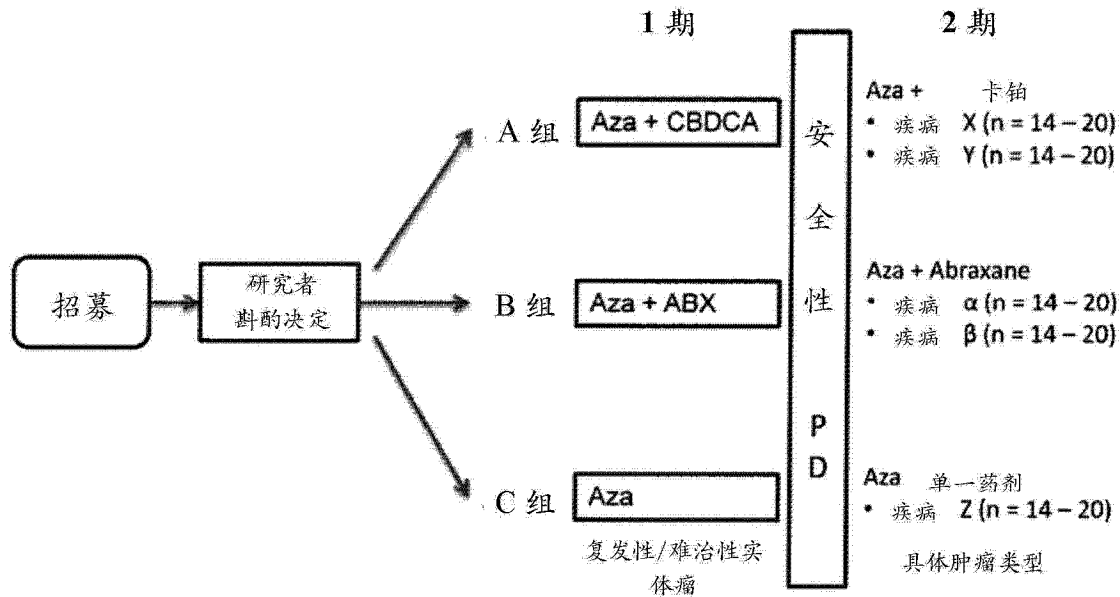
[0358] 2 期:研究 2 期中的对象按照针对 1 期各组建立的 RP2D 接受仅口服阿扎胞苷(C 组)或与 CBDCA(A 组)或 ABX(B 组)的组合。2 期中所有治疗周期的持续时间为 21 天。2 期中各种具体肿瘤类型按 3 组之一接受治疗。每种肿瘤类型招募约 14-20 名患者。

[0359] 分配对象到研究组:在 1 期招募时,符合全部入选标准和没有排出标准的对象被分配到 A 组(口服阿扎胞苷与 CBDCA)、B 组(口服阿扎胞苷与 Abraxane[®])或 C 组(单一药剂口服阿扎胞苷)。根据方案对对象的适合性和公开招募位置可得性,由研究者斟酌决定

将对象分配到这些研究组的每个中。A 组、B 组和 C 组的 DL 分别见表 1、表 2 和表 3。

[0360] 流程 1:总体研究设计

[0361]



[0362] 表 1: A 组的口服阿扎胞苷和卡铂 (CBDCA) 剂量水平

[0363]

	第 1 个周期(28 天)		第 2 个周期(21 天)		第 3 个周期+ (21 天)	
	口服阿扎胞苷	CBDCA	口服阿扎胞苷	CBCDA	口服阿扎胞苷	CBCDA
DL-2	100 mg 第 1-7, 9-28 天	AUC4 第 8 天	100 mg 第 1-21 天	AUC 4 第 1 天	100 mg 第 1-21 天	AUC 4 第 1 天
DL-1	100 mg 第 1-7, 9-14, 22-28 天	AUC4 第 8 天	100 mg 第 1-7, 15-21 天	AUC 4 第 1 天	100 mg 第 1-7, 15-21 天	AUC 4 第 1 天
DL1	200 mg 第 1-7, 9-14, 22-28 天	AUC4 第 8 天	200 mg 第 1-7, 15-21 天	AUC 4 第 1 天	200 mg 第 1-7, 15-21 天	AUC 4 第 1 天
DL2	300 mg 第 1-7, 9-14, 22-28 天	AUC4 第 8 天	300 mg 第-7, 15-21 天	AUC 4 第 1 天	300 mg 第 1-7, 15-21 天	AUC 4 第 1 天

[0364] 表 2: B 组的口服阿扎胞苷和 **Abraxane®** (ABX) 剂量水平

[0365]

	第 1 个周期(28 天)		第 2 个周期(21 天)		第 3 个周期+ (21 天)	
	口服阿扎胞苷	ABX	口服阿扎胞苷	ABX	口服阿扎胞苷	ABX
DL-2	100 mg 第 1-14, 19-28 天	100 mg/m ² 第 8, 15 天	100 mg 第 1-21 天	100 mg/m ² 第 1, 8 天	100 mg 第 1-21 天	100 mg/m ² 第 1, 8 天
DL-1	100 mg	100 mg/m ²	100 mg	100 mg/m ²	100 mg	100 mg/m ²

[0366]

	第 1-14, 22-28 天	第 8, 15 天	第 1-7, 15-21 天	第 1, 8 天	第 1-7, 15-21 天	第 1, 8 天
DL1	200 mg 第 1-14, 22-28 天	100 mg/m ² 第 8, 15 天	200 mg 第 1-7, 15-21 天	100 mg/m ² 第 1, 8 天	200 mg 第 1-7, 15-21 天	100 mg/m ² 第 1, 8 天
DL2	300 mg 第 1-14, 22-28 天	100 mg/m ² 第 8, 15 天	300 mg 第 1-7, 15-21 天	100 mg/m ² 第 1, 8 天	300 mg 第 1-7, 15-21 天	100 mg/m ² 第 1, 8 天

[0367] 表 3：C 组的口服阿扎胞苷剂量水平

[0368]

	第 1 个周期(21 天)	第 2 个周期(21 天)	第 3 个周期+ (21 天)
	口服阿扎胞苷		
DL-2	200 mg, 第 1-14 天	200 mg, 第 1-14 天	200 mg, 第 1-14 天
DL-1	300 mg, 第 1-14 天	300 mg, 第 1-14 天	300 mg, 第 1-14 天
DL1	200 mg, 第 1-21 天	200 mg, 第 1-21 天	200 mg, 第 1-21 天
DL2	300 mg, 第 1-21 天	300 mg, 第 1-21 天	300 mg, 第 1-21 天

[0369] **功效评价**：在第 2 个周期之后和之后每隔一个周期，评价对象的肿瘤反应。主要的功效变量是治疗结束时的肿瘤反应和在第 6 个周期结束时在世且无进展（无进展生存；PFS）的对象的比例。肿瘤反应以用于在研究合格性基线上要求至少一个可测量的目标病变的疾病状态的实体瘤反应评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）1.1 为基础。利用 Kaplan-Meier 估值计算无进展生存率。在具有完全或部分反应的对象中报告反应的持续时间。按肿瘤类型提供在治疗结束时反应率和在各个预定反应评价（即第 2、4、6 个周期等）时 PFS 率的百分之九十置信区间（90% CI）。研究的其它终点包括至肿瘤进展的时间和总体生存。

[0370] 考虑了主要疾病特性和预后适应症的影响与功效的关系，其中特别关注 A 组中之前用铂类治疗的对象和 B 组中之前用紫杉烷类治疗的对象。统计分析计划（SAP）中给出了

功效分析的详情。

[0371] **安全性评价**：安全性评价包括不良事件 (AE)、身体检查 (PE)、(包括身高和体重)；生命体征 (包括收缩压 / 舒张压 [BP]、脉搏率、呼吸频率和口腔温度)；东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态；12 导程心电图 (ECG [包括节律、心率、PR、QRS 和 QT 间期])；全血细胞计数 (CBC) (包括血红蛋白、血细胞比容、具有指数的红细胞计数 [平均红细胞体积 {MCV}、红细胞平均血红蛋白量 {MCH} 和红细胞平均血红蛋白浓度 {MCHC}、具有绝对差异的白细胞 [WBC] 计数 [嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞] 和血小板计数)；凝血 (国际标准化比值 [INR]、凝血酶原时间 [PT] 和部分凝血活酶时间 [PTT])；血清化学 (非空腹) (包括白蛋白、碱性磷酸酶、碳酸氢盐、血液尿素氮 [BUN]、钙、氯化物、肌酸酐、葡萄糖、乳酸脱氢酶 [LDH]、磷、钾、天冬氨酸转氨酶 [AST]、丙氨酸转氨酶 [ALT]、钠、总胆红素、总蛋白质和尿酸)；在第 1 个周期第 1 天给药前 (在第 1 天给药前必须获得并读取试验结果) 对所有育龄女性 (FCBP) 要求筛查血清妊娠试验；肿瘤活检 (任选) 和肿瘤评价。

[0372] **研究终点**：采用国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 标准 4.0 版评价 AE 的性质、发生率和严重程度。对于口服阿扎胞苷、CBDCA 和 ABX (单独和组合给药)，评价下列血浆 PK 参数：(1) 最大观测血浆浓度 (C_{max})；(2) 浓度 - 时间曲线下面积 (AUC)；(3) 至最大浓度的时间 (t_{max})；(4) 终末半寿期 ($t_{1/2}$)；(5) 表观总体清除率 (CL/F)；和 (6) 表观分布容积 (V_z/F)。为了评价血液、血浆和肿瘤组织中口服阿扎胞苷的 PD 作用，收集下列终点：(1) 全血和肿瘤组织中 DNA 甲基化 (全面测定和基因特异性测定) 自基线 (第 1 个周期第 1 天给药前) 的变化 (如 1 期可获得的)；(2) 肿瘤组织中 DNMT1 蛋白质水平自基线 (第 1 个周期第 1 天给药前) 降低 (如 1 期可获得的)。对于各种肿瘤类型，使用肿瘤特异性反应标准的抗肿瘤活性终点包括：(1) 反应速率和反应的持续时间；和 (2) 无进展生存 (PFS)。可在基线和治疗后评价血液和肿瘤的分子特性，包括但不限于 DNA/RNA 甲基化、基因序列和 mRNA/miRNA 表达，以进行有关肿瘤反应的检查。

[0373] **1 期 /A 组**：在第 1 个周期第 1 天，A 组的对象在门诊部以其指定 DL 接受其第一剂口服阿扎胞苷以及 PK (给药前至口服阿扎胞苷给药后 8 小时) 和给药前 PD 血液 (强制) 和肿瘤 (任选) 采样。在第 2-7 天，对象按照其指定 DL 每日自己服用口服阿扎胞苷。在第 8 天，对象返回门诊部进行 CBDCA 给药以及给药前 PD 采样 (血液)。使用自以下肾病饮食改良 (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) 公式计算的肾小球滤过率 (GFR)，以 $AUC = 4$ 给予 CBDCA，按 1 小时内 i. v. 输注。

[0374] 用于 GFR 的肾病饮食改良 (MDRD) 公式：这种 IDMS 可追踪的 MDRD 研究公式计算器以 mg/dL 报告的 Scr 一起使用：

[0375] $GFR(mL/min/1.73m^2) = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 如为女性}) \times (1.212 \text{ 如为非裔美国人})$ (常规单位)

[0376] 该公式不需要体重，因为结果以归一化至 $1.73m^2$ 体表面积 (BSA) 来报告，该体表面积是公认的平均成人表面积。

[0377] $CBDCA \text{ 剂量 (mg)} = 4(GFR+25)$

[0378] 在线计算器可见于下列链接：

[0379] http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm

[0380] 在一些实施方案中,口服阿扎胞苷不在第 8 天给予,使得可建立仅 CBDCA 的 PK 特征。在第 9 天,在初始输注结束后约 24 小时且在给予口服阿扎胞苷前,对象返回门诊部进行 CBDCA PK 采样。在第 9 天,对象在门诊部以其指定 DL 接受其口服阿扎胞苷的剂量。在第 10-14 天,对象自己服用口服阿扎胞苷。对象在第 1 个周期第 15 天返回门诊部进行血液 PD 采样(强制)和肿瘤活检(任选)。在第 15-21 天,不给予研究药物(DL-2 的对象除外,他们每日自己服用口服阿扎胞苷)。在第 22 天,对象返回门诊部服用口服阿扎胞苷与给药前采血(强制)用于 PD 分析。在第 1 个周期第 23-28 天,对象按照其指定 DL 每日自己服用口服阿扎胞苷(图 1)。

[0381] 完成第 1 个周期的对象在开始各后续周期时符合下列血液学标准:(1) $ANC > 1.5 \times 10^9/L$; 和 (2) 血小板 $> 75 \times 10^9/L$ 。

[0382] 如果不符合血液学标准,第 2 个周期的开始可延迟长达 7 天以允许计数恢复。如果在 7 天后未出现恢复,则被视为 DLT。

[0383] 在第 2 个周期中, A 组对象在第 1 天在门诊部接受口服阿扎胞苷,接着 CBDCA $AUC = 4$ 以 1 小时内 i. v. 输注,以及 PK(给药前直到 CBDCA 输注结束后 8 小时)。在第 2 天,在 CBDCA 输注后约 24 小时,对象返回门诊部进行 PK 采样。在第 2-7 天,对象按照其指定 DL 每日自己服用口服阿扎胞苷。在第 2 个周期第 8-14 天,不给予研究药物(DL-2 的对象除外,他们以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷)。第 15-21 天,对象以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷。

[0384] 在第 3 个周期和以上周期, A 组对象在第 1 天在门诊部以其指定 DL 接受口服阿扎胞苷,接着 CBDCA $AUC = 4$ 按 1 小时内 i. v. 输注。在第 2-7 天,对象按照其指定 DL 每日自己服用口服阿扎胞苷。第 8-14 天,不给予研究药物(DL-2 的对象除外,他们以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷)。在第 15-21 天,对象以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷。如果他们不能接受的毒性且如果没有疾病进展的临床或放射摄影证据或按研究者所做评价他们得到潜在益处,则他们可继续其指定的组合治疗。如果组合治疗因被认为与 CBDCA 有关的不能接受的毒性而暂停,则一旦毒性消退,对象便可继续以其指定 DL 服用单一药剂口服阿扎胞苷。

[0385] 1 期/B 组: B 组的对象在第 1 个周期第 1 天在门诊部以其指定 DL 接受其第一剂口服阿扎胞苷以及 PK(给药前至给予口服阿扎胞苷后 8 小时)和 PD 采血。在第 1 天在第一剂口服阿扎胞苷前获得肿瘤活检(任选)。在第 2-7 天,对象按照其指定 DL 每日自己服用口服阿扎胞苷。对象在第 8 天返回门诊部进行口服阿扎胞苷,接着 $ABX 100mg/m^2$ i. v. 以及 PK(给药前至 ABX 输注结束后约 8 小时)和给药前 PD 采血。对象在第 9、10 和 11 天从 ABX 输注结束时约 24、48 和 72 小时返回门诊部进行 ABX PK 采样。在第 9-14 天,对象以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷。在第 1 个周期第 15 天,对象向门诊部报到进行血液 PD 采样(强制)和肿瘤活检(任选)。在第 1 个周期第 15 天 i. v 给予 **Abraxane[®]** $100mg/m^2$, 接着 PK 采样(给药前至 ABX 输注结束后约 8 小时)。在第 16、17、18 天从 ABX 输注结束时约 24、48 和 72 小时,对象返回门诊部进行 ABX PK 采样。第 15-21 天,不给予口服阿扎胞苷(指定 DL-2 的对象除外,他们在第 19-21 天按照其指定 DL 每日自己服用口服阿扎胞苷)。在一些实施方案中,口服阿扎胞苷在第 1 个周期第 15-18 天不给予 DL-2 的对象,使得可建

立仅 ABX 的 PK 特征。在第 22 天,对象返回门诊部进行口服阿扎胞苷,接着在门诊部在获得给药前血液(强制)PD 采样后进行 ABX100mg/m²i.v。在第 23-28 天,对象按照其指定 DL 每日自己服用口服阿扎胞苷(图 2)。

[0386] 完成第 1 个周期的对象在开始各后续周期时符合下列血液学标准:(1) 绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)>1.5×10⁹/L;和(2) 血小板>75×10⁹/L。

[0387] 如果不符合血液学标准,第 2 个周期的开始可延迟长达 7 天,以允许血液学计数恢复。如果在 7 天后未出现恢复,则被视为 DLT。

[0388] 在第 2 个周期中,B 组对象在第 1 天接受口服阿扎胞苷,接着 ABX100mg/m²i.v。在第 2-7 天,对象以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷。对象在第 8 天返回门诊部进行 ABX100mg/m²i.v。在一些实施方案中,在第 8-14 天不给予口服阿扎胞苷(DL-2 的对象除外,他们以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷)。在第 15 天给予口服阿扎胞苷,接着 ABX100mg/m²i.v。在第 16-21 天,对象以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷。完成第 2 个周期又没有不能接受的毒性且按照肿瘤评价没有疾病进展客观证据的对象可继续第 3 个周期。

[0389] 在第 3 个周期和以上周期中,B 组对象在第 1 天在门诊部以其指定 DL 接受口服阿扎胞苷,接着 ABX100mg/m²i.v。在第 2-7 天,对象以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷。对象在第 8 天返回门诊部进行 ABX100mg/m²i.v。在一些实施方案中,第 8-14 天不给予口服阿扎胞苷(DL-2 的对象除外,他们以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷)。在第 15 天在门诊部给予口服阿扎胞苷,接着 ABX100mg/m²i.v。在第 16-21 天,对象以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷。如果他们不能接受的毒性且如果没有疾病进展的临床或放射摄影证据,则他们可继续其指定的组合治疗。如果组合治疗因被认为与 ABX 有关的不能接受的毒性而暂停,则一旦毒性消退,对象便可继续以其指定 DL 服用单一药剂口服阿扎胞苷。

[0390] 1 期/C 组:C 组中的对象在第 1 个周期第 1 天在门诊部以其指定 DL 接受其第一剂口服阿扎胞苷。在第 1 个周期第 1 和 15 天,给药前肿瘤收集(任选)伴以口服阿扎胞苷。在第 1 个周期第 1、8 和 15 天和第 2 周期第 1 天,给药前 PD 血液收集(强制)伴以口服阿扎胞苷给药。在各周期第 2-7、9-14 和 16-21 天,对象以其指定 DL 自己服用口服阿扎胞苷;在第 2-7 和 9-14 天,仅 DL-1 和 DL-2 的对象自己服用口服阿扎胞苷(图 3)。

[0391] 在第 2 个周期和以上周期,C 组对象在第 2-21 天自己服用口服阿扎胞苷;仅 DL-1 和 DL-2 的对象在第 2-14 天自己服用口服阿扎胞苷。完成第 2 个周期而又没有不能接受的毒性且对肿瘤评价没有疾病进展客观证据的对象可继续进行第 3 个周期。对象可以其指定 DL 继续接受口服阿扎胞苷,只要他们没有不能接受的毒性和没有疾病进展的临床或放射摄影证据。

[0392] DLT 定义:被认为与口服阿扎胞苷或口服阿扎胞苷与 CBDCA 或 ABX 的组合有关的 NCI CTCAE v4.0 级=3 的任何非血液学毒性,其中以下除外:(1) 在 72 小时内对最佳止呕吐疗法起反应的 3 级呕吐;(2) 在 72 小时内对最佳医药管理起反应的 3 级腹泻;(3) 任何级别的脱发;(4) 在研究登记时有 2 级疲劳且在 72 小时以内恢复到基线级以下的对象中的 3 级疲劳;和(5) 未伴有临床体征或症状和研究者不认为是医学上有意义的 3 或 4 级实验室异常。

[0393] 下列血液学毒性被视为 DLT:(1) 4 级中性粒细胞减少持续>7 天或伴发热;(2) 有临床上明显出血的 3 级血小板减少;和(3) 在第 1 个周期第 28 天的 7 天内无法符合开始

第 2 个周期的血液学标准。

[0394] **DLT 可评价对象的定义**：对于 DLT 为了可评价以用于剂量递增决策，对象必须符合下列条件之一：(1) 在第 1 个周期内经历 DLT；或 (2) 只因在第 1 个周期第 28 天（对于 C 组对象，第 1 个周期第 21 天）的 7 天内未符合血液学标准所致未接受第 2 个周期第 1 天治疗；或 (3) 第 1 个周期第 28 天（对于 C 组对象，第 1 个周期第 21 天）完成给药需无 DLT；和 (i) 在第 1 个周期内未错过超过 4 个总计划剂量的口服阿扎胞苷；(ii) A 组对象：在第 1 个周期内接受预定剂量的 CBDCA；和 (iii) B 组对象：在第 1 个周期内接受全部预定剂量的 ABX。

[0395] 替换不符合 DLT 可评价的任何标准的对象（例如在第 1 个周期结束前出于 DLT 以外的原因退出研究的人），使得剂量递增决策可以最少 6 名 DLT 可评价对象为基础。

[0396] **2 期**：针对 1 期中作为单一药剂和与 CBDCA 和 / 或 ABX 组合的口服阿扎胞苷，一旦 RP2D 和方案确定，便开始研究 2 期的招募。2 期的一个目的是进一步确定在患有具体肿瘤类型的对象中与 CBDCA 和 / 或 ABX 组合和作为单一药剂的口服阿扎胞苷的安全性、PK 和 PD，并研究抗肿瘤活性的候选预测性生物标志物。检查了研究各组中多达 2 个肿瘤类型。通过在 1 期中观察到的任何抗肿瘤信号确定在 2 期中评价的肿瘤类型的决定性选择。对于各个肿瘤类型，招募以 2 阶段方式进行。对于各组，如果在第一批 14 名对象中到第 6 个周期观察到至少 2 个客观反应，则招募另外 6 名对象以达共 20 名对象。如果第一批 14 名对象无一有客观反应，则不再招募对象。

[0397] **PD 和预测性生物标志物**：该研究的一个目的是确定不仅仅是安全的并且还显示药理活性的口服阿扎胞苷的剂量和方案。有核血细胞中的甲基化改变可提供剂量是有药理活性的且可有助于分辨哪一个剂量和方案显示最令人信服的药理活性的证据。

[0398] 预测性生物标志物可允许前瞻性地鉴定可能在临床上获益于作为单一药剂或者与 CBDCA 或 ABX 组合的口服阿扎胞苷的患者。该研究（例如研究的 1 期或 2 期）分析的 PD 和预测性生物标志物见表 4。

[0399] 表 4：PD 和预测性生物标志物研究

[0400]

组织	分析物	测定	PD ^a	Pred ^b
全血(PBMC)	基因组 DNA	整体甲基化分析	X	
	RNA	整体甲基化分析	X	
血浆	游离 DNA	候选基因甲基化分析	X	X
肿瘤(新鲜 冷冻)	基因组 DNA	整体甲基化分析	X	X
		候选基因甲基化分析	X	X
	RNA	整体甲基化分析	X	X
		候选基因甲基化分析		
肿瘤(FFPE)	蛋白质(IHC)	DNMT1	X	X
		候选短半寿期蛋白, DNA 损伤, 细胞凋亡标志物	X	X

[0401] ^a 自治疗前至第 1 个周期第 7 天的变化

[0402] ^b 治疗前至第 1 个周期第 7 天的基线特征和变化

[0403] 剂型和研究处理:口服阿扎胞苷以 100mg 片剂提供用于口服给药,例如由 Celgene Corporation 供应的片剂。参见例如美国专利公开号 2009/0286752(申请号 12/466,213),其通过引用以其整体结合到本文中。

[0404] Abraxane[®] 以一次用小瓶剂提供,例如由 Celgene Corporation 供应的小瓶剂。每个一次用 50mL 小瓶中装有 100mg 紫杉醇和作为稳定剂的人白蛋白 (HA)。未复溶的 ABX 保存在受控制的室温下 (25°C 或 77° F; 允许波动为 15-30°C)。复溶的 ABX 在 2°C -8°C (36° F-46° F) 下冷藏并在 8 小时内使用。两种形式都保存在不受恶劣环境影响的区域。

[0405] CBCDA 可作为市售产品通过医院药房或特许批发商获得。

[0406] 各剂量的口服阿扎胞苷以 8 盎司 (240mL) 的室温水服用。口服阿扎胞苷可空腹或餐时服用。如果剂量在上午服用,则对象可以在给药之前或之后享用寻常早餐。

[0407] 在第 1 个周期内不允许调整口服阿扎胞苷剂量。在第 1 个周期结束与第 2 个周期开始之间可暂停口服阿扎胞苷长达 7 天 (以达血液学标准) 以备第 2 个周期开始。对于在开始第 2 个周期后经历不能接受的毒性的对象,口服阿扎胞苷可暂停长达 7 天或直到毒性恢复到 1 级以下。如果在 7 天后未出现恢复,则给药永久停止。在 7 天时间内恢复的对象可在计划的周期日以低剂量重新开始给药 (即不弥补缺失的剂量)。对于第 2 个周期或较晚周期中的第一次不能接受的毒性,如果对象在停止给予口服阿扎胞苷的 7 天内恢复和并且之前已经接受 300mg 的口服阿扎胞苷,则对象可以 200mg 的剂量恢复给药。如果对象之前已接受 200mg 的口服阿扎胞苷,则对象可以 100mg 的剂量恢复。在 100mg 的剂量下在第 2 个周期后经历不能接受的毒性的对象如果在停止给药的 7 天内恢复,则可以相同剂量恢复给药。

[0408] 对于在第 2 个周期后的第二次不能接受的毒性,如果对象在停止给药 7 天内恢复并且之前已接受 200mg 口服阿扎胞苷,则对象可以 100mg 的剂量恢复给药。对于口服阿扎胞苷剂量减少的对象,剂量可再次递增 (每次一个剂量水平) 至其起始指定的 DL,只要他们在 2 个连续周期内不经历不能接受的毒性。

[0409] 如果在第二次不能接受的毒性之前,对象正接受 100mg 口服阿扎胞苷,则给药永久停止。在降低剂量的口服阿扎胞苷下经历第三次不能接受的毒性的任何对象永久终止给药。不允许最初处方剂量以外的对象内剂量递增。

[0410] 为了剂量调整,不能接受的毒性定义为被研究者认为与口服阿扎胞苷和 / 或与同 CBDCA 或 ABX 组合的口服阿扎胞苷有关并且给对象带来医疗风险或显著不适的任何 AE,包括但不限于 3 级或 4 级血液学或非血液学毒性。如果不能接受的毒性被研究者认为很可能与主要药剂 (backbone agent) 有关 (例如神经病与 ABX),则对象可继续单一药剂口服阿扎胞苷。

[0411] 给予口服阿扎胞苷:建议对象在研究期间,在第 1 个周期第 1 天前 3 天开始不吃任何葡萄柚 / 葡萄柚汁。对象饮用 8 盎司 (240mL) 室温水服用各剂量。口服阿扎胞苷可空腹或餐时服用。如果剂量在上午服用,则对象可以在服药之前或之后享用其寻常早餐。早餐食物不超过 600 千卡;然而,无需测量或记录实际千卡计数。如果食用早餐以外的正餐,则可在给予剂量之前或之后食用易消化的正餐 (不超过对象通常每日卡路里的 25%)。

[0412] 在当对象不在门诊部的日子里,对象在家服用口服阿扎胞苷。给予对象足量的口

服阿扎胞苷用于在家给药日。指导对象检查每次口服阿扎胞苷片剂,并且只服用完全完整的片剂。指导对象退回不完整的任何片剂。指导对象在日记卡中记录口服阿扎胞苷给药的日期和时间。在当在家中服用口服阿扎胞苷的日子或在当在门诊就诊时不收集 PK 样品日子,鼓励对象空腹或就餐时以 8 盎司 (240mL) 室温水服下口服阿扎胞苷。

[0413] 研究结果:

[0414] 在一个实施方案中,在研究的 1 期 A 组中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 14 天给予 5-氮杂胞苷,并在第 8 天以 AUC4 给予 CBDCA。分析了安全性和 PD。在一个实施方案中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 14 天以 200mg 的剂量给予某些患者 5-氮杂胞苷,并在第 8 天以 AUC4 的剂量给予 CBDCA,以治疗癌症,例如 NSCLC (非小细胞肺癌)、肉瘤、CRC (结肠直肠癌)、黑素瘤、卵巢癌或宫颈癌。在一个实施方案中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 14 天以 300mg 的剂量给予某些患者 5-氮杂胞苷,并在第 8 天以 AUC4 的剂量给予 CBDCA,以治疗癌症,例如间皮瘤、子宫内膜癌、默克尔细胞癌、黑素瘤、软骨肉瘤、NSCLC 或 HNSCC (头颈部鳞状细胞癌)。

[0415] 在一个实施方案中,在研究的 1 期 B 组中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 14 天给予 5-氮杂胞苷,并在第 8 和 15 天以 100mg/m² 给予 ABX。分析了安全性和 PD。在一个实施方案中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 14 天以 200mg 的剂量给予某些患者 5-氮杂胞苷,并在第 8 天和之后每周以 100mg 的剂量 /m² 给予 ABX,以治疗癌症,例如子宫内膜癌、胰腺癌、卵巢癌或乳腺癌。在子宫内膜癌和胰腺癌 (例如转移性胰腺癌) 中观察到部分反应。例如,在一名转移性胰腺癌患者中,在第 2 个周期后,CA19-9 水平从 1867 降至 15,观察到部分反应持续数月以上。一名子宫内膜癌患者在 Carbo/ 泰素 5 个周期后进行研究 8 个月,在原发部位无疾病证据。在一个实施方案中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 14 天以 200mg 的剂量给予某些患者 5-氮杂胞苷,并在第 8 和 15 天以 100mg 的剂量 /m² 给予 ABX,以治疗癌症,例如胰腺癌、胆管癌、HNSCC、CRC 或卵巢癌。在一个实施方案中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 14 天以 300mg 的剂量给予某些患者 5-氮杂胞苷,并在第 8 和 15 天以 100mg 的剂量 /m² 给予 ABX,以治疗癌症,例如胆管癌、胰腺癌或宫颈癌。在宫颈癌中观察到部分反应。

[0416] 在一个实施方案中,在研究的 1 期 C 组中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 21 天给予 5-氮杂胞苷 (连续)。分析了安全性和 PD。在一个实施方案中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 21 天以 200mg 的剂量给予某些患者 5-氮杂胞苷,以治疗癌症,例如 CRC、头颈部癌或 GIST (胃肠道间质瘤)。在一个实施方案中,在 21 天周期中,从第 1 天到第 21 天以 300mg 的剂量给予某些患者 5-氮杂胞苷,以治疗癌症,例如 CRC、NSCLC 或 NP (鼻咽) 癌。在鼻咽癌中观察到部分反应。

[0417] 在研究的 1 期中观察到的其它临床功效概括如下:

[0418]

组	AZA 剂量	肿瘤	反应	研究时间	既往方案(最佳反应, 按处方月数)
A 组 (AZA + CBDCA)	200 mg	NSCLC	SD	> 7 个月	埃罗替尼+贝伐单抗 (SD 16 个月)
	200 mg	肉瘤	SD	> 7 个月	Dox/Ifos (SD 3 个月) Gem/泰素帝(PD 2 个月)
	300 mg	子宫内膜	CA-125 ↓ > 100%	> 4 个月	Carbo/泰素(SD 5 个月)
B 组 (AZA + ABX)	200 mg	胰腺	混合反应	> 3 个月	Gem/Reolysin (SD 8 个月)
	200 mg	子宫内膜	PR	~ 8 个月	Carbo/泰素(SD 3 个月) CC-122 (PD 1 个月)
	200 mg	胰腺	PR	> 7 个月	Gem (SD 7 个月)
	200 mg	胰腺	CA 19-9 ↓ > 50%	~ 4 个月	Gem (PD 3 个月) Tivantinib/ 埃罗替尼 (PD 1 个月)
	200 mg	结肠直肠	28% ↓ 目标	> 3 个月	5FU/Leuc/bev (2 个月) 对既往治疗不应
	200 mg	卵巢	CA 125 ↓ > 50%	> 2 个月	--
C 组 (AZA)	300 mg	鼻咽	PR	> 3 个月	5FU/cisplat (PR 5 个月) 爱必妥(PD 3 个月)

[0419] 在一个实施方案中,在研究的2期A组中,例如以300mg口服给予5-氮杂胞苷(在21天周期的第1-14天),并以例如AUC4给予CBDCA,以治疗患有实体瘤例如复发性和难治性膀胱癌(例如膀胱癌或尿路上皮恶性肿瘤)或复发性和难治性卵巢癌(例如上皮卵巢癌)的患者。分析了组织样品以评价活性和功效。

[0420] 在一个实施方案中,在研究的2期B组中,例如以200mg口服给予5-氮杂胞苷(在21天周期的第1-14天),与ABX(例如以100mg/m²的剂量)组合,以治疗患有实体瘤例如复发性和难治性NSCLC(非小细胞肺癌)或复发性和难治性胰腺癌的患者。分析了组织样品以评价活性和功效。

[0421] 在一个实施方案中,在研究的2期C组中,只给予5-氮杂胞苷(例如在21天周期的第1-14天以200mg或300mg的剂量口服)以治疗患有实体瘤例如复发性和难治性结肠直肠癌的患者。分析了组织样品以评价活性和功效。

[0422] B. 实施例2

[0423] DNA甲基化用作生物标志物,以在本文所述临床研究中监测用阿扎胞苷治疗的患者的反应。使用Infinium Assay(从Illumina, Inc., San Diego, California市售得到)进行分析。Infinium Assay与BeadChips组合允许在人基因组中进行大规模查询。例如,Infinium HumanMethylation27BeadChip能够查询27,578个CpG基因座,覆盖超过14,000

个基因。DNA 甲基化测定方案包括以下步骤：(1) 亚硫酸氢盐转化；(2) DNA 扩增；(3) DNA 片段化；(4) DNA 沉淀；(5) DNA 与 BeadChip 杂交；(6) 在 BeadChip 上延伸和染色；和 (7) BeadChip 的成像。在其它实施方案中，使用具有 450K Assay (而非 27K Assay) 的 DNA 甲基化测定。

[0424] 采用甲基化测定通过确定亚硫酸氢盐转化的 DNA 的类型，来检测各个 CpG 基因座的甲基化状态。甲基化保护 C 免于转化，而未甲基化的 C 转化成 T。使用一对珠粒结合的探针通过杂交、然后用标记的核苷酸进行单碱基延伸来检测 T 或 C 的存在。对多达 12 个样品进行平行概况分析。收集血液样品，并平行分析 DNA 甲基化。在其它实施方案中，收集骨髓样品，并平行分析 DNA 甲基化。

[0425] 对来自实施例 1 例示的临床研究 1 期的患者的血浆 DNA 和 PBMCDNA 的甲基化进行了分析。

[0426] C. 实施例 3

[0427] 进行了临床研究以评价包含胞苷类似物的口服制剂 (例如 5- 氮杂胞苷) 治疗患有肺癌例如非小细胞肺癌 (NSCLC) 的患者的能力。所述研究可包括例如评价停止或逆转 NSCLC 患者中特定 NSCLC 细胞类型生长的能力。在某些临床研究中，在给予所述口服制剂前，测定患者的特定 NSCLC 细胞类型。在某些临床研究中，可招募具有已知或被视为优先获益于胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给药的细胞类型的患者。在某些临床研究中，招募患有 NSCLC 的患者而无需分析特定的 NSCLC 细胞类型。在某些临床研究中，具有任何 NSCLC 细胞类型的患者是用本文提供的口服制剂治疗的候选人。

[0428] 在某些临床研究中，招募来自三种主要 NSCLC 组中任一组的患者，即，(1) 具有可手术可切除肿瘤的患者；(2) 具有局部或区域性晚期肺癌的患者；或 (3) 在诊断时具有远端转移瘤的患者。在某些临床研究中，患者可能正在接受额外的 NSCLC 治疗，包括例如手术、化学疗法或放射疗法。

[0429] 在某些临床研究中，还可给予已给予包含胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 的口服制剂的患者一种或多种其它治疗剂，本文中公开了所述其它治疗剂的实例。其它治疗剂可以与胞苷类似物在同一口服制剂中给予，或可以与包含胞苷类似物的口服制剂组合联合给予 (例如经由 PO、SC 或 IV 给予)。可采用本领域已知的方法确定用于特定患者的其它治疗剂的适宜量和给药方案。

[0430] 在具体的实施方案中，联合给予的药剂是卡铂。在具体的实施方案中，联合给予的药剂是紫杉醇 (例如 Abraxane[®])。

[0431] 基因甲基化与 NSCLC 肿瘤复发之间的关联性是本领域中已知的。参见例如 M. V. Brock 等, N. Engl. J. Med., 2008, 358(11):1118-28。因此，在本发明提供的某些临床研究中，在招募前筛选患者和 / 或在试验中针对表明对用包含胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 的口服制剂治疗有潜在反应的 DNA 或 RNA 甲基化水平监测患者。在某些临床研究中，可将已知或被认为是防止或逆转高甲基化 (例如通过降低一种或多种 DNA 甲基转移酶的活性) 的胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给予具有高水平 DNA 甲基化 (例如 CpG 岛甲基化) 和 / 或肿瘤抑制基因转录沉默的可能性增加的患者。在某些临床研究中，可将胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给予具有某些基因的高水平 DNA 甲基化 (例如 CpG 岛甲基化) 的患者。在某些临床研究中，可将胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给予具有某些基因的低水平 DNA

甲基化（例如 CpG 岛甲基化）的患者。在某些临床研究中，可将胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）给予具有某些基因的特定 DNA 甲基化特征（例如 CpG 岛甲基化）的患者。在所述研究中，还可联合给予患者已知或被认为降低外遗传沉默的一种或多种其它治疗剂，例如抑制组蛋白脱乙酰酶（HDAC）的化合物，其调节组蛋白残基的乙酰化和脱乙酰化，从而提高或降低基因表达。参见例如 J. G. Herman 和 S. B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54 ; P. A. Jones 和 S. B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。用于本文公开的临床研究的联合给药的合适 HDAC 抑制剂是本领域已知的和 / 或如本文所述（例如 entinostat 或伏林司他）。

[0432] 在临床研究期间给予的口服制剂中的胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）的量取决于例如患者的个体特征，尤其包括患者 NSCLC 的病期和进展、患者的年龄和体重、患者的既往治疗方案和本领域中已知的其他变量。在某些临床研究中，可能的开始剂量可以是例如每日约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 120mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 180mg、约 200mg、约 220mg、约 240mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 360mg、约 400mg、约 420mg、约 450mg、约 480mg、约 500mg、约 540mg、约 600mg、约 660mg、约 720mg、约 780mg、约 840mg、约 900mg、约 960mg、约 1020mg 或大于约 1020mg 的胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）持续一段规定的时间例如约 1 周、约 1.5 周、约 2 周、约 2.5 周、约 3 周、约 3.5 周、约 1 月、约 1.5 月、约 2 月或更长的时间。本文公开了其它可能的开始剂量和时间。如本文所公开的，周期可按所需例如在一个月或多个月的时间内重复。在一定数目的周期后，可增加剂量以提高有益作用，只要这种增加不会引起不良的毒性作用。如本文所公开的，可治疗患者为期最小的周期数。完全或部分反应可能需要额外的治疗周期。治疗可以持续进行，只要患者继续受益。

[0433] D. 实施例 4

[0434] 进行了临床研究以评价包含胞苷类似物的口服制剂（例如 5- 氮杂胞苷）治疗患有卵巢癌的能力（包括停止或逆转例如患有卵巢癌的患者中的癌细胞生长的能力）。具体的卵巢癌包括但不限于卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤和卵巢低恶性潜在肿瘤。在某些临床研究中，在给予口服制剂前筛选患者存在的具体卵巢癌类型。在某些临床研究中，可招募已知或被认为优先获益于胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）给药的卵巢癌类型的患者。在某些临床研究中，招募患有卵巢癌的患者而无需筛选具体的卵巢癌类型。在某些临床研究中，患有任何类型的卵巢癌的患者都是用本文提供的口服制剂治疗的候选人。在某些临床研究中，患者可能正在进行额外的卵巢癌治疗，包括例如手术、化学疗法或放射疗法。

[0435] 在某些临床研究中，还可以给予已给予包含胞苷类似物的口服制剂（例如 5- 氮杂胞苷）的患者一种或多种其它治疗剂，本文中公开了所述其它治疗剂的实例（例如卡铂）。其它治疗剂可以与胞苷类似物在同一口服制剂中给予，或可以与包含胞苷类似物的口服制剂组合联合给予（例如经由 PO、SC 或 IV 给予）。可采用本领域已知的方法确定用于特定患者的其它治疗剂的适宜量和给药方案。

[0436] 在具体的实施方案中，联合给予的药剂是卡铂。在具体的实施方案中，联合给予的药剂是紫杉醇（例如 Abraxane[®]）。

[0437] 基因甲基化和卵巢癌之间的关联性是本领域已知的。参见例如 G. Gifford 等, *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10:4420-26。因此，在本文提供的某些临床研究中，在招募前

筛选患者和 / 或在试验中针对表明对用包含胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 的口服制剂治疗有潜在反应的 DNA 或 RNA 甲基化水平监测患者。在某些临床研究中, 可将已知或被认为是防止或逆转高甲基化 (例如通过降低一种或多种 DNA 甲基转移酶的活性) 的胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给予具有高水平 DNA 甲基化 (例如 CpG 岛甲基化) 和 / 或肿瘤抑制基因转录沉默的可能性增加的患者。在某些临床研究中, 可将胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给予具有某些基因的高水平 DNA 甲基化 (例如 CpG 岛甲基化) 的患者。在某些临床研究中, 可将胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给予具有某些基因的低水平 DNA 甲基化 (例如 CpG 岛甲基化) 的患者。在某些临床研究中, 可将胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给予具有某些基因的特定 DNA 甲基化特征 (例如 CpG 岛甲基化) 的患者。在所述研究中, 还可联合给予患者已知或被认为降低外遗传沉默的一种或多种其它治疗剂, 例如抑制组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 的化合物, 其调节组蛋白残基的乙酰化和脱乙酰化, 从而提高或降低基因表达。参见例如 J. G. Herman 和 S. B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54 ; P. A. Jones 和 S. B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。用于本文公开的临床研究的联合给药的合适 HDAC 抑制剂是本领域已知的和 / 或如本文所述 (例如 entinostat 或伏林司他)。

[0438] 在临床研究期间给予的口服制剂中的胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 的量取决于例如患者的个体特征, 尤其包括患者卵巢癌的类型、病期和进展、患者的年龄和体重、患者的既往治疗方案和本领域中已知的其他变量, 可能的开始剂量可以是例如每日约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 120mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 180mg、约 200mg、约 220mg、约 240mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 360mg、约 400mg、约 420mg、约 450mg、约 480mg、约 500mg、约 540mg、约 600mg、约 660mg、约 720mg、约 780mg、约 840mg、约 900mg、约 960mg、约 1020mg 或大于约 1020mg 的胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 持续一段规定的时间例如约 1 周、约 1.5 周、约 2 周、约 2.5 周、约 3 周、约 3.5 周、约 1 月、约 1.5 月、约 2 月或更长的时间。本文公开了其它可能的开始剂量和时间。如本文所公开的, 周期可按所需例如在一个月或多个月的时间内重复。在一定数目的周期后, 可增加剂量以提高有益作用, 只要这种增加不会引起不良的毒性作用。如本文所公开的, 可治疗患者为期最小的周期数。完全或部分反应可能需要额外的治疗周期。治疗可以持续进行, 只要患者继续受益。

[0439] E. 实施例 5

[0440] 进行了临床研究以评价包含胞苷类似物的口服制剂 (例如 5- 氮杂胞苷) 治疗患有胰腺癌的能力 (包括例如停止或逆转胰腺癌患者中癌细胞生长的能力)。在某些临床研究中, 在招募前, 在给予口服制剂前, 筛选患者胰腺癌的具体类型。胰腺癌的细胞分类是本领域中已知的, 包括例如导管细胞癌、腺泡细胞癌、乳头状粘液癌、印戒癌、腺鳞癌、未分化癌、粘液癌、巨细胞癌、混合型 (导管内分泌或腺泡内分泌) 癌、小细胞癌、囊腺癌 (浆液性和粘液型)、未分类癌、胰母细胞瘤、乳头状囊性肿瘤 (Frantz 肿瘤)、与囊肿黏液性肿瘤或导管内乳头状黏液性肿瘤有关的侵袭性腺癌、伴有发育不良的粘液性囊性肿瘤、伴有发育不良的导管内乳头状黏液性肿瘤和假乳头状实体瘤。在某些临床研究中, 在招募前, 在给予口服制剂之前, 筛选患者胰腺癌的特定病期 (例如胰腺中肿瘤的大小, 癌症是否已扩散, 以及若扩散, 扩散到身体的哪些部分)。在某些临床研究中, 可招募被认为优先获益于胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给药的胰腺癌患者。在某些临床研究中, 招募患有胰腺

癌的患者而无需筛选具体的胰腺癌类型。在某些临床研究中,患有任何类型的胰腺癌的患者都是用本文提供的口服制剂治疗的候选人。在某些临床研究中,患者可能正在进行额外胰腺癌的治疗,包括例如手术、化学疗法或放射疗法。

[0441] 在某些临床研究中,还可以给予已给予包含胞苷类似物的口服制剂(例如 5-氮杂胞苷)的患者一种或多种其它治疗剂,本文中公开了所述其它治疗剂的实例(例如吉西他滨)。其它治疗剂可以与胞苷类似物在同一口服制剂中给予,或可以与包含胞苷类似物的口服制剂组合联合给予(例如经由 PO、SC 或 IV 给予)。可采用本领域已知的方法确定用于特定患者的其它治疗剂的适宜量和给药方案。

[0442] 在具体的实施方案中,联合给予的药剂是卡铂。在具体的实施方案中,联合给予的药剂是紫杉醇(例如 Abraxane®)。

[0443] 在本文提供的某些临床研究中,在招募前筛选患者和/或在试验中针对表明对用包含胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)的口服制剂治疗有潜在反应的 DNA 或 RNA 甲基化水平监测患者。在某些临床研究中,可将已知或被认为是防止或逆转高甲基化(例如通过降低一种或多种 DNA 甲基转移酶的活性)的胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有高水平 DNA 甲基化(例如 CpG 岛甲基化)和/或肿瘤抑制基因转录沉默的可能性增加的患者。在某些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的高水平 DNA 甲基化(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在某些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的低水平 DNA 甲基化(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在某些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的特定 DNA 甲基化特征(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在所述研究中,还可联合给予患者已知或被认为降低外遗传沉默的一种或多种其它治疗剂,例如抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的化合物,其调节组蛋白残基的乙酰化和脱乙酰化,从而提高或降低基因表达。参见例如 J. G. Herman 和 S. B. Baylin, N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; P. A. Jones 和 S. B. Baylin, Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28。用于本文公开的临床研究的联合给药的合适 HDAC 抑制剂是本领域已知的和/或如本文所述(例如 entinostat 或伏林司他)。

[0444] 在临床研究期间给予的口服制剂中的胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)的量取决于例如患者的个体特征,尤其包括患者胰腺癌的类型、病期和进展、患者的年龄和体重、患者的既往治疗方案和本领域已知的其它变量。在某些临床研究中,可能的开始剂量可以是例如每日约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 120mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 180mg、约 200mg、约 220mg、约 240mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 360mg、约 400mg、约 420mg、约 450mg、约 480mg、约 500mg、约 540mg、约 600mg、约 660mg、约 720mg、约 780mg、约 840mg、约 900mg、约 960mg、约 1020mg 或大于约 1020mg 的胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)持续一段规定的时间例如约 1 周、约 1.5 周、约 2 周、约 2.5 周、约 3 周、约 3.5 周、约 1 月、约 1.5 月、约 2 月或更长的时间。本文公开了其它可能的开始剂量和时间。如本文所公开的,周期可按所需例如在一个月或多个月的时间内重复。在一定数目的周期后,可增加剂量以提高有益作用,只要这种增加不会引起不良的毒性作用。如本文所公开的,可治疗患者为期最小的周期数。完全或部分反应可能需要额外的治疗周期。治疗可以持续进行,只要患者继续受益。

[0445] F. 实施例 6

[0446] 进行了临床研究以评价包含胞苷类似物的口服制剂（例如 5- 氮杂胞苷）治疗患有结肠直肠癌的患者能力（包括例如停止或逆转患有结肠直肠癌的患者中癌细胞生长的能力）。在某些临床研究中，在招募前，在给予口服制剂前，筛选患者结肠直肠癌的具体类型。结肠癌症的组织类型是本领域中已知的，包括例如腺癌、粘液（胶样）腺癌、印戒腺癌、硬癌肿瘤和神经内分泌肿瘤。结肠和直肠肿瘤的世界卫生组织分类包括（1）上皮肿瘤，其包括：腺瘤（例如管状、绒毛状、绒毛管状和锯齿状）；与慢性炎症性疾病有关的上皮内瘤形成（发育不良）（例如低级腺上皮内瘤形成和高级腺上皮内瘤形成）；癌（例如腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌、小细胞癌、腺鳞癌、髓样癌和未分化癌）；类癌（高度分化的神经内分泌肿瘤）（例如肠嗜铬（EC）细胞、产生 5- 羟色胺的肿瘤、L 型细胞、产生胰高血糖素样肽和胰多肽 / 肽 YY (PYY) 的肿瘤等）；和混合癌 - 腺癌；和（2）非上皮肿瘤，包括：脂肪瘤、平滑肌瘤、胃肠道间质瘤、平滑肌肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、黑色素瘤等；以及恶性淋巴瘤（例如粘膜相关的淋巴组织型的边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma) 和伯基特样 / 非典型伯基特淋巴瘤）。在某些临床研究中，在招募前，在给予口服制剂之前，筛选患者结肠直肠癌的特定病期（例如结肠或直肠中肿瘤的大小，癌症是否已扩散，以及若扩散，扩散到身体的哪些部分）。在某些临床研究中，可招募被认为优先获益于胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）给药的结肠直肠癌患者。在某些临床研究中，招募患有结肠直肠癌的患者而无需筛选具体的结肠直肠癌类型。在某些临床研究中，患有任何类型的结肠直肠癌的患者都是用本文提供的口服制剂治疗的候选人。在某些临床研究中，患者可能正在进行额外的结肠直肠癌治疗，包括例如手术、化学疗法或放射疗法。

[0447] 在某些临床研究中，还可以给予已给予包含胞苷类似物的口服制剂（例如 5- 氮杂胞苷）的患者一种或多种其它治疗剂，本文中公开了所述其它治疗剂的实例。其它治疗剂可以与胞苷类似物在同一口服制剂中给予，或可以与包含胞苷类似物的口服制剂组合联合给予（例如经由 PO、SC 或 IV 给予）。可采用本领域已知的方法确定用于特定患者的其它治疗剂的适宜量和给药方案。

[0448] 在具体的实施方案中，联合给予的药剂是卡铂。在具体的实施方案中，联合给予的药剂是紫杉醇（例如 Abraxane[®]）。

[0449] 基因甲基化与结肠直肠癌之间的关联性是本领域已知的。参见例如 A. M. Jubb 等, J. Pathol., 2001, 195:111-134。因此，在本文提供的某些临床研究中，在招募前筛选患者和 / 或在试验中针对表明对用包含胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）的口服制剂治疗有潜在反应的 DNA 或 RNA 甲基化水平监测患者。在某些临床研究中，可将已知或被认为是防止或逆转高甲基化（例如通过降低一种或多种 DNA 甲基转移酶的活性）的胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）给予具有高水平 DNA 甲基化（例如 CpG 岛甲基化）和 / 或肿瘤抑制基因转录沉默的可能性增加的患者。在某些临床研究中，可将胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）给予具有某些基因的高水平 DNA 甲基化（例如 CpG 岛甲基化）的患者。在某些临床研究中，可将胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）给予具有某些基因的低水平 DNA 甲基化（例如 CpG 岛甲基化）的患者。在某些临床研究中，可将胞苷类似物（例如 5- 氮杂胞苷）给予具有某些基因的特定 DNA 甲基化特征（例如 CpG 岛甲基化）的患者。在所述研究中，还可联合给予患者已知或被认为降低外遗传沉默的一种或多种其它治疗剂，例如抑制组蛋白脱

乙酰酶 (HDAC) 的化合物,其调节组蛋白残基的乙酰化和脱乙酰化,从而提高或降低基因表达。参见例如 J. G. Herman 和 S. B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54 ;P. A. Jones 和 S. B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。用于本文公开的临床研究的联合给药的合适 HDAC 抑制剂是本领域已知的和 / 或如本文所述 (例如 entinostat 或伏林司他)。

[0450] 在临床研究期间给予的口服制剂中的胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 的量取决于例如患者的个体特征,尤其包括患者结肠直肠癌的类型、病期和进展、患者年龄和体重,患者的既往治疗方案和本领域已知的其它变量。在某些临床研究中,可能的开始剂量可以是例如每日约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 120mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 180mg、约 200mg、约 220mg、约 240mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 360mg、约 400mg、约 420mg、约 450mg、约 480mg、约 500mg、约 540mg、约 600mg、约 660mg、约 720mg、约 780mg、约 840mg、约 900mg、约 960mg、约 1020mg 或大于约 1020mg 的胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 持续一段规定的时间例如约 1 周、约 1.5 周、约 2 周、约 2.5 周、约 3 周、约 3.5 周、约 1 月、约 1.5 月、约 2 月或更长的时间。本文公开了其它可能的开始剂量和时间。在一定数目的周期后,可增加剂量以提高有益作用,只要这种增加不会引起不良的毒性作用。如本文所公开的,可治疗患者为期最小的周期数。完全或部分反应可能需要额外的治疗周期。治疗可以持续进行,只要患者继续受益。

[0451] G. 实施例 7

[0452] 进行了临床研究以评价包含胞苷类似物的口服制剂 (例如 5- 氮杂胞苷) 治疗患有膀胱癌的能力 (包括例如停止或逆转患有膀胱癌的患者中癌细胞生长的能力)。在某些临床研究中,在招募前,在给予口服制剂前,筛选患者膀胱癌的具体类型。在某些临床研究中,在招募前,在给予口服制剂前,筛选患者膀胱癌的特定病期 (例如肿瘤的大小,癌症是否已扩散,以及若扩散,扩散到身体的哪些部分)。在某些临床研究中,在招募前,在给予口服制剂前,筛选患者膀胱癌的具体类型。在某些临床研究中,可招募被认为优先获益于胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给药的膀胱癌患者。在某些临床研究中,招募患有膀胱癌的患者而无需筛选具体的膀胱癌类型。在某些临床研究中,患有任何类型的膀胱癌的患者都是用本文提供的口服制剂治疗的候选人。在某些临床研究中,患者可能正在进行额外的膀胱癌治疗,包括例如手术、化学疗法或放射疗法。

[0453] 在某些临床研究中,还可以给予已给予包含胞苷类似物的口服制剂 (例如 5- 氮杂胞苷) 的患者一种或多种其它治疗剂,本文中公开了所述其它治疗剂的实例。其它治疗剂可以与胞苷类似物在同一口服制剂中给予,或可以与包含胞苷类似物的口服制剂组合联合给予 (例如经由 PO、SC 或 IV 给予)。可采用本领域已知的方法确定用于特定患者的其它治疗剂的适宜量和给药方案。

[0454] 在具体的实施方案中,联合给予的药剂是卡铂。在具体的实施方案中,联合给予的药剂是紫杉醇 (例如 Abraxane[®])。

[0455] 在本文提供的某些临床研究中,在招募前筛选患者和 / 或在试验中针对表明对用包含胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 的口服制剂治疗有潜在反应的 DNA 或 RNA 甲基化水平监测患者。在某些临床研究中,可将已知或被认为是防止或逆转高甲基化 (例如通过降低一种或多种 DNA 甲基转移酶的活性) 的胞苷类似物 (例如 5- 氮杂胞苷) 给予具有高水平 DNA 甲基化 (例如 CpG 岛甲基化) 和 / 或肿瘤抑制基因转录沉默的可能性增加的患者。在某

些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的高水平 DNA 甲基化(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在某些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的低水平 DNA 甲基化(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在某些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的特定 DNA 甲基化特征(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在所述研究中,还可联合给予患者已知或被认为降低外遗传沉默的一种或多种其它治疗剂,例如抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的化合物,其调节组蛋白残基的乙酰化和脱乙酰化,从而提高或降低基因表达。参见例如 J. G. Herman 和 S. B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P. A. Jones 和 S. B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。用于本文公开的临床研究的联合给药的合适 HDAC 抑制剂是本领域已知的和/或如本文所述(例如 entinostat 或伏林司他)。

[0456] 在临床研究期间给予的口服制剂中的胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)的量取决于例如患者的个体特征,尤其包括患者膀胱癌的类型、病期和进展、患者的年龄和体重、患者的既往治疗方案和本领域已知的其它变量。在某些临床研究中,可能的开始剂量可以是例如每日约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 120mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 180mg、约 200mg、约 220mg、约 240mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 360mg、约 400mg、约 420mg、约 450mg、约 480mg、约 500mg、约 540mg、约 600mg、约 660mg、约 720mg、约 780mg、约 840mg、约 900mg、约 960mg、约 1020mg 或大于约 1020mg 的胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)持续一段规定的时间例如约 1 周、约 1.5 周、约 2 周、约 2.5 周、约 3 周、约 3.5 周、约 1 月、约 1.5 月、约 2 月或更长的时间。本文公开了其它可能的开始剂量和时间。在一定数目的周期后,可增加剂量以提高有益作用,只要这种增加不会引起不良的毒性作用。如本文所公开的,可治疗患者为期最小的周期数。完全或部分反应可能需要额外的治疗周期。治疗可以持续进行,只要患者继续受益。

[0457] H. 实施例 8

[0458] 进行了临床研究以评价包含胞苷类似物的口服制剂(例如 5-氮杂胞苷)治疗患有乳腺癌的患者的能力(包括例如停止或逆转患有乳腺癌的患者中癌细胞生长的能力)。在某些临床研究中,在招募前,在给予口服制剂前,筛选患者乳腺癌的具体类型。在某些临床研究中,在招募前,在给予口服制剂前,筛选患者乳腺癌的特定病期(例如乳腺肿瘤的大小,癌症是否已扩散,以及若扩散,扩散到身体的哪些部分)。在某些临床研究中,在招募前,在给予口服制剂前,筛选患者乳腺癌的具体类型。在某些临床研究中,可招募被认为优先获益于胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给药的乳腺癌患者。在某些临床研究中,招募患有乳腺癌的患者而无需筛选具体的乳腺癌类型。在某些临床研究中,患有任何类型的乳腺癌的患者都是用本文提供的口服制剂治疗的候选人。在某些临床研究中,患者可能正在进行额外的乳腺癌治疗,包括例如手术、化学疗法或放射疗法。

[0459] 在某些临床研究中,还可以给予已给予包含胞苷类似物的口服制剂(例如 5-氮杂胞苷)的患者一种或多种其它治疗剂,本文中公开了所述其它治疗剂的实例。其它治疗剂可以与胞苷类似物在同一口服制剂中给予,或可以与包含胞苷类似物的口服制剂组合联合给予(例如经由 PO、SC 或 IV 给予)。可采用本领域已知的方法确定用于特定患者的其它治疗剂的适宜量和给药方案。在一些实施方案中,联合给予的药剂是卡铂。在具体的实施方案中,联合给予的药剂是紫杉醇(例如 Abraxane®)。

[0460] 在本文提供的某些临床研究中,在招募前筛选患者和 / 或在试验中针对表明对用包含胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)的口服制剂治疗有潜在反应的 DNA 或 RNA 甲基化水平监测患者。在某些临床研究中,可将已知或被认为是防止或逆转高甲基化(例如通过降低一种或多种 DNA 甲基转移酶的活性)的胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有高水平 DNA 甲基化(例如 CpG 岛甲基化)和 / 或肿瘤抑制基因转录沉默的可能性增加的患者。在某些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的高水平 DNA 甲基化(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在某些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的低水平 DNA 甲基化(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在某些临床研究中,可将胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)给予具有某些基因的特定 DNA 甲基化特征(例如 CpG 岛甲基化)的患者。在所述研究中,还可联合给予患者已知或被认为降低外遗传沉默的一种或多种其它治疗剂,例如抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的化合物,其调节组蛋白残基的乙酰化和脱乙酰化,从而提高或降低基因表达。参见例如 J. G. Herman 和 S. B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P. A. Jones 和 S. B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28。用于本文公开的临床研究的联合给药的合适 HDAC 抑制剂是本领域已知的和 / 或如本文所述(例如 entinostat 或伏林司他)。

[0461] 在临床研究期间给予的口服制剂中的胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)的量取决于例如患者的个体特征,尤其包括患者乳腺癌的类型、病期和进展、患者的年龄和体重、患者的既往治疗方案和本领域已知的其它变量。在某些临床研究中,可能的开始剂量可以是例如每日约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 120mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 180mg、约 200mg、约 220mg、约 240mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 360mg、约 400mg、约 420mg、约 450mg、约 480mg、约 500mg、约 540mg、约 600mg、约 660mg、约 720mg、约 780mg、约 840mg、约 900mg、约 960mg、约 1020mg 或大于约 1020mg 的胞苷类似物(例如 5-氮杂胞苷)持续一段规定的时间例如约 1 周、约 1.5 周、约 2 周、约 2.5 周、约 3 周、约 3.5 周、约 1 月、约 1.5 月、约 2 月或更长的时间。本文公开了其它可能的开始剂量和时间。在一定数目的周期后,可增加剂量以提高有益作用,只要这种增加不会引起不良的毒性作用。如本文所公开的,可治疗患者为期最小的周期数。完全或部分反应可能需要额外的治疗周期。治疗可以持续进行,只要患者继续受益。

[0462] I. 实施例 9

[0463] 在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中,体外和体内评价了 AZA 剂量和方案(短期与长期)对药效学标志物(例如 DNMT1 耗尽、DNA 甲基化和 DNA 损伤)的作用。对于体外实验,MDA-MB-231 细胞每天用 0.1 或 0.3 μ M AZA 处理长达 12 天,并在治疗期间的不同时间以及在治疗后长达 12 天中收获。对于体内研究,以 1 或 3mg/kg AZA 每日给予(ip)MDA-MB-231 荷瘤小鼠达 3、7、14、21 或 28 天,在给药期间和在给药期后的几个时间点上收获肿瘤。制备 DNA 和细胞裂解物(自细胞沉淀或异种移植物肿瘤)分别用于 DNA 甲基化分析(LINE-1 或 EpiTech Methyl qPCR 测定法)和 DNMT1/ γ H2AX 蛋白质印迹法。

[0464] 在体外和体内研究两者中,AZA 引起 DNMT1 蛋白快速(体内给药后 8 小时)的剂量依赖性耗尽;当停止 AZA 治疗时,DNMT1 蛋白水平在 3-4 天内回到基础水平。与这些结果一致,AZA 体外和体内引起 DNA 甲基化剂量依赖性降低(LINE-1 和基因特异性),且随着数日再给予 AZA,DNA 甲基化进一步降低。在体外,在除去 AZA 时,DNA 甲基化回到基础水平(在

8 天内) ;DNA 再甲基化的动力学在甲基化更低的 DNA 中更慢。最后,在分别给予 3mg/kg 或 1mg/kg AZA 直到 14 或 21 天的小鼠肿瘤中,未观察到 DNA 损伤。

[0465] 因此,长期的 AZA 给药维持低的 DNMT1 水平和 DNA 甲基化,并诱导 DNA 损伤。这些结果为长期 AZA 给药以治疗癌症患者提供了强有力的理论基础。

[0466] J. 实施例 10

[0467] 在用单独或与其它治疗剂(例如 CDBCA 或 ABX)组合的 5-氮杂胞苷治疗的患者中,采用下列提供的一种或多种方法测定药效作用。另外,以下方法可以用作预测对治疗的临床反应的预测性生物标志物。

[0468]

组织	分析物	测定法	PD ¹	Pred. ²
全血(PBMC)	基因组 DNA	Infinium® Methylation27 Array	√	
血浆	游离 DNA	Infinium® Methylation450 Array	√	√
肿瘤	基因组 DNA	Infinium® Methylation450 Array	√	√
(新鲜、冷冻)	RNA	候选基因表达分析	√	√
肿瘤	蛋白质(IHC)	DNMT1, DNMT3A, pH2AX, cPARP	√	√
(FFPE)		候选短半寿期蛋白	√	√

[0469] 1PD:在第 15 天自基线的变化。

[0470] 2 预测性生物标志物:与临床反应有关的基线。

[0471] 在一个实施方案中,采用测定法例如 LINE-1 甲基化、% 5mdC mass spec、Infinium® Methylation27Assay 和 Infinium® Methylation450Assay,将 PBMC DNA 用于评价 DNA 甲基化的变化。在一项研究中,在 21 天周期的第 1、8 和 15 天测量患者的 PBMC DNA 的 DNA 甲基化 (LINE-1),所述患者来自实施例 1 中所述给予单独或与 CDBCA 或 ABX 组合的 200mg 口服 AZA 的临床研究。在 C 组中观察到两名患者 LINE-1 甲基化降低。在一项研究中,在 21 天周期的第 1、8 和 15 天测量患者的 PBMC DNA 的 % 5mdC,所述患者来自实施例 1 中所述给予单独或与 CDBCA 或 ABX 组合的 200mg 口服 AZA 的临床研究。在一项研究中,使用 Infinium® Methylation27Assay,在 21 天周期的第 1、8 和 15 天测量甲基化水平(患者给予单独或与 CDBCA 或 ABX 组合的 200mg 口服 AZA),并分析了平均甲基化水平密度分布。在治疗时,在 C 组患者的 PBMC 中观察到高甲基化基因座减少($\beta > 0.7$);在 A 组患者的 PBMC 中未观察到 DNA 甲基化的变化,在 B 组患者的 PBMC 中观察到 DNA 甲基化少量减少。在另一项研究中,使用 Infinium® Methylation450Assay 测量甲基化水平(给予患者单独或与 CDBCA 或 ABX 组合的 300mg 口服 AZA),并分析了平均甲基化水平密度分布,以及在治疗时高甲基化基因座的 % 变化($\beta > 0.7$)。数据表明 DNA 甲基化减少与患者中 AZA 的 PK 暴露有关。

[0472] 总之,在给予单独或与其它治疗剂组合的 200mg 口服 AZA 的患者中(5/6C 组患者; 2/6B 组患者;和 0/6A 组患者)观察到 PBMC 中的 DNA 低甲基化。在给予单独或与其它治疗剂组合的 300mg 口服 AZA 的患者中(3/3C 组患者;和 2/4A 组患者)观察到 PBMC 中的 DNA 低甲基化。在患者中,例如在 $AUC_{inf} > 350ng \cdot hr/mL$ 的患者中观察到 DNA 甲基化的减少似乎

与 AZA 的 PK 暴露有关。

[0473] K. 实施例 11

[0474] 图 6 显示实施例 1 中所述临床研究的给药方案的体外建模。在单独或与 CBDCA 或 ABX 组合的 AZA 治疗后 72 小时测量到 DNA 低甲基化（例如 LINE-1, p16）。在单独或与 CBDCA 或 ABX 组合的 AZA 治疗 72 小时后，测得 p16 (mRNA) 重新表达。测试了九十二个癌细胞系以鉴定在用 AZA 治疗后对 CBDCA 或 ABX 变得敏感的特定肿瘤类型（膀胱癌 n = 8；头颈部癌 n = 8，乳腺癌 n = 21；肺癌 n = 35；胰腺癌 n = 7；卵巢癌 n = 7；和黑素瘤 n = 6）。该研究的结果还可用来鉴定对 CBDCA 或 ABX 与 AZA 的组合治疗的敏感性提高的预测性生物标志物。

[0475] 在下列癌细胞系中评价了 AZA 治疗与 ABX 治疗的相互作用：(1) 膀胱癌细胞系，包括 5637、J82、HT-1376、SCaBER、TCCSUP 和 UM-UC-3，其显示相加效应；(2) 头颈部癌细胞系，包括 A253、BHY、CAL-27、CAL-33 和 HN，其显示相加效应；(3) 乳腺癌细胞系，包括 ZR-75-1、CAL-51、MDA-MB-231、BT-549、Hs578t、HCC1500、HCC-1187 和 ZR-75-30，其显示相加效应；(4) 胰腺癌细胞系，包括 MiaPaca-2，其显示协同效应；(5) NSCLC 细胞系，包括 H1792，其显示协同效应；以及 H460、H1299、H23、H1975、H2122、H838、H28、H1838、CALU-3、H2030、H1437、H596、H647 和 H1650，其显示相加效应；(6) 卵巢癌细胞系，包括 OVCAR-3、OVCAR-5、OVCAR-8、SKOV3 和 IGR-OV1，其显示相加效应；和 (7) 黑素瘤细胞系，包括 Malme3M 和 SKMEL5，其显示相加效应。然而，在 1/4 受测的细胞系中，包括乳腺 (1/3)、NSCLC (1/4) 和黑素瘤 (2/3) 细胞系，观察到 AZA 与 ABX 的组合的拮抗作用。在其它实验中，在用 DAC（地西他滨）致敏 (priming) 的某些细胞系中也观察到拮抗作用。

[0476] 在下列癌细胞系中评价了 AZA 治疗与 CBDCA 治疗的相互作用：(1) 膀胱癌细胞系，包括 UM-UC-3，其显示协同效应；以及 5637、J82、HT-1376、SCaBER 和 TCCSUP，其显示相加效应；(2) 头颈部癌细胞系，包括 Detroit562 和 FADU，其显示协同效应；以及 A253、BHY、CAL-27、CAL-33、HN 和 RPMI-2650，其显示相加效应；(3) 乳腺癌细胞系，包括 BT-549、Hs578t、MDA-MB-157、SUM-149 和 HCC-38，其显示协同效应；以及 T47D、ZR-75-1、CAL-51、CAL-120、MCF7、HCC1500、AU565、HCC-1187、MDA-MB-436 和 ZR-75-30，其显示相加效应；(4) 胰腺癌细胞系，包括 BxPC3、MiaPaca-2 和 Hs766t，其显示协同效应；(5) NSCLC 细胞系，包括 H460、H1299、A549、H838、HOP62、H1792、H1838、H1755、H2030、H1437、HOP92 和 H2110，其显示协同效应；以及 H23、H1975、H226、H2122、H28、H2228、H727、SK-LU-1、H520、H596、H647、H1568、H1944 和 H1650，其显示相加效应；(6) 卵巢癌细胞系，包括 OVCAR-3、OVCAR-4、OVCAR-5、OVCAR-8、SKOV3 和 IGR-OV1，其显示相加效应；和 (7) 黑素瘤细胞系，包括 KMEL5，其显示协同效应；以及 M14、Malme3M、MeWO、SKMEL2 和 SKMEL28，其显示相加效应。在所测的大部分细胞系中观察到 AZA 与 CBDCA 组合的相加作用或协同作用（例如约 1/3 NSCLC 细胞系显示协同作用）。在其它实验中，在用 DAC（地西他滨）致敏的某些细胞系中也观察到相加作用或协同作用。

[0477] 此外，对于 AZA 与 CBDCA 的组合，进一步研究了选定的显示协同效应或相加效应的细胞系名单以鉴定预测所述组合的协同作用的预测性生物标志物。选定的细胞系包括 (1) UM-UC-3（膀胱）、FADU（头颈部）、MiaPaca-2（胰腺）、H838 (NSCLC)、H2110 (NSCLC) 和 HOP62 (NSCLC)，其显示协同效应，和 (2) CAL-120（乳腺）、AU565（乳腺）、Detroit562（头颈

部)、H520 (NSCLC)、H1838 (NSCLC)、H1568 (NSCLC) 和 CALU-6 (NSCLC)。比较了基础基因表达和 DNA 甲基化。另外,比较了 AZA 诱导的基因表达和 DNA 甲基化的变化。利用 Δ AUC 值计算协同作用的程度。在例如 HOP62、UM-UC-3 和 FADU 中,在 AZA 致敏 18 小时-72 小时或以上,观察到强的协同作用。

[0478] 当比较协同性细胞系与相加性细胞系(例如 HOP62 与 H1568 ;H838 与 H520 ;FADU 与 Detroit562) 时,在 AZA 诱导的 DNMT1 耗尽的动力学中观察到类似结果,并且当比较协同性细胞系与相加性细胞系时,观察到在 48 小时 DNMT1 耗尽的类似程度。在单独或与 CBDCA 组合的 AZA 治疗时当比较协同性细胞系与相加性细胞系时(例如在 FADU、Detroit562、HOP62 和 H520 中),观察到 DNA 低甲基化 (LINE-1) 的类似作用。在用 AZA 和 CBDCA 的组合治疗时观察到协同性细胞系 H838 中 PARP 切割显著增加,这表明 H838 细胞中该组合对 PARP 切割的协同效应。

[0479] 此外,为了鉴定灵敏度提高的预测性生物标志物,在选定的癌细胞系中分析了基础基因表达、启动子甲基化和突变状态。此外,在选定的癌细胞系中分析了在 AZA 治疗时基因表达和启动子甲基化的变化。

[0480] 结合某些实施方案和实施例对本公开内容进行了描述;然而,除非另有说明,否则要求保护的本发明不应过多地限于所述具体的实施方案和实施例。

1 期 A 组的给药和采样方案

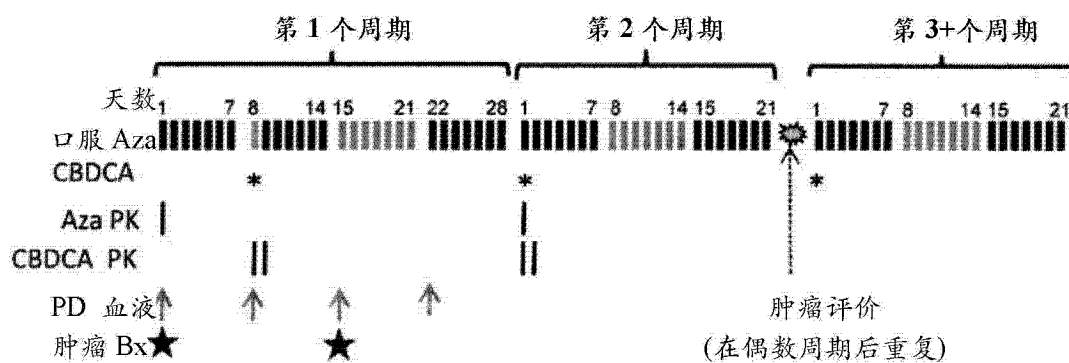


图 1

1 期 B 组的给药和采样方案

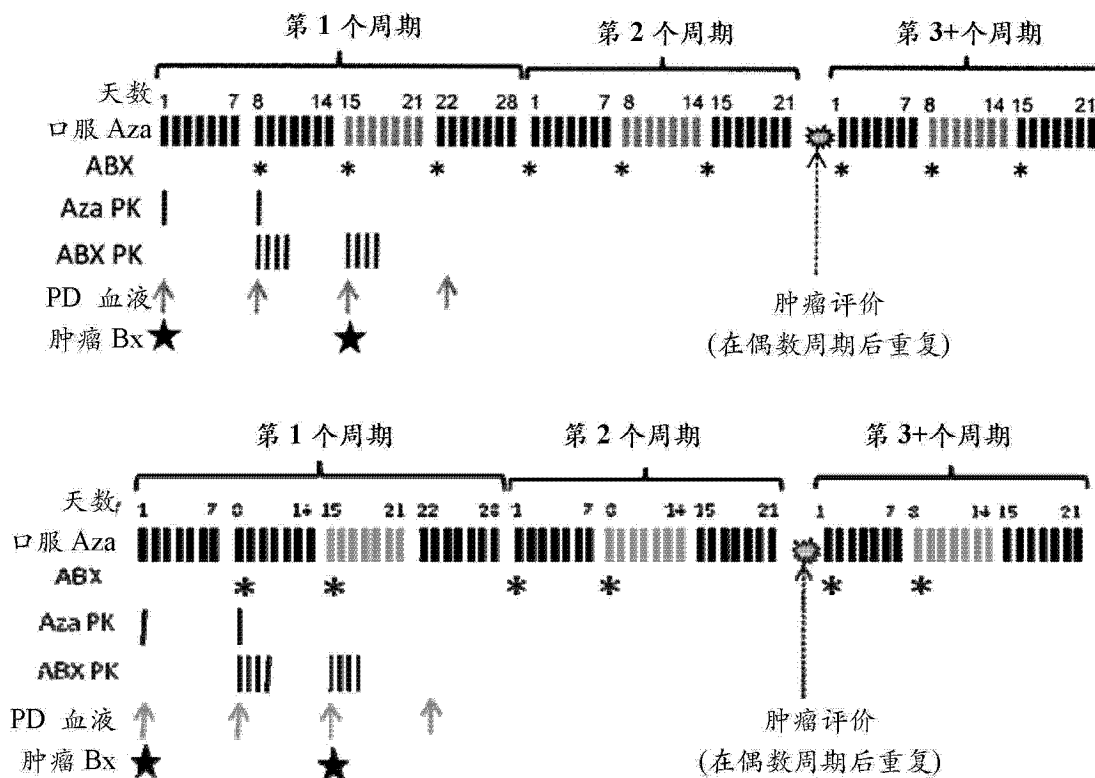


图 2

C 组的给药和采样方案

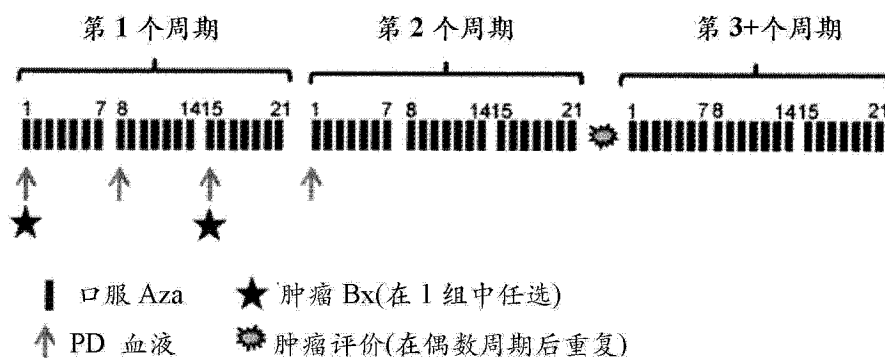


图 3

A 组和 B 组的剂量递增

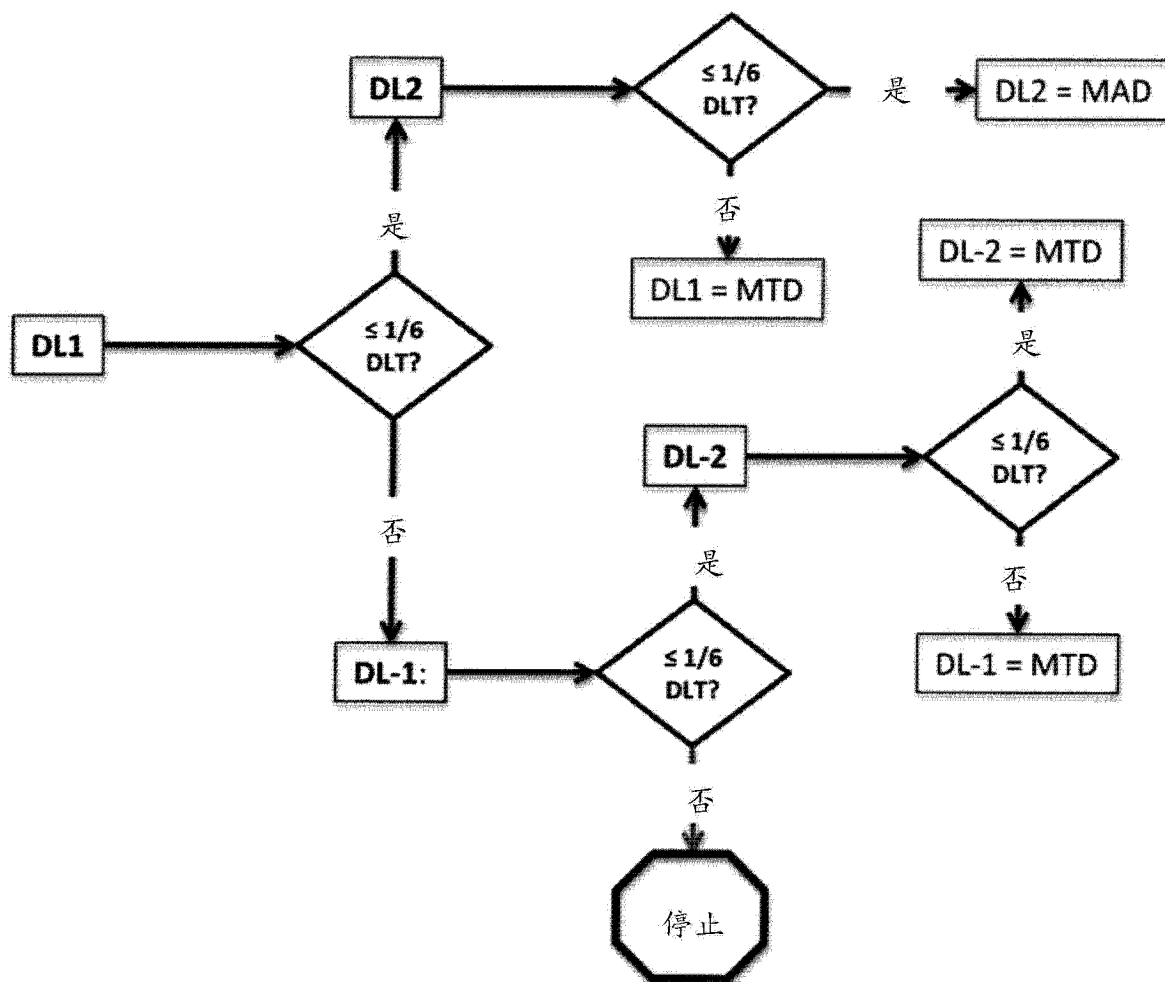


图 4

C 组的剂量递增

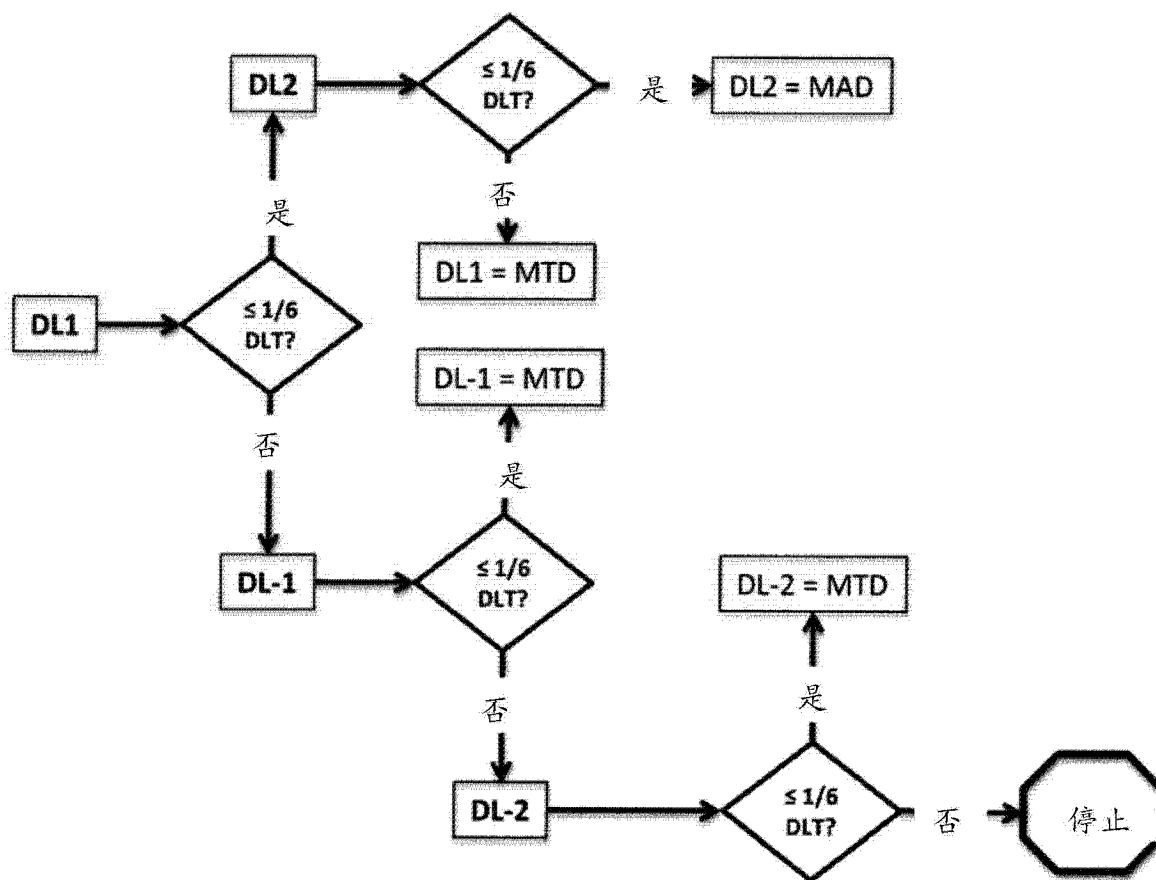


图 5

临床给药方案的建模

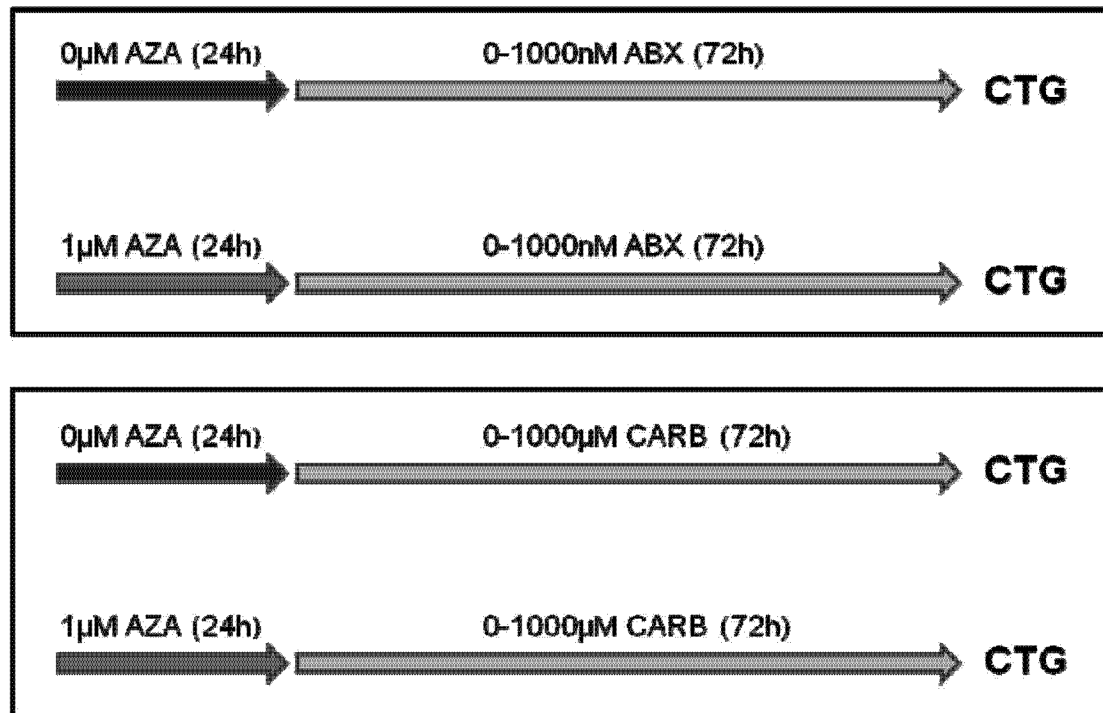


图 6