201609150

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201609150 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：103138238 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/44 (2006.01)* *A61K47/10 (2006.01)*
A61K31/4745 (2006.01) *A61P31/12 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2013/11/05 美國 61/900,255

(71)申請人：３Ｍ新設資產公司 (美國) 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY (US)
美國

(72)發明人：畢歐林 喬瑟夫 BEAURLINE, JOSEPH (US)；艾維克雷格 詹姆士 ELVECROG, JAMES (US)；維斯拉可斯 約翰 VASILAKOS, JOHN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 39 頁

(54)名稱

基於芝麻油之注射調配物

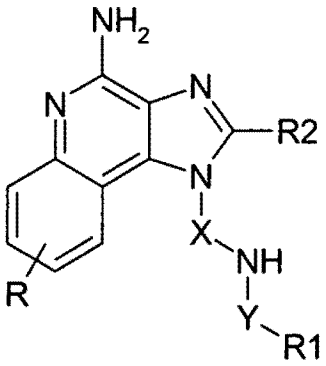
SESAME OIL BASED INJECTION FORMULATIONS

(57)摘要

本發明揭示包含乙醇、芝麻油及免疫反應調節劑化合物之可注射調配物。本發明亦提供製造該等調配物之方法及使用該等調配物用於治療個體疾病(例如贅生性疾病)之方法，其包含將該等調配物注射至需要治療之個體中。

Injectable formulations comprising ethanol, sesame oil, and an Immune Response Modifier compound are disclosed. Methods of making the formulations and methods of using the formulations for treatment of a disease in a subject, e.g., neoplastic disease, comprising injecting the formulations into a subject in need of treatment, are also provided.

特徵化學式：



201609150

發明摘要

※ 申請案號：103138238

※ 申請日：103.11.4

※IPC 分類：A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

【發明名稱】

基於芝麻油之注射調配物

SESAME OIL BASED INJECTION FORMULATIONS

【中文】

本發明揭示包含乙醇、芝麻油及免疫反應調節劑化合物之可注射調配物。本發明亦提供製造該等調配物之方法及使用該等調配物用於治療個體疾病(例如贅生性疾病)之方法，其包含將該等調配物注射至需要治療之個體中。

【英文】

Injectable formulations comprising ethanol, sesame oil, and an Immune Response Modifier compound are disclosed. Methods of making the formulations and methods of using the formulations for treatment of a disease in a subject, e.g., neoplastic disease, comprising injecting the formulations into a subject in need of treatment, are also provided.

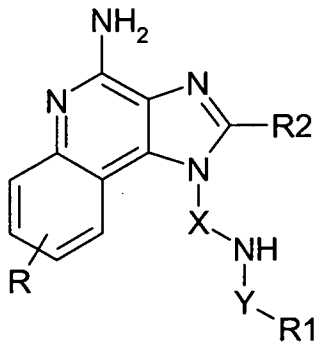
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

基於芝麻油之注射調配物

SESAME OIL BASED INJECTION FORMULATIONS

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2013年11月5日申請的美國臨時專利申請案序號61/900,255之優先權，其全部揭示內容以引用之方式併入本文中。

【先前技術】

關於瞭解免疫系統以及發現用於調節免疫反應以治療或預防疾病之藥物化合物，近年來已有重要進展。該等免疫反應調節劑(「immune response modifier，IRM」)化合物已發現於各種化合物類別中，包含咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合環烷基咪唑并吡啶胺、1,2-橋接咪唑并喹啉胺、噻唑并喹啉胺、噁唑并喹啉胺、噻唑并吡啶胺、噁唑并吡啶胺、咪唑并嗪啶胺、咪唑并四氫嗪啶胺及噻唑并嗪啶胺。參見，例如美國專利第4,689,338號、第4,929,624號、第5,266,575號、第5,268,376號、第5,346,905號、第5,352,784號、第5,389,640號、第5,446,153號、第5,482,936號、第5,756,747號、第6,110,929號、第6,194,425號、第6,331,539號、第6,376,669號、第6,451,810號、第6,525,064號、第6,541,485號、第6,545,016號、第6,545,017號、第6,573,273號、第6,656,938號、第6,660,735號、第6,660,747號、第6,664,260號、第6,664,264號、第6,664,265號、第6,667,312號、第6,670,372號、第6,677,347號、第6,677,348號、第6,677,349號、第6,683,088號、第6,756,382號、第7,799,800號，美國專利公開案第2012/040461號及第2013/0230578號。諸多此等化合物已

顯示強免疫刺激性、抗病毒及抗腫瘤(包括抗癌)活性，且亦已展示其適於用作疫苗佐劑以及TH2介導之疾病的治療。

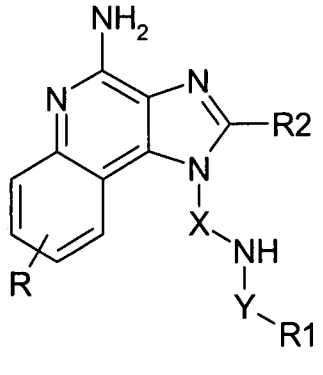
然而，該等化合物提供所要治療益處之能力視各種因素而定，包括其可以適於特定治療之方式調配及傳遞之程度。因此，需要新方法及新調配物以提供來自此等重要之免疫調節性藥物化合物的潛在治療益處。

【發明內容】

儘管可藉由全身傳遞調節免疫反應之化合物治療諸多疾病，但與局部化傳遞相比，全身傳遞可具有增加之負面副作用，諸如全身性TNF誘導，且亦可藉由使化合物擴散至全身而限制治療上可供用於治療疾病之IRM化合物的量。儘管已在IRM之局部化傳遞中取得一些進展 (參見，例如美國專利第7,799,800號以及美國專利公開案第2004/0265351號、第2009/0035323號及第2013/0230578號)，但仍需要提供增強之IRM傳遞局部化的穩定調配物。

已發現包含IRM化合物、乙醇及芝麻油之調配物提供維持延長時段之局部活性IRM化合物。

本發明提供包含乙醇、芝麻油及免疫反應調節劑(IRM)化合物之可注射調配物。IRM化合物一般具有式(I)：



其中，R、R_2、X、Y及R_1如下文所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種傳遞本文所述之醫藥調配物的方法，其包含將該調配物注射至個體中。

在另一態樣中，本發明提供一種治療疾病之方法，其包含將本文所述調配物中之任一者注射至需要治療疾病之個體中。

在另一態樣中，本發明進一步提供一種製造包含乙醇、芝麻油及式I之IRM化合物的醫藥調配物的方法。

當術語「包含」及其變化形式出現在【實施方式】及申請專利範圍中時，此等術語不具有限制性含義。

如本文所使用，「一(a/an)」、「該(等)」、「至少一個」以及「一或多個」可互換使用。

亦在本文中，藉由端點敘述的數值範圍包括包含於該範圍內之所有數字(例如，1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5等)。

「誘導」及其變化形式係指細胞活性之任何可量測之提高。舉例而言，誘導免疫反應可包括，例如使細胞激素之產生、免疫細胞群之活化、增殖或成熟及/或免疫功能提高之其他指示子增加。

「治療性」及其變化形式係指改善一或多個現有之與病狀相關之症狀或臨床病徵的治療。

「治療」或其變化形式係指任何程度地減少與病狀相關之症狀或病徵、限制其發展、改善、預防或使之消退。

本發明之以上【發明內容】不欲描述各個所揭示之實施例或本發明之每一實施方案。以下【實施方式】更特定地例示說明性實施例。在整個【實施方式】若干處，經由實例之清單提供指導，其實例可以各種組合使用。在各情況下，所述清單僅用作代表性群組且不應解釋為排他性清單。

【圖式簡單說明】

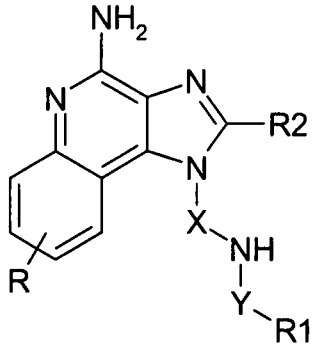
無

【實施方式】

本發明係關於可投入(在一些實施例中經由注射)在局部化組織區

內之免疫反應調節劑(IRM)之方法及調配物，且可提供維持延長時段之局部活性IRM化合物。本文所述之調配物，特定言之IRM化合物展現較高穩定度。

一般而言，本發明之調配物包含乙醇、芝麻油及具有以下式(I)之化合物：



I

其中：

X為具有至多8個碳原子之伸烷基，其視情況由-O-間雜或終止；

R_2為氫、烷基、烷氧基伸烷基、烷基胺基伸烷基或羥基伸烷基；

Y為-C(O)-或-$S(O)_2$-；

R_1為具有11至23個碳原子之直鏈或分支鏈脂族基，其視情況包括一或多個不飽和碳-碳鍵；及

R為氫、鹵素或羥基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所用，術語「烷基」、「烯基」及字首「烷-」包括直鏈及分支鏈基團以及環基，例如環烷基及環烯基。除非另外說明，否則此等基團含有1至23個碳原子，而烯基含有2至23個碳原子。在一些實施例中，此等基團具有總計至多20個碳原子，至多18個碳原子，至多16個碳原子，至多10個碳原子，至多8個碳原子，至多7個碳原子，至多6個碳原子或至多4個碳原子。環基可為單環或多環的，且較佳具有3至10個環碳原子。例示性環基包括環丙基、環丙基甲基、環戊基、環

己基、金剛烷基以及經取代及未經取代之冰片基、降冰片基及降冰片烯基。

除非另外說明，否則「伸烷基」與「伸烯基」為上文所定義之「烷基」與「烯基」之二價形式。術語「伸烷基(alkylenyl)」與「伸烯基(alkenylenyl)」分別在「伸烷基(alkylene)」與「伸烯基(alkenylene)」經取代時使用。舉例而言，烷氧基伸烷基包含烷氧基附接之伸烷基部分。

具有碳原子之伸烷基視情況由-O-「間雜」係指其碳原子在-O-之任一側。一實例為-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-。

具有碳原子之伸烷基視情況由-O-「終止」係指其-O-在伸烷基或碳原子鏈之任一末端。實例包括-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-及-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-。在本發明中所使用之化合物中，當X為由-O-終止的具有至多8個碳原子之伸烷基時，-O-可連接至咪唑環之氮或醯胺基(Y為-C(O)-)或磺醯胺基(Y為-$S(O)_2$-)之氮。

本發明包括的本文所述之IRM化合物(包括中間物)呈其醫藥學上可接受形式中之任一者，包括固體、半固體、溶劑合物(例如水合物)、異構體(例如非對映異構體及對映異構體)、鹽、多晶型物、前藥及其類似物。特定言之，若化合物為光活性的，則本發明特定包括化合物對映異構體中之每一者以及該等對映異構體之外消旋混合物。應理解，術語「化合物」包括該等形式中之任一者或全部，無論是否明確陳述(儘管有時「鹽」為明確陳述的)。

如熟習此項技術者應理解的，對本文呈現之化合物(包括式I)中之任一者而言，以下變數之實施例中任一者的以下變數中之每一者(例如，X、R_2、R等)可與其他變數之實施例中任一者的其他變數中之任一或多者組合，且與本文所述之調配物中的任一者結合。所得變數組合中之每一者為本發明之一實施例。

在一些實施例中，X為具有至多8個碳原子之伸烷基，其視情況由-O-間雜或終止。

在一些實施例中，X為具有至多4個碳原子之伸烷基，其視情況由-O-間雜或終止。

在一些實施例中，X為-O-C_{2-8}伸烷基(例如，-O-C_{2-5}伸烷基)。在此等實施例中，-O-直接附接至咪唑環之氮。

在一些實施例中，X為-O-C_{3-8}伸烷基(例如，-O-C_{3-5}伸烷基)。在此等實施例中，-O-直接附接至咪唑環之氮。

在一些實施例中，X為-C_{1-8}伸烷基(例如，-C_{2-5}伸烷基)。

在一些實施例中，X為由-O-間雜之C_{2-8}伸烷基(例如，-C_{2-5}伸烷基)。

在一些實施例中，X為-C_{3-8}伸烷基(例如，-C_{3-5}伸烷基)。

在一些實施例中，X為-O-伸丁基(例如，-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-)。在此等實施例中，-O-直接附接至咪唑環之氮。

在一些實施例中，X為-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為氫、烷基、烷氧基伸烷基、烷基胺基伸烷基或羥基伸烷基。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為氫、烷基、烷氧基伸烷基或羥基伸烷基。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為氫、烷基或烷氧基伸烷基。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為甲基、乙基、丙基、丁基、乙氧基甲基、甲氧基甲基、乙基胺甲基或2-甲氧基乙基。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為甲基、乙基、丙基、丁基、乙氧基甲基、甲氧基甲基或2-甲

氧基乙基。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2乙基、丁基、乙氧基甲基或2-甲氧基乙基。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為C_{1-4}烷基。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為丁基(例如，$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$)。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為乙氧基甲基(例如，$-CH_2-O-CH_2-CH_3$)。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為2-甲氧基乙基(例如，甲$-CH_2-CH_2-O-CH_3$)。

在其中X經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_2為乙基胺甲基(例如，$-CH_2-NH-CH_2-CH_3$)。

在其中X或R_2經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R為氫、鹵素、羥基、烷基、鹵烷基或烷氧基。

在其中X或R_2經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R為鹵素或羥基。

在其中X或R_2經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R為氫。

在其中X或R_2經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R為鹵素。在一些實施例中，R為氟、氯或溴。

在其中X、R或R_2經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，Y為$-C(O)-$或$-S(O)_2-$。

在其中X、R或R_2經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，Y為$-C(O)-$。

在其中X、R、R_2或Y經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中

之任一者)中，R_1為具有11至23個碳原子之直鏈或分支鏈脂族基，其視情況包括一或多個不飽和碳-碳鍵(例如，$-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$、$-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_5-CH_3$、$-(CH_2)_9-CH=CH-(CH_2)_5-CH_3$、$-(CH_2)_6-(CH_2-CH=CH)_2-(CH_2)_4-CH_3$、$-(CH_2)_6-(CH_2-CH=CH)_3-CH_2-CH_3$或$-(CH_2)_2-(CH_2-CH=CH)_4-(CH_2)_4-CH_3$)。

在其中X、R、R_2或Y經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_1為C_{11}-C_{23}烷基。

在其中X、R、R_2或Y經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_1為C_{15}-C_{23}烷基。

在其中X、R、R_2或Y經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_1為C_{15}-C_{19}烷基。

在其中X、R、R_2或Y經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_1為C_{15}-C_{17}烷基。

在其中X、R、R_2或Y經定義之一些實施例(包括上述式I實施例中之任一者)中，R_1為C_{17}烷基。

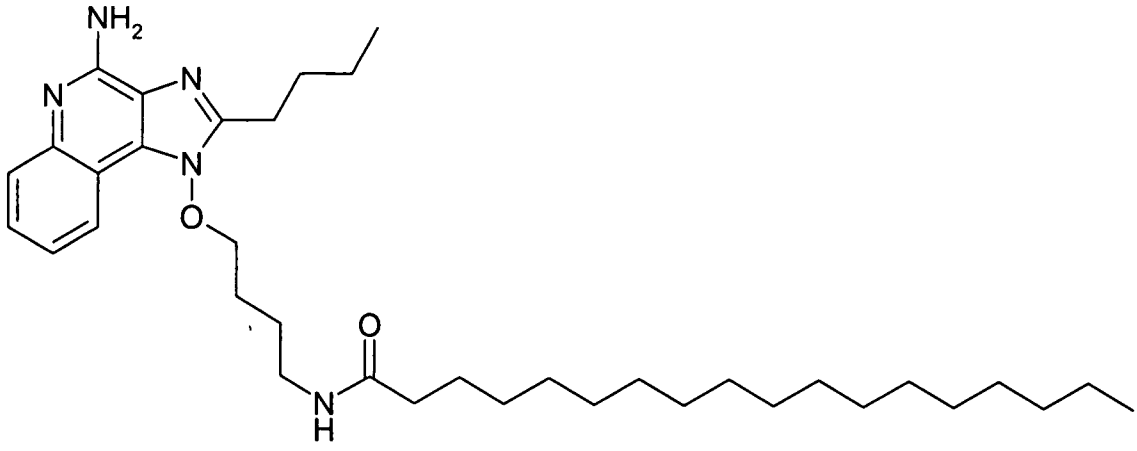
在一些式I之實施例中，X為-O-C_{3-5}伸烷基，且R_2為甲基、乙基、丙基、丁基、乙氧基甲基、甲氧基甲基或2-甲氧基乙基。

在一些式I之實施例中，X為-O-伸丁基，且R_2為丁基。

在一些式I之實施例中，R_1為直鏈或分支鏈烷基。

在一些式I之實施例中，R_1為直鏈烷基。

在一些實施例中，式I化合物為N-(4-{[4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺：



或其醫藥學上可接受之鹽。

用於本發明之調配物中的IRM化合物可藉由包括與化學技術中熟知之彼等製程類似之製程的合成途徑合成，尤其根據本文所含之描述合成。起始物質一般購自商業來源，諸如Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wisconsin, USA)或使用熟習此項技術者所熟知之方法容易地製備(例如，藉由大體描述於以下中之方法製備：Louis F. Fieser及Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第1-19卷, Wiley, New York, (1967-1999版)；Alan R. Katritsky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, Comprehensive Organic Functional Group Transformations, 第1-6卷, Pergamon Press, Oxford, England, (1995)；Barry M. Trost及Ian Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, 第1-8卷, Pergamon Press, Oxford, England, (1991)；或Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 第4版 Springer-Verlag, Berlin, Germany，包括補充物(亦可經由Beilstein在線資料庫獲得))。

適用於製備式I化合物之獨立反應之更詳細描述參見例如，美國專利第7,799,800號及美國專利公開案第2013/0230578號。

式I化合物亦可自描述於先前技術中之高級中間化合物製備。式I化合物可自分別描述於國際專利申請案第WO2012/167081號中之反應流程II、III及IV的式XIV、XXIV及XXXVI之高級中間化合物製備。式I化合物亦可自均描述於美國專利第6451810號中的反應流程I中式

VII之高級中間化合物或反應流程II中式VIII之高級中間化合物製備。製備上述高級中間化合物之合成程序亦描述於國際專利申請案第WO2012/167081號及美國專利第6451810號中。

其中X為-C(O)-之式I化合物可藉由使用描述於美國專利第6451810號之反應流程II至III中的程序使上述高級中間化合物與適合之羧酸或羧酸氯化合物反應來製備。其中X為-C(O)-之較佳之式I化合物可使用以下羧酸(或相應羧酸氯衍生物)製備：月桂酸、肉豆蔻酸(myristic acid)、棕櫚酸、珠光子酸(margaric acid)、硬脂酸、落花生酸(arachidic acid)、蕓樹酸(behenic acid)及木蠟酸(lignoceric acid)。其中X為-C(O)-且R_1為不飽和脂族基(亦即，具有一或多個不飽和碳-碳鍵之脂族基)之式I化合物可自諸如以下之不飽和脂肪酸製備：油酸、棕櫚油酸、異油酸、亞麻油酸(linoleic acid)、亞麻酸(linoleneic acid)或二十碳四烯酸(arachidonic acid)。

其中X為-$S(O)_2$-之式I化合物可藉由使用描述於美國專利第6331539號之反應流程II中之程序使上述高級中間化合物與適合之磺醯氯反應來製備。

熟習此項技術者應瞭解，可使用其他合成途徑來合成本發明之化合物。

在製備用於本發明之調配物中的IRM化合物中，有時可能需要在使中間物上之其他官能基反應時保護特定官能基。對該保護之需要將視特定官能基之性質及反應步驟之條件而變化。適合之胺基保護基團包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(Boc)、苯甲氧基羰基及9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)。適合之羥基保護基團包括乙醯基及矽烷基，諸如第三丁基二甲基矽烷基。保護基團及其使用之一般描述參見T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, USA, 1991。

習知之分離及純化方法及技術可用於分離用於本發明之調配物中的IRM化合物。該等技術可包括，例如所有類型之層析法(高效液相層析法(high performance liquid chromatography，HPLC)、使用諸如矽膠之普通吸附劑的管柱層析法及薄層層析法)、再結晶以及微差(亦即，液體-液體)萃取技術。

用於本文所述之可注射調配物之乙醇通常以約1重量%至約9重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約3重量%至約8重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約5重量%至約7.5重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約1重量%至約3重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約3重量%至約4重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約4重量%至約5重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約5重量%至約6重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約6重量%至約7重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約6.5重量%至約7.5重量%之量存在。在一些實施例中，乙醇以約8重量%至約9重量%之量存在。在一些實施例中，如以下方法中所描述，將過量乙醇(亦即，比可溶於芝麻油中大之量)用於溶解較大量之IRM化合物，該過量例如在一些實施例中至少10重量%乙醇，在一些實施例中至少12重量%乙醇，在一些實施例中至少14重量%乙醇。與僅將IRM添加至預混合之芝麻油-乙醇溶液中相比，當將IRM-乙醇溶液添加至芝麻油中時，IRM之溶解大大加快；隨後蒸發掉多餘乙醇(亦即，存在超過在芝麻油中之可溶性極限)以產生最終調配物(含有9重量%或9重量%以下之乙醇)。在一些實施例中，適用於本文所述之可注射調配物之乙醇包括不含任何水或變性劑之乙醇。適用於本發明之調配物之例示性乙醇包括200標準酒精度之乙醇，例如USP級無水酒精。

本文所述之可注射調配物亦包括芝麻油。用於本文所述之調配物中之芝麻油為醫藥級的，諸如NF芝麻油。在一些實施例中，芝麻

油可經精製從而使一或多種極性化合物已實質上自芝麻油去除或使其含量減少，而不使該芝麻油之脂肪酸概況發生實質改變。舉例而言，芝麻油可具有包括棕櫚酸、硬脂酸、油酸及亞麻油酸之脂肪酸概況。其他脂肪酸亦可以較低含量存在，通常少於1重量%。存在於芝麻油中之極性化合物可包括(但不限於)諸如以下之化合物：單酸甘油酯、二酸甘油酯、游離脂肪酸、植物固醇、著色物質(葉綠素、胡蘿蔔素)、芝麻素、芝麻林素、由氧化產生之產物及環境化學物質。可使用諸如酸值測試、羥值測試、過氧化值測試及痕量氮值測試之標準測試來定量量測芝麻油中之極性化合物。可使用標準層析法自芝麻油去除至少一種極性化合物或使其含量實質上減少以提供精製之芝麻油。此項技術中熟知之適合層析法包括基於重力之管柱層析法、急驟管柱層析法、中壓液相層析法或高壓層析法。

在一些實施例中，芝麻油之羥值小於或等於2。芝麻油之羥值可根據描述於*USP 36 <401> Fats and Fixed Oils, Hydroxyl Value*中之公開程序測定。在一些實施例中，芝麻油之酸值小於或等於0.1。芝麻油之酸值可根據描述於*USP 36 <401> Fats and Fixed Oils, Acid Value*中之公開程序測定。在一些實施例中，芝麻油之過氧化值小於或等於1。芝麻油之過氧化值可根據描述於*USP 36 <401> Fats and Fixed Oils, Peroxide Value*中之公開程序測定。在一些實施例中，芝麻油之總氮含量小於或等於1 ppm。芝麻油之痕量氮值可根據描述於*ASTM D5762-12*中之公開方法測定。在一些實施例中，芝麻油含有不超過0.05重量%芝麻素。在一些實施例中，芝麻油含有不超過0.05重量%芝麻林素。芝麻素及芝麻林素之含量可根據由T. Tashiro, Y. Fukuda, T. Osawa及M. Namiki在*Journal of the American Oil Chemists' Society*, 67, 508 (1990)中描述的公開之芝麻素/芝麻林素分析法來測定。

已意外發現，不僅對於調配物總體而言，而且對於IRM化合物自

身而言，包含IRM化合物、乙醇以及如上所述使一或多種極性化合物已實質上自芝麻油去除的精製芝麻油之調配物具有提高之穩定性。本文所述之調配物展現高度化學及物理穩定性，尤其對於IRM化合物而言。舉例而言，在諸如其中使用精製芝麻油的本文所述之一些實施例中，調配物展現用於商業用途之可接受存放期，例如6個月之存放期、1年之存放期及其類似期限。

在一些實施例中，本發明之可注射醫藥調配物包含芝麻油、乙醇(7.5重量%)、BHA (300 ppm)及N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.15 mg/mL)。在一些實施例中，本發明之可注射醫藥調配物包含芝麻油、乙醇(7.5重量%)、BHA (300 ppm)及N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.3 mg/mL)。在一些實施例中，本發明之可注射醫藥調配物包含芝麻油、乙醇(7.5重量%)、BHA (300 ppm)及N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.6 mg/mL)。在一些實施例中，本發明之可注射醫藥調配物包含芝麻油、乙醇(7.5重量%)、BHA (300 ppm)及N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(1.2 mg/mL)。在一些實施例中，本發明之可注射醫藥調配物包含芝麻油、乙醇(7.5重量%)、BHA (300 ppm)及N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(2.4 mg/mL)。

在一些實施例中，本發明之可注射醫藥調配物包含芝麻油、乙醇(7.5重量%)、BHA (300 ppm)及N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.1 mg/mL至約2.5 mg/mL)。

在選擇可注射調配物中所涉及之因素包括IRM化合物在調配物中之可溶性、IRM化合物在調配物中之穩定性、調配物之物理穩定性。在設計可儲存較長時段(> 6個月)且在5℃至40℃範圍內之溫度下儲存

之調配物時，此等因素尤其重要。

IRM化合物在調配物中之化學穩定性可受調配物之化學組成及儲存條件影響。可藉由使用諸如HPLC之標準分析方法分析調配物中IRM化合物含量隨時間之變化來測定IRM化合物在調配物中之化學穩定性。

在一些實施例中，醫藥調配物可進一步包括一或多種添加劑，其包括(但不限於)抗氧化劑、抗菌劑、佐劑、增稠劑、懸浮劑、界面活性劑及分散劑。在一些實施例中，調配物可包括所添加之抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲氧苯(BHA)或丁基化羥基甲苯(BHT)。調配物中添加之抗氧化劑之濃度可為至少10 ppm、50 ppm、100 ppm、200 ppm及至多300 ppm。

在一些實施例中，本發明之醫藥調配物及方法可包括例如呈混雜物形式或分別投與之其他活性劑。該等其他藥劑可包括抗原(例如疫苗)、化學治療劑、細胞毒性劑、抗體、抗病毒劑、細胞激素、腫瘤壞死因子受體(TNFR)促效劑或另一免疫反應調節劑。可與本發明之調配物一起傳遞之TNFR促效劑包括CD40受體促效劑，諸如美國專利申請公開案第2004/0141950號(Noelle等人)之申請案中所揭示。與本發明之IRM調配物組合使用之其他活性成分包括例如美國專利申請公開案第2003/0139364號(Krieg等人)中所揭示之彼等成分。

已展示式I之IRM化合物誘導產生諸如TNF-α之細胞激素(參見，例如美國專利第7,799,800號及美國專利公開案第2013/0230578號)。能夠誘導產生細胞激素指示用於本發明之調配物中的IRM化合物可以多種不同方式調節免疫反應，使IRM化合物適用於治療各種病症。可藉由投與本文所揭示之調配物誘導產生之其他細胞激素一般包括I型干擾素(例如INF-α)、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、MIP-1、MCP-1及各種其他細胞激素。除其他作用外，此等及其他細胞激素抑

制病毒產生及腫瘤細胞生長，使本發明之調配物適用於治療病毒性疾病及贅生性疾病。舉例而言，已展示腫瘤壞死因子、干擾素或介白素刺激某些單核細胞/巨噬細胞衍生之細胞激素快速釋放且其亦能夠刺激B細胞分泌在抗病毒及抗腫瘤活動中起重要作用之抗體。

在一些實施例中，本發明之調配物適用於治療實體腫瘤，諸如頭頸腫瘤、乳房腫瘤、淋巴瘤、黑素瘤及膀胱腫瘤。在一些實施例中，本發明之調配物適用於治療皮膚T細胞淋巴瘤。

在一些實施例中，本發明之調配物適用於治療病毒疣以及肥厚性或瘢痕瘤之疤痕。

本發明進一步提供一種傳遞本文所述之醫藥調配物的方法，其包含將該調配物注射至個體中。注射可例如經皮下、經肌肉內或至所選擇之組織部位，諸如腫瘤塊中。在一些實施例中，將調配物注射至腫瘤塊、疣或肥厚性疤痕組織中。

本發明進一步提供一種治療疾病之方法，其包含將本文所述調配物中之任一者注射至需要治療疾病之個體中。

本發明之方法可對任何適合之個體執行。適合之個體包括動物，諸如人類、非人類之靈長類動物、嚙齒動物、狗、貓、馬、豬、綿羊、山羊或母牛。

投與調配物以用於治療之動物可具有疾病(例如病毒性或贅生性疾病)，且投與化合物可提供治療性治療。可藉由投與本發明之調配物來治療之例示性病狀包括：

(a)贅生性疾病，諸如黑素瘤、白血病(例如骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及毛細胞白血病)、乳癌、肺癌、前列腺癌、結腸癌、頭頸癌、膀胱癌及其他癌；

(b)病毒性疾病，諸如由痘病毒(例如正痘病毒，諸如天花或牛

痘，或傳染性軟疣)或乳多泡病毒(例如乳突狀瘤病毒，諸如導致生殖器疣、尋常性疣或蹠疣之彼等病毒)感染而產生之疾病；

(c)與創傷修復相關之疾病，諸如抑制瘢痕瘤形成及其他類型之結疤(例如加強包括慢性創傷之創傷癒合)。

在一些實施例中，所治療之疾病可為贅生性疾病。在一些實施例中，將調配物注射至腫瘤塊中。在一些實施例中，所治療之疾病係選自頭頸癌、乳癌、淋巴瘤、黑素瘤及膀胱癌。

在一些實施例中，所治療之疾病為導致疣之病毒性疾病。在一些實施例中，將調配物注射至疣中。

應理解，在上述疾病治療中，例如本文所揭示之調配物亦可與其他治療組合使用，該等治療諸如其他活性劑及其他程序(例如，輻射、化學治療、化學切除、雷射切除、超低溫療法及外科切除術)。

對於根據本發明之方法將在治療上有效的調配物中IRM化合物之確切量及給藥方案，例如將根據此項技術中已知之因素變化，該等因素包括：載劑性質、個體免疫系統之規模及狀態(例如受抑制、受損、受激)、調配物待投與之物種、所選擇之給藥方案、應用部位、特定調配物及待治療之病狀。因此，總體闡述包括乙醇、芝麻油及式I之IRM化合物之調配物的組成或構成有效量之IRM化合物之量，或對於所有可能之應用均有效之給藥方案為不實際的。然而，一般熟習此項技術者可基於本文所提供之指導、此項技術中可獲得的關於IRM化合物之資訊及常規測試容易地確定適合之調配物、IRM化合物之治療有效量及給藥方案。因此，術語「治療有效量」意謂足以誘導治療性或預防性作用的IRM化合物之量，該等治療性或預防性作用諸如誘導細胞激素、抑制TH2免疫反應、抗病毒或抗腫瘤活性、減少結疤或加強創傷癒合。

有效誘導細胞激素生物合成的調配物之量或調配物中IRM化合物

之量為足以使一或多種細胞類型(諸如單核細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞及B細胞)產生比此等細胞激素之背景含量提高的一或多種細胞激素(諸如IFN-α、TNF-α、IL-l、IL-6、IL-l0及IL-12)之量。確切量將根據此項技術中已知之因素變化，但預期將為約100奈克/公斤(ng/kg)至約50毫克/公斤(mg/kg)之劑量，在一些實施例中為約10微克/公斤(μg/kg)至約5毫克/公斤，約100 μg/kg至約1 mg/kg，或約0.01 mg/m^2至約10 mg/m^2。或者，可使用在即將開始治療過程之前獲得之實際體重計算劑量。對於以此方式計算之劑量，在開始治療過程之前使用杜布瓦方法(Dubois method)計算身體表面積(m^2)：m^2=(重量$kg^{0.425}$ ×高度$cm^{0.725}$)×0.007184。有效治療或抑制病毒感染之量例如為將引起病毒感染之一或多種表現(諸如病毒病變、病毒負荷、病毒產生率及死亡率)與未經治療之對照動物相比降低之量且可包括前述劑量中之任一者。有效治療贅生性病狀的化合物或醫藥組成物之量為將引起腫瘤尺寸或腫瘤病灶數下降之量且可包括前述劑量中之任一者。

本發明之調配物可誘導某些細胞激素產生且適用作可以多種不同方式調節免疫反應之免疫反應調節劑，從而使其適用於治療各種病症。在其他作用當中，此等及其他細胞激素可抑制病毒產生及腫瘤細胞生長，使調配物適用於例如治療病毒性及贅生性疾病。亦應注意，調配物可在罹患疾病之前投與以使調配物之投與可提供預防性治療。

除能夠引起細胞激素誘導以外，本發明之調配物可對先天免疫反應之其他態樣帶來影響。舉例而言，自然殺傷細胞活性可受到刺激，此為由細胞激素誘導導致之一種作用。調配物亦可引起巨噬細胞之活化，其繼而刺激氧化氮之分泌及其他細胞激素之產生。另外，調配物可引起B淋巴細胞增殖及分化。

本發明之調配物亦可對獲得性免疫反應帶來影響。舉例而言，投與調配物後可間接誘導T輔助1型(T_H1)細胞激素IFN-γ之產生且可抑

制T輔助2型(T_H2)細胞激素IL-4、IL-5及IL-13之產生。

本發明之調配物可尤其適用於免疫功能受損之個體。舉例而言，化合物或鹽可用於治療例如移植患者、癌症患者及HIV患者在遏止細胞介導免疫之後發生的機會性感染及腫瘤。

因此，本發明亦提供例如一種治療動物病毒感染之方法及一種治療動物贅生性疾病之方法，其包含經由注射向動物投與有效量之本發明調配物。有效治療或抑制病毒感染之量為將引起病毒感染之一或多種表現(諸如病毒病變、病毒負荷、病毒產生率及死亡率)與未經治療之對照動物相比降低之量。對該等治療有效之確切量將根據此項技術中已知之因素變化，但預期將為傳遞約100 ng/kg至約50 mg/kg，較佳約1 μg/kg至約5 mg/kg之IRM化合物劑量的量。有效治療贅生性病狀之調配物之量為將引起腫瘤尺寸或腫瘤病灶數下降之量。同樣，確切量將根據此項技術中已知之因素變化，但預期將為在給定藥物濃度下經由注射傳遞約100 ng/kg至約50 mg/kg，例如約1 μg/kg至約5 mg/kg之IRM化合物劑量的量。

經由注射傳遞之本發明調配物之用途的特定實例包括(但不限於)治療頭頸癌及乳癌。

本文所述之可注射調配物可包括一定範圍之IRM化合物濃度，下限係基於IRM化合物之最小治療效能且上限係主要基於藥物之可溶性。一般而言，IRM化合物之濃度將為約0.1 mg/ml至約10 mg/ml(約0.01重量%至約1重量%)。在一些實施例中，IRM化合物以約0.1 mg/ml至約6 mg/ml之量存在。在一些實施例中，IRM化合物以約0.5 mg/ml至約3 mg/ml之量存在。

在本文所揭示之方法之一些實施例中，可例如以每週單次劑量至多次劑量投與調配物，但在一些實施例中，本發明之方法可藉由以超出此範圍之頻率投與該調配物來執行。在一些實施例中，可約每月

一次至約每週五次投與調配物。在一些實施例中，調配物每週投與一次。

本發明進一步提供一種製造包含乙醇、芝麻油及式I之IRM化合物的醫藥調配物之方法。在一些實施例中，製造方法包含將IRM化合物溶解於乙醇中以產生乙醇-IRM化合物溶液。在一些實施例中，將IRM化合物充分溶解於乙醇中，而在一些實施例中，少量IRM化合物將保持不溶解但大部分IRM化合物將為溶解的。隨後，將乙醇-IRM化合物溶液與芝麻油混合以製造芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物。在一些實施例中，IRM化合物將充分溶解於芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物中，而在一些實施例中，少量IRM化合物在芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物中將保持不溶解但大部分IRM化合物將為溶解的。

在一些實施例中，製造方法包含將IRM化合物與乙醇及芝麻油同時混合以製造芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物。在一些實施例中，IRM化合物將充分溶解於芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物中，而在一些實施例中，少量IRM化合物在芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物中將保持不溶解但大部分IRM化合物將為溶解的。

在一些實施例中，製造方法可進一步包括自芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物蒸發掉一部分乙醇之步驟。該方法藉由允許在混合步驟期間使用過量乙醇(存在的乙醇超過在芝麻油中之可溶性極限)而允許IRM較快溶解於芝麻油-乙醇溶液中。在一些實施例中，在蒸發一部分乙醇之後，乙醇仍存在於最終調配物中，例如1重量%至9重量%。

應認識到，可在上述混合步驟中之任一者期間添加任何上述添加劑。

藉由以下非限制性實例進一步說明本發明之實施例，但此等實例中所述之特定物質及其量以及其他條件與細節不應不恰當地解釋為限制本發明。

實例

注射調配物之組分

根據描述於美國專利公開案第2013/0230578號(Wightman)之實例1中之合成程序製備N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。

自 Pharmaco-AAPER (Brookfield, CT) 或 Columbus Chemical Industries (Columbus, WI)獲得乙醇(200標準酒精度，USP級)。對於含有BHA之最終調配物，藉由使乾燥氮氣之平緩流通過乙醇(噴灑)持續約5分鐘至10分鐘來製備去氧乙醇之新製儲備液樣本。隨後立即封瓶。

自Croda Inc. (Edison, NJ)獲得SUPER REFINED®芝麻油NF/NP級產品(產品編碼序號SR40280)形式之芝麻油。「NP」標識指示芝麻油不含作為所添加之抗氧化劑的丁基化羥基甲苯(BHT)。根據製造商，具有SUPER REFINED®標識之芝麻油係使用急驟層析法純化以移除芝麻油中所存在之極性雜質。對於含有添加之BHA之最終調配物，藉由使乾燥氮氣之平緩流通過芝麻油(噴灑)持續約10至20分鐘來製備去氧芝麻油之新製儲備液樣本。隨後立即封瓶。

自Spectrum Chemical Company (New Brunswick, NJ)獲得NF級丁基化羥基甲氧苯(BHA)。用300 ppm濃度之BHA製備含有BHA之調配物。

分析方法

使用逆相高效液相層析法(配備有設定於321 nm之紫外偵測器的Agilent 1100 HPLC儀器, Agilent Technologies, Santa Clara, CA)測定注射調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之含量。所用分析管柱為具有150 mm長度、4.6 mm內徑及3.5微米粒徑之Zorbax Bonus RP管柱(Agilent Technologies)。將該管

柱維持於45℃下。用由0.1%三氟乙酸水溶液、甲醇及異丙醇組成之移動相進行梯度溶離。初始移動相係由比率為85:15之0.1%三氟乙酸及甲醇組成。最終移動相係由比率為5:40:55之0.1%三氟乙酸、甲醇及異丙醇組成。流速為1.0毫升/分鐘。

實例1. 注射調配物：芝麻油中之乙醇(7.5重量%)

將N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.21 g)及乙醇(26.79 g)添加至琥珀色玻璃瓶中。封瓶且將其置放於超音波浴(Branson模型8510-DTH, Branson Ultrasonics, Danbury, CT)中。對樣本進行音波處理，直至全部N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺溶解(約10分鐘)。所得乙醇溶液含有0.78重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。隨後，將21.59 g含有0.78重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之乙醇溶液轉移至含有277.5 g芝麻油之琥珀色玻璃瓶中。亦將額外1.08 g乙醇添加至瓶中。封瓶，且隨後將其置放於實驗室滾筒混合器中。攪拌調配物直至其目測變為透明的(攪拌約15分鐘)。在最終步驟中，使調配物通過0.2微米聚醚碸(PSA)薄膜過濾器(EMD Millipore, Billerica, MA)且在透明玻璃血清小瓶(Miller Analytical Company, Bristol, PA)中收集6 mL調配物。用乾燥氮氣流淨化小瓶中之頂部空間且用含有灰色氯丁基-異戊二烯隔片之鋁捲曲蓋(Miller Analytical Company)封住小瓶。最終調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度為約0.5 mg/mL。

實例2. 注射調配物：含BHA之芝麻油中之乙醇(7.5重量%)

將N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.21 g)及去氧乙醇(26.79 g)添加至琥珀色玻璃瓶中。封瓶且將其置放於超音波浴(Branson模型8510-DTH)中。對樣本進行音波處

理，直至全部N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺溶解(約10分鐘)。所得乙醇溶液含有0.78重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。隨後，將21.59 g含有0.78重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之乙醇溶液及BHA (90 mg)轉移至含有277.5 g去氧芝麻油之琥珀色玻璃瓶中。亦將額外1.08 g去氧乙醇添加至瓶中。隨後使乾燥氮氣之平緩流通過調配物約10秒。封瓶，且隨後將其置放於實驗室滾筒混合器中。攪拌調配物直至其目測變為透明的(攪拌約15分鐘)。在最終步驟中，使調配物通過0.2微米聚醚碸(PSA)薄膜過濾器(EMD Millipore, Billerica, MA)且在透明玻璃血清小瓶(Miller Analytical Company, Bristol, PA)中收集6 mL調配物。用乾燥氮氣流淨化小瓶中之頂部空間且用含有灰色氯丁基-異戊二烯隔片之鋁捲曲蓋(Miller Analytical Company)封住小瓶。最終調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度為約0.5 mg/mL。

實例3. 注射調配物：芝麻油中之乙醇(5重量%)

將N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.30 g)及乙醇(15.0 g)添加至琥珀色玻璃瓶中。封瓶且將其置放於超音波浴(Branson模型8510-DTH)中。對樣本進行音波處理，直至全部N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺溶解(約10分鐘)。所得乙醇溶液含有2.0重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。隨後，將0.29 g含有2.0重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之乙醇溶液轉移至含有10.5 g芝麻油之琥珀色玻璃瓶中。亦將額外0.23 g乙醇添加至瓶中。封瓶，且隨後將其置放於實驗室滾筒混合器中。攪拌調配物直至其目測變為透明的(攪

拌約15分鐘)。在最終步驟中，使調配物通過0.2微米聚醚碸(PSA)薄膜過濾器(EMD Millipore, Billerica, MA)且在透明玻璃血清小瓶(Miller Analytical Company, Bristol, PA)中收集6 mL調配物。用乾燥氮氣流淨化小瓶中之頂部空間且用含有灰色氯丁基-異戊二烯隔片之鋁捲曲蓋(Miller Analytical Company)封住小瓶。最終調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度為約0.5 mg/mL。

實例4. 注射調配物：芝麻油中之乙醇(9重量%)

將N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.30 g)及乙醇(15.0 g)添加至琥珀色玻璃瓶中。封瓶且將其置放於超音波浴(Branson模型8510-DTH)中。對樣本進行音波處理，直至全部N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺溶解(約10分鐘)。所得乙醇溶液含有2.0重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。隨後，將3.0 g含有2.0重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之乙醇溶液轉移至含有54.5 g芝麻油之琥珀色玻璃瓶中。亦將額外2.4 g乙醇添加至瓶中。封瓶，且隨後將其置放於實驗室滾筒混合器中。攪拌調配物直至其目測變為透明的(攪拌約15分鐘)。在最終步驟中，使調配物通過0.2微米聚醚碸(PSA)薄膜過濾器(EMD Millipore, Billerica, MA)且在透明玻璃血清小瓶(Miller Analytical Company, Bristol, PA)中收集6 mL調配物。用乾燥氮氣流淨化小瓶中之頂部空間且用含有灰色氯丁基-異戊二烯隔片之鋁捲曲蓋(Miller Analytical Company)封住小瓶。最終調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度為約1 mg/mL。

實例5. 注射調配物：芝麻油中之乙醇(8.5重量%)

將N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(1.22 g)及乙醇(60.0 g)添加至琥珀色玻璃瓶中。封瓶且將其置放於超音波浴(Branson模型8510-DTH)中。對樣本進行音波處理，直至全部N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺溶解(約30分鐘)。所得乙醇溶液含有2.0重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。隨後，將9.0 g含有2.0重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之乙醇溶液轉移至含有60.0 g芝麻油之琥珀色玻璃瓶中。封瓶，且隨後將其置放於實驗室滾筒混合器中。攪拌調配物直至其目測變為透明的(攪拌約15分鐘)。使乾燥氮氣流通過經攪拌之調配物以蒸發3.4 g乙醇。在最終步驟中，使調配物通過0.2微米聚醚碸(PSA)薄膜過濾器(EMD Millipore, Billerica, MA)且在透明玻璃血清小瓶(Miller Analytical Company, Bristol, PA)中收集6 mL調配物。用乾燥氮氣流淨化小瓶中之頂部空間且用含有灰色氯丁基-異戊二烯隔片之鋁捲曲蓋(Miller Analytical Company)封住小瓶。最終調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度為約3 mg/mL。

實例6. 注射調配物：芝麻油中之乙醇(9重量%)

將N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(1.22 g)及乙醇(60.0 g)添加至琥珀色玻璃瓶中。封瓶且將其置放於超音波浴(Branson模型8510-DTH)中。對樣本進行音波處理，直至全部N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺溶解(約30分鐘)。所得乙醇溶液含有2.0重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。隨後，將25.0 g含有2.0重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之乙醇溶液轉移至含有90.5 g芝麻油之琥

珀色玻璃瓶中。封瓶，且隨後將其置放於實驗室滾筒混合器中。攪拌調配物直至其目測變為透明的(攪拌約15分鐘)。使乾燥氮氣流通過經攪拌之調配物以蒸發15.5 g乙醇。在最終步驟中，使調配物通過0.2微米聚醚碸(PSA)薄膜過濾器(EMD Millipore, Billerica, MA)且在透明玻璃血清小瓶(Miller Analytical Company, Bristol, PA)中收集6 mL調配物。用乾燥氮氣流淨化小瓶中之頂部空間且用含有灰色氯丁基-異戊二烯隔片之鋁捲曲蓋(Miller Analytical Company)封住小瓶。最終調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度為約5 mg/mL。

實例7. 注射調配物：芝麻油中之乙醇(6.5重量%)

將N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(0.30 g)及乙醇(15.3 g)添加至琥珀色玻璃瓶中。封瓶且將其置放於超音波浴(Branson模型8510-DTH)中。對樣本進行音波處理，直至全部N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺溶解(約10分鐘)。所得乙醇溶液含有1.9重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。隨後，將0.18 g含有1.9重量% N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之乙醇溶液轉移至含有31.7 g芝麻油之琥珀色玻璃瓶中。亦將額外2.0 g乙醇添加至瓶中。封瓶，且隨後將其置放於實驗室滾筒混合器中。攪拌調配物直至其目測變為透明的(攪拌約15分鐘)。在最終步驟中，使調配物通過0.2微米聚醚碸(PSA)薄膜過濾器(EMD Millipore, Billerica, MA)且在透明玻璃血清小瓶(Miller Analytical Company, Bristol, PA)中收集6 mL調配物。用乾燥氮氣流淨化小瓶中之頂部空間且用含有灰色氯丁基-異戊二烯隔片之鋁捲曲蓋(Miller Analytical Company)封住小瓶。最終調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度為約0.1

mg/mL。

實例8. 注射調配物：芝麻油中之乙醇(7.2重量%)

藉由將3.9 g乙醇及50.0 g芝麻油添加至琥珀色瓶中隨後溫和攪拌來製備芝麻油中之乙醇溶液(7.2重量%)。隨後，將N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺(53.9 mg)添加至乙醇/芝麻油溶液中。封瓶且將其置放於超音波浴(Branson模型8510-DTH)中。對樣本進行音波處理30分鐘，且隨後使用振盪器台(Erbach Corporation, Ann Arbor, MI)進一步振盪直至全部N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺溶解(約20小時)。使所得溶液通過0.2微米聚醚碸(PSA)薄膜過濾器(EMD Millipore, Billerica, MA)且在玻璃瓶中收集。用乾燥氮氣流淨化瓶中頂部空間且封瓶。最終調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度為約1 mg/g。

實例9. 其他注射調配物

使用實例1至實例7之通用程序製備具有不同水準之乙醇濃度(調配物中乙醇之重量%)、N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺濃度(調配物之mg/mL)及BHA濃度(ppm)的各種調配物。調配物9-H至9-J使用去氧乙醇及芝麻油。調配物報告於表1中。

藉由緊接在最終過濾步驟之前包括乙醇蒸發步驟來製備其中調配物之乙醇含量降低的調配物。藉由使乾燥氮氣流通過經攪拌之調配物實現調配物中乙醇之蒸發。

表1.

調配物標識	注射調配物中乙醇之濃度(重量%)	注射調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度(mg/mL)	BHA濃度(ppm)
9-A	5	0.1	0
9-B	5	1	0

9-C	6	0.1	0
9-D	6	0.3	0
9-E	6	1	0
9-F	7	0.4	0
9-G	7	0.5	0
9-H	7	2.5	300
9-I	7.5	1.5	300
9-J	7.5	2.5	300
9-K	9	3	0
9-L	9	5	0

實例10. 瘤內(IT)注射

所有程序係根據經批准之機構動物護理及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee，IACUC)方案進行。動物係圈養在實驗動物護理評估與認可協會(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care，AAALAC, Frederick, MD)所認可之設施中。自Jackson Labs, Bar Harbor, Maine獲得15公克至20公克雌性C57BL/6J-Tyr白化病小鼠。自Wynette Dietz博士, University of Minnesota獲得同基因型B16.OVA黑素瘤細胞株。在3M下表徵細胞株且測定其表現OVA。

在建立攜帶腫瘤小鼠之前，在氣密箱中用1%異氟醚麻醉動物，且隨後經藉由面罩投與1%異氟醚來將其維持在麻醉下。給予各小鼠獨特描述符(尾部上之獨特紋身數量)。對右側進行刮毛且將0.1mL DPBS中之5×10^5 B16.OVA黑素瘤細胞植入皮下。

植入腫瘤7天之後將小鼠隨機分為3組(組A-C)，每組20隻小鼠。此時，小鼠體內平均腫瘤尺寸為約20 mm^2。基於由GraphPad Software (La Jolla, CA)開發之ROUT統計方法來鑑別作為基於腫瘤尺寸之離群值的動物，且將其自研究中排除。組A之動物接受0.05 mL實例3調配物之瘤內注射。組B之動物接受經皮下(SC)投與的0.05 mL實例3調配物之注射，其注射至植入腫瘤之相反側區(亦即左側)中。組C之動物接受0.05 mL媒劑對照調配物之瘤內注射。除了調配物中不包含N-(4-

{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之外，媒劑對照調配物與實例3之調配物相同。使用具有26標準尺寸針頭之0.5 mL注射器投與用於組A-C之所有調配物。用相應調配物在腫瘤植入之後7天及14天時向全部3組注射。組A及組C之瘤內注射係在腫瘤中心投與。注射之前，用1%異氟醚經由面罩麻醉動物。用經校準之數位測徑規量測各動物之腫瘤尺寸。所有腫瘤均為可觸且可見的。若量測腫瘤尺寸為200 mm^2或更大，則對動物實施安樂死。在腫瘤植入後監測動物90天。各動物之腫瘤尺寸資料報告在表2A至表2C中，且存活率百分比資料報告在表3中。組A之中值存活天數為34天，組B為22天且組C為21.5天。使用Prism 5.04軟體(GraphPad Software)分析動物存活資料。藉由對數排序(曼特爾-考克斯)檢定(log-rank (Mantel-Cox) test)比較卡普蘭-邁耶存活曲線(Kaplan-Meier survival curve)，隨後使用吉亨-布雷斯洛-威爾科克森檢定(Gehan-Breslow-Wilcoxon test)進行成對比較。組A動物與組B及組C之動物相比的存活優勢測定為統計學上顯著的(p值< 0.0001)。

實例11

使用實例1至實例7之通用程序製備具有固定水準之乙醇濃度(調配物中之乙醇為7.5重量%)，在0.1 mg/mL至2.5 mg/mL範圍內的不同水準之N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺濃度(調配物之mg/mL)及不同水準之BHA濃度(300 ppm)的各種調配物。調配物11-A至11-E使用去氧乙醇及芝麻油。調配物報告於表4中。

藉由緊接在最終過濾步驟之前包括乙醇蒸發步驟來製備其中調配物之乙醇含量降低的調配物。藉由使乾燥氮氣流通過經攪拌之調配物實現調配物中乙醇之蒸發。

表4.

調配物標識	注射調配物中乙醇之濃度(重量%)	注射調配物中N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺之濃度(mg/mL)	BHA濃度(ppm)
11-A	7.5	0.15	300
11-B	7.5	0.3	300
11-C	7.5	0.6	300
11-D	7.5	1.2	300
11-E	7.5	2.4	300

表2A. 組A(IT注射實例3調配物)：腫瘤尺寸

腫瘤植入後之天數	組A中各動物之腫瘤尺寸(mm^2)																			
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17	A18	A19	A20
8	21	15	20	24	12	18	34	17	25	14	12	16	18	24	26	22	26	33	19	11
15	13	31	36	42	25	38	187	46	65	18	67	23	28	58	63	17	16	53	39	36
16	NM	NM	NM	NM	NM	NM	226*	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
19	22	32	54	73	65	48		68	104	33	70	51	47	89	87	71	30	69	47	36
21	NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
22	NM	20	45	108	43	58		104	132	40	97	44	65	317*	99	49	36	105	61	45
23	NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM
26	37	36	74	137	185	75		131	161	90	113	35	67		90	88	59	149	97	58
27	NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM
28	NM	NM	NM	NM	180	NM		NM	245*	NM	NM	NM	NM		NM	107	NM	152	NM	NM
30	44	42	54	197*	309*	112		240*		35	144	81	61		92	81	48	217*	171	40
34	42	43	66			198*				43	212*	57	125		139	244*	77		350*	79
36	50	39	61							29		30	176		225*		63			51
40	75	35	67							41		49	284*				156			43
47	278*	46	70							41		97					72			124
51		38	NM							NM		160					158			222*
54		NM	NM							NM		235*					193			
55		38	73							41							241*			
62		44	154							28										
64		45	271*							42										
75		163*								46										
90										50										

數值後之*標識指示根據實驗方案(實例10)在量測後對動物實施安樂死；NM指示未量測。

表2B. 組B (SC注射實例3調配物至腫瘤之相反側區)：腫瘤尺寸

腫瘤植入後之天數	組B中各動物之腫瘤尺寸(mm^2)																			
	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B19	B20
8	22	41	26	13	24	14	26	26	24	4	20	26	24	30	24	5	26	21	0	22
15	99	51	44	157	53	68	112	132	127	12	120	74	91	68	19	34	52	52	17	24
16	141	NM	137	250*	NM	NM	NM	135	140	NM	135	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
19	250*	89	200*		84	112	135	228*	227*	18	381*	165	157	106	18	105	158	84	25	51
21		NM			NM	NM	NM			NM		265*	203*	NM	NM	163	202*	NM	NM	NM
22		146			149	261*	223*			19				186*	52	238*		104	53	77
23		156			182					NM					NM			NM	NM	NM
26		205*			173					28					114			130	86	123
27					NM					NM					NM			NM	NM	205*
28					212*					NM					NM			NM	NM	
30										49					240*			223*	276*	
34										142										
36										215*										
40																				
47																				
51																				
54																				
55																				
62																				
64																				
75																				
90																				

數值後之*標識指示根據實驗方案(實例10)在量測後對動物實施安樂死；NM指示未量測。

表2C. 組C(IT注射媒劑對照調配物)：腫瘤尺寸

腫瘤植入後之天數	組C中各動物之腫瘤尺寸(mm^2)																			
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20
8	11	18	17	42	10	24	16	12	40	31	16	42	12	11	23	21	18	27	25	14
15	54	13	51	179	46	180	50	94	90	132	82	60	90	66	118	104	35	73	78	68
16	NM	NM	NM	263*	NM	248*	NM	NM	NM	184*	NM	NM	NM	NM	203*	172	NM	NM	NM	NM
19	165	27	98		103		107	248*	120		144	100	243*	153		317*	57	205*	220*	83
21	144	NM	NM		NM		144		NM		189	NM		259*			NM			83
22	130	26	133		168		135		183		240*	158					83			205*
23	178	NM	NM		134		NM		210*			192*					NM			
26	223*	35	226*		141		166										91			
27		NM			NM		NM										NM			
28		NM			183		216*										NM			
30		46			258*												208*			
34		104																		
36		132																		
40		150																		
43		216*																		
47																				
51																				
54																				
55																				
62																				
64																				
75																				
90																				

數值後之*標識指示根據實驗方案(實例10)在量測後對動物實施安樂死；NM指示未量測。

表3.

	存活小鼠之比例		
腫瘤植入後之天數	組A (IT投與實例3調配物)	組B (SC投與實例3調配物)	組C (IT投與媒劑對照調配物)
0	100	100	100
16	95	95	80
19	95	70	55
21	95	55	50
22	90	35	40
23	90	35	30
26	90	30	20
27	90	25	20
28	85	20	15
30	65	5	5
34	45	5	5
36	40	0	5
40	35	0	5
43	35	0	0
47	30	0	0
51	25	0	0
54	20	0	0
55	15	0	0
64	10	0	0
75	5	0	0
90	5	0	0

【符號說明】

無

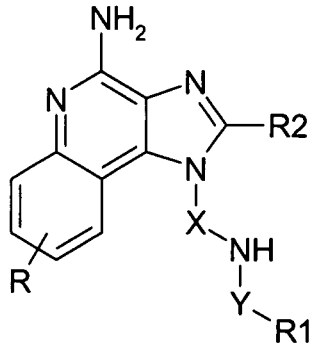
申請專利範圍

1. 一種適於注射之醫藥調配物，其包含：

芝麻油；

乙醇；及

以下式之免疫反應調節劑化合物：



其中：

X為具有至多8個碳原子之伸烷基，其視情況由-O-間雜或終止；

R_2為氫、烷基、烷氧基伸烷基、烷基胺基伸烷基或羥基伸烷基；

Y為-C(O)-或-$S(O)_2$-；

R_1為具有11至23個碳原子之直鏈或分支鏈脂族基，其視情況包括一或多個不飽和碳-碳鍵；及

R為氫、鹵素或羥基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之調配物，其中該乙醇以約1重量%至約9重量%之濃度存在。

3. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該乙醇以約3重量%至約8重量%之濃度存在。

4. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該乙醇以約6.5重量%至

約7.5重量%之濃度存在。

5. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該免疫反應調節劑化合物以約0.1 mg/mL至約10 mg/mL之濃度存在。

6. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該芝麻油之羥值小於或等於2。

7. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該芝麻油之酸值小於或等於0.1。

8. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該芝麻油之過氧化值小於或等於1。

9. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該芝麻油之總氮含量小於或等於1 ppm。

10. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該芝麻油含有不超過0.05重量%芝麻素及不超過0.05重量%芝麻林素。

11. 如前述請求項中任一項之調配物，其中R_2為甲基、乙基、丙基、丁基、乙氧基甲基、甲氧基甲基、乙基胺甲基或2-甲氧基乙基。

12. 如前述請求項中任一項之調配物，其中Y為-C(O)-。

13. 如前述請求項中任一項之調配物，其中R_1為C_{11}-C_{23}烷基。

14. 如前述請求項中任一項之調配物，其中R_1為C_{15}-C_{23}烷基。

15. 如前述請求項中任一項之調配物，其中R_1為C_{15-17}烷基。

16. 如前述請求項中任一項之調配物，其中R_1為C_{17}烷基。

17. 如前述請求項中任一項之調配物，其中該免疫反應調節劑化合物包含N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

18. 一種傳遞如前述請求項中任一項之醫藥調配物的方法，其包含將該調配物注射至個體中。

19. 如請求項18之方法，其中將該調配物注射至腫瘤塊中。

20. 如請求項18之方法，其中將該調配物注射至疣中。

21. 如請求項18之方法，其中將該調配物注射至肥厚性疤痕組織中。

22. 一種治療個體之疾病的方法，其包含將如請求項1至17中任一項之調配物注射至需要治療該疾病之個體中。

23. 如請求項22之方法，其中該疾病為贅生性疾病。

24. 如請求項23之方法，其中將該調配物注射至腫瘤塊中。

25. 如請求項23至24中任一項之方法，其中該疾病係選自頭頸癌、乳癌、淋巴瘤、黑素瘤、皮膚T細胞淋巴瘤及膀胱癌。

26. 如請求項22之方法，其中該疾病為導致疣之病毒性疾病。

27. 如請求項26之方法，其中將該調配物注射至疣中。

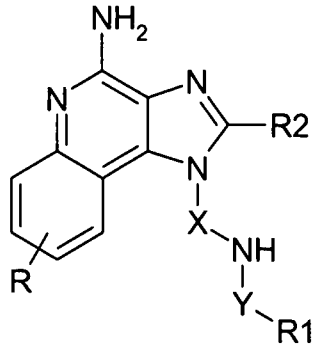
28. 一種製造如請求項1至17中任一項之調配物的方法，其包含

提供

芝麻油；

乙醇；及

以下式之免疫反應調節劑化合物：



其中：

X為具有至多8個碳原子之伸烷基，其視情況由-O-間雜或終止；

R_2為氫、烷基、烷氧基伸烷基、烷基胺基伸烷基或羥基伸烷基；

Y為-C(O)-或-$S(O)_2$-；

R_1為具有11至23個碳原子之直鏈或分支鏈脂族基，其視情況包括一或多個不飽和碳-碳鍵；及

R為氫、鹵素或羥基；

或其醫藥學上可接受之鹽；

將該IRM化合物與該乙醇組合以形成乙醇-IRM化合物溶液；及

將該乙醇-IRM化合物溶液與該芝麻油組合以形成芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物。

29. 如請求項28之方法，其進一步包含自該芝麻油-乙醇-IRM化合物調配物蒸發一部分該乙醇之步驟。

30. 如請求項1之調配物，其中該調配物包含：

芝麻油；

7.5重量%乙醇；

300 ppm BHA；及

0.1 mg/mL至約2.5 mg/mL N-(4-{[4-胺基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]氧基}丁基)十八醯胺。