



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103945902 B

(45)授权公告日 2018.07.20

(21)申请号 201280053249.8

(22)申请日 2012.08.29

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103945902 A

(43)申请公布日 2014.07.23

(30)优先权数据

61/529,081 2011.08.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/052816 2012.08.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/033176 EN 2013.03.07

(73)专利权人 阿斯泰克斯制药公司

地址 美国加利福尼亚州普莱森顿4420罗斯
伍德大道200室

(72)发明人 拉杰什里·乔希-杭格尔

春霖·唐 桑吉维·瑞德卡

哈里士·拉维瓦拉普

(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 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 9/19(2006.01)

A61K 31/708(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/20(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

审查员 张倩

权利要求书2页 说明书47页 附图2页

(54)发明名称

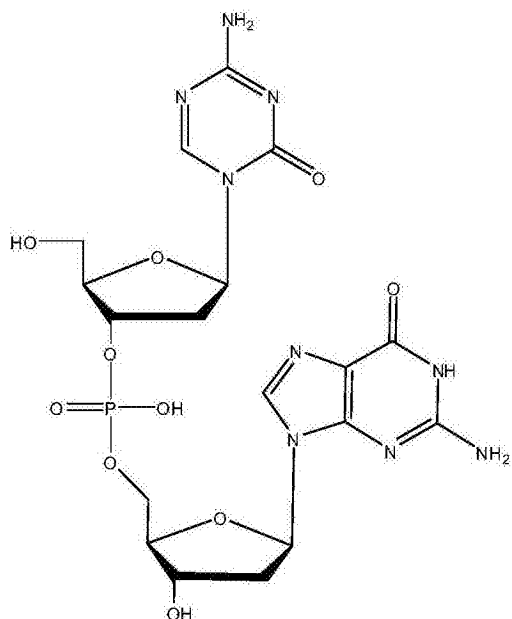
地西他滨衍生物制剂

(57)摘要

本发明提供具有优异的化学稳定性和储存期限的地西他滨衍生物,其具有类似的生理活性。该衍生物是在非水性制剂中提供的,该非水性制剂进一步将该衍生物稳定化。描述了采用该制剂治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法。

1. 一种制剂,其包含:

(a) 下式的化合物:



I-1

或其药学上可接受的盐;其溶解于

(b) 无水的溶剂,该溶剂包含60%至70%的丙二醇、20%至30%的甘油和5%至15%的乙醇(w/w/w)。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述溶剂由60%至70%的丙二醇、20%至30%的甘油和5%至15%的乙醇(w/w/w)组成。

3. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述溶剂包含65%的丙二醇、25%的甘油和10%的乙醇(w/w/w)。

4. 根据前述任一权利要求所述的制剂,其中所述盐是钠盐。

5. 根据前述任一权利要求所述的制剂,其中所述化合物以80mg/mL至110mg/mL的浓度存在。

6. 根据前述任一权利要求所述的制剂,进一步包含二甲基亚砜,其中二甲基亚砜:化合物的比例为2:1;1:1;0.5:1;0.3:1;或0.2至0.3:1。

7. 一种药盒,包括:

(a) 含有如权利要求1所述的化合物的第一容器;

(b) 含有如权利要求1-3中任一项所述的无水溶剂的第二容器。

8. 根据权利要求7所述的药盒,其中所述化合物是无水粉末的形式。

9. 根据权利要求8所述的药盒,其中所述化合物是冻干的。

10. 根据权利要求7-9中任一项所述的药盒,其中所述第一容器含有80mg至110mg的所述化合物。

11. 根据权利要求7-10中任一项所述的药盒,其中所述第一容器含有100mg的所述化合物。

12. 根据权利要求7-11中任一项所述的药盒,进一步包括通过皮下注射施用的说明书。

13. 根据权利要求8-12中任一项所述的药盒,其中所述无水粉末由所述化合物和二甲基

基亚砷组成,其中二甲基亚砷:化合物的比例为不多于2:1。

14. 根据权利要求13所述的药盒,其中二甲基亚砷:化合物的比例为不多于1:1。

15. 根据权利要求14所述的药盒,其中二甲基亚砷:化合物的比例为0.2-0.3:1。

16. 一种制备药物组合物的方法,包括将如权利要求1所述的化合物或如权利要求8和13-15任一项所述的无水粉末溶解在如权利要求1-3中任一项所述的无水溶剂中。

17. 根据权利要求16所述的方法,进一步包括以下步骤:

(a) 将所述化合物溶解在二甲基亚砷中,以生成所述化合物在二甲基亚砷中的溶液;和

(b) 将步骤(a)的所述溶液冻干,以提供呈无水粉末的所述化合物。

18. 一种药物组合物,其能够通过权利要求16或权利要求17的方法获得。

19. 权利要求1-6中任一项的制剂、权利要求7-15中任一项的药盒或权利要求18的组合物在制备在治疗癌症的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括向受试者施用所述制剂或组合物。

20. 权利要求1-6中任一项的制剂、权利要求7-15中任一项的药盒或权利要求18的组合物在制备在治疗骨髓增生异常综合征的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括向受试者施用所述制剂或组合物。

21. 权利要求1-6中任一项的制剂、权利要求7-15中任一项的药盒或权利要求18的组合物在制备在治疗白血病的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括向受试者施用所述制剂或组合物。

22. 权利要求1-6中任一项的制剂、权利要求7-15中任一项的药盒或权利要求18的组合物在制备在治疗实体瘤的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括向受试者施用所述制剂或组合物。

地西他滨衍生物制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119要求2011年8月30日提交的美国临时专利申请61/529,081的权益,通过引用将其内容全部并入本文。

[0003] 援引并入

[0004] 在本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均以相同的程度通过引用并入本文,如同每个单独的出版物、专利或专利申请都明确并单独地指出要通过引用并入一样。

背景技术

[0005] 地西他滨目前正发展成为用于治疗慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、非小细胞肺(MSCL)癌、镰状细胞贫血和急性髓性白血病(AML)的药物。地西他滨拥有多种药理学特性。地西他滨在细胞周期的S期可并入DNA,或者可诱导细胞分化并发挥血液学毒性。尽管具有短的生理半衰期,但地西他滨具有优异的组织分布。

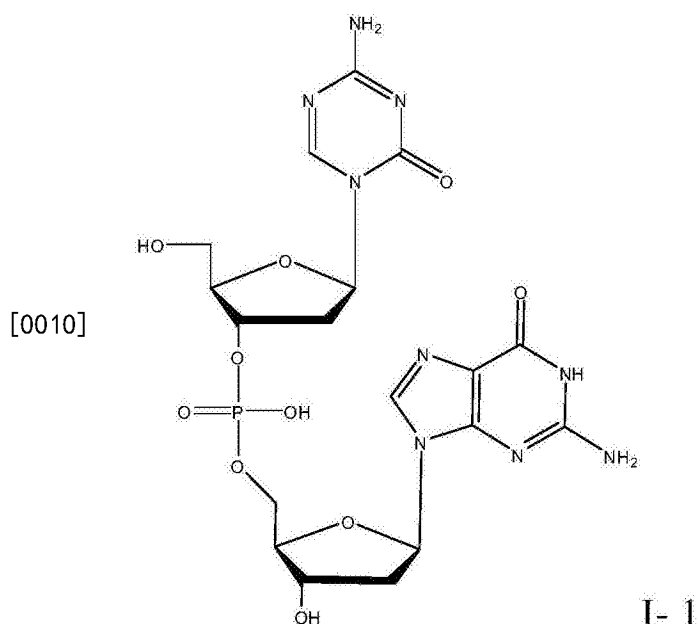
[0006] 尽管其在CML、MDS和AML中已证实有抗白血病效果,但延迟的和长期的骨髓抑制已经妨碍了地西他滨的潜在应用。在较长的时段内给予的较低剂量的地西他滨将骨髓抑制降低到可控的水平,而不损害其通过其低甲基化作用抑制癌症的能力。在较高的剂量下,相关的毒性令人望而却步。然而,地西他滨在最大耐受剂量下对血液系统肿瘤和实体瘤的治疗已经无效。骨髓抑制的原因还不清楚。这似乎是合理的,因为地西他滨随机并广泛地并入S期细胞(包括参与正常造血的骨髓细胞)的DNA中,由于地西他滨的不稳定性而引起的严重的DNA损伤导致坏死。因为地西他滨的并入不仅仅局限于富含CpG的序列,由于地西他滨的不稳定性,DNA可能断裂,并在CpG岛以外的许多位点需要修复。

[0007] 地西他滨和阿扎胞苷在水性介质中是不稳定的,并且在水性介质中经历水解降解。在中性pH下降解最慢。

[0008] 在美国专利号7,700,567中已经描述了由地西他滨衍生的二核苷酸化合物,其用于开发针对类似适应症的疗法,该美国专利通过引用全部并入。

发明内容

[0009] 在本发明的第一方面,提供一种制剂,其包含:(a)下式的化合物:



[0011] 或其药学上可接受的盐；其溶解于 (b) 基本上无水的溶剂中，该溶剂包含大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇。

[0012] 在一些实施方案中，所述溶剂包含大约65%至大约70%的丙二醇、大约25%至大约30%的甘油和0%至大约10%的乙醇。

[0013] 现发现，在本发明的制剂中使用基本无水的溶剂导致溶解度显著增加（对于式I-1的化合物而言，大约130至大约150mg/mL）。这改善了皮下给药，因为这样的高浓度降低了注射体积，并增加了化合物的安全性，因为与同样化合物的较低浓度相比，其需要更少量的赋形剂。

[0014] 还发现，在本发明的制剂中使用基本无水的溶剂表现出增加的储存期限稳定性（参见本文实施例2）。例如，具有0.1%水含量的重构剂型，在2-8℃下至少12个月仍保持稳定。

[0015] 可以引入乙醇作为稀释剂，或者可以除去乙醇而保持适宜的处理/重构特性。

[0016] 在一些实施方案中，所述溶剂包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇，例如是65%的丙二醇、25%的甘油和10%的乙醇。

[0017] 在一些实施方案中，所述溶剂包含65%至70%的丙二醇和25%至30%的甘油，任何余量是乙醇。

[0018] 在一些实施方案中，所述溶剂包含大约70%的丙二醇和大约30%的甘油，不存在乙醇。

[0019] 在一些实施方案中，所述溶剂包含：45%至85%的丙二醇、5%至45%的甘油和0%至30%的乙醇；或65%至70%的丙二醇、25%至30%的甘油和0%至10%的乙醇。

[0020] 药学上可接受的盐的非限制性实施方案包括任何本文中描述的盐。在一些实施方案中，所述盐是钠盐。该化合物可以以大约80mg/mL至大约110mg/mL，例如大约100mg/mL的浓度存在。

[0021] 在一些实施方案中，该制剂进一步包含二甲基亚砜 (DMSO)，任选地DMSO:化合物的比例为大约2:大约1、大约1:大约1、大约0.5:大约1、大约0.3:大约1或大约0.2至大约0.3:大约1。

[0022] 在一些实施方案中,本文中公开的制剂适合于通过皮下注射给药。

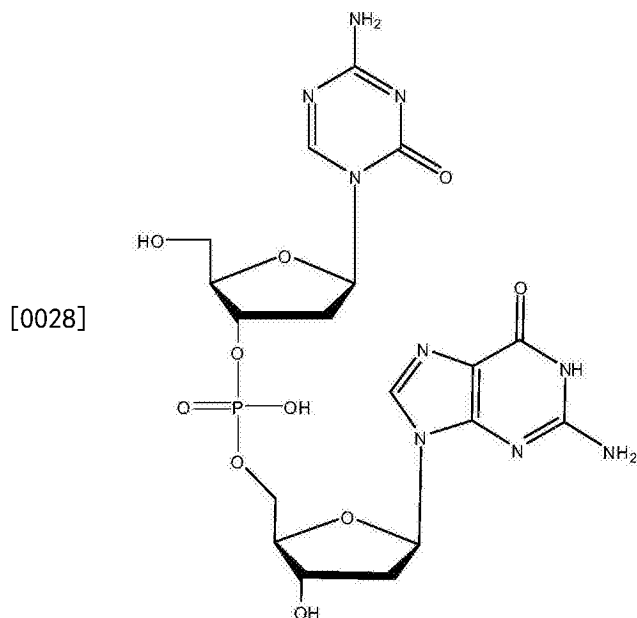
[0023] 在另一个方面,本发明提供一种药盒,其包括:(a)含有如本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐的第一容器;和(b)含有基本上无水溶剂的第二容器,该溶剂包含大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇。

[0024] 在一些实施方案中,在本发明药盒中的化合物以基本上无水粉末,例如冻干粉末的形式存在。该化合物可以以大约80mg至大约110mg,例如大约100mg的量存在于第一容器中。在一些实施方案中,该药盒进一步包括通过皮下注射给药的说明。

[0025] 在另一个方面,本发明提供一种制备药物组合物的方法,该方法包括将如本文中描述的化合物溶解在基本上无水的溶剂中。这样的基本上无水的溶剂的非限制性例子包括本文中描述的任何基本上无水的溶剂。

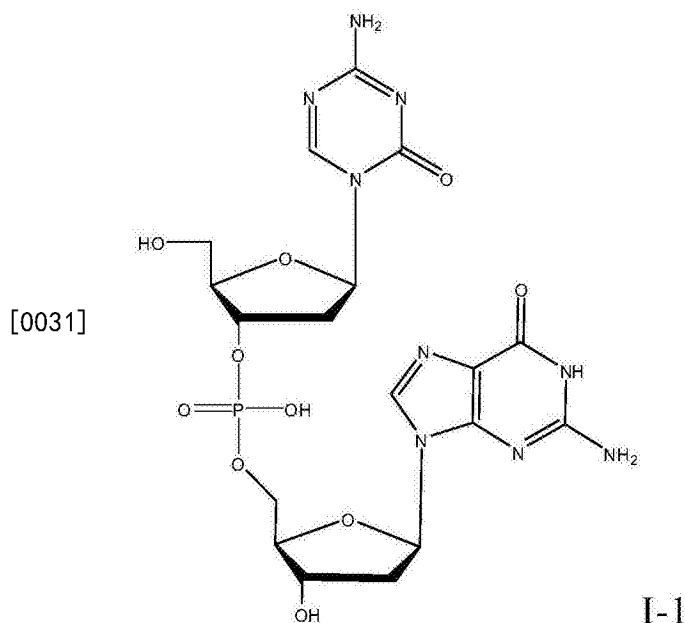
[0026] 在一些实施方案中,该方法进一步包括如下步骤:将所述化合物溶解在DMSO中,以生成所述混合物在DMSO中的溶液;并将所述溶液冻干,以提供呈基本上无水粉末的所述化合物。

[0027] 在另一个方面,本发明提供一种以基本无水粉末的形式制备下式化合物或其药学上可接受的盐的方法:



[0029] 该方法包括:将所述化合物或其盐溶解在DMSO中,以生成在DMSO中的溶液,随后将所述溶液冻干,以提供呈基本无水粉末的所述化合物或其盐。所述基本无水粉末可以包含DMSO,例如DMSO的量为高达大约2000mg/g;高达大约1000mg/g;高达大约600mg/g;高达大约500mg/g;高达大约400mg/g;高达大约300mg/g;或大约200至大约300mg/g所述式I-1化合物。在一些实施方案中,该粉末包含高达大约200%、高达大约100%、高达大约60%、高达大约50%、高达大约40%、高达大约30%或大约20%至大约30%w/w的DMSO/式I-1化合物。

[0030] 在另一个方面,本发明提供一种基本无水的粉末,其基本由下式的化合物或其药学上可接受的盐和DMSO组成:



[0032] DMSO以高达大约200%w/w DMSO/式I-1化合物的量存在。在一个实施方案中,该粉末以高达大约100%、高达大约60%、高达大约50%、高达大约40%或高达大约30%w/w DMSO/式I-1化合物的量存在。在一些实施方案中,DMSO以大约20%至大约30%w/w DMSO/式I-1化合物的量存在。在一些实施方案中,该粉末的盐是钠盐。

[0033] 在另一个方面,本发明提供一种通过本发明方法可获得的药物组合物。

[0034] 在另一个方面,本发明提供一种用于治疗癌症、骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤的方法,包括将本发明的制剂、药盒、粉末或组合物施用于需要或想要它们的受试者。

[0035] 在另一个方面,本发明提供在治疗癌症、骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤的方法中使用的本发明的制剂、药盒、粉末或组合物,所述方法包括向受试者施用本发明的所述制剂、药盒、粉末或组合物。

[0036] 在另一个方面,本发明提供本发明的制剂、药盒、粉末或组合物在制备在治疗癌症、骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括向受试者施用本发明的所述制剂、药盒、粉末或组合物。

[0037] 本发明的方法、制剂、组合物、药盒、粉末或用途应用于治疗对地西他滨治疗敏感的多种疾病,包括本文中所述的疾病作为非限制性实例。

[0038] 在一些实施方案中,所述施用是皮下施用。

[0039] 本文中描述的任何化合物都适用于本文中描述的任何制剂、粉末或药盒。

附图说明

[0040] 图1显示在药代动力学研究中,在每周给予化合物I-1皮下剂量的雄性和雌性食蟹猴中,化合物I-1的平均血浆浓度。

[0041] 图2显示在药代动力学研究中,在每周给予地西他滨皮下剂量的雄性和雌性食蟹猴中,地西他滨的平均血浆浓度。

[0042] 图3显示在测试前(pretest)之后的不同天数(D)从食蟹猴抽取的血液样品中观察到的LINE1甲基化水平的下降。

[0043] 图4显示在各种DMSO和DMSO/水组合物中,式I-1化合物的钠盐的总相关物质的变化。

[0044] 发明详述

[0045] 在目前采用地西他滨的临床治疗中,为了使分解最小化,地西他滨以冻干粉末来供应,并在给药前在含有至少40%水(v/v)如注射用水(WFI)的冷溶液中重构。该方法需要将地西他滨在溶液中冷冻,但这样的储存与在环境温度下储存相比是不方便的并且在经济上是不太希望的。由于地西他滨在水溶液中迅速分解,重构的地西他滨溶液只能在重构后数小时内输注。重构后冷冻是不期望的,因为输注冷流体可引起受试者的不适、疼痛和随后的不依从性。本文中描述的发明通过在抵抗化学分解的制剂中提供地西他滨衍生物的制剂,解决了这些问题,并在治疗方案中提供了更大的便利性和多用性。

[0046] 本发明描述由地西他滨衍生的化合物的制剂,其具有改善的化学稳定性和更大的将药学活性剂递送给需要或想要它的受试者的能力。这些化合物引入了5-氮杂-胞嘧啶基团,任选地为5-氮杂-2'-脱氧胞苷基团(地西他滨)或5-氮杂-胞苷基团的形式。这些化合物还引入鸟嘌呤基团,任选地为2'-脱氧胍基或胍基的形式。5-氮杂-胞嘧啶基团和鸟嘌呤基团通过多种含磷连接基(linker)中的一种相连接。

[0047] 含磷连接基是含有磷原子的部分。在一些实施方案中,在含磷连接基中的磷原子数目是1。含磷连接基的非限制性例子包括含有磷酸二酯、硫代磷酸二酯、硼烷磷酸二酯(boranophosphate diester)和甲基磷酸二酯的基团。

[0048] 这些化合物在制剂中提供,该制剂通过提供化合物在其中表现出良好化学稳定性的介质来保持该化合物的效力。

[0049] 化合物

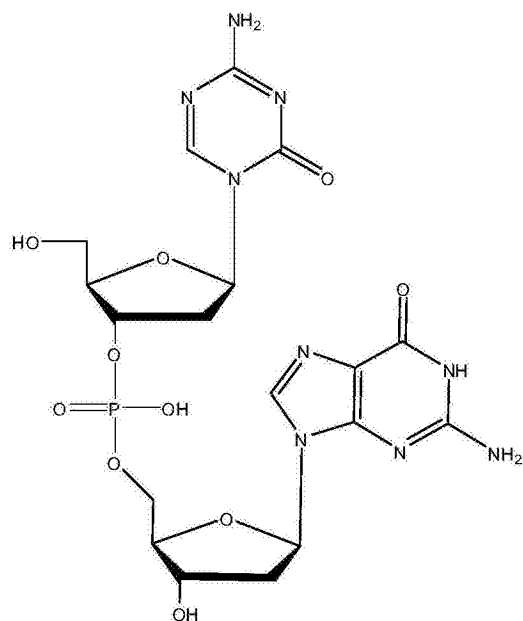
[0050] 在一些实施方案中,本发明提供一种制剂,其包含:a)式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0051] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0052] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数目是1;和b)溶剂,包含:大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇;和c)任选地,药学上可接受的赋形剂。

[0053] 在一些实施方案中,本发明提供一种制剂,其包含:a)下式的化合物或其药学上可接受的盐:

[0054]



I-1:

;

[0055] b) 溶剂, 包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇, 其中该溶剂是基本无水的; 和c) 任选地, 药学上可接受的赋形剂。

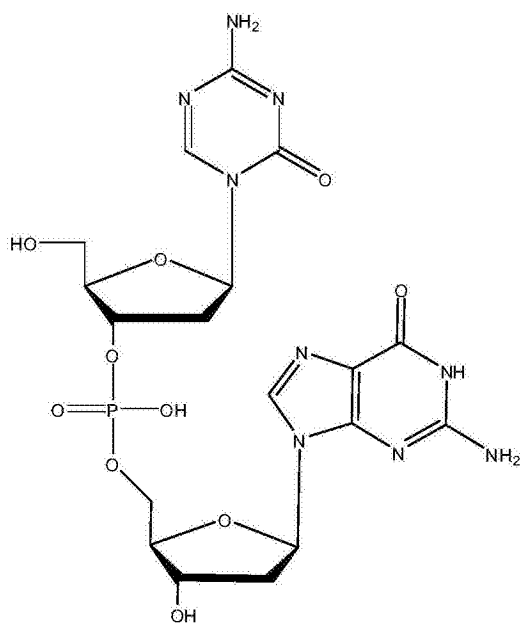
[0056] 在一些实施方案中, 本发明提供一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法, 该方法包括将制剂施用于需要或想要它的受试者, 该制剂包含: a) 治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0057] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0058] 其中L是含磷连接基, 其中L中的磷原子数目是1; b) 溶剂, 包含: 大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇; 和c) 任选地, 药学上可接受的赋形剂。

[0059] 在一些实施方案中, 本发明提供一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法, 该方法包括将制剂施用于需要或想要它的受试者, 该制剂包含: a) 治疗有效量的下式的化合物或其药学上可接受的盐:

[0060]



I-1:

;

[0061] b) 溶剂, 包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇, 其中该溶剂是基本无水的; 和c) 任选地, 药学上可接受的赋形剂。

[0062] 在一些实施方案中, 本发明提供包含式I的化合物或其药学上可接受的盐的制剂:

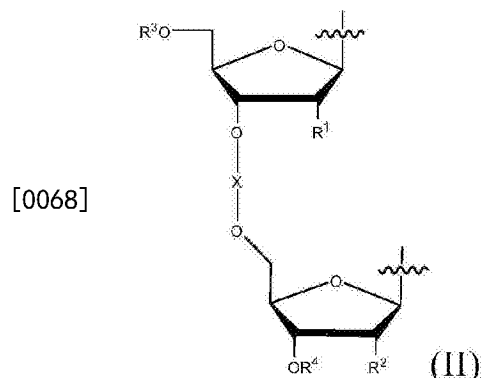
[0063] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I)

[0064] 其中L是含磷连接基, 其中L中的磷原子数目是1。

[0065] L是适用于将5-氮杂胞嘧啶基团与鸟嘌呤基团相连的基团。在一些实施方案中, L包含碳水化合物。在一些实施方案中, L包含超过一种碳水化合物。在一些实施方案中, L包含两种碳水化合物。当L包含超过一种碳水化合物时, 该碳水化合物可以相同或不同。碳水化合物可以为闭环形式的单糖, 例如吡喃糖或呋喃糖型。碳水化合物可以在任意位置被取代或者在任意位置(该位置在该碳水化合物的天然存在形式中将会被氧化)脱氧。在一些实施方案中, 碳水化合物是核糖。在一些实施方案中, 碳水化合物是2-脱氧核糖。该核糖或2-脱氧核糖可以在任意位置被取代。

[0066] L的磷原子可以存在于任何含有磷原子的天然存在的或合成的官能团中。此类官能团的非限制性例子包括磷酸二酯、硫代磷酸二酯、硼烷磷酸二酯和甲基膦酸二酯。

[0067] 在一些实施方案中, L包含式II。在一些实施方案中, L是式II。



[0069] 其中, R^1 和 R^2 独立地为H、OH、烷氧基、烷氧烷氧基、酰氧基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基或卤素; R^3 是H, 或者 R^3 与和 R^3 结合的氧原子一起形成醚、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯; R^4 是H, 或者 R^4 与和 R^4 结合的氧原子一起形成醚、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯; 并且, X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯、硫代磷酸二酯、硼烷磷酸二酯或甲基膦酸二酯。

[0070] 5-氮杂胞嘧啶基团可以连接到L的任一端, 且鸟嘌呤基团可连接到L的另一端, 只要该化合物含有一个5-氮杂胞嘧啶基团和一个鸟嘌呤基团即可。因此, 可以通过交换5-氮杂胞嘧啶基团和鸟嘌呤基团的连接性, 来制备结构异构体。

[0071] R^1 和 R^2 可以相同或不同。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为H、OH、OMe、OEt、OPh、OCH₂CH₂OMe、OCH₂CH₂OEt、OCH₂CH₂OBn、OBn、OAc、OBz、OCOOMe、OCOOEt、OCOOBn、OCONH₂、OCONMe₂、OCONEt₂、OCONBn₂、OCONHMe、OCONHEt、OCONHBn、F、Cl、Br或I。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为H、OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe、OBn或F。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为H或OH。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 为H。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 为OH。

[0072] R^3 和 R^4 可以相同或不同。

[0073] 在一些实施方案中, R^3 是H, 或 R^3 与和 R^3 结合的氧原子一起形成OH、OMe、OEt、OPh、OCH₂CH₂OMe、OCH₂CH₂OEt、OCH₂CH₂OBn、OBn、OAc、OBz、OCOOMe、OCOOEt、OCOOBn、OCONH₂、OCONMe₂、OCONEt₂、OCONBn₂、OCONHMe、OCONHEt或OCONHBn。在一些实施方案中, R^3 是H, 或者 R^3

与和R³结合的氧原子一起形成OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe或OBn。在一些实施方案中，R³是H。

[0074] 在一些实施方案中，R⁴是H，或R⁴与和R⁴结合的氧原子一起形成OH、OMe、OEt、OPh、OCH₂CH₂OMe、OCH₂CH₂OEt、OCH₂CH₂OBn、OBn、OAc、OBz、OCOOMe、OCOOEt、OCOOBn、OCONH₂、OCONMe₂、OCONEt₂、OCONBn₂、OCONHMe、OCONHEt或OCONHBn。在一些实施方案中，R⁴是H，或者R⁴与和R⁴结合的氧原子一起形成OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe或OBn。在一些实施方案中，R⁴是H。

[0075] 在一些实施方案中，X是P(O)OH、P(O)SH、P(→O)BH₃⁻或P(O)Me。在一些实施方案中，X是P(O)OH。在一些实施方案中，X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯。

[0076] 烷基的非限制性例子包括直链、支链和环状烷基。直链烷基的非限制实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

[0077] 支链烷基包括被任意数目的烷基取代的任何直链烷基。支链烷基的非限制性例子包括异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0078] 环状烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。环状烷基也包括稠合的、桥联的和螺-双环，以及更高级的稠合的、桥联的和螺体系。环状烷基可以被任意数目的直链或支链烷基取代。

[0079] 卤代烷基可以是任意数目的卤素原子（例如，氟、氯、溴和碘原子）取代的任何烷基。

[0080] 烷氧基例如可以为被任何烷基取代的氧原子。醚或醚基包括烷氧基。烷氧基的非限制性例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和异丁氧基。

[0081] 烷氧烷氧基例如可以为在任何位置被任何烷氧基所取代的烷氧基。烷氧烷氧基的非限制性例子包括甲氧乙氧基、乙氧乙氧基、乙氧乙氧乙氧基、由任何顺序的甘醇二甲醚衍生的基团和由聚乙二醇衍生的基团。

[0082] 芳基基团可以是杂环或非杂环的。芳基可以是单环或多环的。芳基例如可以被任意数目的烃基、烷基和卤素原子所取代。芳基的非限制性例子包括苯基、甲苯酰基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、苯硫基和呋喃基。

[0083] 芳氧基例如可以为被任何芳基取代的氧原子，例如苯氧基。

[0084] 芳烷基例如可以为被任何芳基取代的任何烷基，例如苄基。

[0085] 芳基烷氧基例如可以为被任何芳烷基取代的氧原子，例如苄氧基。

[0086] 杂环可以为含有非碳的环原子的任何环。杂环例如可以被任意数目的烷基和卤素原子所取代。杂环的非限制性例子包括吡咯、吡咯烷、吡啶、哌啶、琥珀酰胺、马来酰亚胺、吗啉、咪唑、噻吩、呋喃、四氢呋喃、吡喃和四氢吡喃。

[0087] 酰基例如可以为被烃基、烷基、炔氧基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳基烷氧基或杂环所取代的羰基。酰基的非限制性例子包括乙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基、苯氧羰基、甲氧羰基和乙氧羰基。

[0088] 酰氧基可以为被酰基取代的氧原子。酯或酯基包含酰氧基。

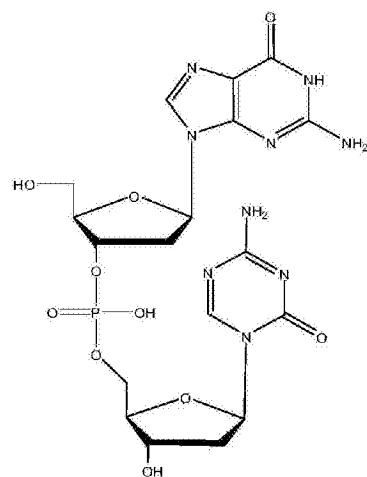
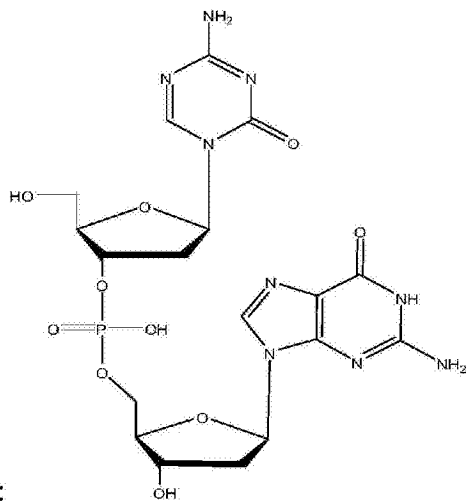
[0089] 碳酸酯基可以为被炔氧羰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳基烷氧羰基所取代的氧原子。

[0090] 氨基甲酸酯基可以为被氨基甲酰基所取代的氧原子，其中氨基甲酰基的氮原子是未取代的或者被烃基、烷基、芳基、杂环基或芳烷基中的一种或多种所单取代或二取代的。当该氮原子是二取代时，两个取代基可以与该氮原子一起形成杂环。

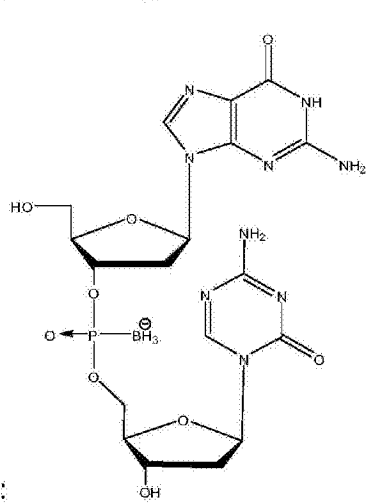
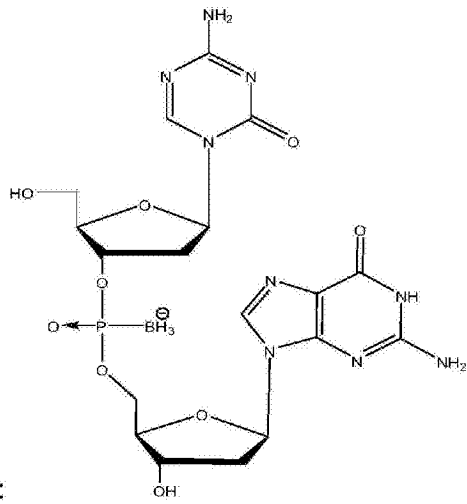
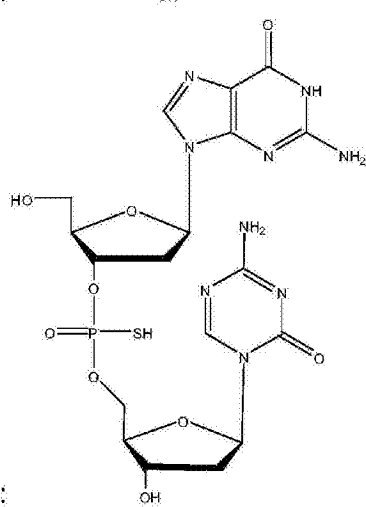
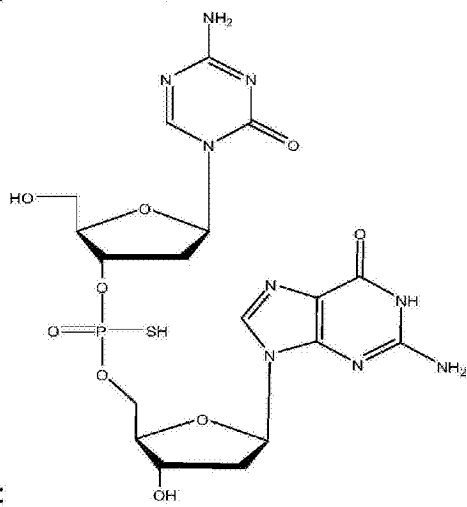
N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、二苄胺、哌嗪、吡啶、吡唑、pipyrrazole、咪唑、吡嗪、pipyrazine、乙二胺、N,N'-二苄基乙二胺、普鲁卡因、氯普鲁卡因、胆碱、二环己胺和N-甲基葡萄糖胺。

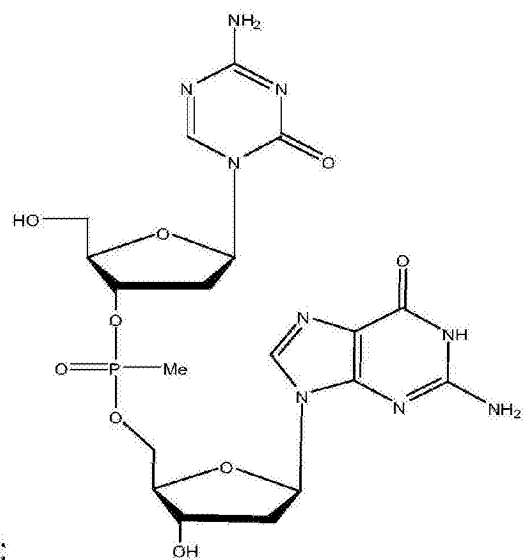
[0100] 合适的铵盐的非限制性例子包括三乙胺盐、二异丙胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、吗啉盐、N-甲基吗啉盐、哌啶盐、N-甲基哌啶盐、N-乙基哌啶盐、二苄胺盐、哌嗪盐、吡啶盐、吡唑盐、pipyrrazole盐、咪唑盐、吡嗪盐、pipyrazine盐、乙二胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、普鲁卡因盐、氯普鲁卡因盐、胆碱盐、二环己胺盐和N-甲基葡萄糖胺盐。

[0101] 式I化合物的非限制性例子包括：



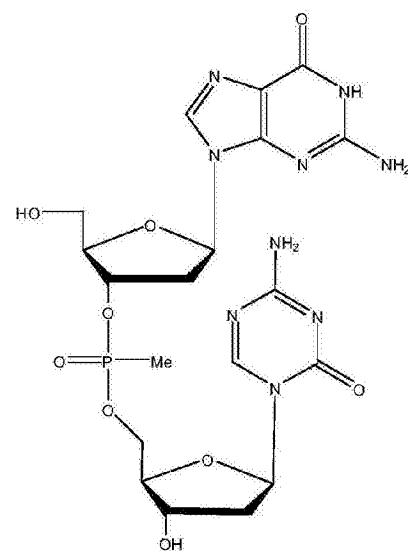
[0102]



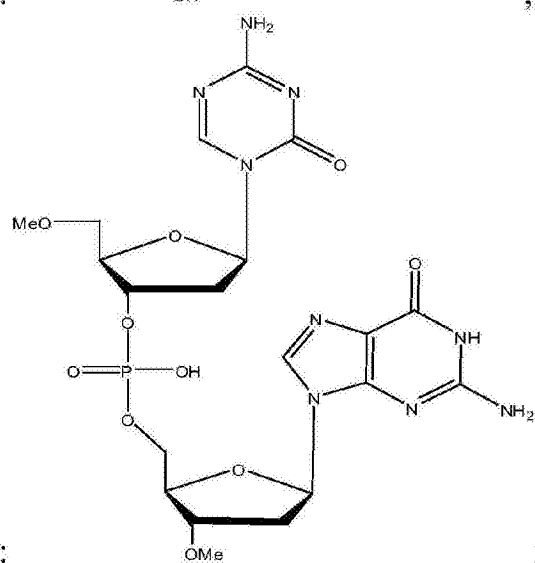


[0103] I-7:

; I-8:

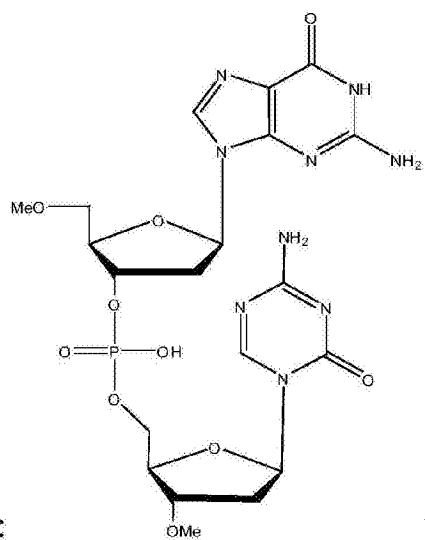


;

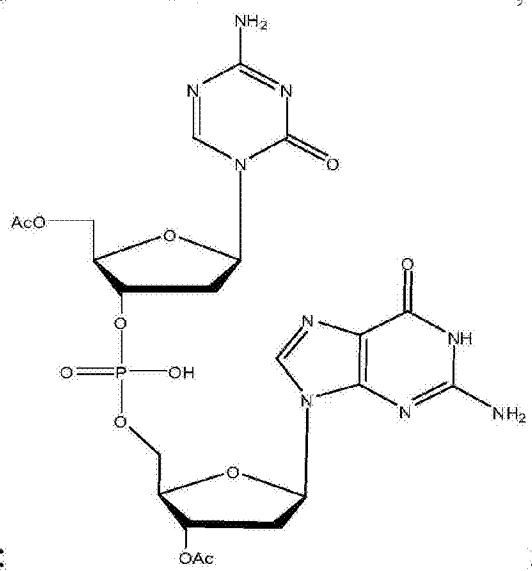
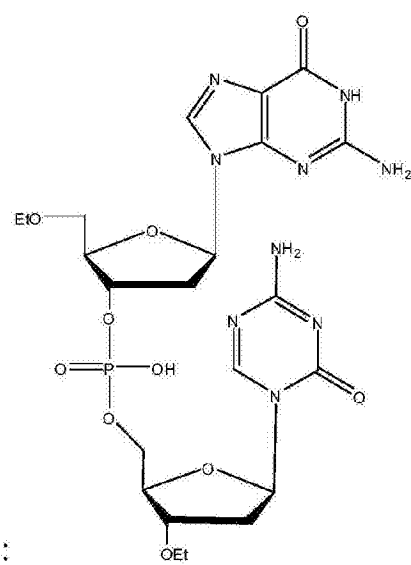
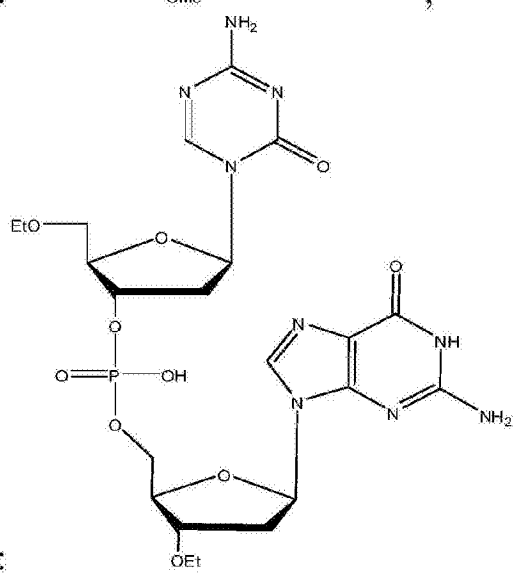


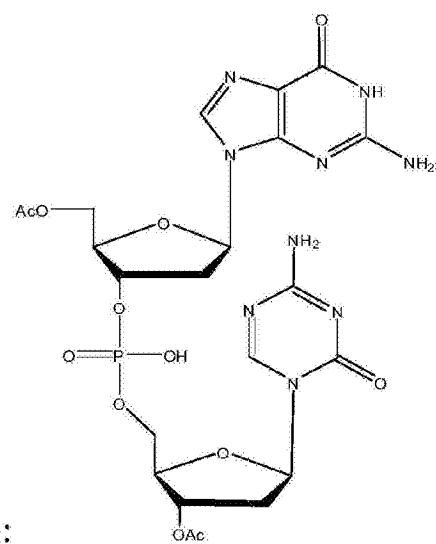
I-9:

;

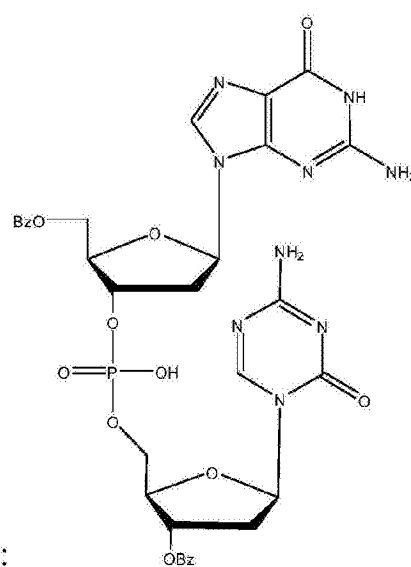
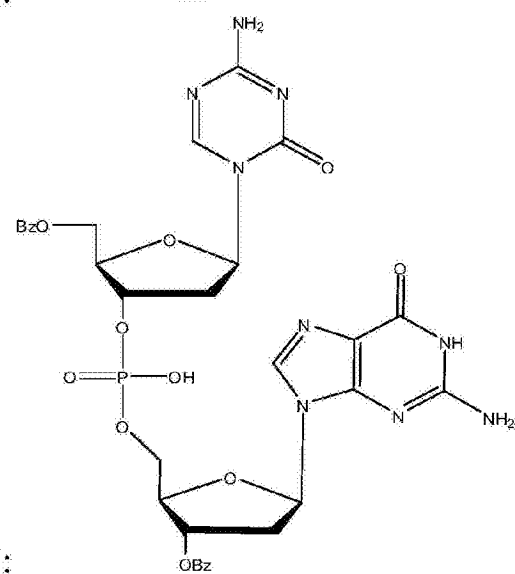
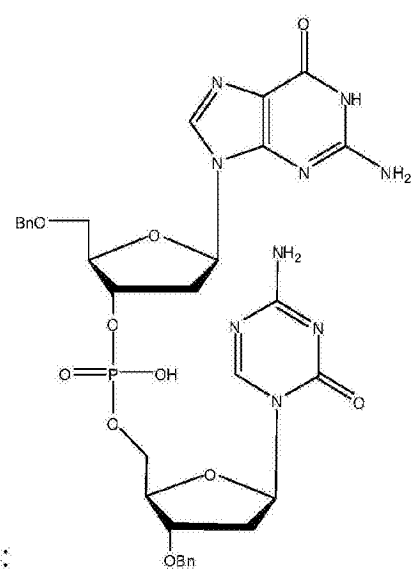
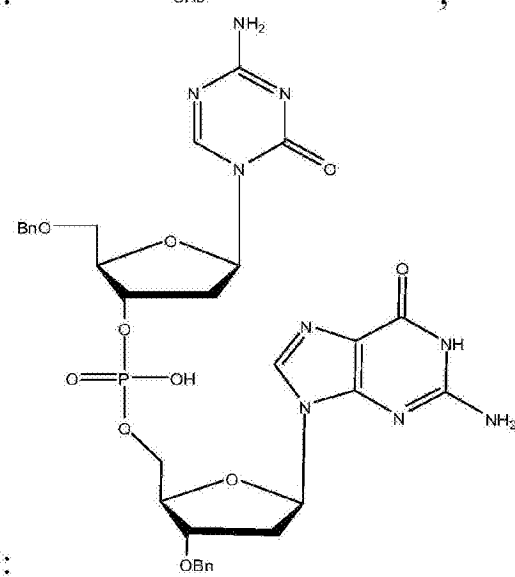


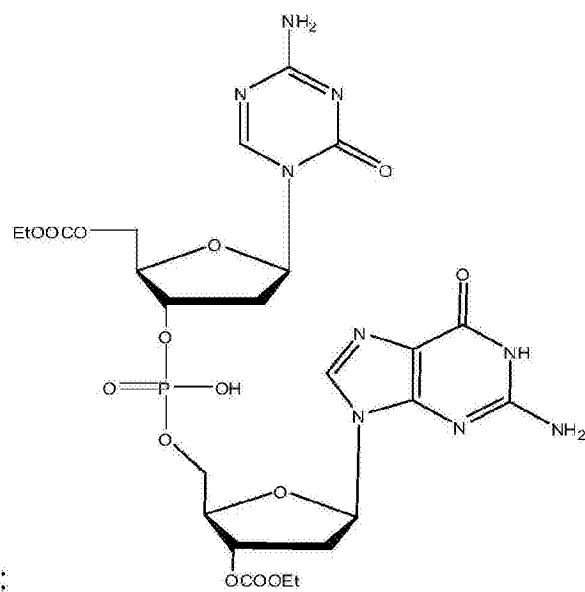
[0104]



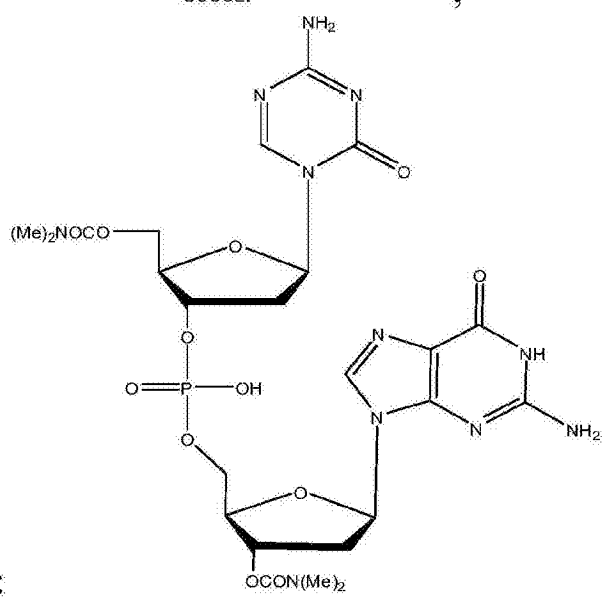
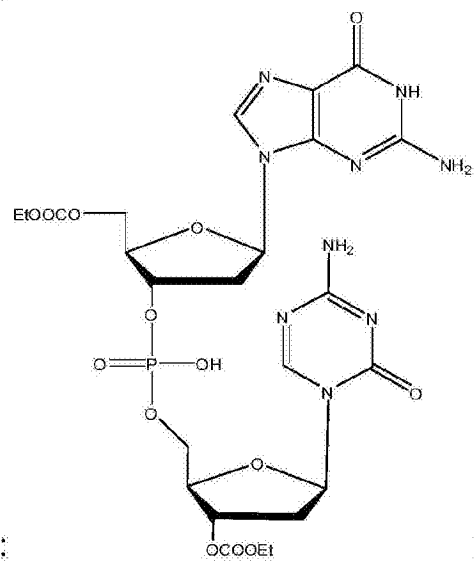


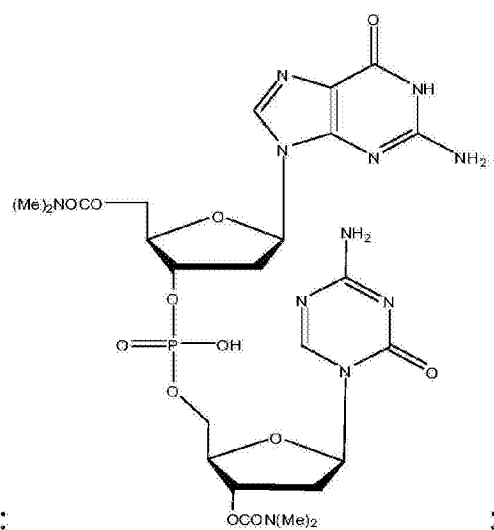
[0105]





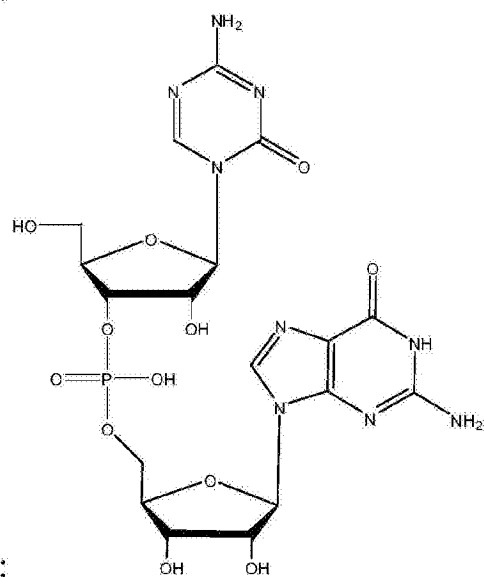
[0106]





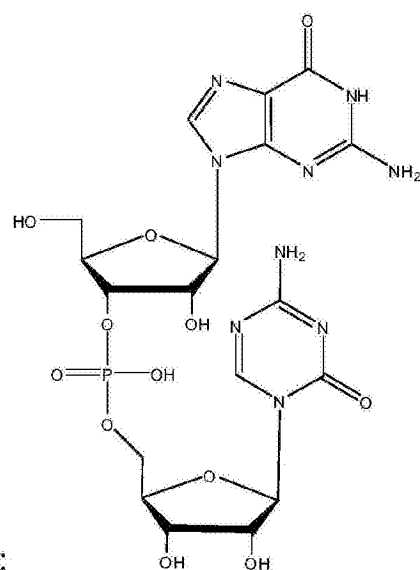
I-22:

;

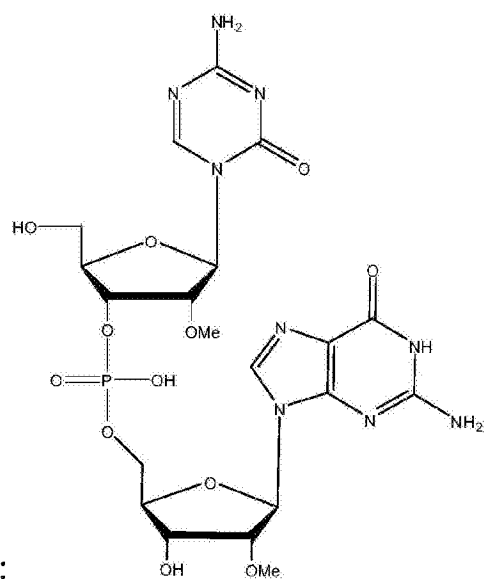


I-23:

; I-24:

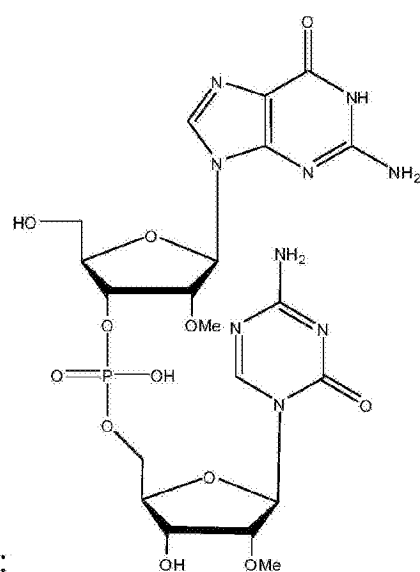


;



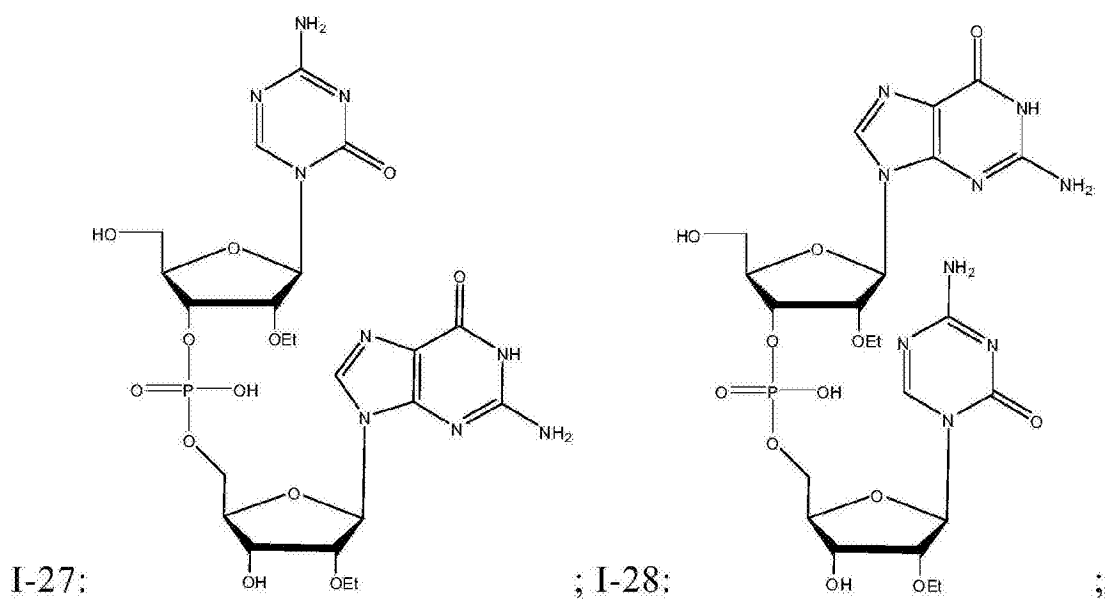
I-25:

; I-26:

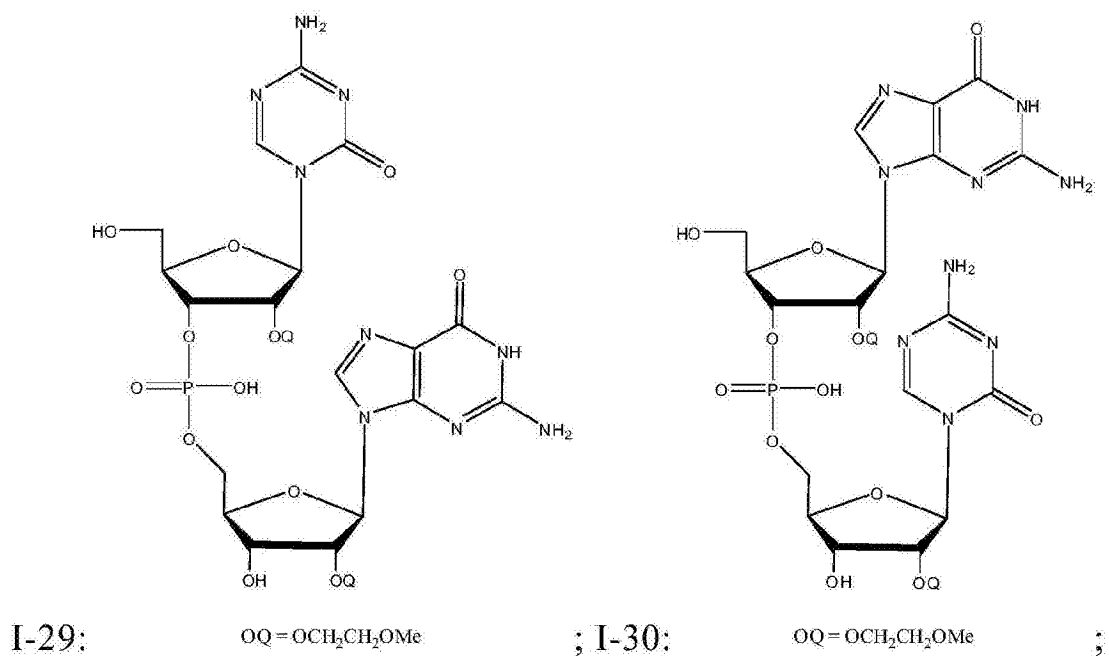


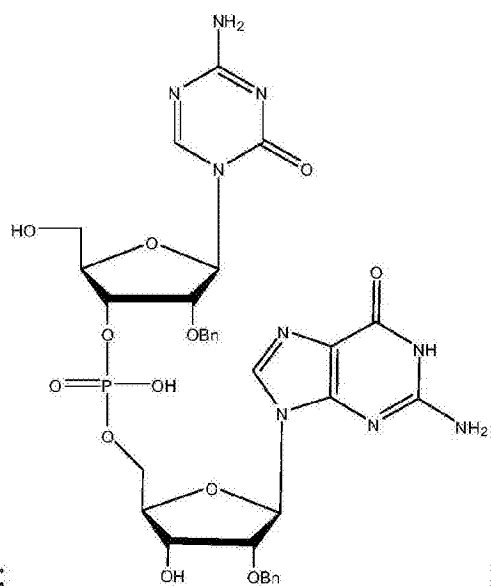
;

[0107]

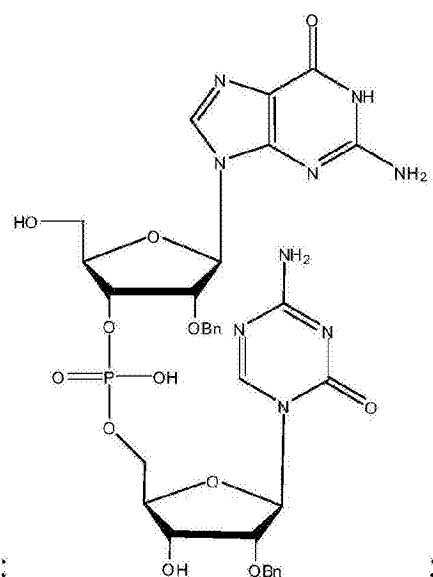


[0108]

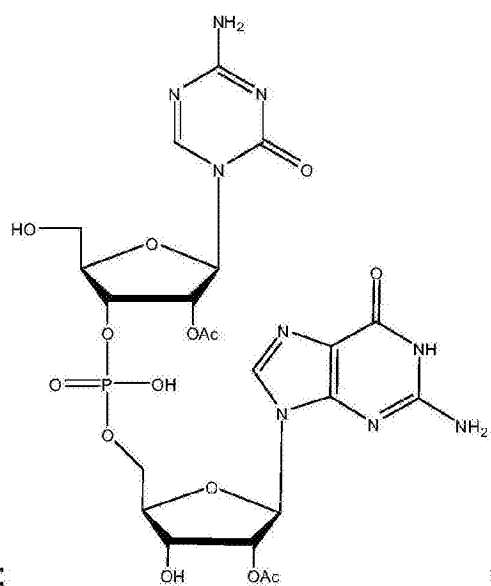




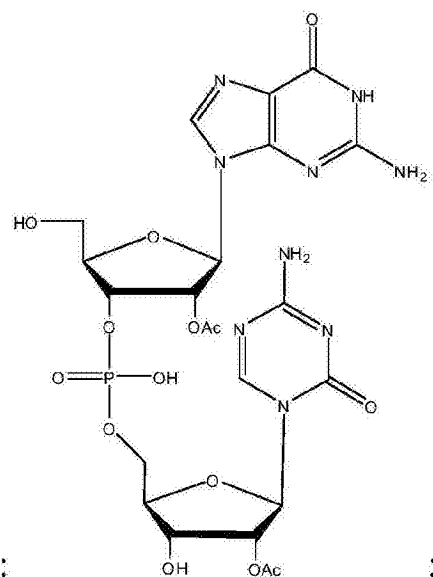
; I-32:

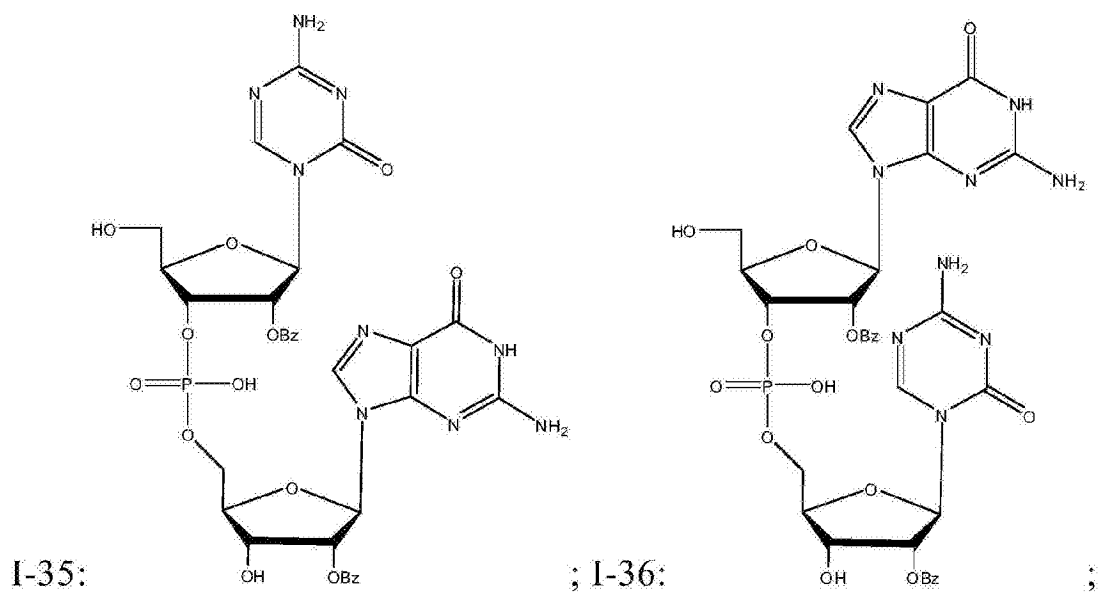


[0109]

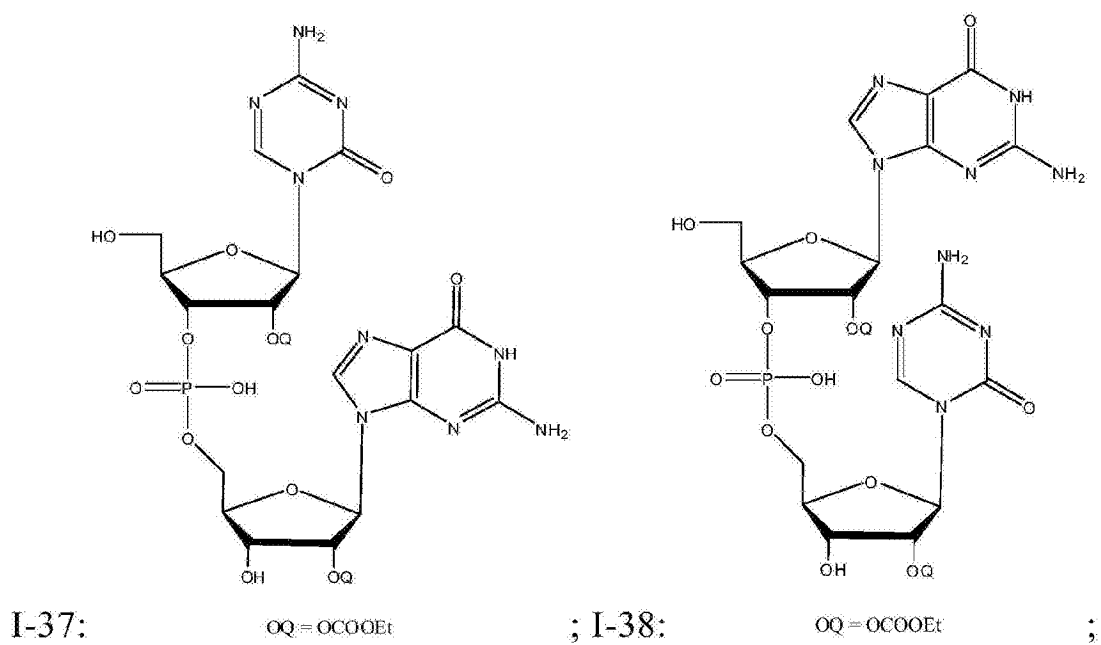


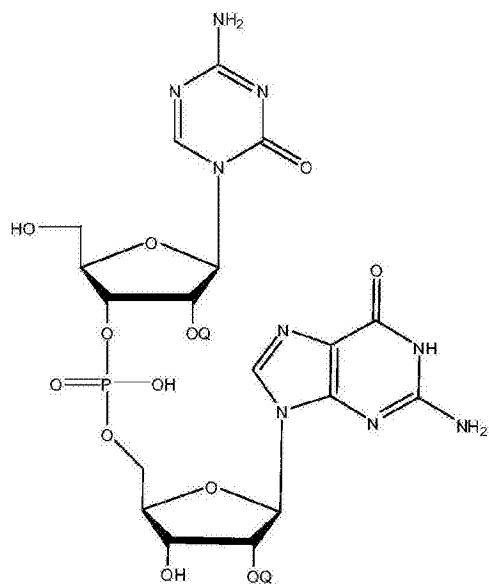
; I-34:





[0110]

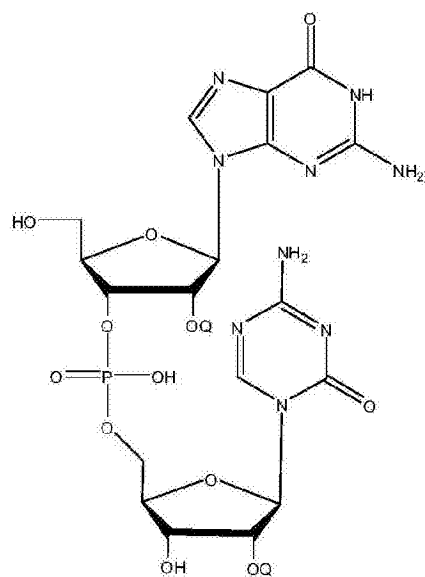




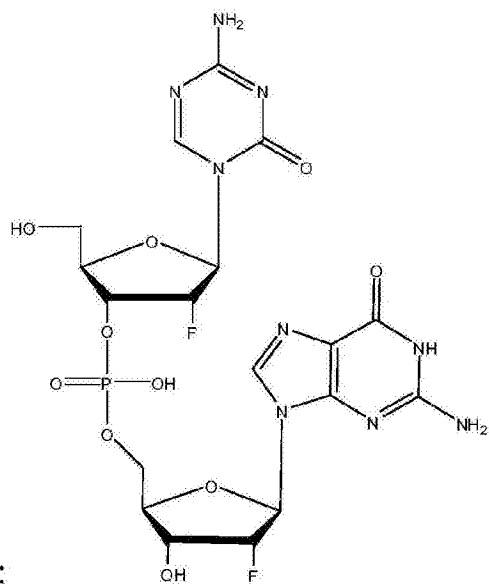
[0111] I-39:

OQ = OCON(Me)₂

; I-40:

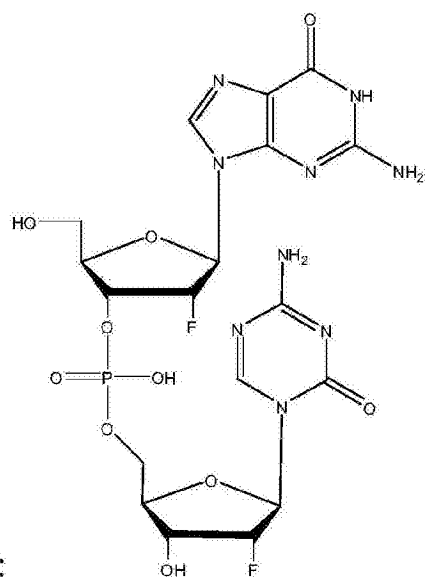
OQ = OCON(Me)₂

;



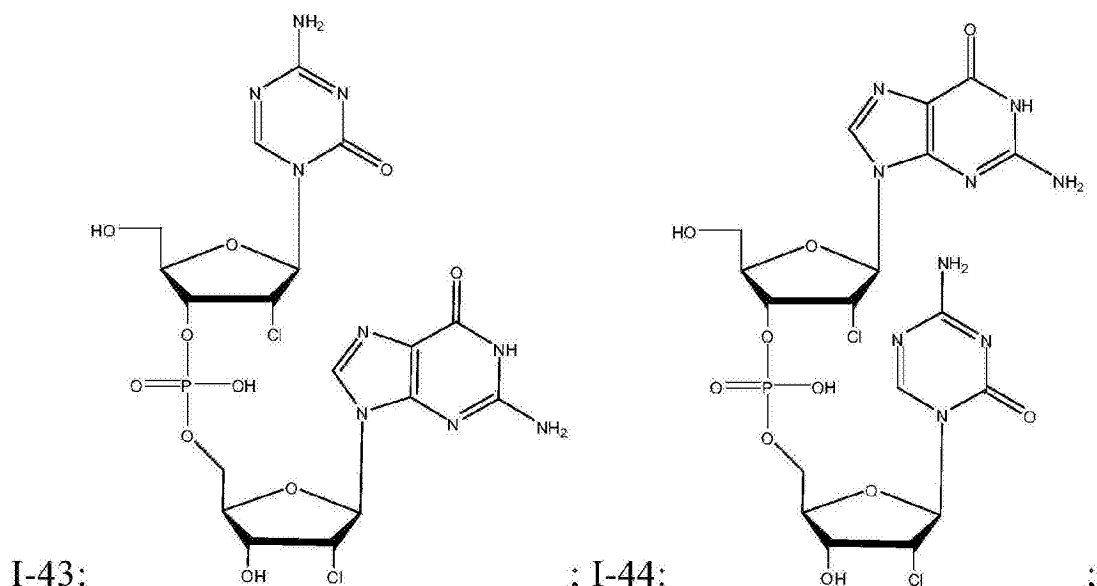
I-41:

; I-42:



;

[0112]



[0113] 和任何前述化合物的药学上可接受的盐。

[0114] 本文中描述的化合物可以通过本领域已知的方法合成,例如溶液相或固相合成。关于本发明化合物的合成的描述,以及关于本发明化合物的作用机理的描述,参见美国专利号7,700,567,其通过引用全部并入本文。

[0115] 本发明的制剂

[0116] 本文中描述的制剂提供药学上有用的组合物,该组合物包含本文中描述的任何化合物,该化合物为具有高溶解度、低注射体积和良好化学稳定性和贮藏期限的形式。这些性质提供了这样的制剂,其保持高百分比的初始效力,并且即使在等于或低于室温下储存延长的时间之后,仍递送治疗有效量的化合物。在一些实施方案中,本发明提供一种制剂,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0117] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0118] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1。在一些实施方案中,本发明提供一种制剂,其包含:a)式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0119] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0120] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1;和b)溶剂,包含:大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇;和c)任选地,药学上可接受的赋形剂。适合用在本发明制剂中的化合物的非限制性例子包括式I的化合物,其中L具有式II。适合用于本发明制剂中的化合物的非限制性例子包括化合物I-(1-44)。

[0121] 制剂可以是化合物在溶剂或溶剂混合物中的溶液或悬浮液。适宜的溶剂的非限制性实例包括丙二醇、甘油、乙醇和上述物质的任意组合。该制剂可制备成非水性制剂。该制剂可以是无水的或基本无水的。

[0122] 溶剂混合物可以基于质量或体积含有一定百分比的丙二醇。在一些实施方案中,丙二醇的百分比可以为至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少大约10%、至少大约20%、至少大约30%、至少大约40%或至少大约50%。在一些实施方案中,丙二醇的百分比可以为至多90%、至多80%、至多70%、至多60%、至多大约90%、至多大约80%、至多大约70%或至多大约60%。在一些实施方案中,丙二醇的百分比可以为30%至

90%、45%至85%、55%至75%、60%至70%、大约30%至大约90%、大约45%至大约85%、大约55%至大约75%或大约60%至大约70%。在一些实施方案中,丙二醇的百分比可以为30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、大约30%、大约35%、大约40%、大约45%、大约50%、大约55%、大约60%、大约65%、大约70%、大约75%、大约80%、大约85%或大约90%。

[0123] 溶剂混合物可以基于质量或体积含有一定百分比的甘油。在一些实施方案中,甘油的百分比可以为至少5%、至少10%、至少15%、至少25%、至少30%、至少大约5%、至少大约10%、至少大约15%、至少大约25%或至少大约30%。在一些实施方案中,甘油的百分比可以为至多70%、至多60%、至多5%、至多40%、至多30%、至多大约70%、至多大约60%、至多大约50%、至多大约40%或至多大约30%。在一些实施方案中,甘油的百分比可以为0%至50%、5%至45%、15%至35%、20%至30%、0%至大约50%、大约5%至大约45%、大约15%至大约35%或大约20%至大约30%。在一些实施方案中,甘油的百分比可以为0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、大约5%、大约10%、大约15%、大约20%、大约25%、大约30%、大约35%、大约40%、大约45%或大约50%。

[0124] 溶剂混合物可以基于质量或体积含有一定百分比的乙醇。在一些实施方案中,乙醇的百分比可以为至少1%、至少3%、至少5%、至少10%、至少15%、至少大约1%、至少大约3%、至少大约5%、至少大约10%或至少大约15%。在一些实施方案中,乙醇的百分比可以为至多30%、至多25%、至多20%、至多15%、至多10%、至多大约30%、至多大约25%、至多大约20%、至多大约15%或至多大约10%。在一些实施方案中,乙醇的百分比可以为0%至30%、0%至25%、0%至20%、5%至15%、0%至大约30%、0%至大约25%、0%至大约20%或大约5%至大约15%。在一些实施方案中,乙醇的百分比可以为0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、大约1%、大约2%、大约3%、大约4%、大约5%、大约6%、大约7%、大约8%、大约9%、大约10%、大约11%、大约12%、大约13%、大约14%或大约15%。

[0125] 在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物包含45%至85%的丙二醇、5%至45%的甘油和0%至30%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物包含大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物基本由45%至85%的丙二醇、5%至45%的甘油和0%至30%的乙醇组成。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物基本由大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇组成。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物是45%至85%的丙二醇、5%至45%的甘油和0%至30%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物是大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇。

[0126] 在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物包含55%至75%的丙二醇、15%至35%的甘油和0%至20%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物包含大约55%至大约75%的丙二醇、大约15%至大约35%的甘油和0%至大约20%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物基本由55%至75%的丙二醇、15%至35%的甘油和0%至20%的乙醇组成。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物基本由大约55%至大约75%的丙二醇、大约15%至大约35%的甘油和0%至大约20%的乙醇组成。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物是55%至75%的丙二醇、15%至35%的甘油和0%至20%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂

混合物是大约55%至大约75%的丙二醇、大约15%至大约35%的甘油和0%至大约20%的乙醇。

[0127] 在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物包含60%至70%的丙二醇、20%至30%的甘油和5%至15%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物包含大约60%至大约70%的丙二醇、大约20%至大约30%的甘油和大约5%至大约15%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物基本由60%至70%的丙二醇、20%至30%的甘油和5%至15%的乙醇组成。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物基本由大约60%至大约70%的丙二醇、大约20%至大约30%的甘油和大约5%至大约15%的乙醇组成。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物是60%至70%的丙二醇、20%至30%的甘油和5%至15%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物是大约60%至大约70%的丙二醇、大约20%至大约30%的甘油和大约5%至大约15%的乙醇。

[0128] 在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物包含65%的丙二醇、25%的甘油和10%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物基本由65%的丙二醇、25%的甘油和10%的乙醇组成。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物基本由大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇组成。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物是65%的丙二醇、25%的甘油和10%的乙醇。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物是大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇。

[0129] 制剂可以按无水或基本无水的形式来制备、储存、运输和处理。可以在制备制剂之前将溶剂进行干燥,并且可以将化合物进行干燥,例如通过冻干。在制备、储存、运输或处理过程中可以使用干燥剂或除湿剂,以调节水含量。干燥剂的非限制性例子包括硅胶、硫酸钙、氯化钙、磷酸钙、氯化钠、碳酸氢钠、硫酸钠、磷酸钠、蒙脱石、分子筛(珠或粉末化的)、氧化铝、二氧化钛、氧化锆和焦磷酸钠。干燥剂可以直接与制剂接触,以具有渗透膜的包装的形式插入到制剂中,或者与制剂一起储存在密封的环境如干燥器中,使得干燥剂和制剂同时暴露于相同的受控气氛下。干燥剂可以从制剂中除去,例如,通过过滤或插管。此外,制剂可以储存在受控气氛内的密闭容器中,该受控气氛基本上由氮气或氩气组成,或富含氮气或氩气。

[0130] 无水或基本上无水的条件有利于本文中公开的制剂在室温和低温下的储存期限。该优点减少了与制剂的储存、运输以及变质相关的成本,提高了储存和处理的便利性,并且避免了对施用冷制剂的需要,从而改善了受试者对本发明制剂的方案的可耐受性和顺应性。

[0131] 制剂可进一步包含药学上可接受的赋形剂。赋形剂的非限制性例子包括甘露醇、山梨醇、乳糖、右旋糖和环糊精。可以加入赋形剂来调节该制剂的密度、流变学、均匀性和粘度。

[0132] 制剂可以包含酸性或碱性的赋形剂来调节制剂的酸度或碱度。适用于提高制剂酸度的酸的非限制性例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、硝酸、抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、草酸、甲酸、苯磺酸、苯甲酸、马来酸、谷氨酸、琥珀酸、天冬氨酸、泛影酸和乙酸。适用于提高制剂碱度的碱的非限制性例子包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钠、磷酸钾、乙酸钠、苯甲酸钠、四丁基醋酸铵、四丁基苯甲酸铵和三烷基胺。多官能性赋形剂,如乙二胺四乙酸(EDTA)或其盐,也可以用于调节酸度或碱度。

[0133] 本文公开的化合物可以按任意量存在于制剂中。在一些实施方案中,所述化合物以1mg/mL至130mg/mL、10mg/mL至130mg/mL、40mg/mL至120mg/mL、80mg/mL至110mg/mL、约1mg/mL至约130mg/mL、约10mg/mL至约130mg/mL、约40mg/mL至约120mg/mL或约80mg/mL至约110mg/mL的浓度存在。在一些实施方案中,所述化合物以10mg/mL、20mg/mL、30mg/mL、40mg/mL、50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL、150mg/mL、160mg/mL、170mg/mL、180mg/mL、190mg/mL、200mg/mL、约10mg/mL、约20mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL、约60mg/mL、约70mg/mL、约80mg/mL、约90mg/mL、约100mg/mL、约110mg/mL、约120mg/mL、约130mg/mL、约140mg/mL、约150mg/mL、大约160mg/mL、约170mg/mL、约180mg/mL、约190mg/mL或约200mg/mL的浓度存在。在一些实施方案中,所述化合物以100mg/mL的浓度存在。在一些实施方案中,所述化合物以约100mg/mL的浓度存在。

[0134] 可以通过将本文所述的化合物与溶剂或溶剂混合物接触来制备制剂。或者,该化合物可以与一种溶剂接触,随后可以混合物形式或顺序加入其它溶剂。当最终制剂是溶液时,可以在对于制备而言实用的该过程的任何步骤时实现完全溶剂化。可以在对于制备而言实用的任何步骤时,将任选的赋形剂加入到制剂中。

[0135] 可以任选地通过搅拌、加热或延长溶解时间来促进该制剂的制备。搅拌的非限制性例子包括振摇、超声处理、混合、搅拌、涡旋及其组合。

[0136] 在一些实施方案中,任选地将制剂灭菌。灭菌技术的非限制性例子包括过滤、化学消毒、辐照和加热。

[0137] 本发明的制剂对于维持治疗化合物和延缓在储存和处理期间的分解是有效的,从而维持该化合物及其制剂的效力。

[0138] 储存条件的一个例子是在2-8℃下将本发明的制剂储存一段时间内,例如一天、一周、一个月、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月、约一年或超过一年。在一些实施方案中,在2-8℃下储存3个月后,所述制剂保留约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的效力。

[0139] 储存条件的一个例子是在25℃和60%相对湿度下将本发明的制剂储存一段时间,例如一天、一周、一个月、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月、约一年或超过一年。在一些实施方案中,在25℃和60%相对湿度下储存3个月后,所述制剂保留约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的效力。

[0140] 根据本发明使用的二甲基亚砜(DMSO)

[0141] 根据本发明使用DMSO作为溶剂,可减少本体溶液和填充体积(本体和填充体积可减少至使用水性体系的那些的五分之一),并消除时间和温度对规模扩大的限制。此外,使用基本无水的DMSO大大提高了稳定性;水浓度的增加与稳定性的下降有关(如图4中所示,其显示式I-1化合物的钠盐当在DMSO或DMSO/水(注射用水,“WFI”)中在25℃/60%RH下储存24小时时,总相关物质的变化%)。

[0142] 根据本发明可以使用任何DMSO来源。在一些实施方案中,DMSO的来源适合于医疗卫生和药物递送应用,例如,符合美国药典(USP)或欧洲药典(Ph.Eur)专著,或者在cGMP和API指导原则下制备。根据本发明,可以使用诸如无水的、分析级、HPLC级或制药溶剂(Pharma Solvent)的等级。

[0143] 在一些实施方案中,根据本发明使用的DMSO具有低水平的杂质,例如根据KF确定的<0.2%的水、<0.01%的不挥发残留物和/或<0.1%的相关化合物。

[0144] 在一些实施方案中,可使用DMSO的等排物代替DMSO。在一些实施方案中,DMSO的等排物为其中一个或多个原子被同源同位素所代替的物质,例如氢被氘代替。

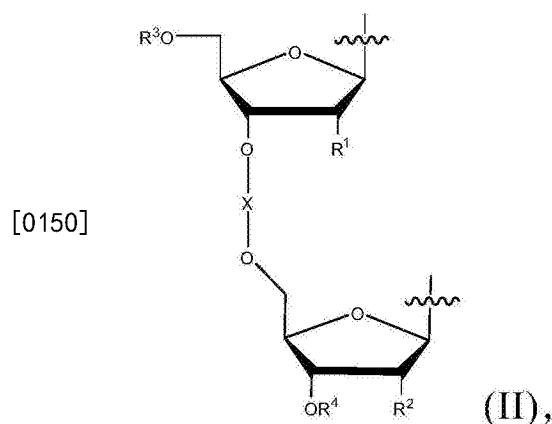
[0145] 进一步的实施方案

[0146] 实施方案1.一种制剂,包含:a) 式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0147] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0148] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1;和b) 溶剂,包含:大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇;和c) 任选地,药学上可接受的赋形剂。

[0149] 实施方案2.实施方案1的制剂,其中L是式(II)



[0151] 其中, R^1 和 R^2 独立地为H、OH、烷氧基、烷氧烷氧基、酰氧基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基或卤素; R^3 是H,或者 R^3 与和 R^3 结合的氧原子一起形成醚、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯; R^4 是H,或者 R^4 与和 R^4 结合的氧原子一起形成醚、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯;并且,X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯、硫代磷酸二酯、硼烷磷酸二酯或甲基膦酸二酯。

[0152] 实施方案3.实施方案2的制剂,其中 R^1 和 R^2 独立地为H、OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe、OBn或F。

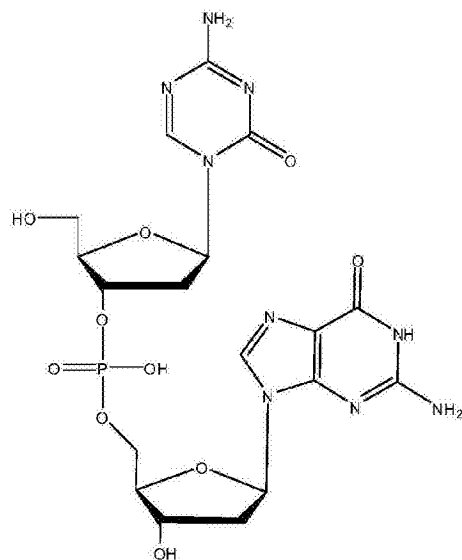
[0153] 实施方案4.实施方案2和3中任一项的制剂,其中X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯。

[0154] 实施方案5.实施方案2-4中任一项的制剂,其中 R^1 和 R^2 是H。

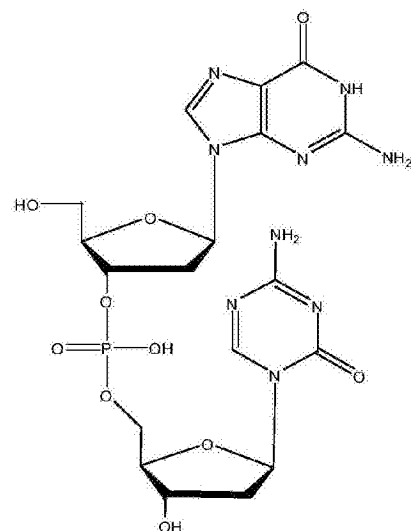
[0155] 实施方案6.实施方案1-5中任一项的制剂,其中式I的化合物是I-(1-44)中的任意一个。

[0156] 实施方案7.实施方案1-6中任一项的制剂,其中式I的化合物是:

[0157]



或 I-2:



[0158] 实施方案8.实施方案1-7中任一项的制剂,其中所述溶剂包含:大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇。

[0159] 实施方案9.实施方案1-8中任一项的制剂,其中所述制剂是基本无水的。

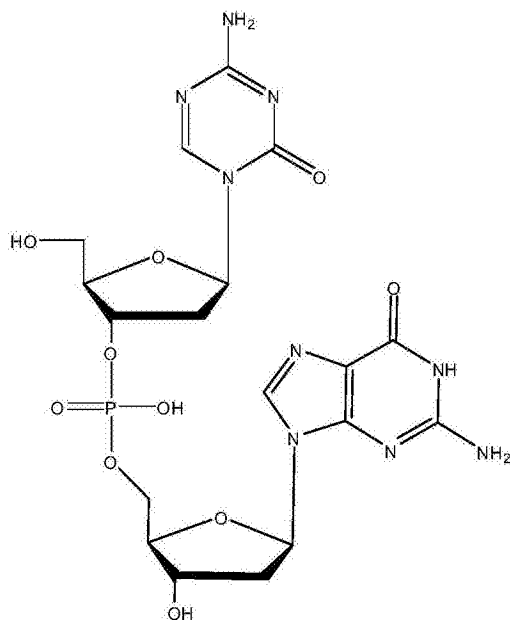
[0160] 实施方案10.实施方案1-9中任一项的制剂,其中所述化合物以大约10mg/mL至大约130mg/mL的浓度存在。

[0161] 实施方案11.实施方案1-10中任一项的制剂,其中所述制剂是溶液。

[0162] 实施方案12.实施方案1-11中任一项的制剂,其中所述制剂在2-8℃下储存3个月后,保留大约95%的效力;或者在25℃和60%相对湿度下储存3个月后,保留大约68%的效力。

[0163] 实施方案13.一种制剂,包含:a) 下式的化合物:

[0164]



[0165] 或其药学上可接受的盐;b) 溶剂,包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇,其中所述溶剂是基本无水的;和c) 任选地,药学上可接受的赋形剂。

[0166] 实施方案14.实施方案13的制剂,其中所述化合物作为钠盐存在。

[0167] 实施方案15.实施方案13和14中任一项的制剂,其中所述溶剂是65%的丙二醇、25%的甘油和10%的乙醇。

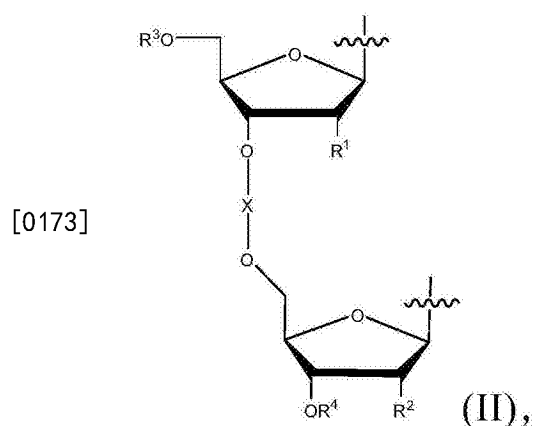
[0168] 实施方案16.实施方案13-15中任一项的制剂,其中所述化合物以大约100mg/mL的浓度存在。

[0169] 实施方案17.一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法,该方法包括将制剂施用于需要或想要它的受试者,所述制剂包含:a) 治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0170] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0171] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1;和b) 溶剂,包含:大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇;和c) 任选地,药学上可接受的赋形剂。

[0172] 实施方案18.实施方案17的方法,其中L是式(II)



[0174] 其中, R^1 和 R^2 独立地为H、OH、烷氧基、烷氧烷氧基、酰氧基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基或卤素; R^3 是H,或者 R^3 与和 R^3 结合的氧原子一起形成醚、酯或氨基甲酸酯; R^4 是H,或者 R^4 与和 R^4 结合的氧原子一起形成醚、酯或氨基甲酸酯;并且,X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯、硫代磷酸二酯、硼烷磷酸二酯或甲基膦酸二酯。

[0175] 实施方案19.实施方案18的方法,其中 R^1 和 R^2 独立地为H、OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe、OBn或F。

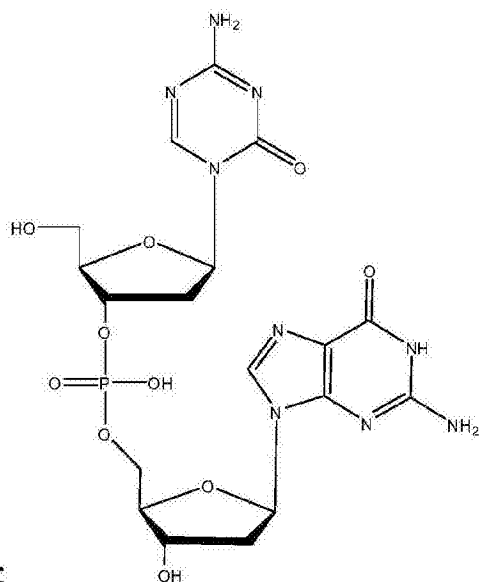
[0176] 实施方案20.实施方案18或19中任一项的方法,其中X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯。

[0177] 实施方案21.实施方案18-20中任一项的方法,其中 R^1 和 R^2 是H。

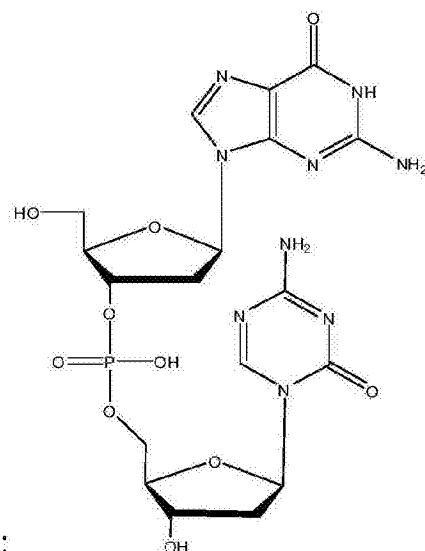
[0178] 实施方案22.实施方案17-21中任一项的方法,其中式I的化合物是I-(1-44)中的任意一个。

[0179] 实施方案23.实施方案17-22中任一项的方法,其中式I的化合物是:

[0180]



或 I-2:



[0181] 实施方案24. 实施方案17-23中任一项的方法, 其中所述溶剂包含: 大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇。

[0182] 实施方案25. 实施方案17-24中任一项的方法, 其中所述制剂是基本无水的。

[0183] 实施方案26. 实施方案17-25中任一项的方法, 其中所述化合物以大约10mg/mL至大约130mg/mL的浓度存在。

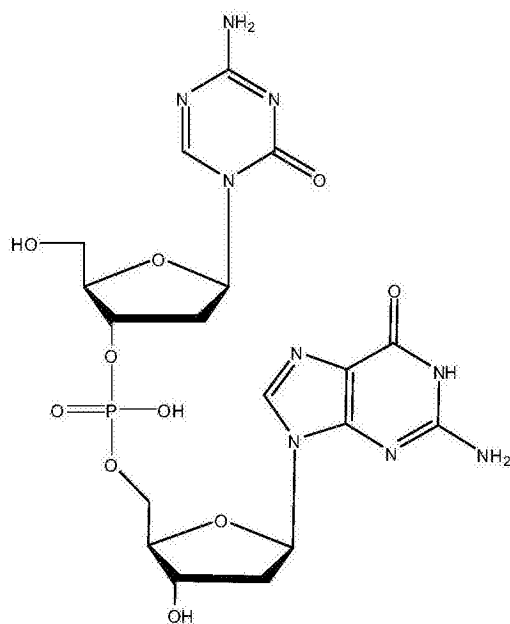
[0184] 实施方案27. 实施方案17-26中任一项的方法, 其中所述制剂是溶液。

[0185] 实施方案28. 实施方案17-27中任一项的方法, 其中所述骨髓增生异常综合征是急性髓样白血病 (AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL) 或慢性髓性白血病 (CML)。

[0186] 实施方案29. 实施方案17-28中任一项的方法, 其中所述施用是皮下的。

[0187] 实施方案30. 一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法, 该方法包括将制剂施用于需要或想要它的受试者, 所述制剂包含: a) 治疗有效量的下式化合物:

[0188]



[0189] 或其药学上可接受的盐;b) 溶剂, 包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇, 其中所述溶剂是基本无水的; 和c) 任选地, 药学上可接受的赋形剂。

[0190] 实施方案31. 实施方案30的方法, 其中所述骨髓增生异常综合征是急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL) 或慢性髓性白血病(CML)。

[0191] 实施方案32. 实施方案30和31中任一项的方法, 其中所述化合物作为钠盐存在。

[0192] 实施方案33. 实施方案30-32中任一项的方法, 其中所述溶剂是65%的丙二醇、25%的甘油和10%的乙醇。

[0193] 实施方案34. 实施方案30-33中任一项的方法, 其中所述化合物以大约100mg/mL的浓度存在。

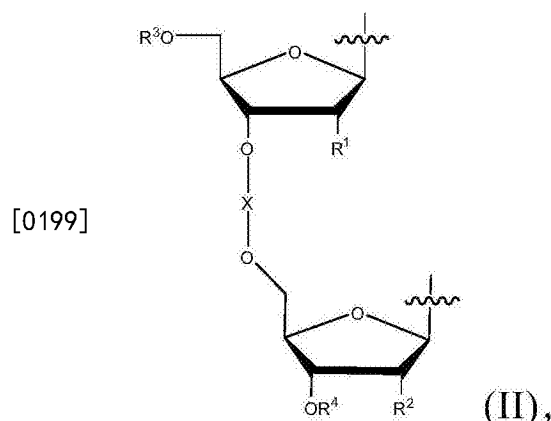
[0194] 实施方案35. 实施方案30-34中任一项的方法, 其中所述施用是皮下的。

[0195] 实施方案36. 化合物在制备用于治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的药物中的用途, 所述药物包含:a) 治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0196] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0197] 其中L是含磷连接基, 其中L中的磷原子数为1;b) 溶剂, 包含: 大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇; 和c) 任选地, 药学上可接受的赋形剂。

[0198] 实施方案37. 实施方案36的用途, 其中L是式(II)



[0200] 其中, R^1 和 R^2 独立地为H、OH、烷氧基、烷氧烷氧基、酰氧基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基或卤素; R^3 是H, 或者 R^3 与和 R^3 结合的氧原子一起形成醚、酯或氨基甲酸酯; R^4 是H, 或者 R^4 与和 R^4 结合的氧原子一起形成醚、酯或氨基甲酸酯; 并且, X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯、硫代磷酸二酯、硼烷磷酸二酯或甲基膦酸二酯。

[0201] 实施方案38. 实施方案37的用途, 其中 R^1 和 R^2 独立地为H、OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe、OBn或F。

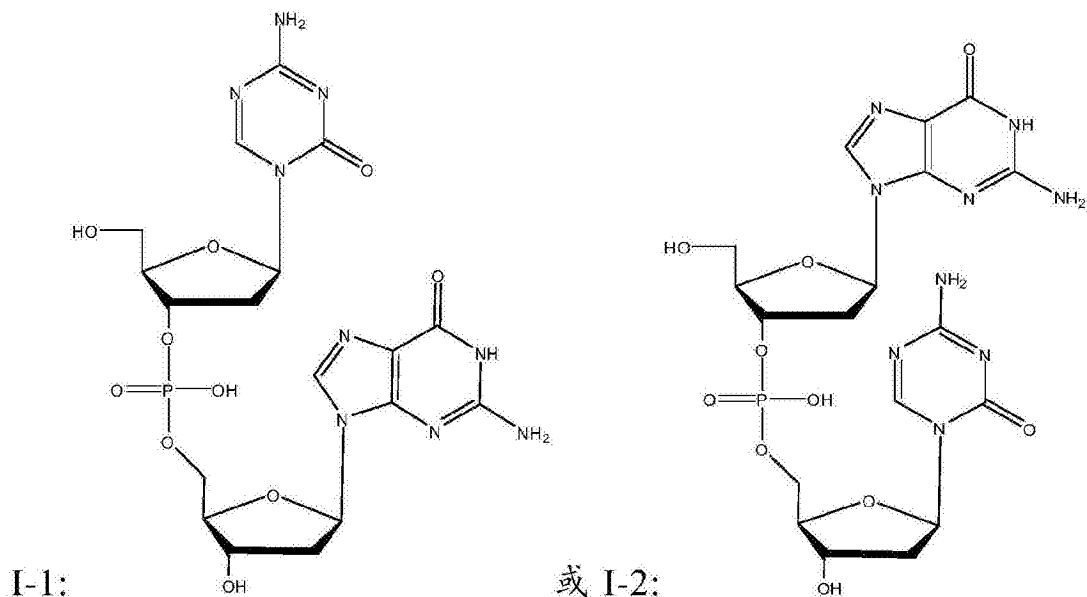
[0202] 实施方案39. 实施方案37或38中任一项的用途, 其中X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯。

[0203] 实施方案40. 实施方案37-39中任一项的用途, 其中 R^1 和 R^2 是H。

[0204] 实施方案41. 实施方案36-40中任一项的用途, 其中式I的化合物是I-(1-44)中的任意一个。

[0205] 实施方案42.实施方案36-41中任一项的用途,其中式I的化合物是:

[0206]



[0207] 实施方案43.实施方案36-42中任一项的用途,其中所述溶剂包含:大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇。

[0208] 实施方案44.实施方案36-43中任一项的用途,其中所述药物是基本无水的。

[0209] 实施方案45.实施方案36-44中任一项的用途,其中所述化合物以大约10mg/mL至大约130mg/mL的浓度存在。

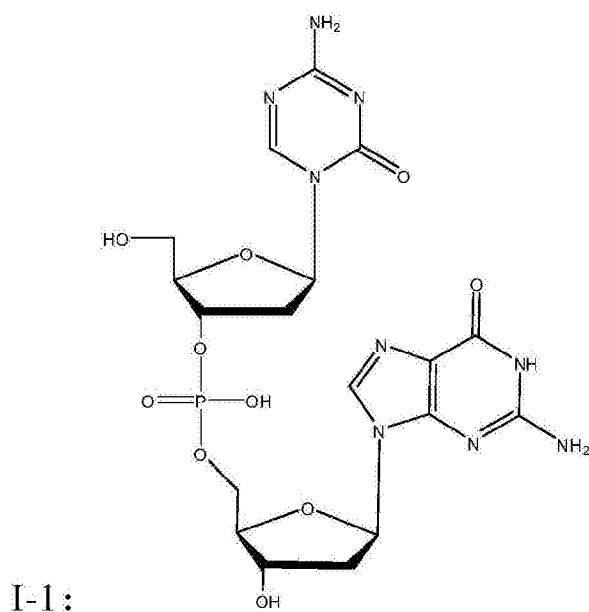
[0210] 实施方案46.实施方案36-45中任一项的用途,其中所述药物是溶液。

[0211] 实施方案47.实施方案36-46中任一项的用途,其中所述骨髓增生异常综合征是急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)或慢性髓性白血病(CML)。

[0212] 实施方案48.实施方案36-47中任一项的用途,其中所述药物适合于皮下给药。

[0213] 实施方案49.化合物在制备用于治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的药物中的用途,所述药物包含:a)治疗有效量的下式化合物:

[0214]



[0215] 或其药学上可接受的盐；b) 溶剂，包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇，其中所述溶剂是基本无水的；和c) 任选地，药学上可接受的赋形剂。

[0216] 实施方案50. 实施方案49的用途，其中所述骨髓增生异常综合征是急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)或慢性髓性白血病(CML)。

[0217] 实施方案51. 实施方案49和50中任一项的用途，其中该化合物作为钠盐存在。

[0218] 实施方案52. 实施方案49-51中任一项的用途，其中所述溶剂是65%的丙二醇、25%的甘油和10%的乙醇。

[0219] 实施方案53. 实施方案49-52中任一项的用途，其中所述化合物以大约100mg/mL的浓度存在。

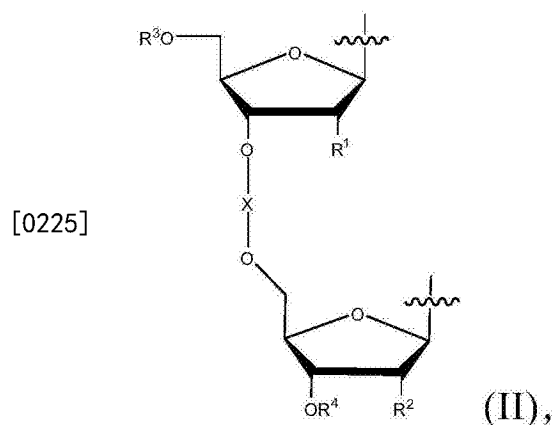
[0220] 实施方案54. 实施方案49-53中任一项的用途，其中所述药物适合于皮下给药。

[0221] 实施方案55. 用于治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的化合物，该化合物包括：治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐：

[0222] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I)，

[0223] 其中L是含磷连接基，其中L中的磷原子数为1，其中该化合物是在溶剂中提供的，所述溶剂包含：大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇，且任选地与药学上可接受的赋形剂一起。

[0224] 实施方案56. 实施方案55的化合物，其中L是式(II)



[0226] 其中， R^1 和 R^2 独立地为H、OH、烷氧基、烷氧烷氧基、酰氧基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基或卤素； R^3 是H，或者 R^3 与和 R^3 结合的氧原子一起形成醚、酯或氨基甲酸酯； R^4 是H，或者 R^4 与和 R^4 结合的氧原子一起形成醚、酯或氨基甲酸酯；并且，X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯、硫代磷酸二酯、硼烷磷酸二酯或甲基磷酸二酯。

[0227] 实施方案57. 实施方案56的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立地为H、OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe、OBn或F。

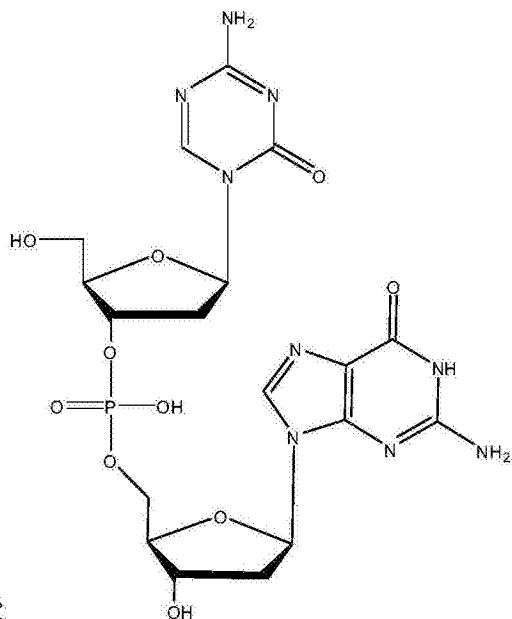
[0228] 实施方案58. 实施方案56和57中任一项的化合物，其中X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯。

[0229] 实施方案59. 实施方案56-58中任一项的化合物，其中 R^1 和 R^2 是H。

[0230] 实施方案60. 实施方案55-59中任一项的化合物，其中式I的化合物是I-(1-44)中的任意一个。

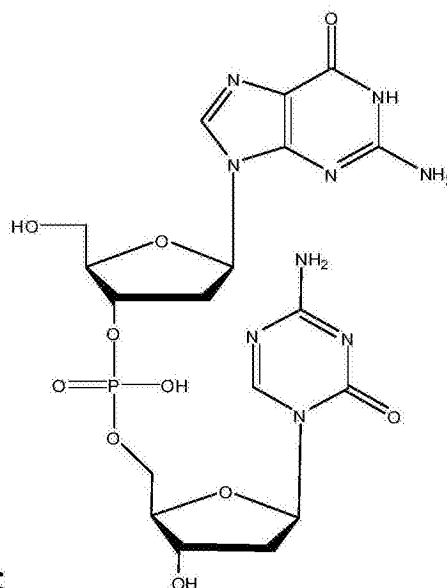
[0231] 实施方案61. 实施方案55-60中任一项的化合物，其中式I的化合物是：

[0232]



I-1:

或 I-2:



。

[0233] 实施方案62. 实施方案55-61中任一项的化合物, 其中所述溶剂包含: 大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇。

[0234] 实施方案63. 实施方案55-62中任一项的化合物, 其中所述溶剂是基本无水的。

[0235] 实施方案64. 实施方案55-63中任一项的化合物, 其中所述化合物以大约10mg/mL至大约130mg/mL的浓度存在。

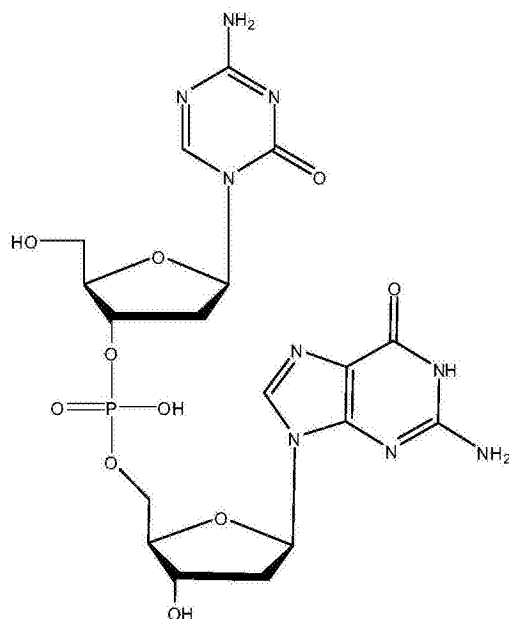
[0236] 实施方案65. 实施方案55-64中任一项的化合物, 其中所述化合物与溶剂一起形成溶液。

[0237] 实施方案66. 实施方案55-65中任一项的化合物, 其中所述骨髓增生异常综合征是急性髓样白血病 (AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL) 或慢性髓性白血病 (CML)。

[0238] 实施方案67. 实施方案55-66中任一项的化合物, 其中在溶剂中提供的化合物适合于皮下给药。

[0239] 实施方案68. 用于治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的化合物, 该化合物具有下式:

[0240]



I-1:

[0241] 或其药学上可接受的盐;其中所述化合物在包含大约65%丙二醇、大约25%甘油和大约10%乙醇的溶剂中提供,其中所述溶剂是基本无水的,且任选地与药学上可接受的赋形剂一起。

[0242] 实施方案69.实施方案68的化合物,其中所述骨髓增生异常综合征是急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)或慢性髓性白血病(CML)。

[0243] 实施方案70.实施方案68和69中任一项的化合物,其中所述化合物作为钠盐存在。

[0244] 实施方案71.实施方案68-70中任一项的化合物,其中所述溶剂是65%丙二醇、25%甘油和10%乙醇。

[0245] 实施方案72.实施方案68-71中任一项的化合物,其中所述化合物以大约100mg/mL的浓度存在。

[0246] 实施方案73.实施方案68-72中任一项的化合物,其中在溶剂中提供的化合物适合于皮下给药。

[0247] 给药和施用

[0248] 本发明制剂的剂量可以通过本领域已知的方法向受试者给药。给药方法的非限制性实例包括皮下注射、静脉内注射和输注。在一些实施方案中,受试者需要或想要该制剂。

[0249] 在一些实施方案中,本发明提供一种剂型,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0250] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0251] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1。在一些实施方案中,本发明提供一种剂型,其包含:a)式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0252] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0253] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1;和b)溶剂,包含:大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇;和c)任选地,药学上可接受的赋形剂。适合用在本发明剂型中的化合物的非限制性实例包括式I的化合物,其中L

具有式II。适合用于本发明剂型中的化合物的非限制性实例包括化合物I-(1-44)。

[0254] 在一些实施方案中,本发明提供一种施用剂型的方法,该剂型包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0255] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0256] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1。在一些实施方案中,本发明提供一种施用剂型的方法,该剂型包含:a)式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0257] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0258] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1;和b)溶剂,包含:大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇;和c)任选地,药学上可接受的赋形剂。适合用于施用的化合物的非限制性实例包括式I的化合物,其中L具有式II。适合用于施用的化合物的非限制性实例包括化合物I-(1-44)。

[0259] 制剂的剂量含有对于适应症为治疗有效的量。在一些实施方案中,受试者需要或想要针对该适应症的治疗。

[0260] 本发明化合物的治疗有效量可以表示为mg化合物/kg受试者体重。在一些实施方案中,治疗有效量为1-1000mg/kg、1-500mg/kg、1-250mg/kg、1-100mg/kg、1-50mg/kg、1-25mg/kg或1-10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效量为5mg/kg、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、400mg/kg、500mg/kg、600mg/kg、700mg/kg、800mg/kg、900mg/kg、1000mg/kg、大约5mg/kg、大约10mg/kg、大约25mg/kg、大约50mg/kg、大约75mg/kg、大约100mg/kg、大约150mg/kg、大约200mg/kg、大约250mg/kg、大约300mg/kg、大约400mg/kg、大约500mg/kg、大约600mg/kg、大约700mg/kg、大约800mg/kg、大约900mg/kg或大约1000mg/kg。

[0261] 在一些实施方案中,治疗有效量可以每周给药1-35次、每周1-14次或每周1-7次。在一些实施方案中,治疗有效量可以每天给药1-10次、每天1-5次、每天1次、2次或3次。

[0262] 治疗用途

[0263] 根据本发明的药物制剂可用于治疗多种对地西他滨治疗敏感的疾病,包括本文中描述的那些疾病。

[0264] 可以用本发明的药物制剂治疗的适应症的例子包括涉及不希望的或不受控制的细胞增殖的那些适应症。这样的适应症包括良性肿瘤、各种类型的癌症(例如原发性肿瘤和肿瘤转移)、再狭窄(例如冠状动脉、颈动脉和脑病变)、血液系统疾病、内皮细胞的异常刺激(动脉粥样硬化)、由手术引起的对身体组织的损伤、伤口愈合异常、血管形成异常、产生组织纤维化的疾病、重复运动障碍、未高度血管化的组织的障碍以及与器官移植植物相关的增殖反应。

[0265] 通常,良性肿瘤中的细胞保留其分化的特征,并且不以完全不受控制的方式分裂。良性肿瘤通常是局部化的和非转移性的。可以采用本发明治疗的良性肿瘤的具体类型包括血管瘤、肝细胞腺瘤、海绵状血管瘤、局灶性结节性增生、听神经瘤、纤维神经瘤、胆管腺瘤、胆管囊腺瘤(cystanoma)、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、结节性再生性增生、沙眼和化脓性肉芽肿。

[0266] 在恶性肿瘤中,细胞变成未分化的,不响应身体的生长控制信号,并以不受控制的方式增殖。恶性肿瘤是侵袭性的,并且能够扩散到远处部位(转移)。恶性肿瘤通常被分成两

类：原发性和继发性的。原发性肿瘤从发现它们的组织直接发生。继发性肿瘤或转移性肿瘤是起源于身体中其它地方但现在已经扩散到远处器官的肿瘤。转移的常见途径是直接生长到邻近的结构中，通过血管或淋巴系统扩散，以及沿着组织平面和身体间隙（腹水、脑脊髓液等等）行进。

[0267] 可使用本发明治疗的癌症或恶性肿瘤（原发性或继发性的）的具体类型包括乳腺癌、皮肤癌、骨癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、脑癌、喉癌、胆囊癌、胰腺癌、直肠癌、甲状旁腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、神经组织癌、头颈癌、结肠癌、胃癌、支气管癌、肾癌、基底细胞癌、溃疡型和乳头型鳞状细胞癌、转移性皮肤癌、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、网状细胞肉瘤（reticulum cell sarcoma）、骨髓瘤、巨细胞瘤、小细胞肺肿瘤、胆结石、胰岛细胞肿瘤、原发性脑瘤、急性和慢性淋巴细胞和粒细胞瘤、毛细胞肿瘤、腺瘤、增生、髓样瘤、嗜铬细胞瘤、粘膜神经瘤（mucosal neuromas）、肠神经节瘤（intestinal ganglioneuromas）、增生性角膜神经肿瘤、marfanoid 习性瘤、肾母细胞瘤、精原细胞瘤、卵巢肿瘤、平滑肌瘤（leiomyomater tumor）、宫颈发育不良和原位癌、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、软组织肉瘤、恶性类癌、局部皮肤损伤、蕈样真菌病、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、成骨性和其他肉瘤、恶性高钙血症、肾细胞瘤、真性红细胞增多、腺癌、多形性胶质母细胞瘤、白血病、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、表皮样癌以及其他癌症和肉瘤。

[0268] 血液系统疾病包括血细胞的异常生长，其会导致血细胞发育不良变化和血液系统恶性肿瘤，例如各种白血病。血液系统疾病的例子包括但不限于急性髓样白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征和镰状细胞性贫血。

[0269] 对手术期间由于身体组织损害引起的异常细胞增殖的治疗，可能用于多种外科手术，包括关节手术、肠手术和瘢痕疙瘩瘢痕化。产生纤维化组织的疾病包括肺气肿。

[0270] 可以采用本发明治疗的重复运动障碍包括腕管综合征。可以采用本发明治疗的细胞增殖性疾病的一个例子是骨肿瘤。

[0271] 可以采用本发明治疗的与器官移植相关的增殖反应，包括促进潜在的器官排异反应或相关并发症的那些增殖反应。具体地说，这些增殖反应可发生在心脏、肺、肝、肾及其他身体器官或器官系统的移植期间。

[0272] 可以采用本发明治疗的血管形成异常包括那些伴随类风湿性关节炎的血管形成异常、缺血性再灌注相关的脑水肿和损伤、皮质缺血、卵巢增生和血管过度增生、（多囊卵巢综合征）、子宫内膜异位症、牛皮癣，糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy）和其它眼部血管形成疾病，例如早产儿视网膜病（晶状体后纤维形成）、肌肉变性、角膜移植片排斥、新生血管性青光眼（neovascular glaucoma）和奥斯特韦伯综合征。

[0273] 与血管形成异常有关的疾病需要或诱导血管的生长。例如，角膜的血管形成包括三个阶段：血管前潜伏期、活跃的新血管形成以及血管成熟和退化。各种血管形成因子，包括炎症反应的元素，例如白细胞、血小板、细胞因子和类花生酸类或未经确认的血浆成分，其身份和机理还有待于被揭示。

[0274] 在一些实施方案中，本发明的药物制剂可用于治疗与不期望的或异常的血管形成有关的疾病。该方法包括向遭受不期望的或异常的血管形成的患者单独施用本发明的药物制剂，或者联合施用抗肿瘤剂，其在体内作为抗肿瘤剂的活性受到高水平DNA甲基化的不利

影响。这些药剂抑制血管形成和/或血管形成性疾病所需的具体剂量取决于病症的严重程度、给药途径和相关的因素,这可由主治医师来决定。通常,可接受的有效的每日剂量是足以有效地抑制血管形成和/或血管形成性疾病的量。

[0275] 本发明的药物制剂可以用来治疗多种与不期望的血管生成如视网膜/脉络膜新生血管形成和角膜新生血管形成相关的疾病。视网膜/脉络膜新生血管形成的例子包括但不限于:贝斯特病、近视、视窝、Stargarts疾病、佩吉特病、静脉阻塞、动脉阻塞、镰状细胞性贫血、结节病、梅毒、弹性假黄瘤颈动脉阻塞性疾病(pseudoxanthoma elasticum carotid abostructive diseases)、慢性葡萄膜炎/玻璃体炎、分枝杆菌感染、莱姆病、全身性红斑狼疮、早产儿视网膜病、Eales病、糖尿病视网膜病变、黄斑变性、Bechets病、引起视网膜炎或脉络膜炎(chroiditis)的感染、推测的眼组织胞浆菌病、睫状体扁平部炎、慢性视网膜脱离、高粘滞综合征、弓形体病、创伤和激光后并发症、与虹膜红变(房角(angle)的新生血管形成)有关的疾病以及由纤维血管或纤维组织的异常增生引起的疾病,包括所有形式的增生性玻璃体视网膜病。角膜新生血管形成的实例包括但不限于:流行性角结膜炎、维生素A缺乏症、隐形眼镜超戴、异位性角膜炎、上缘角膜炎、翼状胬肉干燥性角膜炎、舍格伦综合征(sjogrens)、红斑痤疮、phlyectenulosis、糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病、角膜移植片排斥、蚕蚀性角膜溃疡、Terrien边缘性变性、边缘性角质层分离、多动脉炎、韦格纳结节病、巩膜炎、类天疱疮(periphigoid)放射状角膜切开、新生血管性青光眼和晶状体后纤维增生症、梅毒、分枝杆菌感染、脂质变性、化学烧伤、细菌性溃疡、真菌性溃疡、单纯疱疹感染、带状疱疹感染、原虫感染和卡波西肉瘤。

[0276] 在一些实施方案中,本发明的药物制剂可用于治疗与血管形成异常有关的慢性炎症性疾病。该方法包括向遭受与血管形成异常相关的慢性炎症性疾病的患者单独施用本发明的药物制剂,或者联合施用抗肿瘤剂,其在体内作为抗肿瘤剂的活性受到高水平DNA甲基化的不利影响。该慢性炎症取决于毛细管芽的连续形成,以维持炎症细胞的涌入。炎症细胞的涌入和存在产生了肉芽肿,并由此维持慢性炎症状态。采用本发明的药物制剂抑制血管形成可以防止肉芽肿的形成,从而减轻病情。慢性炎症性疾病的例子包括但不限于:炎性肠疾病如克罗恩病和溃疡性结肠炎、银屑病、肉状瘤病(sarcoidosis)和类风湿性关节炎。

[0277] 炎性肠疾病如克罗恩病和溃疡性结肠炎的特点在于:在胃肠道的不同位置的慢性炎症和血管形成。例如,克罗恩病作为慢性透壁性炎症性疾病发生,最常见地影响回肠末端和结肠,但也可以发生在胃肠道从口腔到肛门和肛周区域的任意部分。克罗恩病患者通常有与腹痛有关的慢性腹泻、发烧、厌食、体重减轻和腹部肿胀。溃疡性结肠炎也是在结肠粘膜中出现的慢性、非特异性、炎性和溃疡性疾病,其特征存在于出血性腹泻。这些炎性肠疾病通常是由遍及胃肠道的慢性肉芽肿性炎症引起的,包括由炎性细胞筒围绕的新的毛细管芽。用本发明的药物制剂抑制血管形成将抑制芽的形成并防止肉芽肿的形成。炎性肠疾病还表现出额外的肠的临床表现(manifestations),例如皮肤病损。这些病损的特征在于炎症和血管形成,并且可发生在胃肠道之外的许多部位。用本发明的药物制剂抑制血管形成将减少炎症细胞的涌入并防止病损的形成。

[0278] 结节病(Sarcoidosis),另一种慢性炎症性疾病,其特征存在于多系统的肉芽肿疾病。该疾病的肉芽肿可以在体内的任何部位形成,因此,其症状取决于肉芽肿的部位以及该疾病是否活跃。该肉芽肿是由提供炎症细胞稳定供应的生成血管的毛细管芽产生的。通过利用

本发明的药物制剂来抑制血管形成 (angiogenesis), 可抑制这样的肉芽肿形成。牛皮癣, 又一种慢性复发性炎症性疾病, 其特征不在于不同大小的丘疹和斑块。采用本发明的药物制剂治疗将防止维持该特征性病变所必需的新血管的形成, 并使患者的症状减轻。

[0279] 类风湿性关节炎 (RA) 也是一种慢性炎症性疾病, 其特征不在于外周关节的非特异性炎症。据认为, 关节滑膜衬里中的血管经历血管形成。除了形成新的血管网络, 内皮细胞还释放因子和活性氧, 导致血管翳生长和软骨破坏。与血管形成有关的因子可积极贡献于并帮助维持类风湿性关节炎的慢性发炎状态。单独采用本发明的药物制剂治疗, 或者与其它抗 RA 剂一起治疗, 可防止维持该慢性炎症所必需的新血管的形成, 并使 RA 患者的症状减轻。

[0280] 在一些实施方案中, 本发明的药物制剂可用于治疗与异常血红蛋白合成有关的疾病。该方法包括将本发明的药物制剂施用于遭受与异常血红蛋白合成有关的疾病的患者。含有地西他滨的制剂刺激胎儿血红蛋白合成, 因为并入 DNA 的机理与 DNA 低甲基化相关。与异常血红蛋白合成有关的疾病的例子包括但不限于镰状细胞性贫血和 β -地中海贫血。

[0281] 在一些实施方案中, 本发明的药物制剂可用于控制细胞内的基因表达。该方法包括将本发明的药物制剂施用于遭受与基因表达异常水平有关的疾病的患者。DNA 甲基化与基因表达的控制有关。具体地说, 在启动子中或其附近的甲基化抑制转录, 而脱甲基化恢复表达。所述机理的可能应用的例子包括但不限于治疗上调的生长抑制、细胞凋亡的诱导和细胞分化。

[0282] 由本发明药物制剂促进的基因活化可为治疗目的诱导细胞的分化。细胞分化是通过低甲基化的机理诱导的。形态和功能分化的例子包括但不限于朝向肌细胞、肌管、红系和淋巴系细胞的形成的分化。

[0283] 骨髓增生异常综合征 (MDS) 是与存在一种或多种造血谱系的发育不良改变有关的不均一的克隆性造血干细胞病症, 这类改变包括髓系、红系和巨核细胞系的发育不良改变。这些变化导致这三个谱系中的一个或多个的血细胞减少。患有 MDS 的受试者一般发生与贫血、嗜中性粒细胞减少 (感染) 或血小板减少 (出血) 相关的并发症。通常, 大约 10% 至大约 70% 的 MDS 受试者发展为急性白血病。典型的骨髓增生异常综合征包括急性髓样白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性淋巴母细胞性白血病和慢性髓性白血病。

[0284] 急性髓样白血病 (AML) 是成人中最常见的急性白血病类型。几种遗传获得的遗传性疾病和免疫缺陷状态与 AML 的风险增加有关。这包括具有导致随机染色体断裂的 DNA 稳定性缺陷的病症, 例如布卢姆综合征、范可尼贫血、李弗劳明家族、共济失调毛细血管扩张症和 X-连锁的丙种球蛋白缺乏血症。

[0285] 急性早幼粒细胞白血病 (APML) 代表 AML 的一个独特的亚群。这个亚型的特征在于含有 15;17 染色体易位的早幼粒细胞性母细胞 (blasts)。该易位导致包含视黄酸受体序列和早幼粒细胞性白血病序列的融合转录物的产生。

[0286] 急性淋巴母细胞性白血病 (ALL) 是具有由各个亚型所显示的独特临床特征的不均一疾病。在 ALL 中已经证明有再次出现的细胞遗传学异常。最常见的相关细胞遗传学异常是导致费城染色体发展的 9;22 易位。

[0287] 慢性髓性白血病 (CML) 是多能干细胞的克隆性骨髓增生性疾病, 通常由电离辐射引起。CML 的特征在于涉及染色体 9 和 22 易位的特定染色体异常, 从而产生费城染色体。

[0288] 本文中描述的化合物及其制剂可用于提供针对 MDS 的治疗。在一些实施方案中, 化

合物或其制剂可以在单一给药中提供对多于一种MDS的治疗。在一些实施方案中,本发明提供一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法,该方法包括将制剂施用于需要或想要它的受试者,该制剂包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐:

[0289] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0290] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1。在一些实施方案中,本发明提供一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法,该方法包括将制剂施用于需要或想要它的受试者,该制剂包含:a) 治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0291] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0292] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1;和b) 溶剂,包含:大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇;和c) 任选地,药学上可接受的赋形剂。适合于施用的化合物的非限制性实例包括式I的化合物,其中L具有式II。适合于施用的化合物的非限制性实例包括化合物I-(1-44)。

[0293] 在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法。在一些实施方案中,本发明提供一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种用的方法。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗急性髓样白血病(AML)的方法。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗受试者中的急性早幼粒细胞白血病(APML)的方法。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗急性淋巴母细胞性白血病(ALL)的方法。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗慢性髓性白血病(CML)的方法。

[0294] 在一些实施方案中,本发明提供化合物在制备用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的药物中的用途。在一些实施方案中,本发明提供化合物在制备用于治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的药物中的用途。在一些实施方案中,本发明提供化合物在制备用于治疗急性髓样白血病(AML)的药物中的用途。在一些实施方案中,本发明提供化合物在制备用于治疗受试者中的急性早幼粒细胞白血病(APML)的药物中的用途。在一些实施方案中,本发明提供化合物在制备用于治疗急性淋巴母细胞性白血病(ALL)的药物中的用途。在一些实施方案中,本发明提供化合物在制备用于治疗慢性髓性白血病(CML)的药物中的用途。

[0295] 在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的化合物。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的化合物。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗急性髓样白血病(AML)的化合物。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗受试者中的急性早幼粒细胞白血病(APML)的化合物。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗急性淋巴母细胞性白血病(ALL)的化合物。在一些实施方案中,本发明提供一种用于治疗慢性髓性白血病(CML)的化合物。

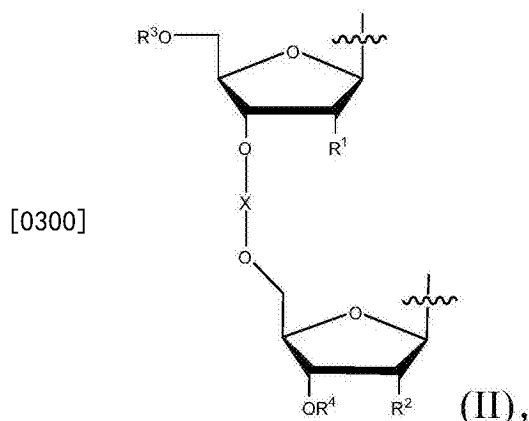
[0296] 在一些实施方案中,本发明提供一种制剂,其包含:a) 式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0297] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

[0298] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1;和b) 溶剂,包含:大约45%至大约

85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇；和c) 任选地，药学上可接受的赋形剂。

[0299] 在一些实施方案中，L是式(II)



[0301] 其中， R^1 和 R^2 独立地为H、OH、烷氧基、烷氧烷氧基、酰氧基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基或卤素； R^3 是H，或者 R^3 与和 R^3 结合的氧原子一起形成醚、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯； R^4 是H，或者 R^4 与和 R^4 结合的氧原子一起形成醚、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯；并且，X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯、硫代磷酸二酯、硼烷磷酸二酯或甲基膦酸二酯。

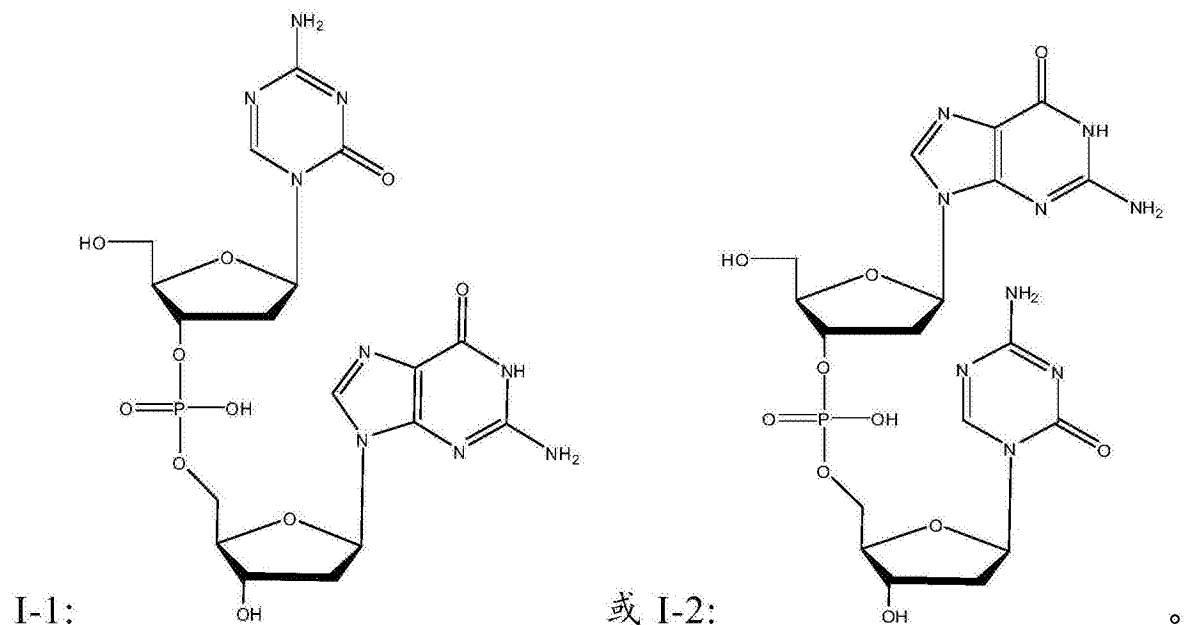
[0302] 在一些实施方案中， R^1 和 R^2 独立地为H、OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe、OBn或F。

[0303] 在一些实施方案中，X与和X结合的氧原子一起形成磷酸二酯。

[0304] 在一些实施方案中， R^1 和 R^2 是H。

[0305] 在一些实施方案中，式I的化合物是：

[0306]



[0307] 在一些实施方案中，所述溶剂包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇。

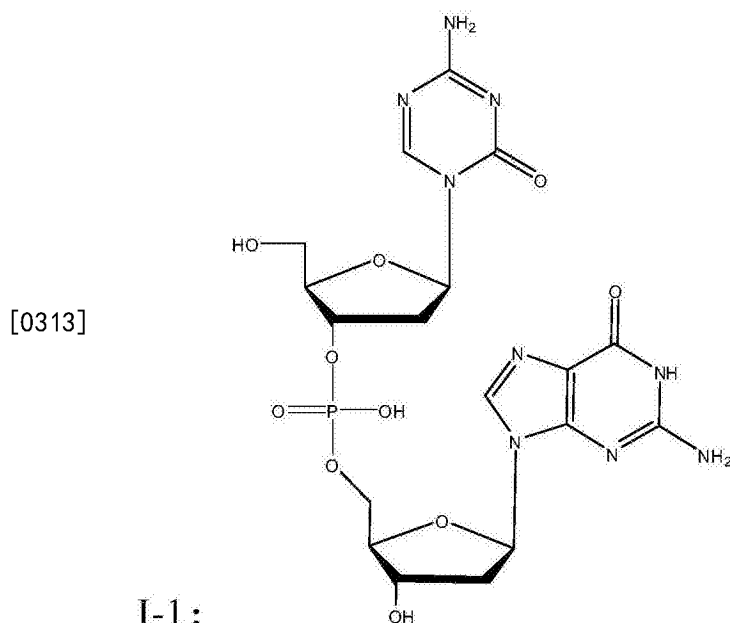
[0308] 在一些实施方案中，该制剂是基本无水的。

[0309] 在一些实施方案中，该化合物以大约10mg/mL至大约130-150mg/mL的浓度存在。

[0310] 在一些实施方案中,该制剂是溶液。

[0311] 在一些实施方案中,该制剂在2-8℃下储存3个月后,保留大约95%的效力;或者在25℃和60%相对湿度下储存3个月后,保留大约68%的效力。

[0312] 在一些实施方案中,本发明提供一种制剂,其包含:a)下式的化合物:



[0314] 或其药学上可接受的盐;b)溶剂,包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇,其中所述溶剂是基本无水的;和c)任选地,药学上可接受的赋形剂。

[0315] 在一些实施方案中,该化合物作为钠盐存在。

[0316] 在一些实施方案中,该溶剂是65%丙二醇、25%甘油和10%乙醇。

[0317] 在一些实施方案中,该化合物以大约100mg/mL的浓度存在。

[0318] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法,该方法包括将制剂施用于需要或想要它的受试者,该制剂包含:a)治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0319] (5-氮杂胞嘧啶基团)-L-(鸟嘌呤基团) (I),

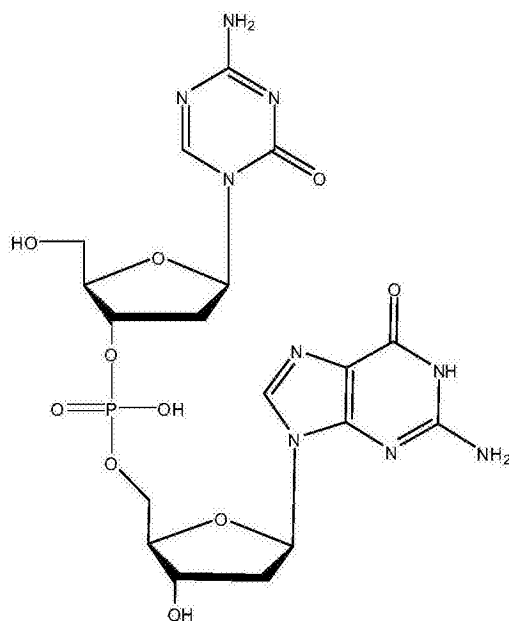
[0320] 其中L是含磷连接基,其中L中的磷原子数为1;b)溶剂,包含:大约45%至大约85%的丙二醇、大约5%至大约45%的甘油和0%至大约30%的乙醇;和c)任选地,药学上可接受的赋形剂。

[0321] 在一些实施方案中,该骨髓增生异常综合征是急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)或慢性髓性白血病(CML)。

[0322] 在一些实施方案中,该施用是皮下的。

[0323] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗骨髓增生异常综合征、白血病或实体瘤中的一种或多种的方法,该方法包括将制剂施用于需要或想要它的受试者,该制剂包含:a)治疗有效量的下式化合物:

[0324]



[0325] 或其药学上可接受的盐；b) 溶剂，包含大约65%的丙二醇、大约25%的甘油和大约10%的乙醇，其中所述溶剂是基本无水的；和c) 任选地，药学上可接受的赋形剂。

[0326] 在一些实施方案中，该骨髓增生异常综合征是急性髓样白血病 (AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL) 或慢性髓性白血病 (CML)。

实施例

[0327] 实施例1：本发明的化合物对DNA甲基化的抑制

[0328] 在基于细胞的绿色荧光蛋白 (GFP) 试验中测试本发明化合物的脱甲基化活性。在该试验中，由暴露于甲基化抑制剂引起的甲基化下降导致GFP表达，并且很容易评分。

[0329] 含有外遗传学上沉默化的GFP转基因的CMV-EE210细胞系用来通过流式细胞术测定GFP表达的再活化。通过用pTR-UF/UF1/UF2质粒转染NIH3T3细胞来制备CMV-EE210，pTR-UF/UF1/UF2含有pBS (+) (Stratagene, Inc.) 以及驱动适于在哺乳动物细胞中表达的人源化GFP基因的巨细胞病毒 (CMV) 启动子。转染后，通过FACS分析初步选择高GFP表达水平的细胞，并使用MoFlo细胞计数器 (Cytomation, Inc.) 进行分选。

[0330] 地西他滨，哺乳动物DNMT1的一种有效抑制剂，被用作阳性对照。为了筛查CMV-EE210的再活化，将地西他滨 (1 μ M) 或测试化合物 (30–50 μ M) 加入到补充了10%胎牛血清 (Hyclone) 的完全培养基 (无酚红的DMEM (Gibco, Life Technologies)) 中。然后，将细胞在含有测试化合物的96孔板中接种至30%汇合 (~5000个细胞/孔)，并在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂中生长3天。

[0331] 在荧光显微镜下，利用450–490激发滤光片 (I3滤光片立方 (I3filter cube)，Leica, Deerfield III) 来检查该板。如果GFP分别在10%、30%、>75%的活细胞中表达，则将孔评分为g1阳性、g2阳性或g3。

[0332] 表1给出了地西他滨和测试化合物作为DNA甲基化抑制剂的测试结果。GFP₅₀是绿色荧光蛋白 (GFP) 表达水平从g3降至g1/2时的抑制剂浓度。表1表明：测试化合物在低浓度有效地抑制DNA甲基化，导致GFP基因转录的再活化。

[0333] 表1

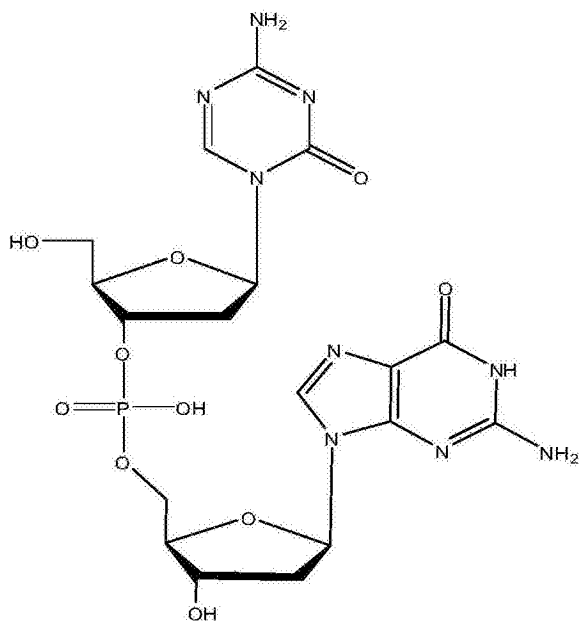
[0334]

化合物	GFP 表达水平	GFP50 (nM)
地西他滨	g3	500
I-1: 	g3	400
I-2: 	g3	700

[0335] 实施例2:代表性化合物在溶剂制剂中的稳定性

[0336] 研究了本发明化合物在各种储存条件下、在各种制剂中的稳定性。以指定的时间间隔通过HPLC测定稳定性。对于包含化合物I-1的钠盐的制剂,结果总结于表2中:

[0337]



[0338] 表2

[0339]

制剂	储存条件	时间点	检测化合物的百分比	每小时分解的%
水, pH 7.0	2-8 °C	0	95.8%	0.14
		5 小时	95.1%	
水, pH 7.0	室温	0	95.8%	1.1
		5 小时	90.4%	
DMSO/水 (1:1, w/w)	25°C/ 60% 相对湿度	0	93.7%	0.72
		5 小时	90.1%	
DMSO/水 (3:1, w/w)	25°C/60%相 对湿度	0	96.6%	0.10
		24 小时	94.2%	
丙二醇/甘油 (70:30, v/v)	室温	0	96.8%	0.021
		24 小时	96.3%	

[0340]

丙二醇/甘油 /乙醇 (65:25:10, w/w/w)	2-8°C	0	95.8%	0.00032
		3 个月	95.1%	
	25°C/60% 相对湿度	0	95.8%	0.013
		3 个月	67.6%	

[0341] 化合物I-1在水中的pH7溶液(这类化合物在该pH值下最稳定)导致在几个小时内快速分解,即使在较低的温度下。使用DMSO/水(1:1)在较高的温度下得到稍好的结果。在使用3:1DMSO/水制剂时注意到了改善。该化合物在无水DMSO中是稳定的。该稳定性可促进制备过程。

[0342] 关于供准备给药的最终制剂使用的药学上可接受的溶剂的选择,无水的丙二醇/甘油体系提供了更好的稳定性。通过用乙醇代替少量的丙二醇和甘油,以提供丙二醇/甘油/乙醇(65:25:10),制备了最终的制剂。在该化合物在较高和较低温度下的溶解性和稳定性方面,该制剂都提供了很大的改进。

[0343] 基于在水中进行的实验,在从室温改变到更冷的(2-8°C)储存条件时,可以预期稳定性改善10倍。然而,在丙二醇/甘油/乙醇(65:25:10)体系中,从较温到较冷储存条件的改变提供了40倍的稳定性改善。冷却加上向丙二醇/甘油体系中加入乙醇的综合效应,提供了66倍的稳定性改善。化合物I-1在储存期间如此巨大的稳定性改善尚未有人预期到。

[0344] 该丙二醇/甘油/乙醇(65:25:10)体系作为溶液提供化合物I-1,该溶液是平滑的、自由流动的并适合于通过23号针,而没有意外或堵塞。化合物在该介质中的最大溶解度经测定为大约130-150mg/mL,这与20mg/mL的水溶解度相比是有利的。良好的化学稳定性与优异的溶解性一起,确定了该乙二乙醇/甘油/乙醇(65:25:10)体系作为供动物实验使用的制剂。

[0345] 实施例3:采用实施例2制剂的动物研究

[0346] 将实施例2的乙二乙醇/甘油/乙醇(65:25:10)制剂施用于活的动物,该制剂含有100mg/mL游离碱当量的化合物I-1的钠盐。采用类似的地西他滨制剂进行比较(50mg冻干地西他滨粉末小瓶,用注射用水重构至10mg/mL,并通过在输注袋中稀释来输注给药)。

[0347] 将该制剂的单一剂量施用于猴子(10mg/kg)产生比地西他滨(C_{max} 160ng/mL; 340ng·hr/mL的AUC)更高的化合物I-1的生理学浓度(C_{max} 1,130ng/mL;1,469ng·hr/mL的AUC)。

[0348] 在重复剂量研究中,猴子每周三次皮下给药(3mg/kg)。在15天时,对化合物I-1的全身暴露(C_{max} 181ng/mL;592ng·hr/mL的AUC)大于地西他滨(C_{max} 28ng/mL;99ng·hr/mL的AUC)。在22天的观察期内,该化合物的药代动力学参数没有显著改变,并检测到最小的积累(图1和2)。监测药效学性质(未显示),其是可接受的。定期抽取血液样本,来测定LINE-1DNA甲基化。

[0349] 观察到LINE-1DNA甲基化(生物活性的指标)的下降,并且该下降一直持续到该研

究在22天终止时。观察到的LINE-1甲基化与在初次给药前观察到的甲基化水平显著不同 ($p < 0.05$)。(图3)

[0350] 该制剂在测试的物种中耐受性良好。评价了三种方案：a) 在大鼠和兔子中每天一次皮下给药，进行5天；b) 在兔子和食蟹猴中每周一次皮下给药能耐受的剂量，进行28天；和c) 在大鼠中每周两次皮下给药能耐受的剂量，进行28天。兔子较好地耐受5天方案，高达1.5mg/kg/天的剂量，其相当于在人中的18mg/kg/天，且耐受每周方案，高达1.5mg/kg/周的剂量，持续3周。

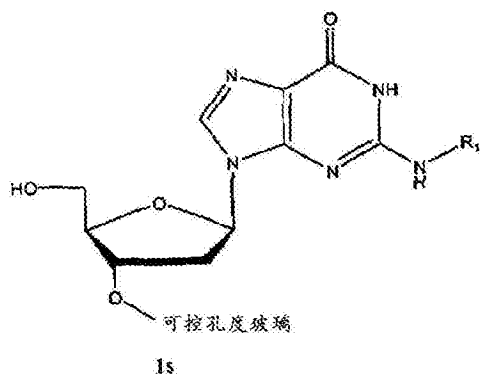
[0351] 食蟹猴较好地耐受每周方案，高达3.0mg/kg/周的剂量，持续3周，其相当于36mg/kg/周。大鼠耐受更高的剂量：30mg/kg/天，持续5天；以及每周两次20mg/kg，持续4周。

[0352] 所有实验中的主要毒性都是骨髓抑制。然而，测试的皮下制剂表现出较低的骨髓抑制和较快的恢复。

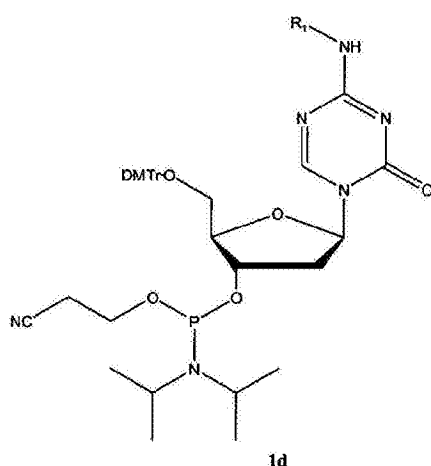
[0353] 实施例4：根据本发明的药盒的制备

[0354] 第一容器：注射用的式I-1化合物，100mg

[0355] 如同在US7700567 (其内容通过引用并入本文) 中描述的，通过将1s (其中R₁=氨基甲酸酯保护基) 与亚磷酰胺结构单元1d耦合，

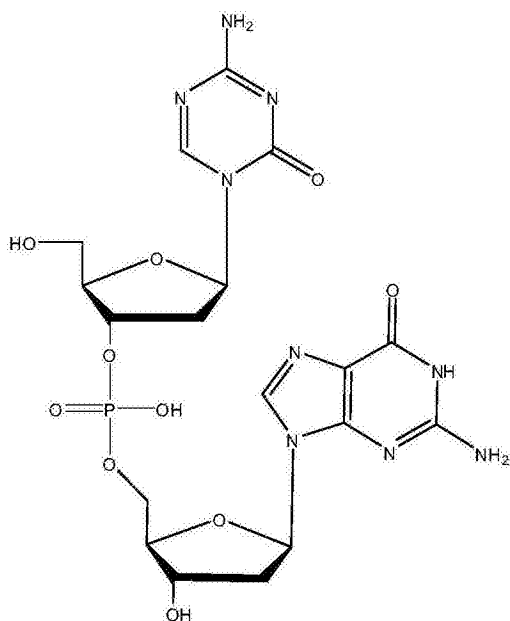


[0356]



[0357] 来制备下式的化合物的钠盐：

[0358]

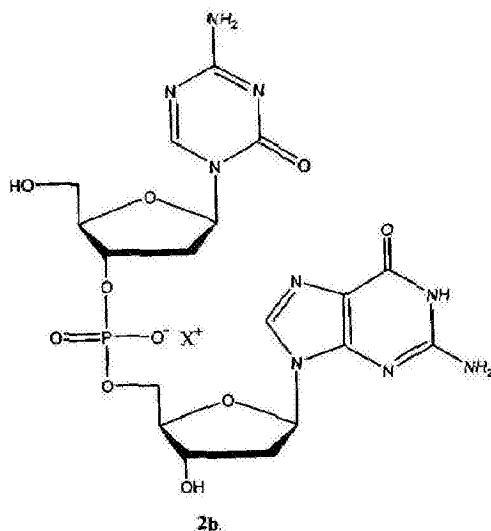


I-1

[0359] 在60%的0.3M苯甲基硫基四唑活化剂(在乙腈中)存在下,将受保护的2'-脱氧鸟苷-连接的CPG固相载体1s(其中R₁=叔丁基-苯氧基乙酰基)与2-2.5当量的苯氧基乙酰基地西他滨亚磷酸胺(1d,其中R₁=苯氧基乙酰基)耦合10分钟。将含有受保护的DpG二核苷酸的CPG固相载体用20mL的50mM K₂CO₃(在甲醇中)处理1小时20分钟。将耦合产物氧化,除去保护基,并将所得化合物洗涤、过滤,并通过带有Gemini C18制备柱(Phenomenex), 250x21.2mm, 10μm和保护柱(Phenomenex), 50x21.2mm, 10μm的ÄKTA Explorer100HPLC进行纯化,其中采用在MilliQ水中的50mM三乙基醋酸铵(pH7)(流动相A)和在MilliQ水中的80%乙腈(流动相B),采用在柱体积中的2%至20/25%流动相B。

[0360] DpG二核苷酸2b的ESI-MS(-ve):

[0361]



2b

[0362] 其中X⁺=三乙基铵(中性化合物C₁₈H₂₄N₉O₁₀P经计算的精确分子量为557.14),显示出m/z556.1[M-H]⁻和1113.1[2M-H]⁻(参见US7700567的图36中的质谱)。

[0363] 式I-1化合物的钠盐,即DpG二核苷酸2b,其中X⁺=钠,是通过将三乙基铵盐重新溶解在4mL水、0.2mL2M NaClO₄溶液中而获得的。当加入36mL丙酮时,该二核苷酸沉淀。将溶液在-20℃下保持数小时,并在4000rpm下离心20分钟。弃去上清液,将固体用30mL丙酮洗涤,

之后在4000rpm下再次离心20分钟。该沉淀物,其被溶解在水中并冷冻干燥,显示出m/z556.0 [M-H]⁻ (参见US7700567的图36中的质谱)。

[0364] 批量制剂的配制和填充

[0365] 1. 基于式I-1化合物钠盐的批次的分析数值,计算该盐和DMSO的所需量,并为预期的批次规模来适当地称量。

[0366] 2. 使用顶式混合器,在合适大小的不锈钢(SS)容器中,将式I-1化合物的钠盐溶解在DMSO中。

[0367] 3. 药物在DMSO中完全溶解后,采用UV或HPLC进程内方法测定本体溶液的样品,以确定式I-1化合物钠盐的量在目标浓度的95-105%范围内。

[0368] 4. 通过连续的两个预灭菌的0.2微米灭菌过滤器(其为DMSO兼容的)来过滤本体溶液,并将其收集在2L SS缓冲容器中。

[0369] 5. 通过目视监测可用于填充缓冲容器的量,来连续地调整过滤速率。

[0370] 6. 将1克过滤的本体溶液填充入每一个5cc的除去热原的透明玻璃小瓶中,并连续操作,直至将所有被过滤的本体溶液填充完。

[0371] 7. 用含氟聚合物涂覆的氯丁基橡胶冻干瓶塞(其是预灭菌的),在灌装管线上将每个小瓶自动且部分地塞住。

[0372] 8. 在无菌转移条件下,将产品小瓶转移到冻干器,以启动冻干循环。

[0373] 小瓶的冻干和封盖

[0374] 1. 采用下面的循环参数,将小瓶冻干。

[0375]

冷 冻	初次/二次干燥					最终设置点(加塞条件)
温度	-40°C	-5°C	10°C	30°C	60°C	25°C
变温时间(分钟)	133	117	50	67	100	-
时间(分钟)	360	1440	1440	1440	1440	保持

[0376]

真空度(毫托)	-(注意: 100mT 用于在 -50°C下 抽空)	100	100	50	50	回填之前 50 mT
---------	--	-----	-----	----	----	------------

[0377] 2. 在冻干循环完成后,用氮气回填冻干器,并将小瓶完全地自动地塞上。

[0378] 3. 将小瓶无菌转移到隔离器中,在其中将每个小瓶自动地用蓝色铝翻盖套(flip-

off cap) 来封盖。

[0379] 4. 在继续进行采样以供释放测试以及贴标签和包装操作之前, 对小瓶进行目视检查。将小瓶保持在2-8℃, 直至准备就绪。

[0380] 贴标签和包装

[0381] 每个小瓶按照批准的内容贴上标签, 并在真空下单独包装进带有干燥剂的热封铝箔小袋中。在箔小袋外面贴上与产品小瓶所用的一样的标签。将贴好标签并包装好的小瓶在2-8℃下储存, 直至进一步分发。

[0382] 残余DMSO

[0383] 采用如上所述的相同方法, 准备3000个小瓶/批的相同规模的四批。一致地除去DMSO至如下残余水平, 以产生固体白色粉末, 表明将如上所述除去DMSO的式I-1化合物钠盐冻干, 产生了粉末形式的安全且化学稳定的式I-1化合物的钠盐:

[0384]

批号	DMSO, mg/瓶
批次1	25
批次2	28
批次3	27
批次4	29

[0385] 第二容器: 用于重构式I-1化合物钠盐的稀释剂, 3mL

[0386] 批量制剂的配制和填充

[0387] 1. 以上述顺序将计算量(参见下表)的丙二醇、乙醇和甘油加入到配备有顶式混合器的合适大小的不锈钢容器中。

[0388]

	每种成分的%	等级	作用
丙二醇	65	NF, PhEur	溶剂
甘油	25	NF, PhEur	溶剂
酒精/乙醇	10	USP, PhEur	稀释剂

[0389] 2. 在各组分加入期间间歇混合, 之后混合至少30分钟, 以得到混合良好的溶液。

[0390] 3. 通过连续的两个预灭菌的0.2微米兼容性灭菌过滤器来过滤本体溶液, 并将其收集在2L SS缓冲容器中。

[0391] 4. 通过目视监测可用于填充缓冲容器的量, 来调整过滤速率。

[0392] 5. 将至少3.15g (相当于3.0mL) 的过滤的本体溶液填充入每一个5cc的除去热原的透明玻璃小瓶中, 之后自动用含氟聚合物涂覆的氯丁基橡胶塞子塞住。

[0393] 6. 将塞住的小瓶用灭菌的白色铝翻盖套来封盖。

[0394] 7. 在采样以供释放测试和贴标签操作之前, 对小瓶进行目视检查, 并将小瓶保持在2-30℃, 直至准备就绪。

[0395] 贴标签和包装

[0396] 将每个稀释剂小瓶按照批准的内容贴上标签。将贴好标签的小瓶在2-30℃下储存, 直至进一步分发。

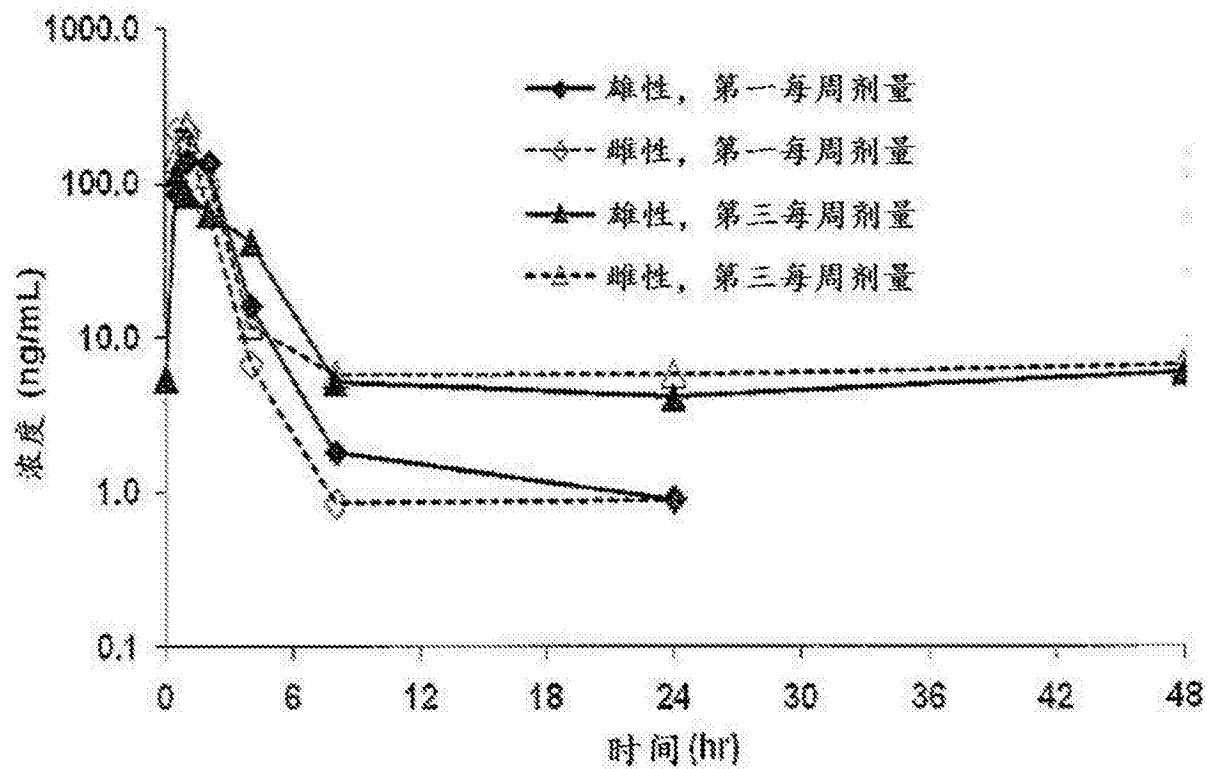


图1

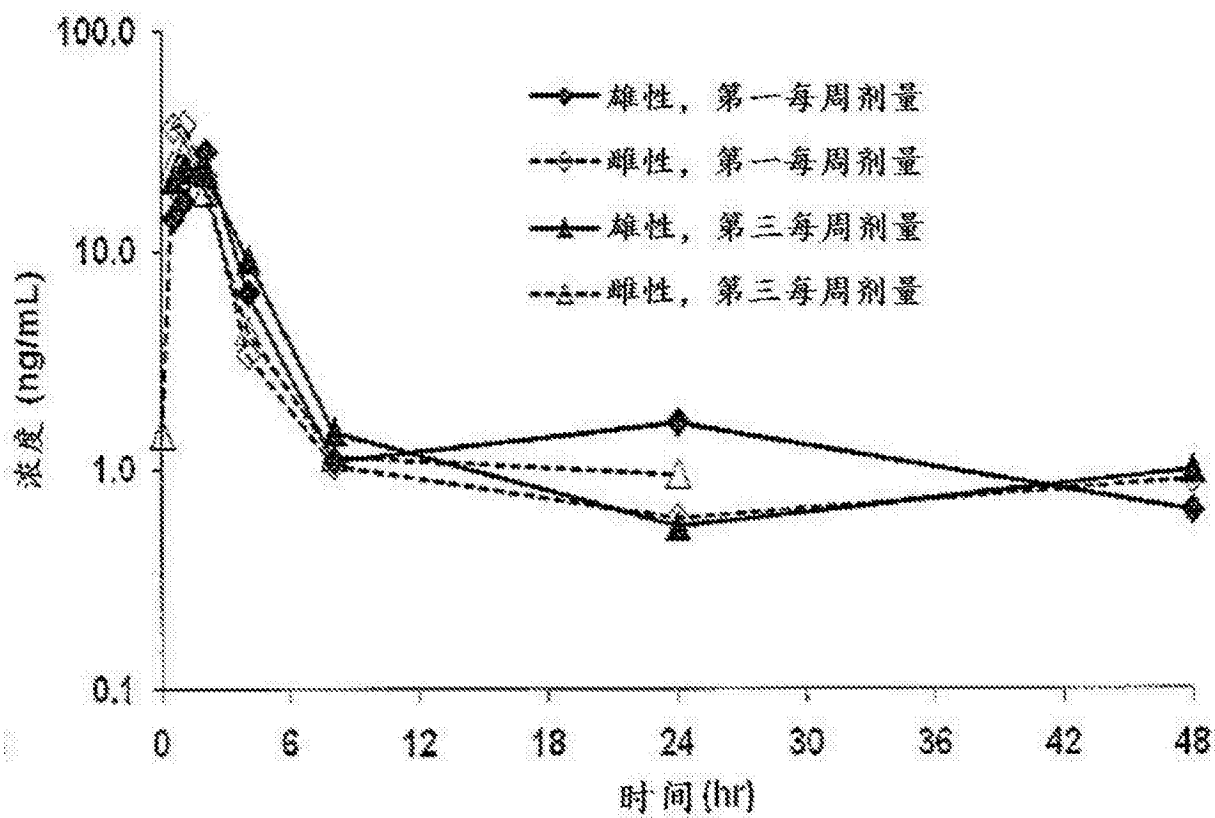


图2

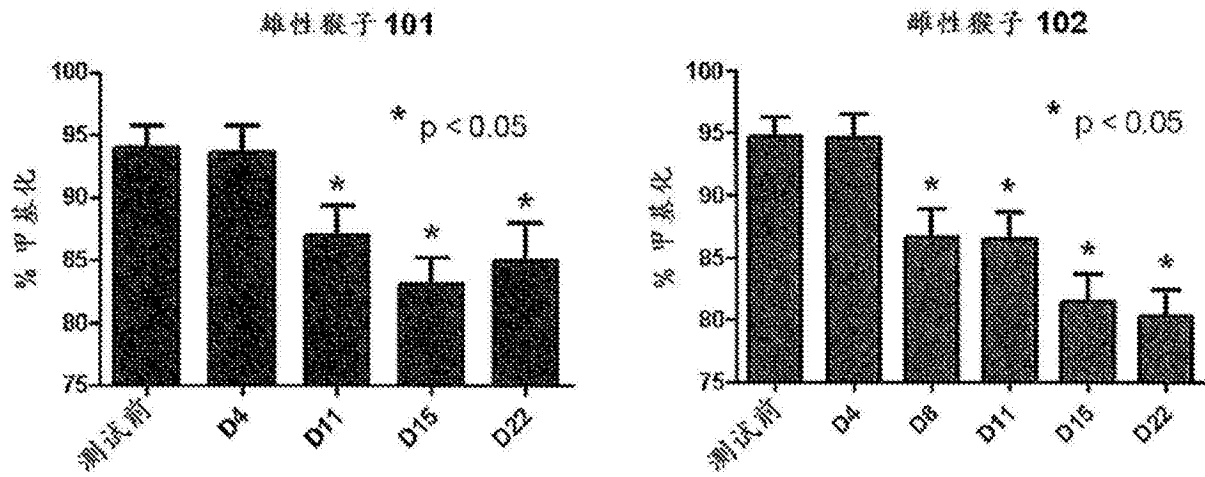


图3

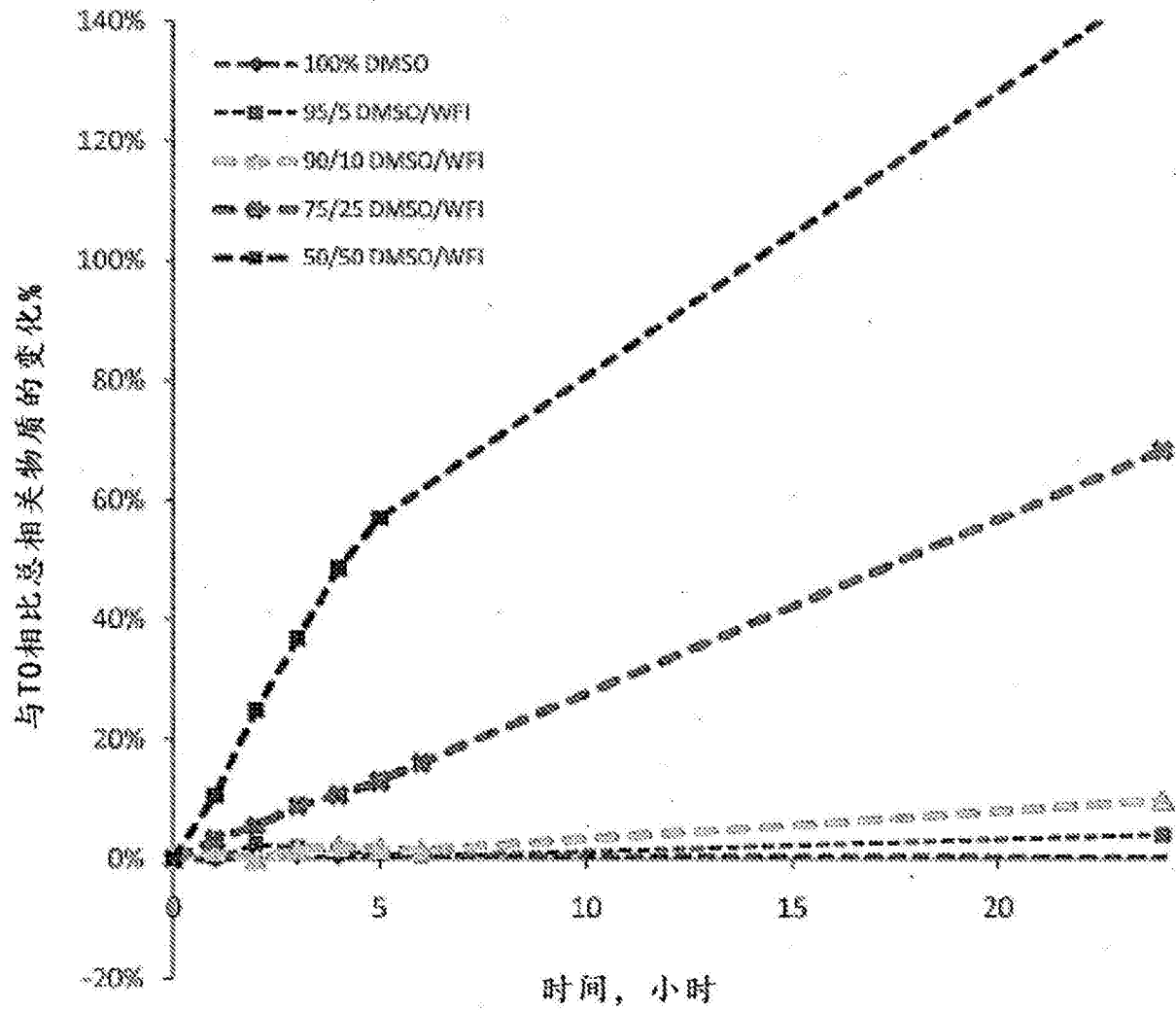


图4