



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108289905 A

(43)申请公布日 2018.07.17

(21)申请号 201680070972.5

(22)申请日 2016.01.25

(30)优先权数据

62/262,428 2015.12.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2016/050077 2016.01.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/093993 EN 2017.06.08

(71)申请人 拜欧赛特有限公司

地址 以色列卢德

(72)发明人 斯泰拉·甘格里诺维奇

鲁思·本亚喀尔

(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 高瑜 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/7068(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

A61P 31/12(2006.01)

权利要求书4页 说明书21页 附图4页

(54)发明名称

用于癌症疗法的阿糖胞苷缀合物

(57)摘要

本发明涉及包含阿糖胞苷和氨基酸的缀合物,其用于在治疗癌症中使用。特别地,本发明涉及阿糖胞苷和天冬氨酸的缀合物,其用于在治疗医学上受损的患者中的血液癌症中使用。

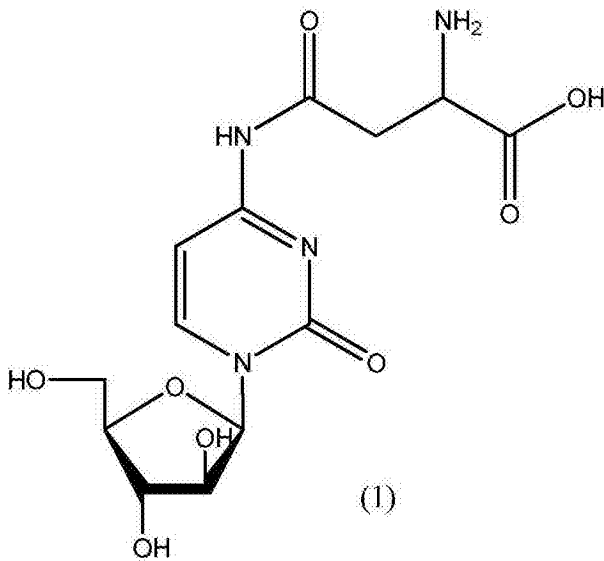
1. 一种治疗赘生性疾病的方法,所述方法包括将药物组合物施用至需要此类治疗的受试者,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有通式(I):

A-阿糖胞苷 (I)

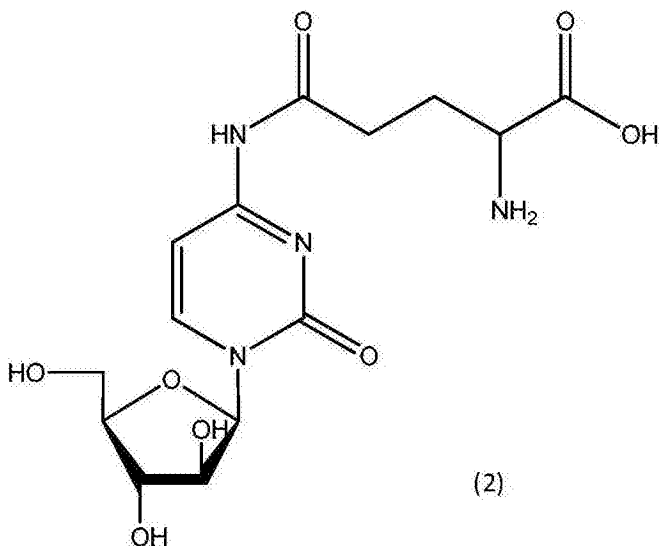
其中A表示氨基酸残基,所述氨基酸选自由以下组成的组:天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺;并且

其中所述受试者为不适于用阿糖胞苷治疗的医学上受损的受试者,所述药物组合物还包含药学上可接受的载体。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中A为天冬氨酸残基并且所述化合物为由式(1)的结构表示的astarabine:



3. 根据权利要求1所述的方法,其中A为谷氨酸残基并且所述化合物由式(2)的结构表示:



4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的盐为选自由以下组成的组的有机酸或无机酸的盐:乙酸、盐酸、甲磺酸、磷酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、硼酸、苯甲酸、甲苯磺酸、苯磺酸、抗坏血酸、硫酸、马来酸、甲酸、丙二酸、烟酸和草酸。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述化合物为astarabine,并且所述药学上可接受的盐为乙酸盐。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述化合物为astarabine,并且所述药学上可接受的盐为盐酸盐。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述赘生性疾病选自自由以下组成的组:血液癌症和非血液癌症。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述血液癌症选自自由以下组成的组:白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和骨髓增生异常综合征(MDS)。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述白血病选自自由以下组成的组:急性骨髓性白血病(AML)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、和慢性成淋巴细胞白血病(CLL)。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述AML选自自由以下组成的组:新诊断的AML、继发性AML、和复发性/难治性AML。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述淋巴瘤选自自由以下组成的组:霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述医学上受损的受试者选自自由以下组成的组:老年受试者、具有肝功能异常的受试者、具有肾功能异常的受试者、具有胰腺功能异常的受试者、具有骨髓功能异常的受试者、具有小脑功能异常的受试者、具有免疫失调的受试者、具有难治性或复发性血液癌症的受试者,及其任何组合。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述老年受试者为50岁或更大年龄的受试者。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被肠胃外施用。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述药物组合物被静脉内施用。

16. 根据权利要求2所述的方法,其中施用至所述受试者的astarabine的每天剂量比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少2倍。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中施用至所述受试者的astarabine的每天剂量比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少5倍。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中施用至所述受试者的astarabine的每天剂量比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少10倍。

19. 根据权利要求2所述的方法,其中施用至所述受试者的astarabine的剂量为至少约 $0.3\text{g}/\text{m}^2$ 受试者表面面积/天。

20. 根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物为astarabine乙酸盐,所述受试者为75岁或更大年龄,具有ALL或AML,并且所述药物组合物以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的每天剂量施用。

21. 根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物为astarabine盐酸盐,所述受试者为75岁或更大年龄,具有ALL或AML,并且所述药物组合物以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的每天剂量施用。

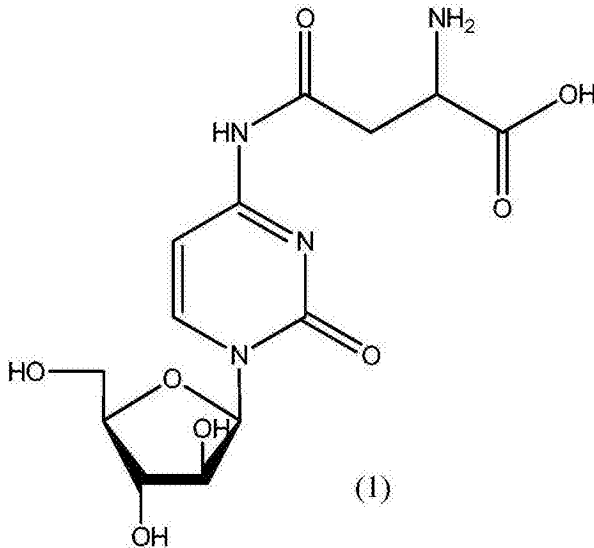
22. 一种治疗赘生性疾病或病毒性疾病的方法,所述方法包括将药物组合物施用至需要此类治疗的受试者,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物由式(I)的结构表示:

A-阿糖胞苷 (I)

其中A表示氨基酸残基,所述氨基酸选自由以下组成的组:天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺;并且

其中所述化合物的不良作用相比于非缀合的阿糖胞苷的不良作用被降低,使得所述化合物可以以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的剂量施用,而没有受试者经历剂量限制性毒性,所述药物组合物还包含药学上可接受的载体。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中A为天冬氨酸残基并且所述化合物为由式(1)的结构表示的astarabine:



24. 根据权利要求22和23中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的盐为选自由以下组成的组的有机酸或无机酸的盐:乙酸、盐酸、甲磺酸、磷酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、硼酸、苯甲酸、甲苯磺酸、苯磺酸、抗坏血酸、硫酸、马来酸、甲酸、丙二酸、烟酸和草酸。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述化合物为astarabine,并且所述药学上可接受的盐为乙酸盐。

26. 根据权利要求24所述的方法,其中所述化合物为astarabine,并且所述药学上可接受的盐为盐酸盐。

27. 根据权利要求22所述的方法,其中所述赘生性疾病选自由以下组成的组:血液癌症和非血液癌症。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述血液癌症选自由以下组成的组:白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、和骨髓增生异常综合征(MDS)。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述白血病选自由以下组成的组:急性骨髓性白血病(AML)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、和慢性成淋巴细胞白血病(CLL)。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中AML选自由以下组成的组:新诊断的AML、继发性AML、和复发性/难治性AML。

31. 根据权利要求22至30中任一项所述的方法,其中所述药物组合物被肠胃外施用。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述药物组合物被静脉内施用。

33. 根据权利要求23所述的方法,其中astarabine以至少0.3g/m²受试者表面面积的每

天剂量施用。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中astarabine以至少 $1.5\text{g}/\text{m}^2$ 受试者表面面积的每天剂量施用。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中astarabine以至少 $3\text{g}/\text{m}^2$ 受试者表面面积的每天剂量施用。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中astarabine以至少 $4.5\text{g}/\text{m}^2$ 受试者表面面积的每天剂量施用。

37. 根据权利要求23所述的方法,其中astarabine每天一次施用,持续选自以下组成的组的时间段:至少连续3天、至少连续5天和至少连续6天。

38. 根据权利要求22所述的方法,其中所述受试者为不适于用阿糖胞苷治疗的医学上受损的受试者。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述受试者为50岁或更大年龄。

40. 根据权利要求23所述的方法,其中所述化合物为astarabine乙酸盐,并且所述老年受试者为75岁或更大年龄,具有ALL或AML。

41. 根据权利要求23所述的方法,其中所述化合物为astarabine盐酸盐,并且所述老年受试者为75岁或更大年龄,具有ALL或AML。

用于癌症疗法的阿糖胞苷缀合物

发明领域

[0001] 本发明涉及包含阿糖胞苷和氨基酸的缀合物,其用于在治疗癌症中使用。特别地,本发明涉及阿糖胞苷和天冬氨酸的缀合物,其用于在治疗医学上受损的患者中的血液癌症中使用。

[0002] 发明背景

[0003] 抗增殖药物

[0004] 抗增殖药物,也被称为抗代谢药、抗赘生物剂或共价DNA结合药,通过抑制必需的代谢途径发挥作用,并且通常用于治疗恶性疾病。然而,它们对正常细胞的高毒性和严重的副作用限制了它们作为治疗剂的用途。不期望的副作用包括由于对快速分裂的正常细胞诸如骨髓中的干细胞、肠道上皮细胞、毛囊细胞等的细胞毒性作用引起的贫血、呕吐和变秃(balding)。

[0005] 与抗增殖药物相关的另一个主要问题为肿瘤对药物的固有的或获得性耐受性。例如,尽管在急性成淋巴细胞白血病(ALL)患者中用L-天冬酰胺酶治疗后的初始缓解率非常高,复发和相关的药物耐受性造成了显著的临床问题。研究已经表明天冬酰胺合成酶(AS)在天冬酰胺酶耐受细胞中的表达增加,这已经得到升高的AS活性允许恶性细胞的药物耐受性存活的假设。

[0006] 核苷酸/核苷类似物

[0007] 核苷类似物与它们的生理对应物(counterparts)竞争掺入到核酸中并且在急性白血病治疗中已经赢得重要位置。其中最重要的为阿拉伯糖核苷;一种独特种类的抗代谢物,最初从海绵Cryptothethya crypta中分离,但现在已经被合成产生。它们与生理脱氧核糖核苷的不同在于,在胞嘧啶和阿拉伯糖之间存在相对于N-糖基键的顺式构型的2'-OH基团的。几种阿拉伯糖核苷具有有用的抗肿瘤和抗病毒作用。该种类的最活跃的细胞毒性剂为胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷或ara-C)。阿糖胞苷当前用于治疗白细胞的癌症,诸如急性骨髓性白血病(AML)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性成淋巴细胞白血病(CLL)、和骨髓增生异常综合征(MDS)。然而,阿糖胞苷为高度毒性的,具有严重的副作用,诸如小脑毒性和骨髓抑制。因此,在老年患者和具有肝、肾或小脑功能异常的患者中,阿糖胞苷治疗是有限的并且通常受到限制。

[0008] 在胞苷抗代谢物领域中类似物开发的一个目标为寻找保存ara-C抑制活性但对脱氨基作用耐受的化合物。已经开发了许多脱氨酶耐受性类似物,包括环胞苷(Ho DHW,1974)和N⁴-behenoyl ara-C(Kodama等,1989),其在一些临床试验中显示抗白血病活性,但具有不期望的副作用(Woodcock等,1980)。其他代表性化合物为N⁴-棕榈酰基-ara-C,2'-叠氮基-2'-脱氧ara-C,ara-C的5'-(可的松21-磷酸基)酯,ara-C的5'-酰基酯(例如,5'-棕榈酸酯),N⁴Behenoyl-ara-C,ara-C与聚-H⁵(2-羟乙基)-L-谷氨酰胺、二氢-5-氮杂胞苷、5-氮杂-阿拉伯糖基胞嘧啶、5-氮杂2'-脱氧胞苷和2'-2'-二氟脱氧胞苷的缀合物(Hartel等,1990和Heineman等,1988)。

[0009] 自ara-C以来,吉西他滨(Gemcitabine)(2,2-二氟脱氧胞苷,dFdC)为进入临床试

验的最重要的胞苷类似物。它已经成为被纳入到用于患有胰腺癌、肺癌和膀胱移行细胞癌 (transitional cell cancer of the bladder) 的患者的标准一线疗法。

[0010] 核苷酸类似物也已经被用于非癌症应用。例如氟胞嘧啶 (Flucytosine), 一种氟化的胞嘧啶类似物, 被用作抗真菌剂。

[0011] 氨基酸和增殖性疾病

[0012] 天冬酰胺为快速增殖细胞所需的非必需氨基酸。哺乳动物细胞可以使用ATP依赖性酶天冬酰胺合成酶 (EC 6.3.5.4) 由天冬氨酸合成天冬酰胺, ATP依赖性酶天冬酰胺合成酶在反应中将氨基基团从谷氨酰胺的酰胺转移至天冬氨酸的 β -羧基, 该反应可以被表示为: 谷氨酰胺+天冬氨酸+ATP+H₂O=谷氨酸+天冬酰胺+AMP+PPi。

[0013] 恶性细胞通常需要更高量的氨基酸 (包括天冬酰胺) 以支持其代谢和增殖。为了满足对高量氨基酸的需求, 恶性细胞开发了从其环境中主动运输氨基酸的能力。此外, 在某些肿瘤中出现天冬酰胺合成酶缺乏, 导致它们依赖于来自其他来源诸如血清的天冬酰胺的外部供应。该观察导致酶L-天冬酰胺酶 (CE 3.5.1.1) 作为化学治疗剂的发展。L-天冬酰胺酶将L-天冬酰胺水解为天冬氨酸和氨, 因此从血清中消耗L-天冬酰胺并且抑制肿瘤生长。L-天冬酰胺酶主要用于治疗急性成淋巴细胞白血病 (ALL), 并且显示出针对其他血液癌症包括急性非淋巴细胞白血病的一些活性。

[0014] 临床中使用的L-天冬酰胺酶以从细菌来源纯化的两种未修饰 (天然) 形式以及一种作为PEG化的化合物可用。美国专利第4,179,337号教导了PEG化的L-天冬酰胺酶, 其中酶与具有约500道尔顿至20,000道尔顿的分子量的PEG偶联。

[0015] 天冬酰胺合成酶的体内下调可以提供用于抑制肿瘤生长的有效机制。然而, 细胞通过天冬酰胺合成酶mRNA、蛋白以及涉及天冬酰胺合成酶基因的转录控制的酶促活性的一致增加来响应于氨基酸缺乏。

[0016] 代谢途径最初用于通过产生L-天冬酰胺和L-天冬氨酸类似物来抑制天冬酰胺合成酶的活性。已经将包括5-甲酰氨基-4-氨基-3-异噁唑烷酮 (Stammer等, 1978) 和N-取代的磺酰胺类和N'-取代的磺酰肼类的类似物制备为L-天冬酰胺的硫类似物 (Brynes S等, 1978a; Brynes S等, 1978b)。美国专利第4,348,522号教导了PALA (N-膦酰基乙酰基-L-天冬氨酸) 的盐, 其已经被证明表现出抗肿瘤活性, 并且当前作为用于结肠直肠癌和胰腺癌的组合化学疗法处于临床试验中。

[0017] 天冬氨酸-ara-C被用于合成用于靶向CD4阳性细胞的肽T-ara-C缀合物的原材料 (Manfredini等, 2000)。

[0018] 赋予期望的特征, 诸如增加的生物可利用度或增加的位点特异性的前药的使用为药物开发领域公认的概念。例如, 药物与抗体的直接或间接缀合产生稳定的缀合物, 其可以以最小的药物解离到达靶部位处。药物靶向可以与选择性释放药物的机制组合以获得最大效力

[0019] 美国专利第4,296,105号描述了与氨基酸残基的羟基基团处的任选地取代的氨基酸连接的多柔比星衍生物, 其在体外具有比多柔比星更高的抗肿瘤活性和更低的毒性。

[0020] 美国专利第5,962,216号教导了肿瘤激活的前药, 其在被靶细胞分泌的一个因子或更多个因子 (a factor or factors) 裂解之前不能进入细胞。

[0021] 美国专利第5,650,386号教导了包含至少一种活性剂和充当活性剂的载体的至少

一种修饰的非 α -氨基酸或聚氨基酸的组合物。该氨基酸修饰包括至少一个游离胺基的酰化或磺化。

[0022] 美国专利第6,623,731号;6,428,780号和6,344,213号教导了包含修饰的氨基酸作为用于生物活性剂的载体的非共价混合物。

[0023] 美国专利第5,106,951号公开了一种缀合物,所述缀合物包含在寡肽上的两个芳族侧链之间非共价插入的芳族药物和共价附接至寡肽以用于靶向癌细胞的抗体或抗体片段。

[0024] 美国专利第6,617,306号教导了一种用于体内递送治疗剂的载体,所述载体和治疗剂通过二硫键连接。根据美国专利第6,617,306号,该载体包含聚合物和与该聚合物缀合的至少一种巯基化合物,使得该硫醇化化合物的巯基基团和治疗剂的巯基基团形成二硫键。

[0025] 国际专利申请公布第W0 00/33888号教导了可裂解的抗肿瘤和抗炎化合物,所述可裂解的抗肿瘤和抗炎化合物包含能够进入靶细胞的治疗剂、寡肽、稳定基团和任选的接头。

[0026] 本发明的一些发明人的国际专利申请公布第2005/072061号以及美国专利第7,989,188号和8,993,278号公开了化合物,所述化合物包含与氨基酸侧链的官能基团共价连接的药物,此类化合物可用于将药物靶向赘生性细胞。

[0027] 对于包括将具有抗肿瘤活性但对正常组织具有降低的毒性的化合物施用至癌症患者的治疗癌症的方法任然存在未满足的需求。

[0028] 发明概述

[0029] 本发明提供了前药,所述前药包含与选自由天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺组成的组的单个氨基酸缀合的阿糖胞苷,该前药在用于治疗医学上受损的受试者中的赘生性疾病中使用。

[0030] 本发明部分地基于意想不到的发现,即将本文下文设计的化合物Astarabine[®],即其中阿糖胞苷被共价附接至天冬氨酸的侧链的羧基基团的阿糖胞苷和天冬氨酸的缀合物,施用至具有急性淋巴细胞白血病(ALL)或急性骨髓性白血病(AML)的老年患者,延长了这些患者的存活。

[0031] 已知可以被施用至具有白血病或淋巴瘤的75岁或更大年龄的患者的阿糖胞苷的最大标准治疗剂量(the maximal standard of care dose)为20mg/m²受试者表面面积。然而,由于阿糖胞苷的严重副作用,处于该年龄的大多数患者甚至不能耐受这种低剂量的阿糖胞苷,并且因此根本不用阿糖胞苷治疗。现在首次公开了施用至具有AML或ALL的75岁或更大年龄的患者的前药Astarabine[®]在约2g/m²的每天剂量或甚至更高的剂量是安全且良好耐受的。前药Astarabine[®]有效减弱或甚至消除老年患者中新诊断的白血病以及继发性白血病。

[0032] 还公开了,Astarabine[®]可以以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量显著更高(例如,5-30倍高)的剂量被施用至老年患者即60岁或更大的老年患者,并且在此类剂量,Astarabine[®]在治疗期间或治疗后未产生显著的药物相关不良作用。

[0033] 根据一个方面,本发明提供了一种治疗赘生性疾病的方法,所述方法包括将药物组合物施用至需要此类治疗的受试者,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有通式(I):

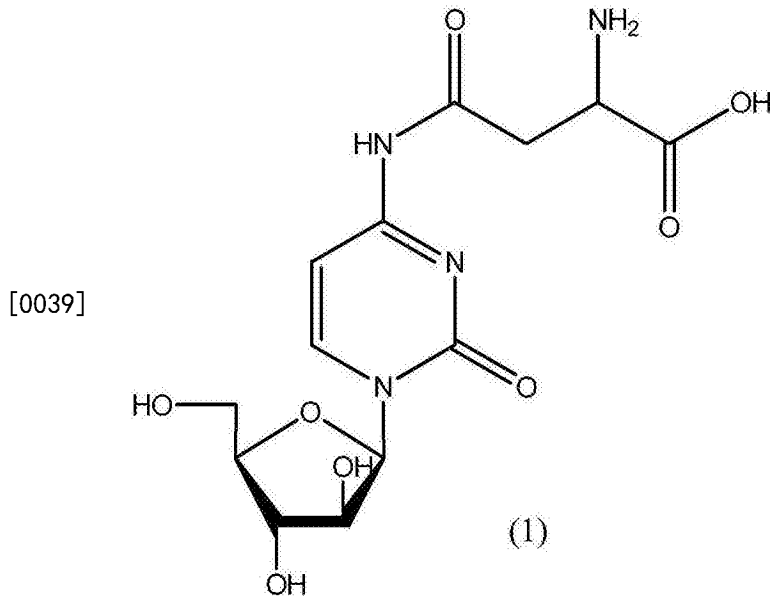
[0034] A-阿糖胞苷 (I)

[0035] 其中A表示氨基酸残基,所述氨基酸选自由以下组成的组:天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺;

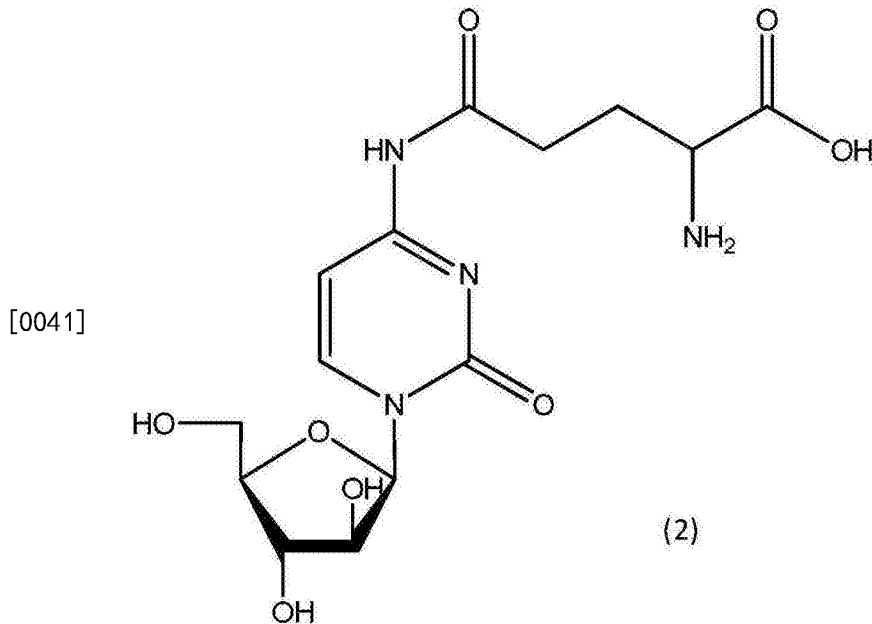
[0036] 其中阿糖胞苷通过A的侧链官能基团与A附接;并且

[0037] 其中所述受试者为不适于用阿糖胞苷治疗的医学上受损的受试者。

[0038] 根据一个实施方案,A为天冬氨酸残基,并且化合物由式(1)的结构表示,被命名为Astarabine®:



[0040] 根据另一个实施方案,A为谷氨酸残基,并且化合物由式(2)的结构表示:



[0042] 根据一些实施方案,药学上可接受的盐为有机酸或无机酸的盐或者酸的残基。根据另外的实施方案,酸选自由以下组成的组:乙酸、盐酸、甲磺酸、磷酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、硼酸、苯甲酸、甲苯磺酸、苯磺酸、抗坏血酸、硫酸、马来酸、甲酸、丙二酸、烟酸和草酸。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据一个实施方案,化合物为

Astarabine®, 并且药学上可接受的盐为乙酸盐。根据另一个实施方案, 化合物为 **Astarabine®**, 并且药学上可接受的盐为盐酸盐。

[0043] 根据另外的实施方案, 赘生性疾病选自由以下组成的组: 血液癌症和非血液癌症。根据另外的实施方案, 血液癌症选自由以下组成的组: 白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、和骨髓增生异常综合征 (MDS)。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0044] 又根据另外的实施方案, 白血病选自由以下组成的组: 急性骨髓性白血病 (AML)、急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、和慢性成淋巴细胞白血病 (CLL)。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0045] 仍根据另外的实施方案, AML 选自由以下组成的组: 新诊断的 AML、继发性 AML、和复发性/难治性 AML。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0046] 根据另外的实施方案, 淋巴瘤选自由以下组成的组: 霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。

[0047] 根据一些实施方案, 医学上受损受试者选自由以下组成的组: 老年受试者、具有肝功能异常的受试者、具有肾功能异常的受试者、具有胰腺功能异常的受试者、具有骨髓功能异常的受试者、具有小脑功能异常的受试者、具有免疫失调的受试者、具有限制使用阿糖胞苷的任何其他器官功能异常的受试者、具有复发性或难治性血液癌症的受试者及其任何组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0048] 根据另外的实施方案, 老年受试者为 50 岁或更大年龄, 诸如 60 岁、70 岁、75 岁或更大年龄的受试者。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0049] 根据另外的实施方案, **Astarabine®** 以比单独的阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、15 倍、20 倍或至少 30 倍的每天剂量施用。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0050] 又根据另外的实施方案, **Astarabine®** 以范围从约 $0.3\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{g}/\text{m}^2$ 的每天剂量, 诸如以约 $0.3\text{g}/\text{m}^2$ 、 $0.5\text{g}/\text{m}^2$ 、 $0.8\text{g}/\text{m}^2$ 、 $1\text{g}/\text{m}^2$ 、 $1.5\text{g}/\text{m}^2$ 、 $2\text{g}/\text{m}^2$ 、 $2.3\text{g}/\text{m}^2$ 、 $2.5\text{g}/\text{m}^2$ 、 $3\text{g}/\text{m}^2$ 、 $3.5\text{g}/\text{m}^2$ 、 $4\text{g}/\text{m}^2$ 、或 $4.5\text{g}/\text{m}^2$ 受试者表面面积或在其间的任何值的每天剂量施用。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0051] 仍根据另外的实施方案, 药物组合物被肠胃外施用。根据另外的实施方案, 药物组合物被静脉内、腹膜内、肌内、皮下、皮内、经皮或血管内施用。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据某些的实施方案, 药物组合物被静脉内施用。根据示例性实施方案, 药物组合物通过静脉内输注施用持续范围从 15 分钟至 3 小时, 诸如持续 30 分钟至 1 小时的时间段。

[0052] 根据另外的实施方案, 药物组合物一天一次施用, 持续至少 3 天, 诸如持续连续的 3 天、4 天、5 天、6 天、8 天、10 天、12 天或持续连续的 14 天或在其间的任何整数。根据另外的实施方案, 药物组合物一天一次施用持续连续的 6 天, 一月至少两次。又根据另外的实施方案, 药物组合物每隔一天一次施用持续至少一周、至少两周、三周或至少一个月。

[0053] 根据一个示例性实施方案, 化合物为 **Astarabine®** 乙酸盐, 受试者为至少 75 岁, 具有 AML 或 ALL, 并且药物组合物以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的每天剂量施用。

[0054] 根据另一个示例性实施方案, 化合物为 **Astarabine®** 盐酸盐, 受试者为至少 75 岁,

具有AML或ALL,并且药物组合物以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的每天剂量施用。

[0055] 根据另一个方面,本发明提供了一种治疗增生性疾病的方法,所述方法包括将药物组合物施用于需要此类治疗的受试者,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物由通式I的结构表示:

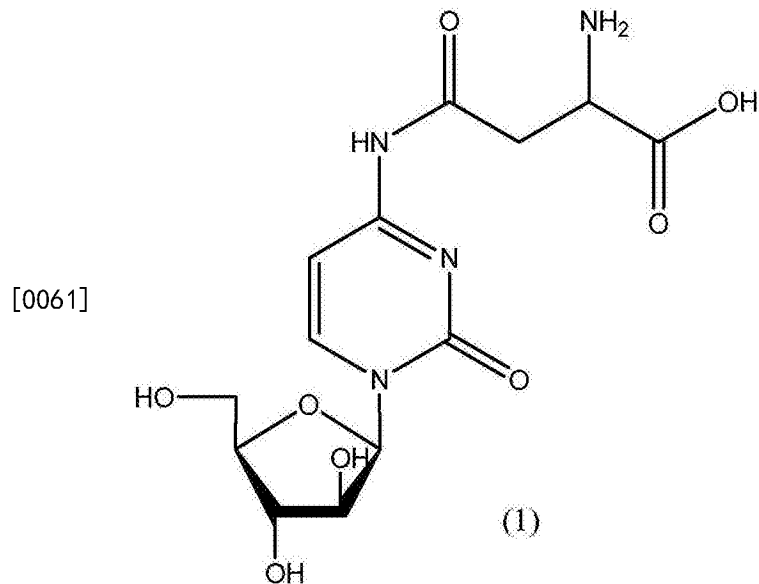
[0056] A-阿糖胞苷 (I)

[0057] 其中A表示氨基酸的残基,所述氨基酸选自由以下组成的组:天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺;

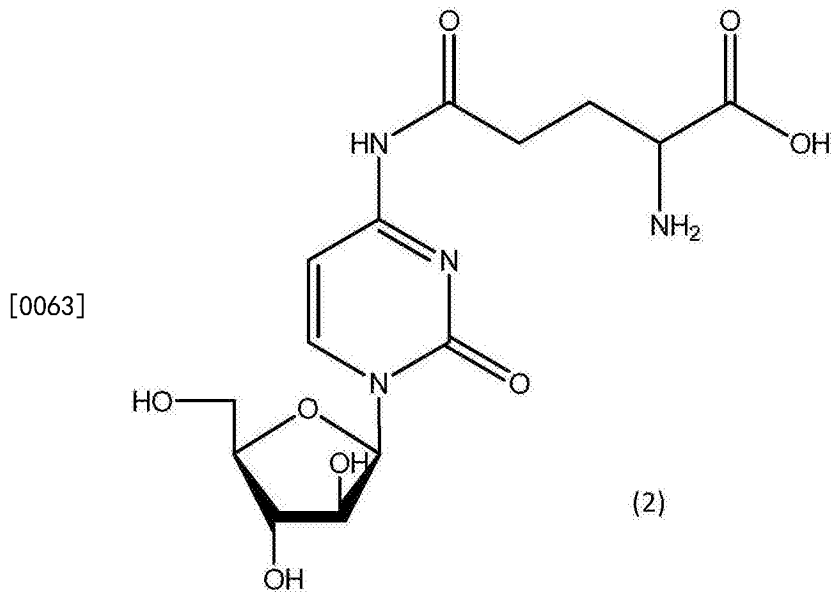
[0058] 其中阿糖胞苷通过A的侧链官能基团与A附接;并且

[0059] 其中所述化合物的不良作用相比于非缀合的阿糖胞苷的不良作用被降低,使得所述化合物可以以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的剂量施用,而没有受试者经历剂量限制性毒性。

[0060] 根据一个实施方案,A为天冬氨酸残基,并且化合物由式(1)的结构表示,被命名为Astarabine®:



[0062] 根据另一个实施方案,A为谷氨酸残基,并且化合物由式(2)的结构表示:



[0064] 根据一些实施方案,药学上可接受的盐为有机酸或无机酸的盐或者酸的残基。根据另外的实施方案,酸选自自由以下组成的组:乙酸、盐酸、甲磺酸、磷酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、硼酸、苯甲酸、甲苯磺酸、苯磺酸、抗坏血酸、硫酸、马来酸、甲酸、丙二酸、烟酸和草酸。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据某个实施方案,化合物为 **Astarabine®**,并且药学上可接受的盐为乙酸盐。根据另一个实施方案,化合物为 **Astarabine®**,并且药学上可接受的盐为盐酸盐。

[0065] 根据另外的实施方案,赘生性疾病选自自由以下组成的组:血液癌症和非血液癌症。根据另外的实施方案,血液癌症选自自由以下组成的组:白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、和骨髓增生异常综合征(MDS)。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0066] 又根据另外的实施方案,白血病选自自由以下组成的组:急性骨髓性白血病(AML)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、和慢性成淋巴细胞白血病(CLL)。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0067] 仍根据另外的实施方案,AML选自自由以下组成的组:新诊断的AML、继发性AML、和复发性/难治性AML。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0068] 根据另外的实施方案,淋巴瘤选自自由以下组成的组:霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

[0069] 根据一些实施方案,受试者为不适于用阿糖胞苷治疗的医学上受损的受试者。根据另外实施方案,医学上受损受试者选自自由以下组成的组:老年受试者、具有肝功能异常的受试者、具有肾功能异常的受试者、具有胰腺功能异常的受试者、具有骨髓功能异常的受试者、具有小脑功能异常的受试者、具有免疫失调的受试者、具有限制使用阿糖胞苷的任何其他器官功能异常的受试者、具有复发性或难治性血液癌症的受试者及其任何组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0070] 根据另外的实施方案,老年受试者为50岁或更大年龄,诸如60岁、70岁、75岁或更大年龄的受试者。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0071] 根据另外的实施方案, **Astarabine®**以比单独的阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少2倍至至少30倍的每天剂量施用,诸如大3倍、5倍、10倍、15倍、20倍或30倍。每一种可能

性代表本发明的单独的实施方案。

[0072] 又根据另外的实施方案, **Astarabine®**以范围从约0.3g/m²至约10g/m²的每天剂量, 诸如约0.3g/m²、0.5g/m²、0.8g/m²、1g/m²、1.5g/m²、2g/m²、2.3g/m²、2.5g/m²、3g/m²、3.5g/m²、4g/m²、或4.5g/m²受试者表面面积或在其间的任何整数的每天剂量施用。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0073] 仍根据另外的实施方案, 药物组合物被肠胃外施用。根据另外的实施方案, 药物组合物被静脉内、腹膜内、肌内、皮下、皮内、经皮或血管内施用。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据某些的实施方案, 药物组合物被静脉内施用, 优选地通过输注施用。

[0074] 根据另外的实施方案, 药物组合物一天一次施用, 持续至少3天, 诸如持续连续的3天、4天、5天、6天、8天、10天、12天或持续连续的14天或在其间的任何整数。根据另外的实施方案, 药物组合物一天一次施用持续连续的6天, 一月一次或两次。又根据另外的实施方案, 药物组合物每隔一天一次施用持续至少一周、至少两周、三周或至少一个月。

[0075] 根据一个示例性实施方案, 化合物为**Astarabine®**乙酸盐, 并且药物组合物以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的每天剂量施用。

[0076] 根据另一个示例性实施方案, 化合物为**Astarabine®**盐酸盐, 并且药物组合物以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的每天剂量施用。

[0077] 根据另外的方面, 本发明提供了药物组合物, 所述药物组合物包含化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物由式I的结构表示:

[0078] A-阿糖胞苷 (I)

[0079] 其中A表示氨基酸残基, 所述氨基酸选自由以下组成的组: 天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺; 并且

[0080] 其中阿糖胞苷通过A的侧链官能基团与A衔接;

[0081] 所述药物组合物用于在根据本发明原则治疗不适于用阿糖胞苷治疗的医学上受损的受试者中的赘生性疾病中使用。

[0082] 又根据另外的方面, 本发明提供了药物组合物, 其用于在治疗赘生性疾病中使用, 所述药物组合物包含化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物由式I的结构表示:

[0083] A-阿糖胞苷 (I)

[0084] 其中A表示氨基酸的残基, 所述氨基酸选自由以下组成的组: 天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺;

[0085] 其中阿糖胞苷通过A的侧链官能基团与A衔接; 并且

[0086] 其中所述化合物的不良作用相比于非缀合的阿糖胞苷的不良作用被降低, 使得所述化合物以比阿糖胞苷的最大标准治疗剂量大至少两倍的剂量施用, 而没有受试者经历剂量限制性毒性。

[0087] 结合以下的附图、描述和权利要求书, 本发明的这些和其他实施方案将变得明显。

[0088] 附图简述

[0089] 图1A-B示出了**Astarabine®**的最大耐受剂量 (MTD) 的体内测量。使用体内耐受性/毒理学研究来确定小鼠中单个剂量的**Astarabine®**的MTD (图1A) 或小鼠中14个每天重复剂量的**Astarabine®**的MTD (图1B)。评价静脉内 (IV) 或腹腔内 (IP) 施用的MTD。将该结果与阿

糖胞苷的MTD进行比较。

[0090] 图2A-B示出了Astarabine®在体内在移植的裸小鼠的中空纤维模型中对人类白血病生长的作用。白血病模型小鼠接受7个连续每天剂量的以下治疗之一：以6.25mg/小鼠/天的剂量的Astarabine®、以25mg/小鼠/天的剂量的Astarabine®、以1.5mg/小鼠/天的剂量的Ara-C、或盐水(对照)。测量体内白血病生长。图2A示出了Mol1t-4白血病细胞的生长。图2B示出了CCRF-CEM白血病细胞的生长。

[0091] 发明详述

[0092] 本发明提供了治疗增生性疾病的方法，所述方法将与单个氨基酸共价连接的阿糖胞苷的缀合物施用至医学上受损的患者，特别是75岁或更大年龄的老年患者，此类患者由于阿糖胞苷的严重不良作用通常不能用非缀合的阿糖胞苷治疗，并且因此仅被给予支持性疗法。本发明满足了对于治疗医学上受损的患者，特别是已经被诊断为具有血液癌症但不能用阿糖胞苷治疗的老年患者的长期需求。本发明的缀合物允许用阿糖胞苷以如果以其非缀合形式施用时会是有毒的剂量来治疗这些癌症患者。

[0093] 定义

[0094] 如本文使用的术语“医学上受损的”受试者指医学上变弱或受损使得他们由于阿糖胞苷的严重不良作用不能耐受非缀合的阿糖胞苷的受试者亚群。医学上受损的受试者包括，但不限于，罹患或具有肾功能异常、肝功能异常、胰腺功能异常、骨髓功能异常、小脑功能异常、免疫失调、限制使用阿糖胞苷的任何其他器官、组织或系统功能异常，以及其组合的受试者。

[0095] 如本文使用的，术语“非缀合的阿糖胞苷”指为游离的并且未与氨基酸共价连接的阿糖胞苷或其类似物或衍生物。

[0096] 术语“肾功能异常”、“肝功能异常”、“胰腺功能异常”、“骨髓功能异常”和“小脑功能异常”指其中器官/组织功能，例如，肾、肝、胰腺、骨髓、和小脑相对于正常状态降低的状态。通常，器官/组织功能异常为特征在于针对器官功能的检查项目的任何一个或更多个测量值偏离正常值(参考值)的范围的状态。

[0097] 术语阿糖胞苷的“最大标准治疗剂量”和“推荐的最大剂量”在本文中可互换使用，并且指由美国FDA批准用于施用至人类受试者的阿糖胞苷的剂量，例如，每天剂量，该剂量不引起不可接受的不良作用并且取决于受试者的年龄和身体状况，以便50岁或更少年龄的受试者通常可以用多达 $3\text{g}/\text{m}^2$ 受试者表面面积的阿糖胞苷的每天剂量进行治疗，50岁至60岁的受试者通常可以用多达 $1.5\text{g}/\text{m}^2$ 受试者表面面积的阿糖胞苷的每天剂量进行治疗，60岁至75岁的受试者通常可以用范围从 $0.1\text{g}/\text{m}^2$ 至 $0.5\text{g}/\text{m}^2$ 受试者表面面积的阿糖胞苷的每天剂量进行治疗，并且75岁或更大年龄的受试者可以用多达 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 受试者表面面积的阿糖胞苷的每天剂量进行治疗。然而，应该注意的是，大多数75岁或更大年龄的受试者由于阿糖胞苷的严重不良作用完全不能用阿糖胞苷治疗。

[0098] 术语“剂量限制性毒性”根据不良事件通用术语标准3.0版(CTCAE)定义。如果在药物治疗周期内观察到任何以下事件，则在将化合物施用至受试者后出现剂量限制性毒性：4级中性粒细胞减少(即，中性粒细胞绝对计数(ANC) ≤ 500 个细胞/ mm^3)持续连续的5天或更多天或者发热性中性粒细胞减少(即，发热 $\leq 38.5^\circ\text{C}$ ，伴随ANC ≤ 1000 个细胞/ mm^3)；4级血小板减少(即， $\leq 25,000$ 个细胞/ mm^3 或需要输注血小板的出血事件)；4级疲劳，或ECOG体能状

态下降2分；尽管使用了足够/最大的医学干预，3级或更大级别的恶心、腹泻、呕吐和/或肌痛；3级或更大级别的非血液毒性（疲劳除外）；由于与从用化合物的治疗相关的毒性的延迟恢复，再治疗延迟多于2周；具有临床意义的2级或更大级别的心脏毒性（例如，静息射血分数下降至40%–≤50%或收缩分数（shortening fraction）下降至15%–≤24%；心肌肌钙蛋白T≥0.05ng/mL）。

[0099] 术语化合物的“治疗有效量”为化合物足以对施用该化合物的受试者提供有益作用的量。化合物的有效量可以根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重的因素变化。

[0100] 术语“治疗（treatment）”、“治疗（treat）”、“治疗（treating）”等意指包括减缓、阻止或逆转疾病的进展。这些术语还包括缓解、改善、减轻、消除或减轻疾病的一种或更多种症状，即使疾病实际上未被消除并且即使疾病的进展本身未被减缓或逆转。受试者指哺乳动物，优选地人类。

[0101] 术语“药物的残基（residue of a drug）”指排除用于附接氨基酸以用于形成氨基酸-药物缀合物A-D的官能基团的药物。相似地，术语“氨基酸的残基”指排除用于附接药物以用于形成氨基酸-药物缀合物A-D的官能基团的氨基酸。

[0102] 提及本文陈述的数值的术语“约”应当被理解为所陈述的数值+/-10%。

[0103] 在本发明中使用的氨基酸为商购可得或通过常规合成方法可得的那些。当不存在指示时，可以使用L或D异构体。

[0104] 根据一个方面，本发明提供了一种治疗赘生性疾病的方法，所述方法包括将药物组合物施用至不适于用阿糖胞苷治疗的医学上受损的受试者，所述药物组合物包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物具有通式（I）：

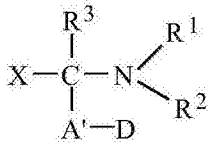
[0105] A-阿糖胞苷 (I)

[0106] 其中A表示氨基酸残基，所述氨基酸选自以下组成的组：天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺；并且

[0107] 其中阿糖胞苷通过A的侧链官能基团与A附接。

[0108] 术语药物的“药学上可接受的盐”指根据IUPAC惯例的盐。药学上可接受的盐为呈与药物组合的盐形式的非活性成分。如本文使用的术语“药学上可接受的盐”指通式（I）、式（II）的化合物例如，化合物（1）和（2）的盐，或由通式涵盖的对活的生物体基本无毒的任何其他盐形式。典型的药学上可接受的盐包括通过本发明化的化合物与药学上可接受的矿物质、碱、酸或盐反应制备的那些盐。酸盐也被称为酸加成盐（参见本文下文）。药学上可接受的盐是本领域已知的（Stahl和Wermuth, 2011, Handbook of pharmaceutical salts, 第二版）。

[0109] 根据本发明的一些实施方案，氨基酸可以具有游离的未修饰的氨基和羧基末端，或者氨基和羧基末端中的一个或两个可以被修饰。因此，本发明的化合物可以由通式II表示：



[0110]

(II)

[0111] A' 表示氨基酸的侧链,所述氨基酸选自由以下组成的组:天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺;

[0112] D表示阿糖胞苷或其类似物或衍生物的残基;

[0113] R¹、R²和R³各自独立地选自由以下组成的组:氢和低级烷基;并且

[0114] X选自由以下组成的组:羧基、酰胺和肟;

[0115] 根据优选的实施方案,R1、R2和R3各自为氢。

[0116] 根据另一个优选的实施方案,X为羧基基团。

[0117] 根据某个实施方案,R1、R2和R3各自为氢并且X为羧基。

[0118] 根据一些实施方案,X为以羧基酰胺形式存在的酰胺基团。

[0119] 阿糖胞苷的类似物包括,但不限于,N⁴-behenoyl ara-C,N⁴-棕榈酰基-ara-C,2'-叠氨基-2'-脱氧ara-C,ara-C的5'-(可的松21-磷酰)酯,ara-C的5'-酰基酯,N⁴Behenoyl-ara-C,ara-C与聚-H⁵(2-羟乙基)-L-谷氨酰胺、二氢-5-氮杂胞苷、5-氮杂-阿拉伯糖基胞嘧啶和5-氮杂2'-脱氧胞苷的缀合物。

[0120] 根据一些实施方案,本发明的化合物的药学上可接受的盐由通式(III)表示:

[0121] A-D • Y (III)

[0122] 其中A为氨基酸残基,所述氨基酸选自由以下组成的组:天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺;

[0123] D为阿糖胞苷或其类似物或衍生物,并且

[0124] Y为药学上可接受的有机酸或无机酸或酸的残基。

[0125] 根据一些实施方案,Y为选自由以下组成的组的药学上可接受的酸:乙酸、盐酸、甲磺酸、磷酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、硼酸、苯甲酸、甲苯磺酸、苯磺酸、抗坏血酸、硫酸、马来酸、甲酸、丙二酸、烟酸和草酸。每一种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0126] 根据示例性实施方案,缀合物Astarabine®的盐形式为乙酸盐或盐酸盐。

[0127] 不希望受任何理论或作用机制所束缚,本发明的氨基酸-阿糖胞苷缀合物经由氨基酸转运蛋白转运到癌细胞中,从而绕过多药物耐受性(MDR)机制,并且在细胞中这些缀合物被裂解以释放阿糖胞苷,这阻止细胞生长或杀死细胞。由于在癌细胞中检测到游离的阿糖胞苷和游离的阿糖胞苷代谢物,本发明的缀合物充当前药。

[0128] 药物组合物

[0129] 本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本发明的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂,任选地还包含一种或更多种赋形剂。

[0130] 术语“药学上可接受的”意指联邦或州政府的管理机构所批准的或在美国药典或其他一般公认的药典中列出的用于动物并且更特别地用于人类中使用的。

[0131] 术语“载体”指与治疗性化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。此类药理学载体可以是无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物和合成来源的那些,诸如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等,聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成的溶剂。

[0132] 对于静脉内施用治疗性化合物,水为优选的载体。还可以采用盐溶液和水性右旋糖和甘油溶液。

[0133] 根据某个实施方案,用于静脉内施用的 **Astarabine®** 制剂为具有约300mOsm的摩尔渗透压浓度和4-8的pH的水性等渗溶液。因此, **Astarabine®** 的药学上可接受的载体可以是具有约300mOsm的摩尔渗透压浓度和4-8的pH的缓冲盐水溶液、缓冲右旋糖溶液或缓冲甘油溶液。

[0134] **Astarabine®** 溶液的缓冲液可以是具有在4-8范围内的离子化pK的药学上可接受的单离子缓冲系统或多离子缓冲系统。

[0135] 具有4-8的pK的多种缓冲液可以用于调节 **Astarabine®** 溶液的pH,多种缓冲液诸如,例如,ACES (N-(乙酰氨基)-2-氨基乙磺酸); Acetate; N-(2-乙酰氨基)-2-亚氨基二乙酸; BES (N,N-双[2-羟乙基]-2-氨基乙磺酸); bicine (2-(双(2-羟乙基)氨基)乙酸); Bis-Tris甲烷(2-[双(2-羟乙基)氨基]-2-(羟甲基)丙烷-1,3-二醇); Bis-Tris丙烷(1,3-双(三(羟甲基)甲基氨基)丙烷); 碳酸盐; 柠檬酸盐; 3,3-二甲基戊二酸酯; DIPSO (3-[N,N-双(2-羟乙基)氨基]-2-羟基丙磺酸); N-乙基吗啉; 甘油-2-磷酸盐; 甘氨酸; 甘氨酸-酰胺 (Glycine-amid); HEPBS (N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-4-丁磺酸); HEPES (N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-2-乙磺酸); HEPPS (N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(3-丙磺酸)); HEPPSO (N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(2-羟基丙磺酸)); 组氨酸; 胍; 咪唑; 马来酸盐; 2-甲基咪唑; MES (2-(N-吗啉代)乙磺酸); MOBS (4-(N-吗啉代)-丁磺酸); MOPS (3-(N-吗啉代)-丙磺酸); MOPSO (3-(N-吗啉代)-2-羟基丙磺酸); 草酸盐; 磷酸盐; 哌嗪; PIPES (1,4-哌嗪-二乙磺酸); POPSO (哌嗪-N,N'-双(2-羟基丙磺酸)); 琥珀酸; 亚硫酸盐; TAPS (3-[[1,3-二羟基-2-(羟甲基)丙烷-2-基]氨基]丙烷-1-磺酸); TAPSO (3-[[1,3-二羟基-2-(羟甲基)丙烷-2-基]氨基]-2-羟基丙烷-1-磺酸); 酒石酸; TES (2-[[1,3-二羟基-2-(羟甲基)丙烷-2-基]氨基]乙磺酸); THAM (Tris) (2-氨基-2-羟甲基-丙烷-1,3-二醇); 和Tricine (N-(2-羟基-1,1-双(羟甲基)乙基)甘氨酸)。

[0136] 根据一些实施方案,缓冲剂为磺酸衍生物缓冲液,包括,但不限于,ACES、BES、DIPSO、HEPBS、HEPES、HEPPS、HEPPSO、MES、MOBS、MOPS、MOPSO、PIPES、POPSO、亚硫酸盐、TAPS、TAPSO、和TES缓冲液。

[0137] 根据另外的实施方案,缓冲液为羧酸衍生物缓冲剂,包括,但不限于,乙酸盐、N-(2-乙酰氨基)-2-亚氨基二乙酸、2-(双(2-羟乙基)氨基)乙酸、碳酸盐、柠檬酸盐、3,3-二甲基戊二酸盐、乳酸盐、马来酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、和酒石酸缓冲液。

[0138] 根据另外的实施方案,缓冲液为氨基酸衍生物缓冲液,包括,但不限于,Bicine、甘氨酸、甘氨酸-酰胺、组氨酸、和Tricine缓冲液。

[0139] 又根据另外的实施方案,缓冲液为磷酸衍生物缓冲液,包括,但不限于,甘油-2-磷酸盐和磷酸盐缓冲液。

[0140] 可选地,用于 **Astarabine®** 制剂的缓冲盐水可以是,例如,Hank平衡盐溶液、Earl平衡盐溶液、Gey平衡盐溶液、HEPES缓冲盐水、磷酸盐缓冲盐水、Plasma-lyte、Ringer溶液、Ringer乙酸盐、Ringer乳酸盐、柠檬酸盐盐水或Tris缓冲盐水。

[0141] 用于Astarabine®制剂的缓冲右旋糖溶液可以是,例如,酸-柠檬酸-右旋糖溶液或Elliott's B溶液。

[0142] 根据示例性实施方案,用于注射Astarabine®的溶液为从Baxter购买的Plasma-Lyte A或复合乳酸钠(Compound Sodium Lactate)。

[0143] 组合物可以采取溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂、胶囊、粉末、持续释放的制剂等的形式。组合物可以与传统粘合剂和载体一起配制为栓剂,所述传统粘合剂和载体诸如甘油三脂、微晶纤维素、黄耆胶或明胶。

[0144] 药物组合物还可以包含药学赋形剂,包括,但不限于,氯化钠、氯化钾、氯化镁、葡萄糖酸钠、乙酸钠、氯化钙、乳酸钠等。如需要,组合物还可以包含少量糖醇、润湿剂或乳化剂、以及pH调节剂。还设想了抗菌剂诸如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂诸如乙二胺四乙酸;以及用于调节张力的剂诸如氯化钠或右旋糖。

[0145] 用于肠胃外施用的药物组合物也可以被配制为活性化合物的悬浮液。此类悬浮液可以被制备为油性注射悬浮液或水性注射悬浮液。对于油性悬浮液注射剂,可以使用合适的亲脂性溶剂或媒介物,包括脂肪油诸如芝麻油,或者合成脂肪酸酯,诸如油酸乙酯或甘油三酯,或者脂质体。水性注射悬浮液可以包含增加悬浮液黏度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨醇、或右旋糖酐。任选地,悬浮液还可以包含合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许高度浓缩的溶液的制备的剂。

[0146] 对于经粘膜及经皮施用,可以在制剂中使用适于待渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂,包括例如DMSO或聚乙二醇,是本领域已知的。

[0147] 对于口服施用,化合物可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体和赋形剂组合来容易地配制。此类载体允许本发明的化合物被配制为片剂、丸剂、糖衣丸(dragees)、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬液等,用于受试者口服摄入。用于口服使用的药物制剂可以使用固体赋形剂制备,任选地研磨所得混合物,并且如需要在添加合适的助剂之后加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂特别地为填充剂诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制品诸如,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或生理上可接受的聚合物诸如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如需要,可以添加崩解剂,诸如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐诸如藻酸钠。

[0148] 另外,如期望防止本发明化合物暴露于胃环境,肠溶包衣可以是有用的。

[0149] 可以口服使用的药物组合物包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂,诸如甘油或山梨醇制成的软的密封胶囊。推入配合胶囊可以包含与填充剂诸如乳糖、粘合剂诸如淀粉、润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁和任选地稳定剂混合的活性成分。

[0150] 在软胶囊中,活性化合物可以被溶解或悬浮于合适的液体,诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外,可以添加稳定剂。

[0151] 本发明的药物组合物可以通过本领域熟知的方法制备,例如通过常规的混合、溶解、制粒、研磨、粉碎、糖衣丸制造(dragee-making)、磨细(levigating)、乳化、包封、包埋或冻干方法。

[0152] 待施用的组合物的剂量将取决于许多因素,包括所治疗的受试者、癌症的阶段、施用途径,以及处方医师的判断。

[0153] 治疗用途

[0154] 本发明提供了一种治疗赘生性疾病或病毒性疾病的方法,所述方法包括将药物组合物施用至需要此类治疗的受试者,所述药物组合物包含治疗有效量的如本文以上描述的具有通式(I)、(II)的化合物,例如化合物(1)或(2),或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0155] 赘生性疾病可以选自血液癌症或非血液癌症。

[0156] 血液癌症包括白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和骨髓增生异常综合征(MDS),包括,但不限于,骨髓性白血病,淋巴细胞白血病,例如,急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性成淋巴细胞白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0157] 术语“骨髓增生异常综合征”(MDS)指以血细胞减少、无效造血和细胞过多(hypercellular)的骨髓为特征的异质性造血系统恶性肿瘤组。MDS为白血病前期状况,其中在约30%-40%的病例中发生转变为急性骨髓性白血病(AML)。除非可以提供同种异体干细胞移植,MDS通常被认为是不可治愈的状况。

[0158] 非血液癌症(也被称为实体瘤),包括,但不限于,肉瘤、恶性上皮肿瘤(carcinoma)、纤维肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、星形细胞瘤、卡波西氏肉瘤、和黑素瘤。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0159] 非血液癌症包括器官癌症,其中器官癌症包括,但不限于,乳腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌、卵巢癌、脑癌包括室管膜瘤、胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、松果体瘤、听神经瘤(acoustic neuroma)、成血管细胞瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤以及它们的转移。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0160] 本发明还提供了一种用于治疗由致癌病毒的病毒剂引起的感染的方法。因此,本发明提供了一种用于治疗由病毒癌基因引起的病毒感染的方法。此类病毒的非限制性实例包括人类乳头瘤病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、EB病毒、人类T-淋巴细胞病毒、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒和默克尔细胞多瘤病毒。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0161] 病毒性疾病可以由其他病毒引起,其他病毒包括但不限于,人类免疫缺陷病毒(HIV)、单纯疱疹病毒(HSV)、巨细胞病毒(CMV)、和水痘带状疱疹病毒(VZV)。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据一个实施方案,病毒性疾病为疱疹病毒性脑炎。

[0162] 本发明的方法可以用于治疗具有免疫疾病或紊乱的受试者中的赘生性疾病。免疫疾病或紊乱包括,但不限于,类风湿性关节炎(RA)、银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、炎性肠病(IBD)、肠易激综合征、I型糖尿病、免疫血小板减少性紫癜、多发性硬化、干燥综合征(Sjorgren's syndrome)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病(Grave's disease)、原发性胆汁性肝硬化、韦格纳肉芽肿病

(Wegener's granulomatosis)、肺结核和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0163] 本发明的方法可以用于治疗具有器官功能异常诸如肝功能异常、肾功能异常、胰腺功能异常、骨髓功能异常和小脑功能异常的受试者中的赘生性疾病。

[0164] 术语“肝功能异常”指其中相对于正常状态肝功能降低的状态。通常，肝功能异常为特征在于针对肝功能的检查项目(例如，血液AST、ALT、ALP、TTT、ZTT、总胆红素、总蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶、胆碱酯酶的水平)的任何一个或更多个测量值偏离正常值(参考值)的范围的状态。肝功能异常为疾病诸如，例如，暴发性肝炎、慢性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌、自身免疫肝炎、药物过敏性肝病和原发性胆汁性肝硬化的特征。

[0165] 肾功能异常为疾病诸如，例如，急性肾衰竭、肾小球肾炎、慢性肾衰竭、氮血症、尿毒症、免疫肾病、急性肾炎综合征、急进性肾炎综合征、肾病综合征、Berger病(Berger's Disease)、慢性肾炎/蛋白尿综合征、肾小管间质疾病、肾毒性紊乱、肾梗塞、动脉粥样硬化性肾病(atheroembolic renal disease)、肾皮质坏死、恶性肾血管硬化症(malignant nephroangiosclerosis)、肾静脉血栓形成、肾小管性酸中毒、肾性糖尿(renal glucosuria)、肾性尿崩症、巴特氏综合征(Bartter's Syndrome)、Liddle综合征(Liddle's Syndrome)、多囊性肾病、间质性肾炎、急性溶血性尿毒症综合征、肾髓质囊性病、髓质海绵肾、遗传性肾炎和甲髌综合征的特征。

[0166] 胰腺功能异常为疾病诸如，例如，糖尿病、高血糖症、受损的葡萄糖耐受(impaired glucose tolerance)和胰岛素耐受性的特征。

[0167] 骨髓功能异常为疾病诸如，例如，骨髓炎、造血不全(dyshematopoiesis)、缺铁性贫血、恶性贫血、巨幼细胞增多症、溶血性贫血和再生障碍性贫血的特征。

[0168] 小脑功能异常为运动和神经行为紊乱(motor and neuro-behavioral disorders)诸如，例如，张力减退、构音障碍、辨距不良、轮替动作障碍、反射受损和意向性震颤的特征。

[0169] 本发明的药物组合物可以通过选自由以下组成的组任何合适的施用途径施用：肠胃外和口服施用途径。根据一些实施方案，施用途径为经由肠胃外施用。在不同的实施方案中，施用途径为静脉内、动脉内、肌内、皮下、腹膜内、大脑内、脑室内、鞘内或皮内施用途径。例如，药物组合物可以，例如通过静脉内(i.v.)或腹膜内(i.p.)注射或输注全身施用。根据某个实施方案，药物组合物通过静脉内输注施用持续30分钟至2小时，诸如持续1小时。本发明的组合物可以局部施用并且还可以包含另外的活性剂和/或赋形剂。

[0170] 本文描述的化合物的毒性和治疗效力可以通过在细胞培养物或实验动物中的标准药物程序来确定，例如，通过确定主题化合物的IC₅₀(提供50%细胞生长抑制的浓度)和MTD(测试动物中的最大耐受剂量)。从细胞培养测定和动物研究中获得的数据可以被用于制定用于人类受试者的剂量范围。确切的制剂、施用途径和剂量可以由个体医师根据患者的状况选择(参见，例如，Fingl,等,1975,在“The Pharmacological Basis of Therapeutics”中,第1章第1页)。

[0171] 化合物，例如Astarabine®可以以范围从约0.3g/m²至约10g/m²受试者表面面积的每天剂量施用。根据一些实施方案，化合物，例如Astarabine®可以以范围从约0.5g/m²至约5g/m²受试者表面面积的每天剂量施用。根据一些实施方案，化合物可以以范围从约

0.5g/m²至约4.5g/m²受试者表面面积的每天剂量施用。根据其他实施方案,化合物,例如, **Astarabine**®以约0.3g/m²、0.5g/m²、0.8g/m²、1g/m²、1.5g/m²、2g/m²、2.3g/m²、2.5g/m²、3g/m²、3.5g/m²、4g/m²、4.5g/m²、5g/m²、6g/m²、7g/m²、8g/m²、9g/m²、10g/m²受试者表面面积的每天剂量施用。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0172] 根据一些实施方案, **Astarabine**®以范围从0.3g/m²至4.5g/m²受试者表面面积的每天剂量通过静脉内输注施用。

[0173] 根据一些实施方案,药物组合物一月至少施用一次。根据另外的实施方案,药物组合物一月至少施用两次。根据另外的实施方案,药物组合物一周至少施用一次。又根据另外的实施方案,药物组合物一周至少施用两次。仍根据另外的实施方案,药物组合物一天一次施用持续至少一周。根据另外的实施方案,药物组合物至少一天一次施用持续至少一周或者直至受试者被治愈。

[0174] 根据一些实施方案,药物组合物一天一次施用,持续至少连续2天、3天、4天、5天、6天、8天、10天、12天或至少连续14天、一月一次。可选地,药物组合物一天一次施用持续至少2天、3天、4天、5天、6天或12天,一月两次,或者另外可选地,药物组合物每天或一周两次施用直到患者被治愈。

[0175] 在药物组合物用于预防癌症复发的一些实施方案中,根据临床医师的指示,可以将药物组合物定期施用持续延长的时间段。

[0176] 在一些情况下,在治疗时间段内施用大的装载剂量随后定期(例如,每周)维持剂量可以是有利的。化合物也可以通过缓慢释放递送系统、泵和用于连续输注的其他已知递送系统递送。基于特定化合物的药代动力学,给药方案可以变化以提供其期望循环水平。因此,计算剂量以便维持治疗剂的期望循环水平。

[0177] 通常,有效剂量由化合物的活性和效力及受试者的状况以及待治疗的受试者的体重或表面面积来确定。剂量和给药方案还由在特定受试者中施用化合物伴随的任何不良副作用的存在、性质和程度决定。

[0178] 以下实施例仅被认为本质上是说明性的而非限制性的。对于本发明所属领域的技术人员将明显的是,可以进行许多修改、置换和变化而不偏离本发明的范围。

[0179] 实施例1

[0180] **Astarabine**®对不同细胞系的作用

[0181] 评价了 **Astarabine**®对不同细胞系的作用。简言之,多种细胞系从ATCC或ECACC获得。将血细胞在包含10%-20%FBS和1%谷氨酰胺的RPMI培养基中生长。将实体瘤细胞在包含10%-20%FBS和1%谷氨酰胺的DMEM培养基中生长。将细胞以50,000个细胞/ml,0.2ml/孔接种到96孔板中。将测试物质在盐水或PBS中稀释,并且以20μL的体积,0.1nM至10μM的终浓度添加。该研究以一式三份进行,PBS用作对照。将板在37°C,5%CO₂孵育72小时。在暴露时间段结束时,使用MTT试剂[3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物]进行MTT测定。将MTT以0.02ml的体积,5mg/ml的浓度添加至每一个孔。将板在37°C孵育3h。将板以3500rpm离心5分钟,并且取出(aspired)上清液。将包含MTT晶体的沉淀物各自溶解于0.2ml DMSO中。使用酶标仪在570nm的波长处确定吸光度。

[0182] 结果总结于表1中。

[0183] 表1: **Astarabine**®对阿糖胞苷在肿瘤细胞系中的IC₅₀值

[0184]

细胞系	细胞类型	单位	IC ₅₀ Astarabine®	IC ₅₀ 阿糖胞 苷	在文献中的阿 糖胞苷
Molt-4	人类急性成淋巴 细胞白血病	nM	4.0-24.0	1.1-12.3	29±1.8 ^{*1}
HL-60	人类早幼粒细胞 白血病	nM	255.7-276.2	49.6-165.2	37±6.1 ^{*2}
CCRF-SB	人类急性成淋巴 细胞白血病	μM	11-21.4	1.9-3.1	4.2 ^{*3}
K562	人类慢性髓细胞 性白血病	nM	194.0-516.0	46.1-380.6	
RPMI8226	人类骨髓瘤	μM	33.4-144	9.7-63	
CCRF-CEM	人类高加索 (Caucasian) 急性 成淋巴细胞白血 病 T 淋巴母细胞 系	nM	23.3-40.8	3.1-25.2	30 ^{*3}
THP-1	人类单核细胞性 白血病	μM	7.1-52	2.3-5.5	
SU DHL-1	人类大细胞淋巴 瘤	nM	314-335	124-524	
Kasumi-1	人类急性髓细胞 白血病	μM	7.6	无响应	
MEG 01	人类慢性髓细胞 性白血病	μM	1.7	1.2-5.6	
SU DHL-5	人类 B 细胞非霍 奇金淋巴瘤	nM	196	323	
RS 4:11	人类急性成淋巴 细胞白血病	nM	27.1	26.4	
P388.D1	小鼠淋巴巨噬细 胞	μM	1.9-2.6	0.6-0.9	
LI210	小鼠 DBA/2 淋巴 细胞白血病	nM	39.4-116.4	12.2-16.4	40±9 ^{*4}
HepG2	人类肝细胞癌	μM	7-7.5	0.98-1.16	0.185±0.24 ^{*5}
NCIH727	人类非小细胞肺 癌	μM	1.3-2.8	0.59-0.77	
A2780	人类卵巢癌	nM	457.4	72.0-113.8	14±4 ^{*6}
HT29	人类结肠腺癌	μM	无响应	无响应	
LOVO	人类结肠腺癌	μM	无响应	无响应	

[0185] *1-Ogbomo等, Neoplasia 10 (12):1402-1410, 2008;

[0186] *2-Qin等, Clin, Cancer Res. 13 (14):4225-4232, 2007;

[0187] *3-Manfredini等, Bioorg. Med. Chem. 8:539-547, 2000;

[0188] *4-Breistol等, Cancer Res. 59:2944-2949, 1999;

[0189] *5-Groveet等, Cancer Res. 55:3008-3011, 1995;

[0190] *6-Ruiz Van Haperen, Cancer Res. 54:4138-4143, 1994.

[0191] 结果表明测定的大多数血液癌细胞系对 Astarabine® 敏感, 而实体瘤细胞系不太敏感。

[0192] 人类白血病细胞系中的 **Astarabine®** 代谢物测定检测到游离的阿糖胞苷代谢物，表明 **Astarabine®** 为阿糖胞苷的前药。

[0193] 实施例2

[0194] 小鼠中 **Astarabine®** 的最大耐受剂量和效力

[0195] 腹膜内 (IP) 或静脉内 (IV) 注射一次或多次注射的 **Astarabine®** 的最大耐受剂量 (MTD)。

[0196] 单个剂量IP: 将10周龄IRC小鼠IP注射单个剂量的 **Astarabine®**, 范围从1428mg/kg至8271mg/kg (分别为50mg/小鼠至300mg/小鼠)。临床评价包括活动性 (mobility) 观察、食物和水消耗。所有组中的小鼠均显示出正常的行为。在7天之后, 对小鼠进行血液学和生物化学取样, 并且然后进行尸体剖检。

[0197] 从注射高剂量 **Astarabine®** (8271mg/kg) 的小鼠获得的血液样品在恢复7天之后显示正常结果。在所有的小鼠中, 所有组织均被指示为正常, 没有宏观发现。通过IP途径施用的8271mg/kg **Astarabine®** 的浓度被认为是 **Astarabine®** 单个剂量IP急性毒性的MTD。

[0198] 重复剂量IP: 将 **Astarabine®** 以从156mg/kg/天至781mg/kg/天 (分别为5mg/小鼠/天至25mg/小鼠/天) 的升高剂量IP施用至IRC小鼠持续7天。

[0199] 在药物施用和恢复时间段期间每天检查所有小鼠。临床评价包括活动性观察、食物和水消耗。所有组中的小鼠在施用和恢复时间段期间显示正常的行为。在实验结束时血液学和生物化学血液测试显示正常。肉眼尸体解剖 (gross necropsy) 未显示异常结果。

[0200] IP施用持续7天的781mg/kg/天 **Astarabine®** 的浓度 (为5467mg/kg的积累剂量的剂量), 被认为是小鼠中的MTD (MTD (最大耐受剂量))。

[0201] 单个剂量IV: 将IRC小鼠以范围从1000mg/kg至8000mg/kg的剂量一次IV注射 **Astarabine®**。持续14天评价小鼠。结果表明, 雄性和雌性ICR小鼠两者均耐受在8000mg/kg的剂量的 **Astarabine®**。在该剂量, 即8000mg/kg, 对于雄性和雌性小鼠两者, 以下参数为正常的: 临床体征、体重、食物消耗和血液分析。在该剂量水平不存在药物依赖性死亡。因此得出结论, 8000mg/kg为 **Astarabine®** 在小鼠中用于单个IV施用的MTD。

[0202] 重复剂量IV: 将IRC小鼠以范围从400mg/kg/天至1200mg/kg/天的剂量每天IV注射 **Astarabine®** 持续14天。基于小鼠中这14天静脉内重复剂量研究的结果, 得出结论, **Astarabine®** 的IV最大耐受剂量为400mg/kg/天, 施用持续连续的14天。该组中的总施用剂量为5600mg/kg。与未治疗组相比, 所有测量的参数诸如临床观察、神经行为观察、运动活性观察、体重、食物消耗、血液分析和尿液分析均在正常范围内。因此, 在400mg/kg/天的浓度的 **Astarabine®** 被认为是小鼠中NOAEL (无不良作用水平)。用于确定小鼠中单个剂量的MTD的体内耐受性/毒理学研究示于图1A中并且小鼠中重复剂量的MTD的体内耐受性/毒理学研究示于图1B中。

[0203] 接下来, 在裸小鼠中移植的中空纤维模型中研究 **Astarabine®** 在体内对人类白血病 (Molt-4和CCRF-CEM细胞) 的效力。将 **Astarabine®** 以6.25mg/小鼠/天和25mg/小鼠/天的剂量每天腹膜内 (IP) 注射, 持续连续的7天; 将阿糖胞苷以1.5mg/小鼠/天的剂量注射。白血病细胞生长使用如本文以上实施例1中描述的MTT测定进行测量。

[0204] 结果显示,在体内中空纤维Mol1t-4白血病模型中,Astarabine®以6.25mg/小鼠/天和25mg/小鼠/天的剂量或者阿糖胞苷以1.5mg/小鼠/天的剂量将Mol1t-4细胞的生长分别抑制了76.9%、82.8%和81.1%。相似地,在体内CCRF-CEM白血病模型中,Astarabine®以6.25mg/小鼠/天和25mg/小鼠/天的剂量或者阿糖胞苷以1.5mg/小鼠/天的剂量将CCRF-CEM细胞的生长分别抑制了71.9%、72.0%和73.3%。因此,这些结果显示Astarabine®针对CCRM-CEM和Mol1t-4人类白血病细胞的治疗效力。Astarabine®的效力与阿糖胞苷的效力相似。图2A示出了Mol1t-4白血病模型中的响应。图2B示出了CCRF-CEM白血病模型中的响应。

[0205] 结果表明,Astarabine®改进药物耐受性并且与阿糖胞苷的报道毒性相比将动物中的毒性降低了10-20倍,同时维持其抗癌活性。因此,Astarabine®可以用作阿糖胞苷的一种更安全、无毒的替代选择用于治疗多种白血病。

[0206] 实施例3

[0207] Astarabine配制和施用

[0208] 药物Astarabine®作为1g/安瓿的玻璃安瓿中的无菌冻干粉末供应。将药物溶解于10ml无菌注射用水中以获得100mg/ml的最终浓度的Astarabine®。在完全溶解于水中后,将药物在注射/输注溶液中进一步稀释。根据患者的年龄和医学状况以g/m²计算施用剂量。

[0209] A.0.5g/m²的药物剂量:

[0210] 根据以下公式计算患者的输送剂量:

[0211] 以g/m²计的药物剂量×以m²计的患者身体表面面积(BSA)=以克(g)计的施用至患者的剂量。

[0212] 计算实例:0.5g/m²×1.72m²=0.86g(860mg)。

[0213] 因此,将来自100mg/ml Astarabine®溶液的8.6ml的体积(860mg)添加至500ml用于注射的无菌缓冲盐水,例如,Ringer乙酸盐,273mOsm/L,pH=6.5中。将Astarabine®制剂在1小时内通过输注施用至患者。

[0214] B.4.5g/m²的药物剂量,

[0215] 计算实例:4.5g/m²×1.65m²=7.425g

[0216] 将来自100mg/ml Astarabine®溶液的74.25ml的体积(7.425g)添加至500ml用于注射的无菌缓冲盐水,例如,Plasma-lyte-A,294mOsm/L,pH=7.4中,并且在1小时内通过输注施用至患者。

[0217] 实施例4

[0218] **Astarabine®**在老年患者中的效力

[0219] 进行临床研究以评价Astarabine®在AML和ALL患者中的性能和安全性。

[0220] 研究设计

[0221] I/IIa期,开放标签,未控制的,单个中心研究根据治疗医师判断招募具有复发性或难治性急性白血病或不适于强化疗法的那些白血病18年或更多年岁的患者。该研究由Rambam IRB批准(批准号#0384-11)。

[0222] 患者被纳入到4个Astarabine®递增剂量群组,每组包括3名患者。治疗被施用为每天1小时单个输注,持续连续的6天。

[0223] 用于各自输注的 Astarabine® 剂量:

[0224] -对于年龄 ≤ 50 岁: 0.5g/m²、1.5g/m²、3g/m²、4.5g/m²

[0225] -对于年龄 > 50 岁: 0.3g/m²、0.8g/m²、1.5g/m²、2.3g/m²

[0226] 结果

[0227] 10 名患者的结果呈现于表 2 中。9 名患者具有 AML, 其中 5 名患者具有难治性/复发性 AML, 并且 4 名患者具有新诊断的继发性 AML, 不适于强化疗法。1 名患者具有新诊断的 ALL。平均年龄为 80 岁。

[0228] 在 10 个月时间段结束时:

[0229] 4 名患者存活, 其中 2 名在治疗后 7 个月和 9 个月持续完全缓解 (CR)。

[0230] 4 名患者因疾病进展死亡, 1 名患者在治疗后 7 天突然死亡, 这是一项被推定为无关治疗的事件。除了中性粒细胞减少性发热 (neutropenic fever) 以外, 治疗期间或治疗后均未记录到显著的不良作用。

[0231] 表 2: 用 Astarabine® 治疗老年患者的临床结果。

[0232]

患者编号	年龄	Astarabine 剂量	BM BLASTS			结果	随访以月计	
			诊断	第 0 天	第 14 天			第 30 天
1	75	0.3 gr/m ² /天	难治性 AML	100%	90%	83%	死亡 - DP	3
2	81	0.3 gr/m ² /天	难治性 AML	100%	64%	70%	死亡 - DP	2
3	27	0.5 gr/m ² /天	难治性	90%	37%	60%	死亡 - DP	6

[0233]

4	76	0.8 gr/m ² /天	继发性 AML	N/D	39%	63%	死亡 - DP	4
5	81	0.8 gr/m ² /天	继发性 AML	80%	5%	0%	以 CR ¹ 存活	9
6	63	0.8 gr/m ² /天	难治性 AML	85%	100%	100%	死亡 - DP	1
7	90	1.5 gr/m ² /天	ALL	89%	3%	0.2%	以 CR 存活	7
8	86	1.5 gr/m ² /天	继发性 AML	63%	80%	8%	以 PR 存活	6
9	80	1.5 gr/m ² /天	继发性 AML	100%	N/A	N/A	死亡	1
10	63	2.3 gr/m ² /天	复发性 AML	100%	N/A	N/A	死亡	1

[0234] *未观察到显著的药物相关不良作用。

[0235] PR- 部分缓解; CR- 完全缓解; DP- 疾病进展;

[0236] ¹在 CR 中在 9 个月之后复发; 被认为是另一个 Astarabine® 循环。

[0237] 该结果表明, 阿糖胞苷的前药 Astarabine® 甚至对于 80 岁或更大年龄的患者为安全的且非常良好耐受的。显著地, Astarabine® 施用导致具有急性白血病的 10 名患者中的 3 名缓解, 并且该化合物对被新诊断为患有白血病的患者特别有效。

[0238] 本领域技术人员理解本发明不限于本文以上已经被具体显示和描述的内容。更确切地说,本发明的范围包括本文以上描述的多种特征的组合和子组合两者以及变化和修改。因此,本发明不被认为是限于具体描述的实施方案,并且本发明的范围和概念将通过参考随后的权利要求更容易理解。

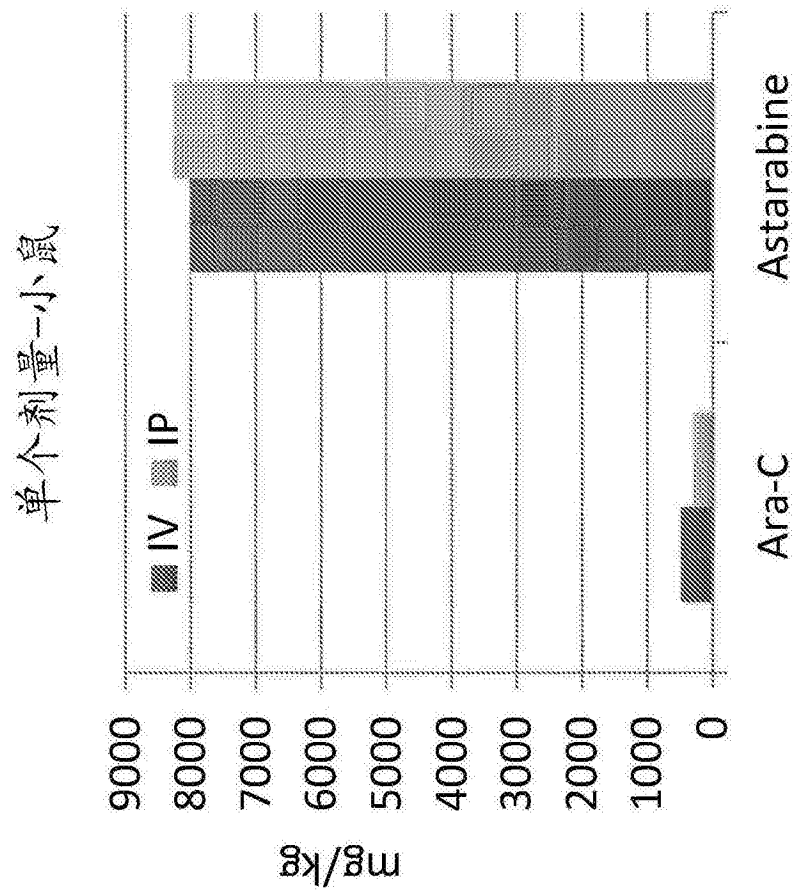


图1A

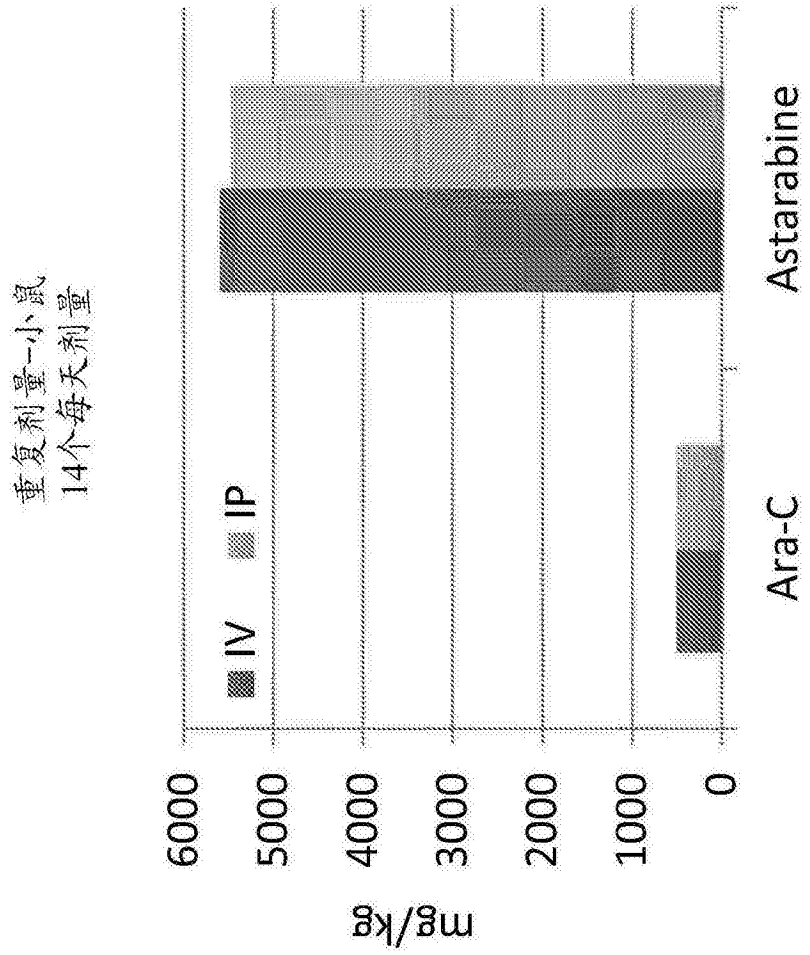


图1B

不同抗癌治疗对Molt-4细胞的作用

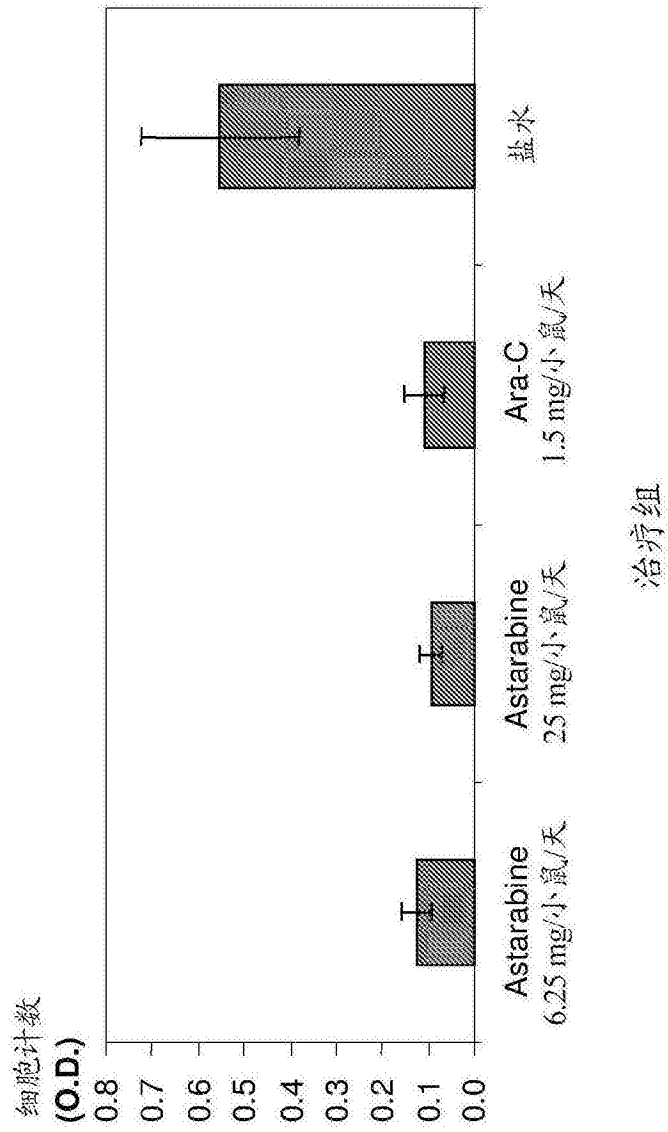


图2A

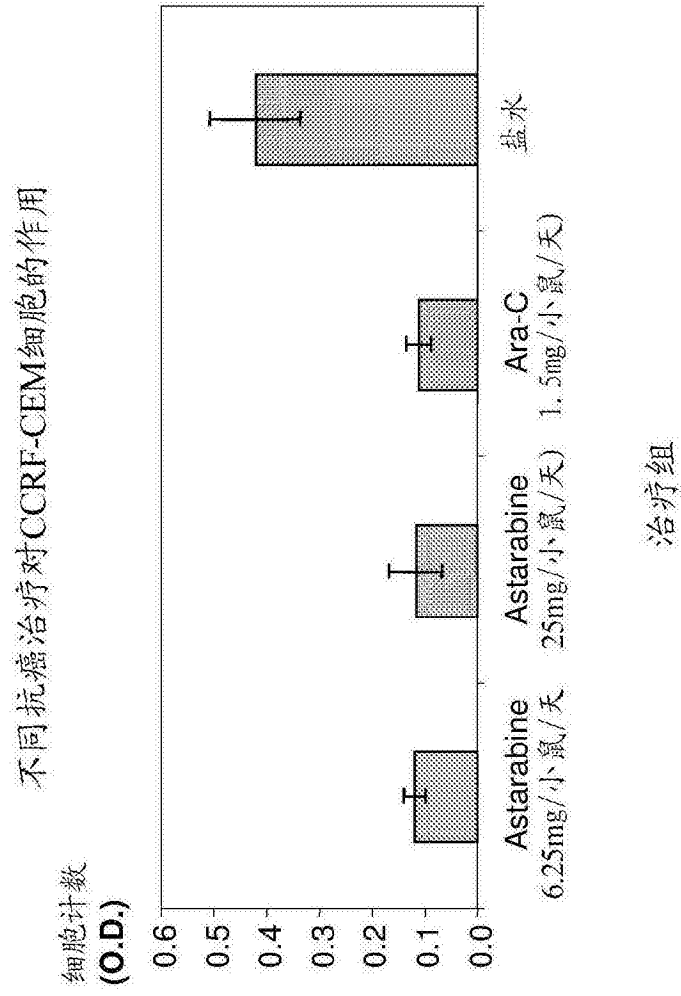


图2B