



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117940128 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 26

(21) 申请号 202280059689.8

亚历克斯·J·雷

(22) 申请日 2022.07.25

(74) 专利代理机构 北京三环同创知识产权代理有限公司 11349

(30) 优先权数据

63/225,820 2021.07.26 US

专利代理师 邵毓琴

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.01

(51) Int. Cl.

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/038157 2022.07.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/009425 EN 2023.02.02

(71) 申请人 美迪诺亚公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 纽约哥伦比亚大学董事会

(72) 发明人 松田和子 格拉齐亚·安布罗西尼

加里·K·施瓦茨

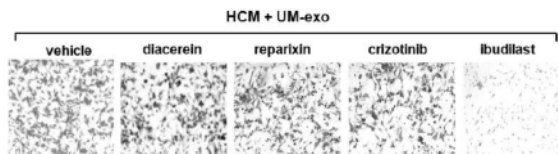
权利要求书1页 说明书17页 附图3页

(54) 发明名称

异丁司特用于防止眼癌转移

(57) 摘要

本公开描述了一种在有需要的患者中防止癌症转移的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。



1. 一种在有需要的患者中防止、减少或最小化眼癌转移的方法,该方法包括:
向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述的眼癌是葡萄膜黑色素瘤。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少三个月。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少六个月。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少一年。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少两年。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少每天一次。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐通过口服给药。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.1mg/天至720mg/天。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为至少30mg/天。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为30mg/天至200mg/天。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为60mg/天至600mg/天。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为100mg/天至480mg/天。
14. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中所述的异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自:30mg/天、60mg/天、90mg/天,100mg/天,120mg/天,150mg/天,180mg/天,210mg/天,240mg/天,270mg/天,300mg/天,360mg/天,400mg/天、440mg/天、480mg/天、520mg/天、580mg/天、600mg/天、620mg/天、640mg/天、680mg/天以及720mg/天。
15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述的治疗有效量以单剂量或者分成两个、三个或四个剂量给药。
16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,所述的异丁司特连续给药。

异丁司特用于防止眼癌转移

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求享有2021年7月26日提交的美国临时专利申请63/225820的优先权,该临时申请的内容在此通过引用全部并入本申请。

背景技术

[0002] 在日本异丁司特已广泛用于与缓解缺血性中风或支气管哮喘相关的症状。在最近的临床试验中,已经探索了其在治疗多发性硬化症(MS)(一种中枢神经系统的炎症性疾病)中的用途(News.Medical.Net;Pharmaceutical News,2005年8月2日)。正如该出版物所公开的,这项临床试验有望治疗“复发-缓解型MS”,但是并未提及进行性多发性硬化症。在专利号为6,395,747的美国专利中,公开了异丁司特作为多发性硬化症的治疗方法,该多发性硬化症通常被理解为复发缓解型多发性硬化症,而不是进行性多发性硬化症。专利申请公开号为20060160843的美国专利公开了异丁司特用于治疗间歇性和短期疼痛,但是这种疼痛与进行性神经退行性疾病无关。然而,专利号为9,314,452的美国专利公开了异丁司特作为肌萎缩性侧索硬化症(一种进行性神经退行性疾病)的治疗方法。类似地,专利号为8,138,201的美国专利公开了异丁司特作为原发性进行性多发性硬化和/或继发性进行性多发性硬化的治疗方法。

[0003] 尽管目前已经报道了异丁司特用于多种不同适应症的情况,但据发明者所知,其在防止患者癌症转移方面的用途尚未得到广泛探索。

发明内容

[0004] 一方面,本文公开了在有需要的患者中防止癌症转移的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。

[0005] 另一方面,本文公开了在有需要的患者中减少癌症转移的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。

[0006] 另一方面,本文公开了在有需要的患者中最小化癌症转移的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。

[0007] 在一些实施方案中,异丁司特与一种或多种其他活性剂联合施用。在一些实施方案中,所述一种或多种其他活性剂选自化疗、免疫疗法、表观遗传疗法或肝脏定向疗法组成的组。在一些实施方案中,所述一种或多种其他活性剂选自以下物质组成的组:ICON-1;AU-011;达卡巴嗪;干扰素- α ;替莫唑胺;顺铂;他莫昔芬;曲奥舒凡;福莫司汀;克唑替尼;伊匹木单抗;曲美木单抗;纳武单抗;帕姆单抗;阿特珠单抗;IMCgp100;格巴妥木单抗;司美替尼;曲美替尼;索曲妥林;LXS196;AEB071;BYL719;贝美替尼;舒尼替尼;卡博替尼;索拉非尼;卡铂;紫杉醇;丙戊酸;伏立诺他;PLX51107。肿瘤浸润淋巴细胞;格巴妥木单抗;和恩替诺特。在一些实施方案中,异丁司特与从包括手术、近距离放射治疗、带电粒子放射治疗、激光治疗、光动力治疗、射频消融、立体定向放射治疗、肝动脉内灌注、隔离肝脏灌注、经皮肝脏灌注和预防性肝脏放疗的组中选择的一种或多种治疗方法联合施用。在一些实施方案

中,异丁司特作为辅助疗法施用于患者。在一些实施方案中,所述癌症是循环系统的癌症,选自血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、肌肉纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤、纵隔癌和胸膜癌或脉管瘤;呼吸道的癌症,选自鼻腔和中耳癌、副鼻窦癌、喉癌、气管癌、支气管和肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞癌肺(NSCLC)、支气管源性癌、鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤或间皮瘤;胃肠系统的癌症,选自鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤、癌(carcinoma)、平滑肌肉瘤、导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤、腺癌、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤,神经纤维瘤、纤维瘤、腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤或平滑肌瘤;泌尿生殖道的癌症,选自腺癌、Wilm's瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病、鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌、腺癌、前列腺肉瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤或脂肪瘤;肝的癌症,选自肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛瘤、血管活性肠肽肿瘤、胰岛细胞肿瘤或胰高糖素瘤;骨的癌症,选自骨源性肉瘤(成骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨纤维瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤,软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤或巨细胞瘤;神经系统的癌症,选自原发性中枢神经系统淋巴瘤、骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤或肉瘤;生殖系统的癌症,选自子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌、颗粒卵泡膜细胞瘤、支持细胞-间质细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤、外阴鳞状细胞癌、外阴上皮内癌、外阴腺癌、外阴纤维肉瘤、外阴黑色素瘤、阴道透明细胞癌、阴道鳞状细胞癌、阴道葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管癌、胎盘癌、阴茎癌、前列腺癌或睾丸癌;血液系统的癌症,选自与骨髓相关的、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、霍奇金病或非霍奇金淋巴瘤;口腔的癌症,选自唇癌、舌癌、牙龈癌、口底癌、腭癌、腮腺癌、唾液腺癌、扁桃体癌、口咽癌、鼻咽癌、梨状窦癌或下咽癌;皮肤的癌症,选自恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤或瘢痕瘤;癌症,或选自肾上腺癌、神经母细胞瘤、结缔组织和软组织癌、腹膜后腔和腹膜癌、眼癌、眼内黑色素瘤、附件癌、乳腺癌、头部或/和颈部癌、肛门癌,甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、内分泌腺及相关结构的癌症、淋巴结的继发性和未指明的恶性肿瘤、呼吸系统和消化系统的继发性恶性肿瘤,或其他部位的继发性恶性肿瘤。在一些实施方案中,所述的癌症是眼癌。在一些实施方案中,所述的眼癌是葡萄膜黑色素瘤。在一些实施方案中,施用异丁司特或其药学上可接受的盐至少3个月。在一些实施方案中,施用异丁司特或其药学上可接受的盐至少六个月。在一些实施方案中,施用异丁司特或其药学上可接受的盐至少一年。在一些实施方案中,施用异丁司特或其药学上可接受的盐至少两年。在一些实施方案中,每天至少施用一次异丁司特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐经口服施用。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为每天0.1mg至720mg。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可

接受的盐的治疗有效量是至少30mg/天。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为每天30mg至200mg。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量是每日60mg至600mg。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量是每日100mg至480mg。

在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自30mg/天、60mg/天、90mg/天、100mg/天、120mg/天、150mg/天、180mg/天、210mg/天、240mg/天、270mg/天、300mg/天、360mg/天、400mg/天、440mg/天、480mg/天、520mg/天、580mg/天、600mg/天、620mg/天、640mg/天、680mg/天和720mg/天。在一些实施方案中,治疗有效量作为单剂量施用或分成两个、三个或四个剂量施用。在一些实施方案中,连续施用异丁司特。

附图说明

[0008] 图1A显示了0mm1.3细胞在载体 (vehicle) (DMSO)、10 μ M双醋瑞因 (diacerein)、1.0 μ M瑞帕利辛 (reparixin)、0.25 μ M克唑替尼 (crizotinib) 或25 μ M异丁司特 (ibudilast) 的存在下,受到肝细胞条件培养基和葡萄膜黑色素瘤外泌体 (HCM+UM-exo) 的刺激的情况下,得到的Transwell迁移实验结果。

[0009] 图1B显示了显微镜下的来自Transwell迁移实验的细胞迁移数,每种条件有三个视野。实验重复3次 \pm sd, $p < 0.001$ 。

[0010] 图1C显示了划痕实验中的0mm1.3细胞,划痕后,将0mm1.3细胞与对照组HCM或与暴露于具有或不具有25 μ M异丁司特的UM-外泌体的肝细胞的HCM培养。在零时间点或48小时后在显微镜下以10倍放大倍率拍摄的照片。

[0011] 图2A显示了在转移性UM小鼠模型中评估异丁司特时,每只小鼠腹部区域的生物发光强度的定量分析,同时排除了眼睛中的生物发光。计算每个组的平均值, \pm SEM, $p < 0.05$,比较异丁司特治疗组与对照组。

[0012] 图2B显示了来自转移性UM小鼠模型的H&E染色小鼠肝脏切片的代表性图像。

具体实施方式

[0013] 除非另有说明,本公开的实践将采用本领域技术范围内的化学、生物化学和药理学的常规方法。这些技术在文献中有详细的解释。参见,例如,A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., current addition); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, current addition); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 20th Ed.; FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L.L. Limbird, A. Gilman, 11th Ed., 2005, The Merck Manual, 18th edition, 2007, 以及 The Merck Manual of Medical Information 2003。

[0014] 本公开引用的所有出版物,包括互联网文章、FDA橙皮书(可在FDA网站上获得)、书籍、手册、期刊文章、专利和专利申请,无论上文或下文,均通过引用整体并入本公开。

定义

[0015] 在详细描述本公开内容之前,应当理解,本公开不限于特定的给药模式、患者群体

等,这些可以变化,这一点从本公开的其他描述中将显而易见。

[0016] 必须注意的是,如本说明书和权利要求书中所使用的单数形式“一”、“一种”和“该”包括复数对象,除非上下文另外明确指出。因此,例如,提及“一种药物”包括单一药物以及两种或更多种相同或不同的药物,提及“任选的赋形剂”是指单一任选的赋形剂以及两种或更多种相同或不同的任选的赋形剂等。

[0017] 在描述和要求保护本公开时,将根据下面描述的定义来使用以下术语。

[0018] 如本公开所使用的,术语“包含”或“包括”意在表示组合物和方法包括所列举的元素,但不排除其他元素。当使用“基本上由……组成”来定义组合物和方法时,应当意为排除对于陈述的目的的组合来说具有任何实质性作用的其他元素。因此,如本公开所定义的基本上由该元素组成的组合物,将不排除不会实质上影响所要求保护的发明的基本和新颖特征的其他材料或步骤。“由……组成”是指不包括多于微量元素的其他成分和实质性方法步骤。由这些过渡术语中的每一个限定的实施方案都在本发明的范围内。当实施方案由这些术语之一(例如,“包括”)定义时,应当理解,本公开还包括替代的实施方案,例如,对于所述实施方案,还包括“基本上由……组成”和“由……组成”的实施方案。

[0019] “药学上可接受的赋形剂或载体”是指可以任选地包含在本公开的组合物中并且不会对患者造成明显的有害毒理作用的赋形剂。

[0020] “药学上可接受的盐”包括但不限于:氨基酸盐、用无机酸制备的盐,例如氯化物、硫酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、溴化物和硝酸盐,或由前述任何相应的无机酸形式制备的盐,例如盐酸盐等;或用有机酸制备的盐,例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、乙基琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、对甲苯磺酸盐、棕榈酸盐、水杨酸盐和硬脂酸盐,以及埃托酸盐、葡萄糖酸盐和乳糖酸盐。类似地,含有药学上可接受的阳离子的盐包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵(包括取代的铵)。

[0021] 如本公开所述的“活性分子”或“活性剂”包括在体内或体外可以被证明提供某些药理作用(通常是有益的)的任何试剂、药物、化合物、物质组合物或混合物。其包括食品、食品补充剂、营养素、保健品、药物、疫苗、抗体、维生素和其他有益物质。如本公开所用,该术语还包括在患者中产生局部或全身作用的任何生理或药理活性物质。在具体的实施方案中,活性分子或活性剂可以包括异丁司特或其药学上可接受的盐。

[0022] “大体上”或“基本上”是指几乎全部的或完全的,例如,给定数量的95%或更高。

[0023] “任选的”或“任选地”是指随后描述的情况可能会发生也可能不会发生,因此描述包括该情况发生的情况和不发生的情况。

[0024] 术语“受试者”、“个体”或“患者”在本公开中可互换使用,并且是指脊椎动物,优选哺乳动物。哺乳动物包括但不限于小鼠、啮齿动物、大鼠、猿猴、人、农场动物、狗、猫、运动动物和宠物。

[0025] 本公开提供的术语组合物或药剂的“药学有效量”或“治疗有效量”是指无毒但足以提供所需反应(例如防止癌症转移)的组合物或药剂的量。所需的确切量将因受试者而异,取决于受试者的物种、年龄和一般状况、所治疗病症的严重性、所使用的特定药物、给药模式等。基于本公开提供的信息,本领域普通技术人员可以使用常规实验来确定在任何个别情况下适当的“有效”量。

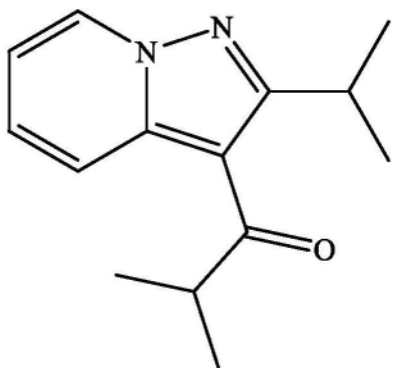
[0026] 本公开使用的术语“防止癌症转移”包括一种或多种治疗、减少和最小化患者癌症

转移的方法。在一些实施方案中,防止癌症转移导致患者体内不存在癌症转移。在一些实施方案中,防止癌症转移导致患者的癌症转移减少。在一些实施方案中,防止癌症转移导致患者体内不存在或最小化癌症转移。

[0027] 术语“约”将被本领域普通技术人员理解,并且将根据其使用的上下文在一定程度上变化。如果在给定其使用上下文的情况下,本领域普通技术人员不清楚该术语的使用,则“约”表示该特定术语的最多正负10%。例如,在一些实施方案中,它将表示特定术语的正负5%。本公开中给出的某些范围的数值前面带有术语“约”。本公开使用术语“约”用于为其后的确切数字以及与该术语后的接近或近似数字提供文字支持。在确定一个数字是否接近或近似于具体列举的数字时,接近或近似的未列举的数字可以是一个数字,在其呈现的上下文中提供了与具体列举的数字实质上等效的数字。

[0028] 本公开的其他目的、特征和优点将从以下详细描述中变得显而易见。然而,应当理解,尽管详细描述和具体实施例虽然表明了本公开的具体实施方案,但仅以说明的方式给出,因为根据该详细描述,在本公开的精神和范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员将变得显而易见。

[0029] 本公开的方法基于分子异丁司特的给药。异丁司特是一种小分子药物(分子量为230.3),具有如下结构。



[0030] 异丁司特也可以在ChemBank ID 3227、CAS#50847-11-5和Beilstein手册参考号5-24-03-00396下找到。其分子式为 $C_{14}H_{18}N_2O$ 。已知异丁司特还有多种化学名称,包括2-甲基-1-(2-(1-甲基乙基)吡唑并(1,5-a)吡啶-3-基)-1-丙酮;3-异丁酰基-2-异丙基吡唑并(1,5-a)吡啶,和1-(2-异丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-2-甲基-丙-1-酮。异丁司特的其他别名包括Ibuprofen (拉丁语)、BRN 0656579、KC-404和MN-166。其品牌名称为**Ketas®**。本公开提及的异丁司特意在包括其任何和所有药学上可接受的盐形式、前药形式(例如相应的缩酮、肟、肟衍生物、脞或缩氨基脞)、溶剂化物等,适合用于其预期的给药制剂中。

[0031] 异丁司特也是环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)3A、4、10A1和11A1的选择性抑制剂(Gibson et al., Eur J Pharmacol 538:39-42, 2006),具有Toll样受体-4(TLR4)拮抗活性(Yang et al., Cell Death and Disease (2016) 7, e2234; doi:10.1038/cddis.2016.140),并且据报道还具有白三烯D4和PAF拮抗活性。异丁司特具有有效的抗炎作用,并且与其他PDE抑制剂和抗炎症性的药剂相比具有独特性。PDE催化结合在3'-碳上的磷酸酯键水解,以生成相应的5'-核苷酸单磷酸。因此,它们调节环核苷酸的细胞浓度。由于许多激素和神经递质的细胞外受体利用环核苷酸作为第二信使,因此PDE也调节细胞对这些细胞外信号的

反应。至少有八类PDEs:Ca²⁺/钙调蛋白依赖性PDEs (PDE1)、cGMP刺激的PDEs (PDE2)、cGMP抑制的PDEs (PDE3)、cAMP特异性的PDEs (PDE4)、cGMP结合的PDEs (PDE5)、感光受体PDEs (PDE6)、高亲和力cAMP特异性的PDEs (PDE7)以及高亲和力cGMP特异性的PDEs (PDE9)。异丁司特通过作用于炎症细胞(例如神经胶质细胞)来抑制炎症,从而抑制促炎介质和神经活性介质的释放。异丁司特还可以抑制促炎细胞因子(IL-1 β 、TNF- α)的产生,并可以增强抗炎细胞因子(IL-4、IL-10)的产生。与前述内容相关的参考文献包括以下内容:Obornolte,R.,et al.(1993)“The cDNA of a human lymphocyte cyclic-AMP phosphodiesterase (PDE IV) reveals a multigene family”Gene 129:239-247;Rile,G.,et al.(2001)“Potentiation of ibudilast inhibition of platelet aggregation in the presence of endothelial cells”Thromb.Res.102:239-246;Souness,J.E.,et al.(1994)“Possible role of cyclic AMP phosphodiesterases in the actions of ibudilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone”Br.J.Pharmacol.111:1081-1088;Suzumura,A.,et al.(1999)“Ibudilast suppresses TNF.alpha.production by glial cells functioning mainly as type III phosphodiesterase inhibitor in CNS”Brain Res.837:203-212;Takuma,K.,et al.(2001)“Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signaling pathway in an in vitro reperfusion model”Br.J.Pharmacol.133:841-848. With regards to the treatment of cancers of the CNS, ibudilast exhibits good CNS penetration. (Sanftner et al Xenobiotica 2009 39:964-977).

[0032] 异丁司特也是巨噬细胞抑制因子(MIF)的对羟基苯丙酮酸(HPP)互变异构酶活性的变构抑制剂(Cho et al.,PNAS-USA,2010 June 107:11313-8),从而抑制MIF的催化和趋化功能。发明人意外地发现,异丁司特还能降低MIF的血浆水平。MIF血浆水平的这种降低是出乎意料的,因为MIF的变构抑制和血浆中MIF浓度之间没有已知的联系。然而,由于MIF通过激活CD74与CD44或趋化因子受体CXCR2和CXCR4复合物参与细胞内信号传导,因此异丁司特对MIF的抑制和MIF血浆水平的降低都可以最大限度地减少MIF的促炎作用。

[0033] 正如前文所述,对于本公开中提及到的任何一种或多种药物,特别是异丁司特,是指涵盖适用情况下的任何的和所有的对映体、对映体的混合物,包括外消旋混合物、前药、药学上可接受的盐形式、水合物(例如,一水合物、二水合物等)、溶剂化物、不同的物理形式(例如,结晶固体、无定形固体)、代谢物等。

治疗和给药方法

[0034] 如上所述,一方面,本公开涉及在有需要的患者中防止癌症转移的方法,该方法包括、基本上由以下组成、或由以下组成:向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。

[0035] 另一方面,本公开提供了在有需要的患者中减少癌症转移的方法,该方法包括、基本上由以下组成、或由以下组成:向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。

[0036] 另一方面,本公开提供了在有需要的患者中最小化癌症转移的方法,该方法包括、基本上由以下组成、或由以下组成:向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。

[0037] 在一些实施方案中,异丁司特与一种或多种其他活性剂联合施用。一种或多种其他活性剂选自化疗、免疫疗法、表观遗传疗法或肝脏定向疗法。化疗的非限制性实例包括达卡巴嗪和干扰素- α 的组合;顺铂、他莫昔芬和舒尼替尼的组合;和福莫司汀。免疫疗法的非

限制性实例包括免疫检查点抑制剂,例如抗CTLA-4疗法、抗PD-L1疗法或抗PD-1疗法;肿瘤浸润淋巴细胞(TILs);抗体-药物偶联物,例如glembatumumab vedotin;以及T细胞重定向疗法,例如IMCgp100。免疫疗法包括但不限于伊匹木单抗;曲美木单抗;纳武单抗;帕姆单抗;伊匹木单抗和纳武单抗的组合;和树突状细胞疫苗。表观遗传疗法的非限制性实例包括组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂,例如伏立诺他或PEMDAC(帕姆单抗和恩替诺特),以及溴结构域和额外末端(BET)抑制剂,例如PLX51107。肝脏定向治疗的非限制性实例包括肝脏隔离灌注(IHP)和经皮肝灌注(PHP)。

[0038] 在一些实施方案中,一种或多种其他活性剂选自以下物质:ICON-1;AU-011;达卡巴嗪;干扰素- α ;替莫唑胺;顺铂;他莫昔芬;曲奥舒凡;福莫司汀;克唑替尼;伊匹木单抗;曲美木单抗;纳武单抗;帕姆单抗;阿特珠单抗;IMCgp100;格巴妥木单抗;司美替尼;曲美替尼;索曲妥林;LXS196;AEB071;BYL719;贝美替尼;舒尼替尼;卡博替尼;索拉非尼;卡铂;紫杉醇;丙戊酸;伏立诺他;PLX51107;肿瘤浸润淋巴细胞;格巴妥木单抗;和恩替诺特。

[0039] 在一些实施方案中,异丁司特与从包括手术、近距离放射治疗、带电粒子放射治疗、激光治疗、光动力治疗、射频消融、立体定向放射治疗、肝动脉内灌注、隔离肝脏灌注、经皮肝脏灌注和预防性肝脏放疗的组中选择的一种或多种治疗方法联合施用。

[0040] 在一些实施方案中,异丁司特作为辅助疗法施用于患者。

[0041] 在一些实施方案中,癌症是:

a. 循环系统的癌症,选自血管瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、肌肉纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤、纵隔癌和胸膜癌或脉管瘤;

b. 呼吸道的癌症,选自鼻腔和中耳癌、副鼻窦癌、喉癌、气管癌、支气管和肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞癌肺(NSCLC)、支气管源性癌、鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤或间皮瘤;

c. 胃肠系统的癌症,选自鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤、癌、平滑肌肉瘤、导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤、腺癌、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤,神经纤维瘤、纤维瘤、腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤或平滑肌瘤;

d. 泌尿生殖道的癌症,选自腺癌、Wilm's瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病、鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌、腺癌、前列腺肉瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤或脂肪瘤;

e. 肝的癌症,选自肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛瘤、血管活性肠肽肿瘤、胰岛细胞肿瘤或胰高糖素瘤;

f. 骨的癌症,选自骨源性肉瘤(成骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨纤维瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤,软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤或巨细胞瘤;

g. 神经系统的癌症,选自原发性中枢神经系统淋巴瘤、骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天

性肿瘤、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤或肉瘤；

h. 生殖系统的癌症,选自子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌、颗粒卵泡膜细胞瘤、支持细胞-间质细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤、外阴鳞状细胞癌、外阴上皮内癌、外阴腺癌、外阴纤维肉瘤、外阴黑色素瘤、阴道透明细胞癌、阴道鳞状细胞癌、阴道葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管癌、胎盘癌、阴茎癌、前列腺癌或睾丸癌；

i. 血液系统的癌症,选自与骨髓相关的、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合症、霍奇金病或非霍奇金淋巴瘤；

j. 口腔的癌症,选自唇癌、舌癌、牙龈癌、口底癌、腭癌、腮腺癌、唾液腺癌、扁桃体癌、口咽癌、鼻咽癌、梨状窦癌或下咽癌；

k. 皮肤的癌症,选自恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤或瘢痕瘤；

l. 癌症,或选自肾上腺癌、神经母细胞瘤、结缔组织和软组织癌、腹膜后腔和腹膜癌、眼癌、眼内黑色素瘤、附件癌、乳腺癌、头部或/和颈部癌、肛门癌,甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、内分泌腺及相关结构的癌症、淋巴结的继发性或未指明的恶性肿瘤、呼吸系统和消化系统的继发性恶性肿瘤,或其他部位的继发性恶性肿瘤。

[0042] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌、前列腺癌、肝癌、结肠癌、宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、肺癌、头部或/和颈部癌、胰腺癌、胃癌或肾癌。在一些实施方案中,癌症是一种或多种实体瘤。

[0043] 在一些实施方案中,癌症是眼癌。在一些实施方案中,所述的眼癌是葡萄膜黑色素瘤。

[0044] 在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐以每日0.1mg至720mg、每日30mg至200mg、每日40mg至600mg或每日100mg至480mg的剂量施用。

[0045] 异丁司特的给药可以通过包含异丁司特的制剂的多种递送模式来实现。基于异丁司特的制剂的优选递送方法包括全身递送和局部递送。此类施用途径包括但不限于口服、动脉内、鞘内、脊柱内、肌内、腹膜内、鼻内和吸入途径。

[0046] 更具体地,本公开的基于异丁司特的制剂可以通过任何合适的途径给药用于治疗,包括但不限于口服的、直肠的、鼻的、局部的(包括经皮的、气雾剂的、颊的和舌下的)、阴道的、肠胃外的(包括皮下的、静脉内的、肌内的和皮内的)、鞘内的和肺部的。在一些实施方案中,基于异丁司特的制剂口服给药。在一些实施方案中,基于异丁司特的制剂通过注射给药。当然,优选的途径将根据受试者的状况和年龄、所治疗的具体症状以及所使用的药物的具体组合而变化。

[0047] 在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐通过口服给药。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐通过注射给药。

[0048] 当包含一种以上活性剂时,本公开的异丁司特组合物可作为单一组合物给药,所述组合物包含异丁司特和至少一种其它的活性剂的组合。就患者的依从性和给药的便利性而言,这种方法是优选的,因为患者通常不愿意在治疗期间每天服用多次多种药丸或剂型。替代地,本公开的组合物作为单独的剂型给药。在包含本公开的治疗组合物的药物作为单独的剂型给药且需要共同给药的情况下,异丁司特和每种其它的活性剂可以同时、以任何

顺序或单独给药。

剂量

[0049] 治疗量可以根据经验确定,并且将随着所治疗的具体病症、受试者以及组合中包含的每种活性剂的功效和毒性而变化。实际给药的剂量将根据受试者的年龄、体重和一般状况以及所治疗的状况的严重性、保健专业人员的判断以及所给药的特定组合而变化。

[0050] 治疗有效量可以由本领域技术人员确定,并且将根据每个具体情况的要求进行调整。一般而言,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量的总日剂量范围约为0.1mg/天至720mg/天、约为40-600mg/天、约为100-480mg/天,或更优选地,其量约为1-240mg/天、约为30-240mg/天、约为30-200mg/天、约为30-120mg/天、约为1-120mg/天、约为50-150mg/天、约为60-150mg/天、约为60-120mg/天或约为60-100mg/天,以单剂量或多剂量给药。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量约为30-200mg/天,以单剂量或多剂量给药。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量约为60-600mg/天,以单剂量或多剂量给药。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约为100-480mg/天,以单剂量或多剂量给药。在一些实施方案中,多剂量包括每天两次、三次或四次剂量。

[0051] 优选的剂量包括大于20mgBID或TID的剂量。也就是说,优选剂量大于30mg/天、60mg/天、90mg/天、120mg/天、150mg/天、180mg/天、210mg/天、240mg/天、270mg/天、300mg/天、360mg/天、400mg/天、440mg/天、480mg/天、520mg/天、580mg/天、600mg/天、620mg/天、640mg/天、680mg/天和720mg/天或更多。

[0052] 在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为至少30mg/天、至少40mg/天、至少50mg/天、至少60mg/天、至少70mg/天、至少80mg/天、至少90mg/天、至少100mg/天、至少110mg/天、至少120mg/天、至少130mg/天、至少140mg/天、至少150mg/天、至少160mg/天、至少170mg/天、至少180mg/天、至少190mg/天、至少200mg/天、至少225mg/天每天,至少250mg/天,至少275mg/天,至少300mg/天,至少325mg/天,至少350mg/天,至少375mg/天,至少400mg/天、至少425mg/天、至少450mg/天、至少475mg/天、至少500mg/天、至少525mg/天、至少550mg/天、至少575mg/天,至少600mg/天、至少625mg/天、至少650mg/天、至少675mg/天、至少700mg/天或至少720mg/天。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量是至少60mg/天。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量是至少100mg/天。

[0053] 根据剂量和待治疗的具体病症,给药可以每天一次、两次、三次或四次,持续一天至几天、几周、几个月、甚至几年,甚至可以是病人的一生。示例性给药方案将持续至少约一周、约1-4周、1-3个月、1-6个月、1-52周、1-24个月或更长的时间。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐给药1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30天。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐给药三个月或短于三个月。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少三个月。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少六个月。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐给药1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐给药约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年或更长。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少1年。在一些实施

方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少2年。在一些实施方案中,异丁司特或其药学上可接受的盐作为一次性单剂量给药。

[0054] 在一些实施方案中,治疗有效量的异丁司特或其药学上可接受的盐以每天单剂量给药。在一些实施方案中,治疗有效量的异丁司特或其药学上可接受的盐以每天两个剂量给药。在一些实施方案中,治疗有效量的异丁司特或其药学上可接受的盐以每天三个剂量给药。在一些实施方案中,治疗有效量的异丁司特或其药学上可接受的盐以每天四个剂量给药。在一些实施方案中,持续给药治疗有效量的异丁司特或其药学上可接受的盐。

[0055] 在一些实施方案中,每天至少一次给药异丁司特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天至少两次给药异丁司特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天一次给药异丁司特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天两次给药异丁司特或其药学上可接受的盐。

[0056] 实际上,本公开的任何给定组合物或活性剂的单位剂量可以多种给药方案施用,这取决于临床医生的判断、患者的需要等。具体的给药方案是本领域普通技术人员已知的,或者可以使用常规方法通过实验确定。示例性给药方案包括但不限于每天给药五次、每天四次、每天三次、每天两次、每天一次、隔天一次、每周三次、每周两次、每周一次、每月两次、每月一次等。

制剂

[0057] 异丁司特可以以制剂组合物的形式给药,所述组合物可以任选地包含如下所述的一种或多种附加的组分。

赋形剂/载体

[0058] 除了异丁司特或其药学上可接受的盐之外,本公开的组合物还可包含一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。示例性的赋形剂包括但不限于聚乙二醇(PEG)、PEG 400、(2-羟丙基)- β -环糊精、氢化蓖麻油(HCO)、克列莫佛(cremophors)、碳水化合物、淀粉(例如玉米淀粉)、无机盐、抗微生物剂、抗氧化剂、粘合剂/填充剂、表面活性剂、润滑剂(例如硬脂酸钙或硬脂酸镁)、助流剂如滑石粉、崩解剂、稀释剂、缓冲剂、酸、碱、薄膜包衣以及它们的组合等。

[0059] 本公开的组合物可以包含一种或多种碳水化合物,例如糖、衍生糖例如糖醇、醛糖酸、酯化糖和/或糖聚合物。具体的碳水化合物赋形剂包括,例如:单糖,例如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等;二糖,例如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等;多糖,例如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉等;糖醇类,例如甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇(葡萄糖醇)、吡喃糖基山梨糖醇、肌醇等。

[0060] 同样适合在本公开的组合物中使用的是马铃薯和玉米基淀粉,例如羟基乙酸淀粉钠和直接可压缩的改性淀粉。

[0061] 另外的具有代表性的赋形剂包括无机盐或缓冲剂,例如柠檬酸、氯化钠、氯化钾、硫酸钠、硝酸钾、磷酸二氢钠、磷酸二氢钠及其组合物。

[0062] 本公开的组合物还可以包含一种或多种抗氧化剂。抗氧化剂用于防止氧化,从而防止药物或制剂的其他成分变质。适用于本公开的抗氧化剂包括例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸钠及其组合物。

[0063] 其他的示例性赋形剂包括表面活性剂,例如聚山梨醇酯,例如“吐温20”和“吐温80”,以及多聚物例如F68和F88(两者均可从BASF,Mount Olive,N.J.获得)、脱水山梨糖醇酯、脂质(例如,磷脂,例如卵磷脂和其他磷脂酰胆碱,以及磷脂酰乙醇胺)、脂肪酸和脂肪酯、类固醇,例如胆固醇,以及螯合剂,例如EDTA、锌和其他合适的阳离子。在一些实施方案中,表面活性剂可包含聚乙氧基蓖麻油衍生物(例如,Cremophor EL,Kolliphor ELP等)。其他非限制性赋形剂包括醇(例如乙醇)、丙二醇、甘油或聚乙二醇(PEG)。

[0064] 此外,本公开的组合物可以任选地包含一种或多种酸或碱。可以使用的酸的非限制性实例包括那些选自盐酸、乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、甲酸、三氯乙酸、硝酸、高氯酸、磷酸、硫酸、富马酸及其组合的酸。合适的碱的非限制性实例包括但不限于选自氢氧化钠、乙酸钠、氢氧化铵、氢氧化钾、乙酸铵、乙酸钾、磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸钠、甲酸钠、硫酸盐、硫酸钾、富马酸钾及其组合的碱。

[0065] 组合物中任何单独的赋形剂的量将根据赋形剂的作用、活性剂组分的剂量要求和组合物的具体需要而变化。通常,任何单独赋形剂的最佳量是通过常规实验确定的,即通过制备含有不同量的赋形剂(范围从低到高)的组合物,检查稳定性和其他参数,然后确定达到最佳性能且没有明显不良影响的范围。

[0066] 然而,一般来说,赋形剂以约1%至约99%重量存在于组合物中,优选为约5%至约98%重量,更优选为约15%至约95%重量的赋形剂。一般而言,本公开的异丁司特组合物中存在的赋形剂的量选自以下:按重量计,至少约2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或甚至95%。

[0067] 上述药学上的赋形剂以及其他赋形剂描述于:“Remington:The Science & Practice of Pharmacy”,19th ed.,Williams & Williams,(1995),“Physician’s Desk Reference”,52.sup.nd ed.,Medical Economics,Montvale,NJ(1998),以及Kibbe,A.H.,Handbook of Pharmaceutical Excipients,3.sup.rd Edition,American Pharmaceutical Association,Washington,D.C.,2000。

持续递送制剂

[0068] 优选地,配制组合物以改善异丁司特或其药学上可接受的盐的稳定性并延长其半衰期。例如,异丁司特或其药学上可接受的盐可以以控释或缓释制剂形式递送。控释或缓释制剂的制备方法是将异丁司特或其药学上可接受的盐掺入载体或媒介例如脂质体、不可再吸收不可渗透的聚合物(例如乙烯乙酸乙烯酯共聚物和Hytrel®共聚物)、可溶胀的聚合物(例如水凝胶)、或可再吸收的聚合物(例如胶原蛋白和某些多元酸或聚酯,例如用于制造可吸收缝合线的)。此外,异丁司特或其药学上可接受的盐可被封装、吸附或连接到颗粒载体上。颗粒载体的实施例包括聚甲基丙烯酸甲酯聚合物的衍生物,以及聚(丙交酯)和聚(丙交酯-共-乙交酯)(称为PLG)衍生物的微粒。参见,例如Jeffery et al.,Pharm.Res.(1993) 10:362-368,以及McGee et al.,J.Microencap.(1996)。

[0069] 适合此目的的缓释聚合物是本领域已知的,其包括疏水性聚合物例如纤维素醚。合适的纤维素醚的非限制性实例包括乙基纤维素、乙酸纤维素等;聚乙烯酯,例如聚乙酸乙酯、聚丙烯酸酯、甲基丙烯酸和丙烯酸酯聚合物(不依赖于pH值的类型);高分子量的聚乙烯醇和蜡,例如脂肪酸和甘油酯、甲基丙烯酸酯中性聚合物、聚乙烯醇-马来酸酐共聚物等;丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物;氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物;及其混合物。

递送形式

[0070] 本公开所描述的异丁司特或其药学上可接受的盐组合物涵盖所有类型的制剂,尤其是那些适合全身或鞘内给药的制剂。口服剂型包括片剂、锭剂、胶囊、糖浆、口服混悬剂、乳剂、颗粒剂和丸剂。在一些实施方案中,口服剂型是片剂。在一些实施方案中,片剂是缓释片剂。在一些实施方案中,口服剂型是胶囊。在一些实施方案中,胶囊是缓释胶囊。

[0071] 替代的制剂包括气雾剂、透皮贴剂、凝胶、乳膏、软膏、栓剂、粉末或可重构的冻干剂,以及液体。用于例如在注射之前重构固体组合物的合适稀释剂的实例包括注射用抑菌水、5%的葡萄糖水溶液、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液、盐水、无菌水、去离子水及其组合。对于液体药物组合物,设想的是溶液和悬浮液。优选地,本公开的异丁司特或其药学上可接受的盐的组合物适合口服给药。

[0072] 关于口服递送制剂,片剂可以任选地与一种或多种辅助成分或添加剂一起,通过压缩或模塑制备。压缩片剂的制备方法是,例如通过在合适的压片机中,将自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分任选地与粘合剂(例如聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)和/或表面活性剂或分散剂混合压缩。

[0073] 模制片剂例如是通过在合适的压片机中,将粉末状化合物与惰性液体稀释剂的混合物模制而成。片剂可以任选地进行包衣或刻痕,并且可以被配制以提供活性成分的缓慢或受控释放,使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供期望的释放曲线。片剂可以任选地具有包衣,例如薄膜、糖衣或肠溶衣,以提供在除胃之外的肠道部分中释放。片剂和胶囊制造的工艺、设备和委托制造商是本领域众所周知的。

[0074] 在口腔中局部给药的制剂包括含片和锭剂:含片中包含通常在调味基质(例如蔗糖、阿拉伯胶、黄耆胶)中的活性成分;锭剂中包含通常在惰性基质(例如明胶、甘油、蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分。

[0075] 用于局部给药的药物组合物也可以配制为软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾、气雾剂或油剂。

[0076] 或者,制剂可以用活性成分和任选的一种或多种赋形剂或稀释剂浸渍的贴剂(例如透皮贴剂),或敷料(例如绷带或胶布)的形式。局部制剂也可以包含化合物,该化合物可增强成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透,例如二甲基亚砜、油酸、肉豆蔻酸异丙酯和D-柠檬烯等。

[0077] 对于乳剂,油性相由已知成分以已知方式构成。虽然该相可以仅包含乳化剂(也称为乳化剂emulgent),但其理想地包含至少一种乳化剂与脂肪和/或油的混合物。优选地,将亲水性乳化剂与充当稳定剂的亲脂性乳化剂放在一起。带有或不带有稳定剂的乳化剂共同构成了所谓的乳化蜡,并且乳化蜡与油和/或脂肪一起构成了所谓的乳化软膏基质,该乳化软膏基质形成膏状制剂的油状分散相。示例性的乳化剂和乳液稳定剂包括吐温60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0078] 用于直肠给药的制剂通常是具有合适基质的栓剂形式,所述基质包含例如可可脂或水杨酸盐。

[0079] 适合阴道给药的制剂通常采用栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾的形式。

[0080] 适合鼻腔给药的制剂,其中载体是固体,包括粒度例如在约20至约500微米范围内

的粗粉。这种制剂通常通过鼻道快速吸入来给药,例如从靠近鼻子的粉末容器中快速吸入。或者,用于鼻腔递送的制剂可以是液体形式,例如鼻腔喷雾剂或滴鼻剂。

[0081] 用于吸入的可雾化制剂可以是干粉形式(例如,适合通过干粉吸入器给药),或者可以是液体形式(例如用于喷雾器中)。用于提供雾化溶液的雾化器包括 **AERx®** (Aradigm)、**Ultravent®** (Mallinkrodt) 和 **Acorn II®** (Marquest Medical Products)。本公开的组合物还可以使用压力定量吸入器(MDI)来递送,例如,**Ventolin®**定量吸入器,该定量吸入器包含药物组合物的溶液或悬浮液,该药物组合物如本文所述包含在药学上惰性的液体推进剂(例如氯氟烃或碳氟化合物)中。

[0082] 适合于肠胃外给药的制剂包括适合注射的水性和非水性的等渗无菌溶液以及水性和非水性无菌悬浮液。

[0083] 本公开的肠胃外制剂任选地包含在单位剂量或多剂量密封容器(例如安瓿和小瓶)中,并可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在即将使用前添加无菌液体载体例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由前文描述的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0084] 本公开的制剂还可以是缓释制剂,使得与非缓释制剂相比,每种药物组分随时间缓慢释放或吸收。缓释制剂可以采用活性剂的前药形式、延迟释放药物递送系统例如脂质体或聚合物基质、水凝胶或聚合物的共价结合(例如聚乙二醇与活性剂的共价结合)。

[0085] 除了上面具体提到的成分之外,本公开的制剂可以任选地包括药学领域中其他的常规试剂和所采用的特定类型的制剂,例如,对于口服给药形式,用于口服给药的组合物还可以包括附加剂如甜味剂、增稠剂或调味剂。

试剂盒

[0086] 本公开还提供了一种试剂盒,其包含至少一种本公开的组合物并附有使用说明。

[0087] 在一些实施方案中,试剂盒含有至少一种本文描述的组合物,并附有使用说明书。例如,在每种药物本身作为单独的或分开的剂型给药的情况下,试剂盒内包含异丁司特以及本公开的组合物的其他每种药物成分以及使用说明书。药物成分可以以任何适合给药的方式包装,当需要与给药说明书一起考虑时,包装应清楚地表明每种药物成分的给药方式。

[0088] 例如,对于包含异丁司特和一种其他活性剂的说明性试剂盒,该试剂盒可以按任何适当的时间段(例如按天)进行组织。作为示例,对于第1天,一个有代表性的试剂盒可以包含异丁司特和另一种活性剂的各自的单位剂量。如果每种药物每天给药两次,则对应于第1天,试剂盒可以包含异丁司特和另一种活性剂的各自的两排单位剂量,以及给药时间的说明。可替代地,如果一种或多种药物成分与组合中的其他药物成分相比,在施用单位剂量的时间或数量上有所不同,那么这将反映在包装和说明书中。根据上文,各种实施方案可以很容易地设想出来,并且当然地取决于除了异丁司特之外的用于治疗的药物特定组合、其相应的剂型、推荐剂量、预期的患者群体等。包装可以是常用于药品包装的任何形式,并且可以利用许多特征中的任何特征,例如不同的颜色、包装、防篡改包装、泡罩包装、干燥剂等。

[0089] 应当理解,虽然已经结合优选的具体实施方案描述了本公开内容,但是前面的描述以及后面的实施例旨在说明而不是限制本公开的范围。本公开范围内的其他方面、优点和修改对于本公开所属领域的技术人员来说将是显而易见的。

[0090] 本申请中提到的所有参考文献,包括任何专利、公开的专利申请、书籍、手册、期刊

出版物或FDA橙皮书,均通过引用的方式整体并入本文。

[0091] 下面的实施例是为了说明本公开的各种实施方案而给出的,并不意味着以任何方式限制本公开。本领域技术人员容易理解,本公开非常适合实现所提到的目标并实现所提到的目的和优点,以及本文所包含的那些目标、目的和优点。当前的实施例结合本文描述的方法是实施方案的代表,并且是示例性的,并不限制本公开的范围。本领域技术人员将会想到,包含在由权利要求的范围所限定的本公开的实质中的各种变化和其他用途。

实施例

[0092] 实施例1:异丁司特的葡萄膜黑色素瘤(UM)体外试验

[0093] 外泌体分离:从在无血清培养基中培养了24小时的UM细胞系中分离出外泌体。收集培养基并进行一系列离心步骤,首先以3,000xg开始离心,以去除死细胞和细胞碎片。将从这一步得到的上清液以20,000xg离心,以沉淀微泡和大EVs。最后,将从这一步得到的上清液以100,000xg离心,以沉淀外泌体组分。

[0094] Transwell迁移实验:使用接种在500 μ L无血清培养基中的5x10⁴0mm1.3细胞,在BioCoat Matrigel Invasion Chambers侵袭室(BD Biosciences)上进行体外迁移实验。将UM-外泌体处理过的或未处理过的肝细胞条件培养基用作下层小室的化学引诱剂。细胞还用载体(DMSO)、0.25 μ M克唑替尼或25 μ M异丁司特处理24小时。将迁移的细胞用100%甲醇固定,并用1%甲苯胺蓝染色。通过显微镜拍摄染色细胞的图像,并通过三重样本的细胞计数对染色细胞的图象进行定量分析。

[0095] 伤口愈合实验:用无菌的200 μ L移液器尖划伤0mm1.3和MP41细胞。将细胞用PBS洗涤,然后换上新鲜的RPMI 1640完全培养基,或者用UM外泌体预处理过的肝细胞条件培养基(HCM)。在指定时间点,使用倒置相差显微镜记录受伤区域的图像。

[0096] 在迁移实验中,评估了双醋瑞因、瑞帕利辛、克唑替尼和异丁司特的效果。如图1A所示,大多数抑制剂对阻断UM细胞向UM-外泌体刺激的肝细胞条件培养基(HCM)迁移几乎没有作用或起到部分作用。相反,异丁司特显著抑制了细胞的迁移。迁移细胞的定量结果总结在图1B中。此外,当暴露于HCM和UM-外泌体(HCM+UM-exo)时,异丁司特还抑制了UM细胞系0mm1.3(图1C)和MP41(数据未示)的伤口愈合能力。

[0097] 实施例2:转移性葡萄膜黑色素瘤(UM)小鼠模型中的异丁司特

[0098] 给小鼠静脉内注射载体(PBS)或从100 μ L PBS中的92.1 9细胞分离的10 μ gUM-外泌体,持续7天。随后,按照Surriga等人的描述(Mol.Cancer Ther.,2013,12:2817-26),将GFP-Luc-0mm1.3细胞眼球后静脉注射到小鼠体内。将异丁司特溶解在浓度为1mg/ml的含有10%v/v聚氧乙烯氢化蓖麻油60(HCO60)的生理盐水中。一周后,每天用载体或7.5mg/kg的异丁司特腹膜内给药于小鼠,并监测转移的进展。所有小鼠在注射部位眼睛都呈现出强烈的信号。每周用荧光素(Gold Biotechnology)监测小鼠的发光情况。7周后,收集肝脏和肺并进行发光分析。实验按照实验动物管理和使用委员会(IACUC)批准的方案进行,并遵循适当和人道地使用动物的机构指导方针。统计学显著性通过2-样本Student t-test确定。

[0099] 通过仅测量腹部区域的生物发光信号强度,发现UM-外泌体处理的小鼠在细胞注射后5周内出现转移,而在载体对照组小鼠中转移信号仍然不太强。此外,接受异丁司特治疗的外泌体组显示出对转移扩散的抑制。每组的生物发光随时间的量化如图2A所示。代表性小鼠的解剖图像显示,与对照组相比,用UM-外泌体预处理的小鼠在肺和肝脏中具有更高

的生物发光信号,而在UM-外泌体和异丁司特处理的动物的器官中没有生物发光信号。对三个小组的肝切片进行H&E染色,证实了用载体治疗的接触过UM-外泌体的小鼠中,存在癌细胞聚集,但是用异丁司特治疗的接触过UM-外泌体的小鼠的肝脏中,没有癌细胞聚集的存在(如图2B)。

某些实施方式

- [0100] 实施方案1:在有需要的患者中预防癌症转移的方法,该方法包括:
向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。
- [0101] 实施方案2:在有需要的患者中减少癌症转移的方法,该方法包括:
向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。
- [0102] 实施方案3:在有需要的患者中最小化癌症转移的方法,该方法包括:
向患者施用治疗有效量的异丁司特或其药用盐。
- [0103] 实施方案4:实施方案1-3中的任一方法,其中异丁司特与一种或多种其他活性剂联合施用。
- [0104] 实施方案5:实施方案4中的方法,其中,所述一种或多种其他活性剂选自自由化疗、免疫疗法、表观遗传疗法或肝脏定向疗法组成的组。
- [0105] 实施方案6:实施方案4中的方法,其中所述的一种或多种其他活性剂选自以下物质:ICON-1;AU-011;达卡巴嗪;干扰素- α ;替莫唑胺;顺铂;他莫昔芬;曲奥舒凡;福莫司汀;克唑替尼;伊匹木单抗;曲美木单抗;纳武单抗;帕姆单抗;阿特珠单抗;IMCgp100;格巴妥木单抗;司美替尼;曲美替尼;索曲妥林;LXS196;AEB071;BYL719;贝美替尼;舒尼替尼;卡博替尼;索拉非尼;卡铂;紫杉醇;丙戊酸;伏立诺他;PLX51107;肿瘤浸润淋巴细胞;格巴妥木单抗;和恩替诺特。
- [0106] 实施方案7:实施方案1-3中的任一方法,其中,异丁司特与选自下列治疗方法中的一种或多种联合施用:手术、近距离放射治疗、带电粒子放射治疗、激光治疗、光动力治疗、射频消融、立体定向放射治疗、肝动脉内灌注、隔离肝脏灌注、经皮肝脏灌注和预防性肝脏放疗。
- [0107] 实施方案8:实施方案1-7中的任一方法,其中异丁司特作为辅助疗法施用于患者。
- [0108] 实施方案9:实施方案1-8中的任一方法,其中所述癌症是:
- 循环系统的癌症,选自:血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、肌肉纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤、纵隔癌和胸膜癌或脉管瘤;
 - 呼吸道的癌症,选自:鼻腔和中耳癌、副鼻窦癌、喉癌、气管癌、支气管和肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞癌肺(NSCLC)、支气管源性癌、鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤或间皮瘤;
 - 胃肠系统的癌症,选自鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤、癌、平滑肌肉瘤、导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤、腺癌、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤,神经纤维瘤、纤维瘤、腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤或平滑肌瘤;
 - 泌尿生殖道的癌症,选自腺癌、Wilm's瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病、鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌、腺癌、前列腺肉瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜

癌、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤或脂肪瘤；

e. 肝的癌症,选自肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛瘤、血管活性肠肽肿瘤、胰岛细胞肿瘤或胰高糖素瘤；

f. 骨的癌症,选自骨源性肉瘤(成骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨纤维瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤,软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤或巨细胞瘤；

g. 神经系统的癌症,选自原发性中枢神经系统淋巴瘤、骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤或肉瘤；

h. 生殖系统的癌症,选自子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌、颗粒卵泡膜细胞瘤、支持细胞-间质细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤、外阴鳞状细胞癌、外阴上皮内癌、外阴腺癌、外阴纤维肉瘤、外阴黑色素瘤、阴道透明细胞癌、阴道鳞状细胞癌、阴道葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管癌、胎盘癌、阴茎癌、前列腺癌或睾丸癌；

i. 血液系统的癌症,选自与骨髓相关的、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合症、霍奇金病或非霍奇金淋巴瘤；

j. 口腔的癌症,选自唇癌、舌癌、牙龈癌、口底癌、腭癌、腮腺癌、唾液腺癌、扁桃体癌、口咽癌、鼻咽癌、梨状窦癌或下咽癌；

k. 皮肤的癌症,选自恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤或瘢痕瘤；

l. 癌症,或选自肾上腺癌、神经母细胞瘤、结缔组织和软组织癌、腹膜后腔和腹膜癌、眼癌、眼内黑色素瘤、附件癌、乳腺癌、头部或/和颈部癌、肛门癌,甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、内分泌腺及相关结构的癌症、淋巴结的继发性或未指明的恶性肿瘤、呼吸系统和消化系统的继发性恶性肿瘤,或其他部位的继发性恶性肿瘤。

[0109] 实施方案10:实施方案1-9中的任一方法,其中所述癌症是眼癌。

[0110] 实施方案11:实施方案10中的方法,其中所述眼癌是葡萄膜黑色素瘤。

[0111] 实施方案12:实施方案1-11中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少三个月。

[0112] 实施方案13:实施方案1-11中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少六个月。

[0113] 实施方案14:实施方案1-11中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少一年。

[0114] 实施方案15:实施方案1-11中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少两年。

[0115] 实施方案16:实施方案1-15中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐给药至少每天一次。

[0116] 实施方案17:实施方案1-16中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐

通过口服给药。

[0117] 实施方案18:实施方案1-17中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.1mg/天至720mg/天。

[0118] 实施方案19:实施方案1-17中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为至少30mg/天。

[0119] 实施方案20:实施方案1-17中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为30mg/天至200mg/天。

[0120] 实施方案21:实施方案1-17中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为60mg/天至600mg/天。

[0121] 实施方案22:实施方案1-17中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为100mg/天至480mg/天。

[0122] 实施方案23:实施方案1-17中的任一方法,其中异丁司特或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自:30mg/天、60mg/天、90mg/天、100mg/天、120mg/天、150mg/天、180mg/天、210mg/天、240mg/天、270mg/天、300mg/天、360mg/天、400mg/天、440mg/天、480mg/天、520mg/天、580mg/天、600mg/天、620mg/天、640mg/天、680mg/天以及720mg/天。

[0123] 实施方案24:实施方案1-23中的任一方法,其中治疗有效量以单剂量或者分成两个、三个或四个剂量给药。

[0124] 实施方案25:实施方案1-24中的任一方法,其中异丁司特连续给药。
等同实施方案

[0125] 应当理解,尽管本公开已经通过某些实施方案和任选的特征进行了具体公开,但本领域的技术人员可以对本文所公开的内容进行修改、改进和变化,并且这种修改、改进和变化视为在本公开内容的范围内。本文提供的材料、方法和代表某些实施方案的实施例是示例性的,且并不旨在作为对公开范围的限制。

[0126] 本公开内容已在本文中进行了宽泛和一般性的描述。落入一般性描述的每个较窄的下位概念和次上位分组也构成了本公开的一部分。这包括从上位概念中删除任何内容的具有附带条件或负面限制的一般性描述,无论被删除的内容是否在本文中具体记载。

[0127] 此外,当本公开的特征或方面以马库什组方式描述时,本领域技术人员将认识到,本公开的内容也因此以马库什组的任何单个成员或成员子组的方式描述。

[0128] 尽管本公开内容支持仅指替代方案以及“和/或”的定义,但是除非明确指出仅指替代方案或替代方案是相互排斥的,否则权利要求中使用的术语“或”用于表示“和/或”。

[0129] 如本领域技术人员将理解的,出于任何和所有目的,特别是在提供书面描述方面,本文公开的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合。任何列出的范围可以容易地被认为充分描述并且使得相同的范围能够被分解成至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性示例,本文讨论的每个范围可以容易地分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。本领域技术人员还可以理解所有语言,例如“直到”、“至少”、“大于”、“小于”和类似地,包括所列举的数字并指随后可分解为如上所述的子范围的范围。最后,如本领域技术人员将理解的,范围包括每个单独的成员。

[0130] 其他实施例在权利要求中阐述。

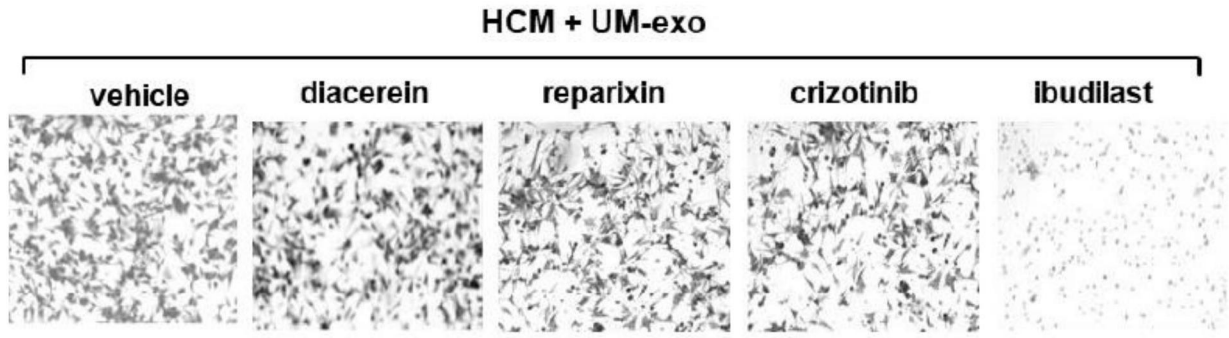


图1A

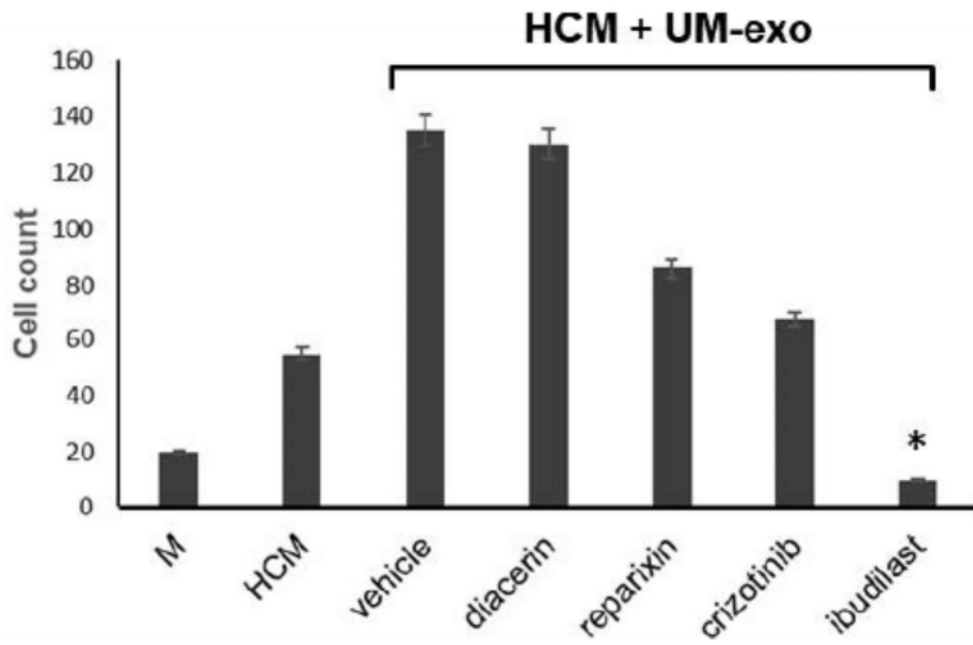


图1B

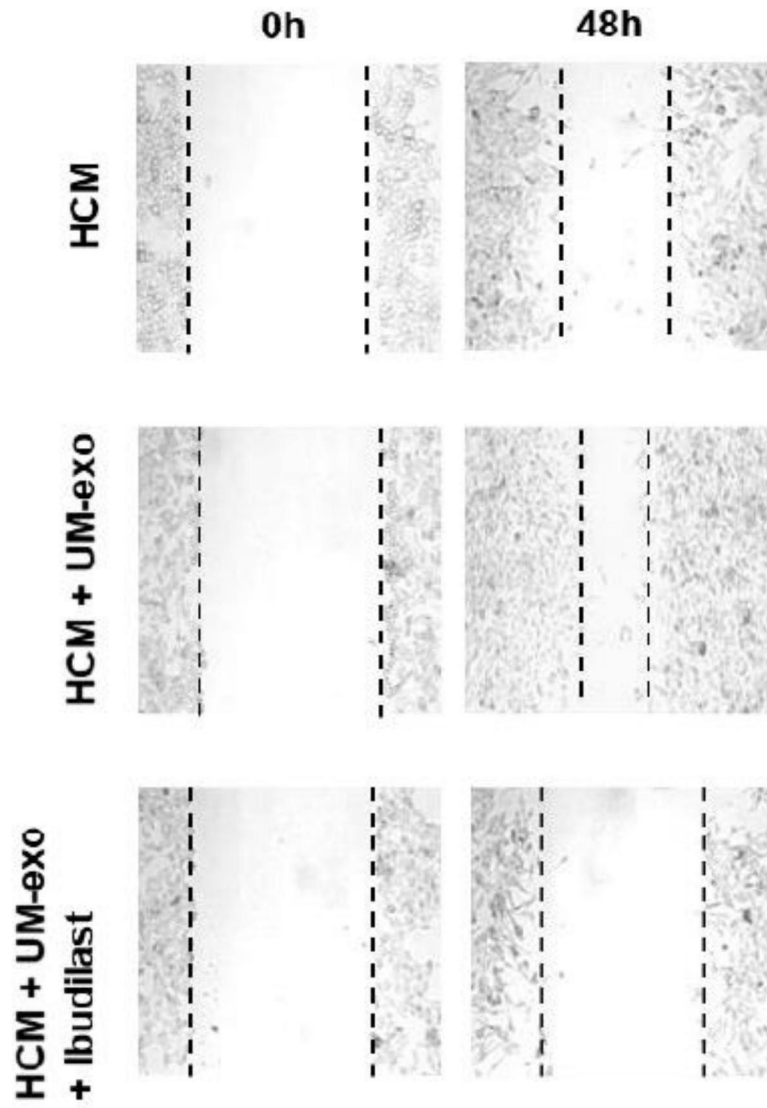


图1C

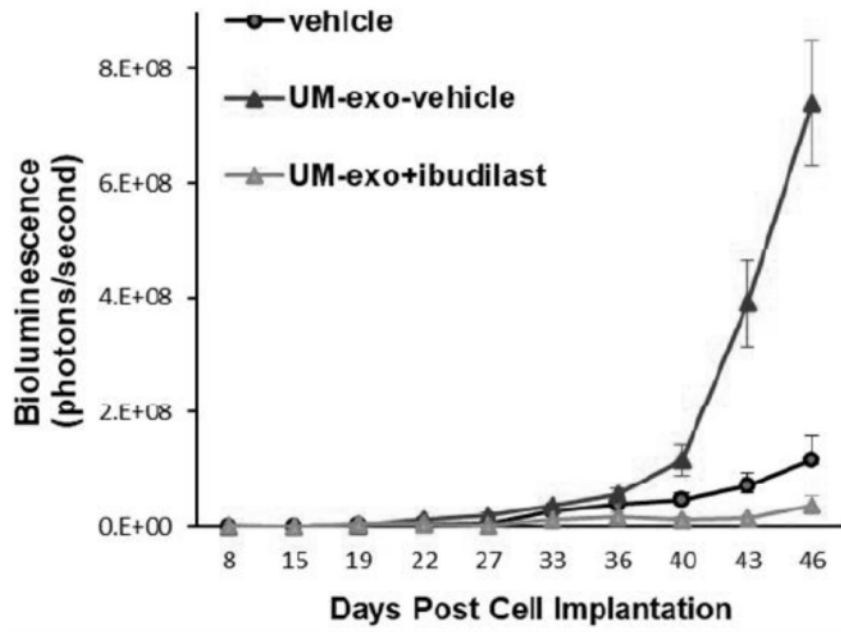


图2A

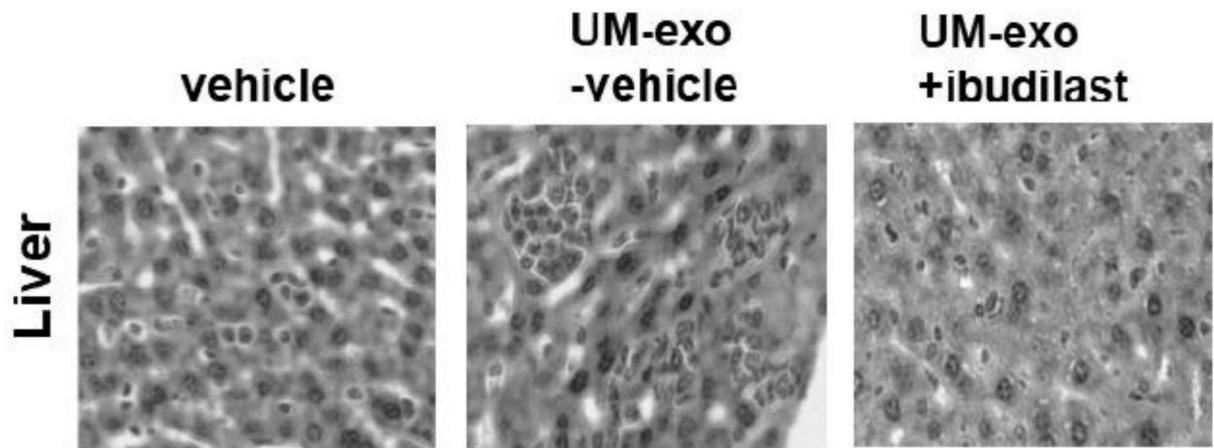


图2B