



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119868364 A

(43) 申请公布日 2025. 04. 25

(21) 申请号	202411889753.2	A61K 45/06 (2006.01)
(22) 申请日	2015.01.09	A61K 9/20 (2006.01)
(30) 优先权数据		A61K 47/36 (2006.01)
	61/925,467 2014.01.09 US	A61K 47/38 (2006.01)
		A61K 47/26 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		A61P 11/00 (2006.01)
	201580011527.7 2015.01.09	A61P 35/00 (2006.01)
		A61P 35/04 (2006.01)
(71) 申请人	维瑞斯特姆股份有限公司	
地址	美国马萨诸塞州	
申请人	美国辉瑞有限公司	
(72) 发明人	M·帕德瓦尔 P·O·坎萨	
(74) 专利代理机构	北京市柳沈律师事务所	
	11105	
	专利代理师 何伟	
(51) Int. Cl.		
	A61K 31/506 (2006.01)	

权利要求书1页 说明书52页 附图3页

(54) 发明名称

用于治疗异常细胞生长的组合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及口服剂型和方法,其在哺乳动物(尤其是人)中用于治疗异常细胞生长(例如癌症)。

1. 化合物VS-6063或其药学上可接受的盐,其用于制备用于治疗受试者的癌症的药物,所述受试者被鉴定在选自KRAS, INK4a/Arf和p53的基因中具有突变状态。
2. 用于权利要求1的用途的所述化合物,其中所述癌症为肺癌。
3. 用于权利要求2的用途的所述化合物,其中所述肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。
4. 用于权利要求3的用途的所述化合物,其中所述NSCLC为KRAS突变NSCLC。
5. 用于权利要求3的用途的所述化合物,其中所述NSCLC为INK4a/Arf突变NSCLC。
6. 用于权利要求3的用途的所述化合物,其中所述NSCLC为p53突变NSCLC。
7. 用于权利要求1的用途的所述化合物,其中所述癌症是转移性的。
8. 用于权利要求1的用途的所述化合物,进一步包括使用一种或多种抗肿瘤或抗癌剂。
9. 用于权利要求8的用途的所述化合物,其中所述一种或多种抗肿瘤或抗癌剂选自:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。
10. 用于权利要求1的用途的所述化合物,其中所述VS-6063或其药学上可接受的盐每天给药1、2、3或4次。
11. 用于权利要求1的用途的所述化合物,其中所述VS-6063或其药学上可接受的盐每天给药2次。
12. 用于权利要求1的用途的所述化合物,其中向所述受试者给药100至800mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐。
13. 用于权利要求1的用途的所述化合物,其中向所述受试者给药200mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐。
14. 用于权利要求1的用途的所述化合物,其中向所述受试者给药400mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐。
15. 用于权利要求1的用途的所述化合物,其中以药物组合物向所述受试者给药VS-6063或其药学上可接受的盐,所述药物组合物包含:在每单位重量的所述组合物中10至30%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。
16. 用于权利要求15的用途的所述化合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是两种填充剂的混合物。
17. 用于权利要求16的用途的所述化合物,其中一种填充剂是微晶纤维素,并且另一种是乳糖。
18. 用于权利要求15的用途的所述化合物,其中所述药学上可接受的赋形剂为崩解剂。
19. 用于权利要求18的用途的所述化合物,其中所述崩解剂是改性淀粉。
20. 用于权利要求15的用途的所述化合物,其中所述药学上可接受的赋形剂为润滑剂。
21. 用于权利要求20的用途的所述化合物,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

用于治疗异常细胞生长的组合物和方法

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2015年1月9日;申请号:202211274002.0;发明名称:用于治疗异常细胞生长的组合物和方法)的分案申请。

[0002] 优先权权益

[0003] 本申请要求于2014年1月9日提交的美国临时申请61/925,467的优先权,并将其并入本文作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于治疗哺乳动物(尤其是人)的异常细胞生长(例如癌症)的组合物(例如口服剂型)和方法。

背景技术

[0005] 强有力的证据表明,粘着斑激酶(FAK),其为一种细胞质的非受体酪氨酸激酶,在细胞基质的信号转导途径中发挥重要作用(Clark和Brugge 1995,Science 268:233-239)且其异常活化与肿瘤转移可能性的增加有关(Owens等人1995,Cancer Research 55:2752-2755)。FAK最初被鉴定为在经v-Src转化的细胞中高度酪氨酸磷酸化的125kDa的蛋白。FAK随后被发现是集中于粘着斑处的酪氨酸激酶,所述粘着斑是介于所培养细胞及其下方基质和高度酪氨酸磷酸化位点之间的接触点。FAK被磷酸化并因此,响应于细胞外基质(ECM)与整合素的结合而被活化。目前,研究已经表明,FAK mRNA水平的增加伴随着肿瘤侵入性转化且FAK表达的衰退(通过使用反义寡核苷酸)诱导肿瘤细胞的凋亡(Xu等人1996,Cell Growth and Diff.7:413-418)。除了在大多数组织类型中的表达,在大多数人类癌症中发现升高水平的FAK,例如在高度侵入性转移中。

[0006] 因此,需要化合物(例如,抑制剂)、组合物(例如,制剂,例如,口服制剂(例如,口服剂型))和使用非受体酪氨酸激酶抑制剂(例如FAK)以用于治疗异常细胞生长的方法。美国专利号8,247,411涉及一大类新的嘧啶衍生物,其为激酶抑制剂,且更具体地为,FAK抑制剂。例如这些化合物可用于治疗异常细胞生长。

发明内容

[0007] 在一个方面,本发明包括组合物,例如,药物组合物,其包含VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),例如,混合有赋形剂(例如,粘合剂,例如,聚合物,例如,沉淀抑制剂,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF);例如,多元醇(例如,甘露醇-淀粉(例如,Pearlitol Flash)、甘露醇、山梨醇))。在一些实施方案中,所述赋形剂是粘合剂。在一些实施方案中,所述赋形剂是聚合物。在一些实施方案中,所述聚合物是沉淀抑制剂。在一些实施方案中,所述沉淀抑制剂是HPMCAS。在一些实施方案中,所述沉淀抑制剂是HPMCAS-HF。在一些实施方案中,当口服给药时,所述赋形剂减少沉淀(例如,VS-6063在溶液中的沉淀,例如,在体

内)。在一些实施方案中,当口服给药时,所述赋形剂提高VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)的生物利用度(例如,改善吸收)。在一些实施方案中,按重量计VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)与所述聚合物的比率(例如,相对量)约为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8或1:9。在一些实施方案中,所述聚合物为沉淀抑制剂,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)。在一些实施方案中,所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),以一定量存在于该组合中,所述量为相对于所提供的聚合物(例如,沉淀抑制剂)的量约10%、25%、30%、31%、32%、32.5%、33%、34%、35%、40%、45%、50%或更大的重量比(w/w)。在一些实施方案中,所述组合在单位重量的所述组合中混合有5-50%、5-30%、10-30%、10-20%、12-15%或13%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述聚合物以每单位重量口服剂型中有25-55%、35-45%、38-43%或40%重量的聚合物存在。在一些实施方案中,所述聚合物是沉淀抑制剂,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)。在一些实施方案中,所述沉淀抑制剂是HPMCAS。在一些实施方案中,所述沉淀抑制剂是HPMCAS-HF。

[0008] 在一些实施方案中,将所述组合配制口服剂型。在一些实施方案中,所述口服剂型在每单位重量的所述口服剂型中包含5-50%、5-30%、10-30%、10-20%、12-15%或13%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),以在每单位重量的所述口服剂型中有13%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐存在。

[0009] 在一些实施方案中,所述口服剂型是片剂。在一些实施方案中,所述片剂通过直接压缩物理共混物或混合物而提供。在一些实施方案中,所述物理共混物或混合物通过干法制粒过程提供。

[0010] 在一些实施方案中,所述片剂具有约5-20kP、7-17kP、5-15kP或10-15kP的片剂硬度。在一些实施方案中,所述片剂具有约5kP、6kP、7kP、8kP、9kP、10kP、11kP、12kP、13kP或更大kP的片剂硬度。在一些实施方案中,所述片剂具有约1-20分钟、3-17分钟、5-15分钟或9-15分钟的崩解时限。在一些实施方案中,所述片剂具有约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多分钟的崩解时限。

[0011] 在一些实施方案中,所述药物组合还包含一种或多种填充剂(例如,微晶纤维素(例如,微晶纤维素PH 102,例如,Avicel PH 102);乳糖(例如,乳糖一水合物(例如, FastFlo 316))。在一些实施方案中,所述填充剂以每单位重量的所述口服剂型中含5-80%、10-70%、20-60%、30-60%、30-50%或42%重量的填充剂存在。在一些实施方案中,所述填充剂是两种填充剂的混合物。在一些实施方案中,一种填充剂是微晶纤维素、微晶纤维素PH 102(例如,Avicel PH 102)。在一些实施方案中,一种填充剂是乳糖一水合物(例如, FastFlo 316)。在一些实施方案中,所述填充剂以每单位重量所述口服剂型中含10-30%、15-25%或20%重量的填充剂存在。在一些实施方案中,所述填充剂以1:1w/w的相互比率存在。

[0012] 在一些实施方案中,所述口服剂型包含崩解剂(例如,聚合物,例如,交联聚合物,例如,交联聚乙烯吡咯烷酮或交联维酮、羧甲基纤维素或交联羧甲基纤维素钠;淀粉,例如,改性淀粉,例如,羟基乙酸淀粉钠)。在一些实施方案中,所述崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在一些实施方案中,所述崩解剂以每单位重量所述口服剂型中含0-5%、1-5%、2.5-5%或3%重量的崩解剂存在。

[0013] 在一些实施方案中,所述口服剂型包含润滑剂(例如,滑石、二氧化硅、脂肪,例如,硬脂酸镁)。在一些实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,所述润滑剂以每单位重量的所述口服剂型中含0.1-2%或0.2-1.5%重量的润滑剂存在。在一些实施方案中,所述润滑剂以1%w/w存在。在一些实施方案中,所述润滑剂以0.5%w/w存在。

[0014] 在一个实施方案中,本文所述的口服剂型比参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型具有更大的 C_{max} 值。在一个实施方案中,本文所述的口服剂型的 C_{max} 值是相同剂量的参比剂型的至少1.1倍(例如,至少1.25倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少5倍)(例如,一种具有100mg的VS-6063的剂型相比于也具有100mg的VS-6063的参比剂型)。在一个实施方案中,本文所述的口服剂型的 C_{max} 值是具有相同剂量的参比剂型的至少1.6倍、至少1.7倍、至少1.8倍、至少1.9倍、至少2倍、至少3倍或至少4倍。

[0015] 在一个实施方案中,本文所述的口服剂型相比于参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型具有降低的食物效应。在一个实施方案中,被给药本文所述的口服剂型的受试者的进食和禁食状态的 T_{max} 值之间的差异小于被给药相同剂量的参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型的受试者的进食和禁食状态的 T_{max} 值之间的差异。

[0016] 在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型具有一致的暴露。在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型相比于相同剂量的参比口服剂型,所提供的暴露在多个受试者间具有小于50%与暴露相关的差异性。在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型相比于相同剂量的参比口服剂型,所提供的暴露在多个受试者间具有小于40%、30%、20%或10%与暴露相关的差异性。

[0017] 在一个方面,本发明包括口服剂型,其包含:VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其量为以干重计约5-50%重量;药学上可接受的赋形剂(例如,粘合剂,例如,聚合物,例如,沉淀抑制剂,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF),其量为以干重计约25-55%重量;药学上可接受的填充剂(例如,微晶纤维素,例如,微晶纤维素PH 102,例如,Avicel PH102),其量为以干重计约10-30%重量;第二药学上可接受的填充剂(例如,乳糖,例如,乳糖一水合物,例如,FastFlo 316),其量为以干重计约10-30%重量;药学上可接受的崩解剂(例如,淀粉,例

如,改性淀粉,例如,羟基乙酸淀粉钠),其量为以干重计约0-5%重量;和药学上可接受的润滑剂(例如,硬脂酸镁),其量为以干重计约0.1-2%重量。在一些实施方案中,本发明包括口服剂型,其包含:VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其量为以干重计约10-15%重量;药学上可接受的赋形剂(例如,粘合剂,例如,聚合物,例如,沉淀抑制剂,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF),其量为以干重计约35-55%重量;药学上可接受的填充剂(例如,微晶纤维素,例如,微晶纤维素PH 102,例如,Avice1 PH102),其量为以干重计约15-25%重量;第二药学上可接受的填充剂(例如,乳糖,例如,乳糖一水合物,例如,FastFlo 316),其量为以干重计约15-25%重量;药学上可接受的崩解剂(例如,淀粉,例如,改性淀粉,例如,羟基乙酸淀粉钠),其量为以干重计约2.5-3.5%重量;和药学上可接受的润滑剂(例如,硬脂酸镁),其量为以干重计约0.2-1.5%重量。在一些实施方案中,所述口服剂型是压制的药物片剂或直接压制的药物片剂。

[0018] 在一些实施方案中,所述赋形剂是一种或多种粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)、共聚维酮)、其他共聚物(例如,包括聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺和聚醋酸乙烯酯(例如,Soluplus)))。在一些实施方案中,所述粘合剂是聚合物,例如,沉淀抑制剂。在一些实施方案中,所述粘合剂包含两种粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)、共聚维酮)、其他共聚物(例如,包括聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺和聚醋酸乙烯酯(例如,Soluplus)))。在一些实施方案中,所述粘合剂是聚合物,例如,沉淀抑制剂。在一些实施方案中,所述粘合剂是以每单位重量的口服剂型中有约37.5%重量的粘合剂存在的。在一些实施方案中,所述粘合剂是以每单位重量的口服剂型中有约25%重量的粘合剂存在的。在一些实施方案中,所述填充剂是多元醇(例如,甘露醇-淀粉(例如,Pearlitol Flash)、甘露醇、山梨醇)。

[0019] 在一些实施方案中,所述崩解剂是聚乙烯吡咯烷酮(例如,交聚维酮)。在一些实施方案中,所述崩解剂是以每单位重量的口服剂型中有0-30%、5-25%、5-20%、5-15%或10%重量的崩解剂存在的。

[0020] 在一个实施方案中,本文所述的口服剂型具有比参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型更大的 C_{max} 值。在一个实施方案中,本文所述的口服剂型的 C_{max} 值是相同剂量的参比剂型的至少1.1倍(例如,至少1.25倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少5倍)(例如,一种具有100mg的VS-6063的剂型相比于也具有100mg的VS-6063的参比剂型)。在一个实施方案中,本文所述的口服剂型的 C_{max} 值是具有相同剂量的参比剂型的至少1.6倍、至少1.7倍、至少1.8倍、至少1.9倍、至少2倍、至少3倍或至少4倍。

[0021] 在一个实施方案中,本文所述的口服剂型相比于参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型具有降低的食物效应。在一个实施方案中,被给药本文所述的口服剂型的受试者的进食和禁食状态的 T_{max} 值之间的差异小于被给药相同

剂量的参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型的受试者的进食和禁食状态的 T_{max} 值之间的差异。

[0022] 在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型具有一致的暴露。在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型相比于相同剂量的参比口服剂型,所提供的暴露在多个受试者间具有小于50%与暴露相关的差异性。在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型相比于相同剂量的参比口服剂型,所提供的暴露在多个受试者间具有小于40%、30%、20%或10%与暴露相关的差异性。

[0023] 在一个方面,本发明包括口服剂型,其包含:VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其量为以干重计约10-15%重量;药学上可接受的赋形剂(例如,粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)、共聚维酮)),其量为以干重计约15-25%重量;第二药学上可接受的赋形剂(例如,粘合剂(例如,聚醋酸乙烯酯(例如,Soluplus))),其量为以干重计约15-25%重量;药学上可接受的填充剂(例如,多元醇(例如,甘露醇-淀粉(例如,Pearlitol Flash))),其量为以干重计约30-40%重量;药学上可接受的崩解剂(例如,交聚维酮),其量为以干重计约5-15%重量和药学上可接受的润滑剂(例如,硬脂酸镁),其量为以干重计约0.2-1.5%重量。

[0024] 在一些实施方案中,所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)是以每单位重量的所述口服剂型中含10%重量的VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)存在的。在一些实施方案中,所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),是以每单位重量的所述口服剂型中含25%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐存在的。在一些实施方案中,所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),是以每单位重量的所述口服剂型中含50%重量的VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)存在的。

[0025] 在一些实施方案中,所述物理共混物或混合物通过喷雾干燥分散法提供。在一些实施方案中,所述方法提供了固态分散体,其包含至少10%重量的(例如,10%、20%、25%、40%、50%或更多的)VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)。在一些实施方案中,该方法提供了固态分散体,其包含按重量计10%的VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)。在一些实施方案中,该方法提供了固态分散体,其包含按重量计25%的VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)。在一些实施方案中,该分散体还包含聚合物,例如,聚合物基质(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMACS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)或羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯,例如,HPMCP-HP55、HPMCP-HP55S、Methocol E3LV、PVP-VA、Soluplus、PVAP、聚甲基丙烯酸(例如,Eudragit,例如,Eudragit L100-55)、Soluplus:PVP-VA混合物、Soluplus、HPMCAS(例如,HPMCAS-H)混合物)。在一些实施方案中,所述分散体还包含聚合物基质(例如,聚甲基丙烯酸(例如,Eudragit,例如,Eudragit L100-55))。

[0026] 在一个方面,本发明包括口服剂型,其包含VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药

学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其用于治疗受试者,其已确定患有癌症疾病(例如,间皮瘤(例如,恶性胸膜间皮瘤,例如,手术可切除的恶性胸膜间皮瘤)、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、卵巢癌(例如,晚期卵巢癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC),例如,KRAS突变的NSCLC))或非血液性恶性肿瘤。

[0027] 在一个方面,本发明包括在有此需要的患者中治疗疾病的方法,所述方法包括给药包含10-500mg VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)的口服剂型,从而治疗该疾病。在一些实施方案中,所述疾病是癌症疾病(例如,间皮瘤(例如,手术可切除的恶性胸膜间皮瘤)、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌、卵巢癌(例如,晚期卵巢癌))、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC),例如,KRAS突变NSCLC))或非血液性恶性肿瘤。

[0028] 在一些实施方案中,所述给药是与给药额外的药剂(例如,抗癌剂或抗肿瘤剂,例如,紫杉烷,例如,紫杉醇)组合进行的。

[0029] 在一个方面,本发明包括用于制备单位剂型的直接压制片剂的方法,其包括:(a)以干重计百分比重量混合(例如,掺合):(i)以干重计5-50%重量的VS-6063;(ii)药学上可接受的赋形剂(例如,粘合剂,例如,聚合物,例如,沉淀抑制剂,例如,HPMC,例如,HPMC-AS,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF);和(iii)至少一种药学上可接受的赋形剂,其选自药学上可接受的填充剂、药学上可接受的崩解剂和药学上可接受的润滑剂;以形成压片粉末形式的VS-6063制剂,所述粉末能够被直接压制成片剂;和(b)将在步骤(a)过程中制备的制剂压制成单位剂型的压制的VS-6063片剂。在一些实施方案中,药学上可接受的填充剂是以干重计30-60%重量存在。在一些实施方案中,药学上可接受的崩解剂是以干重计2.5-5%重量存在的。在一些实施方案中,药学上可接受的润滑剂是以干重计0.5-2%重量存在的。

[0030] 在一个方面,本发明包括治疗患有间皮瘤,例如,恶性胸膜间皮瘤,例如,手术可切除的恶性胸膜间皮瘤(例如,非转移性,不可切除的)的受试者的方法,其包括:向所述受试者提供有效量的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述的组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物),从而治疗所述受试者。在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者提供有效疗程的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述的组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。

[0031] 在一些实施方案中,所述受试者在抑癌基因上携带着突变。在一些实施方案中,所述受试者在神经纤维瘤蛋白2(NF2)上携带着突变。NF2是抑癌基因并编码蛋白Merlin,其可用于限制细胞增殖并促进细胞凋亡。Merlin至少部分通过衰减FAK的磷酸化而调节FAK,其扰乱FAK与一些结合配体相互作用的能力;从而导致对FAK介导的信号传导途径的抑制。因此在NF2基因上导致Merlin降低的表达和/或活性的突变,或者在不存在NF2突变时降低的Merlin表达和/或活性可引起对FAK抑制剂增加的敏感性。因此,在NF2基因上具有一或多个变化或在Merlin表达和/或活性水平上具有变化(例如,降低水平的Merlin表达)的癌症患者可患有以对FAK抑制剂增加的敏感性为特征的癌症,并因此可从用本文所述的化合物(例如,VS-6063,例如,VS-6063游离碱,或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐))进行的治疗获益。在一些实施方案中,所述受试者具有异常水平的NF2和或Merlin,例如,相对于参比标准,例如在抑癌基因上没有突变的受试者、在NF2上没有突变的受试者或无癌症的受试

者。在一些实施方案中,所述受试者具有异常水平的(例如,低水平的或功能失调水平的)Merlin蛋白。在一些实施方案中,所述方法包括获得,例如,直接获得或间接获得,NF2上的信息和或该受试者的Merlin(即,Merlin蛋白)状态。在一些实施方案中,所述NF2和或Merlin状态通过免疫组织化学测定。在一些实施方案中,所述NF2和或Merlin状态通过DNA序列分析测定。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者的NF2和或该受试者的Merlin状态。在一些实施方案中,所述方法包括,根据NF2和或Merlin状态(例如,突变的NF2)向所述受试者给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。

[0032] 在一些实施方案中,Merlin表达水平低、降低或不存在。在一些实施方案中,将Merlin表达水平与参比标准相比较。在一些实施方案中,Merlin表达水平相比于参比标准较低、降低或不存在。在一些实施方案中,Merlin表达水平通过Merlin RNA表达的水平进行评估。在一些实施方案中,Merlin表达水平是通过评估编码Merlin的RNA的水平测定的。在一些实施方案中,Merlin表达水平通过Merlin蛋白表达的水平进行评估。在一些实施方案中,Merlin蛋白表达的水平通过免疫组织化学或蛋白质印迹法进行检测。免疫组织化学或IHC是指利用在生物组织中抗体与抗原特异性结合的原理,对组织切片细胞中的抗原(例如蛋白)进行定位的方法。在优选的实施方案中,Merlin蛋白表达的水平通过免疫组织化学进行测定。

[0033] 在一些实施方案中,所述患者在NF2基因上具有一个或多个变化。

[0034] 在一些实施方案中,在NF2基因上的变化包括突变、染色体缺失或对NF2基因或NF2启动子的变化。在一些实施方案中,对NF2启动子的变化包括甲基化的变化,例如,超甲基化。在一些实施方案中,所述评估包括获得关于所述患者NF2基因型的信息。在一些实施方案中,将所述患者的NF2基因型与参比标准相比较。

[0035] 在一些实施方案中,在所述NF2基因上的变化包括突变、染色体缺失或对NF2基因的变化。所述NF2基因包括任意调节序列,例如,启动子和增强子序列。在一些实施方案中,在该NF2基因上的变化包括突变、染色体缺失或对NF2基因的变化。所述NF2基因包括任意调节序列,例如,启动子和增强子序列。在一些实施方案中,在NF2基因上的变化是一个或多个突变。在一些实施方案中,所述变化是单核苷酸多态性。在一些实施方案中,所述变化是点突变。在一些实施方案中,所述变化是失活性突变。在一些实施方案中,在所述NF2基因上的变化是染色体缺失。在一些实施方案中,所述变化是失活性染色体缺失。在一些实施方案中,在所述NF2基因上的变化是该基因启动子区域的超甲基化。

[0036] 在NF2基因上具有一或多个变化或在Merlin表达和/或活性水平上具有变化(例如,降低水平的Merlin表达)的癌症患者可患有以对FAK抑制剂具有敏感性或响应为特征的癌症,并因此可从用FAK抑制剂进行的治疗中获益。

[0037] 在一些实施方案中,该方法包括共同给药第二疗法过程,例如第二抗肿瘤或抗癌疗法,例如,一种或多种抗肿瘤或抗癌剂。在一些实施方案中,所述第二疗法过程是在间皮瘤诊断之后提供的。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程在开始提供VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程之前结束。在一些实施方案中,所述方法包括提供所述第二疗法的第一过程;给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-

6063或其药学上可接受的盐的组合物) ;和提供上述第二疗法的第二过程。在一些实施方案中,所述第一过程在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前开始。在一些实施方案中,所述第二过程代替第一过程并在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始。在一些实施方案中,在所述第二过程中的给药次数、给药频率、在给药中递送的第二治疗剂的量或第二治疗剂在受试者中(例如,在受试者血液中)的水平相比于第一过程有所降低。在一些实施方案中,在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的周期过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。

[0038] 在一些实施方案中,所述受试者先前已接受第二疗法的过程,例如,第二抗癌或抗肿瘤疗法,例如,一种或多种抗癌剂或抗肿瘤剂。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程是在诊断间皮瘤之后给药的。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程是在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时、或之后结束的。在一些实施方案中,所述第二疗法在第一次给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后未进行给药。在一些实施方案中,所述方法包括提供所述第二疗法的第二过程。在一些实施方案中,所述第二过程替代第一过程且在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始。在一些实施方案中,所述第二过程是在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始的。在一些实施方案中,在所述第二过程中的给药次数、给药频率、在给药中递送的第二治疗剂的量或第二治疗剂在受试者中(例如,在受试者血液中)的水平相比于第一过程有所降低。在一些实施方案中,在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的周期过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。

[0039] 在一些实施方案中,所述第二疗法包括给药治疗剂,例如,抗肿瘤剂或抗癌剂。在一些实施方案中,所述第二疗法包括给药额外的药剂,例如,抗癌剂或抗肿瘤剂,例如,选自以下的抗癌剂或抗肿瘤剂,包括:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激

素和抗雄激素。在一些实施方案中,所述治疗剂包括铂药物,例如,顺铂或卡铂。在一些实施方案中,所述治疗剂包括铂药物以外的药物,例如,其包括紫杉烷,例如,多西紫杉醇、紫杉醇;植物衍生的抗肿瘤物质,例如,生物碱,例如,长春瑞滨;抗代谢药,例如,吉西他滨;或细胞毒性拓扑异构酶抑制剂,例如,伊立替康。在一些实施方案中,所述第二疗法包括给药第一和第二治疗剂。在一些实施方案中,所述第一和第二治疗剂各自选自额外的治疗剂,例如,抗肿瘤或抗癌剂,例如,选自以下的抗肿瘤或抗癌剂:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。在一些实施方案中,所述治疗剂包括铂药物,例如,顺铂或卡铂。在一些实施方案中,所述治疗剂包括铂药物以外的药物,例如,其包括紫杉烷,例如,多西紫杉醇、紫杉醇;植物衍生的抗癌或抗肿瘤物质,例如,生物碱,例如,长春瑞滨;抗代谢药,例如,吉西他滨;或细胞毒性拓扑异构酶抑制剂,例如,伊立替康。

[0040] 在一个方面,本发明包括治疗患有癌症,例如,肺癌,例如,非小细胞肺癌(NSCLC),例如,KRAS突变NSCLC的受试者的方法,其包括:向所述受试者提供有效量的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物),从而治疗所述受试者。在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者提供有效疗程的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述癌症是转移性的。在一些实施方案中,所述受试者患有局部复发性疾病。

[0041] 在一个方面,本发明包括为了用VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)进行治疗而评估患有癌症,例如,肺癌,例如,非小细胞肺癌(NSCLC)的受试者的方法;所述方法包括:获得,例如,直接或间接获得所述NSCLC中的基因的突变状态,从而评估所述受试者。在一些实施方案中,所述基因选自以下,包括:KRAS、INK4a/Arf和p53。在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述NSCLC中的KRAS的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述NSCLC中的KRAS和INK4a/Arf的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述NSCLC中的KRAS和p53的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述NSCLC中的KRAS、INK4a/Arf和p53的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括,根据上述突变状态,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述NSCLC包含KRAS突变的测定结果,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述NSCLC包含KRAS突变体和INK4a/Arf突变体的测定结果,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述NSCLC包含KRAS突变体和p53突变体的测定结果,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述NSCLC包含KRAS突变体、INK4a/Arf突变体和p53突变体的测定结果,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063

或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的基因突变。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的以下基因的突变,所述基因包括KRAS、INK4a/Arf和p53。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的KRAS的突变。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的KRAS和INK4a/Arf的突变。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的KRAS和p53的突变。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的KRAS、INK4a/Arf和p53的突变。在一些实施方案中,所述受试者(例如,患有NSCLC的受试者)的细胞包含KRAS突变体;KRAS突变体和INK4a/Arf突变体;或KRAS突变体、INK4a/Arf突变体和p53突变体。在一些实施方案中,所述癌症是转移性的。在一些实施方案中,所述受试者患有局部复发的疾病。

[0042] 在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述受试者的NSCLC中的基因的突变状态。在一些实施方案中,所述基因选自:KRAS、INK4a/Arf和p53。在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述受试者的NSCLC中的KRAS的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述受试者的NSCLC中的KRAS和INK4a/Arf的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述受试者的NSCLC中的受试者的KRAS和p53的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述NSCLC中的KRAS、INK4a/Arf和p53的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述突变状态,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述NSCLC包含KRAS突变体的测定结果,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述NSCLC包含KRAS突变体和INK4a/Arf突变体的测定结果,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述NSCLC包含KRAS突变体和p53突变体的测定结果,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述NSCLC包含KRAS突变体、INK4a/Arf突变体和p53突变体的测定结果,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的基因的突变。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的选自以下基因的突变,所述基因包括:KRAS、INK4a/Arf和p53。在一些实施方案中,所述方法包括直接测试所述受试者在所述NSCLC中的KRAS的突变。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的KRAS和INK4a/Arf的突变。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的KRAS和p53的突变。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述NSCLC中的KRAS、INK4a/Arf和p53的突变。在一些实施方案中,在所述受试者(例如,患有肺癌(例如,NSCLC)的受试者)中的细胞包含KRAS突变体;KRAS突变体和INK4a/Arf突变体;或KRAS突变体、INK4a/Arf突变体和p53突变。

[0043] 在一些实施方案中,所述方法包括共同给药第二疗法的过程,例如第二抗肿瘤疗

法或抗癌疗法,例如,一种或多种抗肿瘤剂或抗癌剂。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程是在NSCLC的诊断之后提供的。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程在开始提供VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程之前结束。在一些实施方案中,所述方法包括提供所述第二疗法的第一过程;给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物);和提供所述第二疗法的第二过程。在一些实施方案中,所述第一过程在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前起始。在一些实施方案中,所述第二过程代替第一过程并在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始。在一些实施方案中,在所述第二过程中的给药次数、给药频率、在给药中递送的第二治疗剂的量或第二治疗剂在受试者中(例如,在受试者血液中)的水平相比于第一过程有所降低。在一些实施方案中,在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的周期过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。

[0044] 在一些实施方案中,所述受试者先前已接受第二疗法的过程,例如,第二抗肿瘤疗法或抗癌疗法,例如,一种或多种抗肿瘤剂或抗癌剂。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程在NSCLC的诊断之后给药。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后结束。在一些实施方案中,所述第二疗法在第一次给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后不进行给药。在一些实施方案中,所述方法包括提供所述第二疗法的第二过程。在一些实施方案中,所述第二过程代替第一过程并在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始。在一些实施方案中,所述第二过程在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始。在一些实施方案中,在所述第二过程中的给药次数、给药频率、在给药中递送的第二治疗剂的量或第二治疗剂在受试者中(例如,在受试者血液中)的水平相比于第一过程有所降低。在一些实施方案中,在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的周期过程中不向所述受试者给

药所述第二药剂。

[0045] 在一些实施方案中,所述第二疗法包括给药治疗剂,例如,抗肿瘤剂或抗癌剂。在一些实施方案中,所述第二疗法包括给药额外的药剂,例如,抗肿瘤剂或抗癌剂,例如,选自以下的抗肿瘤剂或抗癌剂:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。在一些实施方案中,所述治疗剂包括铂药物,例如,顺铂或卡铂。在一些实施方案中,所述治疗剂包括铂药物以外的药物,例如,其包括紫杉烷,例如,多西紫杉醇、紫杉醇;植物衍生的抗肿瘤物质,例如,生物碱,例如,长春瑞滨;抗代谢药,例如,吉西他滨;或细胞毒性拓扑异构酶抑制剂,例如,伊立替康。在一些实施方案中,所述第二疗法包括给药第一和第二治疗剂。在一些实施方案中,所述第一和第二治疗剂各自选自额外的治疗剂,例如,抗肿瘤剂或抗癌剂,例如,选自以下的抗肿瘤剂或抗癌剂:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。在一些实施方案中,所述治疗剂包括铂药物,例如,顺铂或卡铂。在一些实施方案中,所述治疗剂包括铂药物以外的药物,例如,其包括紫杉烷,例如,多西紫杉醇、紫杉醇;植物衍生的抗肿瘤或抗癌物质,例如,生物碱,例如,长春瑞滨;抗代谢药,例如,吉西他滨;或细胞毒性拓扑异构酶抑制剂,例如,伊立替康。

[0046] 在一些实施方案中,以至少5、10、15、20、25、30或35天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以5-40、10-40、10-30或10-25天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以15-40、15-30或15-25天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以21+/-5、21+/-4、21+/-3、21+/-2或21+/-1天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以21天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,每天给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)1、2、3或4次。在一些实施方案中,每天给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)2次。在一些实施方案中,所述VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)通过口服给药。在一些实施方案中,给药50-800mg/天、50-600mg/天、50-500mg/天、50-400mg/天、50-300mg/天或50-200mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药100-800mg/天、100-600mg/天、100-500mg/天、100-400mg/天、100-300mg/天或100-200mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药200-800mg/天、200-600mg/天、200-500mg/天、200-400mg/天或200-300mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的

盐的组合物)。在一些实施方案中,给药250-800mg/天、250-600mg/天、250-500mg/天、250-400mg/天或250-300mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述范围不包含一个或两个端点,例如,其中所述范围不包含下端点。在一些实施方案中,给药100+/-50mg/天、150+/-50mg/天、200+/-50mg/天、250+/-50mg/天、300+/-50mg/天、400+/-50mg/天、500+/-50mg/天、550+/-50mg/天或600+/-50mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药100mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药200mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药400mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。

[0047] 在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)以多个周期(例如,一个以上的周期)进行给药。在一些实施方案中,在各周期中给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量保持不变(例如,所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量相同)。在一些实施方案中,在一个周期中所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量不同于在另一周期(例如,第二周期)所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量。在一些实施方案中,在一个周期所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量小于在随后的周期(例如,第二周期)所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量。在一些实施方案中,在一个周期所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量大于在随后的周期(例如,第二周期)所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量。

[0048] 在一些实施方案中,给药50+/-25mg、100+/-50mg、150+/-50mg、200+/-50mg、250+/-50mg、300+/-50mg、400+/-50mg、500+/-50mg、550+/-50mg或600+/-50mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药100+/-50mg/天、100+/-25mg/天、100+/-10mg/天或100+/-5mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药100+/-20mg、100+/-10mg或100+/-5mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药100mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合

物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药200+/-50mg/天、200+/-25mg/天、200+/-10mg/天或200+/-5mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药200+/-20mg,200+/-10mg或200+/-5mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药200mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药400+/-50mg/天、400+/-25mg/天、400+/-10mg/天或400+/-5mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药400+/-20mg、400+/-10mg或400+/-5mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药400mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。

[0049] 在一个实施方案中,相比于参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型,本文所述的口服剂型具有更大的 C_{max} 值。在一个实施方案中,本文所述的口服剂型的 C_{max} 值是相同剂量的参比剂型的至少1.1倍(例如,至少1.25倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少5倍)(例如,一种具有100mg的VS-6063的剂型相比于也具有100mg的VS-6063的参比剂型)。在一个实施方案中,本文所述的口服剂型的 C_{max} 值是具有相同剂量的参比剂型的至少1.6倍、至少1.7倍、至少1.8倍、至少1.9倍、至少2倍、至少3倍或至少4倍。

[0050] 在一个实施方案中,本文所述的口服剂型相比于参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型具有降低的食物效应。在一个实施方案中,被给药本文所述的口服剂型的受试者的进食和禁食状态的 T_{max} 值之间的差异小于被给药相同剂量的参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型的受试者的进食和禁食状态的 T_{max} 值之间的差异。

[0051] 在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型具有一致的暴露。在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型相比于相同剂量的参比口服剂型,所提供的暴露在多个受试者间具有小于50%与暴露相关的差异性。在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型相比于相同剂量的参比口服剂型,所提供的暴露在多个受试者间具有小于40%、30%、20%或10%与暴露相关的差异性。

[0052] 在一个方面,本发明包括含有50-800mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂型。

在一些实施方案中,所述单位剂型含有50+/-25mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有50+/-10mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,本发明包括含有100-800mg VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂型。在一些实施方案中,所述单位剂型含有100+/-50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有100+/-10mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有100mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有200+/-50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有200+/-10mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有200mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有400+/-50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有400+/-10mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有400mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。

[0053] 在一个方面,本发明提供治疗患有卵巢癌(例如,晚期或转移性卵巢癌)的受试者的方法,其包括:向所述受试者提供有效量的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物),并任选地向所述受试者提供有效量的第二治疗剂,例如,抗癌剂或抗肿瘤剂,例如,有丝分裂抑制剂,例如,紫杉烷,例如,紫杉醇;所述量(单独或组合)可有效地治疗所述受试者,从而治疗所述受试者,其中,所述受试者接受超过100或250mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)持续至少一天,例如,持续VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的整个周期或过程;所述受试者接受VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)持续至少5、10或15天;提供所述第二治疗剂,例如,在不同的过程方案中提供,例如,其并不总是与所述VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)在同一天。在一些实施方案中,所述方法包括,向所述受试者提供VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文

所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程,和任选地,向所述受试者提供第二治疗剂,例如,抗癌剂或抗肿瘤剂,例如,有丝分裂抑制剂,例如,紫杉烷(例如,紫杉醇)的过程,所述过程(单独或组合)可有效地治疗所述受试者。

[0054] 在一个方面,本发明提供了为了用VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)进行治疗而评估患有卵巢癌的受试者的方法,该方法包括:获得,例如直接获得或间接获得,在所述卵巢癌中的基因的突变状态,从而评估所述受试者。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述突变状态,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括,测试所述受试者在所述卵巢癌中的基因的突变。

[0055] 在一些实施方案中,所述方法包括获得在所述受试者的卵巢癌中的基因的突变状态。在一些实施方案中,所述方法包括,根据所述突变状态,选择所述受试者进行VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括测试所述受试者在所述受试者卵巢癌中的基因的突变。在一些实施方案中,所述癌症是转移性的。在一些实施方案中,所述癌症是局部复发的。在一些实施方案中,所述癌症是晚期的。

[0056] 在一些实施方案中,所述方法包括共同给药第二疗法的过程,例如,第二抗癌疗法或抗肿瘤疗法,例如,一种或多种抗癌剂或抗肿瘤剂。在一些实施方案中,对VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程和第二疗法的过程(例如,给药抗癌剂或抗肿瘤剂,例如,有丝分裂抑制剂,例如,紫杉烷,例如,紫杉醇)进行共同给药。在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程和第二疗法的过程(例如,给药抗癌剂或抗肿瘤剂,例如,有丝分裂抑制剂,例如,紫杉烷(例如,紫杉醇))重叠。在一些实施方案中,所述第二疗法包括给药紫杉醇。在一些实施方案中,所述紫杉醇在一个过程中,例如,每7+/-3天、7+/-2天、7+/-1天或7天给药至少两次。在一些实施方案中,所述紫杉醇以80+/-50mg/m²,80+/-40mg/m²,180+/-30mg/m²,80+/-20mg/m²,80+/-10mg/m²或80mg/m²进行给药。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程在卵巢癌的诊断之后提供。在一些实施方案中,所述第二疗法的过程在开始提供VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物),例如,VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程之前结束。在一些实施方案中,所述方法包括,提供所述第二疗法的第一过程;给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物);和提供所述第二疗法的第二过程。在一些实施方案中,所述第一过程在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前起始。在一些实施方案中,所述第二过程代替第一过程并在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始。在一些实施方案中,在所述第二过程中的给药次数、给药频率、在给药中递送的第二治疗剂的量或第二治疗剂在受试者中(例如,在受试者血液

中)的水平相比于第一过程有所降低。在一些实施方案中,在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)中、在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程中不向所述受试者给药所述第二药物。在一些实施方案中,在VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的周期过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。

[0057] 在一些实施方案中,所述受试者先前已接受第二治疗的过程,例如,第二抗癌疗法或抗肿瘤疗法,例如,一种或多种抗癌剂或抗肿瘤剂。在一些实施方案中,所述第二治疗的过程在卵巢癌的诊断之后给药。在一些实施方案中,所述第二治疗的过程在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后结束。

[0058] 在一些实施方案中,所述第二治疗在第一次给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后不进行给药。在一些实施方案中,所述方法包括,提供所述第二治疗的第二过程。在一些实施方案中,所述第二过程代替第一过程并在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始。在一些实施方案中,所述第二过程在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之前、同时或之后起始。在一些实施方案中,在所述第二过程中的给药次数、给药频率、在给药中递送的第二治疗剂的量或第二治疗剂在受试者中(例如,在受试者血液中)的水平相比于第一过程有所降低。在一些实施方案中,在开始给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)之后不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。在一些实施方案中,在VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的周期过程中不向所述受试者给药所述第二药剂。

[0059] 在一些实施方案中,所述第二治疗包括给药治疗剂,例如,抗癌剂或抗肿瘤剂。在一些实施方案中,所述治疗剂包括例如,有丝分裂抑制剂,例如,紫杉烷,例如,紫杉醇。在一些实施方案中,所述第二治疗包括给药第一和第二治疗剂。在一些实施方案中,所述第二治疗包括给药额外的药剂,例如,抗癌剂或抗肿瘤剂,例如,选自以下的抗癌剂或抗肿瘤剂:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。

[0060] 在一些实施方案中,以大于或等于5天、10天、15天、20天、21天、25天、28天、30天、35天、40天、45天或50天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以5-

40天、10-40天、10-30天或10-25天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以15-40天、15-30天或15-25天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以21+/-5天、21+/-4天、21+/-3天、21+/-2天或21+/-1天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以21天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以28+/-5天、28+/-4天、28+/-3天、28+/-2天或28+/-1天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,以28天的周期给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,每天给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)1、2、3或4次。在一些实施方案中,每天给药VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)2次。在一些实施方案中,所述VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)通过口服给药。在一些实施方案中,给药50-800mg/天、50-600mg/天、50-500mg/天、50-400mg/天、50-300mg/天或50-200mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药100-800mg/天、100-600mg/天、100-500mg/天、100-400mg/天、100-300mg/天或100-200mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药200-800mg/天、200-600mg/天、200-500mg/天、200-400mg/天或200-300mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药250-800mg/天、250-600mg/天、250-500mg/天、250-400mg/天或250-300mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述范围(例如,本文所述的范围)不包括一个或两个端点,例如,其中所述范围不包括下端点。在一些实施方案中,给药50+/-25mg/天、100+/-50mg/天、150+/-50mg/天、200+/-50mg/天、250+/-50mg/天、300+/-50mg/天、400+/-50mg/天、500+/-50mg/天、550+/-50mg/天或600+/-50mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药50mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药100+/-50mg/天、100+/-25mg/天、100+/-10mg/天或100+/-5mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药100mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药200+/-50mg/天、200+/-25mg/天、200+/-10mg/天或200+/-5mg/天的

VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药200mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药400+/-50mg/天、400+/-25mg/天、400+/-10mg/天或400+/-5mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药400mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。

[0061] 在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)以多个周期(例如,一个以上的周期)进行给药。在一些实施方案中,在各周期中所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量保持不变(例如,所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量相同)。在一些实施方案中,在一个周期中所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量不同于在另一周期(例如,第二周期)所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量。在一些实施方案中,在一个周期所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量小于在随后的周期(例如,第二周期)所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量。在一些实施方案中,在一个周期所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量大于在随后的周期(例如,第二周期)所给药的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的量。

[0062] 在一些实施方案中,给药50+/-25mg、100+/-50mg、150+/-50mg、200+/-50mg、250+/-50mg、300+/-50mg、400+/-50mg、500+/-50mg、550+/-50mg或600+/-50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药200+/-50mg/天、200+/-25mg/天、200+/-10mg/天或200+/-5mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药200+/-20mg、200+/-10mg或200+/-5mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药200mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药100+/-50mg/天、100+/-25mg/天、100+/-10mg/天或100+/-5mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药100+/-20mg、100+/-10mg或100+/-5mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接

受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药100mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药50+/-25mg/天、50+/-10mg/天或50+/-5mg/天的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,给药50+/-20mg、50+/-10mg或50+/-5mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。在一些实施方案中,给药50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂量制剂。

[0063] 在一个实施方案中,相比于参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型,本文所述的口服剂型具有更高的 C_{max} 值。在一个实施方案中,本文所述的口服剂型的 C_{max} 值是相同剂量的参比剂型的至少1.1倍(例如,至少1.25倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少5倍)(例如,一种具有100mg的VS-6063剂型相比于也具有100mg的VS-6063的参比剂型)。在一个实施方案中,本文所述的口服剂型的 C_{max} 值是具有相同剂量的参比剂型的至少1.6倍、至少1.7倍、至少1.8倍、至少1.9倍、至少2倍、至少3倍或至少4倍。

[0064] 在一个实施方案中,本文所述的口服剂型相比于参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型具有降低的食物效应。在一个实施方案中,被给药本文所述的口服剂型的受试者的进食和禁食状态的 T_{max} 值之间的差异小于被给药相同剂量的参比口服剂型,例如,在共混物中不包含赋形剂(例如,纤维素聚合物及其衍生物,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)的剂型的受试者的进食和禁食状态的 T_{max} 值之间的差异。

[0065] 在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型具有一致的暴露。在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型相比于相同剂量的参比口服剂型,所提供的暴露在多个受试者间具有小于50%与暴露相关的差异性。在一个实施方案中,当给药至受试者时,本文所述的口服剂型相比于相同剂量的参比口服剂型,所提供的暴露在多个受试者间具有小于40%、30%、20%或10%与暴露相关的差异性。

[0066] 在一个方面,本发明包括含有50-800mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)的单位剂型。在一些实施方案中,所述单位剂型含有100+/-50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有100+/-10mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有100mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所

述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有200+/-50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有200+/-10mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有200mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有400+/-50mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有400+/-10mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,所述单位剂型含有400mg的VS-6063或其药学上可接受的盐或组合物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063或其药学上可接受的盐的组合物)。

发明详述

[0068] 本发明不旨在将本申请限制成该组合物(例如,制剂,例如,口服剂型)的细节,或该组合物(例如,制剂,例如,口服剂型)具体的制备或给药顺序的细节。所述组合物,例如,本文所述剂型可使用其他技术适当地制备和/或以各种方式进行给药。此外,本文所用的措辞和术语是为了描述的目的且不应被视为限制性的。

[0069] 定义

[0070] 本文所用冠词“一”和“一个”是指一个或一个以上的(例如至少一个)该冠词的语法对象。

[0071] “约”和“大约”通常应指考虑到该测量的性质或精密度后所测量的量的可接受的误差程度。示例性的误差程度是在给定值或范围值的百分之20(%),通常是在10%,且更通常在5%以内。

[0072] 如本文所用,有效治疗疾病(例如,本文所述的疾病)的化合物的量,“有效量”或“有效疗程”是指单剂量或多剂量给药受试者后,能有效治疗受试者,或治愈、减轻、缓解或改善患有疾病(例如,本文所述疾病)的受试者的化合物的量,其超出不进行这种治疗(例如安慰剂治疗)所预期的效果。

[0073] 本文所用术语“药学上可接受的”是指化合物或载体(例如,赋形剂),其可与本文所述化合物(例如,VS-6063,VS-6063游离碱,VS-6063盐酸盐)一起给药至受试者而不破坏所述化合物的药理学活性,并且当以足以递送治疗量的所述化合物的剂量施用时无毒的。

[0074] 本文所用术语“药学上可接受的盐”是指本文所述的化合物(例如,VS-6063,例如,VS-6063游离碱)的衍生物,其中所述化合物通过将现有的酸或碱部分转化成其盐形式(例如,VS-6063盐酸盐)进行修饰。药学上可接受的盐的实例包括,但不限于,碱性残基(例如胺)的矿物酸盐或有机酸盐;酸性残基(例如羧酸)的碱金属盐或有机盐;等等。本发明的药学上可接受的盐包括例如从无毒无机酸或有机酸形成的本文所述化合物(例如,VS-6063)的常规无毒盐。本公开的药学上可接受的盐可通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的

本文所述化合物(例如,VS-6063,VS-6063游离碱)合成。通常,这种盐可通过将游离酸或游离碱形式的这些化合物与化学当量的适当的碱或酸在水或在有机溶剂或在二者的混合物中反应而制备;通常,优选非水介质,例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977),将它们各自全部引入本文作为参考。

[0075] 本文所用短语“药学上可接受的衍生物或前药”是指一旦给药至接受者便能够(直接或间接)提供治疗剂的化合物(VS-6063)的任意药学上可接受的盐、酯、酯盐或其他衍生物。特别优选的衍生物和前药是例如,相对于本文所述化合物(例如,VS-6063,VS-6063游离碱,VS-6063盐酸盐),当将本文所述化合物(例如,VS-6063、VS-6063游离碱、VS-6063盐酸盐)给药至哺乳动物(例如,使口服给药的化合物能更容易被吸收到血中)时提高这种化合物的生物利用度或提高本文所述化合物(例如,VS-6063,VS-6063游离碱,VS-6063盐酸盐)向生物隔室的递送的那些。优选的前药包括衍生物,其中提高水溶性或跨肠膜主动运输的基团连接在本文所述式的结构上。

[0076] 本文所用术语“口服剂型”是指用于向受试者给药药剂,例如,VS-6063的组合物或介质。通常,口服剂型是通过口腔给药的,但是,“口服剂型”旨在涵盖给药至受试者并跨胃肠道(包括,例如,口腔、食道、胃、小肠、大肠和结肠)的膜(例如,粘膜)的任意物质。例如,“口服剂型”包括通过饲管给药至胃中的溶液。

[0077] 本文所用术语“治疗”是指将化合物单独或与额外的药剂组合应用或给药至受试者(例如,患有疾病(例如,本文所述疾病)、有疾病症状或有患疾病倾向的受试者),用以治愈、痊愈、减轻、缓解、改变、补救、改善、提高或影响该疾病。

[0078] 在给药剂法的上下文中所用的共同给药、共同施用或共同提供是指同时给药、在给药剂第二疗法之前(例如,即刻之前、不到5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟;1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时、24小时、48小时、72小时或更长小时之前)给药一种疗法。

[0079] 如本文所指,治疗过程包括治疗剂的一或多次单独给药。治疗过程可包括治疗剂的一个或多个周期。

[0080] 在药物的给药周期的上下文中所用的周期是指将药物给药至患者的持续时间。例如,如果以21天的周期给药,则该周期性给药,例如,持续21天每日给药一次或两次。药物可以一个以上的周期进行给药。在一些实施方案中,第一和第二或后续周期在持续时间和周期性给药中的一个方面或这两个方面是相同的。在实施方案中,第一和第二或后续周期在持续时间和周期性给药中的一个方面或这两个方面是不同的。停药期可介于周期之间。停药期可为1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时、24小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或1周、2周、3周、4周或更多周的长度。

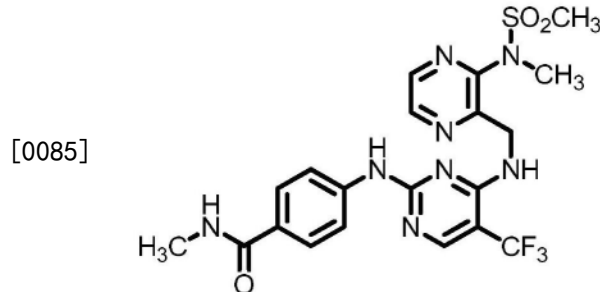
[0081] 数值范围,例如,每天所给药的药量的范围,在本文中给出。在一些实施方案中,该范围包括两个端点。在其它实施方案中,该范围排除一个或两个端点。举例而言,所述范围可排除下端点。因此,在这种实施方案中,不包括下端点的250-400mg/天的范围将涵盖小于或等于400mg/天且大于250mg/天的量。

[0082] 本文所用术语“受试者”旨在包括人和非人动物。示例性的人受试者包括患有疾病

(例如本文所述疾病)的人受试者。本发明术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如,非哺乳动物(例如鸡、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,例如非人灵长类、家养和/或农用动物,例如,羊、狗、猫、牛、猪等。

[0083] 化合物VS-6063

[0084] 所述活性剂(例如,活性成分)是化合物VS-6063(例如,VS-6063游离碱):



[0086] 或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),如在US 7,928,109中所公开的。VS-6063也称为defactinib或PF-04554878。

[0087] VS-6063是FAK蛋白酪氨酸激酶的强效抑制剂,且可适于在哺乳动物(尤其是人)中作为抗增殖剂(例如,抗癌剂)、抗肿瘤剂(例如,有效对抗实体瘤)、血管生成抑制剂(例如,停止或预防血管的增生)的治疗用途。VS-6063可用于预防和治疗非血液型恶性肿瘤。此外,VS-6063可用于预防和治疗各种人类过度增生性疾病,例如以下的恶性和良性肿瘤:肝、肾、膀胱、乳腺、胃、卵巢、结肠直肠、前列腺、胰腺、肺、外阴、甲状腺、肝癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、头和颈和其他增生状况,例如皮肤的良性增生(例如,牛皮癣)和前列腺的良性增生(例如,BPH)。VS-6063也可用于预防和治疗疾病,例如间皮瘤。

[0088] 在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐以5、10、11、12、12.5、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60%w/w或更高的量存在于所述组合物中。在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐以约10-50%w/w的量存在于该组合物中。在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐以约10%w/w的量存在于该组合物中。在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐以大于10%w/w的量存在于该组合物中。在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐以约13%w/w的量存在于该组合物中。在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐以约25%w/w的量存在于该组合物中。在一些实施方案中,VS-6063或其药学上可接受的盐以约50%w/w的量存在于该组合物中。

[0089] 药物组合物和口服剂型

[0090] 药物组合物可以例如适于口服给药的形式提供,例如片剂、胶囊剂、丸剂、粉末、持续释放制剂、溶液和混悬液。所述药物组合物可为适用于单次给药精确剂量的单位剂型。除了VS-6063或其药学上可接受的盐外,药物组合物可包含药学上可接受的载体,且可任选地还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如,例如,稳定剂(例如,粘合剂,例如,聚合物,例如,沉淀抑制剂,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H,HPMCAS-M)、稀释剂、粘合剂和润滑剂。在一些实施方案中,所述组合物提供了一种自由流动的粘合的压片粉末,其能够被直接压成片剂。此外,所述片剂可包含其他的药用或药物试剂、载体和或佐剂。示例性的药物组合物包括压制的片剂(例如,直接压制的片剂),例如,包含VS-

6063或其药学上可接受的盐。

[0091] 还提供了片剂,其包含活性或治疗性成分(例如,本文所述化合物,例如,VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐))。除了所述活性或治疗性成分之外,片剂可含有多种惰性材料,例如载体。药学上可接受的载体可为无菌液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、芝麻油等等。盐水溶液和右旋糖水溶液也可用作液体载体。因此,根据本发明所用的口服剂型可以常规方式,使用一种或多种药学上可接受的载体(包括赋形剂和辅助剂)进行配制,所述载体促进所述活性成分被加工成可药用的制剂。

[0092] 赋形剂可赋予被压制材料良好的粉末流动性和压制特性。赋形剂的所需特性可包括高压缩性,从而使得以低压制力制成硬片剂;良好的粉末流动性,其可提高在该组合物中的其他赋形剂的粉末流动;和粘着性,例如预防片剂在加工、运输和处理过程中崩解。这些性质是通过预处理步骤,例如药物组合物的干法造粒(例如,通过碾压、击打)、湿法造粒、喷雾干燥滚圆(例如,喷雾干燥的分散体、固体纳米分散体)或结晶(例如,盐形式)被赋予到这些赋形剂上。根据它们在最终片剂中所发挥的作用可对它们进行分类。一些赋形剂可提供多个功能。例如,填充剂可为粘合剂和或用作沉淀抑制剂。为成品片剂提供物理性质的其他赋形剂是着色剂和调味剂(例如,在咀嚼片的情况下)。赋形剂的实例描述于,例如,Handbook of Pharmaceutical Excipients(第5版),Raymond C Rowe,Paul J.Sheskey,和Sian C.Owen编辑;出版商:Pharmaceutical Press。

[0093] 对于口服给药,活性成分,例如,本文所述化合物(例如,VS-6063,例如,VS-6063游离碱或VS-6063盐酸盐),可通过将所述活性成分与本领域熟知的药学上可接受的载体组合而容易地配制。这种载体能够将本发明的活性成分配制成片剂、丸剂、胶囊剂、液体、凝胶、糖浆剂、浆液、粉末或颗粒、水或非水介质中的混悬液或溶液等等,供受试者口服摄取。口服使用的药理学制剂可通过以下制备:在加入合适的辅助剂(如果需要的话)后,使用固体赋形剂,任选地研磨所得混合物,和加工该颗粒混合物,从而得到,例如,片剂。合适的赋形剂,例如稀释剂、粘合剂或崩解剂可为需要的。

[0094] 片剂通常含有稀释剂或填充剂,其被加入,例如,以增加共混物的散重,形成用于压制的实用尺寸。可使用的稀释剂或填充剂包括以下的一种或多种钙盐(例如磷酸氢钙)和糖(例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、微晶纤维素、甘露醇和麦芽糖糊精)。药学上可接受的填充剂和药学上可接受的稀释剂的实例包括,但不限于,糖粉、可压缩糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、山梨醇、蔗糖和滑石。在一些实施方案中,所述稀释剂或填充剂是微晶纤维素,其可通过 α -纤维素的受控水解来制造。合适的微晶纤维素将具有约20nm至约200nm的平均粒径。合适的微晶纤维素包括Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 103、Avicel PH 105和Avicel PH 200,例如,由FMC Corporation制造。在一些实施方案中,所述稀释剂或填充剂是乳糖。在一些实施方案中,所述乳糖在配制前具有约50 μ m至约500 μ m的平均粒径。

[0095] 该药物组合物通常也将包含润滑剂。润滑剂通常被加入用于防止该压片材料粘至冲床、在压片过程中将摩擦最小化并允许将该压制片剂从模具中取出。这种润滑剂通常包含在最终片剂混合物中,其量通常为按重量计每单位重量组合物的不到1%。润滑剂的实例包括,但不限于,胶体二氧化硅、三硅酸镁、滑石、碳酸镁、氧化镁、山嵛酸甘油酯

(glycerylbeheptate)、聚乙二醇、环氧乙烷聚合物(例如,碳蜡)、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、月桂基硬脂酸镁和硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物。优选的润滑剂包括硬脂酸钙、硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠。在一些实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,所用的润滑剂的量为约0.1至约2.0%w/w,优选约0.5至1.5%w/w。

[0096] 助流剂是加入到粉末中的物质,其可提高粉末的流动性。助流剂的实例包括硬脂酸镁、胶体二氧化硅(例如所售等级为Aerosil)、淀粉和滑石。助流剂可以0至约5%w/w的水平存在于该药物组合物中。此外,应注意,赋形剂可提供多个功能。所述润滑剂,例如硬脂酸镁,也可用作助流剂。

[0097] 除了稀释剂/填充剂和润滑剂,在本发明的药物组合物中也可存在其他常规赋形剂。这种额外的赋形剂包括崩解剂、粘合剂、调味剂、着色剂和助流剂。一些赋形剂可提供多个功能,例如即作为粘合剂也作为片剂崩解剂。

[0098] 片剂崩解剂可以加速溶解(例如,增加片剂崩解速率)所需的量存在。崩解剂是一种赋形剂,当将剂型置于水性环境中时,其可对抗将颗粒结合在片剂或胶囊剂中的物理力。崩解剂包括淀粉衍生物和羧甲基纤维素的盐。药学上可接受的崩解剂的实例包括,但不限于,淀粉,例如,羟乙酸淀粉钠、预胶化淀粉;粘土;纤维素;藻酸盐;胶质;交联聚合物,例如,交联聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙稀聚吡咯烷酮、PVPP、交聚维酮,crospolividone),交联羧甲基纤维素钙和交联羧甲基纤维素钠(sodiumcroscarmellose);和大豆多糖。在一些实施方案中,在该组合物中所用的崩解剂是羟乙酸淀粉钠。通常,崩解剂的量可为该组合物的0至约25%w/w,更通常为约1%至约15%w/w,且通常小于15%w/w、小于10%w/w或小于5%w/w。在一些实施方案中,崩解剂的量为该组合物的约10%w/w。在一些实施方案中,崩解剂的量为所述组合物的约3%w/w。

[0099] 粘合剂是赋形剂,其促进颗粒粘着于固体制剂。粘合剂的实例包括,但不限于,聚合物,例如,淀粉(例如,甘露醇-淀粉,例如,Pearlitol Flash);玉米糖浆;多糖;明胶;纤维素及其衍生物,例如,微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟丙甲纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)或羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯,例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-HF)、HPMC邻苯二甲酸酯(HPMCP), (例如,HPMCP-HP55、HPMCP-HP55S)、Methocel(例如,Methocel E3LV))、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素;和糖,例如乳糖、蔗糖、右旋糖、葡萄糖、麦芽糖糊精、甘露醇、木糖醇;聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit,例如,Eudragit L100-55)、聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA),共聚维酮)、其他共聚物(例如,包含聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺和聚乙烯乙酸酯(例如,聚乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP);聚乙烯己内酰胺-聚乙烯乙酸酯-聚乙二醇接枝共聚物,Soluplus))、山梨醇、预胶化淀粉、藻酸及其盐,例如藻酸钠、硅酸铝镁、聚乙二醇等等。通常,粘合剂的量可广泛变化,例如组合物的0%至95%w/w。如上所述,赋形剂可提供多种功能。例如,所述压片稀释剂也可作为粘合剂。在一些实施方案中,所述粘合剂是沉淀抑制剂。沉淀抑制剂通常为一种赋形剂,其介导过饱和和稳定化(例如,过饱和溶液的稳定化)和或减缓和或抑制(例如,防止快速)例如在溶液中或在胃肠道中的沉淀。在一些实施方案中,所述粘合剂选自:淀粉(例如,甘露醇-淀粉,例如,Pearlitol Flash);纤维素及其衍生物,例如,微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(例如,HPMC醋酸

琥珀酸酯 (HPMCAS)、(例如, HPMCAS-H、HPMCAS-M)、HPMC邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、(例如, HPMCP-HP55、HPMCP-HP55S)、Methocel (例如, Methocel E3LV)、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素;和糖,例如乳糖、蔗糖、右旋糖、葡萄糖、麦芽糖糊精、甘露醇、木糖醇;聚甲基丙烯酸酯 (例如, Eudragit, 例如, Eudragit L100-55), 聚乙烯吡咯烷酮 (例如, 聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物 (PVP/VA), 共聚维酮)、其他共聚物 (例如, 包含聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺和聚醋酸乙烯酯 (例如, Soluplus) 的共聚物)。在一些实施方案中, 所述粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮 (例如, 聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物 (PVP/VA), 共聚维酮)。在一些实施方案中, 所述粘合剂是甘露醇-淀粉, 例如, Pearlitol Flash。在一些实施方案中, 所述粘合剂是共聚物 (例如, 共聚物, 包括聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺和聚醋酸乙烯酯 (例如, Soluplus)。在一些实施方案中, 所述粘合剂是聚合物。在一些实施方案中, 所述聚合物是沉淀抑制剂。在一些实施方案中, 所述沉淀抑制剂是 HPMC (例如, HPMCAS, 例如, HPMCAS-H、HPMCAS-M或 HPMCAS-HF)。

[0100] 在一些实施方案中, 在该组合物中使用超过一种的粘合剂。在一些实施方案中, 粘合剂的量为所述组合物的约0-60% w/w。在一些实施方案中, 存在于该组合物中的粘合剂的量为组合物重量的0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或更高重量。在一些实施方案中, 粘合剂的量为所述组合物的约20-约80% w/w。在一些实施方案中, 粘合剂的量为所述组合物的约50% w/w。在一些实施方案中, 粘合剂的量为所述组合物的约80% w/w。

[0101] 该剂量可根据所采用的剂型和所利用的给药途径而变化。确切的制剂、给药途径和剂量可由各个医生根据患者的状况进行选择 (参见例如, Fingl, 等人, 1975, 在“The Pharmacological Basis of Therapeutics”中)。会需要比上述那些更低或更高的剂量。对于任何特定受试者而言, 具体剂量和治疗方案将取决于各种因素, 包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、疾病、病症或症状的严重性和病程、受试者患该疾病、病症或症状的倾向、以及治疗医生的判断。

[0102] 片剂可为无包衣 (plain)、膜包衣或糖包衣的对分、压花 (embossed)、分层或持续释放的片剂。它们可制成各种尺寸、形状和颜色。片剂可被吞咽、咀嚼或溶于口腔或舌下。

[0103] 三个过程一般用于制备压制片剂: 湿法造粒、直接压片和干法造粒。选择制备方法和赋形剂类型以为该片剂制剂提供所需的物理特性, 该特性允许快速压制所述片剂。压片后, 所述片剂必须具有一些额外的属性, 例如外观、硬度、崩解能力和可接受的溶出曲线。填充剂和其他赋形剂的选择将取决于药物的化学和物理性质、加工过程中该混合物的行为和最终片剂的性质。进行配制前研究以确定所述活性成分与预期赋形剂的化学和物理相容性。

[0104] 直接压片是一个相对快速的过程, 其中将粉末材料直接压制而不改变该药物的物理和化学性质。在压成片剂之前, 将所述活性成分 (例如, 本文所述化合物, 例如, VS-6063, 例如, VS-6063游离碱或VS-6063盐酸盐)、直接压片的赋形剂和其他辅助物质 (例如助流剂和润滑剂) 混合 (例如, 在双壳拌合器或类似的低剪切仪中混合)。该方法通常由混合成分、干法过筛、润滑和压制组成。

[0105] 可使用所述干法造粒方法, 其中各组分之一, 无论是所述药物或是稀释剂, 具有足以成片的粘性。该方法包括混合、击打 (或碾压) 该组分、干法过筛、润滑和压制。在一些实施

方案中,干法造粒用于提高例如,可加工性,例如,共混物(例如,本文所述组合物,例如,包含VS-6063的组合物)的流动性。

[0106] 所述湿法造粒方法可用于,例如,将粉末混合物转化成具有用于压片的改进的流动性和粘性的颗粒。该过程由以下组成:将所述粉末在,例如,合适的搅拌器中混合,然后在剪切下将造粒溶液加至混合粉末中以获得造粒。然后将潮湿的团块通过合适的筛进行过筛并经托盘干燥或流化床干燥方法进行干燥。或者,可将湿团块干燥并通过研磨机。整个过程包括称重、干粉混合、湿法造粒、干燥、研磨、混合润滑和压制。

[0107] 口服剂型可以,如果需要的话,存在于包装或分配装置中,例如FDA批准的试剂盒,其可含有一个或多个含活性成分的单位剂型。所述包装可,例如,包含金属箔或塑料箔,例如泡罩包装(blister pack)。所述包装或分配装置可配有给药说明。所述包装或分配器也可配有与该容器相连的注意事项,其形式由规范药物生产、使用或销售的政府机构指示,该注意事项反映的是该机构许可该组合物的形式或许可人或兽的给药。这种注意事项,例如,可以是美国食品和药品管理局批准处方药或产品插入物的标签。

[0108] 治疗和给药方法

[0109] 本发明尤其涉及治疗异常细胞生长(例如,癌症)的方法,其包括给药包含VS-6063或其药学上可接受的盐的口服剂型。

[0110] 异常细胞生长

[0111] 除非另外提及,本文所用的异常细胞生长是指不依赖于正常调节机制的细胞生长(例如,丧失接触抑制)。这包括以下的异常生长:(1)例如通过表达突变的酪氨酸激酶或受体酪氨酸激酶的过表达进行增殖的肿瘤细胞(肿瘤);(2)其他增殖性疾病的良性和恶性细胞,例如在所述疾病中发生异常的酪氨酸激酶活化;(3)例如通过受体酪氨酸激酶增殖的任何肿瘤;(4)例如通过异常的丝氨酸/苏氨酸激酶活化增殖的任何肿瘤;和(5)其他增殖性疾病的良性和恶性细胞,例如所述疾病中发生异常的丝氨酸/苏氨酸激酶活化。异常细胞生长可以指的是在以下细胞中的细胞生长:上皮细胞(例如,癌、腺癌);间充质细胞(例如,肉瘤(例如,平滑肌肉瘤、Ewing肉瘤));造血细胞(例如,淋巴瘤、白血病、脊髓发育不良(例如,恶化前));或其他细胞(例如,黑色素瘤、间皮瘤和未知来源的其它肿瘤)。

[0112] 异常细胞生长可以是指癌症,其包括,但不限于,肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC),例如,KRAS突变NSCLC;转移性癌症)、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌(例如,晚期或转移性卵巢癌)、直肠癌、肛门区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌(例如,不表达雌激素受体、孕酮受体和Her2/neu的基因的乳腺癌))、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊椎肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、间皮瘤(例如,恶性胸膜间皮瘤,例如,手术可切除的恶性胸膜间皮瘤)或一种或多种上述癌症的组合。在一些实施方案中,所述癌症是转移性的。在一些实施方案中,所述异常细胞生长是局部复发的(例如,所述受试者患有局部复发的疾病,例如,癌症)。

[0113] 在一些实施方案中,所述方法包括向哺乳动物给药本发明的口服剂型,其在治疗非血液型恶性肿瘤中有效。在一些实施方案中,所述方法在治疗乳腺癌、肺癌和卵巢癌中有

效。在一个实施方案中,所述乳腺癌是三阴性乳腺癌(例如,不表达雌激素受体、孕酮受体和Her2/neu的基因的乳腺癌)。在一个实施方案中,所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),例如,KRAS突变的NSCLC。在一个实施方案中,所述卵巢癌是晚期卵巢癌(例如,晚期卵巢癌或转移性卵巢癌)。

[0114] 在一个实施方案中,所述方法包括向哺乳动物给药组合物,例如,本发明的口服剂型,其在治疗间皮瘤(例如,恶性胸膜间皮瘤,例如,手术可切除的恶性胸膜间皮瘤)中有效。

[0115] 本发明的方法旨在单独以及多重给药治疗有效量的本文所述组合物。组合物,例如,本文所述组合物,可根据受试者病症的性质、严重性和程度以有规律的间隔进行给药。在一些实施方案中,本文所述组合物以单一剂量进行给药。在一些实施方案中,本文所述组合物以多剂量进行给药。在一些实施方案中,治疗有效量的组合物,例如,本文所述组合物,可口服和以有规律的时间间隔(例如,每1天、2天、3天、4天、5天或6天,或每1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周或9周,或每1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或更久给药1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次)进行给药。

[0116] 在一些实施方案中,本文所述组合物以预定的时间间隔(例如,每1天、2天、3天、4天、5天或6天,或每1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周或9周,或每1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或更久给药1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多次)进行给药。

[0117] 组合

[0118] 本发明的口服剂型和方法可与额外的药剂(例如,第二药剂、次级药剂)(例如,治疗剂)组合进行给药。所述额外的药剂可包括抗肿瘤或抗癌剂,例如,选自以下的抗肿瘤剂:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。

[0119] 本发明口服剂型可作为唯一的疗法施用或可包含一或多种其他抗肿瘤物质,例如选自以下的那些:例如,有丝分裂抑制剂,例如紫杉烷,例如,多西紫杉醇(Taxotere)、紫杉醇;生物碱,例如,长春碱;烷化剂,例如铂-配位的烷基化化合物,例如,铂类,例如,顺铂、奥沙利铂和卡铂;和环磷酰胺;抗代谢药,例如吉西他滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、阿糖胞苷和羟基脲;生长因子抑制剂;细胞周期抑制剂;嵌入抗生素,例如亚德里亚霉素和博来霉素;酶,例如干扰素;和抗激素,例如抗-雌激素,例如诺瓦得士(他莫昔芬)或,例如抗雄激素,例如康士得(4'-氰基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙酰苯胺)。

[0120] 本发明的口服剂型可单独使用或与各种抗癌剂或支持治疗剂中的一或多种组合。例如,本发明的口服剂型可与细胞毒素剂一起使用,例如,选自以下的一种或多种:喜树碱、盐酸伊立替康(Camptosar)、edotecarin、SU-11248、表柔比星(Ellence);紫杉烷,例如,多西紫杉醇(Taxotere)、紫杉醇;利妥昔单抗(Rituxan)贝伐珠单抗(阿瓦斯丁)、甲磺酸伊马替尼(Gleevec)、艾比特思、吉非替尼(易瑞沙)及其组合。本发明还包括将本发明口服剂型与激素疗法一起使用,例如,依西美坦(阿诺新)、醋酸亮丙瑞林、阿那曲唑(瑞宁得)、柠檬酸他莫昔芬(诺瓦得士)、Trelstar及其组合。此外,本发明提供了单独的本发明口服剂型或与一种或多种支持治疗产品的组合,例如,选自以下的产品:非格司亭(优保津)、昂丹司琼(枢复宁)、法安明、重组人类红细胞生成素 α 、帕洛诺司琼(Aloxi)、止敏吐胶囊(Emend)或其组合。这种联合治疗可通过同时、依次或分开给药单独的治疗组分的方式实现。

[0121] 本发明的口服剂型可与以下但不限于下列额外药剂或第二药剂的实例一起使用,所述额外或第二药剂例如为,抗肿瘤剂、抗癌剂,其可与本发明的口服剂型一起使用。

[0122] o烷化剂包括,但不限于,氮芥N-氧化物、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、白消安、二溴甘露醇、卡巴醌、噻替派、雷莫司汀、尼莫司汀、替莫唑胺、AMD-473、六甲蜜胺、AP-5280、apaziquone、brostallicin、苯达莫司汀、卡莫司汀、雌莫司汀、福莫司汀、葡磷酰胺、异环磷酰胺、KW-2170、马磷酰胺和二溴卫矛醇;铂-配位的烷基化化合物,例如,铂类,例如顺铂、卡铂、依他铂、洛铂、奈达铂、奥沙利铂或沙铂;

[0123] o抗代谢药包括但不限于,甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤核苷、巯嘌呤、吉西他滨、5-氟尿嘧啶(5-FU),其单独或与以下组合:甲酰四氢叶酸、替加氟、UFT、去氧氟尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、依诺他滨、S-1、吉西他滨、fludarabine、5-阿扎胞苷、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、地西他滨、依氟鸟氨酸、乙炔基胞苷、阿糖胞苷、羟基脲、TS-1、美法仑、奈拉滨、诺拉曲塞、十八烷基磷酸盐、培美曲赛二钠、喷司他丁、pelitrexol、雷替曲塞、triapine、三甲曲沙、阿糖腺苷、长春新碱、长春瑞滨;

[0124] o抗生素包括但不限于:阿柔比星、放射菌素D、氨柔比星、安那霉素、博来霉素、柔红霉素、多柔比星、依沙芦星、表柔比星、加柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、奈莫柔比星、新制癌菌素、培洛霉素、吡柔比星、利拜卡霉素(rebeccamycin)、stimalamer、链脲菌素、戊柔比星或净司他丁;

[0125] o激素治疗剂,例如,依西美坦(阿诺新)、醋酸亮丙瑞林、阿那曲唑(瑞宁得)、度骨化醇、法倔唑、福美坦、抗-雌激素,例如柠檬酸他莫昔芬(诺瓦得士)和氟维司群、Trelstar、托瑞米芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、来曲唑(弗隆)或抗雄激素,例如比卡鲁胺、氟他胺、米非司酮、尼鲁米特、康士得®(4'-氰基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙酰苯胺)及其组合;

[0126] o植物衍生的抗肿瘤物质包括例如选自以下的那些:有丝分裂抑制剂,例如生物碱,例如,长春碱;紫杉烷,例如,多西紫杉醇(Taxotere)、紫杉醇;

[0127] o细胞毒性拓扑异构酶抑制剂包括选自以下的一种或多种药物:阿柔比星、氨茶非特、贝洛替、喜树碱和喜树碱衍生物,包括但不限于10-羟基喜树碱、9-氨基喜树碱、diflomotecan、伊立替康、盐酸伊立替康(Camptosar)、edotecarin、表柔比星(Ellence)、依托泊苷、依沙替康、吉马替康、勒托替康、米托蒽醌、吡柔比星、pixantrone、卢比替康、索布佐生、SN-38、tafluposide和托泊替康及其组合;

[0128] o免疫制剂包括干扰素和许多其他免疫增强剂。干扰素包括干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 β 、干扰素 γ -1a或干扰素 γ -n1。其他药物包括非格司亭、香菇多糖、裂裯多糖、TheraCys、乌苯美司、WF-10、阿地白介素、阿仑珠单抗、BAM-002、达卡巴嗪、达珠单抗、地尼白介素、吉姆单抗、奥佐米星、替伊莫单抗、咪喹莫特、来格司亭、香菇多糖、黑色素瘤疫苗(Corixa)、莫拉司亭、OncoVAX-CL、沙格司亭、他索那敏、tecleukin、胸腺法新、托西莫单抗、维鲁利秦、Z-100、依帕珠单抗、米妥莫单抗、奥戈伏单抗、pentumomab和Provenge;

[0129] o生物应答调节剂是修改活有机体的防御机制或生物响应(例如生存、生长或组织细胞的分化以引导它们具有抗肿瘤活性)的药物。这种药物包括云芝多糖、香菇多糖、西佐喃(sizofuran)、溶血性链球菌制剂或乌苯美司;

[0130] o其他抗癌药物包括阿利维A酸、安普利近、阿曲生坦、贝沙罗汀、硼替佐米、波生

坦、骨化三醇、依昔舒林、非那雄胺、福莫司汀、伊班膦酸、米替福新、米托蒽醌、1-天冬酰胺酶、丙卡巴肼、达卡巴嗪、羟基脲、培门冬酶、喷司他丁、他扎罗汀、TLK-286、万珂、特罗凯、维甲酸、CTLA4抑制剂或法呢基蛋白转移酶抑制剂；

[0131] o其他抗-血管生成化合物包括阿维A、芬维A胺、沙立度胺、唑来膦酸、血管他丁、阿普立定(aplidine)、cilengtide、考布他汀A-4、内皮他丁、卤夫酮、rebimastat、removab、Revlimid、角鲨胺、ukrain和Vitaxin；

[0132] o铂-配位的化合物包括但不限于，顺铂、卡铂、奈达铂或奥沙利铂；

[0133] o酪氨酸激酶抑制剂是易瑞沙或SU5416；

[0134] o抗体包括赫赛汀、艾比特思、阿瓦斯丁、利妥昔单抗或细胞毒性淋巴细胞抗原4 (CTLA4)；和

[0135] o干扰素包括干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 β 、干扰素 γ -1a或干扰素 γ -n1。

附图说明

[0136] 图1显示的是100mg VS-6063IR片剂制剂的示例性平均溶出曲线

[0137] 图2显示的是100mg VS-6063IR片剂制剂的示例性平均溶出曲线

[0138] 图3显示的是100mg VS-6063IR片剂制剂的示例性平均溶出曲线

[0139] 图4显示的是在0.1M HCl中的100mg VS-6063IR片剂制剂的示例性平均溶出曲线

[0140] 图5显示的是在以10mg API/kg-线性规格向雄性比格犬口服灌饲不同制剂中的VS-6063之后的示例性的血浆平均(n=4)VS-6063浓度

[0141] 图6显示的是在以10或20mg API/kg-线性规格向雄性比格犬口服灌饲不同制剂中的VS-6063之后的示例性的血浆平均(n=4)VS-6063浓度

实施例

[0142] 在以下实施例中进一步描述了本发明，所述实施例并不限制本权利要求书的范围。

[0143] 实施例1.VS-6063制剂的干法造粒

[0144] VS-6063即释(IR)制剂使用干法造粒方法进行制备。该制剂的组成如表1所示：

[0145] 表1:100mg VS-6063IR片剂制剂的组成

组成	HPMC-AS制剂			PVP VA/Soluplus制剂		
	% w/w	mg/片剂	g/每200g批次	% w/w	mg/片剂	g/每200g批次
粒内共混物						
VS-6063* (游离碱)	13.529	108.23 (100.00)	27.058	13.529	108.23 (100.00)	27.058
HPMC AS-HF	40.586	324.69	81.172	—	—	—
PVP VA	—	—	—	20.293	162.35	40.586
Soluplus	—	—	—	20.293	162.35	40.586
AvicelPH 102	20.943	167.54	41.886	—	—	—
[0146] 乳糖一水合物 (FastFlo 316)	20.943	167.54	41.886	—	—	—
Pearlitol® Flash	—	—	—	34.885	279.08	69.770
交聚维酮	—	—	—	10.000	80.00	20.000
羧基乙酸淀粉钠	3.000	24.00	6.000	—	—	—
硬脂酸镁	0.500	4.00	1.000	0.500	4.00	1.000
小计	99.50	796.00	199.00	99.50	796.01	199.00
粒外共混物						
硬脂酸镁	0.500	4.00	根据可得的造粒 产率用于压片的 最终共混物	0.500	4.00	根据可得的造粒 产率用于压片的 最终共混物
总计	100.00	800.00		100.00	800.00	

[0147] 所述粒内共混物是通过在使用前将VS-6063和所有赋形剂通过600 μ m筛进行筛分制备的。将功能性赋形剂和VS-6063的所需量称出并使用大的塑料抹刀预混合1分钟,然后以32rpm的设定值在Turbula混合器上混合5分钟。将剩余的筛分组分(除了硬脂酸镁)加至该预混合物中,使用大的塑料抹刀混合1分钟,然后以32rpm的设定值在Turbula混合器上混合15分钟。加入硬脂酸镁后,最终的混合以32rpm的设定值在Turbula混合器上运行3分钟。然后将该粒内共混物碾压。对两种IR片剂制剂的颗粒性质进行表征并与相同组成的直接压片的批次相比较;如表2所示:

[0148] 表2:100mg VS-6063片剂制剂的粉末特征

测试	HPMC-AS 干法 造粒	HPMC-AS 直接 压片	PVP VA/Soluplus 干法造粒	PVP VA/Soluplus 直接压片
[0149] 堆密度(g/mL)	0.522	0.282	0.572	未检测
振实密度(g/mL)	0.679	0.570	0.748	未检测
Hausner比率	1.30	2.02	1.31	未检测
Carr指数(%)	23.20	50.60	23.49	未检测
休止角(°)	17.54	38.37	36.49	未检测

[0150] 粒度分析数据表明双峰粒度分布具有大约20%的>710 μ m的粒度分布和大约20%的<75 μ m的粒度分布。

[0151] 测定所述共混物的物理性质并与所述直接压片制剂(仅HPMC-AS制剂)相比较;(表2)。所测量的该共混物的Hausner比率>1.3且Carr指数>23%,这意味着所述共混物可具有较差的粉末流动性、聚结性和高颗粒间摩擦。但是,所述休止角确实表明尚可的粉末流动性。

[0152] 相比于直接压片方法,可能需要更高的压制力以实现用于干粒共混物的所需片剂硬度。

[0153] 表3:用于100mg VS-6063片剂制剂的片剂压制数据

测试	HPMC-AS干法造粒	HPMC-AS直接压片	PVP VA/Soluplus 干法造粒	PVP VA/Soluplus 直接压片
[0154] 平均硬度 (kP)	12.7 %RSD 8.7 最小 11.9 最大 14.0	13.3 %RSD 3.8 最小 12.8 最大 14.1	11.7 %RSD 8.8 最小 10.4 最大 12.7	11.2
平均片重 (mg)	805.4 %RSD 0.9 最小 797.8 最大 821.6	804.7 %RSD 0.7 最小 796.7 最大 814.4	793.0 %RSD 2.1 最小 763.9 最大 810.2	797.1 %RSD 0.5 最小 791.2 最大 803.2
平均片剂厚度 (mm)	5.6 %RSD 0.3 最小 5.5	6.2 %RSD 0.6 最小 6.2	5.4 %RSD 1.7 最小 5.2	5.6 %RSD 0.4 最小 5.6
	最大 5.6	最大 6.3	最大 5.5	最大 5.6
[0155] 压制力 (lbs)	1800	800	10000	3500
崩解时间(分钟)	10.5	8*	20	8

[0156] 图1表明,对于所述HPMC-AS制剂,干法造粒相比于使用直接压片方法制备的片剂的溶解而言,可在pH转变后(例如,胃到肠的pH)放慢溶解。

[0157] 对于所述PVP VA/Soluplus制剂,通过干法造粒方法制备的片剂的溶出性质相比于使用直接压片方法制备的片剂更慢。所产生的溶出性质与VS-6063参比产物(例如,未配制产品)的溶出性质非常相似。

[0158] 实施例2.VS-6063即释制剂的干法造粒

[0159] 所述VS-6063IR制剂的一个批次使用干法造粒方法进行制备(表4):

[0160] 表4:100mg VS-6063片剂制剂的组成

组成	PVP VA/Soluplus		
	% w/w	mg/片剂	g/每200g批次
粒内共混物			
VS-6063* (游离碱)	13.529	108.23 (100.00)	27.058
PVP VA	20.293	162.35	40.586
Soluplus	20.293	162.35	40.586
Pearlitol® Flash	34.885	279.08	69.770
交聚维酮	10.000	80.00	20.000
硬脂酸镁	0.500	4.00	1.000
小计	99.50	796.01	199.00
粒外共混物			
硬脂酸镁	0.500	4.00	根据可得造粒产率用于压片的最终共混物
总计	100.00	800.00	

[0162] 所述粒内共混物是通过在使用前将VS-6063和所有赋形剂通过600 μ m筛进行筛分制备的。将功能性赋形剂和VS-6063的所需量称出并使用大的塑料抹刀预混合1分钟,然后

以32rpm的设定值在Turbula混合器上混合5分钟。将剩余的筛分组分(除了硬脂酸镁)加至该预混合物中,使用大的塑料抹刀混合1分钟,然后以32rpm的设定值在Turbula混合器上混合15分钟。加入硬脂酸镁后,最终的混合以32rpm的设定值在Turbula混合器上运行3分钟。然后将该粒内共混物碾压。

[0163] 完成所述干法造粒过程后,将压实的带状物通过1.4mm、1.18mm和850 μ m的筛。然后通过使用Turbula混合器将所述颗粒以32rpm与硬脂酸镁混合3分钟而制备所述片剂共混物。

[0164] 表5:100mg VS-6063片剂制剂的粉末特性

测试	干法造粒前的PVP VA/ Soluplus	PVP VA/Soluplus干法造 粒较软带状物	PVP VA/Soluplus干法造 粒较硬带状物
堆密度(g/mL)	0.431	0.529	0.572
振实密度(g/mL)	0.610	0.761	0.748
Hausner比率	1.41	1.44	1.31
Carr指数(%)	29.29	30.49	23.49
休止角($^{\circ}$)	22.39	35.83	36.49

[0166] 该粒度分析数据表明,大部分由细粉(大约45%为<150 μ m)组成的共混物,相比于碾压的PVP VA/Soluplus制剂(大约35%为<150 μ m),其产生更硬的带状物。

[0167] 还测定了碾压前后的共混物的物理性质且表明使用干法造粒方法可能无法显著提高流动性(表5)。该数据还表明,通过形成较软带状物,相比于从较硬带状物形成的颗粒而言,所述粉末流动性可能并没有提高(表5)。

[0168] 相比于直接压片方法,对于干法造粒制剂而言,可能需要80001bs的更高的压制力以实现所需的片剂硬度。但是,这可能低于100001bs的压制力,该压制力为从由较硬带状物制备的颗粒制成片剂可能所需的。

[0169] 表6:100mg VS-6063片剂制剂的片剂压制数据。

测试	PVP VA/Soluplus干法 造粒较软带状物	PVP VA/Soluplus干 法造粒较硬带状物	PVP VA/Soluplus直 接压片
平均硬度	10.6	11.7	11.2

(kP)	%RSD 2.7 最小 10.4 最大 10.8	%RSD 8.8 最小 10.4 最大 12.7	
平均片重 (mg)	799.8 %RSD 1.2 最小 779.1 最大 811.0	793.0 %RSD 2.1 最小 763.9 最大 810.2	797.1 %RSD 0.5 最小 791.2 最大 803.2
平均片剂厚度 (mm)	5.4 %RSD 0.2 最小 5.4 最大 5.4	5.4 %RSD 1.7 最小 5.2 最大 5.5	5.6 %RSD 0.4 最小 5.6 最大 5.6
压制力 (lbs)	8000	10000	3500
崩解时间(分钟)	13	20	8

[0172] 为了确定将额外的交聚维酮加至该制剂是否会提高崩解时间,将所述交聚维酮含量进一步提高到13%的总崩解剂含量,其中将3%加至所述粒外共混合物中。使用18.97x10.41mm椭圆形工具片剂模具在Carver压片机上进行压片。调节压制力以达到10-14kP的片剂硬度。片剂压制数据如表6所示。

[0173] 表7:100mg VS-6063片剂制剂的片剂压制数据。

测试	临时验收标准	PVP VA/Soluplus干法造粒伴随添加3%的崩解剂
平均硬度 (kP)	10-14kP	11.6 %RSD 6.9 最小 10.8 最大 12.5
平均片重 (mg)	靶标 $\pm 5.0\%$, RSD $\leq 2\%$	800.2 %RSD 2.2 最小 779.2 最大 835.4
平均片剂厚度 (mm)	运行并记录	5.5 %RSD 2.0 最小 5.4 最大 5.7
压制力 (lbs)	在过程中控制, 不是本发明成品的一部分	8000
崩解时间(分钟)	运行并记录	10.5

[0175] 相比于直接压片,通过干法造粒制成的颗粒可能不会提高可压制性或粉末流动性。虽然使用较软的带状物可提高所得片剂的崩解时间,但是所述溶出性质相比于参比产物而言并没有提高(图2),这意味着在所述PVP VA/Soluplus制剂中的沉淀抑制剂的功能可能在干法造粒过程中丧失。

[0176] 实施例3.VS-6063制剂的干法造粒

[0177] 使用干法造粒方法制备一个批次的所述VS-6063IR制剂(表8):

[0178] 表8:100mg VS-6063IR片剂制剂的组成

组成	% w/w	mg/片剂	g/每300g批次
粒内共混物			
VS-6063* (游离碱)	13.529	108.23 (100.00)	40.587
HPMC AS-HF	40.586	324.69	121.758
Avicel PH 102	20.943	167.54	62.829
乳糖一水合物 (FastFlo 316)	20.943	167.54	62.829
羟基乙酸淀粉钠	3.000	24.00	9.000
硬脂酸镁	0.500	4.00	1.500
小计	99.501	796.00	298.503
粒外共混物			
硬脂酸镁	0.500	4.00	根据可得的造粒 产率用于压片的 最终共混物
总计	100.00	800.00	

[0179] 所述粒内共混物是通过在使用前将VS-6063和所有赋形剂通过600 μ m筛进行筛分制备的。将功能性赋形剂和所述API (例如, VS-6063) 的所需量称出并使用大的塑料抹刀预混合1分钟, 然后以32rpm的设定值在Turbula混合器上混合5分钟。将剩余的筛分组分 (除了硬脂酸镁) 加至该预混合物中, 使用大的塑料抹刀混合1分钟, 然后以32rpm的设定值在Turbula混合器上混合15分钟。加入硬脂酸镁后, 最终混合以32rpm的设定值在Turbula混合器上运行3分钟。然后将该粒内共混物碾压。

[0181] IR片剂制剂的颗粒性质如表9所示并与相同组成的直接压片批次相比较:

[0182] 表9: 100mg VS-6063片剂制剂的粉末特性

测试	HPMC-AS 干法 造粒批次1	HPMC-AS 干法 造粒批次2	HPMC-AS 干法 造粒批次3	HPMC-AS 直接 压片
----	---------------------	---------------------	---------------------	------------------

测试	HPMC-AS 干法 造粒批次1	HPMC-AS 干法 造粒批次2	HPMC-AS 干法 造粒批次3	HPMC-AS 直接 压片
堆密度(g/mL)	未检测	0.470	0.522	0.282
振实密度(g/mL)	未检测	0.640	0.679	0.570
Hausner比率	未检测	1.36	1.30	2.02
Carr指数(%)	未检测	26.56	23.20	50.60
休止角($^{\circ}$)	未检测	29.87	17.54	38.37

[0185] 所述粒度分析数据指示了两批次的双峰粒度分布。

[0186] 测定所述共混物的物理性质并与所述直接压片制剂 (仅HPMC-AS制剂) 相比较。该数据表明, 通过使用干法造粒方法可提高流动性 (表9)。但是, 这些实验的Hausner比率 >1.3 且Carr指数 $>23\%$, 这意味着可能较差的粉末流动性、聚结性和高颗粒间摩擦。但是, 所述休止角的数据表明尚可的粉末流动性。

[0187] 两种干法造粒制剂相比于直接压片方法, 可能需要更高的压制力以实现所需的片剂硬度。

[0188] 表10: 100mg VS-6063片剂制剂的片剂压制数据。

测试	HPMC-AS干法造粒批次1	HPMC-AS干法造粒批次2	HPMC-AS干法造粒批次3	HPMC-AS直接压片
平均硬度 (kP)	12.0 %RSD 7.0 最小 10.6 最大 13.6	12.3 %RSD 3.3 最小 11.9 最大 12.8	12.7 %RSD 8.7 最小 11.9 最大 14.0	13.3 %RSD 3.8 最小 12.8 最大 14.1
平均片重 (mg)	799.9 %RSD 0.8 最小 780.4 最大 812.2	802.4 %RSD 0.6 最小 787.6 最大 812.9	805.4 %RSD 0.9 最小 797.8 最大 821.6	804.7 %RSD 0.7 最小 796.7 最大 814.4
平均片剂厚度 (mm)	5.9 %RSD 0.9 最小 5.7 最大 6.0	5.7 %RSD 0.7 最小 5.6 最大 5.8	5.6 %RSD 0.3 最小 5.5 最大 5.6	6.2 %RSD 0.6 最小 6.2 最大 6.3
压制力 (lbs)	1300	1500	1800	800
崩解时间(分钟)	未测量	未测量	10.5	8*

[0189] 图3的数据表明,对于引入干燥造粒方法的HPMC-AS制剂,pH转变后的所有批次的溶出性质与使用直接压片方法制备的片剂类似。

[0191] 实施例4.VS-6063在不同制剂中的药代动力学的体内评估

[0192] 所用缩写:

[0193] 相对生物利用度 = AUC_{inf} 测试制剂 / AUC_{inf} 参比制剂

[0194] C_{max} 观测的最大浓度

[0195] T_{max} 最大浓度的时间

[0196] $t_{1/2}$ 终末半衰期

[0197] AUC_{inf} 从时间零延伸到无穷大的浓度-时间曲线下面积

[0198] AUC_{last} 从时间零到最后可计量浓度的浓度-时间曲线下面积

[0199] 研究设计

[0200] 在4组中,每组里有1只雄性比格犬接受口服灌饲在不同制剂中的VS-6063,在4-期交叉设计中,给药期间之间的清除期为最少3天。在各时间段中,以10mg API/kg的靶剂量水平给药VS-6063、在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD、含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物以及在EUDRAGIT L100-55中的VS-6063-10% SDD。安排针对在给药前和在各给药期间中给药后的0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时和24小时收集各动物的血样(抗凝剂:K₂EDTA)。将血样处理为血浆并通过LC-MS/MS分析该血浆的VS-6063。分析单个动物的血浆浓度-时间数据以确定VS-6063的药代动力学曲线。

[0201] 在4组中,每组里有1只雄性比格犬接受口服灌饲在不同制剂中的VS-6063,在4-期交叉设计中,给药期间之间的清除期为最少3天。在各时间段中,以20mg API/kg的靶剂量水平给药含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物和在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD以及以10和20mg API/kg的靶剂量水平给药含Soluplus/PVP-A的VS-6063-50%物理混合物。针对安排在给药前和在各给药期间中给药后的0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时和24小时收集各动物的血样(抗凝剂:K₂EDTA)。将血样处理

为血浆并通过LC-MS/MS分析该血浆的VS-6063。分析各动物的血浆浓度-时间数据以确定VS-6063的药代动力学曲线。

[0202] 剂量制剂

[0203] 以在含0.1% (v/v) Tween 80的0.5% (w/v) Methocel A4M水溶液中的10mg API/mL的靶浓度配制VS-6063 (0.934校正因子)。以在0.5% (w/v) Methocel A4M水溶液中的10mg API/mL的靶浓度配制在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD (0.25校正因子)。以在0.5% (w/v) Methocel A4M水溶液中的10mg API/mL的靶浓度配制含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物 (0.25校正因子)。以在0.5% (w/v) Methocel A4M水溶液中的10mg API/mL的靶浓度配制在EUDRAGIT L100-55中的VS-6063-10% SDD (0.10校正因子)。

[0204] 以在0.5% (w/v) Methocel A4M水溶液中的10mg API/mL的靶浓度配制含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物和在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD (0.25校正因子)。以在0.5% (w/v) Methocel A4M水溶液中的5mg API/mL和10mg API/mL的靶浓度配制含Soluplus/PVP-A的VS-6063-50%物理混合物 (0.50校正因子)。

[0205] 剂量给药

[0206] 在4组中, 每组里有1只雄性比格犬接受口服灌饲在不同制剂中的VS-6063, 在4-期交叉设计中, 给药期间之间的清除期为最少3天。在各时间段中, 以10mg API/kg的靶剂量水平给药VS-6063、在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD、含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物和在EUDRAGIT L100-55中的VS-6063-10% SDD。给药前将动物禁食过夜; 可以饮用水。在给药后4小时恢复进食。

[0207] 给药前, 记录各动物的体重。基于治疗前体重 (kg) 和1mL/kg的剂量体积计算剂量 (四舍五入至最接近的0.01mL)。口服灌饲之后, 用10至20mL的水冲洗灌胃管, 然后除去该管。在给药各动物之前和之后立即称重给药耳咽管 (syringe) 并从耳咽管重量差异确定给药至各动物的制剂量。

[0208] 在4组中, 每组里有1只雄性比格犬接受口服灌饲在不同制剂中的VS-6063, 在4-期交叉设计中, 给药期间之间的清除期为最少3天。在各时间段中, 以20mg API/kg的靶剂量水平给药含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物和在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD并且以10和20mg API/kg的靶剂量水平给药含Soluplus/PVP-A的VS-6063-50%物理混合物。给药前将动物禁食过夜; 可以饮用水。在给药后4小时恢复进食。

[0209] 给药前, 记录各动物的体重。基于治疗前体重 (kg) 和2mL/kg的剂量体积计算剂量 (四舍五入至最接近的0.01mL)。口服灌饲之后, 用10至20mL的水冲洗灌胃管, 然后除去该管。在给药各动物之前和之后立即称重给药耳咽管并从耳咽管重量差异确定给药至各动物的制剂量。

[0210] 血浆中的VS-6063浓度

[0211] 平均 (n=4) 血浆浓度-时间曲线如图5 (直线标度) 所示。

[0212] 在以10mg/kg的靶剂量单次口服给药VS-6063持续4个时间段后, 血浆浓度以相当快的速率升高且各动物在给药后2-4小时内 (平均2.50小时) 到达最大浓度。然后平均浓度以表观一级的方式下降。在给药后的整个24小时 (最终时间点) 所有动物的VS-6063的浓度可定量。

[0213] 在以10mg/kg的靶剂量单次口服给药在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD、

含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物和在EUDRAGIT L100-55中的VS-6063-10% SDD持续4个时间段后,血浆浓度以相当快的速率升高且各动物在给药后0.5-4小时内(平均范围是1.75-1.88小时)到达最大浓度。然后平均浓度以表观一级的方式下降。在给药后的整个24小时(最终时间点)所有动物的VS-6063的浓度可定量。

[0214] VS-6063的血浆药代动力学

[0215] VS-6063的血浆药代动力学参数如表13和14所示。

[0216] 对于以10mg/kg的靶剂量持续4个时间段的VS-6063而言,平均估计半衰期约为3.9小时。平均 C_{max} 和平均 T_{max} 分别为614ng/mL和2.50小时。平均 AUC_{last} 是3100ng*hr/mL且平均 AUC_{inf} 是3120ng*hr/mL。(表17)

[0217] 对于以10mg API/kg的靶剂量持续4个时间段的在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD而言,平均估计半衰期大约为3.2小时。平均 C_{max} 和平均 T_{max} 分别为1770ng/mL和1.75小时。平均 AUC_{last} 是8130ng*hr/mL且平均 AUC_{inf} 是8170ng*hr/mL。(表18)

[0218] 对于以10mg API/kg的靶剂量持续4个时间段的含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物而言,平均估计半衰期大约为3.7小时。平均 C_{max} 和平均 T_{max} 分别是1460ng/mL和1.75小时。平均 AUC_{last} 是7320ng*hr/mL且平均 AUC_{inf} 是7410ng*hr/mL。(表19)

[0219] 对于以10mg API/kg的靶剂量持续4个时间段的在EUDRAGIT L100-55中的VS-6063-10% SDD而言,平均估计半衰期大约为2.9小时。平均 C_{max} 和平均 T_{max} 分别是1800ng/mL和1.88小时。平均 AUC_{last} 是8720ng*hr/mL且平均 AUC_{inf} 是8740ng*hr/mL。(表20)

[0220] 平均药代动力学数据表明,当比较测试制剂(VS-6063-25% SDD、VS-6063-25%物理混合物和VS-6063-10% SDD)与参比制剂(VS-6063)时,相对生物利用度升高,但是动物间的差异显著。估计平均相对生物利用度VS-6063-25%物理混合物为2.97(CV 72.7%)、VS-6063-10% SDD为3.21(CV 43.3%)和VS-6063-25% SDD为3.78(CV 89.9%)。当比较交叉数据时;动物编号4001对参比制剂(VS-6063)具有最低的暴露,其促成了在接受治疗的动物中的总体差异(平均 AUC_{inf} 为CV 52.8%)以及在测试制剂中促成了最高的相对生物利用度。

[0221] 尽管在用VS-6063-25%物理混合物给药的4名受试者中有3名受试者观察到了呕吐,但是相比于参比制剂,平均相对生物利用度与其他测试制剂类似。

[0222] 血浆中VS-6063浓度

[0223] 平均血浆浓度-时间曲线如图6(直线标度)所示。

[0224] 在以20mg API/kg的靶剂量单次口服给药VS-6063-25%物理混合物持续4个时间段后,血浆浓度以相当快的速率升高且在给药后0.25-1小时内(平均0.688小时)到达最大浓度。然后平均浓度以表观一级的方式下降。在给药后(最终时间点)的整个24小时所有动物的VS-6063的浓度可定量。

[0225] 在以20mg API/kg的靶剂量单次口服给药VS-6063-25% SDD持续4个时间段后,血浆浓度以相当快的速率升高且在给药后0.25-2小时内(平均1.31小时)到达最大浓度。然后平均浓度以表观一级的方式下降。在给药后(最终时间点)的整个24小时所有动物的VS-6063的浓度可定量。

[0226] 在以10mg API/kg和20mg API/kg的靶剂量单次口服给药VS-6063-50%物理混合物持续4个时间段后,血浆浓度以相当快的速率升高且在以10mg API/kg剂量给药后0.5-2

小时内(平均1.38小时)到达最大浓度和在以20mg API/kg剂量给药后0.5-4小时内(平均2.13小时)到达最大浓度。然后平均浓度以表观一级的方式下降。在给药后(最终时间点)的整个24小时所有动物的VS-6063的浓度可定量。

[0227] VS-6063的血浆药代动力学

[0228] VS-6063的血浆药代动力学参数如表15和16所示。

[0229] 对于以20mg API/kg的靶剂量持续给药4个时间段的含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物而言,平均估计半衰期大约为3.0小时。平均 C_{max} 和平均 T_{max} 分别是1670ng/mL和0.688小时。平均 AUC_{last} 是8670ng*hr/mL且平均 AUC_{inf} 是8700ng*hr/mL。(表21)

[0230] 对于以20mg API/kg的靶剂量持续给药4个时间段的在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD而言,平均估计半衰期大约为3.1小时。平均 C_{max} 和平均 T_{max} 分别是1300ng/mL和1.31小时。平均 AUC_{last} 是5920ng*hr/mL且平均 AUC_{inf} 是5940ng*hr/mL。(表22)

[0231] 对于以10mg API/kg的靶剂量持续给药4个时间段的含Soluplus/PVP-A的VS-6063-50%物理混合物而言,平均估计半衰期大约为3.0小时。平均 C_{max} 和平均 T_{max} 分别是680ng/mL和1.38小时。平均 AUC_{last} 是3390ng*hr/mL且平均 AUC_{inf} 是3400ng*hr/mL。(表23)

[0232] 对于以20mg API/kg的靶剂量持续给药4个时间段的含Soluplus/PVP-A的VS-6063-50%物理混合物而言,平均估计半衰期大约为3.5小时。平均 C_{max} 和平均 T_{max} 分别是1160ng/mL和2.13小时。平均 AUC_{last} 是6900ng*hr/mL且平均 AUC_{inf} 是6930ng*hr/mL。(表24)

[0233] 观察到呕吐对应的是较低的暴露,而在其他情况下,不存在这种联系。

[0234] 药代动力学数据表明,10mg API/kg和20mg API/kg的靶剂量的VS-6063-50%物理混合物是与剂量成比例的:平均剂量-归一化的 AUC_{inf} 和 C_{max} 可以是类似的。

[0235] 比较这两个研究的数据,VS-6063-25%物理混合物(20mg API/kg)和VS-6063-25% SDD(20mg API/kg)相对于VS-6063-25%物理混合物(10mg API/kg)和VS-6063-25% SDD(10mg API/kg)的剂量归一化的平均 AUC_{inf} 和 C_{max} 是不太与剂量成比例的,其总结于下表11中。

[0236] 表11.

制剂	剂量水平 mg API/kg	平均 C_{max} /剂	平均 AUC_{inf} /剂
[0237] 25%物理混合物	20	83.5	440
25%物理混合物	10	146	741
25% SDD	20	65.0	297
25% SDD	10	177	817

[0238] 平均药代动力学数据表明,当将10mg API/kg和20mg API/kg的靶剂量的测试制剂VS-6063-50%物理混合物与参比制剂VS-6063(10mg/kg)相比较时,相对生物利用度是类似的。

[0239] 表12.

制剂	剂量水平 mg API/kg	平均 AUC_{inf} /剂	相对生物利用度
[0240] VS-6063(纯的)	10	312	NA
50%物理混合物	10	340	1.09
50%物理混合物	20	347	1.11

[0241] 结论

[0242] 平均药代动力学数据表明,当将在Soluplus中的VS-6063-25% SDD(10mg API/kg)、含Soluplus的VS-6063-25%物理混合物(10mg API/kg)和在EUDRAGIT L100-55中的VS-6063-10% SDD(10mg API/kg)与VS-6063(10mg/kg)相比较时,相对生物利用度会增加,但是动物间存在差异。平均相对生物利用度估计为:VS-6063-25%物理混合物是2.97(CV 72.7%)、VS-6063-10% SDD是3.21(CV 43.3%)、和VS-6063-25% SDD是3.78(CV 89.9%)。

[0243] 平均药代动力学数据表明,10mg API/kg和20mg API/kg靶剂量的含Soluplus/PVP-A的VS-6063-50%物理混合物是与剂量成比例的。平均剂量-归一化的平均 AUC_{inf} 和平均 C_{max} 可大致相似。

[0244] 比较这两个研究的数据,当使用VS-6063-25%物理混合物(10mg API/kg)和VS-6063-25% SDD(10mg API/kg)比较剂量-归一化的平均 AUC_{inf} 和平均 C_{max} 时,VS-6063-25%物理混合物(20mg API/kg)和VS-6063-25% SDD(20mg API/kg)是不太与剂量成比例的。剂量归一化平均药代动力学数据表明,当将10mg API/kg和20mg API/kg靶剂量VS-6063-50%物理混合物与VS-6063(10mg/kg)比较时,相对生物利用度可能是相似的。

[0245] 表13:向雄性比格犬口服(灌饲)剂量给药在各种制剂中的VS-6063

时间 段 编号	组 动物 动物重 量 (kg)	给药剂 剂 (g)	浓度 ^a (mg/g)	给药剂 量 (mg)	给药剂 量 (mg/kg)	给药剂 量 (mg/kg)	给药剂 量 (mg/kg)	剂量方 差 (%)	
[0246]	1	1001	8.80	7.986	10	79.86	9.075	10	-9.25
	2	2001	10.74	10.577	10	105.8	9.848	10	-1.52
	3	3001	10.34	10.280	10	102.8	9.942	10	-0.58
	4	4001	9.14	8.688	10	86.88	9.505	10	-4.95
	1	1001	9.22	8.872	10	88.72	9.623	10	-3.77
	2	2001	10.46	9.794	10	97.94	9.363	10	-6.37
	3	3001	11.10	10.951	10	109.51	9.866	10	-1.34
	4	4001	9.62	9.516	10	95.16	9.892	10	-1.08
	1	1001	8.50	8.459	10	84.59	9.952	10	-0.48
	2	2001	10.58	9.950	10	99.50	9.405	10	-5.95
	3	3001	10.48	10.462	10	104.6	9.983	10	-0.17
	4	4001	9.38	9.280	10	92.80	9.893	10	-1.07
4	1001	8.820	8.800	10	88.00	9.977	10	-0.23	
[0247]	2	2001	10.800	10.692	10	106.9	9.900	10	-1.00
	3	3001	10.580	10.390	10	103.9	9.820	10	-1.80
	4	4001	9.380	8.864	10	88.64	9.450	10	-5.50

[0248] ^a假定密度为1g/mL。

[0249] 表14. 在以10mg/kg向雄性比格犬口服灌饲给药在各种制剂中的VS-6063之后,VS-6063的平均(n=4)血浆药代动力学参数

制剂		C _{max} (ng/ mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{in} f (hr*ng /mL)	AUC _{las} t (hr*ng /mL)	相对 生物 利用 度
VS-6063	平均	614	2.50	3.86	3120	3100	NA
	SD	302	1.00	0.872	1650	1640	NA
	% CV	49.2	40.0	22.6	52.8	53.0	NA
在Soluplus/PVP-A中的 VS-6063-25% SDD	平均	1770	1.75	3.24	8170	8130	3.78
	SD	791	1.66	0.501	2490	2480	3.40
	% CV	44.8	94.8	15.5	30.5	30.5	89.9
含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-25%物理混 合物	平均	1460	1.75	3.71	7410	7320	2.97
	SD	520	1.66	0.551	3400	3310	2.16
	% CV	35.7	94.8	14.9	45.8	45.2	72.7
在EUDRAGIT L100-55中的 VS-6063-10% SDD	平均	1800	1.88	2.93	8740	8720	3.21
	SD	495	1.55	0.351	3560	3540	1.39
	% CV	27.6	82.6	12.0	40.7	40.7	43.3

[0251] 相对生物利用度 = AUC_{inf} 测试制剂 / AUC_{inf} 参比制剂

[0252] 表15. 向雄性比格犬口服(灌饲) 剂量给药在各种制剂中的VS-6063

时间段 编号	组 检品制剂	动物 编号	动物体重 (kg)	给药制剂 (g)	浓度 ^a (mg/g)	给药剂量 (mg)	给药方 案 (mg/kg)	剂量方差 (%)		
1	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-25%物理混合	1	1001	9.76	19.44	10	194.35	19.91	20	-0.44

	物									
	在Soluplus/PVP-A中的 VS-6063-25% SDD	2	2001	9.40	18.64	10	186.38	19.83	20	-0.86
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合 物	3	3001	8.64	17.01	5	85.03	9.84	10	-1.59
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合 物	4	4001	9.68	19.26	10	192.58	19.89	20	-0.53
2	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合 物	1	1001	10.08	19.98	10	199.75	19.82	20	-0.92
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-25%物理混合 物	2	2001	9.08	18.33	10	183.25	20.18	20	0.91
	在Soluplus/PVP-A中的 VS-6063-25% SDD	3	3001	9.00	17.95	10	179.52	19.95	20	-0.27
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合 物	4	4001	9.90	19.49	5	97.44	9.84	10	-1.58
[0254]	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合 物	3	1001	9.94	19.45	5	97.24	9.78	10	-2.18
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合 物	2	2001	8.68	17.08	10	170.83	19.68	20	-1.60
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-25%物理混合 物	3	3001	8.40	16.61	10	166.10	19.77	20	-1.13
	在Soluplus/PVP-A中的 VS-6063-25% SDD	4	4001	9.80	18.96	10	189.62	19.35	20	-3.26
4	在Soluplus/PVP-A中的 VS-6063-25% SDD	1	1001	10.50	20.45	10	204.49	19.48	20	-2.62
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合 物	2	2001	9.00	17.70	5	88.48	9.83	10	-1.69
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合 物	3	3001	8.92	17.65	10	176.47	19.78	20	-1.08
	含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-25%物理混合 物	4	4001	10.40	20.61	10	206.05	19.81	20	-0.94

[0255] ^a假定密度为1g/mL.

[0256] 表16在以10或20API mg/kg向雄性比格犬口服灌饲给药在各种制剂中的VS-6063之后,VS-6063的平均(n=4)血浆药代动力学参数

制剂 剂量		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (hr*ng/ mL)	AUC_{last} (hr*ng/ mL)	$C_{max}/剂$ 量	$AUC_{inf}/$ 剂量
含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-25%物理混合物 20 mg API/kg	平均	1670	0.688	3.01	8700	8670	83.5	440
	SD	580	0.375	0.156	3400	3390	29.0	170
	% CV	34.7	54.5	5.2	39.1	39.1	34.7	39.1
在Soluplus/PVP-A中的 VS-6063-25% SDD 20 mg API/kg	平均	1300	1.31	3.12	5940	5920	64.9	297
	SD	672	0.851	0.289	1640	1640	33.6	82.1
	% CV	51.8	64.8	9.3	27.6	27.7	51.8	27.6
含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合物 10 mg API/kg	平均	680	1.38	3.00	3400	3390	68.0	340
	SD	190	0.750	0.0208	1150	1150	19.0	115
	% CV	28.0	54.5	0.700	33.9	33.8	28.0	33.9
含Soluplus/PVP-A的 VS-6063-50%物理混合物 20 mg API/kg	平均	1160	2.13	3.51	6930	6900	57.9	347
	SD	516	1.44	0.813	3500	3500	25.8	175
	% CV	44.6	67.6	23.1	50.5	50.8	44.6	50.5

[0257] 表17在以10mg API/kg向雄性比格犬口服灌饲给药VS-6063之后,VS-6063的血浆药代动力学参数

时间段	动物编号	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	
[0259]	1	1001	537	2	3.49	2830	2820
	2	2001	987	4	3.42	5200	5180
	3	3001	671	2	3.39	3240	3230
	4	4001	260	2	5.17	1200	1180
	平均	614	2.50	3.86	3120	3100	
	SD	302	1.00	0.872	1650	1640	
	% CV	49.2	40.0	22.6	52.8	53.0	

[0260] 表18在以10mg API/kg向雄性比格犬口服灌饲给药在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD之后,VS-6063的血浆药代动力学参数

时间段	动物 编号	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	相对 生物利用度	
[0261]	4	1001	2390	0.5	3.58	9880	9840	3.49
	1	2001	1280	4	2.58	7460	7450	1.43
	2	3001	912	2	3.12	4950	4930	1.53
[0262]	3	4001	2490	0.5	3.67	10400	10300	8.68
	平均	1770	1.75	3.24	8170	8130	3.78	
	SD	791	1.66	0.501	2490	2480	3.40	
	% CV	44.8	94.8	15.5	30.5	30.5	89.9	

[0263] 表19在以10mg API/kg向雄性比格犬口服灌饲给药含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物之后,VS-6063的血浆药代动力学参数

时间段	动物 编号	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	相对 生物利用度	
[0264]	3	1001 ^a	1810	0.5	3.26	6420	6350	2.27
	4	2001	1750	4	4.40	12000	11800	2.31
	1	3001	691	2	3.92	3890	3850	1.20
	2	4001	1580	0.5	3.27	7320	7300	6.12
		平均	1460	1.75	3.71	7410	7320	2.97
	SD	520	1.66	0.551	3400	3310	2.16	
	% CV	35.7	94.8	14.9	45.8	45.2	72.7	

[0265] ^a回归R平方值<0.9

[0266] 表20在以10mg API/kg向雄性比格犬口服灌饲给药在EUDRAGIT L100-55中的VS-6063-10% SDD之后,VS-6063的血浆药代动力学参数

时间段	动物 编号	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	相对 生物利用度	
[0267]	2	1001	2180	4	2.77	11400	11400	4.03
	3	2001	2200	1	3.33	12200	12100	2.35
	4	3001	1160	2	3.10	5700	5680	1.76
	1	4001	1650	0.5	2.53	5640	5640	4.72
		平均	1800	1.88	2.93	8740	8720	3.21
	SD	495	1.55	0.351	3560	3540	1.39	
	% CV	27.6	82.6	12.0	40.7	40.7	43.3	

[0268] 表21在以20mg API/kg向雄性比格犬口服灌饲给药含Soluplus/PVP-A的VS-6063-25%物理混合物之后,VS-6063的血浆药代动力学参数

时间段	动物 编号	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	C _{max} /剂	AUC _{inf} /剂	
[0270]	1	1001	952	1	3.15	4770	4750	47.6	240
	2	2001	1570	1	3.13	7200	7180	78.5	360
	3	3001	1810	0.5	2.87	10300	10300	90.5	520
	4	4001	2350	0.25	2.87	12500	12500	120	630
		平均	1670	0.688	3.01	8700	8670	83.5	440
	SD	580	0.375	0.156	3400	3390	29.0	170	
	% CV	34.7	54.5	5.2	39.1	39.1	34.7	39.1	

[0271] 表22在以20mg API/kg向雄性比格犬口服灌饲给药在Soluplus/PVP-A中的VS-6063-25% SDD之后,VS-6063的血浆药代动力学参数

时间段	动物 编号	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	C _{max} /剂	AUC _{inf} /剂	
[0272]	4	1001	2240	0.25	2.73	7870	7860	112	394
	1	2001	650	2	3.15	3930	3920	32.5	197
	2	3001	1200	2	3.43	6380	6350	60.0	319
	3	4001	1100	1	3.18	5580	5560	55.0	279
		平均	1300	1.31	3.12	5940	5920	64.9	297
	SD	672	0.851	0.289	1640	1640	33.6	82.1	
	% CV	51.8	64.8	9.3	27.6	27.7	51.8	27.6	

[0273] 表23在以10mg API/kg向雄性比格犬口服灌饲给药含Soluplus/PVP-A的VS-6063-

50%物理混合物之后,VS-6063的血浆药代动力学参数

动物 时间段	动物 编号	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	C _{max} /剂	AUC _{inf} /剂	
[0274]	3	1001	809	2	3.03	3970	3960	80.9	397
	4	2001	398	0.5	3.01	1820	1810	39.8	181
	1	3001	733	2	2.98	3350	3340	73.3	335
	2	4001	778	1	3.00	4470	4450	77.8	447
		平均	680	1.38	3.00	3400	3390	68.0	340
		SD	190	0.750	0.0208	1150	1150	19.0	115
		% CV	28.0	54.5	0.700	33.9	33.8	28.0	33.9

[0275] 表24在以20mg API/kg向雄性比格犬口服灌饲给药含Soluplus/PVP-A的VS-6063-50%物理混合物之后,VS-6063的血浆药代动力学参数

动物 时间段	动物 编号	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	C _{max} /剂 量	AUC _{inf} / 剂 量	
[0276]	2	1001	1210	0.5	3.32	6250	6230	60.5	312
	3	2001	1710	2	2.88	11000	10900	85.5	549
	4	3001	1250	2	3.14	7930	7900	62.5	396
	1	4001	462	4	4.70	2570	2530	23.1	129
		平均	1160	2.13	3.51	6930	6900	57.9	347
		SD	516	1.44	0.813	3500	3500	25.8	175
		% CV	44.6	67.600	23.100	50.5	50.8	44.6	50.5

[0278] 实施例5. 临床研究方案:所选择的VS-6063制剂的安全性、生物利用度和药效学的I期研究

[0279] 研究设计

[0280] 在I期的开放标签的单中心单剂量部分随机试验中,在健康男性受试者中调查了VS-6063原型和参比制剂的安全性、生物利用度和药效学。该研究由四个时间段组成,其各自附有相同的研究设计并涉及24名男性受试者,所述受试者年龄在40到65岁,人体质量指数在18.0至35.0kg/m²。继28天的筛选期后,在给药前一天的上午(第-1天)将所述受试者送入医院并在第1天上午进行给药。方案A和B中的受试者在过夜禁食约10小时后给药VS-6063,而方案C和D中的受试者在开始高脂肪早餐的30分钟内给药VS-6063,该早餐在25分钟内吃完。受试者留在原位直到给药后36小时。各给药方案之间为最小7天的清除期。追踪观察电话在第3和4时间段中最后剂量之后的7-10天进行以确保受试者的持续健康。

[0281] 表25. 药物代谢动力学结果的总结

	方案A	方案B	方案C	方案D
制剂 剂量 禁食/进食 参数	参比 200 mg 禁食 N = 24	原型 100 mg 禁食 N = 24	原型 100 mg 进食 N = 23	参比 200 mg 进食 N = 9
[0282] T_{lag}^a (h)	0.000(0.00–0.00)	0.042(0.00–0.50)	0.000(0.00–0.52)	0.000(0.00–1.00)
T_{max}^a (h)	1.000(0.50–3.00)	2.000(1.00–4.00)	4.000(2.00–10.02)	4.000(2.00–6.00)
C_{max} (ng/mL)	212(72.8%)	446(32.3%)	262(43.5%)	427(66.7%)
C_{12} (ng/mL)	6.1(78.0%)	15.1(88.8%)	22.7(80.6%)	38.5(174.0%)
C_{24} (ng/mL)	3.30(59.9%) [n = 23]	3.72(63.4%)	4.45(74.2%)	4.52(93.2%)
AUC_{last} (ng.h/mL)	883(69.2%)	1910(36.6%)	1590(44.6%)	2490(75.8%)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	755(46.0%) [n = 2]	2350(29.2%) [n = 11]	1790(37.0%) [n = 12]	2970(75.4%) [n = 7]
[0283] $AUC_{\%extrap}$ (%)	1.581(155.7%) [n = 2]	1.028(41.8%) [n = 11]	1.232(46.1%) [n = 12]	0.574(69.3%) [n = 7]
$\lambda-z$	0.16125(214.7) [n = 2]	0.10403(31.4%) [n = 11]	0.09156(21.4%) [n = 12]	0.13372(40.1%) [n = 7]
$\alpha t_{1/2}$ (h) (分布组分)	1.880(18.9%)	1.989(20.1%)	2.082(21.4%)	2.154(15.9%)
$t_{1/2}$ (h)	4.299(214.7%) [n = 2]	6.663(31.4%) [n = 11]	7.571(21.4%) [n = 12]	5.183(40.1%) [n = 7]

[0284] ^a中值(范围)

[0285] 缩写: T_{lag}^a :从给药开始所经过的时间,此时VS-6063以浓度vs时间的曲线首次可被量化; C_{max} :所观察到的最大VS-6063浓度; T_{max}^a :出现 C_{max} 时从给药开始的时间; C_{12} :在12h观察到的VS-6063浓度; C_{24} :在24h观察到的VS-6063浓度; AUC_{last} :从零时到最后可定量浓度的时间的浓度-时间曲线下的面积; AUC_{inf} :从零时延伸到无穷大的浓度-时间曲线下面积; $AUC_{\%extrap}$:通过外推法解释的 $AUC_{(0-inf)}$ 的百分比; $\lambda-z$:在浓度-时间绘图中经过表观消除阶段的回归时间(regression time)的斜率; $t_{1/2}$:表观消除半衰期; $\alpha t_{1/2}$:在 C_{max} 至给药后大约12h的时间范围内发生的VS-6063的分布半衰期。

[0286] 统计方法

[0287] 基于剂量校正的药代动力学(PK)参数 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 和 C_{max} 进行正规统计分析以评估相对生物利用度和存在的食物效应。将所述PK参数进行自然对数变换并使用混合模型技术分析。为了比较不同方案,计算调整的几何平均值的比值(GMR)和针对该调整的GMR的90%置信区间(CI)。所述CI是基于通过使用用于计算自由度的Kenward-Roger方法的模型进行评估的t-分布和方差。

[0288] 研究结果

[0289] 在进食和禁食状态下给药200mg VS-6063参比制剂片剂(包含VS-6063、微晶纤维素PH 102、Fastflo 316、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁)或100mg VS-6063原型制剂片剂(包含VS-6063、HPMCAS-HF、微晶纤维素PH 102、Fastflo 316、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁)之后,血浆浓度在给药后立即升高至最高水平。随后是经24h采样期血浆水平的双相降低,因

为VS-6063从体循环中分散并消除。可确定在进食或禁食状态的参比和原型制剂之间无真正的半衰期差异。

[0290] 在禁食状态下,方案B中所给药的100mg原型制剂相比于方案A中的200mg参比制剂产生显著更高的暴露。基于 C_{max} 和 AUC_{last} 的方案B/方案A的调整的GMR和90%CI分别是421.33(348.4%,509.5%)和433.05(366.8%,511.3%),相当于由于制剂的变化导致暴露增加4倍。除了生物利用度的增加,有证据表明给药与曝光参数相关的原型制剂后观察到可变性的降低,从大约70%降低至30%。

[0291] 达到VS-6063的最大血浆浓度所用时间的比较是,进食状态为禁食状态的2-4倍(如 C_{max} 和 AUC_{last} 所评估的),这表明食物对吸收速率的影响。此外,在进食和禁食状态给药200mg VS-6063参比制剂后确定暴露显示出进食状态相对于禁食状态更高的暴露水平,这表明对所述参比制剂而言存在食物效应。尽管有这些影响,相比于进食状态的参比制剂,当给药所述原型制剂时仍观察到VS-6063暴露的增加。基于 C_{max} 和 AUC_{last} 的方案C/方案D的调整的GMR和90%CI分别是129.8和125.1。

[0292] 总而言之,在禁食状态给药所述原型制剂实现最大的暴露。在进食状态给药所述原型制剂就 AUC_{inf} 而言也实现了相等的暴露。

[0293] 在参比和原型制剂中,当在进食和禁食状态下给药时,VS-6063的耐受性良好。在研究过程中不存在严重的不良事件(AE)或没有报告严重AE,且没有受试者因为AE退出。总AE的整体发生率低,9名受试者报告了12种AE。方案C(5名受试者)相比于方案A、B和D(分别为3名受试者、2名受试者和1名受试者)AE的发生率最高。最普遍的AE是头疼,这在3名受试者中出现。所有其他AE由1名受试者报告。没有受试者报告与VS-6063相关的AE,且几乎所有的AE的严重程度均是轻度。在任何实验室评估、生命体征的测试、ECG或体检中不存在显著的临床发现。

[0294] 总体而言,本发明涉及如下方案:

[0295] 1. 药物组合物,其包含VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),混合有赋形剂(例如,粘合剂,例如,聚合物,例如,沉淀抑制剂,例如,HPMC,例如,HPMCAS,例如,HPMCAS-HF;粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)、共聚维酮)、其他共聚物(例如,包含聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺和聚醋酸乙烯酯(例如,Soluplus)))。

[0296] 2. 1的药物组合物,其中所述赋形剂是聚合物。

[0297] 3. 2的药物组合物,其中所述聚合物是沉淀抑制剂。

[0298] 4. 3的药物组合物,其中所述沉淀抑制剂是HPMCAS。

[0299] 5. 3的药物组合物,其中所述沉淀抑制剂是HPMCAS-HF。

[0300] 6. 1的药物组合物,其中当口服给药时所述赋形剂降低沉淀(例如,VS-6063在溶液中的沉淀,例如,在体内)。

[0301] 7. 1的药物组合物,其中当口服给药时所述赋形剂提高VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)的生物利用度(例如,提高吸收)。

[0302] 8. 2的药物组合物,其中按重量计VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)与所述聚合物的比率(例如,相对量)为约1:1、1:2、1:3或1:4。

[0303] 9. 8的药物组合物,其中所述聚合物是沉淀抑制剂(例如,HPMC,例如,HPMCAS,例如,HPMCAS-HF)。

[0304] 10.1的药物组合物,其中VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),以相对于所提供的聚合物(例如,沉淀抑制剂)的量的约25%w/w、30%w/w、31%w/w、32%w/w、32.5%w/w、33%w/w、34%w/w、35%w/w、40%w/w、45%w/w、50%w/w或更多的量存在于所述组合物中。

[0305] 11. 1的药物组合物,其中在每单位重量的所述组合物中,所述组合物混合有5-50%重量、5-30%重量、10-30%重量、10-20%重量、12-15%重量、13%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐。

[0306] 12. 1的药物组合物,其中将所述组合物配制成口服剂型。

[0307] 13. 1的药物组合物,其包含VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其中在每单位重量所述口服剂型中,所述口服剂型包含5-50%重量、5-30%重量、10-30%重量、10-20%重量、12-15%重量、13%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐。

[0308] 14. 1的药物组合物,其中所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)以每单位重量所述口服剂型中含13%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐的量存在。

[0309] 15. 12的口服剂型,其中所述口服剂型是片剂。

[0310] 16. 15的口服剂型,其中所述片剂通过直接压片物理共混物或混合物提供。

[0311] 17. 16的口服剂型,其中所述物理共混物或混合物通过干法造粒过程提供。

[0312] 18. 2的口服剂型,其中所述聚合物以每单位重量所述口服剂型中含25-55%、35-45%、38-43%、40%重量的聚合物存在。

[0313] 19. 18的口服剂型,其中所述聚合物是沉淀抑制剂(例如,HPMC,例如,HPMCAS,例如,HPMCAS-HF)。

[0314] 20. 1的口服剂型,其还包含一种或多种填充剂(例如,微晶纤维素(例如,微晶纤维素PH 102,例如,Avicel PH 102);乳糖(例如,乳糖一水合物(例如,FastFlo 316)))。

[0315] 21. 20的口服剂型,其中所述填充剂以每单位重量所述口服剂型中含5-80%重量、10-70%重量、20-60%重量、30-60%重量、30-50%重量、42%重量的填充剂的量存在。

[0316] 22. 20的口服剂型,其中所述填充剂是两种填充剂的混合物。

[0317] 23. 22的口服剂型,其中一种填充剂是微晶纤维素PH 102(例如,Avicel PH 102)。

[0318] 24. 22的口服剂型,其中一种填充剂是乳糖一水合物(例如,FastFlo316)。

[0319] 25. 23或24的口服剂型,其中所述填充剂以每单位重量所述口服剂型中含10-30%重量、15-25%重量、20%重量的填充剂的量存在。

[0320] 26. 22的口服剂型,其中所述填充剂以相互之间1:1w/w比率存在。

[0321] 27. 1的口服剂型,其还包含崩解剂(例如,交联聚合物,例如,交联聚乙烯吡咯烷酮或交联维酮、羧甲基纤维素或交联羧甲基纤维素钠;改性淀粉,例如,羟基乙酸淀粉钠)。

[0322] 28. 27的口服剂型,其中所述崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。

[0323] 29. 27的口服剂型,其中所述崩解剂以每单位重量所述口服剂型中含0-5%重量、

1-5%重量、2.5-5%重量、3%重量的崩解剂的量存在。

[0324] 30. 1的口服剂型,其还包含润滑剂(例如,滑石、二氧化硅、脂肪,例如,硬脂酸镁)。

[0325] 31. 30的口服剂型,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0326] 32. 30的口服剂型,其中所述润滑剂以每单位重量所述口服剂型中含0.1-2%重量、0.2-1.5%重量、1%重量、0.5%重量的润滑剂的量存在。

[0327] 33.口服剂型,其包含:

[0328] VS-6063(例如,VS-6063或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其量为以干重计约5-50%重量,

[0329] 药学上可接受的填充剂(例如,微晶纤维素,例如,微晶纤维素PH 102,例如,Avicel PH102),其量为以干重计约10-30%重量,

[0330] 第二药学上可接受的填充剂(例如,乳糖,例如,乳糖一水合物,例如,FastFlo 316),其量为以干重计约10-30%重量,

[0331] 额外的药学上可接受的赋形剂(例如,沉淀抑制剂,例如,HPMC-AS,例如,HPMC-AS HF),其量为以干重计约25-55%重量,

[0332] 药学上可接受的崩解剂(例如,淀粉,例如,改性淀粉,例如,羟基乙酸淀粉钠),其量为以干重计约0-5%重量,和

[0333] 药学上可接受的润滑剂(例如,硬脂酸镁),其量为以干重计约0.1-2%重量。

[0334] 34. 33的口服剂型,其包含:

[0335] VS-6063(例如,VS-6063游离碱,或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其量为以干重计约10-15%重量,

[0336] 药学上可接受的填充剂(例如,微晶纤维素,例如,微晶纤维素PH 102,例如,Avicel PH102),其量为以干重计约15-25%重量,

[0337] 第二药学上可接受的填充剂(例如,乳糖,例如,乳糖一水合物,例如,FastFlo 316),其量为以干重计约15-25%重量,

[0338] 额外的药学上可接受的赋形剂(例如,沉淀抑制剂,例如,HPMC-AS,例如,HPMC-AS HF),其量为以干重计约35-55%重量,

[0339] 药学上可接受的崩解剂(例如,淀粉,例如,改性淀粉,例如,羟基乙酸淀粉钠),其量为以干重计约2.5-3.5%重量,和

[0340] 药学上可接受的润滑剂(例如,硬脂酸镁),其量为以干重计约0.2-1.5%重量。

[0341] 35. 33或34的口服剂型,其中所述口服剂型是压制的药物片剂或直接压制的药物片剂。

[0342] 36. 1的口服剂型,其中所述赋形剂是一种或多种粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)、共聚维酮)、其他共聚物(例如,包含聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺和聚醋酸乙烯酯(例如,Soluplus)))。

[0343] 37. 36的口服剂型,其中所述粘合剂包含两种粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)、共聚维酮)、其他共聚物(例如,包含聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺和聚醋酸乙烯酯(例如,Soluplus)))。

[0344] 38. 37的口服剂型,其中所述粘合剂以每单位重量所述口服剂型中含约37.5%重

量的粘合剂的量存在。

[0345] 39. 37的口服剂型,其中所述粘合剂以每单位重量所述口服剂型中含约25%重量的粘合剂的量存在。

[0346] 40. 20的口服剂型,其中所述填充剂是多元醇(例如,甘露醇-淀粉(例如,Pearlitol Flash)、甘露醇、山梨醇)。

[0347] 41.27的口服剂型,其中所述崩解剂是聚乙烯吡咯烷酮(例如,交聚维酮)。

[0348] 42. 27的口服剂型,其中所述崩解剂以每单位重量所述口服剂型中0-30%重量、5-25%重量、5-20%重量、5-15%重量、10%重量的崩解剂的量存在。

[0349] 43.口服剂型,其包含:

[0350] VS-6063(例如,VS-6063游离碱,或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其量为以干重计约10-15%重量,

[0351] 药学上可接受的赋形剂(例如,粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)、共聚维酮)),其量为以干重计约15-25%重量,

[0352] 第二药学上可接受的赋形剂(例如,粘合剂(例如,聚醋酸乙烯酯(例如,Soluplus))),其量为以干重计约15-25%重量,

[0353] 药学上可接受的填充剂(例如,例如,多元醇(例如,甘露醇-淀粉(例如,Pearlitol Flash))),其量为以干重计约30-40%重量,

[0354] 药学上可接受的崩解剂(例如,交聚维酮,其量为以干重计约5-15%重量,和

[0355] 药学上可接受的润滑剂(例如,硬脂酸镁),其量为以干重计约0.2-1.5%重量。

[0356] 44. 1的口服剂型,其中所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)以每单位重量所述口服剂型中含10%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐的量存在。

[0357] 45. 1的口服剂型,其中所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)以每单位重量所述口服剂型中含25%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐的量存在。

[0358] 46. 1的口服剂型,其中所述VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)以每单位重量所述口服剂型中含50%重量的VS-6063或其药学上可接受的盐的量存在。

[0359] 47. 16的口服剂型,其中所述物理共混物或混合物通过喷雾干燥分散法提供。

[0360] 48. 47的口服剂型,其中该方法提供固态分散体,其包含至少10%重量的(例如,10%、20%、25%、40%、50%或更多的)VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)。

[0361] 49. 47的口服剂型,其中该方法提供固态分散体,其包含10%重量的VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)。

[0362] 50. 47的口服剂型,其中该方法提供固态分散体,其包含25%重量的VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)。

[0363] 51. 47的口服剂型,其中所述分散体还包含聚合物基质(例如,HPMACS(例如,HPMCAS-H、HPMCAS-M)、HPMCP(例如,HPMCP-HP55、HPMCP-HP55S)、Methocel E3LV、PVP-VA、Soluplus、PVAP、Eudragit L100-55、Soluplus:PVP-VA混合物、Soluplus,HPMCAS(例如,

HPMCAS-H) 混合物。

[0364] 52. 51的口服剂型,其中所述分散体还包含聚合物,例如,聚合物基质(例如,聚甲基丙烯酸(例如,Eudragit L100-55))。

[0365] 53.口服剂型,其包含VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐),其用于治疗已经确诊为患有癌症疾病(例如,间皮瘤(例如,手术可切除的恶性胸膜间皮瘤)、三阴性乳腺癌、卵巢癌(例如,晚期卵巢癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC),例如,KRAS突变的NSCLC))、非血液型恶性肿瘤)的受试者。

[0366] 54.在有此需要的患者中治疗疾病的方法,该方法包括给药包含10-500mg VS-6063(例如,VS-6063游离碱)或其药学上可接受的盐(例如,VS-6063盐酸盐)的口服剂型,从而治疗该疾病。

[0367] 55. 54的方法,其中所述疾病为癌症疾病(例如,间皮瘤(例如,手术可切除的恶性胸膜间皮瘤)、乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌、卵巢癌(例如,晚期卵巢癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC),例如,KRAS突变的NSCLC))、非血液型恶性肿瘤)。

[0368] 56. 54的方法,其中所述给药与给药额外的药剂(例如,癌症治疗剂,例如,紫杉烷,例如,紫杉醇)组合进行。

[0369] 57.制备单位剂型的直接压制片剂的方法,其包括:

[0370] (a)按干重计的%重量混合(例如,掺合):

[0371] (i)按干重计5-50%重量的VS-6063;

[0372] (ii)赋形剂(例如,粘合剂,例如,聚合物,例如,沉淀抑制剂,例如,例如,HPMC,例如,HPMCAS,例如,HPMCAS-HF);和

[0373] (iii)至少一种选自填充剂、崩解剂和润滑剂的赋形剂;

[0374] 以形成压片粉末形式的VS-6063制剂,所述压片粉末能够被直接压成片剂;和

[0375] (b)压制在步骤(a)中制备的制剂以形成单位剂型的压制的VS-6063片剂。

[0376] 58. 57的方法,其中填充剂按干重计以30-60%重量的量存在。

[0377] 59. 57的方法,其中崩解剂按干重计以2.5-5%重量的量存在。

[0378] 60. 57的方法,其中润滑剂按干重计以0.5-2%重量的量存在。

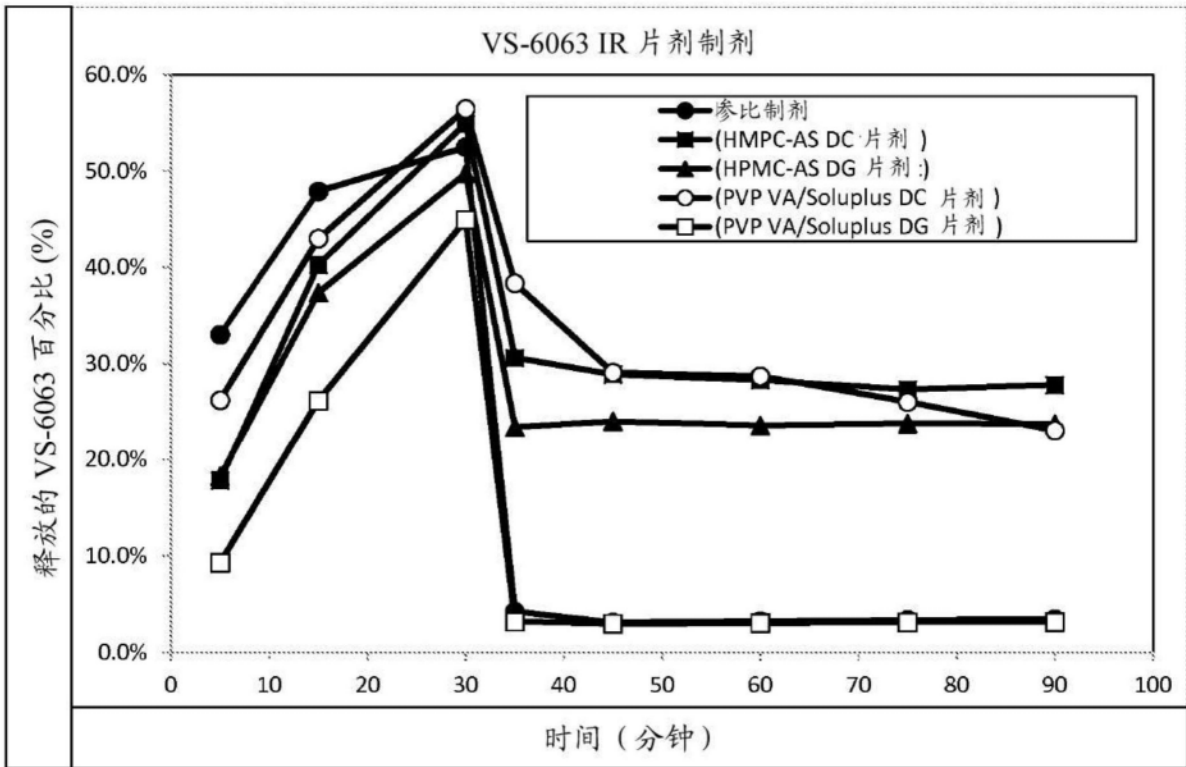


图1

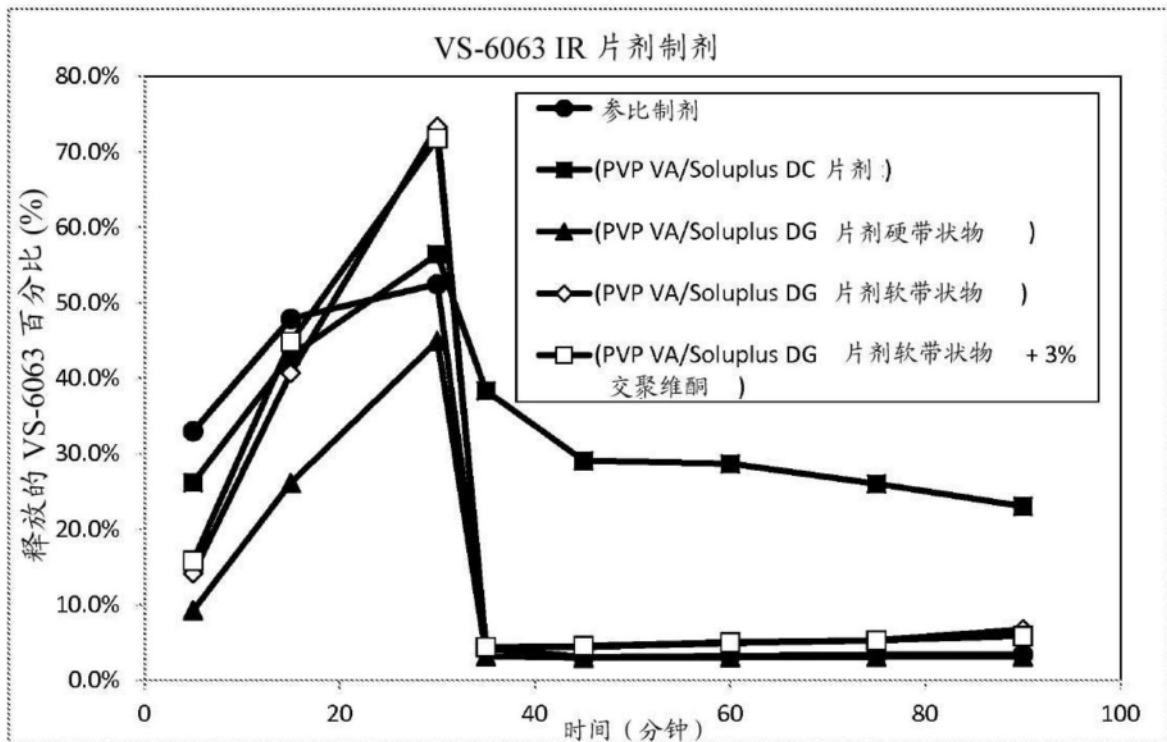


图2

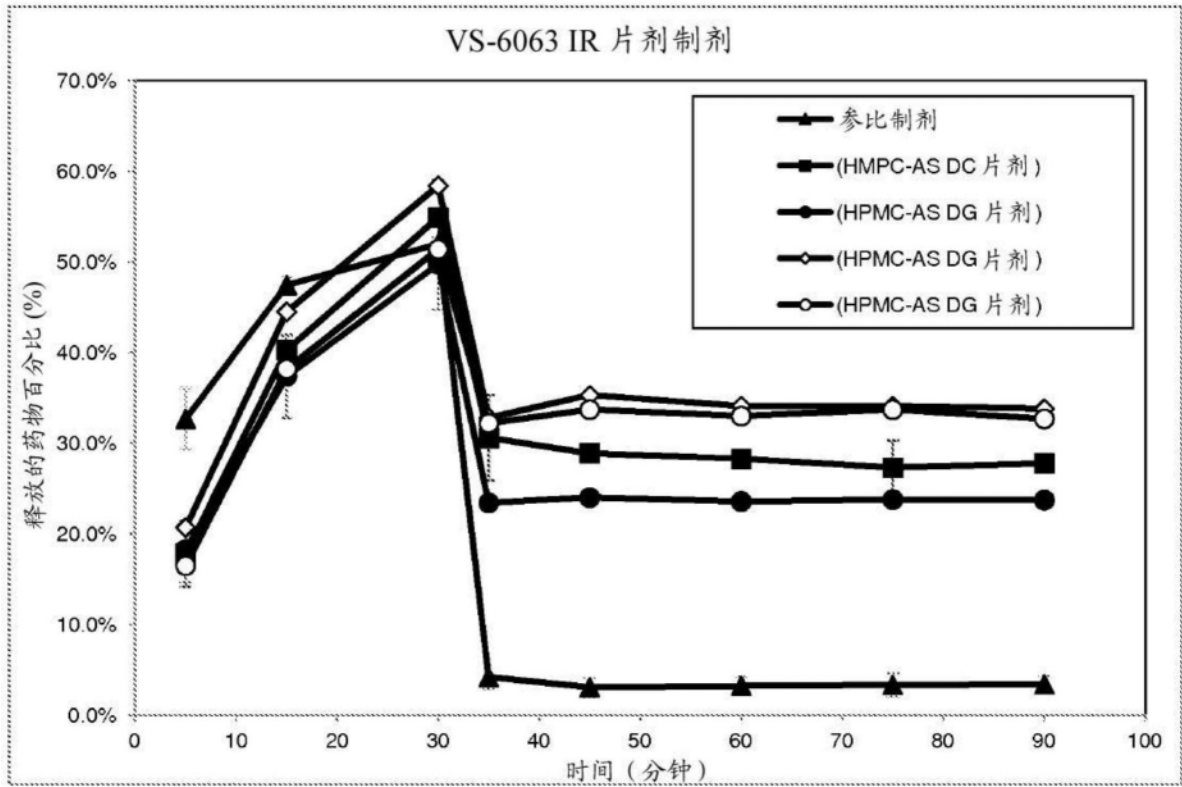


图3

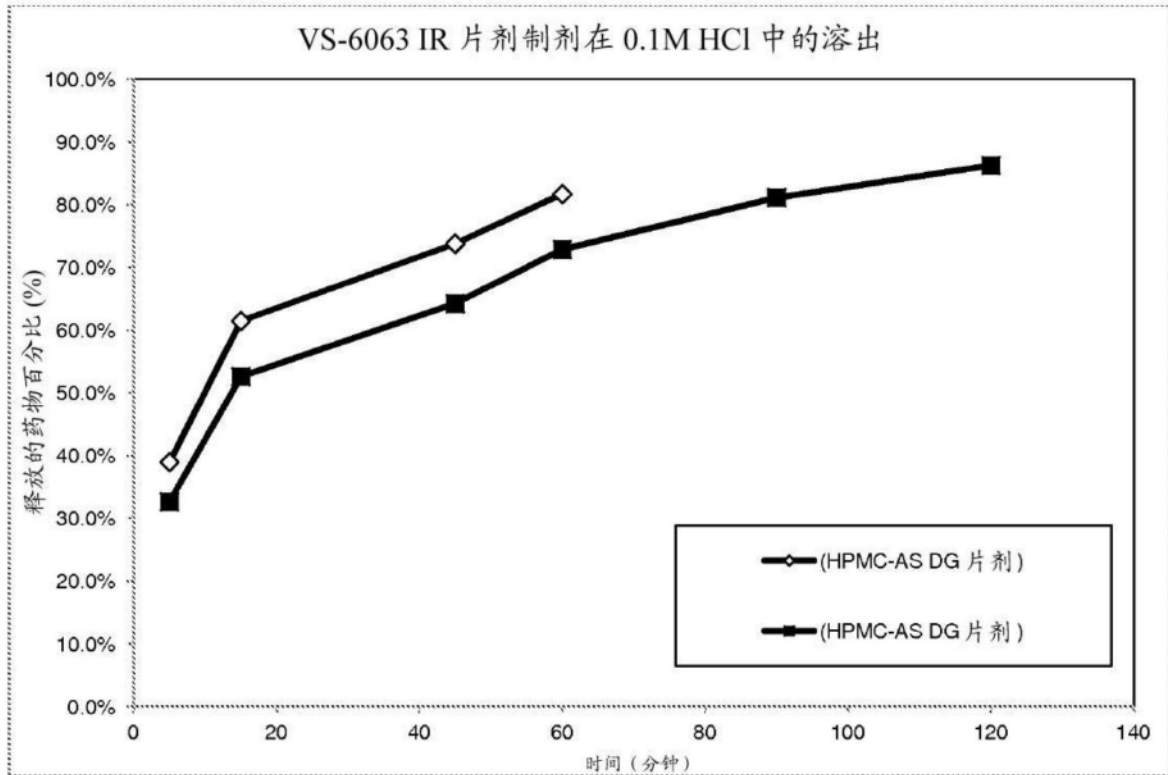


图4

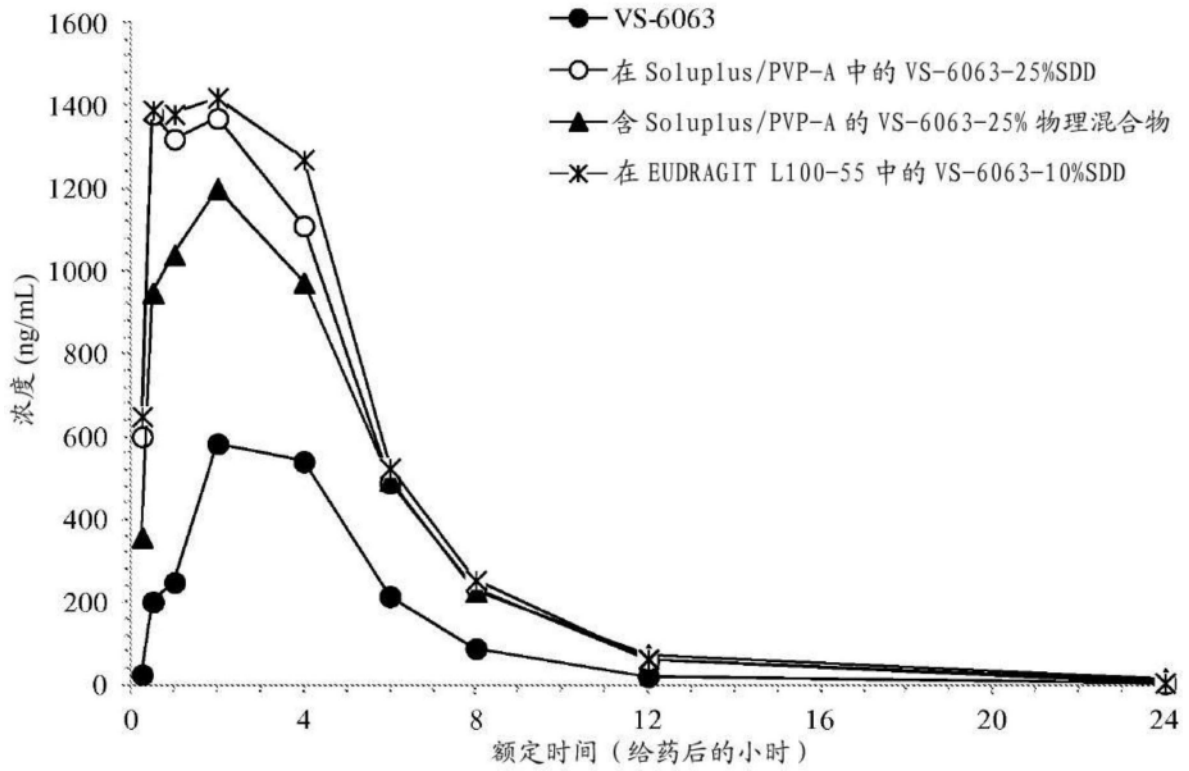


图5

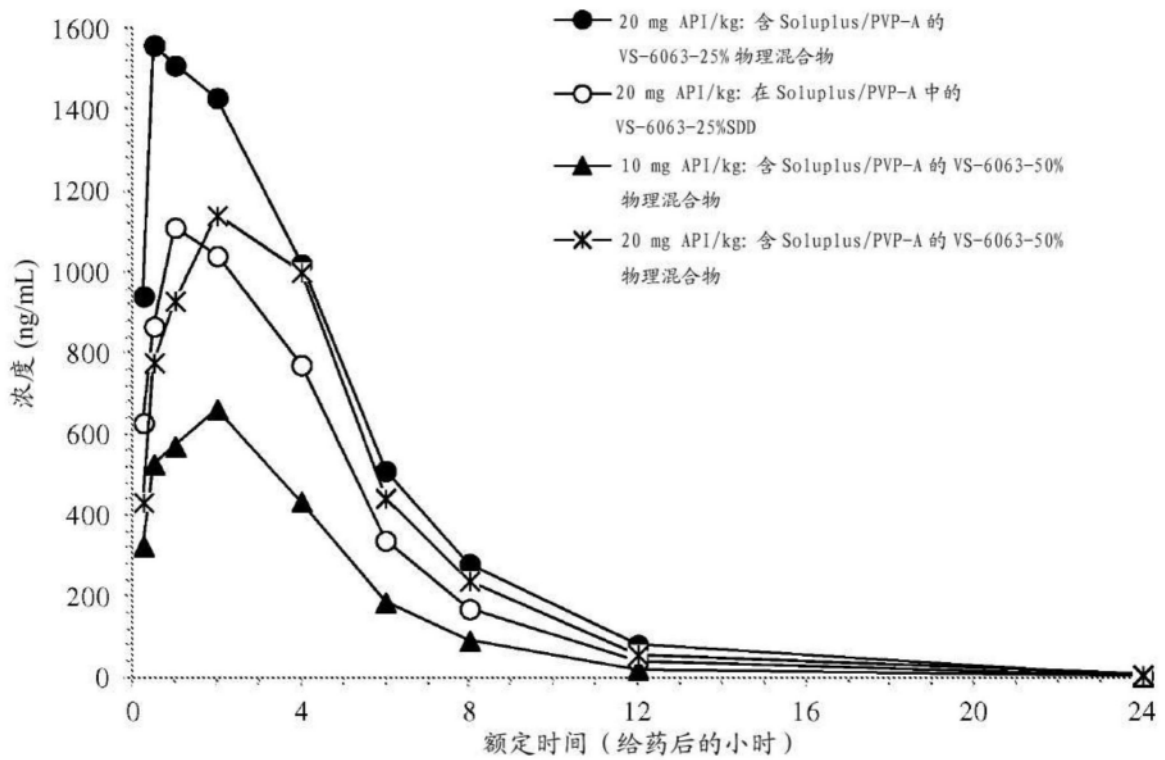


图6