



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110711188 A

(43)申请公布日 2020.01.21

(21)申请号 201910649595.6

A61P 35/00(2006.01)

(22)申请日 2013.01.22

(30)优先权数据

61/589,029 2012.01.20 US

(62)分案原申请数据

201380015319.5 2013.01.22

(71)申请人 德玛公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72)发明人 J·巴沙 S·杜恩 D·布朗

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.

A61K 31/336(2006.01)

A61K 31/047(2006.01)

权利要求书1页 说明书64页 附图11页

(54)发明名称

经取代的己糖醇类用于治疗恶性肿瘤的用途

(57)摘要

本发明涉及经取代的己糖醇类用于治疗恶性肿瘤的用途。使用二脱水半乳糖醇提供一种新颖的治疗方式以治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤。二脱水半乳糖醇作为烷化剂而作用于DNA上引起N⁷甲基化。二脱水半乳糖醇是对抑制癌症干细胞的生长有效并有抵抗耐替莫唑胺的肿瘤的活性；药物作用与于MGMT修复机制无关。

1. 一种将治疗有效量的选自由二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇和二溴卫矛醇所组成群组的经取代的己糖醇衍生物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗具有O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶驱动的抗性的恶性肿瘤。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述恶性肿瘤是多形性胶质母细胞瘤。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述恶性肿瘤的特征在于具有甲基化的启动子的MGMT基因。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述恶性肿瘤是对替莫唑胺具有抗性的多形性胶质母细胞瘤。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述经取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中,所述治疗有效量的二脱水半乳糖醇的剂量为约1mg/m²至约40mg/m²。

7. 根据权利要求5所述的用途,其中,所述治疗有效量的二脱水半乳糖醇是二脱水半乳糖醇导致脑脊液中二脱水半乳糖醇的浓度等于或大于5μM的量。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述经取代的己糖醇衍生物是通过选自由静脉内和口服所组成群组的途径给药。

经取代的己糖醇类用于治疗恶性肿瘤的用途

[0001] 本申请是申请号为201380015319.5,申请日为2013年1月22日,发明名称为“包括二脱水半乳糖醇和类似物的经取代的己糖醇类用于治疗包括多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的肿瘤疾病和癌症干细胞的用途”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 对照参考

[0003] 本申请案是主张由J.Bacha等人于2012年1月20日提交的美国临时申请案第61/589,029号的权益,并以“二脱水半乳糖醇用于治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的用途(Use of Dianhydrogalactitol to Treat Glioblastoma Multiforme and Medulloblastoma)”为题,其内容是以此参考方式全文并入本文中。

技术领域

[0004] 本申请是有关于二脱水半乳糖醇(DAG)和其类似物及衍生物用于治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的用途,以及适合供此用途的医药组成物。

背景技术

[0005] 多形性胶质母细胞瘤(GBM)为发生于人类的最常见且具侵略性的恶性原发性脑瘤(primary brain tumor)。多形性胶质母细胞瘤涉及神经胶细胞(glial cells);其占了全部功能性组织脑瘤案例中的52%和全部颅内肿瘤案例的20%。据估计于欧洲和北美地区,其发病频率为每100,000人中有2至3个案例。

[0006] 虽然有各式治疗方式,包括以开颅手术将所述肿瘤尽可能进行手术切除,并接着后续或同时进行化学辐射治疗、以贝伐单抗(bevacizumab)进行抗血管新生疗法(antiangiogenic therapy)、伽马刀放射手术(gamma knife radiosurgery)和以皮质类固醇进行症状管理(symptomatic management)多形性胶质母细胞瘤具有极差的预后。多形性胶质母细胞瘤患者的存活时间中位数为仅14个月。

[0007] 多形性胶质母细胞瘤的常见症状包括癫痫发作、恶心、呕吐、头痛和轻偏瘫(hemiparesis)。然而,由于涉及大脑颞叶和额叶,故多形性胶质母细胞瘤最普遍发生的单一症状为记忆、人格或神经系统功能的逐渐损伤。此种由多形性胶质母细胞瘤所引起的症状是高度取决于所述肿瘤部位和较低取决于其实际病理。所述肿瘤可快速开始产生症状,但偶尔也会无症状直到其达到极大的尺寸。

[0008] 多形性胶质母细胞瘤的病因大部分仍为未知。不知何故,多形性胶质母细胞瘤较常发作于男性。多数胶质母细胞瘤显示为散发性,没有任何显著的遗传倾向(genetic predisposition)。多形性胶质母细胞瘤与许多已知的致癌风险因子,包括饮食、抽烟和暴露于电磁场之间没有找到关联。有一些病毒性病因的建议可能为SV40(猿猴病毒40)或细胞肥大病毒(cytomegalovirus)。暴露于游离辐射亦可能和多形性胶质母细胞瘤间有一些关联。此外,有人提出聚氯乙烯的暴露和多形性胶质母细胞瘤之间的关联;工作场所中的铅暴露亦被建议为可能原因。脑瘤发病率和疟疾之间的关联建议了疟蚊,即携带疟疾的病原者,可能传输了病毒或其他多形性胶质母细胞瘤的致病因子。

[0009] 多形性胶质母细胞瘤亦相对较常见于年龄超过50岁的高加索人或亚洲人种,及已经患有可发展为更高恶性度肿瘤的低恶性度星状细胞瘤(astrocytoma)的患者中。此外,具有后述基因疾病之一者和多形性胶质母细胞瘤的较高发生率有关联:神经纤维瘤(neurofibromatosis)、结节性硬化症(tuberous sclerosis)、逢希伯-林道症(Von Hippel-Lindau disease)、李-佛美尼症候群(Li-Fraumeni syndrome)或塔可特氏症候群(Turcot syndrome)。

[0010] 多形性胶质母细胞瘤通常具有特征为存在被未分化细胞所包围的小面积的坏死组织。这些特征与血管增生的存在辨别不具有这些主要特征的这些源自第三级星状细胞瘤的恶性肿瘤。

[0011] 神经胶质母细胞瘤肿瘤有4种亚型(subtypes)。所谓的“典型”(“classical”)亚型中极大比例(97%)的肿瘤携有额外拷贝数的上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因,且多数此类肿瘤具有高于正常的EGFR表现,然而常于胶质母细胞瘤中发生突变的TP 53基因(其是一种具有大量抗癌活性的肿瘤抑制基因)则鲜少于此亚型中发生突变。相比而言,原神经亚型则的TP53基因和PDGFRA基因经常具有高的变异率,所述基因编码衍生自 α 型血小板的生长因子受体;以及1DH1基因,基因编码异柠檬酸去氢酶1。间叶(mesenchymal)亚型的特征为NF1基因(所述基因编码神经纤维瘤蛋白第一型(Neurofibromin type 1)中有高突变率或变异率所述和EGFR基因中的较少变异,且EGFR的表现小于其他亚型。

[0012] 多形性胶质母细胞瘤经常形成于大脑白质(cerebral white matter),生长快速且可在产生症状前就变得非常大。少于10%的多形性胶质母细胞瘤在低恶性星状细胞瘤或退行性星状细胞瘤(anaplastic astrocytoma)的退化之后形成较慢;此类肿瘤是所谓的继发性多形性胶质母细胞瘤(secondary GBM),且相对较常见于较年轻的患者。所述肿瘤可能延伸到脑膜和脑室壁而导致脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中不正常的高蛋白质含量(大于100毫克(mg)/公合(dL))以及为10至100个细胞(大多为淋巴球)的偶发的脑脊液细胞增多(pleocytosis)。存在于脑脊液中的恶性细胞鲜少扩散到脊髓或造成脑膜神经胶质瘤(meningeal gliomatosis);然而,超出中枢神经系统的多形性胶质母细胞瘤的转移极为罕见。约50%的多形性胶质母细胞瘤占据大脑半球多于一叶或为双边。此类型肿瘤通常起因于大脑且可能很少显示出传统渗透穿过胼胝体(corpus callosum),产生双边(蝴蝶状)的神经胶质瘤。所述肿瘤可根据出血量或坏死存在或所述肿瘤的年龄而呈现出各式外型。多形性胶质母细胞瘤的电脑断层扫描通常显示为非均质肿块,具有低密度(hypodense)中心和周围水肿的各式环状增强。来自肿瘤的肿块效应及周围水肿可能紧缩脑室及造成水脑症(hydrocephalus)。

[0013] 具有类似干细胞特性的癌细胞是发现于胶质母细胞瘤中。这可能是其可抵抗惯常治疗及其高复发率的一个原因。

[0014] 多形性胶质母细胞瘤在磁共振造影(Magnetic Resonance Imaging, MRI)上常存在典型特征,但此些特征并非只发生于多形性胶质母细胞瘤,而可能由其他病症造成。具体而言,当以磁共振造影观察时,多形性胶质母细胞瘤经常呈现环状增强病变(ring-enhancing lesion)。然而,其他病变,如脓肿、发生在中枢神经系统外的恶性肿瘤的转移、肿块样多发性硬化(tumefactive multiple sclerosis)或其他病症可能也具有相似外观。以电脑断层

或磁共振造影对疑似多形性胶质母细胞瘤的确诊需要立体定向活组织检验 (stereotactic biopsy) 或开颅进行肿瘤切除和病理上的确认。因为跟肿瘤的级数是依据所述肿瘤中最恶性的部分,活组织检验或大部分肿瘤切除可能导致所述肿瘤级数降低 (undergrading)。使用灌注磁共振造影的肿瘤血流影像和以磁共振频谱 (MR spectroscopy) 测量肿瘤代谢物浓度可能增加标准磁共振造影的价值,但病理学仍为多形性胶质母细胞瘤诊断的黄金标准。

[0015] 多形性胶质母细胞瘤的治疗极为困难,这是由于几个因素:(1) 所述肿瘤细胞对惯常疗法非常具有抗性;(2) 大脑对惯常疗法的损伤十分敏感;(3) 大脑具有十分有限的自我修复能力;以及(4) 许多治疗药物无法穿越血脑屏障以对肿瘤作用。症状疗法,包括皮质类固醇和抗痉挛剂的使用,是针对减轻症状及改善患者的神经系统功能。然而,此症状疗法对减缓所述肿瘤的进展毫无帮助,而若施以二苯乙内酰脲 (phenytoin),同时配合辐射治疗,可能导致实质上的副作用包括多形性红斑 (erythema multiforme) 和史蒂芬强生症候群 (Steven-Johnson syndrome)。

[0016] 通常施行姑息疗法 (palliative therapy) 是为了改善生活品质和为了达到较长的存活时间。姑息疗法可包括手术、辐射治疗或化学疗法。有最大无肿瘤切缘的最大可行切除是通常伴随着外加的辐射束和化学疗法执行。肿瘤的总切除量和优选地预后有关联。

[0017] 手术为胶质母细胞瘤治疗的第一阶段。多形性胶质母细胞瘤平均包含 10^{11} 个细胞,而手术后其可平均减少至 10^9 个细胞(减少了99%)。手术是用于取得病理诊断的切片、移除一些大肿块挤压脑部产生的症状、移除疾病在其继发性抗性辐射治疗和化学疗法之前、和为了延长存活时间。肿瘤移除的程度越大,则结果越佳。移除98%或更多的肿瘤已被证实相比于移除低于98%的肿瘤时,与显著较长和较健康的存活时间有关联。若所述手术是由荧光染料,已知为5-氨基酮戊酸所引导,则肿瘤的接近完全初次移除的机会可大幅增加。于诊断时,多形性胶质母细胞瘤细胞是广泛渗透于脑部,因此虽然“完全切除”全部的可见肿瘤,但多数患有多形性胶质母细胞瘤者,稍后仍于脑内接近原本的位置或在有一点距离的“卫星状病变”(“satellite lesions”)罹患复发肿瘤。其他方式,包括辐射,是用于手术后以试图抑制并减缓复发疾病。

[0018] 手术后,放射治疗是患有胶质母细胞瘤者最主要的治疗。于1970年代初期执行的关键临床试验显示,于303名多形性胶质母细胞瘤患者中随机实行放射或非放射治疗,那些接受放射者具有存活时间中位数为那些未接受放射者的二倍之多。后续的临床研究已尝试去建立手术后进行放射治疗的基础。平均而言,手术后的放射治疗可减少肿瘤尺寸至 10^7 个细胞。当与较精准和目标的三维空间顺型放射治疗比较时,全脑放射治疗并不会改善其结果。总放射剂量为60至65戈雷 (Gy) 时已被证实对治疗最佳。

[0019] 当相比于只有使用放射治疗时,于多形性胶质母细胞瘤中使用除了化学疗法之外的辐射治疗迄今已只有导致存活率低度改善。在治疗其他恶性肿瘤时,附加的化学疗法于辐射时已导致存活率有实质改进,但此仍尚未于多形性胶质母细胞瘤案例中证实。一种显示结果与辐射有关的药物是替莫唑胺 (temozolomide, TMZ)。TMZ加上辐射是现在多数多形性胶质母细胞瘤案例的标准疗法。TMZ似乎作用在于使所述肿瘤细胞对辐射变得敏感。

[0020] 然而, TMZ经常由于 O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶 (O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 酵素的催化活性导致产生的药物抗性而失效,所述酵素活性导致修复DNA分子中鸟嘌呤的 O^6 处的病变。

[0021] 此外,癌症干细胞(cancer stem cells,CSC)是抵抗治疗并引起复发的肿瘤亚群体。

[0022] 另外的治疗方法涉及单株抗体贝伐单抗的使用。然而,不如下于一些其他恶性肿瘤中,贝伐单抗的使用导致化学疗法的加强作用(potentiation),于多形性胶质母细胞瘤中,额外添加化学疗法使用贝伐单抗并不会改善单独使用贝伐单抗的结果。贝伐单抗减少脑部水肿和所致症状,而此可能来自所述药的益处是因其作用乃对抗水肿而非任何作用于对抗肿瘤本身。一些具有脑部水肿的患者并不实际上具有任何活性肿瘤残留,但反而发生水肿,乃为先前辐射治疗的晚发效应(late effect)。此类水肿是难与肿瘤所致的水肿辨别,而其皆可能同时存在。此二种水肿皆对贝伐单抗有反应。

[0023] 另外被提出的方法为基因转移。虽然基因转移疗法具有杀死癌细胞同时不伤害健康细胞的潜力,但此方法于其他疾病中仍受许多困难所扰,包括诱导其他种类恶性细胞的可能性和干扰免疫系统的功能。

[0024] 还有其他针对多形性胶质母细胞瘤提出的治疗方式,包括蛋白质疗法的使用,包括可溶性CD95-Fc融合蛋白APG 101;以肿瘤疫苗行免疫疗法;改变电场;及代谢疗法。这些治疗方式的价值仍有待测定。

[0025] 多形性胶质母细胞瘤中,自诊断后如不进行任何治疗,患者的存活时间中位数是3个月,但若经治疗后则通常存活1至2年。年纪越大(年龄大于60岁)则有越高的预后风险。经常因为脑部水肿或增加的颅内压(intracranial pressure)而导致死亡。

[0026] 好的初始卡诺斯基氏身体功能状态评估分数(Karnofsky Performance Score, KPS)和O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)基因的启动子的甲基化作用和较长的存活率有关联。可于神经胶质母细胞瘤中执行DNA试验,以测定MGMT基因的启动子是否被甲基化。即使在年龄小于50岁且KPS等于或高于90%的患者,5年存活率仅有14%。

[0027] 成神经管细胞瘤是高度恶性的源于小脑或后颅窝的原发脑瘤。其为最常见的恶性脑瘤之一,并比起成人,较高频率见于年龄小于20岁者。成神经管细胞瘤可能透过中枢神经系统扩散并经常转移至脑及脊髓中的不同位置。

[0028] 目前认为成神经管细胞瘤是由小脑干细胞引起,其被阻止分裂及分化成其正常的细胞种类。此解释了活组织检验中的不同组织病理学变异。血管周围伪花簇(perivascular pseudorosette)和荷模莱特氏(Homer-Wright)玫瑰花形伪花簇构造是成神经管细胞瘤最鲜明的特征,且其见于达半数的案例中。荷模莱特氏玫瑰花形是肿瘤细胞围绕着纤维状区域组成的伪花簇。并且,可看到典型的玫瑰花形为肿瘤细胞环绕中心腔(lumen)。分子遗传学揭示了于第17对基因体的远侧(distal)部分的遗传信号上的缺失,所述远侧的p53基因可能解释了这些未分化小脑细胞的致肿瘤性转化。成神经管细胞瘤亦见于戈林症候群(Gorlin syndrome)和塔可特氏症候群。已有提议指出JC病毒(多部脑白质病(multifocal leukoencephalopathy))的病因,可能涉及成神经管细胞瘤。

[0029] 成神经管细胞瘤的症状主要由于因第四脑室阻滞而增加的颅内压引起且主要为神经系统方面,伴随其他症状如呕吐也会发生。

[0030] 治疗由肿瘤最大部分切除开始。附加对整个神经轴(neuraxis)进行放射和化学疗法可能增加无病存活率。此组合可使大于80%案例达5年存活率成为可能。存在有促进结缔组织增生的主要特征,如形成结缔组织,提供了优选预后。若孩童是小于3岁、有不充分程度

的切除、或如有任何脑脊髓液、脊髓、小脑幕上 (supratentorial) 或全身性的扩散则预后较差。于2至4年之后续治疗中,放射治疗或化学疗法后失智是常见结果。增加的颅内压可以皮质类固醇或脑室腹膜分流术 (ventriculoperitoneal shunt) 所控制。

[0031] 目前,针对成神经管细胞瘤的化学疗法涉及洛莫司汀 (lomustine)、顺铂 (cisplatin)、卡铂 (carboplatin)、长春新碱 (vincristine) 或环磷酰胺 (cyclophosphamide) 的组合。另外的化学治疗剂维莫德吉 (vismodegib) (2-氯-N-(4-氯-3-吡啶-2-基苯基)-4-甲基磺基苯甲酰胺) 亦被提出可用于成神经管细胞瘤。

[0032] 成神经管细胞瘤的结果根据细胞遗传学亚群而有所不同。差的预后是与6q的取得或MYC或MYCN的扩增有关联。中等预后与17q或i (17q) 的取得而无6q的取得或MYC或MYCN的扩增有关联。相对好的预后与6q和17q平衡或6q缺失有关联。

[0033] 被诊断出成神经管细胞瘤的患者相较于一般人群中的相配者而言,有50倍可能死亡的机会。虽然于孩童中的5年存活率约72%,但于孩童中的20年存活率仅有51%。标准治疗的长期后遗症包括下视丘-脑垂体和甲状腺功能异常和智力损害;由这些疗法造成的激素和智力上的损伤会导致存活者显著的损害。

[0034] 因此,有需要针对多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤提出其提供增进的存活率并减少对存活患者的副作用和功能损伤的改进疗法。

[0035] 尤其有需要的治疗方式可以穿越血-脑屏障 (blood-brain barrier, BBB), 其可以抑制癌症干细胞 (CSC) 的生长和分裂以及可以避免因 O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶 (MGMT) 而失活。亦尤其有需要给患有此些恶性肿瘤者的带来增加的反应速率和改善生活品质的治疗方式。

发明内容

[0036] 使用经取代的己糖醇衍生物治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤提供了针对这些脑部的恶性肿瘤的改良疗法,其带来增加的存活率且本质上无副作用。一般而言,根据本发明可用于方法或组成物中的经取代的己糖醇类包括半乳糖醇类、经取代的半乳糖醇类、卫矛醇类 (dulcitol) 和经取代的卫矛醇类。通常,经取代的己糖醇衍生物是选自自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇 (dibromodulcitol) 和二溴卫矛醇衍生物组成的群组中。尤其优选的经取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇。所述经取代的己糖醇衍生物可作为与其他治疗方式一起使用针对这些恶性肿瘤。二脱水半乳糖醇是尤其适合这些恶性肿瘤的治疗,因为其可穿越血-脑屏障、因为其可抑制癌症干细胞的生长以及因为其可抵抗因 O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶 (MGMT) 造成的药物失活。所述经取代的己糖醇为患有多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤者的带来增加的反应速率并改善生活品质。

[0037] 二脱水半乳糖醇是一种引起DNA中的 N^7 甲基化的新颖烷化剂。具体而言,二脱水半乳糖醇使DNA中的鸟嘌呤残基的 N^7 位置甲基化。

[0038] 因此,本发明的一方面是一种针对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍生物的给药,增进效力和/或减少副作用的方法,包含步骤:

[0039] (1) 辨识至少一个与针对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍生物的给药的效力和/或副作用的出现有关联的因素或参数;以及

[0040] (2) 修改所述因素或参数以针对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍生物的给药,改良效力和/或减少副作用。

[0041] 通常,所述因素或参数是选自由下列各者所组成群组:

- [0042] (1) 剂量修改;
- [0043] (2) 给药途径;
- [0044] (3) 给药日程;
- [0045] (4) 使用指示;
- [0046] (5) 疾病阶段的选择;
- [0047] (6) 其他指示;
- [0048] (7) 患者选择;
- [0049] (8) 患者/疾病的表现型;
- [0050] (9) 患者/疾病的基因型;
- [0051] (10) 治疗前/后准备;
- [0052] (11) 毒性管理;
- [0053] (12) 药物动力学/药效学监测;
- [0054] (13) 药物组合物;
- [0055] (14) 化学敏化作用(chemosensitization);
- [0056] (15) 化学加强作用;
- [0057] (16) 治疗后患者管理;
- [0058] (17) 替代药物/疗法支持;
- [0059] (18) 原料药产品改良;
- [0060] (19) 稀释液系统;
- [0061] (20) 溶剂系统;
- [0062] (21) 赋形剂;
- [0063] (22) 剂型;
- [0064] (23) 剂量套组和包装;
- [0065] (24) 药物递输系统;
- [0066] (25) 药物共轭形式;
- [0067] (26) 化合物类似物;
- [0068] (27) 前驱药物;
- [0069] (28) 多重药物系统;
- [0070] (29) 生物治疗增效;
- [0071] (30) 生物治疗抗性调节;
- [0072] (31) 放射治疗增效;
- [0073] (32) 新颖的作用机转;
- [0074] (33) 选择性标靶细胞群体治疗剂。

[0075] 如上详述,通常所述经取代的己糖醇衍生物是选自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇衍生物组成的群组。优选地,所述经取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇。

[0076] 本发明的另一方面是一种针对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤使用经取代的己糖醇衍生物的次优给药药物治疗,增进效力和/或减少副作用的组成物,包含选自由下列各者所组成群组的替代方案:

[0077] (i) 治疗有效量的经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物,其中相比于未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增进的治疗效力或减少的副作用;

[0078] (ii) 组成物,包含:

[0079] (a) 治疗有效量的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物;以及

[0080] (b) 至少一种附加的治疗剂、受化学敏化作用影响的治疗剂、受化学药力加强作用影响的治疗剂、稀释剂、赋形剂、溶剂系统或药物递输系统,其中相比于未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述组成物针对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增加的治疗效力或减少的副作用;

[0081] (iii) 治疗有效量的被纳入剂型中的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物,其中相比于未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述被纳入剂型中的经取代的己糖醇衍生物、所述经改性的经取代的己糖醇衍生物、或所述经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增进的治疗效力或减少副作用;

[0082] (iv) 治疗有效量的被纳入剂量套组或包装中的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物,或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物,其中相比于未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述经取代的己糖醇衍生物、所述经改性的经取代的己糖醇衍生物、或所述经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物纳入剂量套组或包装中对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增进的治疗效力或减少的副作用;以及

[0083] (v) 治疗有效量的受到原料药产品改良影响的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物是,其中相比于未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述受到原料药产品改良影响的经取代的己糖醇衍生物、所述经改性的经取代的己糖醇衍生物、或所述经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增进的治疗效力或减少的副作用。

[0084] 如上详述,通常所述未经改性的经取代的己糖醇衍生物是选自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇衍生物组成的群组。优选地,所述未经改性的经取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇。

[0085] 本发明另一方面是一种治疗选自由多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤组成群

组的恶性肿瘤的方法,包含对罹患所述恶性肿瘤的患者给药治疗有效量的经取代的己糖醇衍生物的步骤。如上详述,所述经取代的己糖醇衍生物是选自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇衍生物组成的群组。优选地,所述经取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇。

[0086] 通常,当经取代的己糖醇为二脱水半乳糖醇时,所述二脱水半乳糖醇的治疗有效量是约1mg/平方公尺(m^2)至约40mg/ m^2 的剂量。优选地,所述二脱水半乳糖醇治疗有效量是约5mg/ m^2 至约25mg/ m^2 的剂量。其他剂量是如下述。

[0087] 通常,经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇,是藉由选自静脉内或口服方式所组成群组的途径给药。其他有可能的给药途径是如下述。

[0088] 所述方法可进一步包含给药治疗有效剂量的游离辐射的步骤。若被治疗的恶性肿瘤为多形性胶质母细胞瘤,所述方法可进一步包含给药治疗有效量的替莫唑胺、贝伐单抗或皮质类固醇的步骤。若被治疗的恶性肿瘤为成神经管细胞瘤,则所述方法可进一步包含给药治疗有效量的至少一种选自由洛莫司汀、顺铂、卡铂、长春新碱和环磷酰胺组成的群组化学疗法剂。

[0089] 所述方法可进一步包含给药治疗有效量的酪氨酸激酶抑制剂,如下所述。

[0090] 所述方法可进一步包含给药治疗有效量的上皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,如下所述。所述EGFR抑制剂可影响无论野生型的结合位置或突变的结合位置,包括其第三变异型,如下所述。

附图说明

[0091] 下述的发明将以此说明书、附加的权利要求及随附图式做为参考,以变得更容易被了解,其中:

[0092] 图1是显示所使用的三种多形性胶质母细胞瘤的细胞株及其对替莫唑胺(TMZ)的抗性程度以及其受0-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)基因的启动子甲基化的状态的图。

[0093] 图2A是图示显示随TMZ和二脱水半乳糖醇增加中的浓度而抑制多形性胶质母细胞瘤细胞株SF 188生长的情形(图中以“VAL”显示)(各二次实验)。于图2A中,(◆)代表TMZ的结果,而(■)代表二脱水半乳糖醇的结果。

[0094] 图2B是图示显示随TMZ和二脱水半乳糖醇增加中的浓度而抑制多形性胶质母细胞瘤细胞株U251生长的情形(各二次实验)。于图2B中(◆)代表TMZ的结果,而(■)代表二脱水半乳糖醇的结果。

[0095] 图2C是图示显示随TMZ和二脱水半乳糖醇增加中的浓度而抑制所述多形性胶质母细胞瘤细胞株T98G生长的情形(各二次实验)。于图2C中,(◆)代表TMZ的结果,而(■)代表二脱水半乳糖醇的结果。

[0096] 图3是显示使用于图2A、2B和2C中的三种细胞株的TMZ抗性和MGMT状态示意的图。

[0097] 图4是显示经5 μ M二脱水半乳糖醇处理7天后,抑制大于95%的多形性胶质母细胞瘤细胞株SF188细胞群落形成的照片。

[0098] 图5是显示二脱水半乳糖醇较TMZ更有效地抑制SF188细胞的生长,尤其对二次球体形成(secondary sphere formation)的图。

[0099] 图6A和图6B显示二脱水半乳糖醇完全抑制BT74癌症干细胞的二次神经球体形成并本质上抑制初次神经球体形成;显微照片是显示于上方,且显示其抑制程度的图是显示于所述显微照片的下方。

[0100] 图7是显示二脱水半乳糖醇比TMZ更能有效率地抑制SF188和DAOY细胞株的初次神经球体形成的图。DAOY是成神经管细胞瘤细胞株。

[0101] 图8是显示经5 μ M二脱水半乳糖醇处理7天后完全抑制成神经管细胞瘤细胞株DAOY细胞群落形成的照片。

[0102] 图9是显示BT74细胞并未对TMZ表现出显著的敏感性的图及比较性显微照片的图。

[0103] 图10是显示二脱水半乳糖醇对自BCCH新鲜分离出的原发成人多形性胶质母细胞瘤细胞的影响,显示出实质程度的抑制的图;而TMZ基本上对这些细胞不具影响。

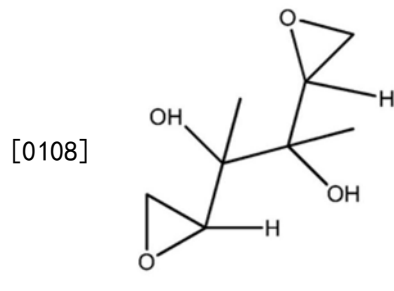
[0104] 图11是显示以TMZ和二脱水半乳糖醇的组合治疗对SF188细胞的影响,并显示神经球体形成的抑制的图组;其中TMZ加上二脱水半乳糖醇的组合提供了最大程度的抑制。

[0105] 图12是图组显示以TMZ和二脱水半乳糖醇的组合治疗对SF188细胞的影响,并显示细胞群落形成的抑制的图组;其中TMZ加上二脱水半乳糖醇的组合提供了最大程度的抑制。

具体实施方式

[0106] 二脱水半乳糖醇化合物已显示其对抑制多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 细胞和成神经管细胞瘤细胞的生长具有实质上的效力。在多形性胶质母细胞瘤的情况下,二脱水半乳糖醇已被证实在抑制多形性胶质母细胞瘤细胞生长上比起现在化学疗法中治疗多形性胶质母细胞瘤的替莫唑胺 (TMZ) 选择更为有效。如下详述,二脱水半乳糖醇可有效地穿越血-脑屏障,并有效地抑制癌症干细胞的生长。二脱水半乳糖醇的作用与MGMT修复机制中无关。

[0107] 二脱水半乳糖醇 (DAG) 的结构是显示于式 (I), 如下。



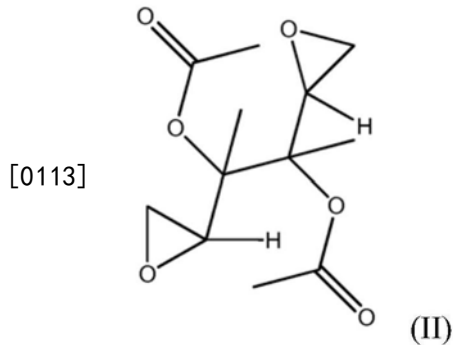
[0109] 如下详述,其他经取代的己糖醇可用于根据本发明的方法和组成物中。一般而言,可用于根据本发明的方法及组成物中的经取代的己糖醇包括半乳糖醇类、经取代的半乳糖醇类、卫矛醇类、和经取代的卫矛醇类,包括二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二溴卫矛醇、和其衍生物和类似物。通常,所述经取代的己糖醇衍生物是选自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇衍生物所组成的群组。优选地,所述经取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇。

[0110] 这些半乳糖醇类、经取代的半乳糖醇类、卫矛醇类、经取代的卫矛醇类是为烷化剂或烷化剂的前驱药物,如下进一步所讨论。

[0111] 亦于本发明的范畴内者为二脱水半乳糖醇,,例如,具有二个羟基中的一个或二个

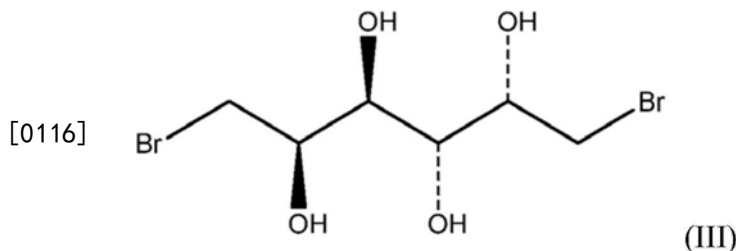
氢皆被低级烷基所置换；具有二个环氧环上依附的一或多个氢被低级烷基置换；或具有甲基存在于二脱水半乳糖醇中，并且依附在带有经由C₂-C₆低级烷基置换或经由如卤基取代的羟基的相同碳者，所述取代是藉由将甲基的氢以例如卤基置换。如本文所使用，并无进一步限定下，术语“卤基”指的是氟基、氯基、溴基或碘基之一。如本文此所使用，术语“低级烷基”并无进一步限定下，指的是C₁-C₆基，并包括甲基。除非有进一步限定，术语“低级烷基”可进一步限定，如“C₂-C₆低级烷基”其排除甲基。术语“低级烷基”否则指的是直链或有分支链的烷基。这些基团可视需要地，被进一步取代，如下所述。

[0112] 二乙酰基二脱水半乳糖醇的结构是显示于式 (II)，如下。



[0114] 亦于本发明的范畴内者为二乙酰基二脱水半乳糖醇的衍生物，例如具有乙酰基部分 (moiety) 的二个甲基部分中的一个或二个被C₂-C₆低级烷基所置换；所述二个环氧环上依附的一或二个氢皆被低级烷基置换；或具有甲基依附在带有经由低级烷基置换或经由如卤基取代的乙酰基的相同碳者，所述取代是藉由将氢以例如卤基置换。

[0115] 二溴卫矛醇的结构是显示于式 (III)，如下。二溴卫矛醇可藉由卫矛醇与氢溴酸在高温反应，接着将二溴卫矛醇结晶后产生。二溴卫矛醇的一些特性是叙述于N.E.Mischler等人所著“Dibromoducitol” *Cancer Treat. Rev.* 6:191-204 (1979)，是纳入本文作为参考。具体而言，二溴卫矛醇作为一种 α, ω -二溴化己糖醇，且二溴卫矛醇和其相似药物如二溴甘露醇和甘露醇迈乐宁 (mannitol myleran) 共同拥有许多相同的生化和生物特性。二溴卫矛醇成为二环氧化物的二脱水半乳糖醇的活化作用发生于活体内，且二脱水半乳糖醇可能代表药物主要的活性形式；这表示二溴半乳糖醇具有许多前驱药物的特性。藉由口服途径吸收二溴卫矛醇快速且相当完全。二溴卫矛醇已知对黑色素瘤 (melanoma)、乳房的淋巴肿瘤 (何杰金氏 (Hodgkins) 或非何杰金氏)、直肠癌和急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia) 具有活性，并显示对中枢神经系统白血病、非小细胞肺癌、子宫颈癌、膀胱癌和转移性血管外皮细胞瘤 (metastatic hemangiopericytoma) 有较低的发生率。



[0117] 亦包含于本发明的范畴内者为二溴卫矛醇的衍生物，例如具有羟基的一或多个氢被低级烷基置换，或溴基被其他卤基，如氯基、氟基或碘基置换。

[0118] 一般而言，对于作为二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半

乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇衍生物结构的部分者的饱和碳上的视需要的取代基,可使用下列取代基 C_6-C_{10} 芳基、包含1至4个选自氮、氧和硫的杂原子的杂芳基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、环烷基、氟、氨基(NR^1R^2)、硝基、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O_2)R$ 、 $-S(O_2)NR^1R^2$ 和 $-CONR^1R^2$,其可依序视需要经取代。可能视需要的取代基的进一步说明是提供如下。

[0119] 如上述于本发明的范畴内的视需要的取代基实质上不影响衍生物的活性或衍生物的安定性,尤其衍生物于水性溶液中的安定性。一些被用为视需要的取代基的常见基团的定义是提供如下;然而,只要针对视需要的取代基的化学和药理学需求被满足,则任何来自这些定义的基团的遗漏就不可被理解为此基团不能用作视需要的取代基。

[0120] 如本文所用的术语“烷基”指的是有1至12个碳原子的视需要经取代的无分支链、分支链或环状饱和烃基残基,或其组合;当未经取代时,所述烷基残基仅包含碳和氢。通常,无分支链或分支链饱和烃基残基是有1至6个碳原子,在本文中指的是“低级烷基”。当烷基为环状且包括一个环时,应理解烃基残基包括至少三个碳原子,其为形成一个环的最小数目。如本文所用术语“烯基”指的是具有一或多个碳-碳双键的无分支链、分支链或环状烃基残基。如本文所用术语“炔基”指的是具有一或多个碳-碳参键的无分支链、分支或环状烃基残基。关于“烯基”或“炔基”的使用,多重双键的存在无法产生芳香环。如本文所用的术语“羟基烷基”、“羟基烯基”和“羟基炔基”分别指的是包括一或多个羟基为取代基的烷基、烯基或炔基;如下详述,可视需要地包括更多的取代基。如本文所用术语“芳基”指的是具有众所皆知的芳香族化合物特性的单环或稠双环部分;实例包括苯基和萘基,其可视需要视需要经取代。如本文所用的术语“羟基芳基”指的是包含一或多个羟基的芳基作为取代基之芳基;如下进一步详述,可视需要地包括更多的取代基。如本文所用的术语“杂芳基”指的是具有芳香性的特性,并包括一或多个选自氧、硫和氮的杂原子的单环或稠双环系统。杂原子的夹杂允许了五员环以及六员环中的芳香性。通常的杂芳基系统包括单环 C_5-C_6 杂芳基,如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噁吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、三嗪基、四唑基、四嗪基和咪唑基,以及由这些单环杂芳基和一个苯环或任何单环杂芳基所形成 C_8-C_{10} 双环基团的稠双环部分,如吲哚基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并三唑基、异喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡啶吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、噌啉基和其他习知技术中已知的环状系统。任何特性的单环或稠双环系统,就遍及环状系统的非定域电子分布而言具有芳香性是包括在此定义内。此定义亦包括其至少直接依附至分子的剩余部分的环是具有芳香性特性的双环基团,包括为芳香族性的特性的非定域电子分布。通常所述环系统包含5至12员环原子,并至多达4个杂原子,其中那些杂原子是选自由氮、氧和硫所组成的群组。往往,所述单环杂芳基包含5至6员环原子,并至多达3个杂原子是选自由氮、氧和硫所组成群组中;往往,所述双环杂芳基包含8至10员环原子,并至多达4个杂原子是选自由氮、氧和硫所组成的群组中。杂芳基环状结构中的杂原子的数量和位置是依照众所皆知的芳香族性特性和安定性的限制,其中安定性需要所述杂芳基够稳定到在生理温度暴露于水中仍不被快速降解。如本文所用术语“羟基杂芳基”指的是包括一或多个羟基作为取代基的杂芳基;如下进一步详述,可视需要地包括更多取代基。如本文所用的术语“卤代芳基”和“卤代杂芳基”指的是芳香基和杂芳基分别经至少一个卤基取代,其中“卤基”指的是是选自由氟、氯、溴和碘所组成群组中的卤素,通常,所述卤素是选自由氯、溴和碘所组成的群组;如下详述,可视

需要地包含更多取代基。如本文所用的术语“卤烷基”、“卤烯基”和“卤炔基”指的是烷基、烯基和炔基分别经指少一个卤基取代,其中“卤基”指的是卤素是选自由氟、氯、溴和碘所组成的群组中,通常,所述卤素是选自由氯、溴和碘所组成的群组;如下详述,可视需要地包含更多取代基。

[0121] 如本文所用的术语“视需要经取代”是指该或该等被认为视需要经取代的特定基团可能不具有无氢取代基,或那或那些基团可能具有一或多个与产物分子的化学和药理活性一致的无氢取代基。若无另外说明,可能存在此类取代基存在的总数可和被描述的基团的未经取代形式的氢原子存在的总数相同;且较少于那些取代基的最大数者。在视需要的取代基接附的位置是透过双键,如羰基氧(C=O)的情况下,基团占了视需要的取代基所接附位置的碳原子的二个可用的价电子,所以可能包括的取代基总数根据可用原子价的数量而减少。如本文所用的术语“经取代”,无论是否用于“可视需要经取代”的部分或其他,当用于改性具体的基团、部分或原子团时,意思是其彼此的一或多个氢原子是各独立被相同或不同取代基置换。

[0122] 可用于取代这些具体基团、部分或原子团中的饱和碳原子的取代基包括,但不限于, $-Z^a$ 、 $=O^{\cdot}$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $=S^{-}$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、 $=NZ^b$ 、 $=N-OZ^b$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O)_2NZ^b$ 、 $-S(O)_2O^{-}$ 、 $-S(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2O^{-}$ 、 $-OS(O)_2OZ^b$ 、 $-P(O)(O^{-})_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^{-})$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^{-}$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^{-}$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)O^{-}$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$,其中 Z^a 是选自由烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基所组成的群组;各 Z^b 是独立为氢或 Z^a ;以及各 Z^c 是独立为 Z^b 或者所述二个 Z^c 可和氮原子一起键结形成一个4、5、6或7员环杂烷基环状结构,其可视需要地包括1至4个相同或不同的选自由氮、氧和硫所组成群组的杂原子。作为实例, $-NZ^cZ^c$ 是指包括 $-NH_2$ 、 $-NH$ -烷基、 $-N$ -吡咯啉基和 $-N$ -吗啉基,但不限于那些具体替代方案,并包括其他本领域中已知的其它替代方案。同理,作为另一实例,经取代的烷基是指包括-亚烷基-O-烷基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-环杂芳基、-亚烷基-C(O)OZ^b、-亚烷基-C(O)NZ^bZ^b和-CH₂-CH₂-C(O)-CH₃,但不限于那些具体替代方案,并包括其他本领域中已知的其它替代方案。所述一或多个取代基团和其所键结的原子一起可形成环状,包括,但不限于,环烷基和环杂烷基。

[0123] 同理,可用于取代具体基团、部分或原子团中的不饱和碳原子的取代基,包括,但不限于 $-Z^a$ 、卤基、 $-O^{-}$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^{-}$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O)_2O^{-}$ 、 $-S(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2O^{-}$ 、 $-P(O)(O^{-})_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^{-})$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^{-}$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^{-}$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 和 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$,其中 Z^a 、 Z^b 和 Z^c 是如上所定义。

[0124] 同理,可用于取代杂烷基和环杂烷基中的氮原子的取代基基团,包括,但不限于 $-Z^a$ 、卤基、 $-O^{-}$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^{-}$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O)_2O^{-}$ 、 $-S(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2O^{-}$ 、 $-P(O)(O^{-})_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)$

(O⁻)、-P(O)(OZ^b)(OZ^b)、-C(O)Z^b、-C(S)Z^b、-C(NZ^b)Z^b、-C(O)OZ^b、-C(S)OZ^b、-C(O)NZ^cZ^c、-C(NZ^b)NZ^cZ^c、-OC(O)Z^b、-OC(S)Z^b、-OC(O)OZ^b、-OC(S)OZ^b、-NZ^bC(O)Z^b、-NZ^bC(S)Z^b、-NZ^bC(O)OZ^b、-NZ^bC(S)OZ^b、-NZ^bC(O)NZ^cZ^c、-NZ^bC(NZ^b)Z^b和-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c,其中Z^a、Z^b和Z^c是如上所定义。

[0125] 本文所叙述的化合物可能包含一或多个掌性中心和/或双键,因此可能以立体异构物存在,如双键异构物(即,几何异构物,如E式和Z式)、镜像异构物或非镜像异构物。本发明包括各分离的立体异构物形式(如镜像纯异构物、所述E式和Z式异构物和其他视需要的立体异构物)以及的不同程度镜像纯度或E式和Z式的百分比的立体异构物混合物,包括消旋体混合物、非镜像异构物混合物和E式和Z式异构物混合物。因此,绘制本文的化学结构包括阐释的化合物的全部可能镜像异构物和立体异构物,包括立体异构物纯化形式(如几何纯化、镜像纯化或非镜像纯化)和镜像异构和立体异构混合物。镜像异构和立体异构混合物可使用熟悉本领域者所知悉的分离技术或镜像合成技术以解析其组成镜像异构物或立体异构物。本发明包括各分离的立体异构物形式以及不同程度镜像纯度的立体异构物混合物,包括消旋体混合物。其亦包含各式非镜像异构物。其他结构可能似乎描绘了具体的异构物,但此仅为了方便起见,并未有意将本发明限定于所阐释绘制的烯炔异构物。当化学名称未明确说明所述化合物的异构物形式时,其代表化合物的可能的异构物形式或那些异构物形式的混合物的任何一者。

[0126] 化合物亦可能以数种互变异构形式存在,而本文绘制的一种互变异构物仅为了方便起见,且亦应被了解包含显示形式的其他互变异构物。因此本文绘制的化学结构包含所阐释的化合物的全部可能的互变异构物。本文所使用的术语“互变异构物”指的是可以极轻易转变为另一种形式的异构物,因此些异构物可以同时存在处于平衡状态;依据安定性考虑,平衡状态可能强烈偏向互变异构物之一。例如,酮和烯醇是一种化合物的二种互变异构形式。

[0127] 如本文所用的术语“溶剂合物”是指因溶剂化作用形成的化合物(溶剂分子和溶质的分子或离子的结合),或其包含由溶质离子或分子(即,本发明的化合物)和一或多种溶剂分子所构成的聚集体。当水为溶剂时,对应的溶剂合即为“水合物”。水合物的例子包括,但不限于,半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、六水合物和其他含水的物种(species)。应被本领域具通常知识者了解的是本发明化合物的药学上可接受的盐类和/或前驱药物亦可能以溶剂合形式存在。溶剂合物是通常透过作为本发明化合物制备过程的部分的水合作用形成或藉由本发明的无水化合物自然吸湿形成。

[0128] 如本文所用的术语“酯类”是指其中分子中的任何-COOH官能基被-COOR官能基置换的本发明化合物的任何酯类,其中所述酯类的R部分是任何形成安定酯类部分的含碳基团,包括,但不限于,烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环烷基和其经取代的衍生物。本发明化合物的水解酯类是其羧基以水解酯类基团形式存在的化合物。此即,这些酯类是药学上可接受且可能于活体内被水解成其对应羧酸。

[0129] 除了上述取代基外,烷基、烯基和炔基可替代地或另外经C₁-C₈酰基、C₂-C₈杂酰基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈杂环基或C₅-C₁₀杂芳基取代,其各可视需要经取代。并且,另外当有形成具有5至8员环的能力的二个基团存在于相同或邻近的原子时,所述二个基团可视需要地和所述取代基团中的那或那些些其依附以形成此环的原子结合在一起。

[0130] “杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”和类似物是被定义相似于对应的烃基(烷基、烯基以及炔基),但术语“杂”指的是于其骨架残基中包含1至3个氧、硫或氮杂原子或其组合的基团;因此对应烷基、烯基和炔基中至少一个碳原子被特定杂原子置换以分别形成杂烷基、杂烯基和杂炔基。为了化学安定性的原因,亦应被理解除非另有指定,否则此类基团不包括多于二个连续杂原子,除了如于硝基或磺酰基中,侧氧基接在氮或硫上。

[0131] 当于此使用“烷基”时,包括环烷基和环烷基烷基,所述术语“环烷基”可于此用以描述藉由环状碳原子连接的环碳非芳香族基,以及“环烷基烷基”可于此被用以描述透过烷基键链基(linker)连接至所述分子的环碳非芳香族基。

[0132] 同理“杂环基”可以描述包含至少一个杂原子(通常选自氮、氧和硫)作为环成员且其藉由环原子连接至分子的非芳香族环状基,所述环原子可为碳(碳链结)或氮(氮链结);以及“杂环基烷基”可用于此以描述其透过键链基连接至其他分子的此基。所述杂环基可为完全饱和或部分饱和,但非芳香族。适合环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基的尺寸和取代基是与那些上述适合烷基者相同。所述杂环基通常包含1、2或3个杂原子,选自氮、氧和硫,作为环组成;以及所述氮或硫可经杂环系统中常见于那些原子的基团取代。如本文所用,这些术语亦包括包含一个或二个双键的环,只要所述接附的环非芳香族。所述经取代的环烷基和杂环基亦包括稠合至一个芳香环或杂芳基环的环烷基或杂环基环,其提供所述基团接附至环烷基或杂环基的点,而非至所述芳香基/杂芳基环上。

[0133] 如本文所用“酰基”含基团,包含烷基、酰基、炔基、芳基或芳基烷基原子团接附于羰基碳原子中的二可用原子价位置之一,而杂酰基指的是其中非羰基碳的至少一个碳是被选自氮、氧和硫的杂原子置换的对应的基团。

[0134] 酰基和杂酰基是键结至任何基团或分子,其是透过羰基碳原子的开放原子价连接。通常,它们为 C_1-C_8 酰基,其包括甲酰基、乙酰基、三甲基乙酰基和苯甲酰基,及 C_2-C_8 杂酰基,其包括甲氧基乙酰基、乙氧基羰基和4-吡啶甲酰基(4-pyridinoyl)。

[0135] 同理,“芳香基烷基”和“杂芳基烷基”指的是芳香和杂芳香环的系统透过键链基团如亚烷基,包括经取代或未经取代、饱和或未饱和、环状或非环状的键链基而键结至其接附点。通常所述键链基是 C_1-C_8 烷基。这些键链基亦可包括羰基,因此使它们能够提供取代基作为酰基或杂酰基部分。于芳基烷基或杂芳基烷基中的芳香或杂芳香环可经如上述用于芳基相同的取代基取代。优选地,芳香基烷基包括可视需要地经如以上定义用于芳基的取代基取代的苯基环和未经取代或经一或二个 C_1-C_4 烷基或杂烷基取代的 C_1-C_4 亚烷基,其中所述烷基或杂烷基可视需要地环化以形成环,如环丙烷、二噁戊烷(dioxolane)或杂氧环戊烷。同理,杂芳基烷基优选地包括 C_5-C_6 单环杂芳基其可视需要地经如上述通常于芳香基上的取代基取代和未经取代或经一或二个 C_1-C_4 烷基或杂烷基取代的 C_1-C_4 亚烷基,或其包括视需要经取代的苯环或 C_5-C_6 单环杂芳基和未经取代或经一或二个 C_1-C_4 烷基或杂烷基取代的 C_1-C_4 杂亚烷基,其中所述烷基或杂烷基可视需要地环化以形成环,如环丙烷、二噁戊烷或杂氧环戊烷。

[0136] 其中被描述为可视需要经取代的芳基烷基或杂芳基烷基时,所述取代基可位于基团的烷基或杂烷基部份上或位于所述基团的芳基或杂芳基部分上。所述视需要存在于所述烷基或杂烷基部分上的取代基通常与如上所述用于烷基者相同;所述可选择存在于所述芳香基或杂芳基部分上的取代基通常与如上所述用于芳基者相同。

[0137] 如本文所用的“芳基烷基”若为未经取代者,则为烃基,且以所述环和亚烷基或其相似键链基中的碳原子总数来描述。苯甲基是C₇-芳基烷基,而苯乙基则为C₈-芳基烷基。

[0138] 如上述的“杂芳基烷基”指的是包含是透过键链基附接的芳基的部分,其并与“芳基烷基”不同于所述芳基部分中至少一个环原子或所述键链基中的一原子是选自氮、氧和硫的杂原子。所述杂芳基烷基是根据本文环和键链基结合的原子总数,且其包括透过杂烷基键链基键链的芳基;透过烃基键链基,如亚烷基键链的杂芳基;以及透过杂烷基键链基键链的杂芳基。因此,例如C₇-杂芳基烷基会包括吡啶基甲基、苯氧基和N-吡咯基甲氧基。

[0139] 本文所使用的“亚烷基”指的是二价的烃基;因为其为二价,所以可以将二个其他基团键链在一起。通常,其指的是一(CH₂)_n—其中n为1至8且优选为1至4,虽然本文有指定,但亚烷基亦可经其他基团取代,且可为其他长度,并且开放的原子价不需要位于一链的相对末端。

[0140] 一般而言,包含于取代基内的任何烷基、烯基、炔基、酰基、或芳基或芳基烷基本身可视需要地经其他取代基取代。若这些取代基无另外的描述,则这些取代基的特性是与那些详述的关于原始取代基本身的特性相同。

[0141] 如本文所用的“氨基”指的是一NH₂,但若氨基是被描述为“经取代”或“可视需要经取代”,术语包括NR'R",其中各R'和R"是独立为氢,或为烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳基烷基,且那些烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳基烷基各自可视需要地经本文所述适合对应基团的取代基取代;所述R'和R"基团和其接附的氮原子可视需要地形成3至8员环,其可为饱和、未饱和或芳香族,且其包含1至3个是独立选自氮、氧和硫,作为环组成的杂原子,且其可视需要地经所述适合烷基的取代基取代,或若NR'R"为芳基,其可视需要地经如所述通常用于杂芳基的取代基取代。

[0142] 如本文所用,术语“碳环”、“碳环基”或“环碳基”指的是仅包含碳原子于环中的环状环,反之术语“杂环”或“杂环状”指的是包含杂原子的环。碳环基可为完全饱和或部分饱和,但非芳香基。例如,碳环基含环烷基。环碳基和杂环基结构含具有单环、双环或多环系统的化合物;以及此系统可混合芳香族、杂环基和碳环状环。混合的环系统是根据被所述描述的化合物的其他剩余部分接附的环叙述。

[0143] 如于此使用,术语“杂原子”指的是任何非碳或氢的原子,如氮、氧或硫。当其为链或环的骨架或基本骨干时,杂原子必须至少为二价,并通常选自氮、氧、磷和硫。

[0144] 如本文所用,术语“烷酰基”指的是烷基以共价键链至一个羰基(C=O)。术语“低级烷酰基”指的是烷酰基中的烷基部分为C₁-C₆。所述烷酰基的烷基部分可如上述视需要经取代。术语“烷酰基”可替代使用。同理,术语“烯酰基”和“炔酰基”指的是分别键链至羰基的烯基或炔基。

[0145] 如本文所用,术语“烷氧基”指的是烷基是共价地键链至氧原子;所述烷基可被视为置换了羟基中的氢原子。术语“低级烷氧基”指的是其中烷氧基中的烷基部分为C₁-C₆的烷氧基。烷氧基的烷基部分可如前述视需要经取代。如本文中使用的术语“卤代烷氧基”指的是其中烷氧基部分是经一或多个卤基取代的烷氧基。

[0146] 如本文所用,术语“磺基”指的是磺酸(—SO₃H)取代基。

[0147] 如本文所用,术语“胺磺酰基”(“sulfamoyl”)指的是有一S(O₂)NH₂结构的取代基,其中所述基团的NH₂部分的氮可视需要地经如前述的取代。

[0148] 如本文所用,术语“羧基”指的是—C(O)₂H结构的基团。

[0149] 如本文所用,术语“胺甲酰基”指的是—C(O)₂NH₂结构的基团,其中所述基团中NH₂部分的氮可视需要地经如前述的取代。

[0150] 如本文所用,术语“单烷基氨基烷基”和“二烷基胺烷基”指的是—Alk₁-NH-Alk₂和—Alk₁-N(Alk₂)(Alk₃)结构的基团,其中Alk₁、Alk₂和Alk₃指的是如前述的烷基。

[0151] 如本文所用,术语“烷基磺酰基”指的是—S(O)₂-Alk结构的基团,其中Alk指的是如前述的烷基。术语“烯基磺酰基”和“炔基磺酰基”类似地意指分别共价地键结至烯基和炔基的磺酰基。术语“芳香基磺酰基”指的是—S(O)₂-Ar结构的基团,其中Ar指的是如前述的芳基。术语“芳氧基烷基磺酰基”指的是—S(O)₂-Alk-O-Ar结构的基团,其中Alk是如前述的烷基且Ar是如前述的芳基。术语“芳基烷基磺酰基”指的是—S(O)₂-AlkAr结构的基团,其中Alk为如前述的烷基且Ar是如前述的芳基。

[0152] 如本文所用,术语“烷氧基羰基”指的是包括烷基的酯取代基,其中羰基碳是依附至分子的点。实例如乙氧基羰基,其为CH₃CH₂OC(O)—。同理,术语“烯氧基羰基”、“炔氧基羰基”和“环烷基羰基”指的是相似酯取代基,分别包括烯基、炔基或环烷基。同理,术语“芳氧基羰基”指的是酯取代基,包括芳基,其中所述羰基碳是依附至所述分子的点。同理,术语“芳氧基烷基羰基”指的是包括烷基的酯类取代基,其中所述烷基本身经芳氧基取代。

[0153] 取代基的其他组合是本领域中的已知者,并描述于,例如Jung等人的美国专利第8,344,162号中,其是纳入本文作为参考。例如,术语“硫羰基”和包括“硫羰基”的取代基的组合包括羰基,其中双键硫置换了所述基团中正常的双键氧。所述术语“亚烷基”和相似术语指的是烷基、烯基、炔基或环烷基,如所指定,其具有自单一碳原子移除以致于基团是以双键键结至基团的剩余部分的二个氢原子。

[0154] 有关改良于治疗上使用经取代的己糖醇衍生物的方面是描述如下,通常所述经取代的己糖醇衍生物是选自二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇衍生物所组成的群组,除非另有其他指定。优选地,经取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇,除非另有其他指定。于一些情况下,二脱水半乳糖醇的衍生物(如化合物类似物或前驱药物)为优选地,如下陈述。

[0155] 本发明一方面是藉由给药化合物的时间的改变、剂量调整剂控制所述化合物的代谢速率的使用、正常组织保护剂的使用和其他改变,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:输液日程的变动(如单次(bolus)静脉注射对持续输液);淋巴激素(例如,G-CSF、GM-CSF、EPO)的使用增加白血球数量以改良免疫反应或避免因骨髓抑制剂造成的贫血;或救援剂的使用,如针对5-FU治疗使用亚叶酸(leucovorin)或针对顺铂治疗使用硫代硫酸盐。针对用于多形性胶质母细胞瘤和神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:持续静脉输液数小时至数天;二周一给药大于5mg/m²/天的剂量;依照病人的耐受度自1mg/m²/天逐步调升剂量;以小于1mg/m²的剂量给药超过14天;使用咖啡因调节代谢;使用异烟酸酐(isoniazid)调节代谢;藉由单次方式自5mg/m²/天调升单一和多次剂量;口服剂量低于30或超过130mg/m²;口服剂量达40mg/m² 3天且接着进行18至21天的最低/恢复期;维持长时间(如21天)给予较低程度的剂量;给予较高

程度的剂量;给予最低/恢复期长于21天的剂量;给予使经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇于脑脊液中的浓度达到等于或大于5 μ M的程度的剂量;给予使脑脊液中达到细胞毒性的浓度的程度的剂量;或使用所述经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇作为单一细胞毒性剂。

[0156] 本发明另一方面是藉由改变给药化合物的途径,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:自口服改变途径成静脉给药,反之亦然;或特殊途径的使用如皮下、肌内、动脉内、腹膜内、病变内、淋巴管内(intralymphatic)、肿瘤内(intratatumoral)、鞘内(intrathecal)、囊内(intravesicular)、颅内。针对用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:每天给药;每周给药;每周给药,持续三周;每二周给药一次;每二周给药一次,持续三周,有1至2周休息期;间歇性增加剂量给药;或每天给药持续一周,持续多周。

[0157] 本发明又另一方面是藉由改变给药化合物于疾病的诊断/预后的阶段,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:针对不可切除的局部疾病使用化学疗法、使用预防剂以避免肿瘤转移扩散或抑制疾病发展至更恶性的阶段。针对用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇搭配血管新生抑制剂如癌思停(Avastin)(其是一种血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂),以预防或限制恶性细胞的扩散,尤其是于中枢神经系统中;使用经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇于新诊断出的疾病;使用经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇于复发的疾病;使用经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇于具抗性或难以治疗的疾病;或使用经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇于儿童期的胶质母细胞瘤。

[0158] 本发明又另一方面是藉由改变最适应或最能自化合物的使用而得益的患者类型,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:对年长患者使用儿科剂量、对肥胖患者改变剂量;共存疾病病症如糖尿病、肝硬化或其他可能独特运用所述化合物特征的病症的运用。对用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:具有疾病病症为有大量选自由组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase)和鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase)组成群组中的代谢酶的患者;对选自由血小板减少症和嗜中性球减少症所组成群组的有低敏性或高敏性的患者;不耐肠道毒性的患者;具有特征为选自由c-Jun、GPCR、信号传递蛋白、VEGF、前列腺特异性基因和蛋白激酶组成群组中的基因的过量表现或表现不足的患者;前列腺特异性基因和蛋白激酶;具有特征为针对多形性胶质母细胞瘤的EGFR带有多余基因拷贝数的患者;具有特征为至少一个选自由针对多形性胶质母细胞瘤的TP53、PDGFRA、IDH1和NF1组成群组中的基因中产生突变的患者;具有特征为MGMT基因启动子的甲基化或缺乏甲基化的患者;具有特征为第17对染色体的远侧部分(其位于针对成神经管细胞瘤的p53基因的远侧)的一或多个基因缺失的患者;针对神经管胚细胞瘤,具有特征为选自由(i) 6q的取得或MYC或MYCN的扩增、(ii) 17q或i(17q)的增加而无6q的取得或MYC或MYCN的放大、以及(iii) 6q和17q平衡或6q缺

失组成群组的特定细胞遗传学亚群的患者；具有特征为存在IDH1突变的患者；具有特征为出现野生型IDH1基因的患者；具有特征为出现1p/19q共缺失的患者；具有特征为MGMT的高度表现的患者；具有特征为MGMT的低度表现的患者；或具有特征为EGFR，包括，但不限于，EGFR第三变异型产生突变的患者。

[0159] 本发明又另一方面是藉由更精确辨识与患者的特定表现型有关联的所述患者对使用的所述化合物的耐受、和代谢和运用能力，以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括：诊断工具和套组的使用以较佳地描述患者的处理/代谢化学疗法剂的能力或患者对因潜在专一的细胞、代谢或器官系统表现型所造成毒性的敏感性。对用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括：诊断工具、诊对技术、诊断套组或诊断试验的使用以确认患者的特定表现型；测量选自自由组蛋白脱乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、jun基因产物的蛋白质和蛋白激酶组成群组的标记的使用；替代物测试；或对酵素状态的低剂量预测试。

[0160] 本发明另一方面是藉由更精确辨识与患者的特定基因型有关联的所述患者对使用的所述化合物的耐受、和代谢和运用能力，以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括：可取得并分析肿瘤或正常组织（神经胶质细胞或其他中枢神经系统细胞）的活组织检验样品以具体地调整适应或监测特定抗基因标靶的药物的使用；独特肿瘤基因表现式样的研究；或单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms, SNP）的分析，以增强效力或避免特定药物敏感的正常组织毒性。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括：诊断工具、技术、套组和试验以确认患者的特定基因型；基因/蛋白质表现晶片和分析；单核苷酸多态性评估；组蛋白脱乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、GPCR的、蛋白激酶、端粒酶或jun的单核苷酸多态性；代谢酵素和代谢产物的辨识和测量；TP53基因突变的测定；PDGFRA基因突变的测定；IDH1基因突变的测定；NF1基因突变的测定；EGFR基因的拷贝数的测定；MGMT基因启动子的甲基化状态的测定；细胞遗传学亚群分类（针对成神经管细胞瘤）的测定；藉由IDH1突变作为疾病特征的使用；藉由野生型IDH1作为疾病特征的使用；藉由1p/19q共缺失作为疾病特征的使用；藉由1p/19q共缺失不存在作为疾病特征的使用；藉由未MGMT基因的甲基化启动子区域作为疾病特征的使用；藉由甲基化MGMT基因的启动子区域作为疾病特征的使用；藉由MGMT的高度表现作为疾病特征的使用；或藉由MGMT低度表现作为疾病特征的使用。

[0161] 本发明又另一方面是藉由对患者于使用化学疗法剂之前或之后的专门准备，以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括：代谢酵素的诱导或抑制、敏感的正常组织或器官系统的具体保护。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤治疗的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括：秋水仙碱或类似物的使用；利尿剂如丙磺舒（probenecid）的使用；尿酸酶的使用；烟碱酰胺的非口服使用；烟碱酰胺的持续释放形式；聚二磷酸腺苷核糖聚合酶（Poly (ADP-Ribose) Polymerase）抑制剂的使用；咖啡因的使用；亚叶酸救援；感染控制；抗高血压药。

[0162] 本发明又另一方面是藉由附加药物或手术的使用以避免或减少潜在副作用或毒

性,而改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:使用止吐剂、使用止恶心剂、使用血液学支持剂以限制或避免嗜中性球减少症、贫血、血小板减少症、使用维生素、使用抗忧郁剂、使用针对性功能障碍的治疗和其他支持性技术。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:秋水仙碱或类似物的使用;利尿剂如丙磺舒的使用;尿酸酶的使用;烟碱酰胺的非口服使用;烟碱酰胺的持续释放形式;聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂的使用;咖啡因的使用;亚叶酸救援;别嘌呤醇(allopurinol)的持续释放形式的使用;别嘌呤醇的非口服使用;骨髓移植兴奋剂、血液、血小板注射、Neupogen、G-CSF;GM-CSF;疼痛管理;抗炎剂;液体;皮质类固醇;胰岛素控制药品;退热剂;止恶心治疗;止泻治疗;N-乙酰基半胱氨酸;或抗组织胺。

[0163] 本发明又另一方面是藉由监测给剂量后的药物量以使患者血浆中的药物量最大化、以监测毒性代谢物的生成,监测辅助药物就药物交互作用而言可能为有益或有害,而改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:药物血浆蛋白组合的监测和其他药物动力学或药效热力学变数的监测。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:药物血浆浓度的多重测定;血液或尿液中代谢产物的多重测定。

[0164] 本发明又另一方面是藉由运用组合可能提供比于效力或副作用控制的加乘或协同改良更多的特殊药物组合物,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:搭配使用拓扑异构酶(topoisomerase)抑制剂;搭配使用伪(fraudulent)核苷;搭配使用伪核苷酸;搭配使用胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;搭配使用信号传递抑制剂;搭配使用顺铂或铂类似物;搭配使用烷化剂如亚硝基尿素类(BCNU、格立得植入剂(Gliadel wafers)、CCNU、尼莫司汀(nimustine)(ACNU)、苯达莫司汀(bendamustine)(Treanda));搭配使用损伤DNA的位置与DAG不同的烷化剂(TMZ、BCNU、CCNU和其他烷化剂全部损伤DNA鸟嘌呤的O⁶,反之DAG则交联于N⁷);搭配使用单官能性烷化剂;搭配使用双官能性烷化剂;搭配使用抗微管蛋白剂;搭配使用抗代谢药物;搭配使用小蘗碱(berberine);搭配使用芹菜素(apigenin);搭配使用氨茶非特(amonafide);搭配使用秋水仙碱和类似物;搭配使用金雀异黄酮(genistein);搭配使用依妥普赛;搭配使用阿糖胞苷(cytarabine);搭配使用康波瑟辛(camptothecins);搭配使用长春花生物碱类(vinca alkaloids);搭配使用拓扑异构酶抑制剂;搭配使用5-氟嘧啶二酮(5-fluorouracil);搭配使用姜黄素(curcumin);搭配使用NF-κB抑制剂;搭配使用迷迭香酸(rosmarinic acid);搭配使用米托胍脞();搭配使用汉防己碱(tetrandrine);搭配使用TMZ;搭配使用生物疗法,如抗生素如癌思停(一种VEGF抑制剂)、立妥昔(Rituxan)、贺癌平(Herceptin)、尔必得舒(Erbitux);搭配使用上皮生长因子受体抑制剂;搭配使用酪氨酸激酶抑制剂;搭配使用聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂(PARP);或搭配使用癌症疫苗治疗。

[0165] 本发明又另一方面是藉由运用经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇作为化学敏化剂(其中当单独使用时,无观察到可测得的活性,而搭配其它药物组合时,观察到比

加乘或协同更多效力的改良),以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:作为化学敏化剂与拓朴异构酶组合;作为化学敏化剂与伪核苷组合;作为化学敏化剂与伪核苷酸组合;作为化学敏化剂与胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂组合;作为化学敏化剂与信号传递抑制剂组合;作为化学敏化剂与顺铂或铂类似物组合;作为化学敏化剂与烷化剂如BCNU、BCNU植入剂、Gliadel、CCNU、苯达莫司汀(Treanda)、或替莫唑胺(Temodar)组合;作为化学敏化剂与抗微管蛋白剂组合;作为化学敏化剂与抗代谢药物组合;作为化学敏化剂与小蘗碱组合;作为化学敏化剂与芹菜素组合;作为化学敏化剂与氨茶非特组合;作为化学敏化剂与秋水仙碱和类似物组合;作为化学敏化剂与金雀异黄酮组合;作为化学敏化剂与依妥普赛(etoposide)组合;作为化学敏化剂与阿糖胞苷组合;作为化学敏化剂与喜树碱类(camptothecins)组合;作为化学敏化剂与长春花生物碱类组合;作为化学敏化剂与拓朴异构酶抑制剂组合;作为化学敏化剂与5-氟嘧啶二酮组合;作为化学敏化剂与姜黄素组合;作为化学敏化剂与NF- κ B抑制剂组合;作为化学敏化剂与迷迭香酸组合;作为化学敏化剂与米托胍脲组合;作为化学敏化剂与汉防己碱组合;作为化学敏化剂与酪氨酸激酶抑制剂组合;作为化学敏化剂与EGFR抑制剂组合;或作为化学敏化剂与聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂组合。

[0166] 本发明又另一方面是藉由运用经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇作为化学加强剂(其中当单独使用时,观察到较小治疗活性,而与其他具疗效的独特药物结合时,观察到比加乘或协同更多药效的改良),以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用,。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:作为化学加强剂与拓朴异构酶组合;作为化学加强剂与伪核苷组合;作为化学加强剂与胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂组合;作为化学加强剂与信号传递抑制剂组合;作为化学加强剂与顺铂或铂类似物组合;作为化学加强剂与烷化剂如BCNU、BCNU植入剂、Gliadel或苯达莫司汀(Treanda)组合使用;作为化学加强剂与抗微管蛋白剂组合;作为化学加强剂与抗代谢药物组合;作为化学加强剂与小蘗碱组合;作为化学加强剂与芹菜素组合;作为化学加强剂与氨茶非特组合;作为化学加强剂与秋水仙碱和类似物组合;作为化学加强剂与金雀异黄酮组合;作为化学加强剂与依妥普赛组合;作为化学加强剂与阿糖胞苷组合;作为化学加强剂与喜树碱类组合;作为化学加强剂与长春花生物碱类组合;作为化学加强剂与拓朴异构酶抑制剂组合;作为化学加强剂与5-氟嘧啶二酮组合;作为化学加强剂与姜黄素组合;作为化学加强剂与NF- κ B抑制剂组合;作为化学加强剂与迷迭香酸组合;作为化学加强剂与米托胍脲组合;作为化学加强剂与汉防己碱组合;作为化学加强剂与酪氨酸激酶抑制剂组合;作为化学加强剂与EGFR抑制剂组合;或作为化学加强剂与聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂(PARP)组合。

[0167] 本发明又另一方面是藉由药物、治疗和诊断以允许使用化合物治疗患者的最大益处,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:疼痛管理、营养支持、止吐剂、止恶心治疗、抗贫血治疗、抗炎剂。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍

生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:搭配使用与疼痛管理有关联的治疗;营养支持;止吐;止恶心治疗;抗贫血治疗;抗炎剂;退热剂;免疫兴奋剂。

[0168] 本发明又另一方面是藉由使用另类治疗或方法的使用以增强效益或减少副作用,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:催眠;针灸;冥想;合成地或是透过萃取制作包括NF- κ B抑制剂(如小白菊内酯(parthenolide)、姜黄素或迷迭香酸)的草药;天然抗炎剂(包括大黄酸(rhein)、小白菊内酯);免疫兴奋剂(如于紫锥花(Echinacea)中可见的那些者);抗菌剂(如小檗碱);类黄酮类、异黄酮类和黄酮类(如芹菜素、三羟基异黄酮(genistein)、金雀异黄酮、6''-O-丙二酰基金雀异黄酮、6''-O-乙酰基金雀异黄酮、大豆黄素、黄豆苷(daidzin)、6''-O-丙二酰基黄豆苷、6''-O-乙酰基三羟基异黄酮、黄豆黄素(glycitein)、黄豆黄苷(glycitin)、6''-O-丙二酰基黄豆黄苷和6-O-乙酰基黄豆黄苷);应用肌肉动力学(applied kinesiology)。

[0169] 本发明又另一方面是藉由改变药物本体物质,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:盐类形成、均质结晶结构、纯化异构物。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:盐类形成、均质结晶结构、纯化异构物、增加的纯度、减少的残留溶剂、或降低的重金属。

[0170] 本发明又另一方面是藉由改变用以溶解和递输/呈现给药化合物的稀释剂,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:克列莫佛(Cremophor)-EL、对水难溶化合物的环糊精类。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用乳化剂、二甲亚砷、N-甲基甲酰胺(N-methylformamide,NMF)、二甲基甲酰胺(dimethylformamide,DMF)、二甲基乙酰胺(dimethylacetamide,DMA)、乙醇、苯甲醇;含葡萄糖的注射用水;克列莫佛、环糊精、PEG。

[0171] 本发明又另一方面是藉由改变使用或需要用以溶解的化合物以给药或进一步稀释的溶剂,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:乙醇、二甲基乙酰胺(DMA)。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用乳化剂、二甲亚砷、N-甲基甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙醇、苯甲醇;含葡萄糖的注射用水;克列莫佛、环糊精、PEG。

[0172] 本发明又另一方面是藉由改变为了适当给药方式而需要稳定和呈现化合物的材料/赋形剂、缓冲剂或防腐剂,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:甘露醇、白蛋白、EDTA、重亚硫酸钠、苯甲醇。用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用甘露醇、白蛋白、EDTA、重亚硫酸钠、苯甲醇、碳酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液。

[0173] 本发明又另一方面是藉由根据给药途径、效果的持续时间、需要的血浆浓度、暴露于副作用的正常组织和代谢酵素而改变潜在的所述化合物剂型,以改良用于多形性胶质母

细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用,。一般实例包括:锭剂、囊剂、局部凝胶、乳剂、贴片、栓剂。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用锭剂、囊剂、局部凝胶、乳剂、贴片、栓剂、冻干剂型充填剂剂(lyophilized dosage fills)。

[0174] 本发明又另一方面是藉由改变剂型、容器/密封系统、混合和制剂的准确性和呈现,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇剂于治疗上的使用。一般实例包括:棕色瓶以避免光线、特别包覆的瓶塞。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用棕色瓶以避免光线、以特别包覆的瓶塞以增加保质期安定性。

[0175] 本发明又另一方面是藉由使用递输系统以增进医药产品的潜在价值,如便利性、效果的持续时间、毒性减少,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:奈米结晶、生物可蚀解聚合物、脂质体、缓释可注射凝胶、微球体。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用奈米结晶、生物可蚀解聚合物、脂质体、缓释可注射凝胶、微球体。

[0176] 本发明又另一方面是藉由以共价键、离子键或氢键键结部分改变母化合物以改变药效、毒性、药物动力学、代谢或给药途径,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇以于治疗上的使用。一般实例包括:聚合物系统如聚乙二醇、聚乳酸、聚乙醇酸、氨基酸、胜肽类或多价键链基。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用聚合物系统如聚乙二醇、聚乳酸、聚乙交酯、氨基酸、胜肽或多价键链基。

[0177] 本发明又另一方面是藉由改变分子以使利用活性分子的变异体获得改良的药物表现(因于引导进入体内后,所述分子的部分裂解而显露出优选的活性分子),以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:酵素敏感酯质、二聚体、希夫碱(Schiff bases)。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用酵素敏感酯质、二聚体、希夫碱、吡哆醛(pyridoxal) 错合物、咖啡因错合物。

[0178] 本发明又另一方面是藉由使用附加化合物、生物剂(当其以适当方式给药时,将发生独特、且有效的影响),以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括:多重药物抗性抑制剂、专一性药物抗性抑制剂、选择性酵素的专一性抑制剂、信号传递抑制剂、修复抑制剂。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括:使用多重药物抗性抑制剂、专一性药物抗性抑制剂、选择性酵素的专一性抑制剂、信号传递抑制剂、修复抑制;有非重迭副作用的拓朴异构酶抑制剂。

[0179] 本发明又另一方面是藉由使用经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇作为敏化剂/加强剂而组合生物反应调节剂,以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤

的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括：使用作为敏化剂/加强剂而结合生物反应调节剂、细胞激素、淋巴激素、治疗抗体、反义疗法、基因疗法。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括：使用作为敏化剂/加强剂而组合生物反应调节剂；细胞激素；淋巴激素；治疗抗体；反义疗法，如癌思停、贺癌平、立妥昔和尔必得舒；基因疗法；核酶；RNA干扰；或疫苗。

[0180] 本发明又另一方面是藉由运用选择使用的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇以克服发展或对生物疗法有效率使用的完整抗性，以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括：肿瘤对生物反应调节剂、细胞激素、淋巴激素、治疗抗体、反义疗法、基因疗法效果的抗性。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括：使用对抗肿瘤对生物反应调节剂；细胞激素；淋巴激素；治疗抗体；反义疗法；如癌思停、立妥昔、贺癌平、尔必得舒疗法；基因疗法；核酶；RNA干扰；或疫苗影响的抗性。

[0181] 本发明又另一方面是藉由运用下述者与游离辐射、光照疗法、热疗法或射频产生疗法的搭配使用，以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。一般实例包括：缺氧细胞敏化剂(hypoxic cell sensitizers)、辐射敏化剂/保护剂、光敏剂、辐射修复抑制剂。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括：搭配使用游离辐射；搭配使用缺氧细胞敏化剂；搭配使用辐射敏化剂/保护剂；搭配使用光敏剂；搭配使用辐射修复抑制剂；搭配使用硫醇耗尽；搭配使用血管靶向的剂；搭配使用放射性种粒；搭配使用放射性核素；搭配使用放射标志抗体；搭配使用近接治疗(brachytherapy)。此有效是因为放射治疗几乎总是用于早期治疗多形性胶质母细胞瘤，且藉由组合辐射治疗与经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇，此放射治疗功效改良或发挥其协同效果的能力是显著的。

[0182] 本发明又另一方面是藉由测定各式作用机转、化合物的生物标靶以更佳了解及较精确以更佳利用分子的效用以使其利用最佳化，以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括：使用聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂；影响血管分布的剂；血管舒张剂；致癌性标靶的剂；信号传递抑制剂；EGFR抑制；蛋白质激酶C抑制；磷脂质脂解酶C的向下调控；jun的向下调控；组蛋白基因；VEGF；鸟氨酸脱羧酶；jun D；v-jun；GPCR；蛋白质激酶A；端粒酶；前列腺特定基因；蛋白激酶；组蛋白脱乙酰酶；以及酪氨酸激酶抑制剂。

[0183] 本发明又另一方面是藉由更精确地辨识和以化合物暴露那些选择的细胞群体，于其中化合物的效果可被运用至最大，尤其是对多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的肿瘤细胞，以改良用于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇于治疗上的使用。于多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的治疗的经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇的具体发明实例包括：使用于对抗辐射敏感细胞；使用于对抗辐射抗性细胞；或使用于对抗能量耗尽的细胞。

[0184] 因此,本发明一方面是针对治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍生物的给药,如二脱水半乳糖醇,改良功效和/或减少副作用的方法,其包含步骤:

[0185] (1) 辨识至少一个与针对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇的给药的效力和/或副作用的出现有关联的因素或参数;以及

[0186] (2) 修改所述因素或参数以针对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤的经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇,的给药改良效力和/或减少副作用。通常,所述因素或参数是选自由下列各者所组成群组:

- [0187] (1) 剂量修改;
- [0188] (2) 给药途径;
- [0189] (3) 给药日程;
- [0190] (4) 使用指示;
- [0191] (5) 疾病阶段的选择;
- [0192] (6) 其他指示;
- [0193] (7) 患者选择;
- [0194] (8) 患者/疾病的表现型;
- [0195] (9) 患者/疾病的基因型;
- [0196] (10) 治疗前/后准备;
- [0197] (11) 毒性管理;
- [0198] (12) 药物动力学/药效学监测;
- [0199] (13) 药物组合物;
- [0200] (14) 化学敏化作用;
- [0201] (15) 化学加强作用;
- [0202] (16) 治疗后患者管理;
- [0203] (17) 替代药物/疗法支持;
- [0204] (18) 原料药产品改良;
- [0205] (19) 稀释剂系统;
- [0206] (20) 溶剂系统;
- [0207] (21) 赋形剂;
- [0208] (22) 剂型;
- [0209] (23) 剂量套组和包装;
- [0210] (24) 药物递输系统;
- [0211] (25) 药物复合体形式;
- [0212] (26) 化合物类似物;
- [0213] (27) 前驱药物;
- [0214] (28) 多重药物系统;
- [0215] (29) 生物治疗增效;
- [0216] (30) 生物治疗对抗调节;

- [0217] (31) 放射治疗增效;
- [0218] (32) 新颖的作用机转;以及
- [0219] (33) 选择性标靶细胞群体治疗剂。
- [0220] 如上详述,一般于方法或组成物中可用的根据本发明的经取代的己糖醇衍生物,包括半乳糖醇、经取代的半乳糖醇、卫矛醇和经取代的卫矛醇,包括二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二溴卫矛醇、和其衍生物和类似物。通常,所述经取代的己糖醇是选自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇衍生物所组成的群组。优选地,所述经取代的己糖醇为二脱水半乳糖醇。
- [0221] 当改良是由剂量修改所致时,所述剂量修改可为,但不限于,至少一种选自由下列各者所组成群组的剂量修改:
- [0222] (a) 连续静脉输液持续数小时至数天;
- [0223] (b) 二周一次给药;
- [0224] (c) 大于 $5\text{mg}/\text{m}^2$ /天的剂量;
- [0225] (d) 依照病人的耐受度从 $1\text{mg}/\text{m}^2$ /天逐步调升剂量;
- [0226] (e) 使用咖啡因以调节代谢;
- [0227] (f) 使用异脲酸酐调节代谢;
- [0228] (g) 给药剂量的选择和间歇刺激;
- [0229] (h) 藉由单次方式从 $5\text{mg}/\text{m}^2$ /天调升的单一和多次剂量自;
- [0230] (i) 口服剂量低于 $30\text{mg}/\text{m}^2$;
- [0231] (j) 口服剂量超过 $130\text{mg}/\text{m}^2$;
- [0232] (k) 口服剂量达 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 3天且接着18至21天的最低/恢复期;
- [0233] (l) 维持长时间(如21天)给予较低程度的剂量;
- [0234] (m) 给予较高程度的剂量;
- [0235] (n) 给予最低/恢复期长于21天;
- [0236] (o) 给予一程度的剂量以使经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇于脑脊液(CSF)中的浓度达到等于或大于 $5\mu\text{M}$;
- [0237] (p) 给予一程度的剂量以使其于脑脊液中达到细胞毒性的浓度;以及
- [0238] (q) 或使用经取代的己糖醇衍生物,如二脱水半乳糖醇作为单一细胞毒性剂。
- [0239] 当改良是由给药途径所致时,所述给药途径可为,但不限于,至少一种选自由下列各者所组成群组的给药途径:
- [0240] (a) 局部给药;
- [0241] (b) 口服给药;
- [0242] (c) 缓释口服给药;
- [0243] (d) 鞘内给药;
- [0244] (e) 动脉内给药
- [0245] (f) 连续输液;
- [0246] (g) 间歇输液;
- [0247] (h) 静脉内给药,如静脉内给药30分钟;

- [0248] (i) 透过较长输液给药；
- [0249] (j) 透过静脉推注 (IV push) 给药；以及
- [0250] (k) 给药经取代的己糖醇衍生物，如二脱水半乳糖醇使其于脑脊液中达最大浓度。
- [0251] 当改良是由给药日程所致时，所述给药日程可为，但不限于，至少一种选自由下列各者所组成群组的给药日程：
- [0252] (a) 每日给药；
- [0253] (b) 每周给药
- [0254] (c) 每周给药，持续三周；
- [0255] (d) 二周给药一次；
- [0256] (e) 二周给药一次，持续三周，有1至2周休息期；
- [0257] (f) 间歇性追加剂量给药；以及
- [0258] (g) 每天给药持续一周持续多周。
- [0259] 当改良是由疾病阶段选择所致时，所述疾病阶段可为，但不限于，至少一种选自由下列各者所组成群组的疾病阶段：
- [0260] (a) 用于针对多形性胶质母细胞瘤的适当疾病阶段；
- [0261] (b) 用于针对成神经管细胞瘤的适当疾病阶段；
- [0262] (c) 用于新诊断的疾病；
- [0263] (d) 用于复发的疾病；
- [0264] (e) 用于具抗性或难以治疗的疾病；以及
- [0265] (f) 用于儿童期的胶质母细胞瘤。
- [0266] 当改良是由患者选择所致时，所述患者的选择可为，但不限于，至少一种选自由下列各者所组成群组的标准进行的患者选择：
- [0267] (a) 选择具有疾病病症特征为有大量选自由组蛋白脱乙酰酶和鸟氨酸脱羧酶组成群组的代谢酶的患者；
- [0268] (b) 选择对选自由血小板减少症和嗜中性球减少症所组成群组的病症有低敏性或高敏性的患者；
- [0269] (c) 选择不耐肠道毒性的患者；
- [0270] (d) 选择具有特征为选自由c-Jun、GPCR、信号传递蛋白、VEGF、前列腺特异性基因和蛋白激酶组成群组的基因的过量表现或表现不足的患者；
- [0271] (e) 选择具有特征为针对多形性胶质母细胞瘤的EGFR基因带有多余拷贝数的患者；
- [0272] (f) 选择具有特征为至少一种选自由针对多形性胶质母细胞瘤的TP53、PDGFRA、IDH1和NF1所组成群组的基因中产生突变的患者；
- [0273] (g) 选择具有特征为MGMT基因启动子的甲基化或缺乏甲基化的患者；
- [0274] (h) 选择具有特征为第17染色体的远侧部分 (其是位于p53基因的远侧) 有一或多个基因缺失的成神经管细胞瘤患者；
- [0275] (i) 针对成神经管细胞瘤，选择具有特征为选自由 (i) 6q的取得或MYC或MYCN的扩增、(ii) 17q或i (17q) 的取得而无6q取得或MYC或MYCN的扩增，以及 (iii) 6q和17q平衡或6q缺失所组成群组的特定细胞遗传学亚群的患者；

- [0276] (j) 选择具有特征为存在IDH1突变的患者；
- [0277] (k) 选择具有特征为存在野生型IDH1基因的患者；
- [0278] (l) 选择具有特征为存在1p/19q共缺失的患者；
- [0279] (m) 选择具有特征为不出现1p/19q共缺失的患者；
- [0280] (n) 选择具有特征为MGMT高度表现的患者；
- [0281] (o) 选择具有特征为MGMT低度表现的患者；以及
- [0282] (p) 选择具有特征为EGFR,包括,但不限于,EGFR第三变异型产生突变的患者。
- [0283] 细胞的原致癌基因c-Jun编码了一种蛋白质其与c-Fos的组合形成AP-1早期反应转录因子。此原致癌基因在转录中扮演关键的角色,并与影响转录和基因表现的大量蛋白质交互作用。其亦涉及形成一些组织的部分的细胞增殖和凋亡,包括子宫内膜的细胞和腺状上皮细胞(glandular epithelial cell)。G蛋白耦合受体(g-protein coupled receptor,GPCRs)为重要的信号传递受体。G蛋白耦合受体的超家族(superfamily)包括大量受体。这些受体为膜主体蛋白,特征为其氨基酸序列包含七个疏水结构域,被预测作为蛋白质的跨膜跨越区。它们于广范围的生物体中被发现,并由于其和异三聚体G蛋白的交互作用而涉及信号传输至细胞内部。它们对广范围的剂有反应,包括脂质类似物、氨基酸衍生物、小分子如肾上腺素和多巴胺、以及各式感觉刺激。许多已知的GPCR的特性是概述于S.Watson和S.Arkininstall所著的“The G-Protein Linked Receptor Facts Book”(Academic Press,London,1994),其是以参考方式纳入本文中。GPCR受体包括,但不限于,乙酰胆碱受体、 β -肾上腺素受体、 β_3 -肾上腺素受体受体、血清素(5-羟基色胺(5-hydroxytryptamine))受体、多巴胺受体、腺核苷受体、第二型血管收缩素受体、缓激肽(bradykinin)受体、抑钙素受体、抑钙素基因相关受体、大麻碱受体、胆囊收缩素受体、化学激活素受体、细胞激素受体、胃泌素受体、内皮素受体、 γ -氨基丁酸(GABA)受体、甘丙胺素受体、升糖素受体、谷氨酸盐受体、黄体激素受体、绒毛促性腺激素(choriogonadotrophin)受体、卵泡刺激激素受体、促甲状腺激素受体、性腺激素释放荷尔蒙受体、白三烯(leukotriene)受体、神经胜肽Y受体、类鸦片(opioid)受体、副甲状腺素受体、血小板活化因子受体、前列腺素类(前列腺素)受体、生长抑制素受体、促甲状腺素释放素受体、血管增压素和催产素受体。
- [0284] 上皮生长因子受体(EGFR)突变可与治疗剂如吉非替尼(gefitinib)的敏感性有关联,如J.G.Paez等人所著的“EGFR Mutations in Lung Cancer:Correlation with Clinical Response to Gefitinib”Science 304:1497-1500(2004)中所描述,其是以参考方式纳入本文中。EGFR中的一种与抗酪氨酸激酶抑制剂有关联的特定突变已知为EGRF第三变异型,其描述于C.A.Learn等人所著的“Resistance to Tyrosine Kinase Inhibition by Mutant Epidermal Growth Factor Variant III Contributes to the Neoplastic Phenotype of Glioblastoma Multiforme”Clin.Cancer Res.10:3216-3224(2004)中,其是以参考方式纳入本文中。EGFR第三变异型的特征在其一致且肿瘤特异性的来自胞外结构域的801碱基对的框内缺失(in-frame deletion),其分裂出密码子并于融合连接处产生新的甘氨酸。此突变编码具有组成活性的去氧胸苷激素的蛋白质,其增强了带有此突变的细胞的致肿瘤性。此突变的蛋白质序列是无性地表现于显著比例的胶质母细胞瘤,但在正常组织中则无。

[0285] 当改良由对患者或疾病表现型的分析所致时,所述对患者或疾病表现型的分析可为,但不限于,实施对患者或疾病表现型的分析方法是藉由选自由下列各者所组成群组的方法:

[0286] (a) 使用诊断工具、诊断技术、诊断套组或诊断试验以确认患者的特定表现型;

[0287] (b) 使用方法以测量选自由组蛋白脱乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、作为jun的基因产物的蛋白质和蛋白激酶的标志所组成的群组;

[0288] (c) 给替代化合物的剂量;以及

[0289] (d) 针对酵素状态的低剂量预测试。

[0290] 当改良是由对患者或疾病的基因型的分析所致时,所述对患者或疾病的基因型分析可为,但不限于,实施对患者或疾病的基因型分析方法是藉由选自由下列各者所组成群组的方法:

[0291] (a) 使用诊断工具、诊断技术、诊断套组或诊断试验以确认患者的特定基因型;

[0292] (b) 使用基因晶片;

[0293] (c) 使用基因表现分析;

[0294] (d) 使用单核苷酸多态性(SNP)分析;

[0295] (e) 测量代谢产物或代谢酵素的量;

[0296] (f) 测定PDGFRA基因的突变;

[0297] (g) 测定IDH1基因的突变;

[0298] (h) 测定NF1基因的突变;

[0299] (i) 测定EGFR基因的拷贝数;

[0300] (j) 测定MGMT基因启动子的甲基化状态;

[0301] (k) 测定细胞遗传学亚群分类(针对成神经管细胞瘤);

[0302] (l) 测定IDH1突变的存在;

[0303] (m) 测定野生型IDH1的存在;

[0304] (n) 测定1p/19q共缺失的存在;

[0305] (o) 测定1p/19q共缺失的不存在;

[0306] (p) 测定MGMT基因的未甲基化的启动子区域的存在;

[0307] (q) 测定MGMT基因甲基化的启动子区域的存在;

[0308] (r) 测定MGMT的高度表现的存在;以及

[0309] (s) 测定MGMT的低度表现的存在所组成群组中的方法。

[0310] 基因晶片的使用是描述于A.J.Lee和S.Ramaswamy所著的“DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care”于Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.Ginsburg&H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010),第七章,第73至88页中,其是以参考方式纳入本文中。

[0311] 当使用单核苷酸多态性(SNP)分析方法时,所述SNP分析可被实施于选自由组蛋白脱酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、前列腺特异性基因、c-Jun和蛋白激素所组成群组的基因。SNP分析是描述于S.Levy和Y.-H.Rogers所著的“DNA Sequencing for the Detection of Human Genome Variation”于Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.Ginsburg&H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010),第三章,第27至37

页,其是以参考方式纳入本文中。

[0312] 仍有其他基因体学技术,如拷贝数变异分析和DNA甲基化分析可使用。拷贝数变异分析是描述于C.Lee等人所著的“Copy Number Variation and Human Health”于Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.Ginsburg&H.F.Willard, eds.,Academic Press,Amsterdam,2010),第五章,第46至59页中,其是以参考方式纳入本文中。此方法针对多形性胶质母细胞瘤是尤其显著,因为EGFR拷贝数增加是与多形性胶质母细胞瘤的特定亚型有关联。DNA甲基化分析是描述于S.Cottrell等人所著的“DNA Methylation Analysis:Providing New Insight into Human Disease”于Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.Ginsburg&H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010),第六章,第60至72页,其是以参考方式纳入本文中。此方法针对多形性胶质母细胞瘤是尤其显著,因为针对多形性胶质母细胞瘤诊断随着MGMT基因的启动子的甲基化程度而有所改变。

[0313] 当改良是由治疗前/后准备所致时,所述治疗前/后准备可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组中的治疗前/后准备的方法:

[0314] (a) 使用秋水仙碱或其类似物;

[0315] (b) 使用促尿酸排泄剂(uricosuric);

[0316] (c) 使用尿酸酶;

[0317] (d) 非口服使用烟碱酰胺;

[0318] (e) 使用缓释剂型的烟碱酰胺;

[0319] (f) 使用聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂;

[0320] (g) 使用咖啡因;

[0321] (h) 使用亚叶酸救援;

[0322] (i) 感染控制;以及

[0323] (j) 使用抗高血压剂。

[0324] 促尿酸排泄剂包括,但不限于,丙磺舒、苯溴香豆酮(benzbromarone)和苯磺唑酮(sulfinpyrazone)。尤其优选的促尿酸排泄剂为丙磺舒。促尿酸排泄剂,包括丙磺舒,亦可具有利尿活性。

[0325] 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂是描述于G.J.Southan和C.Szabo所著的“Poly (ADP-Ribose) Inhibitors”,Curr.Med.Chem.10:321-240(2003)中,其是以参考方式纳入本文中,且包括烟碱酰胺、3-氨基苯甲酰胺(3-aminobenzamide)、经取代的3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮类和异喹啉-1(2H)-酮类、苯并咪唑类、吡啶类、吡嗪-1(2H)-酮类(phthalazin-1(2H)-ones)、喹啉酮类、异吡啶酮类、菲啶酮类和其他化合物。

[0326] 亚叶酸救援包含对已给药氨甲叶酸(methotrexate)的患者施予醛叶酸(folinic acid(亚叶酸))。亚叶酸为叶酸的还原型态,且避开二氢叶酸还原酶并修复造血功能。亚叶酸可由静脉内或口服给药。

[0327] 于一个替代方案中,其中治疗前/后是使用促尿酸排泄剂,所述促尿酸排泄剂为丙磺舒或其类似物。

[0328] 当改良是由毒性管理所致时,所述毒性管理可为,但不限于,选自由所组成群组的毒性管理方法:

- [0329] (a) 使用秋水仙碱或其类似物；
- [0330] (b) 使用促尿酸排泄剂；
- [0331] (c) 使用尿酸酶；
- [0332] (d) 非口服使用烟碱酰胺；
- [0333] (e) 使用缓释剂型的烟碱酰胺；
- [0334] (f) 使用聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂；
- [0335] (g) 使用咖啡因；
- [0336] (h) 使用亚叶酸救援；
- [0337] (i) 使用缓释剂型的别嘌呤醇；
- [0338] (j) 非口服使用别嘌呤醇；
- [0339] (k) 使用骨髓移植；
- [0340] (l) 使用血球兴奋剂；
- [0341] (m) 使用血液或血小板输液；
- [0342] (n) 给药选自由非尔司亭 (filgrastim) (Neupogen[®])、G-CSF和GM-CSF所组成群组的剂；
- [0343] (o) 应用疼痛管理技术；
- [0344] (p) 给药抗炎剂；
- [0345] (q) 给药液体；
- [0346] (r) 给药皮质类固醇；
- [0347] (s) 给药胰岛素管理用药；
- [0348] (t) 给药退热剂；
- [0349] (u) 给药止恶心治疗；
- [0350] (v) 给药止泻治疗；
- [0351] (w) 给药N-乙酰基半胱氨酸；以及
- [0352] (x) 给药抗组织胺。

[0353] 非尔司亭为粒细胞株刺激因子 (granulocytic colony-stimulating factor, G-CSF) 的类似物, 由重组DNA技术产生, 其是用于刺激粒细胞的增殖和分化并用于治疗嗜中性白血球减少; G-CSF可被用于相似的方法中。GM-CSF为颗粒球巨噬细胞株刺激因子, 并刺激干细胞产生颗粒球 (嗜酸性白血球、嗜中性白血球和嗜碱性球) 和单核球; 其给药是对预防或治疗感染有效。

[0354] 抗炎剂是本领域中众所周知, 并包括皮质类固醇和非类固醇抗炎剂 (non-steroidal anti-inflammatory agent, NSAID)。有抗炎活性的皮质类固醇包括, 但不限于, 氢皮质酮、皮质酮、二丙酸贝可皮质醇 (beclomethasone dipropionate)、贝皮质醇、迪皮质醇 (dexamethasone)、强体松 (prednisone)、乙酸甲基培尼皮质醇 (methylprednisolone)、特安皮质醇 (triamcinolone)、丙酮氟洛皮质醇 (fluocinolone acetonide) 和氟氢可体松 (fludrocortisone)。非类固醇抗炎剂包括, 但不限于, 乙酰水杨酸 (阿斯匹灵)、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁 (choline magnesium trisalicylate)、双水杨酸酯 (salsalate)、二氟苯水杨酸 (diflunisal)、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)、奥沙拉嗪 (olsalazine)、乙酰氨基酚 (acetaminophen)、吲哚美洛辛 (indomethacin)、舒林达酸 (sulindac)、妥美丁 (tolmetin)、

二克氯酚(diclofenac)、克妥洛(ketorolac)、异布洛芬(ibuprofen)、那普洛辛(naproxen)、氟白普洛芬(flurbiprofen)、凯妥普洛芬(ketoprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、奥沙普秦(oxaprozin)、迈菲那密酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸、匹洛西卡(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、奈布救痛(nabumetone)、罗菲可西保(rofecoxib)、塞来昔布(celecoxib)、艾克多雷特(etodolac)、尼美舒利(nimesulide)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、胺普芬(alminoprofen)、氨芬酸(amfenac)、安吡昔康(ampiroxicam)、阿扎丙宗(apazone)、阿拉洛芬(araprofen)、阿扎丙宗(azapropazone)、苳达酸(bendazac)、苯恶洛芬(benoxaprofen)、苳达明(benzydamine)、柏莫洛芬(bermoprofen)、苳哌立隆(benzpiperylon)、布氯酸(bromfenac)、布氯酸(bucloxic acid)、布马地宗(bumadizone)、布替布芬(butibufen)、卡布洛芬(carprofen)、西米考昔(cimicoxib)、桂美辛(cinmetacin)、吡罗昔康(cinnoxiam)、环氯茛酸(clidanac)、氯非宗(clofezone)、氯胺烟酸(clonixin)、氯吡酸(clopirac)、达布飞龙(darbufelone)、地拉考昔(deracoxib)、屈恶昔康(droxiam)、依尔替酸(eltenac)、因法来酸(enfenamic acid)、依匹唑(epirizole)、艾氟洛芬(esflurbiprofen)、乙柳酰胺(ethenzamide)、伊妥芬那迈(etofenamate)、依托昔布(etoricoxib)、联苯乙酸(elbinac)、芬布芬(fenbufen)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬克洛景(fenclozine)、芬度柳(fendosal)、芬替酸(fentiazac)、非普拉宗(feprazone)、非来那朵(filenadol)、氟洛布芬(flobufen)、氟非宁(florigenine)、氟舒胺(flosulide)、福禄必辛甲磺酸盐(flubichin methanesulfonate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟苯柳(flufenisal)、氟胺烟酸(flunixin)、氟诺洛芬(flunoxaprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟丙喹宗(fluproquazone)、呋罗芬酸(furofenac)、异丁芬酸(ibufenac)、艾瑞昔布(imrecoxib)、吲哚洛芬(indoprofen)、三苯唑酸(isofezolac)、伊索克酸(isoxepac)、伊素昔康(isoxicam)、利克飞龙(licofelone)、氯布洛芬(lobuprofen)、氯诺昔康(lomoxicam)、氯那唑酸(lonazolac)、洛索洛芬(loxaprofen)、诺马瑞席贝(lumaricoxib)、马布洛芬(mabuprofen)、米洛芬(mioprofen)、莫非布宗(mofebutazone)、莫苯唑酸(mofezolac)、苯吗比林(morazone)、奈帕芬胺(nepafanac)、尼氟灭酸(niflumic acid)、硝吩钠(nitrofenac)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、硝基那普洛仙(nitronaproxen)、奥帕诺辛(orpanoxin)、奥沙西罗(oxaceprol)、羟吲达酸(oxindanac)、欧斯匹拿(oxpinac)、羟基保泰松(oxyphenbutazone)、帕米格雷(pamicogrel)、帕西他沙(paracetasal)、帕瑞昔布(parecoxib)、帕沙米特(parsalmide)、培鲁比洛芬(pelubiprofen)、培美酸(pemedolac)、丁二苯吡唑二酮(phenylbutazone)、吡拉唑酸(pirazolac)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、水杨苷(salicin)、水杨基胺(salicylamide)、水杨基水杨酸(salicylsalicylic acid)、沙替格雷(satigrel)、舒多昔康(sudoxicam)、舒洛芬(suprofen)、他美辛(talmetacin)、他尼氟酯(talniflumate)、他唑非隆(tazofelone)、特丁非隆(tebufelone)、替尼达普(tenidap)、特若西卡(tenoxicam)、替泊沙林(tepoxalin)、泰普菲酸(tiaprofenic acid)、泰拉迈得(tiaramide)、替马考昔(tilmacoxib)、替诺立定(tinoridine)、硫平酸(tiopinac)、硫恶洛芬(tioxaprofen)、托芬那酸(tolfenamic acid)、三氟柳(triflusal)、吲哚美辛托品(tropesin)、熊果酸(ursolic acid)、伐地考昔(valdecoxib)、希莫洛芬(ximoprofen)、扎托洛芬(zaltoprofen)、齐多美辛()、和佐美酸

(zomepirac) 和其盐类、溶剂合物、类似物、同源物 (congeners)、生物电子等排体 (bioisosteres)、水解产物、代谢物、前驱物和前驱药物。

[0355] 皮质类固醇的临床使用是描述于 B.P.Schimmer 和 K.L.Parker 所著的 “Adrenocorticotropic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones” 于 Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics (L.L.Brunton, ed., 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006), 第 59 章, 第 1587 至 1612 页, 其是以参考方式纳入本文中。

[0356] 止恶心治疗包括, 但不限于, 安坦息吐 (ondansetron)、甲氧氯普胺 (metoclopramide)、普敏太定 (promethazine)、苯吡嗪 (cyclizine)、东莨菪碱 (hyoscine)、屈大麻酚 (dronabinol)、氯茶碱二苯安明 (dimenhydrinate)、二苯安明 (diphenhydramine)、羧乙基 (hydroxyzine)、美狄辛 (medizine)、多拉司琼 (dolasetron)、康您适强 (granisetron)、帕洛诺司琼 (palonosetron)、雷莫司琼 (ramosetron)、多潘立酮 (domperidone)、哈泊度 (haloperidol)、氯苯噻嗪 (chlorpromazine)、氟非那辛 (fluphenazine)、配非那静 (perphenazine)、缩辛酸普氯苯噻嗪 (prochlorperazine)、贝皮质醇 (betamethasone)、迪皮质醇 dexamethasone)、乐耐平 (lorazepam)、和硫乙哌丙嗪 (thiethylperazine)。

[0357] 止泻治疗包括, 但不限于, 迪芬诺西莱 (diphenoxylate)、迪芬诺新 (difenoxin)、乐必宁 (loperamide)、可待因 (codeine)、消旋卡多曲 (racecadotril)、欧克错晒 (octreoside)、和小檗碱。

[0358] N-乙酰基半胱氨酸是一种抗氧化剂并有粘液分解性质, 其亦可提供生物上易使用接受的硫。

[0359] 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂包括, 但不限于: (1) 如 Duncan 等人的美国专利第 8,338,477 号所述的四环霉素衍生物; (2) 如 Gerson 等人的美国专利第 8,324,282 号所述的 3,4-二氢-5-甲基-1(2H)-异喹啉、3-氨基苯甲酰胺、6-氨基烟碱酰胺和 8-羟基-2-甲基-4(3H)-喹啉酮; (3) 如 Yuan 等人的美国专利第 8,324,262 号所述的 6-(5H)-菲啶酮和 1,5-异喹啉二醇; (4) 如 Fujio 等人的美国专利第 8,309,573 号所述的 (R)-3-[2-(2-羟基甲基吡咯-1-基)乙基]-5-甲基-2H-异喹啉-1-酮; (5) 如 Vialard 等人的美国专利第 8,299,256 号所述的经 6-烯基-取代的 2-喹啉酮类、经 6-苯基烷基取代的 2-喹啉酮类、经 6-烯基取代的 2-喹啉酮类、经 6-苯基烷基取代的 2-喹啉酮类、经取代 6-环己烷基烷基取代的 2-喹啉酮类 (substituted 6-cyclohexylalkyl substituted 2-quinolinones)、经 6-环己烷基烷基取代的 2-喹啉酮类、经取代的吡啶酮类、经喹啉酮衍生物、吡嗪衍生物、喹啉二酮衍生物、和取代的 2-烷基喹啉酮衍生物; (6) 如 Mateucci 等人的美国专利第 8,299,088 号所述的 5-溴异喹啉; (7) 如 Gallagher 等人的美国专利第 8,227,807 号所述的 5-双-(2-氯乙基)氨基]-1-甲基-2-苯并咪唑丁酸、4-碘-3-硝基苯甲酰胺、8-氟-5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶因并 [5,4,3-cd] 吡啶-1(6H)-酮磷酸、和 N-[3-(3,4-二氢-4-侧氧基-1-吡嗪基)苯基]-4-吗啉丁酰胺甲磺酸盐; (8) 如 Branca 等人的美国专利第 8,268,827 号所述的吡嗪酮 (pyridazinone) 衍生物; (9) 如 Menear 等人的美国专利第 8,247,416 号所述的 4-[3-(4-环丙烷羰基-吡嗪-1-羰基)-4-氟苯甲基]-2H-吡嗪-1-酮; (10) 如 Xu 等人的美国专

利第8,236,802号所述的四氮杂非那烯-3-酮化合物(tetraazaphenalen-3-one);(11)如Zhu等人的美国专利第8,217,070号的2-经取代-1H-苯并咪唑-4-羧酰胺类;(12)如Van der Aa等人的美国专利第8,188,103号所述的经取代的2-烷基喹啉酮类;(13)如Penning等人的美国专利第8,183,250号所述的1H苯并咪唑-4-羧酰胺类;(13)如Jagtap等人的美国专利第8,119,654号所述的茛并异喹啉酮(indenoisoquinolinone)类似物;(14)如Chu等人的美国专利第8,088,760号所述的苯并噁唑羧酰胺类(benzoxazole carboxamides);(15)如Xu等人的美国专利第8,058,075号所述的二氮杂苯并[de]蒽-3-酮(diazabenz[de]anthracen-3-one)化合物;(16)如Wang等人的美国专利第8,012,976号所述的二氢吡啶并吡嗪酮类(dihydropyridophthalazinones);(17)如Jiang等人的美国专利第8,008,491号所述的经取代的氮杂吡啶类;(18)如Chua等人的美国专利第7,956,064号所述的稠合三环化合物;(19)如Gangloff等人的美国专利第7,928,105号所述的经取代的6a,7,8,9-四氢吡啶[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮类;以及(20)如美国专利第7,825,129号所述的噻吩并[2,3-c]异喹啉类,以上全部专利皆以参考方式纳入本文中。其他PARP抑制剂为本领域中已知者。

[0360] 当改良是由药物动力学/药效热力学的监控所致时,所述药物动力学/药效热力学的监控可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的方法:

[0361] (a) 血浆浓度的多重测定;以及

[0362] (b) 血液或尿液中至少一种代谢物的多重测定。

[0363] 通常,血浆浓度的测定或血液或尿液中至少一种代谢物的测定是由免疫分析实施。操作免疫分析的方法为本领域中所熟知,且包括放射免疫分析(radioimmunoassay)、ELISA(酵素结合免疫吸附分析法)、竞争性免疫分析法(competitive immunoassay)、使用侧流式检测片的免疫分析和其他分析方法。

[0364] 当改良是由药物组合物所致时,所述药物组合物可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组中的药物组合物:

[0365] (a) 搭配使用拓朴异构酶抑制剂;

[0366] (b) 搭配使用伪核苷;

[0367] (c) 搭配使用伪核苷酸;

[0368] (d) 搭配使用胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;

[0369] (e) 搭配使用信号传递抑制剂;

[0370] (f) 搭配使用顺铂或铂类似物;

[0371] (g) 搭配使用单官能性烷化剂;

[0372] (h) 搭配使用双官能性烷化剂;

[0373] (i) 搭配使用抗微管蛋白剂;

[0374] (j) 搭配使用抗代谢药物;

[0375] (k) 搭配使用小蘘碱;

[0376] (l) 搭配使用芹菜素;

[0377] (m) 搭配使用氨茶非特;

[0378] (n) 搭配使用长春花生物碱类;

[0379] (o) 搭配使用5-氟嘧啶二酮;

- [0380] (p) 搭配使用姜黄素；
- [0381] (q) 搭配使用NF- κ B抑制剂；
- [0382] (r) 搭配使用迷迭香酸；
- [0383] (s) 搭配使用米托胍脞；
- [0384] (t) 搭配使用汉防己碱；
- [0385] (u) 搭配使用VEGF抑制剂；
- [0386] (v) 搭配使用癌症疫苗；
- [0387] (w) 搭配使用EGFR抑制剂；
- [0388] (x) 搭配使用酪氨酸激酶抑制剂；以及
- [0389] (y) 搭配使用聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂。
- [0390] 拓朴异构酶抑制剂包括,但不限于,伊立替康 (irinotecan)、癌康定 (topotecan)、喜树碱 (camptothecin)、片螺素D (lamellarin D)、安吡啶 (amsacrine)、依妥普赛、依妥普赛磷酸盐、替尼泊苷 (teniposide)、杜萨鲁比辛 (doxorubicin) 和ICRF-193。
- [0391] 伪核苷包括,但不限于,阿糖胞苷 (cytosine arabinoside)、吉西他滨 (gemcitabine) 和氟达拉滨 (fludarabine);其他伪核苷是本领域中已知者。
- [0392] 伪核苷酸包括,但不限于,富马酸替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate) 和阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil);其他伪核苷酸是本领域中已知者。
- [0393] 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂包括,但不限于,雷替曲塞 (raltitrexed)、爱宁达 (pemetrexed)、诺拉曲特 (nolatrexed)、ZD9331、GS7094L、氟嘧啶二酮和BGC 945。
- [0394] 信号传导抑制剂是描述于A.V.Lee等人所著的“New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action:Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation”Clin.Cancer Res.9:516s (2003) 中,其是以参考方式全部纳入本文中。
- [0395] 烷化剂包括,但不限于,塩野义 (Shionogi) 254-S、醛磷酰胺 (aldophosphamide) 类似物、六甲密胺 (altretamine)、阿那昔酮 (anaxirone)、宝灵曼 (Boehringer Mannheim) BBR-2207、苯达莫司汀 (bendamustine)、貝斯叉布西 (bestrabucil)、布度钛 (budotitane)、涌永制药 (Wakunaga) CA-102、卡铂、卡氮芥 (carmustine) (BCNU)、奇浓-139、奇浓-153、氮芥苯丁酸 (chlorambucil)、顺铂、环磷酰胺、美国氰胺 (American Cyanamid) CL-286558、赛诺菲 (Sanofi) CY-233、塞布雷特 (cyplatate)、德固萨 (Degussa) D-19-384、住友制药 (Sumimoto) DACHP (Myr)₂、二苯基螺莫司汀 (spiromustine)、二铂细胞生长抑制剂、Erba偏端菌素 (distamycin) 衍生物、中外制药 (Chugai) DWA-2114R、ITI E09、依莫司汀 (elmustine)、厄巴蒙 (Erbamont) FCE-24517、雌氮芥 () 磷酸钠、福莫司汀 (fotemustine)、尤尼麦德 (Unimed) G-6-M、奇浓GYKI-17230、希蘇凡 (hepsulfam)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、异丙铂 (iproplatin)、洛莫司汀 (lomustine) (CCNU)、马磷酰胺 (mafosfamide)、氮芥苯丙氨酸 (melphalan)、二溴卫矛醇 (mitolactol)、尼莫司汀 (nimustine) (ACNU)、日本化药 (Nippon Kayaku) NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奥克赛铂 (oxaliplatin)、阿波將 (Upjohn) PCNU、泼尼莫司汀 (prednimustine)、Proter PTT-119、雷莫司汀 (ranimustine)、司莫司汀 (semustine)、葛兰素史克 (SmithKline) SK&F-101772、养乐多本社 (Yakult Honsha) SN-22、(spiromustine) 螺莫司

汀、田边制药 (Tanabe Seiyaku) TA-077、(tauromustine) 塔罗氮芥、替莫唑胺 (temozolomide)、替罗昔隆 (teroxirone)、四柏拉丁 (tetraplatin) 和三枚拉摩 (trimelamol), 如Chao等人的美国专利第7,446,122号中所叙述,其是以参考方式纳入本文中。具体而言,针对治疗多形性胶质母细胞瘤,可使用烷化剂如替莫唑胺 (temozolomide)、BCNU、CCNU和ACNU;这些烷化剂全部都对DNA的鸟嘌呤的O⁶造成损伤,而DAG在N⁷产生交联;一种替代物是因此使用DAG与对DNA造成和DAG不同位置损伤的烷化剂组合。所述烷化剂可为单官能性烷化剂或双官能性烷化剂。单官能性烷化剂包括,但不限于,如N.Kondo等人所著“DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways”J.Nucl.Acids doi:10.4061/2010/543531 (2010) 中所述的卡氮芥洛莫司汀、替莫唑胺和达卡巴嗪,其是以参考方式纳入本文中;单官能性烷化剂亦包括此等剂如甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯和N-甲基-N-亚硝基胍,如J.M.Walling和I.J.Stratford所著“Chemosensitization by Monofunctional Alkylating Agents”M Radiat.Oncol.Biol.Phys.12:1397-1400 (1986) 中叙述,其是以参考方式纳入本文中。双官能性烷化剂包括,但不限于,甲氮芥 (mechlorethamine)、氮芥苯丁酸、环磷酰胺、硫酸布他卡因 (busulfan)、尼莫司汀、carmustine、洛莫司汀、福莫司汀和双-(2-氯乙基) 硫化物 (N.Kondo et al. (2010), *supra*)。双官能性烷化剂的一个重要分类包括以DNA中鸟嘌呤的O⁶为标靶的烷化剂。

[0396] 抗微管蛋白剂包括,但不限于,长春花生物碱类、红豆杉烷类 (taxanes)、鬼臼毒素 (podophyllotoxin)、软海绵素B (halichondrin B) 和类软海绵素B (homohalichondrin B)。

[0397] 抗代谢物包括,但不限于:氨甲叶酸、爱宁达 ()、5-氟嘧啶二酮、卡培他滨 (capecitabine)、阿糖胞苷、吉西他滨 (gemcitabine)、6-巯醇嘌呤 (6-mercaptopurine) 和 pentostatin、alanosine、AG2037 (美国辉瑞公司 (Pfizer))、5-FU-二酮-纤维蛋白元 (5-FU-fibrinogen)、阿坎藜酸 (acanthifolic acid)、氨基噻二唑、布喹那钠 (brequinar sodium)、卡莫氟 (carmofur)、汽巴嘉基 (Ciba-Geigy) CGP-30694、环戊基胞嘧啶、阿糖胞苷硬脂酸磷、阿糖胞苷共轭物、礼来 (Lilly) DATHF、美林道 (Merrill-Dow) DDFC、去氮鸟嘌呤 (deazaguanine)、双去氧胞苷 (dideoxycytidine)、双去氧鸟苷 (dideoxyguanosine)、低斗克斯 (didox)、吉富制药 (Yoshitomi) DMDC、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、惠康 (Wellcome) EHNA、默克 (Merck&Co.) EX-015、法扎拉滨 (fazarabine)、氟尿苷 (floxuridine)、氟达拉滨磷酸盐 (fludarabine phosphate)、N-(2'-四氢呋喃基)-5-氟嘧啶二酮 (N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil)、第一制药 (Daiichi Seiyaku) FO-152、异丙基吡咯嗪 (isopropyl pyrrolizine)、礼来 LY-188011、礼来 LY-264618、美索苯沙平 (methobenzaprim)、氨甲叶酸、惠康 MZPES、正亚精胺 (norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、沃那兰伯特 (Warner-Lambert) PALA、吡曲克辛 (piritrexim)、普卡霉素 (plicamycin)、旭化成 () PL-AC、武田药品 (Takeda) TAC-788、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、噻唑呋林 (tiazofurin)、厄巴蒙 TIF、三甲曲沙 (trimetrexate)、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸蛋白激酶抑制剂、大鹏制药 (Taiho) UFT 和优你生 (uricytin)。

[0398] 小蘖碱具有抗生素活性并避免和抑制促发炎 (pro-inflammatory) 激酶和E-选择素 (E-selectin) 的表现,同时也增加脂联素 (adiponectin) 的表现。

[0399] 芹菜素是一种黄酮,其可反转环孢霉素 (cyclosporine) 的不良效果,且无论是单

独或是与糖类的衍生物,皆具有化学保护活性。

[0400] 氨茶非特为拓朴异构酶抑制剂和具有抗肿瘤活性的DNA嵌入剂。

[0401] 据信姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗缺血(anti-ischemic)、抗关节炎(anti-arthritic)和抗类淀粉蛋白(anti-amyloid)的特性且亦具有保肝活性。

[0402] NF- κ B抑制剂包括,但不限于,硼替佐米(bortezomib)。

[0403] 迷迭香酸为亦具有抗发炎活性的天然产生的酚类抗氧化剂。

[0404] 米托胍脲为透过S-腺苷基甲硫氨酸脱羧酶的竞争性抑制而多胺生合成的抑制剂S-腺苷基甲硫氨酸。

[0405] 汉防己碱具有化学结构6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基-1 β -柏巴曼(berbaman)且为钙离子通道阻断剂,其具有抗炎、免疫和抗过敏的效果,同时也具有和奎宁定(quinidine)类似抗心律不整的影响。其已从粉防己(*Stephania tetrandra*)和其他亚洲的草药中分离出来。

[0406] VEGF抑制剂包括贝伐单抗(癌思停),其是VEGF的单株抗体、伊曲康唑(itraconazole)和苏拉明();以及巴马司他(batimastat)和马立马司他(marimastat)(其为基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)的抑制剂)和大麻碱类和其衍生物。

[0407] 正在发展癌症疫苗。通常,癌症疫苗是根据出现在癌细胞而不出现在正常细胞的蛋白质或一些蛋白质的免疫反应。癌症疫苗包括针对转移性荷尔蒙抵抗性前列腺癌的Provenge;针对肾脏癌的Oncophage;针对肺癌的CimaVax-EGF;MOBILAN;针对Her2/neu表现的癌症,如乳癌、直肠癌、膀胱癌和卵巢癌的Neuvange;针对乳癌的Stimuvax,和其他。癌症疫苗是描述于S.Pe jawar-Gaddy和O.Finn所著的“Cancer Vaccines:Accomplishments and Challenges”*Crit.Rev.Oncol.Hematol.*67:93-102(2008)中,其是以参考方式纳入本文中。

[0408] 上皮生长因子受体(EGFR)存在于哺乳动物细胞的细胞表面上且藉由受体结合至其专一性配体而活化,包括,但不限于,上皮生长因子和转化生长因子 α 。当受体结合至其生长因子配体而活化时,EGFR会经历自非活化单体形式至具活性的同型二聚体(homodimer)的转变,虽然预先形成的活性二聚体可能在配体结合前便存在。除了在配体结合后形成具活性的同型二聚体外,EGFR可能和另外的ErbB受体家族成员配对,如ErbB2/Her2/neu,以创造出活化的异质二聚体(heterodimer)。亦有证据指出会形成活化的EGFR簇,虽然此群集行为对活化本身是否重要或是否存在的二聚体活化后接着发生仍为未知数。EGFR二聚作用激发了其细胞内部的内源蛋白质(intrinsic protein)-酪氨酸激酶活性。因此,在EGFR的羧基端结构域的多种酪氨酸残基便发生自体磷酸化(autophosphorylation)。这些残基包括Y992、Y1045、Y1068、Y1148和Y1171。此种自体磷酸化引起下游活化,并且许多其他与磷酸化的酪氨酸残基有关联的蛋白质透过它们自身的磷酸酪氨酸-结合SH2结构域发出信号。这些与磷酸化酪氨酸残基有关联的蛋白质透过它们自身的磷酸化酪氨酸-结合SH2结构域发出的信号能够接着开始多种信号传递串联(signal transduction cascades),且引发DNA合成和细胞增殖。EGFR的激酶结构域亦能够交叉磷酸化其他一起聚集的受体的酪氨酸残基,且其本身能够以这种方式被活化。EGFR是由c-erbB1原致癌基因所编码并具有分子量为170kDa。EGFR为有富含胱氨酸膜的外区的跨膜糖蛋白,并有包含未中断的酪氨酸激酶位置的细胞内结构域,以及如上述群集于羧基末端端的多个自体磷酸化位置。所述胞外部分已被分成四个结构域:结构域I和III,其具有37%序列相同度,为少含半胱氨酸并构形上包含

给配体(EGF和转化生长因子 α (TGF α))结合的位置。富含胱氨酸的结构域II和IV包含N-联结的糖基化位置和双硫键,其决定了蛋白质分子的外部结构域的三级结构。在许多人类细胞株中,TGF α 表现和EGFR过量表现有很强的相关性,因此TGF α 被认为以自分泌方式作用,刺激细胞增殖,而于细胞中藉由EGFR活化而产生TGF α 。刺激性配体结合至EGFR的胞外结构域导致受体二聚作用和引发细胞内部信号传递,其第一步骤是酪氨酸激酶的活化。激酶活化最初的结果为如上述的其自身酪氨酸残基的磷酸化(自体磷酸化)。接着便伴随信号传递子的活化导致促分裂作用发生。导致EGFR表现或过度活性的突变是与数种恶性肿瘤有关联,包括多形性胶质母细胞瘤。EGFR的特定突变已知为经常于神经胶质母细胞瘤中观察到的EGFR第三变异型(C.T.Kuan等人所著“EGF Mutant Receptor VIII as a Molecular Target in Cancer Therapy”*Endocr.Relat.Cancer* 8:83-96(2001),其是以参考方式纳入本文中)。EGFR被认为是致癌基因(oncogene)。EGFR的抑制剂包括,但不限于,厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、甲苯磺酸拉帕替尼、阿法替尼(afatinib)、卡纽替尼(canertinib)、诺拉替尼(neratinib)、CP-724714、WHI-P154、TAK-285、AST-1306、ARRY-334543、ARRY-380、AG-1478、酪氨酸磷酸化抑制剂9、达克替尼(dacomitinib)、去甲基厄洛替尼(desmethylerlotinib)、OSI-420、AZD8931、AEE788、贝利替尼(pelitinib)、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035HCl、BMS-599626、BIBW 2992、CI 1033、CP 724714、OSI 420和凡德替尼(vandetinib)。尤其优选的EGFR抑制剂包括厄洛替尼、阿法替尼和拉帕替尼。

[0409] 酪氨酸酶抑制剂包括,但不限于,依马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、非瑞提尼(foretinib)、西地尼布(cederinib)、阿西替尼(axitinib)、扣玻山提尼(carbozantinib)、BIBF1120、勾伐提尼(golvatinib)、达沙替尼(dovitinib)、ZM 306416、ZM 323881HCl、SAR 131675、西沙息尼布(semaxinib)、替拉替尼(telatinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、普纳替尼(ponatinib)、克诺拉尼(crenolanib)、提伐提尼(tivanitib)、木利替尼(mubritinib)、达努塞替(danusertib)、布立尼布(brivanib)、芬戈莫德(fingolimod)、塞卡替尼(saracatinib)、里巴替尼(rebastinib)、其沙替尼(quizartinib)、坦度替尼(tandutinib)、阿目伐替尼(amuvatinib)、依鲁替尼()、佛斯他麻替尼(fostamatinib)、愧左替尼(crizotinib)和林斯替尼(linsitinib)。这些酪氨酸激酶抑制剂可抑制与一或多个下列受体有关联的酪氨酸激酶:VEGFR、EGFR、PDGFR、c-Kit、c-Met、Her-2、FGFR、FLT-3、IGF-1R、ALK、c-RET和Tie-2。当上皮生长因子受体(EGFR)的活性涉及酪氨酸激酶的活性时,酪氨酸激酶抑制剂的类别便和EGFR抑制剂的种别有重复。数种酪氨酸激酶抑制剂抑制EGFR的活性及至少一种其他酪氨酸激酶。一般而言,酪氨酸激酶抑制剂可由四种不同机制控制:与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)竞争,被酪氨酸激酶使用以实施磷酸化反应;与基质竞争;与ATP和基质竞争;或别构抑制(allosteric inhibition)。这些抑制剂的活性是揭露于P.Yaish等人所著的“Blocking of EGF-Dependent Cell Proliferation by EGF Receptor Kinase Inhibitors”*Science* 242:933-935(1988);A.Gazit等人所著的“Tyrphostins.2.Heterocyclic and oi-Substituted Benzylidenemalonitrile Tyrphostins as Potent Inhibitors of EGF Receptor and ErbB2/neu Tyrosine Kinases”*J.Med.Chem.*34:1896-1907(1991);N.Osherov等人所著的“Selective Inhibition of the Epidermal Growth Factor and

HER2/neu Receptors by Tyrphostins” J.Biol.Chem.268:11134-11142 (1993);以及 A.Levitzki和E.Mishani所著的“Tyrphostins and Other Tyrosine Kinase Inhibitors” Annu.Rev.Biochem.75:93-109 (2006) 中,以上全部是以参考方式纳入本文中。

[0410] 于一替代方案中,当药物组合物是搭配使用烷化剂时,所述烷化剂可为选自由 BCNU、BCNU植入剂 (Gliadel)、ACNU、CCNU、苯达莫司汀 (Treanda)、洛莫司汀和替莫唑胺 (Temodar) 组成群组的烷化剂。

[0411] 当改良是由化学敏化作用所致时,所述化学敏化作用可包含,但不限于,使用经取代的己糖醇衍生物作为化学敏化剂并与选自由下列各者所组成群组的剂组合:

[0412] (a) 拓朴异构酶抑制剂;

[0413] (b) 伪核苷;

[0414] (c) 伪核苷酸;

[0415] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;

[0416] (e) 信号传递抑制剂;

[0417] (f) 顺铂或铂类似物;

[0418] (g) 烷化剂;

[0419] (h) 抗微管蛋白剂;

[0420] (i) 抗代谢药物;

[0421] (j) 小蘗碱;

[0422] (k) 芹菜素;

[0423] (l) 氨茶非特;

[0424] (m) 长春花生物碱类;

[0425] (n) 5-氟嘧啶二酮;

[0426] (o) 姜黄素;

[0427] (p) NF- κ B抑制剂;

[0428] (q) 迷迭香酸;

[0429] (r) 米托胍脞;

[0430] (s) 汉防己碱;

[0431] (t) 酪氨酸激酶抑制剂;

[0432] (u) EGFR抑制剂;以及

[0433] (v) PARP抑制剂。

[0434] 当改良是由化学加强作用所致时,所述化学加强作用可包含,但不限于,使用作为化学加强剂的经取代的己糖醇衍生物与选自由下列各者所组成群组的剂组合:

[0435] (a) 拓朴异构酶抑制剂;

[0436] (b) 伪核苷;

[0437] (c) 伪核苷酸;

[0438] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;

[0439] (e) 信号传递抑制剂;

[0440] (f) 顺铂或铂类似物;

[0441] (g) 烷化剂;

- [0442] (h) 抗微管蛋白剂;
- [0443] (i) 抗代谢药物;
- [0444] (j) 小檗碱;
- [0445] (k) 芹菜素;
- [0446] (l) 氨茶非特;
- [0447] (m) 长春花生物碱类;
- [0448] (n) 5-氟嘧啶二酮;
- [0449] (o) 姜黄素;
- [0450] (p) NF- κ B抑制剂;
- [0451] (q) 迷迭香酸;
- [0452] (r) 米托胍脞;以及
- [0453] (s) 汉防己碱;
- [0454] (t) 酪氨酸激酶抑制剂;
- [0455] (u) EGFR抑制剂;以及
- [0456] (v) PARP抑制剂。

[0457] 于一替代方案中,当化学加强作用涉及以二脱水半乳糖醇的活性达成烷化剂的化学加强作用时,所述烷化剂可为选自由BCNU、BCNU植入剂(Gliadel)、CCNU、苯达莫司汀(Treanda)、洛莫司汀、ACNU、和替莫唑胺(Temodar)所组成群组。

[0458] 当改良是由治疗后管理所致时,所述治疗后管理可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的方法:

- [0459] (a) 与疼痛管理有关联的治疗;
- [0460] (b) 给药止吐剂;
- [0461] (c) 止恶心治疗;
- [0462] (d) 给药抗炎剂;
- [0463] (e) 给药退热剂;以及
- [0464] (f) 给药免疫兴奋剂。

[0465] 当改良是由另类疗法/治疗后支持所致时,所述另类疗法/治疗后支持可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的方法:

- [0466] (a) 催眠;
- [0467] (b) 针灸;
- [0468] (c) 冥想;
- [0469] (d) 合成地或是透过萃取制得的草药;以及
- [0470] (e) 应用肌肉动力学。

[0471] 于一替代方案中,当方法是合成地或是透过萃取制得的草药时,所述合成地或是透过萃取制得的草药可为选自由下列各者所组成群组:

- [0472] (a) NF- κ B抑制剂;
- [0473] (b) 天然抗炎剂;
- [0474] (c) 免疫兴奋剂;
- [0475] (d) 抗菌剂;以及

[0476] (e) 类黄酮类、异黄酮类和黄酮类。

[0477] 当合成地或是透过萃取制得的草药为NF- κ B抑制剂时,所述NF- κ B抑制剂可选自由小白菊内酯、姜黄素或迷迭香酸所组成群组。当合成地或是透过萃取制得的草药为天然抗炎剂时,所述天然抗炎剂可为选自由大黄酸和小白菊内酯所组成的群组。当合成地或是透过萃取制得的草药为免疫兴奋剂时,所述免疫兴奋剂可为紫锥花所找到的产物或分离自紫锥花中。当合成地或是透过萃取制得的草药为抗菌剂时,所述抗菌剂可为小蘗碱。当合成地或是透过萃取制得的草药为类黄酮类、异黄酮类和黄酮类时,所述类黄酮类、异黄酮类和黄酮类可选自由芹菜素、三羟基异黄酮、金雀异黄酮、6''-O-丙二酰基金雀异黄酮、6''-O-乙酰基金雀异黄酮、大豆黄素、黄豆苷、6''-O-丙二酰基黄豆苷、6''-O-乙酰基三羟基异黄酮、黄豆黄素、黄豆黄苷、6''-O-丙二酰基黄豆黄苷和6-O-乙酰基黄豆黄苷所组成群组。

[0478] 当改良是由原料药产品改良所致时,所述原料药产品改良可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的原料药产品改良:

[0479] (a) 盐类形成;

[0480] (b) 制备为均质结晶结构;

[0481] (c) 制备为纯异构物;

[0482] (d) 增加的纯度;

[0483] (e) 较低溶剂残留含量的制备;以及

[0484] (f) 较低重金属残留含量的制备。

[0485] 当所述改良是由稀释剂的使用所致时,所述稀释剂可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的稀释剂:

[0486] (a) 乳化剂;

[0487] (b) 二甲亚砜(DMSO);

[0488] (c) N-甲基甲酰胺(NMF);

[0489] (d) 二甲基甲酰胺;

[0490] (e) 乙醇;

[0491] (f) 苯甲醇;

[0492] (g) 含葡萄糖注射用水;

[0493] (h) 克列莫佛;

[0494] (i) 环糊精;以及

[0495] (j) PEG。

[0496] 当改良是由溶剂系统的使用所致时,所述溶剂系统可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的溶剂系统:

[0497] (a) 乳化剂;

[0498] (b) 二甲亚砜(DMSO);

[0499] (c) N-甲基甲酰胺(NMF);

[0500] (d) 二甲基甲酰胺;

[0501] (e) 乙醇;

[0502] (f) 苯甲醇;

[0503] (g) 含葡萄糖的注射用水;

- [0504] (h) 克列莫佛;
- [0505] (i) 环糊精;以及
- [0506] (j) PEG。
- [0507] 当改良是由赋形剂的使用所致时,所述赋形剂可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的赋形剂:
- [0508] (a) 甘露醇;
- [0509] (b) 白蛋白;
- [0510] (c) EDTA;
- [0511] (d) 重亚硫酸钠;
- [0512] (e) 苯甲醇;
- [0513] (f) 碳酸盐缓冲液;以及
- [0514] (g) 磷酸盐缓冲液。
- [0515] 当改良是由剂型的使用所致时,所述剂型可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的剂型:
- [0516] (a) 锭剂;
- [0517] (b) 囊剂;
- [0518] (c) 局部凝胶;
- [0519] (d) 局部乳剂;
- [0520] (e) 贴片;
- [0521] (f) 栓剂;以及
- [0522] (g) 冻干剂型充填剂。
- [0523] 医药组成物的于锭剂、囊剂、和局部凝胶、局部乳剂或栓剂的调配是本领域中众所皆知,并描述于,例如Griffin等人的美国专利申请案公开第2004/0023290号,其是以参考方式纳入本文中。
- [0524] 医药组成物的调配为贴片如透皮贴片是本领域中众所皆知,并描述于,例如Eros等人的美国专利第7,728,042号,其是以参考方式纳入本文中。
- [0525] 冻干剂型充填剂亦为本领域中众所皆知。一种普遍用于制备此冻干剂型充填剂的方法,可应用二脱水半乳糖醇和其衍生物者,包含下列步骤:
- [0526] (1) 将药物溶解于预冷至低于10°C的注射用水中。以冷的注射用水稀释至最后体积,以获得40mg/mL溶液。
- [0527] (2) 于无菌条件下,本体溶液通过0.2-微米(μm)滤膜过滤至接收容器中。所述制剂和过滤需于一小时内完成。
- [0528] (3) 于无菌条件下,在控制目标范围内填充标称容积1.0mL滤液至灭菌的玻璃小瓶中。
- [0529] (4) 填充后,全部小瓶皆利用已插入“冷冻干燥位置”的橡皮塞放置,并载入已预冻的冷冻干燥机。针对冷冻干燥机,棚板(shelf)温度是设置于+5°C,维持1小时;棚板温度接着调整至-5°C,持续1小时,冷凝器温度设置于-60°C,接着开机。
- [0530] (5) 小瓶接着冷冻至30°C或更低,并维持不少于3小时,通常为4小时。
- [0531] (6) 接着开启真空,将棚板温度调整至-5°C,初部干燥是操作持续8小时;将棚板温

度再次调整至-5℃且执行干燥,持续至少5小时。

[0532] (7) 二级干燥开始于将冷凝器(设置为-60℃)和真空开启后。于二级干燥中,将棚板温度控制在+5℃,持续1至3小时,通常为1.5小时,接着于25℃持续1至3小时,通常为1.5小时,并最终于35至40℃至少5小时,通常为9小时,或持续至产物完全干燥。

[0533] (8) 以过滤惰性气体(如氮气)打破真空。塞住冷冻干燥机中的小瓶。

[0534] (9) 将小瓶自冷冻干燥腔室中移除,并以铝制翻转盖封口。对全部小瓶执行外观检查,并标记上批准的标签。

[0535] 当改良是由剂量套组和包装的使用所致时,所述剂量套组和包装可为,但不限于,选自由使用棕色瓶以避免光线和使用特别包覆的瓶塞以增加保质期安定性所组成群组。

[0536] 当改良是由药物递输系统的使用所致时,所述药物递输系统可为选自由下列各者所组成的药物递输系统:

[0537] (a) 奈米结晶;

[0538] (b) 生物可蚀解聚合物;

[0539] (c) 脂质体;

[0540] (d) 缓释可注射凝胶;以及

[0541] (e) 微球体。

[0542] 奈米结晶是描述于Hovey等人的美国专利第7,101,576号,其是以参考方式纳入本文中。

[0543] 生物可蚀解聚合物是描述于Okumu等人的美国专利第7,318,931号,其是以参考方式纳入本文中。当生物可蚀解聚合物置于生物体内时会被分解,如测量所述聚合物的分子量随时间的下降。聚合物分子量可利用各式方法测定,包括粒径排阻层析法(size exclusion chromatography, SEC),且一般以平均重量或平均数量表达。当以SEC测量时,若聚合物于pH 7.4,温度为37℃的磷酸缓冲盐溶液且其重量平均分子量是在为期6个月降低至少25%,则其为生物可蚀解。有用的生物可蚀解聚合物包括聚酯类,如聚己内酯、聚乙醇酸、聚乳酸和聚羟基丁酸酯;聚酸酐类,如聚己二酸酐和聚顺丁烯二酸酐;聚对二氧环己酮(polydioxanone);多胺类;聚酰胺类;聚氨基酯类;聚酯酰胺类;聚原酸酯类;聚缩醛类;聚缩酮类(polyketals);聚碳酸酯类;聚原碳酸酯类(polyorthocarbonates);聚磷氮烯类(polyphosphazenes);聚苹果酸;聚氨基酸;聚乙烯吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone);聚甲基乙烯基醚;聚草酸亚烷酯(poly(alkylene oxalate));聚丁二酸亚烷酯(poly(alkylene succinate));聚羟基纤维素;几丁质;几丁聚糖;以及其共聚合物和混合物。

[0544] 脂质体是众所皆知作为药物递输载体。脂质体的制备是描述于Weng等人的欧洲专利申请案公开号EP 1332755,其是以参考方式纳入本文中。

[0545] 缓释可注射凝胶是本领域中已知,并描述于,例如,B.Jeong等人的“Drug Release from Biodegradable injectable Thermosensitive Hydrogel of PEG-PLGA-PEG Triblock Copolymers”J.Controlled Release 63:155-163(2000)中。

[0546] 针对药物递输使用微球体是本领域中已知,并描述于,例如,H.Okada和H.Taguchi的“Biodegradable Microspheres in Drug Delivery”Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Sys.12:1-99(1995),其是以参考方式纳入本文中。

[0547] 当改良是由药物共轭形式的使用所致时,所述药物共轭形式可为,但不限于,选自

由下列各者所组成群组的药物共轭形式：

[0548] (a) 聚合物系统；

[0549] (b) 聚乳酸；

[0550] (c) 聚乙醇酸；

[0551] (d) 氨基酸；

[0552] (e) 胜肽；以及

[0553] (f) 多价键链基。

[0554] 聚乳酸共轭物是本领域中众所皆知，并描述于，例如，R.Tong和C.Cheng所著的，“Controlled Synthesis of Camptothecin-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates”*Bioconjugate Chem.*21:111-121 (2010) 中，是以参考方式纳入本文中。

[0555] 聚乙醇酸共轭物是本领域中众所皆知，并描述于，例如，Elmaleh等人的PCT专利申请案公开号W0 2003/070823中，是以参考方式纳入本文中。

[0556] 多价键链基是本领域中众所皆知，并描述于，例如，Silva等人的美国专利申请案公开号第2007/0207952号中，是以参考方式纳入本文中。例如，多价键链基可包含亲硫基团(thiophilic group)以和活性的半胱氨酸反应，以及容许复数个生物地活性部分依附至所述键链基的多个亲核基团(nucleophilic group) (如NH或OH) 或亲电子基团(如被活化的酯类)。

[0557] 适合用于交联许多官能基的组合是本领域中已知。例如，亲电子基团可和许多官能基反应，包括那些存在于蛋白质或多肽中者。各式反应活性氨基酸和亲电子基团的组合是本领域中已知，并可被使用。例如，包含硫醇基的N-末端半胱氨酸可和卤素或马来亚酰胺反应。硫醇基团已知和大量的耦合剂具有反应活性，如烷基卤化物、卤化乙酰衍生物、马来亚酰胺、乙撑亚胺(aziridines)、丙烯酰基衍生物(acryloyl derivatives)、芳基化剂，如芳基卤化物和其他。此些是描述于G.T.Hermanson所著的“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996), pp.146-150中，其是以参考方式纳入本文中。半胱氨酸残基的反应活性可藉由适当选择其邻近的氨基酸残基而被最佳化。例如，邻近半胱氨酸残基的组氨酸残基将增加所述半胱氨酸残基的反应活性。其他反应活性氨基酸和亲电子反应物的组合是本领域中。例如，马来亚酰胺可和氨基反应，如赖氨酸侧链的 ϵ -氨基，尤其在较高pH值范围时。芳基卤化物可和此类氨基基团反应。卤化乙酰基衍生物可和组氨酸的咪唑基侧链的氮、甲硫氨酸侧链的硫醚基和赖氨酸侧链的 ϵ -氨基反应。许多其他亲电子反应物已知将赖氨酸侧链的 ϵ -氨基反应，包括，但不限于，异硫氰酸酯类、异氰酸酯类、酰叠氮(acyl azides)、N-羟基琥珀酰亚胺酯类(N-hydroxysuccinimide esters)、氯化磺酰、环氧化物、环氧乙烷、碳酸酯类、亚胺酯类、碳二亚胺和酸酐类。这些是描述于G.T.Hermanson所著的“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996), pp.137-146中，其是以参考方式纳入本文中。此外，亲电子反应物已知将与如天门冬氨酸盐和谷氨酸盐的羧酸盐侧链反应，如重氮烷类和重氮乙酰基化合物、羰基二咪唑和碳二亚胺。这些是被描述于G.T.Hermanson的“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996), pp.152-154中，其是以参考方式纳入本文中。更甚，亲电子试剂是已知将与如丝氨酸和苏氨酸侧链的羟基反应，包括反应活性的卤化烷衍生物。这些是描述于G.T.Hermanson的“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996), pp.154-158中，其是以

参考方式纳入本文中。于另外的具体实施例中,亲电子基和亲核基(即,与亲电子基有活性的分子)的相对位置是反转,以致于蛋白质具有与亲核基有反应活性的有亲电子基团的氨基酸残基,且靶分子于其中包括亲核基团。如上述,这包括醛类(所述亲电子基)和羟胺(所述亲核基)的反应,但较所述反应更为常见;其他基团可被用作亲电子基和亲核基。适当的基团为有机化学中众所皆知,而无须进一步详述。

[0558] 用于交联的活性基团的另外组合为本领域中已知。例如,氨基可与异硫氰酸酯类、异氰酸酯类、酰叠氮、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯类、氯化磺酰、醛类、乙二醛类、环氧化物、环氧乙烷、碳酸酯类、烷化剂、亚胺酯类、碳二亚胺和酸酐类反应。硫醇基可与卤化乙酰或烷基卤化物衍生物、马来亚胺酯类、乙撑亚胺、丙烯酰基衍生物、酰化剂或其他硫醇基藉由氧化而形成混合的二硫化物的方式反应。羧基可与重氮烷类、重氮乙酰基化合物、羰基二咪唑和碳二亚胺反应。羟基可与环氧化物、环氧乙烷、羰基二咪唑、碳酸N,N'-二琥珀酰亚胺酯(N,N'-disuccinimidyl carbonate)、氯甲酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(N-hydroxysuccinimidyl chloroformate)、过碘酸盐(为了氧化)、烷基卤素、或异氰酸酯类。醛和酮基可和联胺、形成希夫碱的试剂和其他基团反应于还原性胺化反应或曼尼希缩合反应(Mannich condensation reaction)中反应。仍有其他适合交联反应的反应是本领域中已知。如,交联剂和反应是描述于“G.T.Hermanson,“Bioconjugate Techniques”(Academic Press,San Diego 1996),其是以参考方式纳入本文中。

[0559] 当改良是由的前驱药物系统所致时,所述前驱药物系统可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的前驱药物系统:

- [0560] (a) 使用酵素敏感酯质;
- [0561] (b) 使用二聚体;
- [0562] (c) 使用希夫碱;
- [0563] (d) 使用吡哆醛错合物;以及
- [0564] (e) 使用咖啡因错合物。

[0565] 前驱药物系统的使用是描述于T. Järvinen 等人所著的“Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs”于Drug Discovery Handbook中(S.C.Gad, ed.,Wiley-Interscience,Hoboken,NJ,2005),第17章,第733至796页,其是以参考方式纳入本文中。此出版物描述使用酵素敏感酯类作为前驱药物。使用二聚体作为前驱药物是描述于Allegretti等人的美国专利第7,879,896号,其是以参考方式纳入本文中。使用胜肽作为前驱药物是描述于S.Prasad等人所著的“Delivering Multiple Anticancer Peptides as a Single Prodrug Using Lysyl-Lysine as a Facile Linker”J.Peptide Sci.13: 458-467 (2007)中,其是以参考方式纳入本文中。使用希夫碱作为前驱药物是描述于Epstein等人的美国专利第7,619,005号,其是以参考方式纳入本文中。使用咖啡因作为前驱药物是描述于Unger等人的美国专利第6,443,898号,其是以参考方式纳入本文中。

[0566] 当改良是由使用多重药物系统所致时,所述多重药物系统可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的多重药物系统:

- [0567] (a) 使用多重药物抗性抑制剂;
- [0568] (b) 使用专一性药物抗性抑制剂;
- [0569] (c) 使用选择性酵素的专一性抑制剂;

[0570] (d) 使用信号传递抑制剂;

[0571] (e) 使用修复抑制;以及

[0572] (f) 使用有非重迭副作用的拓朴异构酶抑制剂。

[0573] 多重药物抗性抑制剂是描述于Inomata等人的美国专利第6,011,069号中,其是以参考方式纳入本文中。

[0574] 专一性药物抗性抑制剂是描述于T.Hideshima等人所著的“The Proteasome Inhibitor PS-341 Inhibits Growth, Induces Apoptosis, and Overcomes Drug Resistance in Human Multiple Myeloma Cells”*Cancer Res.*61:3071-3076 (2001)中,其是以参考方式纳入本文中。

[0575] 修复抑制是描述于N.M.Martin所著的“DNA Repair Inhibition and Cancer Therapy”*J.Photochem.Photobiol.B* 63:162-170 (2001)中,其是以参考方式纳入本文中。

[0576] 当改良是由生物治疗加强所致时,所述生物治疗增强可藉由敏化剂/加强剂和治疗剂或技术组合使用而进行,其可为,但不限于选自由下列各者所组成群组的治疗剂或技术:

[0577] (a) 细胞激素;

[0578] (b) 淋巴激素;

[0579] (c) 治疗抗体;

[0580] (d) 反义疗法;

[0581] (e) 基因疗法;

[0582] (f) 核酶;

[0583] (g) RNA干扰;以及

[0584] (h) 疫苗。

[0585] 反义疗法是描述于,例如B.Weiss等人所著的“Antisense RNA Gene Therapy for Studying and Modulating Biological Processes”*Cell.Mol.Life Sci.*55:334-358 (1999)中,其是以参考方式纳入本文中。

[0586] 核酶是描述于,例如S.Pascolo所著的“RNA-Based Therapies”于*Drug Discovery Handbook* (S.C.Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), 第27章, 第1273至1278页中,其是以参考方式纳入本文中。

[0587] RNA干扰是描述于,例如S.Pascolo所著的“RNA-Based Therapies”于*Drug Discovery Handbook* (S.C.Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), 第27章, 第1278至1283页中,其是以参考方式纳入本文中。

[0588] 如上所述,通常,癌症疫苗是根据针对出现于癌细胞而不出现于正常细胞的蛋白质或一些蛋白质的免疫反应。癌症疫苗包括针对转移性荷尔蒙抵抗性前列腺癌的Provenge;针对肾脏癌的Oncophage;针对肺癌的CimaVax-EGF;MOBILAN;针对Her2/neu表现的癌症,如乳癌、直肠癌、膀胱癌和卵巢癌的Neuvengen;针对乳癌的Stimuvax;以及其他。癌症疫苗是描述于S.Pejawar-Gaddy和O.Finn, (2008), *supra*中。

[0589] 当生物治疗加强由敏化剂/加强剂而和治疗抗体组合使用而进行时,所述治疗抗体可为,但不限于,选自由贝伐单抗(癌思停)、利妥昔单抗(rituximab)(立妥昔)、曲妥珠单抗(贺癌平)和西妥昔单抗(cetuximab)(尔必得舒)所组成群组的治疗抗体。

[0590] 当改良是由使用生物治疗抗性调节所致时,所述生物治疗抗性调节可为,但不限于,使用对抗治疗剂或技术有抗性的多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤,所述治疗剂或技术可选自由下列各者所组成群组:

[0591] (a) 生物反应调节剂;

[0592] (b) 细胞激素;

[0593] (c) 淋巴激素;

[0594] (d) 治疗抗体;

[0595] (e) 反义疗法;

[0596] (f) 基因疗法;

[0597] (g) 核酶;

[0598] (h) RNA干扰;以及

[0599] (i) 疫苗。

[0600] 当生物治疗抗性调节被用于对抗治疗抗体具有抗性的肿瘤时,所述治疗抗体可为,但不限于,选自由贝伐单抗(癌思停)、利妥昔单抗(立妥昔)、曲妥珠单抗(贺癌平)和西妥昔单抗(尔必得舒)所组成群组。

[0601] 当改良是由放射治疗增效所致时,所述放射治疗增效可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的放射增效剂或技术:

[0602] (a) 缺氧细胞敏化剂;

[0603] (b) 辐射敏化剂/保护剂;

[0604] (c) 光敏剂;

[0605] (d) 辐射修复抑制剂;

[0606] (e) 硫醇耗尽剂;

[0607] (f) 血管靶向的剂;

[0608] (g) DNA修复抑制剂;

[0609] (h) 放射性核种;

[0610] (i) 放射性同位素;

[0611] (j) 放射性标志抗体;以及

[0612] (k) 近接治疗。

[0613] 经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇可被用于和辐射组合以治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤。

[0614] 缺氧细胞敏化剂是描述于C.C.Ling等人所著的“The Effect of Hypoxic Cell Sensitizers at Different Irradiation Dose Rates”Radiation Res.109:396-406 (1987)中,其是以参考方式纳入本文中。辐射敏化剂是描述于T.S.Lawrence所著的“Radiation Sensitizers and Targeted Therapies”Oncology 17(Suppl.13)23-28 (2003),其是以参考方式纳入本文中。辐射保护剂是描述于S.B.Vuyyuri等人所著的“Evaluation of D-Methionine as a Novel Oral Radiation Protector for Prevention of Mucositis”Clin.Cancer Res.14:2161-2170(2008)中,其是以参考方式纳入本文中。光敏剂是描述于R.R.Allison和C.H.Sibata所著的“Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers:A Clinical Review”,Photodiagnosis Photodynamic

Ther.7:61-75 (2010) 中,其是以参考方式纳入本文中。辐射修复抑制剂和DNA修复抑制剂是描述于M.Hingorani等人所著的“Evaluation of Repair of Radiation-Induced DNA Damage Enhances Expression from Replication-Defective Adenoviral Vectors” Cancer Res.68:9771-9778 (2008) 中,其是以参考方式纳入本文中。硫醇耗尽剂是描述于K.D.Held等人所著的“Postirradiation Sensitization of Mammalian Cells by the Thiol-Depleting Agent Dimethyl Fumarate” Radiation Res.127:75-80 (1991) 中,其是以参考方式纳入本文中。血管靶向的剂是描述于A.L.Seynhaeve等人所著的“Tumor Necrosis Factor α Mediates Homogeneous Distribution of Liposomes in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response” Cancer Res.67:9455-9462 (2007) 中。如上所述,放射治疗是经常用于治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤,所以放射治疗增效是对此二种恶性肿瘤极为重要。

[0615] 当改良是由使用新颖的作用机转所致时,所述新颖的作用机转可为,但不限于,为和选自自由下列各者所组成群组的标靶和机转的治疗上的交互作用的新颖作用机转:

[0616] (a) 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂;

[0617] (b) 影响血管分布或血管舒张的剂;

[0618] (c) 致癌性标靶剂;

[0619] (d) 信号传递抑制剂;

[0620] (e) EGFR抑制;

[0621] (f) 蛋白质激酶C的抑制;

[0622] (g) 磷脂质脂解酶C的向下调控;

[0623] (h) jun向下调控;

[0624] (i) 组蛋白基因;

[0625] (j) VEGF;

[0626] (k) 鸟氨酸脱羧酶;

[0627] (l) 泛蛋白C;

[0628] (m) Jun D;

[0629] (n) v-Jun;

[0630] (o) GPCR;

[0631] (p) 蛋白质激酶A;

[0632] (q) 蛋白质激酶A之外的蛋白质激酶;

[0633] (r) 前列腺特定基因;

[0634] (s) 端粒酶;

[0635] (t) 组蛋白脱乙酰酶;以及

[0636] (u) 酪氨酸激酶抑制剂。

[0637] EGFR抑制描述于G.Giaccone和J.A.Rodriguez所著的“EGFR Inhibitors:What Have We Learned from the Treatment of Lung Cancer” Nat.Clin.Pract.Oncol.11: 554-561 (2005) 中,其是以参考方式纳入本文中。蛋白质激酶C抑制描述于H.C.Swannie和S.B.Kaye所著的“Protein Kinase C Inhibitors” Curr.Oncol.Rep.4:37-46 (2002) 中,其是以参考方式纳入本文中。磷脂质脂解酶C向下调控描述于A.M.Martelli等人所著的

“Phosphoinositide Signaling in Nuclei of Friend Cells: Phospholipase C β Downregulation Is Related to Cell Differentiation” *Cancer Res.* 54:2536-2540 (1994) 中,其是以参考方式纳入本文中。Jun (具体而言为c-Jun) 的向下调控描述于 A.A.P.Zada 等人所著的 “Downregulation of c-Jun Expression and Cell Cycle Regulatory Molecules in Acute Myeloid Leukemia Cells Upon CD44 Ligation” *Oncogene* 22:2296-2308 (2003) 中,其是以参考方式纳入本文中。组蛋白基因作为治疗性干预 (therapeutic intervention) 标靶的角色描述于 B.Calabretta 等人所著的 “Altered Expression of G1-Specific Genes in Human Malignant Myeloid Cells” *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 83:1495-1498 (1986) 中。VEGF 作为治疗性干预标靶的角色描述于 A.Zielke 等人所著的 “VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy and Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors” *Surgery* 132:1056-1063 (2002) 中,其是以参考方式纳入本文中。鸟氨酸脱羧酶作为治疗性干预标靶的角色描述于 J.A.Nilsson 等人所著的 “Targeting Ornithine Decarboxylase in Myc-Induced Lymphomagenesis Prevents Tumor Formation” *Cancer Cell* 7:433-444 (2005) 中,其是以参考方式纳入本文中。泛蛋白 C 作为治疗性干预标靶的角色描述于 C.Aghajanian 等人所著的 “A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies” *Clin.Cancer Res.* 8:2505-2511 (2002), 其是以参考方式纳入本文中。Jun D 作为治疗性干预标靶的角色描述于 M.M.Caffarel 等人所著的 “JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Human Breast Cancer Cells” *Oncogene* 27:5033-5044 (2008) 中,其是以参考方式纳入本文中。v-Jun 作为治疗性干预标靶的角色描述于 M.Gao 等人所著的 “Differential and Antagonistic Effects of v-Jun and c-Jun” *Cancer Res.* 56:4229-4235 (1996) 中,其是以参考方式纳入本文中。蛋白质激酶 A 作为治疗性干预标靶的角色而描述于 P.C.Gordge 等人所著的 “Elevation of Protein Kinase A and Protein Kinase C in Malignant as Compared With Normal Breast Tissue” *Eur.J.Cancer* 12:2120-2126 (1996) 中,其是以参考方式纳入本文中。端粒酶作为治疗性干预标靶的角色描述于 E.K.Parkinson 等人所著的 “Telomerase as a Novel and Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy” *Ann.Med.* 35:466-475 (2003) 中,其是以参考方式纳入本文中。组蛋白脱乙酰酶作为治疗性干预标靶的角色描述于 A.Melnick 和 J.D.Licht 的 *Histone Deacetylases as Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies*, *Curr.Opin.Hematol.* 9:322-332 (2002) 中,其是以参考方式纳入本文中。

[0638] 当改良是由选择性的标靶细胞群体疗法的用途所致时,所述选择性的标靶细胞群体疗法的用途可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的用途:

[0639] (a) 使用抗辐射敏感的细胞;

[0640] (b) 使用抗辐射抗性的细胞;以及

[0641] (c) 使用抗能量耗尽的细胞。

[0642] 改良亦可由使用二脱水半乳糖醇与游离辐射的组合所致。

[0643] 本发明另一方面是组成物是针对治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤使用

经取代的己糖醇衍生物的次优的给药药物治疗,改良效力和/或减少副作用,包含选择是选自由下列各者所组成群组的替代方案:

[0644] (i) 治疗有效量的经改性的经取代的己糖醇衍生物、或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物、或前驱药物,其中相比于使用未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述经改性的经取代的己糖醇衍生物、或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物于治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增加治疗效力或减少副作用;

[0645] (ii) 组成物包含:

[0646] (a) 治疗有效量的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物、或前驱药物;以及

[0647] (b) 至少一种附加治疗剂、受化学敏化作用影响的治疗剂、受化学加强作用影响的治疗剂、稀释剂、赋形剂、溶剂系统或药物递输系统,其中相比于使用未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述组成物于治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增加的治疗效力或减少的副作用;

[0648] (iii) 治疗有效量的被纳入剂型中的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物、或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物,其中相比于未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述被纳入剂型中的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物、或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物、或前驱药物于治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增加的治疗效力或减少的副作用;

[0649] (iv) 治疗有效量的被纳入剂量套组和包装中的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物、或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物,其中相比于未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述纳入所述剂量套组和包装中的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物于治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增加的治疗效力或减少的副作用;以及

[0650] (v) 治疗有效量的受原料药产品改良影响的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物,其中相比于未经改性的经取代的己糖醇衍生物,所述受原料药产品改良影响的经取代的己糖醇衍生物、经改性的经取代的己糖醇衍生物或经取代的己糖醇衍生物或经改性的经取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前驱药物于治疗多形性胶质母细胞瘤或成神经管细胞瘤具有增加的治疗效力或减少的副作用。

[0651] 如上详述,通常所述未经改性的经取代的己糖醇是选自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰基二脱水半乳糖醇、二乙酰基二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇衍生物组成的群组。优选地,所述未经改性的经取代的己糖醇是二脱水半乳糖醇。

[0652] 在一种替代方案中,所述组成物包含药物组成物,其包含:

[0653] (i) 经取代的己糖醇衍生物;以及

- [0654] (ii) 附加治疗剂,其是选自由下列各者所组成群组:
- [0655] (a) 拓朴异构酶抑制剂;
- [0656] (b) 伪核苷;
- [0657] (c) 伪核苷酸;
- [0658] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;
- [0659] (e) 信号传递抑制剂;
- [0660] (f) 顺铂或铂类似物;
- [0661] (g) 烷化剂;
- [0662] (h) 抗微管蛋白剂;
- [0663] (i) 抗代谢药物;
- [0664] (j) 小蘘碱;
- [0665] (k) 芹菜素;
- [0666] (l) 氨茶非特;
- [0667] (m) 长春花生物碱类;
- [0668] (n) 5-氟嘧啶二酮;
- [0669] (o) 姜黄素;
- [0670] (p) NF- κ B抑制剂;
- [0671] (q) 迷迭香酸;
- [0672] (r) 米托胍脞;
- [0673] (s) 汉防己碱;
- [0674] (t) 酪氨酸激酶抑制剂;
- [0675] (u) EGFR抑制剂;以及
- [0676] (v) PARP抑制剂。
- [0677] 于这些替代方案中,当附加治疗剂为烷化剂时,所述烷化剂可为,但不限于,选自由BCNU、BCNU植入剂、CCNU、苯达莫司汀 (Treanda) 和替莫唑胺 (Temodar) 所组成群组的烷化剂。
- [0678] 在另外的替代方案中,所述组成物包含药物组成物,其包含:
- [0679] (i) 经取代的己糖醇衍生物;以及
- [0680] (ii) 附加受到化学敏化作用影响的治疗剂,其是选自由下列各者所组成群组:
- [0681] (a) 拓朴异构酶抑制剂;
- [0682] (b) 伪核苷;
- [0683] (c) 伪核苷酸;
- [0684] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;
- [0685] (e) 信号传递抑制剂;
- [0686] (f) 顺铂或铂类似物;
- [0687] (g) 烷化剂;
- [0688] (h) 抗微管蛋白试剂;
- [0689] (i) 抗代谢药物;
- [0690] (j) 小蘘碱;

- [0691] (k) 芹菜素;
- [0692] (l) 氨萘非特;
- [0693] (m) 长春花生物碱类;
- [0694] (n) 5-氟嘧啶二酮;
- [0695] (o) 姜黄素;
- [0696] (p) NF- κ B抑制剂;
- [0697] (q) 迷迭香酸;
- [0698] (r) 米托胍脞;
- [0699] (s) 汉防己碱;
- [0700] (t) 酪氨酸激酶抑制剂;
- [0701] (u) EGFR抑制剂;以及
- [0702] (v) PARP抑制剂组成群组中的试剂,
- [0703] 其中所述经取代的己糖醇衍生物是作用如化学敏化剂。
- [0704] 又另外的替代方案中,所述组成物包含:
- [0705] (i) 经取代的己糖醇衍生物;以及
- [0706] (ii) 受化学加强作用影响的治疗剂,其是选自由下列各者所组成群组:
- [0707] (a) 拓朴异构酶抑制剂;
- [0708] (b) 伪核苷;
- [0709] (c) 伪核苷酸;
- [0710] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;
- [0711] (e) 信号传递抑制剂;
- [0712] (f) 顺铂或铂类似物;
- [0713] (g) 烷化剂;
- [0714] (h) 抗微管蛋白剂;
- [0715] (i) 抗代谢药物;
- [0716] (j) 小蘘碱;
- [0717] (k) 芹菜素;
- [0718] (l) 氨萘非特;
- [0719] (m) 长春花生物碱类;
- [0720] (n) 5-氟嘧啶二酮;
- [0721] (o) 姜黄素;
- [0722] (p) NF- κ B抑制剂;
- [0723] (q) 迷迭香酸;
- [0724] (r) 米托胍脞;
- [0725] (s) 汉防己碱;
- [0726] (t) 生物治疗剂;
- [0727] (u) 酪氨酸激酶抑制剂;
- [0728] (v) EGFR抑制剂;以及
- [0729] (w) PARP抑制剂;

[0730] 其中所述经取代的己糖醇衍生物用成化学加强剂。

[0731] 于这些替代方案,其中所述附加的治疗剂为生物治疗剂时,所述生物治疗剂可为,但不限于,选自由癌思停、贺癌平、立妥昔和尔必得舒所组成群组中的生物治疗剂。

[0732] 于又其他替代方案中,所述经取代的己糖醇衍生物是受原料药产品改良影响,其中所述原料药产品的改良是选自由下述各者所组成群组:

[0733] (a) 盐类形成;

[0734] (b) 制备成均质结晶结构;

[0735] (c) 制备成纯化异构物;

[0736] (d) 增加纯度;

[0737] (e) 较低溶剂残留含量的制备;以及

[0738] (f) 较低重金属残留含量的制备。

[0739] 又另外其他替代方案中,所述组成物包含经取代的己糖醇衍生物以及稀释剂,其中所述稀释剂是选自由下列各者所组成群组:

[0740] (a) 乳化剂;

[0741] (b) 二甲亚砜(DMSO);

[0742] (c) N-甲基甲酰胺(NMF);

[0743] (d) 二甲基甲酰胺;

[0744] (e) 乙醇;

[0745] (f) 苯甲醇;

[0746] (g) 含葡萄糖的注射用水;

[0747] (h) 克列莫佛;

[0748] (i) 环糊精;以及

[0749] (j) PEG。

[0750] 又另外其他替代方案中,所述组成物包含经取代的己糖醇衍生物以及溶剂系统,其中所述溶剂系统是选自由下列各者所组成群组:

[0751] (a) 乳化剂;

[0752] (b) 二甲亚砜(DMSO);

[0753] (c) N-甲基甲酰胺(NMF);

[0754] (d) 二甲基甲酰胺;

[0755] (e) 乙醇;

[0756] (f) 苯甲醇;

[0757] (g) 含葡萄糖的注射用水;

[0758] (h) 克列莫佛;

[0759] (i) 环糊精;以及

[0760] (j) PEG。

[0761] 又另外的替代方案中,所述组成物包含经取代的己糖醇衍生物和赋形剂,其中所述赋形剂是选自由下列各者所组成群组:

[0762] (a) 甘露醇;

[0763] (b) 白蛋白;

- [0764] (c) EDTA;
- [0765] (d) 重亚硫酸钠;
- [0766] (e) 苯甲醇;
- [0767] (f) 碳酸盐缓冲液;以及
- [0768] (g) 磷酸盐缓冲液。
- [0769] 又另外替代方案中,所述经取代的己糖醇衍生物是被纳入选自由下列各者所组成群组的剂型:
- [0770] (a) 锭剂;
- [0771] (b) 囊剂;
- [0772] (c) 局部凝胶;
- [0773] (d) 局部乳剂;
- [0774] (e) 贴片;
- [0775] (f) 栓剂;以及
- [0776] (g) 冻干剂型充填剂。
- [0777] 又其他替代方案中,所述二脱水半乳糖醇是被纳入选自由以棕色瓶避免光线和以特别包覆的瓶塞以增加保质期安定性所组成群组中的剂量套组和包装。
- [0778] 又另外其他替代方案中,所述组成物包含二脱水半乳糖醇和选自由下列各者所组成群组的药物递输系统:
- [0779] (a) 奈米结晶;
- [0780] (b) 生物可蚀解聚合物;
- [0781] (c) 脂质体;
- [0782] (d) 缓释可注射凝胶;以及
- [0783] (e) 微球体。
- [0784] 又其他另外替代方案中,所述经取代的己糖醇衍生物是以选自由下列各者所组成群组的药物共轭形式存在于组成物中:
- [0785] (a) 聚合物系统;
- [0786] (b) 聚乳酸;
- [0787] (c) 聚乙醇酸;
- [0788] (d) 氨基酸;
- [0789] (e) 胜肽;以及
- [0790] (f) 多价键链基。
- [0791] 又另外替代方案中,所述治疗剂是经改性的经取代的己糖醇衍生物,且所述改性是选自由下列各者所组成的群组:
- [0792] (a) 改变侧链以增加或减少亲脂性;
- [0793] (b) 添加附加化学官能基以改变选自由反应性、电子亲和力和键结能力所组成群组的特性;以及
- [0794] (c) 改变盐类形式。
- [0795] 于又其他替代方案中,所述经取代的己糖醇衍生物是前驱药物系统的形式,其中所述前驱药物系统是选自由下列各者所组成群组:

- [0796] (a) 使用酵素敏感酯类；
- [0797] (b) 使用二聚体；
- [0798] (c) 使用希夫碱；
- [0799] (d) 使用吡哆醛错合物；以及
- [0800] (e) 使用咖啡因错合物。
- [0801] 于又另外替代方案中，所述组成物包含经取代的己糖醇衍生物和至少一种附加的治疗剂以形成多重药物系统，其中所述至少一种附加的治疗剂是选自下列各者所组成群组：
- [0802] (a) 使用多重药物抗性抑制剂；
- [0803] (b) 使用专一性药物抗性抑制剂；
- [0804] (c) 使用选择性酵素的专一性抑制剂；
- [0805] (d) 使用信号传递抑制剂；
- [0806] (e) 修复酵素的抑制剂；以及
- [0807] (f) 使用有非重迭副作用的拓朴异构酶抑制剂。
- [0808] 当根据本发明的医药组成物包括前驱药物时，化合物的前驱药物和活性代谢物可利用本领域中的常规技术判别。参见如Bertolini等人发表于J.Med.Chem., 40, 2011-2016 (1997)；Shan等人发表于J.Pharm.Sci., 86 (7), 765-767；Bagshawe发表于Drug Dev.Res., 34, 220-230 (1995)；Bodor发表于Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984)；Bundgaard发表于Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985)；Larsen发表于Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)；Dear等人发表于J.Chromatogr.B, 748, 281-293 (2000)；Spraul等人发表于J.Pharmaceutical&Biomedical Analysis, 10, 601-605 (1992)；以及Prox等人发表于Xenobiol., 3, 103-112 (1992)。
- [0809] 当根据本发明中的医药组成物中的药理学上具活性的化合物具备有足够的酸性官能基、足够的碱性官能基或足够的酸性及碱性官能基皆有时，此官能基或这些官能基可和任何多种的无机或有机碱，和无机或有机酸相应地反应以形成药学上可接受的盐类。典型的药学上可接受的盐类包括那些利用药理学上具活性的化合物和矿物或有机酸或无机碱反应制备的盐类，此类盐类包括硫酸盐类、焦硫酸盐类、硫酸氢盐类 (bisulfates)、亚硫酸盐类、亚硫酸氢盐类 (bisulfites)、磷酸盐类、磷酸氢盐类、磷酸二氢盐类、偏磷酸盐类、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐类、丙酸盐类、癸酸盐类、辛酸盐类、丙酸盐类、甲酸盐类、异丁酸盐类、己酸盐类、庚酸盐类、丙炔酸盐类 (propiolates)、草酸盐类、丙二酸盐类、琥珀酸盐类、栓酸盐类 (suberates)、癸二酸盐类 (sebacates)、反丁烯二酸盐类、顺丁烯二酸盐类、丁炔-1,4-二酸盐类、己炔-1,6-二酸盐类、苯甲酸盐类、氯苯甲酸盐类、甲基苯甲酸盐类、二硝基苯甲酸盐类、羟基苯甲酸盐类、甲氧基苯甲酸盐类、邻苯二甲酸盐类、磺酸盐类、二甲苯磺酸盐类 (xylenesulfonates)、苯基乙酸盐类、苯基丙酸盐类、苯基丁酸盐类、柠檬酸盐类、乳酸盐类、 β -羟基丁酸盐类、乙醇酸盐类、酒石酸盐类、甲磺酸盐类、丙磺酸盐类、萘-1-磺酸盐类、萘-2-磺酸盐类和苯乙醇酸盐类 (mandelates)。若药理学上具活性的化合物具有一或多个碱性官能基，则所述期望的药学上可接受的盐类可由本领域中的适合方法制得，例如以游离碱无机酸处理，如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和其他类似物，或和有

机酸处理,如醋酸、顺丁烯二酸、琥珀酸、苯乙醇酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)(如葡萄糖醛酸(glucuronic acid)或半乳糖醛酸(galacturonic acid)、 α -羟酸(如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(如天门冬氨酸或谷氨酸)、芳香酸(如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(如对甲苯磺酸或乙磺酸)或其类似物。若药理学上具活性的化合物具有一或多个酸性官能基,则所述期望的药学上可接受的盐类可由任何本领域中可用的适合方法制得,例如以无机或有机碱处理游离酸和,如胺(一级、二级或三级)、碱金属氢氧化物、或碱土金属氢氧化物或其类似物。适当盐类的说明性例子包括衍生自氨基酸(如甘氨酸和精氨酸)、氨、一级、二级或三级胺和环胺类(如哌啶、吗啉和哌嗪)的有机盐类,以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐类。

[0810] 在剂为固体的情况下,熟悉本领域者应可了解本发明化合物和盐类可能存在有不同的结晶或同素异形体形式,其全部是意图于本发明的范畴和特定配方之中。

[0811] 于单位剂量的根据本发明的医药组成物中所包括的给定药学上具活性的剂,如经取代的己糖醇衍生物(如上所述的二脱水半乳糖醇或二脱水半乳糖醇的类似物或衍生物)的量,将根据一些因素而改变,如特定化合物、疾病状态和其严重程度、需要治疗受试者的识别性(identity)(如体重),但仍可由熟悉本领域者以常规测定。通常,此医药组成物包括治疗有效量的药理学上具活性的剂和惰性的药学上可接受的载体或稀释剂。通常,这些组成物是被制成适用于选定的给药途径的单位剂量形式,如口服给药或肠胃外给药。上述药理学上具活性的剂可以用传统剂型给药,其是根据常规程序组合治疗有效量的此药理学上具活性的剂作为活性成分和适当的医药载体或稀释剂。这些程序可能涉及混合、造粒和压缩或溶解这些成分,视所期待的制剂而定。使用的医药载体可能为固体或液体。典型的固体载体为乳糖、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶(acacia)、硬脂酸镁、硬脂酸和其类似物。典型的液体载体为糖浆、花生油、橄榄油、水和其类似物。同理,载体或稀释剂可包括本领域中已知的时间延迟(time-delay)或定时释放(time-release)物质,如单独使用的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯、或其与蜡、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯和其类似物组合使用。

[0812] 各式各样的医药形式可使用。因此,若使用固体载体,制剂可为成锭状的、以粉状或粒状置于硬的明胶囊剂中、或片锭(troche)或含锭(lozenge)的形式。固体载体的量可变动,但一般会为约25mg至约1g。若使用液体载体,制剂将是糖浆、乳剂、软明胶囊剂、于安瓿或小瓶中的无菌的可注射溶液或悬浮液或非水液体悬浮液。

[0813] 为了达到安定的水溶剂型,如上述的药理学上具活性的剂的药学上可接受的盐是溶于有机或无机酸水溶液中,如0.3M(莫耳浓度)的琥珀酸或柠檬酸溶液。若无法使用可溶盐类形式,则试剂可溶于适合的助溶剂或助溶剂的组合中。适合的助溶剂实例包括,但不限于醇、丙二醇、聚乙二醇300、聚山梨醇酯80、甘油和其类似物,其浓度范围为总体积的0至60%。于一典型具体实施例中,如式I的化合物是溶于DMSO中,并以水稀释。组成物亦可为有效成分的盐形式的溶液形式于适当的水性载体中,如水或等张的食盐水或葡萄糖溶液。

[0814] 将可理解的是本发明的组成物中所使用试剂的实际剂量将可,根据使用的特定混合物、配制的特定组成物、给药模式和欲治疗的特定位置、寄主和疾病和/或症状改变。于本发明的组成物中活性成分的实际剂量浓度(dosage level)可改变,以使得活性成分达到对特定受试者、组成物、给药模式达成所欲的治疗反应有效的量,且对受试者不具毒性。所述

选择的剂量浓度是根据各式药物动力学因素,包括特定治疗剂的活性、给药的途径、给药时间、使用的特定化合物的排泄速率、病症的严重程度、影响受试者的其他健康考量、和受试者的肝肾功能状态。其亦根据治疗的持续时间、与特定治疗剂组合使用的药物、化合物和/或物质以及欲治疗的受试者的年龄、体重、条件、一般健康和先前病史,及其他类似因素。决定最佳剂量的方法是如本文中所述,如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Mack Publishing Co.,20th ed.,2000中。那些熟知本领域技术者可使用惯常的剂量-决定试验,基于对剂的实验数据,针对给定的一组条件确定其最佳剂量。针对口服给药,典型的每日剂量一般使用是每公斤体重约0.001至约3000毫克,搭配适当时间间隔的重复治疗疗程。于一些具体实施例中,所述每日剂量是每公斤体重约1至3000毫克。

[0815] 患者的一般每日剂量可为约500至约3000毫克之间的任何一点上,每日给予一次或二次,如一天可给予3000毫克二次,以达总剂量为6000毫克。于一具体实施例中,剂量是介于约1000至约3000毫克之间。于另一具体实施例中,剂量是介于约1500至约2800毫克之间。于另一具体实施例中,剂量是介于约2000至约3000毫克之间。通常,剂量是约1mg/m²至约40mg/m²。优选地,剂量是约5mg/m²至约25mg/m²。

[0816] 受试者的血浆浓度可介于约100μM至约1000μM之间。于一些具体实施例中,血浆浓度可介于约200μM至约800μM之间。于另外的具体实施例中,浓度可为约300μM至约600μM之间。于又另外具体实施例中,血浆浓度可介于约400至约800μM之间。其他具体实施例中,血浆浓度可介于约0.5μM至约20μM之间,一般为1μM至约10μM。前驱药物的给药是一般以体重级别调整剂量,其是化学等效于完整活性形式的体重级别。

[0817] 本发明的组成物可利用一般已知用于制备医药组成物的技术而生产,如藉由惯常技术,如混合、溶解、造粒、包裹糖衣(dragee-making)、悬浮(levitating)、乳化、装入囊剂(encapsulating)、包埋(entrapping)或冷冻干燥。医药组成物可以惯常方式使用一或多种生理上可接受的载体配制,其可选自促进活性成分进入制剂的赋形剂和辅助剂,其可于药物学上被使用。

[0818] 适当的配方是根据选择的给药途径。至于注射,本发明的剂可配制为水性溶液,优选地于生理上可相容的缓冲溶液,如汉克斯液(Hanks'solution)、林格氏液(Ringer's solution)、或生理食盐水缓冲溶液。经粘膜(transmucosal)给药时,于配方中是使用适合渗透屏障的渗透剂。此类渗透剂是一般本领域中已知。

[0819] 以口服给药时,化合物可利用组合活性成分和本领域中已知的药学上可接受的载体而轻易地配制。此类载体能够将本发明化合物配制为锭剂、丸剂、糖衣锭、囊剂、液体、凝胶、糖浆、浆剂、溶液、悬浮液和类似物,用于欲治疗的患者口服摄入。口服使用的药物制剂可利用固体赋形剂和活性成分(剂)一起混合,视需要地研磨产生的混合物,并如有需要,则在加入适合的辅助剂后将粒剂混合物加工,以达成锭剂或糖衣丸(dragee core)。适合的赋形剂包括:填充物,如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;以及纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone,PVP)。如有需求,可添加崩解剂,如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。

[0820] 糖衣锭是和适合的包覆层一起被提供。为此目的,可能会使用浓缩的糖溶液,其可视需要地包含阿拉伯树胶(gum arabic)、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆胶(Carbopol gel)、聚乙

二醇和/或二氧化钛、漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。染料或色素可添加至锭剂或糖衣锭中,为了辨别或特征化不同活性剂的组合。

[0821] 可用于口服的药物制剂包括明胶制成的推入适配囊剂(push-fit capsule),以及明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的软密封囊剂。推入适配囊剂可包含活性成分与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁,和视需要地包含安定剂一起混合。于软囊剂部分,活性剂可溶解或悬浮于适合的液体,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可添加安定剂。用作口服给药的全部配方应在适合用于此给药方式的剂量内。用于口颊给药时,组成物可采用惯常方法配制的锭剂或含锭形式。

[0822] 用于肠胃外给药的药物制剂可包括水性溶液或悬浮液。适合的亲脂性溶剂或媒液(vehicle)包括脂肪油如芝麻油,或脂肪酸酯类如油酸乙酯或甘油三酸酯。水性注射悬浮液可包含增加悬浮液粘滞度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。视需要地,悬浮液可包含适合的安定剂或增加组成物的溶解度或可分散性的调节剂以允许制成高度浓缩的溶液,或可包含悬浮或分散剂。口服使用的药物制剂可利用组合药理学上具活性的成分和固体赋形剂,视需要地研磨产生的混合物,并如有需要,则在加入适合的辅助剂后将粒剂混合物加工,以达成锭剂或糖衣锭。适合的赋形剂为,尤其是填充剂,如醣类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂如,例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆树胶(gum tragacanth)、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如有需求,可添加崩解调节剂,如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。

[0823] 可使用其他成分如安定剂,例如抗氧化剂,如柠檬酸钠、棕榈酸抗坏血酸酯、没食子酸丙酯(propyl gallate)、还原剂、抗坏血酸,维生素E、亚硫酸氢钠、丁基化羟基甲苯、丁基羟基茴香醚(Butyl hydroxy anisole, BHA)、乙酰基半胱氨酸、硫代甘油(monothioglycerol)、苯基- α -萘胺、或卵磷脂。另外,可使用螯合剂如EDTA。可使用其他于医药组成物和配方领域惯用的成分如锭剂或丸剂中的润滑剂、着色剂、或增味剂。另外,可使用惯用的医药赋形剂或载体。医药赋形剂可包括,但不必然限定于碳酸钙、磷酸钙、各式醣类或淀粉种类、纤维素衍生物、明胶、植物油、聚乙二醇和生理上可相容的溶剂。其他医药赋形剂为本领域中众所皆知。典型的药学上可接受的载体包括,但不限于任一和/或全部的溶剂,包括水性和非水性溶剂、分散介质、包覆物、抗细菌和/或抗真菌剂、等张和/或吸收延迟剂、和/或类似物。针对药理学上具活性的物质使用此类介质和/或剂是本领域中众所皆知。除了在与活性成分或一些活性成分不相容的任何传统介质、载体或剂的范围外,所述介质、载体或剂于根据本发明的组成物中的用途是被仔细思考的。补充的活性成分亦可被纳入所述组成物中,尤其如上述。对任何本发明中所使用的化合物的给药,制剂应满足如美国食品药品监督管理局生物标准品组(FDA Office of Biologics Standards)或其他规范药物的规范组织要求的无菌、发热性(pyrogenicity)、一般安全性和纯度标准。

[0824] 对鼻内给药或藉由吸入给药,根据本发明使用的化合物是自加压包装或雾化器中,借着使用适合的推进剂以气化喷雾剂形式便利地递输,所述推进剂如二氯二氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体。若为加压器气雾剂的情况,所述剂量单位可以藉由提供阀以递输计量的量来测定。用于吸入器或吹入器(insufflator)和类似装置的明胶的囊剂和匣可配制成包含有化合物的粉状混合物和适合的粉状基质如乳糖或淀粉。

[0825] 化合物可配制为利用注射方式肠胃外给药,如单次注射或连续输液。用于注射的配方可被呈现为单位剂量形式,如于安瓿中或和添加的防腐剂一起于多剂量容器中。组成物可采取此种形式如悬浮液或乳液于油性或水性媒液中,且可包含配制剂如悬浮、稳定和/或分散剂。

[0826] 用于肠胃外给药的药物配方包括以水可溶形式存在的活性化合物的水性溶液。此外,活性试剂的悬浮液可被制备成适当的油性注射悬浮液。适合的亲脂性溶剂或媒液包括脂肪油如芝麻油或合成脂肪酸酯类,如油酸乙酯或甘油三酸酯或脂质体。水性注射悬浮液可包含增加悬浮液粘滞度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。视需要地,悬浮液亦可包含适合的安定剂或增加化合物溶解度的剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0827] 或者,活性成分可于使用前以粉剂形式搭配适合的媒液,如无菌无热源水为构成。化合物亦可配制于用于直肠的组成物,如栓剂或滞留灌肠剂(retention enema)中,如包含惯用的栓剂基质,如可可脂或其他甘油酯。

[0828] 除了上述的配方外,化合物亦可配制为储存剂型(depot preparation)。此类长效配方可藉由植入方式(例如皮下地或肌内地)或肌内注射方式给药。因此,例如化合物可搭配适合的聚合物材料或疏水性材料(例如,于可接受的油中的乳液)或离子交换树脂或略溶(sparingly soluble)的衍生物(例如略溶的盐)来配制。

[0829] 针对疏水性化合物的典型医药载体为共溶剂系统,包含苯甲醇、非极性界面活性剂、易与水混合的有机聚合物和水相。共溶剂系统可为VPD共溶液系统。VPD是一种溶液,含3%重量/体积(w/v)苯甲醇、8%w/v非极性界面活性剂聚山梨醇酯80和65%w/v聚乙二醇300,以绝对乙醇加至体积。VPD共溶液系统(VPD:5W)包含用1:1比例以5%葡聚糖水溶液稀释的VPD。此共溶剂系统良好溶解疏水性化合物,且其本身于全身性给药中产生低毒性。自然地,在不破坏其溶解能力和毒性特征的情形下,共溶剂系统的比例可被大幅度地改变。更甚,共溶剂系统的辨识度可改变:例如,可使用其他低毒性的非极性界面活性剂取代聚山梨醇酯80;聚乙二醇的分级尺寸(fraction size)可改变;其他生物可相容聚合物可置换聚乙二醇;以及其他糖类或多糖可取代成葡聚糖。

[0830] 或者,可使用针对疏水性医药化合物的其他递输系统。脂质体和乳液为已知的针对疏水性药物的递输媒液或载体实例。可使用某些有机溶剂如二甲亚砜液,虽然通常有较大毒性的代价。此外,化合物可使用缓释系统递输,如包含治疗剂的固体疏水聚合物的半渗透基质。已建立各式缓释材料,并为熟知本领域技艺者已知。可根据其化学性质,缓释囊剂释放化合物持续数周至多达超过100天;于其他替代方案中,根据使用的治疗剂和配方,释放可发生超过数小时、数天、数周或数月。根据所述治疗剂的化学性质和生物安定性,可使用其他为了蛋白质安定性的策略。

[0831] 医药组成物液可包含适合的固体或胶体相(gel-phase)的载体或赋形剂。此类载体或赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、糖类、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0832] 医药组成物可以本领域中已知的方式给药。给药的途径和/或模式根据期望的结果而有所改变。根据给药途径,药理学上具活性的剂可被材料包覆,以保护标的组成物或其他治疗剂免受酸或其他可能导致所述剂失活的作用。可使用惯用的医药实践以对受试者给药此类医药组成物,提供适合的配方或组成物。可使用任何适当的给药途径,例如,但不限

于静脉内、肠胃外、腹膜内、静脉内、透皮的、皮下的、肌内的、尿道内或口服给药。根据欲治疗的恶性肿瘤或其他疾病、失常或健康状况的严重程度,医药组成物的无论全身性或局部递输皆可使用于治疗疗程中。如上述的医药组成物可和试图治疗特定疾病或病症的附加医药剂一起被给药,所述特定疾病或病症可与医药组成物试图治疗的疾病或病症相同、为相关的疾病或健康状况或甚至为无关的疾病或健康状况。

[0833] 根据本发明的医药组成物可按照本领域中众所皆知并惯常实施的方法制备。参见如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000; 和 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。医药组成物是优选于GMP条件下生产。用于肠胃外给药的配方可包含,例如赋形剂、无菌水或食盐水、聚烷二醇类 (polyalkylene glycols) 如聚乙二醇、植物来源的油或氢化萘类。生物可相容、生物可降解的乳酸交酯聚合物、乳酸交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用于控制所述化合物的释放。针对本发明的分子的其他可能有潜在效用的肠胃外递输系统包括乙烯-醋酸乙烯酯共聚物粒子、渗透泵和植入式输液系统。吸入剂的配方可包含赋形剂例如乳糖,或可为包含如聚氧乙烯-9-月桂醚 (polyoxyethylene-9-lauryl ether)、肝胆酸盐和去氧胆酸盐的水性溶液,或可为用于给药的油性溶液或凝胶。

[0834] 根据本发明的医药组成物是经常于多个时机给药至受试者。单一剂量的间隔可为每周、每月或每年。以治疗反应或其他本领域中众所皆知的所指示,间隔亦可为不规律。或者,医药组成物可以缓释配方给药,此情况下需要较低频率的给药。剂量和频率根据包括于医药组成物中的药理学上具活性的剂于受试者中的半衰期而有所改变。给药的剂量和频率可根据处理是否为预防性或是治疗性而改变。于预防性应用中,是于一段长时间中相对不频繁的时间间隔给药相对低的剂量。一些受试者可能于其余生中持续接受治疗。于治疗性应用中,有时需要于相对短的时间间隔给药相对高的剂量直到疾病的进展减缓或终止,且优选地直到受试者显现出疾病症状的部分或完全改良。此后,可对受试者实施预防性计画 (prophylactic regime)。

[0835] 为了本申请案的目的,治疗可藉由观察一或多个与欲治疗的疾病、异常或病症有关的改良的症状,或藉由观察一或多个与欲治疗的疾病、异常或病症有关的改良的临床参数而监控。在 多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的情形中,临床参数可包括,但不限于肿瘤负荷 (tumor burden) 减少、疼痛减少、脑部水肿减少、癫痫发作的频率和严重程度减少、呕吐的频率和严重程度减少、头痛的频率和严重程度减少、记忆缺损减少、神经功能缺损减少和肿瘤扩散或转移发生的减少。如本文所用,术语“治疗 treatment”、“治疗 (treating)”或相当的字词并不试图暗示永久性的治愈欲治疗的疾病、异常或病症。根据本发明的组成物和方法并不限于治疗人类,而可应用于治疗在社会上或在经济上重要的动物,如狗、猫、马、牛、绵羊、山羊、猪和其他有社会重要性或经济重要性的动物种类。除非具体地注明,否则根据本发明的组成物和方法并不限于人类的治疗。

[0836] 缓释配方或控制释放的配方是本领域中众所皆。例如,缓释或控制释放配方可为 (1) 口服基质缓释或控制释放的配方; (2) 口服多层缓释或控制释放的锭剂配方; (3) 口服多颗粒型 (multiparticulate) 缓释或控制释放的配方; (4) 口服渗透缓释或控制释放的配方; (5) 口服咀嚼片 (chewable) 缓释或控制释放的配方; 或 (6) 皮肤缓释或控制释放的贴片配

方。

[0837] 控制药物递输系统的药物动力学原理描述于,例如B.M.Silber等人的“Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery”Controlled Drug Delivery:Fundamentals and Applications (J.R.Robinson&V.H.L.Lee,eds,2d ed.,Marcel Dekker,New York,1987),第5章,第213至251页中,其是以参考方式纳入本文中。

[0838] 本领域具有通常知识者可轻易藉由调整上述的配方,制备包含有根据本发明的药理学上具活性的剂的控制释放或缓释的配方,如根据揭露于V.H.K.Li等人的“InfLuence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems”于Controlled Drug Delivery:Fundamentals and Applications (J.R.Robinson&V.H.L.Lee,eds,2d ed.,Marcel Dekker,New York,1987),第1章,第3至94页中的原理,其于以参考方式纳入本文中。此制备流程通常考虑到药理学上具活性的剂的物化性质,如水溶解度、分配系数、分子大小、安定性、对蛋白质和其他生物大分子的非专一性键结。此制备流程亦考虑生物因素,如对药理学上具活性的剂的吸收、分布、代谢、作用的持续时间、可能存在的副作用和安全界限(margin of safety)。因此,本领域具有通常知识者为了特定应用,能够调整配方为具有如上述期望的性质的配方。

[0839] Nardella的美国专利第6,573,292号、Nardella的美国专利第6,921,722号、Chao等人的美国专利第7,314,886号和Chao等人的美国专利第7,446,122号揭露了使用各式药理学上具活性的剂的方法和组成物于治疗一些疾病和病症,包括癌症,以及测定药理学上具活性的剂和医药组成物的治疗效益的方法,其全部以参考方式纳入本文中。

[0840] 基于如下实施例中报告的结果,本发明的另一方面是治疗选自自由多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤所组成群组中的恶性肿瘤的方法,包含对罹患恶性肿瘤的患者给药治疗有效量的经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇的步骤。

[0841] 通常,当经取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇时,二脱水半乳糖醇的治疗有效量是约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 。优选地,二脱水半乳糖醇的治疗有效量是 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 。其他不同于二脱水半乳糖醇的经取代的己糖醇衍生物的治疗活性量(therapeutically active quantity)可被本领域具有通常知识者利用特定经取代的己糖醇衍生物分子量 and 特定经取代的己糖醇衍生物的活性测定,如经取代的己糖醇衍生物体对抗标准细胞株的活体外活性。

[0842] 通常,经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇,是藉由选自静脉内和口服所组成群组中的途径给药。优选地,经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇,是藉由静脉内方式给药。

[0843] 所述方法可进一步包含给药治疗有效剂量的游离辐射的步骤。若欲治疗的恶性肿瘤为多形性胶质母细胞瘤,则所述方法可进一步包含给药治疗有效量的替莫唑胺、贝伐单抗或皮质类固醇的步骤。若欲治疗的恶性肿瘤为成神经管细胞瘤,则所述方法可进一步包含给药治疗有效量的至少一种选自洛莫司汀、顺铂、卡铂、长春新碱和环磷酰胺所组成群组中的化学治疗剂的步骤。

[0844] 通常,经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇实质上抑制癌症干细胞的生长。

通常癌症干细胞的生长的抑制是至少为50%。优选地,癌症干细胞的生长的抑制是至少为99%。

[0845] 通常,经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇对抑制具有O⁶-乙基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)驱动的药物抗性的癌症细胞的生长有效。通常,经取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇亦对抑制抗替莫唑胺的癌细胞的生长有效。

[0846] 所述方法可进一步包含给药治疗有效量的上述酪氨酸激酶抑制剂。

[0847] 所述方法可进一步包含给药治疗有效量的上述上皮生长因子受体(EGFR)抑制剂。EGFR抑制剂可影响野生型的键结位置或突变的键结位置,包括EGFR第三变异型,如上述。

[0848] 本发明是藉由下列的实施例加以说明。此实施例是仅被包括为了说明的目的,且非意图限制本发明。

[0849] 实施例

[0850] 二脱水半乳糖醇抑制多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的生长的用途

[0851] 材料与方法:

[0852] 细胞株和培养条件:全部细胞株是培养于含10%FBS(胎牛血清;Invitrogen/Gibco)的DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's medium培养基;Invitrogen/Gibco)于37C,5%CO₂环境中,并于实验过程中,继代培养每周二次。

[0853] 药物:替莫唑胺(TMZ)是购自Sigma Aldrich并溶于二甲亚砜(DMSO)(Sigma-Aldrich)中。储备溶液100mM于使用前是保存于-20℃。二脱水半乳糖醇(DAG;DAG的结果是以“VAL”显示于图中)是由Del Mar Pharmaceuticals Ltd提供。制备100mM的储备溶液:将冷冻干燥的粉末以无菌磷酸缓冲盐溶液溶解于注射小瓶中,并于使用前保存于-20℃。

[0854] 生长试验:使用的各细胞株接种(seed)于96-孔盘中(BD Falcon)繁殖,每孔的100μL培养液中含3000个细胞,并隔夜培养。接着以新鲜培养基配制浓度0.1-100μM的TMZ或DAG处理细胞72小时。细胞接着固定于2%多聚甲醛(paraformaldehyde)(Sigma-Aldrich)上,以Hoechst 33342(1微克(μg)/mL)(Sigma-Aldrich)进行核染色。以磷酸缓冲盐溶液温和地清洗后,细胞保存于新鲜的磷酸缓冲盐溶液中,且在高内容筛选技术(high content screening,HCS)(ThermoFisher Scientific)分析前,片状物是保存于4℃和黑暗中。每一孔有20个视域被扫描和分析。生长抑制是以未经溶剂和药物处理的控制组的百分比计算;以单独仅经溶剂处理的样本作为参考。各处理有三重复且,所述实验重复一次。

[0855] 结果

[0856] 图1是显示所使用的三种多形性胶质母细胞瘤的细胞株及对替莫唑胺(TMZ)的抗性程度以及其受O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)基因的启动子甲基化的状态的图。一般而言,所述MGMT启动子的甲基化增加是与多形性胶质母细胞瘤的改良结果有关联。

[0857] 图2A是图示显示随TMZ和二脱水半乳糖醇增加中的浓度,而抑制多形性胶质母细胞瘤细胞株SF 188生长的情形(图中以“VAL”显示)(各二次实验)。于图2A中,(◆)代表TMZ的结果,而(■)代表二脱水半乳糖醇的结果。图2A清楚地显示比起TMZ,二脱水半乳糖醇是更有效率的多形性胶质母细胞瘤细胞株SF 188生长的抑制剂。

[0858] 图2B是图示显示随TMZ和二脱水半乳糖醇增加中的浓度,而抑制多形性胶质母细胞瘤细胞株U251生长的情形(各二次实验)。于图2B中,(◆)代表TMZ的结果,而(■)代表二脱水半乳糖醇的结果。图2B清楚地显示比起TMZ,二脱水半乳糖醇是更有效率的多形性胶质

母细胞瘤细胞株U251生长的抑制剂。

[0859] 图2C是图示显示随TMZ和二脱水半乳糖醇增加中的浓度,而抑制多形性胶质母细胞瘤细胞株T98G生长的情形(各二次实验)。于图2C中,(◆)代表TMZ的结果,而(■)代表二脱水半乳糖醇的结果。图2C清楚地显示比起TMZ,二脱水半乳糖醇是更有效率的多形性胶质母细胞瘤细胞株T98G生长的抑制剂。

[0860] 图3是显示使用于图2A、2B和2C中的三种细胞株的图表,表示其TMZ抗性和MGMT状态。

[0861] 图4是显示经5 μ M二脱水半乳糖醇处理7天后,抑制大于95%的多形性胶质母细胞瘤细胞株SF188细胞群落形成的照片。

[0862] 图5是显示二脱水半乳糖醇较TMZ更有效地抑制细胞SF188的生长,尤其对二次球体形成的图。BT74细胞尤其对TMZ具有抗性;因此,DAG于此设定中的活性说明了其于其他非敏感性细胞中的活性。

[0863] 图6A和图6B显示二脱水半乳糖醇完全抑制癌症干细胞BT74的二次神经球体形成,并实质上抑制初次神经球体形成;显微照片是显示于上方,且显示其抑制程度的图是显示于所述显微照片的下方。

[0864] 图7是显示二脱水半乳糖醇比TMZ更能有效地抑制细胞株SF188和DAOY细胞株的初次神经球体形成的图。DAOY是成神经管细胞瘤细胞株。

[0865] 图8是显示经5 μ M二脱水半乳糖醇处理7天后完全抑制成神经管细胞瘤细胞株DAOY细胞群落形成的照片。

[0866] 图9是显示BT74细胞并未对TMZ表现出显著的敏感性的图及比较性的显微照片。

[0867] 图10是显示二脱水半乳糖醇对自BCCH新鲜分离出的原发成人多形性胶质母细胞瘤细胞的影响,显示出抑制的实质程度的图;而TMZ基本上不影响这些细胞。

[0868] 图11是显示以TMZ和二脱水半乳糖醇组合治疗对SF188细胞的影响,并以神经球体形成的抑制表示的图组;其中TMZ加上DAG的组合提供了最大程度的抑制。

[0869] 图12是显示以TMZ和二脱水半乳糖醇组合治疗对SF188细胞的影响,并以细胞群落形成的抑制表示图组;其中TMZ加上DAG的组合提供了最大程度的抑制。

[0870] 结论:胶质母细胞瘤(GBM)(多形性胶质母细胞瘤)仍为最难以治疗的肿瘤之一的一部份原因乃是因为许多新的剂未能穿越血脑屏障(BBB),而其次是因为其本身对药物的抗性。替莫唑胺(TMZ)是治疗多形性胶质母细胞瘤的第一线药物,然而其时常因为O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶导致药物失活进而无效。癌症干细胞为抵抗治疗的肿瘤的亚族群,并导致复发。这里吾等描述了二脱水半乳糖醇(DAG)(一种新颖的创造DNA的N⁷甲基化的烷化剂)最初吸引人的原因乃是因为它能穿越血脑屏障。吾等设法了解并解决了它和TMZ如何比较、其是否能被用于克服MGMT驱动的药物抗性及其是否具有对抗癌症干细胞的活性。设法了解这些问题提供了进一步对二脱水半乳糖醇临床前的支持,而二脱水半乳糖醇现正于美国接受对抗难治疗的多形性胶质母细胞瘤的人类临床试验。

[0871] DAG比起TMZ更有效地抑制U251和SF188细胞的单层细胞生长以及成为神经球体,并在72小时后造成细胞凋亡。在10天群落形成试验中,二脱水半乳糖醇(5 μ M)抑制SF188生长达~95%。T98G细胞是典型具TMZ抗性的细胞并表现MGMT,但DAG于72小时后依剂量依赖关系抑制其单层细胞生长(IC₅₀=5 μ M)。DAG亦显著抑制完全具TMZ抗性的多形性胶质母细胞

瘤的细胞生长。于神经球体生长试验中,DAG亦100%抑制癌症干细胞的生长。概括而言,DAG比起TMZ,对脑部肿瘤具有较佳活体外药效,其可克服与MGMT有关联的抗性,并靶向脑部肿瘤癌症干细胞,证实了其具有超越现行医疗标准的潜力。DAG与TMZ的组合使用时亦极度有效,与上述药物组合时,表现了对神经球体形成和二次群落形成的有效抑制。

[0872] 总的,比起传统上针对多形性胶质母细胞瘤化学治疗(替莫唑胺)所用被接受的黄金标准方法使用,二脱水半乳糖醇于抑制多形性胶质母细胞瘤细胞株的生长时,显示实质上较具有活性。二脱水半乳糖醇亦抑制癌症干细胞的群落形成及增殖。二脱水半乳糖醇亦为成神经管细胞瘤细胞株的有效生长抑制剂。

[0873] 此实施例的数据证实了二脱水半乳糖醇是有效对抗难以用替莫唑胺治疗的肿瘤。此实施例的数据亦证实了二脱水半乳糖醇是于O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)修复机转中独立作用。二脱水半乳糖醇的活性亦成神经管细胞瘤中以及于孩童的成神经管细胞瘤成人的多形性胶质母细胞瘤中证实。重要的是,如藉由神经球体试验数据所证实,二脱水半乳糖醇具有被证实的抵抗癌症干细胞的活性。此外,二脱水半乳糖醇可和TMZ组合以改良治疗效力。

[0874] 此实施例的结果显示二脱水半乳糖醇具有对抗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的细胞株的实质活性,在此条件下,所述活性会与化学治疗剂于治疗这些恶性肿瘤时的活体内有效性显现出良好的相关性。

[0875] 本发明的优点

[0876] 本发明提供使用二脱水半乳糖醇治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤(两种已被证实对惯行方法的化学治疗具抗性的恶性脑部肿瘤)的方法和组成物。

[0877] 使用二脱水半乳糖醇治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤是预期将有良好的耐受性,且并不会造成附加的副作用,所述副作用此为当许多现行用于这些脑部恶性肿瘤的治疗方式会导致认知能力和身体的损伤时的重要考量。二脱水半乳糖醇可与辐射或其他化学治疗剂一起使用。

[0878] 根据本发明的方法在治疗多形性胶质母细胞瘤和成神经管细胞瘤的药剂制备方面具有产业可利用性。根据本发明的组成物作为医药组成物时具有产业可利用性。

[0879] 除了那些于权利要求中描述或暗示的自然定律的特定应用外,本发明的方法权利要求提供具体方法步骤,其不只是自然定律的一般应用,而是需要那些实行方法步骤者利用不同于那些本领域中传统上已知的步骤,因此于其中局限权利要求的范畴于。于一些上下文,这些权利要求是引导至使用现存药物的新方式。

[0880] 示意地于本文中描述的本发明在缺乏未具体于本文中揭露的任一或一些元素或任一或一些限定条件可适宜地实施。因此,例如,术语“包含(comprising)”、“含有(containing)”、“包括(including)”等应被扩张解读而不被限制。此外,于使用的术语和表述已被使用为如描述而非限制的术语,且其用意并非排除未来预见或描述的任何等效物或其任一部分的此术语或表述的使用,并且一般认可落入本发明权利要求的范畴内的各式调整是可能的。因此,应可理解虽然本发明是已利用具体实施例和视需要的特征具体地揭露,熟悉本领域技艺者应可对本文揭露的本发明采取调整或改变,且此类调整和改变是被视为落入揭露的本发明的范畴内。本发明已被广泛且一般地描述在本文中。落入各发明的披露的范畴中的各较窄的物种和亚属分组亦构成这些发明的部分。此包括各发明的通用描述,

附带但书或负面限定条件为从所述属移除标的,无论被切离的材料是否具体存在于此。

[0881] 此外,发明中根据马库西群组 (Markushi group) 描述的特征或方面时,本领域中经训练者应认可所述发明是可由此根据马库西群组中的任一个别成员或成员的子群组而描述。其亦应可了解以上描述是用意为阐释性而非局限。本领域者经阅读以上叙述后,许多具体实施例是显而易见。本发明的范畴因此应非根据以上叙述而测定,而应相反地根据所附的权利要求而限定,此等权利要求是亦拥有连同等效物的完整范畴的权利。全部文章和参考文献的揭露,包括专利公开案,是以参考方式纳入本文中。

多形性胶质母细胞瘤模式 和其对VAL083之反应一览

*来自患者之多形性胶质母细胞瘤干细胞株

SF188	甲基化	无	有
U251	甲基化	有(IC50=)	
T98G	未甲基化	无	有
U87	甲基化	有(IC50=)	
BT74*	未甲基化	无	有
GBM4*			
GBM8*			
L0*	?		
L1*	?		
L2*	?		
L3*	?		

图1

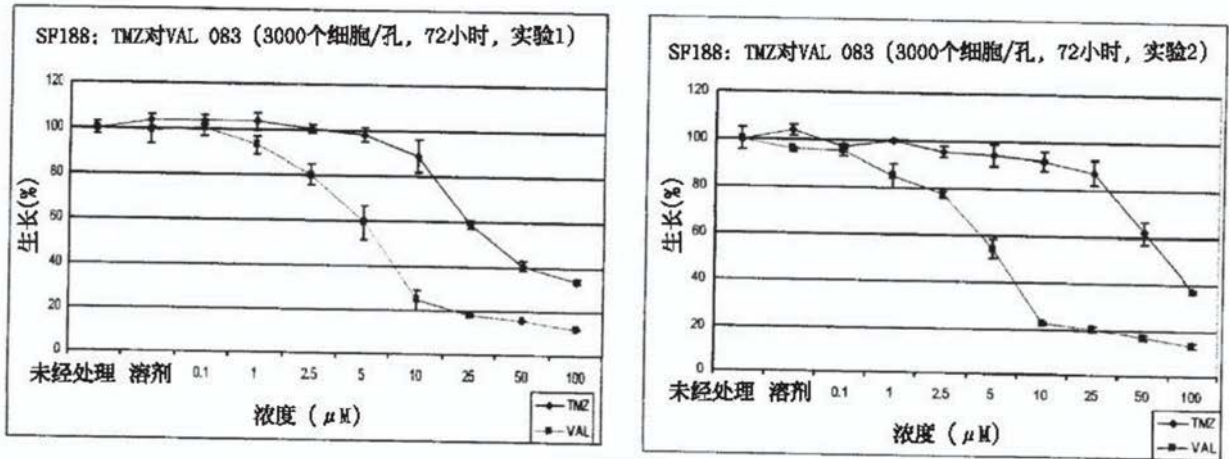


图2A

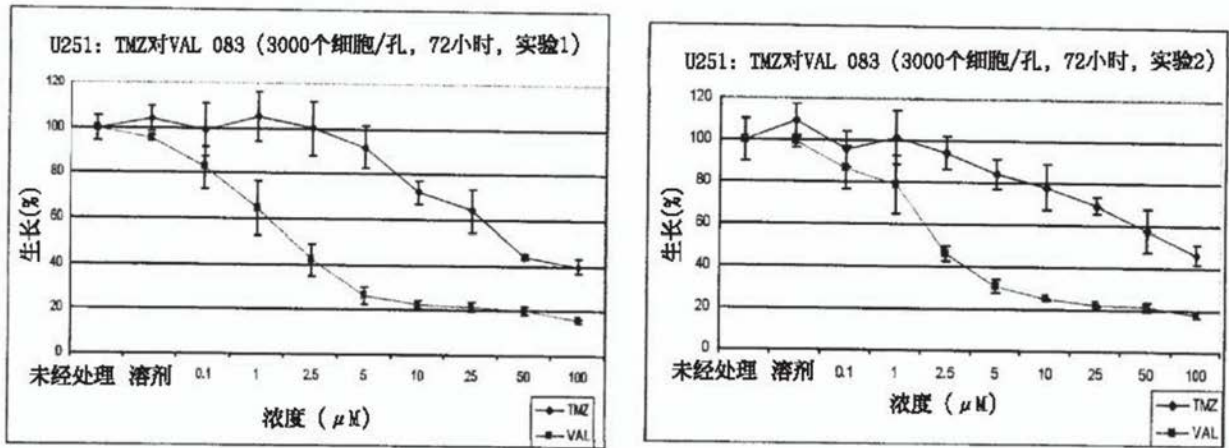


图2B

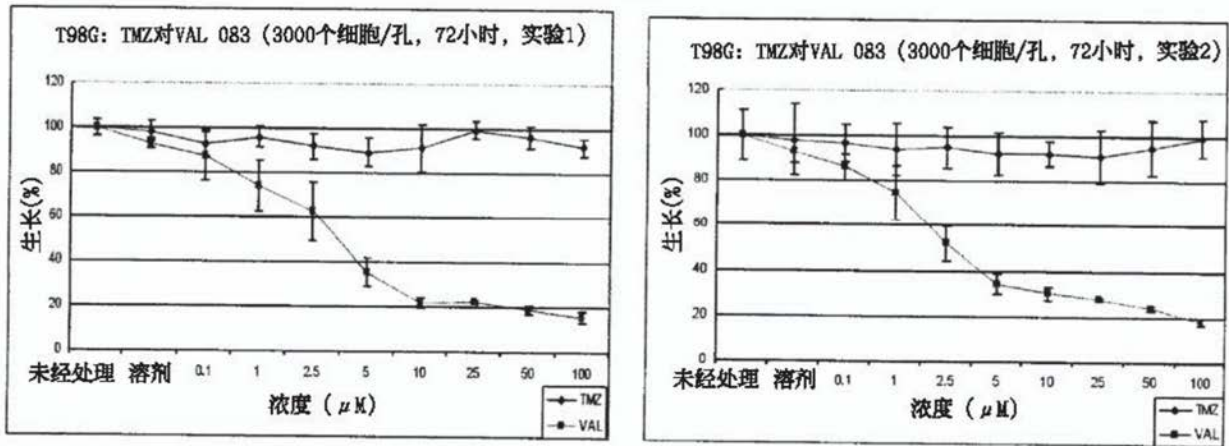


图2C

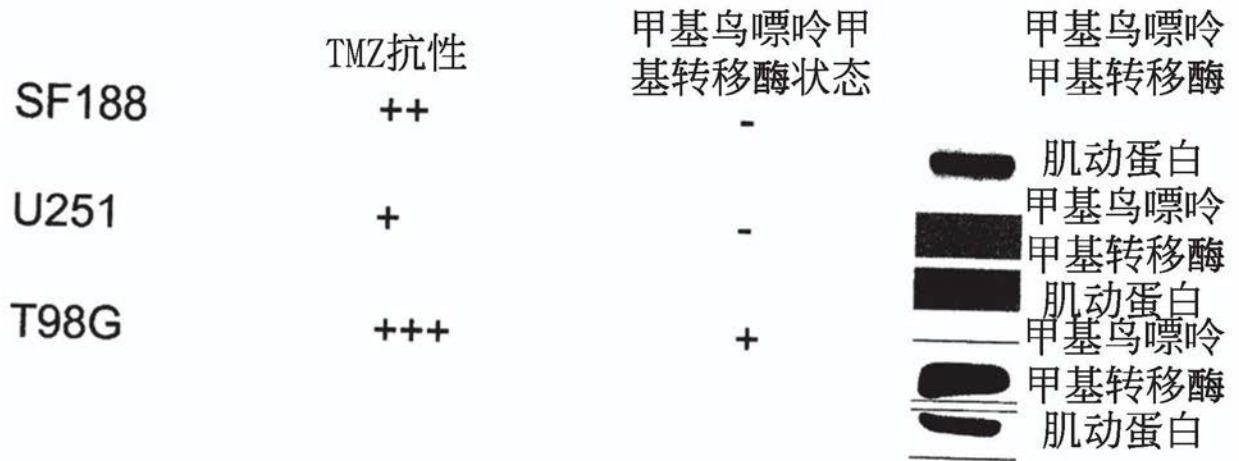


图3

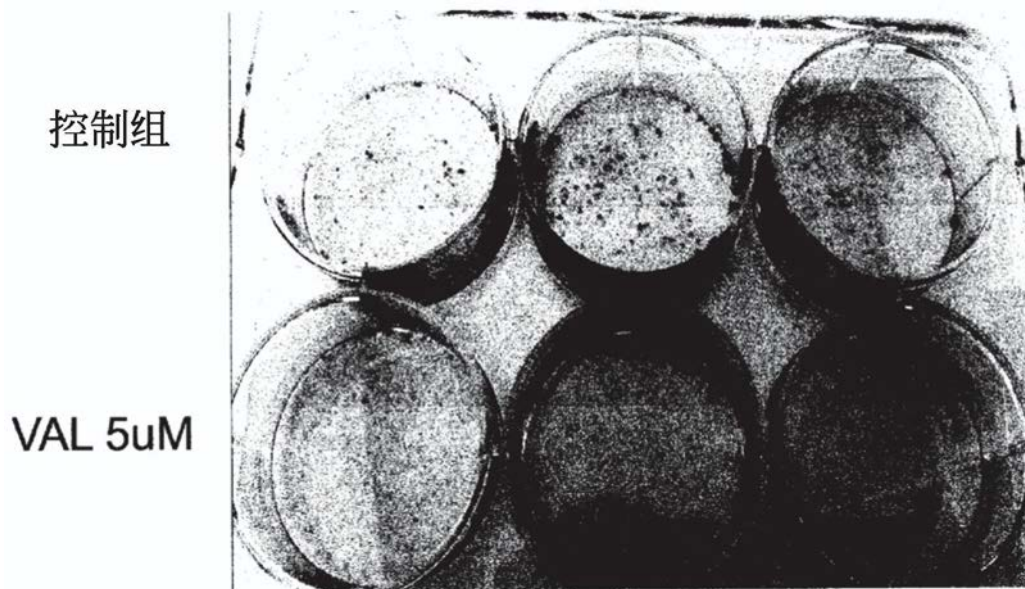


图4

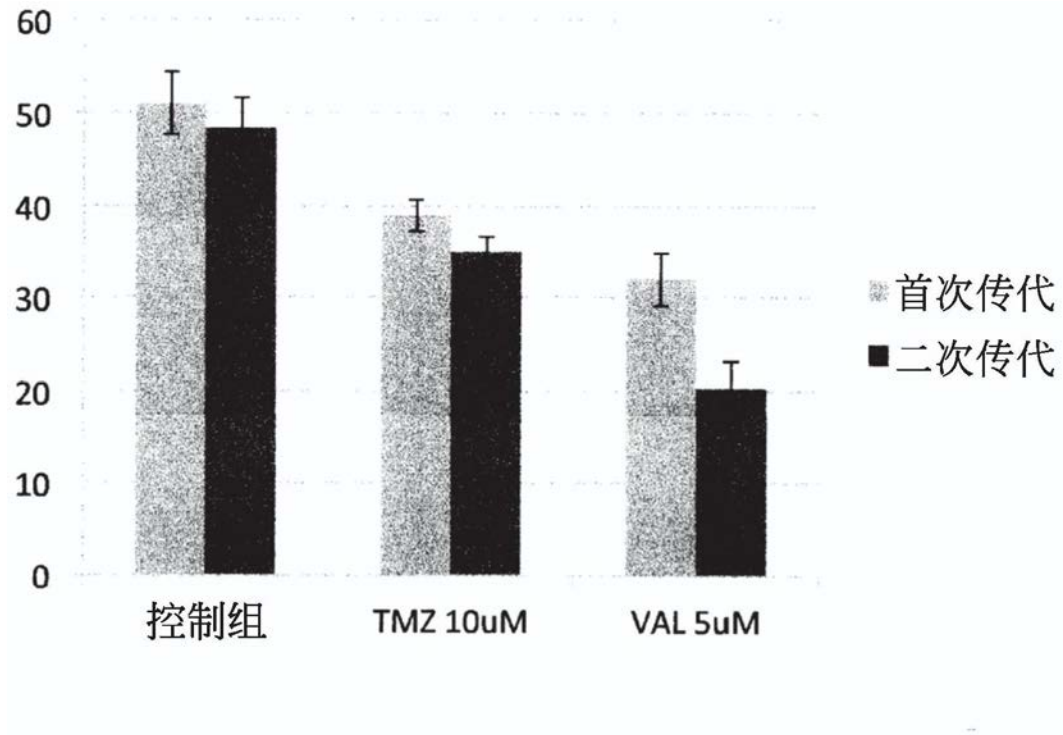


图5

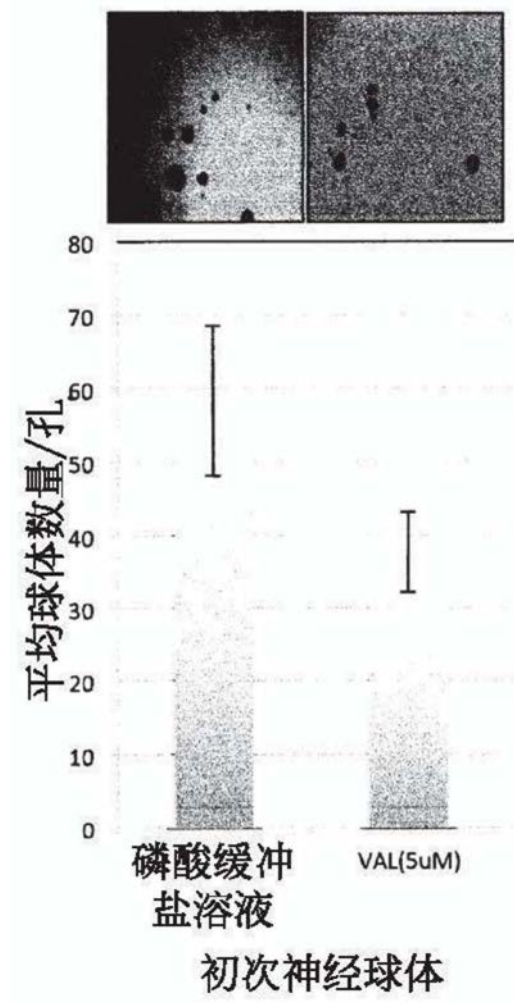


图6A

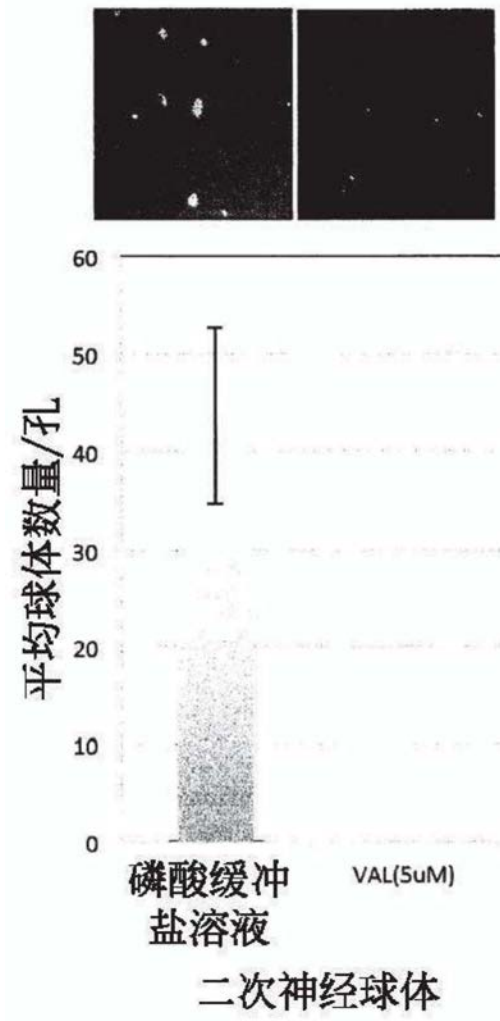


图6B

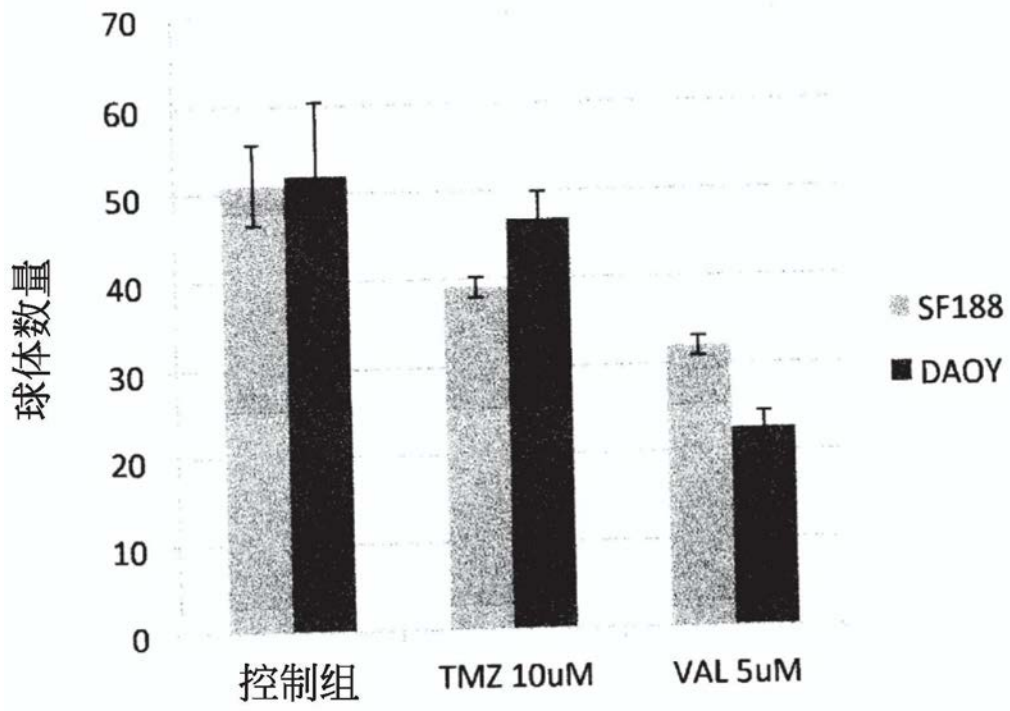


图7

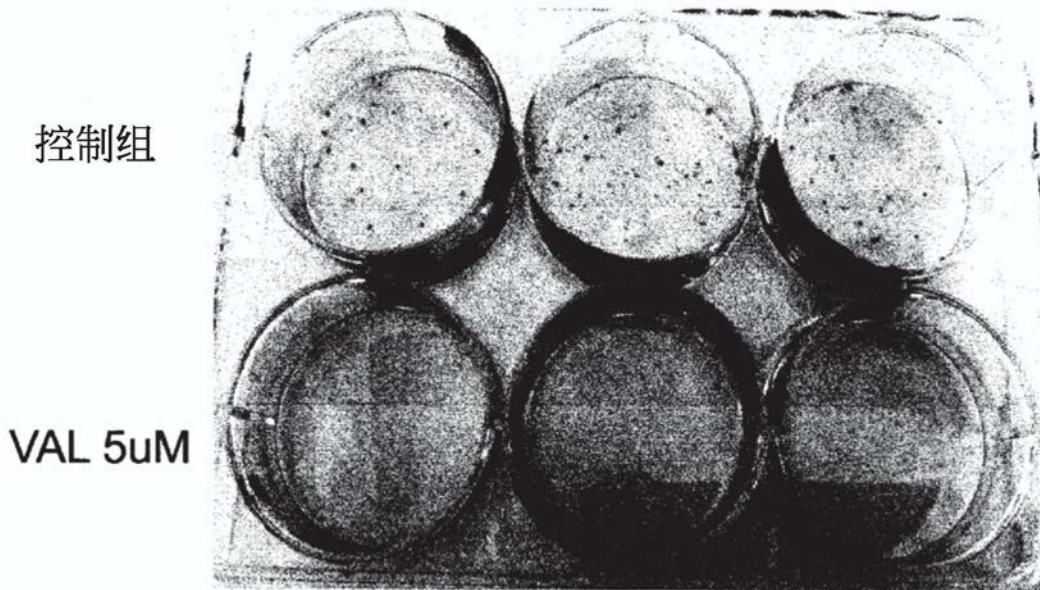


图8

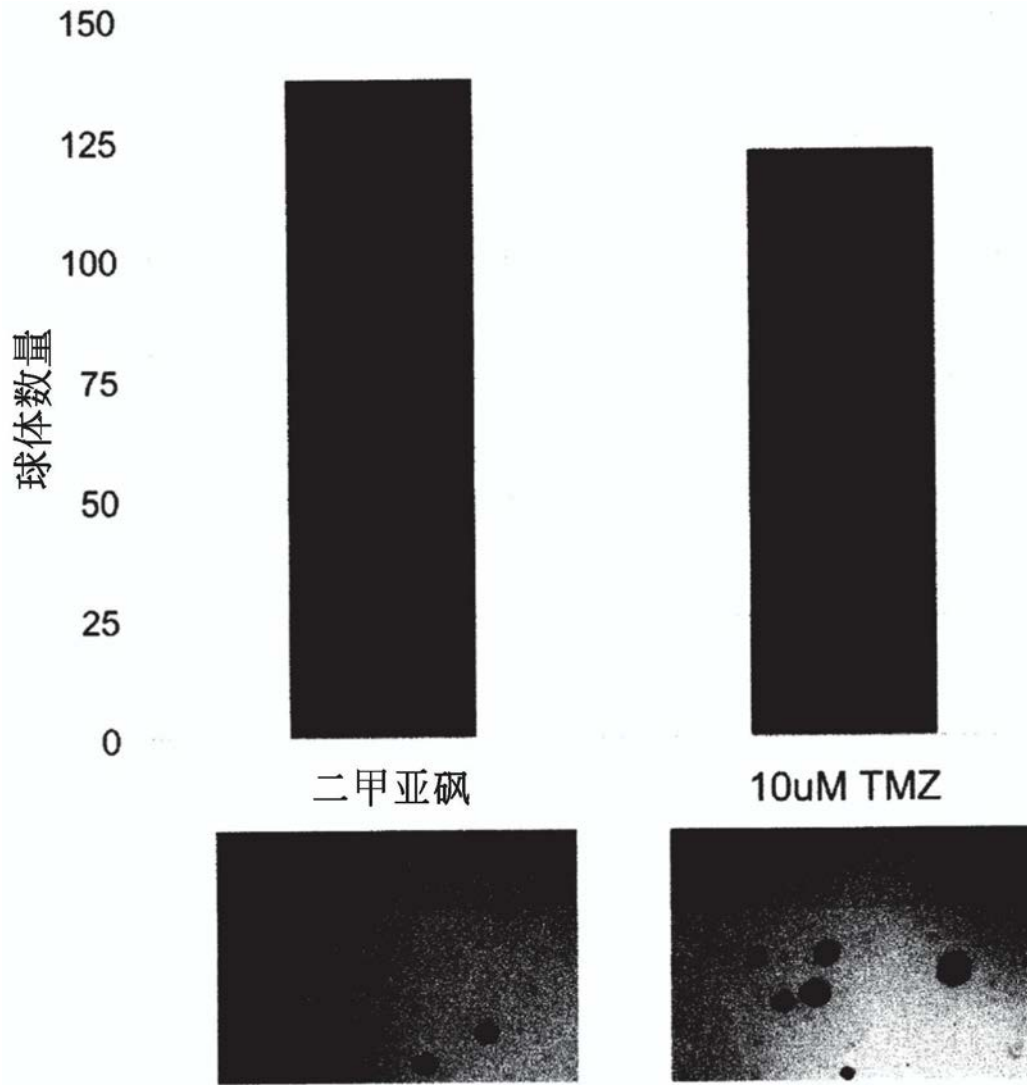


图9

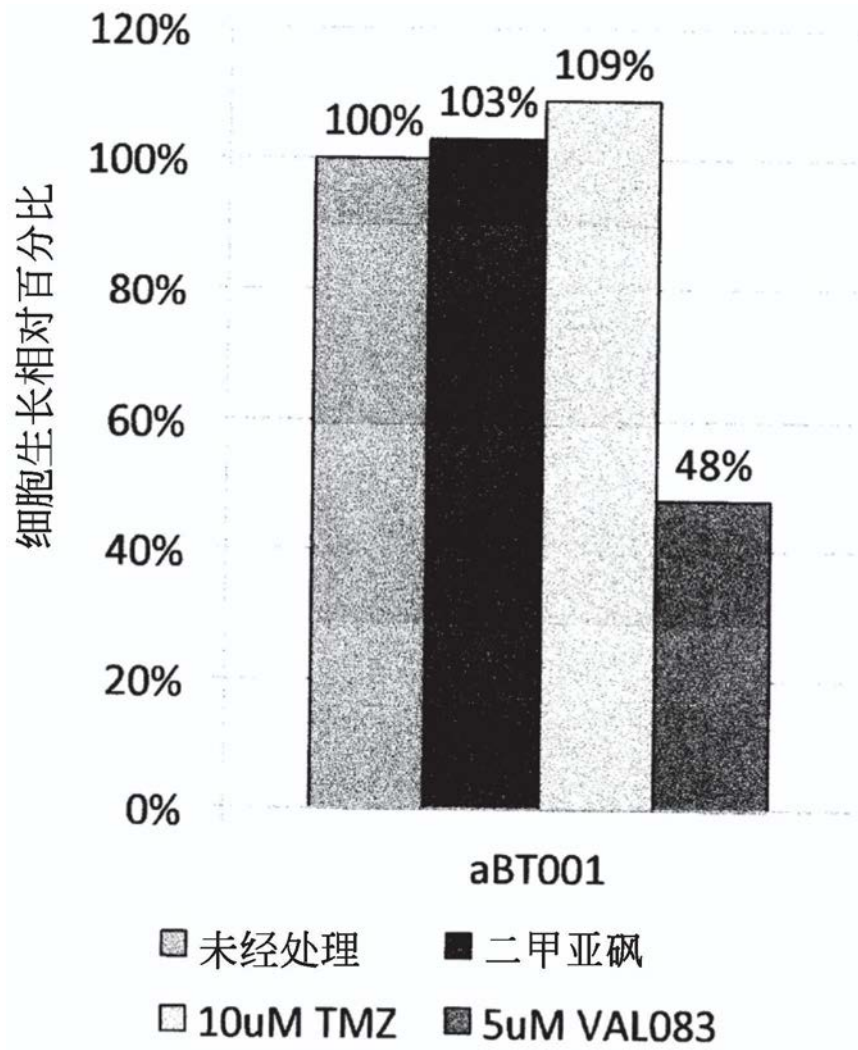


图10

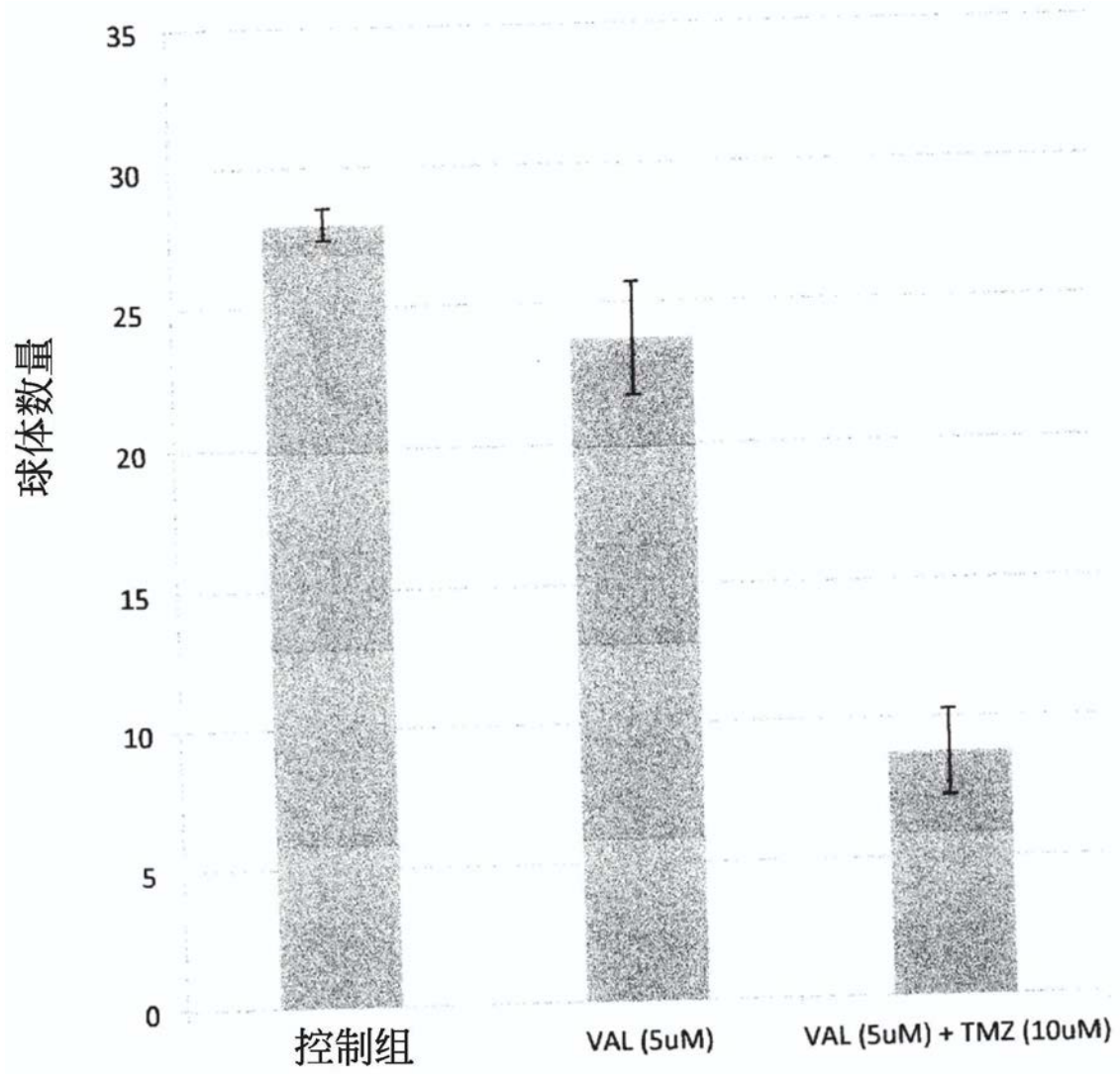


图11

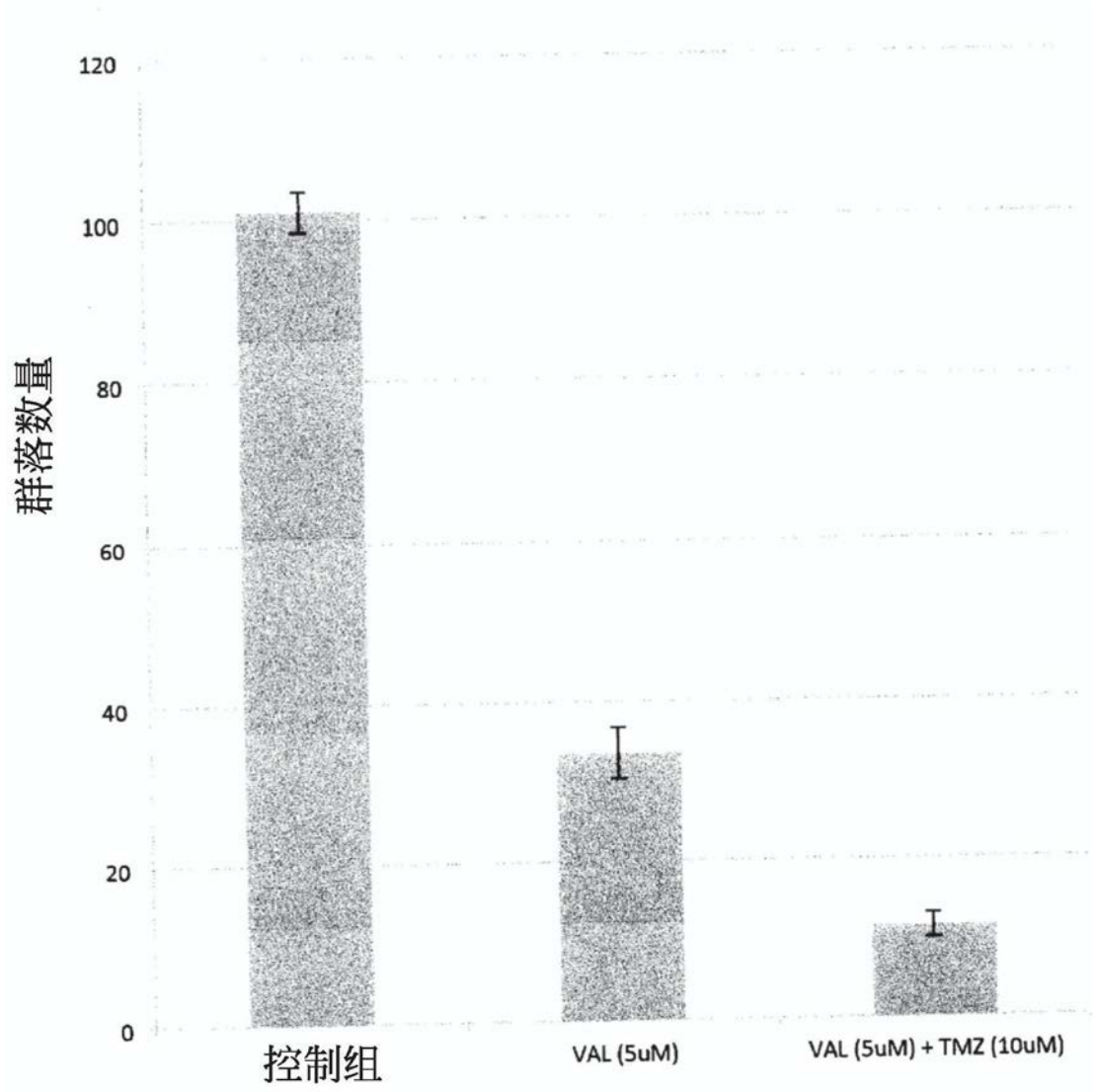


图12