



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104168908 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201380013811. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 01. 11

A61K 38/15(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/20(2006. 01)

61/586, 066 2012. 01. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/021212 2013. 01. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/106696 EN 2013. 07. 18

(71) 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 联丰·黄三世 许浩华

维克托·佩科夫 威拉德·R·福斯

维贾伊·纳林格瑞卡 梅·拉伊

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 王思琪 郑霞

权利要求书1页 说明书26页 附图2页

(54) 发明名称

罗米地新制剂及其用途

(57) 摘要

本文提供罗米地新的制剂。还提供产生这些制剂的方法及其用途。在一个实施方案中, 该制剂是罗米地新和甘露糖醇的组合。

1. 一种包含罗米地新和甘露糖醇的制剂。
2. 权利要求 1 的制剂,其中基本上所有的罗米地新是无定形的。
3. 权利要求 1 或 2 的制剂,其中罗米地新与甘露糖醇的比率约为 1:3。
4. 权利要求 1 或 2 的制剂,其中罗米地新与甘露糖醇的比率约为 1:2。
5. 权利要求 1 或 2 的制剂,其中罗米地新与甘露糖醇的比率约为 2:1。
6. 权利要求 1-5 中任一项的制剂,其中所述制剂为单位剂型。
7. 权利要求 6 的制剂,其中所述罗米地新的量约为 10mg/ 小瓶。
8. 权利要求 6 或 7 的制剂,其中所述甘露糖醇的量约为 20mg/ 小瓶。
9. 权利要求 1-8 中任一项的制剂,其中所述组合物溶于由丙二醇 (PG)、乙醇 (EtOH) 和水组成的溶剂系统中。
 10. 权利要求 9 的制剂,其中所述 PG 的量介于约 10%与约 70%之间。
 11. 权利要求 9 的制剂,其中所述 EtOH 的量介于约 15%与约 65%之间。
 12. 权利要求 9 的制剂,其中所述水的量介于约 20%与约 60%之间。
 13. 权利要求 9 的制剂,其中所述溶剂的比率为 45% PG、30% EtOH 和 25%水。
 14. 权利要求 9 的制剂,其中所述溶剂的比率为 30% PG、40% EtOH 和 30%水。
 15. 权利要求 9 的制剂,其中所述溶剂的比率为 53.3% PG、13.4% EtOH 和 33.3%水。
 16. 权利要求 13-15 中任一项的制剂,其中所述组合物在 30 秒钟内溶于溶剂系统,其中所述溶剂系统的体积为 2mL,且其中所述制剂的量高达 30mg。
 17. 权利要求 16 的制剂,其中罗米地新的量约为 10mg,甘露糖醇的量约为 20mg。
18. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括给予对象权利要求 1-17 中任一项的制剂。

罗米地新制剂及其用途

发明领域

[0001] 本文提供罗米地新 (romidepsin) 制剂。还提供产生这些制剂的方法及其用途。

[0002] 发明背景

[0003] 癌症是美国和世界上一个重大的公共健康问题。目前,美国四分之一的人因癌症死亡。每年,美国癌症协会 (American Cancer Society) 根据来自美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute)、疾病控制与预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention) 和北美中央癌症登记协会 (North American Association of Central Cancer Registries) 的发病率数据和来自国家卫生统计中心 (National Center for Health Statistics) 的死亡率数据,估计美国当年度的预期新发癌症病例和死亡的数目,并且汇集有关癌症发生率、死亡率和生存率的最新数据。估计 2011 年美国共发生 1,596,670 例新发癌症病例和 571,950 例癌症死亡。自 1990 年代后期以来,癌症的总发生率是稳定的。1990 年以来在男性中和 1991 年以来在女性中,总体癌症死亡率的降低被解释为避免了约 898,000 例癌症死亡。尽管发展明显,但是在 2006 年仅美国就有大约 560,000 人死于癌症。总体人口老化和新癌症形式的发生成为此问题的原因之一。

[0004] 已表明罗米地新具有抗癌活性。该药物在美国已获准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL),目前正在试验用于例如治疗患有其它血液恶性肿瘤 (例如多发性骨髓瘤等) 和实体瘤 (例如前列腺癌、胰腺癌等) 的患者。罗米地新被认为是通过选择性抑制脱乙酰酶 (例如组蛋白脱乙酰酶、微管蛋白脱乙酰酶) 起作用,有望成为开发新的一类抗癌疗法的新靶标 (Nakajima 等, Experimental Cell Res 241:126-133, 1998)。一种作用方式涉及抑制组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 的一个或多个类别。

[0005] 因为癌症仍然是一个主要的世界范围内的公共健康问题,所以存在对治疗癌症的有效疗法的持续需要。

[0006] 发明概述

[0007] 在一个实施方案中,提供罗米地新制剂。在一个实施方案中,制剂包含赋形剂。适于本文提供的制剂的赋形剂包括但不限于抗粘剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂和稀释剂、矫味剂、着色剂、润滑剂、助流剂、防腐剂、吸着剂和甜味剂。在一个实施方案中,赋形剂是稀释剂。在一个实施方案中,稀释剂是甘露糖醇。

[0008] 在一个实施方案中,本文提供使用本文提供的罗米地新制剂治疗增殖性疾病的方法。在一些实施方案中,本文提供治疗癌症的方法。在一些实施方案中,癌症包括但不限于癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤等。在某些实施方案中,癌症是血液恶性肿瘤。在某些实施方案中,癌症是实体瘤。

[0009] 在一个实施方案中,提供制备罗米地新制剂的方法。

[0010] 附图描述

[0011] 图 1 表示 3 组分溶剂系统中罗米地新甘露糖醇制剂的稀释剂相图。红色圆点表示其中制剂在 3 分钟内不溶于 2mL 溶剂混合物中的溶剂系统。黑色圆点表示其中制剂在 30 秒钟内不溶于 2mL 溶剂混合物中的溶剂系统。蓝色正方形表示不同的溶剂系统:稀释剂 A:

30% EtOH、45% PG 和 25% 水；稀释剂 B：40% EtOH、30% PG 和 30% 水和稀释剂 C：13.1% EtOH、53.3% PG 和 33.3% 水。

[0012] 图 2A 和 2B 表示罗米地新甘露糖醇制剂在 2mL 的 PG/EtOH/H₂O 溶液中的溶出度。X 轴表示 10mL 溶液中 PG 和 EtOH 的比率 (2 是指 2mL 的 PG 和 8mL 的 PG；4 是指 4mL 的 PG 和 6mL 的 EtOH；6 是指 6mL 的 PG 和 4mL 的 EtOH；而 8 是指 8mL 的 PG 和 2mL 的 EtOH)。蓝色条形柱表示加至 10mL 的 PG/EtOH/H₂O 溶液中的水的体积 (例如：如果 $x = 4$ 且蓝色条形柱 = 5, 则 PG/EtOH/H₂O 的溶剂组成为 4:6:5)。

[0013] 发明详述

[0014] 定义

[0015] 如说明书和随附权利要求书所用, 不定冠词“a”和“an”(“一个”和“一种”)和定冠词“the”(“所述”)包括复数以及单数所指物, 除非文中另有明确说明。

[0016] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“约”或“大约”意指由本领域普通技术人员测定的某个特定数值的可接受误差, 其部分取决于该值是如何测量或测定的。在某些实施方案中, 术语“约”或“大约”意指在 1、2、3 或 4 标准差以内。在某些实施方案中, 术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的 30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1% 或 0.05% 以内。

[0017] 如本文所用且除非另有说明, 否则术语“治疗”是指根除或改善疾病或病症或者与该疾病或病症有关的一个或多个症状。在某些实施方案中, 该术语是指因将一种或多种预防剂或治疗剂给予患有这类疾病或病症的对象所致使疾病或病症的传播或恶化降至最低。在一些实施方案中, 该术语是指在诊断或出现特定疾病的症状后, 在有或没有一种或多种其它活性剂的情况下给予本文提供的化合物或剂型。

[0018] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“预防”是指预防疾病或病症或其一个或多个症状的发作、复发或传播。在某些实施方案中, 该术语是指在出现症状之前, 在有或没有一种或多种其它额外活性剂的情况下, 用本文提供的化合物或剂型治疗或给予特别是有本文提供的疾病或病症风险的对象。该术语包括抑制或减轻特定疾病的症状。在某些实施方案中, 有疾病家族史的对象是预防方案的潜在候选人。另外, 具有复发性症状史的对象也是预防的潜在候选人。在这一方面, 术语“预防”可与术语“预防性治疗”互换使用。

[0019] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“管理”是指防止或减慢疾病或病症或其一个或多个症状的进展、传播或恶化。对象获自预防剂和 / 或治疗剂的有益效果通常不会导致疾病或病症的治愈。在这一方面, 术语“管理”包括治疗患有特定疾病的对象, 以试图防止疾病的复发或使疾病的复发降到最低。

[0020] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则通过给予特定的药物组合物对特定病症的症状的“改善”是指可归因于给予该组合物或与给予该组合物有关的任何减轻, 不论是永久的还是临时的、持久的还是短暂的。

[0021] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语化合物的“治疗有效量”和“有效量”意指在疾病或病症治疗或管理中足以提供治疗益处, 或足以延迟与该疾病或病症有关的一个或多个症状或使之降到最低的量。化合物的“治疗有效量”和“有效量”意指单独或与一种或多种其它药剂组合的治疗剂在疾病或病症的治疗或管理中提供治疗益处的量。术语“治疗有效量”和“有效量”可包括改善整体疗法、降低、延迟或避免疾病或病症的症状或病因、或

提高另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0022] 如本文所用,且除非另有说明,否则化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或病症,或防止其复发的量。化合物的预防有效量意指单独或与一种或多种其它药剂组合的治疗剂在疾病的预防中提供预防益处的量。术语“预防有效量”可包括改善整体预防或提高另一种预防剂的预防功效的量。

[0023] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“对象”在本文定义为包括动物例如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在具体的实施方案中,对象是人。在提及例如哺乳动物对象(例如人)时,术语“对象”和“患者”在本文中互换使用。在具体实施方案中,患有癌症的对象是之前诊断为患有癌症的对象。

[0024] 如本文所用,且除非另有说明,否则“赘生物”是一种因瘤形成引起的不正常的组织团块。瘤性细胞的生长超过它周围的正常组织的生长并且与它周围正常组织的生长不协调。甚至在刺激停止后仍以相同的过度方式持续生长。它通常引起肿块或肿瘤。肿瘤可能是良性的、恶变前的(原位癌)或恶性的(癌症)。

[0025] 如本文所用,且除非另有说明,否则本文所用“肿瘤”是指所有瘤性细胞生长和增殖,不论是恶性的还是良性的,以及所有癌前和瘤性细胞和组织。如本文所用,且除非另有说明,否则“瘤性”是指导致组织生长异常的任何形式的失调或不受调节的细胞生长,不论是恶性的还是良性的。因此,“瘤性细胞”包括细胞生长失调或不受调节的恶性和良性细胞。

[0026] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“癌症”和“癌”是指或描述通常特征在于细胞生长不受调节的哺乳动物的生理病况。癌症的实例包括但不限于淋巴瘤、白血病和实体瘤,例如肺癌。在一个实施方案中,本文所用术语“癌症”包括但不限于实体瘤和血源性肿瘤。术语“癌症”是指皮肤组织、器官、血液和血管的疾病,包括但不限于膀胱癌、骨癌或血癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、胸癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、眼癌、头癌、肾癌、肝癌、淋巴癌、肺癌、口腔癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、胃癌、睾丸癌、咽喉癌和子宫癌。具体癌症包括但不限于晚期恶性肿瘤、淀粉样变、成神经细胞瘤、脑膜瘤、非典型脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干神经胶质瘤、预后不良恶性脑肿瘤、恶性神经胶质瘤、复发性恶性神经胶质瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突神经胶质瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、Dukes C期和D期结肠直肠癌、不可切除的结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、核型急性髓细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、低级滤泡性淋巴瘤、转移性黑素瘤(局部黑素瘤,包括但不限于眼黑素瘤)、恶性间皮瘤、恶性胸腔积液间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状浆液性癌、妇科肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤血管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素难治性前列腺癌、切除性高危软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、郁积性骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、输卵管癌、雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性IV期非转移性前列腺癌、激素不敏感性前列腺癌、化疗不敏感性前列腺癌、乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌和平滑肌瘤。在一个具体的实施方案中,所述癌症是转移性的。在另一实施方案中,所述癌症是化疗或放射难治的或对其有抗性的癌症。

[0027] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“增殖性”病症或疾病是指多细胞生物中一种或多种细胞亚型的有害细胞增殖,其对多细胞生物造成损害(即不适或预期寿命缩短)。例如如本文所用,增殖性病症或疾病包括瘤性病症和其它增殖性病症。

[0028] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“复发性”是指在治疗后癌症缓解的对象具有癌细胞复发的情况。

[0029] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“难治性”或“抵抗的”是指对象甚至在强化治疗后体内还留有残余癌细胞的情况。

[0030] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“耐药性”是指疾病对一种或多种药物治疗不起反应的情况。耐药性可以是固有的,这是指疾病从不对一种或多种药物起反应,或者耐药性可以是获得性的,这是指疾病停止对该疾病之前起反应的一种或多种药物起反应。在某些实施方案中,耐药性是固有的。在某些实施方案中,耐药性是获得性的。

[0031] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“抗癌剂”、“抗癌药”或“癌症治疗剂”意在包括组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂,包括但不限于罗米地新;抗增殖剂和化疗剂,包括但不限于抗代谢药(例如5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、氟达拉滨、阿糖胞苷(亦称为胞嘧啶阿拉伯糖苷或Ara-C)和高剂量阿糖胞苷)、抗微管剂(例如长春花属生物碱,例如长春新碱和长春碱;和紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛)、烷化剂(例如氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、美法仑、异环磷酰胺、卡莫司汀、阿扎胞苷、地西他滨、白消安、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺和亚硝基脲类,例如卡莫司汀、洛莫司汀、氯乙亚硝脲和羟基脲)、铂剂(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂(JM-216)和CI-973)、蒽环类(例如多柔比星和柔红霉素)、抗肿瘤抗生素(例如丝裂霉素、博来霉素、伊达比星、阿霉素、道诺霉素(亦称为柔红霉素、红比霉素或cerubidine)和米托蒽醌)、拓扑异构酶抑制剂(例如依托泊苷和喜树碱)、嘌呤拮抗剂或嘧啶拮抗剂(例如6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、氯法拉滨和吉西他滨)、细胞陈化剂(例如三氧化二砷和维A酸)、DNA修复酶抑制剂(例如鬼臼毒素、依托泊苷、伊立替康、托泊替康和替尼泊苷)、阻止细胞存活的酶(例如天冬酰胺酶和培门冬酶)、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如伏林司他)、任何其它细胞毒性剂(例如磷酸雌莫司汀、地塞米松、泼尼莫司汀和丙卡巴肼)、激素(例如地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙、他莫昔芬、亮丙立德、氟他胺和甲地孕酮)、单克隆抗体(例如吉妥珠单抗奥佐米星、阿仑珠单抗、利妥昔单抗和钇-90-替伊莫单抗)、免疫调节剂(例如沙利度胺和来那度胺)、Bcr-Abl激酶抑制剂(例如AP23464、AZD0530、CGP76030、PD180970、SKI-606、伊马替尼、BMS354825(达沙替尼)、AMN107(尼洛替尼)和VX-680)、激素激动剂或拮抗剂、部分激动剂或部分拮抗剂、激酶抑制剂、手术、放射疗法(例如 γ -辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近程治疗和全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如干扰素、白介素和肿瘤坏死因子)、高热和冷冻疗法和降低任何有害作用的作用剂(例如止吐药)。

[0032] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“共同给予”和“与……组合”包括在没有具体时限的情况下同时或序贯给予两种或更多种治疗剂,除非另有说明。在一个实施方案中,药剂在同一时间存在于细胞或对象体内或同一时间发挥其生物作用或治疗作用。在一个实施方案中,治疗剂在同一组合物或单位剂型中。在其它实施方案中,治疗剂在各自的组合物或单位剂型中。在某些实施方案中,第一药剂可在给予第二治疗剂之前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小

时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周前)、基本与第二治疗剂同时或在给予第二治疗剂之后(例如 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周后)给予第一药剂。

[0033] 本文所用术语“组合物”、“制剂”和“剂型”意在包括包含规定成分(按规定的量,如果指明的话)的产品,以及直接或间接产生于规定量的规定成分的组合物中的任何产品。

[0034] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“赋形剂”是指药理学上无活性的物质,其用作药物的活性成分的载体或用作便于活性成分的合适和精确剂量的填充剂。

[0035] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理上可接受的载体”或“生理上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在一个实施方案中,从与药物制剂的其它成分相容并适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激性、变态反应、免疫原性或其它问题或困难、与合理的利益/风险比相称的意义上来讲,各个成分是“药学上可接受的”。在一个实施方案中,所谓“药用”或“药学上可接受的”意味着组合物、制剂或剂型中的任何稀释剂、赋形剂或载体与其它成分相容并且对其接受者无害。参见例如 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第 5 版; Rowe 等编辑, *The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association*: 2005; 及 *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第 3 版; Ash 和 Ash 编辑, *Gower Publishing Company*: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson 编辑, CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004。

[0036] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“药学上可接受的盐”包括用相对无毒的酸制备的活性化合物的盐。可通过使这类化合物的中性形式与足量的所需酸(或纯的或在合适的情性溶剂中)接触获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括从盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等无机酸衍生的那些盐,以及从乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等相对无毒的有机酸衍生的盐。还包括氨基酸的盐,例如精氨酸盐等和葡糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸盐的盐(参见例如 Berge 等 (1977) *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

[0037] 可在化合物的最终分离和纯化期间,或分别通过使游离碱官能团与合适的有机酸或无机酸反应,原位制备化合物的药学上可接受的盐形式。典型的药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为与盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸等无机酸或与乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸等有机酸或通过采用本领域使用的其它方法(例如离子交换)形成的氨基的盐。药学上可接受的其它盐可包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐(hernisulfate)、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫

酸盐、3- 苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。适合时, 药学可接受的盐还包括无毒铵盐、季铵盐和使用反荷离子形成的胺阳离子, 所述反荷离子如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0038] 可通过使盐与碱或酸接触, 并以常规方式分离母体化合物, 重新生成化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性质方面(例如极性溶剂中的溶解度)不同于盐形式, 但除此之外, 对于本发明的目的, 所述盐等同于化合物的母体形式。

[0039] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“多晶型物”和“多晶型形式”和相关术语是指具体化合物可呈现的各种不同的晶体结构之一。在一些实施方案中, 多晶型物发生在当特定化合物可以一种以上结构排列进行结晶时。由于晶格中分子的排列或构象所致, 不同的多晶型物可具有不同的物理性质, 例如熔解温度、熔化热、溶解度、溶解速率和 / 或振动光谱。多晶型物所显示的物理性质的差异影响药物参数, 例如储存稳定性、可压缩性和密度(在制剂和产品生产中重要)和溶解速率(决定生物利用度的重要因素)。稳定性差异可以由化学反应性的变化(例如差异氧化, 从而当由一种多晶型物组成时比由另一种多晶型物组成时剂型更快地褪色)或机械变化(例如当动力学上有优势的多晶型物转化为热力学更稳定的多晶型物时, 片剂在存储时破碎)或两者(例如一种多晶型物的片剂在高湿度下更易分解)所引起。由于溶解度 / 溶出度差异, 在极端情况下, 一些多晶型变换可能会导致缺乏效力, 或另一种极端, 导致毒性。另外, 晶体的物理性质在加工中可能是重要的, 例如一种多晶型物更可能形成溶剂化物或可能难以过滤并清洗消除杂质(即颗粒形状和粒径分布可能在多晶型物之间彼此不同)。

[0040] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“溶剂合物”是指含有溶剂的物质的晶型。

[0041] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“水合物”是指其中化学计量或非化学计量的水掺入晶格中的特定化合物所呈现的晶型。

[0042] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“前药”是指在生理条件下容易进行化学变化以提供化合物的所述化合物的结构上的修饰形式。此外, 在离体环境中, 前药可通过化学或生物化学方法转化成化合物。在某些情况下, 常常使用前药, 因为它们比化合物或母体药物更易给予。例如, 前药通过口服给药可以是生物可利用的, 而母体药物不是。前药还可在药物组合物中具有优于母体药物的改进的溶解度。各种前药衍生物是本领域已知的, 例如依赖于前药的水解裂解或氧化活化的前药。前药的实例(而非限制)可为以酯(“前药”)给药, 但之后代谢水解成羧酸活性实体的化合物。

[0043] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“无水”是指基本上不含水的化合物形式。本领域技术人员应了解, 无水固体可含有不同量的残余水, 其中该水不掺入晶格中。残余水的这种掺入可取决于化合物的吸湿性和储存条件。

[0044] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“同构的”或“同结构”是指含有几何学上类似的结构单位的基本相同的三维排列的化合物的两种或更多种固体形式。在一些实施方案中, “同构”形式显示对于常见原子具有相似或相同的晶胞大小、相同的空间群和相似或相同的原子坐标。在一些实施方案中, “同构”形式具有相同的结构, 但不具有相同的晶胞大小, 也无相同的化学组成, 并且在其原子坐标中具有与晶胞大小和化学组成的变化性相当

的变化性。

[0045] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“冻干”或“冷冻干燥”是指通过使材料冰冻,然后降低周围压力以便材料中的凝结水或其它溶剂(例如 tert-BuOH)从固相直接升华至气相的脱水过程。

[0046] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“胃肠外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损害内和颅内注射或输注技术。

[0047] 如本文所用,且除非另有说明,否则术语“基本不含”意指只是含有微不足道的量。在一些实施方案中,如果以成分的重量计组合物或制剂含有小于 5%、4%、3%、2% 或 1% 的成分,则组合物或制剂“基本不含”所述成分。在一些实施方案中,组合物或制剂含有小于 0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1% 以下的所述成分。在一些实施方案中,组合物或制剂含有不可检出量的所述成分。

[0048] 如本文所用,且除非另有说明,否则表述“单位剂量”是指适用于待治疗的对象的制剂的物理独立单位(例如对于单剂量);各单位含有预定量的经选择以产生所需治疗作用的活性剂(要了解可能需要多剂量以达到所需要的或最佳的作用)以及任选药学上可接受的载体(其可以预定量提供)。单位剂量可以是例如含有预定量的一种或多种治疗剂的某一体积的液体(例如可接受的载体)、预定量的呈固体形式的一种或多种治疗剂、含有预定量的一种或多种治疗剂的缓释制剂或药物递送装置等。应了解,除治疗剂以外,单位剂量还可含有各种组分。例如如下文所述,可包括可接受的载体(例如药学上可接受的载体)、稀释剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等。然而,应理解将由主治医师在正确医学判断的情况下决定本公开内容的制剂的每日总用法。对于任何特定的对象或生物,具体的有效剂量水平可取决于多种因素,包括待治疗的病症和病症的严重程度;所采用的具体活性化合物的活性;所采用的具体组合物;对象的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间和所采用的具体活性化合物的排泄率;治疗持续时间;药物和/或与所采用的具体化合物组合或同时使用的其它疗法等医学领域众所周知的因素。

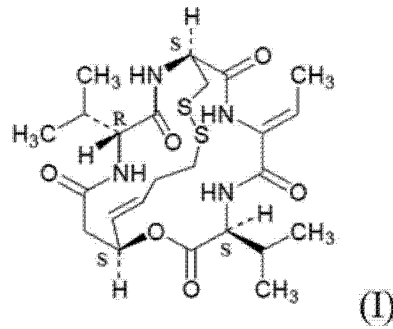
[0049] 如本文所用,且除非另有说明,否则本文所述化合物意在包括所有可能的立体异构体,除非规定具体的立体化学。如果化合物的结构异构体是通过低能障可互相转化的,则化合物可作为单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。这可呈化合物的质子互变异构形式,或所谓的化合价互变异构。

[0050] 罗米地新

[0051] 罗米地新是一种由 Fujisawa Pharmaceuticals 从紫色色杆菌 (*Chromobacterium violaceum*) 中分离的天然产物(日本专利申请公布号 7(1995)-64872 和 1990 年 12 月 11 日授予专利权的美国专利 4,977,138,其各通过引用结合到本文中)。罗米地新的各种制备法和纯化法描述于 PCT 申请 W002/20817,其通过引用结合到本文中。

[0052] 罗米地新是一种二环肽,由 4 个氨基酸残基(D-缬氨酸、D-半胱氨酸、脱氢 α -氨基丁酸(dehydrobutyrine)和 L-缬氨酸)和一种新的酸(3-羟基-7-巯基-4-庚烯酸)组成,其含有酰胺和酯键。可采用发酵从紫色色杆菌中获得罗米地新。还可通过合成或半合成方法制备。Kahn 等(*J. Am. Chem. Soc.* 118:7237-7238, 1996)报告的罗米地新的全部合成包括 14 个步骤,并得到总收率为 18% 的罗米地新。罗米地新的结构见下(式 I):

[0053]



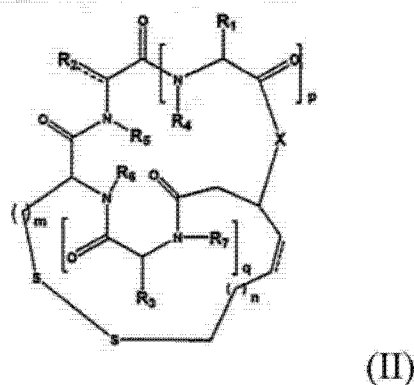
[0054] 已表明罗米地新具有抗微生物、免疫抑制和抗肿瘤活性。在美国,获准用于治疗患有皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 的患者。目前正针对多发性骨髓瘤和实体瘤 (例如前列腺癌、胰腺癌等) 进行测试,并且被认为通过选择性抑制脱乙酰酶 (例如组蛋白脱乙酰酶、微管蛋白脱乙酰酶) 起作用 (Nakajima 等, *Exp Cell Res* 241:126-133, 1998)。罗米地新的一个作用方式包括抑制组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 的一个或多个类别。罗米地新的制备和纯化描述于例如美国专利 4,977,138 和国际 PCT 申请公布 W002/20817,其各通过引用结合到本文中。

[0055] 罗米地新的示例性形式包括但不限于其具有所需活性 (例如脱乙酰酶抑制活性、侵袭性抑制、细胞毒性) 的盐、酯、前药、异构体、立体异构体 (例如对映异构体、非对映异构体)、互变异构体、受保护形式、还原形式、氧化形式、衍生物和组合。在某些实施方案中,罗米地新是药用级材料,并且符合美国药典、日本药典或欧洲药典的标准。在某些实施方案中,罗米地新纯为至少 95%、至少 98%、至少 99%、至少 99.9% 或至少 99.95%。在某些实施方案中,罗米地新的单体为至少 95%、至少 98%、至少 99%、至少 99.9% 或至少 99.95%。在某些实施方案中,在罗米地新材料 (例如氧化材料、还原材料、二聚化或寡聚化材料、副产品等) 中检不出杂质。罗米地新通常包括小于 1.0%、小于 0.5%、小于 0.2% 或小于 0.1% 的其它总的不明物质。可通过外观、HPLC、比旋光、NMR 光谱法、IR 光谱法、UV/ 可见光谱法、X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析、元素分析、LC 质谱法或质谱法评价罗米地新的纯度。

[0056] 在一个实施方案中,制剂含有罗米地新的衍生物。

[0057] 在一个实施方案中,罗米地新的衍生物具有下式 (II) 及其药学上可接受的形式:

[0058]



[0059] 其中

[0060] m 为 1、2、3 或 4;

[0061] n 为 0、1、2 或 3;

[0062] p 和 q 独立地为 1 或 2；

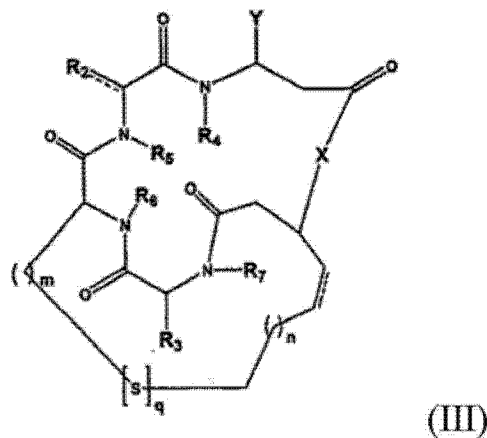
[0063] X 为 O、NH 或 NR_8 ；

[0064] R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为氢、未取代或取代的、支链或无支链的、环状或无环的脂族基 (aliphatic)；未取代或取代的、支链或无支链的、环状或无环的杂脂族基 (heteroaliphatic)；未取代或取代的芳基；或未取代或取代的杂芳基； R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地为氢或取代或未取代的、支链或无支链的、环状或无环的脂族基。

[0065] 在一个实施方案中，m 为 1，n 为 1，p 为 1，q 为 1，X 为 O， R_1 、 R_2 和 R_3 为未取代或取代的、支链或无支链的无环脂族基。在一个实施方案中， R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 均为氢。

[0066] 在一个实施方案中，罗米地新的衍生物具有下式 (III) 及其药学上可接受的形式：

[0067]



[0068] 其中：

[0069] m 为 1、2、3 或 4；

[0070] n 为 0、1、2 或 3；

[0071] q 为 2 或 3；

[0072] X 为 O、NH 或 NR_8 ；

[0073] Y 为 ORB 或 SR_8 ；

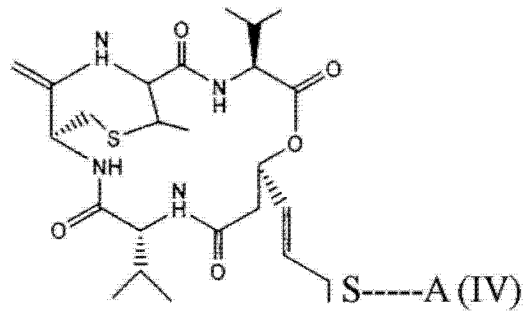
[0074] R_2 和 R_3 独立地为氢、未取代或取代的、支链或无支链的、环状或无环的脂族基；未取代或取代的、支链或无支链的、环状或无环的杂脂族基；未取代或取代的芳基或未取代或取代的杂芳基；

[0075] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立选自氢或取代或未取代的、支链或无支链的、环状或无环的脂族基。

[0076] 在一个实施方案中，m 为 1，n 为 1，q 为 2，X 为 NH 和 R_2 、 R_3 为未取代或取代的、支链或无支链的、无环脂族基。在一个实施方案中， R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 均为氢。

[0077] 在一个实施方案中，罗米地新的衍生物具有下式 (IV) 及其药学上可接受的形式：

[0078]



[0079] 其中：

[0080] A 是在生理条件下被切割产生巯基的部分，包括例如脂族或芳族酰基部分（形成硫酯键）、脂族或芳族烷硫基（形成二硫键）等。这类脂族或芳族基团可包括取代或未取代的、支链或无支链的、环状或无环的脂族基、取代或未取代的芳族基、取代或未取代的杂芳族基或取代或未取代的杂环基。A 可为例如 $-\text{COR}_1$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_1$ 或 $-\text{SR}_2$ ；

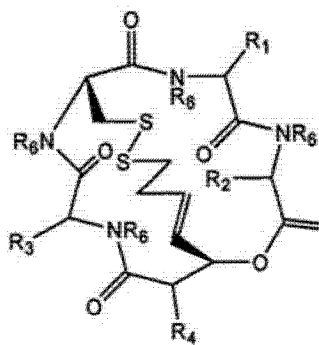
[0081] R_1 独立地为氢、取代或未取代的氨基；取代或未取代的、支链或无支链的、环状或无环的脂族基；取代或未取代的芳族基；取代或未取代的杂芳族基或取代或未取代的杂环基。在一个实施方案中， R_1 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、苄基或溴苄基；

[0082] R_2 为取代或未取代的、支链或无支链的、环状或无环的脂族基；取代或未取代的芳族基；取代或未取代的杂芳族基或取代或未取代的杂环基。

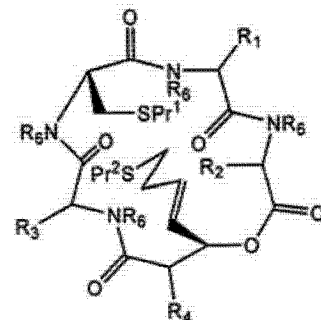
[0083] 在一个实施方案中， R_2 为甲基、乙基、2-羟基乙基、异丁基、脂肪酸、取代或未取代的苄基、取代或未取代的芳基、半胱氨酸、高半胱氨酸或谷胱甘肽。

[0084] 在一个实施方案中，罗米地新的衍生物具有下式 (V) 或 (V')：

[0085]



(V),



(V'),

[0086] 其中：

[0087] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自相同或不同，并表示氨基酸侧链部分；

[0088] 各 R_6 相同或不同，并表示氢或 (C_1-C_4) 烷基；和

[0089] Pr^1 和 Pr^2 相同或不同，并表示氢或巯基保护基。

[0090] 在一个实施方案中，氨基酸侧链部分是来自天然氨基酸的侧链部分。在一个实施方案中，氨基酸侧链部分是来自非天然氨基酸的侧链部分。

[0091] 在一个实施方案中，各氨基酸侧链为选自以下的部分：氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 $-\text{L}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 、 $-\text{L}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}''$ 、 $-\text{L}-\text{A}$ 、 $-\text{L}-\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{L}-\text{Het}-\text{C}(\text{O})-\text{Het}-\text{R}''$ 和 $-\text{L}-\text{Het}-\text{R}''$ ，其中 L 为 (C_1-C_6) 亚烷基，A 为苯基或 5- 或 6- 元杂芳基，各 R' 相同或不同，并表示

(C₁-C₄) 烷基,各 R'' 相同或不同并表示 H 或 (C₁-C₆) 烷基,各 -Het- 相同或不同,并且是选自 -O-、-N(R''')- 和 -S- 的杂原子间隔基,各 R''' 相同或不同并表示氢或 (C₁-C₄) 烷基。

[0092] 在一个实施方案中, R₆ 为氢。

[0093] 在一个实施方案中, Pr¹ 和 Pr² 相同或不同,并且选自氢和选自被以下任选取代的苄基的保护基: (C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 酰氧基、羟基、硝基、吡啶甲基、吡啶甲基-N-氧化物、苄基甲基、二苄基甲基、苄基、叔丁基、金刚烷基、(C₁-C₆) 酰氧基甲基、(C₁-C₆) 烷氧基甲基、四氢吡喃基、苄硫基甲基、苄硫基甲基、噻唑烷、乙酰胺甲基、苯甲酰氨基甲基、叔丁氧羰基 (BOC)、乙酰基及其衍生物、苄甲酰基及其衍生物、氨基甲酰、苄基氨基甲酰和 (C₁-C₆) 烷基氨基甲酰。

[0094] 式 (V) 和 (V') 的各种罗米地新衍生物公开于 2006 年 12 月 7 日公开的 PCT 申请公布 WO 2006/129105,其通过引用结合到本文中。

[0095] 已经发现,罗米地新可以各种固体形式存在。这类固体形式包括纯的晶型。这类固体形式还包括溶剂化形式和无定形形式。本公开内容提供罗米地新的某些这类固体形式。在某些实施方案中,本公开内容提供包含呈本文所述形式的罗米地新的组合物。在所提供的组合物的一些实施方案中,罗米地新作为一种或多种固体形式的混合物存在;在所提供的组合物的一些实施方案中,罗米地新仅以单一形式存在。

[0096] 在某些实施方案中,罗米地新作为结晶固体提供。在某些实施方案中,罗米地新作为基本不含无定形罗米地新的结晶固体提供。在某些实施方案中,罗米地新作为无定形形式提供。在某些实施方案中,罗米地新作为溶剂化形式提供。罗米地新的固体形式描述于 2002 年 3 月 14 日公开的 W002/20817 和 2012 年 1 月 19 日公开的 WO 2012/009336,其通过引用以其整体结合到本文中。

[0097] 在一些实施方案中,存在于特定组合物中的所有罗米地新以特定形式存在;在这样的一些实施方案中,组合物基本不含罗米地新的任何其它形式。在一些实施方案中,组合物包含以不同形式的组合存在的罗米地新。

[0098] 在一些实施方案中,本公开内容提供含有一种或多种本文所述固体形式的罗米地新的冻干物 (lyophilate)。在一些实施方案中,冻干物包含无定形罗米地新。在一些实施方案中,冻干物包含一种或多种晶型。在一些实施方案中,冻干物基本不含一种或多种晶型。在一些实施方案中,冻干物基本不含任何晶型。

[0099] 在一些实施方案中,本公开内容提供一种或多种本文所述固体形式以及一种或多种其它组分。在这样的一些实施方案中,其它组分选自例如缓冲剂、载体、结晶抑制剂、稀释剂、赋形剂、pH 调节剂、溶剂或用于给予患者的其它药用添加剂。

[0100] 在某些实施方案中,如果罗米地新呈无定形形式(例如在某些冻干物中),则这类组合物包含一种或多种结晶抑制剂。

[0101] 在某些实施方案中,制剂或组合物包含一定量的结晶抑制剂,占制剂或组合物总重量的至少约 1%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 99% (w/w)。

[0102] 在一些实施方案中,结晶抑制剂是甘露糖醇。在一些实施方案中,罗米地新的量和甘露糖醇的量在组合物中以约 1:3 的比例(以重量计)存在。在一些实施方案中,罗米地新的量和甘露糖醇的量在组合物中以约 1:2 的比例(以重量计)存在。在一些实施方案中,

罗米地新的量和甘露糖醇的量在组合物中以约 1:1 的比例（以重量计）存在。在一些实施方案中，罗米地新的量和甘露糖醇的量在组合物中以约 2:1 的比例（以重量计）存在。在一些实施方案中，罗米地新的量和甘露糖醇的量在组合物中以约 3:1 的比例（以重量计）存在。在一些实施方案中，罗米地新的量和甘露糖醇的量在组合物中以约 4:1 的比例（以重量计）存在。在一些实施方案中，罗米地新的量和甘露糖醇的量在组合物中以约 5:1 的比例（以重量计）存在。

[0103] 本文提供的罗米地新的任何形式都可掺入组合物中。在一些实施方案中，本公开内容提供包含和 / 或自本文所述罗米地新的固体形式制备的药物组合物。在一些实施方案中，药物组合物包含治疗有效量罗米地新和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0104] 在一些实施方案中，本公开内容提供包含或自本文所述罗米地新固体形式制备的组合物，所述组合物还包含一种或多种其它组分。

[0105] 在一些实施方案中，除罗米地新以外，所提供的组合物还包含至少一种其它组分，例如载体（例如药学上可接受的载体）。除非任何常规载体介质与本文所述化合物或形式不相容，例如通过产生任何不良的生物作用或否则以有害方式与组合物的任何其它组分相互作用和 / 或预期其用途在本公开内容的范围内。

[0106] 在一些实施方案中，可用作可接受的载体（例如药学上可接受的载体）的材料包括但不限于糖例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸钠纤维素；西黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；Cremophor；Solutol；赋形剂例如可可脂和栓剂蜡；油例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇例如丙二醇；酯例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏液；乙醇和磷酸缓冲溶液；以及其它无毒相容的润滑剂例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸盐镁；以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂，根据配方设计师的判断，防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0107] 使用方法

[0108] 在一个实施方案中，提供治疗、预防或管理患者的癌症的方法，所述方法包括给予所述患者有效量的本文提供的制剂。

[0109] 在一些实施方案中，可通过本文提供的方法治疗的癌症包括但不限于癌、肉瘤、血液恶性肿瘤等。在某些实施方案中，癌症是血液恶性肿瘤。在某些实施方案中，癌症是实体瘤。

[0110] 在一个实施方案中，可通过本文提供的方法治疗的血液恶性肿瘤包括但不限于淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞衍生的癌症、复发性血液恶性肿瘤和难治性血液恶性肿瘤。在一个实施方案中，可通过本文提供的方法治疗的淋巴瘤包括但不限于成熟 B 细胞淋巴瘤、成熟 T 细胞和天然杀伤细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和免疫缺陷相关淋巴细胞增生性病症。在另一个实施方案中，可通过本文提供的方法治疗的淋巴瘤包括但不限于小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B 细胞成淋巴细胞性淋巴瘤、小核裂 B 细胞淋巴瘤、非核裂 B 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)。在另一个实施方案中，可通过本文提供的方法治疗的白血病包括但不限于急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性髓

细胞性白血病 (AML)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、MLL-rearranged ALL, 包括是复发的、难治的或对常规疗法有抗性的白血病、多发性骨髓瘤和浆细胞衍生的癌症。

[0111] 在一个实施方案中, 可通过本文提供的方法治疗的实体癌包括但不限于皮肤癌、淋巴结癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫癌、胃肠道癌、胰腺癌, 肺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、口腔癌、脑癌、头颈癌、咽喉癌、睾丸癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、脾癌、肝癌、膀胱癌、喉癌或鼻道癌和复发性或难治性癌。

[0112] 在一个实施方案中, 待使用的有效量的罗米地新是治疗有效量。在一个实施方案中, 待用于本文提供的方法的罗米地新的量包括就症状、疾病总体进程或本领域已知的其它参数而言足以引起至少一部分患者改善的量。药物组合中罗米地新的治疗有效量的精确量将随患者的年龄、体重、疾病和一般状况而变。

[0113] 给药

[0114] 罗米地新的标准给药

[0115] 在一个实施方案中, 静脉内给予罗米地新。在一个实施方案中, 在 1-6 小时时间内静脉内给予罗米地新。在一个实施方案中, 在 3-4 小时时间内静脉内给予罗米地新。在一个实施方案中, 在 5-6 小时时间内静脉内给予罗米地新。在一个实施方案中, 在 4 小时时间内静脉内给予罗米地新。

[0116] 在一个实施方案中, 以 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ - $28\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ - $5\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $25\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $20\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以 $2\text{mg}/\text{m}^2$ - $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以 $2\text{mg}/\text{m}^2$ - $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 罗米地新以 $4\text{mg}/\text{m}^2$ - $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给药。在一个实施方案中, 以 $6\text{mg}/\text{m}^2$ - $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以 $8\text{mg}/\text{m}^2$ - $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以 $8\text{mg}/\text{m}^2$ - $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中, 以约 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中, 以约 $9\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中, 以约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中, 以约 $11\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中, 以约 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中, 以约 $13\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中, 以约 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中, 以约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。

[0117] 在一个实施方案中, 在 28 天周期的第 1、8 和 15 天经 4 小时 iv 输注以 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中, 每 28 天重复该周期。

[0118] 在一个实施方案中, 在一个周期的疗程中给予递增剂量的罗米地新。在一个实施方案中, 在一个周期内给予约 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量接着约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量, 接着约 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0119] 在一些实施方案中, 罗米地新的单位剂量在约 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ - 约 $28\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。在某些实施方案中, 单位剂量在约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - 约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。在某些实施方案中, 单位剂量在约 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ - 约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。在某些实施方案中, 单位剂量在约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - 约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。在某些实施方案中, 单位剂量在约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - 约 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。在某些实施方案中, 单位剂量在约 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ - 约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。在某些实施方案中, 单位剂量在约

2mg/m²-约 10mg/m² 的范围内。在一些实施方案中,单位剂量在约 10mg/m²-约 20mg/m² 的范围内。在某些实施方案中,单位剂量在约 5mg/m²-约 10mg/m² 的范围内。在一些实施方案中,单位剂量在约 10mg/m²-约 15mg/m² 的范围内。在一些实施方案中,单位剂量在约 6-约 19mg/m² 的范围内。在一些实施方案中,单位剂量约为 8mg/m²。在另外其它的实施方案中,单位剂量约为 9mg/m²。在另外其它的实施方案中,单位剂量约为 10mg/m²。在另外其它的实施方案中,单位剂量约为 11mg/m²。在另外其它的实施方案中,单位剂量约为 12mg/m²。在另外其它的实施方案中,单位剂量约为 13mg/m²。在另外其它的实施方案中,单位剂量约为 14mg/m²。在另外其它的实施方案中,单位剂量约为 15mg/m²。在另外其它的实施方案中,单位剂量约为 30mg/m²。

[0120] 在某些实施方案中,罗米地新治疗方案内不同的各个单位剂量是不同的。在一些实施方案中,在一个周期的疗程中给予递增剂量的罗米地新。在某些实施方案中,可在一个周期内给予约 8mg/m² 的剂量,接着给予约 10mg/m² 的剂量,接着约 12mg/m² 的剂量。

[0121] 各个单位剂量中所给予的罗米地新的量随待给予的罗米地新的形式变化。在某些实施方案中,在一天内给予罗米地新的各个单位剂量,接着几天不给予罗米地新。在某些实施方案中,罗米地新一周两次给予。在某些实施方案中,罗米地新一周一次给予。在其它实施方案中,罗米地新每隔一周给予。

[0122] 在一些实施方案中,罗米地新一日一次(例如持续 2 周)、一周两次(例如持续 4 周)、一周三次(例如持续 4 周)或按各种其它间歇方案的任一种(例如在 21 或 28 天周期第 1、3 和 5 天;第 4 和 10 天;第 1 和 15 天;第 5 和 12 天;或第 5、12 和 19 天)给予。

[0123] 在某些实施方案中,罗米地新在 28 天周期的第 1、8 和 15 天给予。在某些具体的实施方案中,8mg/m² 剂量的罗米地新在第 1 天给予,10mg/m² 剂量的罗米地新在第 8 天给予,12mg/m² 剂量的罗米地新在第 15 天给予。在某些实施方案中,罗米地新在 28 天周期的第 1 和 15 天给予,其中略过第 8 天。28 天给药周期可重复。在某些实施方案中,28 天周期重复 2-10、2-7、2-5 或 3-10 次。在某些实施方案中,治疗包括 5 个周期。在某些实施方案中,治疗包括 6 个周期。在某些实施方案中,治疗包括 7 个周期。在某些实施方案中,治疗包括 8 个周期。在某些实施方案中,给予 10 个周期。在某些实施方案中,给予大于 10 个周期。

[0124] 在某些实施方案中,罗米地新给药方案内的一个或多个单位剂量可通过静脉内给药以外的途径给予。在一些实施方案中,一个或多个剂量可口服给予。在某些实施方案中,以 10mg/m²-300mg/m² 的范围口服给予罗米地新。在某些实施方案中,以 25mg/m²-100mg/m² 的范围口服给予罗米地新。在某些实施方案中,以 100mg/m²-200mg/m² 的范围口服给予罗米地新。在某些实施方案中,以 200mg/m²-300mg/m² 的范围口服给予罗米地新。在某些实施方案中,口服给予大于 300mg/m² 的罗米地新。在某些实施方案中,以 50mg/m²-150mg/m² 的范围口服给予罗米地新。在其它实施方案中,口服剂量范围为 25mg/m²-75mg/m²。

[0125] 在某些实施方案中,每日口服给予罗米地新。在一些实施方案中,每隔一天口服给予罗米地新。在另外其它的实施方案中,每隔二、三、四或五天口服给予罗米地新。在某些实施方案中,每周口服给予罗米地新。在某些实施方案中,每隔一周口服给予罗米地新。

[0126] 在一个实施方案中,以 10mg/m²-300mg/m² 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中,以 15mg/m²-250mg/m² 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中,以 20mg/m²-200mg/m² 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中,以 25mg/m²-150mg/m² 的剂量范

围给予罗米地新。在一个实施方案中,以 $25\text{mg}/\text{m}^2$ - $100\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。在一个实施方案中,以 $25\text{mg}/\text{m}^2$ - $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围给予罗米地新。

[0127] 在一个实施方案中,每日口服给予罗米地新。在一个实施方案中,每隔一天口服给予罗米地新。在一个实施方案中,每隔二、三、四或五天口服给予罗米地新。在一个实施方案中,每周口服给予罗米地新。在一个实施方案中,每隔一周口服给予罗米地新。

[0128] 在一个实施方案中,在 28 天周期的第 1、8 和 15 天以 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予罗米地新。在一个实施方案中,每 28 天重复该周期。

[0129] 在一个实施方案中,在一个周期的疗程中给予递增剂量的罗米地新。在一个实施方案中,在一个周期内给予约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量,接着约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量,接着约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0130] 在一个实施方案中,一个周期包括每日给予约 25- 约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的罗米地新持续 3-4 周,然后然后休息一或两周。在一个实施方案中,给予患者治疗期间的周期数可为约 1- 约 40 个周期,或约 1- 约 24 个周期,或约 2- 约 16 个周期,或约 4- 约 3 个周期。

[0131] 在一些实施方案中,罗米地新的单位剂量在约 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ - 约 $28\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积的范围。在一些实施方案中,使用约 6- 约 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围。在一些实施方案中,范围为约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - 约 $17\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,具体的单位剂量为 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $13\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0132] 在一些实施方案中,静脉内给药方案包括每日给药持续 2 周、一周两次给药持续 4 周、一周三次给药持续 4 周和各种其它间歇方案(例如在 21 或 28 天周期的第 1、3 和 5 天;第 4 和 10 天;第 1、8 和 15 天;第 1 和 15 天;第 5 和 12 天;或第 5、12 和 19 天)。

[0133] 在一些实施方案中,在第 1、8 和 15 天在 4 小时内以各个单位剂量给予罗米地新,每 28 天重复疗程。通常,给予几个疗程(例如至少 4 个、至少 6 个或更多个)。实际上,据报道有给予多达 72 个疗程的实例。在一些实施方案中,通过 4 小时输注给予各个单位剂量。

[0134] 罗米地新的加速给药

[0135] 可采用罗米地新的加速给药方案,其中在小于或等于约 1 小时的时间内静脉内给予一个或多个各单位剂量。在一些实施方案中,在小于约 50 分钟、40 分钟、30 分钟、20 分钟以内的时间内静脉内给予一个或多个各别剂量。按照本公开内容,包括在小于约 1 小时(60 分钟)时间内给予的至少一个单位剂量的任何方案可视为加速给药方案。

[0136] 在一些实施方案中,在小于或等于约 1 小时的时间内静脉内给予方案内的所有单位剂量。在一些实施方案中,在小于或等于约 1 小时的时间内仅给予方案内的一些单位剂量。在一些实施方案中,方案内的一个或多个单位剂量通过静脉内给药以外的途径(例如口服、皮下、经鼻、局部等)给予。

[0137] 与其中在 4 小时时间内静脉内给予各个单位剂量的可比方案(例如否则为相同方案)相比,可在不显著增加毒性或不良事件、特别是严重不良事件的情况下给予罗米地新的加速给药方案。在一个实施方案中,与在 28 天周期的第 1、8 和 15 天通过 4 小时静脉内输注给予约 6 - $14\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的罗米地新标准方案相比,可在不显著增加毒性或不良事件、特别是严重不良事件的情况下给予加速给药方案。

[0138] 在一些实施方案中,按与标准给药方案相同只是一个或多个单位剂量在小于约 1 小时的时间内(例如不是在约 4 小时的时间内)给予的加速给药方案给予罗米地新。

[0139] 本领域技术人员应了解,罗米地新的具体单位剂量的剂量、给药的时机和 / 或途径可随待治疗的患者和病况而变化。在某些实施方案中,只要患者起反应,周期便继续。一旦有疾病进展,实现治愈或缓解,或副作用变得无法忍受,则可终止治疗。有害副作用还可能降低所给予的罗米地新的剂量,或要求调整给予剂量的方案。

[0140] 药物制剂

[0141] 在一个实施方案中,本文提供药物制剂,其包含罗米地新或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为活性成分以及一种或多种药学上可接受的载体。在一个实施方案中,药物组合物包含至少一种非控释赋形剂或载体。在一个实施方案中,药物组合物包含至少一种控释和至少一种非控释的赋形剂或载体。

[0142] 在某些实施方案中,用于本文提供的药物组合物的罗米地新呈固体形式。合适的固体形式包括但不限于包含罗米地新的固体形式和包含罗米地新的盐的固体形式。在某些实施方案中,本文提供的固体形式包括包含罗米地新和 / 或其盐的多晶型物、溶剂合物(包括水合物)和共晶。在某些实施方案中,固体形式为罗米地新的无定形形式或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0143] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物被配成用于胃肠外给药的各种剂型。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可按单位剂型或多剂型(multiple-dosage form)提供。如本文所用,单位剂型是指如本领域所知适于给予人和动物对象并独立包装的物理上的独立单位。每个单位剂量含有预定量的足以产生所需疗效的活性成分以及所需的药用载体或稀释剂。单位剂型的实例包括安瓶、注射器和独立包装的片剂和胶囊剂。单位剂型可按分数或其倍数给予。多剂型是包装在单一容器中将以分开的单位剂型给予的多份相同的单位剂型。多剂型的实例包括片剂或胶囊剂的小瓶、瓶或以品脱或加仑为单位的大瓶。

[0144] 在一个实施方案中,组合物以 2 个小瓶提供。一个小瓶装有的配制的罗米地新。第二小瓶装有的稀释剂。

[0145] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可一次给予或按时间间隔多次给予。要了解,治疗的精确剂量和持续时间可随着待治疗患者的年龄、体重和病况而变化,并且可以采用已知的试验方案或者通过从体内或体外试验数据或诊断数据推断,凭经验来确定。还要了解,对于任何特定个体,具体的剂量方案应当根据个体需要及管理或监督制剂给药的人员的职业判断,随时间作出调整。

[0146] 在一些实施方案中,组合物通过自溶液中冻干来制备。在具体实施方案中,组合物通过自叔丁醇和水的溶液中冻干来制备。在一些实施方案中,溶剂是叔丁醇。在一些实施方案中,溶剂是叔丁醇和水的混合物。在一些实施方案中,溶液是 (60:40) (v/v) 的叔丁醇和水。在一些实施方案中,pH 调节剂是无机酸。在一个实施方案中,无机酸是盐酸。

[0147] 适用于本文提供的方法的制剂(或药物组合物)复溶的稀释剂包括但不限于丙二醇(PG)、乙醇(EtOH)和水。在一个实施方案中,溶剂系统是 30% EtOH、45% PG 和 25% 水的组合。在另一个实施方案中,溶剂系统是 40% EtOH、30% PG 和 30% 水的组合。在另外一个实施方案中,溶剂系统是 13.4% EtOH、53.3% PG 和 33.3% 水的组合。

[0148] 胃肠外给药

[0149] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可通过注射、输注或植入经胃肠外给

予,用于局部或系统给药。如本文所用的胃肠外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药等。

[0150] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可配制成适于胃肠外给药的任何剂型,包括溶液剂、混悬剂、乳剂、微团、脂质体、微球、纳米系统和适于在注射前溶于液体中的溶液剂或混悬剂的固体形式。这种剂型可按照药学领域技术人员已知的常规方法制备(参见例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 同上)。

[0151] 在一个实施方案中,预期用于胃肠外给药的药物组合物可包括一种或多种药理学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于水性溶媒、水混溶性溶媒、非水溶媒、抵御微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解度增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、冷冻保护剂、冻干保护剂(lyoprotectant)、增稠剂、pH 调节剂和惰性气体。

[0152] 在一个实施方案中,合适的水性溶媒包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸盐林格氏注射液。非水溶媒包括但不限于植物来源的固定油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、欧薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油和椰子油的中链甘油三酯和棕榈籽油。水混溶性溶媒包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如聚乙二醇 300 和聚乙二醇 400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

[0153] 在一个实施方案中,合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如苄索氯铵)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和葡萄糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是本文所述抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和焦亚硫酸钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的悬浮分散剂是如本文所述悬浮分散剂,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂是本文描述乳化剂,包括聚氧乙烯山梨醇酐单月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯 80 和三乙醇胺油酸酯。合适的掩蔽剂或螯合剂包括但不限于 EDTA。合适的 PH 调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺基丁基醚- β -环糊精和磺基丁基醚 7- β -环糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

[0154] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物配制成用于单一剂量或多剂量给药。单一剂量制剂被包装在安瓶、小瓶或注射器中。多剂量胃肠外制剂可含有抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。所有胃肠外制剂必须是无菌的,正如本领域已知的和实践的一样。

[0155] 在一个实施方案中,药物组合物作为即用型无菌溶液剂提供。在另一个实施方案中,药物组合物作为无菌的干燥可溶性产品提供,包括临用前用溶媒复溶的冻干粉和皮下注射用片剂。在另外又一个实施方案中,药物组合物作为即用型无菌混悬剂提供。在另外又一个实施方案中,药物组合物作为无菌的干燥不溶性产品提供,临用前用溶媒复溶。在再一个实施方案中,药物组合物作为即用型无菌乳液剂提供。

[0156] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可配制成即释剂型或改良释放剂型,包括延缓释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控制释放形式、靶向释放形式和程控释

放形式。

[0157] 在一个实施方案中,药物组合物可配制成混悬剂、固体制剂、半固体制剂或触变液体制剂,作为植入贮库制剂给药。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物是分散在固体内层基质中,该基质被在体液中不溶解但允许药物组合物中的活性成分扩散开来的外层聚合物膜包裹住。

[0158] 在一个实施方案中,合适的内层基质包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑的或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水聚合物例如丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0159] 在一个实施方案中,合适的外层聚合物膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁二烯橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子聚合物聚对苯二甲酸乙二酯 (ionomer polyethylene terephthalate)、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯。

[0160] 联合疗法

[0161] 在一些实施方案中,罗米地新与一种或多种其它药剂组合给予。在一些实施方案中,罗米地新与一种或多种其它化疗剂组合和/或与一种或多种其它药剂(例如止痛药、抗炎药、抗生素、甾体药剂、抗叶酸剂、激酶抑制剂、甲基转移酶抑制剂、抗体等)组合给予。

[0162] 在某些实施方案中,罗米地新与一种或多种细胞毒性剂组合给予。示例性的细胞毒性剂包括但不限于吉西他滨、地西他滨和黄酮吡多。在某些实施方案中,罗米地新与一种或多种紫杉烷类和/或一种或多种蛋白酶体抑制剂组合给予。示例性的蛋白酶体抑制剂包括但不限于硼替佐米(VELCADE[®])、肽硼酸酯、salinosporamide A(NPI-0052)、乳胱素、epoxomicin(Ac(Me)-Ile-Ile-Thr-Leu-EX)、MG-132(Z-Leu-Leu-Leu-al)、PR-171、PS-519、eponemycin、阿克拉霉素 A、CEP-1612、CVT-63417、PS-341(吡啶基羰基-Phe-Leu-硼酸酯)、PSI(Z-Ile-Glu(OtBu)-Ala-Leu-al)、MG-262(Z-Leu-Leu-Leu-bor)、PS-273(MNLB)、omuralide(clasto-乳胱素-β-内酯)、NLVS(Nip-Leu-Leu-Leu-乙烯砷)、YLVS(Tyr-Leu-Leu-Leu-vs)、dihydroeponemycin、DFLB(丹酰基-Phe-Leu-硼酸酯)、ALLN(Ac-Leu-Leu-Nle-al)、3,4-二氯异香豆素、4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氯、TMC-95A、胶黏毒素、EGCG((-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯)、YU101(Ac-hFLFL-ex)及其组合。

[0163] 在某些实施方案中,罗米地新与一种或多种抗叶酸剂组合给予。在这样的一些实施方案中,罗米地新与以下的一种或多种组合给予:亚叶酸(甲酰四氢叶酸)、甲氨蝶呤、普拉曲沙、premetred、triazinate 或其组合。

[0164] 在某些实施方案中,罗米地新与一种或多种激酶抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂)组合给予。在一些实施方案中,罗米地新与起激酶抑制剂作用的一种或多种抗体组合给予。在一些实施方案中,罗米地新与以下的一种或多种组合给予:ABT-869、AC220、AZD7762、BIBW 2992、BMS-690154、CDKIAT7519、CYC116、ISIS3521、GSK690693、GSK-461364、MK-0457、MLN8054、MLN8237、MP470、ON 01910. Na、OSI-930、PHA-739358、R935788、SNS-314、

TLN-232、XL147、XL228、XL281、XL418 或 XL765。

[0165] 在某些实施方案中,罗米地新与一种或多种甲基转移酶抑制剂组合给予。

[0166] 在某些实施方案中,罗米地新与一种或多种治疗性抗体组合给予。在一些实施方案中,治疗性抗体包括但不限于贝伐单抗、西妥昔单抗、达沙替尼、埃罗替尼、吉非替尼(geftinib)、伊马替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、帕尼单抗、倍加他尼、雷珠单抗、索拉非尼、舒尼替尼、曲妥珠单抗或与这些部分之一结合的抗原结合的任何抗体。

[0167] 在一些实施方案中,罗米地新与抗炎药、止痛药、止恶心药或退热药组合给予。可用于本文提供的方法的抗炎药包括但不限于阿司匹林、布洛芬和对乙酰氨基酚等。

[0168] 在某些实施方案中,罗米地新与甾体药剂组合给予。在某些实施方案中,罗米地新与选自以下的甾体药剂组合给予:二丙酸阿氯米松、安西奈德、二丙酸倍氯米松、倍他米松、苯甲酸倍他米松、二丙酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、倍他米松磷酸乙酸钠、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、新戊酸氯可托龙、皮质醇(氢化可的松)、醋酸皮质醇(氢化可的松)、丁酸皮质醇(氢化可的松)、环戊丙酸皮质醇(氢化可的松)、皮质醇(氢化可的松)磷酸钠、皮质醇(氢化可的松)琥珀酸钠、戊酸皮质醇(氢化可的松)、醋酸可的松、地奈德、去羟米松、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、双醋二氟拉松、醋酸氟氢可的松、氟尼缩松、氟轻奈德、氟轻松、氟米龙、氟氢缩松、哈西奈德、甲羟松、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、琥珀甲泼尼龙、糠酸莫米松、醋酸帕拉米松、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松龙叔丁乙酯、泼尼松、曲安西龙、曲安奈德、双醋曲安西龙、己曲安奈德或其组合。在一些实施方案中,罗米地新与组合给予地塞米松。

[0169] 在某些实施方案中,罗米地新与治疗胃肠障碍例如恶心、呕吐和腹泻的药剂组合给予。这类药剂包括但不限于镇吐药、止泻药、补液、电解质补给等。

[0170] 在某些实施方案中,罗米地新与电解质补给或补充(例如钾、镁和钙)组合给予。在某些实施方案中,罗米地新与电解质补给或补充(例如钾和/或镁)组合给予。

[0171] 在某些实施方案中,罗米地新与抗心律失常药组合给予。

[0172] 在某些实施方案中,罗米地新与增加血小板产生的药剂组合给予。

[0173] 在某些实施方案中,罗米地新与提高血细胞产生的药剂组合给予。在某些实施方案中,该药剂是红细胞生成素。

[0174] 在一些实施方案中,罗米地新与防止高血糖症的药剂组合给予。

[0175] 在某些实施方案中,罗米地新与另一种 HDAC 或 DAC 抑制剂一起给予。

[0176] 药盒

[0177] 在一个实施方案中,药盒包含罗米地新、甘露糖醇和稀释剂的剂型。药盒还可包含有药理活性的罗米地新的衍生物。

[0178] 在其它实施方案中,药盒还可包含用于给予活性成分的装置。这种装置的实例包括但不限于注射器和滴注袋(drip bag)。

[0179] 在一个实施方案中,如果活性成分以必需复溶以用于胃肠外给药的固体形式提供,则药盒可包含合适溶媒的密封容器,可将活性成分溶于所述溶媒中以形成适于胃肠外给予的无粒子无菌溶液。药学上可接受的溶媒的实例包括但不限于:注射用水 USP;水性溶媒例如但不限于氯化钠注射液、林格式注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液及乳酸盐林格式注射液;水混溶性溶媒例如但不限于醇、乙醇、脱水酒精、聚乙二醇、聚丙二醇和

丙二醇；及非水性溶媒例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0180] 在一个实施方案中，稀释剂是水、丙二醇 (PG) 和乙醇 (EtOH) 的组合。在一个实施方案中，比率为 30% EtOH、45% PG 和 25% 水。在另一个实施方案中，比率为 40% EtOH、30% PG 和 30% 水。在又一个实施方案中，比率为 13.4% EtOH、53.3% PG 和 33.3% 水。

[0181] 在一个实施方案中，药盒装有在一性用小瓶中含有 10mg 罗米地新和 20mg 甘露糖醇的无菌冻干粉和含有 30% EtOH、45% PG 和 25% 水的第二小瓶。在一个实施方案中，药盒装有在一性用小瓶中含有 10mg 罗米地新和 20mg 甘露糖醇的无菌冻干粉和含有 40% EtOH、30% PG 和 30% 水的第二小瓶。在一个实施方案中，药盒装有在一性用小瓶中含有 10mg 罗米地新和 20mg 甘露糖醇的无菌冻干粉和含有 13.4% EtOH、53.3% PG 和 33.3% 水的第二小瓶。

[0182] 在另一个实施方案中，药盒装有在一性用小瓶中含有 10mg 罗米地新和 10mg 甘露糖醇的无菌冻干粉，以及含有 30% EtOH、45% PG 和 25% 水的第二小瓶。在一个实施方案中，药盒装有在一性用小瓶中含有 10mg 罗米地新和 10mg 甘露糖醇的无菌冻干粉，以及含有 40% EtOH、30% PG 和 30% 水的第二小瓶。在一个实施方案中，药盒装有在一性用小瓶中含有 10mg 罗米地新和 10mg 甘露糖醇的无菌冻干粉，以及含有 13.4% EtOH、53.3% PG 和 33.3% 水的第二小瓶。

[0183] 除非另有定义，否则本文所用的全部技术和科学术语与本领域技术人员普遍理解的含义一致。本文提及的所有出版物、专利、已公布的专利申请和其它参考文献均通过引用以其整体结合到本文中。本公开内容的实施方案不应视为互相排斥，是可以组合的。

实施例

[0184] 通过实例而非限制性地提供了下列实施例。

[0185] 实施例 1. 罗米地新甘露糖醇制剂的制备

[0186] 原料：罗米地新 (Sandoz GmbH)；甘露糖醇 (BDH)；叔丁醇 (TBA) (J. T. Baker)；WFI, 纯净水或等同物 (Millipore MilliQ Advantage)；和 1N HCL (BDH)。

[0187] 设备：混合器, Silverson, L5M-A；冻干机, VirTis, Genesis 25EL；pH 计, Accumet Basic, AB15；能够保持 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的水浴, Fisher Scientific Isotemp 3013D；真空过滤装置, VWR 目录号 87006, 批次 W194402, 含有 $0.2 \mu\text{M}$ PES 过滤器；10mL, 玻璃质 Flint 1, Gerresheimer, 项目号 80407100036, 批号 021325；3 腿 lyo (13x20) gry btyl slzd 瓶塞, Wheaton, W224100-202, 批号 1456376；20mm 铝封条, 蓝色, flip off, Wheaton, 批号 1461917-03；天平, Shimadzu BW-4200D；天平, Mettler Toledo, AT 261Delta Range。

[0188] 混配溶液的制备 (150mL)

[0189] 为了制备 200mL 60:40 (v/v) t-BA 和纯净水的混合物, 将 120mL t-BA 和 80mL 纯净水混合。将所需批量的 t-BA/ 水混合物的约 95% (或约 145mL) 转移到与在 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下平衡的水浴连接的合适套层烧杯中。浴槽是温度控制的。在称量舟皿中称取所需量的罗米地新 (600mg), 转移到装有 t-BA/ 水混合物的套层烧杯中。将烧杯的内容物于 2500-7500rpm 混合 5 分钟或直到罗米地新完全溶解。在称量舟皿中称取所需量的甘露糖醇 (1200mg), 并转移到装有 t-BA/ 水 / 罗米地新溶液的套层烧杯中。将烧杯的内容物于 2500-7500rpm 混

合 5 分钟或直到甘露糖醇完全溶解。用预定量的 1N 或 0.1N HCl 的调节溶液的 pH 至目标 pH 3.8 (范围 3.6-4.0)。加入 60:40 (v/v) t-BA 和纯净水的混合物,将罗米地新 / 甘露糖醇溶液进一步稀释到 150mL。将所得混合物在 2500-7500rpm 下混合 5 分钟。将配混槽密封,温度保持在 28-32°C 下直到除菌过滤。

[0190] 混配溶液的除菌过滤

[0191] 使用 0.2 μ M 除菌级过滤器对溶液除菌。

[0192] 药物产品的小瓶无菌灌装

[0193] 将 2.5mL 过滤的罗米地新甘露糖醇溶液灌入 10mL 冻干小瓶中。无菌小瓶的无菌灌装和加瓶塞采用自动 TL 灌装线在 Class 100 条件下进行。过程控制包括小瓶的规定量检查,以验证在充填操作中的准确灌装体积。

[0194] 紧接每个小瓶灌装后,将无菌冻干瓶塞部分塞入小瓶,将各灌装小瓶托盘移到 Class 100 无菌区内的冻干机装入区。立即将托盘装入冻干机中预冷至 5°C 的架子上。

[0195] 冻干

[0196] 使用预编程冻干循环,在无菌条件下将装有罗米地新甘露糖醇组合物的小瓶冻干。罗米地新甘露糖醇制剂的冻干循环过程的概况见表 1。

[0197] 表 1.

[0198]

步骤	冻干循环			
	温度, °C	时间, 分钟	真空, mTorr	变速(Ramp)/保持 (Hold)
装填	5	N/A	N/A	保持
1	5	120	N/A	保持
2	-50	110	N/A	变速
3	-50	240	N/A	保持
4	-18	65	N/A	变速
5	-18	240	N/A	保持
6	-50	65	N/A	变速
7	-50	240	N/A	保持
8	-50	10	90	保持
9	0	100	90	变速
10	0	1500	90	保持
11	40	80	90	变速
12	40	1080	190	保持

[0199]

[0200] 在一个实施方案中,步骤 12(表 1) 后的其它步骤包括在 40mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 50°C 的温度下干燥长达 24 小时。在另一个实施方案中,其它步骤包括在 40mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 50°C 的温度下干燥长达 48 小时。

[0201] 在另一个实施方案中,步骤 12(表 1) 后的其它步骤包括在 90mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 60°C 的温度干燥长达 3 小时。在另外又一个实施方案中,其它步骤包括在 90mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 60°C 的温度干燥长达 6 小时。在另

一个实施方案中,其它步骤包括在 90mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 60℃ 的温度下干燥长达 12 小时。在另一个实施方案中,其它步骤包括在 90mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 60℃ 的温度干燥长达 24 小时。在另一个实施方案中,其它步骤包括在 90mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 60℃ 的温度干燥长达 36 小时。在另一个实施方案中,其它步骤包括在 90mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 60℃ 的温度干燥长达 48 小时。

[0202] 在另一个实施方案中,步骤 12(表 1) 后的其它步骤包括在 15mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 70℃ 的温度下干燥长达 24 小时。在另一个实施方案中,其它步骤包括在 15mTorr 和 300mTorr 之间的压力下,将小瓶在 70℃ 的温度下干燥长达 48 小时。

[0203] 在一个实施方案中,罗米地新甘露糖醇制剂通过在 60℃ 的温度和 90mTorr 和 300mTorr 之间的压力下再干燥 36 小时来制备。罗米地新甘露糖醇制剂的改进的冻干方法的概况见表 2。

[0204] 表 2.

[0205]

步骤	冻干循环			
	温度, ℃	时间, 分钟	真空, mTorr	变速/保持
装填	5	N/A	N/A	保持
1	5	120	N/A	保持
2	-50	110	N/A	变速
3	-50	240	N/A	保持
4	-18	65	N/A	变速
5	-18	240	N/A	保持
6	-50	65	N/A	变速
7	-50	240	N/A	保持
8	-50	10	90	保持
9	0	100	90	变速
10	0	1500	90	保持
11	40	80	90	变速
12	40	1080	190	保持
13	60	2160	90	保持

[0206]

[0207] 在一个实施方案中,测定了利用普通冻干方法和改进的冻干方法制备的罗米地新甘露糖醇制剂的残余叔丁醇 (t-BA) 水平。比较分析试验结果见表 3。

[0208] 表 3.

[0209]

分析试验	普通冻干方法	改进的冻干方法
外观	白色松散粉, 无可见污染物(n = 2)	白色松散粉, 无可见污染物(n = 2)
残余叔丁醇, 平均值± SD	0.211 ± 0.015 mg/小瓶(n = 3)	0.065 ± 0.005 mg/小瓶(n = 3)
HPLC 特性	证实(n = 1)	证实(n = 1)
HPLC 测定法	92.4%标称值(n = 1)	92.3%标称值(n = 1)
杂质	0.00% (n = 1)	0.00% (n = 1)
KF 水分	1.280% (n = 1)	0.334% (n = 1)

[0210] 表 3 提供的结果表明, 将罗米地新甘露糖醇制剂在 60°C 的温度和 90mTorr 的压力下再干燥 36 小时导致组合物中显著更低水平的残余 TBA。

[0211] 在一个实施方案中, 罗米地新甘露糖醇制剂的冻干方法经改进以缩短初步干燥时间。在一个实施方案中, 初步干燥时间为 15.5 小时。

[0212] 在一个实施方案中, 罗米地新甘露糖醇制剂的冻干方法经改进以缩短在 60°C 温度下的干燥时间。在一个实施方案中, 在 60°C 温度下的干燥时间为 16 小时。

[0213] 在一个实施方案中, 冻干方法的总的冷冻干燥时间被缩短。在一个实施方案中, 总的冷冻干燥时间为 2.4 天。

[0214] 在完成循环后, 在大气压下将小瓶用无菌氮气 NF/EP 回充, 在打开冻干机室之前将瓶塞完全密封。卸下托盘, 转移到密封区。

[0215] 在从冻干室卸载后立即将装有组合物的小瓶密封。使用整合到自动密封线上的图像打印机, 在每个封条上印上组合物批号。在密封操作期间每 15 分钟进行密封检查。

[0216] 在密封操作后, 罗米地新甘露糖醇组合物小瓶经检查、贴标签和包装, 并且随后进行适当的工艺验证和 / 或评估。

[0217] 所得的罗米地新甘露糖醇制剂含有 4mg/mL(10mg/ 小瓶) 罗米地新和 8mg/mL(20mg/ 小瓶) 甘露糖醇。

[0218] 实施例 2. 罗米地新 / 甘露糖醇制剂的稀释剂优化

[0219] 用于稀释剂优化方法的原料包括: 罗米地新, 冻干制剂 (10mg 罗米地新和 20mg 甘露糖醇在 10mL 小瓶中) 用于稀释剂筛选和 HPLC 再现性研究、丙二醇 (PG) (Sigma-Alorich)、乙醇 200proof(Decon Laboratories、INC.)、一水合磷酸二氢钠 (J. T. Baker)、无水磷酸氢二钠 (J. T. Baker)、0.1N HCL 溶液 (Fluka) 和纯净水或等同物。

[0220] 通过以不同的比率将 PG、EtOH 和水混合, 制备稀释剂组合, 如图 1 所示。在一个实施方案中, 溶剂组合的比率如下: EtOH: 15% -65%; 水: 20% -60%; 和 PG: 10% -70%。被图 1 中黑色圆点覆盖的区域内的任何溶剂组合都可用作稀释剂。

[0221] 为了研究罗米地新甘露糖醇制剂的溶解度, 将 2mL 稀释剂混合物加入装有 10mg 罗米地新和 20mg 甘露糖醇的罗米地新甘露糖醇冻干小瓶中。用手摇动小瓶直到粉末完全溶解或时间达到 3 分钟。使用秒表记录溶解时间。稀释剂为 HPLC 级或 ACS 级, 除非另有说明。用于测试罗米地新甘露糖醇制剂的溶出的稀释剂组合见表 4。

[0222] 表 4.

[0223]

[0224]

PG (mL)	PG (%)	EtOH (mL)	EtOH (%)	H ₂ O (mL)	H ₂ O (%)
2	18.2	8	72.7	1	9.1
2	16.7	8	66.7	2	16.7
2	15.4	8	61.5	3	23.1
2	14.3	8	57.1	4	28.6
2	13.3	8	53.3	5	33.3
2	12.5	8	50	6	37.5
2	10	8	40	10	50
2	6.7	8	26.7	20	66.7
4	36.4	6	54.5	1	9.1
4	33.5	6	50	2	16.7
4	30.8	6	46.2	3	23.1
4	28.6	6	42.9	4	28.6
4	26.7	6	40	5	33.3
4	25	6	37.5	6	37.5
4	23.5	6	35.3	7	41.2
4	20	6	30	10	50
6	54.5	4	36.4	1	9.1
6	50	4	33.3	2	16.7
6	46.2	4	30.8	3	23.1
6	42.9	4	28.6	4	28.6
6	40	4	26.7	5	33.3
6	37.5	4	25	6	37.5
6	35.3	4	23.5	7	41.2
6	30	4	20	10	50
8	72.7	2	18.2	1	9.1
8	66.7	2	16.7	2	16.7
8	61.5	2	15.4	3	23.1
8	57.1	2	14.3	4	28.6
8	53.5	2	13.3	5	33.3
8	50	2	12.5	6	37.5
8	40	2	10	10	50

[0225] 所得结果表明,含有 PG、水和 EtOH 的各种稀释剂组合可以用作罗米地新甘露糖醇制剂的稀释剂。用于溶解罗米地新甘露糖醇制剂的具体 PG/EtOH/H₂O 组合 (2mL 的 PG/EtOH/H₂O) 见图 2A。

[0226] 实施例 3. 罗米地新甘露糖醇制剂的稳定性

[0227] 采用 HPLC 方法,在不同的稀释剂系统中进行了罗米地新甘露糖醇冻干制剂的稳定性研究。HPLC 方法的参数是:流速:1.0mL/分钟;注射体积:4 μ L;检测仪 (detectopm):220nm;柱:Waters symmetry C18,3.5 μ m,4.6x 150mm;柱温:30 $^{\circ}$ C;样品浓度:5mg/mL 罗米地新;过柱时间:59 分钟;注射针洗涤:稀释剂。

[0228] 采用二梯度程序:MPA:磷酸盐缓冲剂/乙腈 95/5;和 MPB:磷酸盐缓冲剂/乙腈 40/60。HPLC 梯度见表 5。

[0229] 表 5.

[0230]

时间 (分钟)	% MPB
0	50
30	84
31	100
35	100
36	50
50	50

[0231] 将 20.52g 的 0.02M 一水合磷酸二氢钠和 6.60g 的 0.05M 无水磷酸氢二钠溶于 2800mL 水中, 来制备流动相 (MP)。将水补充至 3000mL, 混合, 测量 pH, 如有需要用 1N NaOH 或稀磷酸调节至 6.30±0.05, 并过滤。

[0232] 对于 MPA 5/95 (V/V) 乙腈 / 磷酸盐缓冲溶液: 将 1900mL 缓冲溶液与 100mL 乙腈充分混合。对于 MPB 60/40 (V/V) 乙腈 / 磷酸盐缓冲溶液: 将 800mL 缓冲溶液与 1200mL 乙腈充分混合。

[0233] 在 3 种稀释剂系统中测试了罗米地新甘露糖醇制剂的稳定性: 稀释剂系统 A: 30% EtOH、45% PG 和 25% 水; 稀释剂系统 B: 40% EtOH、30% PG 和 30% 水; 和稀释剂系统 C: 13.4% EtOH、53.3% PG 和 33.3% 水 (图 1)。该研究在室温下进行。这些研究的结果见表 6。

[0234] 表 6.

[0235]

时间 (小时)	初始 AUC 的 % (稀释剂 A)	初始 AUC 的 % (稀释剂 B)	初始 AUC 的 % (稀释剂 C)
初始	100.0	100.0	100.0
3	100.1	102.2	99.9
6	103.0	100.9	99.4
9	101.7	99.9	98.8
12	101.6	99.8	100.0
15	101.8	99.9	98.4
18	100.8	99.1	99.9
21	101.4	100.4	98.6
24	99.9	99.7	98.6

[0236] 这些结果表明, 罗米地新甘露糖醇制剂在所有测试的稀释剂系统中是相当稳定的, 持续至少 24 小时。

[0237] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请通过引用结合到本文中, 其程度与每个单独的出版物、专利或专利申请具体而单独指明通过引用结合一样。

[0238] 上面参照示例性的实施方案描述了本公开内容。然而,已阅读本公开内容的本领域技术人员应认识到,可在不偏离本公开内容范围的情况下对示例性的实施方案进行更改和修改。所述更改或修改欲包括在随附权利要求书中表达的本公开内容的范围内。

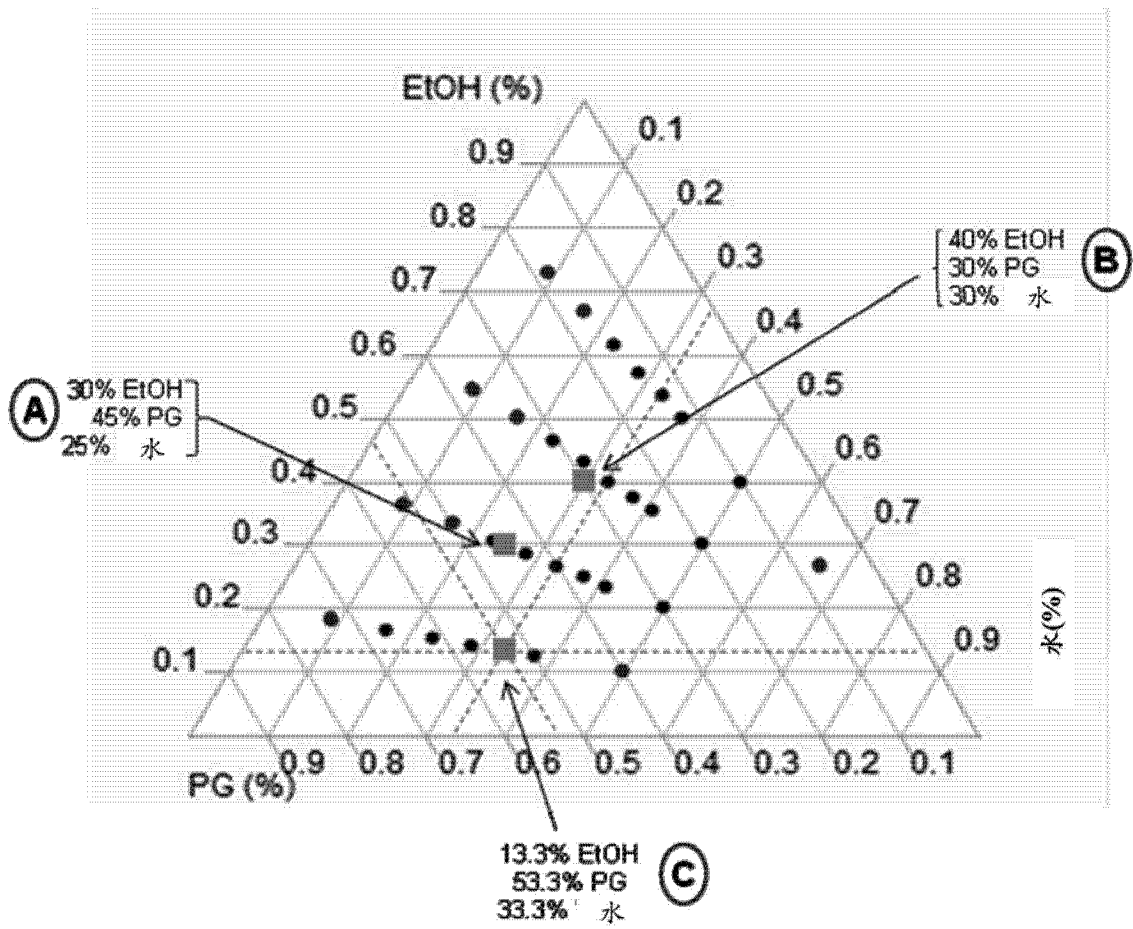


图 1

