



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112839658 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 29

(21) 申请号 201980065270.1
 (22) 申请日 2019.09.30
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 112839658 A
 (43) 申请公布日 2021.05.25
 (30) 优先权数据
 62/739,809 2018.10.01 US
 62/773,980 2018.11.30 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2021.04.01
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2019/053721 2019.09.30
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02020/072334 EN 2020.04.09
 (73) 专利权人 细胞基因公司
 地址 美国新泽西州

(72) 发明人 迈克尔·D·阿马坦格洛
 查德·比约克隆德 安詹·沙库塔
 洪先康 玛丽安娜·科塔
 (74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
 有限公司 11262
 专利代理师 贺淑东
 (51) Int. Cl.
 A61K 31/5377 (2006.01)
 A61K 31/573 (2006.01)
 C07D 413/14 (2006.01)
 C07K 16/28 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CN 107073115 A, 2017.08.18
 审查员 黄晓丽

权利要求书4页 说明书48页 附图2页

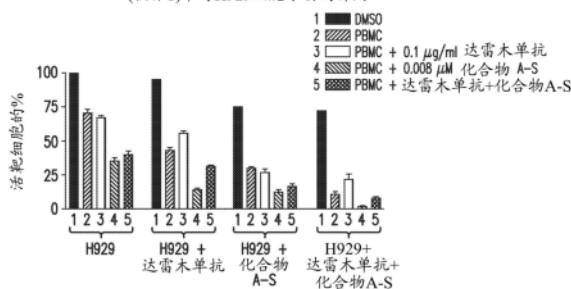
(54) 发明名称

用于治疗癌症的组合疗法

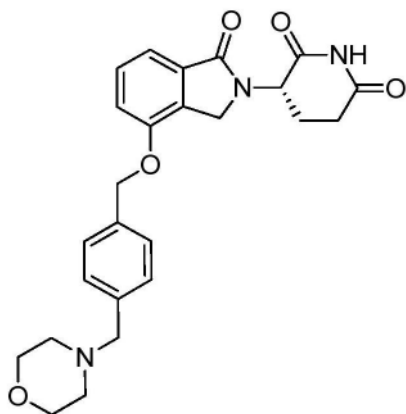
(57) 摘要

本文提供了治疗和/或管理癌症的方法,其包括向患者施用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗的组合。此外,本文提供了治疗和/或管理癌症的方法,其包括向患者施用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗和地塞米松的组合。

化合物A-S和达雷木单抗在PBMC-H929共培养物
 (供体1)中对H929细胞杀伤的作用



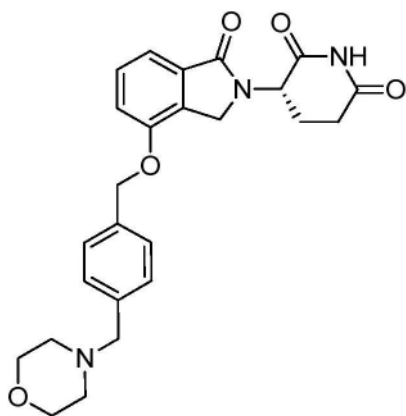
1. 一种化合物在制备用于与达雷木单抗联合治疗或管理患者的多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中所述化合物是化合物A-S



化合物 A-S

或其药学上可接受的盐。

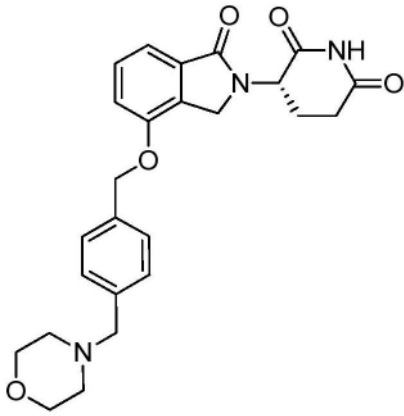
2. 一种组合物在制备一种或多种用于治疗或管理患者的多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中该组合物包含治疗有效量的化合物和治疗有效量的达雷木单抗;其中所述化合物是化合物A-S



化合物 A-S

或其药学上可接受的盐。

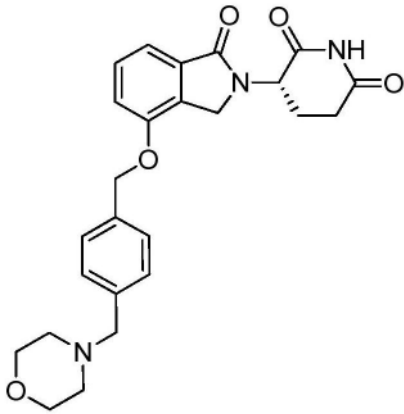
3. 一种化合物在制备与 (i) 达雷木单抗和 (ii) 地塞米松或其药学上可接受的盐联合施用的用于在治疗或管理患者的多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中所述化合物是化合物A-S



化合物 A-S

或其药学上可接受的盐。

4. 一种组合物在制备一种或多种用于治疗或管理患者的多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中该组合物包含治疗有效量的化合物、治疗有效量的达雷木单抗、地塞米松或其药学上可接受的盐;其中所述化合物是化合物A-S



化合物 A-S

或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1至4任一项所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤是郁积性骨髓瘤、惰性骨髓瘤、活动性多发性骨髓瘤、髓外浆细胞瘤、骨的孤立性浆细胞瘤、轻链骨髓瘤或非分泌性骨髓瘤。

6. 如权利要求5所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤是复发性。

7. 如权利要求5所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤是难治性的。

8. 如权利要求5所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤是耐药性的。

9. 如权利要求5所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤是新诊断的。

10. 如权利要求1至4中任一项所述的用途,其中(i)所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以0.5至100mg/天的量施用,并且(ii)达雷木单抗以16至200mg/kg/天的量施用。

11. 如权利要求3或4所述的用途,其中(i)所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以0.5至100mg/天的量施用,(ii)达雷木单抗以16至200mg/kg/天的量施用,并且(iii)地塞米松或其药学上可接受的盐以20至200mg的量施用。

12. 如权利要求10所述的用途,其中

(a) (i) 所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以0.5至5mg/天的量施用,并且(ii)达雷木单抗以16至25mg/kg/天的量施用;或

(b) (i) 所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以0.5、1、2、2.5、3、4、5、7.5、10、15、20、25、50或100mg/天的量施用,并且(ii)达雷木单抗以16、20、25、30、35、40、45、50、75、100、150或200mg/kg/天的量施用;或

(c) (i) 所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,被口服施用,并且(ii)达雷木单抗被静脉内施用;或

(d) (i) 所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以胶囊或片剂的形式施用,并且(ii)达雷木单抗通过注射或输注施用;任选地其中(i)所述药物是为化合物A-S、或其药学上可接受的盐制备的,以10mg或25mg胶囊的形式施用,并且(ii)达雷木单抗以稀释的20mg/ml单剂量小瓶的静脉输注形式施用。

13. 如权利要求11所述的用途,其中

(a) (i) 所述药物为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以0.5至5mg/天的量施用,(ii)达雷木单抗以16至25mg/kg/天的量施用,并且(iii)地塞米松以20至50mg/天的量施用;或

(b) (i) 所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以0.5、1、2、2.5、3、4、5、7.5、10、15、20、25、50或100mg/天的量施用,(ii)达雷木单抗以16、20、25、30、35、40、45、50、75、100、150或200mg/kg/天的量施用,并且(iii)地塞米松或其药学上可接受的盐以20、25、30、35、40、45、50、75、100、150或200mg/天的量施用;或

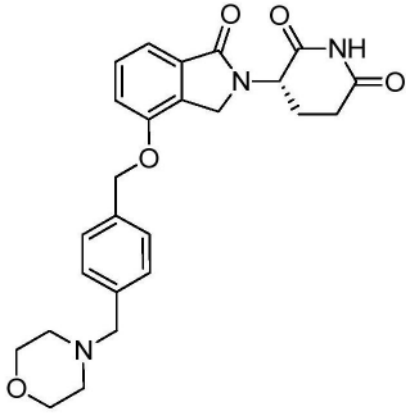
(c) (i) 所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐被口服施用,(ii)达雷木单抗被静脉内施用,并且(iii)地塞米松口服或通过注射施用;或

(d) (i) 所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以胶囊或片剂的形式施用,(ii)达雷木单抗通过注射或输注施用,并且(iii)地塞米松以片剂的形式施用;任选地其中(i)所述药物是为化合物A-S或其药学上可接受的盐制备的,以10mg或25mg胶囊的形式施用,(ii)达雷木单抗以稀释的20mg/ml单剂量小瓶的静脉输注形式施用,并且(iii)地塞米松以0.5mg或0.75mg片剂的形式施用。

14. 如权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤是复发性、难治性或常规疗法有抗性的。

15. 如权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述化合物在28天周期中施用。

16. 如权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述化合物是化合物A-S的一种盐酸盐



化合物 A-S。

用于治疗癌症的组合疗法

[0001] 本申请要求2018年10月1日提交的美国临时申请序列号62/739,809和2018年11月30日提交的美国临时申请序列号62/773,980的权益,所有所述申请均以引用的方式整体并入本文中。

技术领域

[0002] 本文提供了用于治疗 and/或管理癌症的组合疗法,其包括向患者施用3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(“化合物A”)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗(daratumumab)的组合。还提供了用于治疗 and/或管理癌症的组合疗法,其包括向患者施用3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(“化合物A”)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗和地塞米松的组合。本文还提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(“化合物A”)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在所述组合疗法中使用。

背景技术

[0003] 癌症的病理学

[0004] 癌症的特征主要在于源自给定正常组织的异常细胞数量的增加、这些异常细胞对邻近组织的侵袭或恶性细胞向局部淋巴结和远处部位的淋巴源性或血源性传播(转移)。临床数据和分子生物学研究表明,癌症是以微小肿瘤前变化开始的多步骤过程,所述肿瘤前变化可在某些条件下进展为瘤形成。肿瘤病变可克隆性地演化并且发展增加的侵袭、生长、转移和异质能力,尤其是在肿瘤细胞逃避宿主免疫监视的条件下。Roitt, I., Brostoff, J 和Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (第3版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993)。

[0005] 在医学文献中详细描述了各种各样的癌症。实例包括肺癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌和肠癌。癌症的发病率随着一般群体老龄化、随着新的癌症发展并且随着易感群体(例如,感染AIDS或过度暴露于阳光的人)增长而持续攀升。因此,对可用于治疗患有癌症的患者的新方法和组合物存在巨大需求。

[0006] 许多类型的癌症与称为血管生成的过程新血管形成相关。已经阐明了涉及肿瘤诱导的血管生成的几种机制。这些机制中最直接的是肿瘤细胞分泌具有血管生成特性的细胞因子。这些细胞因子的实例包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子(a, b-FGF)、血管生成素、血管内皮生长因子(VEGF)和TNF α 。或者,肿瘤细胞可通过产生蛋白酶并随后分解细胞外基质(其中储存一些细胞因子(例如b-FGF))来释放血管生成肽。血管生成还可以通过募集炎性细胞(特别是巨噬细胞)并随后释放血管生成细胞因子(例如TNF α , b-FGF)来间接诱导。

[0007] 血液系统癌症开始于血液形成组织(例如骨髓)或免疫系统的细胞。血液系统癌症的实例是白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。血液系统癌症也称为血癌。

[0008] 淋巴瘤是指起源于淋巴系统的癌症。淋巴瘤的特征在于淋巴细胞B淋巴细胞和T淋巴细胞(即B细胞和T细胞)的恶性肿瘤。淋巴瘤通常起始于包括但不限于胃或肠的器官中的淋巴结或淋巴组织集合。在某些情况下,淋巴瘤可能涉及骨髓和血液。淋巴瘤可能从一个部位扩散到身体的其他部分。

[0009] 各种形式的淋巴瘤的治疗描述于例如美国专利号7,468,363中,其以引用的方式整体并入本文中。此类淋巴瘤包括但不限于霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、活化B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡中心淋巴瘤、转化淋巴瘤、中度分化型淋巴细胞淋巴瘤、中度淋巴细胞性淋巴瘤(ILL)、弥漫性低分化型淋巴细胞性淋巴瘤(PDL)、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞淋巴瘤(DSCCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤和套区淋巴瘤以及低级滤泡淋巴瘤。

[0010] 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)是美国第五大男女最常见的癌症,在2007年估计有63,190例新病例和18,660例死亡。Jemal A等人,CA Cancer J Clin 2007;57(1):43-66。发展NHL的可能性随着年龄的增长而增加,并且老年人中NHL的发病率在过去十年中一直稳定增长,引起了美国人口老龄化趋势的担忧。同上。Clarke C A等人,Cancer 2002;94(7):2015-2023。NHL是一种开始于白细胞的癌症。其被定义为非霍奇金淋巴瘤。NHL可能是B细胞、NK细胞或T细胞淋巴瘤。NHL有超过60个亚型,最常见的是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、小淋巴细胞淋巴瘤、双击淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤(MALT)、结边缘区B细胞淋巴瘤和淋巴浆细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、原发性渗出淋巴瘤是最常见的B细胞淋巴瘤。

[0011] 最常见的T细胞淋巴瘤包括间变性大细胞淋巴瘤(全身型和皮肤型)、外周T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、成人T细胞淋巴瘤/白血病和结外NK/T细胞淋巴瘤

[0012] 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)约占非霍奇金氏淋巴瘤的三分之一。虽然一些DLBCL患者用传统化学疗法治愈,但其余患者则死于所述疾病。抗癌药可能通过对成熟T细胞和B细胞进行直接凋亡诱导而导致淋巴细胞的快速和持续耗竭。参见K.Stahnke等人,Blood 2001,98:3066-3073。绝对淋巴细胞计数(ALC)已被证明是滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤的预后因子,并且最新结果表明,在诊断时ALC是弥漫性大B细胞淋巴瘤的重要预后因子。参见D.Kim等人,Journal of Clinical Oncology,2007ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.第25卷,第18S号(6月20日增刊),2007:8082。

[0013] 白血病是指血液形成组织的恶性肿瘤。各种形式的白血病描述于例如2002年5月17日提交的美国专利号7,393,862和美国临时专利申请号60/380,842中,其全文以引用的方式并入本文中。尽管据报道病毒在动物中引起多种形式的白血病,但是人类白血病的病因在很大程度上是未知的。The Merck Manual,944-952(1999年第17版)。通常在单个细胞中通过两个或多个步骤,随后发生增殖和克隆扩增而发生向恶性肿瘤的转化。在某些白血病中,已鉴定出具有一致的白血病细胞形态和特殊临床特征的特异性染色体易位(例如,慢性粒细胞白血病中9和22的易位以及急性早幼粒细胞白血病中15和17的易位)。急性白血病主要是未分化的细胞群,而慢性白血病则为更成熟的细胞形式。

[0014] 急性白血病分为淋巴母细胞性(ALL)和非淋巴母细胞性(ANLL)类型。The Merck Manual,946-949(1999年第17版)。根据法国-美国-英国(French-American-British,FAB)

分类或根据它们的分化类型和程度,可以根据它们的形态和细胞化学外观进一步细分它们。使用特异性B细胞和T细胞以及髓样抗原单克隆抗体对分类最有帮助。ALL主要是通过实验室发现结果和骨髓检查确定的儿童疾病。ANLL也称为急性骨髓性白血病或急性粒细胞性白血病(AML),在所有年龄段都会发生,并且是成人中更常见的急性白血病;它是通常与作为致病剂的辐射相关的形式。

[0015] 慢性白血病被描述为淋巴细胞性(CLL)或骨髓性(CML)。The Merck Manual, 949-952(1999年第17版)。CLL的特征是在血液、骨髓和淋巴器官中出现成熟的淋巴细胞。CLL的标志是持续的绝对淋巴细胞增多($>5,000/\mu\text{L}$)和骨髓中淋巴细胞的增加。大多数CLL患者还出现具有B细胞特征的淋巴细胞的克隆扩增。CLL是中老年疾病。在CML中,特征性特征是血液、骨髓、肝脏、脾脏和其他器官中所有分化阶段的粒细胞占优势。在诊断时有症状的患者中,总白细胞(WBC)计数通常为约 $200,000/\mu\text{L}$,但可能达到 $1,000,000/\mu\text{L}$ 。由于费城染色体的存在,CML相对容易诊断。

[0016] 除了急性和慢性分类外,还基于引起此类病症的细胞将肿瘤分类为前体或外周。参见例如美国专利公开号2008/0051379,其公开内容以引用的方式整体并入本文。前体肿瘤包括ALL和淋巴母细胞性淋巴瘤,并且它们在分化成T细胞或B细胞之前在淋巴细胞中发生。外周肿瘤是在分化成T细胞或B细胞的淋巴细胞中发生的那些肿瘤。这些外周肿瘤包括但不限于B细胞CLL、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织的结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、毛细胞白血病、浆细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤。在超过95%的CLL病例中,克隆扩增是B细胞谱系的克隆扩增。参见Cancer:Principles&Practice of Oncology(第3版)(1989)(第1843-1847页)。在不到5%的CLL病例中,肿瘤细胞具有T细胞表型。尽管有这些分类,但是正常造血的病理性损害是所有白血病的标志。

[0017] 多发性骨髓瘤(MM)是骨髓中的浆细胞的癌症。通常,浆细胞产生抗体并在免疫功能中起关键作用。但是,这些细胞的不受控制的生长会导致骨痛和骨折、贫血、感染和其他并发症。尽管多发性骨髓瘤的确切病因尚不清楚,但多发性骨髓瘤是第二最常见的血液系统恶性肿瘤。多发性骨髓瘤在血液、尿液和器官中引起高水平的蛋白质,包括但不限于M蛋白和其他免疫球蛋白(抗体)、白蛋白和B-2-微球蛋白。M蛋白是单克隆蛋白的简称,又称副蛋白,是由骨髓瘤浆细胞产生的一种特别异常的蛋白质,并且几乎可以在所有患有多发性骨髓瘤的患者的血液或尿液中发现。

[0018] 包括骨痛在内的骨骼症状是多发性骨髓瘤的最具临床意义的症状。恶性浆细胞释放破骨细胞刺激因子(包括IL-1、IL-6和TNF),这些因子导致钙从骨骼中浸出,导致溶解性病变;高钙血症是另一种症状。破骨细胞刺激因子也称为细胞因子,可以预防骨髓瘤细胞的凋亡或死亡。50%的患者在诊断时具有放射学上可检测的骨髓瘤相关骨骼病变。多发性骨髓瘤的其他常见临床症状包括多发性神经病、贫血、高粘血症、感染和肾功能不全。

[0019] 癌症的发病率随着一般群体老龄化、随着新的癌症发展并且随着易感群体(例如,感染AIDS、老年人或过度暴露于阳光的人)增长而持续攀升。因此,对可用于治疗患有癌症的患者的新方法、治疗和组合物存在巨大需求,所述患者包括但不限于患有淋巴瘤、NHL、多发性骨髓瘤、AML、白血病和实体瘤的患者。

[0020] 因此,可以控制和/或抑制不想要的血管生成或抑制某些细胞因子(包括TNF- α)产

生的化合物可用于治疗和预防各种形式的癌症的组合疗法。

[0021] 治疗癌症的方法

[0022] 当前癌症疗法可涉及手术、化学疗法、激素疗法和/或辐射治疗,以根除患者体内的肿瘤细胞(参见例如Stockdale,1998,Medicine,第3卷,Rubenstein和Federman编著,第12章,第IV节)。最近,癌症疗法还可涉及生物疗法或免疫疗法。所有这些方法都可能对患者造成显著的缺陷。例如,患者可能由于健康问题而忌用手术或患者可能无法接受手术。另外,手术可能无法完全移除赘生性组织。仅当赘生性组织对放射表现出的敏感性高于正常组织时,放射疗法才有效。放射疗法还经常会引发严重副作用。激素疗法很少作为单一剂给予。尽管激素疗法可以是有效的,但是它通常被用于在其他治疗已去除大多数癌细胞之后预防或延迟癌症的复发。某些生物疗法和其他疗法的数量有限,并且可能产生副作用,例如皮疹或肿胀、流感样症状,包括发烧、发冷和疲劳、消化道问题或过敏反应。

[0023] 关于化学疗法,有多种可用于治疗癌症的化学治疗剂。许多癌症化学治疗剂通过直接或间接通过抑制脱氧核糖核苷酸三磷酸前体的生物合成以预防DNA复制和伴随的细胞分裂从而抑制DNA合成来起作用。Gilman等人,Goodman and Gilman's:The Pharmacological Basis of Therapeutics,第十版(McGraw Hill,New York)。

[0024] 尽管有多种化学治疗剂可用,但化学疗法具有许多缺点。Stockdale,Medicine,第3卷,Rubenstein和Federman编著,第12章,第10节,1998。几乎所有化学治疗剂都是有毒的,并且化学疗法会引起严重且常常是危险的副作用,包括严重的恶心、骨髓抑制和免疫抑制。此外,即使在施用化学治疗剂的组合时,许多肿瘤细胞也对化学治疗剂具有抗性或者发展出抗性。实际上,对治疗方案中所用的特定化学治疗剂具有抗性的那些细胞通常被证明对其他药物具有抗性,即使那些剂通过与特定治疗中所用的药物不同的机制起作用。这种现象称为多药耐药性。由于具有耐药性,许多癌症被证明是标准化学治疗剂治疗方案难治的。

[0025] 迫切需要一种安全且有效的方法来治疗、预防和管理癌症,尤其是标准治疗(例如手术、放射疗法、化学疗法和激素疗法)难治的癌症,同时减少或避免与传统疗法相关的毒性和/或副作用。

[0026] 多发性骨髓瘤

[0027] 多发性骨髓瘤(MM)仍然是不可治愈的肿瘤疾病,占有血液系统恶性肿瘤的12%。据估计,2016年全球出现138,509例新病例和98,437例MM死亡病例(Cowan等人,JAMA Oncol 2018,4(9),1221-1227)。

[0028] 人浆细胞(PC)及其前体在体液免疫应答中起重要作用,但同样引起多种恶性B细胞病症,包括多发性骨髓瘤。B细胞分化为分泌抗体的浆细胞是免疫应答的关键组成。参见Jacob等人,Autoimmunity 2010,43(1),84-97。已经鉴定出少量转录因子,其指导导致浆细胞分化的发育程序。PAX5和BCL6在活化的B细胞中表达,并主要通过阻遏分化来起作用。PAX5阻遏与许多基因相关的基因,包括PRDM1(编码BLIMP-1蛋白的基因)、XBP1和IgJ(J链)。BCL6通过阻遏PRDM1来部分抑制浆细胞发育。参见Jourdan等人,Blood 2009,114(10),5173-5181;Kallies等人,Immunity 2007,26(5),555-566;Lenz等人,N.Engl.J.Med.2010,362,1417-1429。分化和高免疫球蛋白(Ig)分泌也需要IRF-4、XBP-1和BLIMP-1。IRF-4表达在分化时显著增加,这对于浆细胞形成和Ig分泌是必需的。XBP-1直接控制分泌途径的各个方面,并通过PAX5介导的基因阻遏的丧失和转录后控制的组合而在浆细胞中被强烈诱导。

BLIMP-1在浆细胞中表达,但在B细胞个体发育的早期阶段不存在。参见Jourdan等人, Blood 2009, 114 (10), 5173-5181; Kallies等人, Immunity 2007, 26 (5), 555-566; Lenz等人, N. Engl. J. Med. 2010, 362, 1417-1429。来那度胺(lenalidomide)是一种免疫调节化合物,已被证明可有效于治疗多发性骨髓瘤和ABC淋巴瘤。免疫调节化合物对正常B细胞的潜在活性包括活化或抑制幼稚CD19+B细胞(取决于刺激)。在B肿瘤细胞中,免疫调节化合物抑制多发性骨髓瘤和淋巴瘤增殖、肿瘤抑制基因诱导(细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21、p27等)、F-肌动蛋白聚合和MCL和CLL中的CD20簇集,也抑制MM中的C/EBP β 、IRF4、BLIMP-1和XBP-1表达,并抑制ABC淋巴瘤细胞中的NF- κ B活化。

[0029] 在用美法仑、泼尼松、地塞米松(DEX)、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、顺铂、免疫调节剂、单克隆抗体和蛋白酶体抑制剂的各种组合或在高剂量化学疗法后用自体干细胞移植治疗MM方面已取得显著进展(National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Guidelines, 2015, 可登录NCCN网站http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf, 2016年1月29日访问)。

[0030] 为复发性和难治性多发性骨髓瘤(RRMM)选择适当治疗的主要考虑因素是既往治疗的风险水平、对既往治疗的应答持续时间、残留毒性、年龄、身体状况以及患者是否是干细胞移植的候选人(NCCN Guidelines, 2015)。

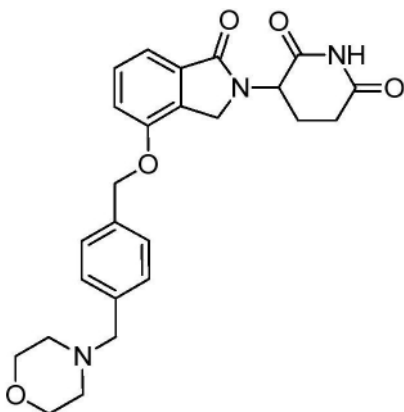
[0031] 最近已经批准了几种化合物用于治疗RRMM,即与地塞米松或与来那度胺加地塞米松一起使用的蛋白酶体抑制剂卡非佐米(carfilzomib);与硼替佐米(bortezomib)和地塞米松组合使用的组蛋白脱乙酰酶抑制剂帕比司他(panabinstat);人CD38定向单克隆抗体达雷木单抗;与来那度胺和地塞米松一起使用的SLAMF7蛋白免疫刺激抗体埃罗妥珠单抗(elotuzumab);以及与来那度胺和地塞米松一起使用的蛋白酶体抑制剂伊沙佐米(ixazomib)。

[0032] 尽管在用于MM的治疗选项方面取得了进展,但是无论治疗方案或对治疗的初始应答如何,所述疾病在大多数患者中都遵循复发过程(Kumar等人, Leukemia 2012, 26 (1), 149-57)。使用常规治疗仍无法治愈多发性骨髓瘤,其总体5年相对存活率为45% (Howlader等人, 可登录SEER网站http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, 基于2014年11月SEER数据提交,已发布到SEER网站, 2015年4月)。因此,尽管最近批准了新的治疗,但仍需要其他疗法来治疗RRMM患者。

发明内容

[0033] 本文提供了治疗和管理癌症的方法,所述癌症包括新诊断的癌症以及复发性、难治性或对常规化学疗法有抗性的癌症,所述方法包括向需要这种治疗或管理的患者施用(i) 治疗或预防有效量的具有以下结构的3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:

[0034]

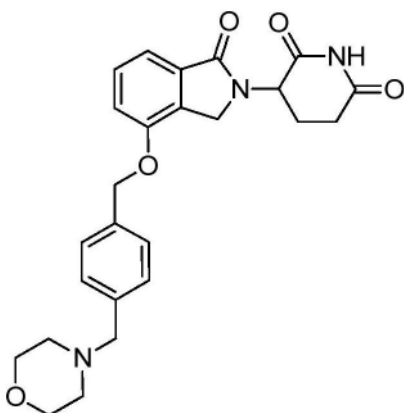


化合物 A

[0035] 或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,以及 (ii) 达雷木单抗。本文提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(“化合物A”)或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此类治疗和管理癌症的方法中使用,所述癌症包括新诊断的癌症以及复发性、难治性或对常规化学疗法有抗性的癌症。

[0036] 在一个实施方案中,一种治疗和管理癌症的方法,所述癌症包括新诊断的癌症以及复发性、难治性或对常规化学疗法有抗性的癌症,所述方法包括向需要这种治疗或管理的患者施用 (i) 治疗或预防有效量的具有以下结构的3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:

[0037]

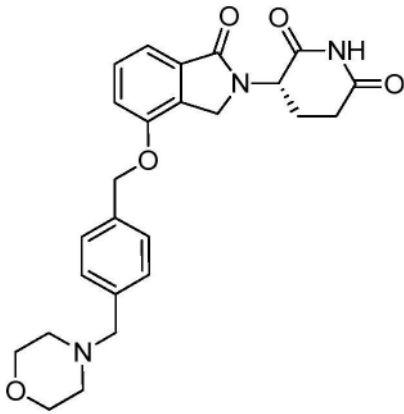


化合物 A

[0038] 或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物;(ii) 达雷木单抗;和 (iii) 地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。本文提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(“化合物A”)或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此种治疗和管理癌症的方法中使用,所述癌症包括新诊断的癌症以及复发性、难治性或对常规化学疗法有抗性的癌症。

[0039] 在一个实施方案中,化合物A是具有以下结构的对映异构体 (S) -3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:

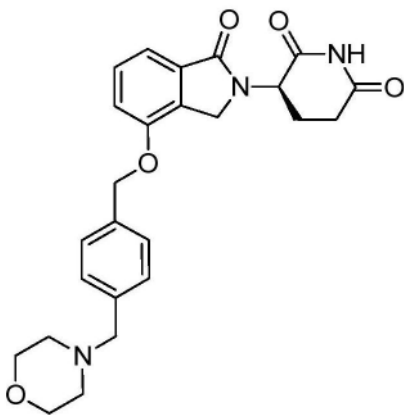
[0040]



化合物 A-S

[0041] 在另一个实施方案中,化合物A是具有以下结构的对映异构体(R)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:

[0042]



化合物 A-R

[0043] 本文还提供了管理癌症(例如预防其复发或延长缓解时间)的方法,其包括向需要此种管理的患者施用治疗或预防有效量的(i)3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,以及(ii)达雷木单抗。本文提供了(i)3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此类管理癌症(例如预防其复发或延长缓解时间)的方法中使用。

[0044] 本文进一步提供了管理癌症(例如预防其复发或延长缓解时间)的方法,其包括向需要这种管理的患者施用治疗或预防有效量的(i)3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物;(ii)达雷木单抗;和(iii)地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。本文提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此类管理癌症(例如,预防其复发或延长缓解时间)的方法中使用。

[0045] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或管理癌症的方法。在一个实施方案中,

癌症是血液学癌症(例如,多发性骨髓瘤、淋巴瘤或白血病)。

[0046] 在一个实施方案中,本文提供了用于治疗或管理多发性骨髓瘤的方法。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是郁积性多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是活动性多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是髓外浆细胞瘤。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是骨的孤立性浆细胞瘤。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是轻链骨髓瘤。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是非分泌性骨髓瘤。

[0047] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是复发性和/或难治性的。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是复发性的。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是难治性的。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤对常规化学疗法有抗性。

[0048] 在一个实施方案中,本文提供了用于治疗或管理淋巴瘤的方法。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或管理霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、活化B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡中心淋巴瘤、转化淋巴瘤、中度分化型淋巴细胞淋巴瘤、中度淋巴细胞性淋巴瘤(ILL)、弥漫性低分化型淋巴细胞性淋巴瘤(PDL)、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞淋巴瘤(DSCCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤和套区淋巴瘤和低级滤泡淋巴瘤的方法。

[0049] 本文提供的方法包括用于筛选或鉴定癌症患者的方法,所述癌症患者例如淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病和AML患者,所述方法用于使用3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗的组合进行治疗。特别地,本文提供了用于选择对使用3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗的组合的疗法具有较高应答率的患者的方法。

[0050] 本文提供的方法包括用于筛选或鉴定癌症患者的方法,所述癌症患者例如淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病和AML患者,所述方法用于使用3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗的组合进行治疗。特别地,本文提供了用于选择对用3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗和地塞米松的组合的疗法具有较高应答率的患者的方法。

[0051] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括:

[0052] (i) 鉴定出对使用3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗的组合的治疗敏感的患有多发性骨髓瘤的患者;以及

[0053] (ii) 向所述患者施用治疗有效量的3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接

受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗的组合。

[0054] 本文提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此种用于治疗或管理多发性骨髓瘤的方法中使用。

[0055] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括:

[0056] (i) 鉴定出对使用3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的组合的治疗敏感的患有多发性骨髓瘤的患者;以及

[0057] (ii) 向所述患者施用治疗有效量的3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的组合。

[0058] 本文提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此种用于治疗或管理多发性骨髓瘤的方法中使用。

[0059] 本文提供的药物组合物包含约0.5至100mg 3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或对映异构体或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和一种或多种其他活性剂。在某些实施方案中,所述一种或多种其他活性剂选自奥利美生(oblimersen)、美法仑、G-CSF、GM-CSF、GC-CSF、BCG、EPO、白介素、单克隆抗体、癌症抗体、cox-2抑制剂、拓扑替康(topotecan)、己酮可可碱、环丙沙星、达雷木单抗、泰索帝(taxotere)、伊立替康(irinotecan)、地塞米松、多柔比星、长春新碱、IL 2、IFN、达卡巴嗪、Ara-C、长春瑞滨、异维A酸、蛋白酶体抑制剂、HDAC抑制剂、紫杉烷、美罗华(rituxan)和泼尼松。

[0060] 本文还提供了药物组合物,其包含(i)约0.5至100mg 3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,和(ii)约16mg/kg至200mg/kg达雷木单抗。

[0061] 本文进一步提供了药物组合物,其包含(i)约0.5至100mg 3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,(ii)约16mg/kg至200mg/kg达雷木单抗,和(iii)约20至200mg地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。

[0062] 本文还提供了一种试剂盒,其包含药物组合物,所述药物组合物包含(i)3-(4-

((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物；和(ii)达雷木单抗。

[0063] 在一个实施方案中,本文提供了一种试剂盒,其包含药物组合物,所述药物组合物包含(i)3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,(ii)达雷木单抗,和(iii)地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。

[0064] 附图简述

[0065] 图1A描绘了化合物A-S、达雷木单抗以及化合物A-S与达雷木单抗的组合对MM细胞系H929的作用。

[0066] 图1B描绘了化合物A-S、达雷木单抗以及化合物A-S与达雷木单抗的组合对MM细胞系MM1.S的作用。

[0067] 图2描绘了化合物A-S与达雷木单抗的组合在补体依赖性细胞毒性(CDC)测定中对MM细胞系H929的作用。

具体实施方式

[0068] 定义

[0069] 如本文所用,术语“或”将被解释为包括性“或”,意指任一个或任何组合。因此,“A、B或C”意指任一种以下情况:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。此定义的例外情况将仅在元件、功能、步骤或动作的组合以某种方式固有地相互排斥时发生。

[0070] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“受试者”或“患者”是指动物,包括但不限于哺乳动物,包括灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或老鼠。术语“受试者”和“患者”在本文中例如提及哺乳动物受试者诸如人类受试者时可互换使用。

[0071] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“治疗”是指根除或改善疾病或病症或与疾病或病症相关的一种或多种症状。在某些实施方案中,所述术语是指由于向患有这种疾病或病症的患者施用一种或多种预防剂或治疗剂而使疾病或病症的扩散或恶化最小化。在一些实施方案中,所述术语是指在特定疾病的症状发作之后,在使用或未使用其他另外活性剂的情况下施用本文提供的化合物。

[0072] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“预防(prevent/preventing/prevention)”是指预防疾病或病症或其一种或多种症状的发作、复发或扩散。在某些实施方案中,所述术语是指在症状发作之前,在使用或未使用其他另外活性化合物的情况下特别向处于本文提供的疾病或病症风险中的患者使用或施用本文提供的化合物来进行治疗。所述术语包括抑制或减轻特定疾病的症状。在某些实施方案中,特别是具有家族病史的患者是预防方案的候选人。此外,具有复发病史的患者也是预防的潜在候选人。在这方面,术语“预防”可以与术语“预防性治疗”互换使用。

[0073] 如本文所用,并且除非另外指明,术语“管理(manage/managing/management)”是指预防或减慢疾病或病症或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。通常,患者从预防剂和/或治疗剂获得的有益效果不会导致疾病或病症得到治愈。在这方面,术语“管理”包括治

疗患有特定疾病的患者,以试图预防或最小化疾病的复发,或延长疾病保持缓解的时间。

[0074] 如本文所用,并且除非另有说明,化合物的“治疗有效量”是足以在疾病或病症的治疗或管理中提供治疗益处或足以延迟或最小化与疾病或病症相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合的治疗剂的量,其在疾病或病症的治疗或管理中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或病因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0075] 组合疗法或“与...组合”是指使用多于一种治疗剂来治疗特定病症或病状。“与...组合”并不意味着暗示必须同时施用治疗剂和/或将其配制成一起递送,尽管这些递送方法是在本公开的范围之内。治疗剂可以与一种或多种其他额外药剂同时、在其之前(例如在其之前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、12周或16周)或在其后(例如在其之后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、12周或16周)施用。组合疗法中的治疗剂也可以在具有或没有休息期(例如,在方案的某些天不施用治疗剂)的情况下以交替给药方案进行施用。与另一种治疗剂“组合”的治疗剂的施用包括但不限于两种剂的依次施用和伴随施用。通常,每种治疗剂以针对该特定剂确定的剂量和/或时间表施用。

[0076] 如本文所用,术语“额外活性剂”、“活性剂”和“活性成分”是指可用于治疗特定类型的癌症以及与不期望的血管生成相关或以其为特征的某些疾病和病症的药理学活性化合物。活性剂可以是高分子(例如蛋白质)或低分子(例如合成的无机分子、有机金属分子或有机分子)。高分子活性剂的实例包括但不限于造血生长因子、细胞因子以及单克隆和多克隆抗体。在某些实施方案中,高分子活性剂是生物分子,例如天然存在的或人工制备的蛋白质。在本公开中特别有用的蛋白质包括在体外或体内刺激造血前体细胞和免疫活性造血细胞的存活和/或增殖的蛋白质。其他蛋白质在体外或体内刺激细胞中定向红系祖细胞的分裂和分化。特定的蛋白质包括但不限于:白介素,例如IL 2(包括重组IL-II (“rIL2”)和金丝雀痘IL2)、IL-10、IL-12和IL-18;干扰素,例如干扰素 α 2a、干扰素 α 2b、干扰素 α n1、干扰素 α n3、干扰素 β Ia和干扰素 γ 1b;GM-CSF和GM-CSF;GC-CSF、BCG、癌症抗体和EPO。低分子活性剂也可用于减轻与本文提供的化合物的施用相关的副作用。然而,与一些高分子一样,当与本文提供的化合物一起(例如在其之前、之后或同时)施用时,许多低分子被认为能够提供协同作用。低分子额外活性剂的实例包括但不限于抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂和类固醇。

[0077] 在某些实施方案中,活性剂是至少一种化学治疗剂、至少一种抗炎剂或至少一种免疫抑制剂和/或免疫调节剂。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以选自抗代谢药,例如甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、阿糖胞苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪、羟基脲、天冬酰胺酶、吉西他滨、克拉屈滨和类似剂。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以选自烷基化剂,例如氮芥、噻替派(thioepa)、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(carmustine, BSNU)、洛莫司汀(lomustine, CCNU)、环磷酰胺、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、链脲佐菌素、达卡巴嗪(DTIC)、甲苄肼、丝裂霉素C、顺铂和其他铂衍生物(例如卡铂)和类似剂。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以选自抗生素,例如更生霉素(以前是放线菌素)、博来霉素、柔红霉素(以前是道诺霉素)、伊达比星、光神霉素、丝裂霉素、米托蒽醌、普卡霉素、安曲霉素(AMC)和类似剂。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以选自抗有丝分裂剂,例如紫

杉烷类,例如多西他赛和紫杉醇。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以选自拓扑异构酶抑制剂,例如拓扑替康。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以选自生长因子抑制剂,例如ErbB1 (EGFR) 的抑制剂(例如吉非替尼(Iressa®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、厄洛替尼(Tarceva®)、2F8 (在WO 2002/100348中公开)和类似剂)、ErbB2 (Her2/neu) 的抑制剂(例如曲妥珠单抗(Herceptin®)和类似剂)和类似剂。在一个实施方案中,此种生长因子抑制剂可以是法呢基转移酶抑制剂,例如SCH-66336和R115777。在一个实施方案中,此种生长因子抑制剂可以是血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂,例如贝伐单抗(Avacstin®)。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以是酪氨酸激酶抑制剂,例如伊马替尼(imatinib) (Glivec, Gleevec STI571)、拉帕替尼(lapatinib)、PTK787/ZK222584和类似剂。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以是组蛋白脱乙酰酶抑制剂。此种组蛋白脱乙酰酶抑制剂的实例包括基于异羟肟酸的杂合极性化合物,例如SAHA(辛二酰苯胺氧肟酸)。在一个实施方案中,此种化学治疗剂可以是P38a MAP激酶抑制剂,例如SCIO-469。

[0078] 在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括向有需要的受试者施用至少一种血管生成、新血管形成和/或其他血管形成的抑制剂。此类血管生成抑制剂的实例是尿激酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂(例如马立马司他(marimastat)、新伐司他(neovastat)、BAY 12-9566、AG 3340、BMS-275291和类似剂)、内皮细胞迁移和增殖抑制剂(例如TNP-470、角鲨胺、2-甲氧基雌二醇、康普瑞汀(combretastatin)、内皮抑素、血管抑素、青霉胺、SCH66336 (Schering-Plough Corp, Madison, N.J.)、R115777 (Janssen Pharmaceutica, Inc, Titusville, N.J.)和类似药剂)、血管生成生长因子的拮抗剂(例如ZD6474、SU6668、抗血管生成剂和/或其受体(例如VEGF、bFGF和血管生成素-1)的抗体、Sugen 5416、SU5402、抗血管生成核酶(例如angiozyme)、干扰素 α (例如干扰素 α 2a)、苏拉明和类似剂)、VEGF-R激酶抑制剂和其他抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂(例如SU011248)、内皮特异性整联蛋白/存活信号传导的抑制剂(例如vitaxin和类似剂)、铜拮抗剂/螯合剂(例如四硫代钼酸盐、卡托普利和类似剂)、羧酰胺基三唑(CAI)、ABT-627、CM101、白介素12(IL-12)、IM862、PNU145156E以及抑制血管生成的核苷酸分子(例如反义-VEGF-cDNA、编码血管抑素的cDNA、编码p53的cDNA和编码缺陷型VEGF受体2的cDNA)和类似剂。血管生成、新血管形成和/或其他血管生成的此类抑制剂的其他实例是抗血管生成的肝素衍生物和相关分子(例如,肝素酶III)、替莫唑胺(temozolomide)、NK4、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、环氧合酶-2抑制剂、缺氧诱导因子1抑制剂、抗血管生成的大豆异黄酮、奥替普拉(oltipraz)、烟曲霉素及其类似物、生长抑素类似物、戊聚糖多硫酸盐、替可加兰钠(tecogalan sodium)、达肝素、肿瘤抑素、凝血栓蛋白、NM-3、康普瑞汀(combrestatin)、血管能抑素、阿伐他汀(avastatin)、针对其他相关靶标的抗体(例如抗 α -v/ β -3整联蛋白和抗激肽抑制素mAb)和类似药剂。

[0079] 在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用抗癌免疫原,例如癌症抗原/肿瘤相关抗原(例如,上皮细胞粘附分子(EpCAM/TACSTD1)、粘蛋白1(MUC1)、癌胚抗原(CEA)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、gp100、Melan-A、MART-1、KDR、RCAS1、MDA7、癌症相关病毒疫苗(例如人乳头瘤病毒疫苗)、肿瘤衍生的热休克蛋白和类似剂。在本文的其他地方描述的许多其他合适的癌症抗原/肿瘤相关抗原和本领域已知的类似分子也可以或可替代地用于此类实施方案中。抗癌免疫原性肽还包括抗独特型“疫苗”,例如BEC2抗独特型抗体、米妥莫单抗(Mitumomab)、CeaVac和相关抗独特型抗体、针对MG7抗体的抗独特型抗体以及其

他抗癌抗独特型抗体(例如参见Birebent等人,Vaccine.21(15),1601-12(2003),Li等人,Chin Med J(Engl).114(9),962-6(2001),Schmitt等人,Hybridoma.13(5),389-96(1994),Maloney等人,Hybridoma.4(3),191-209(1985),Raychardhuri等人,J Immunol.137(5),1743-9(1986),Pohl等人,Int J Cancer.50(6),958-67(1992),Bohlen等人,Cytokines Mol Ther.2(4),231-8(1996)和Maruyama,J Immunol Methods.264(1-2),121-33(2002))。此类抗独特型Ab可以任选地与载体缀合,所述载体可以是合成的(通常是惰性的)分子载体、蛋白质(例如匙孔血蓝蛋白(KLH)(参见例如Ochi等人,Eur J Immunol.17(11),1645-8(1987))或细胞(例如红细胞,参见例如Wi等人,J Immunol Methods.122(2),227-34(1989))。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用双膦酸盐。可能合适的双膦酸盐的实例是帕米膦酸盐(pamidronate, **Aredia®**)、唑来膦酸(zoledronic acid, **Zometa®**)、氯膦酸盐(clodronate, **Bonefos®**)、利塞膦酸盐(risendronate, **Actonel®**)、伊班膦酸盐(ibandronate, **Boniva®**)、依替膦酸盐(etidronate, **Didronel®**)、阿仑膦酸盐(alendronate, **Fosamax®**)、替鲁膦酸盐(tiludronate, **Skelid®**)、英卡膦酸盐(incadronate, Yamanouchi Pharmaceutical)和米诺膦酸盐(minodronate, YM529, Yamanouchi)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用集落刺激因子。合适的集落刺激因子的实例是粒细胞集落刺激因子(G-CSF),例如非格司亭(filgrastim, **Neupogen®**)和培非司亭(pegfilgrastim, **Neulasta®**),以及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),例如沙格司亭(sargramostim, **Leukine®**)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用红细胞生成剂。合适的红细胞生成剂的实例是红细胞生成素(EPO),例如阿法依泊汀(epoetin alfa, 例如 **Procrit®**、**Epogen®**和**Eprex®**)和倍他依泊汀(epoetin beta, 例如 **NeoRecormon®**)和红细胞生成刺激蛋白(例如**Aranesp®**)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用抗癌细胞因子、趋化因子或其组合。合适的细胞因子和生长因子的实例包括IFN γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-23、IL-24、IL-27、IL-28a、IL-28b、IL-29、KGF、IFN α (例如IFN α 2b)、IFN β 、GM-CSF、CD40L、Flt3配体、干细胞因子、安西司亭(ancestim)和TNF α 。合适的趋化因子可包括Glu-Leu-Arg(ELR)-阴性趋化因子,例如来自人CXC和C-C趋化因子家族的IP-10、MCP-3、MIG和SDF-1 α 。合适的细胞因子包括细胞因子衍生物、细胞因子变体、细胞因子片段和细胞因子融合蛋白。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用调节(例如增强或抑制)Fc α 或Fc γ 受体的表达或活性的剂。适用于此用途的剂的实例包括白介素-1(IL-1)、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)(例如非格司亭(**Neupogen®**)和培非司亭(**Neulasta®**))以及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)(例如沙格司亭(**Leukine®**))、干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子(TNF)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用细胞周期控制/凋亡调节剂(或“调节剂”)。细胞周期控制/凋亡调节剂可包括(i)靶向并调节细胞周期控制/凋亡调节剂诸如cdc-25(如NSC 663284)的分子,(ii)过度刺激细胞周期的细胞周期蛋白依赖性激酶(诸如夫拉平度(flavopiridol)(L868275、HMR1275)、7-羟基星形孢菌素(UCN-01、KW-2401)和罗斯科维汀(roscovitine)(R-罗斯科维汀,CYC202)),和(iii)端粒酶调节剂(例如BIBR1532、SOT-095、GRN163和例如美国专利号6,440,735和美国专利号6,713,055中所述的组合物)。

干扰凋亡途径的分子的非限制性实例包括TNF相关性凋亡诱导性配体 (TRAIL)/凋亡-2配体 (Apo-2L)、诱导NF- κ B阻断导致IL-6产生受到抑制的剂、活化TRAIL受体的抗体、IFN、反义Bcl-2和As203 (三氧化二砷, Trisenox®)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用激素调节剂,例如可用于抗雄激素和抗雌激素治疗的剂。此类激素调节剂的实例是他莫昔芬 (tamoxifen)、艾多昔芬 (idoxifene)、氟维司群 (fulvestrant)、屈洛昔芬 (droloxifene)、托瑞米芬 (toremifene)、雷洛昔芬 (raloxifene)、己烯雌酚、乙炔基雌二醇/炔雌醇、抗雄激素 (antiandrogene) (例如氟他胺 (flutamide)/氟他胺 (eulexin))、孕酮 (例如像己酸羟孕酮、甲羟孕酮 (medroxyprogesterone)/普罗维拉 (provera)、醋酸甲地孕酮 (megestrol acepate)/美可治 (megace))、肾上腺皮质类固醇 (例如氢化可的松、泼尼松)、促黄体激素释放激素 (及其类似物和其他LHRH激动剂例如布舍瑞林和戈舍瑞林)、芳香酶抑制剂 (例如阿那曲唑 (anastrozole)/瑞宁得 (arimidex)、氨鲁米特 (aminoglutethimide)/氨鲁米特 (cytraden)、依西美坦)、激素抑制剂 (例如奥曲肽 (octreotide)/-善宁 (-santostatina)) 和类似剂。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用抗过敏剂 (例如破坏对肿瘤和癌症抗原的耐受性的小分子化合物、蛋白质、糖蛋白或抗体)。此类化合物的实例是阻断CTLA-4活性的分子,例如MDX-010 (Phan等人,PNAS USA 100,8372 (2003))。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用含有肿瘤抑制基因的核酸或载体,例如编码人重组野生型p53/SCH58500的复制缺陷型腺病毒等;靶向致癌基因、突变基因或失调基因的反义核酸;或靶向突变或失调基因的siRNA。肿瘤抑制基因靶标的实例包括例如BRCA1、RB1、BRCA2、DPC4 (Smad4)、MSH2、MLH1和DCC。

[0080] 在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用抗癌核酸,例如格列森 (genasense) (奥莫森 (augmerosen)/G3139)、LY900003 (ISIS 3521)、ISIS 2503、OGX-011 (ISIS112989)、LE-AON/LEraf-AON (脂质体包封的c-raf反义寡核苷酸/ISIS-5132)、MG98以及靶向PKC α 、丛生蛋白、IGFBP、蛋白激酶A、细胞周期蛋白D1或Bcl-2h的其他反义核酸。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用抗癌抑制性RNA分子 (参见例如Lin等人, Curr Cancer Drug Targets.1 (3), 241-7 (2001), Erratum in: Curr Cancer Drug Targets.3 (3), 237 (2003), Lima等人, Cancer Gene Ther.11 (5), 309-16 (2004), Grzmil等人, Int J Oncol.4 (1), 97-105 (2004), Collis等人, Int J Radiat Oncol Biol Phys.57 (2Suppl), S144 (2003), Yang等人, Oncogene.22 (36), 5694-701 (2003), 以及Zhang等人, Biochem Biophys Res Commun.303 (4), 1169-78 (2003))。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用病毒、病毒蛋白等。通常在体内能够进行一轮或仅几轮复制并且靶向肿瘤细胞的复制缺陷型病毒可以例如是此类组合物和方法的有用组分。此类病毒剂可以包含编码免疫刺激剂诸如GM-CSF和/或IL-2的核酸或与所述核酸结合。天然溶瘤病毒和此类重组溶瘤病毒 (例如HSV-1病毒、呼肠孤病毒、复制缺陷型腺病毒和复制敏感型腺病毒等) 都可为此类方法和组合物的有用组分 (参见例如Shah等人, J Neurooncol.65 (3), 203-26 (2003), Stiles等人, Surgery.134 (2), 357-64 (2003), Sunarmura等人, Pancreas.28 (3), 326-9 (2004), Teshigahara等人, J Surg Oncol.85 (1), 42-7 (2004), Varghese等人, Cancer Gene Ther.9 (12), 967-78 (2002), Wildner等人, Cancer Res.59 (2), 410-3 (1999), Yamanaka, Int J Oncol.24 (4), 919-23 (2004), 以及Zwiebel等人, Semin Oncol.28 (4), 336-43 (2001)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法可以进一步涉及“全细胞”和“过

继”免疫疗法方法。例如,此类方法可包括输注或再输注免疫系统细胞(例如肿瘤浸润淋巴细胞(TIL),例如CD4+和/或CD8+T细胞(例如,用肿瘤特异性抗原和/或遗传增强物扩增的T细胞)、表达抗体的B细胞或其他抗体产生/呈递细胞、树突细胞(例如表达抗细胞因子的重组树突细胞、用DC扩增剂诸如GM-CSF和/或Flt3-L培养的树突细胞和/或负载肿瘤相关抗原的树突细胞)、抗肿瘤NK细胞、所谓的杂交细胞或其组合。细胞裂解物也可用于此类方法和组合物中。在临床试验中可能在此类方面有用的细胞“疫苗”包括CanvaxinTM、APC-8015(Dendreon)、HSPPC-96(Antigenics)和Melacine®细胞裂解物。从癌细胞中分离的抗原及其混合物(参见例如Bystryn等人,Clinical Cancer Research第7卷,1882-1887,2001年7月),任选地与佐剂诸如明矾混合,也可以是此类方法和组合组合物中的组分。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括应用内部疫苗接种方法。内部疫苗接种是指患者中诱导的肿瘤或癌细胞死亡,例如药物诱导的或放射诱导的肿瘤细胞的细胞死亡,其通常导致引发针对以下的免疫应答:(i)整个肿瘤细胞或(ii)肿瘤细胞的一部分,所述部分包括(a)分泌的蛋白质、糖蛋白或其他产物,(b)膜结合蛋白或糖蛋白或与膜结合或插入膜中的其他组分,和/或(c)细胞内蛋白或其他细胞内组分。内部疫苗接种诱导的免疫应答可以是体液的(即抗体补体介导的)或细胞介导的(例如识别内部杀死的肿瘤细胞或其部分的内源性细胞毒性T淋巴细胞的发展和/或增加)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用补体。因此,包含抗CD38抗体和血清或补体的组合物的用途也在本发明的范围内。在这些组合物中,补体例如通过缀合而紧邻抗CD38抗体,或者可以适合于同时施用。或者,抗CD38抗体和补体或血清可以分开施用。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用分化诱导剂、视黄酸和视黄酸类似物(例如全反式视黄酸、13-顺式视黄酸和类似剂)、维生素D类似物(例如西奥骨化醇和类似剂);ErbB3、ErbB4、IGF-1R、胰岛素受体、PDGFR α 、PDGFR β 、Flk2、Flt4、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、TRKA、TRKB、c-met、Ron、Sea、Tie、Tie2、Eph、Ret、Ros、Alk、LTK、PTK7和类似剂的抑制剂。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用组织蛋白酶B、组织蛋白酶D脱氢酶活性的调节剂、谷胱甘肽-S-转移酶(例如谷氨酰基半胱氨酸合成酶和乳酸脱氢酶)或类似剂。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用雌莫司汀(estramustine)或表柔比星。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用HSP90抑制剂如17-烯丙基氨基格尔德霉素、针对肿瘤抗原诸如PSA、CA125、KSA等的抗体、整联蛋白如整联蛋白 β 1、VCAM抑制剂或类似剂。

[0081] 在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用钙调神经磷酸酶抑制剂(例如戊司泊达(valsopodar)、PSC 833和其他MDR-1或p-糖蛋白抑制剂)、TOR抑制剂(例如西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)和雷帕霉素)、以及“淋巴细胞归巢”机制的抑制剂(例如FTY720)、以及对细胞信号传导有影响的剂,例如粘附分子抑制剂(例如抗LFA等)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括放射疗法。放射疗法可包括向患者提供放射或放射性药物的相关施用。放射源可以在所治疗患者的外部或内部(放射治疗可以采取例如外部束放射疗法(EBRT)、近距离放射疗法(BT)或骨骼靶向放射疗法的形式)。可用于实施此类方法的放射性元素包括例如镭、铯137、铀192、镅241、金198、钴57、铜67、镓99、碘123、碘131和铟111。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括自体外周干细胞或骨髓移植。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括骨科干预。骨科干预可用于治疗涉及表达CD38的细胞的疾病,例如多发性骨髓瘤,以帮助控制疼痛或保持功能或活动性。此类

干预可能包括物理疗法、预防或治疗骨折的骨夹板或修复骨折的外科手术(小或大)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括递送一种或多种促进CD38抗体或组合组合物进入肿瘤内部的剂。此类方法可以例如与能够松弛肿瘤的松弛素的递送联合进行(参见例如美国专利号6,719,977)。在一个实施方案中,用于本发明的抗CD38抗体可以与细胞穿透肽(CPP)键合。细胞穿透肽和相关肽(例如工程化细胞穿透抗体)描述于例如Zhao等人,J Immunol Methods.254(1-2),137-45(2001),Hong等人,Cancer Res.60(23),6551-6(2000),Lindgren等人,Biochem J.377(Pt 1),69-76(2004),Buerger等人,J Cancer Res Clin Oncol.129(12),669-75(2003),Pooga等人,FASEB J.12(1),67-77(1998),以及Tseng等人,Mol Pharmacol.62(4),864-72(2002)中。

[0082] 在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用至少一种抗炎剂。在一个实施方案中,此种抗炎剂可以选自甾体药物和NSAID(非甾体抗炎药)。在一个实施方案中,此类抗炎剂可以选自阿司匹林和其他水杨酸盐、Cox-2抑制剂(例如罗非考昔(rofecoxib)和塞来昔布(celecoxib))、NSAID(例如布洛芬(ibuprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、萘普生、舒林酸、双氯芬酸、吡罗昔康(piroxicam)、酮洛芬、双氟尼酸、萘丁美酮、依托度酸(etodolac)、奥沙普嗪(oxaprozin)和吲哚美辛)、抗IL6R抗体、抗IL8抗体(例如W02004/058797中所述的10F8)、抗IL15抗体、抗IL15R抗体、抗CD4抗体、抗CD11a抗体(例如依法珠单抗(efalizumab))、抗 α -4/ β -1整联蛋白(VLA4)抗体(例如那他珠单抗(natalizumab))、用于治疗炎性疾病的CTLA4-Ig、泼尼松龙、泼尼松、缓解疾病的抗风湿药(DMARD)(例如甲氨蝶呤)、羟氯喹、柳氮磺吡啶、嘧啶合成抑制剂(例如来氟米特)、IL-1受体阻断剂(例如阿那白滞素)、TNF- α 阻断剂(例如依那西普(etanercept)、英夫利昔单抗(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab))和类似剂。

[0083] 在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括向有需要的受试者施用至少一种免疫抑制剂和/或免疫调节剂。在一个实施方案中,此种免疫抑制剂和/或免疫调节剂可以选自环孢菌素、硫唑嘌呤、霉酚酸、霉酚酸酯、皮质类固醇(诸如泼尼松)、甲氨蝶呤、金盐、柳氮磺吡啶、抗疟疾药、布喹那、来氟米特、咪唑立滨、15-脱氧精脒菌素、6-巯基嘌呤、环磷酰胺、雷帕霉素、他克莫司(tacrolimus,FK-506)、OKT3、抗胸腺细胞球蛋白、胸腺五肽、胸腺素- α 和类似剂。在一个实施方案中,此种免疫抑制剂和/或免疫调节剂可以选自免疫抑制性抗体,例如与IL-2受体的p75结合的抗体,或与例如MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD28、B7、CD40、CD45、IFN γ 、TNF- α 、IL-4、IL-5、IL-6R、IL-6; IGF、IGFR1、IL-7、IL-8、IL-10、CD11a或CD58结合的抗体,或与它们的配体结合的抗体。在一个实施方案中,此种免疫抑制剂和/或免疫调节剂可以选自可溶性IL-15R、IL-10、B7分子(B7-1、B7-2、其变体及其片段)、ICOS和OX40、阴性T细胞调节剂的抑制剂(例如抗CTLA4的抗体)和类似剂。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用抗C3b(i)抗体。

[0084] 在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括施用组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如,苯基丁酸酯)和/或DNA修复剂(例如,DNA修复酶和相关组合物,例如dimericine)。在另一个实施方案中,本发明的组合疗法还包括抗癌导向的光动力疗法(例如抗癌激光疗法,其可任选地通过使用光敏剂来实践,参见例如Zhang等人,J Control Release.93(2),141-50(2003))、抗癌声波和冲击波疗法(例如参见Kambe等人,Hum Cell.10(1),87-94(1997))和/或抗癌营养疗法(例如参见Roudebush等人,Vet Clin North Am Small Anim Pract.34

(1), 249-69, viii (2004) 以及 Rafi, Nutrition. 20(1), 78-82 (2004)。

[0085] 如本文所用, 并且除非另有说明, 否则化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或病症或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指在预防疾病中提供预防益处的单独的或与其他剂组合的治疗剂的量。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0086] 如本文所用, 并且除非另有说明, 否则术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的载体”或“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物, 例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。在一个实施方案中, 每种组分在与药物制剂的其他成分相容的意义上是“药学上可接受的”, 并且适合与人和动物的组织或器官接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症, 与合理的益处/风险比相称。参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Additives Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第5版; Rowe 等人编著, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 以及 Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版; Ash 和 Ash 编著, Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson 编著, CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004)。

[0087] 如本文所用, 并且除非另有说明, 否则术语“肿瘤”是指所有赘生性细胞生长和增殖, 无论是恶性还是良性, 以及所有癌前和癌性细胞和组织。如本文所用, “赘生性”是指导致异常组织生长的任何形式的失调或未调节的细胞生长, 无论是恶性还是良性的。因此, “赘生性细胞”包括具有失调或未调节的细胞生长的恶性和良性细胞。

[0088] 如本文所用, 并且除非另有说明, 否则术语“复发”是指治疗后癌症缓解的受试者或哺乳动物具有癌细胞复发的情况。

[0089] 如本文所用, 并且除非另有说明, 否则“有效的患者肿瘤应答”是指对患者的治疗益处的任何增加。“有效的患者肿瘤应答”可以是例如肿瘤进展速率降低5%、10%、25%、50%或100%。“有效的患者肿瘤应答”可以是例如癌症的身体症状减少5%、10%、25%、50%或100%。“有效的患者肿瘤应答”还可以例如是患者应答增加5%、10%、25%、50%、100%、200%或更多, 如通过任何合适的手段诸如基因表达、细胞计数、测定结果等测量的。

[0090] 如本文所用, 并且除非另有说明, 否则术语“可能性”通常是指事件概率的增加。术语“可能性”在用于指患者肿瘤应答的有效性时, 通常预期肿瘤进展或肿瘤细胞生长速率将降低的概率增加。术语“可能性”当用于指患者肿瘤应答的有效性时, 通常还可以意指指示物例如 mRNA 或蛋白质表达的增加, 其可以证明治疗肿瘤的进展增加。

[0091] 如本文所用, 并且除非另外说明, 否则术语“预测”通常是指预先确定或告知。例如, 当用于“预测”癌症治疗的有效性时, 术语“预测”可以意指癌症治疗结果的可能性可以在开始时、在治疗开始之前或在治疗期已显著进展之前确定。

[0092] 如本文所用, 并且除非另有说明, 否则如本文所用的术语“监测”通常是指对活动的监管、监督、调节、观看、跟踪或监视。例如, 术语“监测化合物的有效性”是指跟踪在治疗患者或肿瘤细胞培养物中的癌症方面的有效性。类似地, “监测”在单独或在临床试验中与患者依从性结合使用时, 是指跟踪或确认患者实际上正在按规定服用所测试的免疫调节化

合物。监测可以例如通过追踪mRNA或蛋白质生物标志物的表达来进行。

[0093] 癌症或癌症相关疾病的改善可以表征为完全或部分应答。“完全应答”是指不存在临床上可检测的疾病,并且任何先前异常的放射学研究、骨髓和脑脊液(CSF)或异常单克隆蛋白质测量结果均正常化。“部分应答”是指在不存在新病变的情况下所有可测量的肿瘤负荷(即,受试者中存在的恶性细胞的数目,或测量的肿瘤块的体积或异常单克隆蛋白的量)降低至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。术语“治疗”涵盖了完全应答和部分应答。

[0094] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“难治性或抗性”是指受试者或哺乳动物即使经过强化治疗在其体内仍残留癌细胞的情况。

[0095] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“耐药性”是指当疾病对一种或多种药物的治疗没有应答时的情况。耐药性可以是内在的,这意指所述疾病从未对一种或多种药物有应答,或可以是获得性的,这意指所述疾病对一种或多种先前对其有应答的药物不再产生应答。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。

[0096] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“敏感性”和“敏感的”当涉及用化合物治疗时是相对术语,其是指化合物在减轻或减少正在治疗的肿瘤或疾病的进展中的有效性程度。例如,当用于与化合物结合来治疗细胞或肿瘤时,术语“增加的敏感性”是指肿瘤治疗的有效性增加至少5%或更多。

[0097] 如本文所用,并且除非另有说明,否则如本文所用的术语“确定”、“测量”、“评估”、“评价”和“测定”通常是指任何形式的测量,并且包括确定元素是否存在。这些术语包括定量和/或定性测定。评估可以是相对的或绝对的。“评估某物的存在”可以包括确定某物的存在量,以及确定某物是否存在。

[0098] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“药学上可接受的盐”包括所述术语所指的化合物的无毒酸和碱加成盐。可接受的无毒酸加成盐包括衍生自本领域已知的有机和无机酸或碱的那些酸加成盐,所述酸包括例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、马来酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、邻苯二甲酸、扑酸(embolic acid)、庚酸等。

[0099] 本质上为酸性的化合物能够与各种药学上可接受的碱形成盐。可用于制备此类酸性化合物的药学上可接受的碱加成盐的碱是形成无毒碱加成盐的那些碱,即含有药学上可接受的阳离子的盐,例如但不限于碱金属或碱土金属盐,并且特别是钙、镁、钠或钾盐。合适的有机碱包括但不限于N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、赖氨酸和普鲁卡因。

[0100] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“溶剂化物”意指还包含由非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂的本文所提供的化合物或其盐。当溶剂是水时,溶剂化物是水合物。

[0101] 如本文所用,并且除非另外说明,否则术语“立体异构纯的”意指包含化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其他立体异构体的组合物。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本上不含所述化合物的相反对映体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本上不含所述化合物的其他非对映体。在某些实施方案中,立体异构纯的化合物包含大于约80重量%的所述化合物的一种立体异构体和

小于约20重量%的所述化合物的其他立体异构体,大于约90重量%的所述化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的所述化合物的其他立体异构体,大于约95重量%的所述化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的所述化合物的其他立体异构体,或大于约97重量%的所述化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的所述化合物的其他立体异构体。如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“立体异构富集的”意指包含大于约60重量%的化合物的一种立体异构体、大于约70重量%或大于约80重量%的化合物的一种立体异构体的组合物。如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“对映体纯的”意指具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物。类似地,术语“立体异构富集的”意指具有一个手性中心的化合物的立体异构富集的组合物。

[0102] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“约”或“大约”意指如由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定所述值。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或0.05%内。

[0103] 癌症批准的临床试验终点

[0104] “总存活期”(OS)被定义为从第一次给药直到因任何原因死亡的时间,并在意向性治疗群体中进行测量。总存活期应在随机对照研究中进行评估。如果毒性特征是可接受的,则总存活期的统计学上显著的改善的证明可被认为是临床显著的,并且通常支持新药批准。

[0105] 多个终点是基于癌症评估。这些终点包括无病存活期(DFS)、客观应答率(ORR)、进展时间(TTP)、无进展存活期(PFS)、无事件存活期(EFS)、应答持续时间(DOR)和治疗失败时间(TTF)。这些时间依赖性终点数据的收集和分析是基于间接评估、计算和估计。

[0106] 通常,“无病存活期”(DFS)被定义为从随机分组直到癌症复发或由于任何原因死亡的时间。尽管总存活期是大多数辅助设置的常规终点,但是DFS在存活可能延长的情况下可为重要的终点,使得存活终点不切实际。DFS可以是临床益处的替代物,或其可以提供临床益处的直接证据。这种确定是基于效果的大小、其风险与益处的关系以及疾病设置。DFS的定义可能是复杂的,特别是当在没有先前癌症进展记录的情况下记录死亡时。这些事件可以被评分为疾病复发或审查事件。尽管用于对死亡进行统计学分析的所有方法都有一些局限性,但将所有死亡(各种原因造成的死亡)视为复发可以使偏差最小化。使用此定义可能会高估DFS,尤其是长时间未观察而死亡的患者。如果长期随访访视的频率在研究组之间不同或如果退出由于毒性而不是随机的,则可能引入偏差。

[0107] “客观应答率”(ORR)被定义为达到完全应答和部分应答的患者百分比的总和。应答持续时间通常从初始应答时间直到有记载的癌症进展来测量。通常,FDA将ORR定义为部分应答加完全应答的总和。当以这种方式定义时,ORR是药物抗癌活性的直接量度,其可以在单组研究中进行评估。如果可用,则应使用标准化的标准来确定应答。多种应答标准被认为是适当的(例如,RECIST标准)(Therasse等人,(2000)J.Natl.Cancer Inst,92:205-16)。ORR的显著性通过其大小和持续时间以及完全应答的百分比(没有可检测到的癌症证据)来评估。

[0108] “应答持续时间”(DOR)是从实现应答直到复发或疾病进展的时间。

[0109] “进展时间” (TTP) 和“无进展存活期” (PFS) 已成为药物批准的主要终点。TTP被定义为从随机分组直到客观癌症进展的时间;TTP不包括死亡。PFS被定义为从随机分组直到客观癌症进展或死亡的时间。与TTP相比,PFS是优选的监管终点。PFS包括死亡,并且因此可以更好地与总存活期相关。PFS假设患者死亡与癌症进展随机相关。但是,在大多数死亡与癌症无关的情况下,TTP可以是可接受的终点。

[0110] 作为支持药物批准的终点,PFS可以反映癌症生长并且在确定存活益处之前进行评估。其确定不会与后续疗法混淆。对于给定的样品量,对PFS的影响的大小可能会大于对总存活期的影响。然而,将PFS正式确认为存在的许多不同恶性肿瘤的存活替代物可能是困难的。有时数据不足以对存活和PFS的影响之间的相关性进行可靠的评估。癌症试验通常规模很小,并且现有药物的已证实的存活益处通常是适度的。在不同的癌症设置中,PFS作为支持许可批准的终点的作用各不相同。PFS的改善是代表直接的临床益处还是代表临床益处的替代物取决于与可用疗法相比新治疗的效果和风险-益处的大小。

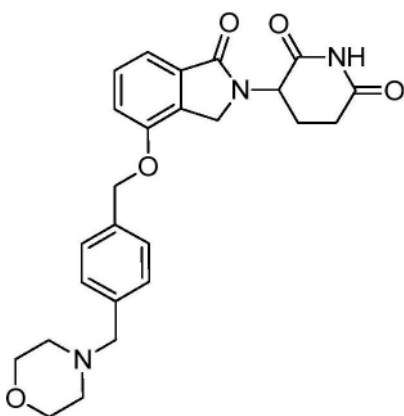
[0111] “无事件存活期” (EFS) 是从进入研究直到任何治疗失败(包括疾病进展、因任何原因中止治疗或死亡)的时间。

[0112] “治疗失败时间” (TTF) 被定义为测量从随机分组直到因任何原因中止治疗(包括疾病进展、治疗毒性和死亡)的时间的复合终点。不建议将TTF用作药物批准的监管终点。TTF未能充分地将功效与这些其他变量区分开。监管终点应清楚地将药物的功效与毒性、患者或医师停药或患者不耐受区分开。

[0113] 在某些实施方案中,本文提供的方法可用于在患者中实现这些临床试验终点中的一个或多个。在某些实施方案中,本文提供的方法可用于在患者中改善这些临床试验终点中的一个或多个。

[0114] 化合物

[0115] 在某些实施方案中,用于在本文提供的组合物和方法中使用的化合物是具有以下结构的3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A):



[0116]

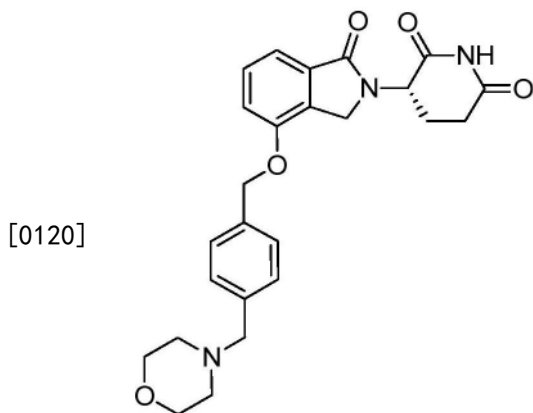
化合物 A

[0117] 或其对映异构体或对映异构体的混合物;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。

[0118] 在一个实施方案中,化合物是3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在一个实施方案中,化合物是化合物A的药学上可接受的盐。在一

个实施方案中,化合物是3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐。

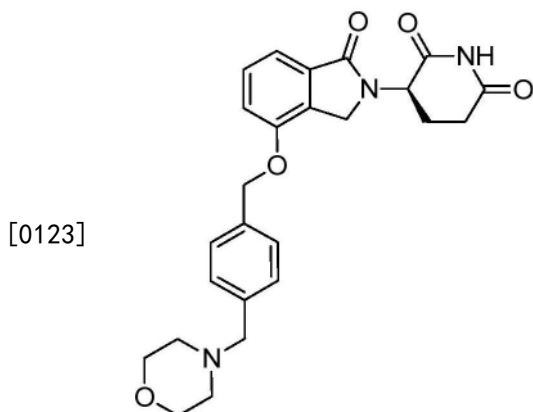
[0119] 在一个实施方案中,化合物是具有以下结构的(S)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A-S):



化合物 A-S

[0121] 在一个实施方案中,化合物是化合物A-S的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,化合物是(S)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐。

[0122] 在一个实施方案中,化合物是具有以下结构的(R)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A-R):



化合物 A-R

[0124] 在一个实施方案中,化合物是化合物A-R的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,化合物是(R)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐。

[0125] 化合物A可以根据美国专利申请公开号US2011-0196150和US2014-0045843中描述的方法制备,所述专利申请各自的全部内容以引用的方式并入本文。基于这些公开的教导,化合物还可以根据本领域技术人员清楚的其他方法合成。

[0126] 本文提供的化合物显著抑制LPS刺激的hPBMC和人全血中的TNF- α 、IL-1 β 和其他炎性细胞因子。TNF- α 是急性炎症期间由巨噬细胞和单核细胞产生的炎性细胞因子。TNF- α 负责细胞内各种信号传导事件。TNF- α 可在癌症中起病理作用。在不受理论限制的情况下,本文提供的免疫调节化合物所发挥的生物学作用之一是减少TNF- α 的合成。本文提供的免疫

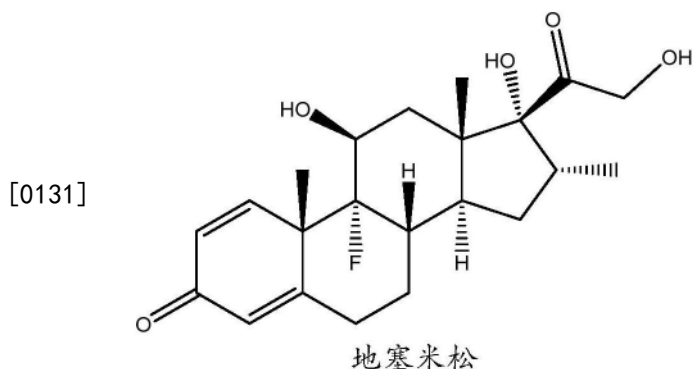
调节化合物增强TNF- α mRNA的降解。本文提供的化合物还在这些条件下有效抑制IL-1 β 并刺激IL-10。

[0127] 此外,在不受任何特定理论限制的情况下,本文提供的化合物是T细胞的有效共刺激剂,并且在适当条件下以剂量依赖性方式增加细胞增殖。

[0128] 在某些实施方案中,在不受理论限制的情况下,本文提供的免疫调节化合物所发挥的生物学作用包括但不限于抗血管生成和免疫调节作用。

[0129] 本文提供的化合物A包含一个手性中心,并且可以以对映异构体的混合物(例如外消旋混合物)的形式存在。本公开包括使用此类化合物的立体异构纯形式以及使用那些形式的混合物。例如,包含等量或不等量的本文提供的化合物A的对映异构体的混合物可以用于本文公开的方法和组合物中。这些异构体可以不对称地合成或使用标准技术例如手性柱或手性拆分剂拆分。参见例如Jacques, J., 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. 等人, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0130] 在某些实施方案中,用于在本文提供的组合物和方法中使用的化合物是具有以下结构的(11b, 16a)-9-氟-11,17,21-三羟基-16-甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮:



[0132] 或其对映异构体或对映异构体的混合物;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。

[0133] 在一个实施方案中,化合物为(11b, 16a)-9-氟-11,17,21-三羟基-16-甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮。在一个实施方案中,化合物是地塞米松的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,化合物是地塞米松磷酸钠。

[0134] 地塞米松可以根据美国专利号2,990,401和3,035,050中描述的方法来制备,所述专利各自的全部内容以引用的方式并入本文。

[0135] 在某些实施方案中,用于在本文提供的组合物和方法中使用的化合物是结合CD38的单克隆抗体。特别地,抗CD38抗体是达雷木单抗。达雷木单抗被批准用于治疗多发性骨髓瘤。

[0136] 应当注意,如果所描绘的结构与对该结构给定的名称之间存在差异,则所描绘的结构将被赋予更大的权重。另外,如果结构或结构的一部分的立体化学未用例如粗体或虚线指示,则所述结构或结构的一部分应被解释为包括所述结构的所有立体异构体。

[0137] 治疗方法和用于在此类方法中使用的化合物

[0138] 本文提供了治疗和/或管理癌症的方法,其包括向需要此种治疗和/或管理的患者施用治疗或预防有效量的3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,作为组合疗法的一部分。本文提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此类治疗和/或管理癌症的方法中使用。在一些实施方案中,化合物是(S)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A-S)。在一些实施方案中,化合物是(R)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A-R)。

[0139] 本文提供了治疗和/或管理癌症的方法,其包括向需要此种治疗和/或管理的患者施用治疗或预防有效量的3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和达雷木单抗。本文提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此类方法中使用。在一些实施方案中,化合物是(S)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A-S)。在一些实施方案中,化合物是(R)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A-R)。

[0140] 本文提供了治疗和/或管理癌症的方法,其包括向需要此种治疗和/或管理的患者施用治疗或预防有效量的3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,达雷木单抗,和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。本文提供了3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A)、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此类治疗和/或管理癌症的方法中使用。在一些实施方案中,化合物是(S)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A-S)。在一些实施方案中,化合物是(R)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A-R)。

[0141] 如本文所用,术语“癌症”包括但不限于血源性肿瘤。在某些实施方案中,术语“癌症”包括核型急性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和低级滤泡性淋巴瘤。

[0142] 在某些实施方案中,癌症是血液学肿瘤。在某些实施方案中,血液学肿瘤是转移性肿瘤。在某些实施方案中,血液学肿瘤是耐药性肿瘤。在某些实施方案中,癌症是骨髓瘤或淋巴瘤。在某些实施方案中,骨髓瘤是多发性骨髓瘤。

[0143] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤是郁积性骨髓瘤、惰性骨髓瘤、活动性多发性骨髓瘤、髓外浆细胞瘤、骨的孤立性浆细胞瘤、轻链骨髓瘤或非分泌性骨髓瘤。在某些实施方

案中,多发性骨髓瘤是复发性、难治性或抗性多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤是复发性和难治性多发性骨髓瘤。

[0144] 本文提供了治疗或管理骨髓瘤(特别是多发性骨髓瘤)的方法。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或管理郁积性骨髓瘤、惰性骨髓瘤、活动性多发性骨髓瘤、髓外浆细胞瘤、骨的孤立性浆细胞瘤、轻链骨髓瘤或非分泌性骨髓瘤的方法。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或管理复发性、难治性或抗性多发性骨髓瘤的方法。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或管理复发性和难治性多发性骨髓瘤的方法。

[0145] 在一个实施方案中,本文提供了用于治疗或管理淋巴瘤的方法。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或管理霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、活化B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡中心淋巴瘤、转化淋巴瘤、中度分化型淋巴细胞淋巴瘤、中度淋巴细胞性淋巴瘤(ILL)、弥漫性低分化型淋巴细胞性淋巴瘤(PDL)、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞淋巴瘤(DSCCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤和套区淋巴瘤和低级滤泡淋巴瘤的方法。

[0146] 本文提供的方法包括用于筛选或鉴定癌症患者(例如多发性骨髓瘤患者)的方法,以使用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗的组合进行治疗。具体而言,本文提供了用于选择对使用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗的组合法具有或可能具有较高应答率的患者方法。

[0147] 本文提供的一些方法包括用于筛选或鉴定癌症患者(例如多发性骨髓瘤患者)的方法,以使用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的组合治疗。具体而言,本文提供了用于选择对使用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与达雷木单抗和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的组合法具有或可能具有较高应答率的患者方法。

[0148] 本文还提供了一种治疗或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括:

[0149] (i) 鉴定出对使用(a)化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和(b)达雷木单抗的治疗敏感的患有多发性骨髓瘤的患者;以及

[0150] (ii) 向患者施用治疗有效量的(a)化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和(b)达雷木单抗。

[0151] 本文提供了化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,其用于在此种治疗或管理多发性骨髓瘤的方法中使用。

[0152] 本文还提供了一种治疗或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括:

[0153] (i) 鉴定出对使用 (a) 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物, (b) 达雷木单抗, 和 (c) 地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的治疗敏感的患有多发性骨髓瘤的患者; 以及

[0154] (ii) 向患者施用治疗有效量的 (a) 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物, (b) 达雷木单抗, 和 (c) 地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。

[0155] 本文提供了化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物, 其用于在此种治疗或管理多发性骨髓瘤的方法中使用。

[0156] 本文提供了治疗癌症例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病的方法, 其导致患者的总存活期得到改善。在一些实施方案中, 在对使用 (i) 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物以及 (ii) 达雷木单抗的治疗敏感的患者群体中观察到患者的总存活期的改善。

[0157] 本文还提供了治疗癌症例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病的方法, 其导致患者的总存活期得到改善。在一些实施方案中, 在对使用 (i) 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物, (ii) 达雷木单抗, 和 (iii) 地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的治疗敏感的患者群体中观察到患者的总存活期的改善。

[0158] 在其他实施方案中, 本文提供了治疗癌症例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病的方法, 其导致患者无病存活。在一些实施方案中, 在对使用 (i) 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物以及 (ii) 达雷木单抗的治疗敏感的患者群体中观察到患者无病存活。

[0159] 在其他实施方案中, 本文提供了治疗癌症例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病的方法, 其导致患者无病存活。在一些实施方案中, 在对使用 (i) 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物, (ii) 达雷木单抗, 和 (iii) 地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的治疗敏感的患者群体中观察到患者无病存活。

[0160] 在其他实施方案中, 本文提供了治疗癌症例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病的方法, 其导致患者群体中客观应答率的改善。在一些实施方案中, 患者群体对使用 (i) 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物以及 (ii) 达雷木单抗的治疗敏感。

[0161] 在其他实施方案中, 本文提供了治疗癌症例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病的方法, 其导致患者群体中客观应答率的改善。在一些实施方案中, 患者群体对使用 (i) 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物, (ii) 达雷木单抗, 和 (iii) 地塞米松、或其对映异构体或对映异

构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的治疗敏感。

[0162] 在一些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和达雷木单抗与常规用于治疗或管理癌症的疗法组合施用。在一些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,达雷木单抗,和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与常规用于治疗或管理癌症的疗法组合施用。此类常规疗法的实例包括但不限于手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法、生物疗法和免疫疗法。

[0163] 在一些实施方案中,本文提供的用于治疗 and/或管理多发性骨髓瘤的方法可以用于对标准治疗没有应答的患者中。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是复发性、难治性或对常规疗法有抗性的。

[0164] 在其他实施方案中,本文提供的用于治疗 and/或管理多发性骨髓瘤的方法可用于初次治疗的患者,即尚未接受治疗的患者。

[0165] 在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和达雷木单抗与治疗有效量的一种或多种额外活性剂组合或交替施用。在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,达雷木单抗,和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物与治疗有效量的一种或多种额外活性剂组合或交替施用。

[0166] 额外活性剂包括小分子和大分子(例如蛋白质和抗体)(其实例在本文中提供)以及干细胞。可以与本文提供的化合物的施用组合使用的方法或疗法包括但不限于手术、输血、免疫疗法、生物疗法、放射疗法以及目前用于治疗 and/或管理与不期望的血管生成相关或以其为特征的疾病和病状的其他基于非药物的疗法。

[0167] 在一个实施方案中,额外活性剂选自烷基化剂、腺苷类似物、糖皮质激素、激酶抑制剂、SYK抑制剂、PDE3抑制剂、PDE7抑制剂、多柔比星、苯丁酸氮芥、长春新碱、苯达莫司汀、佛司可林(forskolin)、利妥昔单抗或其组合组成的组。

[0168] 在一个实施方案中,额外活性剂是利妥昔单抗。在另一个实施方案中,额外活性剂是泼尼松。

[0169] 本文提供了治疗先前已治疗癌症但对标准疗法无应答的患者以及先前尚未治疗的方法。本文提供了治疗先前已治疗多发性骨髓瘤但对标准疗法无应答的患者以及先前尚未治疗的方法。尽管某些疾病或病症在某些年龄组中更常见,但是本发明还包括治疗患者(无论患者的年龄如何)的方法。本发明还包括治疗已进行手术以试图治疗所讨论疾病或病状的患者以及未进行手术的方法。因为患有癌症的患者具有不同的临床表现和不同的临床结果,所以向患者给予的治疗可能会有所不同,这取决于其预后。熟练的临床医生将能够在没有过度实验的情况下容易地确定特定的第二剂、手术类型以及可以有效地用于治疗患有癌症的个别患者的基于非药物的标准疗法的类型。

[0170] 本文提供了使用至少两种先前疗法来治疗先前已治疗癌症的患者的方法。本文还提供了使用至少两种先前疗法来治疗先前已治疗多发性骨髓瘤的患者的方法。

[0171] 在某些实施方案中,本文提供了治疗和/或管理患者的复发性/难治性多发性骨髓瘤的方法,其包括向患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者施用治疗有效量的化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物与达雷木单抗的组合。本文提供了化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物,其用于在此类治疗和/或管理患者的复发性/难治性多发性骨髓瘤的方法中使用。在一个实施方案中,本文提供了治疗和/或管理患者的复发性/难治性多发性骨髓瘤的方法,其包括向患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者施用治疗有效量的化合物A-S或其药学上可接受的盐与达雷木单抗的组合。本文提供了化合物A-S或其药学上可接受的盐,其用于在此类治疗和/或管理患者的复发性/难治性多发性骨髓瘤的方法中使用。

[0172] 在某些实施方案中,本文提供了治疗和/或管理患者的复发性/难治性多发性骨髓瘤的方法,其包括向患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者施用治疗有效量的化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物与达雷木单抗和地塞米松的组合。本文提供了化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物,其用于在此类治疗和/或管理患者的复发性/难治性多发性骨髓瘤的方法中使用。在一个实施方案中,本文提供了治疗和/或管理患者的复发性/难治性多发性骨髓瘤的方法,其包括向患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者施用治疗有效量的化合物A-S或其药学上可接受的盐与达雷木单抗和地塞米松的组合。本文提供了化合物A-S或其药学上可接受的盐,其用于在此类治疗和/或管理患者的复发性/难治性多发性骨髓瘤的方法中使用。

[0173] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗 and/或管理患者的复发/难治性多发性骨髓瘤的方法。

[0174] 在某些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量是约0.005至约1,000mg/天、约0.01至约500mg/天、约0.01至约250mg/天、约0.01至约100mg/天、约0.1至约100mg/天、约0.5至约100mg/天、约1至约100mg/天、约0.01至约50mg/天、约0.1至约50mg/天、约0.5mg至约50mg/天、约1至约50mg/天、约0.02至约25mg/天或约0.05至约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.005至约1,000mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.01至约500mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.01至约250mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.01至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.1至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.5至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约1至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.01至约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.1至约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.5至约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约1至约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A

的治疗或预防有效量为约0.02至约25mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.05至约10mg/天。

[0175] 在某些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为0.1、约0.2、约0.5、约1、约2、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约60、约70、约80、约90、约100或约150mg/天。在某些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.1mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.2mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约0.5mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约1mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约2mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约5mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约15mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约20mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约25mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约30mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约40mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约45mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约60mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约70mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约80mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约90mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A的治疗或预防有效量为约150mg/天。

[0176] 在某些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.005至约1,000mg/天、约0.01至约500mg/天、约0.01至约250mg/天、约0.01至约100mg/天、约0.1至约100mg/天、约0.5至约100mg/天、约1至约100mg/天、约0.01至约50mg/天、约0.1至约10mg/天、约0.5至约10mg/天、约1至约10mg/天、约0.02至约5mg/天或约0.05至约5mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.005至约1,000mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.01至约500mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.01至约250mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.01至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.1至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.5至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约1至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.01至约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.1至约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.5至约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约1至约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.02至约5mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.05至约5mg/天。

[0177] 在某些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.1、约0.2、约0.5、约1、约2、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约60、约70、约80、约90、约100或约150mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.1mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.2mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约0.5mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约

1mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约2mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约5mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约15mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约20mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约25mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约30mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约40mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约45mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约60mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约70mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约80mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约90mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-S的治疗或预防有效量为约150mg/天。

[0178] 在某些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.005至约1,000mg/天、约0.01至约500mg/天、约0.01至约250mg/天、约0.01至约100mg/天、约0.1至约100mg/天、约0.5至约100mg/天、约1至约100mg/天、约0.01至约50mg/天、约0.1至约10mg/天、约0.5至约10mg/天、约1至约10mg/天、约0.02至约5mg/天或约0.05至约5mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.005至约1,000mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.01至约500mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.01至约250mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.01至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.1至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.5至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约1至约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.01至约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.1至约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.5至约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约1至约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.02至约5mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.05至约5mg/天。

[0179] 在某些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.1、约0.2、约0.5、约1、约2、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约60、约70、约80、约90、约100或约150mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.1mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.2mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约0.5mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约1mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约2mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约5mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约10mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约15mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约20mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约25mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约30mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约40mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约45mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R

的治疗或预防有效量为约50mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约60mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约70mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约80mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约90mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约100mg/天。在一些实施方案中,化合物A-R的治疗或预防有效量为约150mg/天。

[0180] 在一个实施方案中,用于本文所述的病状的化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的推荐日剂量范围在约0.5mg至约50mg/天的范围内,优选地作为单次每日一次剂量给药或在一天内以分次剂量给药。在一些实施方案中,剂量范围为约1mg至约50mg/天。在其他实施方案中,剂量范围为约0.5mg至约5mg/天。每天的特定剂量包括0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg/天。

[0181] 在一个实施方案中,用于本文所述的病状的化合物A-S、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的推荐日剂量范围在约0.1mg至约50mg/天的范围内,优选地作为单次每日一次剂量给药或在一天内以分次剂量给药。在一些实施方案中,剂量范围为约1mg至约50mg/天。在其他实施方案中,剂量范围为约0.1mg至约5mg/天。每天的特定剂量包括0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg/天。

[0182] 在一个实施方案中,用于本文所述的病症的化合物A-R、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的推荐日剂量范围在约0.1mg至约50mg/天的范围内,优选地作为单次每日一次剂量给药或在一天内以分次剂量给药。在一些实施方案中,剂量范围为约1mg至约50mg/天。在其他实施方案中,剂量范围为约0.1mg至约5mg/天。每天的特定剂量包括0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg/天。

[0183] 在某些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.5至约2,000mg/kg/天、约1至约1,000mg/kg/天、约1至约500mg/kg/天、约1至约250mg/kg/天、约5至约250mg/kg/天、约7.5至约250mg/kg/天、约10至约250mg/kg/天、约16至约250mg/kg/天、约16至约200mg/kg/天、约1至约100mg/kg/天、约1至约50mg/kg/天、约0.5至约25mg/kg/天或约0.5至约10mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.5至约2,000mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约1至约1,000mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约1至约500mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约1至约250mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约5至约250mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约7.5至约250mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约10至约250mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约16至约250mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约16至约200mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约1至约100mg/kg/天。在一

些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约1至约50mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.5至约25mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.5至约10mg/kg/天。

[0184] 在某些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.5、约1、约2、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约60、约70、约80、约90、约100、约150或约200mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量为约0.5、约1、约2、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约60、约70、约80、约90、约100、约150或约200mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.5mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约1mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约2mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约5mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约10mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约15mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约20mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约25mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约30mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约40mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约45mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约50mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约60mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约70mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约80mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约90mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约100mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约150mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约200mg/kg/天。

[0185] 在一个实施方案中,达雷木单抗的推荐日剂量范围在约0.5mg/kg/天至约100mg/kg/天的范围内,优选地作为单次每日一次剂量给药或在一天内以分次剂量给药。在一些实施方案中,剂量范围为约1mg/kg至约100mg/kg/天。在其他实施方案中,剂量范围为约0.5至约20mg/kg/天。每天的特定剂量包括0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、60、70、80、90或100mg/kg/天。

[0186] 在某些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.1至约100mg/kg/天、约0.1至约50mg/kg/天、约0.1至约20mg/kg/天、约0.1至约10mg/kg/天。每天的特定剂量包括约0.5、0.3、1或约3mg/kg/天。在另一个实施方案中,达雷木单抗的施用剂量为1mg/kg或更大剂量,诸如1至20mg/kg的剂量,例如5至20mg/kg的剂量,例如8mg/kg的剂量。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.1至约100mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.1至约50mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.1至约20mg/kg/天。在一些实施方案中,达雷木单抗的治疗或预防有效量为约0.1至约10mg/kg/天。每天的特定剂量包括约0.5mg/kg/天。在一些实施方案中,每天的特定剂量包括约0.3mg/kg/天。在一些实施方案中,每天的特定剂量包括约1mg/kg/天。在一些实施方案中,每天的特定剂量包括约3mg/kg/天。

[0187] 在一个实施方案中,通过以10至500mg/m²,诸如200至400mg/m²的每周剂量输注来

施用达雷木单抗。此种施用可重复例如1至8次,如3至5次。所述施用可通过连续输注2至24小时诸如2至12小时来进行。在一个实施方案中,通过在长时间段(诸如多于24小时)内缓慢连续输注来施用达雷木单抗,以便减少毒副作用。

[0188] 在一个实施方案中,以250mg至2000mg,例如像300mg、500mg、700mg、1000mg、1500mg或2000mg的每周剂量来施用达雷木单抗,持续高达8次,诸如4至6次。所述施用可通过连续输注2至24小时诸如2至12小时来进行。所述方案可按需要重复一次或多次,例如在6个月或12个月后。

[0189] 在另一个实施方案中,每周一次地施用达雷木单抗,持续2至12周,诸如持续3至10周,诸如持续4至8周。在一个实施方案中,通过维持疗法来施用达雷木单抗,例如像每周一次,持续6个月或更长时间。在一个实施方案中,通过包括输注一次达雷木单抗、接着输注缀合至放射性同位素的达雷木单抗的方案来施用达雷木单抗。所述方案可重复,例如7至9天后。

[0190] 作为非限制性实施例,根据本发明的治疗可以约0.1-100mg/kg/天,诸如0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、45、50、60、70、80、90或100mg/kg/天的量作为达雷木单抗的日剂量,在治疗开始后第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40天中的至少一者,或者可替代地第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20周中的至少一者,或其任何组合时,使用每24、12、8、6、4或2小时或其任何组合的单次或分次剂量来提供。

[0191] 在某些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约0.5至约2,000mg/天、约1至约1,000mg/天、约1至约500mg/天、约1至约250mg/天、约5至约250mg/天、约7.5至约250mg/天、约10至约250mg/天、约20至约250mg/天、约20至约200mg/天、约1至约100mg/天、约1至约50mg/天、约0.5至约25mg/天或约0.5至约10mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约0.5至约2,000mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约1至约1,000mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约1至约500mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约1至约250mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约5至约250mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约7.5至约250mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约10至约250mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约20至约250mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约20至约200mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约1至约100mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约1至约50mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约0.5至约25mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约0.5至约10mg/天。

[0192] 在某些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约0.5、约1、约2、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约60、约70、约80、约90、约100、约150或约200mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约0.5mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约1mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约2mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约5mg/天。在一些实

施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约10mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约15mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约20mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约25mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约30mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约40mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约45mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约50mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约60mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约70mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约80mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约90mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约100mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约150mg/天。在一些实施方案中,地塞米松的治疗或预防有效量为约200mg/天。

[0193] 在一个实施方案中,用于本文所述的病状的地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的推荐日剂量范围在约0.5mg至约100mg/天的范围内,优选地作为单次每日一次剂量给药或在一天内以分次剂量给药。在一些实施方案中,剂量范围为约1mg至约100mg/天。在其他实施方案中,剂量范围为约0.5mg至约20mg/天。特定剂量包括0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、60、70、80、90或100mg/天。

[0194] 在某些实施方案中,待用本文提供的一种方法治疗的患者在施用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和达雷木单抗之前未用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的一种方法治疗的患者在施用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和达雷木单抗之前已用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的患者发展了对抗癌疗法的耐药性。

[0195] 在某些实施方案中,待用本文提供的一种方法治疗的患者在施用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,达雷木单抗,和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物之前未用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的一种方法治疗的患者在施用化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,达雷木单抗,和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物之前已用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的患者发展了对抗癌疗法的耐药性。

[0196] 本文提供的方法包括治疗患者而不考虑患者年龄,尽管某些疾病或病症在某些年龄组中更常见。本文还提供了一种用于治疗已进行手术以试图治疗所讨论的疾病或病状的患者以及尚未进行手术的患者的方法。因为患有癌症的受试者具有不同的临床表现和不同的临床结果,所以向特定受试者给予的治疗可能会有所不同,这取决于其预后。熟练的临床医生将能够在没有过度实验的情况下容易地确定特定的第二剂、手术类型以及可以有效地

用于治疗患有癌症的个别受试者的基于非药物的标准疗法的类型。

[0197] 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物可以通过口服、肠胃外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻内、阴道、直肠、舌下或局部(例如,透皮或局部)施用途径来施用。化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物可以单独地或一起地与药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起配制成适合于每种施用途径的合适剂量单位。

[0198] 在一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物被口服施用。在另一实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物被肠胃外施用。在又另一实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物被静脉内施用。

[0199] 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物可以作为单次剂量例如像单次弹丸注射或口服片剂或药丸递送;或通过随时间推移,例如像随时间推移连续输注或随时间推移分次推注剂量递送。如果需要,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物和达雷木单抗可重复施用,例如直至患者经历稳定的疾病或消退,或直至患者经历疾病进展或不可接受的毒性。例如,对于实体瘤的稳定疾病通常意指可测量病变的垂直直径从最后一次测量开始未增加25%或更多。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)Guidelines,Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-216(2000)。通过本领域已知的方法,诸如患者症状评估、身体检查、使用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像肿瘤的可视化和其他普遍接受的评价模式来确定稳定疾病或其缺乏。

[0200] 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物可以作为单次剂量例如像单次弹丸注射或口服片剂或药丸递送;或通过随时间推移,例如像随时间推移连续输注或随时间推移分次推注剂量递送。如果需要,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,达雷木单抗,和地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物可重复施用,例如直至患者经历稳定的疾病或消退,或直至患者经历疾病进展或不可接受的毒性。例如,对于实体瘤的稳定疾病通常意指可测量病变的垂直直径从最后一次测量开始未增加25%或更多。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)Guidelines,Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-216(2000)。通过本领域已知的方法,诸如患者症状评估、身体检查、使用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像肿瘤的可视化和其他普遍接受的评价模式来确定稳定疾病或其缺乏。

[0201] 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,达雷木单抗,或地塞米松、或其对映异构体或对

映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物可以每天一次(QD)施用,或分成多个日剂量,例如每天两次(BID)、每天三次(TID)和每天四次(QID)。此外,施用可以是连续的(即,连续数天内每天施用,或每天施用)、间歇性的(例如,在周期中(即,包括数天、数周或数月的停药期))。

[0202] 如本文所用,术语“每天”旨在意指治疗化合物诸如化合物A例如在一定时间段内每天施用一次或多于一次。术语“连续”旨在意指治疗化合物诸如化合物A在至少10天至52周的无中断时间段内进行每天施用。如本文所用,术语“间歇”或“间歇地”旨在意指以规则的或不规则的间隔停止和开始。例如,化合物A的间歇施用是每周施用一至六天、按周期施用(例如连续两至八周的每天施用,然后是长达一周的不施用停药期)或隔日施用。如本文所用,术语“周期性”是指每天或连续施用治疗化合物诸如化合物A,但具有停药期。

[0203] 在一些实施方案中,施用频率在约日剂量至约月剂量的范围内。在某些实施方案中,施用是每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。

[0204] 在一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用一次。在另一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用两次。在又一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用三次。在还另一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用四次。

[0205] 在一个实施方案中,达雷木单抗每天施用一次。在另一个实施方案中,达雷木单抗每天施用两次。在又一个实施方案中,达雷木单抗每天施用三次。在再另一个实施方案中,达雷木单抗每天施用四次。

[0206] 在一个实施方案,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用一次。在另一个实施方案,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用两次。在又一个实施方案中,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用三次。在还另一个实施方案中,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用四次。

[0207] 在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用一次,从一天到六个月、从一周到三个月、从一周到四周、从一周到三周或从一周到两周。在某些实施方案中,化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物每天施用一次,持续一周、两周、三周或四周。在一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用一次,持续一周。在另一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、

水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用一次,持续两周。在又一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用一次,持续三周。在还另一个实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物每天施用一次,持续四周。

[0208] 在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物在每个28天周期中每天施用一次,持续21天。在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用一个周期。在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用两个周期。在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用三个周期。在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用四个周期。在某些实施方案中,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用七个或更长周期。

[0209] 在某些实施方案中,达雷木单抗在每个28天周期中在第1、8、15和22天每天施用一次。在某些实施方案中,达雷木单抗施用一个周期。在某些实施方案中,达雷木单抗施用两个周期。在某些实施方案中,达雷木单抗在每个28天周期中在第1和15天每天施用一次。在某些实施方案中,达雷木单抗施用一个周期。在某些实施方案中,达雷木单抗施用两个周期。在某些实施方案中,达雷木单抗施用三个周期。在某些实施方案中,达雷木单抗施用四个周期。在某些实施方案中,达雷木单抗在每个28天周期中在第1天每天施用一次。在某些实施方案中,达雷木单抗施用七个或更长周期。

[0210] 在某些实施方案中,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物在每个28天周期中在第1、8、15和22天每天施用一次。在某些实施方案中,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用一个周期。在某些实施方案中,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用两个周期。在某些实施方案中,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用三个周期。在某些实施方案中,地塞米松、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物施用四个或更长周期。

[0211] 药物组合物和剂型

[0212] 在一个实施方案中,本文提供了药物组合物和剂型,其包含(i)化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物以及(ii)达雷木单抗。在另一个实施方案中,药物组合物和剂型还包含一种或多种赋形剂。

[0213] 在一个实施方案中,本文提供了药物组合物和剂型,其包含(i)化合物A、或其对映

异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物, (ii) 达雷木单抗, 和 (iii) 地塞米松。在另一个实施方案中, 药物组合物和剂型还包含一种或多种赋形剂。

[0214] 在某些实施方案中, 本文提供的药物组合物和剂型还包含有效实现对疾病或疾病症状 (包括本文所述的那些) 的调节的量的一种或多种额外活性剂。本文公开了任选的额外活性剂的实例 (参见例如, 定义部分)。

[0215] 在某些实施方案中, 本文提供的药物组合物可以口服、胃肠外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻内、经颊、阴道或经由植入的储库施用, 优选地通过口服施用或通过注射施用。口服递送形式包括但不限于片剂、胶囊、囊片、溶液、混悬剂和糖浆剂, 并且还可包括可被包封或不被包封的多个颗粒剂、珠粒剂、散剂或丸剂。在一个实施方案中, 药物组合物可含有任何无毒的常规药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在一些情况下, 可用药学上可接受的酸、碱或缓冲液调节制剂的pH以增强所配制的化合物或其递送形式的稳定性。如本文所用, 术语胃肠外包括皮下、皮内、静脉内、肌肉内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内以及颅内注射或输注技术。

[0216] 在某些实施方案中, 化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的本文所提供的剂型适合于向患者口服、粘膜 (例如, 鼻内、舌下、阴道、口腔或直肠)、肠胃外 (例如, 皮下、静脉内、弹丸注射、肌肉内或动脉内)、局部 (例如, 滴眼剂或其他眼用制剂)、透皮或经皮施用。剂型的实例包括但不限于: 片剂; 囊片; 胶囊, 诸如软弹性明胶胶囊; 扁囊剂; 口含片; 锭剂; 混悬剂; 栓剂; 粉剂; 气雾剂 (例如, 鼻喷雾剂或吸入剂); 凝胶剂; 适用于向患者口服或粘膜施用的液体剂型, 包括混悬剂 (例如, 水性或非水性液体混悬剂、水包油乳液或油包水液体乳液)、溶液和酞剂; 适用于向患者肠胃外施用的液体剂型; 适用于局部施用的滴眼剂或其他眼用制剂; 以及可以重构以提供适用于向患者肠胃外施用的液体剂型的无菌固体 (例如, 结晶或非晶固体)。

[0217] 在一个实施方案中, 如DARZALEX®的包装说明书中所述配制达雷木单抗。如其中所述, DARZALEX®是静脉内注射的。DARZALEX®可作为单剂量小瓶中的100mg/5ml或400mg/20ml溶液获得。每个DARZALEX®单剂量小瓶除了达雷木单抗以外, 还包含冰醋酸、甘露醇、聚山梨酯、三水合乙酸钠、氯化钠和水。将单剂量小瓶稀释, 并将DARZALEX®溶液以静脉内输注的方式施用。对于第一次输注, 用1000ml 0.9%氯化钠稀释DARZALEX®。对于第二次和后续输注, 用500ml 0.9%氯化钠稀释DARZALEX®, 除非在第一次输注期间出现1级 (轻度) 或更大输注反应, 否则在这种情况下用1000ml 0.9%氯化钠稀释DARZALEX®。

[0218] 在一个实施方案中, 本文提供的地塞米松口服或肠胃外施用。在一个实施方案中, 地塞米松在本文中作为片剂提供。在一个实施方案中, 地塞米松片剂包含磷酸钙、乳糖、硬脂酸镁和淀粉。在一个实施方案中, 地塞米松片剂为0.5mg效价。在一个实施方案中, 地塞米松片剂为0.75mg效价。

[0219] 在另一个实施方案中, 地塞米松磷酸钠如HEXADROL®磷酸盐的包装说明书中所述配制。如其中所述, 将HEXADROL®磷酸盐配制成4mg/ml溶液用于注射 (静脉内或肌肉内)。所述溶液包含亚硫酸钠和苯甲醇, 并用柠檬酸钠制成等渗溶液。用柠檬酸或氢氧化钠调节pH至7.0-8.5。

[0220] 特定赋形剂是否适用于掺入本文提供的药物组合物或剂型中取决于多种因素,包括但不限于施用途径。例如,口服剂型例如片剂可以含有不适合用于肠胃外剂型的赋形剂。特定赋形剂的适用性还可取决于剂型中的特定活性成分。例如,某些赋形剂(例如乳糖)或暴露于水可加速某些活性成分的分解。包含伯胺或仲胺的活性成分特别容易受到此种加速分解的影响。因此,本文包括包含很少(如果有的话)乳糖的药物组合物和剂型。如本文所用,术语“不含乳糖”是指存在的乳糖的量(如果有的话)不足以实质上增加活性成分的降解速率。

[0221] 本文提供的无乳糖组合物可以包含例如在美国药典(USP) 25NF20(2002)中列出的赋形剂。在某些实施方案中,无乳糖组合物包含药学上相容的且药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。在某些实施方案中,无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶凝淀粉和硬脂酸镁。

[0222] 由于水可以促进某些化合物的降解,因此本文还包括包含活性成分的无水药物组合物和剂型。例如,添加水(例如5%)在制药领域被广泛接受为模拟长期储存的手段,以便确定制剂随时间的特性诸如保质期或稳定性。参见例如Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第379-80页。实际上,水和热量会加速某些化合物的分解。因此,水对制剂的影响可能是非常重要的,因为在制剂的制造、处理、包装、储存、运输和使用期间通常会遇到水分和/或湿气。

[0223] 本文提供的无水药物组合物和剂型可以使用无水或含有低水分的成分以及低水分或低湿度条件来制备。如果预期在制造、包装和/或储存期间与水分和/或湿度充分接触,则包含乳糖和至少一种包含伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型优选是无水的。

[0224] 应制备并储存无水药物组合物,以使得保持其无水性质。因此,在某些实施方案中,本文提供了使用防止暴露于水的材料包装的无水组合物,使得它们可以包括在合适的配制药盒中。合适的包装的实例包括但不限于气密箔、塑料、单位剂量容器(例如小瓶)、泡罩包装和条状包装。

[0225] 本文包括药物组合物和剂型,其包含将降低活性成分分解速率的一种或多种化合物。此类化合物在本文中称为“稳定剂”,包括但不限于抗氧化剂,例如抗坏血酸、pH缓冲剂或盐缓冲剂。

[0226] 口服剂型

[0227] 在某些实施方案中,本文提供的适用于口服施用的药物组合物被配制成分散剂型,其实例包括但不限于片剂(例如,可咀嚼片剂)、囊片、胶囊和液体(例如调味糖浆)。此类剂型包含预定量的活性成分,并且可以通过一些已知的药学方法来制备。一般参见Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing, Easton PA(1990)。

[0228] 在某些实施方案中,本文提供的口服剂型通过根据常规药物混合技术将活性成分与至少一种赋形剂紧密混合来制备。赋形剂可采取多种形式,这取决于希望施用的制剂形式。例如,适用于在口服液体或气雾剂剂型中使用的赋形剂包括但不限于水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂和着色剂。适用于在固体口服剂型(例如,粉剂、片剂、胶囊和囊片)中使用的赋形剂的实例包括但不限于淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0229] 因为其容易施用,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下使

用固体赋形剂。如果希望,可通过标准的水性或非水性技术对片剂包衣。此类剂型可以通过一些已知的药学方法来制备。在某些实施方案中,药物组合物和剂型通过使活性成分与液体载体、细分的固体载体或两者均匀且紧密地混合并且随后在需要时将产物制成所需外观来制备。

[0230] 在某些实施方案中,通过压制或模制来制备片剂。在某些实施方案中,通过在合适的机器中压制任选地与赋形剂混合的自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分来制备压制片剂。在某些实施方案中,通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制成模制片剂。

[0231] 可以在本文提供的口服剂型中使用的赋形剂的实例包括但不限于粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于在本文提供的药物组合物和剂型中使用的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成树胶(诸如阿拉伯胶)、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、黄芪胶粉末、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶凝淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如编号2208、2906、2910)、微晶纤维素及其混合物。

[0232] 微晶纤维素的合适形式包括但不限于,AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corporation,American Viscose Division,Avicel Sales, Marcus Hook,PA)及其混合物。特定的粘合剂是微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物(例如,AVICEL RC-581)。合适的无水或低水分的赋形剂或添加剂包括AVICEL-PH-103TM和 Starch1500LM。

[0233] 适用于在本文提供的药物组合物和剂型中使用的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、纤维素粉末、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶凝淀粉及其混合物。在某些实施方案中,本文提供的药物组合物中的粘合剂或填充剂以药物组合物或剂型的约50至约99重量%存在。

[0234] 在本文提供的组合物中使用崩解剂,以使片剂具有在暴露于水性环境时崩解的能力。含有太多崩解剂的片剂在储存中可能崩解,而含有太少崩解剂的片剂可能不能以所需速率或在所需条件下崩解。因此,应使用既不太多也不太少以免不利地改变活性成分的释放的足够量的崩解剂来形成本文提供的固体口服剂型。所用崩解剂的量根据制剂的类型而变化。在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5至约15重量%或约1至约5重量%的崩解剂。

[0235] 适用于在本文提供的药物组合物和剂型中使用的崩解剂包括但不限于琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾(polacrillin potassium)、羧甲基淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶凝淀粉、其他淀粉、粘土、其他海藻胶、其他纤维素、树胶及其混合物。

[0236] 适用于在本文提供的药物组合物和剂型中使用的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂及其混合物。其他润滑剂包括但不限于硅酸盐硅胶(AEROSIL200,W.R.Grace Co.,Baltimore,MD)、合成二氧化硅的凝聚型气溶胶(Plano,TX的Degussa Co.)、CAB-0-SIL(热解二氧化硅,Boston,MA的Cabot Co.)及其混合

物。在某些实施方案中,如果使用的话,则润滑剂的使用量小于它们所并入的药物组合物或剂型的约1重量%。

[0237] 在某些实施方案中,本文提供了固体口服剂型,其包含化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物;以及一种或多种赋形剂,其选自无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶态无水二氧化硅和明胶。

[0238] 在某些实施方案中,本文提供了固体口服剂型,其包含化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物;以及无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶态无水二氧化硅和明胶。

[0239] 在某些实施方案中,本文提供了固体口服剂型,其包含化合物A的盐酸盐、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物;以及一种或多种赋形剂,其选自无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶态无水二氧化硅和明胶。

[0240] 在某些实施方案中,本文提供了固体口服剂型,其包含化合物A的盐酸盐、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物;以及无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶态无水二氧化硅和明胶。

[0241] 延迟释放剂型

[0242] 在某些实施方案中,本文提供的活性成分通过控释手段或通过递送装置施用。实例包括但不限于美国专利号:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556和5,733,566中所述的那些,所述专利各自以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,此类剂型用于使用例如不同比例的羟丙甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、可渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体或其组合来提供所需释放特性,以提供一种或多种活性成分的缓慢或控制释放。本文包括适用于口服施用的单一单位剂型,包括但不限于适于控制释放的片剂、胶囊、软胶囊以及囊片。

[0243] 所有控制释放药物产品的共同目标在于改进药物疗法超过其非控制释放对应物所实现的药物疗法。理想情况下,在医学治疗中使用最佳设计的控制释放制剂的特征在于采用最少量的原料药在最少量的时间内治愈或控制病状。控释制剂的优势包括延长药物活性、降低给药频率和增加患者依从性。此外,控释制剂可以用于影响作用发作时间或其他特征(诸如所述药物的血液水平),并且因此可影响副(例如不良)作用的发生。

[0244] 大部分控制释放制剂被设计成初始释放迅速产生所需治疗效果的量的药物(活性成分),并且逐渐且连续地释放其他量的药物以便在一段较长时间段内保持治疗或预防效果的此水平。为了在体内保持此恒定水平的药物,必须从所述剂型以将会替换从体内代谢并排出的药物的量的速率释放所述药物。活性成分的控制释放可以通过各种条件刺激,所述条件包括但不限于pH、温度、酶、水或其他生理条件或化合物。

[0245] 肠胃外剂型

[0246] 肠胃外剂型可以通过各种途径向患者施用,所述途径包括但不限于皮下、静脉内(包括弹丸注射)、肌肉内和动脉内。由于其施用通常绕过患者针对污染物的天然防御,因此

肠胃外剂型优选地是无菌的,或者能够在向患者施用之前进行灭菌。肠胃外剂型的实例包括但不限于易于注射的溶液、易于溶解或悬浮于药学上可接受的注射用媒介物的干燥产品、易于注射的混悬液和乳液。

[0247] 可用于提供本文提供的肠胃外剂型的一些合适的媒介物包括但不限于:注射用水 USP;水性媒介物,诸如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸化林格氏注射液;水混溶性媒介物,诸如但不限于乙醇、聚乙二醇以及聚丙二醇;以及非水性媒介物,诸如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯以及苯甲酸苄酯。

[0248] 增加本文公开的一种或多种活性成分的溶解度的化合物也可以掺入到本文提供的肠胃外剂型中。例如,环糊精及其衍生物可用于增加化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的溶解度。参见例如美国专利号5,134,127,其公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0249] 局部和粘膜剂型

[0250] 本文提供的局部和粘膜剂型包括但不限于喷雾剂、气雾剂、溶液、乳液、混悬剂、滴眼剂或其他眼用制剂、或本领域技术人员已知的其他形式。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第16和18版,Mack Publishing,Easton PA(1980&1990);以及Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第4版,Lea&Febiger,Philadelphia(1985)。适用于治疗口腔内粘膜组织的剂型可以被配制成漱口剂或口服凝胶。

[0251] 可用于提供本文所包括的局部和粘膜剂型的合适赋形剂(例如载体和稀释剂)和其他材料取决于将施用给定药物组合物或剂型的特定组织。考虑到这一事实,在某些实施方案中,赋形剂包括但不限于水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及其混合物,以形成无毒且药学上可接受的溶液、乳液或凝胶。在需要时还可向药物组合物和剂型中添加增湿剂或保湿剂。此类成分的其他实例可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版和第18版,Mack Publishing,Easton PA(1980&1990)中找到。

[0252] 还可以调节药物组合物或剂型的pH以改善一种或多种活性成分的递送。类似地,可以调节溶剂载体的极性、其离子强度或张度以改善递送。还可以将化合物例如硬脂酸酯添加到药物组合物或剂型中,以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性,从而改善递送。在这方面,硬脂酸酯可以用作制剂的脂质媒介物,用作乳化剂或表面活性剂,并且用作递送增强剂或渗透增强剂。活性成分的不同盐、水合物或溶剂化物可用于进一步调节所得组合物的特性。

[0253] 试剂盒

[0254] 在某些实施方案中,本文提供的活性成分不同时或通过相同施用途径施用给患者。因此,本文包括试剂盒,当由执业医师使用时,其可以简化向患者施用适当量的活性成分。

[0255] 在某些实施方案中,本文提供的试剂盒包含化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的剂型。在某些实施方案中,本文提供的试剂盒还包含地塞米松和/或达雷木单抗。在某些实施方案中,本文提供的试剂盒还包含一种或多种其他活性成分,包括但不限于本文公开的那

些。

[0256] 在某些实施方案中,本文提供的试剂盒进一步包含用于施用活性成分的装置。此类装置的实例包括但不限于注射器、滴注袋、贴剂和吸入器。

[0257] 在某些实施方案中,本文提供的试剂盒还包含用于移植的细胞或血液以及可用于施用一种或多种活性成分的药学上可接受的媒介物。例如,如果以必须重构用于肠胃外施用的固体形式提供活性成分,那么试剂盒可以包括适合媒介物的密封容器,在所述密封容器中活性成分可以被溶解以便形成适用于肠胃外施用的不含颗粒的无菌溶液。药学上可接受的媒介物的实例包括但不限于:注射用水USP;水性媒介物,诸如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液;水混溶性媒介物,诸如但不限于乙醇、聚乙二醇以及聚丙二醇;以及非水性媒介物,诸如但不限于,玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯以及苯甲酸苄酯。

[0258] 实施例

[0259] 本发明的某些实施方案由以下非限定性实施例说明。

[0260] 实施例1:在患有复发性和难治性多发性骨髓瘤的受试者中进行1b/2a期多中心、开放标签、剂量递增研究以确定最大耐受剂量,评估化合物A-S单一疗法、与地塞米松的组合和与地塞米松和达雷木单抗的组合的安全性和耐受性、药代动力学和初步功效

[0261] 本研究将着眼于MTD/RP2D的测定、安全性和初步功效,其通过在至少两种先前疗法之后患有复发性和难治性多发性骨髓瘤的受试者中的总应答率(ORR)、无进展存活期(PFS)和总存活期(OS)来测量,所述受试者服用(S)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(“化合物A-S”)与达雷木单抗和地塞米松的组合。本研究将包括剂量递增阶段(第1部分)。

[0262] 这是化合物A-S、达雷木单抗和地塞米松的组合在至少两种先前疗法之后患有复发性和难治性多发性骨髓瘤的受试者中的1b/2a期、多中心、开放标签、剂量递增研究。本研究的主要目的是确定化合物A-S在与达雷木单抗和地塞米松一起施用时的最大耐受剂量(MTD)和/或推荐的2期剂量(RP2D)。本研究将包括剂量递增阶段。

[0263] 剂量水平:

[0264] 在剂量递增期间,受试者将每天一次(QD)口服施用化合物A-S持续21天,在每个28天治疗周期的第1、8、15和22天,持续1-2个周期;在第1和15天,持续3-6个周期;以及在第1天,持续7个或更多个周期,与静脉内(IV)施用达雷木单抗组合,并且在每个周期的第1、8、15和22天与口服施用地塞米松组合。剂量递增将根据标准3+3剂量递增方案进行。

[0265] 本研究中使用的达雷木单抗剂量(16mg/kg)是基于当前达雷木单抗标签(Darzalex SmPC, 2017; Darzalex®包装说明书, 2017)。本研究中使用的地塞米松的剂量对于年龄>75岁的受试者为20mg并且对于年龄≤75岁的受试者为40mg。

[0266] 在第1部分中,化合物A-S将与达雷木单抗/地塞米松组合以0.9mg QD开始,并以0.1mg增量递增,直到达到MTD/RP2D为止,或按照标准3+3递增方案达到最大1.1mg QD(如果需要,剂量可降低至0.75mg)。根据所测定的RP2D,可以测试超过1.1mg的剂量水平。

[0267] 由包括独立专家评审员的剂量递增委员会(Dose Escalation Committee, DEC)确定递增到下一个更高的剂量水平。

[0268] 主要目的:

[0269] 确定在患有RRMM的受试者中化合物A-S当与达雷木单抗和地塞米松组合施用时的最大耐受剂量 (MTD) 和/或推荐的2期剂量 (RP2D)。

[0270] 次要目的:

[0271] (1) 在患有RRMM的受试者中评价化合物A-S当与达雷木单抗和地塞米松组合施用时的安全性和耐受性。(2) 在患有RRMM的受试者中评估化合物A-S当与达雷木单抗和地塞米松组合施用时的初步功效。(3) 在患有RRMM的受试者中评价化合物A-S当与达雷木单抗和地塞米松组合施用时的药代动力学 (PK)。

[0272] 将继续使用研究产品进行治疗,直到疾病进展 (PD)、不可接受的毒性或受试者撤回同意为止。

[0273] MTD可以是RP2D。RP2D也可以通过PK和生物标志物数据以及第1部分中的安全性和初步功效数据(如果适用的话)来确定。确定RP2D的决定将与DEC协商。

[0274] 在剂量递增阶段期间,DEC将基于对所有受试者的临床和实验室安全性数据的审查,考虑并记录评估后续剂量水平的决定。基于DEC的评估和建议,可以探索其他剂量水平

[0275] 所有出于除PD或从研究中撤回同意之外的原因而中止研究第1部分中的研究治疗的具有最低应答 (MR) 或更好应答的受试者将每28天进行应答评估,直至PD或直至已开始随后的骨髓瘤方案。

[0276] 受试者数量:

[0277] 在第1部分期间,将根据标准3+3剂量递增方案进行剂量递增,大约将有36名受试者。受试者的总数取决于建立MTD和/或RP2D所需的剂量水平数,并且可能会超过此近似值。

[0278] 研究群体:

[0279] 合格的受试者必须具有记录的RRMM诊断。所有受试者必须已经接受了至少两种先前的骨髓瘤方案,包括来那度胺或泊马度胺 (pomalidomide) 和蛋白酶体抑制剂,并且必须是其最后的骨髓瘤方案难治的。

[0280] 研究时间:

[0281] 本研究将包括筛选和治疗阶段。本研究的筛选阶段不得超过在研究产品开始(第1周期第1天)之前的28天窗口期。随后是由28天周期组成的治疗阶段。在每个剂量水平下和研究的每个部分中的治疗将继续直到PD、不可接受的毒性或受试者撤回同意。将进行治疗结束 (EOT) 访问,以收集安全性和功效评估。进行治疗后28天访问以获取安全性评估。

[0282] 所有出于除PD之外的原因而中止研究第1部分中的研究治疗的具有MR(最低应答)或更好应答的受试者将进入治疗后应答随访阶段,并将每28天进行应答评估随访,直至已开始PD或随后的骨髓瘤方案。

[0283] 试验结束被定义为最后一次长期随访数据收集的日期,或从最后一名受试者接收主要或次要分析所需的最后一个数据点的日期,以较晚的日期为准。

[0284] 纳入标准:

[0285] (1) 在签署知情同意书 (ICF) 时,受试者必须为18岁或更大。

[0286] (2) 在进行任何研究相关性评估/程序之前,受试者必须理解并自愿签署ICF。

[0287] (3) 受试者必须愿意并且能够遵守研究访问时间表和其他方案要求。

[0288] (4) 受试者必须具有记录的MM诊断并具有如下定义的可测量的疾病:(a) M蛋白(血清和/或尿蛋白电泳 (sPEP或uPEP)): sPEP \geq 0.5g/dL或uPEP \geq 200mg/24小时和/或 (b) 血清

或尿液中无可测疾病的轻链MM:血清免疫球蛋白游离轻链 $\geq 10\text{mg/dL}$ (100mg/L)和异常血清免疫球蛋白 $\kappa\lambda$ 游离轻链比。

[0289] (5) 受试者必须已接受至少2种先前的骨髓瘤方案(注意:使用或不使用骨髓移植和使用或不使用维持疗法的诱导被认为是一种方案)。

[0290] (6) 所有受试者必须已接受至少2个连续周期的含有来那度胺或泊马度胺的方案的先前治疗。

[0291] (7) 所有受试者必须已接受至少2个连续周期的蛋白酶体抑制剂或含蛋白酶体抑制剂的方案的先前治疗。

[0292] (8) 所有受试者必须在其最后一次骨髓瘤治疗的最后一次剂量时或之后60天内记录疾病进展。

[0293] (9) 所有受试者的东部合作肿瘤小组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)表现状态评分必须为0、1或2。

[0294] (10) 具有生育能力(FCBP)的女性是这样的女性:1)在某一时间点已达到初潮,2)未经历子宫切除术或双侧卵巢切除术,或3)未自然绝经后(癌症治疗后的闭经不排除生育能力)至少连续24个月(即在过去的连续24个月中的任何时间具有月经),并且必须:

[0295] a. 在开始研究治疗之前,有两个由研究者证实为阴性的妊娠测试。她必须同意在研究过程期间以及研究治疗结束后进行妊娠测试。即使受试者真正戒除异性接触,这也适用。

[0296] b. 承诺真正戒除异性接触(必须每月进行审查并记录来源)或同意使用,并能够遵守两种形式的避孕:一种是高度有效的避孕措施和另一种是在开始研究产品之前28天不中断、在研究治疗(包括剂量中断)、在最后一次剂量的化合物A-S之后持续至少28天或在最后一次剂量的达雷木单抗之后持续90天(以较长时间为准)的有效(障碍)避孕措施。

[0297] (11) 男性受试者必须:

[0298] a. 真正戒除(必须每月进行审查并记录来源)或同意在参与研究期间、在剂量中断期间以及在最后一次剂量的研究治疗之后持续至少90天在与怀孕女性或有生育能力的女性进行性接触期间使用避孕套,即使他已经成功进行输精管切除术。

[0299] 男性必须同意在研究治疗时、在剂量中断期间以及在最后一次剂量的研究治疗之后持续至少90天不捐赠精子。

[0300] 所有受试者必须同意在进行研究治疗时、在剂量中断期间以及在最后一次剂量的研究治疗之后持续至少28天不献血。

[0301] 所有男性和女性受试者都必须遵守妊娠预防计划中定义的所有要求。

[0302] 排除标准:

[0303] 下列任一项目的存在将排除受试者登记:

[0304] (1) 受试者具有任何严重的医学病状、实验室异常或精神病,这将阻止受试者参加本研究。

[0305] (2) 受试者具有包括存在实验室异常的任何状况,如果他/她要参加本研究,则将该受试者置于不可接受的风险中。

[0306] (3) 受试者具有混淆解释研究数据能力的任何状况。

[0307] (4) 受试者患有非分泌性或寡分泌性多发性骨髓瘤。

- [0308] (5) 患有浆细胞白血病或淀粉样变性的受试者。
- [0309] (6) 以下任何实验室异常
- [0310] • 中性粒细胞绝对计数 (ANC) <1,000/ μ L
- [0311] • 血小板计数 <75,000/ μ L
- [0312] • 校正的血清钙 >13.5mg/dL (>3.4mmol/L)
- [0313] • 血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶 (SGOT) / 天冬氨酸转氨酶 (AST) 或血清谷氨酸丙酮酸转氨酶 (SGPT) / 丙氨酸转氨酶 (ALT)
- [0314] • $\geq 2.0X$ 正常值上限 (ULN)
- [0315] • 血清总胆红素和碱性磷酸酶 >1.5X ULN
- [0316] • 具有严重肾损伤 ([CrCl] <50mL/min) 或需要透析的受试者将被排除在外
- [0317] (7) 患有周围神经病 ≥ 2 级的受试者。
- [0318] (8) 患有可能显著改变化合物 A-S 的吸收的胃肠道疾病的受试者。
- [0319] (9) 具有除 MM 以外的既往恶性肿瘤病史的受试者, 除非所述受试者除以下非侵入性恶性肿瘤之外无患病 ≥ 5 年:
- [0320] • 皮肤基底细胞癌
- [0321] • 皮肤鳞状细胞癌
- [0322] • 子宫颈原位癌
- [0323] • 乳腺原位癌
- [0324] • 使用可治愈的恶性肿瘤或前列腺癌的肿瘤/结节/转移 (TNM) 分类, 对前列腺癌例如 T1a 或 T1b 进行偶然组织学检查
- [0325] (10) 受试者具有沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、地塞米松或达雷木单抗的过敏或超敏史。
- [0326] (11) 受试者对化合物 A-S、地塞米松或达雷木单抗的制剂中所含有的赋形剂具有已知或疑似的超敏性。
- [0327] (12) 受试者在开始研究产品的最后 14 天内接受以下任一项:
- [0328] • 血浆置换
- [0329] • 大手术 (如由研究者定义)
- [0330] • 除了 MM 相关骨病变的局部治疗以外的放射治疗
- [0331] • 使用任何全身性骨髓瘤药物疗法
- [0332] (13) 受试者已在开始研究药物的 28 天或 5 个半衰期 (以较长者为准) 内用研究药剂 (即非市售的药剂) 治疗。
- [0333] (14) 受试者具有以下任一项:
- [0334] • 筛选时的临床显著的异常心电图 (ECG) 发现
- [0335] • 充血性心力衰竭 (纽约心脏协会 III 或 IV 类)
- [0336] • 在开始研究产品之前的 12 个月内发生心肌梗塞
- [0337] • 不稳定或控制不佳的心绞痛, 包括心绞痛的 Prinzmetal 变异型
- [0338] (15) 受试者在第一剂量的 IP 之前的 14 天内使用当前或先前的免疫抑制药物。以下是本标准的例外:
- [0339] • 鼻内、吸入、外部或局部类固醇注射 (例如关节内注射)

- [0340] • 全身性皮质类固醇,其生理剂量不超过10mg/天的泼尼松或等效剂量
- [0341] • 类固醇作为超敏反应的术前用药(例如,计算机断层扫描[CT]扫描术前用药)
- [0342] (16) 受试者在给药前两周和研究过程期间服用CYP3A4/5的强抑制剂或诱导剂,包括葡萄柚、金丝桃(St. John's Wort)或相关产品。
- [0343] (17) 已知受试者对人类免疫缺陷病毒(HIV)、慢性或活动性乙型肝炎或活动性甲型或丙型肝炎的测试呈阳性。
- [0344] (18) 受试者不能或不愿意接受方案要求的血栓栓塞预防。
- [0345] (19) 受试者是怀孕、哺乳或母乳喂养的女性或预期在参与研究期间怀孕的女性。
- [0346] (20) 受试者已知患有慢性阻塞性肺病(COPD),其1秒用力呼气量(FEV1)为预期正常值的50%。请注意,疑似患有COPD的受试者需要进行用力呼气测试(FEV1),并且如果FEV1 < 预测正常值的50%,则必须排除这些受试者。
- [0347] (21) 受试者已接受先前的同种异体干细胞移植;或在登记之前12周内接受自体干细胞移植。
- [0348] (22) 受试者已知患有中度或重度持续性哮喘,或当前患有任何类别的不受控制的哮喘。
- [0349] 关键功效评估概述
- [0350] • 骨髓瘤副蛋白
- [0351] • 血清免疫球蛋白
- [0352] • 血清游离轻链
- [0353] • 免疫固定
- [0354] • 校正的血清钙
- [0355] • 骨髓穿刺物(BMA)/骨髓活检物(BMB)
- [0356] • 溶骨病变的放射成像评估
- [0357] • 髓外浆细胞瘤(EMP)评估
- [0358] • 东部合作肿瘤小组(ECOG)表现状态
- [0359] 关键安全性评估概述
- [0360] 关键安全性评估概述
- [0361] • 不良事件(AE),包括特别关注的AE(AESI),其中包括第二原发性恶性肿瘤
- [0362] • 完整身体检查,包括生命体征和静脉血栓栓塞(VTE)监测
- [0363] • 临床实验室评估(血液学、血清化学、尿液分析)
- [0364] • 肾功能评估
- [0365] • 胰腺功能评估(化学小组的一部分)
- [0366] • 如果有临床指征,进行眼科评估
- [0367] • 12导联心电图
- [0368] • 妊娠测试/咨询
- [0369] • 伴随用药和手术
- [0370] 药代动力学评估概述
- [0371] 将要求受试者作为主要研究的参与者参加稀疏PK采样。将分配其他受试者子集参加密集的PK样品收集。将收集密集和稀疏的PK样品,以评估血浆中的化合物A-S并且适当时

评估其R-对映异构体化合物A-R。

[0372] 稀疏PK采样:将在以下时间点在接受者中收集药代动力学血液样品:

[0373] • 第1-4周期第8、15天:每次访问一份给药前样品。

[0374] 密集PK采样:除了稀疏PK采样以外,还将在每个剂量水平的约1名受试者中频繁采集PK血液样品。样品将在以下时间点收集:

[0375] • 第1周期第8天:施用化合物A-S之后2、4-8之间和24小时(±5小时)之间。

[0376] 在每个时间点,将收集约3mL血液。

[0377] 统计学方法

[0378] 本研究的第1部分的主要目的是确定患有RRMM的受试者中化合物A与地塞米松和达雷木单抗的组合的MTD/RP2D。安全性终点诸如剂量限制毒性(DLT)、治疗紧急不良事件(AE)、严重AE(SAE)和特别关注的AE(AESI)将按剂量水平进行汇总。

[0379] 实施例2:化合物A-S、达雷木单抗以及化合物A-S与达雷木单抗的组合对MM细胞系H929的作用

[0380] 来自健康供体的活外周血单核细胞(PBMC)由获自纽约州血液中心的血沉棕黄层(白细胞)制备。简言之,将健康的供体样品用1X PBS+2%FBS 1:1稀释,在50mL锥形管中在15mL Ficoll上分层,并在室温下以450g离心35分钟。倾析富集的细胞层,用PBS洗涤并与RBC裂解缓冲液一起孵育5分钟。然后将PBMC样品以1200RPM离心5分钟,并且然后以 30×10^6 个细胞/mL重悬于含有10%FBS的RPMI中。通过向组织培养板中加入20ml/板1xPBS和3 μ g/ml OKT-3来制备OKT-3包被的组织培养板,在37°C下孵育4小时并用1xPBS洗涤两次。

[0381] 通过以 5×10^5 个细胞/ml接种在6孔板中来制备H929多发性骨髓瘤细胞,并用DMSO、0.1 μ g/ml达雷木单抗、0.008 μ M化合物A-S或0.1 μ g/ml达雷木单抗与0.008 μ M化合物A-S的组合处理72小时。将先前制备的活PBMC以 2×10^6 个细胞/ml接种在OKT-3包被的板中,并用DMSO、0.1 μ g/ml达雷木单抗、0.008 μ M化合物A-S或0.1 μ g/ml达雷木单抗与0.008 μ M化合物A-S的组合处理72小时。72小时后,将H929细胞在37°C下用CFSE(200nM)染色3分钟,并以 1×10^6 个细胞/ml重悬于含有10%FBS的RPMI培养基中。将活PBMC在RPMI中以1x洗涤,以除去药物,然后共培养并以 4×10^6 个细胞/ml重悬于含有10%FBS的RPMI中。然后将细胞培养物以4:1的PBMC与H929比率混合4小时。然后将细胞离心,用1xPBS洗涤,并在室温下用AnninV和To-Pro3染色10分钟。随后通过在CFSE阳性细胞上流式细胞术来分析细胞凋亡。图1A描述了DMSO、0.1 μ g/ml达雷木单抗、0.008 μ M化合物A-S或0.1 μ g/ml达雷木单抗与0.008 μ M化合物A-S的组合对细胞活力的作用。

[0382] 将MM1.S细胞在标准条件(Bjorklund C等人,Blood Cancer J.2015;5:e354)下培养,并用DMSO、0.1 μ g/ml达雷木单抗、0.008 μ M化合物A-S或0.1 μ g/ml达雷木单抗与0.008 μ M化合物A-S的组合处理72小时。随后通过在CFSE阳性细胞上流式细胞术来分析细胞凋亡。图1B描绘了DMSO、0.1 μ g/ml达雷木单抗、0.008 μ M化合物A-S或0.1 μ g/ml达雷木单抗与0.008 μ M化合物A-S的组合对细胞活力的作用。

[0383] 用化合物A-S和达雷木单抗组合处理H929和U266多发性骨髓瘤细胞之后,在补体依赖性细胞毒性(CDC)测定中观察到协同抗骨髓瘤细胞活性。图2描绘了CDC测定的结果,其显示通过Chou-Talalay方法得到的化合物A-S与达雷木单抗在H929细胞中的协同抗增殖活性,其中组合指数(CI)小于1表示协同作用。

[0384] 提供以上阐述的实施例来向本领域普通技术人员提供关于如何制造和使用所要求保护的实施方案的完整的公开内容和描述,并且无意限制本文公开的内容的范围。对于本领域技术人员显而易见的修改意图落入所附权利要求的范围内。在本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请以引用的方式并入本文,其程度如同明确地且单独地指示每篇此类出版物、专利或专利申请以引用的方式并入本文。

化合物A-S和达雷木单抗在PBMC-H929共培养物
(供体1)中对H929细胞杀伤的作用

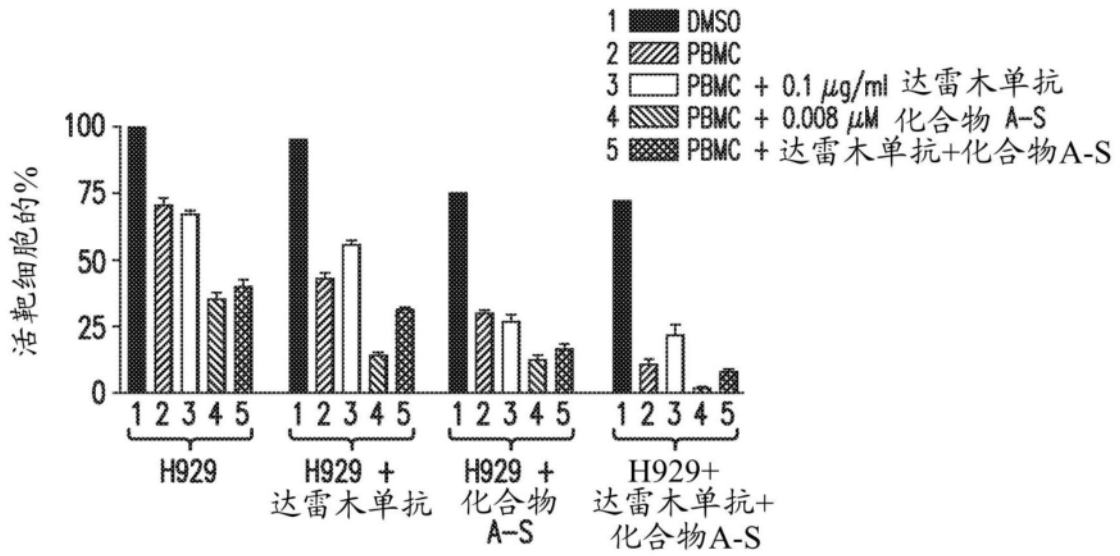


图1A

化合物A-S和达雷木单抗在PMBC-MM1.S共培养物中
对MM1.S细胞杀伤的作用

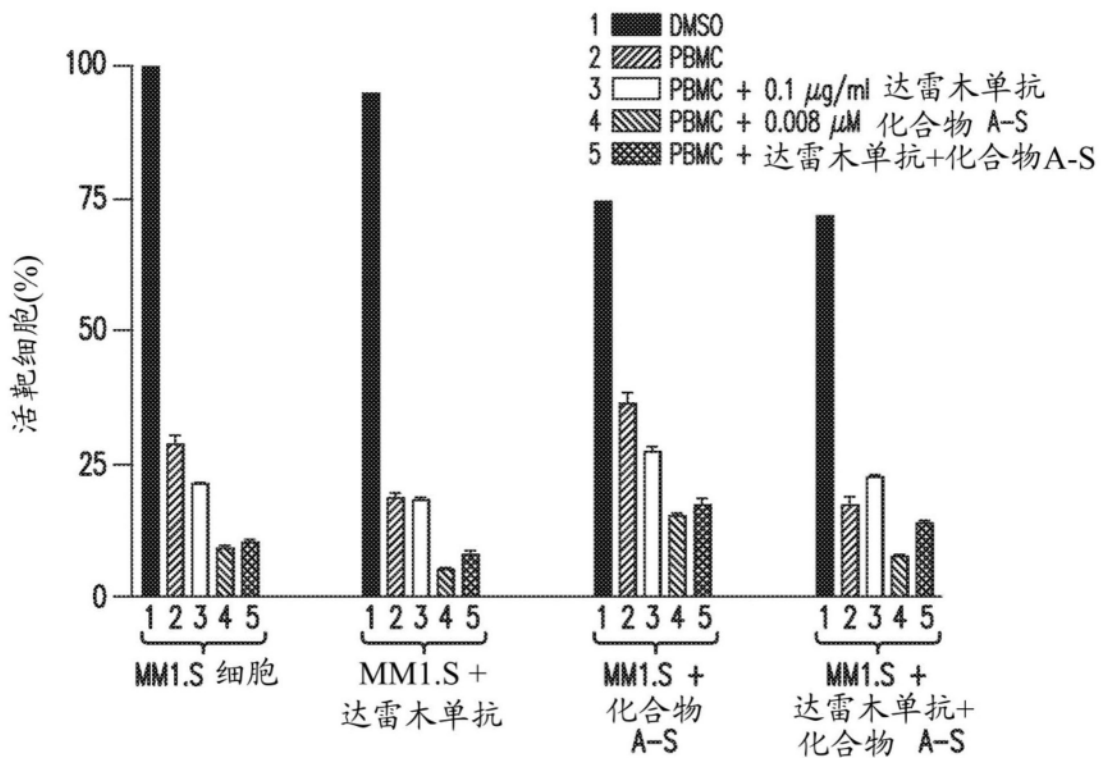
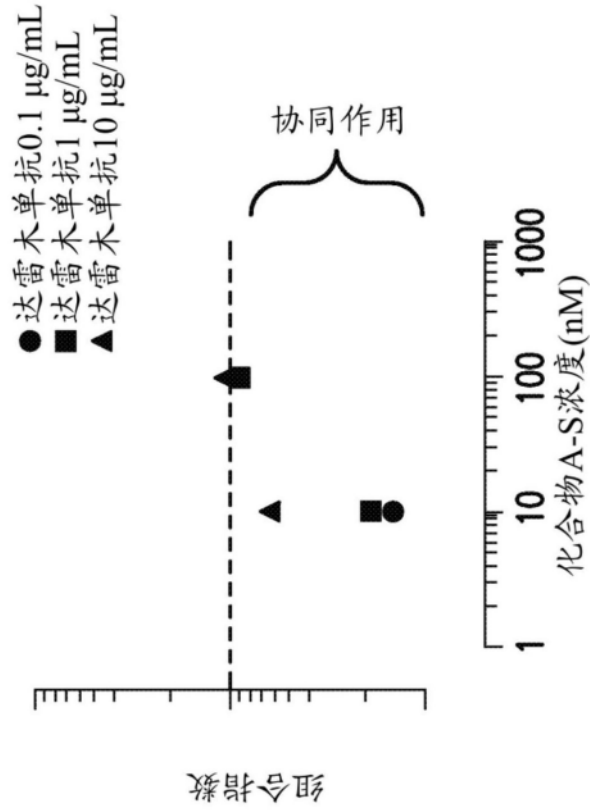


图1B

化合物A-S和达雷木单抗对H929细胞的协同作用



化合物A-S和达雷木单抗对H929细胞的作用

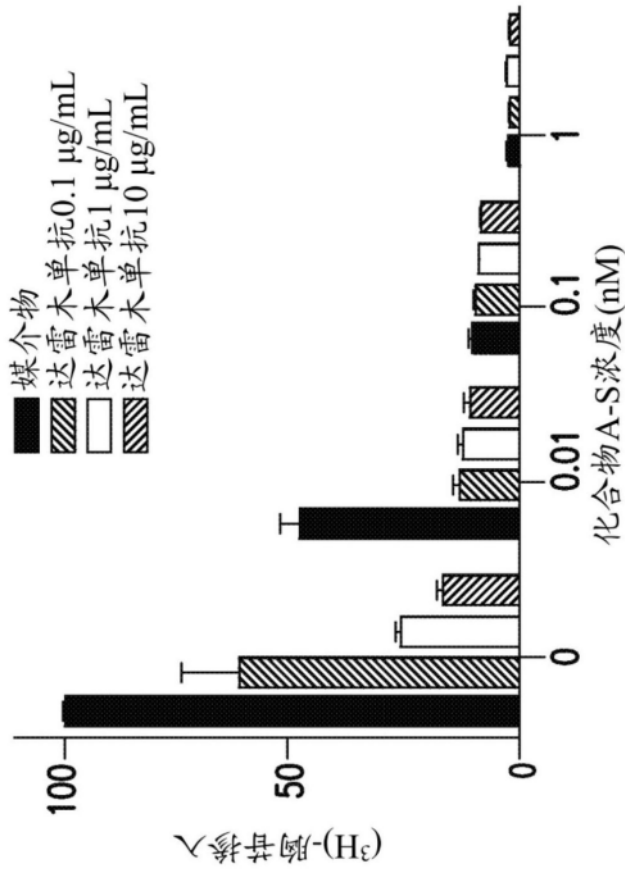


图2