



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113347974 A

(43) 申请公布日 2021.09.03

(21) 申请号 201980090422.3

(22) 申请日 2019.12.30

(30) 优先权数据

62/787,034 2018.12.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/068924 2019.12.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/142422 EN 2020.07.09

(71) 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 罗威娜·费尔南德斯·乔德里

威拉德·福斯 许哲雄

阿莫勒·蒙吉卡尔 樸俞

(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 贺淑东

(51) Int.Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

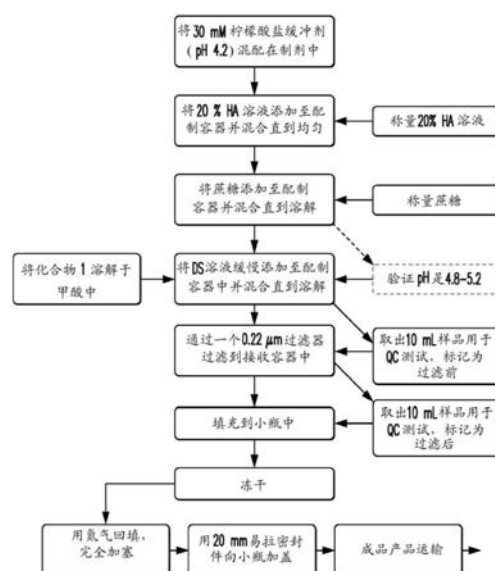
权利要求书5页 说明书135页 附图28页

(54) 发明名称

2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的组合物和使用方法

(57) 摘要

本文提供了2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的制剂和使用方法。



1. 一种制剂,所述制剂包含:基于所述制剂的总重量,约1%至1.3%的量的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,约9%至12%的量的柠檬酸盐缓冲剂和约85%至90%的量的甘露醇。

2. 如权利要求1所述的制剂,所述制剂包含:基于所述制剂的总重量,约1.0%的量的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。

3. 如权利要求1或2所述的制剂,所述制剂包含基于所述制剂的总重量,约10.63%的量的柠檬酸盐缓冲剂。

4. 如权利要求1-3任一项所述的制剂,其中所述柠檬酸盐缓冲剂包含柠檬酸一水合物和柠檬酸钠二水合物。

5. 如权利要求1-4任一项所述的制剂,所述制剂包含基于所述制剂的总重量,约88%的量的甘露醇。

6. 如权利要求1-5任一项所述的制剂,所述制剂包含基于所述制剂的总重量,约1.0%的量的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,约10.63%的量的柠檬酸盐缓冲剂和约88%的量的甘露醇。

7. 如权利要求1所述的制剂,所述制剂包含1mg 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺、5.24mg柠檬酸一水合物、4.4mg柠檬酸钠二水合物和80mg甘露醇。

8. 一种制剂,所述制剂包含:2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,柠檬酸盐缓冲剂、人白蛋白和蔗糖。

9. 如权利要求8所述的制剂,所述制剂包含约0.03%至约0.25%的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,约30.00%至90.00%的人白蛋白、约20.00%至60.00%的蔗糖和约1.00%至8.00%的柠檬酸。

10. 如权利要求8或9所述的制剂,所述制剂还包含约1%至9%的氯化钠。

11. 如权利要求8-10任一项所述的制剂,所述制剂还包含约0.5%至2.5%的N乙酰色氨酸钠。

12. 如权利要求8-11任一项所述的制剂,所述制剂还包含约0.3%至1.2%的辛酸钠。

13. 如权利要求8-12任一项所述的制剂,所述制剂包含约0.03%至约0.05%的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶

剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,约38.00%至47.00%的人白蛋白、约45.00%至55.00%的蔗糖和约3.00%至4.00%的柠檬酸。

14.如权利要求8-13任一项所述的制剂,所述制剂包含约0.042%的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,约42.29%的人白蛋白、约50.75%的蔗糖、约3.66%的柠檬酸、约1.79%的氯化钠、约0.91%的N-乙酰色氨酸钠和约0.56%的辛酸钠。

15.一种制剂,所述制剂包含:2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,柠檬酸盐缓冲剂、人白蛋白、海藻糖和甘露醇。

16.如权利要求15所述的制剂,所述制剂包含基于所述制剂的总重量,约0.08%至0.12%的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,约40.00%至55.00%的人白蛋白、约10.00%至25.00%的海藻糖、约15%至30%的甘露醇、约3.00%至4.50%的柠檬酸、约1.50%至2.50%的氯化钠、约0.80%至1.50%的N-乙酰色氨酸钠、约0.50%至1.00%的辛酸钠、约0.30%至0.50%的甲酸和约0.20%至0.60%的乙酸。

17.如权利要求16所述的制剂,所述制剂包含基于所述制剂的总重量,约0.1%的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,约50.79%的人白蛋白、约20.32%的海藻糖、约20.32%的甘露醇、约3.90%的柠檬酸、约2.15%的氯化钠、约1.09%的N-乙酰色氨酸钠、约0.68%的辛酸钠、约0.46%的甲酸和约0.20%的乙酸。

18.如权利要求1-17任一项所述的制剂,所述制剂包含(2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺)。

19.如权利要求1-6任一项所述的制剂,其中所述制剂为还包含稀释剂的水性制剂。

20.如权利要求19所述的制剂,其中所述稀释剂包含PEG400、乙醇和注射用水。

21.如权利要求20所述的制剂,其中所述稀释剂包含50:10:40体积比的PEG400、乙醇和注射用水。

22.如权利要求19-21任一项所述的制剂,所述制剂包含约0.1mg/mL的量的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。

23.如权利要求19-22任一项所述的制剂,所述制剂包含约0.1mg/mL的量的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物,8.0mg/mL的量的甘露醇、约0.52mg/mL的量的柠檬酸一水合物和约0.44mg/mL的量的柠檬酸钠二水合物。

24. 如权利要求19-23任一项所述的制剂,其中所述制剂具有在约4至5的范围内的pH。
25. 如权利要求8-14任一项所述的制剂,其中所述制剂为还包含稀释剂的水性制剂。
26. 如权利要求25所述的制剂,其中所述稀释剂包含水。
27. 如权利要求15-17任一项所述的制剂,其中所述制剂为还包含稀释剂的水性制剂。
28. 如权利要求27所述的制剂,其中所述稀释剂包含水。
29. 一种小瓶,所述小瓶包含如权利要求1-28任一项所述的制剂。
30. 一种治疗哺乳动物的癌症的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物施用如权利要求1-28任一项所述的制剂。
31. 如权利要求30所述的方法,其中所述方法包括静脉内施用如权利要求19至28中任一项所述的水性制剂。
32. 如权利要求30或31所述的方法,其中所述癌症为白血病。
33. 如权利要求32所述的方法,其中所述白血病为慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病或急性骨髓性白血病。
34. 如权利要求32或33所述的方法,其中所述白血病为急性骨髓性白血病。
35. 如权利要求32-34任一项所述的方法,其中所述白血病为复发性的、难治性的或耐药性的。
36. 如权利要求32-35任一项所述的方法,所述方法还包括施用治疗有效量的另一种第二活性剂或支持性护理疗法。
37. 如权利要求36所述的方法,其中所述另一种第二活性剂为与癌症抗原、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、皮质类固醇或其药理学活性突变体或衍生物特异性地结合的治疗性抗体。
38. 如权利要求37所述的方法,其中所述第二活性剂选自糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、SMG1抑制剂、BH3模拟物和拓扑异构酶抑制剂。
39. 一种治疗哺乳动物的骨髓增生性肿瘤的方法,其中所述方法包括施用如权利要求1-28任一项所述的制剂。
40. 如权利要求39所述的方法,所述方法还包括施用JAK抑制剂。
41. 一种治疗哺乳动物的选自乳腺癌、神经内分泌肿瘤和肾细胞癌的癌症的方法,其中所述方法包括施用如权利要求1-28任一项所述的制剂。
42. 如权利要求41所述的方法,所述方法还包括向所述哺乳动物施用选自依维莫司、替西罗莫司、1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的第二剂。
43. 一种治疗哺乳动物的白血病的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物施用如权利要求1-28任一项所述的制剂与IDH2抑制剂的组合,其中所述白血病的特征在于存在IDH2的突变型等位基因。
44. 如权利要求43所述的方法,其中所述IDH2抑制剂为恩西地平或6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N²-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。
45. 如权利要求43或44所述的方法,其中所述白血病为急性骨髓性白血病,其特征为存

在IDH2的突变型等位基因。

46. 如权利要求43-45任一项所述的方法,其中所述白血病为复发性的、难治性的或耐药性的。

47. 如权利要求1-28任一项所述的制剂,所述制剂用作药物。

48. 如权利要求1-28任一项所述的制剂,所述制剂用于治疗哺乳动物的癌症的方法中。

49. 如权利要求48使用的所述制剂,其中所述方法包括静脉内施用如权利要求19至28中任一项所述的水性制剂。

50. 如权利要求48或49使用的所述制剂,其中所述癌症为白血病。

51. 如权利要求50使用的所述制剂,其中所述白血病为慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病或急性骨髓性白血病。

52. 如权利要求48至51任一项使用的所述制剂,其中所述方法还包括施用治疗有效量的第二活性剂或支持性护理疗法。

53. 如权利要求52使用的所述制剂,其中所述第二活性剂为与癌症抗原、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、皮质类固醇或其药理学活性突变体或衍生物特异性地结合的治疗性抗体。

54. 如权利要求53使用的所述制剂,其中施用至所述哺乳动物的所述第二活性剂选自糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、SMG1抑制剂、BH3模拟物和拓扑异构酶抑制剂。

55. 如权利要求54使用的所述制剂,其中所述第二活性剂选自普拉地内酯B、氯-N,N-二乙基-5-((4-(2-(4-(3-甲基脒基)苯基)吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺(化合物Ii)、维奈妥拉、拓扑替康和依维莫司。

56. 如权利要求55使用的所述制剂,其中所述第二活性剂为JAK抑制剂。

57. 如权利要求56使用的所述制剂,其中所述JAK抑制剂选自托法替尼、莫洛替尼、菲戈替尼、得克替尼、巴瑞克替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。

58. 如权利要求54使用的所述制剂,其中所述第二活性剂为FLT3抑制剂。

59. 如权利要求58使用的所述制剂,其中所述FLT3抑制剂选自奎扎替尼、舒尼替尼、米哌妥林、培西达替尼、来他替尼、坦度替尼和克瑞兰尼。

60. 如权利要求59使用的所述制剂,其中所述第二活性剂为依维莫司。

61. 如权利要求59-60任一项使用的所述制剂,其中所述白血病为急性骨髓性白血病。

62. 如权利要求61使用的所述制剂,其中所述急性骨髓性白血病为复发性的、难治性的或耐药性的。

63. 如权利要求1-28任一项所述的制剂,所述制剂用于治疗哺乳动物的骨髓增生性肿瘤的方法中。

64. 如权利要求63使用的所述制剂,其中所述方法还包括向所述哺乳动物施用JAK抑制剂。

65. 如权利要求64使用的所述制剂,其中所述JAK抑制剂选自托法替尼、莫洛替尼、菲戈替尼、得克替尼、巴瑞克替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。

66. 如权利要求1-28任一项所述的制剂,所述制剂用于治疗哺乳动物的选自乳腺癌、神

经内分泌肿瘤和肾细胞癌的癌症的方法中,其中所述方法还包括向所述哺乳动物施用选自依维莫司、替西罗莫司、1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的第二活性剂。

67.如权利要求66使用的所述制剂,其中所述第二活性剂为依维莫司。

68.如权利要求1-28任一项所述的制剂,所述制剂用于治疗哺乳动物的白血病的方案中,其中所述方法还包括向所述哺乳动物施用IDH2抑制剂,并且其中所述白血病的特征在于存在IDH2的突变型等位基因。

69.如权利要求68使用的所述制剂,其中所述IDH2抑制剂为恩西地平或6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N²-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

70.如权利要求69使用的所述制剂,其中所述白血病为急性骨髓性白血病,其特征为存在IDH2的突变型等位基因。

71.如权利要求70使用的所述制剂,其中所述白血病为复发性的、难治性的或耐药性的。

72.一种用于制备如权利要求1-7任一项所述的制剂的方法,所述方法包括:将甘露醇溶解于叔丁醇和柠檬酸盐缓冲剂中以获得缓冲溶液,以及将(2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺)溶解在所述缓冲溶液中形成药物溶液。

73.如权利要求72所述的方法,所述方法还包括冻干所述药物溶液以获得冻干制剂。

74.一种用于制备如权利要求8-14任一项所述的制剂的方法,所述方法包括:(i)将蔗糖和20%人白蛋白的混合物添加至水中的柠檬酸盐缓冲剂以获得蔗糖/人白蛋白溶液,以及(ii)将化合物1于甲酸中的溶液添加至所述蔗糖/人白蛋白溶液以获得药物溶液。

75.如权利要求74所述的方法,所述方法还包括:过滤所述药物溶液以获得经过滤的溶液,并且将所述经过滤的溶液冻干以获得冻干制剂。

76.一种用于制备如权利要求15-17任一项所述的制剂的方法,所述方法包括:(i)将海藻糖、甘露醇和20%人白蛋白的混合物添加至水中的柠檬酸盐缓冲剂以获得海藻糖/甘露醇/人白蛋白溶液,以及(ii)将化合物1于甲酸中的溶液添加至所述海藻糖/甘露醇/人白蛋白溶液以获得混合物,以及(iii)将乙酸添加至所述混合物以获得药物溶液。

77.如权利要求76所述的方法,所述方法还包括:过滤所述药物溶液以获得经过滤的溶液,并且将所述经过滤的溶液冻干以获得冻干制剂。

2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的组合物和使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2018年12月31日提交的美国临时申请第62/787,034号的权益,所述申请的公开内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 提供了2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的制剂和剂型。本文还提供了使用所述制剂和剂型用于治疗、控制和/或预防癌症的方法。因此,本文提供了用于治疗、控制和/或预防癌症的方法中的所述制剂和剂型。

背景技术

[0004] 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物已显示具有抗癌活性。所述化合物的示例性制剂公开于2018年6月29日提交的美国专利第10,052,315B2号和美国申请第16/024,581号中。

[0005] 对于用于治疗癌症的方法中的2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的其他制剂存在需要。

发明内容

[0006] 在本文的制剂和方法中使用的化合物1描述于美国专利第9,499,514号和国际公布第W0 2016/007848号中,所述专利各自的公开内容以引用的方式整体并入本文。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式A、多晶型物形式B、多晶型物形式C、多晶型物形式D、多晶型物形式E或非晶形形式。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式C。2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物在本文和美国专利第10,189,808号中进行了描述,所述专利的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0007] 在一个实施方案中,本文提供了包含化合物1和甘露醇的制剂。在一个实施方案中,本文提供了包含化合物1、甘露醇和柠檬酸盐缓冲剂的制剂。在一个实施方案中,本文提供了基于制剂的总重量,包含约1%至1.3%的量的化合物1、约9%至12%的量的柠檬酸盐

缓冲剂和约85%至90%的量的甘露醇的制剂。在一个实施方案中,柠檬酸盐缓冲剂包含柠檬酸一水合物和柠檬酸钠二水合物。

[0008] 在一个实施方案中,本文提供了基于制剂的总重量,包含约1%至1.3%的量的化合物1、约4%至7.5%的量的柠檬酸一水合物、约3%至5.5%的量的柠檬酸钠二水合物和约85%至90%的量的甘露醇的制剂。

[0009] 在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1和人白蛋白的制剂。在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1、人白蛋白和蔗糖的制剂。在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1、人白蛋白、蔗糖和甘露醇的制剂。在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1、人白蛋白、海藻糖和甘露醇的制剂。在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1、柠檬酸盐缓冲剂、人白蛋白和蔗糖的制剂。在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1、柠檬酸盐缓冲剂、人白蛋白、甘露醇和蔗糖的制剂。在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1、柠檬酸盐缓冲剂、人白蛋白和海藻糖的制剂。在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1、柠檬酸盐缓冲剂、人白蛋白、甘露醇和海藻糖的制剂。在一个实施方案中,所述柠檬酸盐缓冲剂包含无水柠檬酸和柠檬酸钠二水合物。

[0010] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括施用化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0011] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括施用化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0012] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的固体形式。在某些实施方案中,本文提供的制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的非晶形形式。

[0013] 在某些实施方案中,本文提供了包含本文提供的制剂的单位剂型。

[0014] 在一个方面,将含有治疗有效浓度的化合物1的制剂施用至表现出待治疗的疾病或病症的症状的个体。所述量可有效改善或消除所述疾病或病症的一种或多种症状。

[0015] 进一步提供了包括填充有所述药物组合物的一种或多种成分的一个或多个容器的药物包或药盒。任选地,与这样一个或多个容器相关联的可以由管理药物或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,所述公告反映所述机构针对人施用,对制造、使用或销售的许可。可用关于施用方式、药物施用顺序(例如,分开、依序或同时)等的信息标记所述包或药盒。

[0016] 在参考以下详细描述后,本文描述的主题的这些和其他方面将变得显而易见。

附图说明

[0017] 图1提供用于制备示例性制剂的流程图。

[0018] 图2提供人白蛋白制剂中化合物1(标记为API)的典型色谱图。

[0019] 图3提供人白蛋白制剂中化合物1中的相关杂质的典型色谱图。

[0020] 图4提供用标准热流 (10℃/min) 获得的差示扫描量热图,其示出实施例4的人白蛋白制剂的成核开始温度。

[0021] 图5提供用标准热流 (10℃/min) 获得的差示扫描量热图,其示出实施例4的制剂的玻璃化转变温度。

[0022] 图6提供用标准热流 (10℃/min) 获得的差示扫描量热图,其示出实施例4的制剂的融冰温度。

[0023] 图7提供用调制热流获得的差示扫描量热图,其示出实施例4的人白蛋白制剂的成核开始温度。

[0024] 图8提供用调制热流获得的差示扫描量热图,其示出实施例4的人白蛋白制剂的玻璃化转变温度。

[0025] 图9提供用调制热流获得的差示扫描量热图,其示出实施例4的人白蛋白制剂的融冰温度。

[0026] 图10提供用调制热流获得的差示扫描量热图,其示出5%人白蛋白的成核开始温度。

[0027] 图11提供用调制热流获得的差示扫描量热图,其示出5%人白蛋白的溶解曲线。

[0028] 图12提供用调制热流获得的差示扫描量热图,其示出5%人白蛋白的融冰温度。

[0029] 图13示出在不同温度和相对湿度下储存的制剂16的溶液中相关杂质随时间的增加。

[0030] 图14示出在不同温度和相对湿度下储存的制剂16的溶液中化合物1浓度随时间的下降。

[0031] 图15A-15F分别示出在40℃/75%相对湿度下储存8个月对制剂7-12中的化合物1浓度的影响。

[0032] 图16A、16B和16C分别示出在40℃/75%相对湿度下储存1年对制剂8、11和12中的化合物1浓度的影响。

[0033] 图17提供HPLC色谱图,其示出人白蛋白的单体、二聚体、低聚物和聚合物级分。

[0034] 图18A-18F分别示出在40℃/75%相对湿度下储存8个月对制剂7-12中就单体、二聚体、低聚物和聚合物级分而言的总人白蛋白浓度的影响。

[0035] 图19A、19B和19C分别示出在40℃/75%相对湿度下储存8个月对制剂8、11和12中就单体、二聚体、低聚物和聚合物级分而言的总人白蛋白浓度的影响。

[0036] 图20A、20B和20C提供化合物1在甲酸 (FA) 和乙酸 (AcOH) 混合物中的溶解度的图。

[0037] 图21提供制剂A、B、C和D的制备的流程图。

[0038] 图22提供样品制备示意图,以用于研究pH、填充体积和药物含量对制剂A、B、C和D的复原时间的影响。

[0039] 图23提供用于制备用于猴药代动力学研究的制剂19的流程图。

[0040] 图24提供制剂Ib和制剂19在猴中的药代动力学数据。

[0041] 图25提供用于制备大规模批次制剂24的流程图。

[0042] 发明详述

[0043] 定义

[0044] 通常,本文所用的命名法以及本文所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验

程序为本领域中熟知并且通常使用的那些。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语通常均具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的不同含义。一般来说,一个实施方案的技术教义可与本文提供的其他实施方案中所公开的技术教义相组合。

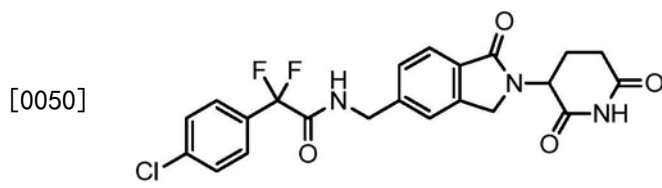
[0045] 词语“一个/种(a/an)”的使用在权利要求书和/或说明书中当结合术语“包含”使用时可指“一个(种)”,但它还与“一个(种)或多个(种)”、“至少一个(种)”以及“一个(种)或多于一个(种)”的意思一致。

[0046] 如本文所用,术语“包含”和“包括”可互换使用。术语“包含”和“包括”应被解释为指明所提及的所陈述特征或组分或其组的存在,但不排除其一种或多种特征或组分或其组的添加。此外,术语“包含”和“包括”旨在包括术语“由……组成”所涵盖的实例。因此,可使用术语“由……组成”代替术语“包含”和“包括”以提供本发明的更具体的实施方案。

[0047] 术语“由……组成”是指主题具有组成其的所述特征或组分的至少90%、95%、97%、98%或99%。在另一个实施方案中,术语“由……组成”将任何其他特征或组分排除于任何后续叙述的范围之外,除了对于要实现的技术效果不是必不可少的那些特征或组分。

[0048] 如本文所用,术语“或”将被解释为包含性的“或”,意指任何一个或任何组合。因此,“A、B或C”意指以下各项中的任一种:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。这种定义的例外将仅出现在元件、功能、步骤或动作的组合是以某种方式内在相互排斥时。例如,“治疗、预防或控制”或类似列表的意指:“治疗;预防;控制;治疗和预防;治疗和控制;预防和控制;治疗、预防和控制”。

[0049] 术语“化合物1”是指具有以下结构的“2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺”:



[0051] 及其立体异构体或立体异构体的混合物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或其多晶型物。在某些实施方案中,化合物1是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺及其互变异构体。在某些实施方案中,化合物1是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物,如形式A、B、C、D或E或它们的混合物。在某些实施方案中,化合物1是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式C。在某些实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的非晶形式。在一个实施方案中,立体异构体是对映异构体。

[0052] 除非另外具体说明,否则在化合物可采取替代的互变异构、区域异构和/或立体异构形式的情况下,所有替代异构体均意图涵盖在所要求保护的主题的范围内。例如,在化合物可具有两种互变异构形式之一的情况下,意图在本文中涵盖两种互变异构体。

[0053] 因此,本文的化合物可以是对映异构纯的,或者是立体异构体混合物或非对映异构体混合物。如本文所用并且除非另外指明,否则术语“立体异构纯”意指包含化合物的一种立体异构体且基本上不含所述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异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯组合物将基本上不含所述化合物的其他非对映异构体。典型的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,更优选大于约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,甚至更优选大于约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,并且最优选大于约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。如本文所用的立体异构纯化合物包含大于约80重量%的所述化合物的一种立体异构体,更优选大于约90重量%的所述化合物的一种立体异构体,甚至更优选大于约95重量%的所述化合物的一种立体异构体,并且最优选大于约97重量%的所述化合物的一种立体异构体。如本文所用并且除非另外指明,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、优选大于约70重量%、更优选大于约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外指明,否则术语“对映异构体纯的”意指具有一个手性中心的化合物的立体异构纯组合物。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。如本文所用,立体异构体或非对映异构体混合物是指包含化合物的多于一种立体异构体的组合物。化合物的典型立体异构体混合物包含约50重量%的所述化合物的一种立体异构体和约50重量%的所述化合物的其他立体异构体,或包含大于约50重量%的所述化合物的一种立体异构体和小于约50重量%的所述化合物的其他立体异构体,或包含大于约45重量%的所述化合物的一种立体异构体和小于约55重量%的所述化合物的其他立体异构体,或包含大于约40重量%的所述化合物的一种立体异构体和小于约60重量%的所述化合物的其他立体异构体,或包含大于约35重量%的所述化合物的一种立体异构体和小于约65重量%的所述化合物的其他立体异构体。

[0054] 还应注意,本文的化合物可含有在一个或多个原子处的非天然比例的原子同位素。例如,所述化合物可用放射性同位素放射性标记,例如像氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C),或者可以是同位素富集的,如用氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)。如本文所用,“同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指具有除所述原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。“同位素富集的”还可指含有至少一个原子的化合物,所述原子具有不同于所述原子的天然同位素组成之外的同位素组成。术语“同位素组成”是指对于给定原子存在的每种同位素的量。放射性标记和同位素富集的化合物可用作治疗剂,例如癌症治疗剂;研究试剂,例如结合测定试剂;以及诊断剂,例如体内成像剂。如本文所述的化合物1的所有同位素变型(无论是否具有放射性)都意图涵盖在本文提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中,提供了化合物1的同位素体,例如,同位素体是氘、碳-13和/或氮-15富集的化合物1。如本文所用,“氘化”是指其中至少一个氢(H)已被氘(用D或 ^2H 表示)替代的化合物,即所述化合物在至少一个位置富含氘。

[0055] 应理解,独立于立体异构或同位素组成,本文提及的每种化合物可以本文论述的任何药学上可接受的盐的形式提供。同样,应理解同位素组成可独立于本文中提及的每种化合物的立体异构组成而变化。此外,同位素组成虽然限于存在于相应化合物或其盐中的那些元素,但可另外独立于相应化合物的药学上可接受的盐的选择而变化。

[0056] 如本文所用,API是指化合物1。在某些实施方案中,API是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺。

[0057] 如本文所用,除非另有说明,否则任何保护基团、氨基酸和其他化合物的缩写均符合其常用用法、公认的缩写或IUPAC-IUB生物化学命名委员会(参见Biochem.1972,11:942-944)。

[0058] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“冻干”是指从溶液中分离固体物质和/或除去溶剂的过程。在一些实施方案中,这可通过本领域技术人员已知的各种技术来实现,包括例如蒸发(例如,在真空下,例如通过冷冻干燥,和/或冷冻溶液并在真空或减压条件下蒸发冷冻的溶剂等。)

[0059] 如本文所用,“复原的水溶液”或“复原的水性组合物”或“复原的水性制剂”是指通过将本文提供的冻干制剂溶解于水性溶剂中而获得的水溶液。

[0060] 本文使用的术语“水性稀释剂”是指能够包含在肠胃外制剂中的水性液体。如果需要,此类水性稀释剂可包括例如水、盐水、1/2生理盐水或葡萄糖,以及通常作为肠胃外制剂的一部分发现的任何已知的辅助防腐剂或赋形剂。示例性水性稀释剂包括水、5%葡萄糖溶液等。

[0061] 如本文所用,“瘪塌温度”或“Tc”是指非晶形状态的材料衰减至不稳定点时的温度,其导致不完全干燥、复原稳定性不足和产品外观较差。

[0062] 如本文所用,“玻璃化转变”或“Tg”是指刚性、非晶形玻璃改变粘度以形成流动物质时的温度。Tg' 可通过差示扫描量热法来确定。

[0063] 如本文所用,“成核温度”或“Tnuc”是指开始冻结或冰晶形成时的温度。

[0064] 如本文所用,“共晶温度”或“Teu”是指结晶材料在初级干燥过程中可耐受而不损失结构的最大温度。

[0065] 如本文所用,并且除非另有指明,否则术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0066] 如本文所用,并且除非另有指明,否则表述“单位剂量”是指适合于待治疗受试者的制剂的物理离散单位(例如,对于单剂量);每个单位含有预定量的活性剂任选地连同药学上可接受的载体(其可以预定量提供),所述活性剂被选择以产生所需的治疗效果(应理解可能需要多个剂量来达到所需的或最佳的效果)。单位剂量可为例如一定体积的含有预定量的一种或多种治疗剂的液体(例如可接受的载体)、预定量的一种或多种呈固体形式的治疗剂、含有预定量的一种或多种治疗剂的持续释放制剂或药物递送装置等。应理解,除了一种或多种治疗剂外,单位剂量还可含有多种组分。例如,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、防腐剂等可如下文所述加以包括。然而,应理解的是,本公开的制剂的每日总用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平可取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所用具体活性化合物的活性;所用具体组合物;受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所用具体活性化合物的施用时间和排泄速率;治疗的持续时间;与所用一种或多种具体化合物组合或同时使用的药物和/或其它疗法;以及医学领域中熟知的类似因素。

[0067] 如本文所用,术语“固体形式”是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺或其立体异构体或立体异构体的混合

物、药学上可接受的盐、互变异构体、前药、同位素体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物的晶体形式或非晶形式或其混合物。

[0068] 如本文所用,除非另有说明,否则如本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括但不限于化合物1的酸性或碱性部分的盐。碱性部分能够与各种无机酸和有机酸形成多种多样的盐。可用于制备此类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐,例如,含有药理学上可接受的阴离子的盐的那些酸。合适的有机酸包括但不限于马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、醋酸、甲酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、油酸、丹宁酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、糖质酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸或双羟萘酸(例如,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸)。合适的无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸或硝酸。除以上提到的酸之外,包含胺部分的化合物可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本质上是酸性的化学部分能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。此类盐的实例为碱金属或碱土金属盐,并且特别是,钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐或铁盐。

[0069] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“溶剂合物”意指还包含化学计量或非化学计量的由分子内非共价力键合的溶剂的本文所提供的化合物或其盐。在溶剂为水的情况下,溶剂合物是水合物。

[0070] 如本文使用且除非另有指明,否则术语“前药”意指化合物的可以在生物条件(体外或体内)下水解、氧化或以其他方式反应以提供化合物的衍生物。前药的实例包括但不限于本文所述化合物(例如化合物1)的衍生物,其包括可生物水解部分诸如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰胺和生物可水解的磷酸酯类似物。

[0071] “药学上可接受的赋形剂”是指通过例如改变活性剂的稳定性或改变施用后受试者的吸收来有助于活性剂向受试者的施用的物质。药学上可接受的赋形剂通常对患者没有显著的不利毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的实例包括例如水、NaCl(包括盐溶液)、生理盐水溶液、1/2生理盐水、蔗糖、葡萄糖、膨胀剂、缓冲剂、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、醇、油、明胶、碳水化合物诸如直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷和色素等。本领域技术人员应认识到,本领域已知的其他药用赋形剂可用于本发明中并且包括在例如Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J., 和Quinn M.E., 第6版, The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009) 中列出的那些。术语“膨胀剂”和“缓冲剂”根据本领域内平常和普通的含义使用。

[0072] 如本文所用且除非另有指明,否则术语“约”,在结合组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比使用时,意指涵盖本领域普通技术人员所认识到的提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理作用等效的药理作用的剂量、量或重量百分比。具体地,术语“约”涵盖在指定剂量、量或重量百分比的30%、25%、20%、15%、10%或5%内的剂量、量或重量百分比。

[0073] 如本文所用且除非另有说明,术语“稳定的”在结合液体制剂或剂型使用时,意指制剂或剂型的活性成分在指定的时间量内保持溶解,并且不显著降解或聚结或以其他方式改变(例如,如通过例如HPLC测定)。在一些实施方案中,约70%或更多、约80%或更多或约90%或更多的化合物在指定时间段后保持溶解。稳定性也可以是指本文所述的药学上可接

受的赋形剂的相容性。因此,当本文所述的组合的药学上可接受的赋形剂和活性剂不降解或不以其他方式(例如,与其反应)改变本文所述活性剂的有效性或治疗价值时,则剂型可被认为是稳定的。

[0074] 如本文所用且除非另有说明,术语“稳定的”在结合固体制剂或剂型使用时,意指制剂或剂型的活性成分不显著降解、分解或以其他方式改变(例如,如通过例如HPLC测定)。在一些实施方案中,约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多或约98%或更多的活性成分在指定时间段后保持不变。稳定性也可以是指本文所述的药学上可接受的赋形剂的相容性。因此,当本文所述的组合的药学上可接受的赋形剂和活性剂不降解或不以其他方式(例如,与其反应)改变本文所述活性剂的有效性或治疗价值时,则剂型可被认为是稳定的。

[0075] 如本文所用,“施用(administer)”或“施用(administration)”是指将存在于身体外部的物质物理递送至受试者中的行为。施用包括本领域已知用于递送治疗剂的所有形式,包括但不限于局部、粘膜、注射、皮内、静脉内、肌肉内递送或本文所述或本领域已知的其他物理递送方法(例如将缓释装置诸如微渗透泵植入受试者;脂质体制剂;口腔;舌下;腭;牙龈;鼻;阴道;直肠;小动脉内;腹膜内;心室内;颅内;或透皮)。

[0076] “抗癌剂”是指抗代谢药(例如,5-氟-尿嘧啶、甲氨蝶呤、氟达拉滨)、抗微管剂(例如,长春花生物碱,如长春新碱、长春花碱;紫杉烷类,如紫杉醇、多西他赛)、烷化剂(例如,环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀、亚硝基脲类如双氯乙基亚硝基脲和羟基脲)、铂类剂(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、JM-216或沙铂、CI-973)、蒽环类药物(例如,阿霉素、柔红霉素)、抗肿瘤剂(例如,丝裂霉素、伊达比星、亚德里亚霉素、道诺霉素)、拓扑异构酶抑制剂(例如,依托泊苷、喜树碱)、抗血管生成剂(例如Sutent®、苹果酸舒尼替尼和贝伐单抗)或任何其他细胞毒性剂(雌莫司汀磷酸盐、泼尼莫司汀)、激素或激素激动剂、拮抗剂、部分激动剂或部分拮抗剂、激酶抑制剂、检查点抑制剂和放射治疗。

[0077] “共同施用”意指本文所述的化合物、组合物或剂在施用一种或多种另外的化合物、组合物或剂(包括例如抗癌剂)的同时、刚好在所述施用之前或刚好所述施用之后施用。共同施用意指包括单独地或组合地(多于一种化合物或剂)同时或依序地施用化合物、组合物或剂。共同施用包括同时、大致同时(例如,在彼此的约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次施用两种化合物、组合物或剂。因此,共同施用可包括在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用一种活性剂(例如,本文所述的化合物)。共同施用还可通过共同配制,例如,制备包括两种活性剂的单一剂型来实现。活性剂可单独配制。在这种情况下,将活性剂一起混合和包含在剂量单位的最终形式中。或者,如本文所述,共同施用可包括施用至少两种单独的活性剂(例如,化合物1和本文所述的第二活性剂)的两种单独的单位剂型。

[0078] 如本文所用,术语“每日”旨在意指治疗性化合物,如化合物1在一定时间段内每日施用一次或多于一次。术语“连续”旨在意指治疗性化合物如化合物1在至少10天至52周的无中断期内每日施用。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1的间歇施用是每周施用1至6天,以周期施用(例如,每日施用持续28天周期的连续1至10天,然后是停药期,即对于28天周期的剩余时间不施用;或每日施用持续连续二至八周,然后是停药期,即至多一周不施用),或隔日施用。如本文所用,术语“周期性”是指治疗性化合物如化合物1每日或连续施用,但具有停药期。

[0079] “周期性疗法”是指包括如本文所述的施用期和如本文所述的停药期的方案或疗法。

[0080] 如本文所用的术语“施用期”是指受试者连续或主动施用本文所述的化合物或组合物的时间段。

[0081] 如本文所用的术语“停药期”是指一段时间,通常在施用期之后,其中受试者未施用本文所述的化合物或组合物(例如治疗中止)。在某些实施方案中,“停药期”是指不向受试者施用单一剂或中止使用特定化合物的治疗的时间段。在此类实施方案中,可向受试者施用第二治疗剂(例如,与在先前施用期中施用的化合物或组合物不同的剂)。

[0082] “有效量”是足以实现施用效果(例如,治疗疾病或减少疾病或病状的一种或多种症状)的量。因此,向受试者施用本文所述化合物的“量”是指施用的“量有效”实现所需的治疗结果。因此,出于本文的目的,本文所述的化合物的“治疗有效量”是通过本领域已知的此类考虑来确定的。术语本文所述的组合物的“治疗有效量”是指组合物在施用时足以治疗本文所述的疾病(例如,癌症,例如AML、MDS、MPN或实体瘤)的一种或多种症状的量。本文所述的化合物的施用可根据例如像个体的疾病状态、年龄、性别和体重等因素来确定。治疗有效量还指化合物1的任何毒性或有害作用被治疗有益作用所超过。

[0083] 如本文所用,并且除非另有指明,否则术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指疾病或病症或与疾病或病症相关的一种或多种症状的根除或改善。在某些实施方案中,所述术语是指使由于向患有疾病或病症的患者施用一种或多种预防剂或治疗剂而使这种疾病或病症的传播或恶化最小化。在一些实施方案中,所述术语是指在特定疾病的症状发作后,在有或没有其他额外活性剂的情况下施用本文提供的化合物。在一个实施方案中,疾病是白血病,包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病或急性成髓细胞性白血病(AML)。在一个实施方案中,白血病可以是对至少一种抗癌疗法而言复发性的、难治性的或对至少一种抗癌疗法具有抗性。在一个实施方案中,疾病是AML,包括本文论述的AML的亚型。在一个实施方案中,疾病是骨髓增生异常综合征MDS,包括本文论述的MDS的亚型。

[0084] 如本文所用且除非另有指明,否则术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(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,特别是对处于本文提供的疾病或病症的风险中的患者,在有或没有其他额外活性化合物的情况下用本文提供的化合物治疗或施用本文提供的化合物。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,具有疾病家族史的患者尤其是预防方案的候选者。此外,具有症状复发史的患者也是预防的潜在候选者。在此方面,术语“预防”可与术语“预防性治疗”互换使用。在一个实施方案中,疾病是白血病,包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病和急性成髓细胞性白血病。在一个实施方案中,白血病可以是对至少一种抗癌疗法而言复发性的、难治性的或对至少一种抗癌疗法具有抗性。在一个实施方案中,疾病是AML,包括本文论述的AML的亚型。在一个实施方案中,疾病是MDS,包括本文论述的MDS的亚型。

[0085] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“控制(manage)”、“控制(managing)”和“控

制(management)”是指预防疾病或病症或其一种或多种症状,减缓疾病或病症或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。通常,患者从预防和/或治疗剂获得的有益作用不会导致疾病或病症的治愈。在此方面,术语“控制”包括治疗曾经患有特定疾病的患者以试图预防或最小化疾病的复发,或延长保持缓解的时间。在一个实施方案中,疾病是白血病,包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病和急性成髓细胞性白血病。在一个实施方案中,白血病可以是对至少一种抗癌疗法而言复发性的、难治性的或对至少一种抗癌疗法具有抗性。在一个实施方案中,疾病是AML,包括本文论述的AML的亚型。在一个实施方案中,疾病是MDS,包括本文论述的MDS的亚型。

[0086] 如本文所用,“诱导疗法”是指针对疾病给予的第一治疗,或旨在诱导疾病如癌症的完全缓解而给予的第一治疗。当单独使用时,诱导疗法是公认为最佳可用治疗的疗法。例如,AML的诱导疗法包括用阿糖胞苷治疗7天加上用蒽环类药物如柔红霉素或伊达比星治疗3天。如果检测到残留白血病,则用另一种化学疗法疗程治疗患者,称为再诱导。如果患者在诱导疗法后完全缓解,则给予另外的巩固和/或维持疗法,以延长缓解时间或潜在地治愈患者。

[0087] 如本文所用,“巩固疗法”是指首次实现缓解后针对疾病给予的治疗。例如,针对癌症的巩固疗法是在初始疗法后癌症消失后给予的治疗。巩固疗法可包括放射疗法、干细胞移植或用癌症药物疗法的治疗。巩固疗法也被称为强化疗法和缓解后疗法。

[0088] 如本文所用,“维持疗法”是指在实现缓解或最佳响应后针对疾病给予的治疗,以预防或延迟复发。维持疗法可包括化学疗法、激素疗法或靶向疗法。

[0089] 如本文所用的“缓解”是癌症,例如多发性骨髓瘤的体征和症状的减少或消失。在部分缓解期间,癌症的一些但并非全部体征和症状消失。在完全缓解期间,癌症的所有体征和症状都消失,但是癌症仍可能在体内。

[0090] 术语“受试者”、“患者”,“有需要的受试者”和“有需要的患者”在本文中可互换使用,并且是指罹患可通过施用本文所述的组合物治疗的本文所述疾病中的一种或多种(例如,AML)的活生物体。生物体的非限制性实例包括人、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、牛、鹿和其他非哺乳动物。在实施方案中,受试者为人。人受试者可在约1岁至约100岁之间。在实施方案中,本文的受试者可根据所治疗的疾病来表征(例如“AML受试者”、“癌症受试者”或“白血病受试者”)。

[0091] 如本文所用,术语“肿瘤”是指无论恶性还是良性的所有赘生性细胞生长和增殖、以及所有癌前期与癌性细胞和组织。如本文所用,“赘生性”是指任何形式的失调或不受调控的细胞生长(无论是恶性的还是良性的),从而导致异常组织生长。因此,“赘生性细胞”包括具有失调或不受调控的细胞生长的恶性和良性细胞。

[0092] 如本文所用,“血液系统恶性肿瘤”是指身体造血和免疫系统——骨髓和淋巴组织的癌症。此类癌症包括白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病(也称为霍奇金淋巴瘤)和骨髓瘤。在一个实施方案中,骨髓瘤是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,白血病是例如急性髓细胞性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、成人T细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病、骨髓增生异常、骨髓增生性病症或骨髓增生性肿瘤(MPN)、慢性髓细胞性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、人嗜淋巴细胞性病毒1型(HTLV 1)白血病、肥大细胞增多症或B细胞急性成淋巴细胞性白血病。在一些实施方案中,

淋巴瘤是例如弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、B细胞成免疫细胞性淋巴瘤、小非分裂细胞淋巴瘤、人嗜淋巴细胞性病毒1型 (HTLV-1) 白血病/淋巴瘤、成人T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤 (PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、霍奇金淋巴瘤 (HL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、AIDS相关淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、转化淋巴瘤、原发性纵隔 (胸腺) 大B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、Richter 转化、结节性边缘区淋巴瘤或ALK阳性大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中,血液癌症是惰性淋巴瘤,包括例如DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。在一个实施方案中,血液恶性肿瘤是AML。在另一个实施方案中,血液恶性肿瘤是MDS。

[0093] 术语“白血病”是指造血组织的恶性赘生物。白血病包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病和急性成髓细胞性白血病。白血病可以是对至少一种抗癌疗法而言复发性的、难治性的或对至少一种抗癌疗法具有抗性。

[0094] 在一个实施方案中,受试者患有AML,包括例如以下AML亚型。术语“急性髓细胞性或骨髓性白血病”是指以骨髓中主要未分化或微分化骨髓细胞的增殖和累积为特征的血液系统疾患,并且包括按FAB (法国、美国、英国) 或WHO分类系统分类的亚型。如本文所述,AML包括基于FAB分类的以下亚型:M0 (微分化型AML);M1 (最小成熟的AML);M2 (成熟的AML);M3 (急性早幼粒细胞白血病);M4 (急性粒单核细胞白血病);M4 (嗜酸性粒细胞

[0095] 急性粒单核细胞白血病伴嗜酸性粒细胞增多症);M5 (急性单核细胞白血病);M6 (急性红白血病);和M7 (急性成巨核细胞性白血病)。如本文所述,AML包括基于WHO分类的以下亚型:伴有复发性遗传异常的AML (伴有染色体8与21之间的易位的AML);伴有染色体16的易位或倒位的AML;伴有染色体9与11之间的易位的AML;伴有染色体15与17之间的易位的APL (M3);伴有染色体6与9之间的易位的AML;伴有染色体3的易位或倒位的AML;伴有染色体1与22之间的易位的AML (成巨核细胞性);伴有骨髓增生异常相关变化的AML;与先前化学疗法或放射相关的AML (烷化剂相关的AML;拓扑异构酶II抑制剂相关的AML);未另外分类的AML (不属于上述类别的AML,即微分化型AML (M0);最小成熟的AML (M1);成熟的AML (M2);急性粒单核细胞白血病 (M4);急性单核细胞白血病 (M5);急性红白血病 (M6);急性成巨核细胞性白血病 (M7);急性嗜碱粒细胞白血病;伴有纤维化的急性全骨髓增生症);髓样肉瘤 (也称为粒细胞肉瘤、绿色瘤或髓外成髓细胞瘤);以及未分化和双表型急性白血病 (也称为混合表型急性白血病)。(参见<https://www.cancer.org/cancer/acute-myelo-id-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>,上次访问时间2017年5月25日)。

[0096] 在某些实施方案中,基于细胞遗传学的AML风险组如下所述:

[0097]

风险状况	细胞遗传学	分子异常 ^a
低风险	核心结合因子: inv(16) ^{b,c,d} 或 t(16;16) ^{b,c,d} 或 t(8;21) ^{b,d} 或 t(15;17) ^d	正常细胞遗传学: 在不存在 FLT3-ITD 或分离的双 等位基因 CEBPA 突变的情况下 的 NPM1 突变
中等风险	正常细胞遗传学 +8 单独 t(9;11) 其他未定义	具有 c-KIT 突变的核 心结合因子 ^b
高风险	复杂的(≥ 3 种克隆染色体异常) 单体核型 -5、5q-、-7、7q- 11q23-非 t(9;11) inv(3)、t(3;3) t(6;9) t(9;22) ^e	正常细胞遗传学: 具有 FLT3-ITD 突变 ^f TP53 突变

[0098] ^a此表中包含的分子异常反映了标准化商业实验室中可用的经验证测定的那些。

[0099] ^b新出现的数据表明,患者中具有t(8;21)和在较小程度上inv(16)的KIT突变的存在赋予更高的复发风险。这些患者被认为是中等风险的,并且如果可能,应考虑进行造血干细胞移植(HSCT)或临床试验。除了这些发现之外,其他细胞遗传学异常不会改变风险状态。

[0100] ^cPaschka P, 等人Blood 2013;121:170-177。

[0101] ^d除了这些发现之外的其他细胞遗传学异常不会改变更好的风险状态

[0102] ^e对于费城+急性骨髓性白血病(AML) t(9;22),在慢性骨髓性白血病(CML)中作为骨髓母细胞危象控制,并添加酪氨酸激酶抑制剂。

[0103] 在一个实施方案中,受试者患有MDS,包括例如MDS的以下亚型。术语“骨髓增生异常综合征”是指以血液的细胞组分(红细胞、白细胞(除淋巴细胞外)和血小板(或其祖细胞、巨核细胞))中的一种或多种的产生异常为特征的血液学病状。MDS中骨髓(BM)中的无效造

血和外周血细胞减少症在临床上表现为不同频率和严重程度的贫血、嗜中性粒细胞减少症和/或血小板减少症。贫血是最常见的实验室发现,并且其通常进展为红细胞(RBC)输注依赖。与血细胞减少症相关的其他不太常见的临床特征是感染和/或出血风险增加以及进展为急性骨髓性白血病(AML)的倾向(Catenacci,等人Blood Rev 2005;19:301-319)。

[0104] MDS包括以下病症:难治性贫血(RA)、伴有环形铁粒幼红细胞的RA(RARS)、伴有过量母细胞的RA(RAEB)、伴有多系发育异常的难治性血细胞减少症(RCMD)、伴有单系发育异常的难治性血细胞减少症(RCUD)、不可分类的骨髓增生异常综合征(MDS-U)、与分离的del(5q)染色体异常相关的骨髓增生异常综合征、治疗相关的骨髓肿瘤和慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)。如本文所用的MDS还包括极低风险、低风险、中等风险、高风险和极高风险MDS。在一些实施方案中,MDS是原发性或新发MDS。在其他实施方案中,MDS是继发性的。

[0105] 在某些实施方案中,MDS基于如下所述的MDS的世界卫生组织(WHO)分类进行分类:

[0106] MDS的WHO分类

[0107]

WHO 骨髓性肿瘤和急性白血病分类	发育异常发现	细胞减少症 ^a	PB 和 BM 发现和细胞遗传学
伴有单系发育异常的 MDS(MDS-SLD)	1	1 或 2	BM <5%, PB <1%, 无 Auer 棒 任何细胞遗传学, 除非满足伴有分离的 del(5q)的 MDS 的所有标准
伴有环形铁粒幼红细胞的 MDS(MDS-RS) ^b MDS-RS 和单系发育异常 MDS-RS 和多系发育异常	1 2 或 3	1 或 2 3	BM <5%, PB <1%, 无 Auer 棒 任何细胞遗传学, 除非满足伴有分离的 del(5q)的 MDS 的所有标准
伴有多系发育异常的 MDS(MDS-MLD)	2 或 3	1-3	BM <5%, PB <1%, 无 Auer 棒 任何细胞遗传学, 除非满足伴有分离的 del(5q)的 MDS 的所有标准
伴有过量母细胞的 MDS(MDS-EB)			
MDS-EB-1	0-3	1-3	BM 5%-9%或 PB 2%-4%, 无 Auer 棒 任何细胞遗传学
MDS-EB-2	0-3	1-3	BM 10%-19%或 PB 5%-19%或 Auer 棒 任何细胞遗传学
伴有分离的 del(5q)的 MDS	1-3	1-2	BM <5%, PB <1%, 无 Auer 棒 del(5q)单独或伴有 1 种另外异常, -7 或 del(7q)除外
MDS, 不可分类 (MDS-U)			
伴有 1%血液母细胞的 MDS-U	1-3	1-3	BM <5%, PB =1% ^c , 无 Auer 棒 任何细胞遗传学
伴有 SLD 和全血细胞减少症的 MDS-U	1	3	BM <5%, PB <1%, 无 Auer 棒 任何细胞遗传学
基于定义细胞遗传学异常的 MDS-U	0	1-3	BM <5%, PB <1%, 无 Auer 棒 定义 MDS 的异常 ^d

[0108] ^a血细胞减少定义为: 血红蛋白, <10g/dL, 血小板计数, <100x 10⁹/L; 和绝对嗜中性粒细胞计数, <1.8x 10⁹/L。极少数情况下, MDS可能会出现高于这些水平的轻度贫血或血小

板减少症。外周血单核细胞必须 $<1 \times 10^9/L$ 。

[0109] ^b根据定义,环状铁粒幼红细胞 $\geq 15\%$ 的病例具有明显的红细胞发育不良,并且被归类为MDS-RS-SLD。

[0110] ^c必须在至少2个不同的时刻记录1%PB母细胞。

[0111] ^d异常必须通过常规核型分析来证明,而不是通过FISH或测序来证明。在缺乏MDS的诊断形态学特征的情况下,+8、-Y、del (20q)的存在不被认为是定义MDS的。Arber,等人Blood 2016;127 (20):2391-2405,和Vardiman,等人Blood.2009;114 (5):937-51。

[0112] 如本文所用,“早幼粒细胞白血病”或“急性早幼粒细胞白血病”是指骨髓的恶性肿瘤,其中骨髓细胞系中成熟血细胞缺乏且存在过量称为早幼粒细胞的未成熟细胞。它通常以染色体15和17的区域交换为标志。

[0113] 如本文所用,“急性淋巴细胞性白血病(ALL)”,也称为“急性成淋巴细胞性白血病”,是指由早期非颗粒白细胞或淋巴细胞的异常生长和发育引起的恶性疾病。

[0114] 如本文所用,“T细胞白血病”是指其中称为T淋巴细胞或T细胞的淋巴系统的某些细胞为恶性的疾病。T细胞是通常能够攻击病毒感染的细胞、外来细胞和癌细胞并产生调控免疫应答的物质的白细胞。

[0115] 术语“复发”是指治疗后白血病缓解的患者具有骨髓中白血病细胞的回归和正常血细胞减少的情况。

[0116] 术语“难治性或耐药性”是指即使在强化治疗之后患者骨髓内仍具有残留白血病细胞的情况。

[0117] 术语“耐药性”是指疾病对某种或多种药物的治疗没有应答的情况。耐药性可以是固有的,这意味着所述疾病从未对特定的一种或多种药物产生应答,或者耐药性可以是获得性的,这意味着所述疾病停止对所述疾病先前已产生应答的特定一种或多种药物产生应答。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。

[0118] 如本文所用,并且除非另外指明,否则化合物的“治疗有效量”是足以在疾病或病症的治疗或控制中提供治疗益处或延迟或最小化与所述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意指提供治疗或控制疾病或病症的治疗性益处的单独地或与其他疗法组合的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病或病症的症状或起因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0119] 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意指提供预防疾病的预防性益处的单独地或与其他剂组合的治疗剂的量。术语“预防有效量”可涵盖改进总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0120] 如本文所用,ECOG状态是指东部肿瘤协作组(ECOG)行为状态(Oken M,等人Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.Am J Clin Oncol 1982;5 (6):649-655),如下文所示:

[0121]

评分	描述
0	完全活动，能够不受限制地继续所有疾病前行为
1	限制身体剧烈的活动，但能走动并能够进行轻松或久坐性质的工作，如轻松家务、办公室工作。
2	能走动且能够全部自理，但不能进行任何工作活动。达且约超过 50%的清醒时间。
3	只能进行有限的自理，局限于床或座椅超过 50%的清醒时间。
4	完全丧失能力。不能进行任何自理。完全局限于床或座椅
5	死亡

[0122] 在癌症的背景下，可通过疾病进展的抑制、肿瘤生长的抑制、原发性肿瘤的减少、肿瘤相关症状的缓解、肿瘤分泌因子的抑制、原发性或继发性肿瘤的出现延迟、原发性或继发性肿瘤的发展减缓、原发性或继发性肿瘤的发生率降低、疾病的继发效应的严重程度减慢或降低、肿瘤生长停止和肿瘤消退、增加的进展时间 (TTP)、增加的无进展存活 (PFS)、增加的总体存活 (OS) 等来评估治疗或抑制。如本文所用的OS是指从治疗开始直到任何原因死亡的时间。如本文所用的TTP是指从治疗开始直到肿瘤进展的时间；TTP不包括死亡。如本文所用的缓解时间 (TTR) 是指从治疗开始直到缓解，例如完全或部分缓解的时间。如本文所用，PFS表示从治疗开始直到肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施方案中，将使用卡普兰-迈耶估计来计算PFS速率。无事件存活期 (EFS) 是指从研究进入直到任何治疗失败 (包括疾病进展、由于任何原因治疗中止) 或死亡的时间。无复发生存活期 (RFS) 是指治疗结束后患者在没有任何癌症迹象或症状的情况下存活的时间长度。总体应答率 (ORR) 是指实现完全应答和部分应答的患者的百分比的总和。完全缓解率 (CRR) 是指达到完全缓解 (CR) 的患者的百分比。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。缓解持续时间是从实现缓解 (例如完全或部分缓解) 直到复发的时间。在极端情况下，完全抑制在本文中称为预防或化学预防。在此上下文中，术语“预防”包括完全预防临床上明显的癌症的发作或预防癌症的临床前明显阶段的发作。这种定义还意图涵盖预防转化为恶性细胞或阻止或逆转癌变前细胞进展为恶性细胞。这包括对处于发展癌症风险的人的预防性治疗。

[0123] 对于白血病，尤其是AML，可基于AML的国际工作组应答标准评估对治疗的应答 (Cheson等人J Clin Oncol 2003;21 (24) :4642-9) 。

[0124] 根据针对AML的IWG标准的血液学应答：

[0125]

应答标准	评估时间	嗜中性粒细胞(μL)	血小板(μL)	骨髓母细胞(%)	其他
早期治疗评估	治疗后 7 至 10 天	不适用	不适用	<5	
无形态学白血病状态	因方案变化	不适用	不适用	<5	流式细胞术 EMD
形态学 CR	因方案变化	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	<5	输注 EMD
细胞遗传学 CR(CRc)	因方案变化	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	<5	细胞遗传学-正常, EMD
分子 CR(CRm)	因方案变化	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	<5	分子— 阴性, EMD
形态学 CR, 伴有不完全血液恢复 (CRi)	因方案变化	符合 CR 的所有标准, 除残留嗜中性粒细胞减少症(<1,000/ μL)或血小板减少症(<100,000/ μL)外。			
部分缓解	因方案变化	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	降低 ≥ 50 , 从而导致 5 至 25	如果 Auer 棒阳性, 则母细胞 $\leq 5\%$
在 CR 后复发	因方案变化	不可归因于任何其它原因(例如, 在巩固治疗后的骨髓再生)的外周血中白血病母细胞的再现或骨髓中 $\geq 5\%$ 母细胞。			

[0126] 关键字:CR=完全缓解;EMD=髓外疾病;IWG=国际工作组;NA=不适用。

[0127] 淋巴瘤的治疗可以通过NHL的国际研讨会标准(IWC)进行评估(参见Cheson BD,等人J.Clin.Oncol:2007:(25) 579-586),使用以下所示的应答和终点定义:

[0128]

应答	定义	结节肿块	脾, 肝	骨髓
CR	疾病的所有迹象都消失	(a) 在治疗前 FDG 渴求或 PET 阳性; 如果 PET 阴性则允许任何大小的肿块 (b) 可变 FDG 渴求或 PET 阴性; 在 CT 上消退至正常大小	不可触及, 结节消失	重复活检时浸润清除; 如果通过形态学不确定, 则进行免疫组织化学应为阴性
PR	可测量的疾病消退且无新的部位	达 6 个最大显性肿块的 SPD 的 $\geq 50\%$ 降低; 没有其他结节的大小增加 (a) 在治疗前 FDG 渴求或 PET 阳性; 在先前累及部位处一个或多个 PET 阳性 (b) 可变 FDG-渴求或 PET 阴性; 在 CT 上消退	结节 SPD 的 $\geq 50\%$ 降低(对于最大横径的单个结节); 没有肝或脾的大小增加	如果在治疗前阳性则无关; 应指定细胞类型
SD	未能达到 CR/PR 或 PD	(a) 在治疗前 FDG 渴求或 PET 阳性; 在先前疾病部位 PET 阳性, 并且在 CT 或 PET 上无新部位 (b) 可变 FDG 渴求或 PET 阴性; 在 CT 上无先前病灶的大小的变化		
PD 或复发的疾病	任何新的病灶或先前累及部位从最低点增加 $\geq 50\%$	在任何轴上出现新病灶 ≥ 1.5 cm, 多于一个结节的 SPD 增加 $\geq 50\%$ 或在短轴上先前鉴定的结节 ≥ 1 cm 的最长直径增加 $\geq 50\%$ 如果在治疗前 FDG 渴求淋巴瘤或 PET 阳性则病灶 PET 阳性	任何先前病灶的 SPD 从最低点增加 $\geq 50\%$	新的或复发的累及

[0129] 缩写: CR, 完全缓解; FDG, [^{18}F] 氟脱氧葡萄糖; PET, 正电子发射断层摄影术; CT, 计算机断层摄影术; PR, 部分缓解; SPD, 直径乘积之和; SD, 稳定疾病; PD, 进行性疾病。

[0130]

终点	患者	定义	从.....测量的
原发性 总体存活 无进展存活	全部 全部	由于任何原因而死亡 由于任何原因而疾病进展或死亡	进入到研究中 进入到研究中
第二 无事件存活期	全部	治疗失败或由于任何原因而死亡	进入到研究中
进展时间	全部	进展时间或由于淋巴瘤死亡	进入到研究中
无疾病存活期	在 CR 中	复发时间或由于淋巴瘤死亡或治疗急性毒性	应答记录
应答持续时间	在 CR 或 PR 中	复发或进展时间	应答记录
淋巴瘤特异性存活	全部	由于淋巴瘤死亡的时间	进入到研究中
下一治疗的时间	全部	新治疗的时间	主要治疗结束

[0131] 缩写:CR:完全缓解;PR:部分缓解。

[0132] 在一个实施方案中,淋巴瘤的终点是临床益处的证据。临床益处可反映生活质量的改善,或患者症状、输注要求、频繁感染或其他参数的降低。在这一终点也可使用淋巴瘤相关症状再现或进展的时间。

[0133] CLL的治疗可通过CLL的国际研讨会指南(参见Hallek M,等人Blood,2008;(111) 12:5446-5456)使用其中所示的应答和终点定义进行评估,特别是:

[0134]

参数	CR	PR	PD
A 组			
淋巴结病 [†]	没有一个>1.5 cm	减少≥50%	增加≥50%
肝肿大	无	减少≥50%	增加≥0%
脾肿大	无	减少≥50%	增加≥0%
血液淋巴细胞	<4000/μL	从基线减少 ≥50%	相对于基线增加 ≥50%
骨髓 [‡]	正常细胞性, <30% 淋巴细胞, 无 B-淋 巴结节。细胞减少 骨髓定义 CRi(5.1.6) 。	骨髓浸润或 B- 淋巴结减少 50%	
B 组			
血小板计数	>100 000/μL	>100 000/μL 或 相对于基线增 加≥50%	继发于 CLL 从基线 减少≥50%
血红蛋白	>11.0 g/dL	>11 g/dL 或相 对于基线增加 ≥50%	继发于 CLL 从基线 减少>2 g/dL
嗜中性粒细胞 [‡]	>1500/μL	>1500/μL 或相 对于基线提高 >50%	

[0135] A组标准定义肿瘤负荷;B组标准定义造血系统(或骨髓)的功能。CR(完全缓解):必须满足所有标准,并且患者必须缺乏疾病相关的全身症状;PR(部分缓解):必须满足A组的至少两项标准加上B组标准之一;SD是不存在进行性疾病(PD)并且未能实现至少PR;PD:必须满足A组或B组的上述标准中的至少一个。多个淋巴结的乘积的总和(如通过临床试验中的CT扫描或通过一般实践中的体格检查评估)。这些参数与一些应答类别无关。

[0136] MM的治疗可通过多发性骨髓瘤的国际统一应答标准(IURC)(参见Durie等人 Leukemia, 2006; (10) 10:1-7) 使用以下所示的应答和终点定义进行评估:

应答子类别	应答标准 ^a
sCR	如下定义的 CR 加 正常 FLC 比率和 通过免疫组织化学或免疫荧光 ^c 测得在骨髓 ^b 中不存在 克隆细胞
CR	血清和尿液中的负免疫固定和 任何软组织浆细胞瘤的消失和 骨髓中<5%浆细胞 ^b
VGPR	血清和尿液 M 蛋白可通过免疫固定检测,但不可通过 电泳检测,或血清 M 蛋白降低 90%或更高,加上尿液 M 蛋白水平<100 mg/24 h
PR	血清 M 蛋白降低≥50%,且 24 小时尿液 M 蛋白降低 ≥90%或每 24 小时降低至<200 mg 如果血清和尿液 M-蛋白不可测量,则需要将累及与未 累及 FLC 水平之间的差异降低 ^d a≥50%来代替 M 蛋白 标准 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量,并且无血清光测定 也不可测定,则需要浆细胞的≥50%减少来代替 M 蛋白 ,条件是基线骨髓浆细胞百分比是≥30% 除了以上列出的标准,如果在基线时存在,还需要软 组织浆细胞瘤大小的≥50%减少
SD(不建议用作 应答的指标;通 过提供进展时间 估计来最好地描 述疾病的稳定性)	不满足 CR、VGPR、PR 或进行性疾病的标准

[0138] 缩写:CR,完全应答;FLC,游离轻链;PR,部分应答;SD,稳定疾病;sCR,严格完全应答;VGPR,非常好的部分应答;^a所有应答类别都要求在制定任何新疗法之前随时进行两次连续评估;如果进行射线照相研究,则所有类别也不需要已知的进行性或新的骨病变的证据。射线照相研究不需要满足这些应答要求;^b不需要用重复骨髓活检来确认;^c克隆细胞的存在/不存在是基于κ/λ比。通过免疫组织化学和/或免疫荧光的异常κ/λ比需要最少100个浆细胞用于分析。反映异常克隆的存在的异常比率是>4:1或<1:2的κ/λ。^d由以下测量中值的至少一项定义的可测量疾病:骨髓浆细胞≥30%;血清M蛋白≥1g/dl(≥10gm/l)[10g/l];尿液M蛋白≥200mg/24h;血清FLC测定:累及FLC水平≥10mg/dl(≥100mg/l);条件是血清FLC比率异常。

[0139] 癌症的治疗也可通过实体瘤的应答评价标准(RECIST 1.1)进行评估(参见 Thereasse P.,等人J.of the National Cancer Institute;2000;(92)205-216和 Eisenhauer等人European J.Cancer;2009;(45)228-247)。在有或没有出现新病灶情况下,对于靶标和非靶标病灶中肿瘤应答的所有可能组合的总体应答如下:

[0140]	靶标病灶	非靶标病灶	新病灶	总体应答
	CR	CR	否	CR
	CR	不完全应答/SD	否	PR
	PR	非PD	否	PR
	SD	非PD	否	SD
	PD	任何	是或否	PD
	任何	PD	是或否	PD
	任何	任何	是	PD

[0141] CR=完全应答;PR=部分应答;SD=稳定疾病;以及PD=进行性疾病。

[0142] 关于靶标病灶的评价,完全应答(CR)是所有靶标病灶的消失,部分应答(PR)是靶标病灶的最长直径的总和减少至少30%(其采用基线总和最长直径作为参考),进行性疾病(PD)是靶标病灶的最长直径的总和增加至少20%(其采用自治疗开始或一个或多个新病灶的出现以来记录的最小总和最长直径作为参考),并且稳定疾病(SD)是既不足够缩小以符合部分应答、也不足够增加以符合进行性疾病(其采用自治疗开始以来的最小总和最长直径为参考)。

[0143] 关于非靶标病灶的评价,完全应答是所有非靶标病灶的消失和肿瘤标志物水平的正常化;不完全应答/稳定疾病是一个或多个非靶标病灶的持续存在和/或维持肿瘤标志物水平高于正常限度,并且进行性疾病(PD)是一个或多个新病灶的出现和/或现有非靶标病灶的明确进展。

[0144] MDS的治疗可通过骨髓增生异常的国际工作组(IWG)应答标准进行评估。

[0145] 修改的MDS的IWG应答标准

[0146]

类别	应答标准(应答必须持续至少 4 周)
完全缓解(CR)	骨髓: $\leq 5\%$ 成髓细胞, 伴随所有细胞系的正常成熟 ^a 将注意到持久性发育异常 ^{a,b} 外周血 ^c - 血红蛋白 ≥ 11 g/dL - 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ - 嗜中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ^b - 母细胞 0%
部分缓解(PR)	如果在治疗之前异常则所有 CR 标准, 除以下情况外: 在治疗前时间内骨髓母细胞减少 $\geq 50\%$ 但仍 $> 5\%$ 细胞结构和形态学不相关
骨髓 CR ^b ±血液学改善(HI)	骨髓: $\leq 5\%$ 成髓细胞并且比治疗前减少 $\geq 50\%$ ^b 注意: 基线时的 母细胞必须 $\geq 5\%$ 以便受试者可评估骨髓 CR ^d 外周血: 如果 HI 应答, 则除了骨髓 CR 外将注意到它们 ^b
稳定疾病(SD)	未能实现至少 PR, 但无进展证据持续 > 8 周
失败	在治疗期间死亡或特征在于细胞减少恶化、骨髓母细胞的比例 增加或进展为比治疗前更晚期的 MDS FAB 亚型的疾病进展
在 CR 或 PR 后复发	以下中的至少 1 种: • 返回治疗前骨髓母细胞百分比 • 从粒细胞或血小板的最大缓解/应答水平递减 $\geq 50\%$ • Hgb 浓度降低 ≥ 1.5 g/dL 或输注依赖性

[0147]

类别	应答标准(应答必须持续至少 4 周)
细胞遗传学应答	完全 — 染色体异常消失, 无新的染色体异常出现 部分 — 染色体异常的至少 50%降低
疾病进展(PD)	对于具有以下患者: • 少于 5%的母细胞: 母细胞$\geq 50\%$增加至$> 5\%$母细胞 • 5% - 10%母细胞: 母细胞$\geq 50\%$增加至$> 10\%$母细胞 • 10% - 20%母细胞: 母细胞$\geq 50\%$增加至$> 20\%$母细胞 以下中的任一种: • 从粒细胞或血小板的最大缓解/应答递减至少 50% • Hgb 浓度降低≥ 2 g/dL • 输注依赖性
疾病转化	转化为 AML(20%或更多 BM 或 PB 母细胞) ^d
血液学改善(HI)	
红细胞应答(HI-E) (治疗前 <11 g/dL)	Hgb 增加 ≥ 1.5 g/dL 与之前 8 周的治疗前输注次数相比, RBC 输注单位的绝对数量相关减少至少 4 次 RBC 输血/8 周。对于治疗前 Hgb ≤ 9.0 g/dL 给出的仅 RBC 输注将计数在 RBC 输血评价中
血小板应答(HI-P) (治疗前 $< 100 \times 10^9/L$)	对于以 $> 20 \times 10^9/L$ 开始的, $\geq 30 \times 10^9/L$ 的绝对增加从 $< 20 \times 10^9/L$ 增加至 $> 20 \times 10^9/L$ 且增加至少 100%
嗜中性粒细胞应答(HI-N) (治疗前 $< 1.0 \times 10^9/L$)	至少 100%增加且绝对增加 $> 0.5 \times 10^9/L$
在 HI 后进展/复发	以下中的至少一种: • 从粒细胞或血小板的最大应答水平递减至少 50% • Hgb 降低≥ 1.5 g/dL • 输注依赖性

[0148] BM=骨髓;CR=完全缓解;FAB=法国-美国-英国;Hgb=血红蛋白;HI=血液学改善;IWG=国际工作组;MDS=骨髓增生异常综合征;PB=外周血;PD=疾病进展;PR=部分缓解;RBC=红细胞。

[0149] ^a发育异常变化应考虑发育异常变化的正常范围(修改)。

[0150] ^b修改为IWG应答标准。

[0151] ^c在一些情况下, 方案治疗可能需要在4周时期之前开始进一步治疗(例如, 巩固、维持)。此类受试者可被纳入他们在治疗开始时适合的应答类别。重复化疗过程中的暂时性血细胞减少症不应被视为中断应答的持久性, 只要他们恢复到先前疗程的改进的计数。

[0152] ^d IWG标准的发起人修改。

[0153] 来源:Cheson,2006and Vardiman,2008。

[0154] RBC和血小板输注非依赖性

[0155]

	筛查时	研究治疗期间
RBC 输注非依赖性	在之前 56 天内接受<4 个 RBC 单位的受试者	经历相对于基线 Hgb 增加 1.5 g/dL 且在 56 天治疗期间未接受 RBC 输注的受试者。注意：对于输注之前 3 天内 Hgb ≤9.0 g/dL 给出的仅 RBC 输注将计数在 RBC 输注应答评价中
RBC 输注依赖性	在之前 56 天内接受≥4 个 RBC 单位的受试者	
血小板输注非依赖性	在之前 56 天内接受<2 次血小板输注的受试者	在 56 天治疗期间未接受血小板输注的受试者
血小板输注依赖性	在之前 56 天内接受≥2 次血小板输注的受试者	

[0156] RBC=红细胞;Hgb=血红蛋白。

[0157] ^a RBC输注非依赖性和RBC输注依赖性是根据修改的IWG标准定义的。[0158] ^b血小板输注非依赖性和血小板输注依赖性由发起人定义。

[0159] 来源:Cheson, 等人Blood.2006;108 (2) :419-25。

[0160] 修订后的国际预后评分系统用于MDS的预后,如下:

[0161] IPSS-R细胞遗传学风险组

[0162]

细胞遗传学预后亚组	细胞遗传学异常
非常良好	-Y, del(11q)
良好	正常, del(5q), del(12p), del(20q), 双重, 包括 del(5q)
中等	del(7q), +8, +19, i(17q), 任何其他单或双独立性克隆
不良	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 双重, 包括-7/del(7q), 复杂: 3 个异常
非常差	复杂: > 3 个异常

[0163] 来源:Greenburg, 等人Blood.2012;120 (12) :2454-65。

[0164] IPSS-R预后评分值

[0165]

预后变量	0	0.5	1	1.5	2	3	4
细胞遗传学	非常良好	-	良好	-	中等	不良	非常差
骨髓母细胞(%)	≤ 2	-	$>2-<5$	-	5-10	>10	-
血红蛋白(g/dL)	≥ 10	-	$8-<10$	<8	-	-	-
血小板($\times 10^9/L$)	≥ 100	$50-<100$	<50	-	-	-	-
ANC($\times 10^9/L$)	≥ 0.8	<0.8	-	-	-	-	-

[0166] 来源:Greenburg, 等人Blood.2012;120 (12) :2454-65。

[0167] 总IPSS-R评分计算为细胞遗传学、骨髓母细胞百分比、血红蛋白、血小板和ANC个体评分的总和。

[0168] IPSS-R预后风险类别/评分

[0169]

风险类别	风险评分
非常低	≤ 1.5
低	$>1.5-3$
中等	$>3-4.5$
高	$>4.5-6$
非常高	>6

[0170] 来源:Greenburg, 等人Blood.2012;120 (12) :2454-65。

[0171] IPSS-R: 预后风险类别临床结果

[0172]

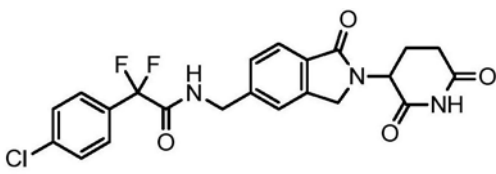
预后变量	患者数量	非常低	低	中等	高	非常高
患者, %	7012	19%	38%	20%	13%	10%
中值总体存活期(年)	-	8.8	5.3	3.0	1.6	0.8
达到 25% AML 演变的中值时间	-	未达到	10.8	3.2	1.4	0.73

[0173] 来源:Greenburg, 等人Blood.2012;120 (12) :2454-65。

[0174] 化合物

[0175] 适用于本文提供的方法和制剂的化合物是化合物1:2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺,其具有以下结构:

[0176]



[0177] 或其立体异构体或立体异构体的混合物、同位素体、药学上可接受的盐、互变异构

体、溶剂合物、水合物、共晶体、包合物或其多晶型物。在某些实施方案中,化合物1是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺。

[0178] 化合物1可根据本文提供的实施例中描述的方法或如美国专利第9,499,514号中描述的方法制备,所述专利的公开内容以引用的方式整体并入本文。基于本文的教义,还可根据本领域技术人员显而易见的其他方法合成所述化合物。

[0179] 在某些实施方案中,化合物是如2018年1月2日提交的美国专利申请第62/612,926号中所述的化合物1的同位素体,所述专利申请以引用的方式整体并入本文。

[0180] 在某些实施方案中,化合物1是固体。在某些实施方案中,化合物1是水合物。在某些实施方案中,化合物1是溶剂化的。在某些实施方案中,化合物1是无水的。

[0181] 在某些实施方案中,化合物1是非晶形的。在某些实施方案中,化合物1是结晶的。在某些实施方案中,化合物1呈美国专利第10,189,808号中描述的结晶形式,所述专利以引用的方式整体并入本文。示例性固体形式描述于美国专利第10,189,808号的第16-23和66-70栏中。

[0182] 化合物1的固体形式可根据美国专利第10,189,808号的公开内容中描述的方法来制备,参见第66-70栏。固体形式也可根据本领域技术人员显而易见的其他方法制备。

[0183] 在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式A(如美国专利第10,189,808号的第16-17和66栏所述)。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式B(如美国专利第10,189,808号的第18-19和66-67栏所述)。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式C(如美国专利第10,189,808号的第19-20和67-68栏所述)。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式D(如美国专利第10,189,808号的第20-21和68-69栏所述)。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式E(如美国专利第10,189,808号的第22-23和69-70栏所述)。在一个实施方案中,化合物1是2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的非晶形形式(如美国专利第10,189,808号的第23和70栏所述)。

[0184] 化合物1的制剂

[0185] 在一个方面,本文提供了化合物1的稳定制剂。在一个实施方案中,化合物1的制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的固体形式。在一个实施方案中,化合物1的制剂包含2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的非晶形形式。化合物1的固体形式描述于美国专利第10,189,808号中。

[0186] A. 甘露醇制剂

[0187] 在某些实施方案中,化合物1的制剂还包含甘露醇。在某些实施方案中,化合物1的制剂还包含甘露醇和柠檬酸盐缓冲剂。在某些实施方案中,化合物1的制剂是冻干制剂。在

某些实施方案中,化合物1的制剂是水性制剂。在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约1.0%至1.3%的化合物1、约9.0%至12.0%的柠檬酸盐缓冲剂和约85.0%至90.0%的甘露醇。

[0188] 在一个实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约1%的化合物1、约11%的柠檬酸盐缓冲剂和约88%的甘露醇。

[0189] 在一个实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约1.1%的化合物1、约10.6%的柠檬酸盐缓冲剂和约88.0%的甘露醇。

[0190] 在一个实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约1.10%的化合物1、约10.63%的柠檬酸盐缓冲剂和约88.00%的甘露醇。

[0191] 在某些实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约1.0%至1.3%的化合物1、约4.0%至约7.5%的柠檬酸一水合物、约3.0%至5.5%的柠檬酸钠二水合物和约85.0%至90.0%的甘露醇。

[0192] 在一个实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约1%的化合物1、约6%的柠檬酸一水合物、约5%的柠檬酸钠二水合物和约88%的甘露醇。

[0193] 在一个实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约1.1%的化合物1、约5.8%的柠檬酸一水合物、约4.9%的柠檬酸钠二水合物和约88.0%的甘露醇。

[0194] 在一个实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约1.10%的化合物1、约5.78%的柠檬酸一水合物、约4.85%的柠檬酸钠二水合物和约88.00%的甘露醇。

[0195] 在一个方面,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂总重量,约1%至约1.25%的量的化合物1。在某些实施方案中,化合物1的量是基于冻干制剂的总重量约1.0%、1.1%或1.2%。在一个实施方案中,冻干制剂中化合物1的量是基于冻干制剂的总重量约1.1%。

[0196] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在20cc小瓶中的约0.9mg至约1.1mg的量的化合物1。在一个方面,化合物1以约0.9、0.95、1.0、1.05或1.1mg的量存在于20cc小瓶中。在一个方面,化合物1以约1mg的量存在于20cc小瓶中。

[0197] 在一个方面,本文提供的冻干制剂含有柠檬酸盐缓冲剂。在一个方面,本文提供的制剂中柠檬酸盐缓冲剂的量是基于冻干制剂的总重量约9%至约11%。在一个方面,本文提供的制剂中柠檬酸盐缓冲剂的量是基于冻干制剂的总重量约9%、10%、11%或12%。在一个方面,本文提供的制剂中柠檬酸盐缓冲剂的量是基于冻干制剂的总重量约10.63%。

[0198] 在一个实施方案中,柠檬酸盐缓冲剂包含柠檬酸一水合物和柠檬酸钠二水合物。在某些实施方案中,柠檬酸一水合物的量是基于冻干制剂的总重量约4%至约7.5%或约5%至约6%。在某些实施方案中,冻干制剂中柠檬酸一水合物的量是基于冻干制剂的总重量约5.5%、5.78%、6%、6.2%或6.5%。在一个实施方案中,冻干制剂中柠檬酸一水合物的量是基于冻干制剂总重量约5.78%。

[0199] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在20cc小瓶中的约4mg至约6.5mg的量的柠檬酸一水合物。在一个实施方案中,20cc小瓶中柠檬酸一水合物的量是约4.5、4.75、5、5.24、5.5或6mg。在一个实施方案中,20cc小瓶中柠檬酸一水合物的量是约5.24mg。

[0200] 在某些实施方案中,柠檬酸钠二水合物的量是基于冻干制剂的总重量约3%至约5.5%或约4%至约5%。在某些实施方案中,冻干制剂中柠檬酸钠二水合物的量是基于冻干

制剂的总重量约3.5%、4%、4.5%、4.85%、5%、约5.5%。在一个实施方案中,冻干制剂中柠檬酸钠二水合物的量是基于冻干制剂的总重量约4.85%。

[0201] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在20cc小瓶中的约3.5mg至约5.5mg的量的柠檬酸钠二水合物。在一个实施方案中,在20cc小瓶中柠檬酸钠二水合物的量是约4、4.25、4.4、4.5、4.75或5mg。在一个实施方案中,在20cc小瓶中柠檬酸钠二水合物的量是约4.4mg。

[0202] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量约80%至约95%或约85%至约90%的甘露醇。在一个实施方案中,本文提供的冻干组合物中甘露醇的量是基于冻干制剂的总重量约80%、82%、84%、86%、88%或90%。在一个实施方案中,本文提供的冻干组合物中甘露醇的量是基于冻干制剂的总重量约88%。

[0203] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在20cc小瓶中的约75、78、80或82mg的量的甘露醇。在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在20cc小瓶中的约80mg的量的甘露醇。

[0204] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在20cc小瓶中的约0.9mg至约1.1mg的量的化合物1、约4mg至约6.5mg的量的柠檬酸一水合物、约3.5mg至约5.5mg的量的柠檬酸钠二水合物以及约75mg至82mg的量的甘露醇。

[0205] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在20cc小瓶中的约1.0mg的量的化合物1、约5.2mg的量的柠檬酸一水合物、约4.4mg的量的柠檬酸钠二水合物以及80.0mg的量的甘露醇。

[0206] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在20cc小瓶中的约1.00mg的量的化合物1、约5.24mg的量的柠檬酸一水合物、约4.40mg的量的柠檬酸钠二水合物以及80.00mg的量的甘露醇。

[0207] 在一个方面,本文提供了在20cc小瓶中的制剂,所述制剂基本上由提供约0.9mg至约1.1mg 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的量的化合物1、约75至82mg甘露醇、约4mg至约6.5mg柠檬酸一水合物和约3.5mg至约5.5mg柠檬酸钠二水合物组成。

[0208] 在一个方面,本文提供了在20cc小瓶中的制剂,所述制剂基本上由提供约1.0mg 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的量的化合物1、约80.0mg甘露醇、约5.2mg柠檬酸一水合物和约4.4mg柠檬酸钠二水合物组成。

[0209] 在一个方面,本文提供了在20cc小瓶中的制剂,所述制剂包含:提供约1mg 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的量的化合物1、80mg甘露醇、5.24mg柠檬酸一水合物和4.4mg柠檬酸钠二水合物组成。

[0210] 在一个实施方案中,本文提供了水性制剂,所述水性制剂包含约0.9mg/mL至约1.1mg/mL的量的化合物1、约75mg/mL至约82mg/mL的量的甘露醇、约4mg/mL至约6.5mg/mL的量的柠檬酸一水合物和约3.5mg/mL至约5.5mg/mL的量的柠檬酸钠二水合物。

[0211] 在一个方面,本文提供了水性制剂,所述水性制剂包含约0.1mg/mL的量的化合物1、约8.0mg/mL的量的甘露醇、约0.5mg/mL的量的柠檬酸一水合物和约0.4mg/mL的量的柠檬酸钠二水合物。

[0212] 在一个实施方案中,本文提供了水性制剂,所述水性制剂包含约0.10mg/mL的量的化合物1、约8.00mg/mL的量的甘露醇、约0.52mg/mL的量的柠檬酸一水合物和约0.44mg/mL的量的柠檬酸钠二水合物。

[0213] 在一个实施方案中,本文提供了水性制剂,所述水性制剂基本上由约0.10mg/mL的量的化合物1、约8.0mg/mL的量的甘露醇、约0.52mg/mL的量的柠檬酸一水合物和约0.44mg/mL的量的柠檬酸钠二水合物组成。

[0214] 在某些实施方案中,本文提供的制剂是冻干制剂。在某些实施方案中,本文提供的制剂是水性制剂。在某些实施方案中,本文提供的制剂是在药学上可接受的溶剂中获得的复原制剂以产生药学上可接受的溶液。

[0215] 在某些实施方案中,复原后的制剂具有约4至5的pH。在一个实施方案中,复原后的制剂具有约4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9或5的pH。

[0216] 在某些实施方案中,本文提供了容器,所述容器包括本文提供的制剂。在某些实施方案中,本文提供了容器,所述容器包括本文提供的冻干制剂。在一个方面,容器是玻璃小瓶。在一个方面,容器是20cc玻璃小瓶。

[0217] 在某些实施方案中,小瓶包括基于小瓶中制剂的总重量,约1.0%至1.3%的化合物1、约9.0%至12.0%的柠檬酸盐缓冲剂和约85.0%至90.0%的甘露醇。

[0218] 在一个实施方案中,小瓶包括基于小瓶中制剂的总重量,约1%的化合物1、约11%的柠檬酸盐缓冲剂和约88%的甘露醇。

[0219] 在一个实施方案中,小瓶包括基于小瓶中制剂的总重量,约1.1%的化合物1、约10.6%的柠檬酸盐缓冲剂和约88.0%的甘露醇。

[0220] 在一个实施方案中,小瓶包括基于小瓶中制剂的总重量,约1.10%的化合物1、约10.63%的柠檬酸盐缓冲剂和约88.00%的甘露醇。

[0221] 在一个方面,小瓶包括约0.9mg至约1.1mg化合物1、约4mg至约6.5mg柠檬酸一水合物、约3.5mg至约5.5mg柠檬酸钠二水合物和约75mg至82mg甘露醇。

[0222] 在一个方面,小瓶包括约1.0mg化合物1、约5.2mg柠檬酸一水合物、约4.4mg柠檬酸钠二水合物和约80.0mg甘露醇。

[0223] 在一个方面,小瓶包括1.00mg化合物1、5.24mg柠檬酸一水合物、4.40mg柠檬酸钠二水合物和80.00mg甘露醇。

[0224] 本文提供的化合物1的冻干制剂可使用用于递送化合物1的标准治疗方法(包括但不限于本文所述的方法)施用至有需要的患者。在一个实施方案中,使本文提供的冻干制剂在药学上可接受的溶剂中复原以产生药学上可接受的溶液,其中向患者施用(如通过静脉注射)所述溶液。

[0225] 本文提供的冻干制剂可使用任何药学上可接受的稀释剂复原以供胃肠外施用至患者。此类稀释剂包括但不限于PEG400、乙醇和注射用水的溶液。在一个实施方案中,稀释剂包含例如50:10:40的体积比的PEG400、乙醇和注射用水。在一个实施方案中,复原稀释剂溶液具有以下组成(20cc小瓶中10mL/小瓶):

[0226]	材料	组成(g/mL)	组成(g/小瓶) ^b
	PEG 400	0.565	5.65
	乙醇	0.079	0.79

注射用水 (WFI)	0.400	4.00
------------	-------	------

[0227] ^b: 本体溶液密度=0.898g/ml

[0228] 可使用任何量的稀释剂来构成冻干制剂,使得制备适合注射的溶液。因此,稀释剂的量必须足以溶解冻干制剂。在一个实施方案中,4-6mL的稀释剂用于构成冻干制剂以产生约0.1-0.3mg/mL、约0.15mg/mL或约0.2mg/mL的化合物1的最终浓度。在某些实施方案中,复原溶液中化合物1的最终浓度是约0.2mg/mL。在某些实施方案中,根据所需剂量,可使用多个小瓶进行复原。

[0229] 冻干制剂的复原溶液可在至多约24小时、约12小时或约8小时内储存和使用。在一些实施方案中,溶液在制备后8小时内使用。在一些实施方案中,溶液在制备后5小时内使用。在一些实施方案中,溶液在制备后1小时内使用。

[0230] 用于制备甘露醇制剂的方法

[0231] 可通过本领域已知的和如本文所述的任何方法来制备包含甘露醇的制剂,但是所有方法包括使活性成分与药学上可接受的赋形剂结合的步骤,所述药学上可接受的赋形剂构成一种或多种必要的成分(如膨胀剂和/或缓冲剂)。

[0232] 在一个方面,通过将甘露醇溶解于叔丁醇和柠檬酸盐缓冲剂中以获得缓冲溶液并化合物1溶解于缓冲溶液中以获得药物溶液来制备本文提供的制剂。在一个方面,将所述药物溶液冻干以获得冻干制剂。

[0233] 在一个方面,本文提供的制剂通过以下方式来制备:将柠檬酸盐缓冲剂溶解于水中、将甘露醇添加至缓冲溶液、然后添加叔丁醇(tBA)。然后将化合物1添加至tBA/缓冲液混合物中以获得溶液;并且任选地冻干溶液以获得冻干制剂。任选地过滤(例如通过0.22μm PVDF过滤器)化合物1于tBA/缓冲液混合物中的溶液。

[0234] 在一个实施方案中,在冻干后将小瓶在氮气下密封。

[0235] 在一个方面,冻干过程包括三个阶段:冷冻、初级干燥和二级干燥。液体制剂通过经由冷冻阶段经受完全固化、通过初级干燥经受冰和溶剂的升华以及通过二级干燥经受残留水分和溶剂的解吸而转化为冻干粉末形式。控制初级干燥和二级干燥中的搁板温度和腔室压力,以获得所需的成品药物产品质量。在所述方法的一个方面,通过目视检查表征块状物外观和结构。

[0236] B. 人白蛋白制剂

[0237] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1和人白蛋白。在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1、人白蛋白和柠檬酸盐缓冲剂。在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1、柠檬酸盐缓冲剂、人白蛋白和蔗糖。

[0238] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1、无水柠檬酸、柠檬酸钠二水合物、人白蛋白和蔗糖。

[0239] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1、无水柠檬酸、柠檬酸钠二水合物、人白蛋白、蔗糖和甲酸。在一个实施方案中,甲酸在冻干过程中被除去。

[0240] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1、无水柠檬酸、柠檬酸钠二水合物、人白蛋白、蔗糖、甲酸和乙酸。

[0241] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1、柠檬酸、人白蛋白和蔗糖。在一个实施方案中,所述制剂还包含氯化钠。在一个实施方案中,所述制剂还包含N-乙酰色氨酸

钠。在一个实施方案中,所述制剂还包含辛酸钠。

[0242] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1、柠檬酸、人白蛋白和海藻糖。在一个实施方案中,所述制剂还包含氯化钠。在一个实施方案中,所述制剂还包含N-乙酰色氨酸钠。在一个实施方案中,所述制剂还包含辛酸钠。

[0243] 在某些实施方案中,本文提供的制剂包含化合物1、柠檬酸、人白蛋白、海藻糖和甘露醇。在一个实施方案中,所述制剂还包含氯化钠。在一个实施方案中,所述制剂还包含N-乙酰色氨酸钠。在一个实施方案中,所述制剂还包含辛酸钠。

[0244] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含比率为至少500的人白蛋白和化合物1。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含比率为500至2000的人白蛋白和化合物1。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含比率为500至1000的人白蛋白和化合物1。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含比率为500的人白蛋白和化合物1。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含比率为1000的人白蛋白和化合物1。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含比率为1500的人白蛋白和化合物1。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含比率为2000的人白蛋白和化合物1。

[0245] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.03%至0.25%的化合物1、约30.00%至90.00%的人白蛋白、约20.00%至60.00%的蔗糖和约1.00%至8.00%的柠檬酸。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约1.00%至9.00%的氯化钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.50%至2.50%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.3%至1.2%的辛酸钠。

[0246] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.03%至0.25%的化合物1、约35.00%至90.00%的人白蛋白、约25.00%至60.00%的蔗糖和约1.00%至8.00%的柠檬酸。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约1.00%至9.00%的氯化钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.50%至2.50%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.30%至1.2%的辛酸钠。

[0247] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.03%至0.06%的化合物1、约35.00%至50.00%的人白蛋白、约40.00%至60.00%的蔗糖和约2.50%至4.50%的柠檬酸。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约1.00%至3.00%的氯化钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.50%至1.50%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.30%至0.70%的辛酸钠。

[0248] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.03%至0.05%的化合物1、约38.00%至47.00%的人白蛋白、约45.00%至55.00%的蔗糖和约3.00%至4.00%的柠檬酸。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约1.50%至2.50%的氯化钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.75%至1.25%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.45%至0.65%的辛酸钠。

[0249] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.05%至0.15%的化合物1、约35.00%至60.00%的人白蛋白、约10.00%至60.00%的蔗糖、约2.00%至5.00%的柠檬酸。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约1.00%至3.00%的氯化钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.50%至2.50%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.30%至1.00%的辛酸钠。

在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.20%至0.60%的甲酸。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.15%至0.60%的乙酸。

[0250] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.08%至0.12%的化合物1、约40.00%至55.00%的人白蛋白、约10.00%至55.00%的蔗糖、约3.00%至4.50%的柠檬酸。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约1.50%至2.50%的氯化钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.80%至1.50%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.50%至1.00%的辛酸钠。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.30%至0.50%的甲酸。在某些实施方案中,制剂还包含基于制剂的总重量,约0.20%至0.60%的乙酸。

[0251] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.08%至0.12%的化合物1、约40.00%至55.00%的人白蛋白、约10.00%至55.00%的蔗糖、约3.00%至4.50%的柠檬酸、约1.50%至2.50%的氯化钠、约0.80%至1.50%的N-乙酰色氨酸钠、约0.50%至1.00%的辛酸钠、约0.30%至0.50%的甲酸和约0.20%至0.60%的乙酸。

[0252] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.08%至0.12%的化合物1、约40.00%至55.00%的人白蛋白、约10.00%至25.00%的海藻糖、约15%至30%的甘露醇、约3.00%至4.50%的柠檬酸、约1.50%至2.50%的氯化钠、约0.80%至1.50%的N-乙酰色氨酸钠、约0.50%至1.00%的辛酸钠、约0.30%至0.50%的甲酸和约0.20%至0.60%的乙酸。

[0253] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.03%至0.06%的化合物1。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.030%、0.035%、0.040%、0.042%、0.045%、0.050%、0.051%、0.055%或0.060%的化合物1。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.042%的化合物1。

[0254] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.080%、0.10%或0.11%的化合物1。

[0255] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约0.5mg至约3.5mg的量的化合物1。在一个方面,化合物1以约0.6、0.9、1.0、1.2、2.4或3mg的量存在于50cc小瓶中。在一个方面,化合物1以约0.6、0.9、1.0、1.2、2.4、2.5或3mg的量存在于50cc小瓶中。在一个方面,化合物1以约1mg的量存在于50cc小瓶中。

[0256] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在100cc小瓶中的约5mg的量的化合物1。在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的约0.5mg的量的化合物1。

[0257] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约35.00%至50.00%的人白蛋白。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约35.00%、37.00%、39.00%、41.00%、42.29%、45.00%、47.00%或50.00%的人白蛋白。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约42%的人白蛋白。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约42.29%的人白蛋白。在实施方案中,人白蛋白是重组人白蛋白。

[0258] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约40.00%至55.00%的人白蛋白。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约

40.00%、40.03%、40.13%、50.00%、50.79%或53.51%的人白蛋白。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约40.13%的人白蛋白。

[0259] 在另一个方面，本文提供了冻干制剂，所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约500mg至约2500mg的量的白蛋白。在一个方面，在50cc小瓶中白蛋白的量是约600mg至约1200mg。在一个方面，在50cc小瓶中白蛋白的量是约600mg、约1000mg、约1200mg或约2500mg。在一个方面，在50cc小瓶中白蛋白的量是约600mg或约1000mg。在一个方面，在50cc小瓶中白蛋白的量是约1000mg。在实施方案中，白蛋白是重组人白蛋白。

[0260] 在另一个方面，本文提供了冻干制剂，所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约1250mg的量的白蛋白。在另一个方面，本文提供了冻干制剂，所述冻干制剂包含在100cc小瓶中的约2500mg的量的白蛋白。在另一个方面，本文提供了冻干制剂，所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的250mg的量的白蛋白。

[0261] 在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约40.00%至60.00%的蔗糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约40.00%、42.00%、45.00%、47.00%、49.00%、50.75%、51.00%、52.00%、55.00%、57.00%或60%的蔗糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约51%的蔗糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约50.75%的蔗糖。

[0262] 在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.00%至55.00%的蔗糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.70%、20.32%、52.84%或52.97%的蔗糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约52.97%的蔗糖。

[0263] 在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约15.00%至30.00%的甘露醇。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约20.00%至27.00%的甘露醇。

[0264] 在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.00%至25.00%的蔗糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.70%或20.32%的蔗糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.00%至25.00%的蔗糖和约15.00%至30.00%的甘露醇。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约20.32%的蔗糖和约20.32%的甘露醇。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.70%的蔗糖和约26.76%的甘露醇。

[0265] 在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.00%至25.00%的海藻糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.70%或20.32%的海藻糖。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.00%至25.00%的海藻糖和约15.00%至30.00%的甘露醇。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约20.32%的海藻糖和约20.32%的甘露醇。在一个实施方案中，本文提供的制剂包含基于制剂的总重量，约10.70%的海藻糖和约26.76%的甘露醇。

[0266] 在另一个方面，本文提供了冻干制剂，所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约400mg至约3000mg的量的蔗糖。在一个方面，在50cc小瓶中蔗糖的量是约1000mg至约2000mg。在一个方面，在50cc小瓶中蔗糖的量是约1200mg、约1608mg、约1644mg、约1920mg或约3000mg。在

一个方面,在50cc小瓶中蔗糖的量是约1200mg。

[0267] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约1650mg的量的蔗糖。在一个方面,在100cc小瓶中蔗糖的量是约3300mg。

[0268] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的约100mg的量的蔗糖。在一个方面,在10cc小瓶中蔗糖的量是约50mg。在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的约100mg的量的蔗糖和100mg的量的甘露醇。在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的约50mg的量的蔗糖和125mg的量的甘露醇。

[0269] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的约100mg的量的海藻糖。在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的约50mg的量的海藻糖。在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的约100mg的量的海藻糖和100mg的量的甘露醇。在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在10cc小瓶中的约50mg的量的海藻糖和125mg的量的甘露醇。

[0270] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约2.5%至4.5%的柠檬酸。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约2.5%、2.8%、3.0%、3.2%、3.3%、3.5%、3.6%、4.0%、4.3%或4.5%的柠檬酸。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约3.08%、3.07%、3.9%或4.1%的柠檬酸。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约3.7%的柠檬酸。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约3.66%的柠檬酸。在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约3.08%的柠檬酸。

[0271] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约20mg至约200mg的量的柠檬酸。在一个方面,在50cc小瓶中柠檬酸的量是约50mg至约100mg。在一个方面,在50cc小瓶中柠檬酸的量是约23.1mg、约46.1mg、约86.5mg、约103.7mg或约192.1mg。在一个方面,在50cc小瓶中柠檬酸的量是约23.1mg、约46.1mg、约86.5mg、约96.1mg、约103.7mg或约192.1mg。

[0272] 在一个方面,在50cc小瓶中柠檬酸的量是约86.5mg。在一个方面,在100cc小瓶中柠檬酸的量是约192.1mg。在一个方面,在10cc小瓶中柠檬酸的量是约19.2mg。

[0273] 在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约1.0%至3.0%的氯化钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约1.0%、1.2%、1.4%、1.6%、1.7%、1.8%、2.0%、2.3%、2.5%、2.7%或3.0%的氯化钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约1.0%至3.0%的氯化钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约1.7%、2.1%、2.2%或2.3%的氯化钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约1.8%的氯化钠。

[0274] 在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约1.79%的氯化钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约1.7%的氯化钠。

[0275] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约20mg至约125mg的量的氯化钠。在一个方面,在50cc小瓶中氯化钠的量是约40mg至约60mg。在一个方面,在50cc小瓶中氯化钠的量是约25.1mg、约42.4mg或约50.8mg。在一个方面,在50cc小瓶中氯化钠的量是约42.4mg。

[0276] 在一个方面,在50cc小瓶中氯化钠的量是约53mg。在一个方面,在100cc小瓶中氯化钠的量是约105.9mg。在一个方面,在10cc小瓶中氯化钠的量是约5.4mg。

[0277] 在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.50%至1.50%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.5%、0.7%、0.9%、1.0%、1.3%、1.1%或1.5%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.5%、0.7%、0.9%、1.0%、1.3%或1.5%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.9%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.91%的N-乙酰色氨酸钠。

[0278] 在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约1.1%的N-乙酰色氨酸钠。

[0279] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约10mg至约35mg的量的N-乙酰色氨酸钠。在一个方面,在50cc小瓶中N-乙酰色氨酸钠的量是约10mg至约30mg。在一个方面,在50cc小瓶中N-乙酰色氨酸钠的量是约12.9mg、约21.5mg或约25.8mg。在一个方面,在50cc小瓶中N-乙酰色氨酸钠的量是约25.8mg。在一个方面,在50cc小瓶中N-乙酰色氨酸钠的量是约26.8mg。

[0280] 在一个方面,在100cc小瓶中N-乙酰色氨酸钠的量是约53.6mg。在一个方面,在10cc小瓶中N-乙酰色氨酸钠的量是约10.6mg。

[0281] 在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.30%至0.70%的辛酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.3%、0.4%、0.5%、0.6%或0.7%的辛酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.6%的辛酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.56%的辛酸钠。

[0282] 在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.53%的辛酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.68%的辛酸钠。在某些实施方案中,所述制剂包含基于制剂的总重量,约0.71%的辛酸钠。

[0283] 在另一个方面,本文提供了冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约3mg至约35mg的量的辛酸钠。在一个方面,在50cc小瓶中辛酸钠的量是约4mg至约34mg。在一个方面,在50cc小瓶中辛酸钠的量是约4.0mg、约8.0mg、约13.3mg、约16.0mg或约33.2mg。在一个方面,在50cc小瓶中辛酸钠的量是约13.3mg。

[0284] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.04%的化合物1、约42.29%的人白蛋白、约50.75%的蔗糖和约3.66%的柠檬酸。在某些实施方案中,所述制剂还包含基于制剂的总重量,约1.79%的氯化钠。在某些实施方案中,所述制剂还包含基于制剂的总重量,约0.91%的N-乙酰色氨酸钠。在某些实施方案中,所述制剂还包含基于制剂的总重量,约0.56%的辛酸钠。

[0285] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.04%的化合物1、约42.29%的人白蛋白、约50.75%的蔗糖、约3.66%的柠檬酸、约1.79%的氯化钠、约0.91%的N-乙酰色氨酸钠和约0.56%的辛酸钠。

[0286] 在一个实施方案中,本文提供的冻干制剂包含基于冻干制剂的总重量,约0.04%的化合物1、约42.29%的人白蛋白、约50.75%的蔗糖、约3.66%的柠檬酸、约1.80%的氯化钠、约0.91%的N-乙酰色氨酸钠和约0.56%的辛酸钠。

[0287] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.08%的化合物1、约40.13%的人白蛋白、约52.97%的蔗糖、约3.08%的柠檬酸、约1.7%的氯化钠、约0.86%的N-乙酰色氨酸钠、约0.53%的辛酸钠、约0.36%的甲酸和约0.28%的乙酸。

[0288] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.10%的化合物1、约50.79%的人白蛋白、约20.32%的蔗糖、约20.32%的甘露醇、约3.90%的柠檬酸、约2.15%的氯化钠、约1.09%的N-乙酰色氨酸钠、约0.68%的辛酸钠、约0.46%的甲酸和约0.20%的乙酸。

[0289] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.11%的化合物1、约53.51%的人白蛋白、约10.70%的蔗糖、约26.75%的甘露醇、约4.11%的柠檬酸、约2.27%的氯化钠、约1.15%的N-乙酰色氨酸钠、约0.71%的辛酸钠、约0.48%的甲酸和约0.21%的乙酸。

[0290] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.10%的化合物1、约50.79%的人白蛋白、约20.32%的海藻糖、约20.32%的甘露醇、约3.90%的柠檬酸、约2.15%的氯化钠、约1.09%的N-乙酰色氨酸钠、约0.68%的辛酸钠、约0.46%的甲酸和约0.20%的乙酸。

[0291] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包含基于制剂的总重量,约0.11%的化合物1、约53.51%的人白蛋白、约10.70%的海藻糖、约26.75%的甘露醇、约4.11%的柠檬酸、约2.27%的氯化钠、约1.15%的N-乙酰色氨酸钠、约0.71%的辛酸钠、约0.48%的甲酸和约0.21%的乙酸。

[0292] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约0.5mg至约3.5mg的量的化合物1、约500mg至约2500mg的量的白蛋白、约400mg至约3000mg的量的蔗糖和约20mg至约200mg的量的柠檬酸。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约20mg至约125mg的量的氯化钠。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约10mg至约35mg的量的N-乙酰色氨酸钠。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约3mg至约35mg的量的辛酸钠。

[0293] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约0.5mg至约1.5mg的量的化合物1、约600mg至约1200mg的量的白蛋白、约1000mg至约1200mg的量的蔗糖和约50mg至约100mg的量的柠檬酸。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约20mg至约125mg的量的氯化钠。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约10mg至约30mg的量的N-乙酰色氨酸钠。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约4mg至约34mg的量的辛酸钠。

[0294] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约1mg的量的化合物1、约1000mg的量的白蛋白、约1200mg的量的蔗糖和约86.5mg的量的柠檬酸。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约42.4mg的量的氯化钠。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约25.8mg的量的N-乙酰色氨酸钠。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约13.3mg的量的辛酸钠。

[0295] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在50cc小瓶中的约5mg的量的化合物1、约2500mg的量的白蛋白、约3300mg的量的蔗糖和约192.1mg的量的柠檬酸。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约105.9mg的量的氯化钠。在一个方面,冻干制剂还包

含在50cc小瓶中的约53.6mg的量的N-乙酰色氨酸钠。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约33.2mg的量的辛酸钠。在一个方面,冻干制剂还包含在50cc小瓶中的约22.50mg甲酸和约17.50mg乙酸。

[0296] 在另一个方面是冻干制剂,所述冻干制剂包含在100cc小瓶中的约6mg的量的化合物1、约3000mg的量的白蛋白、约1200mg的量的海藻糖、约1200mg的量的甘露醇和约230mg的量的柠檬酸。在一个方面,冻干制剂还包含在100cc小瓶中的约127mg的量的氯化钠。在一个方面,冻干制剂还包含在100cc小瓶中的约64mg的量的N-乙酰色氨酸钠。在一个方面,冻干制剂还包含在100cc小瓶中的约40mg的量的辛酸钠。在一个方面,冻干制剂还包含在100cc小瓶中的约27mg甲酸和约12mg乙酸。

[0297] 在一个方面,本文提供了在50cc小瓶中的制剂,所述制剂基本上由提供约1mg至约1.1mg 2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的量的化合物1、约1000mg白蛋白、约1200mg蔗糖和约86.5mg柠檬酸组成。

[0298] 在一个实施方案中,本文提供水性制剂,所述水性制剂包含约50 μ g/mL的量的化合物1、约50mg/mL的量的白蛋白、约60mg/mL的量的蔗糖和约22.5mM的量的柠檬酸。在一个方面,水性制剂还包含约0.41 μ g/mL的量的甲酸。在一个方面,水性制剂还包含约4mM的量的N-乙酰色氨酸钠。在一个方面,水性制剂还包含约4mM的量的辛酸钠。

[0299] 在某些实施方案中,本文提供的制剂是冻干制剂。在某些实施方案中,本文提供的制剂是水性制剂。在某些实施方案中,本文提供的制剂是在药学上可接受的溶剂中获得的复原制剂以产生药学上可接受的溶液。

[0300] 在某些实施方案中,复原后的制剂具有约4至5的pH。在一个实施方案中,复原后的制剂具有约4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9或5的pH。

[0301] 在某些实施方案中,本文提供了容器,所述容器包括本文提供的制剂。在某些实施方案中,本文提供了容器,所述容器包括本文提供的冻干制剂。在一个方面,容器是玻璃小瓶。在一个方面,容器是20cc玻璃小瓶。

[0302] 本文提供的化合物1的冻干制剂可使用用于递送化合物1的标准治疗方法(包括但不限于本文所述的方法)施用至有需要的患者。在一个实施方案中,使本文提供的冻干制剂在药学上可接受的溶剂中复原以产生药学上可接受的溶液,其中向患者施用(如通过静脉注射)所述溶液。

[0303] 本文提供的冻干制剂可使用任何药学上可接受的稀释剂复原以供胃肠外施用至患者。此类稀释剂包括但不限于注射用水。

[0304] 可使用任何量的稀释剂来构成冻干制剂,使得制备适合注射的溶液。因此,稀释剂的量必须足以溶解冻干制剂。在一个实施方案中,4-6mL的稀释剂用于构成冻干制剂以产生约0.1-0.3mg/mL、约0.15mg/mL或约0.2mg/mL的化合物1的最终浓度。在某些实施方案中,复原溶液中化合物1的最终浓度是约0.2mg/mL。在某些实施方案中,根据所需剂量,可使用多个小瓶进行复原。

[0305] 冻干制剂的复原溶液可在至多约24小时、约12小时或约8小时内储存和使用。在一些实施方案中,溶液在制备后8小时内使用。在一些实施方案中,溶液在制备后5小时内使用。在一些实施方案中,溶液在制备后1小时内使用。

[0306] 用于制备制剂的方法

[0307] 可通过本领域已知的和如本文所述的任何方法来制备包含人白蛋白的制剂,但是所有方法包括使活性成分与药学上可接受的赋形剂结合的步骤,所述药学上可接受的赋形剂构成一种或多种必要的成分(如膨胀剂和/或缓冲剂)。

[0308] 在一个方面,本文提供的制剂通过以下方式制备:将蔗糖和20%人白蛋白的混合物添加至水中的柠檬酸盐缓冲剂以获得蔗糖/人白蛋白溶液,并将化合物1于甲酸中的溶液添加至所述蔗糖/人白蛋白溶液以获得药物溶液。在一个方面,将药物溶液过滤以获得经过滤的溶液,并且将所述经过滤的溶液冻干以获得冻干制剂。

[0309] 在一个方面,用于制备本文提供的制剂的方法包括以下步骤中的一个或多个:(i)将蔗糖和20%人白蛋白的混合物添加至水中的柠檬酸盐缓冲剂以获得蔗糖/人白蛋白溶液,(ii)将化合物1于甲酸中的溶液与所述蔗糖/人白蛋白溶液混合以获得悬浮液,(iii)过滤所述悬浮液以获得经过滤的溶液,以及(iv)将所述经过滤的溶液在小瓶中冻干。图1、20和22中提供了说明示例性方法的流程图。

[0310] 在一个方面,本文提供的制剂通过以下方式制备:将海藻糖、甘露醇和20%人白蛋白的混合物添加至水中的柠檬酸盐缓冲剂以获得海藻糖/甘露醇/人白蛋白溶液,将化合物1于甲酸中的溶液添加至所述海藻糖/甘露醇/人白蛋白溶液以获得混合物并且将乙酸添加至所述混合物以获得药物溶液。在一个方面,将药物溶液过滤以获得经过滤的溶液,并且将所述经过滤的溶液冻干以获得冻干制剂。

[0311] 在一个方面,用于制备本文提供的制剂的方法包括以下步骤中的一个或多个:(i)将海藻糖、甘露醇和20%人白蛋白的混合物添加至水中的柠檬酸盐缓冲剂以获得海藻糖/甘露醇/人白蛋白溶液,(ii)将化合物1于甲酸中的溶液添加至所述海藻糖/甘露醇/人白蛋白溶液以获得混合物,(iii)将乙酸添加至所述混合物以获得药物溶液,以及(iv)将经过滤的溶液在小瓶中冻干。图24中提供了说明示例性方法的流程图。

[0312] 在一个实施方案中,在冻干后将小瓶在氮气下密封。

[0313] 在一个方面,冻干过程包括三个阶段:冷冻、初级干燥和二级干燥。液体制剂通过经由冷冻阶段经受完全固化、通过初级干燥经受冰和溶剂的升华以及通过二级干燥经受残留水分和溶剂的解吸而转化为冻干粉末形式。控制初级干燥和二级干燥中的搁板温度和腔室压力,以获得所需的成品药物产品质量。在所述方法的一个方面,通过目视检查表征块状物外观和结构。

[0314] 药盒

[0315] 还提供了包含本文提供的药物组合物或剂型的药物包装或药盒。示例性药盒包括为由管理药物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,所述公告反映所述机构针对人施用,对制造、使用或销售的许可。

[0316] 使用方法和用于此类方法中使用的化合物1的制剂

[0317] 在一个实施方案中,本文提供了治疗和预防癌症的方法,所述方法包括向患者施用本文提供的化合物1的制剂。本文提供了用于在治疗和预防癌症的这种方法中使用的化合物1的制剂。

[0318] 在另一个实施方案中,本文提供了控制癌症的方法,所述方法包括向患者施用本文提供的化合物1的制剂。本文提供了用于在控制癌症的这种方法中使用的化合物1。

[0319] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括施用化合物1的制剂与选自以下的一种

或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0320] 在一个实施方案中，本文提供的方法包括施用化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂组合的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0321] 本文还提供了治疗先前已针对癌症进行治疗但对癌症疗法无应答的患者以及先前尚未治疗的那些患者的方法。还涵盖治疗患者而不考虑患者年龄的方法，尽管一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。进一步涵盖治疗已进行手术以试图治疗讨论中的疾病或疾患的患者以及尚未进行手术的那些患者的方法。因为患有癌症的患者具有多样的临床表现和不同的临床结果，所以给予至患者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具体的第二剂、手术类型以及可有效地用于治疗患有癌症的个体患者的基于非药物的标准疗法的类型。

[0322] 在一个实施方案中，本文提供用于改善癌症患者的东部肿瘤协作组行为状态(ECOG)的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在改善癌症患者的东部肿瘤协作组行为状态(ECOG)中使用的化合物1的制剂。

[0323] 在一个实施方案中，本文提供了用于改善癌症患者的东部肿瘤协作组行为状态(ECOG)的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。在一个实施方案中，本文提供了用于在改善癌症患者的东部肿瘤协作组行为状态(ECOG)的方法中使用的化合物1的制剂，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0324] 在一个实施方案中，本文提供了用于改善癌症患者的东部肿瘤协作组行为状态(ECOG)的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。在一个实施方案中，本文提供了用于在改善癌症患者的东部肿瘤协作组行为状态(ECOG)的方法中使用的化合物1的制剂，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0325] 在一个实施方案中，本文提供了用于在癌症患者中抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌因子、延迟原发性或继发性肿瘤的出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、减少原发性或继发性肿瘤的发生、减缓或降低疾病的继发性效应的严重程度、阻止肿瘤生长和肿瘤消退、增加进展时间、增加无进展存活期、增加癌症患者的总体存活期或它们中的一项或多项的方法，所述方法包括向所述患者施用有

效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在癌症患者中在所有此类方法或它们中的一项或多项中使用的化合物1,所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。

[0326] 在一个实施方案中,本文提供了用于在癌症患者中抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌因子、延迟原发性或继发性肿瘤的出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、减少原发性或继发性肿瘤的发生、减缓或降低疾病的继发性效应的严重程度、阻止肿瘤生长和肿瘤消退、增加进展时间、增加无进展存活期、增加癌症患者的总体存活期或它们中的一项或多项的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在癌症患者中在所有此类方法或它们中的一项或多项中使用的化合物1,所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0327] 在一个实施方案中,本文提供了用于在癌症患者中抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌因子、延迟原发性或继发性肿瘤的出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、减少原发性或继发性肿瘤的发生、减缓或降低疾病的继发性效应的严重程度、阻止肿瘤生长和肿瘤消退、增加进展时间、增加无进展存活期、增加癌症患者的总体存活期或它们中的一项或多项的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在癌症患者中在所有此类方法或它们中的一项或多项中使用的化合物1,所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0328] 在某些实施方案中,癌症是实体瘤或血液癌症。在某些实施方案中,癌症不依赖于白细胞介素-3(IL-3)。在某些实施方案中,癌症是实体瘤。在某些实施方案中,实体瘤是转移性的。在某些实施方案中,实体瘤是耐药的。

[0329] 在某些实施方案中,癌症是指皮肤组织、器官、血液和血管的疾病。在某些实施方案中,癌症是实体瘤,包括但不限于膀胱癌、骨癌、血液癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、胸癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、眼癌、头癌、肾癌、肝癌、淋巴结癌、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、喉癌和子宫癌。具体癌症包括但不限于晚期恶性肿瘤、淀粉样变性、成神经细胞瘤、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、脑干胶质瘤、不良预后恶性脑肿瘤、恶性胶质瘤、复发性恶性胶质瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突神经胶质细胞瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、结肠直肠癌(包括3期和4期)、不可切除的结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波济氏肉瘤、核型急性髓细胞性白血病、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、低级别滤泡淋巴瘤、恶性黑素瘤、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、切除性高风险软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、郁积型骨髓瘤、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、激素不敏感前列腺癌、化学疗法不敏感前列腺癌、癌(包括甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌、甲状腺髓样癌)以及平滑肌瘤。

[0330] 在某些实施方案中,癌症是实体瘤,包括但不限于皮肤癌、中枢神经系统癌症、软组织癌、唾液腺癌、卵巢癌、肾癌、肺癌、骨癌、胃癌、子宫内膜癌、胰腺癌、泌尿道癌、甲状腺癌、上呼吸消化道癌、乳腺癌、大肠癌、食道癌、前列腺癌、肝癌、自主神经节癌和恶性胸膜间皮瘤。

[0331] 在某些实施方案中,实体瘤是肝细胞癌、前列腺癌、卵巢癌或成胶质细胞瘤。

[0332] 在某些实施方案中,实体瘤是乳腺癌、肾癌、胰腺癌、胃肠癌、肺癌、神经内分泌肿瘤(NET)或肾细胞癌(RCC)。

[0333] 在某些实施方案中,癌症是血液癌症。在某些实施方案中,血液癌症是转移性的。在某些实施方案中,血液癌症对至少一种抗癌疗法具有耐药性。在某些实施方案中,血液癌症对至少一种抗癌疗法而言是复发性的或难治性的。

[0334] 在一个实施方案中,血液癌症是多发性骨髓瘤(MM)。在一个实施方案中,血液癌症是复发性/难治性(R/R)MM。在一个实施方案中,患有R/R MM的患者具有受损的肾功能。

[0335] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现MM患者的严格完全缓解(sCR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现MM患者的严格完全缓解(sCR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。

[0336] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的严格完全缓解(sCR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的严格完全缓解(sCR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0337] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的严格完全缓解(sCR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的严格完全缓解(sCR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3

模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0338] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现MM患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现MM患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。

[0339] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0340] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0341] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的非常好的部分应答(VGPR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现MM患者的非常好的部分应答(VGPR)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0342] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的非常好的部分应答(VGPR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的非常好的部分应答(VGPR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0343] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的非常好的部分应答(VGPR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于

在实现MM患者的非常好的部分应答 (VGPR) 的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0344] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的部分应答 (PR) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现MM患者的部分应答的方法中使用的化合物1的制剂。

[0345] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的部分应答 (PR) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的部分应答 (PR) 的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0346] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的部分应答 (PR) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的部分应答 (PR) 的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0347] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的稳定疾病 (SD) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现MM患者的稳定疾病的方法中使用的化合物1的制剂。

[0348] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的稳定疾病 (SD) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的稳定疾病 (SD) 的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0349] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MM患者的稳定疾病 (SD) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制

剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MM患者的稳定疾病(SD)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0350] 在一个实施方案中,血液癌症是急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施方案中,血液癌症是急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在一个实施方案中,血液癌症是成人T细胞白血病。在一个实施方案中,血液癌症是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在一个实施方案中,血液癌症是毛细胞白血病。在一个实施方案中,血液癌症是骨髓增生异常。在一个实施方案中,血液癌症是骨髓增生性病症或骨髓增生性肿瘤(MPN)。在一个实施方案中,血液癌症是慢性髓细胞性白血病(CML)。在一个实施方案中,血液癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)。在一个实施方案中,血液癌症是人嗜淋巴细胞性病毒1型(HTLV-1)白血病。在一个实施方案中,血液癌症是肥大细胞增多症。在一个实施方案中,血液癌症是B细胞急性成淋巴细胞性白血病。在一个实施方案中,血液癌症是CLL。

[0351] 在一个实施方案中,本文提供了治疗、预防、控制和/或改善受试者的选自以下的癌症的方法:弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、B细胞成免疫细胞性淋巴瘤、小非分裂细胞淋巴瘤、人嗜淋巴细胞性病毒1型(HTLV-1)白血病/淋巴瘤、成人T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、AIDS相关淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、转化淋巴瘤、原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、Richter转化、结节性边缘区淋巴瘤和ALK阳性大B细胞淋巴瘤,所述方法包括向所述受试者施用有效治疗、预防和/或控制癌症的量的本文提供的化合物1的制剂的步骤。因此,本文提供了用于治疗、预防、控制和/或改善受试者的癌症的所有所述方法中使用的化合物1的制剂,其中所述癌症选自弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、B细胞成免疫细胞性淋巴瘤、小非分裂细胞淋巴瘤、人嗜淋巴细胞性病毒1型(HTLV-1)白血病/淋巴瘤、成人T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、AIDS相关淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、转化淋巴瘤、原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、Richter转化、结节性边缘区淋巴瘤和ALK阳性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,所述方法包括以有效治疗、预防和/或控制癌症的量向所述受试者施用本文提供的化合物1的制剂与第二活性剂的组合的步骤。在一个实施方案中,血液癌症是HL。在一个实施方案中,血液癌症是NHL。在一个实施方案中,血液癌症是惰性淋巴瘤,包括例如DLBCL、滤泡性淋巴瘤和边缘区淋巴瘤。

[0352] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现NHL患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0353] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现NHL患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模

拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0354] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现NHL患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0355] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现NHL患者的部分缓解(PR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的部分缓解(PR)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0356] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现NHL患者的部分缓解(PR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的部分缓解(PR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0357] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现NHL患者的部分缓解(PR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的部分缓解(PR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0358] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现NHL患者的稳定疾病(SD)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的稳定疾病(SD)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0359] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现NHL患者的稳定疾病(SD)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑

制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的稳定疾病(SD)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0360] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现NHL患者的稳定疾病(SD)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现NHL患者的稳定疾病(SD)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0361] 在一个实施方案中,本文提供了通过向受试者施用治疗活性量的化合物1的制剂来治疗、预防、控制和/或改善白血病的的方法。因此,本文提供了用于在治疗、预防、控制和/或改善白血病的此类方法中使用的化合物1的制剂。

[0362] 在某些实施方案中,治疗、预防和/或控制受试者的急性骨髓性白血病的方法包括向所述受试者施用有效治疗、预防和/或控制急性骨髓性白血病的量的本文提供的化合物1的制剂的步骤。在一些实施方案中,所述方法包括以有效治疗、预防和/或控制急性骨髓性白血病的量向所述受试者施用本文提供的化合物1的制剂与第二活性剂的组合的步骤。

[0363] 在一个实施方案中,白血病是急性骨髓性白血病(AML)。在一个实施方案中,AML是复发性或难治性AML。在一个实施方案中,AML是新诊断的AML。在另一个实施方案中,AML具有FAB分类M0/1。在另一个实施方案中,AML具有FAB分类M2。在另一个实施方案中,AML具有FAB分类M3。在另一个实施方案中,AML具有FAB分类M4。在另一个实施方案中,AML具有FAB分类M5。在一个实施方案中,AML是伴有至少一种复发性遗传异常的AML(例如,伴有染色体8与21之间的易位的AML;伴有染色体16的易位或倒位的AML;伴有染色体9与11之间的易位的AML;伴有染色体15与17之间的易位的AML(M3);伴有染色体6与9之间的易位的AML;伴有染色体3的易位或倒位的AML);伴有染色体1与22之间的易位的AML(成巨核细胞性);伴有骨髓增生异常相关变化的AML;与先前化学疗法或放射相关的AML(例如,烷化剂相关的AML;或拓扑异构酶II抑制剂相关的AML);未另外分类的AML(例如,不属于上述类别的AML,即微分化型AML(M0);最小成熟的AML(M1);成熟的AML(M2);急性粒单核细胞白血病(M4);急性单核细胞白血病(M5);急性红白血病(M6);急性成巨核细胞性白血病(M7);急性嗜碱粒细胞白血病;伴有纤维化的急性全骨髓增生症);髓样肉瘤(也称为粒细胞肉瘤、绿色瘤或髓外成髓细胞瘤);以及未分化和双表型急性白血病(也称为混合表型急性白血病)。在一个实施方案中,AML的特征在于IDH2的突变型等位基因。在这个实施方案的一方面,IDH2的突变型等位基因具有R140X突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变是R140Q突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变是R140W突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变是R140L突变。在这个实施方案的另一方面,IDH2的突变型等位基因具有R172X突变。在这个实施方案

的另一方面,R172X突变是R172K突变。在这个实施方案的另一方面,R172X突变是R172G突变。

[0364] 在一个实施方案中,AML是同种异体HSCT后的复发性AML。在一个实施方案中,AML是继发性或稍后复发性AML。在一个实施方案中,AML对初始诱导或再诱导治疗而言是难治性的。在某些实施方案中,AML对至少一种诱导/再诱导或巩固疗法而言是难治性的。在一个实施方案中,AML是低甲基化剂(HMA)后难治性的或复发性的。如本文所用,HMA失败被定义为在最少6个周期后初级进展或缺乏临床益处或由于毒性而不能耐受HMA。在一个实施方案中,AML在初始治疗的1年内复发(不包括伴有低风险状态的AML)。

[0365] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现AML患者的形态学无白血病状态的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现AML患者的形态学无白血病状态的方法中使用的化合物1的制剂。

[0366] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的形态学无白血病状态的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的形态学无白血病状态的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0367] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的形态学无白血病状态的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的形态学无白血病状态的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0368] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现AML患者的形态学完全缓解的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现AML患者的形态学完全缓解的方法中使用的化合物1的制剂。

[0369] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的形态学完全缓解的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的形态学完全缓解的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、

SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0370] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的形态学完全缓解的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的形态学完全缓解的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0371] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现AML患者的细胞遗传学完全缓解(CRc)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现AML患者的细胞遗传学完全缓解(CRc)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。

[0372] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的细胞遗传学完全缓解(CRc)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的细胞遗传学完全缓解(CRc)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0373] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的细胞遗传学完全缓解(CRc)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的细胞遗传学完全缓解(CRc)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0374] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的分子完全缓解(CRm)的方法,其中所述方法包括施用有效量的化合物1的制剂。本文提供的了用于在实现AML患者的分子完全缓解(CRm)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0375] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的分子完全缓解(CRm)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的分子完全缓

解 (CR_m) 的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0376] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的分子完全缓解 (CR_m) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的分子完全缓解 (CR_m) 的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0377] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现AML患者的具有不完全血液恢复的形态学完全缓解 (CR_i) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现AML患者的具有不完全血液恢复的形态学完全缓解 (CR_i) 的方法中使用的化合物1的制剂。

[0378] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的具有不完全血液恢复的形态学完全缓解 (CR_i) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的具有不完全血液恢复的形态学完全缓解 (CR_i) 的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0379] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的具有不完全血液恢复的形态学完全缓解 (CR_i) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的具有不完全血液恢复的形态学完全缓解 (CR_i) 的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0380] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现AML患者的部分缓解 (PR) 的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现AML患者的部分缓解 (PR) 的方法中使用的化合物1的制剂。

[0381] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现AML患者的部分缓解 (PR) 的方法,其中所

述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的部分缓解 (PR) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0382] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现AML患者的部分缓解 (PR) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的部分缓解 (PR) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0383] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现AML患者的完全缓解 (CR) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现AML患者的完全缓解 (CR) 的方法中使用的化合物1的制剂。

[0384] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现AML患者的完全缓解 (CR) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的完全缓解 (CR) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0385] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现AML患者的完全缓解 (CR) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现AML患者的完全缓解 (CR) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0386] 在一些实施方案中，本文提供的方法涵盖治疗、预防和/或控制受试者的急性淋巴细胞性白血病 (ALL)。所述方法包括向所述受试者施用有效治疗、预防和/或控制ALL的量的本文提供的化合物1的制剂的步骤。在一些实施方案中，所述方法包括以有效治疗、预防和/

或控制ALL的量向所述受试者施用本文提供的化合物1的制剂与第二活性剂的组合的步骤。

[0387] 在一些实施方案中,ALL包括起源于骨髓(B细胞)、胸腺(T细胞)和淋巴结的母细胞的白血病。ALL可根据法美英(FAB)形态学分类方案分类为L1-趋于成熟的成淋巴细胞(T细胞或前B细胞)、L2-未成熟且多形性(各种形状)的成淋巴细胞(T细胞或前B细胞)和L3-成淋巴细胞(B细胞;伯基特细胞)。在一个实施方案中,ALL起源于骨髓的母细胞(B细胞)。在一个实施方案中,ALL起源于胸腺(T细胞)。在一个实施方案中,ALL起源于淋巴结。在一个实施方案中,ALL是L1型,其特征在于趋于成熟的成淋巴细胞(T细胞或前B细胞)。在一个实施方案中,ALL是L2型,其特征在于未成熟和多形性(各种形状)的成淋巴细胞(T细胞或前B细胞)。在一个实施方案中,ALL是L3型,其特征在于成淋巴细胞(B细胞;伯基特细胞)。在某些实施方案中,ALL是T细胞白血病。在一个实施方案中,T细胞白血病是外周T细胞白血病。在另一个实施方案中,T细胞白血病是T细胞成淋巴细胞性白血病。在另一个实施方案中,T细胞白血病是皮肤T细胞白血病。在另一个实施方案中,T细胞白血病是成人T细胞白血病。在某些实施方案中,治疗、预防和/或控制受试者的ALL的方法包括向所述受试者施用有效治疗、预防和/或控制ALL的量的本文提供的化合物1的制剂的步骤。在一些实施方案中,所述方法包括以有效治疗、预防和/或控制ALL的量向所述受试者施用本文提供的化合物1的制剂与第二活性剂的组合的步骤。

[0388] 在一些实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗、预防和/或控制受试者的慢性髓细胞性白血病(CML)。所述方法包括向所述受试者施用有效治疗、预防和/或控制CML的量的本文提供的化合物1的制剂的步骤。在一些实施方案中,所述方法包括以有效治疗、预防和/或控制CML的量向所述受试者施用本文提供的化合物1的制剂与第二活性剂的组合的步骤。

[0389] 在一些实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗、预防和/或控制受试者的慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。所述方法包括向所述受试者施用有效治疗、预防和/或控制慢性淋巴细胞性白血病的量的本文提供的化合物1的制剂的步骤。在一些实施方案中,所述方法包括以有效治疗、预防和/或控制CLL的量向所述受试者施用本文提供的化合物1的制剂与第二活性剂的组合的步骤。

[0390] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现CLL患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现CLL患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0391] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现CLL患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现CLL患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0392] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现CLL患者的完全缓解(CR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组

合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现CLL患者的完全缓解 (CR) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0393] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现CLL患者的部分缓解 (PR) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现CLL患者的部分缓解 (PR) 的方法中使用的化合物1的制剂。

[0394] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现CLL患者的部分缓解 (PR) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现CLL患者的部分缓解 (PR) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0395] 本文提供了用于在实现CLL患者的部分缓解 (PR) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0396] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现CLL患者的稳定疾病 (SD) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现CLL患者的稳定疾病 (SD) 的方法中使用的化合物1。

[0397] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现CLL患者的稳定疾病 (SD) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现CLL患者的稳定疾病 (SD) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0398] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现CLL患者的稳定疾病 (SD) 的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现CLL患者的稳定疾病 (SD) 的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有

效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0399] 在一个实施方案中，本文提供了通过向受试者施用治疗活性量的化合物1的制剂来治疗、预防、控制和/或改善骨髓增生异常综合征(MDS)的方法。在一个实施方案中，本文提供了治疗MDS的方法。因此，本文提供了用于在治疗、预防、控制和/或改善MDS的此类方法中使用的化合物1的制剂。在一个实施方案中，MDS是复发性、耐药性或难治性MDS。在一个实施方案中，MDS是难治性贫血(RA)、伴有环形铁粒幼红细胞的RA(RARS)、伴有过量母细胞的RA(RAEB)、伴有多系发育异常的难治性血细胞减少症(RCMD)、伴有单系发育异常的难治性血细胞减少症(RCUD)、不可分类的骨髓增生异常综合征(MDS-U)、与分离的del(5q)染色体异常相关的骨髓增生异常综合征、治疗相关的骨髓肿瘤或慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)。在一些实施方案中，MDS是极低风险、低风险、中等风险、高风险或极高风险MDS。在一个实施方案中，MDS是极低风险的。在另一个实施方案中，MDS是低风险的。在另一个实施方案中，MDS是中等风险的。在另一个实施方案中，MDS是高风险的。在另一个实施方案中，MDS是极高风险MDS。在一个实施方案中，MDS是复发性或难治性高风险MDS。在一个实施方案中，MDS在修订的国际预后评分系统(IPSS-R)中的评分>3.5分(例如，IPSS-R中等风险(结合超过10%的骨髓母细胞或差或非常差的IPSS-R细胞遗传学风险)、IPSS-R高风险和IPSS-R极高风险)。在一个实施方案中，MDS不适用于其他已建立的疗法(例如移植或低甲基化剂)。在一些实施方案中，MDS是原发性或新发MDS。在其他实施方案中，MDS是继发性MDS。在一个实施方案中，MDS对初始诱导或再诱导治疗而言是难治性的。在某些实施方案中，MDS对至少一种诱导/再诱导或巩固疗法而言是难治性的。

[0400] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现MDS患者的完全缓解(CR)的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0401] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现MDS患者的完全缓解(CR)的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0402] 在一个实施方案中，本文提供了用于实现MDS患者的完全缓解(CR)的方法，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的完全缓解(CR)的方法中使用的化合物1的制剂，其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、

mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0403] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现MDS患者的骨髓完全缓解(mCR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的骨髓完全缓解(mCR)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0404] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MDS患者的骨髓完全缓解(mCR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的骨髓完全缓解(mCR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0405] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MDS患者的骨髓完全缓解(mCR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的骨髓完全缓解(mCR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0406] 在本文中提供的一个实施方案中是用于实现MDS患者的部分缓解(PR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的部分缓解(PR)的方法中使用的化合物1的制剂。

[0407] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MDS患者的部分缓解(PR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的部分缓解(PR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0408] 在一个实施方案中,本文提供了用于实现MDS患者的部分缓解(PR)的方法,其中所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在实现MDS患者的部分缓解(PR)的方法中使用的化合物1的制剂,其中所述方法包括向所述患者施用有

效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0409] 在一个实施方案中，本文提供了用于在MDS患者中增加总体存活期、增加无复发存活期、增加无进展存活期、增加无事件存活期、增加缓解持续时间、增加应答持续时间或增加转化为AML的时间的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂。本文提供了用于在MDS患者中增加总体存活期、增加无复发存活期、增加无进展存活期、增加无事件存活期、增加缓解持续时间、增加应答持续时间或增加转化为AML的时间的方法中使用的化合物1的制剂。

[0410] 在一个实施方案中，本文提供了用于在MDS患者中增加总体存活期、增加无复发存活期、增加无进展存活期、增加无事件存活期、增加缓解持续时间、增加应答持续时间或增加转化为AML的时间的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在MDS患者中增加总体存活期、增加无复发存活期、增加无进展存活期、增加无事件存活期、增加缓解持续时间、增加应答持续时间或增加转化为AML的时间的方法中使用的化合物1的制剂，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：糖皮质激素受体激动剂、IL-1 β 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 阻断剂、JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0411] 在一个实施方案中，本文提供了用于在MDS患者中增加总体存活期、增加无复发存活期、增加无进展存活期、增加无事件存活期、增加缓解持续时间、增加应答持续时间或增加转化为AML的时间的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。本文提供了用于在MDS患者中增加总体存活期、增加无复发存活期、增加无进展存活期、增加无事件存活期、增加缓解持续时间、增加应答持续时间或增加转化为AML的时间的方法中使用的化合物1的制剂，所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂的组合：JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0412] 在一些实施方案中，本文提供的方法包括治疗、预防和/或控制骨髓增生性肿瘤。在一个实施方案中，骨髓增生性肿瘤是真性红细胞增多症、原发性或特发性血小板增多症、骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病、慢性嗜中性粒细胞白血病、幼年型粒单核细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病或高嗜酸性粒细胞综合征。在一个实施方案中，骨髓增生性肿瘤是真性红细胞增多症、原发性或特发性血小板增多症、原发性或特发性骨髓纤维化、继发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化、特发性血小板增多症后骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病、慢性嗜中性粒细胞白血病、幼年型粒单核细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病或高嗜酸性粒细胞综合征。在一个实施方案中，骨髓增生性肿瘤是真性红细胞增多症。

在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是原发性或特发性血小板增多症。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是骨髓纤维化。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是原发性或特发性骨髓纤维化。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是继发性骨髓纤维化。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是真性红细胞增多症后骨髓纤维化。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是特发性血小板增多症后骨髓纤维化。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是慢性髓细胞性白血病。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是慢性嗜中性粒细胞白血病。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是幼年型粒单核细胞白血病。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是慢性嗜酸性粒细胞白血病。在一个实施方案中,骨髓增生性肿瘤是高嗜酸性粒细胞综合征。在某些实施方案中,骨髓增生性肿瘤不依赖于白细胞介素-3 (IL-3)。在一些实施方案中,骨髓增生性肿瘤的特征在于JAK突变,例如V617突变,如V617F。

[0413] 在某些实施方案中,治疗、预防和/或控制受试者的骨髓增生性肿瘤的方法包括向所述受试者施用有效治疗、预防和/或控制骨髓增生性肿瘤的量的本文提供的化合物1的制剂的步骤。在一些实施方案中,所述方法包括以有效治疗、预防和/或控制骨髓增生性肿瘤的量向所述受试者施用本文提供的化合物1的制剂与第二活性剂的组合的步骤。

[0414] 在一个实施方案中,本文提供的治疗、预防和/或控制癌症的方法包括静脉内施用化合物1的制剂。在一个实施方案中,将化合物1的制剂溶解于水中以形成用于在本文提供的治疗、预防和/或控制癌症的方法中静脉内施用的水溶液。

[0415] 在一些实施方案中,所述方法包括以有效治疗、预防和/或控制癌症的量向所述受试者施用本文提供的化合物1的制剂与第二活性剂的组合的步骤。

[0416] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或控制肾功能受损的患者的癌症的方法。在某些实施方案中,本文提供了为由于但不限于疾病、衰老或其他患者因素而肾功能受损的患者提供适当剂量调整的方法。

[0417] 在某些实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.005至约20mg、每天约0.05至20mg、每天约0.01至约10mg、每天约0.01至约7mg、每天约0.01至约5mg、每天约0.01至约3mg、每天约0.05至约10mg、每天约0.05至约7mg、每天约0.05至约5mg、每天约0.05至约3mg、每天约0.1至约15mg、每天约0.1至约10mg、每天约0.1至约7mg、每天约0.1至约5mg、每天约0.1至约3mg、每天约0.5至约10mg、每天约0.05至约5mg、每天约0.5至约3mg、每天约0.5至约2mg、每天约0.3至约10mg、每天约0.3至约8.5mg、每天约0.3至约8.1mg、每天约0.6至约10mg或每天约0.6至约5mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.005至约20mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.05至20mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.01至约10mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.01至约7mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.01至约5mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.01至约3mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.05至约10mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.05至约7mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.05至约5mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.05至约3mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.1至约15mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.1至约10mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.1至约7mg。

在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.1至约5mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.1至约3mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.5至约10mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.5至约5mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.5至约3mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.5至约2mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.3至约10mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.3至约8.5mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.3至约8.1mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量是每天约0.6至约10mg或每天约0.6至约5mg。

[0418] 在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约0.1、约0.2、约0.5、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9或约10mg。在一些此类实施方案中,治疗或预防有效量是每天约0.5、约0.6、约0.75、约1、约2、约3、约4、约5、约6或约7mg。在一些此类实施方案中,治疗或预防有效量是每天约0.6、约1.2、约1.8、约2.4、约3、约3.6或约4.5mg。在一些此类实施方案中,治疗或预防有效量是每天约0.6、约1.2、约1.8、约2.4或约3.6mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约0.1mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约0.2mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约0.5mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约1mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约2mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约3mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约4mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约4.5mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约5mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约6mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约7mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约8mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约9mg。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是每天约10mg。

[0419] 在一个实施方案中,对于本文所述的疾患,化合物1的推荐每日剂量范围在每天约0.01mg至约20mg的范围内,优选作为单一每天一次剂量或以1天内的分次剂量给予。在一个实施方案中,对于本文所述的疾患,化合物1的推荐每日剂量范围在每天约0.01mg至约15mg的范围内,优选作为单一每天一次剂量或以1天内的分次剂量给予。在一个实施方案中,对于本文所述的疾患,化合物1的推荐每日剂量范围在每天约0.01mg至约12mg的范围内,优选作为单一每天一次剂量或以1天内的分次剂量给予。在一些实施方案中,剂量在每天约0.1mg至约10mg的范围内。在其他实施方案中,剂量在每天约0.5至约5mg的范围内。每天的特定剂量包括每天0.1、0.2、0.5、0.6、1、1.2、1.5、1.8、2、2.4、2.5、3、3.5、3.6、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.2、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.4、14.5或15mg。在其他实施方案中,剂量在每天约0.5至约5mg的范围内。每天的特定剂量包括每天0.1、0.2、0.5、0.6、1、1.2、1.5、1.8、2、2.4、2.5、3、3.5、3.6、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天0.1mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天0.2mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天0.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天0.6mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天1mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天1.2mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天1.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天1.8mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天2mg。在一个实施方案中,

每天的剂量是每天2.4mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天2.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天3mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天3.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天3.6mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天4mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天4.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天5.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天6mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天6.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天7mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天7.2mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天7.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天8mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天8.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天9mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天9.5mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天10mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天12mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天10mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天12mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天14.4mg。在一个实施方案中,每天的剂量是每天15mg。

[0420] 在一个具体实施方案中,所推荐的起始剂量可以是每天0.1、0.5、0.6、0.7、1、1.2、1.5、1.8、2、2.4、2.5、3、3.5、3.6、4、4.5、5、5.5、6、6.5或7mg。在另一个实施方案中,所推荐的起始剂量可以是每天0.1、0.5、0.6、1、1.2、1.8、2、2.4、3、3.6、4、4.5或5mg。在另一个实施方案中,所推荐的起始剂量可以是每天0.1、0.5、0.6、1、1.2、1.8、2、2.4、3、3.6、4或5mg。在一个实施方案中,剂量可递增至7、8、9、10、12或15mg/天。在一个实施方案中,剂量可递增至7、8、9或10mg/天。

[0421] 在一个具体实施方案中,化合物1可以约0.1mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约1mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约3mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约3.6mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约4mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约4.5mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约5mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约6mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约7mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约10mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约12mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约15mg/天的量施用至患有白血病(包括AML)的患者。

[0422] 在一个具体实施方案中,化合物1可以约0.1mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约1mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约3mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约3.6mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约4mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,化合物1可以约4.5mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约5mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约6mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约7mg/天的量施用至患有

MDS的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约10mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约12mg/天的量施用至患有MDS的患者。在一个特定实施方案中,本文提供的化合物1可以约15mg/天的量施用至患有MDS的患者。

[0423] 在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.001至约20mg/kg/天、约0.01至约15mg/kg/天、约0.01至约10mg/kg/天、约0.01至约9mg/kg/天、0.01至约8mg/kg/天、约0.01至约7mg/kg/天、约0.01至约6mg/kg/天、约0.01至约5mg/kg/天、约0.01至约4mg/kg/天、约0.01至约3mg/kg/天、约0.01至约2mg/kg/天、约0.01至约1mg/kg/天或约0.01至约0.05mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.001至约20mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约15mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约10mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约9mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是0.01至约8mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约7mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约6mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约5mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约4mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约3mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约2mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约1mg/kg/天。在某些实施方案中,治疗或预防有效量是约0.01至约0.05mg/kg/天。

[0424] 所施用的剂量还可以除mg/kg/天以外的单位表示。例如,用于胃肠外施用的剂量可表示为mg/m²/天。本领域的普通技术人员将容易地知道如何针对受试者的给定身高或体重或两者将剂量从mg/kg/天转换为mg/m²/天(参见, www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。例如,对于65kg的人,1mg/kg/天的剂量大约等于38mg/m²/天。

[0425] 在其他实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供稳态下所述化合物的在约5至约100nM、约5至约50nM、约10至约100nM、约10至约50nM或约50至约100nM范围内的血浆浓度。在其他实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供稳态下所述化合物的在约5至约100nM范围内的血浆浓度。在其他实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供稳态下所述化合物的在约5至约50nM范围内的血浆浓度。在其他实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供稳态下所述化合物的在约10至约100nM范围内的血浆浓度。在其他实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供稳态下所述化合物的在约10至约50nM范围内的血浆浓度。在其他实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供稳态下所述化合物的在约50至约100nM范围内的血浆浓度。

[0426] 如本文所用,术语“稳态下的血浆浓度”是在施用本文提供的制剂一段时间后达到的浓度。一旦达到稳态,在固体形式的血浆浓度的时间依赖性曲线上就存在较小的峰和谷。

[0427] 在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.001至约500μM、约0.002至约200μM、约0.005至约100μM、约0.01至约50μM、约1至约50μM、约0.02至约25μM、约0.05至约20μM、约0.1至约20μM、约0.5至约20μM或约1至约20μM范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.001至约500μM范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.002至约200μM范围内的最大血浆浓

度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.005至约100 μ M范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.01至约50 μ M范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约1至约50 μ M范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.02至约25 μ M范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.05至约20 μ M范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.1至约20 μ M范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.5至约20 μ M范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约1至约20 μ M范围内的最大血浆浓度(峰浓度)。

[0428] 在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.001至约500 μ M、约0.002至约200 μ M、约0.005至约100 μ M、约0.01至约50 μ M、约1至约50 μ M、约0.01至约25 μ M、约0.01至约20 μ M、约0.02至约20 μ M、约0.02至约20 μ M或约0.01至约20 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.001至约500 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.002至约200 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.005至约100 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.01至约50 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约1至约50 μ M、约0.01至约25 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.01至约20 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.02至约20 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.02至约20 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约0.01至约20 μ M范围内的最小血浆浓度(谷浓度)。

[0429] 在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约100至约100,000ng*hr/mL、约1,000至约50,000ng*hr/mL、约5,000至约25,000ng*hr/mL或约5,000至约10,000ng*hr/mL范围内的曲线下面积(AUC)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约100至约100,000ng*hr/mL范围内的曲线下面积(AUC)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约1,000至约50,000ng*hr/mL范围内的曲线下面积(AUC)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约5,000至约25,000ng*hr/mL范围内的曲线下面积(AUC)。在某些实施方案中,所施用的化合物1的制剂的量足以提供所述化合物的在约5,000至约10,000ng*hr/mL范围内的曲线下面积(AUC)。

[0430] 在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的患者在施用本文提供的化合

物1的制剂之前尚未用抗癌疗法治疗过。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的患者在施用本文提供的化合物1的制剂之前曾用抗癌疗法治疗过。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的患者已经对抗癌疗法产生了耐药性。

[0431] 本文提供的方法涵盖治疗患者而不考虑患者的年龄,尽管一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。

[0432] 本文提供的化合物1的制剂可作为单次剂量例如像单次推注注射;或随时间推移,例如像随时间推移的连续输注或随时间推移的分次推注剂量来递送。如果需要,可重复施用化合物1的制剂,例如,直到患者经历稳定疾病或消退,或直到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灶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扫描的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。

[0433] 本文提供的化合物1的制剂可每日一次(QD)施用,或分成多个每日剂量,如每日两次(BID)、每日三次(TID)和每日四次(QID)。此外,施用可以是连续的(例如,连续数天内每日施用,或每天施用)、间歇性的,例如,在周期中(例如,包括数天、数周或数月的停药期)。如本文所用,术语“每日”旨在意指治疗性化合物每天施用一次或多于一次持续一段时间。术语“连续”旨在意指治疗性化合物在至少10天至52周的无中断期内进行每日施用。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1的制剂的间歇施用是每周施用1至6天,以周期施用(例如,每日施用持续28天周期的连续1至10天,然后是停药期,即对于28天周期的剩余时间不施用;或每日施用持续连续二至八周,然后是停药期,即至多一周不施用),或隔日施用。使用化合物1的周期性疗法在本文别处讨论。

[0434] 在一些实施方案中,施用频率在约每日剂量至约每月剂量的范围内。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。在一个实施方案中,化合物1的制剂每天施用一次。在另一个实施方案中,化合物1的制剂每天施用两次。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用三次。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用四次。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每隔一天施用一次。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每周施用两次。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每周施用一次。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每两周施用一次。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每三周施用一次。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1每四周施用一次。

[0435] 在某些实施方案中,本文提供的化合物1的制剂从一天至六个月、从一周至三个月、从一周至四周、从一周至三周或从一周至两周每天施用一次。在某些实施方案中,本文提供的化合物1的制剂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,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续1天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续2天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续3天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续4天。在一

个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续5天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续6天。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续一周。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续至多10天。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续两周。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续三周。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂每天施用一次,持续四周。

[0436] 组合疗法

[0437] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗、预防和/或管理癌症的方法,所述方法包括向患者施用本文提供的化合物1的制剂与一种或多种第二活性剂的组合,以及任选地与放射疗法、输血或外科手术的组合作。本文公开了第二活性剂的实例。

[0438] 如本文所用,术语“组合”包括使用多于一种疗法(例如,一种或多种预防剂和/或治疗剂)。然而,术语“组合”的使用并不限制向患有疾病或病症的患者施用疗法(例如,预防剂和/或治疗剂)的顺序。例如,“组合”可包括作为混合物施用、使用单独的制剂同时施用和以任何顺序连续施用。“连续”是指在施用活性剂之间经过了特定时间。例如,“连续”可以是在分开的活性剂的施用之间经过了超过10分钟。所述时间段然后可以是超过10分钟、超过30分钟、超过1小时、超过3小时、超过6小时或超过12小时。例如,第一疗法(例如预防剂或治疗剂,如本文提供的化合物1的制剂)可在向受试者施用第二疗法(例如预防剂或治疗剂)之前(例如之前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周或12周)施用、与所述第二疗法同时施用或在所述第二疗法之后(例如之后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周或12周)施用。本文还考虑了三联疗法。

[0439] 在一个实施方案中,向患者施用本文提供的化合物1的制剂和一种或多种第二活性剂可通过相同或不同的施用途径同时或相继地发生。在一个实施方案中,向患者施用本文提供的化合物1的制剂和一种或多种第二活性剂可通过相同或不同的施用途径同时或相继地发生。对于特定活性剂所采用的特定施用途径的适合性将取决于活性剂本身(例如,其是否能够口服施用而在进入血流之前不分解)和所治疗的癌症。

[0440] 本文提供的化合物1的制剂的施用途径与第二疗法的施用途径无关。因此,在一个实施方案中,静脉内施用本文提供的化合物1的制剂,并且第二疗法可通过以下方式施用:口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌内、直肠、经颊、鼻内、脂质体、经由吸入、阴道、眼内、经由导管或支架局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内或以缓释剂型方式。在一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂和第二疗法通过相同的施用模式(通过IV)施用。在另一个实施方案中,本文提供的化合物1的制剂通过一种施用模式(例如通过IV)施用,而第二剂(抗癌剂)通过另一种施用模式(例如口服)施用。

[0441] 在一个实施方案中,第二活性剂静脉内或皮下施用并且以约1至约1000mg、约5至约500mg、约10至约350mg或约50至约200mg的量每日施用一次或两次。第二活性剂的具体量将取决于所用的具体药剂、所治疗或管理的疾病的类型、疾病的严重程度和阶段以及化合物1和向患者同时施用的任何任选的另外活性剂的量。

[0442] 一种或多种第二活性成分或剂可在本文提供的方法和组合物中与化合物1一起使

用。第二活性剂可以是高分子(例如蛋白质)或高分子(例如,合成的无机、有机金属或有机分子)。

[0443] 大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,特别是针对癌症抗原的治疗性抗体。典型的大分子活性剂是生物分子,如天然存在的或合成的或重组的蛋白质。在本文提供的方法和组合物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。其他有用的蛋白质在体外或体内刺激细胞中的定向红系祖细胞的分裂和分化。特定蛋白质包括但不限于:白细胞介素,如IL-2(包括重组IL-II (“rIL2”)和金丝雀痘IL-2)、IL-10、IL-12和IL-18;干扰素,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 -I a和干扰素 γ -I b; GM-CSF和GM-CSF;以及EPO。

[0444] 在某些实施方案中,在四或六周周期的约五天期间,以在约1至约750mg/m²/天、约25至约500mg/m²/天、约50至约250mg/m²/天或约50至约200mg/m²/天范围内的量皮下施用GM-CSF、G-CSF、SCF或EPO。在某些实施方案中,GM-CSF可以约60至约500mcg/m²的量经2小时静脉内施用或以约5至约12mcg/m²/天的量皮下施用。在某些实施方案中,G-CSF最初可以约1mcg/kg/天的量皮下施用并且可根据总粒细胞计数的增长进行调整。G-CSF的维持剂量可以约300(较小患者)或480mcg的量皮下施用。在某些实施方案中,EPO可以10,000单位的量每周3次皮下施用。

[0445] 可用于方法和组合物中的特定蛋白质包括但不限于:非格司亭,其在美国以商品名 **Neupogen®** (Amgen, Thousand Oaks, CA) 销售;沙格司亭,其在美国以商品名 **Leukine®** (Immunex, Seattle, WA) 销售;和重组EPO,其在美国以商品名 **Epogen®** (Amgen, Thousand Oaks, CA) 销售。

[0446] GM-CSF的重组和突变形式可如美国专利第5,391,485号;第5,393,870号;和第5,229,496号中所描述进行制备,所述专利全部以引用的方式并入本文。G-CSF的重组和突变形式可如美国专利第4,810,643号;第4,999,291号;第5,528,823号;和第5,580,755号中所描述进行制备,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0447] 还提供与化合物1的制剂组合使用的是天然的、天然存在的和重组的蛋白质。进一步涵盖天然存在的蛋白质的突变体和衍生物(例如,经修饰的形式),所述突变体和衍生物在体内表现出它们所基于的蛋白质的至少一些药理学活性。突变体的实例包括但不限于具有一个或多个不同于天然存在形式的蛋白质中的相应残基的氨基酸残基的蛋白质。术语“突变体”还包括缺少通常以其天然存在形式(例如,非糖基化形式)存在的碳水化合物部分的蛋白质。衍生物的实例包括但不限于聚乙二醇化衍生物和融合蛋白,如通过将IgG1或IgG3与蛋白质或目标蛋白质的活性部分融合而形成的蛋白质。参见例如,Penichet, M.L. 和 Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)。

[0448] 可与本文提供的化合物1的制剂组合使用的抗体包括单克隆抗体和多克隆抗体。抗体的实例包括但不限于曲妥珠单抗(**Herceptin®**)、利妥昔单抗(**Rituxan®**)、贝伐单抗(**Avastin™**)、帕妥珠单抗(**Omnitarg™**)、托西莫单抗(**Bexxar®**)、依决洛单抗(**Panorex®**)和G250。化合物1的制剂还可与抗TNF- α 抗体和/或抗EGFR抗体(例如像**Erbitux®**或帕尼单抗)组合或组合使用。

[0449] 大分子活性剂可以抗癌疫苗的形式施用。例如,分泌或引起细胞因子(如IL-2、G-CSF和GM-CSF)分泌的疫苗可用于所提供的方法和药物组合中。参见例如,Emens,L.A.,等人,Curr.Opinion Mol.Ther.3(1):77-84(2001)。

[0450] 作为小分子的第二活性剂也可用于减轻与施用本文提供的化合物1的制剂相关的不良作用。然而,与一些大分子一样,当与本文提供的化合物1的制剂一起(例如,之前、之后或同时)施用时,许多小分子据信能够提供协同作用。小分子第二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。

[0451] 在某些实施方案中,第二剂是HSP抑制剂、蛋白酶体抑制剂、FLT3抑制剂或mTOR抑制剂。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是mTOR激酶抑制剂。

[0452] 待在本文所述的方法或组合内使用的抗癌剂的实例包括但不限于:阿西维辛;阿克拉霉素;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美萘醌;安吡啶;阿那曲唑;氨茴霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C(cactinomycin);卡鲁唑酮;卡醋酸;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;塞来昔布(COX-2抑制剂);苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;氯法拉滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;Ara-C;达卡巴嗪;更生霉素;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡酮;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;偶氮霉素;依达曲沙;盐酸依洛尼塞;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁;盐酸法屈唑;法扎拉滨;维甲酰胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷嗪酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;异丙铂;伊立替康;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索萘醌;马索丙考;美登素;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替派;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;丝林霉素;丝裂马菌素;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托萘醌;霉酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥马他辛;奥马铂;奥昔舒仑;紫杉醇;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;过磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗昔康;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;紫菜霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;索拉非尼;磷乙酰天冬氨酸钠;稀疏霉素;盐酸螺旋锳;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲佐菌素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;泰索帝;替加氟;盐酸替托萘酮;替莫唑胺;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫唑嘌呤胺;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑羧胺核苷;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;尿烷亚胺;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春花碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;以及盐酸佐柔比星。

[0453] 待包括在本文的方法内的其他抗癌药物包括但不限于:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;

ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;艾美多;阿米福汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;雄茸交酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸蚜肠毒素;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;嘌呤酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁;阿他美坦;阿莫司汀;阿新司坦汀1;阿新司坦汀2;阿新司坦汀3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;巴卡亭III衍生物;班兰诺;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩;苯甲酰星形孢菌素; β 内酰胺衍生物; β -阿立辛;贝他霉素B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吡丙啶基精胺;双萘法德;双崔特(bistratene)A;比折来新;比锐来特(breflate);溴匹立明;布多替钛;丁硫氨酸亚砷胺;卡泊三醇;钙感光蛋白C;喜树碱衍生物;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰胺基三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨来源抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺;杀菌肽B;西曲瑞克;二氢卟吩;氯喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;克里斯霉素A;克里斯霉素B;考布他丁A4;考布他汀类似物;考那格宁(conagenin);卡那贝西汀(crambesidin)816;克雷斯托;念珠藻素8;念珠藻素A衍生物;卡拉新(curacin)A;环戊噻酮;环铂(cycloplatin);次帕霉素(cypemycin);Ara-C烷磷酸酯;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚(cytostatin);达昔单抗;地西他滨;去氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;亚丝酮;膜海鞘素B;地多西(didox);二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞嘧啶核苷;二氢紫杉醇;二噁霉素;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二醇;多拉司琼;脱氧氟尿苷;阿霉素;屈洛昔芬;屈大麻酚;倍癌霉素SA;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;爱普列特;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法屈唑;法扎拉滨;维甲酰酚胺;非格司亭;非那雄安;夫拉平度;氟卓斯汀;氟海星酮;氟达拉滨;盐酸氟道诺霉素;福酚美克;福美司坦;福司曲星;福莫司汀;钆德克萨卟啉;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;和普苏姆;和瑞古林;六亚甲基双乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;伊马替尼(例如Gleevec®);咪喹莫特;免疫刺激剂肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘多柔比星;4-甘薯醇;伊罗普拉;伊索拉定;异苯胍唑;异高软海绵素B;伊他司琼;杰斯普拉克立德(jasplakinolide);卡哈拉得(kahalalide)F;三乙酸片螺素-N;兰乐肽;雷纳霉素(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;利特斯塔汀(leptolstatin);来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙立德+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;直链聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;立索克林酰胺(lissoclinamide)7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索噻酮;洛索立宾;勒托替康;德克萨斯卟啉;立索茶碱(lysofylline);裂解肽;美坦新;抑甘露糖苷酶素(mannostatin)A;马马司他(marimastat);马索罗酚;马司非(maspin);基质溶素抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;麦尔巴隆;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;美服培酮;米替福新;米立司亭;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;迈托毒素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托噻酮;莫法罗汀;莫拉司亭;爱必妥,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸基脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫派达醇;芥末抗癌剂;美卡普罗B;分枝杆菌细胞壁提取物;美瑞泡仁(myriaporone);N-乙酰基地那林;N-取代苯甲酰胺;那法瑞林;纳格瑞替;纳洛酮+戊唑星;

纳普维;奈特非;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;尼鲁米特;丽沙霉素;一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;里挫林;奥利默森(Genasense®);O⁶-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;奥克恩;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;奥拉新;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥赛力铂;厄诺霉素;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;帕诺明;棕榈酰基根霉素;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;帕拉贝新;帕折普汀;培门冬酶;皮地新(peldesine);戊聚糖聚硫酸钠;喷司他汀;戊四硝唑(pentrozole);全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏子醇;苯连氮霉素;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;皮西板尼;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;普来司汀A;普来司汀B;血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;紫红素;吡唑并吡啶;吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲赛;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替立汀;依替膦酸铈Re 186;根霉素;核酶;RII视黄酰胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;鲁滨吉隆(rubiginone)B1;鲁泊塞(ruboxyl);沙芬戈;圣特平(saintopin);SarCNU;沙卡弗托A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老源性抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯基乙酸钠;索佛罗;生长调节素结合蛋白;索纳明;斯帕磷酸;斯皮卡霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;斯兰罗皮汀;海绵抑制素1;角鲨胺;斯替匹酰胺(stipiamide);基质溶素抑制剂;索非罗新;超活性血管活性肠肽拮抗剂;苏拉迪司塔(suradista);苏拉明;苦马豆素;他莫司汀;甲碘化他莫昔芬;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;喃氟啉、碲喃鎢;端粒酶抑制剂;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯十氧化物;替唑明;噻立拉斯汀(thaliblastine);噻考瑞林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基初叶啉锡;替拉扎明;二氯化二茂钛;托普升替;托瑞米芬;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦源性生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;凡瑞林B;维拉雷琐;凡拉明;凡啉;维替泊芬;维萨汀;维他欣;伏罗唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维C(zilascorb);以及净司他丁斯酯。

[0454] 在一个实施方案中,第二活性剂是糖皮质激素受体激动剂,例如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、氢化可的松、皮质醇、曲安西龙、倍他米松或地塞米松。在一个实施方案中,第二活性剂是IL-1 β 受体拮抗剂,例如阿那白滞素。在一个实施方案中,第二活性剂是白细胞介素-1 β 阻断剂,例如康纳单抗。

[0455] 在某些实施方案中,第二剂选自一种或多种检查点抑制剂。在一个实施方案中,在本文提供的方法中,一种检查点抑制剂与化合物1的制剂组合使用。在另一个实施方案中,结合本文提供的方法,两种检查点抑制剂与化合物1的制剂组合使用。在另一个实施方案中,结合本文提供的方法,三种或更多种检查点抑制剂与化合物1的制剂组合使用。

[0456] 如本文所用,术语“免疫检查点抑制剂”或“检查点抑制剂”是指完全或部分减少、抑制、干扰或调节一种或多种检查点蛋白的分子。不受特定理论的限制,检查点蛋白调控T细胞活化或功能。已知许多检查点蛋白,如CTLA-4及其配体CD80和CD86;以及PD-1与其配体PD-L1和PD-L2(Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264)。这些蛋白质似乎负责T细胞应答的共刺激性或抑制性相互作用。免疫检查点蛋白似乎调控和维持自我耐受性

以及生理免疫应答的持续时间和幅度。免疫检查点抑制剂包括抗体或源自抗体。

[0457] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,CTLA-4抑制剂是抗CTLA-4抗体。抗CTLA-4抗体的实例包括但不限于美国专利第5,811,097号;第5,811,097号;第5,855,887号;第6,051,227号;第6,207,157号;第6,682,736号;第6,984,720号;和第7,605,238号中描述的那些,所述专利全部整体并入本文。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是曲美木单抗(也称为替西木单抗或CP-675,206)。在另一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(也称为MDX-010或MDX-101)。伊匹单抗是结合至CTLA-4的完全人单克隆IgG抗体。伊匹单抗以商品名Yervoy™销售。

[0458] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-1/PD-L1抑制剂。PD-1/PD-L1抑制剂的实例包括但不限于美国专利第7,488,802号;第7,943,743号;第8,008,449号;第8,168,757号;第8,217,149号 and PCT专利申请公布第W02003042402号、第W02008156712号、第W02010089411号、第W02010036959号、第W02011066342号、第W02011159877号、第W02011082400号和第W02011161699号中描述的那些,将其全部内容整体并入本文。

[0459] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在一个实施方案中,PD-1抑制剂是抗PD-1抗体。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是BGB-A317、纳武单抗(也称为ONO-4538、BMS-936558或MDX1106)或派姆单抗(也称为MK-3475、SCH 900475或兰布罗利珠单抗)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗是人IgG4抗PD-1单克隆抗体,并且以商品名Opdivo™销售。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体是派姆单抗。派姆单抗是人源化单克隆IgG4抗体,并且以商品名Keytruda™销售。在另一个实施方案中,所述抗PD-1抗体是CT-011(一种人源化抗体)。单独施用CT-011在复发时未能显示出对治疗急性髓性白血病(AML)的应答。在另一个实施方案中,所述抗PD-1抗体是AMP-224(一种融合蛋白)。在另一个实施方案中,PD-1抗体是BGB-A317。BGB-A317是单克隆抗体,其中结合Fc γ 受体I的能力特异性地工程化出来,并且其具有与PD-1的独特结合特征,具有高亲和力和优异的靶标特异性。

[0460] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体是MEDI4736(德瓦鲁单抗)。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体是BMS-936559(也称为MDX-1105-01)。在另一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗(也称为MPDL3280A和Tecentriq®)。

[0461] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-L2抑制剂。在一个实施方案中,PD-L2抑制剂是抗PD-L2抗体。在一个实施方案中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

[0462] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)抑制剂。在一个实施方案中,LAG-3抑制剂是IMP321(一种可溶性Ig融合蛋白)(Brignone等人,J.Immunol.,2007,179,4202-4211)。在另一个实施方案中,LAG-3抑制剂是BMS-986016。

[0463] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是B7抑制剂。在一个实施方案中,B7抑制剂是B7-H3抑制剂或B7-H4抑制剂。在一个实施方案中,B7-H3抑制剂是MGA271(一种抗B7-H3抗体)(Loo等人,Clin.Cancer Res.,2012,3834)。

[0464] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是TIM3(T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3)抑制剂(Fourcade等人,J.Exp.Med.,2010,207,2175-86;Sakuishi等人,J.Exp.Med.,2010,207,2187-94)。

[0465] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是OX40(CD134)激动剂。在一个实施方案中,检

查点抑制剂是抗OX40抗体。在一个实施方案中,抗OX40抗体是抗OX-40。在另一个实施方案中,抗OX40抗体是MEDI6469。

[0466] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是GITR激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抗GITR抗体。在一个实施方案中,抗GITR抗体是TRX518。

[0467] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CD137激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抗CD137抗体。在一个实施方案中,抗CD137抗体是乌瑞鲁单抗。在另一个实施方案中,抗CD137抗体是PF-05082566。

[0468] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CD40激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抗CD40抗体。在一个实施方案中,抗CD40抗体是CF-870,893。

[0469] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是重组人白细胞介素-15(rhIL-15)。

[0470] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是IDO抑制剂。在一实施方案中,IDO抑制剂是INCB024360。在另一个实施方案中,IDO抑制剂是indoximod。

[0471] 在某些实施方案中,本文提供的组合疗法包括本文所述的两种或更多种检查点抑制剂(包括相同或不同类别的检查点抑制剂)。此外,在适合于治疗本文所述和本领域理解的疾病的情况下,本文所述的组合疗法可与如本文所述的第二活性剂组合使用。

[0472] 在某些实施方案中,本文提供的化合物1的制剂可与一种或多种在其表面上表达一种或多种嵌合抗原受体(CAR)的免疫细胞(例如,经修饰的免疫细胞)组合使用。通常,CAR包含来自第一蛋白(例如,抗原结合蛋白)的细胞外结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域。在某些实施方案中,一旦细胞外结构域结合至靶蛋白如肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA),则经由细胞内信号传导结构域产生信号,所述信号活化免疫细胞,例如以靶向并杀灭表达靶蛋白的细胞。

[0473] 细胞外结构域:CAR的细胞外结构域结合至目标抗原。在某些实施方案中,CAR的细胞外结构域包含结合至所述抗原的受体或受体的一部分。在某些实施方案中,细胞外结构域包含或是抗体或其抗原结合部分。在具体实施方案中,细胞外结构域包含或是单链Fv(scFv)结构域。单链Fv结构域可包含例如,通过柔性接头连接至 V_H 的 V_L ,其中所述 V_L 和 V_H 来自结合所述抗原的抗体。

[0474] 在某些实施方案中,由本文所述的多肽的细胞外结构域识别的抗原是肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA)。在各种具体实施方案中,肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原是但不限于Her2、前列腺干细胞抗原(PSCA)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌症抗原-125(CA-125)、CA19-9、钙网膜蛋白、MUC-1、B细胞成熟抗原(BCMA)、上皮膜蛋白(EMA)、上皮肿瘤抗原(ETA)、酪氨酸酶、黑素瘤24相关抗原(MAGE)、CD19、CD22、CD27、CD30、CD34、CD45、CD70、CD99、CD117、EGFRvIII(表皮生长因子变体III)、间皮素、PAP(前列腺酸磷酸酶)、前列腺素、TARP(T细胞受体 γ 交替阅读框蛋白)、Trp-p8、STEAPI(前列腺六跨膜上皮抗原1)、嗜铬粒蛋白、细胞角蛋白、结蛋白、胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、总胆囊疾病液蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、蛋白质melan-A(由T淋巴细胞识别的黑素瘤抗原;MART-I)、myo-D1、肌肉特异性肌动蛋白(MSA)、神经丝、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胎盘碱性磷酸酶、突触素、甲状腺球蛋白、甲状腺转录因子-1、丙酮酸激酶同工酶M2型(肿瘤M2-PK)的二聚体形式、异常ras蛋白或异常p53蛋白。在某些其他实施方案中,由CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ (CD61)、泌乳激素或Ral-B。

[0475] 在某些实施方案中,由CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是癌症/睾丸(CT)抗原,例如,BAGE、CAGE、CTAGE、FATE、GAGE、HCA661、HOM-TES-85、MAGEA、MAGEB、MAGEC、NA88、NY-ESO-1、NY-SAR-35、OY-TES-1、SPANXBI、SPA17、SSX、SYCP1或TPTE。

[0476] 在某些其他实施方案中,由CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是碳水化合物或神经节苷脂,例如fuc-GMI、GM2(癌胚抗原-免疫原性-1;OFA-I-1);GD2(OFA-I-2)、GM3、GD3等。

[0477] 在某些其他实施方案中,由CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是 α -肌动蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Ab1融合蛋白、 β -连环蛋白、CA 125、CA15-3(CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、CEA、coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、爱泼斯坦巴尔病毒抗原、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAA0205、Mart2、Mum-1、2和3、neo-PAP、I类肌球蛋白、OS-9、pml-RAR α 融合蛋白、PTPRK、K-ras、N-ras、磷酸丙糖异构酶、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、HRas、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、13-连环蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733、(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-C0-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP或TPS。

[0478] 在各种具体实施方案中,肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原是AML相关肿瘤抗原,如S.Anguilla等人,Leukemia(2012),26,2186-2196中所述。

[0479] 其他肿瘤相关抗原和肿瘤特异性抗原是本领域技术人员已知的。

[0480] 可用于构建嵌合抗原受体的结合至TSA和TAA的受体、抗体和scFv是本领域中已知的,编码它们的核苷酸序列也是本领域中已知的。

[0481] 在某些具体实施方案中,由嵌合抗原受体的细胞外结构域识别的抗原是通常不被认为是TSA或TAA的抗原,但其仍然与肿瘤细胞或由肿瘤引起的损伤相关。在某些实施方案中,例如,抗原是例如生长因子、细胞因子或白细胞介素,例如与血管生成或血管发生相关的生长因子、细胞因子或白细胞介素。此类生长因子、细胞因子或白细胞介素可包括例如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)或白细胞介素8(IL-8)。肿瘤还可产生肿瘤局部的低氧环境。如此,在其他具体实施方案中,抗原是缺氧相关因子,例如,HIF-1 α 、HIF-1 β 、HIF-2 α 、HIF-2 β 、HIF-3 α 或HIF-3 β 。肿瘤还可对正常组织造成局部损伤,从而导致称为损伤相关分子模式分子(DAMP;也称为警报素)的分子的释放。因此,在某些其他具体实施方案中,抗原是DAMP,例如热休克蛋白、染色质相关蛋白高迁移率族盒1(HMGB 1)、S100A8(MRP8,钙粒蛋白A)、S100A9(MRP14,钙粒蛋白B)、血清淀粉样蛋白A(SAA),或者可以是脱氧核糖核酸、三磷酸腺苷、尿酸或硫酸肝素。

[0482] 跨膜结构域:在某些实施方案中,CAR的细胞外结构域通过接头、间隔区或铰链多肽序列(例如,来自CD28的序列或来自CTLA4的序列)连接至多肽的跨膜结构域。跨膜结构域

可获自或源自任何跨膜蛋白的跨膜结构域,并且可包括这种跨膜结构域的全部或部分。在具体实施方案中,跨膜结构域可获自或源自例如CD8、CD16、细胞因子受体和白细胞介素受体或生长因子受体等。

[0483] 细胞内信号传导结构域:在某些实施方案中,CAR的细胞内结构域是或包含在T细胞表面上表达并触发所述T细胞的活化和/或增殖的蛋白质的细胞内结构域或基序。这种结构域或基序能够响应于抗原与CAR细胞外部分的结合而传递活化T淋巴细胞所必需的初级抗原结合信号。通常,此结构域或基序包含或为ITAM(基于免疫受体酪氨酸的活化基序)。适合于CAR的含ITAM多肽包括例如 ζ -CD3链(CD3 ζ)或其含ITAM部分。在一个具体实施方案中,细胞内结构域是CD3 ζ 细胞内信号传导结构域。在其他具体实施方案中,细胞内结构域来自淋巴细胞受体链、TCR/CD3复合蛋白、Fc受体亚基或IL-2受体亚基。在某些实施方案中,CAR另外包含一个或多个共刺激结构域或基序,例如作为多肽的细胞内结构域的一部分。一个或多个共刺激结构域或基序可以是或可包含共刺激CD27多肽序列、共刺激CD28多肽序列、共刺激OX40(CD134)多肽序列、共刺激4-1BB(CD137)多肽序列或共刺激诱导型T细胞共刺激(ICOS)多肽序列或其他共刺激结构域或基序或它们的任何组合中的一者或多者。

[0484] CAR也可包含T细胞存活基序。T细胞存活基序可以是在由抗原刺激后促进T淋巴细胞存活的任何多肽序列或基序。在某些实施方案中,T细胞存活基序是或源自CD3、CD28、IL-7受体(IL-7R)的细胞内信号传导结构域、IL-12受体的细胞内信号传导结构域、IL-15受体的细胞内信号传导结构域、IL-21受体的细胞内信号传导结构域或转化生长因子 β (TGF β)受体的细胞内信号传导结构域。

[0485] 表达CAR的经修饰的免疫细胞可以是例如T淋巴细胞(T细胞,例如CD4⁺T细胞或CD8⁺T细胞)、细胞毒性淋巴细胞(CTL)或自然杀伤(NK)细胞。本文提供的组合物和方法中使用的T淋巴细胞可以是初始T淋巴细胞或MHC限制性T淋巴细胞。在某些实施方案中,T淋巴细胞是肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)。在某些实施方案中,T淋巴细胞已从肿瘤活检物分离,或者已从由肿瘤活检物分离的T淋巴细胞扩增。在某些其他实施方案中,T细胞已从由外周血、脐带血或淋巴中分离的T淋巴细胞分离或扩增。可使用本领域公认的常规方法分离待用于生成表达CAR的经修饰的免疫细胞的免疫细胞,所述方法例如,采血,然后进行单采血液成分术,以及任选地抗体介导的细胞分离或分选。

[0486] 经修饰的免疫细胞优选对于待向其施用经修饰的免疫细胞的个体是自体的。在某些其他实施方案中,经修饰的免疫细胞对于待向其施用经修饰的免疫细胞的个体是同种异体的。当使用同种异体T淋巴细胞或NK细胞来制备经修饰的T淋巴细胞时,优选选择将降低个体中移植物抗宿主病(GVHD)的可能性的T淋巴细胞或NK细胞。例如,在某些实施方案中,选择病毒特异性T淋巴细胞用于制备经修饰的T淋巴细胞;将预期此类淋巴细胞具有结合至任何受体抗原并且因此被任何受体抗原活化的天然能力大大降低。在某些实施方案中,可通过向宿主共同施用一种或多种免疫抑制剂,例如环孢霉素、他克莫司、西罗莫司、环磷酸胺等来减少同种异体T淋巴细胞的受体介导的排斥。

[0487] T淋巴细胞(例如未修饰的T淋巴细胞或表达CD3和CD28的T淋巴细胞或包含含有CD3 ζ 信号传导结构域和CD28共刺激结构域的多肽的T淋巴细胞)可使用针对CD3和CD28的抗体,例如附着于珠粒的抗体进行扩增;参见例如美国专利第5,948,893号;第6,534,055号;第6,352,694号;第6,692,964号;第6,887,466号;和第6,905,681号。

[0488] 经修饰的免疫细胞,例如经修饰的T淋巴细胞可任选地包含在需要时能够杀灭基本上所有经修饰的免疫细胞的“自杀基因”或“安全开关”。例如,在某些实施方案中,经修饰的T淋巴细胞可包含HSV胸苷激酶基因(HSV-TK),其在与更昔洛韦接触后引起经修饰的T淋巴细胞死亡。在另一个实施方案中,经修饰的T淋巴细胞包含诱导型半胱天冬酶,例如诱导型半胱天冬酶9(icaspace9),例如半胱天冬酶9与人FK506结合蛋白之间的融合蛋白,从而允许使用特定的小分子药物进行二聚化。参见Straathof等人,Blood 105(11):4247-4254(2005)。

[0489] 可用于所述方法或组合物中的具体第二活性剂包括但不限于利妥昔单抗、奥利默森(Genasense[®])、类克(remicade)、多西他赛、塞来昔布、美法仑、地塞米松(Decadron[®])、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺(temodar)、卡铂、丙卡巴肼、gliadel、他莫昔芬、拓扑替康、甲氨蝶呤、Arisa[®]、紫杉醇、泰索帝、氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康、希罗达、干扰素 α 、聚乙二醇化干扰素 α (例如,PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、噻替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、Ara-C、多西紫杉醇(doxetaxol)、紫杉醇、长春花碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、帕米膦酸盐、克拉霉素(biaxin)、白消安、泼尼松、双膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、阿霉素(Doxil[®])、紫杉醇、ABRAXANE[®]、更昔洛韦、亚德里亚霉素、雌莫司汀磷酸钠(Emcytl[®])、舒林酸和依托泊苷。在某些实施方案中,第二活性剂是ABRAXANE[®]。

[0490] 在本文提供的方法的某些实施方案中,第二活性剂与本文提供的化合物1的制剂的组合的使用可在本文提供的化合物1的制剂施用期间或之后不久进行修改或延迟,如本领域的技术实践者认为适当的。在某些实施方案中,单独或与其他疗法组合施用本文提供的化合物1的制剂的受试者可在适当时接受支持性护理,包括止吐药、骨髓生长因子和血小板输注。在一些实施方案中,根据本领域技术人员的判断,可向施用本文提供的化合物1的制剂的受试者施用生长因子作为第二活性剂。在一些实施方案中,提供了本文提供的化合物1的制剂与促红细胞生成素或达贝泊汀(Aranesp)的组合的施用。

[0491] 在一个方面,本文提供了治疗、预防、控制和/或改善局部晚期或转移性移行细胞膀胱癌的方法,所述方法包括施用化合物1的制剂与吉西他滨、顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、甲氨蝶呤、长春花碱、阿霉素、卡铂、噻替派、紫杉醇、多西他赛、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、keytruda(派姆单抗)和/或纳武单抗。

[0492] 在一个方面,本文提供的治疗、预防、控制和/或改善癌症的方法包括施用化合物1的制剂与如下的第二活性成分的组合:施用替莫唑胺至患有复发或进行性脑肿瘤或复发性成神经细胞瘤的儿科患者;塞来昔布、依托泊苷和环磷酰胺用于复发性或进行性CNS癌症;施用替莫唑胺(temodar)至患有复发性或进行性脑膜瘤、恶性脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发脑转移、复发性脑肿瘤或新诊断的多形性成胶质细胞瘤的患者;施用伊立替康至患有复发性成胶质细胞瘤的患者;施用卡铂至患有脑干胶质瘤的儿科患者;施用丙卡巴肼至患有进行性恶性胶质瘤的儿科患者;施用环磷酰胺至患有预后不良的恶性脑肿瘤、新诊断或复发的多形性成胶质细胞瘤的患者;Gliadel[®]用于高度复发性恶性胶质瘤;替莫唑胺和他莫昔芬用于间变性星形细胞瘤;或托泊替康用于胶质瘤、成胶质细胞瘤、间变性星形细胞瘤或间变性少突胶质细胞瘤。

[0493] 在一个方面,本文提供的治疗、预防、控制和/或改善转移性乳腺癌的方法包括向患有转移性乳腺癌的患者施用化合物1的制剂与甲氨蝶呤、环磷酰胺、卡培他滨、5-氟尿嘧啶、紫杉烷、替西罗莫司、ABRAXANE®(用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白结合的颗粒)(白蛋白的结合)、拉帕替尼、赫赛汀、帕米膦酸二钠、甲磺酸艾日布林、依维莫司、吉西他滨、帕博西尼、伊沙匹隆、kadcylla、帕妥珠单抗、噻替派(theotepa)、阿那曲唑、多西他赛、盐酸阿霉素、盐酸表柔比星、托瑞米芬、氟维司群、醋酸戈舍瑞林、瑞博西尼、醋酸甲地孕酮、长春花碱、芳香酶抑制剂如来曲唑、依西美坦、选择性雌激素调节剂、雌激素受体拮抗剂、甾环类药物、恩他新(emtansine)和/或培西达替尼。在一个实施方案中,治疗、预防、控制和/或改善转移性乳腺癌的方法包括向患有转移性乳腺癌的患者施用化合物1的制剂与ABRAXANE®。

[0494] 在一个方面,本文提供的治疗、预防、控制和/或改善神经内分泌肿瘤的方法包括向患有神经内分泌肿瘤的患者施用化合物1的制剂与以下中的至少一者:依维莫司、阿维鲁单抗、舒尼替尼、nexavar、亚叶酸、奥沙利铂、替莫唑胺、卡培他滨、贝伐单抗、阿霉素(亚德里亚霉素)、氟尿嘧啶(Adrucil,5-氟尿嘧啶)、链脲佐菌素(Zanosar)、达卡巴嗪、善宁(sandostatin)、兰瑞肽和/或帕瑞肽。

[0495] 在一个方面,本文提供的治疗、预防、控制和/或改善转移性乳腺癌的方法包括向患有复发性或转移性头颈癌的患者施用化合物1的制剂与甲氨蝶呤、吉西他滨、顺铂、西妥昔单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、多西他赛、卡铂、羟基脲、派姆单抗和/或纳武单抗。

[0496] 在一个方面,本文提供的治疗、预防、控制和/或改善胰腺癌的方法包括向患有胰腺癌的患者施用化合物1的制剂与吉西他滨、ABRAXANE®、5-氟尿嘧啶、癌伏妥(afinitor)、伊立替康、丝裂霉素C、舒尼替尼、苹果酸舒尼替尼和/或特罗凯。在一个实施方案中,治疗、预防、控制和/或改善胰腺癌的方法包括向患有胰腺癌的患者施用化合物1的制剂与ABRAXANE®和吉西他滨。

[0497] 在一个方面,本文提供的治疗、预防、控制和/或改善结肠或直肠癌的方法包括施用化合物1的制剂与ARISA®、阿伐他汀(avastatin)、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、伊立替康、卡培他滨、西妥昔单抗、雷莫芦单抗、帕尼单抗、贝伐单抗、亚叶酸钙、lonsurf、瑞戈非尼、阿柏西普(ziv-aflibercept)、紫杉醇和/或泰索帝。

[0498] 在一个方面,本文提供的治疗、预防、控制和/或改善难治性结肠直肠癌的方法包括向患有难治性结肠直肠癌的患者或一线治疗失败或在结肠或直肠癌中表现不佳的患者施用化合物1的制剂与卡培他滨和/或威罗菲尼。

[0499] 在一个方面,本文提供的治疗、预防、控制和/或改善结肠直肠癌的方法包括向患有结肠直肠癌的患者(包括3期和4期)或先前针对转移性结肠直肠癌治疗过的患者施用化合物1的制剂与氟尿嘧啶、亚叶酸和/或伊立替康。

[0500] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与卡培他滨、希罗达和/或伊立替康组合施用至患有难治性结肠直肠癌的患者。

[0501] 在某些实施方案中,本文提供的化合物1的制剂与卡培他滨和伊立替康一起施用至患有难治性结肠直肠癌的患者或患有不可切除或转移性结肠直肠癌的患者。

[0502] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有不可切除或转移性肝细胞癌的患者施用

化合物1的制剂与干扰素 α 或卡培他滨;或向患有原发性或转移性肝癌的患者施用化合物1的制剂与顺铂和噻替派或与甲苯磺酸索拉非尼。

[0503] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有卡波济氏肉瘤的患者施用化合物1的制剂与阿霉素、紫杉醇、长春花碱、聚乙二醇化干扰素 α 和/或重组干扰素 α -2b。

[0504] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有急性骨髓性白血病(包括难治性或复发性或高风险急性骨髓性白血病)的患者施用化合物1的制剂与以下中的至少一者:恩西地平(enasidenib)、三氧化二砷、氟达拉滨、卡铂、道诺霉素、环磷酰胺、阿糖胞苷、阿霉素、伊达比星、盐酸米托蒽醌、硫鸟嘌呤、长春新碱、米唑妥林和/或拓扑替康。

[0505] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有不利核型急性髓细胞性白血病的患者施用化合物1的制剂与恩西地平、脂质体道诺霉素、拓扑替康和/或阿糖胞苷中的至少一者。

[0506] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有白血病的患者施用化合物1的制剂与IDH2抑制剂,其中所述白血病的特征在于存在IDH2的突变型等位基因。示例性IDH2抑制剂公开于美国专利第9,732,062号;第9,724,350号;第9,738,625号;和第9,579,324号;第10,017,495号以及第10,376,510号中。在一个方面,本文提供的方法包括向患有白血病的患者施用化合物1的制剂与恩西地平,其中所述白血病的特征在于存在IDH2的突变型等位基因。在某些实施方案中,化合物1与IDH2抑制剂的组合增加患有急性骨髓性白血病的患者中的分化细胞(CD34⁻/CD38⁻)和成红细胞,其中所述急性骨髓性白血病的特征在于存在IDH2 R140Q。在某些实施方案中,化合物1的制剂与IDH2抑制剂的组合减少患有急性骨髓性白血病的患者中的祖细胞(CD34⁺/CD38⁺)和HSC,其中所述急性骨髓性白血病的特征在于存在IDH2 R140Q。

[0507] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有白血病的患者施用化合物1的制剂与恩西地平,其中所述白血病的特征在于存在IDH2的突变型等位基因。在一个方面,本文提供的方法包括向患有急性骨髓性白血病的患者施用化合物1的制剂与恩西地平,其中所述急性骨髓性白血病的特征在于存在IDH2的突变型等位基因。在一个实施方案中,IDH2的突变型等位基因是IDH2 R140Q或R172K。

[0508] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有白血病的患者施用化合物1的制剂与6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N²-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,其中所述白血病的特征在于存在IDH2的突变型等位基因。在一个方面,本文提供的方法包括向患有急性骨髓性白血病的患者施用化合物1的制剂与6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N²-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,其中所述急性骨髓性白血病的特征在于存在IDH2的突变型等位基因。在一个实施方案中,IDH2的突变型等位基因是IDH2 R140Q或R172K。

[0509] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有非小细胞肺癌的患者施用化合物1的制剂与甲氨蝶呤、盐酸氮芥、二马来酸阿法替尼、培美曲塞、贝伐单抗、卡铂、顺铂、色瑞替尼、克唑替尼、雷莫芦单抗、派姆单抗、多西他赛、酒石酸长春瑞滨、吉西他滨、ABRAXANE[®]、埃罗替尼、吉非替尼、伊立替康、依维莫司、艾乐替尼、布加替尼、纳武单抗、奥希替尼、阿特珠单抗和/或耐昔妥珠单抗。在一个实施方案中,本文提供的方法包括向患有非小细胞肺癌的患者施用化合物1的制剂与ABRAXANE[®]和卡铂。

[0510] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有非小细胞肺癌的患者施用化合物1的制

剂与卡铂和伊立替康。

[0511] 在一个方面,本文提供的方法包括向先前已用卡铂/依托泊苷和放射疗法治疗的非小细胞肺癌患者施用化合物1的制剂与多西紫杉醇。

[0512] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有非小细胞肺癌的患者施用化合物1的制剂与卡铂和/或泰索帝或与卡铂、紫杉醇和/或胸部放射疗法的组合。

[0513] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有IIIB或IV期非小细胞肺癌的患者施用化合物1的制剂与泰索帝。

[0514] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有小细胞肺癌的患者施用化合物1的制剂与奥利默森(Genasense[®])、甲氨蝶呤、盐酸氮芥、依托泊苷、拓扑替康和/或阿霉素。

[0515] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有淋巴瘤和其他血液癌症的患者施用化合物1的制剂与维奈妥拉(Venetoclax)、ABT-737 (Abbott Laboratories) 和/或奥巴克拉(obatoclax) (GX15-070)。

[0516] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有各种类型的淋巴瘤(包括但不限于霍奇金淋巴瘤、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细胞淋巴瘤或复发性或难治性低级滤泡性淋巴瘤)的患者施用化合物1的制剂与第二活性成分如长春花碱或氟达拉滨adcetris、ambochlorin、becenum、博来霉素、贝伦妥单抗-维多汀、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、阿霉素、洛莫司汀、matulane、盐酸氮芥、泼尼松、盐酸丙卡巴肼、长春新碱、甲氨蝶呤、奈拉宾、贝利司他、盐酸苯达莫司汀、托西莫单抗和碘131托西莫单抗、地尼白介素-毒素连接物、地塞米松、普拉曲沙、prelixafor、奥比妥珠单抗、替伊莫单抗、tiuxefan、伊布替尼、艾代拉里斯(idelasib)、intron A、罗米地辛、来那度胺、利妥昔单抗和/或伏立诺他。

[0517] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有各种类型或分期的黑素瘤的患者施用化合物1的制剂与泰索帝、达拉非尼、imlygic、伊匹单抗、派姆单抗、纳武单抗、曲美替尼、威罗菲尼、拉他莫金冻干混悬剂(talimogene laherparepvec)、IL-2、IFN、GM-CSF和/或达卡巴嗪、阿地白介素、考比替尼、Intron A[®]、聚乙二醇化干扰素 α -2b和/或曲美替尼。

[0518] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有恶性间皮瘤或具有胸膜植入物的IIIB期非小细胞肺癌或恶性胸腔积液间皮瘤综合征的患者施用化合物1的制剂与长春瑞滨或培美曲塞二钠。

[0519] 在一个方面,本文提供的方法包括向患有各种类型或分期的多发性骨髓瘤的患者的方法包括施用化合物1的制剂与地塞米松、唑来膦酸、帕米膦酸盐、GM-CSF、克拉霉素、长春花碱、美法仑、白消安、环磷酰胺、IFN、泼尼松、双膦酸盐、塞来昔布、三氧化二砷、PEG INTRON-A、长春新碱、becenum、硼替佐米、卡非佐米、阿霉素、帕比司他、来那度胺、泊马度胺、沙利度胺、普乐沙福(mozobil)、卡莫司汀、达雷木单抗、依洛珠单抗、柠檬酸艾沙佐米、普乐沙福(plerixafor)或它们的组合。

[0520] 在某些实施方案中,向患有各种类型或分期的多发性骨髓瘤的患者施用本文提供的化合物1的制剂与嵌合抗原受体(CAR) T细胞的组合。在某些实施方案中,组合中的CAR T细胞靶向B细胞成熟抗原(BCMA),并且在更具体的实施方案中,CAR T细胞是bb2121或bb21217。在一些实施方案中,CAR T细胞是JCARH125。

[0521] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与阿霉素(Doxil[®])、长春新碱和/或地塞米松(Decadron[®])的组合施用至患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的患者。

[0522] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与紫杉醇、卡铂、阿霉素、吉西他滨、顺铂、希罗达、紫杉醇、地塞米松、阿瓦斯丁、环磷酰胺、拓扑替康、奥拉帕尼、噻替派、美法仑、甲苯磺酸尼拉帕尼一水合物、rubicin或它们的组合组合施用至患有各种类型或分期的卵巢癌如腹膜癌、乳头状浆液性癌、难治性卵巢癌或复发性卵巢癌的患者。

[0523] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与希罗达、5FU/LV、吉西他滨、伊立替康加吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、GM-CSF、塞来昔布、泰索帝、更昔洛韦、紫杉醇、亚德里亚霉素、多西他赛、雌莫司汀、Etoposide、dendron、Zoledronic acid、比卡鲁胺、卡巴他赛、地加瑞克、恩杂鲁胺、诺雷德(zoladex)、醋酸亮丙瑞林、盐酸米托蒽醌、泼尼松、sipuleucel-T、二氯化镭223或它们的组合组合施用至患有各种类型或分期的前列腺癌的患者。

[0524] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与卡培他滨、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF、Celebrex[®]、氟他胺、醋酸戈舍瑞林、尼鲁米特或它们的组合组合施用至患有各种类型或分期的肾细胞癌的患者。

[0525] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与IFN、更生霉素、阿霉素、甲磺酸伊马替尼、盐酸帕唑帕尼、曲贝替定、甲磺酸艾日布林、奥拉雷单抗、COX-2抑制剂(如塞来昔布)和/或舒林酸组合施用至患有各种类型或分期的妇科癌、子宫癌或软组织肉瘤癌的患者。

[0526] 在一个方面,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与塞来昔布、依托泊苷、环磷酰胺、多西他赛、卡培他滨(apecitabine)、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或它们的组合组合施用至患有各种类型或分期的实体瘤的患者。

[0527] 在一个方面,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与西乐葆、依托泊苷、环磷酰胺、多西他赛、卡培他滨、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或它们的组合组合施用至患有硬皮病或皮肤血管炎的患者。

[0528] 在一个方面,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与阿扎胞苷、阿糖胞苷、柔红霉素、地西他滨、伊达比星、来那度胺、恩西地平或它们的组合组合施用至患有MDS的患者。

[0529] 在一个方面,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂组合施用至患有血液癌症的患者:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0530] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂组合施用至患有白血病的患者:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0531] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与选自以下的一种或多种第二剂组合施用至患有AML的患者:JAK抑制剂、FLT3抑制剂、mTOR抑制剂、剪接体抑制剂、BET抑制剂、SMG1抑制剂、ERK抑制剂、LSD1抑制剂、BH3模拟物、拓扑异构酶抑制剂和RTK抑制剂。

[0532] 在一个方面,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与mTOR抑制剂组合施用至患

有白血病的患者。在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与mTOR抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,mTOR抑制剂选自依维莫司、MLN-0128和AZD8055。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是mTOR激酶抑制剂。在某些实施方案中,mTOR激酶抑制剂选自7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-223)和1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-115)。在某些实施方案中,将化合物1与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-223)组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-115)组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与依维莫司组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与MLN-0128组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与AZD8055组合施用至患有白血病的患者。

[0533] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与mTOR抑制剂组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,mTOR抑制剂选自依维莫司、MLN-0128和AZD8055。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是mTOR激酶抑制剂。在某些实施方案中,mTOR激酶抑制剂选自7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-223)和1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-115)。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与依维莫司组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将依维莫司在施用化合物1的制剂之前施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与MLN-0128组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与AZD8055组合施用至患有AML的患者。

[0534] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与JAK抑制剂组合施用至患有MPN的患者。在一个方面,JAK抑制剂选自JAK1抑制剂、JAK2抑制剂和JAK3抑制剂。在某些实施方案中,JAK抑制剂选自托法替尼、莫洛替尼、菲戈替尼、得克替尼(decernotinib)、巴瑞克替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。在某些实施方案中,JAK抑制剂选自托法替尼、莫洛替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与托法替尼组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与莫洛替尼组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与菲戈替尼组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与得克替尼组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与巴瑞克替尼组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与鲁索替尼组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与菲卓替尼组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与NS-018组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与帕克替尼组合施用至患有MPN的患者。在某些实施方案中,MPN不依赖于IL-3。在某些实施方案中,MPN的特征在于JAK 2突变,例如JAK2^{V617F}突变。

[0535] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与JAK抑制剂组合施用至患有骨

髓纤维化的患者。在一个方面，JAK抑制剂选自JAK1抑制剂、JAK2抑制剂和JAK3抑制剂。在某些实施方案中，JAK抑制剂选自托法替尼、莫洛替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与托法替尼组合施用至患有骨髓纤维化的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与莫洛替尼组合施用至患有骨髓纤维化的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与鲁索替尼组合施用至患有骨髓纤维化的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与菲卓替尼组合施用至患有骨髓纤维化的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与NS-018组合施用至患有骨髓纤维化的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与帕克替尼组合施用至患有骨髓纤维化的患者。在某些实施方案中，骨髓纤维化的特征在于JAK 2突变，例如JAK2V617F突变。在一些实施方案中，骨髓纤维化是原发性骨髓纤维化。在其他实施方案中，骨髓纤维化是继发性骨髓纤维化。在一些此类实施方案中，继发性骨髓纤维化是真性红细胞增多症后骨髓纤维化。在其他实施方案中，继发性骨髓纤维化是特发性血小板增多症后骨髓纤维化。

[0536] 在某些实施方案中，将本文提供的化合物1的制剂与JAK抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在一个方面，JAK抑制剂选自JAK1抑制剂、JAK2抑制剂和JAK3抑制剂。在某些实施方案中，JAK抑制剂选自托法替尼、莫洛替尼、菲戈替尼、得克替尼、巴瑞克替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。在某些实施方案中，JAK抑制剂选自莫洛替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与托法替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与莫洛替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与菲戈替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与得克替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与巴瑞克替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与鲁索替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与菲卓替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与NS-018组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与帕克替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中，MPN的特征在于JAK 2突变，例如JAK2V617F突变。

[0537] 在某些实施方案中，将本文提供的化合物1的制剂与JAK抑制剂组合施用至患有AML的患者。在一个方面，JAK抑制剂选自JAK1抑制剂、JAK2抑制剂和JAK3抑制剂。在某些实施方案中，JAK抑制剂选自托法替尼、莫洛替尼、菲戈替尼、得克替尼、巴瑞克替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。在某些实施方案中，JAK抑制剂选自莫洛替尼、鲁索替尼、菲卓替尼、NS-018和帕克替尼。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与托法替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与莫洛替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与菲戈替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与得克替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与巴瑞克替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与鲁索替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与菲卓替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与NS-018组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，将化合物1的制剂与帕克替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中，MPN的特征在于JAK 2突变，例如JAK2V617F突变。

[0538] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与FLT3激酶抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,FLT3激酶抑制剂选自奎扎替尼、舒尼替尼、苹果酸舒尼替尼、米哚妥林、培西达替尼、来他替尼、坦度替尼和克瑞兰尼(crenolanib)。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与奎扎替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与舒尼替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1与米哚妥林组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与培西达替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与来他替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与坦度替尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与克瑞兰尼组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,患者携带FLT3-ITD突变。

[0539] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与FLT3激酶抑制剂组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,FLT3激酶抑制剂选自奎扎替尼、舒尼替尼、苹果酸舒尼替尼、米哚妥林、培西达替尼、来他替尼、坦度替尼、奎扎替尼和克瑞兰尼。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与奎扎替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与舒尼替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与米哚妥林组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与培西达替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与来他替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与坦度替尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与克瑞兰尼组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,患者携带FLT3-ITD突变。

[0540] 在某些实施方案中,将化合物1的制剂与剪接体抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与剪接体抑制剂组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,剪接体抑制剂是普拉地内酯(pladienolide)B、6-脱氧普拉地内酯D或H3B-8800。

[0541] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与SMG1激酶抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与SMG1激酶抑制剂组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,SMG1抑制剂是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,氯-N,N-二乙基-5-((4-(2-(4-(3-甲基脒基)苯基)吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺(化合物Ii),或A.Gopalsamy等人,Bioorg.Med Chem Lett.2012,22:6636-66412中公开的化合物(例如,氯-N,N-二乙基-5-((4-(2-(4-(3-甲基脒基)苯基)吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺。

[0542] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与BCL2抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与BCL2抑制剂(例如维奈妥拉或纳维克拉(navitoclax))组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,BCL2抑制剂是维奈妥拉。

[0543] 在一个实施方案中,本文提供了用于治疗对用BCL2抑制剂治疗具有耐药性的AML的方法,所述方法包括施用化合物1的制剂。在一个实施方案中,本文提供了用于治疗对维奈妥拉治疗具有获得性耐药性的AML的方法,所述方法包括施用化合物1。在一个实施方案中,本文提供了用于治疗对维奈妥拉治疗具有获得性耐药性的AML的方法,所述方法包括施

用化合物1的制剂与BCL2抑制剂的组合。在一个实施方案中,本文提供了用于治疗对维奈妥拉治疗具有获得性耐药性的AML的方法,所述方法包括施用化合物1的制剂与维奈妥拉的组合。

[0544] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与拓扑异构酶抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与拓扑异构酶抑制剂(例如伊立替康、拓扑替康、喜树碱、片螺素D、依托泊苷、替尼泊苷、阿霉素、柔红霉素、米托蒽醌、安吡啶、玫瑰树碱、金精三羧酸或HU-331)组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,拓扑异构酶抑制剂是拓扑替康。

[0545] 在某些实施方案中,将化合物1的制剂与BET抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与BET抑制剂组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,BET抑制剂选自GSK525762A、OTX015、BMS-986158、TEN-010、CPI-0610、INCB54329、BAY1238097、FT-1101、C90010、ABBV-075、BI 894999、GS-5829、GSK1210151A(I-BET-151)、CPI-203、RVX 208、XD46、MS436、PFI-1、RVX2135、ZEN3365、XD14、ARV-771、MZ-1、PLX5117、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-(甲磺酰基)苯基]-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(化合物A)、EP11313和EP11336。

[0546] 在某些实施方案中,将化合物1的制剂与LSD1抑制剂组合施用至患有白血病的患者。在某些实施方案中,将化合物1的制剂与LSD1抑制剂组合施用至患有AML的患者。在某些实施方案中,LSD1抑制剂选自ORY-1001、ORY-2001、INCB-59872、IMG-7289、TAK 418、GSK-2879552和4-[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟-苄腈或其盐(例如苯磺酸盐,化合物B)。

[0547] 在一个方面,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与雷公藤甲素、瑞他霉素、阿螺旋霉素、7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-223)、1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-115)、雷帕霉素、MLN-0128、依维莫司、AZD8055、普拉地内酯B、拓扑替康、硫鸟嘌呤、米托蒽醌、依托泊苷、地西他滨、柔红霉素、氯法拉滨、克拉屈滨、6-巯基嘌呤、氯-N,N-二乙基-5-((4-(2-(4-(3-甲基脒基)苯基)吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺(化合物Ii)、菲卓替尼、舒尼替尼、培西达替尼、米哌妥林、来他替尼、莫洛替尼、奎扎替尼和克瑞兰尼组合施用至患有白血病的患者。

[0548] 在一个方面,本文提供的方法包括将化合物1的制剂与雷公藤甲素、瑞他霉素、阿螺旋霉素、7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-223)、1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-115)、雷帕霉素、MLN-0128、依维莫司、AZD8055、普拉地内酯B、拓扑替康、硫鸟嘌呤、米托蒽醌、依托泊苷、地西他滨、柔红霉素、氯法拉滨、克拉屈滨、6-巯基嘌呤、氯-N,N-二乙基-5-((4-(2-(4-(3-甲基脒基)苯基)吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺(化合物Ii)、菲卓替尼、舒尼替尼、培西达替尼、米哌妥林、来他替尼、莫洛替尼、奎扎替尼和克瑞兰尼组合施用至患有AML的患者。

[0549] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与拓扑异构酶抑制剂组合施用至患有癌症的患者。在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与mTOR抑制剂组合施用至癌症患者,其中所述癌症选自乳腺癌、肾癌、胰腺癌、胃肠癌、肺癌、神经内分泌肿瘤

(NET) 和肾细胞癌。在某些实施方案中, mTOR抑制剂选自依维莫司、MLN-0128和AZD8055。在一些实施方案中, mTOR抑制剂是mTOR激酶抑制剂。在某些实施方案中, mTOR激酶抑制剂选自7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-223)和1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-115)。在一个实施方案中, mTOR激酶抑制剂是7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-223)。在一个实施方案中, mTOR激酶抑制剂是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(CC-115)。在一个实施方案中, mTOR抑制剂是依维莫司。在一个实施方案中, mTOR抑制剂是替西罗莫司。在一个实施方案中, mTOR抑制剂是MLN-0128。在一个实施方案中, mTOR抑制剂是AZD8055。

[0550] 在某些实施方案中, 将本文提供的化合物1的制剂与依维莫司组合施用至乳腺癌患者。

[0551] 在某些实施方案中, 将本文提供的化合物1的制剂与依维莫司组合施用至肾癌患者。

[0552] 在某些实施方案中, 将本文提供的化合物1的制剂与依维莫司组合施用至胰腺癌患者。

[0553] 在某些实施方案中, 将本文提供的化合物1的制剂与依维莫司组合施用至胃肠癌患者。

[0554] 在某些实施方案中, 本文提供的化合物1的制剂与依维莫司组合施用至肺癌患者。

[0555] 在某些实施方案中, 将本文提供的化合物1的制剂与依维莫司组合施用至神经内分泌肿瘤患者。

[0556] 在某些实施方案中, 将本文提供的化合物1的制剂与依维莫司组合施用至肾细胞癌患者。

[0557] 本文还涵盖增加可安全且有效地施用至患者的抗癌药物或剂的剂量的方法, 所述方法包括向患者(例如人)施用本文提供的化合物1的制剂与第二抗癌药物的组合。可通过这种方法受益的患者是可能遭受与用于治疗皮肤、皮下组织、淋巴结、脑、肺、肝、骨、肠、结肠、心脏、胰腺、肾上腺、肾、前列腺、乳房、结肠直肠或其组合的特定癌症的抗癌药物相关的不良作用的患者。本文提供的化合物1的制剂的施用减轻或降低了具有如此严重程度以致否则会限制抗癌药物的量的不良作用。

[0558] 本文还涵盖降低可安全且有效地施用至患者的抗癌药物或剂的剂量的方法, 所述方法包括向患者(例如人)施用本文提供的化合物1的制剂与第二抗癌药物的组合。可通过这种方法受益的患者是可能遭受与用于治疗皮肤、皮下组织、淋巴结、脑、肺、肝、骨、肠、结肠、心脏、胰腺、肾上腺、肾、前列腺、乳房、结肠直肠或其组合的特定癌症的抗癌药物相关的不良作用的患者。本文提供的化合物1的制剂的施用增强抗癌药物的活性, 这允许减少抗癌药物的剂量、同时保持功效, 这进而能够减轻或减少具有如此严重程度以致会限制抗癌药物的量的副作用。

[0559] 在一个实施方案中, 在与向患者施用抗癌药物相关的不良作用出现之前、期间或之后以在约0.1至约20mg、约1至约15mg、约1至约10mg或约1至约15mg范围内的量每日施用本文提供的化合物1的制剂。在某些实施方案中, 本文提供的化合物1的制剂与特定剂如肝

素、阿司匹林、香豆素或G-CSF组合施用,以避免与抗癌药物相关的不良作用,如但不限于嗜中性粒细胞减少症或血小板减少症。

[0560] 在一个实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂与另外的活性成分(包括但不限于抗癌药物、抗炎药、抗组胺药、抗生素和类固醇)组合施用至患有与不希望的血管生成相关或以不希望的血管生成作为特征的疾病和病症的患者。

[0561] 在另一个实施方案中,本文涵盖治疗、预防和/或控制癌症的方法,所述方法包括与至少一种抗癌疗法(包括但不限于,外科手术、免疫疗法、生物疗法、放射疗法或目前用于治疗、预防或控制癌症的其他非药物疗法)结合(例如之前、期间或之后)施用本文提供的化合物1的制剂。本文提供的化合物和其他抗癌疗法的组合使用可提供在某些患者中出乎意料地有效的独特治疗方案。不受理论限制,据信化合物1在与至少一种抗癌疗法同时给予时可提供相加或协同作用。

[0562] 如本文其他地方所讨论的,本文涵盖减轻、治疗和/或预防与其他抗癌疗法(包括但不限于外科手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法、生物疗法和免疫疗法)相关的不良或不希望的作用的方法。本文提供的化合物1的制剂和其他活性成分可在与其他抗癌疗法相关的不良作用出现之前、期间或之后施用至患者。

[0563] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括施用钙、骨化三醇或维生素D补充剂中的一者或多者与化合物1的制剂。在某些实施方案中,本文提供的方法包括在用化合物1的制剂治疗之前施用钙、骨化三醇和维生素D补充剂。在某些实施方案中,本文提供的方法包括在每个周期中施用第一剂量的化合物1的制剂之前施用钙、骨化三醇和维生素D补充剂。在某些实施方案中,本文提供的方法包括在用化合物1的制剂治疗前至少最多3天施用钙、骨化三醇和维生素D补充剂。在某些实施方案中,本文提供的方法包括在每个周期中施用第一剂量的化合物1的制剂之前施用钙、骨化三醇和维生素D补充剂。在某些实施方案中,本文提供的方法包括在每个周期中施用第一剂量的化合物1的制剂之前至少最多3天施用钙、骨化三醇和维生素D补充剂。在某些实施方案中,本文提供的方法包括在每个周期中施用第一剂量的化合物1的制剂之前施用钙、骨化三醇和维生素D补充剂,并且在每个周期中施用最后一个剂量的化合物1的制剂之后继续。在某些实施方案中,本文提供的方法包括在每个周期中施用第一剂量的化合物1的制剂之前至少最多3天施用钙、骨化三醇和维生素D补充剂,并且继续直到在每个周期中施用最后一个剂量的化合物1的制剂之后至少最多3天(例如,当在第1-5天施用化合物1时,至少直至第8天)。在一个实施方案中,本文提供的方法包括在每个周期的第1天施用前至少最多3天施用钙、骨化三醇和维生素D补充剂,并且继续直到在每个周期中化合物1的制剂的最后一个剂量后 ≥ 3 天(例如,当在第1-5天施用化合物1时 $\geq$ 第8天,当在第1-3天和第8-10天施用化合物1时 $\geq$ 第13天)。

[0564] 在某些实施方案中,施用钙补充剂以每天以分次剂量递送至少1200mg的元素钙。在某些实施方案中,钙补充剂以每天三次口服(P0)施用的500mg剂量的碳酸钙形式施用。

[0565] 在某些实施方案中,每天一次施用骨化三醇补充剂以递送0.25 μ g骨化三醇(P0)。

[0566] 在某些实施方案中,每天一次施用维生素D补充剂以递送约500IU至约50,000IU维生素D。在某些实施方案中,每天一次施用维生素D补充剂以递送约1000IU维生素D。在某些实施方案中,每周施用维生素D补充剂以递送约50,000IU维生素D。在某些实施方案中,每天一次施用维生素D补充剂以递送约1000IU维生素D₂或D₃。在某些实施方案中,每天一次施用

维生素D补充剂以递送约500IU维生素D。在某些实施方案中,每周施用维生素D补充剂以递送约50,000IU维生素D。在某些实施方案中,每周施用维生素D补充剂以递送约20,000IU维生素D。在某些实施方案中,每天一次施用维生素D补充剂以递送约1000IU维生素D2或D3。在某些实施方案中,每周施用维生素D补充剂以递送约50,000IU维生素D2或D3。在某些实施方案中,每周施用维生素D补充剂以递送约20,000IU维生素D2或D3。

[0567] 在某些实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂和多西紫杉醇施用至先前用卡铂/VP 16和放射疗法治疗的患有非小细胞肺癌的患者。

[0568] 与移植疗法一起使用

[0569] 本文提供的化合物1的制剂可用于降低移植物抗宿主病 (GVHD) 的风险。因此,本文涵盖治疗、预防和/或控制癌症的方法,所述方法包括结合移植疗法施用本文提供的化合物1的制剂。

[0570] 如本领域普通技术人员所知,癌症的治疗通常基于疾病的分期和机制。例如,因为在癌症的某些阶段中产生白血病转化是不可避免的,可能需要移植外周血干细胞、造血干细胞制备物或骨髓。本文提供的化合物1的制剂和移植疗法的联合使用提供了独特且出人意料的协同作用。特别地,本文提供的化合物1的制剂表现出免疫调节活性,当在癌症患者中与移植疗法同时给予时,所述调节活性可提供相加或协同效应。

[0571] 本文提供的化合物1的制剂可与移植疗法联合起作用,从而降低与移植的侵入性程序相关的并发症和GVHD的风险。本文涵盖治疗、预防和/或控制癌症的方法,所述方法包括在脐带血、胎盘血、外周血干细胞、造血干细胞制剂或骨髓移植之前、期间或之后向患者(例如人)施用本文提供的化合物1的制剂。适用于本文提供的方法中的干细胞的一些实例公开于美国专利第7,498,171号,其公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0572] 在一个实施方案中,在移植之前、期间或之后向患有急性骨髓性白血病的患者施用本文提供的化合物1的制剂。

[0573] 在一个实施方案中,在自体外周血祖细胞移植之前、期间或之后,向患有多发性骨髓瘤的患者施用本文提供的化合物1的制剂。

[0574] 在一个实施方案中,在自体外周血祖细胞移植之前、期间或之后,向患有NHL(例如DLBCL)的患者施用本文提供的化合物1的制剂。

[0575] 周期性疗法

[0576] 在某些实施方案中,本文提供的化合物1的制剂独立于所治疗的癌症周期性地施用至患者。周期性疗法包括施用一段时间的活性剂,然后停药一段时间,并且重复这种顺序施用。周期性疗法可减少对一种或多种疗法的耐药性的发展、避免或减少所述疗法之一的副作用和/或提高治疗的功效。

[0577] 在某些实施方案中,本文提供的化合物1的制剂在四至六周的周期(其中停药期约一周或两周)内以单剂量或分次剂量每日施用。在某些实施方案中,本文提供的化合物1的制剂以单剂量或分次剂量每天施用持续28天周期的连续1至10天,然后是停药期,即对于28天周期的剩余时间不给药。周期性方法还允许增加给药周期的频率、数目和长度。因此,在某些实施方案中本文涵盖与单独施用时的典型周期数相比,将本文提供的化合物1的制剂施用更多周期。在某些实施方案中,施用本文提供的化合物1的制剂持续更多周期数,这通常将在还未施用第二活性成分的患者中导致剂量限制毒性。

[0578] 在一个实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂每天施用并连续施用三或四周以施用约0.1至约20mg/天的化合物1的剂量,然后中断一或两周。

[0579] 在另一个实施方案中,静脉内施用本文提供的化合物1的制剂并口服施用第二活性成分,其中在4-6周的周期期间在第二活性成分之前30至60分钟进行本文提供的化合物1的制剂的施用。在某些实施方案中,本文提供的化合物1的制剂与第二活性成分的组合在每个周期在约90分钟内通过静脉内输注施用。在某些实施方案中,一个周期包括施用约0.1至约150mg/天的本文提供的化合物1的制剂和约50至约200mg/m²/天的第二活性成分持续三至四周,且然后停药一或两周。在某些实施方案中,向患者施用组合治疗的周期数在约1至约24个周期、约2至约16个周期或约4至约3个周期的范围内。

[0580] 在一个实施方案中,本文提供的周期性疗法包括在治疗周期中施用化合物1的制剂,所述治疗周期包括至多3天的施用期,然后是停药期。在一个实施方案中,治疗周期包括3天的施用期,然后是停药期。在一个实施方案中,本文提供的周期性疗法包括在治疗周期中施用本文提供的化合物1的制剂,所述治疗周期包括至多5天的施用期,然后是停药期。在一个实施方案中,治疗周期包括5天的施用期,然后是停药期。在一个实施方案中,本文提供的周期性疗法包括在治疗周期中施用化合物1的制剂,所述治疗周期包括至多7天的施用期,然后是停药期。在一个实施方案中,治疗周期包括7天的施用期,然后是停药期。在一个实施方案中,治疗周期包括至多10天的施用期,然后是停药期。在一个实施方案中,停药期是约10天至约40天。在一个实施方案中,治疗周期包括至多10天的施用期,然后是约10天至约40天的停药期。在一个实施方案中,治疗周期包括至多10天的施用期,然后是约23天至约37天的停药期。在一个实施方案中,停药期是约23天至约37天。在一个实施方案中,停药期是23天。在一个实施方案中,治疗周期包括至多10天的施用期,然后是23天的停药期。在一个实施方案中,停药期是37天。在一个实施方案中,治疗周期包括至多10天的施用期,然后是37天的停药期。

[0581] 在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第3天施用本文提供的化合物1的制剂。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第5天施用本文提供的化合物1的制剂。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第7天施用本文提供的化合物1的制剂。在另一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1-10天施用本文提供的化合物1的制剂。在另一个实施方案中,治疗周期包括在42天周期的第1天至第5天施用。在另一个实施方案中,治疗周期包括在42天周期的第1-10天施用。在另一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1-5天和第15-19天施用。在另一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1-3天和第8-10天施用。

[0582] 在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第21天施用本文提供的化合物1的制剂。在另一个实施方案中,治疗周期包括在7天周期的第1天至第5天施用。在另一个实施方案中,治疗周期包括在7天周期的第1天至第7天施用。在一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1天至第5天施用化合物1的制剂。在一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1天至第7天施用化合物1的制剂。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第7天施用化合物1的制剂。

[0583] 本文所述的任何治疗周期可重复至少2、3、4、5、6、7、8个或更多个周期。在某些情况下,本文所述的治疗周期包括1至约24个周期、约2至约16个周期或约2至约4个周期。在某

些情况下,本文所述的治疗周期包括1至约4个周期。在某些实施方案中,周期1至4都是28天周期。在某些实施方案中,周期1是42天周期,并且周期2至4是28天周期。在一些实施方案中,化合物1(例如本文提供的化合物1的制剂)施用1至13个28天的周期(例如约1年)。在某些情况下,周期性疗法不限于周期数,并且继续治疗直到疾病进展。在某些情况下,周期可包括改变本文所述的施用期和/或停药期的持续时间。

[0584] 在一个实施方案中,治疗周期包括以每天一次施用的约0.3mg/天、0.6mg/天、1.2mg/天、1.8mg/天、2.4mg/天、3.6mg/天、4.5mg/天、5.4mg/天、7.2mg/天、8.1mg/天、9.0mg/天、10.0mg/天、10.8mg/天或12.2mg/天的剂量施用化合物1。

[0585] 在一个实施方案中,治疗周期包括以每天一次施用的约0.3mg/天、0.6mg/天、1.2mg/天、1.8mg/天、2.4mg/天、3.6mg/天、5.4mg/天、7.2mg/天、8.1mg/天、9.0mg/天、10.0mg/天、10.8mg/天或12.2mg/天的剂量施用化合物1。在一个实施方案中,治疗周期包括以每天一次施用的约0.3mg/天、0.6mg/天、1.2mg/天、1.8mg/天、2.4mg/天、3.6mg/天、5.4mg/天、7.2mg/天、8.1mg/天、9.0mg/天、10.0mg/天、10.8mg/天、12.2mg/天或20mg/天的剂量施用化合物1。在一个实施方案中,治疗周期包括以每天一次施用的约0.6mg/天、1.2mg/天、1.8mg/天、2.4mg/天或3.6mg/天的剂量施用化合物1。在一些此类实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第3天以约0.6mg、1.2mg、1.8mg、2.4mg、3.6mg或4.5mg的剂量施用化合物1。在一些此类实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第3天以约0.6mg、1.2mg、1.8mg、2.4mg或3.6mg的剂量施用化合物1。在其他实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天以约0.6mg、1.2mg、1.8mg、2.4mg、3.6mg或4.5mg的剂量施用化合物1的制剂。在其他实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天以约0.6mg、1.2mg、1.8mg、2.4mg或3.6mg的剂量施用化合物1的制剂。在其他实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天以约0.6mg、1.2mg、1.8mg、2.4mg、3.6mg、5.4mg/天、7.2mg/天、8.1mg/天、9.0mg/天或10.0mg/天的剂量施用化合物1的制剂。在其他实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第5天以约0.6mg、1.2mg、1.8mg、2.4mg或3.6mg的剂量施用化合物1的制剂。

[0586] 在一些此类实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第5天以约2.4mg的剂量施用化合物1的制剂。在一些此类实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第5天以约3.6mg的剂量施用化合物1。

[0587] 本文提供的化合物1的制剂可在治疗周期中的所有施用期以相同的量施用。或者,在一个实施方案中,化合物在施用期以不同的剂量施用。

[0588] 在一些实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第3天以第一剂量、并且在第8天至第10天以第二剂量施用化合物1,其中所述第一和第二剂量相同或不同。在一些此类实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1天至第3天以约2.4mg的剂量并且第8天至第10天以约3.6mg的剂量施用化合物1。

[0589] 在一个实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂在一个周期施用至受试者,其中所述周期包括在28天的周期中施用所述制剂至少5天。在一个实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂在一个周期施用至受试者,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂。在一个实施方案中,在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.1mg至约20mg剂量的化合物1。在一个实施方案中,在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以

递送约0.5mg至约5mg剂量的化合物1。在一个实施方案中,在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.5mg至约10mg剂量的化合物1。在一个实施方案中,将本文提供的化合物1的制剂在一个周期施用至受试者,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂。在一个实施方案中,在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.1mg至约20mg剂量的化合物1。在一个实施方案中,在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.5mg至约5mg剂量的化合物1。在一个实施方案中,在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.5mg至约10mg剂量的化合物1。

[0590] 在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗AML的方法,其中所述周期包括在28天周期中施用所述制剂至少5天以递送约0.1mg至约20mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗AML的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.1mg至约20mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗AML的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.1mg至约5mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗AML的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.5mg至约5mg的剂量的化合物1。在另一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗AML的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.1mg至约20mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗AML的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.1mg至约5mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗AML的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.5mg至约5mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗AML的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.5mg至约5mg的剂量的化合物1。

[0591] 在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗MDS的方法,其中所述周期包括在28天周期中施用所述制剂至少5天以递送约0.1mg至约20mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗MDS的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.1mg至约20mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗MDS的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.1mg至约5mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗MDS的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天施用所述制剂以递送约0.5mg至约5mg的剂量的化合物1。在另一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗MDS的方法,其中所述周期包括在28天周

期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.1mg至约20mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗MDS的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.1mg至约5mg的剂量的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了通过在一个周期向受试者施用本文提供的化合物1的制剂来治疗MDS的方法,其中所述周期包括在28天周期的第1天至第5天和第15天至第19天施用所述制剂以递送约0.5mg至约5mg的剂量的化合物1。

[0592] 患者群体

[0593] 在本文提供的方法的某些实施方案中,受试者是动物,优选哺乳动物,更优选非人灵长类动物。在特定实施方案中,所述受试者是人。受试者可以是男性或女性受试者。

[0594] 对本文提供的方法特别有用的受试者包括人癌症患者,例如已被诊断患有白血病(包括急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病和慢性髓细胞性白血病)的患者。在某些实施方案中,受试者尚未被诊断患有急性早幼粒细胞白血病。

[0595] 在一些实施方案中,受试者具有高于正常的母细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有至少10%的母细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有介于10%与15%之间的母细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有至少15%的母细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有介于15%与20%之间的母细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有至少20%的母细胞群体。在一些实施方案中,受试者具有约10%-15%、约15%-20%或约20%-25%的母细胞群体。在其他实施方案中,受试者具有小于10%的母细胞群体。在本文描述的方法的上下文中,具有小于10%的母细胞群体的有用受试者包括根据本领域技术人员的判断出于任何原因需要用本文提供的化合物(单独或与第二活性剂组合)进行治疗的那些受试者。

[0596] 在一些实施方案中,基于受试者的白血病的东部肿瘤协作组(ECOG)行为状态评分来治疗受试者。ECOG行为状态可按0至5的尺度评分,其中0表示无症状;1表示有症状但完全能走动;2表示有症状且白天<50%在床上;3表示有症状且>50%在床上,但并非卧床不起;4表示卧床不起;并且5表示死亡。在一些实施方案中,受试者的ECOG行为状态评分为0或1。在一些实施方案中,受试者的ECOG行为状态评分为0。在一些实施方案中,受试者的ECOG行为状态评分为1。在其他实施方案中,受试者的ECOG行为状态评分为2。

[0597] 在某些实施方案中,本文提供的方法涵盖治疗先前未针对白血病治疗过的受试者。在一些实施方案中,受试者未经历同种异体骨髓移植。在一些实施方案中,受试者未经历干细胞移植。在一些实施方案中,受试者未接受过羟基脲治疗。在一些实施方案中,受试者未用任何针对白血病的研究产品治疗过。在一些实施方案中,受试者尚未用全身性糖皮质激素治疗过。

[0598] 在其他实施方案中,所述方法包括治疗先前已针对白血病进行了治疗或目前正在针对白血病进行治疗的受试者。例如,受试者先前可能已经或目前正在用针对白血病的标准治疗方案进行治疗。受试者可能已经用本领域技术人员已知的任何标准白血病治疗方案进行了治疗。在某些实施方案中,受试者先前已经用至少一种诱导/再诱导或巩固AML方案治疗过。在一些实施方案中,受试者已经经历了自体骨髓移植或干细胞移植作为巩固方案的一部分。在一些实施方案中,骨髓或干细胞移植在根据本文提供的方法治疗前至少3个月发生。在一些实施方案中,受试者已经经历了羟基脲治疗。在一些实施方案中,羟基脲治疗

在根据本文提供的方法治疗前不迟于24小时发生。在一些实施方案中,受试者已经经历了使用阿糖胞苷(Ara-C)的先前诱导或巩固疗法。在一些实施方案中,受试者已经经历了用全身性糖皮质激素进行治疗。在一些实施方案中,糖皮质激素治疗在根据本文所述的方法治疗前不迟于24小时发生。在其他实施方案中,所述方法包括治疗先前已针对癌症进行了治疗但对标准疗法无响应的受试者。

[0599] 还包括治疗患有复发性或难治性白血病的受试者的方法。在一些实施方案中,受试者已被诊断为患有复发性或难治性AML亚型,如由世界卫生组织(WHO)所定义。复发或难治性疾病可以是新发AML或继发性AML,例如治疗相关的AML(t-AML)。

[0600] 在一些实施方案中,本文提供的方法用于治疗以IDH2的突变型等位基因的存在为特征的白血病。在一个实施方案中,IDH2的突变型等位基因是IDH2R140Q或R172K。

[0601] 在一些实施方案中,本文提供的方法用于治疗以IDH2的突变型等位基因的存在为特征的AML。在一个实施方案中,IDH2的突变型等位基因是IDH2 R140Q或R172K。

[0602] 因此,用本文提供的化合物治疗可为对其他治疗方法无响应的患者提供替代方案。在一些实施方案中,此类其他治疗方法涵盖用Gleevec®(甲磺酸伊马替尼)的治疗。在一些实施方案中,本文提供治疗费城染色体阳性慢性髓细胞性白血病(Ph+CML)的方法。在一些实施方案中,本文提供了治疗对Gleevec®(甲磺酸伊马替尼)耐药的费城染色体阳性慢性粒细胞白血病(Ph+CML)的方法。

[0603] 在一些实施方案中,本文提供的方法用于治疗耐药性白血病,如CML。因此,用本文提供的化合物治疗可为对其他治疗方法无响应的患者提供替代方案。在一些实施方案中,此类其他治疗方法涵盖用Gleevec®(甲磺酸伊马替尼)的治疗。在一些实施方案中,本文提供治疗Ph+CML的方法。在一些实施方案中,本文提供了治疗Gleevec®(甲磺酸伊马替尼)耐药性Ph+CML的方法。

[0604] 还涵盖治疗受试者而不考虑受试者的年龄的方法,尽管一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。在一些实施方案中,受试者是至少18岁。在一些实施方案中,受试者大于18、25、35、40、45、50、55、60、65或70岁。在其他实施方案中,受试者小于65岁。在一些实施方案中,受试者小于18岁。在一些实施方案中,受试者小于18、15、12、10、9、8或7岁。

[0605] 在一些实施方案中,所述方法可用于至少50岁的受试者,尽管更年轻的受试者也可从所述方法受益。在其他实施方案中,受试者是至少55岁、至少60岁、至少65岁和至少70岁。在另一个实施方案中,受试者患有伴有不良细胞遗传学的癌症。“不良细胞遗传学”被定义为任何非二倍体核型,或大于或等于3个染色体异常。在另一个实施方案中,受试者至少60岁并且患有伴有不良细胞遗传学的癌症。在另一个实施方案中,受试者是60-65岁并且患有伴有不良细胞遗传学的癌症。在另一个实施方案中,受试者是65-70岁并且患有伴有不良细胞遗传学的癌症。

[0606] 在某些实施方案中,所治疗的受试者在根据本文提供的方法治疗的三个月内没有心肌梗塞病史。在一些实施方案中,受试者在根据本文提供的方法治疗的三个月内没有脑血管意外或短暂性脑缺血发作的病史。在一些实施方案中,受试者在根据本文提供的方法治疗的28天内没有遭受血栓栓塞事件,包括深静脉血栓形成或肺栓塞。在其他实施方案中,受试者未经历或未正在经历不受控制的弥散性血管内凝血。

[0607] 因为患有癌症的受试者具有不同的临床表现和多样的临床结果,所以给予至患者

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体受试者的基于非药物的标准疗法的类型。

[0608] 应理解,本文提供的化合物与一种或多种上述化合物和任选的一种或多种其他药理学活性物质的每一种合适的组合均在本文中考虑。

[0609] 活性评估

[0610] 标准生理学、药理学和生物化学程序可用于测试化合物,以鉴定具有所需性质的那些化合物。

[0611] 此类测定包括例如基于细胞的测定,包括实施例部分中描述的测定。

[0612] 通过参考以下实施例可更完全地理解本文提供的实施方案。这些实施例意在说明本文提供的药物组合物和剂型,但不以任何方式进行限制。

实施例

[0613] 通过说明而不是通过限制的方式呈现以下实施例。在描述和实施例中使用以下缩写:

[0614] D5W-5%葡萄糖水溶液

[0615] DSC-差示扫描量热法

[0616] FDM-冷冻干燥显微镜

[0617] HA-人白蛋白

[0618] PVP-聚乙烯吡咯烷酮(PVP)

[0619] RH-相对湿度

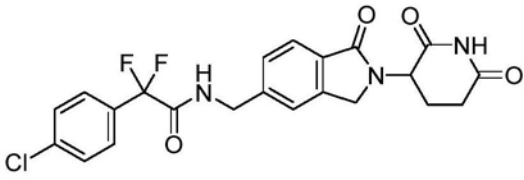
[0620] rHSA-重组人血清白蛋白

[0621] tBA或TBA-叔丁醇

[0622] 本文实施例中的“化合物1”或“API”是指2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的多晶型物形式C。2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的物理和化学性质概述于表1中。化合物1的其他形式,包括形式A、形式B、形式D、形式F和非晶形式可用于本文提供的制剂中。

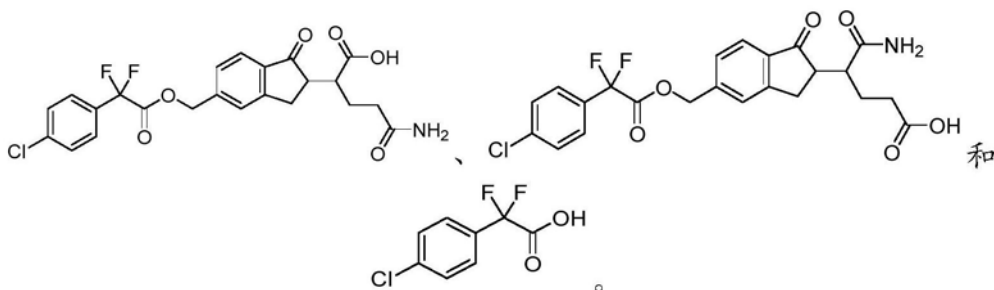
[0623] 表1:2-(4-氯苯基)-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的物理和化学性质的总结

[0624]

结构	
分子式	C ₂₂ H ₁₈ ClF ₂ N ₃ O ₄
分子量	461.85
Log D	cLogP = 2.18(由于溶解度, Log D 未测量)
pKa	cpKa = 10.66(由于高于 pH 7 的稳定性低而未测量)
熔点	234°C(形式 C)
外观	白色粉末
溶解度	几乎不溶于水(在 1-8 的 pH 范围内为≤1 µg/ml)
固态稳定性	DS 在所有储存条件下都是物理稳定的。
溶液稳定性	DS 在 pH 5.0 或更高的溶液中不稳定。水解是主要的降解途径。
吸湿性	不吸湿
药物形式	结晶; 无水; 五种多晶型物形式

[0625] 本文实施例中的“相关杂质”涵盖以下化合物:

[0626]



[0627] 实施例1:甘露醇制剂的配方筛选

[0628] 在配方筛选中,用以下赋形剂制备了14种原型制剂:甘露醇、海藻糖、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和甘露醇+海藻糖。为了平衡API和赋形剂在溶液中的溶解度,使用了60:40 (v/v)叔丁醇(tBA)+pH 4柠檬酸盐缓冲溶液或50:50 (v/v)注射用水(WFI)+tBA的溶剂体系。

[0629]

表 2：配方筛选

#	API (mg/ml)	甘露醇 (mg/ml)	海藻糖 (mg/ml)	乳糖 (mg/ml)	PVP (mg/ml)	10 mM 柠檬酸 缓冲剂(%v/v)	甲酸 (mg/ml)	WFI(%v/v)	tBA
1	0.1	25	-	-	-	40	-	-	60
2	0.1	-	25	-	-	40	-	-	60
3	0.1	-	-	25	-	40	-	-	60
4	0.1	-	-	-	25	40	-	-	60
5	0.1	25	10	-	-	4	-	-	60
6	0.1	50	-	-	-	-	0.125	50	50
7	0.1	-	50	-	-	-	0.125	50	50
8	0.1	-	-	50	-	-	0.125	50	50
9	0.1	-	-	-	50	-	0.125	50	50
10	0.1	25	25	-	-	-	0.125	50	50
11a	0.1	-	20	-	-	40	-	-	60
11b	0.1	-	20	-	-	40	-	-	60
12	0.1	-	10	-	-	40	-	-	60
13	0.1	10	-	-	-	40	-	-	60
14	0.1	-	-	-	10	40	-	-	60

[0630] 以下表2A提供以上表2中提供的制剂的冻干周期。

[0631] 表2A

[0632]

步骤	搁板温度设 定点(°C)	保持/变温时 间(分钟)	变温速率(°C/ 分钟)	压力设定点
产 品 负 载/冷冻	20	30		抽空至 550 毫 托以确保腔室 气密
		140	0.5	
冷 冻	-50	180		
	-20	60	0.5	
	-20	180		
	-50	60	0.5	
	-50	180		
	-50	30		50 毫托
初 级 干 燥	-25	50	0.5	
	-25	3900		
二 级 干 燥	40	260	0.25	
	40	600		
	20	40	0.5	
加 塞	20			回填氮气至约 600 毫托

[0633] 含有甘露醇或海藻糖的冻干制剂显示出比其他原型制剂优异的稳定性和复原时间。

[0634] 在以下表3中描述的原型制剂中评估了5和8mg/ml的甘露醇和海藻糖水平。表3中描述的制剂如下制备：

[0635] 将柠檬酸一水合物和柠檬酸钠二水合物溶解于WFI中以获得10mM pH 4柠檬酸盐缓冲剂的溶液。

[0636] 将甘露醇或海藻糖添加至缓冲溶液中以完全溶解。

[0637] 将tBA添加至缓冲溶液中以达到60:40tBA/缓冲液混合物。

[0638] 将药物物质添加至tBA/缓冲液混合物中并混合以达到0.1mg/ml的目标浓度。

[0639] 将本体溶液通过0.22 μ m PVDF过滤器过滤,并以10ml/小瓶填充到20cc玻璃小瓶中。

[0640] 使用保守的冻干周期将小瓶部分塞住并冻干。

[0641] 表3:含有甘露醇/海藻糖的制剂

[0642]

#	API (mg/ml)	甘露醇 (mg/ml)	海藻糖 (mg/ml)	10 mM 柠檬酸 缓冲剂+ TBA(%v/v)	填充体 积(mL)	小瓶 尺寸 (mL)
15	0.1	5	-	40+60	10	20
16	0.1	8	-	40+60	10	20
17	0.1	-	5	40+60	10	20
18	0.1	-	8	40+60	10	20
19	-	8	10	40+60	10	20

[0643] 对成品药物产品进行卷曲并测试其性质,如外观、颜色、异物、残留水分、残留tBA、相关杂质和复原。冻干小瓶还在25℃/60%RH和40℃/75%RH条件下保持稳定长达6个月,并测试其性质,如外观、颜色、异物、残留水分、残留tBA、相关杂质和复原。

[0644] 将冻干块状物(20cc小瓶中的1mg/小瓶)用5ml稀释剂复原,以获得浓度为0.2mg/ml的澄清且无色的溶液。

[0645] 复原稀释剂是体积比为50:10:40的PEG400、乙醇和注射用水混合溶液,药物溶解度为0.33mg/ml。通过以下表4中提供的量将PEG400、乙醇和WFI混合在一起制备复原稀释剂。

[0646] 表4:复原稀释剂组成

[0647]

材料	组成(g/mL)	组成(g/小瓶) ^b
PEG 400	0.565	5.65
乙醇	0.079	0.79
注射用水(WFI)	0.400	4.00

[0648] ^b: 本体溶液密度=0.898g/ml

[0649] 将复原的溶液通过0.22μm PVDF过滤器过滤,以10ml/瓶填充到20cc小瓶中,加塞并卷曲。

[0650] 下面的表5至12提供冻干产品和复原产品在25℃/60%RH和40℃/75%RH条件下长达3个月的稳定性评估的结果。

[0651] 表5:在25℃/60%RH下5mg/ml的甘露醇浓度

[0652]

25℃/60%RH	T0	1个月	3个月
外观(1yo)	*	符合	符合
颜色	*	白色	白色
异物	*	不适用	不适用
复原产品的外观	*	透明且无色	透明且无色
复原时间(s)	*	241	286
pH	*	NP	NP
容器外观	*	不适用	不适用
水含量	0.25%	0.28%	0.10%
测定(UPLC)	103.2%	103.0%	101.8%
相关杂质(UPLC)	未检测到	未检测到	未检测到

总杂质	0.00%	0.00%	0.00%
残留TBA	0.14%		

[0653] 表6:在40℃/75%RH下5mg/ml的甘露醇浓度

40℃/75%RH	T0	2 周	1 个月	3 个月
外观(lyo)	*		符合	符合
颜色	*		白色	白色
异物	*		不适用	不适用
复原产品的外观	*		透明且无色	透明且无色
复原时间(s)	*		199	181
pH	*		NP	NP
容器外观	*		不适用	不适用
水含量	0.25%		0.41%	0.65%
测定(UPLC)	103.2%	101.6%	102.6%	102.7%
相对保留时间的杂质 0.48	未检测到	0.06%	未检测到	未检测到
水解 1	未检测到	0.07%	未检测到	未检测到
总杂质	0.00%	0.13%	0.00%	0.00%
残留 TBA	0.14%			

[0655] 表7:在25℃/60%RH下8mg/ml的甘露醇浓度

[0656]

25°C/60%RH	T0	1 个月	3 个月
外观(lyo)	*	符合	符合
颜色	*	白色	白色
异物	*	不适用	不适用
复原产品的外观	*	透明且无色	透明且无色
复原时间(s)	*	275	257
pH	*	NP	NP
容器外观	*	不适用	不适用
水含量	0.19%	0.23%	0.11%
测定(UPLC)	102.9%	102.0%	102.3%
相 关 杂 质 (UPLC)	未检测到	未检测到	未检测到
总杂质	0.00%	0.00%	0.00%
残留 TBA	0.09%		

[0657] 表8:在40°C/75%RH下8mg/ml的甘露醇浓度

[0658]

40°C/75%RH	T0	2周	1个月	3个月
外观 (lyo)	*		符合	符合
颜色	*		白色	白色
异物	*		不适用	不适用
复原产品的外观	*		透明且无色	透明且无色
复原时间 (s)	*		207	163
pH	*		NP	NP
容器外观	*		不适用	不适用
水含量	0.19%		0.27%	0.35%
测定 (UPLC)	102.9%	101.0%	102.4%	102.6%
相关杂质 (UPLC)	未检测到	0.06%	未检测到	未检测到
总杂质	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
残留TBA	0.09%			

[0659] 表9:在25°C/60%RH下5mg/ml的海藻糖浓度

[0660]

25°C/60%RH	T0	1个月	3个月
外观 (lyo)	*	符合	符合
颜色	*	白色	白色
异物	*	不适用	不适用
复原产品的外观	*	透明且无色	透明且无色

复原时间(s)	*	219	200
pH	*	NP	NP
容器外观	*	不适用	不适用
水含量	0.17%	0.32%	0.34%
测定(UPLC)	103.2%	102.6%	102.7%
相关杂质(UPLC)	未检测到	未检测到	未检测到
总杂质	0.00%	0.00%	0.00%
残留TBA	0.88%		

[0661] 表10:在40℃/75%RH下5mg/ml的海藻糖浓度

40℃/75%RH	T0	2 周	1 个月	3 个月
外观(lyo)	*		符合	符合
颜色	*		白色	白色
异物	*		不适用	不适用
复原产品的外观	*		透明且无色	透明且无色
复原时间(s)	*		174	177
pH	*		NP	NP
容器外观	*		不适用	不适用
水含量	0.17%		0.38%	0.47%
测定(UPLC)	103.2%	101.8%	102.6%	102.7%
相关杂质	未检测到	未检测到	未检测到	未检测到
总杂质	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
残留 TBA	0.88%			

[0663] 表11:在25℃/60%RH下8mg/ml的海藻糖浓度

25℃/60%RH	T0	1个月	3个月
外观 (lyo)	*	符合	符合
颜色	*	白色	白色
异物	*	不适用	不适用
复原产品的外观	*	透明且无色	透明且无色
复原时间(s)	*	168	257
pH	*	NP	NP
容器外观	*	不适用	不适用
水含量	0.12%	0.33%	0.25%
测定(UPLC)	102.7%	102.5%	102.9%
相对保留时间的杂质0.50	未检测到	未检测到	未检测到
水解1	未检测到	未检测到	0.52%
总杂质	0.00%	0.00%	0.63%

残留TBA	0.99%		
-------	-------	--	--

[0665] 表12: 在40℃/75%RH下8mg/ml的海藻糖浓度

40℃/75%RH	T0	2 周	1 个月	3 个月
外观(lyo)	*		符合	符合
颜色	*		白色	白色
异物	*		不适用	不适用
复原产品的外观	*		透明且无色	透明且无色
复原时间(s)	*		144	165
pH	*		NP	NP
容器外观	*		不适用	不适用
水含量	0.12%		0.27%	0.53%
测定(UPLC)	102.7%	101.3%	101.6%	102.1%
相关杂质	未检测到	未检测到	未检测到	未检测到
总杂质	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
残留 TBA	0.99%		平均值	平均值

[0667] 选择具有8mg/ml甘露醇浓度的制剂,因为它提供可接受的块状物外观以及可接受的复原时间和溶液外观。以下表13提供最终制剂的组成。

[0668] 表13: 药物产品配方组成 (20cc小瓶中1mg/小瓶)

材料	本体溶液的组成 ^b (mg/mL)	成品药物产品的组成 (mg/瓶) ^b
化合物 1	0.10	1.0
甘露醇	8.0	80.0
柠檬酸单水合物	0.524	5.24
柠檬酸钠二水合物	0.44	4.4
叔丁醇(tBA) ^a	465.0	在干燥后除去
注射用水(WFI)	400.0	在干燥后除去

[0670] ^a: tBA密度=0.775g/ml。tBA: 水=60:40v/v

[0671] ^b: 本体溶液密度=0.898g/ml

[0672] 如分别在表7和表8所示,所述制剂在25℃/60%RH和40℃/75%RH储存条件下表现出可接受的稳定性达3个月。

[0673] 实施例2:人白蛋白制剂的配方筛选

[0674] 在配方筛选中,用人白蛋白或重组人白蛋白制备化合物1的16种制剂(制剂1-16)。以下表14和15提供本体溶液中每种制剂的组成。

[0675] 对于制剂1-16中的每一个,小瓶中每种组分的质量提供在以下表16和17中。对于制剂1-16中的每一者,冻干产品中每种组分的质量分数在以下表18和19中提供。

[0676]

表 14

制剂编号	1	2	3	4	5	6	7	8
化合物1浓度(µg/mL)	25	50	100	200	200	200	50	100
人白蛋白浓度(mg/mL)	50	50	50	100	100	100	100	100
白蛋白/化合物1比率	2000	1000	500	500	500	500	2000	1000
蔗糖浓度(mg/mL)	0	0	0	0	40	0	0	0
柠檬酸浓度(mM)	18.75	18.75	18.75	18.75	18.75	18.75	20	20
在甲酸添加前的pH	5	5	5	5	5	5		
甲酸浓度(µg/mL)	0.20	0.41	0.81	1.63	1.63	1.63	0.41	0.81
N-乙酰色氨酸钠浓度(mM)	4.0	4.0	4.0	8.0	8.0	0.0	8.0	8.0
辛酸钠浓度(mM)	4.0	4.0	4.0	8.0	8.0	0.0	8.0	8.0
完全配制溶液的pH							4.7	4.8
完全配制溶液的张力 (mOsm/kg)							163	153
小瓶尺寸(cc)	50	50	50	50	50	50	50	50
填充体积(mL)	24	24	24	12	12	12	12	12
复原体积(mL)	24	24	24	24	24	24	24	24
复原介质	0.9%NaCl 1	0.9%NaCl 1	0.9%NaCl 1	0.9%NaCl 1		0.9%NaCl 1	0.9%NaCl 1	0.9%NaCl
用于复原的WFI的体积(mL)	22.8	22.8	22.8	22	22	22	22.8	22.8
复原溶液的pH							4.7	4.8

[0677]

制剂编号	1	2	3	4	5	6	7	8
复原溶液的张力(mOsm/kg)							358	357

表 15

制剂编号	9	10	11	12	13	14	15	16
化合物 1 浓度(μg/mL)	100	50	200	200	50	100	50	120
人白蛋白浓度(mg/mL)	100	50	100	100	50	100	50	100
白蛋白/化合物 1 比率	1000	1000	500	500	1000	1000	1000	833
蔗糖浓度(mg/mL)	134	80	0	0	68.5	137	60	120
柠檬酸浓度(mM)	20	22.5	20	20	22.5	20	22.5	40
在甲酸添加前的 pH								4.2
甲酸浓度(μg/mL)	0.81	0.41	1.63	1.63	0.41	0.81	0.41	0.98
N-乙酰色氨酸钠浓度(mM)	8.0	4.0	0.0	8.0	4.0	8.0	4.0	8.0
辛酸钠浓度(mM)	8.0	4.0	4.0	8.0	4.0	8.0	4.0	8.0
完全配制溶液的 pH	4.8	4.8	4.5	4.5				
完全配制溶液的张力(mOsm/kg)	732	387	322	182				
小瓶尺寸(cc)	50	50	20	20	100	50	50	100
填充体积(mL)	12	24	6	6	24	12	20	25
复原体积(mL)	24	24	12	12	24	24	20	50

[0678]

制剂编号	9	10	11	12	13	14	15	16
复原介质	WFI	WFI	0.9%NaCl	0.9%NaCl	WFI	WFI	WFI	WFI
用于复原的 WFI 的体积(mL)	22	22	11.4	11.4	22.3	22.3	18.6	46.5
复原溶液的 pH	4.8	4.8	4.5	4.5				
复原溶液的张力(mOsm/kg)	302	379	437	366				

表 16

制剂编号	1	2	3	4	5	6	7	8
化合物 1/小瓶(mg)	0.6	1.2	2.4	2.4	2.4	2.4	0.6	1.2
人白蛋白/小瓶(mg)	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200
蔗糖/小瓶(mg)	0	0	0	0	480	0	0	0
柠檬酸/小瓶(mg)	86.5	86.5	86.5	43.2	43.2	43.2	46.1	46.1
氯化钠/小瓶(mg)	50.8	50.8	50.8	50.8	50.8	50.8	50.8	50.8
N-乙酰色氨酸钠/小瓶(mg)	25.8	25.8	25.8	25.8	25.8	0.0	25.8	25.8
辛酸钠/小瓶(mg)	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	0.0	16.0	16.0
总质量/小瓶(mg)	1379.6	1380.2	1381.4	1338.2	1818.2	1296.5	1339.3	1339.9

[0679]

表 17

制剂编号	9	10	11	12	13	14	15	16
化合物 1/小瓶(mg)	1.2	2.4	1.2	1.2	1.2	1.2	1	3
人白蛋白/小瓶(mg)	1200	1200	600	600	1200	1200	1000	2500
蔗糖/小瓶(mg)	1608	1920	0	0	1644	1644	1200	3000
柠檬酸/小瓶(mg)	46.1	103.7	23.1	23.1	103.7	46.1	86.5	192.1
氯化钠/小瓶(mg)	50.8	50.8	50.8	25.4	50.8	50.8	42.4	105.9
N-乙酰色氨酸钠/小瓶(mg)	25.8	25.8	0.0	12.9	25.8	25.8	21.5	53.6
辛酸钠/小瓶(mg)	16.0	16.0	4.0	8.0	16.0	16.0	13.3	33.2
总质量/小瓶(mg)	2947.9	3318.7	679.1	670.5	3041.5	2983.9	2364.6	5887.9

[0680]

表 18

制剂编号	1	2	3	4	5	6	7	8
化合物 1/小瓶(% w/w)	0.043	0.087	0.174	0.179	0.132	0.185	0.045	0.090
人白蛋白/小瓶(% w/w)	86.98	86.94	86.87	89.67	66.00	92.56	89.602	89.561
蔗糖/小瓶(% w/w)	0.000	0.000	0.000	0.000	26.400	0.000	0.000	0.000
柠檬酸/小瓶(% w/w)	6.267	6.264	6.258	3.230	2.378	3.334	3.443	3.441
氯化钠/小瓶(% w/w)	3.685	3.684	3.681	3.800	2.797	3.922	3.797	3.795
N-乙酰色氨酸钠/小瓶(% w/w)	1.867	1.866	1.864	1.924	1.416	0.000	1.923	1.922
辛酸钠/小瓶(% w/w)	1.156	1.156	1.155	1.192	0.878	0.000	16.0	16.0

表 19

制剂编号	9	10	11	12	13	14	15	16
化合物 1/小瓶(% w/w)	0.041	0.072	0.177	0.179	0.039	0.040	0.042	0.051
人白蛋白/小瓶(% w/w)	40.707	36.159	88.354	89.481	39.454	40.216	42.291	42.460
蔗糖/小瓶(% w/w)	54.548	57.854	0.000	0.000	54.052	55.096	50.749	50.952
柠檬酸/小瓶(% w/w)	1.564	3.126	3.395	3.438	3.411	1.545	3.656	3.263
氯化钠/小瓶(% w/w)	1.725	1.532	7.487	3.791	1.672	1.704	1.792	1.799
N-乙酰色氨酸钠/小瓶(% w/w)	0.874	0.776	0.000	1.920	0.847	0.863	0.908	0.911
辛酸钠/小瓶(% w/w)	0.541	0.481	0.587	1.190	0.525	0.535	0.562	0.565

[0681] 在上述制剂1-3中,在500至2000范围内的人白蛋白 (HA) :化合物1的比率下检查了物理稳定性(化合物1的重结晶和沉淀)。所有制剂均使用相同的柠檬酸盐缓冲剂、相同的pH

和相同的50mg/mL人白蛋白浓度制备,以匹配患者的典型白蛋白血浆浓度。将所有制剂填充在具有24mL溶液的50cc小瓶中,并使用表20中所述的强力冷冻和干燥循环进行冻干。

[0682] 表20

[0683]

	温度[°C]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	7	60	大气压
冷冻变温	-38	45	大气压
冷冻保持	-38	240	大气压
真空平衡	-38	10	350
初级干燥变温	-15	200	350
初级干燥保持	-15	1500	350
二级干燥变温	25	270	350
二级干燥保持	25	1500	350
高温干燥变温	不适用	不适用	不适用
高温干燥保持	不适用	不适用	不适用
变温至25°C	不适用	不适用	不适用

[0684] 观察到所有批量配制但未过滤的溶液在小瓶填充之前在4°C下物理稳定(如根据0.2μm过滤后的损失所确定,化合物1没有沉淀)至少90小时。还观察到,1000和2000HA:化合物1溶液在此同一测试中是稳定的,但在室温下储存至少18天,并且500HA:化合物1溶液在室温下稳定储存大约7天。对于所有制剂,冻干药物产品小瓶的复原时间是大约20分钟。所有三种制剂的冻干和复原药物产品在室温和4°C下均物理稳定至少7天。用于2000HA:化合物1制剂的冻干和复原药物产品在室温和4°C下物理稳定至少14天。这些实验证明配制的HA和化合物1溶液在至少500的HA:化合物1比率下的物理稳定性为至少7天,并且对于至少1000的HA:药物比率具有更长的稳定性。

[0685] 制剂4-6检查了额外赋形剂蔗糖(以改善冻干产品中HA的复原时间和长期储存稳定性)和除去HA稳定剂N-乙酰色氨酸钠和辛酸钠(以通过除去这些竞争性疏水添加剂而增加化合物1在HA中的溶解度)对使用500的HA:化合物1比率的制剂的物理稳定性的影响。所有制剂均使用相同的柠檬酸盐缓冲剂制成并达到相同的pH。在这种情况下,在本体混配溶液中使用100mg/mL的人白蛋白浓度,但用两倍的小瓶填充体积进行冻干产品小瓶的复原,以使复原的HA浓度达到50mg/mL以匹配患者的典型白蛋白血浆浓度。将所有制剂填充在具有12mL溶液的50cc小瓶中,并使用表21中提供的强力冷冻和干燥循环进行冻干。

[0686] 表21

[0687]

	温度[°C]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	7	60	大气压
冷冻变温	-38	45	大气压
冷冻保持	-38	240	大气压
真空平衡	-38	10	350
初级干燥变温	-15	200	350
初级干燥保持	-15	1500	350
二级干燥变温	25	270	350

二级干燥保持	25	1500	350
高温干燥变温	不适用	不适用	不适用
高温干燥保持	不适用	不适用	不适用
变温至25℃	不适用	不适用	不适用

[0688] 观察到所有批量配制但未过滤的溶液在小瓶填充之前在室温下物理稳定(如根据0.2 μ m过滤后的损失所确定,药物没有沉淀)至少15天。对于所有制剂,冻干药物产品小瓶的复原时间是大约20分钟。所有三种制剂的冻干和复原药物产品在室温和4℃下均物理稳定至少7天。此实验证实,添加蔗糖和去除HA稳定剂不影响配制的HA和化合物1溶液的稳定性。此外,这些实验证明,在至少500的HA:化合物1比率下的配制的HA和化合物1溶液稳定至少15天。

[0689] 制剂7和8测试了含有1000和2000的HA:化合物1比率的冻干药物产品小瓶在长期储存后的化学和物理稳定性。两种制剂均使用相同的柠檬酸盐缓冲剂制成并达到相同的pH。在本体混配溶液中使用100mg/mL的人白蛋白浓度,但用两倍的小瓶填充体积进行冻干产品小瓶的复原,以使复原的HA浓度达到50mg/mL以匹配患者的典型白蛋白血浆浓度。将所有制剂填充在具有12mL溶液的50cc小瓶中,并使用表22中提供的强力冷冻和干燥循环进行冻干。

[0690] 表22

[0691]

	温度[℃]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	5	60	大气压
冷冻变温	-55	60	大气压
冷冻保持	-55	240	大气压
真空平衡	-55	10	350
初级干燥变温	-15	120	350
初级干燥保持	-15	1255	350
二级干燥变温	25	120	350
二级干燥保持	25	600	350
高温干燥变温	60	30	100
高温干燥保持	60	1320	100
变温至25℃	25	未控制	100

[0692] 将冻干并加塞的干燥产品小瓶置于3种储存条件下的储存稳定性:1) 5℃, 2) 25℃和60%RH, 和3) 40℃和75%RH。在第1周、第2周、第1个月、第2个月和第3个月的时间点取出并复原样品。所有冻干小瓶均用0.9%氯化钠注射液(USP)复原。物理稳定性通过过滤后效力的损失来测定,并且化学稳定性通过化合物1药物物质的效力和两种相关杂质的分数来测定。HA的聚集稳定性通过尺寸排阻色谱法进行评估。此外,测试了化合物1在保持在4℃的复原溶液中的物理和化学稳定性。观察到两种冻干制剂在25℃和40℃储存条件下在3个月内的效力损失不超过2%,并且在所有储存条件下在3个月内没有形成可量化量的相关杂质。此外,在40℃储存条件下储存3个月后,在过滤后效力的损失不超过2%,并且在5℃和25℃条件下的损失更少。复原溶液在复原状态下在4℃下储存9周后,效力损失不超过1%,并且相关杂质增加不超过1%。此实验证明了含有具有1000和2000的HA:药物比率的HA和化合

物1制剂的冻干药物产品小瓶的长期和加速储存稳定性。它还证明,在4℃下储存时,复原溶液在化学和物理上保持稳定至少9周。

[0693] 制剂9和10测试了含有500和1000的HA:化合物1比率并通过蔗糖稳定化的冻干药物产品小瓶在长期储存后的化学和物理稳定性。对于制剂9,在本体混配溶液中使用100mg/mL的人白蛋白浓度,但用两倍的小瓶填充体积进行冻干产品小瓶的复原,以使复原的HA浓度达到50mg/mL以匹配患者的典型白蛋白血浆浓度。对于制剂10,在本体混配溶液中使用50mg/mL的人白蛋白浓度,并用与填充体积相同的体积复原。将蔗糖添加至两种制剂中,以使得复原的制剂产生等渗溶液。将制剂9填充在具有24mL溶液的50cc小瓶中并且将制剂10填充在具有12mL溶液的50cc小瓶中。使用表23中提供的强力冷冻和干燥循环冻干所有小瓶。

[0694] 表23

[0695]

	温度[℃]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	5	60	大气压
冷冻变温	-55	60	大气压
冷冻保持	-55	240	大气压
真空平衡	-55	10	350
初级干燥变温	-15	120	350
初级干燥保持	-15	1835	350
二级干燥变温	25	120	350
二级干燥保持	25	600	350
高温干燥变温	60	30	100
高温干燥保持	60	1200	100
变温至25℃	25	未控制	100

[0696] 将冻干并加塞的干燥产品小瓶置于3种储存条件下的储存稳定性:1) 5℃, 2) 25℃和60%RH, 和3) 40℃和75%RH。在第1周、第2周、第1个月、第2个月和第3个月的时间点取出并复原样品。所有冻干小瓶均用22mL注射用水(USP)复原。物理稳定性通过过滤后效力的损失来测定,并且化学稳定性通过化合物1药物物质的效力和两种相关杂质的分数来测定。HA的聚集稳定性通过尺寸排阻色谱法进行评估。测试了化合物1在保持在4℃的复原溶液中的物理和化学稳定性。发现两种冻干制剂在所有三种储存条件下在3个月内没有显示出可测量的效力损失(与不含蔗糖的制剂相比有所改进),并且在所有储存条件下在3个月内没有形成可量化量的相关杂质。此外,在任何储存条件下储存3个月后,过滤后效力的损失不超过1%(与不含蔗糖的制剂相比有所改进)。在复原状态下在4℃下储存8周后,制剂9的复原溶液失去了0.7%的效力,并且相关杂质增加了0.7%。类似地,在复原状态下在4℃下储存8周后,制剂10的复原溶液失去了0.4%的效力,并且相关杂质增加了0.6%。与不含蔗糖的制剂相比,两者均表现出增加的稳定性。此实验证明了含有具有500和1000的HA:药物比率的HA和化合物1制剂并用蔗糖稳定化的冻干药物产品小瓶的改进的长期和加速储存稳定性。它还证明,在4℃下储存时,复原溶液比不含蔗糖的制剂在化学和物理上更稳定。

[0697] 制剂11和12测试了含有500的HA:化合物1比率且具有两种不同类型的HA的冻干药物产品小瓶在长期储存后的化学和物理稳定性。在制剂11中,使用了来自Novozymes的重组

生产的人白蛋白 (Albucut, 10% rHSA 溶液)。在制剂12中, 使用了人血来源的白蛋白 (Grifols)。对于两种制剂, 在本体混配溶液中使用100mg/mL的人白蛋白浓度, 但用两倍的小瓶填充体积进行冻干产品小瓶的复原, 以使复原的HA浓度达到50mg/mL以匹配患者的典型白蛋白血浆浓度。两种制剂都填充在具有6mL溶液的20cc小瓶中。使用表24中提供的强力冷冻和干燥循环冻干所有小瓶。

[0698] 表24

[0699]

	温度[°C]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	5	60	大气压
冷冻变温	-55	60	大气压
冷冻保持	-55	240	大气压
真空平衡	-55	10	350
初级干燥变温	-15	120	350
初级干燥保持	-15	1835	350
二级干燥变温	25	120	350
二级干燥保持	25	600	350
高温干燥变温	60	30	100
高温干燥保持	60	1200	100
变温至25°C	25	未控制	100

[0700] 将冻干并加塞的干燥产品小瓶置于3种储存条件下的储存稳定性: 1) 5°C, 2) 25°C 和60%RH, 和3) 40°C 和75%RH。在第1周、第2周、第1个月、第2个月和第3个月的时间点取出并复原样品。所有冻干小瓶均用11.4mL的0.9%注射用氯化钠 (USP) 复原。物理稳定性通过过滤后效力的损失来测定, 并且化学稳定性通过化合物1药物物质的效力和两种相关杂质的分数来测定。HA的聚集稳定性通过尺寸排阻色谱法进行评估。测试了化合物1在保持在4°C的复原溶液中的物理和化学稳定性。发现两种冻干制剂在所有三种储存条件下在3个月内没有显示出可测量的效力损失差异, 并且在所有储存条件下在3个月内没有形成可量化的相关杂质。此实验表明, 与用人来源的白蛋白制备的那些制剂相比, 用重组人白蛋白制备的制剂在稳定性方面没有差异。

[0701] 制剂13和14测试了含有1000的HA: 化合物1比率的冻干药物产品小瓶的复原时间, 但使用较慢的冷冻和初级干燥步骤进行冻干以改进块状物性质。对于制剂13, 在本体混配溶液中使用50mg/mL的人白蛋白浓度, 并用与填充体积相同的体积复原。将制剂13填充在具有24mL溶液的100cc小瓶中以制成1.2mg/小瓶的总药物含量。对于制剂14, 在本体混配溶液中使用100mg/mL的人白蛋白浓度, 但用两倍的小瓶填充体积进行冻干产品小瓶的复原, 以使复原的HA浓度达到50mg/mL以匹配患者的典型白蛋白血浆浓度。将制剂14填充在具有12mL溶液的50cc小瓶中以制得1.2mg/小瓶的总药物含量。当用注射用水复原时, 将蔗糖以一定浓度添加到每种制剂中以使得最终复原产品等渗。冻干周期与之前的制剂不同, 其中冷冻变温速率为0.25°C/分钟且初级干燥架温度为20°C, 并且初级干燥真空压力为100毫托。表25中提供了冻干周期。

[0702] 表25

[0703]

	温度[°C]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
--	--------	----------	--------

冷却前保持	5	60	大气压
冷冻变温	-45	200	大气压
冷冻保持	-45	240	大气压
真空平衡	-45	10	100
初级干燥变温	-20	100	100
初级干燥保持	-20	2410	100
二级干燥变温	25	450	350
二级干燥保持	25	720	350
高温干燥变温	不适用	不适用	不适用
高温干燥保持	不适用	不适用	不适用
变温至25℃	不适用	不适用	不适用

[0704] 两种冻干制剂的复原时间都缩短至约5-7分钟,与早期的冻干周期条件相比有显著改进。

[0705] 制剂15与制剂13相似,但以5升规模(5L的配制本体溶液)制造,以证明制造工艺的可扩展性。在本体混配溶液中,人白蛋白浓度是50mg/mL,并且蔗糖浓度是60mg/mL。将本体溶液通过0.2微米聚偏二氟乙烯(PVDF)膜过滤器无菌过滤并填充在具有20mL溶液的50cc小瓶中以制得1.0mg/小瓶的总药物含量。冻干周期与之前的制剂不同,其中冷冻变温速率是0.25℃/分钟且初级干燥搁板温度是20℃,并且初级干燥真空压力是75毫托以防止冰升华过程中的块状物瘪塌。表26中提供了冻干周期。

[0706] 表26

	温度[℃]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
[0707]	冷却前保持	5	60
	冷冻变温	-45	200
	冷冻保持	-45	240
	真空平衡	-45	30

	温度[℃]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
[0708]	初级干燥变温	-20	100
	初级干燥保持	-20	9060
	二级干燥变温	25	450
	二级干燥保持	25	720
	高温干燥变温	60	120
	高温干燥保持	60	1200
	变温至 25℃	25	70

[0709] 所得冻干产品在储存时稳定,在5-7分钟内复原,且复原溶液在4℃下在物理和化学上稳定。此实验证明,可以以代表临床或商业批次大小的规模制造无菌产品质量的制剂。

[0710] 产生制剂16以使化合物1的总体剂量增加至3.0mg/瓶。以120μg/mL化合物1、

100mg/mL人白蛋白和1200mg/mL蔗糖和40mM柠檬酸盐缓冲剂的本体混配溶液浓度配制制剂16。在添加甲酸和化合物1之前,HA加柠檬酸溶液的pH是4.2,以减少本体混配溶液中甲酸钠的量,并因此增加冻干过程中甲酸的去除。将本体溶液通过0.2微米聚醚砜(PES)膜过滤器进行无菌过滤,并填充在具有25mL溶液的100cc小瓶中以制得3.0mg/小瓶的总药物含量。冻干周期与之前的制剂不同,其中冷冻变温速率是0.25℃/分钟且初级干燥搁板温度是20℃,初级干燥真空压力是100毫托,并且高温干燥步骤是60℃以去除残留的甲酸。冻干周期总结于表27中。

[0711] 表27

[0712]	温度[℃]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	5	60	大气压
冷冻变温	-45	200	大气压
冷冻保持	-45	240	大气压
真空平衡	-45	10	100
初级干燥变温	-20	100	100
初级干燥保持	-20	2410	100
二级干燥变温	25	450	200
二级干燥保持	25	720	200
高温干燥变温	60	400	200
高温干燥保持	60	720	200
变温至25℃	25	未控制	350

[0713] 将冻干小瓶用45.6mL的注射用水(USP)复原,以制成稳定的60μg/mL药物溶液。可在此复原溶液的100mL输注中施用高达6.0mg的化合物1。

[0714] 制剂7-12的制备在实施例3中进一步详细描述,并且制剂15在实施例4中描述。

[0715] 实施例3:人白蛋白制剂

[0716] 以下材料用于制备制剂7-12:

[0717] 白蛋白(人),20g 100mL,Grifols,批号IBAC5D8001

[0718] MilliQ水,18.4MΩhms • cm和4ppb TOC

[0719] Nalgene快速流动一次性无菌瓶顶部过滤器,具有PES膜,

[0720] Thermofisher Scientific,#295-3345

[0721] 甲酸97%,Alfa Aesar,A13285

[0722] 柠檬酸钠,二水合物,BDH,8017-500G

[0723] 柠檬酸,无水,光谱,CI133

[0724] 过滤器w/supor 13mm,0.2μm,Pkg75,VWR/PALL

[0725] 冻干小瓶:Allergy Laboratories,Inc.,10mL-20mm,无菌玻璃小瓶

[0726] 此外,在制剂11中,使用了Novozymes Albucut,10%rHSA溶液,批号RF002。

[0727] 以下设备用于制备制剂7-12:

[0728] Silverson L5M-A高剪切实验室混合机

[0729] Branson 2510Bath超声波仪

[0730] Thermo Haake K35冷冻再循环水浴,带DC50温度控制器

[0731] Virtis Genesis 25EL冻干机

[0732] 设备准备:通过用水冲洗两次来清洁Silverson混合器,然后用70%IPA冲洗,随后用WFI的MilliQ水冲洗。冷却器设置为5℃并通过水浴再循环。

[0733] I. 含有10%人白蛋白的制剂:

[0734] 制剂7 (HA/化合物1 (1000:1)) 和8 (HA/化合物1 (2000:1))

[0735] a. 溶液制备

[0736] pH 3.1的40mM柠檬酸盐缓冲剂:将6.41g无水柠檬酸和1.96g柠檬酸钠溶解在1L重蒸馏水 (ddH₂O) 中。将缓冲溶液通过0.2μm过滤器 (Nalgene杯式过滤器) 过滤。

[0737] 通过将400mL缓冲溶液与400mL的20%Grifols HA混合来制备800mL具有pH 5的10%HA溶液。

[0738] 将150mg的化合物1溶解于925μL甲酸中以制备150mg/mL的化合物1溶液。

[0739] b. HA溶解的化合物1溶液的制备

[0740] 将10%HA溶液在4℃下预冷却30min。将800mL的10%HA溶液转移到1000mL烧杯中。将烧杯置于5℃的水浴中。以5,000rpm小心搅拌溶液以避免形成气泡。将混合叶片缓慢升至烧杯底部上方约1cm,直到溶液表面循环并翻转,再次小心避免形成气泡。使用移液管将化合物1溶液 (对于制剂7为533μL且对于制剂8为266μL) 在混合时逐滴转移到烧杯中,从而确保在液面顶部没有形成膜。在6,000rpm下继续混合5分钟。停止混合器并将溶液在5℃下再保持10min。

[0741] c. 最终过滤的悬浮液的制备

[0742] 如下制备两个Nalgene杯0.2μm过滤器:使用移液管从本体溶液中取出10mL,并均匀喷洒在膜上以开始过滤过程来使膜饱和。将膜连接至1000mL瓶,并且过滤剩余溶液。将过滤后的悬浮液在5℃下储存。测定本体未过滤的悬浮液和最终过滤的悬浮液的化合物1含量。

[0743] d. 最终过滤的悬浮液的冻干

[0744] 冻干机被编程为以上表20中概述的循环。必要时在门封上涂一薄层真空润滑脂,并且必要时更换真空泵油。将48个50cc小瓶填充12mL最终过滤的悬浮液,从而产生对于制剂7每小瓶1.2mg的化合物1,并且对于制剂8,每小瓶0.6mg的化合物1。将塞子放置在小瓶上,以使小瓶排气。将小瓶负载到冻干机的顶层搁板上。关闭冻干机门以确保形成适当的真空密封。开始冻干过程。冻干周期完成后,用干燥氮气使腔室排空,并在打开门之前密封小瓶。取出小瓶,贴上标签并在室温下储存。

[0745] e. 冻干样品中的化合物1测定

[0746] 以下设备用于测定冻干样品中的化合物1含量:

[0747] HPLC:Agilent Technologies 1260系列,具有:

[0748] oG7129A小瓶进样器

[0749] oG7111B Quat泵

[0750] oG7116A MCT

[0751] oG7165A MWD

[0752] 以下材料用于测定冻干样品中的化合物1含量:

[0753] 化合物1参考标准品

- [0754] 化合物1相关杂质参考标准品
- [0755] 用HA配制的化合物1冻干药物产品,1.2mg于50cc小瓶中
- [0756] 注射用水,USP
- [0757] 高氯酸
- [0758] 乙腈
- [0759] 0.2 μ m注射器式过滤器,带有Supor膜,Pa11
- [0760] 3mL luer-1ok注射器
- [0761] 将冻干产品复原并制备用于如下测定:
- [0762] 通过将22.8mL的WFI小心地移入小瓶壁的侧面来复原小瓶中的冻干药物产品。
- [0763] 使冻干块状物完全复原并溶解30分钟,并定期轻轻旋转。
- [0764] 使用3mL luer-1ok注射器通过0.2 μ m过滤器过滤样品。丢弃前0.5mL,并且收集剩余的1-2mL滤液。
- [0765] 将1mL的样品滤液添加到4mL玻璃小瓶中。
- [0766] 然后向混合物中添加3mL乙腈以沉淀人血清白蛋白。
- [0767] 将混合物在室温下孵育10分钟,并在4℃下孵育40分钟。
- [0768] 吸移0.75mL混合物并在HPLC小瓶中与0.75mL的0.05%高氯酸混合。通过涡旋轻轻混合混合物。
- [0769] 对样品进行测定。
- [0770] f. 稀释剂制备
- [0771] 测定中使用如下制备的含有70:30比例的0.05%高氯酸/乙腈的稀释剂:向含有约500mL水的1000mL容量瓶中添加0.5mL的高氯酸并用水稀释至一定体积。将内容物充分混合以获得高氯酸溶液。将700mL高氯酸溶液和300mL乙腈添加至瓶中并充分混合。
- [0772] g. 储备液参考标准品制备
- [0773] 化合物1储备液参考标准溶液(500 μ g/mL)制备如下:
- [0774] 将50mg的化合物1参考标准品称量到100mL容量瓶中。将80mL乙腈添加至烧瓶中并超声处理直至材料完全溶解。使烧瓶平衡至室温。将内容物用乙腈稀释至一定体积并充分混合。
- [0775] h. 参考标准品制备
- [0776] 化合物1参考标准溶液(12.5 μ g/mL)如下制备:将2.5mL的化合物1储备液参考标准品(500 μ g/mL)吸移到100mL容量瓶中,用稀释剂稀释至一定体积,并通过剧烈振荡充分混合。
- [0777] i. 分析方法
- [0778] 使用以下分析方法:
- [0779] 柱:Waters ACQUITY UPLC@BEH C18 1.7 μ m,3.0X 50mm柱
- [0780] 流动相A:95:5水/MeCN中0.1%TFA
- [0781] 流动相B:5:95水/MeCN中0.1%TFA
- [0782] 流速:0.6mL/min
- [0783] 柱温(℃):35℃
- [0784] UV检测:235nm

[0785] 注入体积:30μL

[0786] 运行时间:13.5分钟

[0787] 表28:梯度设定

时间(分钟)	流动相A%	流动相B%
0	80	20
7	50	50
10.5	20	80
11.5	20	80
11.6	80	20
13.5	80	20

[0789] j. 相关杂质参考标准品:通过将1mg开环标准品溶解于1mL水/MeCN 1:1共溶剂中来制备相关杂质参考标准品。图2和3提供化合物1和相关杂质的典型色谱图。

[0790] 使用以下分析注入顺序:

[0791] 表29:注入顺序

编号	溶液名称	注入次数
1	标准品#1	1
2	样品1	1
3	样品2	1
4	样品3	1
5	样品4	1
6	样品5	1
7	样品6	1
8	标准品#2	1

[0793] k. 标准曲线生成:

[0794] 与12.5μg/mL标准品相比,计算API浓度

[0795] $API(浓度) = PA_{\text{样品}} / PA_{\text{标准品}} \times 浓度_{\text{标准品}} \times 8$

[0796] II. 含有10%人白蛋白和6.7%蔗糖的制剂:制剂9(HA/化合物1(1000:1))

[0797] a. 溶液制备

[0798] pH 3.1的40mM柠檬酸盐缓冲剂:将6.41g无水柠檬酸和1.96g柠檬酸钠溶解在1L重蒸馏水(ddH₂O)中。将缓冲溶液通过0.2μm过滤器(Nalgene杯式过滤器)过滤。

[0799] 将400mL的20%HA溶液转移到500mL的培养基储存瓶中。

[0800] 称量107.2g的蔗糖并添加到HA溶液中。轻轻涡旋瓶子以完全溶解蔗糖。

[0801] 将糖HA溶液转移到1000mL玻璃量筒中。

[0802] 添加40mM柠檬酸盐缓冲剂以制备800mL具有pH 5.0的10%HA溶液。

[0803] 称量150mg的化合物1并溶解于925μL甲酸中以制备150mg/mL的化合物1溶液。

[0804] b. HA溶解的化合物1溶液的制备

[0805] 将10%HA溶液在4℃下预冷却30min。将800mL的10%HA溶液转移到1000mL烧杯中。将烧杯置于5℃的水浴中。以5,000rpm小心搅拌溶液以避免形成气泡。将混合叶片缓慢升至烧杯底部上方约1cm,直到溶液表面循环并翻转,再次小心避免形成气泡。使用移液管将化

合物1溶液 (533μL) 在混合的同时逐滴转移到烧杯中,从而确保在液面顶部没有形成膜。在 6,000rpm下继续混合5分钟。停止混合器并将溶液在5℃下再保持10min。

[0806] c.最终过滤的悬浮液的制备

[0807] 如实施例3,I中所述制备最终过滤的悬浮液。

[0808] d.最终过滤的悬浮液的冻干

[0809] 冻干机被编程为表23中概述的循环。必要时在门封上涂一薄层真空润滑脂,并且必要时更换真空泵油。将50个50cc小瓶填充24mL最终过滤的悬浮液,从而产生每小瓶1.2mg的化合物1。将塞子放置在小瓶上,以使小瓶排气。将小瓶负载到冻干机的顶层搁板上。关闭冻干机门以确保形成适当的真空密封。开始冻干过程。冻干周期完成后,用干燥氮气使腔室排空,并在打开门之前密封小瓶。取出小瓶,贴上标签并在室温下储存。

[0810] e.冻干产品的复原

[0811] 将冻干产品复原并制备用于如下测定:

[0812] 通过将22mL的WFI小心地吸移到小瓶壁的侧面来复原小瓶中的冻干药物产品。

[0813] 使冻干块状物完全复原并溶解30分钟,并定期轻轻旋转。

[0814] 使用3mL luer-lok注射器通过0.2μm过滤器过滤样品。丢弃前0.5mL,并且收集剩余的1-2mL滤液。

[0815] 将1mL的样品滤液添加到20mL玻璃小瓶中。

[0816] 向小瓶中添加1mL的0.05%高氯酸以稀释样品溶液。

[0817] 然后向混合物中添加3mL乙腈以沉淀人血清白蛋白。

[0818] 将混合物在4℃下孵育过夜。

[0819] 向冷溶液中添加3mL的0.05%高氯酸,以制得最终8mL溶液。

[0820] 然后从8mL溶液中取出1mL上清液并转移到HPLC小瓶中

[0821] 对样品进行测定。

[0822] 如实施例3,I中所述制备含有70:30比例的0.05%高氯酸/乙腈的稀释剂。

[0823] 化合物1储备液参考标准品、化合物1参考标准品溶液和相关杂质参考标准品如实施例3,I中所述制备。

[0824] 实施例3,I中描述的分析方法用于测定。

[0825] III. 含有5%人白蛋白和8%蔗糖的制剂:制剂10 (HA/化合物1 (1000:1))

[0826] a.溶液制备

[0827] 将具有pH 4.2的30mM柠檬酸盐缓冲剂:6.64g无水柠檬酸和7.5g柠檬酸钠溶解在2L重蒸馏水(ddH₂O)中。将缓冲溶液通过0.2μm过滤器(Nalgene杯式过滤器)过滤。

[0828] 将350mL的20%HA溶液转移到500mL的培养基储存瓶中。

[0829] 称量112g的蔗糖并添加到HA溶液中。轻轻涡旋瓶子以完全溶解蔗糖。

[0830] 将糖HA溶液转移到2000mL玻璃量筒中。

[0831] 添加30mM柠檬酸盐缓冲剂以制备1.4L具有pH 5.0的5%HA溶液。

[0832] 称量150mg的化合物1并溶解于925μL甲酸中以制备150mg/mL的化合物1溶液。

[0833] b.HA溶解的化合物1溶液的制备

[0834] 将5%HA溶液在4℃下预冷却30min。将700mL的5%HA溶液转移到1000mL烧杯中。将烧杯置于5℃的水浴中。以5,000rpm小心搅拌溶液以避免形成气泡。将混合叶片缓慢升至烧

杯底部上方约1cm,直到溶液表面循环并翻转,再次小心避免形成气泡。使用移液管将化合物1溶液(467 μ L)在混合时逐滴转移到烧杯中,从而确保在液面顶部没有形成膜。在6,000rpm下继续混合5分钟。停止混合器并将溶液在5℃下再保持10min。重复这些步骤,制备另外700mL制剂10。

[0835] c.最终过滤的悬浮液的制备

[0836] 如实施例3,I中所述制备最终过滤的悬浮液。

[0837] d.冻干/复原

[0838] 如实施例3,II中所述分析所述样品。使用实施例3,I中描述的设备 and 材料测定冻干样品的化合物1。

[0839] 如实施例3,II中所述,将冻干产物复原并制备用于测定。

[0840] 如实施例3,I中所述制备含有70:30比例的0.05%高氯酸/乙腈的稀释剂。

[0841] 化合物1储备液参考标准品、化合物1参考标准品溶液和相关杂质参考标准品如实施例3,I中所述制备。

[0842] 实施例3,I中描述的分析方法用于测定。

[0843] IV.含10%重组人血清白蛋白(rHSA)的制剂:

[0844] 制剂11(HA/化合物1(500:1))

[0845] a.溶液制备

[0846] 将0.96g的无水柠檬酸和0.29g的柠檬酸钠溶解于300mL的10%rHSA中。

[0847] 称量150mg的化合物1并溶解于925 μ L甲酸中以制备150mg/mL的化合物1溶液。

[0848] b.HA溶解的化合物1溶液的制备

[0849] 将10%HA溶液在4℃下预冷却30min。将300mL的10%HA溶液转移到500mL烧杯中。将烧杯置于5℃的水浴中。以5,000rpm小心搅拌溶液以避免形成气泡。将混合叶片缓慢升至烧杯底部上方约1cm,直到溶液表面循环并翻转,再次小心避免形成气泡。使用移液管将化合物1溶液(400 μ L)在混合时逐滴转移到烧杯中,从而确保在液面顶部没有形成膜。在6,000rpm下继续混合5分钟。停止混合器并将溶液在5℃下再保持10min。

[0850] c.最终过滤的悬浮液的制备

[0851] 如实施例3,I中所述制备最终过滤的悬浮液。

[0852] d.最终过滤的悬浮液的冻干

[0853] 冻干机被编程为表22中概述的循环。必要时在门封上涂一薄层真空润滑脂,并且必要时更换真空泵油。将35个20cc小瓶填充6mL最终过滤的悬浮液,从而产生每小瓶1.2mg的化合物1。将塞子放置在小瓶上,以使小瓶排气。将小瓶负载到冻干机的顶层搁板上。关闭冻干机门以确保形成适当的真空密封。开始冻干过程。冻干周期完成后,用干燥氮气使腔室排空,并在打开门之前密封小瓶。取出小瓶,贴上标签并在室温下储存。

[0854] e.复原

[0855] 如实施例3,I中所述,将冻干产物复原并制备用于测定。

[0856] 如实施例3,I中所述制备含有70:30比例的0.05%高氯酸/乙腈的稀释剂。

[0857] 化合物1储备液参考标准品、化合物1参考标准品溶液和相关杂质参考标准品如实施例3,I中所述制备。

[0858] 实施例3,I中描述的分析方法用于测定。

- [0859] V.含有10%人白蛋白的制剂:制剂12(HA/化合物1(500:1))
- [0860] a.溶液制备
- [0861] 通过将6.64g的无水柠檬酸和7.5g柠檬酸钠溶解于2L重蒸馏水(ddH₂O)中来制备具有pH 3.1的40mM柠檬酸盐缓冲液。
- [0862] 将200mL缓冲溶液与200mL的20%HA溶液混合以产生400mL的具有pH 5.0的10%HA溶液。
- [0863] 称量150mg的化合物1并溶解于925μL甲酸中以制备150mg/mL的化合物1溶液。
- [0864] b.HA溶解的化合物1溶液的制备
- [0865] 将10%HA溶液在4℃下预冷却30min。将400mL的10%HA溶液转移到500mL烧杯中。将烧杯置于5℃的水浴中。以5,000rpm小心搅拌溶液以避免形成气泡。将混合叶片缓慢升至烧杯底部上方约1cm,直到溶液表面循环并翻转,再次小心避免形成气泡。使用移液管将化合物1溶液(533μL)在混合的同时逐滴转移到烧杯中,从而确保在液面顶部没有形成膜。在6,000rpm下继续混合5分钟。停止混合器并将溶液在5℃下再保持10min。
- [0866] c.最终过滤的悬浮液的制备
- [0867] 如实施例3,I中所述制备最终过滤的悬浮液。
- [0868] d.冻干/复原
- [0869] 如实施例3,IV中所述冻干所述样品。使用实施例3,I中描述的设备 and 材料测定冻干样品的化合物1。
- [0870] 如实施例3,I中所述,将冻干产物复原并制备用于测定。
- [0871] 如实施例3,I中所述制备含有70:30比例的0.05%高氯酸/乙腈的稀释剂。
- [0872] 化合物1储备液参考标准品、化合物1参考标准品溶液和相关杂质参考标准品如实施例3,I中所述制备。
- [0873] 实施例3,I中描述的分析方法用于测定。
- [0874] 实施例4:5L批次制剂的制备
- [0875] 使用下述材料和程序制备具有表15中所示的组成的5L批次制剂(制剂15)。
- [0876] 材料
- [0877] 以下材料用于制备制剂:
- [0878] 化合物1(制剂中250mg,总共需要300mg)
- [0879] 开环化合物1相关杂质参考标准品
- [0880] 白蛋白(人),20g,100mL,Grifols,批号IBAC5D8001(250g,配制中12.5个小瓶,需要13小瓶)
- [0881] MilliQ水,18.4MΩ·cm和4ppb TOC
- [0882] Hyclone Hypure无内毒素细胞培养级水,GE Life Sciences,
- [0883] 目录号SH3052903
- [0884] 甲酸97%,Alfa Aesar,A13285
- [0885] 柠檬酸钠,二水合物,BDH,8017-500G
- [0886] 柠檬酸,无水,光谱,CI133
- [0887] 无菌70%异丙醇,VWR,目录号89108-162
- [0888] 5mL锥形底V形瓶,带有PTFE内衬的螺旋盖,Wheaton,目录号W986299NG

[0889] Nalgene快速流动一次性无菌瓶顶部过滤器,具有0.2 μ m PES膜,Thermo Fisher Scientific,#295-3345

[0890] 无菌1000mL Nalgene瓶

[0891] Acrodisc 13mm注射器过滤器,带有0.2- μ m Supor膜,Pall Life Sciences,零件号4602

[0892] 无菌玻璃小瓶,50cc-20mm,Allergy Laboratories,Inc.

[0893] 无菌FluroTec涂覆的20mm塞子

[0894] PETG培养基储存瓶

[0895] 氮气。

[0896] 设备

[0897] 以下设备用于制备制剂:

[0898] 顶置式叶轮混合机

[0899] 浴超声波仪

[0900] 生物安全柜

[0901] 冻干机

[0902] pH计

[0903] 制剂

[0904] 以下表30提供了混配溶液的组成:

[0905] 表30:混配溶液的组成

	组分	重量	20°C下的密度 (估计值)
[0906]	30 mM 柠檬酸盐缓冲剂	无水柠檬酸	11.91 g
		柠檬酸钠, 二水合物	13.47 g
		注射用水	3,579 g
	HA 和蔗糖溶液	20% HA	1,321 g
		蔗糖	300.0 g
		30 mM 柠檬酸盐缓冲剂	3,604 g
	的有机溶液化合物 1	化合物 1	300.0 mg
		甲酸	2.257 g
	最终混配的本体溶液	化合物 1 的有机溶液	2.137 g
		HA 和蔗糖溶液	5,225 g

[0907] 以下表31提供最终本体制剂组成。

[0908] 表31:本体制剂组成

[0909]	组分	重量
	无水柠檬酸	11.91 g
	柠檬酸钠, 二水合物	13.47 g
	注射用水	3,579 g
	20% HA	1,321 g

[0910]	组分	重量
	蔗糖	300.0 g
	化合物 1	250.0 mg
	甲酸	1.887 g

[0911] 以下表32提供最终本体溶液中的成分的浓度。

[0912] 表32:最终本体溶液中的成分的浓度

[0913]	组分	浓度
	化合物1	50µg/mL
	HA	50mg/mL
	蔗糖	60mg/mL
	氯化钠	22.5mg/mL
	柠檬酸盐	4.5mg/mL
	甲酸	377µg/mL

[0914] 设备准备

[0915] 通过用水冲洗两次来清洁混合器,然后用70%IPA冲洗,随后用WFI的MilliQ水最终冲洗。将冻干机的搁板和腔室用70%IPA擦拭。将氮气瓶连接至带有在线0.2µm灭菌过滤器的冻干机的真空释入口,并将调节器设置为5毫巴。

[0916] 溶液制备

[0917] 通过将11.91g的无水柠檬酸和13.47g的柠檬酸钠溶解于3,579g的注射用水(或等效物)中来制备3,604g的pH 4.2的30mM柠檬酸盐缓冲液。将混合物用顶置式叶轮混合器混合直至固体充分溶解。

[0918] 将1,250mL (1,321g) 的20%HA溶液小心地转移到培养基储存大玻璃瓶(carboy)中,以免产生泡沫。

[0919] 将300.0g的蔗糖添加至HA溶液中。

[0920] 将混合器头放入溶液中,使其正好位于大玻璃瓶底部的上方。将混合器以最低速度启动,小心不要夹带空气和形成气泡。不夹带气泡,轻轻混合溶液以完全溶解蔗糖,直到溶液均匀。

[0921] 将pH保持介于4.8与5.2之间,

[0922] 称量300mg的化合物1并溶解于1,850µL甲酸中以制备150mg/mL的化合物1的溶液。将溶液在温水浴中超声处理以完全溶解化合物。

[0923] HA溶解的化合物1溶液的制备

[0924] 将混合头放入5%HA和6%蔗糖溶液中,使其正好位于大玻璃瓶底部的上方。将混

合器以最低速度启动,小心不要夹带空气和形成气泡。增加混合器速度直到溶液表面循环并翻转,再次小心避免夹带空气和形成气泡。

[0925] 将1,667 μ L化合物1溶剂溶液以每10秒约50 μ L(大约一滴)的速度吸移到大玻璃瓶中,同时混合,从而确保在液面顶部没有形成薄膜。

[0926] 继续混合另外10分钟。

[0927] 对本体未过滤的悬浮液取样并冷冻以测定化合物1含量和稳定性。

[0928] 将未过滤的悬浮液储存在5 $^{\circ}$ C直到准备好过滤。

[0929] 最终过滤的悬浮液的制备

[0930] 在生物安全柜中,通过连接至真空制备两个0.2 μ m Nalgene杯式过滤器。

[0931] 吸移10mL混合本体溶液并均匀地喷洒在其中一个滤膜上。在真空下将液体拉过膜至饱和,移除接收烧瓶并丢弃烧瓶中的内容物。

[0932] 用饱和膜将同一杯式过滤器连接至新的无菌1000mL Nalgene接收瓶上,并过滤1L的溶液。移除接收瓶并盖上盖子。

[0933] 连接新的无菌1000mL Nalgene接收瓶并过滤另外1L的溶液。重复这些步骤,直到所有5L溶液都被过滤。

[0934] 对最终过滤的悬浮液取样用于pH和密度测量。

[0935] 将过滤后的悬浮液在5 $^{\circ}$ C下储存,直到准备好用于小瓶填充。

[0936] 最终过滤溶液的冻干

[0937] 冻干机被编程为表24中概述的循环。必要时在门封上施加一薄层真空润滑脂。必要时更换真空泵油。

[0938] 将大约250-50cc的小瓶填充20mL最终过滤的悬浮液,产生每小瓶1.0mg的化合物1。

[0939] 将塞子放在小瓶上,以使小瓶排气并负载到冻干机的顶部搁板上。

[0940] 关闭冻干机门并且确保形成适当的真空密封。

[0941] 冻干过程在本体溶液制备后48小时内开始,在此期间溶液可在室温下保持不超过24小时。

[0942] 当冻干周期完成时,用干燥氮气使腔室排空,并在打开门之前在约500托压力下密封小瓶。

[0943] 取出小瓶,贴上标签并在室温下储存。

[0944] 冻干样品中的化合物1和相关杂质测定

[0945] 以下设备用于测定冻干样品中的化合物1含量:

[0946] Agilent Technologies 1260系列HPLC,具有:

[0947] G7129A小瓶进样器

[0948] G7111B四元泵

[0949] G7116A多柱恒温器

[0950] G7165A多波长检测器

[0951] 以下材料用于测定冻干样品中的化合物1含量:

[0952] 化合物1参考标准品

[0953] 化合物1相关杂质参考标准品

- [0954] 用HA配制的化合物1冻干药物产品,在50cc小瓶中1.0mg
- [0955] 注射用水,USP
- [0956] 高氯酸
- [0957] 乙腈
- [0958] 三氟乙酸
- [0959] 0.2 μ m注射器式过滤器,带有Supor膜,Pa11
- [0960] 3mL luer-lok注射器
- [0961] 标准品和稀释剂制备
- [0962] 测定中使用如下制备的含有70:30比例的0.05%高氯酸/乙腈的稀释剂:向含有约500mL水的1000mL容量瓶中添加0.5mL的高氯酸并用水稀释至一定体积。将内容物充分混合以获得高氯酸溶液。将700mL高氯酸溶液和300mL乙腈添加至瓶中并充分混合。
- [0963] 化合物1储备液参考标准溶液(500 μ g/mL)制备如下:
- [0964] 将50mg的化合物1参考标准品称量到100mL容量瓶中。将80mL乙腈添加至烧瓶中并超声处理直至材料完全溶解。使烧瓶平衡至室温。将内容物用乙腈稀释至一定体积并充分混合。
- [0965] 化合物1参考标准溶液(12.5 μ g/mL)如下制备:将2.5mL的化合物1储备液参考标准品(500 μ g/mL)吸移到100mL容量瓶中,用稀释剂稀释至一定体积,并通过剧烈振荡充分混合。
- [0966] 通过将1mg开环化合物1标准品溶解于1mL水/乙腈1:1共溶剂中来制备相关杂质参考标准品。
- [0967] 样品制备
- [0968] 将冻干产品复原并制备用于如下测定:
- [0969] 通过将18.6mL的WFI小心地吸移到小瓶壁的侧面来复原小瓶中的冻干药物产品。
- [0970] 使冻干块状物完全复原并溶解30分钟,并定期轻轻旋转。
- [0971] 使用3mL luer-lok注射器通过0.2 μ m过滤器过滤样品。丢弃前0.5mL,并且收集剩余的1-2mL滤液作为样品。
- [0972] 将1mL未过滤或过滤的样品添加到20mL玻璃小瓶中。
- [0973] 向小瓶中添加1mL的0.05%高氯酸以稀释样品溶液。
- [0974] 然后向混合物中添加3mL乙腈以沉淀人血清白蛋白。
- [0975] 在4 $^{\circ}$ C下孵育混合物过夜。
- [0976] 向冷溶液中添加3mL的0.05%高氯酸,以制得最终8mL溶液。
- [0977] 将来自8mL溶液的1mL上清液转移到HPLC小瓶中。
- [0978] 分析方法
- [0979] 使用以下分析方法:
- [0980] 柱:Waters ACQUITY UPLC@BEH C18 1.7 μ m,3.0X 50mm柱
- [0981] 流动相A:95:5水/MeCN中0.1%TFA
- [0982] 流动相B:5:95水/MeCN中0.1%TFA
- [0983] 流速:0.6mL/min
- [0984] 柱温($^{\circ}$ C):35 $^{\circ}$ C

[0985] UV检测:235nm

[0986] 注入体积:30μL

[0987] 运行时间:13.5分钟

[0988] 注入顺序:12.5g/mL化合物1参考标准品,然后是6个样品,然后是12.5g/mL化合物1参考标准品

[0989] 表33:梯度设定

时间(分钟)	流动相A%	流动相B%
0	80	20
7	50	50
10.5	20	80
11.5	20	80
11.6	80	20
13.5	80	20

[0991] 数据分析

[0992] 使用在大约5.58min处洗脱的峰来计算API的峰面积($PA_{\text{样品}}$)。使用在大约4.49min和4.69min处洗脱的峰计算相关杂质的峰面积。

[0993] 通过与12.5μg/mL标准品进行比较来计算API浓度,使用下式:浓度 $_{\text{API}} = PA_{\text{样品}} / PA_{\text{标准品}} \times \text{浓度}_{\text{标准品}} \times 8$ 。

[0994] 相对于API峰面积计算相关杂质含量。

[0995] 人白蛋白测定

[0996] 将与用于测定上述化合物1的相同的设备用于人白蛋白测定。

[0997] 材料:

[0998] 以下材料用于人白蛋白测定:

[0999] 白蛋白(人),20g 100mL,Grifols

[1000] 用人白蛋白配制的化合物1冻干药物产品,1.0mg/50cc小瓶

[1001] 磷酸氢二钾(K_2HPO_4),无水USP

[1002] 浓盐酸,ACS试剂级

[1003] 注射用水,USP

[1004] 0.2m注射器式过滤器,带有Supor膜,Pall

[1005] 标准品和稀释剂制备

[1006] 通过将34.84g的磷酸氢二钾粉末溶解于1500mL的水中来制备0.10M K_2HPO_4 流动相。用1M盐酸将pH调节至pH 7.0+/-0.1。将溶液转移至2L容量瓶中,并用水QS至刻度。通过将0.5mL HA溶液转移到100mL容量瓶中并用生理盐水QS至刻度来制备1mg/mL人白蛋白标准品。

[1007] 样品制备

[1008] 通过将18.6mL的WFI小心地移入小瓶壁的侧面来复原药物产品小瓶的冻干内容物。使冻干块状物完全复原并溶解30分钟,并定期轻轻旋转。通过将200μL样品添加到10mL容量瓶,用盐水QS至刻度来将复原的样品稀释至约1mg/mL HA。将1mL的HA标准溶液转移到HPLC小瓶中。

- [1009] 分析方法
- [1010] 柱:TOSOH Bioscience,LLC TSKgel G300SW 7.8mm ID x 30cm,5 μ m柱#S7363-06R
- [1011] 流动相:0.10M K₂HPO₄
- [1012] 流速:1.0mL/min
- [1013] 柱温:环境温度
- [1014] UV检测:228nm
- [1015] 注入体积:10 μ L
- [1016] 洗针液:水
- [1017] 运行时间:30分钟
- [1018] 方法空白:60分钟
- [1019] 甲酸测定
- [1020] 用于测定化合物1药物产品中的残留DMSO和甲酸的HPLC程序如下所述。
- [1021] 设备
- [1022] 微量天平或半微量分析天平
- [1023] HPLC系统
- [1024] 用于数据采集和数据处理的HPLC软件
- [1025] A级容量瓶
- [1026] A级量筒和移液器或自动移液器
- [1027] 超声波仪
- [1028] 方法和试剂
- [1029] 去离子水
- [1030] 二甲亚砜
- [1031] 甲酸
- [1032] 磷酸二氢钾
- [1033] HPLC条件
- [1034] 柱:Grace Prevail Organic Acid 3 μ m,150mm x 4.6mm,P/N 88655或
- [1035] 等效物
- [1036] 柱温:环境温度
- [1037] 检测器:UV@210nm
- [1038] 流动相:25mM KH₂PO₄,pH=3.25
- [1039] 流速:1.0ml/min
- [1040] 运行时间:10分钟
- [1041] 注入体积:10 μ L
- [1042] 关于柱洗涤/调理的注意事项:
- [1043] i. 在分析序列结束时,用80:20(乙腈/水)洗涤柱。
- [1044] ii. 在开始序列之前,将柱用流动相充分调理,以使得对峰保留产生负面影响。
- [1045] 稀释剂
- [1046] 流动相
- [1047] 流动相的制备

[1048] 称量大约6.8g的磷酸二氢钾并溶解于2升去离子水中,用磷酸将pH调节至3.25。

[1049] 标准溶液的制备

[1050] 储备标准溶液的制备:1% v/v

[1051] 在含有约100mL稀释剂的200mL容量瓶中,使用玻璃移液管吸移2mL的DMSO和2mL的甲酸。将内容物用稀释剂稀释至一定体积并充分混合。

[1052] 工作标准溶液的制备:0.005% v/v

[1053] 在200mL容量瓶中,使用玻璃移液管吸移1mL的储备标准溶液。用稀释剂将内容物稀释至一定体积并充分混合。

[1054] 定量限 (QL) 溶液的制备:0.0005% v/v

[1055] 在50mL容量瓶中,添加约25mL稀释剂和5mL工作标准溶液 (0.005% v/v)。将内容物用稀释剂稀释至一定体积并充分混合。

[1056] 当在环境条件下储存时,标准溶液稳定6天。

[1057] 化合物1药物产品样品溶液的制备 (n=6)

[1058] a) 从开始、中间和结束位置随机选择6个小瓶。

[1059] b) 将10mL稀释剂吸移到每个小瓶中。

[1060] c) 通过剧烈振荡溶解内容物,将溶液转移到100mL容量瓶中。

[1061] d) 将产品小瓶用稀释剂冲洗3次,并将所有冲洗液转移到100mL容量瓶中。

[1062] e) 用稀释剂将内容物稀释至一定体积。

[1063] 当在环境条件下储存时,样品溶液稳定3天。

[1064] 系统适用性

[1065] 在满足以下标准之前不注入样品溶液。

[1066]	序列线	样品
	1	空白稀释剂
	2	QL溶液
	3	工作标准溶液 (6次注入)

[1067] 系统适用性标准

[1068] a) 注入空白稀释剂在DMSO和甲酸的保留时间没有明显的干扰峰。

[1069] b) QL中DMSO和甲酸的信噪比必须不小于 (NLT) 10。

[1070] c) 来自工作标准溶液的DMSO和甲酸的连续6次注入的峰面积的RSD%应为NMT 3%。

[1071] 分析程序

[1072] 按照以下顺序进行标准和样品测试溶液的注入并记录色谱图。根据需要添加额外的样品支架。

[1073] 表34

[1074]	注入编号	注入ID
	1	标准品
	2	样品1
	3	样品2
	4	样品3

5	样品4
6	样品5
7	样品6
8	标准品

[1075] 计算

[1076] $(\text{mg/小瓶})_{\text{溶剂}} = \frac{\text{样品峰面积} \times \text{标准浓度} \times \text{样品稀释液 (ml)} \times \text{密度 (g/ml)} \times 1000 (\text{mg/g})}{\text{标准峰面积} \times 100}$

[1077] 其中：

[1078] i. DMSO的密度=1.1g/ml

[1079] ii. 甲酸的密度=1.22g/ml

[1080] iii. 样品稀释液=100ml

[1081] iv. 标准浓度(%)=0.005

[1082] 实施例5:冻干制剂的热分析

[1083] 在此研究中,使用冷冻干燥显微镜(FDM)和差示扫描量热法(DSC)对实施例4中描述的制剂进行一系列热分析,以确定制剂的瘪塌温度和Tg'。

[1084] 差示扫描热量法(DSC)分析。

[1085] 使用以下两种方法进行DSC分析：

[1086] 方法#1

[1087] 初始温度:20.00℃

[1088] 在20.00℃下平衡

[1089] 10℃/min变温至-60℃

[1090] 在-60℃下平衡2分钟

[1091] 标记周期1结束

[1092] 10℃/min变温至20℃

[1093] 在20.00℃下平衡

[1094] 标记周期2结束

[1095] 方法结束

[1096] 方法#2-调节

[1097] 初始温度:20.00℃

[1098] 在20.00℃下平衡

[1099] 2℃/min变温至-60℃

[1100] 在-60℃下平衡2分钟

[1101] 标记周期1结束

[1102] 调节温度1℃/min持续60秒

[1103] 等温5分钟

[1104] 标记周期2结束

[1105] 2℃/min变温至20℃

[1106] 以下表35总结了实施例4的制剂的DSC表征结果。

[1107] 表35:DSC结果(温度℃)

	方法 1/运行 1 (实施例 4 的制剂)	方法 2/运行 1 (实施例 4 的制剂)	方法 2 运行 2 (仅 5% HA)
[1108] 成核开始 (Tnu)	-25.12	-19.82	-23.86
玻璃化转 变(Tg')	-28.39	-31.12	不适用
融冰(Te)	1.01	-1.50	-0.10

[1109] 对于实施例4的制剂,图4、5和6提供了示出方法1,运行1的成核开始温度、玻璃化转变温度和融冰温度的图,并且图7、8和9提供示出方法2,运行1的成核开始温度、玻璃化转变温度和融冰温度的图。图10、11和12提供示出对于5%HSA,方法2,运行2的成核开始温度、熔解曲线和融冰温度的图。

[1110] 冷冻干燥显微镜(FDM)分析

[1111] 本研究中使用的冷冻干燥显微镜是Linkam Scientific Instruments FDCS 196冷冻干燥显微镜。FDCS 196旨在确定冷冻材料发生变化时的温度,这可能对其冷冻干燥行为至关重要。此单元含有小型冷冻干燥室,在其中可在显微镜下观察薄产品样品的冷冻干燥反应,并将其记录为一系列数字图像。

[1112] 在开始实验之前,通过确保载物台腔室清洁干燥来对其准备真空。硅油用于确保从载物台到载玻片和样品的良好热传递。将石英载玻片负载到载物台上,并将一小份预先配制的液体样品置于载玻片顶部并盖上盖玻片。如果需要,使用垫片来确保均匀的样品厚度。

[1113] 使用带有Linksys 32图像和数据捕获软件的FDCS 196来确定冻干特性。使用移液管将2-4ml样品分配到载玻片上。如下表36和37所示,将样品冷冻和/或退火,并对系统施加真空。将样品加温并通过连接至显微镜的数码相机观察干燥情况。在整个过程中以不同的时间间隔捕获图像。在FDM循环之后,观察图像并注意瘪塌/共晶熔体的最初迹象,并记录与所述图像相关的相应温度。

[1114] 表36:冷冻干燥循环

方法# 1	
步骤	设定点
负载温度	20°C
冷冻速率	10°C/min
[1115] 冷冻温度 SP	-45°C
冷冻时间	10 分钟
真空 SP	60 mT
加温速率	1°C/分钟
加温温度 SP	20°C

[1116] 表37:冷冻干燥循环

[1117]

方法# 2 -退火	
步骤	设定点
负载温度	20°C
冷冻速率	10°C/min
冷冻温度 SP	-45°C
冷冻保持时间	10 分钟
加温速率	3°C/分钟
退火温度 SP	-15°C
退火时间	10 分钟
冷冻速率	3°C/分钟
冷冻温度 SP	-45°C
冷冻时间	10 分钟
真空 SP	50 mT

[1118]

方法# 2 -退火	
加温速率	1°C/分钟
加温温度 SP	20°C

[1119] 冷冻干燥显微镜分析中的瘪塌区/共晶熔体行为显示在以下表38中。

[1120] 表38:观察到的临界温度的总结

[1121]

方法/子批次#	运行#	瘪塌开始(°C)	完全瘪塌(°C)
1	1	-22.4	-12.1
1	2	-22.2	-12.6
2	1	-20.2	-11.8

[1122] 产品从瘪塌开始到完全瘪塌经历了部分瘪塌。退火不会导致干燥动态或临界温度的显著变化。方法1中的平均瘪塌起始值是-22.3°C。

[1123] 基于在FDM和DSC分析过程中观察到的临界温度,确定在初始初级干燥过程中,产

品温度应保持在-25.3℃以下,以保持块状物结构而不会瘪塌或回熔。此温度并入了与确定的临界温度相差3度的安全区。

[1124] 实施例6:冻干制剂的稳定性评估

[1125] I. 溶液中的稳定性

[1126] 在此研究中评估了制剂16在溶液中的稳定性。通过将相关杂质峰的曲线下面积(AUC)除以主要化合物1峰的AUC来确定相关杂质百分比。

[1127] 图13示出在4℃-5℃、25℃/60%RH和40℃/75%RH下储存的制剂16的溶液中相关杂质的出现。观察到对相关杂质的出现的强烈温度依赖性。如图13所示,相关杂质随时间推移线性发展。如图14所示,从质量平衡的角度来看,相关杂质是通过测定的化合物1效力的降低来解释的。3天后终止对40℃/75%RH样品的评估,因为溶液变得混浊。

[1128] II. 冻干制剂的长期稳定性

[1129] 在此研究中评估了冻干制剂在不同HSA:化合物1比例下、在有或没有蔗糖以及有来自两种不同来源的HSA(Novozymes,重组人白蛋白和Grifols,来自血清的人白蛋白)的情况下的长期储存稳定性。评估表14-15中描述的制剂7-12。

[1130] 将来自每种制剂的样品置于5℃、25℃/60%RH和40℃/75%RH下保持稳定。初始($t=0$)测定样品以建立基线。在1周、2周、1个月、2个月、3个月和8个月后,从每种储存条件中取出样品,复原、过滤并测定化合物1和人白蛋白浓度以及相关杂质。在所有储存条件下的所有冻干样品中,均未观察到相关杂质。此外,在过滤样品与未过滤样品之间,所有组分的测定值没有差异。如图15A-15F所示,对于在40℃/75%RH下储存的样品,不含蔗糖的制剂(制剂7(图15A)、制剂8(图15B)、制剂11(图15E)和制剂12(图15F))观察到化合物1效力略有下降,而含有蔗糖的制剂(制剂9(图15C)和制剂10(图15D))在测定的化合物1效力上没有变化。对于在5℃和25℃/60%RH下储存的样品,发现了类似的趋势。

[1131] 图16A、16B和16C分别示出制剂8、11和12在40℃/75%RH下储存的样品的长期稳定性。

[1132] 在对总人白蛋白浓度进行人白蛋白测定时,还根据单体、二聚体、寡聚体和聚合物级分对蛋白质的组成进行了量化。图17提供HPLC色谱图,其提供人白蛋白的单体、二聚体、低聚物和聚合物级分的洗脱时间。据发现,在40℃/75%RH下,对于不含蔗糖的制剂(制剂7(图18A)、制剂8(图18B)、制剂11(图18E)和制剂12(图18F)),人白蛋白随时间推移聚集,这由单体级分的减少和二聚体、低聚物和聚合物级分的相应增加指示。在40℃/75%RH下储存的含蔗糖的制剂(制剂9(图18C)和制剂10(图18D))中HA的组成在研究期间基本保持不变,从而表明蔗糖作为重要的冷冻保护剂,不仅用于维持药物效力,而且用于防止人白蛋白聚集。对于在5℃下储存的样品,未观察到在40℃/75%RH条件下观察到的相同聚集,并且在25℃下储存的样品仅观察到最低限度的聚集,从而表明温度和/或相对湿度是人白蛋白单体聚集成二聚体、寡聚物和聚合物的强大驱动因素。

[1133] 图19A、19B和19C分别示出对于制剂8、11和12的在40℃/75%RH下储存的样品,就单体、二聚体、低聚物和聚合物级分而言量化的人白蛋白的组成。

[1134] 实施例7:化合物1在甲酸/乙酸混合物中的溶解度的评估

[1135] 在此研究中,测定了化合物1在高达60℃的温度下在甲酸/乙酸(FA/AcOH)混合物中的溶解度。使用了范围从100%FA至70%/30%FA/AcOH的FA/AcOH混合物,递减量为10%。

[1136] 使用表39中所述比例的FA/AcOH溶液。将500 μ L的每种溶液分别添加至含有>150mg化合物1的小瓶中,并置于每种温度条件下(12个样品)。在每个时间点(4、24和48h)采集样品并进行测定(总共36次)。将样品短暂离心(500g,4分钟)以沉淀所有固体,并取出25 μ L溶液进行测定。

[1137] 表39

[1138]

	100% FA	90%/10% FA/AcOH	80% /20% FA/AcOH	70%/30% FA/AcOH
4°C	4、24、48 h	4、24、48 h	4、24、48 h	4、24、48 h
25°C	4、24、48 h	4、24、48 h	4、24、48 h	4、24、48 h
40°C	4、24、48 h	4、24、48 h	4、24、48 h	4、24、48 h

[1139] 图20A、20B和20C提供化合物1在所研究的各种FA/AcOH混合物中的溶解度的图。从图20A-20C可以看出,化合物1在100%FA中的溶解度最大。从图20A中可以看出,加热至40°C持续>24小时导致100%FA中的化合物1接近其真实溶解度>250mg/mL。观察到,加热至60°C允许在1小时内达到>250mg/mL的相同溶解度。

[1140] 实施例8:复原时间研究

[1141] 研究了表40中描述的制剂A、B、C和D的pH、浓度、填充体积和药物含量对复原时间的影响。

[1142] 表40

[1143]

参数	A	B	C	D
化合物 1 浓度	100 mg/mL	100 mg/mL	200 mg/mL	0 mg/mL
HSA 浓度	50 mg/mL	50 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL
蔗糖浓度	66 mg/mL	66 mg/mL	132 mg/mL	132 mg/mL
甲酸/化合物 1	4.575 mg/mg	4.575 mg/mg	4.575 mg/mg	4.575 mg/mg
乙酸/化合物 1	3.453 mg/mg	3.453 mg/mg	3.453 mg/mg	3.453 mg/mg
柠檬酸盐缓冲剂浓度	20 mM	20 mM	40 mM	40 mM
pH	3.8	5.0	5.0	3.8
填充体积	25 mL	25 mL	12.5 mL	12.5 mL
小瓶尺寸	50 cc	50 cc	50 cc	50 cc
复原媒介物	WFI	WFI	WFI	WFI
所添加的媒介物的体积	23.2	23.2	23.2	23.2
复原化合物 1 浓度	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL	0 mg/mL

[1144]

参数	A	B	C	D
复原 HSA 浓度	5%	5%	5%	5%

[1145] 根据图20中提供的流程图制备制剂。

[1146] 使用以下程序确定pH (4或5)、填充浓度 (1X或2X) 和药物含量 (0或100 μ g/mL) 对复原时间的影响 (如图22所示)：

[1147] 从第1天起用23.2mL WFI测试5个小瓶的复原时间

[1148] 将第1天的小瓶标记为制剂X

[1149] 用10mL从第1天批次复原小瓶

[1150] 掺混并调节pH以创建制剂A、B和C

[1151] 用除化合物1以外的所有赋形剂制备制剂D

[1152] 填充到50cc小瓶中并按以下周期冻干

[1153] 用23.2mL WFI和偶尔涡旋复原所有

[1154] 将制剂如下冻干：

[1155] 在第11天开始冻干

[1156] 平衡至5 $^{\circ}$ C持续1小时[1157] 以0.25 $^{\circ}$ C/min变温至-45 $^{\circ}$ C[1158] 在-45 $^{\circ}$ C冷冻4小时[1159] 以0.25 $^{\circ}$ C/min变温至-20 $^{\circ}$ C[1160] 1 $^{\circ}$ 在-20 $^{\circ}$ C下在100毫托下干燥60小时

[1161] 以0.1℃/min变温至+25℃

[1162] 2°在+25℃下在200毫托下干燥12小时

[1163] 在第15天从冻干机中取出。

[1164] 表41中提供pH、填充体积和药物含量对复原时间的影响。

[1165] 表41

	制剂 ID	n	pH	填充	药物	复原时间, 分钟		pH
						平均值	标准偏差	
[1166]	X	5	3.8	2X	是	27.7	2.9	3.80
	A	3	3.8	1X	是	19.2	3.9	3.84
	B	4	5.0	1X	是	10.5	1.5	4.98
	C	4	5.0	2X	是	17.6	5.0	4.97
	D	3	3.8	2X	否	35	2.0	3.70

[1167] 从表41中的数据可以看出, 制剂B复原最快, 其中最慢的小瓶在12分钟内复原。对于制剂B, 泡沫在30分钟内清除。药物浓度的存在不会减慢复原。pH 5的制剂比pH 3.8的制剂更快地复原。1X浓度填充的制剂比2X填充更快地复原。

[1168] 实施例9: 猴PK研究

[1169] 制备具有表42中所述组成的制剂以用于猴PK研究。图23中提供用于制剂制备和冻干的流程图。

[1170] 表42

[1171]	药物产品参数	目标值
	化合物1浓度	100mg/mL
	甲酸/化合物1	4.5mg/mg
	乙酸/化合物1	3.5mg/mg
	HSA浓度	50mg/mL
	蔗糖浓度	66mg/mL
	柠檬酸盐缓冲剂浓度	20mM
	HSA/蔗糖/柠檬酸盐溶液的pH	5.0
	填充体积	50mL
	小瓶尺寸	100cc
	复原媒介物	WFI
	所添加的媒介物的体积	46.4
	剂量/小瓶	5mg
	HSA/小瓶	2.5g

[1172] 猴PK研究如下进行: 在交叉研究设计中使用4只猴 (2只雄性/2只雌性) 以评估多种制剂。施用单剂量的0.3mg/kg (3mL/kg; 30分钟静脉内输注)。猴在给药前不禁食。在输注后0、0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12和24小时收集PK样品。

[1173] 在此研究中评估了表43中提供的制剂Ib(描述于W0 2019/006299中)和表42中描述的HSA制剂。

[1174] 表43

[1175]		制剂 Ib
	化合物 1	1.0 mg/小瓶
	无水柠檬酸, USP	-
	无水柠檬酸钠, USP	-
	Kleptose® HPB(HP-β-CD), 胃肠外级	800 mg/小瓶
	二甲基亚砜(加工助剂)	-
	甲酸(加工助剂)	干燥后部分除去
	注射用水(加工助剂)	在干燥后除去

[1176] 两种制剂的猴PK数据在表44和图24中提供。

[1177] 表44

[1178]	制剂	剂量 (mg/kg)	C _{5 min} (ng/mL)	AUC _t (ng*hr/mL)	t _{1/2} (hr)
	Ib	0.3	230 (17)	365 (24)	2.4 (9.3)
	HSA	0.3	270 (27)	534 (27)	2.1 (4.5)

[1179] 数据是4只动物的平均值(和CV%)

[1180] 表44和图23中的数据表明HSA制剂产生比制剂Ib更高的暴露。两种制剂的半衰期大致相同。两种制剂的动物间可变性相似。

[1181] 实施例10:含有蔗糖和海藻糖的制剂以及人白蛋白制剂

[1182] 用人白蛋白制备具有蔗糖或海藻糖(2%或1%)和甘露醇的制剂(制剂17-24)。以下表45提供本体溶液中每种制剂的组成。

[1183] 对于制剂17-24中的每一种,小瓶中每种组分的质量在以下表46中提供。制剂17-21是蔗糖制剂,并且制剂22-24是海藻糖制剂。

[1184] 对于制剂17-24中的每一者,冻干产品中每种组分的质量分数在以下表47中提供。

[1185]

表 45

制剂编号	17	18	19	20	21	22	23	24
化合物 1 浓度(μg/mL)	200	100	100	100	100	100	100	100
人白蛋白浓度(mg/mL)	100	50	50	50	50	50	50	50
白蛋白/化合物 1 比率	500	500	500	500	500	500	500	500
蔗糖/海藻糖浓度(mg/mL)	132	66	66	20	10	20	10	20
柠檬酸浓度(mM)	40	18.75	18.75	18.75	18.75	18.75	20	20
甘露醇浓度(mg/mL)				20	25	20	25	20
在甲酸添加前的 pH	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甲酸浓度(μg/mL)	0.92	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
乙酸浓度(μg/mL)	0.67	0.66	0.35	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
N-乙酰色氨酸钠浓度(mM)	8.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
辛酸钠浓度(mM)	8.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
完全配制溶液的 pH	3.89			4.63	4.65	4.65	4.64	
完全配制溶液的张力(mOsm/kg)	796			306	304	302	299	
小瓶尺寸(cc)	50	100	100	10	10	10	10	100
填充体积(mL)	12.5	50	50	5	5	5	5	60
复原体积(mL)	25	50	50	5	5	5	5	60
用于复原的介质的体积(mL)	23.2	46.4	45.6	4.51	4.53	4.51	4.53	56.0
复原介质	WFI	WFI	WFI	WFI	WFI	WFI	WFI	WFI
复原溶液的 pH	3.86	4.76	4.72					
复原溶液的张力(mOsm/kg)	318	336	350					

[1186]

表 46

制剂编号	17	18	19	20	21	22	23	24
化合物 1/小瓶(mg)	2.5	5	5	0.5	0.5	0.5	0.5	6
人白蛋白/小瓶(mg)	1250	2500	2500	250	250	250	250	3000
蔗糖/海藻糖/小瓶(mg)	1650	3300	3300	100	50	100	50	1200
甘露醇/小瓶	---	---	---	100	125	100	125	1200
柠檬酸/小瓶(mg)	96.1	192.1	192.1	19.2	19.2	19.2	19.2	230.5
氯化钠/小瓶(mg)	53.0	105.9	105.9	10.6	10.6	10.6	10.6	127.1
N-乙酰色氨酸钠/小瓶(mg)	26.8	53.6	53.6	5.4	5.4	5.4	5.4	64.4
辛酸钠/小瓶(mg)	16.6	33.2	33.2	3.3	3.3	3.3	3.3	39.9
甲酸/小瓶(mg)	11.44	22.50	22.50	2.25	2.25	2.25	2.25	27.00
乙酸/小瓶(mg)	8.43	33.10	17.50	1.00	1.00	1.00	1.00	12.00
总质量/小瓶(mg)	3114.8	6245.5	6229.9	492.2	467.2	492.2	467.2	5906.9

[1187]

表 47

制剂编号	17	18	19	20	21	22	23	24
化合物 1/小瓶(% w/w)	0.080%	0.080%	0.080%	0.10%	0.11%	0.10%	0.11%	0.10%
人白蛋白/小瓶(% w/w)	40.131%	40.029%	40.129%	50.79%	53.51%	50.79%	53.51%	50.79%
蔗糖/海藻糖/小瓶(% w/w)	52.972%	52.838%	52.970%	20.32%	10.70%	20.32%	10.70%	20.32%
甘露醇/小瓶(% w/w)	---	---	---	20.32%	26.75%	20.32%	26.75%	20.32%
柠檬酸/小瓶(% w/w)	3.084%	3.076%	3.084%	3.90%	4.11%	3.90%	4.11%	3.90%
氯化钠/小瓶(% w/w)	1.700%	1.696%	1.700%	2.15%	2.27%	2.15%	2.27%	2.15%
N-乙酰色氨酸钠/小瓶(% w/w)	0.861%	0.859%	0.861%	1.09%	1.15%	1.09%	1.15%	1.09%
辛酸钠/小瓶(% w/w)	0.534%	0.532%	0.534%	0.68%	0.71%	0.68%	0.71%	0.68%
甲酸/小瓶% w/w	0.367%	0.360%	0.361%	0.46%	0.48%	0.46%	0.48%	0.46%
乙酸/小瓶(% w/w)	0.270%	0.530%	0.281%	0.20%	0.21%	0.20%	0.21%	0.20%
每小瓶的总质量(% w/w)	0.080%	0.080%	0.080%	0.10%	53.51%	0.10%	0.11%	0.10%

[1188] 使用以下表48-51中提供的周期冻干制剂17-24：

[1189] 表48：制剂17的冻干周期

[1190]

	温度[℃]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	5	60	大气压
冷冻变温	-45	200	大气压
冷冻保持以用于退火			
退火变温			
退火保持			
冷冻变温-2			
冷冻保持	-45	240	大气压
真空平衡	-45	10	100
初级干燥变温	-20	100	100
初级干燥保持	-20		100
二级干燥变温	25	450	200
二级干燥保持	25	720	200
高温干燥变温	60	400	200
高温干燥保持	60	720	200
变温至25℃	25	未控制	350

[1191] 表49:制剂18的冻干周期

	温度[℃]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	5	60	大气压
冷冻变温	-45	200	大气压
冷冻保持以用于退火			
退火变温			
退火保持			
冷冻变温-2			
冷冻保持	-45	240	大气压
真空平衡	-45	10	100

[1192]

初级干燥变温	-20	100	100
初级干燥保持	-20		100
二级干燥变温	25	450	200
二级干燥保持	25	720	200
高温干燥变温	60	400	200
高温干燥保持	60	720	200
变温至 25℃	25	未控制	350

[1193]

[1194] 表50:制剂19的冻干周期

[1195]

	温度[℃]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	5	60	大气压
冷冻变温	-45	200	大气压

冷冻保持以用于退火			
退火变温			
退火保持			
冷冻变温-2			
冷冻保持	-45	240	大气压
真空平衡	-45	10	100
初级干燥变温	-20	100	100
初级干燥保持	-20		100
二级干燥变温	25	450	200
二级干燥保持	25	720	200
高温干燥变温	60	400	200
高温干燥保持	60	720	200
变温至25℃	25	未控制	350

[1196] 表51:制剂20-24的冻干周期

	温度[°C]	持续时间[分钟]	压力[毫托]
冷却前保持	5	30	大气压
冷冻变温	-45	200	大气压

[1197]

冷冻保持以用于退火	-45	180	大气压
退火变温	-15	60	大气压
退火保持	-15	180	大气压
冷冻变温-2	-45	60	大气压
冷冻保持	-45	150	大气压
真空平衡			
初级干燥变温	-15	60	大气压
初级干燥保持	-15		100
二级干燥变温	25	400	200
二级干燥保持	25	720	200
高温干燥变温			
高温干燥保持			
变温至 25℃	25	未控制	350

[1198]

[1199] 对制剂20-23进行了评估,在冻干过程中增加了退火步骤。所有4种制剂实现了<5min的复原时间。

[1200] 图25提供用于制备大规模批次制剂24的流程图。

[1201] 以上所述的实施方案意图仅是示例性的,并且本领域技术人员将认识到,或将仅使用常规实验就能够确定具体化合物、材料和程序的许多等同物。所有这类等效方案都被认为在本发明的范围内并且由所附权利要求书涵盖。

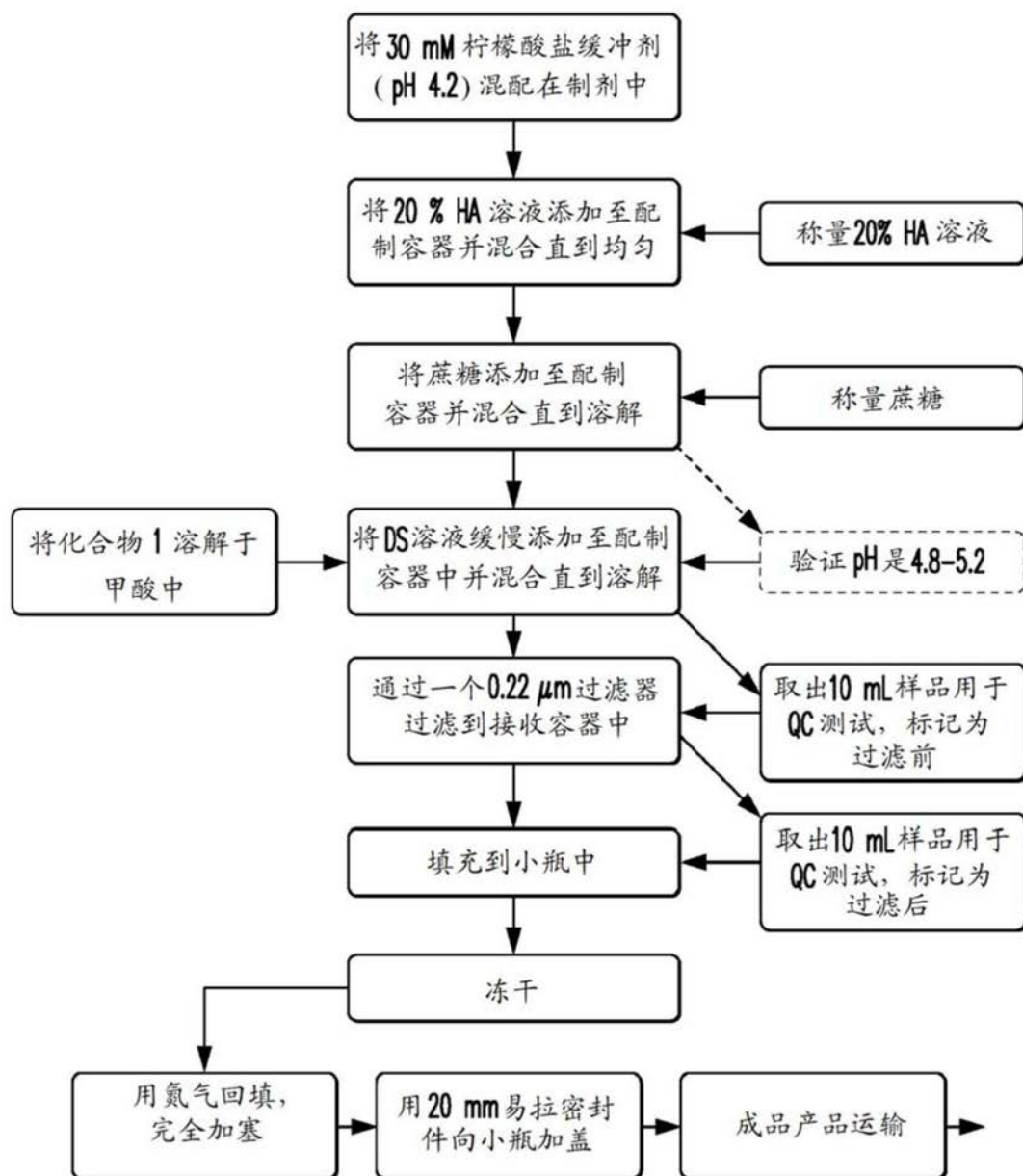


图1

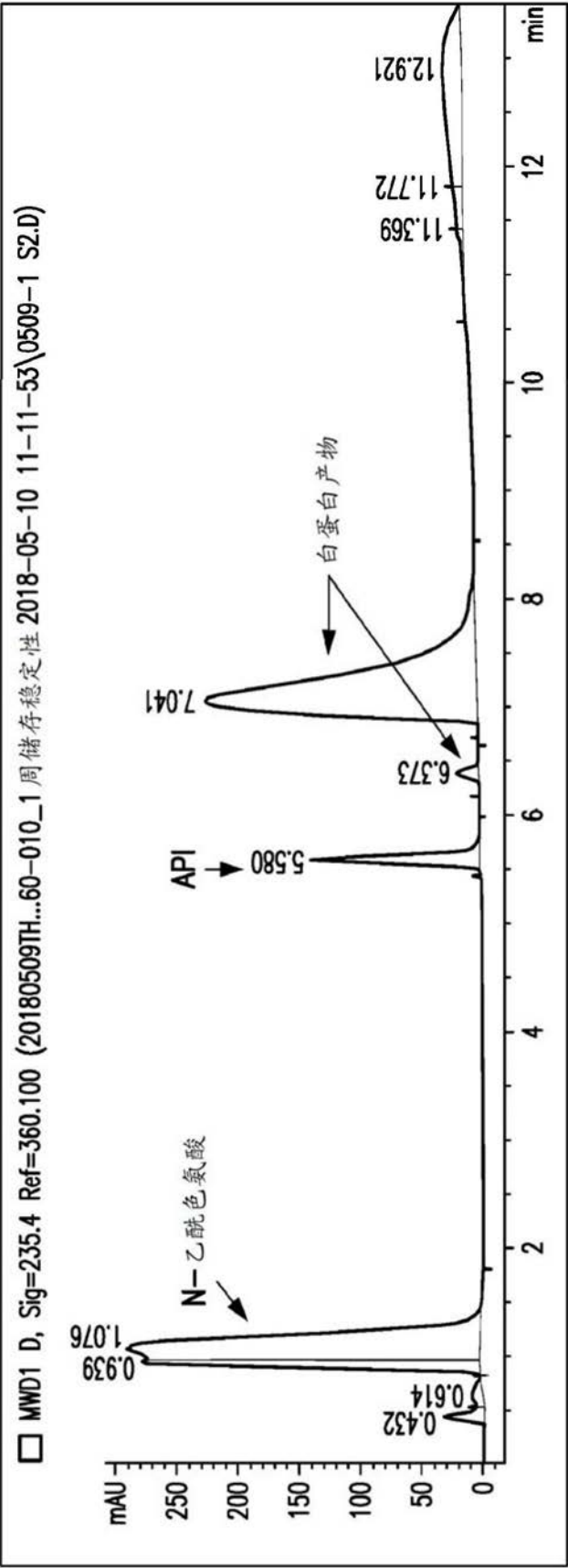


图2

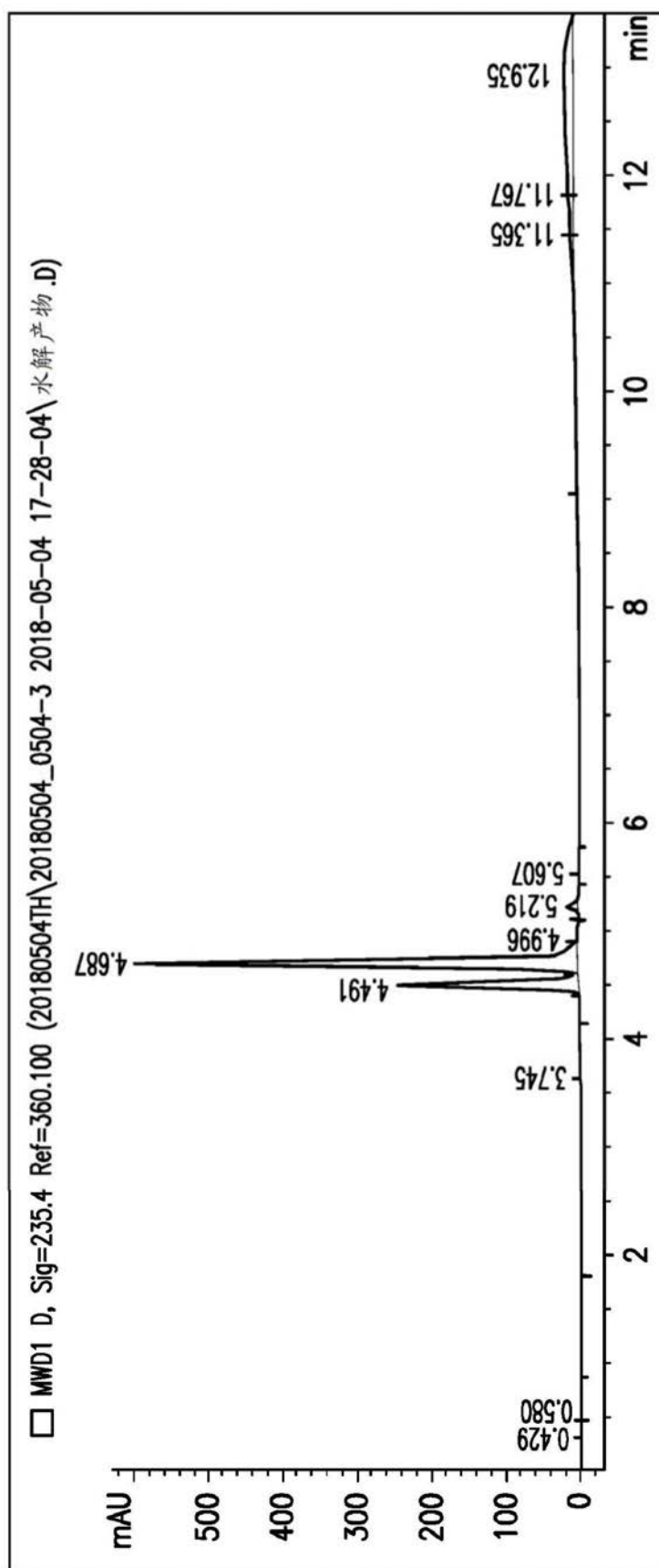


图3

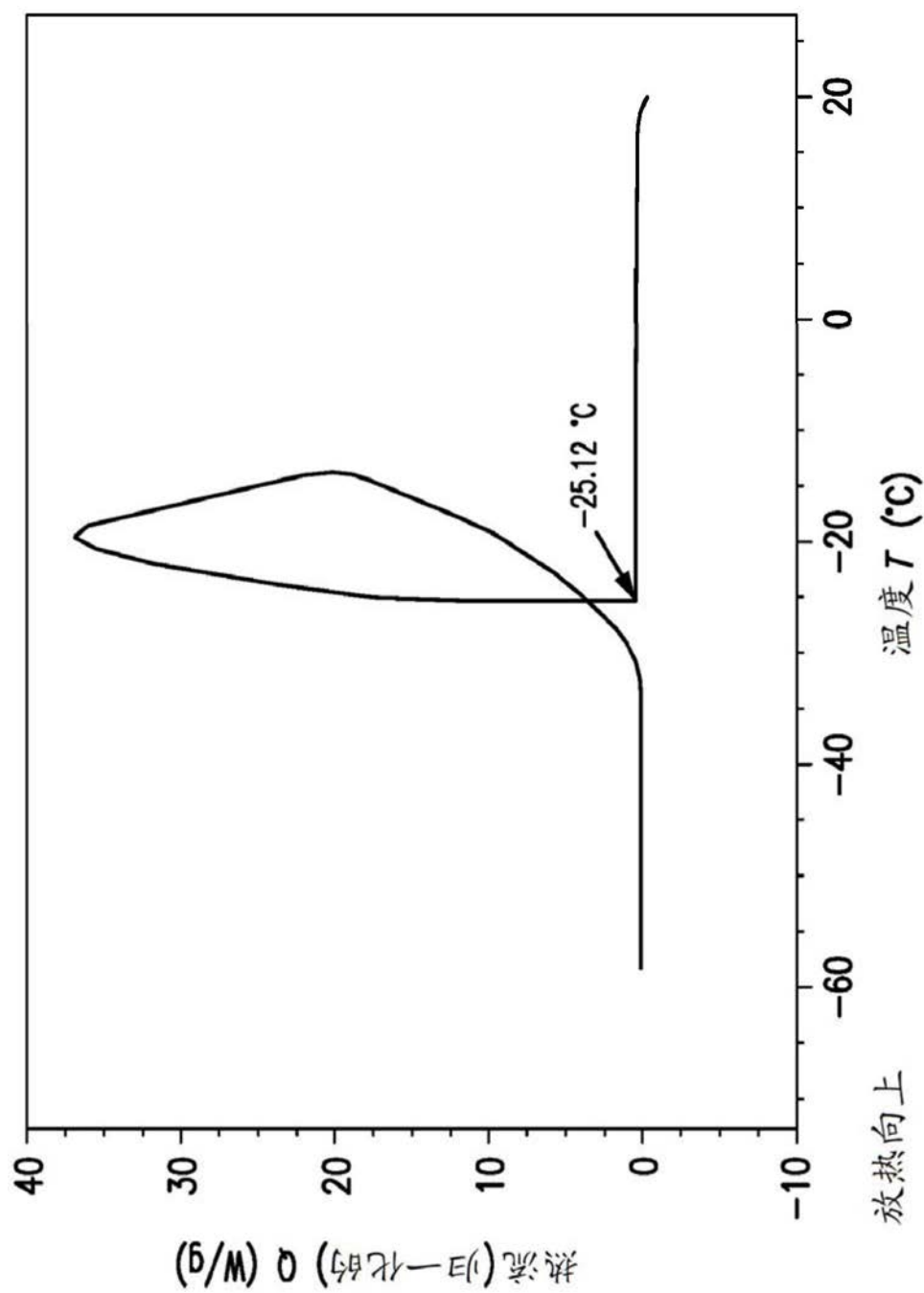


图4

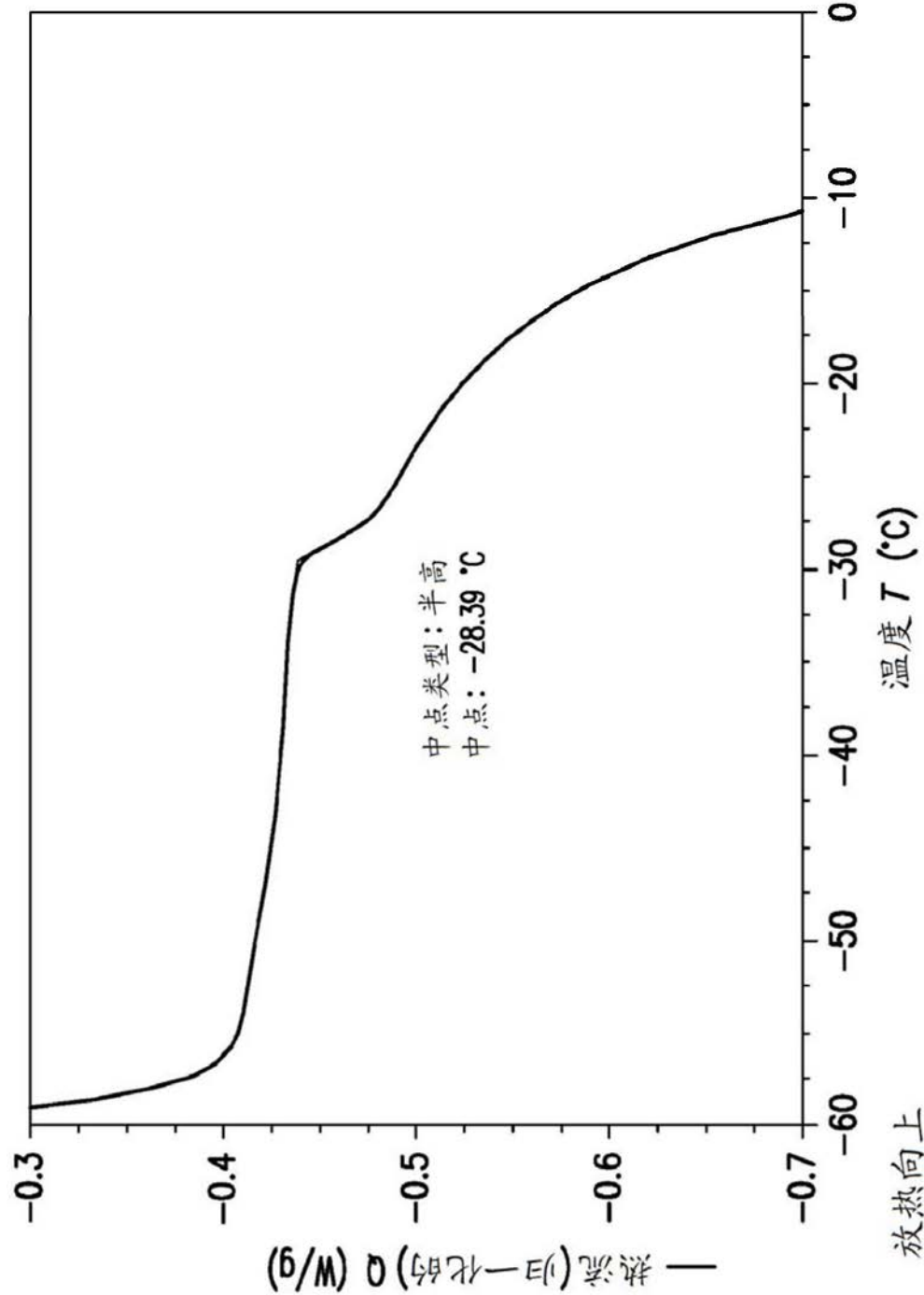


图5

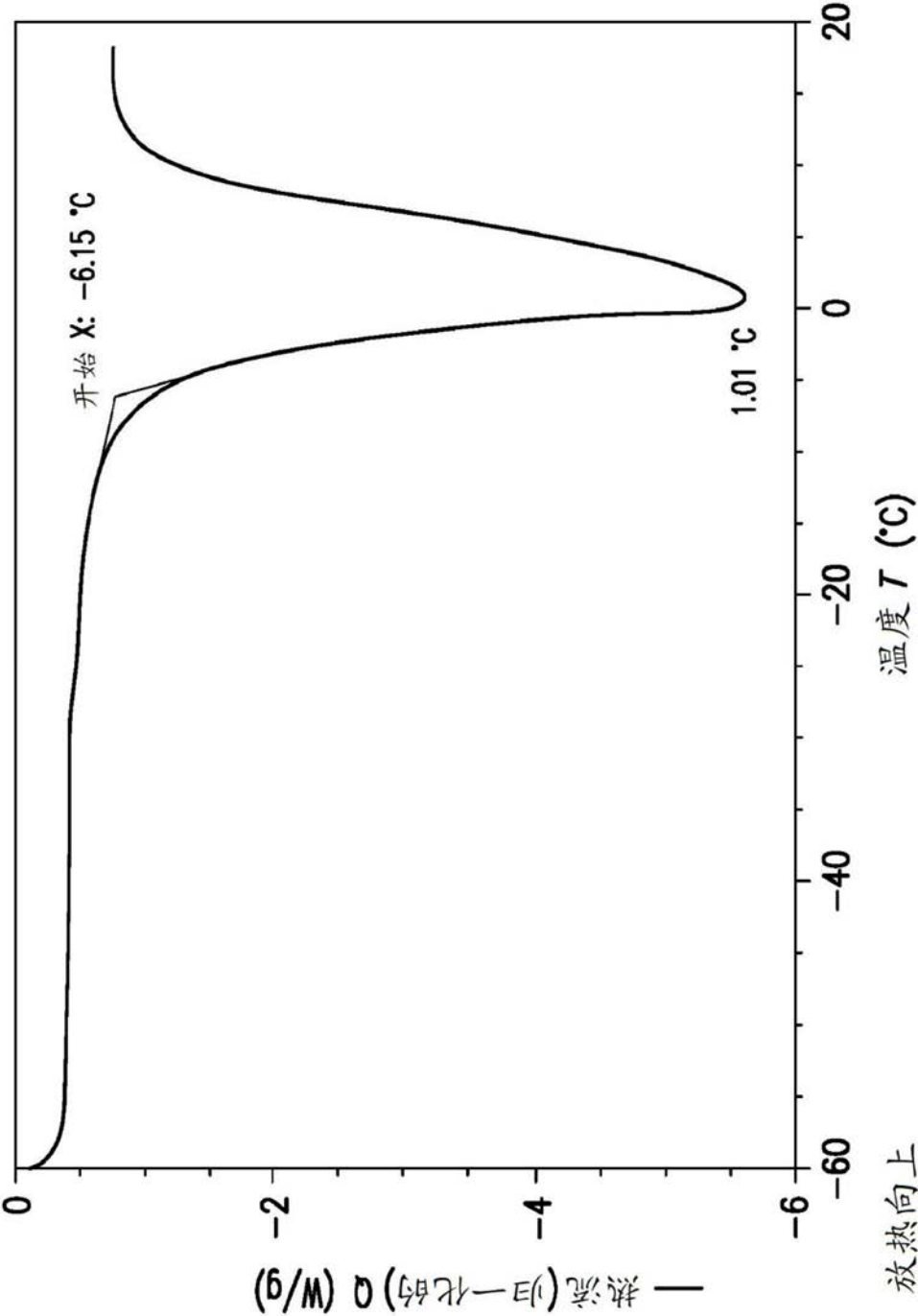


图6

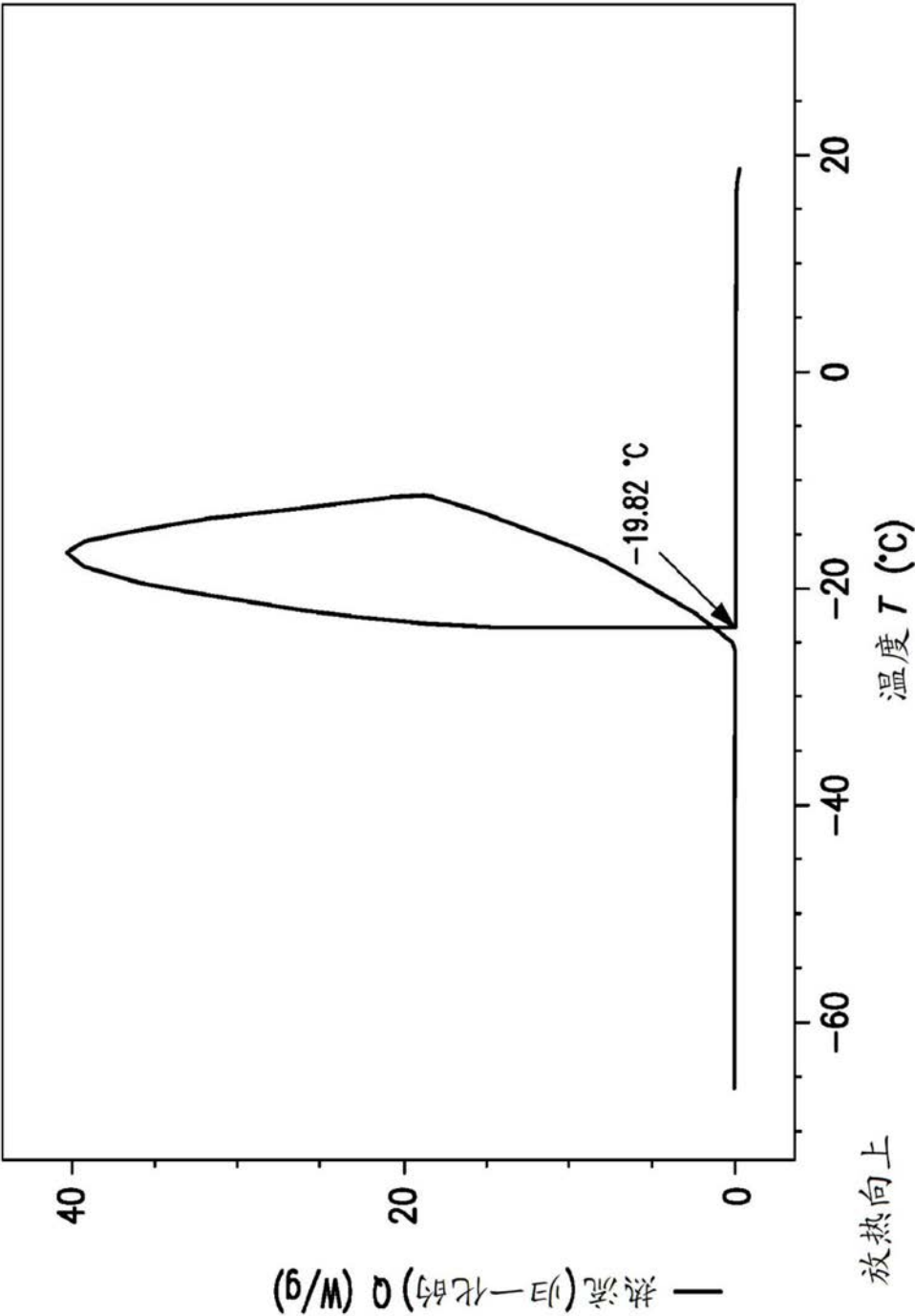


图7

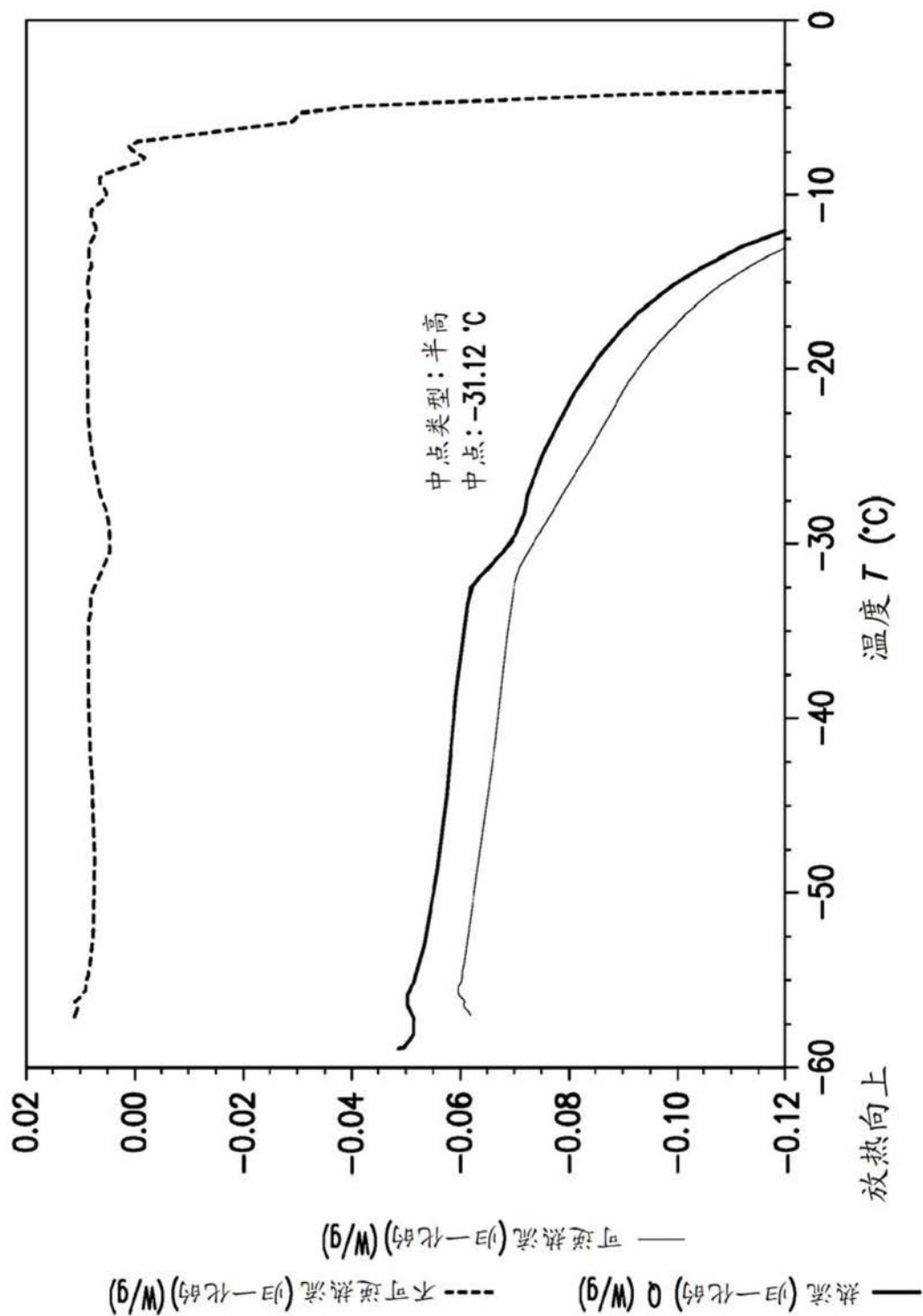


图8

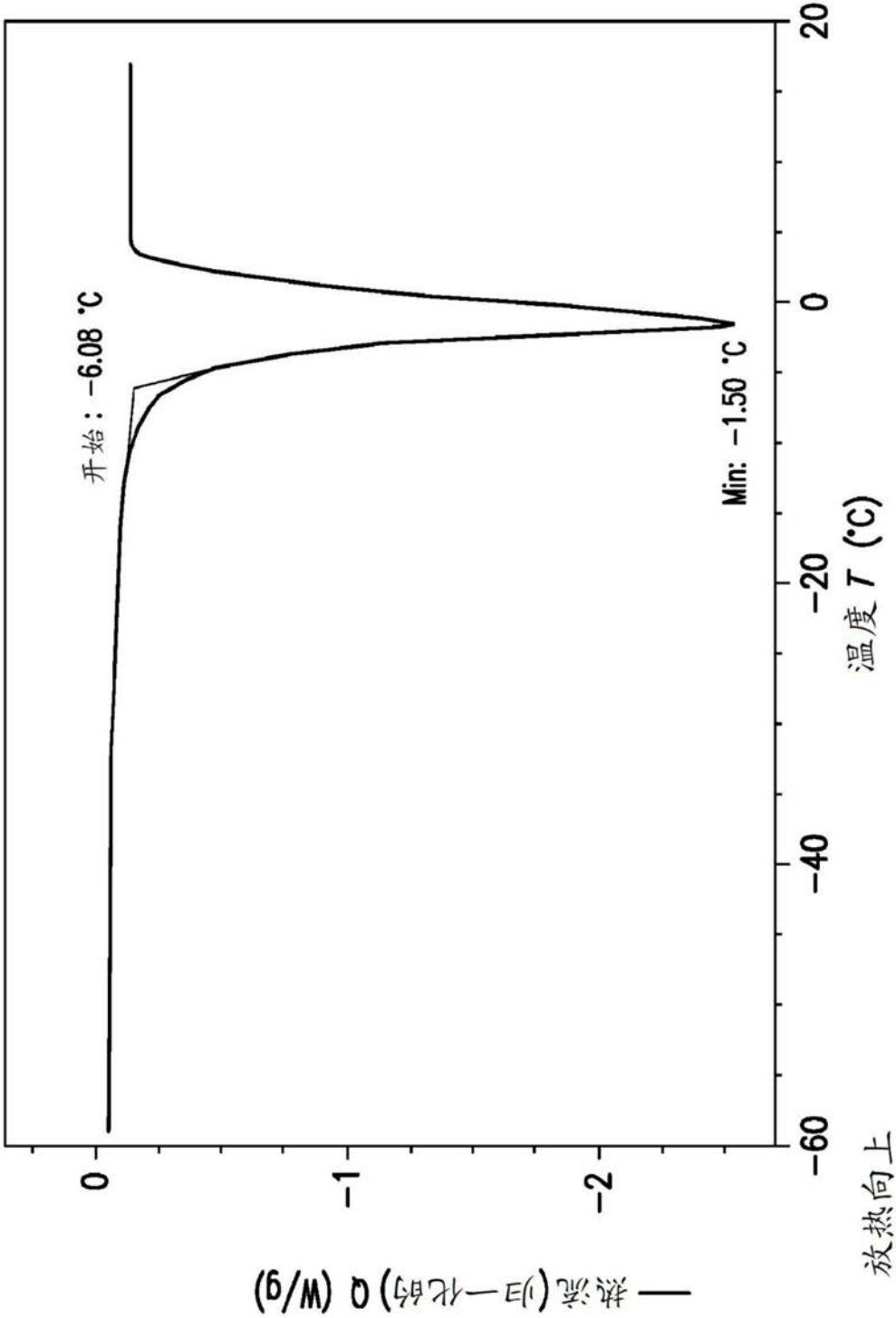


图9

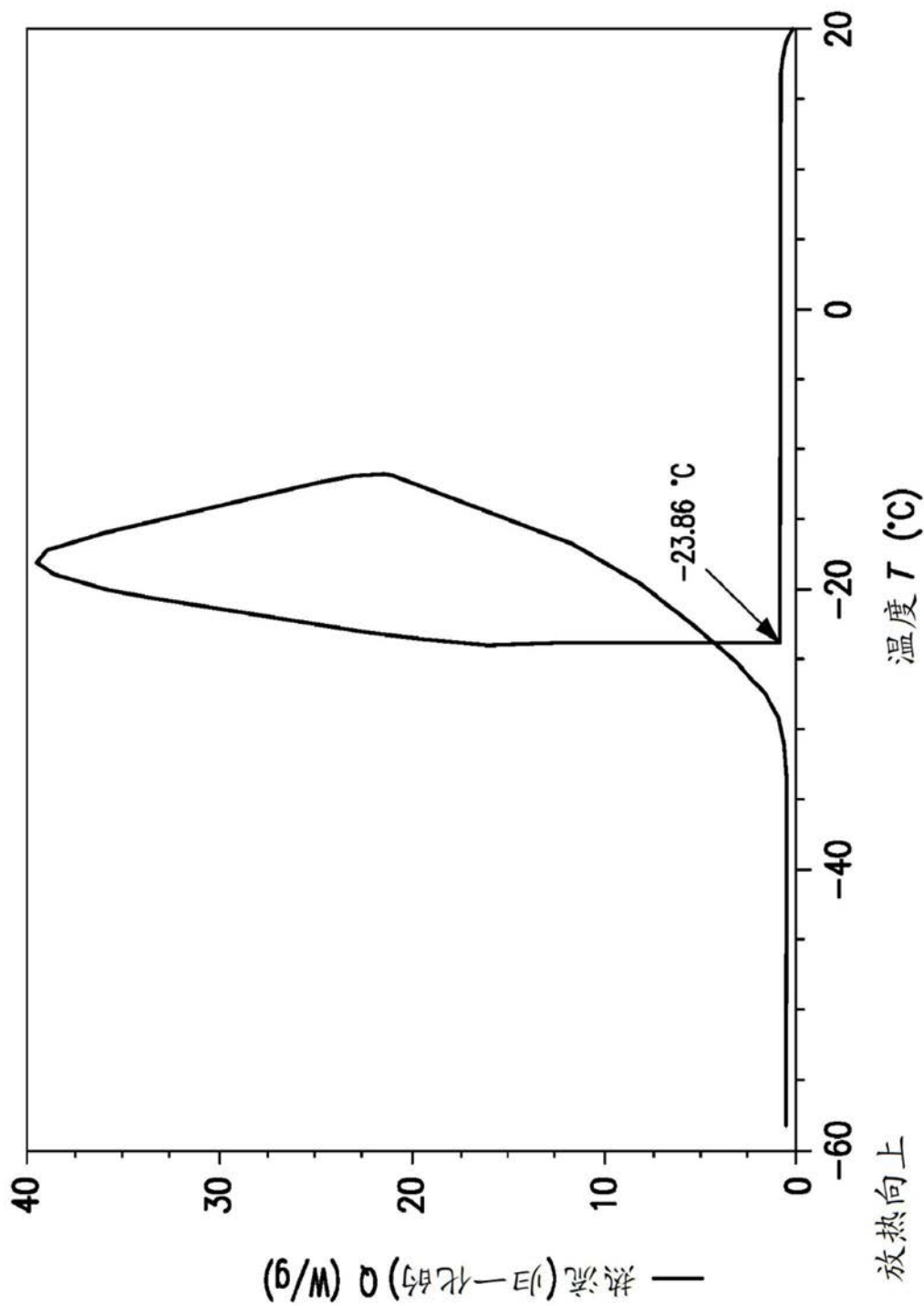


图10

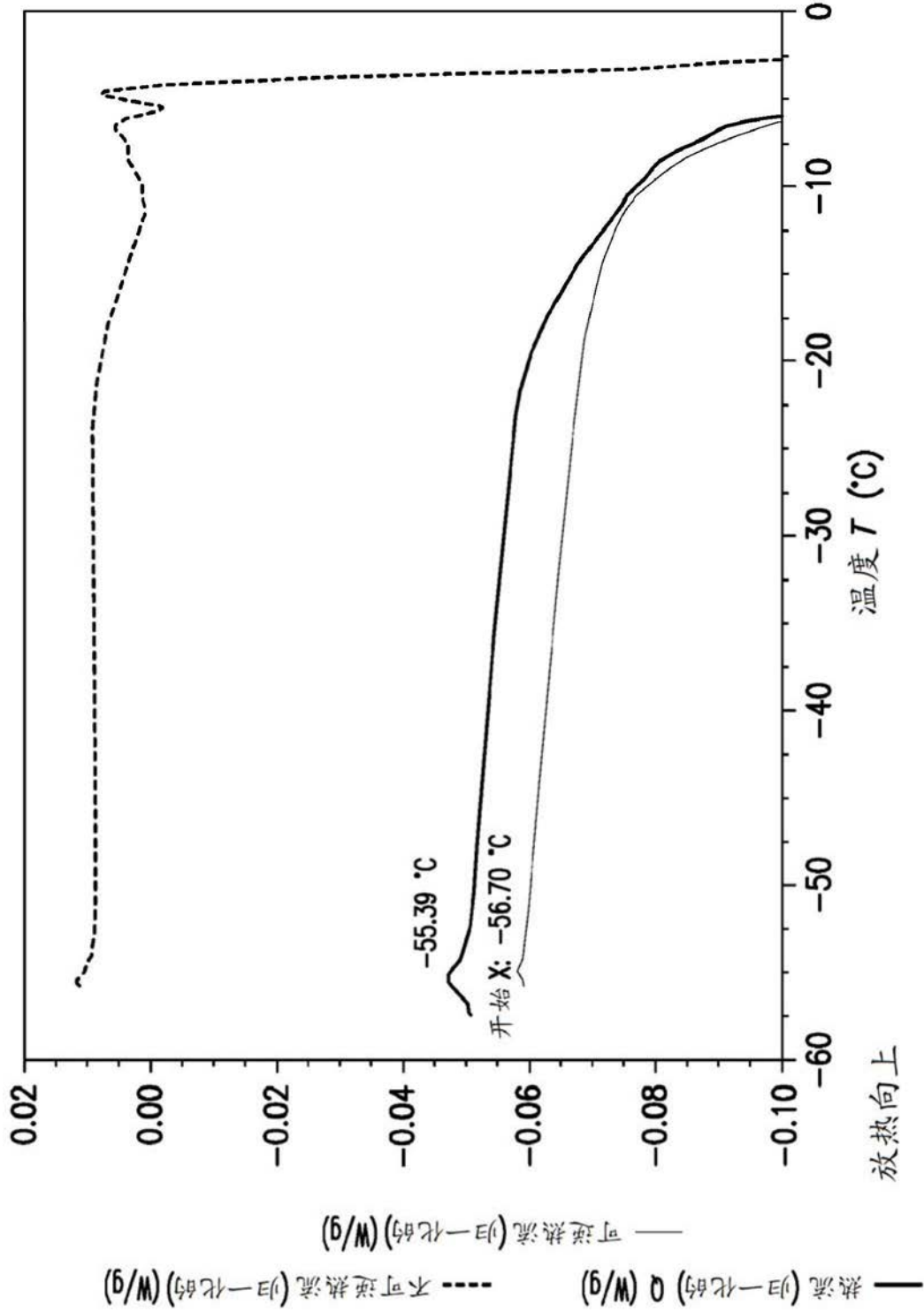


图11

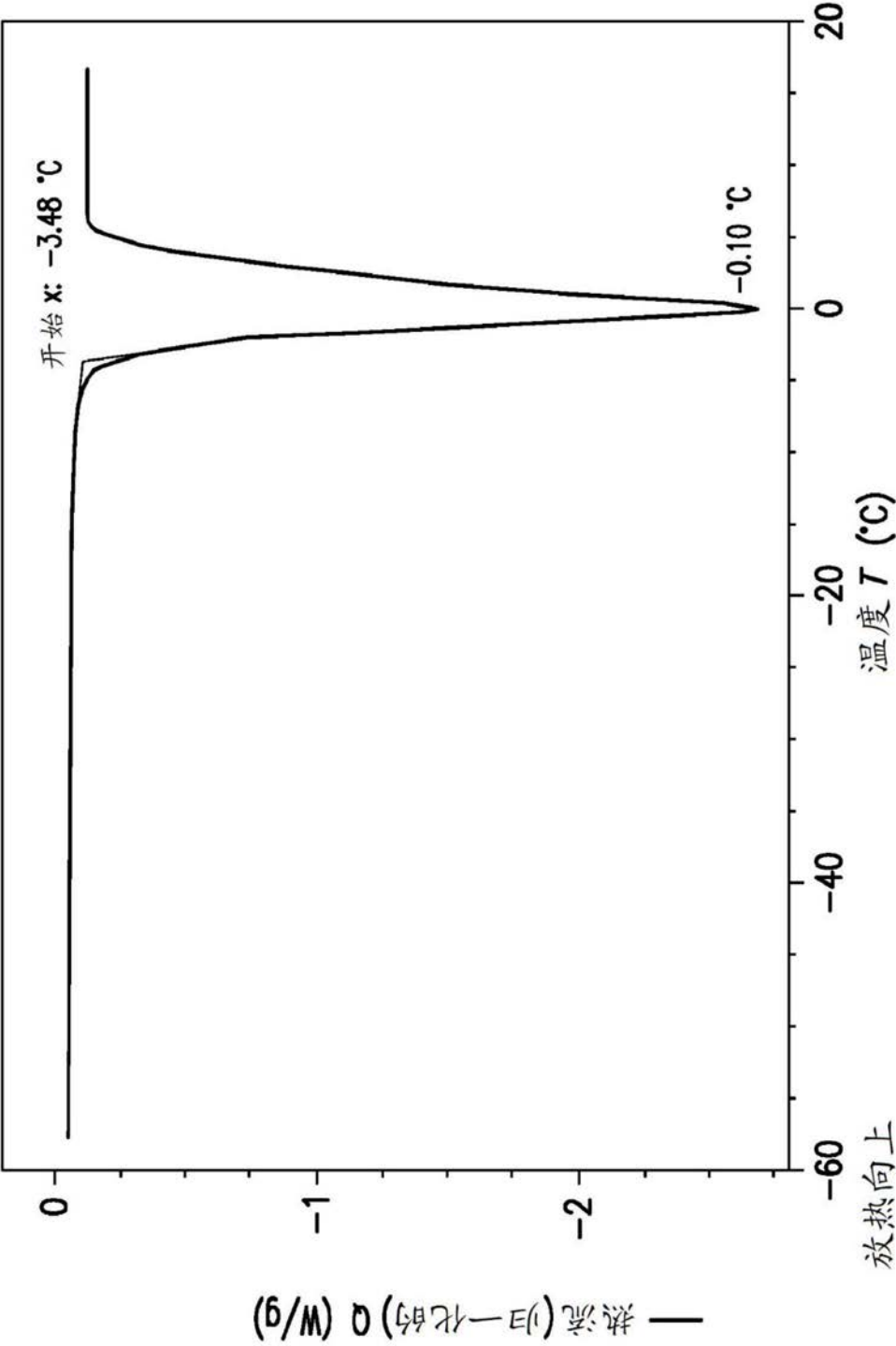


图12

制剂16的溶液中相关杂质的形成

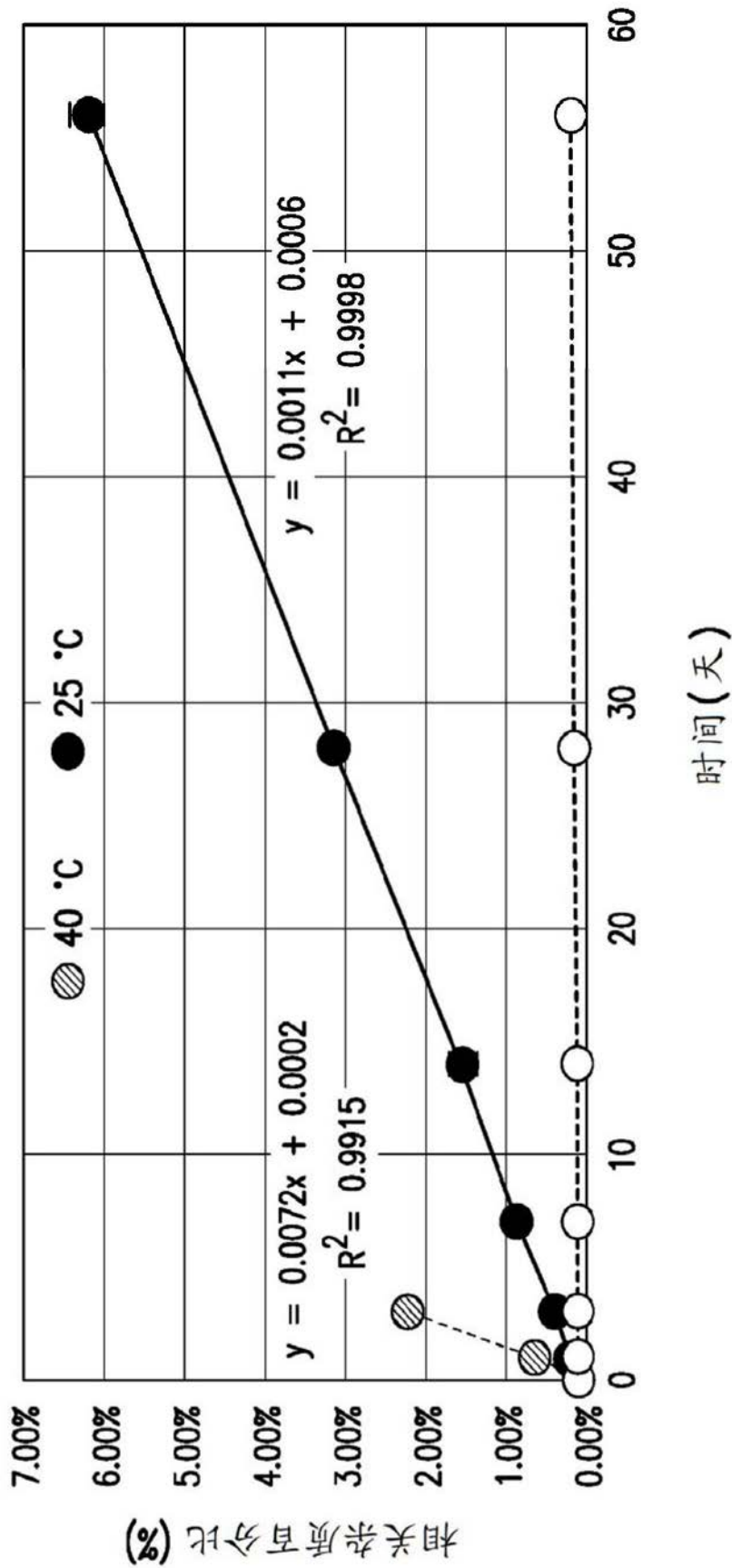


图13

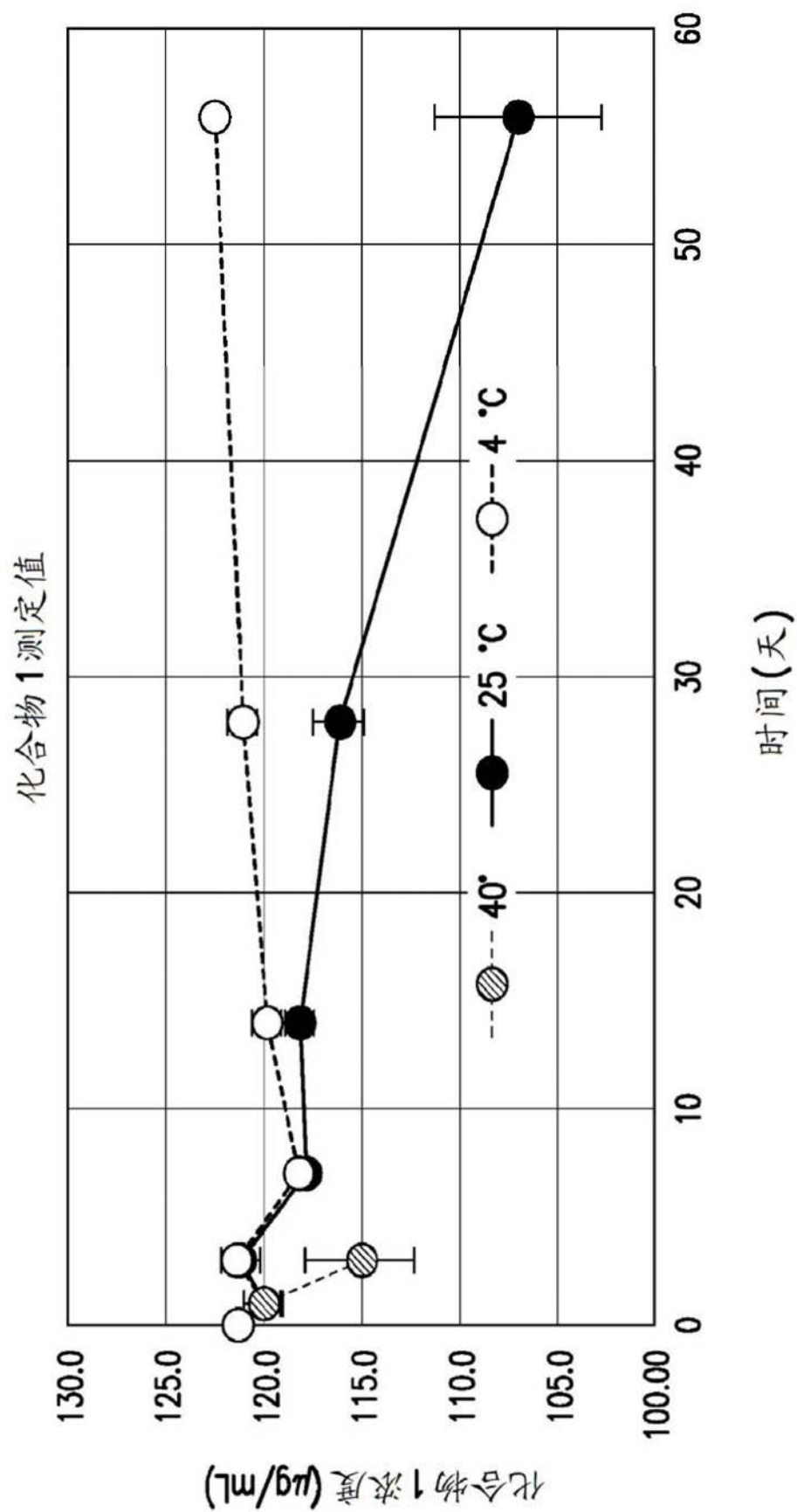


图14

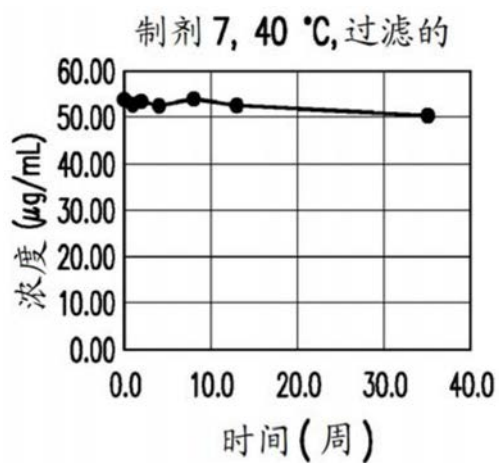


图15A

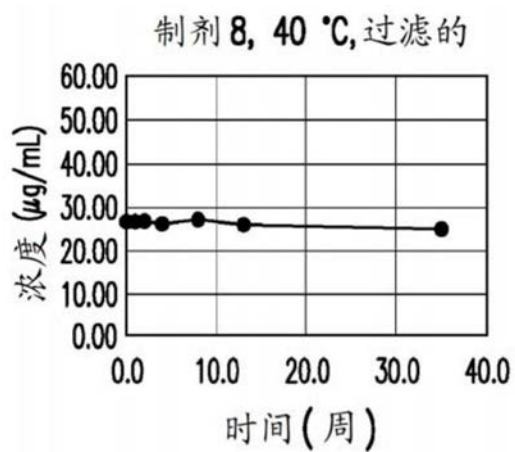


图15B

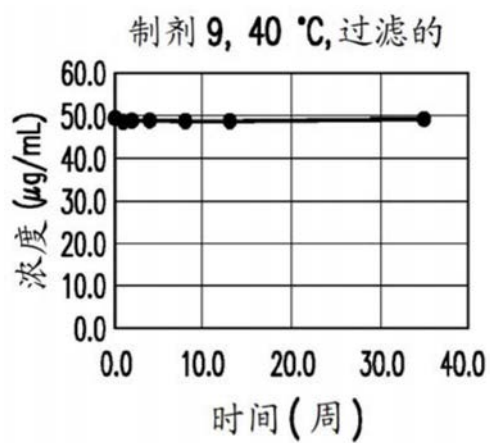


图15C

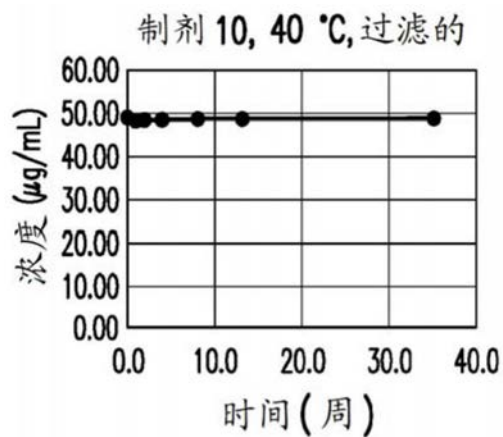


图15D

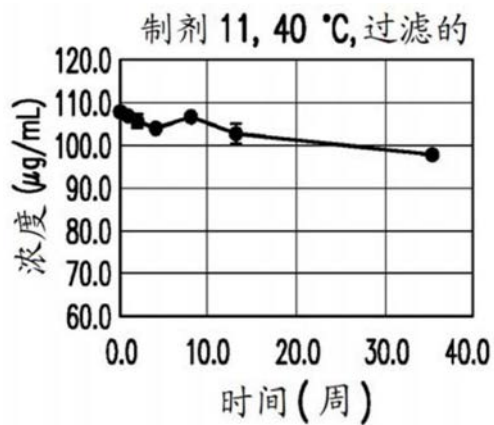


图15E

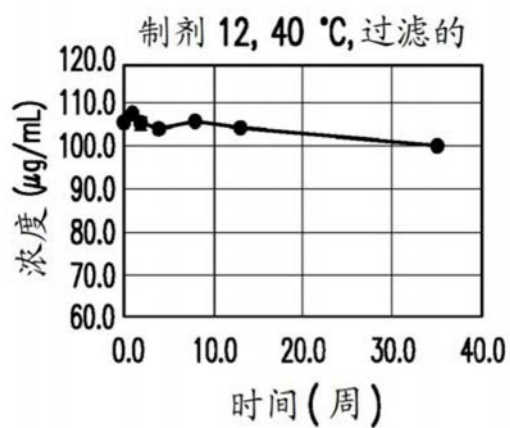


图15F

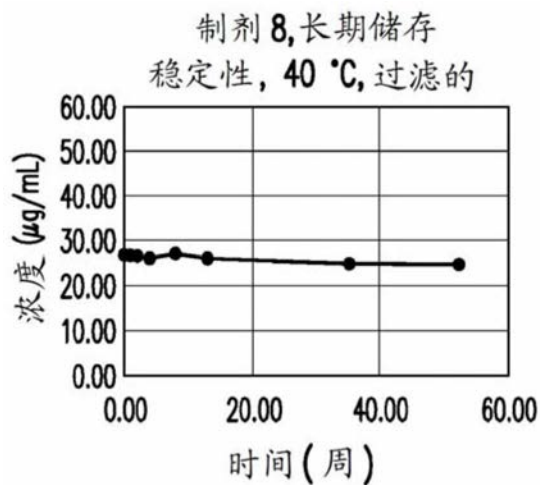


图16A

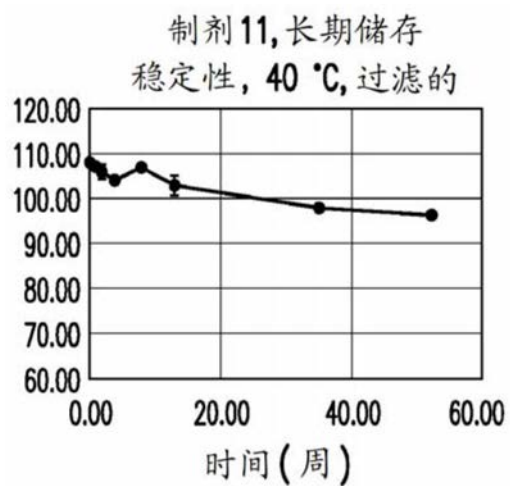


图16B

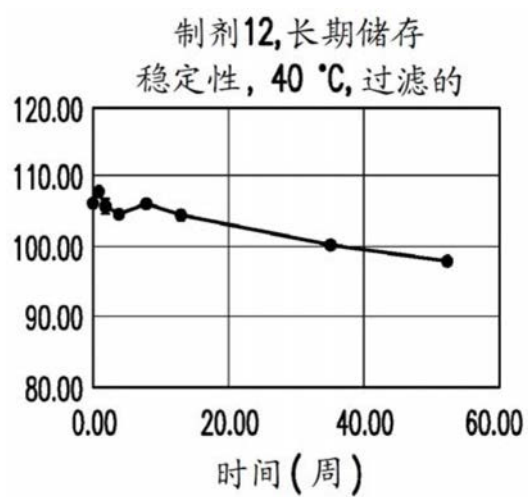


图16C

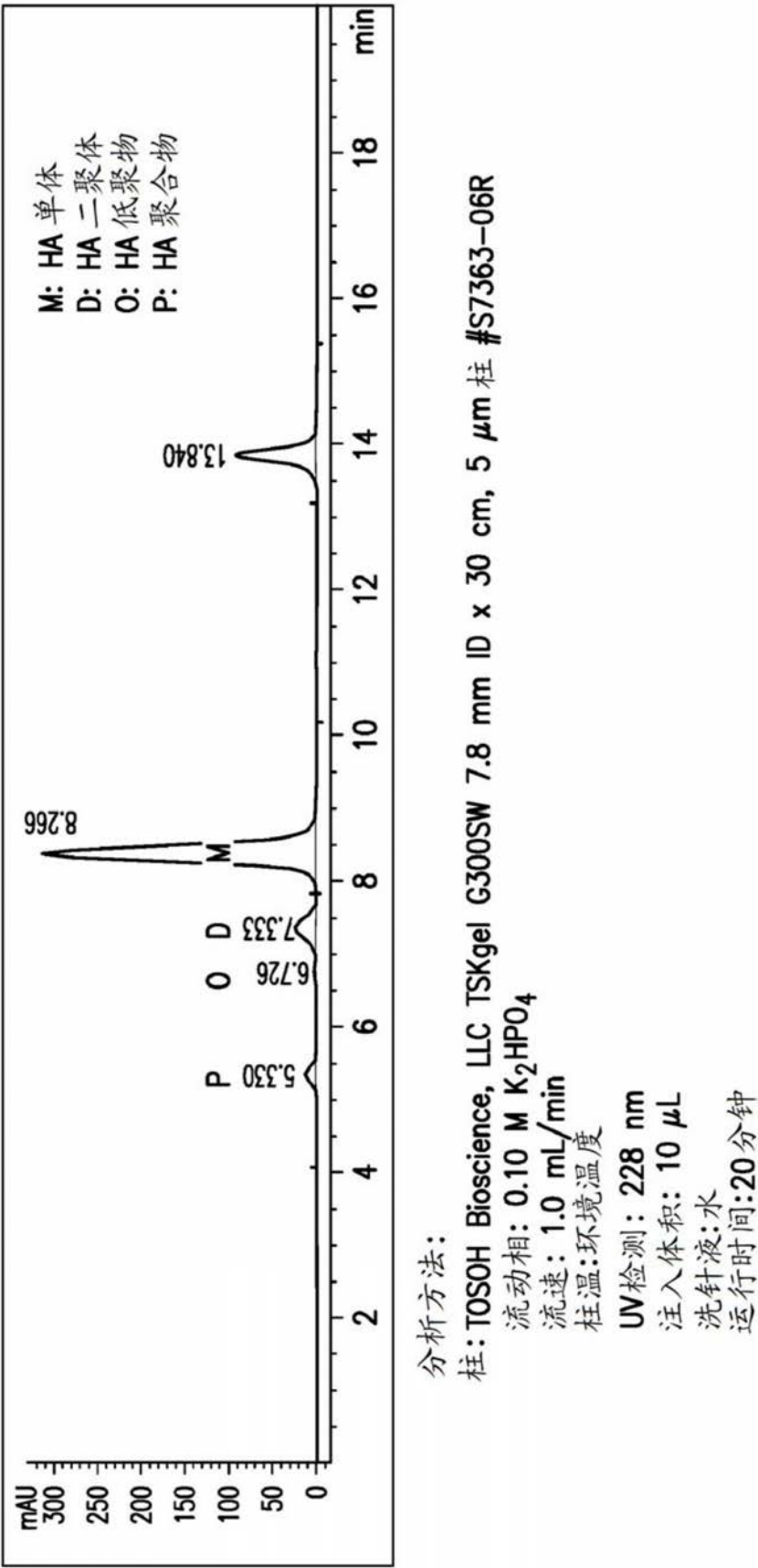


图17

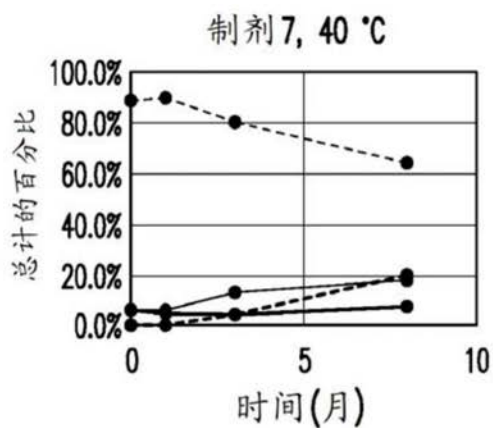


图 18A

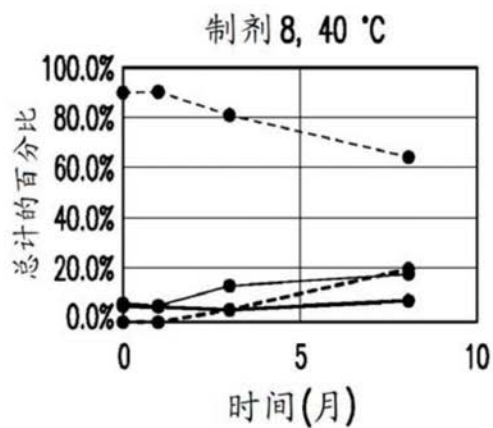


图 18B

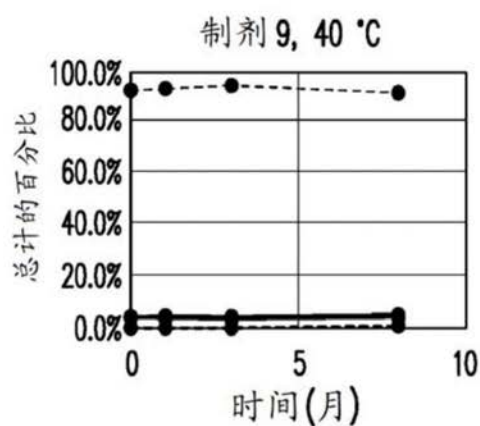


图 18C

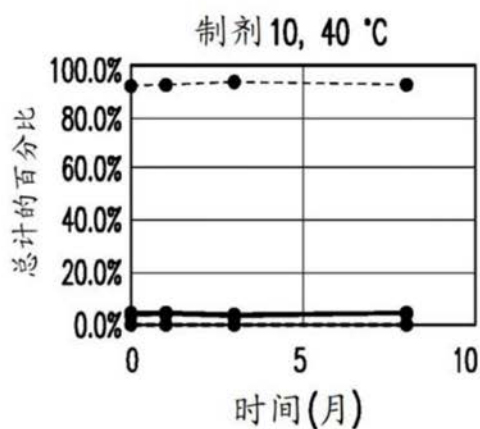


图 18D

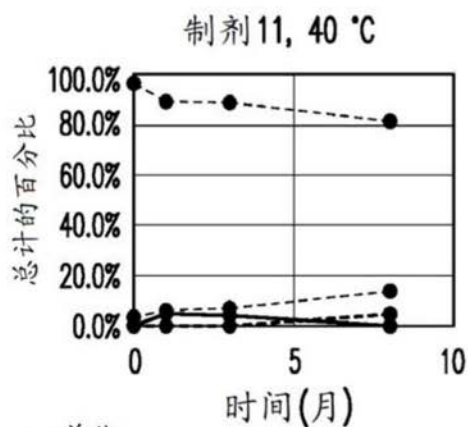


图 18E

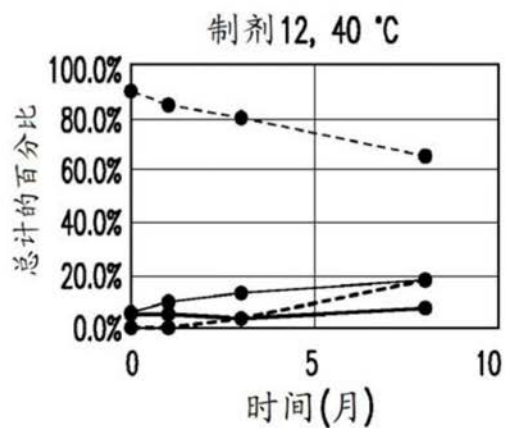


图 18F

--- 单体
— 二聚体
--- 低聚物
— 聚合物

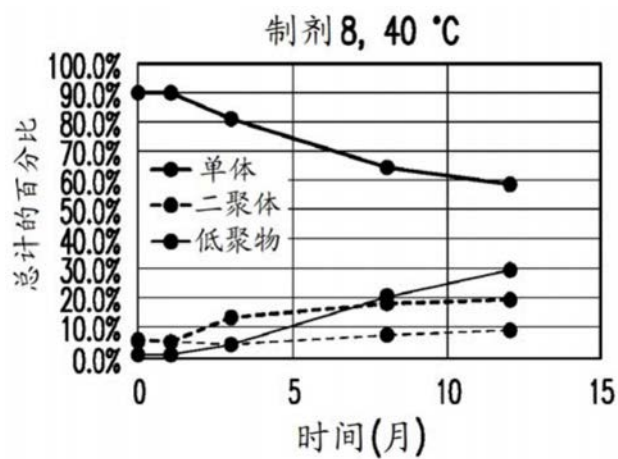


图19A

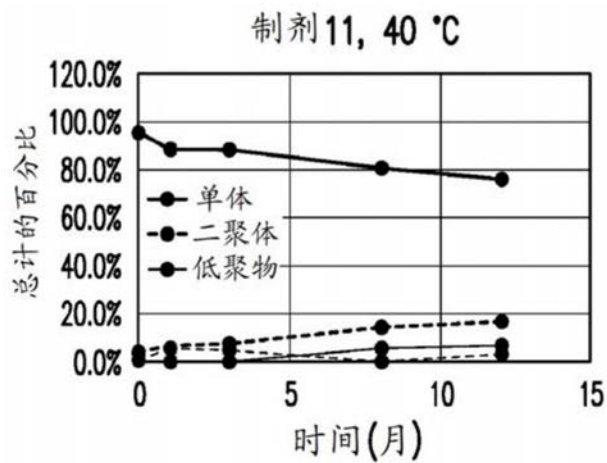


图19B

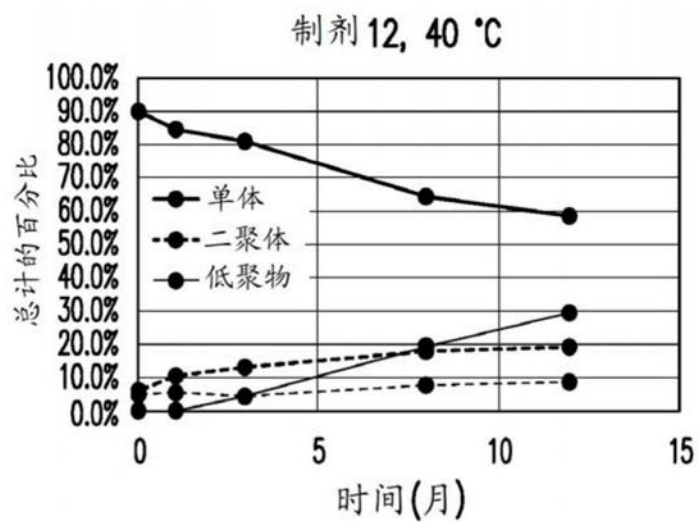


图19C

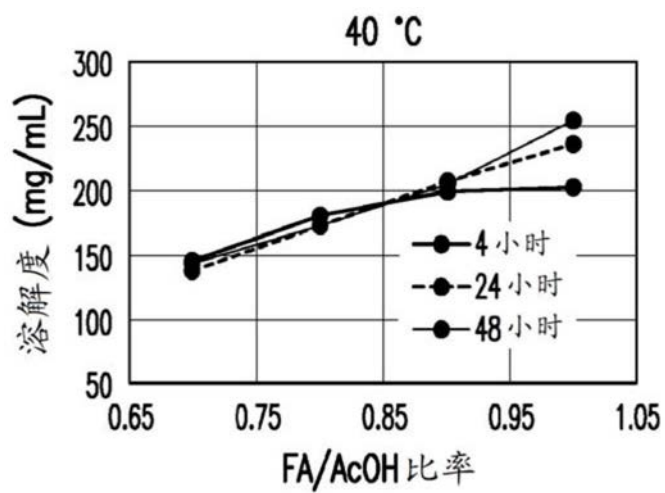


图20A

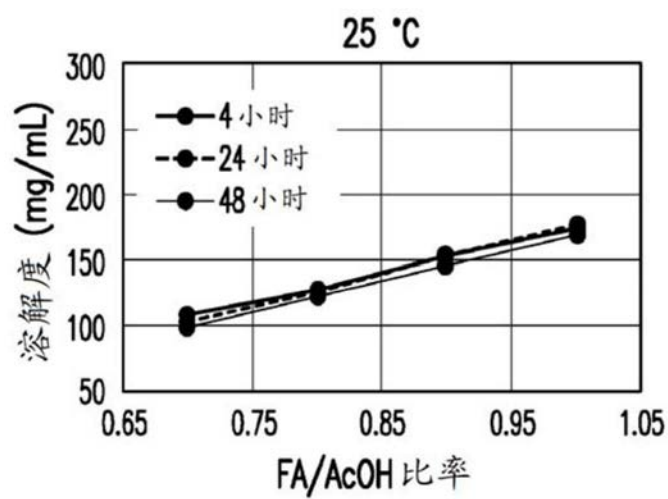


图20B

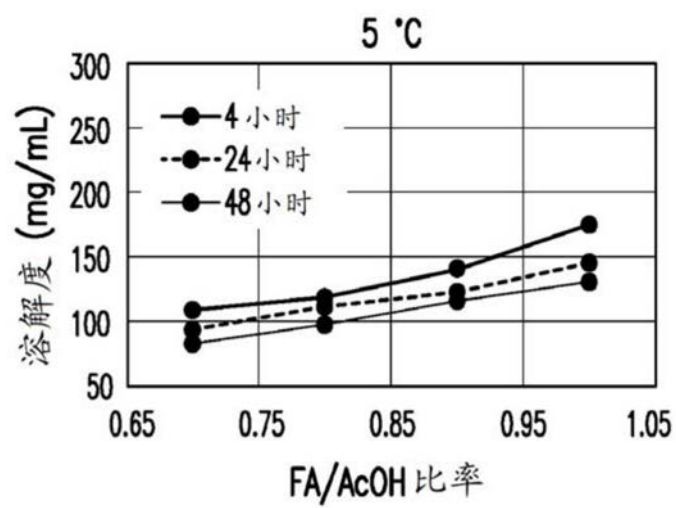


图20C

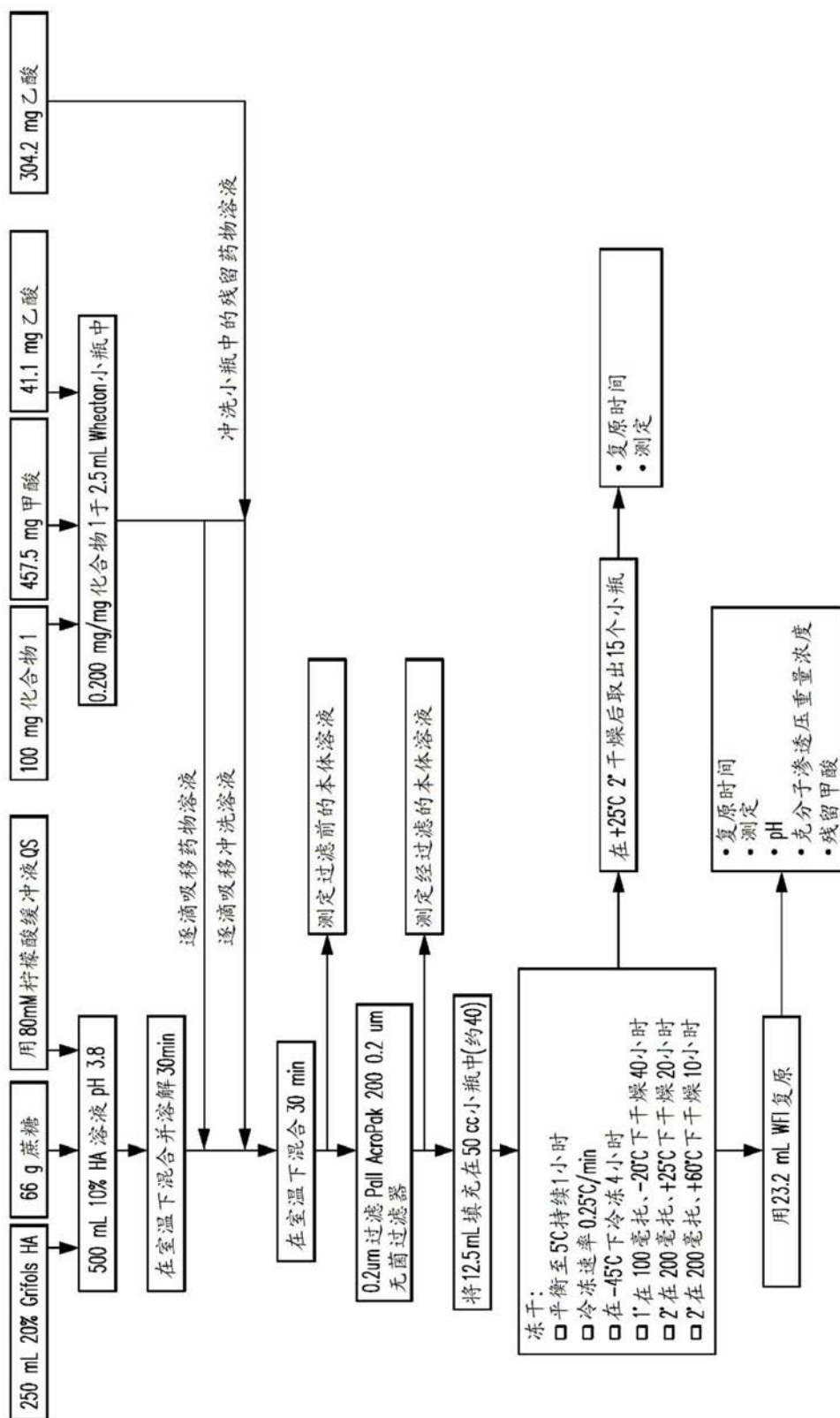


图21

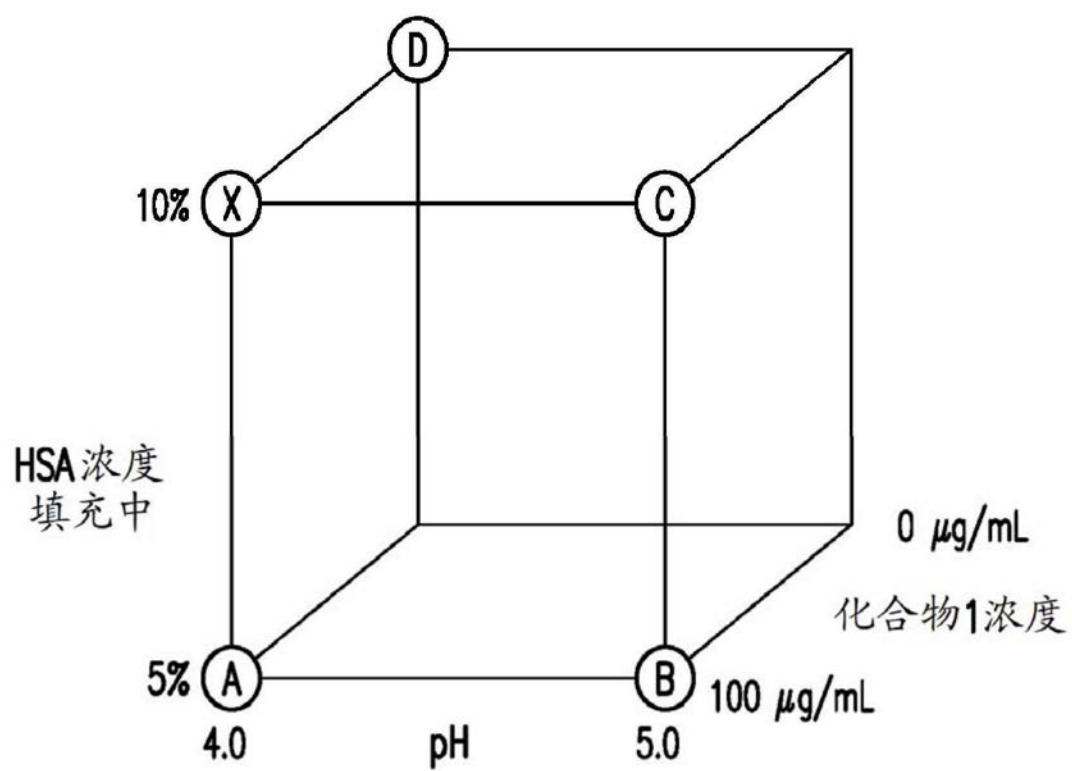


图22

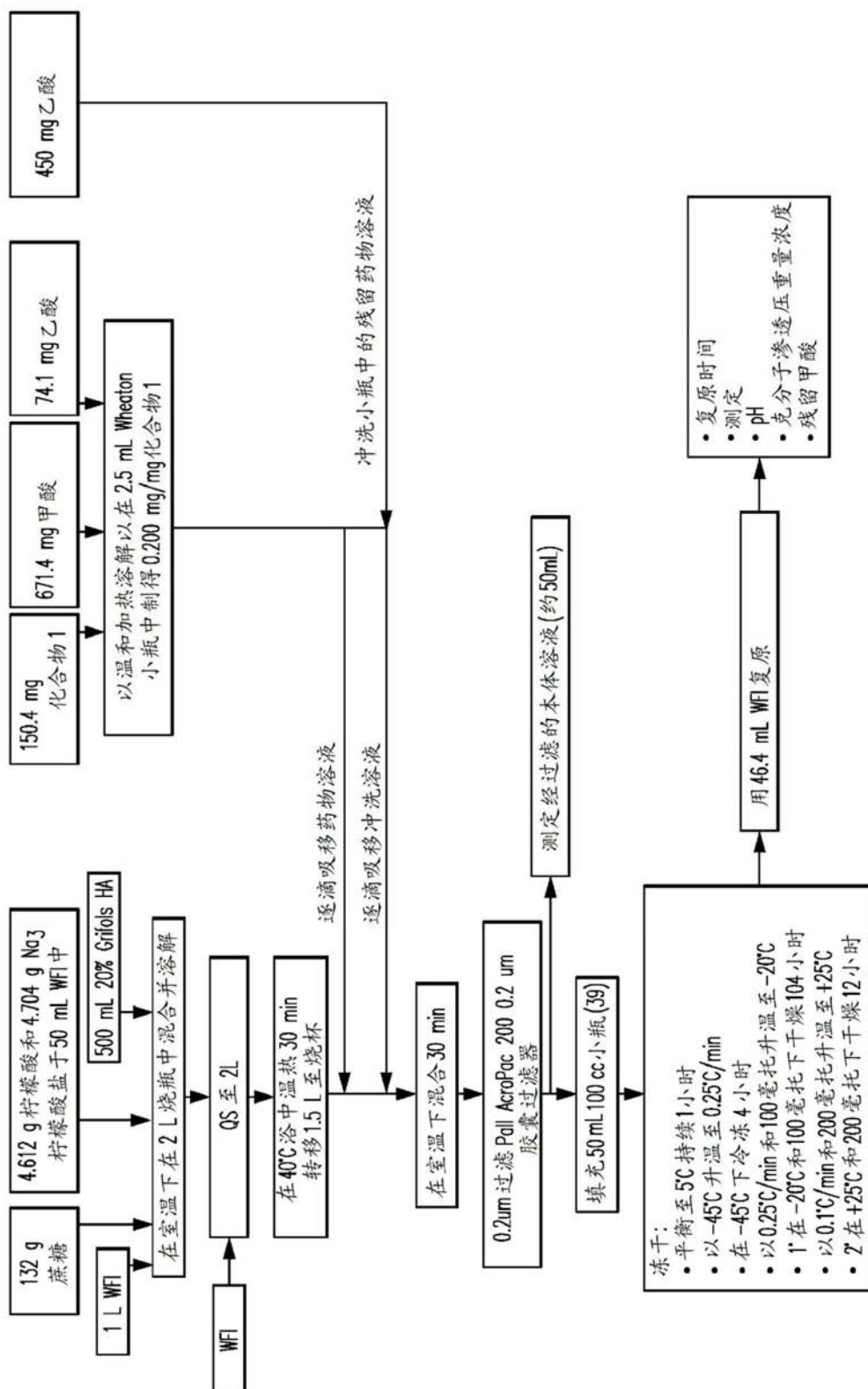


图23

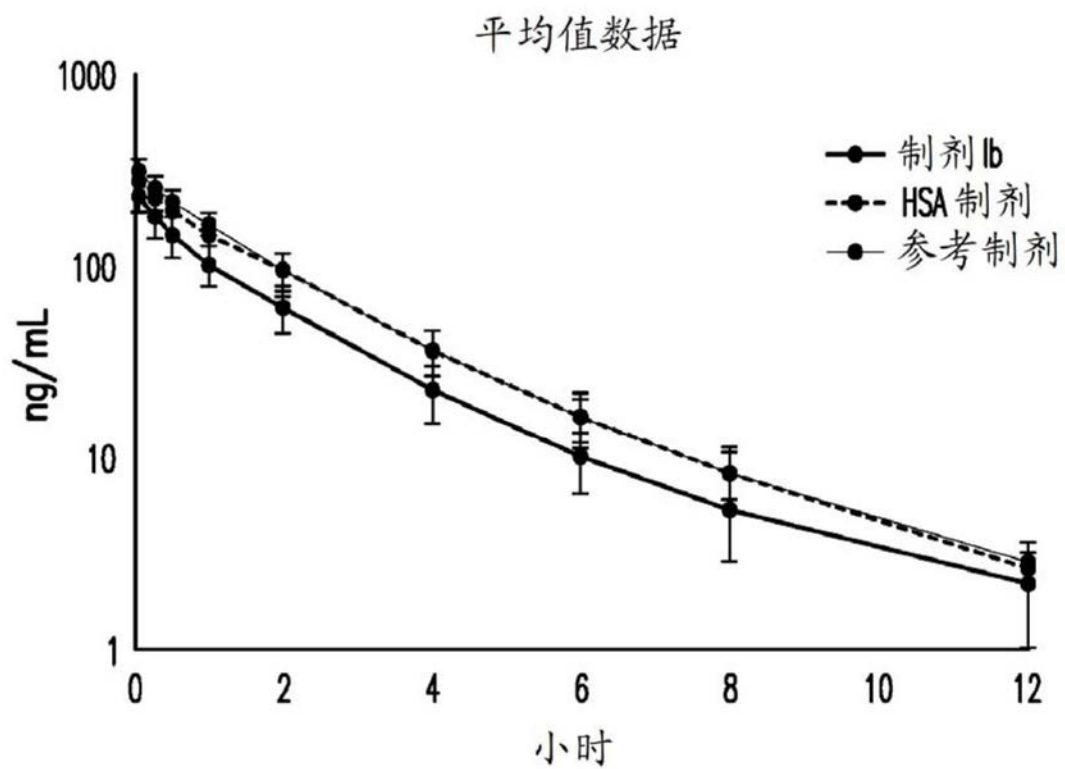


图24

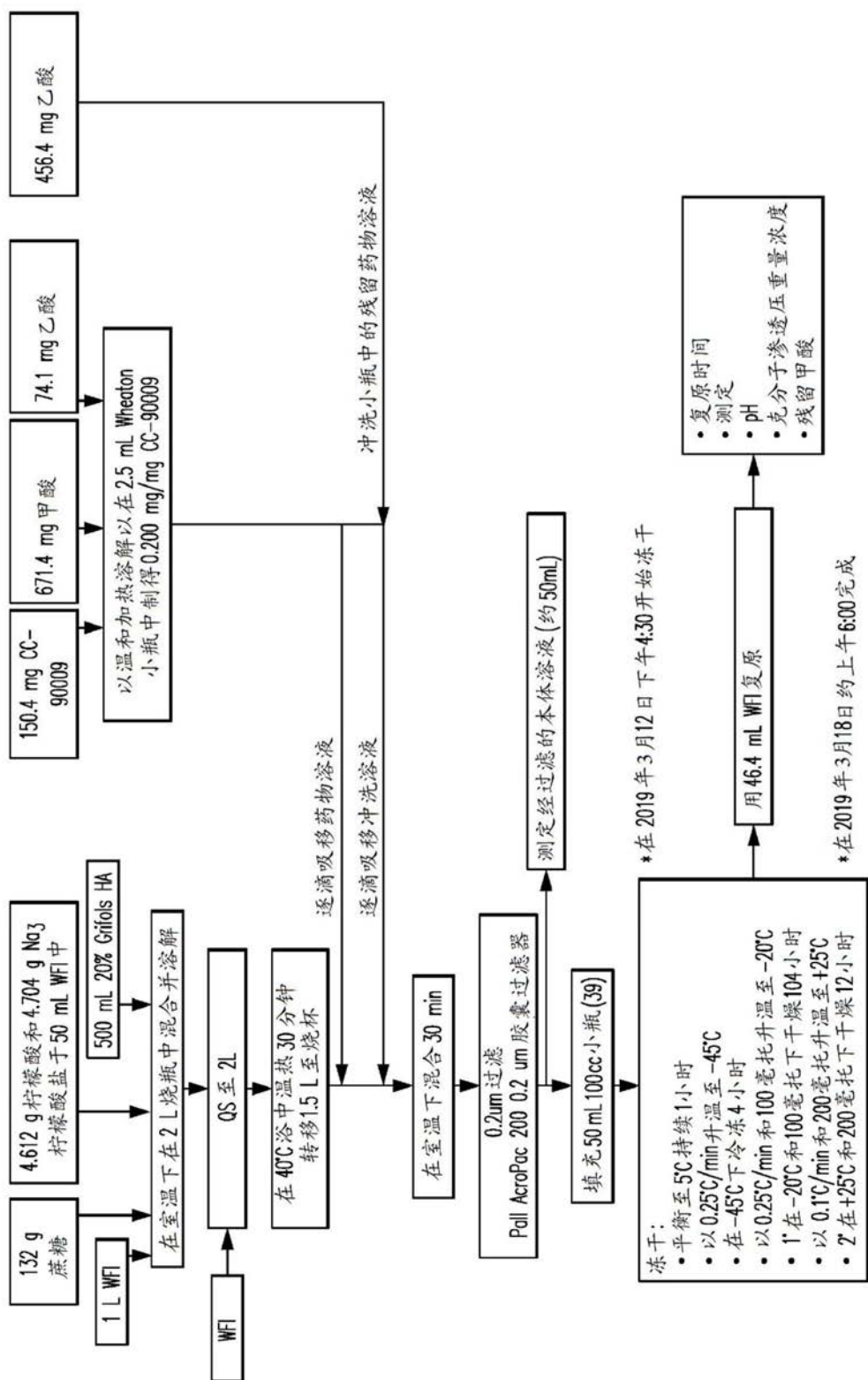


图25