



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102711686 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080061744. 4

(22) 申请日 2010. 04. 30

(30) 优先权数据

61/283, 305 2009. 12. 02 US

61/301, 956 2010. 02. 05 US

61/320, 083 2010. 04. 01 US

12/769, 913 2010. 04. 29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 07. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/001287 2010. 04. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02011/068522 EN 2011. 06. 09

(71) 申请人 尼布尔埃皮特切有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·M·埃普纳 L·M·沃恩

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

A61F 13/00 (2006. 01)

A61K 9/70 (2006. 01)

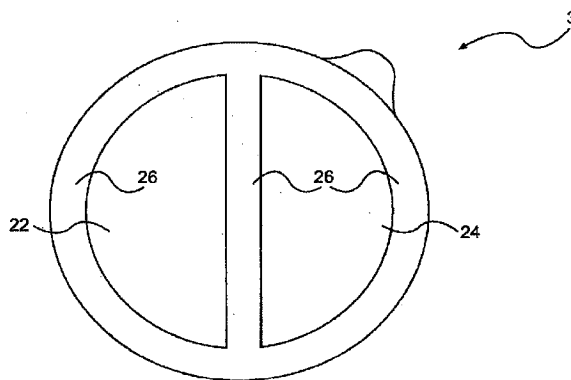
权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 5 页

### (54) 发明名称

含有低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂的药物组合物

### (57) 摘要

一种用于进行诱导治疗的药物组合物, 所述的药物组合物中含有低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (“HDAC 抑制剂”); 其中所述的低甲基化试剂是一种 DNA 以及组蛋白甲基化作用抑制剂例如是克拉屈滨并且所述的组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂是, 例如, 恩替司他 (entinostat), 帕比司他 (panobinostat), 伏林司他 (vorinostat), 和 / 或 罗米地辛 (romidepsin); 进一步的其中所述的低甲基化试剂以及所述的组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂在用于具有各种不同的施用方式的药剂之中进行了组合, 其中所述的各种不同的施用方式包括例如, 一种连续的递送系统例如具有至少一个储液器或者具有多个储液器的透皮贴剂, 口服, 一种固定剂量的口服组合物, 静脉内, 以及上述施用方式的组合。这种用于进行诱导治疗的药物组合物可以与一种单克隆抗体一同进行使用, 用于对各种不同的癌症、肉瘤、以及其他的恶性肿瘤进行治疗。



1. 一种透皮组合物,所述的组合物与一种单克隆抗体的治疗共同进行用以进行诱导治疗,所述的组合物中包括治疗学有效剂量的 DNA 以及组蛋白低甲基化试剂;以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (“HDACi”)。

2. 根据权利要求 1 中所述的组合物,其中所述的低甲基化试剂是克拉屈滨。

3. 根据权利要求 2 中所述的组合物,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 包括罗米地辛,恩替司他,伏林司他,丙戊酸, belinostat, 帕比司他,或者是上述物质的组合。

4. 根据权利要求 2 中所述的组合物,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是恩替司他。

5. 根据权利要求 4 中所述的组合物,其中对所述的组合物进行制备使其能够经由一种透皮贴剂对患者进行施用。

6. 根据权利要求 2 中所述的组合物,其中所述的克拉屈滨包括大约 20-100 毫克 / 平方米。

7. 根据权利要求 3 中所述的组合物,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 包括大约 40-80 毫克 / 平方米。

8. 根据权利要求 2 中所述的组合物,其中所述的克拉屈滨包括大约 5-15 毫克 / 平方米。

9. 根据权利要求 9 中所述的组合物,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 包括大约 10-20 毫克 / 平方米。

10. 根据权利要求 1 中所述的组合物,其中所述的组合物包括这样的分子,其中所述的辛醇 - 水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 对数值为 1-3。

11. 一种透皮贴剂,所述的贴剂与一种单克隆抗体的治疗共同进行用以进行诱导治疗,所述的贴剂包括:

用以容纳第一种组分的第一储液器;

与所说的第一储液器进行流动性的结合的第一微孔膜,所说的第一膜具有第一孔隙度;

用以容纳第二种组分的第二储液器;

与所说的第二储液器进行流动性的结合的第二微孔膜,所说的第二膜具有第二孔隙度;

其中所说的第一种组分包括存在于第一种透皮组合物之中的 DNA 低甲基化试剂以及组蛋白低甲基化试剂并且所说的第二种组分包括存在于第二种透皮组合物之中的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi);并且

其中对所说的第一孔隙度以及所说的第一透皮组合物进行筛选用以将有效剂量的所说的 DNA 低甲基化试剂以及组蛋白低甲基化试剂转移出所说的第一膜,其中所说的转移是在第一段期望的时间段内进行的,并且对所说的第二孔隙度以及所说的第二透皮组合物进行筛选用以将有效剂量的所说的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 转移出所说的第二膜,其中所说的转移是在第二段期望的时间段内进行的。

12. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所说的第一孔隙度以及所说的第二孔隙度基本上是相同的。

13. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所说的第一段期望的时间段以及所说的

第二段期望的时间段基本上是相同的。

14. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,进一步的包括一种不可渗透性膜,所述的不可渗透性膜将所述的第一储液器与所述的第二储液器分离开来。

15. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所述的第一微孔膜以及第二微孔膜定义了大量的孔洞,其中所述的孔洞具有大约 0.1 毫米至大约 10 毫米的直径,从而形成了所述的第一孔隙度以及第二孔隙度。

16. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所述的 DNA 低甲基化试剂以及组蛋白低甲基化试剂包括大约 5-15 毫克 / 平方米的克拉屈滨。

17. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 包括大约 10-20 毫克 / 平方米。

18. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是恩替司他并且包括大约 10-20 毫克 / 平方米。

19. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所述的 DNA 低甲基化试剂以及组蛋白低甲基化试剂包括大约 20-100 毫克 / 平方米的克拉屈滨。

20. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 包括大约 40-80 毫克 / 平方米。

21. 根据权利要求 11 中所述的透皮贴剂,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是恩替司他并且包括大约 40-80 毫克 / 平方米。

22. 一种在有需要的患者的治疗中进行的、与单克隆抗体一同进行使用的诱导治疗的方法,所述的方法包括向所述的患者施用一种治疗学有效剂量的 DNA 低甲基化试剂以及组蛋白低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi)。

23. 根据权利要求 22 中所述的方法,其中所述的低甲基化试剂以及所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是经由一种透皮贴剂的形式来进行施用的。

24. 根据权利要求 22 中所述的方法,其中所述的低甲基化试剂是通过口服的方式来进行施用的,并且所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是经由一种透皮贴剂的形式来进行施用的。

25. 根据权利要求 24 中所述的方法,其中所述的低甲基化试剂是克拉屈滨。

26. 根据权利要求 25 中所述的方法,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 包括罗米地辛,恩替司他,伏林司他,丙戊酸, belinostat, 帕比司他或者是它们的组合。

27. 根据权利要求 26 中所述的方法,其中所述的克拉屈滨是以大约 5-20 毫克 / 平方米的剂量被进行施用的。

28. 根据权利要求 27 中所述的方法,其中所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是以大约 10-80 毫克 / 平方米的剂量被进行施用的。

29. 根据权利要求 23 中所述的方法,其中所述的克拉屈滨是以大约 5-100 毫克 / 平方米的剂量被进行施用的并且所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是以大约 10-80 毫克 / 平方米的剂量被进行施用的。

30. 根据权利要求 22 中所述的方法,其中所述的低甲基化试剂是经由一种透皮贴剂的形式被进行施用的并且所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是通过口服的方式被进行施用的。

31. 根据权利要求 30 中所述的方法,其中所述的低甲基化试剂是克拉屈滨,所述的克拉屈滨是以大约 5-100 毫克 / 平方米的剂量被进行施用的,并且所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 是恩替司他,所述的恩替司他是以大约 5-10 毫克的剂量被进行施用的。

## 含有低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂的药物组合物

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求享有下述申请的优先权：申请日为 2010 年 4 月 1 日的美国临时专利申请 No. 61/320083, 以及申请日为 2010 年 2 月 5 日的美国临时专利申请 No. 61/301956 以及申请日为 2009 年 12 月 2 日的美国临时专利申请 No. 61/283305, 上述文献中的全部公开内容作为整体在本发明中被引入作为参考。根据联邦政府提供的研究与开发而做出的权利的声明

[0003] 不适用

### 技术领域

[0004] 本发明所具有的实施方式涉及到所述的药物组合物领域, 所述的药物组合物中含有低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂, 用以与单克隆抗体一同进行诱导治疗, 用来对各种不同的癌症、肉瘤、以及其他的恶性肿瘤进行治疗。

### 背景技术

[0005] 伴随着与异常的细胞增殖相关的疾病的治疗方法的进展, 已经在用于进行临床治疗的治疗试剂方面提供了许多的选择, 其中所述的与异常的细胞增殖相关的疾病例如是癌症。迄今为止, 已经对数以千计的可能的抗癌试剂进行了评价但是所述的主要的治疗方法仍然由于并发症以及毒性副作用而令人堪忧。当前的治疗试剂被分类为六个一般性的组别：烷基化试剂, 抗生素试剂, 抗代谢试剂, 激素试剂, 来源于植物的试剂, 以及生物试剂。对这些试剂所进行的完全的描述, 可以参见美国专利 No. 6905669。

[0006] 在用于进行癌症的治疗的生物试剂之中, 单克隆抗体 (“mAB”) 药物是一种相对较新的革新。单克隆抗体是一种实验室制备的分子, 所述的分子被设计成为能够与特异性的癌症细胞进行接触。单克隆抗体治疗的几个例子包括：利妥昔单抗 (rituximab)——用于慢性淋巴细胞白血病以及非霍奇金氏淋巴瘤；奥吉妥珠单抗 (gemtuzumab) 用于某些类型的急性骨髓性白血病；西妥昔单抗 (cetuximab)——用于脑癌、颈癌以及结肠癌；以及阿仑单抗——用于 T 细胞白血病以及淋巴瘤。尽管有希望作为一种癌症的治疗方式, 但是利用所述的单克隆抗体作为一种单独使用的治疗方式并不能够满足期望。因此, 最常见的情况是利用单克隆抗体对所述的具有高毒性的化学治疗以及放射性治疗进行补充, 用以提高所述的患者存活率。显然的, 仍然需要一种更为有效的药物系统以及施用方案, 用来以一种相对非毒性的以及特异性的方式来进行癌症的治疗。

### 发明内容

[0007] 本发明公开涉及的是一种相对而言无毒性的药物组合物的实施方式, 其中所述的药物组合物中组合了低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (“HDAC 抑制剂” 或者 “HDACi”), 其中所述的低甲基化试剂具体的是一种 DNA 以及组蛋白甲基化作用抑制剂, 用

以为利用单克隆抗体对各种不同的癌症、肉瘤、以及其他的恶性肿瘤所进行的治疗提供一种预先治疗（“诱导治疗”）。所述的组合物的实施方式是将一种低甲基化试剂（例如，克拉屈滨）与一种组蛋白脱乙酰基酶（HDAC）抑制剂（例如，恩替司他，帕比司他，以及伏林司他）进行了组合。所述的低甲基化试剂以及所述的组蛋白脱乙酰基酶（HDAC）抑制剂在用于具有各种不同的施用方式的药剂之中进行了组合，其中所述的各种不同的施用方式包括例如，一种连续的递送系统例如具有至少一个储液器或者具有多个储液器的透皮贴剂，口服，一种固定剂量的口服组合物，静脉内，以及上述施用方式的组合。组合了低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶（HDAC）抑制剂的诱导治疗在利用单克隆抗体所进行的治疗所具有的功效方面提供了一种预料不到的并且戏剧性的增强，其中所述的治疗是对癌症、肉瘤、以及各种不同的其他的恶性肿瘤所进行的治疗。本发明所具有的这些优点以及其他的优点将参照下述的书面说明、权利要求以及后附的附图而被本领域技术人员进行进一步的理解以及感知。

[0008] 附图的简要描述

[0009] 通过下述的详细说明并且结合伴随的附图，将可以容易的理解本发明所具有的实施方式。

[0010] 附图 1 描述的是一个单片贴剂的结构侧视图。

[0011] 附图 2 描述的是一个储液器（“Ravioli”）贴剂的结构侧视图。

[0012] 附图 3 描述的是一个双重储液器贴剂的顶视图。

[0013] 附图 4 描述的是一个四重储液器贴剂的顶视图。

[0014] 附图 5 描述的是克拉屈滨的体外透皮递送的动力学曲线。

[0015] 附图 6 描述的是恩替司他的体外透皮递送的动力学曲线。

[0016] 公开实施方式的详细描述

[0017] 在下文中的详细描述中，参照随后的附图进行了描述，所述的附图构成本发明的一个部分，并且对可以实践本发明的具体实施方式进行了描述。所述的描述可以使用下述的短于“在一种实施方式中”或者“在实施方式中”，上述短语中的每一个都可以指代一个或者多个相同的或者不同的实施方式。除此之外，各种不同的操作方式可以被描述为多个不连续的、依次进行的操作，这对于理解本发明所具有的实施方式而言是有帮助的。然而，所述的描述顺序不应当被解释为暗含着这样的操作方式是依赖于顺序的。应当理解的是，在不背离本发明所具有的范围的条件下，可以使用其他的实施方式并且可以进行结构上的改变或者逻辑上的改变。因此，下文中的详细描述并不意在构成限制。

[0018] 表观遗传学指的是对发生在表型或者基因表达方面的遗传性的改变，这种改变是由除发生在潜在的 DNA 序列之中的变化之外的机制来引发的。这样的改变可能在经历过细胞分裂的过程之后仍然存在，存在于所述的细胞生命的其余周期中并且同样可能持续多代。然而，在所述的有机体所具有的潜在的 DNA 序列之中并没有发生改变；取而代之的，非基因性的因素使得所述的有机体基因以不同的方式来运转或者表达它们自己。

[0019] DNA 的甲基化作用是胞核嘧啶的表观遗传学修饰作用，这种修饰作用对于沉默基因的转录而言是重要的。基因组的甲基化作用类型，在绝大部分的人类肿瘤中发生了深度的改变，而一般情况下所述的类型在成人中是保持稳定的（参见 Smet, C. D. ; 等人（于 2010 年）在 Epigenetics 《表观遗传学》5(3) :206-13 中发表的文章 DNA hypomethylation in

cancer:Epigenetic scars of a neoplastic journey “癌症中的 DNA 低甲基化作用:肿瘤旅程中的表观遗传学创伤”)。除此之外,表观遗传学在 B 细胞恶性肿瘤之中具有一种已经证实的并且重要的作用(参见 Debatin, K. 等人(于 2007 年)在 Cell 《细胞》129(5):853-5 中发表的文章 Chronic lymphocytic leukemia:keeping cell death at bay“慢性淋巴细胞白血病:使细胞死亡不可迫近”;Martin-Subero, J. (于 2006 年)在 Leukemia 《白血病》20(10):1658-60 中发表的文章 Towards defining the lymphoma methylome “定义淋巴瘤甲基化组的接近”)。

[0020] 克拉屈滨,同样也称之为 2CdA,是作为一种 DNA 低甲基化试剂来发挥作用的(参见 Wyczzechowska, D. 等人(于 2003 年)在 Biochem Pharmacol 《生物化学药物》65:219-225 中发表的文章 The effects of cladribine and fludarabine on DNA methylation in K562 cells “克拉屈滨以及氟达拉滨对 K562 细胞中的 DNA 甲基化作用所产生的影响”;Yu, M. K. 等人(于 2006 年)在 Am J Hematol. 《美国血液学杂志》81(11):864-9 中发表的文章 Epigenetics and chronic lymphocytic leukemia “表观遗传学与慢性淋巴细胞白血病”)。更为具体的,克拉屈滨是一种脱氧腺苷类似物,在所述的嘌呤环的 2-位置上存在利用氯对一个氢原子所进行的取代。其他的嘌呤类似物包括氟达拉滨(fludarabine),喷司他丁(pentostatin)以及克罗拉滨(clofarabine)。类似于氟达拉滨,喷司他丁以及克罗拉滨,克拉屈滨是一种嘌呤核苷类似物抗代谢物,其对于淋巴细胞以及单核细胞具有选择性的毒性。已知了其所具有的淋巴毒性作用,已经对克拉屈滨进行了研发,用于进行血液学恶性肿瘤、原发性淋巴恶性肿瘤、以及炎症病症的治疗。当前,克拉屈滨被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于进行毛发细胞白血病的治疗。

[0021] 不同于其他的嘌呤核苷类似物,克拉屈滨在对 DNA 的合成以及修复所产生的干扰方面所具备的能力允许其同时针对休止淋巴细胞以及分化淋巴细胞产生细胞毒性。已知无痛感的淋巴恶性肿瘤的特点在于具有相当比例的细胞是存在于所述的细胞周期的 G0 阶段中,例如,所述的休止阶段,克拉屈滨已经表现出在治疗这样的恶性肿瘤方面所具备的治疗性的希望。

[0022] 在对套细胞淋巴瘤所进行的组合治疗之中,利用克拉屈滨以及利妥昔单抗已经观察到了优秀的临床活性,例如,52%的完全缓解率,在 22 个月的中间期限内具有 80%的完全缓解,其中利妥昔单抗是一种能够作用于所述的蛋白质 CD20 的单克隆抗体(参见 Inwards, D. J. 等人(于 2008 年)在 Cancer 《癌症》113(1):108-16 中发表的文章 Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine(2-CdA)alone(95-80-53)or 2-CdA and rituximab(N0189)in the North Central Cancer Treatment Group “在北方中心癌症治疗组中单独使用克拉屈滨(2-CdA)(95-80-53)或者使用克拉屈滨与利妥昔单抗(N0189)对患有套细胞淋巴瘤的患者所进行治疗所产生的长期结果”)。在另外一项正在进行的研究中,结果表明 60%的完全缓解率,在 25 个月的中间期限内具有 93%的完全缓解(参见 Oregon Health and Science University: Clinical trials——manuscript in preparation)。这个手稿是具有可追溯性的、经过机构审查委员会(IRB)批准的自 1998 年以来对利用克拉屈滨与利妥昔单抗的组合进行治疗的患者所进行的回顾。而且,克拉屈滨与利妥昔单抗所进行的组合可以对慢性淋巴细胞白血病(“CLL”)以及套细胞白血病(“MCL”)进行治疗,正如在 WO 2008/116163

以及 WO 2007/067695 中所公开的,上述文献中的全部内容作为整体被引入到本发明中作为参考。

[0023] 同样在新近发现了克拉屈滨的作用所具有的第二种机制。具体的,克拉屈滨已经表现出能够抑制组蛋白的甲基化作用(参见 Sprugeon, S. 等人(于 2009 年)在 Expert Opin. Investig. Drugs 《药物研究的专家意见》18(8):1169-1181 中发表的文章 Cladribine: not just another purine analogue? “克拉屈滨:不仅仅是另一种嘌呤类似物?”;Epner, E., (于 2010 年)3 月发表的文章 The epigenetics of mantle cell lymphoma 《套细胞淋巴瘤的表观遗传学》,摘要,2010 Mantle Cell Lymphoma Workshop(2010 套细胞淋巴瘤工作室), Lymphoma Research Foundation(淋巴瘤研究基金会))。在下述的方面同样存在着证据:DNA 的甲基化作用与组蛋白的甲基化作用之间是相互关联的,并且对上述两个过程所进行的抑制作用对于对存在于癌症细胞之中的基因沉默进行有效的、永久的逆转而言是必要的(参见 Cedar, H. 等人(于 2009 年)在 Nature Reviews Genetics 《遗传学的自然回顾》10:295-304 中发表的文章 Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms “DNA 的甲基化以及组蛋白的修饰作用之间的相互关联:类型以及范例”)。因此,克拉屈滨是一种低甲基化试剂,其能够同时抑制 DNA 以及组蛋白的甲基化作用。

[0024] 同样已经被表示出的是,组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂加上 DNA 低甲基化作用对于成功的治疗各种不同的癌症以及其他的恶性肿瘤而言可能是附加性质的(参见 Cameron, E. E. 等人(于 1999 年)在 Nat Genet 《自然遗传学》中发表的文章 Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer “在癌症中沉默的基因的重新表达方面去甲基化作用以及组蛋白脱乙酰基酶的抑制作用所产生的协同效果”;Garcia-Manero, G. 等人(于 2006 年)在 Blood 《血液学》11 月 15 日;108(10):3271-9 中发表的文章 Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia “在白血病患者中对 5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷与丙戊酸的组合所进行的 1/2 阶段的研究”)。已经在体外并且在临床试验中对组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDACi)与氮杂胞嘧啶核苷、脱氧氮杂胞嘧啶核苷、以及嘌呤类似物所进行的组合进行了研究,其中所述的临床试验是在各种不同的恶性肿瘤中进行的,特别是在骨髓发育不良(“MDS”)以及急性骨髓性白血病(“AML”)之中(参见 Bouzar A. B. 等人(于 2009 年)在 Br. J. Haematol. 《英国血液学杂志》144(1):41-52 中发表的文章 Valproate synergizes with purine nucleoside analogues to induce apoptosis of B-chronic lymphocytic leukaemia cells “并戊酸盐对嘌呤核苷类似物所起到的协同增效作用,用以诱导 B-慢性淋巴细胞白血病细胞的细胞凋亡”;Gore S. D. 等人(于 2006 年)在 Cancer Res. 《癌症研究》66:6361-9 中发表的文章 Combination DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms “在骨髓瘤的治疗中 DNA 甲基转移酶以及组蛋白脱乙酰基酶的抑制作用的组合”;Soriano A. 等人(于 2007 年)在 Blood 《血液学》110:2302-8 中发表的文章 Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome “5-氮杂胞嘧啶核苷、丙戊酸、以及全反式维甲酸的组合在急性骨髓性白血病以

及脊髓发育不全综合症中所具有的安全性以及临床活性”)。对至少一种组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂伏林司他所进行的另外的研究表明在套细胞淋巴瘤之中周期素 D1 的翻译作用被进行了抑制 (参见 Kawamata, N. 等人 (于 2007 年) 在 Blood 《血液学》110(7) : 2667-73 中发表的文章 Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA ; vorinostat) suppresses translation of cyclin D1 in mantle cell lymphoma cells “辛二酰基苯胺异羟肟酸 (SAHA ; 伏林司他) 对存在于套细胞淋巴瘤细胞之中的周期素 D1 的翻译作用所进行的抑制”)。

[0025] 对所述的克拉屈滨 (2CdA) 以及组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂所进行的最为常见的施用是静脉内的方式。同时进行克拉屈滨 (2CdA) 以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 的连续施用通常而言是最优化的。对于克拉屈滨与其他的表观遗传学药物所进行的连续的递送能够达到最大的功效这一说法既具有科学原理又具有临床学原理 (参见 Huyhn, E. 等人 (于 2009 年) 在 Leukemia & Lymphoma 《白血病 & 淋巴瘤》50(s1) :12-17 中发表的文章 Cladribine in the treatment of hairy cell leukemia: initial and subsequent results “克拉屈滨在对毛发细胞白血病所进行的治疗所具有的初始结果以及随后的结果”)。作为结果, 单独进行或者同时进行克拉屈滨 (2CdA) 以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 的施用通常需要重复周期的 5-6 天的长的住院时间。周期可以频繁到每月一次共持续 6-8 个月, 这取决于处方所规定的治疗方案以及患者的健康状况。为了克服长的住院时间所带来的成本以及不便利性, 一种新近研发的实施方式预期提供一种连续递送的系统, 例如经由一种透皮贴剂的方式。除此之外, 通过连续的灌输表观遗传学药物能够以最优化的方式实现治疗功效以及对在癌症中沉默的基因进行永久性的逆转, 其中所述的表观遗传学药物能够作用于组蛋白的甲基化作用, DNA 的甲基化作用, 以及组蛋白的乙酰基化作用。

#### [0026] 透皮装置结构的选择

[0027] 在进行单克隆抗体的治疗之前对克拉屈滨 (2CdA) 以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 所进行的透皮递送是有吸引力的, 因为它能够提供药物的连续施用, 而不会将所述的患者限制在医院内或者使所述的患者固定不动来进行药物的静脉内递送。一般而言, 一种透皮贴剂所具有的主要的部分有: 一个衬垫, 用以在储存过程中对所述的贴剂进行保护——在使用之前去除所述的衬垫; 一种存在于溶液之中的组合物或者药物, 其中所述的组合物或者药物能够与所述的释放衬垫进行直接的接触; 一种粘合剂用于将所述贴剂的各个部分粘合在一起并且将所述的贴剂粘合在所述的皮肤之上; 一个膜, 用以控制所述的药物从一个储液器和 / 或多层贴剂中进行释放; 以及一个背衬, 用以将所述的贴剂与外界的环境进行隔离。所述的透皮贴剂的结构选择的实施方式包括, 但不限于, 下述的例子。

[0028] 一个单片的 (药物存在于粘合剂之中) 贴剂 (1) (附图 1) 包括一个释放衬垫 (10); 一个皮肤接触粘合基质 (12), 其中在所述的粘合基质中含有例如, 所述的药物, 药物增溶剂, 皮肤渗透促进剂, 皮肤抗刺激试剂, 结晶作用抑制剂; (“透皮组合物”); 以及一个咬合性的背衬膜 (14)。在任何的情形下, 同样可以通过各种不同形式的皮肤预处理对所述的透皮组合物所具有的渗透性进行增强, 其中所述的预处理方式例如是微针气孔 (poration), 刮除角质层, 声波降解法, 激光处理法, 离子电渗疗法, 诱导组合物极性的改变, 以及当被暴露在空气中时能够引起贴剂变暖的放热反应。另外一种实施方式, (未示出), 是一种多层

的透皮贴剂,所述的透皮贴剂具有多个层层覆盖的存在于粘合剂中的药物的基质,其中每一个层是例如通过一种膜或者热密封的方式与其他的层分离开来的。在一种多层的透皮贴剂之中,每一个基质层都负责进行一种透皮组合物的释放。

[0029] 另外一种实施方式是作为一种储液器贴剂 (“Ravioli 贴剂”) (2) 在附图 2 中被表示出来的,其中在所述的储液器贴剂 (2) 中包括一个释放衬垫 (10),一种皮肤接触粘合剂 (16),咬合性的背衬膜 (14) 以及一种药物渗透膜 (18),其中所述的药物渗透膜 (18) 与储液器进行了流动性的结合并且形成了所述的储液器 (20) 中的一个部分并且含有所述的透皮组合物,其中所述的药物渗透膜 (18) 控制着所述的透皮组合物从所述的储液器 (20) 中的释放。一种药物渗透膜 (18) 的例子包括 9% 的乙烯 - 醋酸乙烯共聚物 (EVA),一种速率控制膜,或者微孔膜。所述的微孔膜可以具有孔,所述的孔所具有的直径存在于大约 0.05 微米至大约 10 微米 (um) 的范围之内,优选的存在于大约 0.1 微米至大约 6.0 微米的范围之内。

[0030] 附图 3 描述的是一个双重储液器贴剂 (3) 的一种实施方式的顶视图,其中所述的贴剂 (3) 具有一种循环的结构,具有一个释放衬垫 (10),两个储液器——储液器 A (22) 以及储液器 B (24),以及一个热密封 (26),所述的热密封 (26) 是一种永久性的膜密封并且所述的咬合性的背衬能够为所述的储液器提供必要的封闭并且提供两者的分离。在另外的实施方式中,一种双重储液器贴剂 (3) 可以具有被安排成为具有一种直角构型或者同心圆构型的储液器 (22 以及 24)。可以以一种期望得到的储液器构型来形成所述的储液器,这依据的是所述的药物类型以及要达到期望的剂量比例所需要的药物剂量,其中所述的储液器具有不同的容量。

[0031] 在另外一种实施方式中,附图 4 描述的是一个四重储液器贴剂 (4) 的顶视图,用于同时进行四种透皮组合物的透皮递送,所述的贴剂 (4) 具有一个释放衬垫 (10),四个储液器——储液器 A (28),储液器 B (30),储液器 C (32) 以及储液器 D (34),以及一个热密封 (26)。

[0032] 在另外一种实施方式中 (未示出) 所述的贴剂可以具有一个咬合性的背衬 (14),正如在附图 1 以及 2 中所表示出的,所述的背衬 (14) 沿附图 2-4 中所表示出的储液器进行延伸并且超过了所述的储液器的边界几厘米。沿所述的储液器进行延伸的所述的咬合性的背衬 (14) 的目的在于确保所述的贴剂在一段延长的时间段内与皮肤进行贴合,这在例如一种 1 至 5 天的贴剂中可能是必要的,正如下文中所描述的。

[0033] 对克拉屈滨 (2CdA) 以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 所进行的可行性研究

[0034] 通过使用所述的弗兰兹细胞方法 (Franz Cell Method) 来进行克拉屈滨以及组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂的透皮递送的可行性研究。所述的正在进行的研究所具有的范围是确定克拉屈滨以及多种组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂所具有的被动透皮扩散速率 (被动灌注),其中所述的克拉屈滨以及多种组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂用来建立连续的透皮递送以进行诱导治疗。

[0035] 依照这样的背景,皮肤是由三个主要的层所构成的:外在的角质层,在其下的有活力的表皮层以及紧邻其的真皮层。在透皮的药物递送之中所述的透皮组合物必须与所述的皮肤角质层进行紧密的接触,从而为所述的分子提供从所述的透皮组合物中进入到所述的角质层之内的通道,其中在所述的透皮组合物中携带着所述的药物或者扩散分子。所述的扩散分子必须克服所述的扩散阻力,所述的扩散阻力是由所述的贴剂膜以及存在于所述的

透皮组合物以及所述的角质层之间的隔离物所具有的热力学所产生的。扩散作用同样受到所述的分子所具有的大小以及所述的辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 的管控,其中所述的辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 表示的是当两种介质之间进行了紧密的接触时,分子从一种介质转移到另外一种介质中的“能力”。所述的辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 的数值越高,所述的分子具有的亲脂性更强。

[0036] 那些具有存在于 1-3 的范围之内的辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 对数值的分子,是最有利于将所述的皮肤与弱亲水性基质进行隔离的,其中所述的弱亲水性基质例如是水凝胶。具有大于 3 这样的较高数值的辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 对数值的分子在通常情况下将表现出更为缓慢的透皮速率,这是由于它们所具有的溶解性在所述的亲水性表皮层内发生了急剧的降低。从另一方面来看,具有小于 1 这样的非常低的辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 对数值的分子,例如极性分子或者离子化的分子,在实际操作中在所述的角质层内是不溶性的,并且因此,它们将所述的皮肤与任何基质所进行的隔离可以预料将是非常低的,这导致了一种非常低的透皮通量。然而,对存在于所述角质层之中的极性分子所具有的溶解性进行增强是可能的,这是通过使用这样的物质来实现的,所述的物质能够改变所述的角质层所具有的结构,这种结构的改变是通过下述的方式来实现的:使所述的角质层所具有的紧密的脂溶性结构打开从而允许极性分子在不经受太大的阻抗的情况下流过。

[0037] 试验工作

[0038] 进行一项三阶段的研究。首先对克拉屈滨以及所述的组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂,恩替司他 (entinostat),进行测试。克拉屈滨所具有的辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 对数值大于 0 但小于 1,恩替司他所具有的辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 对数值等于 2。所述的克拉屈滨的靶向系统性透皮剂量被设定为 1-2 毫克/天。所述的恩替司他的靶向系统性透皮剂量被设定为 2-3 毫克/天。

[0039] 利用大约为 2% 浓度的增稠剂与克拉屈滨进行混合,用以对所述的克拉屈滨组合物进行增稠,其中所述的增稠剂包括一种纤维素组分。在恩替司他的情形中重复上述操作。用于触变型组合物中的增稠剂存在于大约 1% 至大约 5% 的范围之内。其他的增稠剂可以包括羟甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟乙基纤维素聚丙烯酸,和/或,羧甲基纤维素钠。将克拉屈滨以及恩替司他混合在乙醇/水以及其他的基于乙醇的溶液之中直至它们发生了完全的溶解并且在此之后向其中添加所述的羟甲基纤维素并且对所述的溶液进行混合直至其变成一种均匀的触变型混合物。

[0040] 所有的测试都是于 32 摄氏度之下在一个培养器内完成的。所使用的多孔膜具有一个 6.0 微米直径的孔,所述的孔在所述的膜中均匀的相互间隔开来。对下述的液体系统进行了测试并且提供了在储液器-贴剂结构中使用的样本实施方式,其中所述的液体系统含有克拉屈滨或者恩替司他,所述的系统是处于饱和浓度之下的:

[0041] 实施例 1

[0042] 恩替司他 50 毫克

[0043] 乙醇 1 毫升

[0044] 水 0.5 毫升

[0045] 羟甲基纤维 15 毫克

[0046] 实施例 2

|        |       |         |
|--------|-------|---------|
| [0047] | 克拉屈滨  | 23.9 毫克 |
| [0048] | 乙醇    | 0.5 毫升  |
| [0049] | 水     | 0.5 毫升  |
| [0050] | 羟甲基纤维 | 10 毫克   |

[0051] 其次,进行另外的体外测试,用以确定某些皮肤渗透作用促进剂的使用在所述的透皮通量方面所产生的效果,其中使用了两种促进剂:二甲基亚砷(“DMSO”)以及油酸。

[0052] 实施例 3

|        |       |         |
|--------|-------|---------|
| [0053] | 克拉屈滨  | 23.9 毫克 |
| [0054] | 乙醇    | 0.7 毫升  |
| [0055] | 水     | 0.7 毫升  |
| [0056] | 羟甲基纤维 | 10 毫克   |

[0057] 实施例 4

|        |             |         |
|--------|-------------|---------|
| [0058] | 克拉屈滨        | 19.4 毫克 |
| [0059] | 乙醇          | 0.5 毫升  |
| [0060] | 二甲基亚砷(DMSO) | 0.5 毫升  |
| [0061] | 羟甲基纤维       | 10 毫克   |

[0062] 再次,通过所述的弗兰兹细胞扩散方法(Franz Cell diffusion method)对体外的透皮通量进行测试,其中使用到的是人类尸体表皮层。利用一种 0.6 微米的微孔膜构建所述的储液器贴剂并且将含有饱和浓度水平的克拉屈滨或者恩替司他的透皮组合物放置在所述的储液器的内部并且进行热密封。切割出圆片状的人类尸体皮肤。将所述的贴剂放置在所述的皮肤顶端并且装载(mounted in)于所述的弗兰兹细胞之中,其中所述的装载是在所述细胞的供体间隔与所述的受体间隔之间进行的。利用一个能够旋紧收缩的夹钳将所述的两个间隔紧系在一起。将所述的细胞于 32 摄氏度之下放置在一个培养器之中并且对在所述的弗兰兹细胞中接收到的所述的磷酸盐缓冲盐水(“PBS”)所含有的克拉屈滨或者恩替司他的浓度进行测量,其中所述的克拉屈滨或者恩替司他是在 24 小时的时间段内流过所述的人类尸体表皮层的。

[0063] 按照时间的函数对所述的透皮通量的结果进行了绘图(附图 5,6)。正如在附图 5 中所述的图表所表示出的,克拉屈滨所具有的最优化的透皮通量为 170 微克/平方厘米/天,这是通过所述的含有克拉屈滨的贴剂来获得的,其中所述的克拉屈滨是以饱和的水平存在于乙醇/二甲基亚砷(DMSO)(50/50)之中的。经过了 10 小时的延迟时间之后,所述的克拉屈滨的透皮递送仍然被得以维持。正如在附图 6 中所表示出的,恩替司他所具有的最优化的透皮通量为 29 微克/平方厘米/天,这是通过所述的含有恩替司他的贴剂来获得的,其中所述的恩替司他是以饱和的水平存在于乙醇/水(2/1)之中的;经过了 3 小时的延迟时间之后所述的透皮递送仍然被得以维持。

[0064] 所述的组合物所具有的各种不同的剂型,能够允许进行透皮贴剂的使用。下文中的是用于一种透皮贴剂的递送系统的被提议的剂型的例子。

[0065] 实施例 #5

|        |                      |
|--------|----------------------|
| [0066] | 克拉屈滨或者组蛋白脱乙酰 1-20 毫克 |
| [0067] | 基酶抑制剂(HDACi)         |

- [0068] 硅粘合剂 80-99 毫克 (Bio PSA 7-3402)  
[0069] 聚乙烯吡咯烷酮 (“PVP”) 1-10 毫克 (结晶作用抑制剂)  
[0070] 实施例 #6  
[0071]

克拉屈滨或者组蛋白脱

乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 1-40 毫克

Duro-Tak 87-2677 60-99 毫克 (以及其他任意的丙烯酸粘合剂)

聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 1-10 毫克

油酸 (促进剂) 1-10 毫克 (或者任意其他的促进剂)

1,2 丙二醇 10-20 毫克 (药物增溶剂)

(另外的增溶剂例如乙二醇或者聚乙二醇是可以被使用的)

[0072] 实施例 #7

[0073]

克拉屈滨或者组蛋白脱

乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 1-40 毫克

聚异丁烯 (PIB) 60-99 毫克

聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 1-10 毫克

油酸 (促进剂) 1-10 毫克

1,2 丙二醇 (药物增溶剂) 10-20 毫克

[0074] 同样可以利用任意其他的橡胶或者丙烯酸杂交粘合剂对上文中在实施例 7 中所述的聚异丁烯 (PIB) 进行替代。

[0075] 根据这样的结果,在所述的单一储液器或者多个储液器的贴剂结构中,所述的透皮组合物可以是一种基于单一药物的组合物,其中所述的单一药物可以是一种低甲基化试剂或者是一种组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂。在其他的实施方式中,所述的低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂可以被进行混合从而形成一种混合物。在一种实施方式中,一种双重储液器的贴剂 (3) 可以含有,例如,在第一个储液器 (22) 内含有克拉屈滨并且在第二个储液器 (24) 内含有恩替司他。在另外一种实施方式中,一种单一储液器的贴剂 (2) 可以含有,例如,在单一的储液器 (20) 内含有克拉屈滨以及恩替司他。

[0076] 在另外一种实施方式中,可以使用多种低甲基化药物以及多种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi)。当使用如附图 3 或者 4 中所示的一种多重储液器的贴剂时,可以添加其他的药物试剂用以增强所述的克拉屈滨以及所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 在单独使用或者在组合使用时所具有的性能。在另外一种实施方式中,当使用的是如附图 1 中

所示的药物存在于粘合剂之中 (drug-in-adhesive) 的单片贴剂时, 可以使用到两种单独的贴剂——一个带有低甲基化试剂并且另外一个带有组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi)。

[0077] 在下文中的表格内概括的是所预测到的来自于饱和的水溶液之中的克拉屈滨以及某些组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 所具有的透皮剂量。

[0078]

| 药物   | 分子量   | 辛醇-水分配系数 ( $K_{ow}$ ) 对数值 | 渗透系数 ( $K_p$ ) (厘米/小时) | 水溶性 (毫克/毫升) | 透皮剂量 (毫克/100 平方厘米/24 小时) |
|------|-------|---------------------------|------------------------|-------------|--------------------------|
| 克拉屈滨 | 285.7 | 0.8                       | 0.000133               | 3.1         | 1.3                      |
| 罗米地辛 | 540.7 | 2.2                       | 0.000042               | 0.005       | 0.003                    |
| 恩替司他 | 376.4 | 2.0                       | 0.000258               | 1.7         | 2.2                      |
| 帕比司他 | 349.4 | 3.0                       | 0.00169                | 0.017       | 0.126                    |

[0079] 使用一种程序来计算真皮层的渗透系数  $K_p$ , 水溶性以及透皮剂量, 其中所述的程序是由美国环境保护局以及 Syracuse 研究公司进行开发的。

[0080] 在一种实施方式中, 提供给所述的个体的每一种所述药物的被递送的剂量是可以进行改变的, 这种改变依据的是各种不同的因素, 包括一种确定的安全并且治疗有效的剂量, 以及所述的患者的体重, 年龄, 健康, 等等。每一种所述的被进行递送的药物所具有的有效剂量因此取决于所进行治疗的特定的个体。一种“有效的剂量”可以被认为是能够产生所期望的作用的最低剂量 (参见 W. K. Rasheed 等人 (于 2007 年) 在 Expert Op. Invest. Drugs 《药物研究的专家意见》16(5):659-78 中发表的文章 Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy “在癌症治疗中的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂”)。

[0081] 可以利用 DNA 以及组蛋白低甲基化试剂与一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 一同进行使用用以对患者进行治疗, 所述的治疗是作为一个或者多个单克隆抗体治疗周期的诱导治疗, 用于对一种具体的癌症、肉瘤和 / 或其他的恶性肿瘤进行治疗, 其中所述的单克隆对于所述的靶向癌症、肉瘤、和 / 或恶性肿瘤而言是具有特异性的。按照所述的单克隆抗体治疗周期的需要, 可以对所述的诱导治疗的施用以及持续时间进行调整。在一种实施方式中, 一种适合的单克隆抗体周期的持续时间可以是 20-30 天, 例如为 28 天。在一项治疗方案之中, 可能会执行十次单克隆抗体的周期。在另外一项治疗方案之中, 可能会执行四至六次单克隆抗体的周期。

[0082] 目前, 克拉屈滨是唯一已知的能够同时对 DNA 的甲基化作用以及组蛋白的甲基化作用产生抑制的分子。伴随着其他的低甲基化试剂的发现, 它们可以被用来对存在于本发明中所描述的制剂之中的克拉屈滨进行替代。

[0083] 1-天的贴剂 (1-day patch)

[0084] 可以在一种双重区域的透皮贴剂或者多重储液器的透皮贴剂内进行有效剂量的低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 的递送, 其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨并且所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 例如是恩替司他; , 其中所述

的克拉屈滨所具有的浓度为大约 5 至大约 15 毫克 / 平方米并且恩替司他所具有的浓度为大约 10 至大约 20 毫克 / 平方米。在这样的剂量之下所述的透皮贴剂可以包括一种“1- 天贴剂”并且可以在 5-7 天的时间内进行每天的施用,之后进行所述的单克隆抗体的治疗周期。在另外一种 1- 天贴剂的实施方式中,所述的克拉屈滨所具有的浓度为大约 5 至大约 15 毫克 / 平方米并且所述的组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂,罗米地辛或者帕比司他,可以以大约 10 至大约 20 毫克 / 平方米的相同浓度对恩替司他进行替代。

[0085] 5- 天的贴剂 (5-day patch)

[0086] 可以在一种双重区域的透皮贴剂或者多重储液器的透皮性的 5- 天贴剂内进行有效剂量的低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 的递送,其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨并且所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 例如是恩替司他;其中所述的克拉屈滨所具有的浓度为大约 20 至大约 100 毫克 / 平方米并且恩替司他所具有的浓度为大约 40 至大约 80 毫克 / 平方米。在这样的剂量之下所述的透皮贴剂被进行一次施用并且在 5 天之后被除去,之后进行所述的单克隆抗体的治疗周期。在另外一种所述的 5- 天贴剂的实施方式中,所述的克拉屈滨所具有的浓度为大约 20 至大约 100 毫克 / 平方米并且所述的组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂,罗米地辛或者帕比司他,可以以大约 40 至大约 80 毫克 / 平方米的相同浓度对恩替司他进行替代。

[0087] 静脉内

[0088] 在另外一种实施方式中,一种有效剂量的低甲基化试剂以及一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 例如罗米地辛可以通过静脉内 (“iv”) 的方式被进行递送,其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨;其中所述的克拉屈滨所具有的浓度为大约 2 至大约 5 毫克 / 平方米并且所述的罗米地辛所具有的浓度为大约 8 至大约 20 毫克 / 平方米。可以预期到的是对于本发明中所描述的每一次静脉内 (IV) 施用而言,所述的低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 可以被进行单独的施用或者作为一种混合液的形式被进行施用。在这种剂量之下,所述的静脉内 (IV) 诱导治疗可以以每天施用一次的频率进行五天的施用,在此之后进行所述的单克隆抗体的治疗周期。

[0089] 在另外一种实施方式中,一种有效剂量的低甲基化试剂以及一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 例如丙戊酸可以通过静脉内的方式被进行递送,其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨;其中所述的克拉屈滨所具有的浓度为大约 2 至大约 5 毫克 / 平方米并且所述的丙戊酸所具有的浓度为大约 250 至大约 1000 毫克。在这种剂量之下,所述的静脉内 (IV) 诱导治疗可以以每天施用一次的频率进行五天的施用,在此之后进行所述的单克隆抗体的治疗周期。

[0090] 在另外一种实施方式中,一种有效剂量的低甲基化试剂以及一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 例如 belinostat 可以通过静脉内的方式被进行递送,其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨;其中所述的克拉屈滨所具有的浓度为大约 2 至大约 5 毫克 / 平方米并且所述的 belinostat 所具有的浓度为大约 500 至大约 1200 毫克 / 平方米。在这种剂量之下,所述的静脉内 (IV) 诱导治疗可以以每天施用一次的频率进行五天的施用,在此之后进行所述的单克隆抗体的治疗周期。

[0091] 口服组合物

[0092] 在另外一种实施方式中,一种有效剂量的低甲基化试剂以及一种组蛋白脱乙酰基

酶抑制剂 (HDACi) 例如伏林司他可以以以一种口服组合物的方式被进行递送, 其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨; 其中在所述的口服组合物之中包括具有的浓度为大约 5 至大约 20 毫克 / 平方米的克拉屈滨以及具有的浓度为大约 200 至大约 400 毫克的伏林司他。可以预期到的是对于本发明中所描述的每一次口服施用而言, 所述的低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 可以被进行单独的施用或者作为一种组合的口服剂量的形式被进行施用, 例如, 一种固定剂量的组合物 (“FDC”)。固定剂量的组合物 (FDC) 指的是这样的一种制剂: 所述的制剂中含有两种或者多种活性成分, 所述的活性成分被组合在一种单一的剂量形式之中, 其中所述的活性成分例如但不局限于为所述的低甲基化试剂以及一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi); 可以使用存在于本发明中所设定的参数的范围内的不同剂量的制品。在这样的固定剂量的组合物 (FDC) 之中, 所述的诱导治疗可以通过口服的形式每天进行一次施用并持续五天的时间, 在此之后进行所述的单克隆抗体的治疗周期。

[0093] 在另外一种实施方式中, 一种有效剂量的低甲基化试剂以及一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 例如丙戊酸可以以以一种口服组合物的方式被进行递送, 其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨; 其中在所述的口服组合物之中包括具有的浓度为大约 5 至大约 20 毫克 / 平方米的克拉屈滨以及具有的浓度为大约 250 至大约 500 毫克的丙戊酸。在利用这种药物的组合 (FDC) 所进行的诱导治疗中, 口服的丙戊酸可以以每天三次的水平进行五天的施用并且克拉屈滨可以以每天一次的水平进行五天的施用, 在此之后进行所述的必要的单克隆抗体的治疗周期。

[0094] 在另外一种实施方式中, 一种有效剂量的低甲基化试剂以及一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 例如恩替司他可以以以一种口服组合物的方式被进行递送, 其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨; 其中在所述的口服组合物之中包括具有的浓度为大约 5 至大约 20 毫克 / 平方米的克拉屈滨以及具有的浓度为大约 5 至大约 10 毫克的恩替司他酸。在这种形式以及这种剂量之下, 所述的诱导治疗可以通过口服的方式以每天一次的水平进行五天的施用, 在此之后进行所述的单克隆抗体的治疗周期。

[0095] 在另外一种实施方式中, 一种有效剂量的低甲基化试剂以及一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 (HDACi) 例如帕比司他可以以以一种口服组合物的方式被进行递送, 其中所述的低甲基化试剂例如是克拉屈滨; 其中在所述的口服组合物之中包括具有的浓度为大约 5 至大约 20 毫克 / 平方米的克拉屈滨以及具有的浓度为大约 10 至大约 20 毫克的帕比司他。在这种固定剂量的药物组合 (FDC) 之下, 所述的诱导治疗可以通过口服的方式以每天一次的水平进行五天的施用, 在此之后进行所述的单克隆抗体的治疗周期。

[0096] 下述的表格概括的是本发明所具有的实施方式中使用到的剂量的组合

[0097]

| 递送方式     | 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂  | 施用方案     | 低甲基化试剂        | 施用方案     |
|----------|--------------|----------|---------------|----------|
|          | 罗米地辛         |          | 克拉屈滨          |          |
| 1-天贴片    | 10-20 毫克/平方米 | 每日 x 5 天 | 5-15 毫克/平方米   | 每日 x 5 天 |
| 5-天贴片    | 40-80 毫克/平方米 | 每 5 天一次  | 20-100 毫克/平方米 | 每 5 天一次  |
| 静脉内 (IV) | 8-20 毫克/平方米  | 每日 x 5 天 | 2-5 毫克/平方米    | 每日 x 5 天 |
|          |              |          |               |          |
|          |              |          |               |          |
|          | 伏林司他         |          | 克拉屈滨          |          |
| 口服       | 200-400 毫克   | 每日 x 5 天 | 5-20 毫克/平方米   | 每日 x 5 天 |
|          |              |          |               |          |
|          |              |          |               |          |
|          | 丙戊酸          |          | 克拉屈滨          |          |
| 口服       | 250-500 毫克   | 口服 3 次/天 | 5-20 毫克/平方米   | 每日 x 5 天 |
| 静脉内 (IV) | 500-1000 毫克  | 每日 x 5 天 | 2-5 毫克/平方米    | 每日 x 5 天 |
|          |              |          |               |          |
|          |              |          |               |          |
|          | 恩替司他         |          | 克拉屈滨          |          |
| 1-天贴片    | 10-20 毫克/平方米 | 每日 x 5 天 | 5-15 毫克/平方米   | 每日 x 5 天 |
| 5-天贴片    | 40-80 毫克/平方米 | 每 5 天一次  | 20-100 毫克/平方米 | 每 5 天一次  |

[0098]

|          |                     |          |                   |          |
|----------|---------------------|----------|-------------------|----------|
| 口服       | 5-10 毫克             | 每日 x 5 天 | 5-20 毫克/<br>平方米   | 每日 x 5 天 |
|          |                     |          |                   |          |
|          | Belinostat          |          | 克拉屈滨              |          |
| 静脉内 (IV) | 500-1200 毫克/<br>平方米 | 每日 x 5 天 | 2-5 毫克/<br>平方米    | 每日 x 5 天 |
|          |                     |          |                   |          |
|          | 帕比司他                |          | 克拉屈滨              |          |
| 1-天贴片    | 10-20 毫克/平<br>方米    | 每日 x 5 天 | 5-15 毫克/<br>平方米   | 每日 x 5 天 |
| 5-天贴片    | 40-80 毫克/平<br>方米    | 每 5 天一次  | 20-100 毫<br>克/平方米 | 每 5 天一次  |
| 口服       | 10-20 毫克            | 每日 x 5 天 | 5-20 毫克/<br>平方米   | 每日 x 5 天 |
|          |                     |          |                   |          |

[0099] 克拉屈滨是一种方便利用的用于进行局部施用、口服施用以及静脉内 (IV) 施用的制剂。罗米地辛是一种方便利用的用于进行局部施用以及静脉内施用的制剂。伏林司他是一种方便利用的用于进行口服施用的制剂。丙戊酸是一种方便利用的用于进行口服施用以及静脉内 (IV) 施用的制剂。恩替司他是一种方便利用的用于进行局部施用以及口服施用的制剂。Belinostat 是一种方便利用的用于进行静脉内施用的制剂。帕比司他是一种方便利用的用于进行局部施用以及口服施用的制剂。

[0100] 所提供的低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂的组合仅仅是描述性的。本领域普通技术人员可以看到能够建立其他的低甲基化试剂以及组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂的组合,用以满足一种个体和 / 或治疗方案的需求。除此之外,可以通过涵盖一种或者多种其他的药物的治疗方案的方式对上文中所描述的诱导治疗进行进一步的促进,其中所述的其他药物例如是一种蛋白酶抑制剂,例如硼替佐米 (bortezomib),以及一种 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白) 抑制剂。

[0101] 当在本发明中被进行使用时,所述的术语“施用”和 / 或“被施用的”包括,例如,局部施用,透皮施用,肠胃外施用,阴道内施用,直肠内施用,眼内施用,透黏膜施用,鼻内施用,以及静脉内施用。所述的术语“局部施用”涵盖着真皮内递送。所述的术语“透皮施用”涵盖着经由通道进入皮肤的全身性递送。当在本发明中被进行使用时所述的术语“肠胃外施用”包括,例如,皮下注射,静脉内、肌肉内、脑池内注射,或者输液技术。“静脉内”意味着真皮内、肌肉内、乳腺内、腹膜内、鞘内、眼球后、和 / 或肺内注射。当在本发明中被进行使用时所述的术语“药物学可接受性的载体”包括任意的以及全部的溶剂,分散介质,涂覆剂,抗菌试剂以及抗真菌试剂,等渗试剂和吸收阻滞剂以及类似的载体。这样的介质以及试剂在药物活性物质中的应用是本领域所熟知的。

[0102] 一种透皮组合物可以被配制成为一种霜剂、药膏、润肤剂、泡沫、洗液、液体喷雾、胶原制品、凝胶、半固态凝胶、或者油膏的形式。在一些实施方式中,所述的透皮组合物可以被用来“作为”一种透气性膜或者被灌注在一种透气性膜之上,其中所述的透气性膜例如是聚亚安酯或者是无纺布材料或者是一种真皮贴剂,或者是皮肤贴剂。在其他的实施方式中所述的透皮组合物与某种物质进行了组合,其中所述的物质能够增强所述的药物渗透至皮肤的能力,这种增强是通过药物的增溶作用和 / 或对所述皮肤的生物学结构进行影响的方式来实现的,其中所述的对生物学结构进行的影响指的是开放了所述的透皮通道。典型的渗透作用促进剂是,例如,豆蔻酸异丙酯,油醇,油酸,月桂酸,棕榈酸异丙酯,脂肪酸酯,二甲基亚砷 (DMSO)。

[0103] 在本发明所具有的实施方式中所述的组合物可以包括酸组分或者碱组分。当在本发明中被进行使用时,所述的术语“组分”意在包括那些天然存在的化合物以及被识别出来的分子以及那些被配制成为例如但不局限于药物学可接受性的盐,酯,以及上述的组合。例如,当存在一种酸性的取代基时,例如  $-COOH$ ,可以预期到所述的铵盐、钠盐、钾盐、钙盐以及类似的盐类能够成为施用给一个生物学宿主的可能的实施方式。当存在一种碱性的基团例如氨基或者一种碱性的异芳基自由基时,例如吡啶基,则可以预期到的是一种酸式盐能够成为施用给一个生物学宿主的可能的形式,其中所述的酸式盐例如是盐酸盐,氢溴酸盐,醋酸盐,顺丁烯二酸盐,棕榈酸盐,磷酸盐,甲烷磺酸盐,邻甲苯磺酸盐,以及类似的酸式盐。

[0104] 与之相类似的,当存在一种酸性基团时,则可以预期到的是所述化合物的药物学可接受性的酯类,例如甲酯,叔丁酯,新戊酰氧基甲酯,琥珀酰基酯,以及类似的酯类,能够成为所述的化合物的可能的形式;这样的酯类是本领域已知的用于修饰溶解性和 / 或水解特征的,被用来作为持续释放的制剂或者前体药物制剂。除此之外,某些组分可以与水或者常见的有机溶剂形成溶剂化物。可以预期到这样的溶剂化物同样属于本发明所具有的一个部分。

[0105] 水性的悬浮液中可以含有所述的组分或者活性化合物,它们是存在于赋形剂的混合液之中的,其中所述的赋形剂适合用于进行所述的水性悬浮液的制备。这样的赋形剂是悬浮试剂,例如羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,褐藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,黄芪胶以及阿拉伯树胶;分散剂或者润湿剂可以是一种天然存在的磷脂,例如是卵磷脂,或者是一种环氧烷烃与脂肪酸形成的缩合产物,例如是聚氧乙烯硬脂酸酯,或者是环氧乙烷与长链脂肪醇形成的缩合产物,例如是十七乙烯氧基鲸蜡醇,或者是环氧乙烷与部分酯类形成的缩合产物,其中所述的酯类来自于脂肪酸以及己糖醇例如是聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或者是环氧乙烷与部分酯类形成的缩合产物,其中所述的酯类来自于脂肪酸以及己糖醇酸酐,例如是聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯。所述的水性悬浮液中同样可以含有一种或者多种的防腐剂,例如苯甲酸乙酯,或者苯甲酸正丙酯,邻羟基苯甲酸酯,一种或者多种着色剂,以及一种或者多种试剂,例如蔗糖。

[0106] 油性的悬浮液可以通过下述的方式来进行配制:将所述的组分悬浮在一种植物油之中,例如花生油,橄榄油,芝麻油或者椰子油,或者悬浮在一种矿物质油之中或者悬浮在一种载体例如液体石蜡之中。所述的油性悬浮液中可以含有一种增稠试剂,例如是蜂蜡,硬石蜡或者是乙酰基醇。其他的增稠剂可以包括羟甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟乙基纤维素聚丙烯酸,和 / 或羧甲基纤维素钠。

[0107] 分散性的粉末以及颗粒适合进行一种水性悬浮液的制备,所述的制备是通过下述的方式来实现的:添加水从而提供所述的活性组合物与一种分散剂或者润湿剂、悬浮剂以及一种或者多种防腐剂的混合液。适合的分散剂或者润湿剂以及悬浮剂是上文中已经提及的那些方法中所列举到的。

[0108] 所述的化合物所具有的一种实施方式同样可以是一种水包油的乳液的形式。所述的油相可以是一种植物油,例如是橄榄油或者花生油,或者是一种矿物油,例如是液体石蜡或者是这些的混合物。适合的乳化剂可以是天然存在的胶体,例如是阿拉伯树胶或者是黄芪胶,天然存在的磷脂,例如是大豆卵磷脂,以及来自于脂肪酸和己糖醇酸酐的酯类或者部分酯类,例如是山梨聚糖单油酸酯,以及由所述的部分酯类与环氧乙烷所形成的缩合产物,例如是聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯。

[0109] 所述的化合物所具有的一种实施方式同样可以是一种用于进行所述组合物的直肠内施用的栓剂形式。这样的组合物可以通过例如下述的方式来制备得到:将所述的组合物与一种适宜的非刺激性赋形剂进行混合,其中所述的赋形剂在正常温度下是一种固体但是在所述的直肠温度下是一种液体并且将因此在直肠内融化从而释放所述的药物。这样的材料例如是可可黄油以及聚乙二醇。

[0110] 可以用来有效的实践本发明的所述组合物的制剂可以被制备成为用于储存的形式,所述的形式是通过将具有期望纯度的所选定的组合物与任选的生理学药理学可接受性的载体、赋形剂、或者稳定剂进行混合的方式来制备的,从而获得一种冻干饼的形式或者一种水溶液(参见 Remington's Pharmaceutical Sciences 《雷明顿药物科学》第 18 版, A. R. Gennaro 编著, Mack 出版公司(1990 年))。

[0111] 所述组合物所具有的实施方式可以是无菌的。这可以通过下述的方式来实现:在进行冻干以及重新调用之前或者之后,使其经由无菌过滤膜进行过滤。通常情况下用于进行肠胃外施用的所述组合物所具有的一种实施方式将被以冻干的形式或者溶液的形式来进行储存。

[0112] 所述的组合物所具有的实施方式可以被放置在一种带有无菌的接入端口的容器内,例如,一种静脉内溶液袋或者溶液管,其具有一个可以被皮下注射针头刺穿的阻塞器。所述组合物所具有的施用途径与已知的方法相符合,例如,局部施用,或者通过持续释放系统或 imtreeation 装置来进行施用。

[0113] 持续释放的制品的适合的例子包括以成型物体的形式存在的半渗透性聚合物基质,例如,膜,或者微胶囊。持续释放的基质包括聚酯,水凝胶,聚交酯(参见美国专利 No. 3773919, EP58481), L- 谷氨酸与  $\gamma$  乙基-L- 谷氨酸盐所形成的共聚物(参见 Sidman 等人(于 1983 年)在 Biopolymers 《生物聚合物》22 :547-556 中发表的文章),聚(2- 羟乙基- 异丁烯酸盐)(参见 Langer 等人(于 1981 年)在 J. Biomed. Mater. Res. 《生物化学材料研究杂志》15 :167-277 中发表的文章以及 Langer(于 1982 年)在 Chem. Tech. 《化学技术》12 :98-105 中发表的文章), 乙烯醋酸乙烯酯(参见 Langer 等人发表的文章,同上)或者聚-D(-)-3- 羟基丁酸(参见 EP133988)。持续释放的组合物中同样可以包括脂质体,所述的脂质体可以通过本领域已知的几种方法中的任意一种来进行制备(例如,参见 DE3218121 ; Epstein 等人(于 1985 年)在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 《美国科学院院刊》82 :3688-3692 中发表的文章 ;Hwang 等人(于 1980 年)在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 《美国科学院院刊》

77 :4030-4034 中发表的文章 ;EP52322 ;EP36676 ;EP88046 ;EP143949)。

[0114] 尽管在本发明中已经对某些实施方式进行了说明和描述,本领域普通技术人员应当能够认识到的是,能够达到相同目的的各种不同的改变和 / 或等价的实施方式或者执行方案可以用来替代上文中所表示出的以及所描述的实施方式,这样并不会背离本发明所具有的范围。本领域技术人员将能够容易的认识到,根据本发明中所述的实施方式可以以各种不同的方式被执行。本申请意在覆盖在本发明所讨论的实施方式所具有的任意的改编或者改变。因此,非常明了的意图是 :根据本发明中所述的实施方式仅仅受到本申请的权利要求及其等价形式的限制。

[0115] 在本发明中所包含的全部引用均作为整体被引入作为参考。

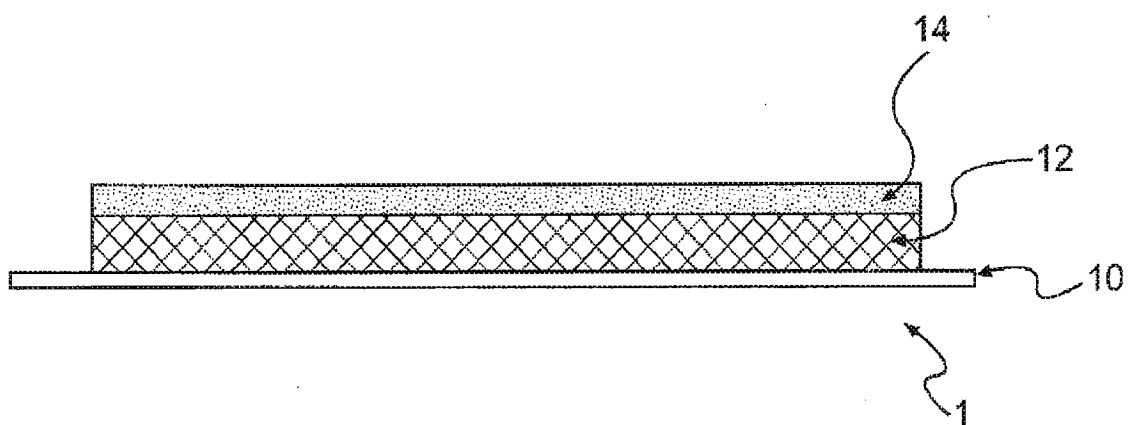


图 1

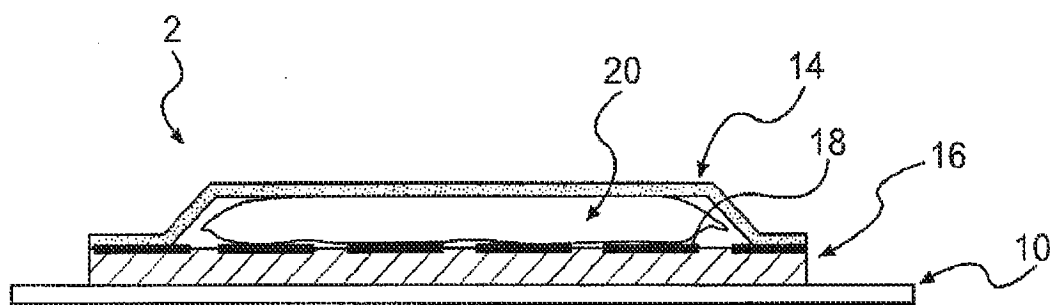


图 2

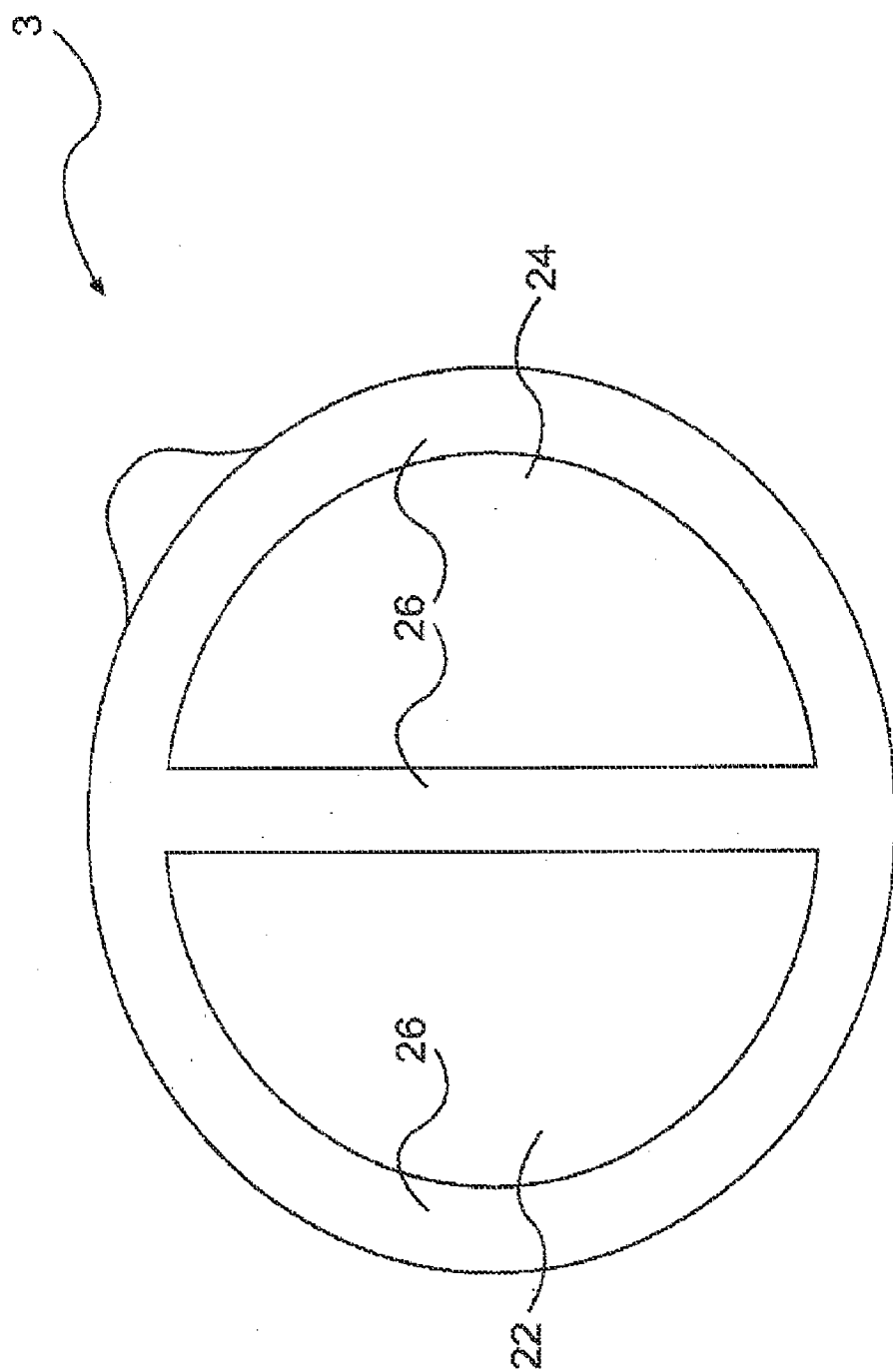


图 3

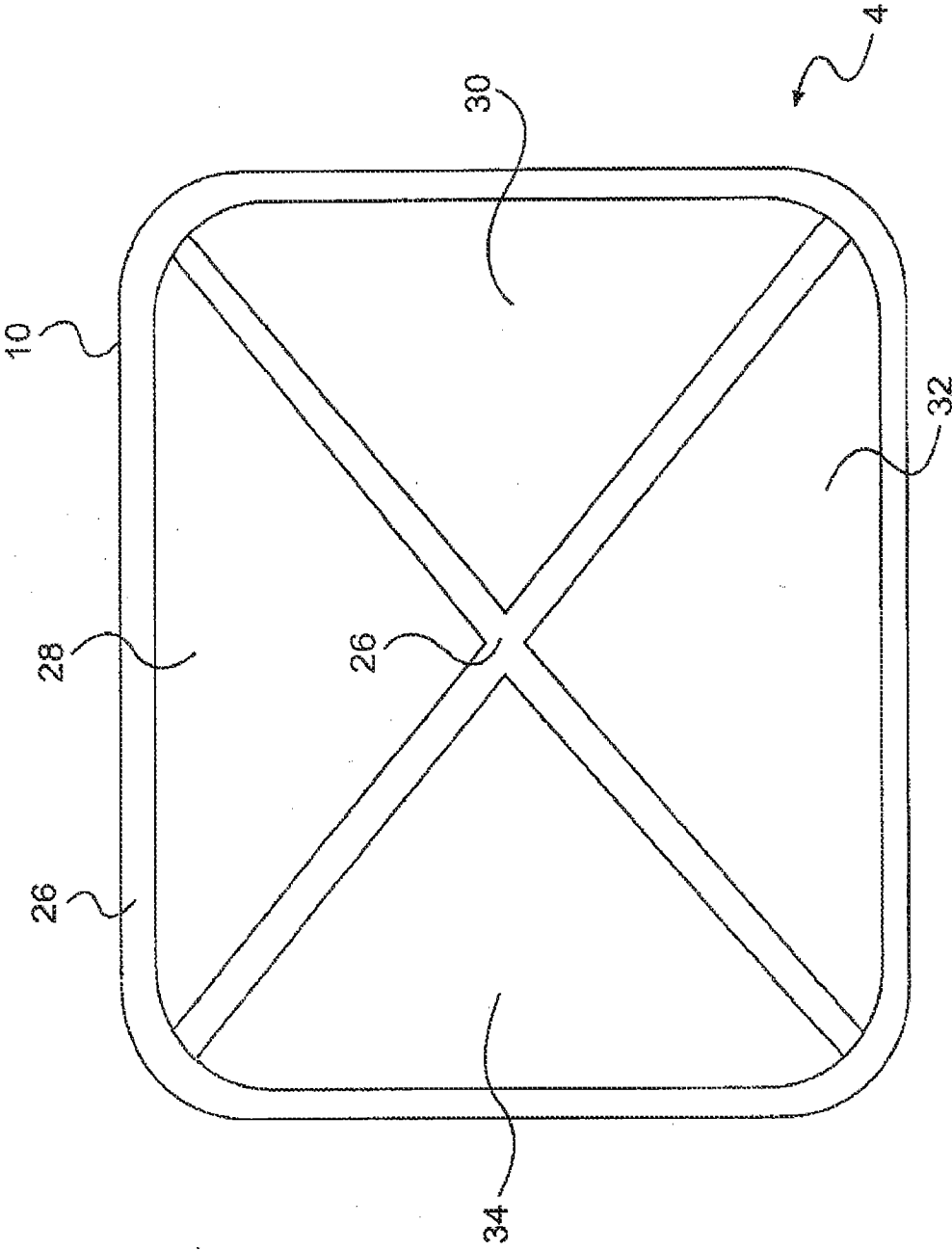


图 4

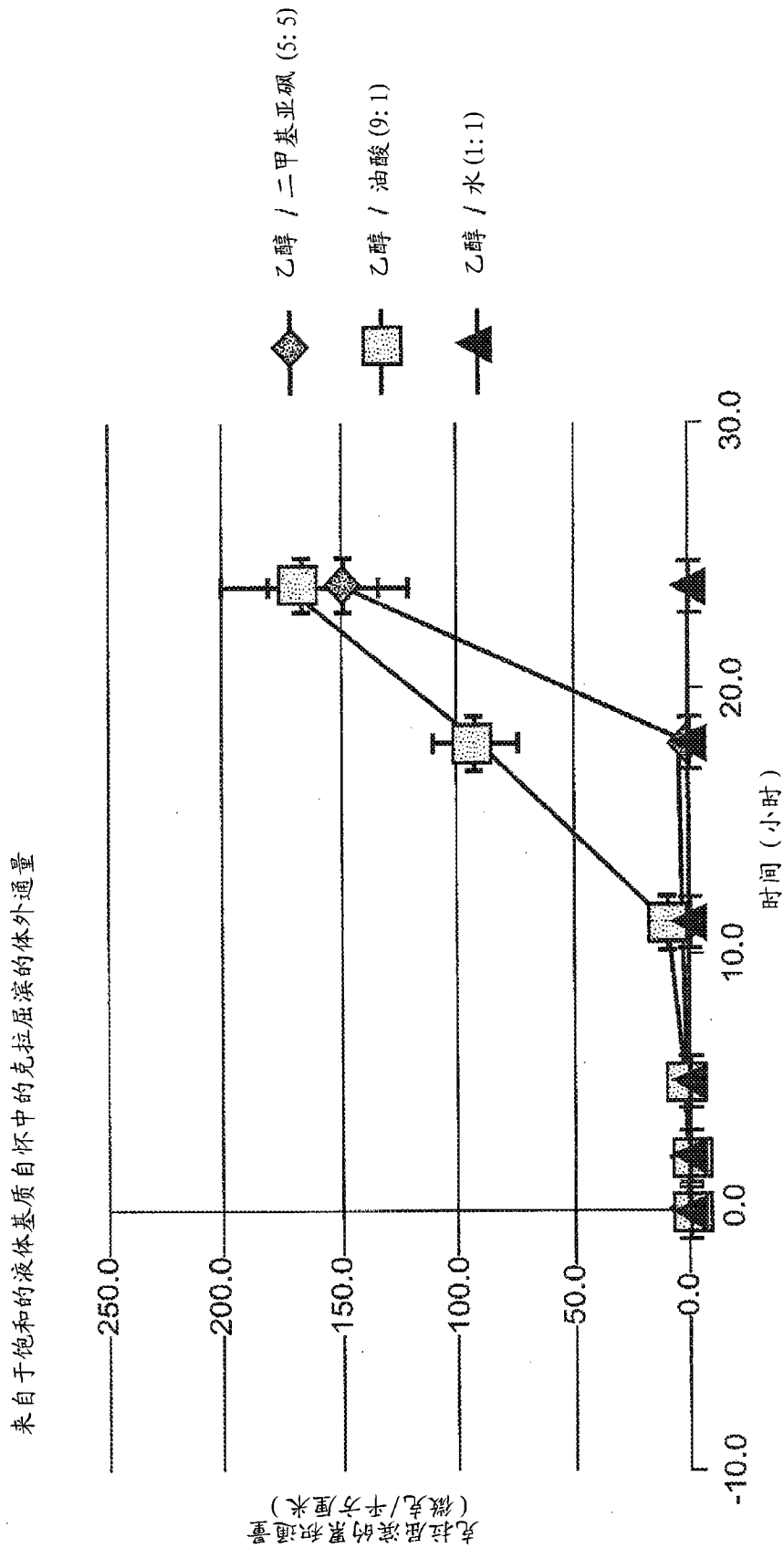


图 5

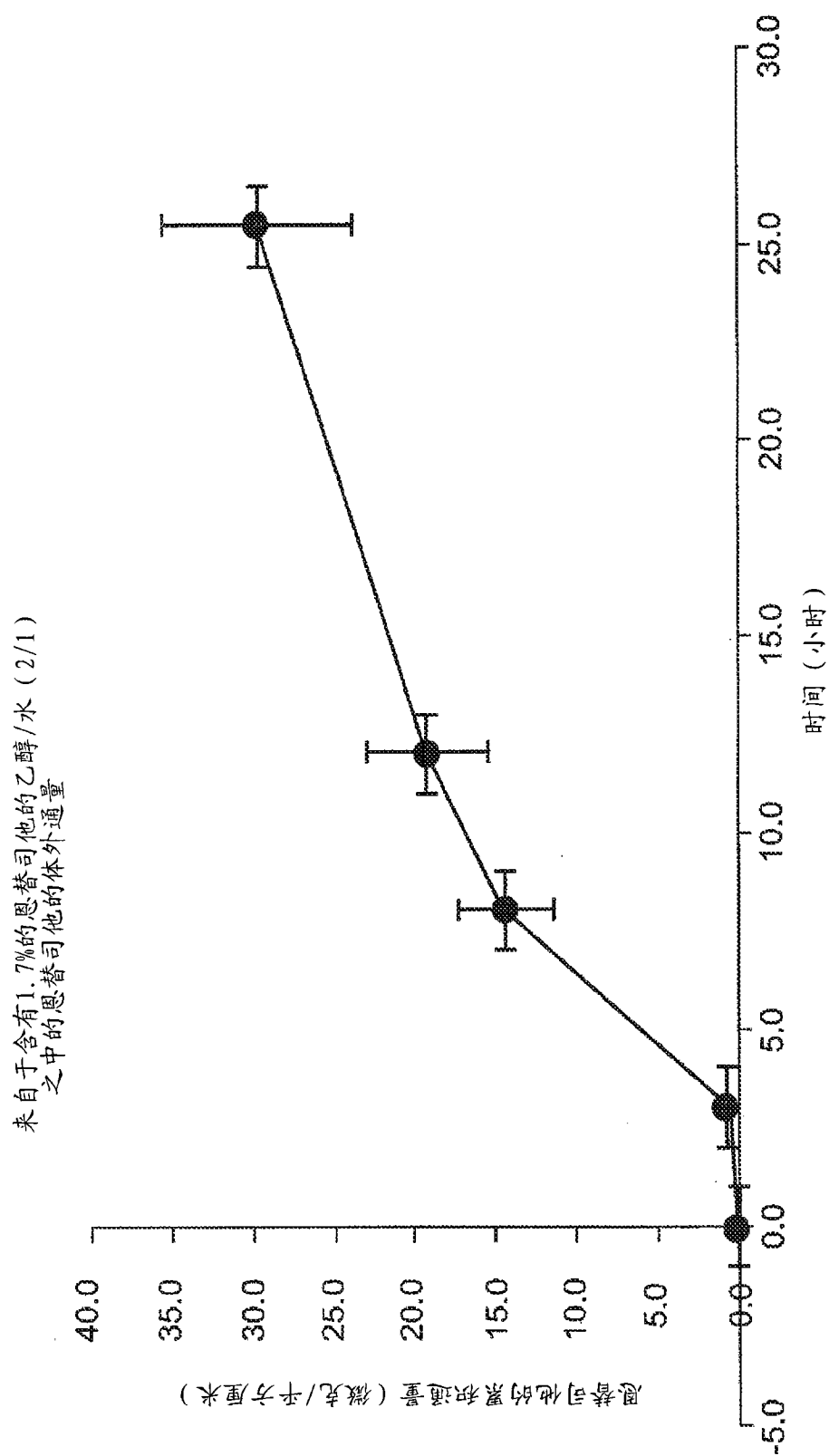


图 6