



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102036680 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 27

(21) 申请号 200980118809. 1

A61P 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 04. 30

(30) 优先权数据

61/049, 292 2008. 04. 30 US

61/094, 806 2008. 09. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 11. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/002645 2009. 04. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02009/134396 EN 2009. 11. 05

(71) 申请人 中子行公司

地址 百慕大群岛 (英) 哈密尔顿

(72) 发明人 S·伊万斯-弗雷克

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 38/22 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 9 页

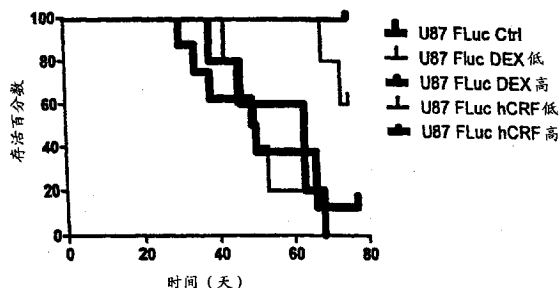
(54) 发明名称

促肾上腺皮质激素释放因子用于治疗癌症的
用途

(57) 摘要

本文提供了一种通过给予人类高剂量促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 超过 3 天的时间段来治疗癌症的方法。

U87FLuc: 对照, DEX和hCRF Kaplan-Meier存活曲线



1. 一种在人类中预防肿瘤进展的方法,包括以高于 2mg 的日总剂量给予潜在患有肿瘤的人含有 CRF 的组合物超过 3 天。

2. 一种在人类中预防肿瘤进展的方法,包括给予潜在患有肿瘤的人含有 CRF 的组合物超过 3 天,其中以有效抑制肿瘤进展的剂量给予所述 CRF。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中间歇给予所述组合物。

4. 权利要求 1 或 2 的方法,其中给予所述组合物超过 5 天。

5. 权利要求 4 的方法,其中间歇给予所述组合物。

6. 权利要求 1 或 2 的方法,其中给予所述组合物超过 7-14 天。

7. 权利要求 6 的方法,其中间歇给予所述组合物。

8. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述方法进一步包括在人类中监控肿瘤进展。

9. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述肿瘤是脑肿瘤。

10. 权利要求 9 的方法,其中所述脑肿瘤是成胶质细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、少突神经胶质瘤或脑脊膜瘤。

11. 权利要求 9 的方法,其中所述脑肿瘤是继发性脑肿瘤或脑转移瘤。

12. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述组合物含有缀合于生物相容性聚合物的 CRF。

13. 权利要求 12 的方法,其中所述组合物含有 CRF 的 PEG 缀合物。

14. 权利要求 1 的方法,其中所述 CRF 的日总剂量在 2.5mg 到 20mg 的范围内。

15. 权利要求 14 的方法,其中所述 CRF 的日总剂量在 4mg 到 10mg 的范围内。

16. 权利要求 1、2、14 或 15 中任意一项的方法,其中皮下给予所述组合物。

17. 权利要求 16 的方法,其中每天至少给予所述组合物两次。

18. 权利要求 1、2、14 或 15 中任意一项的方法,其中皮下给予所述 CRF 并且其日剂量在每天 $2\mu\text{g/kg}$ 到 $100\mu\text{g/kg}$ 的范围内。

19. 权利要求 1、2、14 或 15 中任意一项的方法,其中静脉内给予所述组合物。

20. 权利要求 19 的方法,其中以相当于 $4\mu\text{g/kg/h}$ 到 $40\mu\text{g/kg/h}$ 的 CRF 的速率给予所述组合物。

21. 一种在人类中预防肿瘤进展的治疗方案,包括:

a. 给予潜在患有肿瘤的人含有 CRF 的组合物超过 3 天;并且

b. 在人类中监控肿瘤进展。

22. 权利要求 21 的治疗方案,其中间歇给予所述组合物。

23. 权利要求 21 的治疗方案,其中给予所述组合物超过 5 天。

24. 权利要求 23 的治疗方案,其中间歇给予所述组合物。

25. 权利要求 21 的治疗方案,其中给予所述组合物超过 7-14 天。

26. 权利要求 25 的治疗方案,其中间歇给予所述组合物。

27. 权利要求 21 的治疗方案,其中所述肿瘤是脑肿瘤。

28. 权利要求 27 的治疗方案,其中所述脑肿瘤是成胶质细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、少突神经胶质瘤或脑脊膜瘤。

29. 权利要求 27 的治疗方案,其中所述脑肿瘤是继发性脑肿瘤或脑转移瘤。

30. 权利要求 21 的治疗方案,其中所述组合物含有缀合于生物相容性聚合物的 CRF。

31. 权利要求 30 的治疗方案,其中所述组合物含有 CRF 的 PEG 缀合物。

32. 权利要求 21 的治疗方案,其中所述 CRF 的日总剂量在 2.5mg 到 20mg 的范围内。
33. 权利要求 32 的治疗方案,其中所述 CRF 的日总剂量在 4mg 到 10mg 的范围内。
34. 权利要求 21 中任意一项的治疗方案,其中皮下给予所述组合物。
35. 权利要求 34 的治疗方案,其中每天至少给予所述组合物两次。
36. 权利要求 21 中任意一项的治疗方案,其中皮下给予的 CRF 的量在每天 $2\mu\text{g/kg}$ 到 $100\mu\text{g/kg}$ 的范围内。
37. 权利要求 21 的治疗方案,其中静脉内给予所述组合物。
38. 权利要求 37 的治疗方案,其中以相当于 $4\mu\text{g/kg/h}$ 到 $40\mu\text{g/kg/h}$ 的 CRF 的速率静脉内给予所述组合物。
39. 权利要求 1 到 20 中任意一项的方法,进一步包括给予第二治疗剂。
40. 权利要求 39 的方法,其中所述第二治疗剂是替莫唑胺。
41. 权利要求 40 的方法,其中以每天约 10 到 500mg 的量给予所述替莫唑胺。
42. 权利要求 40 的方法,其中以约 $75\text{mg/m}^2/\text{天}$ 、约 $150\text{mg/m}^2/\text{天}$ 或约 $200\text{mg/m}^2/\text{天}$ 的量给予所述替莫唑胺。
43. 权利要求 21 到 38 中任意一项的治疗方案,进一步包括给予第二治疗剂。
44. 权利要求 43 的治疗方案,其中所述第二治疗剂是替莫唑胺。
45. 权利要求 44 的治疗方案,其中以每天约 10 到 500mg 的量给予所述替莫唑胺。
46. 权利要求 44 的治疗方案,其中以约 $75\text{mg/m}^2/\text{天}$ 、约 $150\text{mg/m}^2/\text{天}$ 或约 $200\text{mg/m}^2/\text{天}$ 的量给予所述替莫唑胺。
47. 一种在人类中治疗转移性脑肿瘤的方法,包括以日剂量给予含有 CRF 的组合物,其中给予所述组合物使所述人类中脑肿瘤的大小减小。
48. 一种在人类中治疗转移性脑肿瘤的方法,包括以日剂量给予含有 CRF 的组合物,其中给予所述组合物使所述人类中脑肿瘤的大小维持。
49. 权利要求 47 或 48 的方法,其中间歇给予所述组合物。
50. 权利要求 47 或 48 的方法,其中给予所述组合物超过 5 天。
51. 权利要求 50 的方法,其中间歇给予所述组合物。
52. 权利要求 47 或 48 的方法,其中给予所述组合物超过 7-14 天。
53. 权利要求 52 的方法,其中间歇给予所述组合物。
54. 权利要求 47 或 48 的方法,其中所述方法进一步包括监控转移性脑癌的进展。
55. 权利要求 47 或 48 的方法,其中转移性脑癌由膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌(包括结直肠癌)、食管癌、头颈癌、肝癌、肺癌(小细胞和非小细胞)、黑色素瘤、骨髓瘤、神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤(包括骨肉瘤)、皮肤癌(包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、肾癌、唾液腺癌、小细胞肺癌或梭形细胞癌引起。
56. 权利要求 47 或 48 的方法,其中所述组合物含有缀合于生物相容性聚合物的 CRF。
57. 权利要求 56 的方法,其中所述组合物含有 CRF 的 PEG 缀合物。
58. 权利要求 47 的方法,其中所述 CRF 的日总剂量在 2.5mg 到 20mg 的范围内。
59. 权利要求 58 的方法,其中所述 CRF 的日总剂量在 4mg 到 10mg 的范围内。
60. 权利要求 47、48、58 或 59 中任意一项的方法,其中皮下给予所述组合物。

61. 权利要求 60 的方法,其中每天至少给予所述组合物两次。
62. 权利要求 47、48、58 或 59 中任意一项的方法,其中皮下给予所述 CRF 并且其日剂量在每天 $2\text{ }\mu\text{ g/kg}$ 到 $100\text{ }\mu\text{ g/kg}$ 的范围内。
63. 权利要求 47、48、58 或 59 中任意一项的方法,其中静脉内给予所述组合物。
64. 权利要求 63 的方法,其中以相当于 $4\text{ }\mu\text{ g/kg/h}$ 到 $40\text{ }\mu\text{ g/kg/h}$ 的 CRF 的速率给予所述组合物。

促肾上腺皮质激素释放因子用于治疗癌症的用途

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求于 2008 年 4 月 30 日提交的美国临时申请 No. 61/049, 292 以及于 2008 年 9 月 5 日提交的美国临时申请 No. 61/094, 806 的权益。

[0003] 领域

[0004] 本文提供用促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 治疗癌症的方法。

[0005] 背景

[0006] 已知本领域有多种用于治疗癌症的组合物。

[0007] 本发明公开内容的摘要

[0008] 申请人已确定单独的 CRF 可以令人惊讶地对肿瘤的治疗产生有益效果。CRF 现有的应用包括一项检测用 CRF 作为地塞米松佐剂减轻脑水肿的研究。该研究得出结论认为“醋酸可的瑞林治疗伴有在肿瘤周围水肿患者中地塞米松暴露量减少以及甾类化合物 (steroid) 相关副反应改善。”(Mechtler 等人, 11th Annual Meeting of the Society For Neuro-Oncology (SNO) Orlando, Florida, November 15-19, 2006 和 Mechtler 等人 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, Illinois, June 1-5, 2007)。与 CRF 现有的应用不同, 申请人发现单独的 CRF 可以预防肿瘤的发展或生长, 甚至可以减小肿瘤的大小。特别地, 申请人发现单独的 CRF 治疗的患者不仅保持肿瘤的大小, 还表现出脑肿瘤的大小减小, 以及存活率延长。申请人还发现患有转移性肿瘤 (metastatic tumors) 的患者尤其对 CRF 治疗有响应。

[0009] 因此, 在第一方面, 本文提供通过给予人类受试者 CRF 治疗或处置癌症的方法。在本文中使用的术语“癌症”是指由异常的不受控制的细胞生长引起的新生物或肿瘤。非限制性的例子包括那些在下面第 4 部分描述的癌症。术语“癌症”包括同时涉及恶化前癌细胞和恶性癌细胞的疾病。在某些实施方式中, 癌症是指未扩散至受试者其它部分的细胞局限性过度生长, 例如良性或恶性肿瘤。在本文中使用的术语“受试者”是指人类, 例如患者。在其它实施方式中, 癌症是指已经侵入并破坏邻近机体结构并且扩散至远处位点的恶性肿瘤。本文中使用的术语“治疗”是指受试者病症的严重程度减轻或至少部分改进或改善和 / 或至少一种临床症状达到某种程度的缓和、减轻、或减少和 / 或病症进展的抑制或延迟和 / 或疾病或病状 (illness) 进展的延迟。除非另有说明, 在本文中使用的术语“处置”包括在患有特定疾病或障碍的患者中预防特定疾病或障碍的复发, 延长患有疾病或障碍的患者保持缓解的时间, 减少患者的死亡率, 和 / 或维持与正在接受处置的疾病或病症有关的症状的严重程度下降或避免该症状的发生。

[0010] 在一个相关的方面, 可以使用本发明公开内容的方法预防肿瘤进展。除非另有说明, 在本文中使用的术语“肿瘤进展”包括持续的肿瘤生长, 肿瘤的大小或体积的增加, 和 / 或形成转移瘤 (metastases)。除非另有说明, 在本文中使用的术语“预防肿瘤进展”及其语法上的等同物是指肿瘤生长抑制、停止或逆转, 肿瘤的大小或体积保持不变或减小, 和 / 或在机体其它部位没有形成另外的肿瘤转移瘤。该术语还可以进一步包括意为延长患有肿瘤的患者保持缓解的时间, 降低肿瘤患者死亡率, 预防肿瘤相关症状的恶化, 和 / 或维持肿瘤

相关症状严重程度下降或避免该症状的发生。

[0011] 在一个方面,本文提供一种通过以不少于约 1mg 的日总剂量给予被诊断为或潜在患有肿瘤的人含有 CRF 的组合物超过 3 天从而在人类中预防肿瘤进展的方法。在另一个方面,本文提供一种通过给予被诊断为或潜在患有肿瘤的人含有 CRF 的组合物超过 3 天从而在人类中预防肿瘤的方法,其中以可有效抑制肿瘤进展的剂量给予所述 CRF。除非另有说明,在本文中使用的术语“被诊断为患有肿瘤的人”是指可能存在和 / 或被检测出良性或恶性组织新生物生长的人。在某些实施方式中,该术语是指癌症患者。除非另有说明,在本文中使用的术语“潜在患有肿瘤的人”是指表现出与肿瘤有关的症状或异常组织生长的人,在此类人中肿瘤可能已经被检测出来或医生基于临床表现有合理的理由相信肿瘤存在。

[0012] 在另一个方面,本发明的特征在于一种通过给予患有转移性疾病的人含有 CRF 的组合物从而在人类中预防肿瘤进展的方法。在另一个方面,本发明的特征在于通过给予人含有 CRF 的组合物从而在人类中预防性地预防转移瘤发展的方法。

[0013] 进一步的,本文提供一种通过给予潜在患有肿瘤的人含有 CRF 的组合物超过 3 天并监控人类肿瘤进展从而在人类中预防肿瘤进展的治疗方案。除非另有说明,在本文中使用的术语“监控”是指用于确定肿瘤生长,肿瘤的大小或体积增加,和 / 或转移瘤形成的方法。这些方法包括影像技术,包括 X- 射线照相术、计算机体层扫描摄影术、核磁共振成像 (MRI); 生物标记物的检测; 活组织检查操作; 以及任何本领域技术人员已知的可以用于确定肿瘤生长、肿瘤的大小或体积增加、和 / 或转移瘤形成的方法。

[0014] 在另一个方面,本发明的特征在于一种在人类中治疗恶性肿瘤的方法,包括给予 CRF 以至于肿瘤的生物活性改变。根据本发明可能被改变的肿瘤的生物活性的例子包括但不限于激素生成、刺激血管发生、肿瘤生长、代谢活性、细胞因子生成、免疫原性、刺激局部液体蓄积、细胞外基质改变,包括软骨 (cartilage)、细胞分裂速率、产生毒素和其它毒性分子、以及凋亡改变。

[0015] 根据本文中提供的任何一种方法,可以给予 CRF 超过 3 天,例如 5 天或更久,7-14 天或更久,2-3 周或更久,一年或更久的时间段。

[0016] 根据本发明公开内容,可以在一段时间内持续给予或在一段时间内间歇给予 CRF。给予的 CRF 剂量可以通过单次剂量递送 (例如单次快速浓注) 或通过多次注射或输注间歇递送。可选择的,给予的 CRF 剂量在一段时间内递送 (例如持续输注)。

[0017] 可以持续或反复给予 CRF 直到患者体验到稳定的疾病或消退,或直到患者体验到疾病进展或不能接受的毒性。

[0018] 可以皮下或静脉内给予 CRF。在一种实施方式中,静脉内给予 CRF。在某些实施方式中,可以以 $0.01 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $40 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $0.05 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $30 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $1.0 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $20 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $2 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $15 \mu\text{g/kg/hr}$ 和 $5 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $10 \mu\text{g/kg/hr}$ 的速率经静脉内输注给予 CRF。在另一些实施方式中,经皮下注射给予 CRF。CRF 注射量可以变化。在某些实施方式中,皮下或静脉内给予的 CRF 的量可以在 $0.01 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 1mg/kg/hr 、 $0.05 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $500 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $1.0 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $200 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $2 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $150 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $5 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $100 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $10 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $150 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $20 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $100 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $30 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $50 \mu\text{g/kg/hr}$ 、 $20 \mu\text{g/kg/hr}$ 到 $30 \mu\text{g/kg/hr}$ 和 $\mu\text{g/kg/hr}$ 到 $15 \mu\text{g/kg/h}$ 的范围内。在某些实施方式中,皮下、静脉内、局部、皮内、经皮、鼻内、或经

肺给予的 CRF 的量可以为 $1\mu\text{g/kg}$ 、 $2\mu\text{g/kg}$ 、 $3\mu\text{g/kg}$ 、 $4\mu\text{g/kg}$ 、 $5\mu\text{g/kg}$ 、 $6\mu\text{g/kg}$ 、 $10\mu\text{g/kg}$ 、 $15\mu\text{g/kg}$ 、 $20\mu\text{g/kg}$ 、 $30\mu\text{g/kg}$ 、 $40\mu\text{g/kg}$ 、 $50\mu\text{g/kg}$ 、 $60\mu\text{g/kg}$ 、 $70\mu\text{g/kg}$ 、 $80\mu\text{g/kg}$ 、 $90\mu\text{g/kg}$ 、 $100\mu\text{g/kg}$ 、 $200\mu\text{g/kg}$ 、 $300\mu\text{g/kg}$ 、 $400\mu\text{g/kg}$ 、 $500\mu\text{g/kg}$ 、 $600\mu\text{g/kg}$ 、 $700\mu\text{g/kg}$ 、 $800\mu\text{g/kg}$ 、 $900\mu\text{g/kg}$ 和 1mg/kg 。

[0019] 还可以通过皮下、静脉内、局部、皮内、经皮、鼻内或经肺途径给予 CRF。

[0020] 给予被诊断为患有肿瘤的患者 CRF 的日总剂量可以超过 100mg 。在某些实施方式中，CRF 的日总剂量在 0.1mg 到 20mg 的范围内。在某些实施方式中，CRF 的日总剂量在 1mg 到 20mg 的范围内。在某些实施方式中，CRF 的日总剂量在 2.5mg 到 10mg 的范围内。在某些实施方式中，CRF 的日总剂量在 4mg 到 10mg 的范围内。

[0021] 在一种具体的实施方式中，肿瘤是脑肿瘤。脑肿瘤可以是成胶质细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、少突神经胶质瘤、或脑脊膜瘤。可选择的，脑肿瘤可以是继发性脑肿瘤或脑转移瘤 (brain metastasis)。

[0022] 可以用本文中提供的方法治疗的其它癌症和肿瘤包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌 (包括结直肠癌)、食管癌、胃癌、头颈癌、肝癌、肺癌 (小细胞和非小细胞)、黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤 (包括骨肉瘤)、皮肤癌 (包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、以及子宫癌。在一种实施方式中，该方法包括治疗或处置结肠、胰腺、乳房、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、黑色素瘤、鼻咽、神经内分泌、卵巢、肾、唾液腺、小细胞肺癌或梭形细胞癌。

[0023] 在某些实施方式中，本文中描述的方法可以包括治疗由膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌 (包括结直肠癌)、食管癌、头颈癌、肝癌、肺癌 (小细胞和非小细胞)、黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤 (包括骨肉瘤)、皮肤癌 (包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、黑色素瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、肾癌、唾液腺癌、小细胞肺癌、或梭形细胞癌引起的转移瘤。在某些实施方式中，本文中描述的方法可以包括治疗由膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌 (包括结直肠癌)、食管癌、头颈癌、肝癌、肺癌 (小细胞和非小细胞)、黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤 (包括骨肉瘤)、皮肤癌 (包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、肾癌、唾液腺癌、小细胞肺癌、或梭形细胞癌引起的转移性脑肿瘤。

[0024] 方法还包括预防由膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌 (包括结直肠癌)、食管癌、头颈癌、肝癌、肺癌 (小细胞和非小细胞)、黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤 (包括骨肉瘤)、皮肤癌 (包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、肾癌、唾液腺癌、小细胞肺癌、或梭形细胞癌引起的转移瘤的预防性方法。方法还包括预防由膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌 (包括结直肠癌)、食管癌、头颈癌、肝癌、肺癌 (小细胞和非小细胞)、黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤 (包括骨肉瘤)、皮肤癌 (包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、肾癌、唾液腺癌、小细胞肺癌、或梭形细胞癌引起的脑肿瘤转移瘤的预防性方法。

[0025] 在某些实施方式中,待治疗的肿瘤或癌症已经反复或复发。术语“反复”或“复发”是指患者经治疗癌症减轻后癌细胞恢复的状态。

[0026] 在一种实施方式中,待治疗的肿瘤或癌症已经成为难治性或抵抗性。术语“难治性”或“抵抗性”是指患者即使经过强力治疗在体内仍有残余癌细胞的情况。

[0027] 在某种实施方式中,本文中描述的方法还包括给予缀合 (conjugated) 于生物聚合物或生物相容性聚合物的 CRF。在本文中使用的术语“CRF 缀合物 (conjugate)”是指已经经过修饰的 CRF 多肽以包括与未修饰的 CRF 相比药物代谢动力学性质有所改善的部分。药物代谢动力学性质的改善可以表现为下述一种或多种参数的改善:效力、稳定性、曲线下面积和循环半衰期。在一种特定的实施方式中,CRF 缀合于聚乙二醇 (PEG)。

[0028] 附图简要说明

[0029] 图 1 显示未治疗的 (Ctrl)、经皮下 (s. c.) 每天两次给予 0.3mg/kg (DEX 低) 或 1mg/kg (DEX 高) 地塞米松的、或经皮下每天两次给予 30 μ g/kg (hCRF 低) 或 100 μ g/kg (hCRF 高) 醋酸可的瑞林的荷 U87Fluc 脑肿瘤小鼠的 Kaplan-Meier 存活曲线。

[0030] 图 2 显示未治疗的 (Ctrl) 或经腹膜内每周 5 天给予 20mg/kg 卡莫司汀 (BiCNU) 或 40mg/kg 替莫唑胺 (TMZ) 的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠的 Kaplan-Meier 存活曲线。

[0031] 图 3 显示与未治疗的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (对照,3A 面) 光子发射 (photon emission) 相比,经皮下每天两次给予 100 μ g/kg 醋酸可的瑞林 (hCRF 高) 的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (治疗,3B 面) 的光子发射图。

[0032] 图 4 显示与未治疗的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (对照,4A 面) 光子发射相比,经皮下每天两次给予 30 μ g/kg 醋酸可的瑞林 (hCRF 低) 的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (治疗,4B 面) 的光子发射图。

[0033] 图 5 显示与未治疗的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (对照,5A 面) 光子发射相比,经皮下 (s. c.) 每天两次给予 1mg/kg 地塞米松 (DEX 高) 的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (治疗,5B 面) 的光子发射图。

[0034] 图 6 显示与未治疗的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (对照,6A 面) 光子发射相比,经腹膜内每周 5 天给予 20mg/kg 卡莫司汀 (BiCNU) 的荷 U87Fluc 脑肿瘤小鼠 (治疗,6B 面) 的光子发射图。

[0035] 图 7 显示与未治疗的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (对照,7A 面) 光子发射相比,经腹膜内每周 5 天给予 40mg/kg 替莫唑胺 (TMZ) 的荷 U87 Fluc 脑肿瘤小鼠 (治疗,7B 面) 的光子发射图。

[0036] 图 8 显示接受 2mg/天 (1mg 剂量,每天两次) 的人 CRF 皮下给药至少 3-6 个月的脑癌患者经 MRI 测量的脑肿瘤的大小变化百分比图。

[0037] 图 9 显示接受 2mg/天 (1mg 剂量,每天两次) 的人 CRF 皮下给药至少 3-6 个月的脑癌患者经 MRI 测量的脑肿瘤的大小变化百分比图。

[0038] 图 10 显示接受 2mg/天 (1mg 剂量,每天两次) 人 CRF 皮下给药至少 3-6 个月的转移患者经 MRI 测量的脑肿瘤的大小变化百分比图。

[0039] 详细说明

[0040] 促肾上腺皮质激素释放因子

[0041] 促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 是一种具有 41 个氨基酸的内源性肽,在 1981

年被首次鉴定为负责刺激垂体-肾上腺轴的主要下丘脑激素 (Vale, W., 等人, Science 213 :1394-1397(1981))。在某些实施方式中,在本发明公开内容的制剂中使用的 CRF 肽是用固相或液相肽合成技术合成的。然而,本领域普通技术人员也容易获得 CRF 肽的其它来源。术语“促肾上腺皮质激素释放因子”和“CRF”同样地涵盖具有生物活性的 CRF 等同物,例如在全部氨基酸序列中有一个或多个氨基酸不同的肽,以及基本上保持了通常与完整 CRF 肽有关的生物活性的 CRF 的取代、缺失、插入、修饰氨基酸变体。

[0042] CRF 可以从天然来源获得,重组表达或合成产生。在本领域中 CRF 还被称作促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、促皮质激素释放激素 (corticoliberin)、可的瑞林和 CRF-41。本文中使用的术语“促肾上腺皮质激素释放因子”、“CRF”、“促肾上腺皮质激素释放激素”、“CRH”、“促皮质激素释放激素”、“可的瑞林”、“CRF-41”或其语法上的等同物具有功能性定义,是指与天然的、完整的 CRF 肽共有一种或多种生物活性的肽类。此类生物活性包括,例如刺激 ACTH 释放的能力、在体内抑制水肿的能力、以及与 CRF 受体,包括 CRF 受体 1 和 CRF 受体 2 结合的能力。上述各个术语意指 41 个氨基酸的人、大鼠、羊、绵羊、山羊、猪、鱼促肾上腺皮质激素释放因子肽类以及来自其它哺乳动物的无论是从天然来源提取和纯化或从重组细胞培养体系分离,还是用肽合成技术合成的 CRF 肽类。这些术语还意指其它与天然 CRF 肽类,例如尿皮质素 (urocortin) (Vaughan, J., 等人, Nature 378 :287-292(1995), Donaldson, C. J., 等人, Endocrinology 137(5) :2167-2170(1996) 和 Turnbull, A. V., 等人, Eur. J. Pharm. 303 :213-216(1996)), 尾加压素 I (Lederis, K., 等人, Science 218 :162-164(1982)) 和蛙皮降压肽 (sauvagine) (Montecucchi, P. C., 等人, Int. J. Pep. Prot. Res. 16 :191-199(1980)) 共有一种或多种生物活性的其它 CRF 相关肽类。

[0043] 作为水肿和炎症的强效抑制剂,CRF 已显示出具有外周的、非内分泌功能介导的生物活性 (Wei, E. T. 等人, Ciba Foundation Symposium 172 :258-276(1993))。这已经在一系列实验中得以证实,在这些实验中全身给予 CRF 抑制已经显示出对损伤或炎性介质做出应答的血浆组分血管渗漏和伴随的组织肿胀 (Wei, E. T. 等人, European J. of Pharm. 140 :63-67(1987), Serda, S. M. 等人, Pharm. Res. 26 :85-91(1992) and Wei, E. T. 等人, Regulatory Peptides 33 :93-104(1991))。

[0044] 在本文描述的方法的某些实施方式中,CRF 是合成的,例如醋酸可的瑞林。在某些实施方式中,使用的 CRF 是 XERECEPT™。在文本描述的方法的某些实施方式中,可以使用 CRF 的衍生物、类似物和缀合物。一个 CRF 缀合物的例子是在美国专利申请系列 No. 60/931,786 中描述的 PEG 缀合的 CRF (CRF-PEG),其引入本文作为参考。

[0045] 在某些实施方式中,给予人类受试者 CRF 缀合物作为一种治疗或处置癌症的方法。与未修饰的 CRF 相比,CRF 缀合物具有改进的药物代谢动力学性质。与未修饰的 CRF 相比,CRF 缀合物可能在一个或多个药物代谢动力学性质的参数,包括 AUC、C_{max}、清除率 (CL)、半衰期和生物利用度中显示出改进。

[0046] 在某些实施方式中,以药学上可接受的盐的形式给予 CRF。除非另有说明,本文中使用的术语“药学上可接受的盐”包括但不限于可以出现在本文中提供的化合物中的酸性或碱性基团的盐。在某些酸性条件下,化合物可以与不同无机或有机酸形成大量不同的盐。可以用于制备此类碱性化合物的药学上可接受的盐的酸是那些形成含有药理学上可接受的阴离子的盐的酸,所述盐包括但不限于醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢

盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯肿酸盐、hexylresorcinate、hydrabamine、羟萘酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、muscate、萘磺酸盐、硝酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、乙基碘盐和巴莫酸盐。在某些碱性条件下,化合物可以与多种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。此类盐的非限制性的例子包括碱金属或碱土金属盐并且,特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。在一种具体的实施方式中,CRF 药理学上可接受的盐是醋酸可的瑞林。

[0047] 在某些实施方式中,CRF 缀合物包括带有未修饰的氨基酸序列的 CRF,其中一个或多个残基与聚乙二醇共价结合。CRF 可以通过将聚乙二醇聚合物与其 41 个氨基酸中的一个或多个共价结合而修饰,包括但不限于赖氨酸、组氨酸、精氨酸、门冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、以及蛋白的 N-末端 α -氨基酸和 C-末端羧化物基团。CRF 缀合物还包括 CRF 的半胱氨酸插入变体,其中一个或多个半胱氨酸残基被插入 CRF 的氨基酸序列之一或取代 CRF 序列之一的一个或多个残基。在本文中使用的术语“CRF 的半胱氨酸插入变体”是指通过向未修饰的 CRF 序列中插入一个或多个半胱氨酸残基,或用半胱氨酸残基取代 CRF 多肽序列中的一个或多个氨基酸残基而修饰的 CRF。缀合的 CRF 的半胱氨酸插入变体包括在氨基酸序列之一的 N-末端、C-末端或 N 末端和 C 末端插入半胱氨酸残基的 CRF 序列。聚乙二醇聚合物单位可以是直链的或支链的。CRF-PEG 缀合物可以通过注射经静脉内或皮下递送。

[0048] 本领域已知有多种 CRF 类似物。于 1983 年 11 月 15 日授权的美国专利 No. 4,415,558 公开了绵羊 CRF、类似物的合成,以及从羊下丘脑提取物中分离 oCRF。发现合成的 oCRF 降低血压。

[0049] Melchiorri 和 Negri,“Action of sauvagine on the mesenteric vascular bed of the dog,”Regulatory Peptides 2:1-13(1981) 描述了大体上相似的肽蛙皮降压肽。蛙皮降压肽是一种具有 40 个氨基酸的肽,已报道其具有降低哺乳动物血压和刺激 ACTH 和 β -内啡肽分泌的生物活性。

[0050] 于 1985 年 7 月 9 日授权的美国专利 No. 4,528,189 以及于 1985 年 8 月 6 日授权的美国专利 No. 4,533,654 公开了与大鼠和绵羊 CRF 及其类似物相似的肽,并发现该白亚口鱼 (white sucker) 和鲤鱼尾加压素 (carp urotensin) 分别刺激 ACTH 和降低血糖。

[0051] Ling 等人,“Isolation and characterization of caprine corticotropin-releasing factor,”Biochem Biophys Res Commun. 122:1218-1224(1984) 公开了山羊 CRF 的结构,其与绵羊 CRF 的结构相同。Esch 等人,“Isolation and characterization of the bovine hypothalamic corticotropin-releasing factor,”Biochem Biophys Res Commun. 122:899-905(1984) 公开了牛 CRF 的结构,其与绵羊和山羊 CRF 仅有一个氨基酸残基不同 (33 号天门冬酰胺,而非山羊和绵羊 CRF 的 33 号丝氨酸)。Patthy 等人,“Isolation and amino acid sequence of corticotrophin-releasing factor from pig hypothalamus,”Proc Natl Acad Sci USA 82:8762-8766(1985) 分离并鉴定了猪 CRF。猪 CRF 与大鼠 / 人 CRF 共有共同的氨基酸序列 (残基 1-39),仅在位置 40 和 41 有所不同。残基 40 可以是天门冬酰胺或异亮氨酸,残基 41

是苯丙氨酸-酰胺。

[0052] 本文“CRF”是指哺乳动物促肾上腺皮质激素释放因子,包括可从大鼠、人类、奶牛、山羊、猪或绵羊中分离的促肾上腺皮质激素释放因子。CRF 类似物包括蛙皮降压肽、鲤鱼尾加压素和亚口鱼尾加压素(均从低等脊椎动物中分离),以及在美国专利 Nos. 4, 415, 558、4, 489, 163、4, 553, 654 和 4, 528, 189 中公开的与 CRF 类似的合成肽结构,其引入本文作为参考。

[0053] 剂量和给药

[0054] 在一种实施方式中,给予患者用来治疗或处置癌症或预防肿瘤进展的 CRF 的日总剂量的范围可以是 1 μ g 到 100mg、2 μ g 到 50mg、5 μ g 到 25mg、10 μ g 到 20mg、50 μ g 到 10mg、100 μ g 到 5mg、500 μ g 到 3mg、1mg 到 2mg。在另一种实施方式中,药物制剂中含有的 CRF 的剂量范围可以是 1 μ g 到 10mg。在某些实施方式中,CRF 的剂量范围可以是 0.1mg 到 5mg 或 0.3mg 到 2mg。在某些实施方式中,CRF 的剂量可以是约 0.3mg、约 0.5mg、约 1mg、约 2.5mg、约 4mg 或约 5mg。在某些实施方式中,CRF 的日总剂量可以是 4mg 到 10mg。例如,CRF 的日总剂量可以是约 1mg、约 2mg、约 2.5mg、约 3.0mg、约 4mg、约 6mg、约 8mg、约 10mg、约 12mg、15mg、约 17mg 或约 20mg。在一种实施方式中,以 0.1 μ g/kg 到 1000 μ g/kg 的量通过皮下注射给予 CRF。可以以 1 μ g/kg 到 500 μ g/kg、2 μ g/kg 到 100 μ g/kg、2 μ g/kg 到 80 μ g/kg、4 μ g/kg 到 40 μ g/kg 或 5 μ g/kg 到 20 μ g/kg 的量通过皮下、静脉内、局部、皮内、经皮、鼻内或经肺给予 CRF。例如,可以以 3 μ g/kg、10 μ g/kg、30 μ g/kg、60 μ g/kg、100 μ g/kg 和 300 μ g/kg 的剂量给予 CRF。在另一种实施方式中,以 0.1 μ g/kg/h 到 100 μ g/kg/h 的速率经静脉内输注给予 CRF。例如,可以以 1 μ g/kg/h 到 100 μ g/kg/h 或 2 μ g/kg/h 到 80 μ g/kg/h 或 2 μ g/kg/h 到 50 μ g/kg/h 或 4 μ g/kg/h 到 40 μ g/kg/h 或 5 μ g/kg/h 到 20 μ g/kg/h 的速率静脉内给予 CRF。

[0055] CRF 给予剂量可以以单次剂量(例如单次快速浓注)递送或在 24 小时期间递送(例如随时间连续输注或随时间分次快速浓注),并且重复进行到患者体验稳定疾病或消退,或直到患者体验疾病进展或不能接受的毒性。例如,实体瘤的稳定疾病通常是指可测量的损害的垂直直径与最后一次测量相比增长不超过 25% 或更多。例如参见 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,例如评价患者症状,身体检查,用 X-射线、CAT、PET 或 MRI 扫描对已成像的肿瘤可视化或其它公认的评价形式确定稳定疾病或其缺失。

[0056] 在其它实施方式中,CRF 与另一种药物(“第二活性剂”)或另一种用于治疗或处置癌症疗法组合给予。第二活性剂包括在此处提供了例子的小分子和大分子(例如蛋白和抗体),以及干细胞或脐带血。可以与 CRF 给药组合使用的方法或疗法包括但不限于手术、免疫疗法、生物学疗法、放射疗法和其它目前用于治疗或处置癌症的非药物疗法。本文讨论了单独给予 CRF 和/或在组合疗法中给予 CRF 的不同给药方案。

[0057] 术语“共同给药”和“组合”包括没有特定时间限制的同时、共同或相继给予两种治疗剂(例如 CRF 和另一种抗癌剂或第二药剂)。在一种实施方式中,两种药剂同时出现在细胞或患者机体内,或同时产生其生物学或治疗效果。在一种实施方式中,两种治疗剂在同一组合物或单位剂型(unit dosage form)中。在另一种实施方式中,两种治疗剂在独立的

组合物或单位剂型中。

[0058] 还提供了可以在本文公开的方法中使用的药物组合物（例如单个单位剂型（single unit dosage form））。特定的药物组合物含有 CRF 和第二活性剂。

[0059] 在一种实施方式中，可以通过给予有此需要的患者治疗可接受量的 CRF 缀合物用 CRF 缀合物治疗癌症。

[0060] 在另一种实施方式中，治疗癌症的方法包括给予有此需要的患者含有用聚乙二醇化学修饰的 CRF 和药学上可接受的稀释剂、佐剂或载体的药物组合物。

[0061] 在本文中用术语“药学上可接受的”提及本发明公开内容的制剂时是指用任何已知的给药方案给予受试者制剂时不造成不能接受水平的刺激的制剂。本领域普通技术人员可以容易地确定刺激的不能接受水平的组成，并将考虑红斑和焦痂形成以及与给予制剂有关的水肿的程度。

[0062] 给药方案

[0063] 在任何上述描述的方法中，CRF 可以每天给予一次或每天给予多次。例如，CRF 剂量可以每小时给予一次，每 2 小时给予一次，每 3 小时给予一次，每 4 小时给予一次，每 6 小时给予一次，每 8 小时给予一次，每 12 小时给予一次，或每 24 小时给予一次。可选择的，CRF 可以每 2 天、3 天、4 天、5 天或 6 天给予一次。在某些实施方式中，CRF 可以每周给予一次、每 2 周、3 周或 4 周或一个月给予一次。

[0064] 此外，已经显示长时间给予 CRF 时 CRF 可以被很好的耐受。因此，给予 CRF 的患者可以被置于患者在延长的时间段内接受，例如醋酸可的瑞林的给药方案中。在某些实施方式中，患者可以接受 3 天、4 天、5 天、1 周、2 周、3 周或 4 周或更长时间段内的 CRF 给药。在其它实施方式中，患者可以接受 1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月或更长时间段内的 CRF 给药。在某些情况下患者可以接受一年或更长时间段内的 CRF。

[0065] 在一种实施方式中，对于上述描述的任一方法而言，CRF 的日总剂量范围可以是约 0.01mg 到约 100mg。在另一种实施方式中，药物制剂中含有的 CRF 日总剂量范围可以是 1 μ g 到 10mg。在某些实施方式中，CRF 的剂量范围可以是 0.1mg 到 5mg 或 0.3mg 到 2mg。在某些实施方式中，CRF 的剂量可以是约 0.3mg、约 0.5mg、约 1mg、约 2mg、约 4mg 或约 5mg。在某些实施方式中，CRF 的日总剂量可以是 4mg 到 10mg。例如，CRF 的日总剂量可以是约 1mg、约 2mg、约 2.5、约 3mg、约 4mg、约 6mg、约 8mg、约 10mg、约 12mg、15mg、约 17mg 或约 20mg。CRF 可以每天给予一次或每天给予多次直到达到所需的 CRF 日剂量。例如，0.5mg 或 1.0mg 的 CRF 可以每天给予 2 次达到 1mg 或 2mg 的 CRF 日总剂量。可选择的，0.5mg 或 1.0mg CRF 可以每天给予 4 次，达到 2mg 或 4mg 的 CRF 日总剂量。

[0066] 在某些实施方式中，CRF 每天给予两次。在某些实施方式中，CRF 每天给予两次，日总剂量为 1mg。

[0067] CRF 可以连同另外的抗癌疗法给予。抗癌治疗包括放射疗法、化学疗法、光动力学疗法、手术或其它免疫疗法。化学疗法可以包括给予例如在第 6.2 节中讨论的那些抗新生物、抗增殖、抗有丝分裂（anti-miotic）。

[0068] 在另一种优选的实施方式中，给予接受放射疗法治疗癌症的患者 CRF。对于放射治疗而言，放射可以是 γ 射线或 X-射线。方法包括给予接受放射疗法，例如外线束放射疗法、放射性同位素（I-125、钷或铱）间质植入、放射性同位素例如铱 -89、胸腔放射疗法、腹

膜内 P-32 放射疗法和 / 或总腹盆放射 (total abdominal and pelvic) 疗法的患者 CRF。放射疗法的概述见 Hellman, Chapter 16: Principles of Cancer Management: Radiation Therapy, 6th edition, 2001, DeVita 等人, eds., J. B. Lippencott Company, Philadelphia。

[0069] 给予 CRF 和抗癌剂时, CRF 和抗癌剂可以相继或同时给予。如果相继给予, 给药顺序是可变的。

[0070] 在某些实施方式中, 经皮下注射以 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 到 $1000 \mu\text{g/kg}$ 的量给予本文描述的 CRF。可以经皮下以 $1 \mu\text{g/kg}$ 到 $500 \mu\text{g/kg}$ 、 $2 \mu\text{g/kg}$ 到 $100 \mu\text{g/kg}$ 、 $2 \mu\text{g/kg}$ 到 $80 \mu\text{g/kg}$ 、 $4 \mu\text{g/kg}$ 到 $40 \mu\text{g/kg}$ 或 $5 \mu\text{g/kg}$ 到 $20 \mu\text{g/kg}$ 的量给予 CRF。例如, 可以以 $10 \mu\text{g/kg}$ 、 $30 \mu\text{g/kg}$ 、 $60 \mu\text{g/kg}$ 、 $100 \mu\text{g/kg}$ 和 $300 \mu\text{g/kg}$ 的剂量给予 CRF。

[0071] 在其它实施方式中, 可以经皮下注射以 $1 \mu\text{g}$ 到 100mg 的量给予本文描述的 CRF。可以经皮下以 $1 \mu\text{g}$ 到 80mg 、 $10 \mu\text{g}$ 到 50mg 、 $100 \mu\text{g}$ 到 40mg 、 $300 \mu\text{g}$ 到 10mg 、 $600 \mu\text{g}$ 到 1mg 和 $800 \mu\text{g}$ 到 1mg 的量给予 CRF。例如, 可以经皮下以 $100 \mu\text{g}$ 、 $300 \mu\text{g}$ 、 $600 \mu\text{g}$ 、 1mg 、 2mg 、 2.5mg 、 3mg 、 4mg 和 5mg 的剂量给予 CRF。

[0072] CRF 可以每天一次或每天多次皮下给予。例如, CRF 剂量可以每小时、每 2 小时、每 3 小时、每 4 小时、每 6 小时、每 8 小时或每 12 小时皮下给予。可选择的, CRF 可以每 2 天、3 天、4 天、5 天或 6 天给予一次。在某些实施方式中, CRF 可以每一周、2 周、3 周、4 周或一个月给予一次。每周或更长时间一次给予的 CRF 剂量可以是长效 (depot) 的形式。例如, 本发明公开内容包括处置或治疗肿瘤的方法, 该方法包括经皮下注射给予有此需要的患者, 优选人类, 治疗有效量的, 例如醋酸可的瑞林。

[0073] 除非另有说明, 在本文中使用的术语化合物的“治疗有效量”和“有效量”是指在治疗、预防和 / 或处置疾病的过程中足以提供治疗益处从而延缓一种或多种与待治疗疾病或障碍有关的症状或使该症状最小化的量。术语“治疗有效量”和“有效量”可以包括改善整体疗法, 减少或避免疾病或障碍的症状或的病因, 或增强另一种治疗剂治疗效力的量。

[0074] 还可以通过其它胃肠外给药途径, 例如, 但不限于皮内和肌肉注射、静脉内或骨内输注来给予可的瑞林。例如, 可以经静脉内输注以 $0.1 \mu\text{g/kg/h}$ 到 $100 \mu\text{g/kg/h}$ 的速率给予 CRF。例如, 可以经静脉内以 $1 \mu\text{g/kg/h}$ 到 $100 \mu\text{g/kg/h}$ 或 $2 \mu\text{g/kg/h}$ 到 $80 \mu\text{g/kg/h}$ 或 $2 \mu\text{g/kg/h}$ 到 $50 \mu\text{g/kg/h}$ 或 $4 \mu\text{g/kg/h}$ 到 $40 \mu\text{g/kg/h}$ 或 $5 \mu\text{g/kg/h}$ 到 $20 \mu\text{g/kg/h}$ 的速率给予 CRF。

[0075] 在其它实施方式中, 可以经静脉内以 $1 \mu\text{g/kg}$ 到 $1000 \mu\text{g/kg}$ 的量给予 CRF。例如, 可以经静脉内以 $1 \mu\text{g/kg}$ 到 $100 \mu\text{g/kg}$ 或 $2 \mu\text{g/kg}$ 到 $80 \mu\text{g/kg}$ 或 $2 \mu\text{g/kg}$ 到 $50 \mu\text{g/kg}$ 或 $4 \mu\text{g/kg}$ 到 $40 \mu\text{g/kg}$ 或 $5 \mu\text{g/kg}$ 到 $20 \mu\text{g/kg}$ 的量给予 CRF。例如, 可以以 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 到 $1 \mu\text{g/kg}$ 或 $2 \mu\text{g/kg}$ 到 $8 \mu\text{g/kg}$ 或 $4 \mu\text{g/kg}$ 到 $8 \mu\text{g/kg}$ 或 $5 \mu\text{g/kg}$ 的剂量给予 CRF。

[0076] 可以经静脉内在 1 小时或少于 1 小时的时间段内给予 CRF。在某些实施方式中, 可以经静脉内在 1 小时或更长的时间段内给予 CRF。例如, 可以在 10 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、8 小时、12 小时、24 小时、48 小时或 72 小时的时间段内给予上述讨论的经静脉内给予的 CRF 剂量。

[0077] 在某些实施方式中, 给药方案包括给予 CRF 和甾类化合物。可以相继或同时给予 CRF 和甾类化合物。如果相继给予, 给药顺序是可变的。在一种具体的实施方式中, 皮下给予 CRF。在另一种特定的实施方式中, 经口服给予甾类化合物例如地塞米松。

[0078] 第二活性剂

[0079] 在本文提供的方法和组合物中, CRF 可以与其它药理学活性化合物(“第二活性剂”)组合使用。据信某些组合在治疗特定类型的癌症中起协同作用。CRF 可以起减轻与某些第二活性剂有关的不良反应的作用, 并且某些第二活性剂可以用于减轻与 CRF 有关的不良反应。

[0080] 在本文提供的方法和组合物中一种或多种第二活性成分或药剂可以与 CRF 共同使用。第二活性剂可以是高分子(例如蛋白)或小分子(例如合成的无机、有机金属或有机分子)。

[0081] 高分子活性剂的例子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, 特别是癌抗原的治疗抗体。典型的高分子活性剂为生物分子, 例如天然存在的或人工制造的蛋白。在本文提供的方法和组合物中特别有用的蛋白包括在体外和体内刺激造血前体细胞以及免疫活性形成细胞(immunologically active poietic cells)存活和/或增殖的蛋白。其它的在体外或体内刺激细胞中定向红细胞系祖细胞的分裂和分化。特定的蛋白包括但不限于白细胞介素, 例如 IL-2(包括重组 IL-2 (“rIL2”) 和金丝雀痘 IL-2)、IL-10、IL-12 和 IL-18, 干扰素, 例如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a 和干扰素 γ -1b, GM-CSF 和 GM-CSFB 和 EPO。

[0082] 可以在本方法和组合物中使用的特定蛋白包括但不限于: 非格司亭, 其在美国以商标名 NEUPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA) 销售; 沙格司亭, 其在美国以商标名 LEUKINE® (Immunex, Seattle, WA) 销售; 重组 EPO, 其在美国以商标名 EPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA) 销售。

[0083] 可以按照美国专利 Nos. 5, 391, 485、5, 393, 870 和 5, 229, 496 描述的方法制备 GM-CSF 的重组和突变形式, 其全部引入本文作为参考。可以按照美国专利 Nos. 4, 810, 643、4, 999, 291、5, 528, 823 和 5, 580, 755 描述的方法制备 G-CSF 的重组和突变形式, 其全部引入本文作为参考。

[0084] 还提供了与 CRF 组合使用的天然的、天然存在的以及重组蛋白。进一步包括天然存在的蛋白的突变体和衍生物(例如修饰的形式), 其在体内至少展示出其所基于的蛋白的某些药理活性。突变体的例子包括但不限于有一个或多个氨基酸残基与蛋白的天然存在形式的中相应残基不同的蛋白。术语“突变体”还包括缺少其天然存在形式(例如, 非糖基化形式)中正常出现的碳水化合物部分的蛋白。衍生物的例子包括但不限于聚乙二醇化的衍生物和融合蛋白, 例如通过将 IgG1 或 IgG3 与蛋白或感兴趣蛋白的活性部分融合而形成的蛋白。参见, 例如 Penichet, M. L. 和 Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248: 91-101 (2001)。

[0085] 可用于与 CRF 组合的抗体包括单克隆和多克隆抗体。抗体的例子包括但不限于曲妥单抗 (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®) 以及 G250。CRF 还可以与抗 TNF- α 抗体组合或联用。

[0086] 可以以抗癌疫苗的形式给予高分子活性剂。例如, 分泌或引起细胞因子例如 IL-2、G-CSF 和 GM-CSF 分泌的疫苗可以用于提供的方法和药物组合物。参见, 例如 Emens, L. A., 等人, Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1): 77-84 (2001)。

[0087] 小分子第二活性剂还可以用于减轻与给予 CRF 有关的不良反应。然而,与某些大分子相同,据信在将其与 CRF 给予时(例如之前、之后或同时)许多能够提供协同效应。小分子第二活性剂的例子包括但不限于抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂和甾类化合物。

[0088] 抗癌剂的例子包括但不限于:阿西维辛、阿柔比星、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、安曲霉素、门冬酰胺酶、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、卡普萘酮、卡醋胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、塞来考昔(COX-2 抑制剂)、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克立那托、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、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、多西紫杉醇、多柔比星、盐酸阿霉素、屈洛昔芬、柠檬酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮、达佐霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、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、氯苯乙嘧啶、盐酸法罗唑啉、法扎拉滨、芬维 A 胺、氟脲嘧啶脱氧核苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、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、盐酸依立替康、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、马索罗酚、美坦生、盐酸氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸美仑孕酮、美法仑、美诺立尔、巯嘌呤、氨甲喋呤、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啶、美妥替哌、米丁度胺、米特卡辛、丝裂红素、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托萘醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、戊氮芥、培普利欧霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗萘醌、普卡霉素、普洛美坦、吡吩姆钠、泊非霉素、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、磷乙酰天冬氨酸钠、司帕霉素、盐酸螺旋锗、螺莫司汀、螺铂、链黑菌素、曲林菌素、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠、多西紫杉醇、替加氟、盐酸替洛萘醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、睾内酯、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋林、替拉扎明、枸橼酸托瑞米芬、醋酸曲托龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、葡糖醛酸三甲曲沙、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬(VISUDYN™)、维替泊芬光动力疗法、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、硫酸环氧长春碱、酒石酸长春瑞滨、硫酸异长春碱、硫酸长春利定、伏氯唑、折尼铂、净司他丁和盐酸柔红霉素苯胺。

[0089] 其它抗癌药物包括但不限于:20-epi-1,25 二羟维生素 D3、5-乙炔尿嘧啶(ethynyluracil)、阿比特龙、阿柔比星、酰基富烯、腺环戊醇(adecypenol)、阿多来新、阿地白介素、ALL-TK 拮抗剂、六甲蜜胺、氨莫司汀、阿米多科辛(amidox)、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、穿心莲内酯、血管发生抑制剂、拮抗剂 D、拮抗剂 G、安雷利克斯、抗-背化(anti-dorsalizing)形成蛋白-1、抗雄激素、前列腺癌、抗雌激素、抗癌肽类、反义寡核苷酸、阿非迪霉素甘氨酸盐、凋亡基因调质、凋亡调节剂、脱嘌呤核苷酸、ara-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨基酶、asulacrins、阿他美坦、阿莫司汀、axinastatin 1、axinastatin 2、axinastatin 3、阿扎司琼、阿扎毒素、重氮酪氨酸、浆果赤霉素 III 衍生物、balanol、巴马司他、BCR/ABL 拮抗剂、benzochlorins、benzoylstauroporins、 β 内

酰胺衍生物、 β -alethine、betaclamycin B、桦木脑酸、bFGF 抑制剂、比卡鲁胺、比生群、bisaziridinylspermine、双奈法德、bistratene A、比折来新、breflate、溴匹立明、布度钛、丁基硫堇亚胺、卡泊三醇、钙磷酸蛋白 C、喜树碱衍生物、卡培他滨、氨甲酰-氨基-三唑、羧胺三唑、CaRest M3、CARN 700、软骨衍生的抑制剂、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS)、溴粟精胺、杀菌肽 B、西曲瑞克、chlorlins、氯喹啉啉氨苯磺胺、西卡前列素、顺-卟啉、克拉屈滨、氯米芬类似物、克霉唑、collismycin A、collismycin B、考布他汀 A4、考布他汀类似物、conagenin、crambescidin 816、克立那托、cryptophycin 8、cryptophycinA 衍生物、curacin A、cyclopentantraquinones、cycloplatam、cypemycin、cytarabine ocfosphate、溶细胞因子、磷酸己烷雌酚、达昔单抗、地西他滨、脱氢膜海鞘素 (dehydrodidemnin B)、地洛瑞林、地塞米松、右异环磷酰胺 (dexifosfamide)、右雷佐生、右维拉帕米、地吡醌、代代宁 B (didemnin B)、didox、diethylnorspermine、二氢-5-阿扎胞苷、dihydrotaxol, 9-、dioxamycin、联苯螺莫司汀、多西紫杉醇、二十二醇、多拉司琼、去氧氟尿苷、多柔比星、屈洛昔芬、屈大麻酚、duocarmycin SA、依布硒、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、法倔唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、非格司亭、非那雄胺、flavopiridol、氟卓斯汀、fluasterone、氟达拉滨、fluorodaunorubicin hydrochloride、福酚美克、福美坦、福司曲星、福莫司汀、gadolinium texaphyrin、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、hepsulfam、调蛋白 (heregulin)、六甲撑二乙酰胺、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、免疫促进肽、胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂、干扰素激动剂、干扰素类、白介素类、碘苄胍、碘阿霉素、甘薯苦醇、4-、伊罗普拉、伊索拉定、isobengazole、isohomohalicondrin B、伊他司琼、jasplakinolide、kahalalide F、lamellarin-N triacetate、兰瑞肽、leinamycin、来格司亭、硫酸香菇多糖、leptolstatin、来曲唑、白血球过多症抑制因子、白细胞 α 干扰素、亮丙瑞林 + 雌激素 + 孕酮、亮丙瑞林、左旋咪唑、利阿唑、线性聚胺类似物、亲脂性二糖肽；亲脂性铂化合物、lissoclinamide7、洛铂、蚯蚓磷脂、洛美曲索、氯尼达明、洛索萘醌、洛索立宾、勒托替康、lutetium texaphyrin、lysofylline、溶解肽、美坦新、制甘糖霉素 A (mannostatin A)、马立马司他、马索罗酚、maspin、基质溶解因子抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔、merbarone、美替瑞林、蛋氨酸酶、甲氧氯普胺、MIF 抑制剂、米非司酮、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、mitotoxin 成纤维细胞生长因子-肥皂草素 (saporin)、米托蒽醌、莫法罗汀、莫拉司亭、Erbix、人绒毛膜促性腺激素、单磷酸类脂 A+ 分枝杆菌细胞壁 sk、莫哌达醇、芥子 (mustard) 抗癌剂、印度洋海绵 B (mycaperoxide B)、分枝杆菌细胞壁提取物、myriaporone、N-acetyldinaline、N-取代苯酰胺类、那法瑞林、nagrestip、纳洛酮 + 喷他佐辛、napavin、萘萘二醇 (naphterpin)、那托司亭、奈达铂、奈莫柔比星、奈立膦酸、尼鲁米特、nisamycin、氧化亚氮调质、氧化亚氮抗氧化剂、nitrullyn、oblimersen (GENA SENSE®)、O⁶-苄基鸟嘌呤、奥曲肽、okicenone、寡核苷酸、奥那司酮、昂丹司琼、昂丹司琼、oracin、口服细胞因子诱导剂、奥马铂、奥沙特隆、奥沙利铂 (ELOXATIN™)、oxaunomycin、紫杉醇、紫杉醇类似物、紫杉醇衍生物、palauamine、palmitoylrhizoxin、帕米磷酸、人参炔三醇、帕诺米芬、副球菌素 (parabactin)、帕折普汀、培门冬酶、培得星、木聚

硫钠、喷司他丁、pentrozole、全氟溴烷、培磷酰胺、紫苏醇、苯连氮霉素 (phenazinomycin)、乙酸苯酯、磷酸酶抑制剂、溶链菌、盐酸匹罗卡品、吡柔比星、吡曲克辛、placetin A、placetin B、纤溶酶原激活物抑制剂、铂复合物、铂化合物、铂-三胺复合物、吡吩姆钠、泊非霉素、泼尼松、丙基双-吡啶酮、前列腺素 J2、蛋白酶体抑制剂、基于蛋白 A 的免疫调质、蛋白激酶 C 抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、微藻 (microalgal)、蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、红紫素、吡唑啉吡啶、磷酸吡哆醛血红蛋白聚氧乙烯缀合物、raf 拮抗剂、雷替曲塞、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、去甲基瑞替普汀、铕 Re 186 羟乙二磷酸、根霉素、核酶、维甲酰酰胺 (RII retinamide)、罗希吐碱 (romurtide)、罗莫肽、罗喹美克、rubiginone B1、ruboxyl、沙芬戈、saintopin、SarCNU、肌植醇 A (sarcophytol A)、沙格司亭、Sdi 1 模拟物、司莫司汀、senescence derived inhibitor 1、正义寡核苷酸、信号转导抑制剂、西佐喃、索布佐生、硼 [10B] 卡钠、苯乙酸钠、solverol、生长介素结合蛋白、索纳明、麟门冬酸、spicamycin D、螺莫司汀、脾脏五肽、spongistatin 1、角鲨胺、stipiamide、间充质溶解素抑制剂、sulfinosine、强效血管活性肠肽拮抗剂、suradista、苏拉明、苦马豆碱、他莫司汀、他莫昔芬碘甲烷盐、牛磺莫司汀、他佐罗汀、替可加兰钠、替加氟、tellurapyrylium、端粒末端转移酶抑制剂、替莫泊芬、替尼泊苷、tetrachlorodecaoxide、tetrazomine、厚果糖松草碱 (thaliblastine)、噻可拉林、促血小板生成素、促血小板生成素模拟物、胸腺法新、胸腺生成素受体激动剂、胸腺曲南、促甲状腺激素、乙基锡初紫红素、替拉扎明、二氯环戊二烯钛、topsentin、托瑞米芬、翻译抑制剂、维甲酸、三乙酰尿苷、曲西立滨、三甲曲沙、曲普瑞林、托烷司琼、妥罗雄豚、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-衍生的生长抑制因子、尿激酶受体拮抗剂、伐普肽、variolin B、维拉雷琐、藜芦明、verdins、维替泊芬、长春瑞滨、vinxaltine、vitaxin、伏氯唑、扎诺特隆、折尼铂、亚苡维 C (zilascorb) 以及净司他丁斯酯。

[0090] 具体的第二活性剂包括但不限于利妥昔单抗、奥利默生 (GENASENSE®)、remicade、多西紫杉醇 (TAXOTERE®)、塞来考昔、美法仑、地塞米松 (DECADRON®)、甾类化合物、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、托泊替康、甲氨蝶呤、ARISA®、紫杉醇、泰索帝、氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α 、聚乙二醇化干扰素 α (例如 PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂 (PARAPLATIN®)、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、紫杉特尔 (doxetaxol)、紫杉醇 (paclitaxel)、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、biaxin、白消安、泼尼松、二膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星 (DOXIL®)、紫杉醇 (TAXOL®)、更昔洛韦、阿霉素、雌氮芥磷酸钠 (EMCYT®)、舒林酸和依托泊苷。

[0091] 在某些实施方式中，第二活性剂是依托泊苷、柔红霉素、放线菌素 D、丝裂霉素 C、顺铂、卡铂、培美曲塞、甲氨蝶呤、Ara-C、5-Fu、渥曼青霉素、吉西他滨、格尔德霉素和其组合。

[0092] 用第二活性剂的组合疗法

[0093] 在某些实施方式中，本文中提供的方法包括给予与一种或多种第二活性剂组合的 CRF，并且任选地与放射疗法或手术组合。可以用相同的或不同的给药途径同时或相继给予

患者 CRF 和第二活性剂。特定活性剂所使用的特定给药途径的适应性将依赖于活性剂本身（例如，其是否可口服给药而在进入血流前无降解）和待治疗的疾病。第二活性剂的推荐给药途径是本领域普通技术人员所已知的。参见，例如 Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002)。

[0094] 在一种实施方式中，经静脉内或皮下给予第二活性剂，并且以 1 到约 1,000mg、约 5 到约 500mg、约 10 到约 375mg 或约 50 到约 200mg 的量每天给予一次或两次。在某些实施方式中，第二活性剂是利妥昔单抗、奥利默生 (GENASENSE®)、GM-CSF、G-CSF、EPO、泰索帝、伊立替康、达卡巴嗪、反式视黄酸、托泊替康、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、长春新碱、多柔比星、COX-2 抑制剂、IL2、IL8、IL18、IFN、Ara-C、长春瑞滨或其组合。在某些实施方式中，第二活性剂是依托泊苷、柔红霉素、放线菌素 D、丝裂霉素 C、顺铂、卡铂、培美曲塞、甲氨蝶呤、Ara-C、5-Fu、渥曼青霉素、格尔德霉素、吉西他滨或其组合。

[0095] 在另一种实施方式中，本文提供治疗或处置恶性血液病 (hematogogic malignancies) 的方法，包括 CRF 连同（之前、过程中或之后）常规疗法给予，所述疗法包括但不限于手术、免疫疗法、生物疗法、放射疗法或其它当前用于治疗或处置癌症的不基于药物的疗法。不受理论的限制，据信当与常规疗法同时给予时 CRF 可以提供额外的或协同的效果。

[0096] 在某些实施方式中，第二活性剂与 CRF 同时给予或延迟 1-50 小时给予。在某些实施方式中，先给予 CRF 随后延迟 1-50 小时给予第二活性剂。在某些实施方式中，先给予第二活性剂随后延迟 1-50 小时给予 CRF。在某些实施方式中，延迟时间为 24 小时。在某些实施方式中，CFT 是聚乙二醇化的 CFT。

[0097] 在一种实施方式中，在使用常规疗法之前、过程中或之后以 1 μ g/kg 到 1,000 μ g/kg、1 μ g/kg 到 100 μ g/kg、2 μ g/kg 到 80 μ g/kg、2 μ g/kg 到 50 μ g/kg、4 μ g/kg 到 40 μ g/kg 或 5 μ g/kg 到 20 μ g/kg 的量单独或与本文中公开的第二活性剂组合给予 CRF。

[0098] 在某些实施方式中，第二活性剂是替莫唑胺。在某些实施方式中，CFT 是聚乙二醇化的 CFT 并且第二活性剂是替莫唑胺。

[0099] 在某些实施方式中，替莫唑胺的日剂量为约 1 到约 5,000mg、约 1 到约 1,000mg 或约 10 到 500mg。在某些实施方式中，替莫唑胺的日剂量为约 10mg、约 25mg、约 50mg、约 75mg、约 83mg、约 90mg、约 98mg、约 105mg、约 112mg、约 120mg、约 128mg、约 135mg、约 143mg、约 150mg、约 158mg、约 165mg、约 173mg、约 180mg、约 188mg、约 195mg、约 200mg、约 210mg、约 220mg、约 225mg、约 240mg、约 255mg、约 260mg、约 270mg、约 280mg、约 285mg、约 300mg、约 315mg、约 320mg、约 330mg、约 340mg、约 345mg、约 360mg、约 375mg、约 380mg、约 400mg、约 420mg、约 440mg、约 460mg、约 480mg 或约 500mg。

[0100] 在某些实施方式中，以约 10 到约 500mg/m²/天、约 50 到约 250mg/m²/天或约 75 到约 200mg/m²/天的范围的量给予替莫唑胺。在某些实施方式中，以约 10mg/m²/天、约 20mg/m²/天、约 30mg/m²/天、约 40mg/m²/天、约 50mg/m²/天、约 75mg/m²/天、约 100mg/m²/天、约 125mg/m²/天、约 150mg/m²/天、约 175mg/m²/天或约 200mg/m²/天的量给予替莫唑胺。

[0101] 给予的剂量还可以表示为 mg/m²/天以外的单位。例如，胃肠外给药的剂量可以表示为 mg/kg/天。给定受试者身高或体重或两者时，本领域普通技术人员容易知道如何将剂量从 mg/m²/天转换为 mg/kg/天。（参见，www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm）。

[0102] 在某些实施方式中,循环给予替莫唑胺。在某些实施方式中,替莫唑胺为每天以单次剂量或分份剂量给予 5 天、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周、10 周、15 周或 20 周,之后跟随一个约 1 天到约 10 周的休息期。在某些实施方式中,替莫唑胺为每天以单次剂量或分份剂量给予 5 天、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周或 8 周,之后跟随一个 1、3、5、7、9、12、14、16、18、20、22、23、24、25、26、28、29 或 30 天的休息期。在某些实施方式中,休息期为 7 天。在某些实施方式中,休息期为 14 天。在某些实施方式中,休息期为 23 天。在某些实施方式中,休息期为足够骨髓恢复的时间段。在某些实施方式中,休息期为足够中性粒细胞恢复的时间段。在某些实施方式中,休息期为足够血小板恢复的时间段。给药循环的频率、次数、长度可以增加或减少。

[0103] 在某些实施方式中,每天给予替莫唑胺,为期 4 周,随后进行 6 个循环的维持治疗。在某些实施方式中,循环 1 中的替莫唑胺每天给予一次,为期 5 天,随后是 23 天的休息期。在某些实施方式中,循环 2-6 中的各个循环中替莫唑胺每天给予一次,为期 5 天,随后是足以使中性粒细胞和血小板恢复的休息期。在某些实施方式中,当绝对中性粒细胞计数 (ANC) 超过 $1.5 \times 10^9/L$ 并且血小板计数超过 $100 \times 10^9/L$ 时开始循环 2-6 中的各个循环。在某些实施方式中,如果 ANC 低于 $1 \times 10^9/L$ 或血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 则可以中断循环 1-6 中的替莫唑胺给药。每个循环中的剂量可以增加或减少。

[0104] 在某些实施方式中,每天以 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 口服给予替莫唑胺,为期 42 天,同时进行 400 次局部放射治疗 (分 30 个部分施用 60Gy),随后进行维持治疗。完成替莫唑胺和放射治疗后 4 周,给予额外 6 个循环的替莫唑胺维持治疗。在循环 1 中,每天以 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 给予替莫唑胺一次,为期 5 天,随后 23 天不进行治疗。在循环 2 开始时,如果循环 1 的常规毒性标准 (CTC) 非血液学毒性不超过 2 级 (脱发、恶心、呕吐除外),绝对中性粒细胞计数 (ANC) 不低于 $1.5 \times 10^9/L$,并且血小板计数不低于 $100 \times 10^9/L$,则将剂量增加至 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 。除非出现毒性,否则在每个后续循环的前 5 天剂量保持在每天 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 。如果在循环 2 中剂量未增加,则在后续循环中不应该增加剂量。

[0105] 在某些实施方式中,根据中性粒细胞和血小板计数调整替莫唑胺的日剂量。

[0106] 在另一种实施方式中,本文提供的方法包括:a) 给予有此需要的患者的剂量约为 1mg 到 20mg 的 CRF 以及 b) 给予治疗有效量的支持治疗剂 (supportive care agent)。

[0107] 术语“支持治疗剂”是指任何治疗、预防或处置来自 CRF 治疗的不良反应的物质。

[0108] 支持治疗剂是任何治疗、预防或处置来自 CRF 治疗的不良反应的物质,根据该物质的适当给药方案给予。例如,用于治疗恶心的不同支持治疗剂具有不同的给药方案。某些物质为预防性给药,而其它物质与 CRF 同时给予,另有其他物质在 CRF 给药后给予。支持性治疗剂的示例性实例,其剂量和给药方案见 The Physician's Desk Reference。

[0109] 药物组合物和剂型

[0110] 本文提供的方法使用含有 CRF 和药学上可接受的载体,例如稀释剂或佐剂,或其它活性成分,例如另一种抗癌剂组合的药物组合物。在临床实践中,可以通过任何常规途径给予 CRF,包括但不限于口服、胃肠外、经直肠或吸入 (例如气雾剂的形式)。在一种实施方式中,通过皮下注射给予 CRF。在另一种实施方式中,通过 IV 注射给予 CRF。

[0111] 在一种实施方式中,本文提供的方法使用含有根据本文描述的方法给予的作为活性成分的醋酸可的瑞林的药物组合物。醋酸可的瑞林可以用药学上可接受的载体配制。本

发明公开内容的药物制剂可以采用含有醋酸可的瑞林和药学上可接受的稀释剂、佐剂或载体的溶液剂、悬浮剂、乳剂的形式。在某些实施方式中,本发明公开内容的药物制剂被配制用于皮下快速浓注。

[0112] 在另一种实施方式中,本文提供的方法使用含有配制成用于提供皮下注射治疗肿瘤的醋酸可的瑞林的药物组合物。在某些实施方式中,给予醋酸可的瑞林的皮下制剂可以使醋酸可的瑞林的给药频率低于醋酸可的瑞林的其它非皮下制剂。醋酸可的瑞林的低给药频率可以使患者顺应性更高。此外,在另一种实施方式中,给予醋酸可的瑞林皮下制剂可以造成更少的与给予醋酸可的瑞林非皮下制剂有关的副作用。

[0113] 在某些实施方式中,本文提供的方法是通过给予含有作为活性成分的 CRF 缀合物的药物组合物在患者中预防肿瘤进展。CRF 缀合物可以用药学上可接受的载体配制。由于 CRF 缀合物的半衰期增加,药物组合物可以含有更低剂量的 CRF。取决于给药途径,本发明公开内容的药物组合物可以采用含有 CRF 缀合物(例如用聚乙二醇化学修饰的 CRF)和药学上可接受的稀释剂、佐剂或载体的溶液剂、悬浮剂、乳剂的形式。

[0114] 用于胃肠外给药的组合物可以是乳剂或无菌溶液剂。丙二醇、聚乙二醇、植物油,特别是橄榄油,或可注射有机酯,例如油酸乙酯可以用作溶剂或媒介物(vehicle)。这些组合物还可以含有佐剂,特别是润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。可以用多种方式,例如使用细菌滤器、辐射或加热进行灭菌。它们还可以制备成无菌固体组合物的形式,在使用时可以溶解在无菌水或任何其它可注射的无菌介质中。

[0115] 组合物还可以是气雾剂。对于以液体气雾剂的形式使用而言,组合物可以是稳定的无菌溶液剂或在使用时溶解在无热原无菌水、盐水或任何其它药学上可接受的媒介物中的固体组合物。对于以预期直接吸入的干燥气雾剂的形式使用而言,活性物质被精确分配,并与水溶性固体稀释剂或媒介物,例如葡聚糖、甘露醇或乳糖组合。

[0116] 药物组合物可以用于制备单独的单个单位剂型的制备物。药物组合物和剂型含有 CRF 和一种或多种赋形剂。

[0117] 药物组合物和剂型还可以含有一种或多种另外的活性成分。本文还公开了任选的第二、或另外的活性成分的例子。

[0118] 在某些实施方式中,本文提供的组合物是药物组合物或单个单位剂型。本文提供的药物组合物和单个单位剂型含有预防或治疗有效量的 CRF,以及典型的一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。术语“载体”是指与治疗剂一同给予的稀释剂、佐剂(例如弗氏(完全和不完全)佐剂)、赋形剂或媒介物。此类药物载体可以是无菌液体,例如水和油,包括石油、动物油、植物油或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、麻油等等。在某些实施方式中,水是药物组合物静脉内给予时的载体。盐水溶液以及含水葡萄糖和甘油溶液也可以用作液体载体,特别是用于注射溶液。合适的药学载体的例子在 E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中描述。

[0119] 典型的药物组合物和剂型含有一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是药学领域技术人员熟知的,合适的赋形剂的非限制性的例子包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等等。一种特定的赋形剂是否适合掺入药物组合物或剂型取决于本领域熟知的多种因素,包括但不限于将剂型给予受试者的方式以及剂型中的具体的活性成分。如果需

要,组合物或单个单位剂型还可以含有少量的润湿剂或乳化剂或 pH 缓冲剂。

[0120] 本文进一步提供含有一种或多种降低活性成分分解速率的化合物的药物组合物和剂型。在本文中此类化合物是指“稳定剂”,包括但不限于抗氧化剂,例如抗坏血酸, pH 缓冲剂或盐缓冲剂。

[0121] 药物组合物和单个单位剂型可以采用溶液剂、悬浮剂、乳剂、粉剂等形式。此类组合物和剂型将含有一种预防或治疗有效量的预防或治疗剂,在某些实施方式中为纯化的形式,以及适量载体从而提供适合给予受试者的形式。制剂应该适合给药方式。在一种实施方式中,药物组合物或单个单位剂型是无菌的,并且适合给予受试者的,例如动物受试者,或哺乳动物受试者,例如人类受试者的形式。

[0122] 本文中提供的药物组合物配制与预期给药途径相适应的制剂。给药途径的例子包括但不限于胃肠外,例如静脉内、皮内、皮下、肌肉、皮下、吸入、鼻内、经皮、局部、经粘膜、瘤内 (intra-tumoral)、滑膜腔内以及直肠给药。在一种具体的实施方式中,组合物按照常规操作配制为适合静脉内、皮下、肌肉、鼻内或局部给予人类的药物组合物。在一种实施方式中,按照常规操作配制为适合皮下给予人类的药物组合物。典型的,用于静脉内给药的组合物是用无菌等渗含水缓冲液配制的溶液剂。必要时,组合物还可以含有增溶剂和局部麻醉剂,例如利多卡因 (lignocaine) 以减轻注射部位疼痛。

[0123] 剂型的例子包括但不限于:适于经胃肠外给予受试者的液体剂型、可以重建以提供适于经胃肠外给予受试者的液体剂型的无菌固体(例如结晶或无定形固体)。

[0124] 本文中提供的剂型的组成、形状和类型典型的依赖于其用途而有所不同。例如,用于疾病初始治疗的剂型可能含有相对于用于同一感染维持治疗的剂型中更大量的一种或多种活性成分。同样的,胃肠外剂型可能含有相对于用于治疗同一疾病或障碍的口服剂型更少量的一种或多种活性成分。本文包括的具体剂型的这些以及其它互相不同的方式对本领域技术人员而言是显而易见的。参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA(2000)。

[0125] 一般而言,本文提供的组合物的各成分是分别提供的,或一起混合在单位剂型中提供,例如低压冻干粉末或装在指示活性成分量的熔封容器如安瓿或药囊中的无水浓缩物。当通过输注给予组合物时,其可以用含有无菌药用级水或盐水的输注瓶分配。当通过注射给予组合物时,可以提供注射用无菌水或盐水的安瓿使成分可以在给药前混合。

[0126] CRF 的药物组合物可以配制为递送治疗量的醋酸可的瑞林。在某些实施方式中,药物制剂中含有的醋酸可的瑞林的剂量范围可以是 1mg 到 20mg。在另一种实施方式中,药物制剂中含有的 CRF 剂量范围可以是 1 μ g 到 10mg。在某些实施方式中,CRF 的剂量范围可以是 0.1mg 到 5mg 或 0.3mg 到 2mg。在某些实施方式中,CRF 的剂量可以为约 0.3mg、约 0.5mg、约 1mg、约 2.5mg、约 4mg 或约 5mg。

[0127] 在某些实施方式中,CRF 的日总剂量可以为 4mg 到 10mg。例如,CRF 的日总剂量可以为约 1mg、约 2mg、约 4mg、约 6mg、约 8mg、约 10mg、约 12mg、15mg、约 17mg 或约 20mg。可以用本领域已知的方法确定剂量,可以单独或组合给予本发明公开内容的药物制剂以预防肿瘤进展。

[0128] 胃肠外剂型

[0129] 可以通过多种途径给予患者胃肠外剂型,包括但不限于皮下、静脉内(包括快速

浓注)、肌内和动脉内。由于其给药典型地绕过患者的抗污染物天然防御措施,胃肠外剂型优选是无菌的或能够在给予患者之前灭菌的。胃肠外剂型的例子包括但不限于即用注射溶液剂、即溶或悬浮于药学上可接受的注射用媒介物中的干燥产品、即用注射悬浮液和乳剂。

[0130] 可以用于提供胃肠外剂型的合适的媒介物是本领域技术人员熟知的。例子包括但不限于:USP 注射用水,含水媒介物,例如但不限于注射用氯化钠、Ringer's 注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液、乳酸盐 Ringer's 注射液,可与水混溶的媒介物,例如但不限于乙醇、聚乙二醇、聚丙二醇,非水媒介物,例如但不限于玉米油、棉花子油、花生油、麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙基酯、苯甲酸苄酯。

[0131] 可以增加一种或多种本文公开的活性成分溶解度的化合物也可以掺入胃肠外剂型中。例如,可以使用环糊精及其衍生物增加活性成分的溶解度。参见例如美国专利 No. 5, 134, 127, 其引入本文作为参考。

[0132] 局部、经皮和粘膜剂型

[0133] 在某些实施方式中,本文提供经皮、局部和粘膜剂型。本文提供的经皮、局部、粘膜剂型包括但不限于眼用溶液剂、喷雾剂、气雾剂、霜剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂、乳剂、悬浮剂或其它本领域技术人员已知的形式。参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000) 以及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可以配制成漱口剂或口腔凝胶。更进一步的,经皮制剂包括“储存型”或“基质型”贴剂,其可以施用于皮肤并敷用具体的时间段使所需量的活性成分渗透。

[0134] 合适的赋形剂(例如载体和稀释剂)和其它可以用于提供本文包括的局部和粘膜剂型的物质是药物领域技术人员熟知的,并且取决于给定的药物组合物或剂型所施用的特定组织。考虑这一事实,典型的赋形剂包括但不限于水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1, 3- 二醇、肉豆蔻酸异丙基酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及其混合物以形成溶液剂、乳剂或凝胶剂,其是无毒的并且是药学上可接受的。如果需要,增湿剂或湿润剂也可以加入药物组合物或剂型。此类额外的成分的例子是本领域熟知的。参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000)。

[0135] 可以调节药物组合物或剂型的 pH 以改善一种或多种活性成分的递送。同样的,可以调节溶剂载体的极性、离子强度或张力以改善递送。还可以向药物组合物或剂型中加入例如硬脂酸酯类化合物有利的改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性从而改善递送。在这方面,硬脂酸酯类可以作为制剂的脂质媒介物,作为乳化剂或表面活性剂,以及作为递送促进或渗透促进剂。可以使用活性成分不同的盐、水合物或溶剂化物进一步调节得到的组合物的性质。

[0136] 监控肿瘤的方法

[0137] 在某些实施方式中,可以使用本领域技术人员已知的标准技术监控/评价肿瘤和肿瘤进展。在本发明公开内容的治疗有效方案的某些实施方式中,所述方案使肿瘤的大小/体积稳定或肿瘤进展减少。在一种实施方式中,监控进行治疗方案的受试者以确定所述治疗方案是否使肿瘤的大小/体积稳定或肿瘤进展减少。在某些实施方式中,在用 CRF 治疗开始之前、过程中、之后监控肿瘤进展。

[0138] 在某些实施方式中,在受试者开始接受治疗方案之后至少 1、2、4、6、8、10、12、14、

15、16、18、20 或 30、60、90 天、6 个月、9 个月、12 个月、> 12 个月在受试者中或用受试者的样品评价肿瘤进展。在某些实施方式中,在受试者接受多剂量治疗后(例如,1、2、5、10、20、30 或更多剂量治疗后)评价肿瘤进展。在其它实施方式中,接受一种或多种治疗后 2 周、1 个月、2 个月、1 年、2 年、3 年、4 年或更长时间评价肿瘤进展。

[0139] 可以测定肿瘤进展以评价治疗方案的有效性。在一种实施方式中,参考样品是来自进行治疗的受试者在较早时间点的样品(例如接受治疗方案之前的样品作为基线期参考样品,或接受治疗时较早时间点的样品)。在这种实施方式中,与参考样品相比,治疗如愿地使受试样品中肿瘤进展减少。在另一种实施方式中,参考样品获自没有可测的癌症的健康受试者,或获自处于同一类型癌症缓解期的患者。

[0140] 可以使用本领域技术人员已知的标准技术监控/评价肿瘤进展。可以使用多种已知方法评价肿瘤的整体大小(bulk size)。此类方法非限制性的例子包括成像法(例如计算机断层成像(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子发射断层成像(PET)扫描、触诊(palpitation)、直接测量(例如用尺)、超声、X-射线成像、乳房造影法、骨扫描和放射性同位素影像),目测法(例如结肠镜检查、支气管镜检查、内窥镜检查),身体检查(例如前列腺检查、乳房检查、淋巴结检查、腹部检查、全身触诊),血液试验(例如前列腺特异性抗原(PSA)试验、癌胚抗原(CEA)试验、癌抗原(CA)-125 试验、 α -甲胎蛋白(AFP))、骨髓分析(例如在恶性血液病的情况下),组织病理学,细胞学和流式细胞术。

[0141] 在某些实施方式中,可以通过基于评价从成像法中确定的肿瘤损害的大小来测定整体肿瘤的大小。在具体的实施方式中,按照 Therasse 等人(J. Nat. Canc. Inst. 2000, 92(3), 205-216)给出的实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)指南进行评价。例如,在具体的实施方式中,当使用常规成像技术(例如常规 CT 扫描、MRI 或 x-射线)时选择受试者中代表整体肿瘤大小的损害使其在基线期(治疗前)的最长直径至少为 20mm,当使用螺旋 CT 扫描时应该选择在基线期的最长直径至少为 10mm 的损伤。

实施例

[0142] 临床前研究

[0143] 该实施例证明每天给予高剂量(即 $100 \mu\text{g/kg}$ s.c.)CRF 两次的荷脑肿瘤小鼠存活时间长于未治疗的对照小鼠或接受化疗剂治疗或给予地塞米松的小鼠。

[0144] 用荷脑肿瘤的 SCID 小鼠获得结果,所述肿瘤通过注射人成胶质细胞瘤细胞系 U87 Fluc 产生。通过用含有 luc 基因的慢病毒构建体稳定转导 U87 细胞创建 U87 Fluc 细胞系。

[0145] 所有给予高剂量 CRF 的荷脑肿瘤小鼠均存活于整个 80 天研究期,并且自始至终表现健康。同样的,接受低剂量 CRF 的小鼠存活时间长于未治疗的小鼠或给予地塞米松或化疗剂(BicNU 或 TMZ)的小鼠。在 80 天研究期结束时,60%用低剂量 CRF 治疗的小鼠仍然存活,而所有接受地塞米松治疗的小鼠均已死亡(图 1)。所有未接受任何治疗的小鼠,以及大多数给予化疗剂的小鼠均不得不在 80 天研究期结束前被施行安乐死(图 2)。例如,仅 40% TMZ 治疗的小鼠在 80 天研究期结束时仍然存活。

[0146] 给予低剂量 CRF 的小鼠的平均存活时间在给予高剂量 CRF 的小鼠和未接受治疗的或给予地塞米松的小鼠的平均存活时间之间。

[0147] 给予高剂量 CRF 的小鼠中的脑肿瘤在 80 天研究期内没有进展,并且基于发光成像

结果肿瘤的大小保持相对不变（图 3）。同样的，给予低剂量 CRF 的小鼠中的脑肿瘤没有进展或进展得更加缓慢（图 4）。与之相比，给予高剂量地塞米松的小鼠中的脑肿瘤随时间持续进展（图 5）。

[0148] 给予 BiCNU 的小鼠中的脑肿瘤也持续生长，并且肿瘤对 BiCNU 治疗的响应似乎不好（图 6）。除一只以外，给予 TMZ 的小鼠中的脑肿瘤均对治疗有响应（图 7）。然而，肿瘤似乎经过扩大期，这与在用高剂量 CRF 治疗的荷脑肿瘤小鼠中观察到的不同，其中肿瘤的大小保持相对不变（图 3）。对化学治疗的响应直接与用光子发射检测到的肿瘤生长相关。TMZ 治疗的小鼠的平均存活时间长于 BiCNU 治疗的小鼠（图 2）。

[0149] 同样的，基于光子发射，给予高剂量 CRF 的小鼠没有显示出肿瘤进展，并且在整个 80 天研究期保持健康。

[0150] 临床研究

[0151] 该实施例证明用 CRF 治疗 3-6 个月或更长时间的患者表现出在肿瘤进展停止以及存活率方面的显著的改进。

[0152] 皮下给予 2mg/天（1mg 剂量，每天两次）的人 CRF 治疗患有恶性脑肿瘤的患者。与对照患者相比，接受 CRF 的患者维持肿瘤的大小或表现出肿瘤的大小减小（图 8）。具体的，在图 8 描述的接受 CRF 的 20 名患者中，有 6 名患者表现出肿瘤的大小减小，而 5 名患者表现出肿瘤的大小维持。值得注意的，所描述的 20 名患者中有 3 名在用 CRF 治疗 9 个月后表现出肿瘤的大小减小超过 50%。并且，在图 9 描述的 10 名接受 CRF 的患者中，有 8 名在最后一个时间点测量时表现出肿瘤的大小减小。显著的，2 名患者表现出肿瘤的大小减小约 90%。此外，在接受治疗至少 6 个月的 30 名患者中，10 名体验了肿瘤的大小减小。

[0153] 此外，接受 CRF 的患者表现出存活时间延长。典型的，被招募至这些研究的患者通常预期存活不超过 3-6 个月。如图 8 和图 9 所示，接受 CRF 的绝大部分患者存活超过预期的 3-6 个月，一些人甚至在 CRF 治疗后存活 1-2 年。

[0154] 具体的，转移患者对 CRF 治疗的响应非常有利。在图 10 描述的接受 CRF 的 3 名转移患者中，2 名在最后一个时间点测量时表现出肿瘤的大小减小，所有 3 名患者均存活超过预期的 3-6 个月。

[0155] 等同物

[0156] 本发明公开内容不被所描述的具体实施方式的范围限制，具体实施方式的目的是作为本发明公开内容个别方面的单独说明，功能上等同的方法和成分在本发明公开内容的范围内。实际上，除本文显示和描述的那些内容之外，本发明公开内容的多种修饰对本领域技术人员而言仅使用常规实验从前述描述和附图中都将是显而易见的。此类修饰和等同物预期落入所附权利要求的范围之内。

[0157] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均在此引入本说明书作为参考，其程度如同各个出版物、专利或专利申请具体地和单独地引入本文作为参考。

[0158] 对本文中参考文献的引用或讨论不解释为承认其是本发明公开内容的现有技术。

U87FLuc: 对照, DEX和hCRF Kaplan-Meier存活曲线

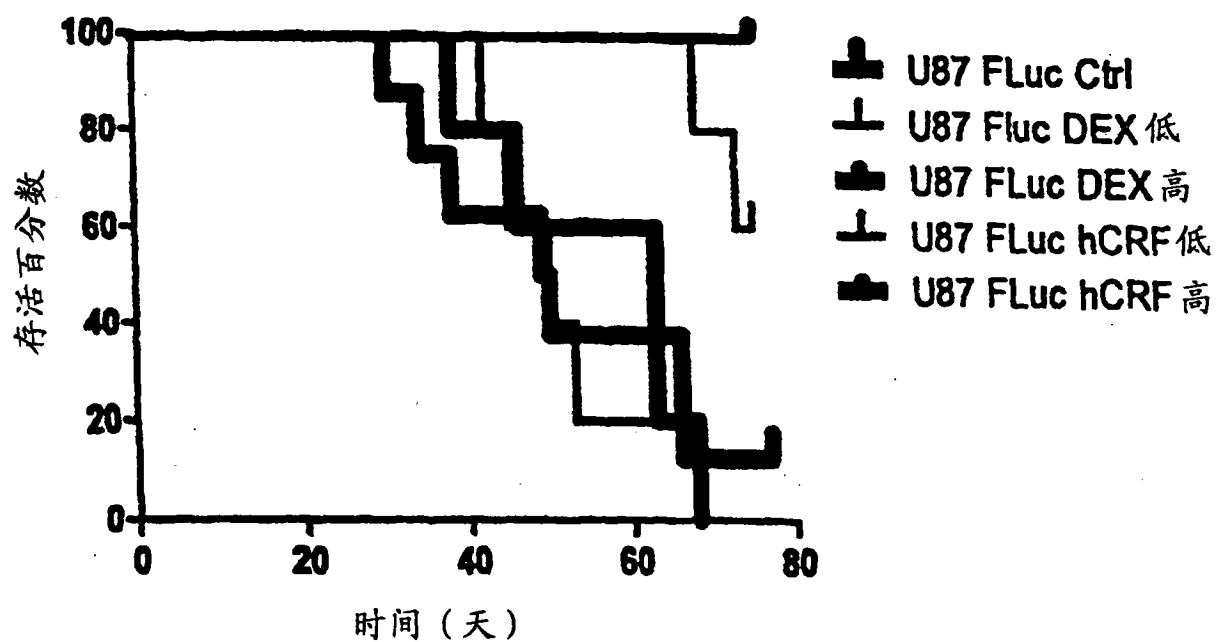


图 1

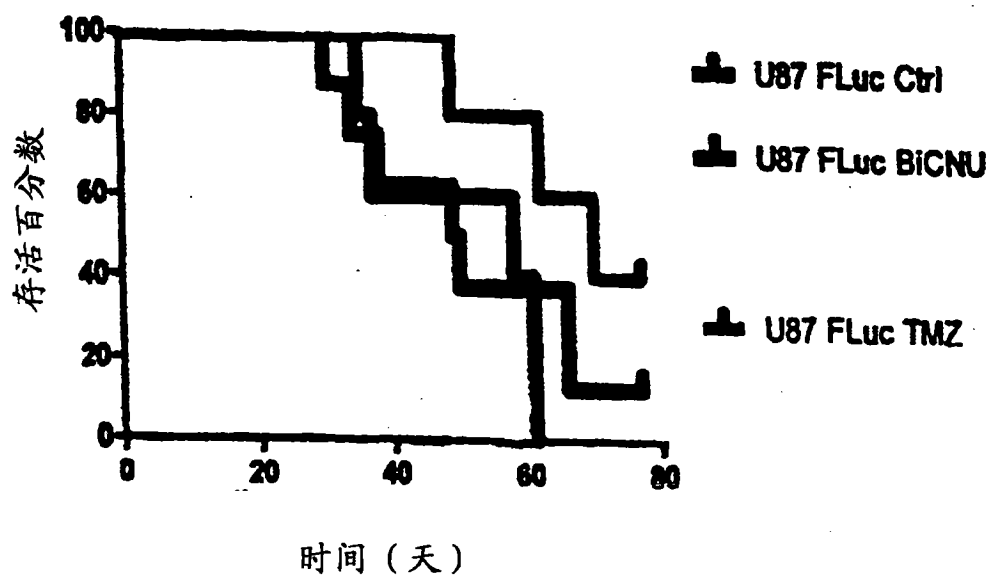
U87FLuc: 对照, BiCNU和TMZ治疗
Kaplan-Meier存活曲线

图 2

U87 FLuc组
经hCRF高治疗

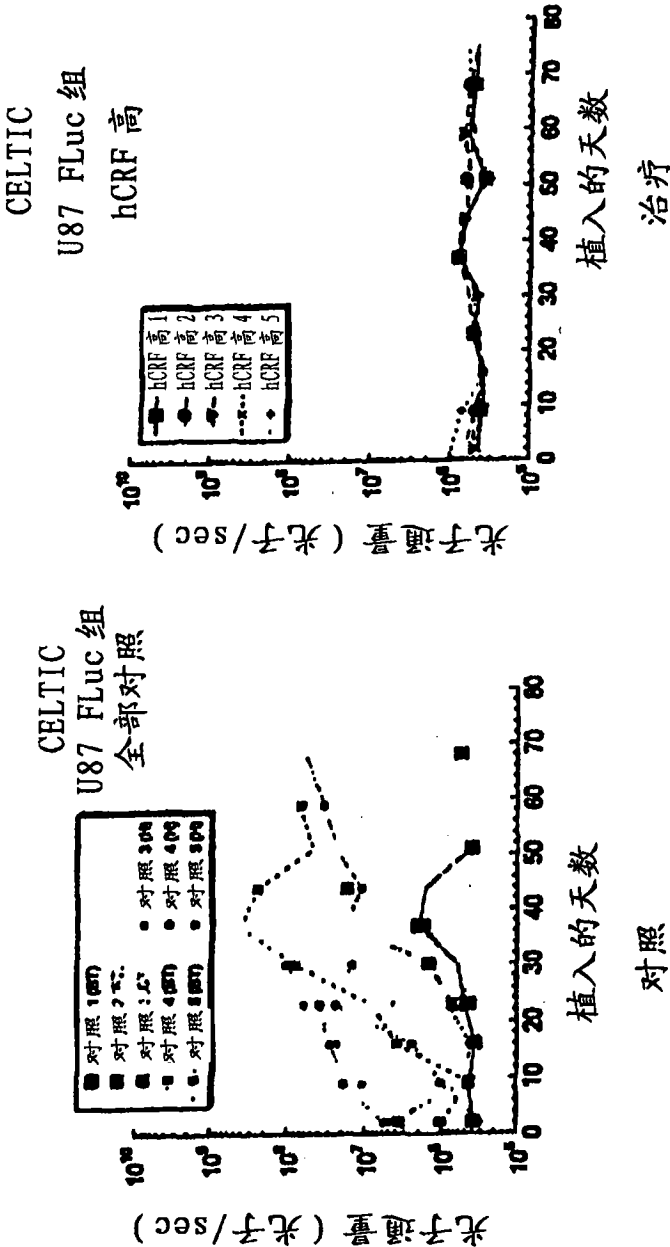


图 3A

图 3B

U87 FLuc组
经hCRF低治疗

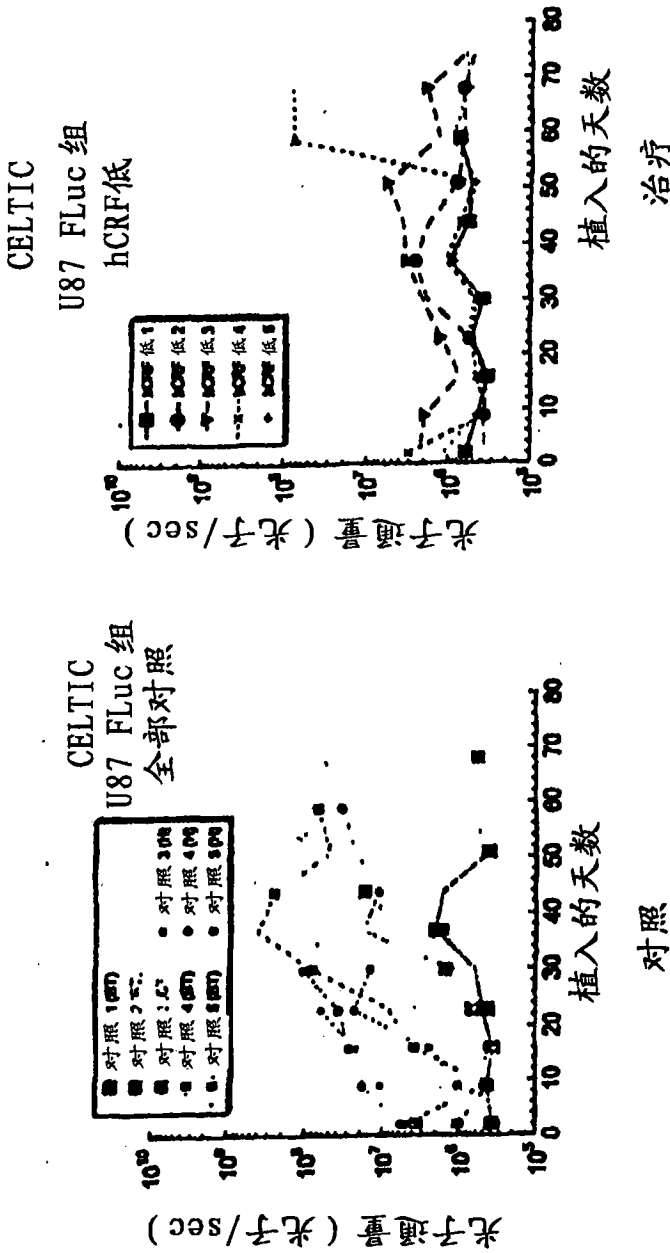


图4A

图4B

U87 FLuc组
经DEX高治疗

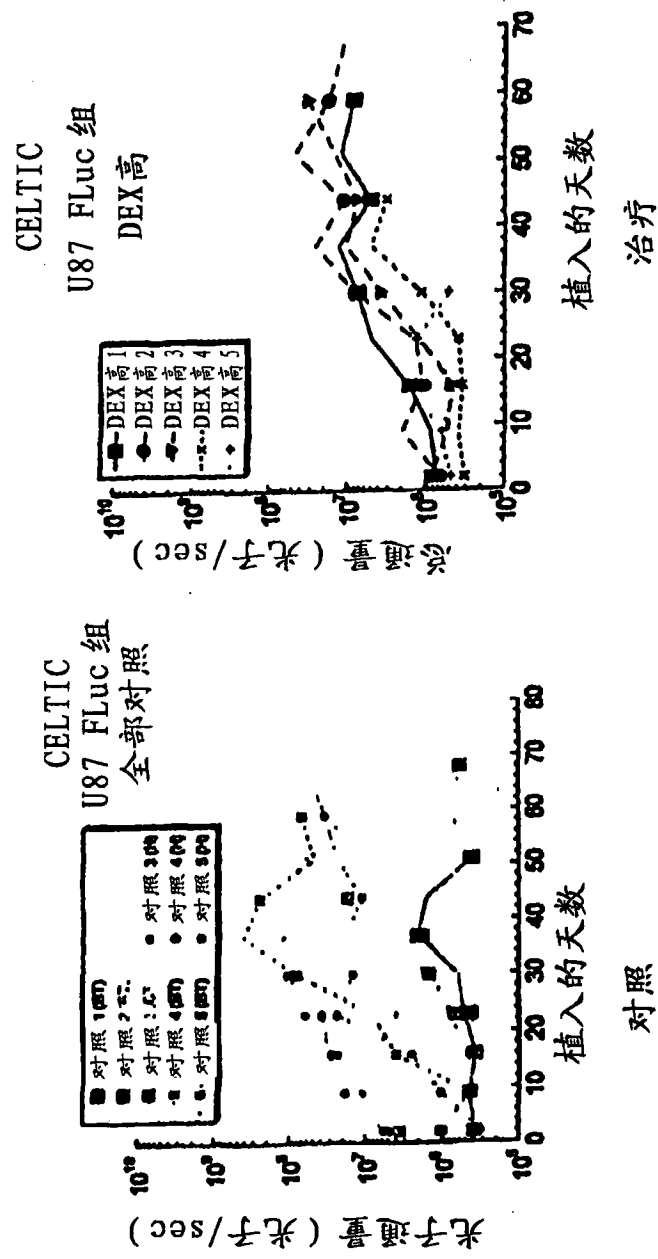


图 5A

图 5B

U87 FLuc组
经BCNU治疗

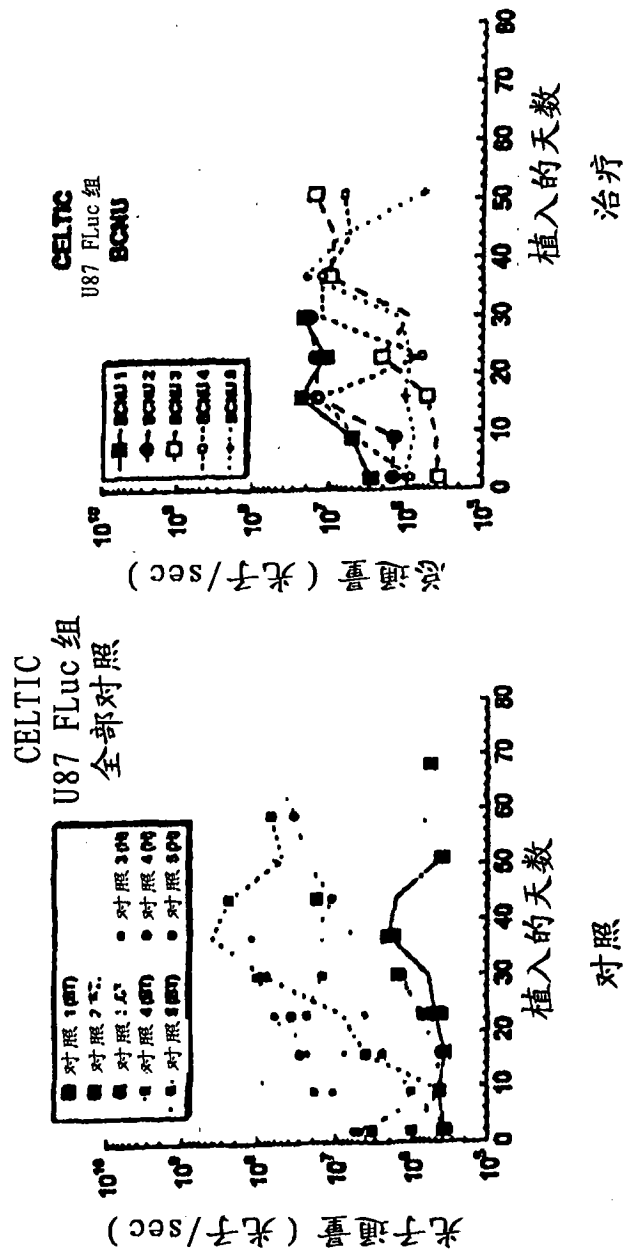
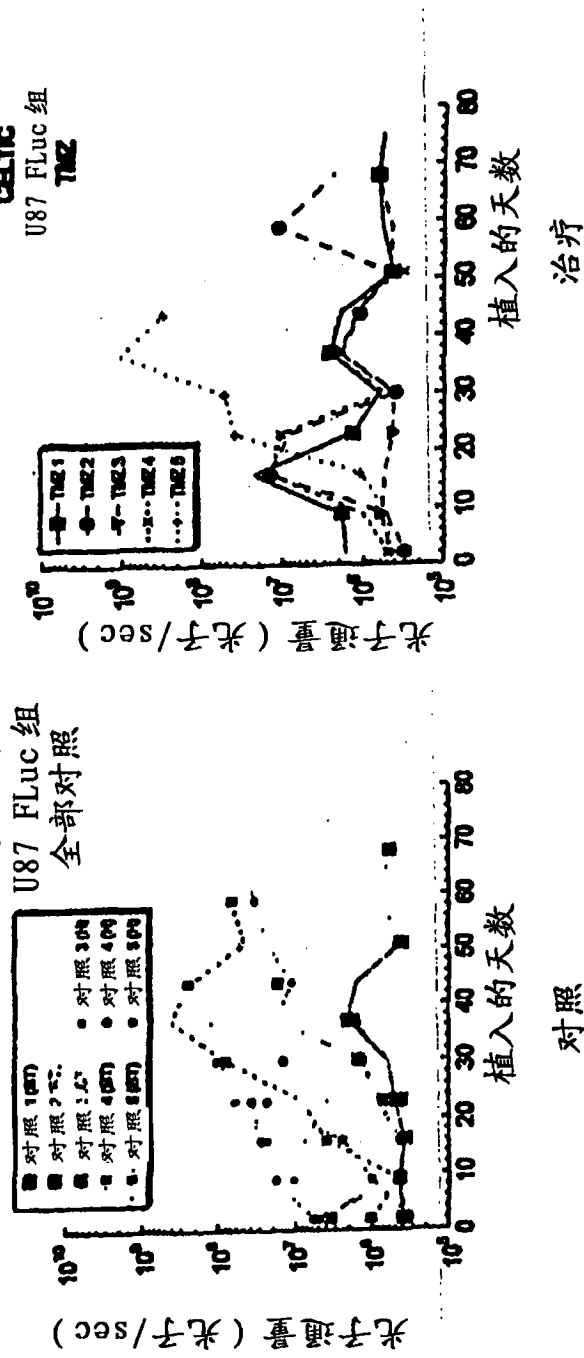


图6A

图6B

U87 FLuc组
经TMZ治疗

CELTIC
U87 FLuc组
全部对照



肿瘤变化

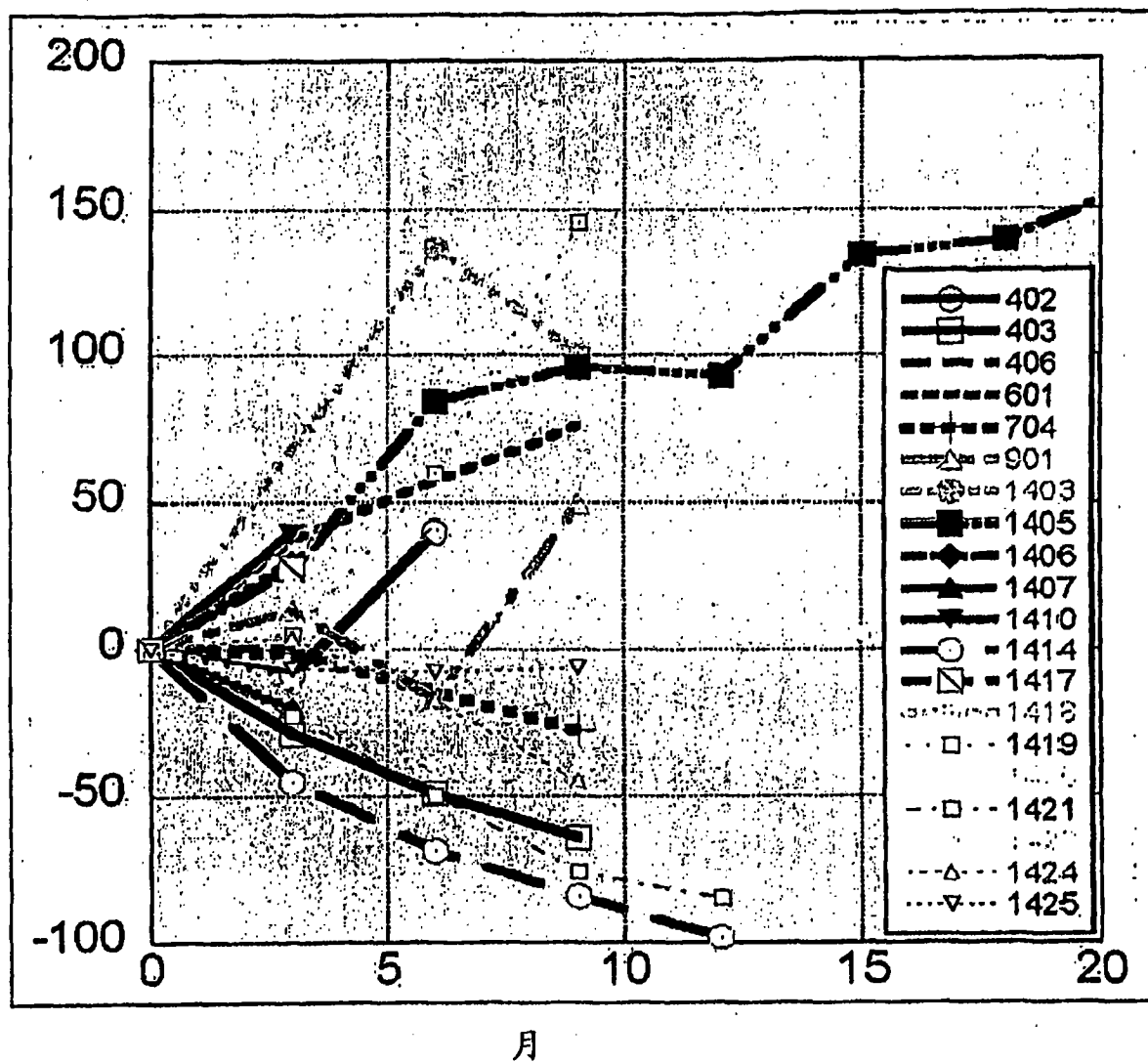


图 8

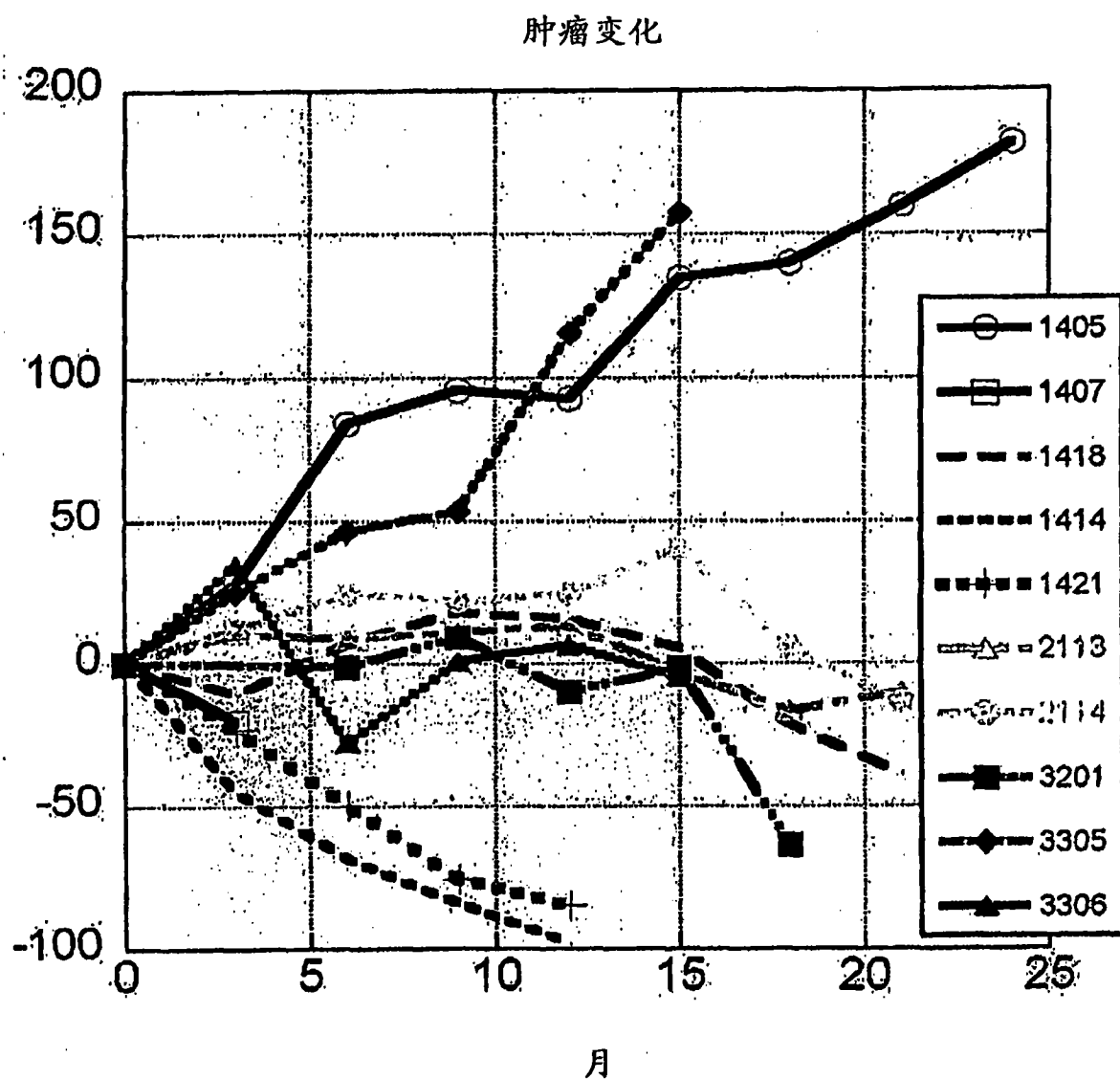


图 9

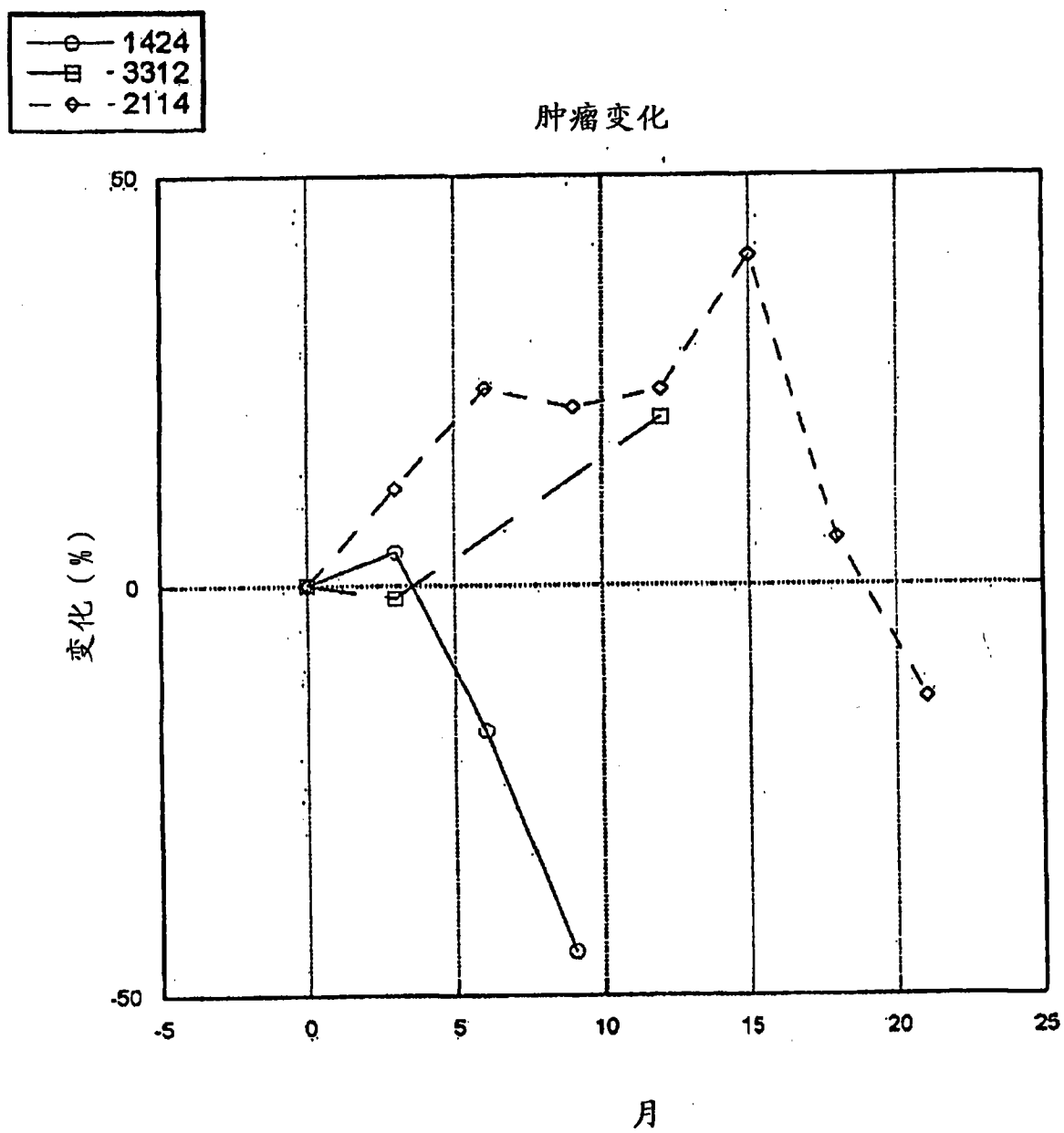


图 10