



(21) 申請案號：104101235 (22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 14 日  
 (51) Int. Cl. : A61K9/48 (2006.01) A61K31/517 (2006.01)  
 A61K47/26 (2006.01) A61K47/38 (2006.01)  
 (30) 優先權：2014/01/15 美國 61/927,895  
 (71) 申請人：西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)  
 美國  
 (72) 發明人：巴特 許納瓦斯 S BHAT, SREENIVAS S. (US)  
 (74) 代理人：陳長文  
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 87 頁

## (54) 名稱

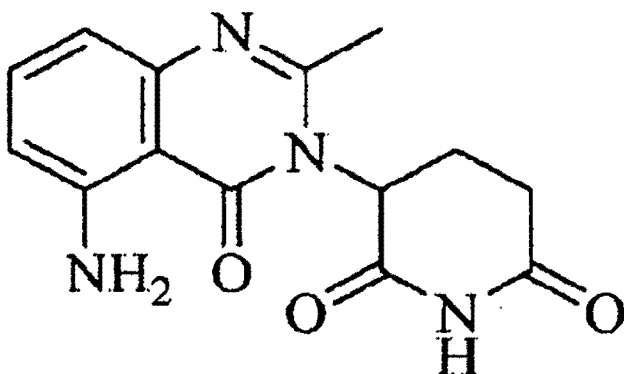
3 - ( 5 - 胺基 - 2 - 甲基 - 4 - 側氧基 - 4H - 喹啉 - 3 - 基 ) - 哌啶 - 2, 6 - 二酮之調配物

FORMULATIONS OF 3-(5-AMINO-2-METHYL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE

## (57) 摘要

本文提供 3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮或醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物、水合物或晶籠化合物之醫藥組合物及單一單位劑型。亦提供治療、管控或預防各種病症(諸如癌症、發炎疾病及/或免疫有關病症)的方法。

Pharmaceutical compositions and single unit dosage forms of 3-(5-amino-2-methyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-2,6-dione, or a pharmaceutically acceptable stereoisomer, prodrug, salt, solvate, hydrate, or clathrate, are provided herein. Also provided are methods of treating, managing, or preventing various disorders, such as cancer, an inflammatory disease and/or an immune-related disorder.



化合物A

201540323

## 發明摘要

※ 申請案號：104101275

※ 申請日：104.1.14

A61K9/48 :2006.01)

A61K31/517 :2006.01)

A61K47/56 :2006.01)

※IPC 分類：A61K47/38 :2006.01)

## 【發明名稱】

3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啶啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮之調配物

FORMULATIONS OF 3-(5-AMINO-2-METHYL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE

## 【中文】

本文提供3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啶啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮或醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物、水合物或晶籠化合物之醫藥組合物及單一單位劑型。亦提供治療、管控或預防各種病症(諸如癌症、發炎疾病及/或免疫有關病症)的方法。

## 【英文】

Pharmaceutical compositions and single unit dosage forms of 3-(5-amino-2-methyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-2,6-dione, or a pharmaceutically acceptable stereoisomer, prodrug, salt, solvate, hydrate, or clathrate, are provided herein. Also provided are methods of treating, managing, or preventing various disorders, such as cancer, an inflammatory disease and/or an immune-related disorder.

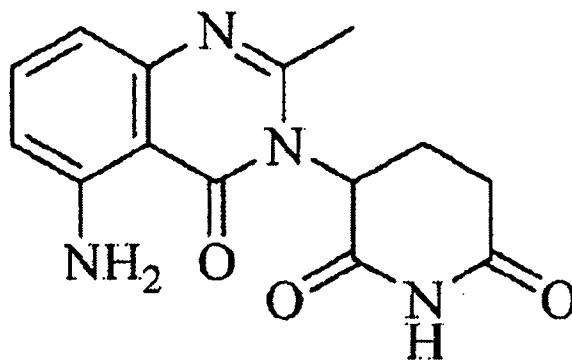
**【代表圖】**

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



化合物A

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮之調配物

FORMULATIONS OF 3-(5-AMINO-2-METHYL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE

## 【技術領域】

本文提供3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮之調配物及劑型。本文亦提供使用該等調配物及劑型之方法。

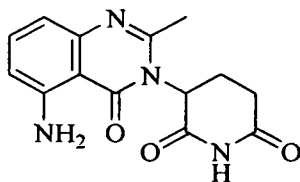
## 【先前技術】

原料藥通常係作為調配物之一部分與一或多種用作多樣之專門醫藥功能之藥劑組合投與。可經由選擇性使用醫藥賦形劑製得各種類型之劑型。同樣醫藥賦形劑具有各種功能且以許多不同方式(例如，增溶、稀釋、增稠、穩定、保存、染色、矯味等)促成醫藥調配物。在調配活性原料藥時通常考慮之性質包括生物利用度、製造容易性、投與容易性及劑型之穩定性。由於欲調配活性原料藥之各種性質，劑型通常需要獨特地適於原料藥以達成有利物理及醫藥性質的醫藥賦形劑。

3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(「化合物A」)係臨床研發中用於治療各種癌症、發炎性或免疫病症之化合物。化合物A由於其多樣化藥理學性質可用於治療、預防及/或管控各種疾病或病症。

化合物A可根據本文提供之實例中所述或如(例如)美國專利第7,635,700號中所述之方法製得，該案件之全文以引用方式併入本文

中。化合物A具有以下結構：



化合物A。

儘管其多樣化藥理學性質，但至於將化合物A調配成適當醫藥組合物仍可存在問題。舉例而言，發現化合物A具有平均長度為約100  $\mu\text{m}$ 之針形形貌。在製造製程期間，具有針形形貌之化合物通常引起含量均勻度問題。業內需要具有有利物理及醫藥性質之化合物A之劑型。

### 【發明內容】

本文提供化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物、水合物或晶籠化合物之醫藥劑型。

本文亦提供治療、管控、改善及/或預防與免疫有關疾病及發炎性疾病相關之疾病、病症及/或病況的方法，其包含投與治療有效量之呈本文所述劑型之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

可藉由投與治療有效量之呈本文所述劑型之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物治療之發炎性疾病及免疫有關疾病的實例包括(但不限於)狼瘡、硬皮病、凍瘡樣狼瘡、類肉瘤病、薛格連氏症候群(Sjögren syndrome)、ANCA誘導之血管炎、抗磷脂症候群、重症肌無力、抗磷脂症候群、重症肌無力、艾迪森氏病(Addison's disease)、斑禿、強直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、抗磷脂症候群(原發性或繼發性)、氣喘、自體免疫性胃炎、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳疾病、自體免疫性淋巴組織增殖性疾病、自體免疫性血

小板減少性紫癍、巴洛病(Balo disease)、貝塞特氏病(Behcet's disease)、大胞性類天胞瘡、心肌病、乳糜瀉、查加斯氏病(Chagas disease)、慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病、癍痕性類天胞瘡(例如，黏膜類天胞瘡)、冷凝集素疾病、德戈斯病(degos disease)、胞疹樣皮炎、原發性混合性冷凝球蛋白血症、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、格雷夫氏病(Graves' disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis) (橋本氏疾病；自體免疫性甲狀腺炎)、特發性肺纖維化、特發性血小板減少性紫癍、IgA腎病變、幼年型關節炎、扁平苔蘚、梅尼埃病(Ménière disease)、混合型結締組織病、硬斑病、發作性睡病、神經性肌強直、兒科自體免疫性神經精神病症(PANDA)、尋常天胞瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多軟骨炎、風濕性多肌痛、原發性無 $\gamma$ 球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬變、雷諾病(Raynaud disease) (雷諾現象)、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、復發性多軟骨炎、風濕熱、薛格連氏症候群、僵人症候群(默爾施-沃爾特曼症候群(Moersch-Woltmann syndrome))、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顛動脈炎(巨細胞動脈炎)、葡萄膜炎、血管炎(例如，與紅斑狼瘡不相關之血管炎)、白斑病及/或韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

本文亦提供治療、管控、改善及/或預防癌症(包括原發性及轉移性癌症，以及對於習用化學療法難治或具有抗性之癌症)之方法，其包含向需要該治療或預防之患者投與治療或預防有效量之呈本文所述劑型之化合物A。

在某些實施例中，本文提供治療或管控淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病及實體腫瘤之方法。

在一些實施例中，淋巴瘤係選自由以下組成之群：何傑金氏淋

巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何傑金氏淋巴瘤、AIDS有關之淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、伯基特樣淋巴瘤(小無裂細胞淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、腸病變型T細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、鼻T細胞淋巴瘤、兒科淋巴瘤、外周T細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、轉變淋巴瘤、治療有關之T細胞淋巴瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

在一些實施例中，白血病係選自由以下組成之群：急性髓樣白血病(AML)、T細胞白血病、慢性髓樣白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。

在一些實施例中，實體腫瘤係選自由以下組成之群：黑色素瘤、頭頸瘤、乳癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌及肝細胞癌。

在一些實施例中，癌症係晚期惡性病、澱粉樣變性、神經胚細胞瘤、腦膜瘤、血管外皮細胞瘤、多發性腦轉移、多形性神經膠母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹膠質瘤、較差預後惡性腦瘤、惡性膠質瘤、退行性星形細胞瘤、退行性寡樹突神經膠細胞瘤、神經內分泌腫瘤、直腸腺癌、杜克斯C及D結腸直腸癌(Dukes C & D colorectal cancer)、不可切除之結腸直腸癌、轉移性肝細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、核型急性成髓細胞性白血病、何傑金氏淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、皮膚B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、低級別濾泡性淋巴瘤、惡性黑色素瘤、惡性間皮瘤、惡性胸膜滲出液間皮瘤症候群、腹膜癌、乳頭狀漿液性腺癌、婦科肉瘤、軟組織肉瘤、硬皮病、皮膚血管炎、蘭格罕氏細胞組織球增

多症(Langerhans cell histiocytosis)、平滑肌肉瘤、進行性骨化性纖維發育不良、激素難治性前列腺癌、經切除之高風險軟組織肉瘤、不可切除之肝細胞癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、冒煙型骨髓瘤、無痛骨髓瘤、輸卵管癌、雄激素依賴性前列腺癌、雄激素獨立性IV級非轉移性前列腺癌、激素不敏感性前列腺癌、化學療法不敏感性前列腺癌、乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌或平滑肌瘤。

本文亦提供化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物、水合物或晶籠化合物，其用於上述方法中。

## 定義

如本文所用且除非另外指示，否則「基本上不含」化合物之組合物意指組合物含有小於約20重量%、更佳小於約10重量%、甚至更佳小於約5重量%且最佳小於約3重量%之化合物。

如本文所用，除非另外規定，否則如本文所用術語「醫藥上可接受之鹽」包括(但不限於)沙利竇邁(thalidomide)之酸性或鹼性部分之鹽。鹼性部分能夠與各種無機酸及有機酸形成多種鹽。可用於製備該等鹼性化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽之酸係彼等形成無毒酸加成鹽(即，含有藥理學上可接受之陰離子之鹽)者。適宜有機酸包括(但不限於)馬來酸、富馬酸、苯甲酸、抗壞血酸、琥珀酸、乙酸、甲酸、草酸、丙酸、酒石酸、柳酸、檸檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、油酸、鞣酸、天冬胺酸、硬脂酸、棕櫚酸、乙醇酸、麩胺酸、葡糖醛酸、糖二酸、異菸酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸或帕莫酸(即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸)。適宜無機酸包括(但不限於)氫氟酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸或硝酸。包括胺部分之化合物除上文提及之酸外亦可與各種胺基酸形成醫藥上可接受之鹽。天然酸性之化學部分能夠與各種藥理上可接受之陽離子形成鹼式鹽。該等鹽之實例係鹼金屬或鹼土金屬鹽，且具體而言鈣、

鎂、鈉、鋰、鋅、鉀或鐵鹽。

如本文所用，且除非另有說明，否則術語「溶劑合物」意指本文所提供之化合物或其鹽，其進一步包括化學計量或非化學計量量之由非共價分子間作用力結合之溶劑。若溶劑係水，則溶劑合物係水合物。

如本文所用且除非另外指明，否則術語「前藥」意指可水解、氧化或另外在生物條件下(活體外或活體內)反應以提供化合物之化合物衍生物。前藥之實例包括(但不限於)沙利竇邁之衍生物，其包括可生物水解部分，例如可生物水解醯胺、可生物水解酯、可生物水解胺基甲酸酯、可生物水解碳酸酯、可生物水解醯脲及可生物水解磷酸鹽類似物。前藥之其他實例包括沙利竇邁之衍生物，其包括-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO或-ONO<sub>2</sub>部分。

如本文所用且除非另外指示，否則術語「可生物水解胺基甲酸酯」、「可生物水解碳酸酯」、「可生物水解醯脲」、「可生物水解磷酸鹽」分別意指如下化合物之胺基甲酸酯、碳酸酯、醯脲或磷酸鹽：1) 不干擾化合物之生物活性，但可賦予該化合物有利之活體內性質，例如吸收、持續作用時間或作用之起始；或2) 無生物活性但在活體內轉化成生物活性化合物。可生物水解胺基甲酸酯之實例包括(但不限於)低碳烷基胺、經取代之乙二胺、胺基酸、羥基烷基胺、雜環及雜芳香族胺及聚醚胺。

如本文所用且除非另外指示，否則術語「可生物水解酯」意指如下化合物之酯：1) 不干擾化合物之生物活性，但可賦予該化合物有利之活體內性質，例如吸收、持續作用時間或作用之起始；或2) 無生物活性但在活體內轉化成生物活性化合物。可生物水解酯之實例包括(但不限於)低碳烷基酯、烷氧基醯氧基酯、烷基醯基胺基烷基酯及膽鹼酯。

如本文所用且除非另外指示，否則術語「可生物水解醯胺」意指如下化合物之醯胺：1) 不干擾化合物之生物活性，但可賦予該化合物有利之活體內性質，例如吸收、持續作用時間或作用之起始；或2) 無生物活性但在活體內轉化成生物活性化合物。可生物水解醯胺之實例包括(但不限於)低碳烷基醯胺、 $\alpha$ -胺基酸醯胺、烷氧基醯基醯胺及烷基胺基烷基羰基醯胺。

如本文所用且除非另外指明，否則術語「治療」(「treat」、「treating」及「treatment」)涵蓋在患者患有指定疾病或病症時發生的作用，其降低疾病或病症之嚴重程度或延遲或減慢疾病或病症之進展。

如本文所用，且除非另有說明，否則術語「預防」(「prevent」、「preventing」及「prevention」)係指預防疾病或病症或其一或多種症狀之發作、復發或擴散。術語「預防」(「prevent」、「preventing」及「prevention」)涵蓋在患者開始患有指定疾病或病症之前發生的作用，其抑制或降低疾病或病症之嚴重程度。

如本文所用，且除非另有說明，否則術語「管控」(「manage」、「managing」及「management」)涵蓋預防已經患有疾病或病症之患者之疾病或病症復發及/或延長已患有疾病或病症之患者保持緩解的時間。該術語涵蓋調節疾病或病症之臨限值、發展及/或持續時間或改變患者對疾病或病症作出反應之方式。

如本文所用，且除非另外規定，否則術語「約」在結合組合物或劑型之成份之劑量、量或或重量%使用時意指涵蓋由彼等熟習此項技術者識別之劑量、量或重量%以提供等效於自指定劑量、量或重量%獲得之藥理學效應的藥理學效應。特定而言，術語「約」涵蓋包涵在指定劑量、量或重量%之30%、25%、20%、15%、10%或5%內之劑

量、量或重量%。

如本文所用，且除非另外規定，否則術語「穩定」在結合調配物或劑型使用時意指調配物或劑型之活性成份保持溶解達指定時間量且不顯著降解或凝聚或以其他方式經改質(例如，如(例如)藉由HPLC所測定)。在一些實施例中，約70%或更大、約80%或更大或約90%或更大之化合物在指定時段後保持溶解。

#### **【圖式簡單說明】**

無

#### **【實施方式】**

本文提供化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物、水合物或晶籠化合物的醫藥劑型。在一些實施例中，該等劑型適於經口投與患者。在其他實施例中，本文提供之劑型展現有利之物理及/或藥理學性質。該等性質包括(但不限於)易於分析、含量均勻性、用於製造之流動性質、溶解及生物利用度及穩定性。在某些實施例中，本文提供之劑型在冷凍情況下之儲放壽命為至少約6個月、至少約12個月、至少約24個月或至少約36個月。

本文亦提供包含本文提供之醫藥組合物及劑型的套組。本文亦提供治療、管控及/或預防疾病或病況之方法，其包含向有需要之患者投與本文提供之醫藥組合物或劑型。本文亦提供如本文提供之用於上述方法中之醫藥組合物或劑型。

#### **組合物及劑型**

在一個實施例中，本文提供適於經口投與人類之單一單位劑型，其包含：等於或大於約0.01 mg、0.02 mg、0.03 mg、0.05 mg、0.08 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、15 mg或20 mg之量之活性成份；及醫藥上可接受之賦形劑；其中活性成份係化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前

藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物。在一些實施例中，活性成份之量係約0.01 mg至約20 mg、約0.05 mg至約10 mg、約0.08 mg至約5 mg、約0.1 mg至約10 mg、約0.1 mg至約5 mg或約0.5 mg至約3 mg。在一個實施例中，活性成份之量係約0.5 mg。在另一實施例中，活性成份之量係約1 mg。在另一實施例中，活性成份之量係約3 mg。

本文提供之醫藥組合物及調配物可呈現為離散劑型，例如膠囊(例如，囊形片(gelcap))、膠囊劑、錠劑、糖錠劑、菱形錠劑、分散劑及栓劑，其各自含有預定量之活性成份，該活性成份呈粉末或顆粒形式、於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液。由於錠劑、膠囊劑及膠囊易於投與，故其代表較佳口服劑量單位形式。

錠劑、膠囊劑及膠囊通常含有約50 mg至約500 mg醫藥組合物(即，活性成份及賦形劑)。膠囊可具有任何大小。標準大小之實例包括000號、00號、0號、1號、2號、3號、4號及5號。參見(例如) *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第1658-1659頁(Alfonso Gennaro編輯，Mack Publishing公司，Easton Pennsylvania，第18版，1990)，其以引用方式併入。在一些實施例中，本文提供之膠囊之大小為1號或更大、2號或更大、3號或更大或4號或更大。

本文亦提供包括活性成份之無水醫藥組合物及劑型，此乃因水可促進一些化合物降解。舉例而言，添加水(例如，5%)在醫藥技術中作為模擬儲放壽命、即長期儲存以測定特徵(例如調配物隨時間之儲放壽命或穩定性)之方式被廣泛接受。參見(例如) Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*，第2版，Marcel Dekker, NY, NY, 1995，第379-80頁。實際上，水及熱加速分解。因此，水對調配物之效應可具有重大意義，此乃因在調配物之製造、處置、包裝、儲存、運輸及使用期間通常遭遇水分及/或濕度。不受限於特定理論，

發現化合物A易於藉由水解而降解，且因此，至關重要的是，劑型中之所有成份皆係無水或具有極低水含量。

無水醫藥組合物應製備並儲存，使得維持其無水性質。因此，在一些實施例中，使用已知材料包裝無水組合物以防止暴露於水中，使得其可包括於適宜配方套組中。適宜包裝之實例包括(但不限於)氣密性密封箔、塑膠或諸如此類、單位劑量容器、泡罩包裝及條帶包裝。

就此而言，本文亦提供製備包括活性成份之固體醫藥調配物的方法，其係經由在無水或低水分/濕度條件下混合活性成份及賦形劑完成，其中該等成份基本上不含水。該方法可進一步包括在低水分條件下包裝無水或非吸濕性固體調配物。藉由使用該等條件，降低與水接觸之風險且可防止或實質上降低活性成份降解。

在一個實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物佔組合物之總重量之約0.1重量%至約10重量%。在另一實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物佔組合物之總重量之約0.1重量%至約5重量%。在另一實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物佔組合物之總重量之約0.1重量%至約3重量%。在另一實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物佔組合物之總重量之約0.5重量%至約3重量%。在另一實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物佔組合物之總重量之約1重量%至約2.5重量%。

在另一實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物佔組合物之總重量之約1重量%。在另一實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前

藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物佔組合物之總重量之約2.5重量%。

在一個實施例中，如本文別處所述直接摻和活性成份及載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑。在另一實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑包含乳糖及/或澱粉。在一個實施例中，乳糖係無水乳糖。在另一實施例中，澱粉係預膠凝化澱粉。

在一個實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑佔組合物之總重量之約70重量%至約99.9重量%。在另一實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑佔組合物之總重量之約80重量%至約99.9重量%。在另一實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑佔組合物之總重量之約85重量%至約99.9重量%。在另一實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑佔組合物之總重量之約90重量%至約99.9重量%。在另一實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑佔組合物之總重量之約95重量%至約99.9重量%。在另一實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑佔組合物之總重量之約99重量%至約99.9重量%。在另一實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑佔組合物之總重量之約92.5重量%。在另一實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑佔組合物之總重量之約95重量%。

在一個實施例中，本文提供之劑型包含乳糖及纖維素。在一個實施例中，乳糖及纖維素佔組合物之總重量之約70重量%至約99重量%。在另一實施例中，乳糖及纖維素佔組合物之總重量之約80重量%至約99重量%。在另一實施例中，乳糖及纖維素佔組合物之總重量之約85重量%至約96重量%。在另一實施例中，乳糖及纖維素佔組合物之總重量之約90重量%至約99重量%。在另一實施例中，乳糖及纖維素佔組合物之總重量之約90重量%至約96重量%。在另一實施例中，乳糖及纖維素佔組合物之總重量之約92重量%至約96重量%。在另一實施例中，乳糖及纖維素佔組合物之總重量之約92.5重量%。在另一

實施例中，乳糖及纖維素佔組合物之總重量之約96重量%。

在一個實施例中，劑型中乳糖:纖維素之比率係約1:1至約5:1。在一個實施例中，劑型中乳糖:纖維素之比率係約1:3。

在一個實施例中，乳糖係無水乳糖。在一個實施例中，纖維素係微晶纖維素。在另一實施例中，纖維素係矽化微晶纖維素(例如，Prosolv®)。

在另一實施例中，劑型包含崩解劑。在一個實施例中，劑型包含佔組合物之總重量約0.1重量%至約10重量%之崩解劑。在另一實施例中，劑型包含佔組合物之總重量約1重量%至約5重量%之崩解劑。在另一實施例中，劑型包含佔組合物之總重量約3重量%至約5重量%之崩解劑。在另一實施例中，劑型包含佔組合物之總重量約4重量%之崩解劑。在一個實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素。在另一實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素鈉(例如，Ac-di-sol®)。

在另一實施例中，劑型包含潤滑劑。在一個實施例中，劑型包含佔總組合物之約0.1重量%至約3重量%、約0.1重量%至約1重量%、約0.3重量%至約2重量%、約0.5重量%至約1重量%或約0.5重量%至約2重量%之量的潤滑劑。在一個實施例中，劑型包含佔總組合物之約0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%或1重量%之量的潤滑劑。在具體實施例中，劑型包含佔總核心組合物之約0.75重量%之量的潤滑劑。在一個實施例中，潤滑劑係硬脂酸鎂。

在一些實施例中，由於通常以小於100%之純度獲得化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，故本文提供之調配物及劑型可定義為包含提供100%純化合物A之指定量之效能之量的化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物的組合物、調配物或劑型。

舉例而言，在一個實施例中，本文提供適於經口投與人類之單一單位劑型，其包含：提供約0.01 mg、0.02 mg、0.03 mg、0.05 mg、0.08 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、15 mg或20 mg化合物A之效能之量(即，提供0.01 mg、0.02 mg、0.03 mg、0.05 mg、0.08 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、15 mg或20 mg 100%純化合物A之活性成份之量)；及醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，活性成份之量係提供約0.01 mg至約20 mg化合物A之效能、約0.05 mg至約10 mg效能、約0.08 mg至約5 mg效能、約0.1 mg至約10 mg效能、約0.1 mg至約5 mg效能或約0.5 mg至約3 mg效能之量。在一個實施例中，活性成份之量係提供約0.5 mg化合物A之效能之量。在另一實施例中，活性成份之量係提供約1 mg化合物A之效能之量。在另一實施例中，活性成份之量係提供約3 mg化合物A之效能之量。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約0.5 mg化合物A之效能之量(即，提供0.5 mg 100%純化合物A之活性成份之量)存在；及2) 醫藥上可接受之賦形劑。在一個實施例中，劑型之總重量係約50 mg。在一個實施例中，活性成份係化合物A之鹽酸鹽。在一個實施例中，賦形劑包含載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑。在一個實施例中，賦形劑包含：載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑；崩解劑；及潤滑劑。

在劑型之總重量係約50 mg之一個實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑包含乳糖及/或纖維素。在一個實施例中，賦形劑包含乳糖及纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之一個實施例中，劑型包含約47 mg乳糖及纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之一

個實施例中，劑型包含約47.125 mg乳糖及纖維素。在一個實施例中，乳糖係無水乳糖。在另一實施例中，纖維素係微晶纖維素或矽化微晶纖維素。

在劑型之總重量係約50 mg且存在崩解劑之一個實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素。在另一實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，交聯羧甲纖維素係以約2 mg之量存在。

在劑型之總重量係約50 mg且存在潤滑劑之一個實施例中，潤滑劑係硬脂酸。在一個實施例中，硬脂酸係以約0.4 mg之量存在。在一個實施例中，硬脂酸係以約0.375 mg之量存在。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約0.5 mg化合物A之效能之量(即，提供0.5 mg 100%純化合物A之量)存在；2) 約12.375 mg無水乳糖；3) 約34.75 mg矽化微晶纖維素；4) 約2 mg交聯羧甲纖維素鈉；及5) 約0.375 mg硬脂酸。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約1 mg化合物A之效能之量(即，提供1 mg 100%純化合物A之活性成份之量)存在；及2) 醫藥上可接受之賦形劑。在一個實施例中，劑型之總重量係約100 mg。在一個實施例中，活性成份係化合物A之鹽酸鹽。在一個實施例中，賦形劑包含載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑。在一個實施例中，賦形劑包含：載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑；崩解劑；及潤滑劑。

在劑型之總重量係約100 mg之一個實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑包含乳糖及/或纖維素。在一個實施例中，賦形劑包含乳糖及纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之一個實施例中，劑型包含約94 mg乳糖及纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之

一個實施例中，劑型包含約94.25 mg乳糖及纖維素。在一個實施例中，乳糖係無水乳糖。在另一實施例中，纖維素係微晶纖維素或矽化微晶纖維素。

在劑型之總重量係約100 mg且存在崩解劑之一個實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素。在另一實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，交聯羧甲纖維素係以約4 mg之量存在。

在劑型之總重量係約100 mg且存在潤滑劑之一個實施例中，潤滑劑係硬脂酸。在一個實施例中，硬脂酸係以約0.8 mg之量存在。在一個實施例中，硬脂酸係以約0.75 mg之量存在。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約1 mg化合物A之效能之量(即，提供1 mg 100%純化合物A之量)存在； 2) 約24.75 mg無水乳糖； 3) 約69.5 mg矽化微晶纖維素； 4) 約4 mg交聯羧甲纖維素鈉；及5) 約0.75 mg硬脂酸。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約3 mg化合物A之效能之量(即，提供3 mg 100%純化合物A之活性成份之量)存在；及2) 醫藥上可接受之賦形劑。在一個實施例中，劑型之總重量係約300 mg。在一個實施例中，活性成份係化合物A之鹽酸鹽。在一個實施例中，賦形劑包含載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑。在一個實施例中，賦形劑包含：載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑；崩解劑；及潤滑劑。

在劑型之總重量係約300 mg之一個實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑包含乳糖及/或纖維素。在一個實施例中，賦形劑包含乳糖及纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之一個實施例中，劑型包含約283 mg乳糖及纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之

一個實施例中，劑型包含約282.75 mg乳糖及纖維素。在一個實施例中，乳糖係無水乳糖。在另一實施例中，纖維素係微晶纖維素或矽化微晶纖維素。

在劑型之總重量係約300 mg且存在崩解劑之一個實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素。在另一實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，交聯羧甲纖維素係以約12 mg之量存在。

在劑型之總重量係約300 mg且存在潤滑劑之一個實施例中，潤滑劑係硬脂酸。在一個實施例中，硬脂酸係以約2 mg之量存在。在一個實施例中，硬脂酸係以約2.25 mg之量存在。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約3 mg化合物A之效能之量(即，提供3 mg 100%純化合物A之量)存在；2) 約74.25 mg無水乳糖；3) 約208.5 mg矽化微晶纖維素；4) 約12 mg交聯羧甲纖維素鈉；及5) 約2.25 mg硬脂酸。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約1重量%化合物A之量存在；及2) 醫藥上可接受之賦形劑。在一個實施例中，賦形劑包含載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑。在一個實施例中，賦形劑包含：載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑；崩解劑；及潤滑劑。

在一個實施例中，活性成份係化合物A之鹽酸鹽。在一個實施例中，載劑、稀釋劑、黏合劑或填充劑包含乳糖及/或纖維素。在一個實施例中，賦形劑包含乳糖及纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之一個實施例中，劑型包含約25.0重量%乳糖及約70重量%纖維素。在一個實施例中，乳糖係無水乳糖。在一個實施例中，纖維素係微晶纖維素。在一個實施例中，纖維素係矽化微晶纖維素。

在化合物A之總重量%係1%且存在崩解劑之一個實施例中，崩解劑係交聯羧甲纖維素或交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，交聯羧甲纖維素(或交聯羧甲纖維素鈉)係以4%之重量%存在。

在化合物A之總重量%係1%且存在潤滑劑之一個實施例中，潤滑劑係硬脂酸。在一個實施例中，硬脂酸係以0.75%之重量%存在。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約1重量%化合物A之量存在；2) 約25.0重量%無水乳糖；3) 約70重量%微晶纖維素；4) 約4重量%交聯羧甲纖維素；及5) 約1重量%硬脂酸鎂。

在一個實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約1重量%化合物A之量存在；2) 約24.75重量%無水乳糖；3) 約69.5重量%矽化微晶纖維素；4) 約4重量%交聯羧甲纖維素鈉；及5) 約0.75重量%硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文提供包含以提供約0.5 mg化合物A之效能之量存在的化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物的劑型，其在未經冷凍情況下穩定至少約12個月、約24個月或約36個月之時段。在一些實施例中，劑型包含乳糖及/或纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之一個實施例中，乳糖係以約12 mg或12.375 mg之量存在，且纖維素係以約35 mg或34.75 mg之量存在。在一些實施例中，劑型進一步包含約2 mg之量之交聯羧甲纖維素。在一些實施例中，劑型進一步包含約0.4 mg或約0.375 mg之量之硬脂酸。在一些實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約0.5 mg化合物A之效能之量存在；約

12.375 mg無水乳糖；約34.75 mg矽化微晶纖維素；約2 mg交聯羧甲纖維素鈉；及約0.375 mg硬脂酸鎂，其中該劑型在未經冷凍情況下穩定至少約12個月、約24個月或約36個月之時段。

在另一實施例中，本文提供包含以提供約1 mg化合物A之效能之量存在之化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物的劑型，其在未經冷凍情況下穩定至少約12個月、約24個月或約36個月之時段。在一些實施例中，劑型包含乳糖及/或纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之一個實施例中，乳糖係以約25 mg或24.75 mg之量存在，且纖維素係以約70 mg或69.5 mg之量存在。在一些實施例中，劑型進一步包含約4 mg之量之交聯羧甲纖維素。在一些實施例中，劑型進一步包含約0.8 mg或約0.75 mg之量之硬脂酸。在一些實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約1 mg化合物A之效能之量存在；約24.75 mg無水乳糖；約69.5 mg矽化微晶纖維素；約4 mg交聯羧甲纖維素鈉；及約0.75 mg硬脂酸鎂，其中該劑型在未經冷凍情況下穩定至少約12個月、約24個月或約36個月之時段。

在另一實施例中，本文提供包含以提供約3 mg化合物A之效能之量存在之化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物的劑型，其在未經冷凍情況下穩定至少約12個月、約24個月或約36個月之時段。在一些實施例中，劑型包含乳糖及/或纖維素。在劑型中存在乳糖及纖維素二者之一個實施例中，乳糖係以約74 mg或74.25 mg之量存在，且纖維素係以約209 mg或208.5 mg之量存在。在一些實施例中，劑型進一步包含約12 mg之量之交聯羧甲纖維素。在一些實施例中，劑型進一步包含約2 mg或約2.25 mg之量之硬脂酸。在一些實施例中，本文提供包含以下之劑型：1) 化

合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，其係以提供約3 mg化合物A之效能之量存在；約74.25 mg無水乳糖；約208.5 mg矽化微晶纖維素；約12 mg交聯羧甲纖維素鈉；及約2.25 mg硬脂酸鎂，其中該劑型在未經冷凍情況下穩定至少約12個月、約24個月或約36個月之時段。

## 第二活性劑

在某些實施例中，本文提供化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物之組合物及劑型，其可進一步包含一或多種第二活性成份。某些組合可協同地作用於治療特定類型之疾病或病症及與該等疾病或病症相關之病況及症狀。化合物A、或其醫藥上可接受之立體異構物、前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物亦可用於緩和與某些第二活性劑相關之副作用，且反之亦然。

本文提供之調配物及劑型中所含有之具體第二活性化合物端視欲治療、預防或管控之具體適應症而變。

舉例而言，用於治療、預防或管控癌症之第二活性劑包括(但不限於)：司馬沙尼(semaxanib)；環孢素(cyclosporin)；依那西普(etanercept)；多西環素(doxycycline)；硼替佐米(bortezomib)；阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲密胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；阿美蔥醌乙酸鹽(ametantrene acetate)；安丫啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安麴黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紮胞苷；阿紮替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比澤來新(bizelesin)；硫酸博來黴素<sub>5</sub>

(bleomycin sulfate) ; 布喹那鈉 (brequinar sodium) ; 溴匹立明 (bropirimine) ; 白消安 (busulfan) ; 放線菌素C (cactinomycin) ; 卡魯翠酮 (calusterone) ; 卡醋胺 (caracemide) ; 卡貝替姆 (carbetimer) ; 卡鉑 (carboplatin) ; 卡莫司汀 (carmustine) ; 鹽酸卡柔比星 (carubicin hydrochloride) ; 卡澤來新 (carzelesin) ; 西地芬戈 (cedefingol) ; 塞來昔布 (celecoxib) ; 苯丁酸氮芥 (chlorambucil) ; 西羅黴素 (cirolemycin) ; 順鉑 (cisplatin) ; 克拉屈濱 (cladribine) ; 甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate) ; 環磷醯胺 ; 阿糖胞苷 ; 達卡巴嗪 (dacarbazine) ; 放線菌素D (dactinomycin) ; 鹽酸柔紅黴素 (daunorubicin hydrochloride) ; 地西他濱 (decitabine) ; 右奧馬鉑 (dexormaplatin) ; 地紮哌寧 (dezaguanine) ; 甲磺酸地紮哌寧 ; 地吡醌 (diaziquone) ; 多西他賽 (docetaxel) ; 多柔比星 (doxorubicin) ; 鹽酸多柔比星 ; 屈洛昔芬 (droloxifene) ; 檸檬酸屈洛昔芬 ; 丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate) ; 偶氮黴素 (duazomycin) ; 依達曲沙 (edatrexate) ; 鹽酸依氟鳥胺酸 (eflornithine hydrochloride) ; 依沙蘆星 (elsamitrucin) ; 恩洛鉑 (enloplatin) ; 恩普胺酯 (enpromate) ; 依匹哌啉 (epipropidine) ; 鹽酸表柔比星 (epirubicin hydrochloride) ; 厄布洛唑 (erbulozole) ; 鹽酸依索比星 (esorubicin hydrochloride) ; 雌莫司汀 (estramustine) ; 雌莫司汀磷酸鈉 ; 依他硝唑 (etanidazole) ; 依託泊苷 (etoposide) ; 磷酸依託泊苷 ; 氯苯乙嘧胺 (etoprine) ; 鹽酸法屈唑 (fadrozole hydrochloride) ; 法紮拉濱 (fazarabine) ; 芬維A胺 (fenretinide) ; 氟尿苷 (floxuridine) ; 磷酸氟達拉濱 (fludarabine phosphate) ; 氟尿嘧啶 ; 氟西他濱 (flurocitabine) ; 磷喹酮 (fosquidone) ; 福司曲星鈉 (fostriecin sodium) ; 吉西他濱 (gemcitabine) ; 鹽酸吉西他濱 ; 羥基脲 ; 鹽酸伊達比星 (idarubicin hydrochloride) ; 依弗醯胺 (ifosfamide) ; 依莫福新 (ilmofosine) ; 異丙鉑 (iproplatin) ; 伊立替康 (irinotecan) ; 鹽酸伊立替康 ; 乙酸蘭瑞肽

(lanreotide acetate) ; 來曲唑 (letrozole) ; 乙酸亮丙立德 (leuprolide acetate) ; 鹽酸利阿唑 (liarozole hydrochloride) ; 洛美曲索鈉 (lometrexol sodium) ; 洛莫司汀 (lomustine) ; 鹽酸洛索蔥醌 (losoxantrone hydrochloride) ; 馬索羅酚 (masoprocol) ; 美登素 (maytansine) ; 鹽酸氮芥 (mechlorethamine hydrochloride) ; 乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate) ; 乙酸美侖孕酮 (melengestrol acetate) ; 美法侖 (melphalan) ; 米諾加醇 (menogaril) ; 巯嘌呤 ; 甲胺蝶呤 (methotrexate) ; 甲胺蝶呤鈉 ; 氯苯胺啶 (metoprine) ; 美妥替哌 (meturedopa) ; 米丁度胺 (mitindomide) ; 米托剋星 (mitocarcin) ; 絲裂紅素 (mitocromin) ; 米托潔林 (mitogillin) ; 米托馬星 (mitomalcin) ; 絲裂黴素 ; 米托司培 (mitosper) ; 米托坦 (mitotane) ; 鹽酸米托蔥醌 (mitoxantrone hydrochloride) ; 黴酚酸 (mycophenolic acid) ; 諾考達唑 (nocodazole) ; 諾加黴素 (nogalamycin) ; 奧馬鉑 (ormaplatin) ; 奧昔舒侖 (oxisuran) ; 太平洋紫杉醇 (paclitaxel) ; 培門冬酶 (pegaspargase) ; 培利黴素 (peliomycin) ; 戊氮芥 (pentamustine) ; 硫酸培洛黴素 (peplomycin sulfate) ; 培磷醯胺 (perfosfamide) ; 哌泊溴烷 (pipobroman) ; 哌泊舒凡 (piposulfan) ; 鹽酸吡羅蔥醌 (piroxantrone hydrochloride) ; 普卡黴素 (plicamycin) ; 普洛美坦 (plomestane) ; 卞吩姆鈉 (porfimer sodium) ; 波弗黴素 (porfiromycin) ; 潑尼莫司汀 (prednimustine) ; 鹽酸丙卡巴肼 (procarbazine hydrochloride) ; 嘌呤黴素 (puromycin) ; 鹽酸嘌呤黴素 ; 吡唑夫喃菌素 (pyrazofurin) ; 利波腺苷 (riboprine) ; 沙芬戈 (safingol) ; 鹽酸沙芬戈 ; 司莫司汀 (semustine) ; 辛曲素 (simtrazene) ; 磷乙醯天冬胺酸鈉 (sparfosate sodium) ; 司帕黴素 (sparsomycin) ; 鹽酸鍺螺胺 (spirogermanium hydrochloride) ; 螺莫司汀 (spiromustine) ; 螺鉑 (spiroplatin) ; 鏈黑黴素 (streptonigrin) ; 鏈脲黴素 (streptozocin) ; 磺氯苯脲 (sulofenur) ; 他<sub>5</sub>

利黴素 (talismycin) ; 替可加蘭鈉 (tecogalan sodium) ; 泰素帝 (taxotere) ; 替加氟 (tegafur) ; 鹽酸替洛蔥醌 (teloxantrone hydrochloride) ; 替莫卞吩 (temoporfin) ; 替尼泊昔 (teniposide) ; 替羅昔隆 (teroxirone) ; 睪內酯 (testolactone) ; 硫咪嘧啶 (thiamiprine) ; 硫鳥嘧啶 ; 噻替哌 (thiotepa) ; 噻唑呋林 (tiazofurin) ; 替拉紮明 (tirapazamine) ; 檸檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate) ; 乙酸曲托龍 (trestolone acetate) ; 磷酸曲西立濱 (triciribine phosphate) ; 三甲曲沙 (trimetrexate) ; 葡萄糖醛酸三甲曲沙 ; 曲普瑞林 (triptorelin) ; 鹽酸妥布氯唑 (tubulozole hydrochloride) ; 尿嘧啶氮芥 ; 烏瑞替派 (uredepa) ; 伐普肽 (vapreotide) ; 維替泊芬 (verteporfin) ; 硫酸長春花鹼 (vinblastine sulfate) ; 硫酸長春新鹼 (vincristine sulfate) ; 長春地辛 (vindesine) ; 硫酸長春地辛 ; 硫酸長春匹定 (vinepidine sulfate) ; 硫酸長春甘酯 (vinglycinate sulfate) ; 硫酸長春羅新 (vinleurosine sulfate) ; 酒石酸長春瑞賓 (vinorelbine tartrate) ; 硫酸長春羅定 (vinrosidine sulfate) ; 硫酸長春利定 (vinzolidine sulfate) ; 伏羅唑 (vorozole) ; 折尼鉑 (zeniplatine) ; 淨司他丁 (zinostatin) ; 及鹽酸佐柔比星 (zorubicin hydrochloride) 。

其他第二藥劑包括(但不限於) : 20-表-1,25二羥基維生素D3 ; 5-乙炔基尿嘧啶 ; 阿比特龍 (abiraterone) ; 阿柔比星 ; 醯基富烯 (acylfulvene) ; 腺環戊醇 (adecypenol) ; 阿多來新 ; 阿地白介素 ; ALL-TK拮抗劑 ; 六甲密胺 ; 胺莫司汀 (ambamustine) ; 阿米多 (amidox) ; 胺磷汀 (amifostine) ; 胺基酮戊酸 ; 胺柔比星 (amrubicin) ; 安丫啶 ; 阿那格雷 (anagrelide) ; 阿那曲唑 ; 穿心蓮內酯 (andrographolide) ; 血管生成抑制劑 ; 拮抗劑D ; 拮抗劑G ; 安雷利克斯 (antarelix) ; 抗背部化形態演發蛋白質-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1) ; 抗雄激素 , 前列腺癌 ; 抗雌激素 ; 抗瘤酮 (antineoplaston) ; 反義寡核苷酸 ;

甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；凋亡基因調節劑；凋亡調  
控劑；類嘌呤酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸去胺酶；阿蘇拉尼  
(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；海洋環  
肽1 (axinastatin)；海洋環肽2；海洋環肽3；阿紮司瓊(azasetron)；阿  
紮毒素(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；漿果赤黴素III衍生物；  
巴拉醇(balanol)；巴馬司他；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫吡吩  
(benzochlorins)；苯甲醯基星形孢菌素； $\beta$ 內醯胺衍生物； $\beta$ -丙胺醯基  
-半胱胺-二硫化物( $\beta$ -alethine)；亞阿克拉黴素B (betaclamycin B)；樺  
木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；比卡魯胺；比生群(bisantrene)；  
雙氮丙啶基精胺；雙奈法德(bisnafide)；比斯他西A (bistratene A)；  
比澤來新；布瑞福特(breflate)；溴匹立明；布度鈦(budotitane)；丁硫  
胺酸亞砒亞胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；卡弗  
他丁C (calphostin C)；喜樹鹼衍生物；卡培他濱(capecitabine)；甲醯  
胺-胺基-三唑；羧胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生之抑制  
劑；卡澤來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗精胺  
(castanospermine)；天蠶抗菌肽B (cecropin B)；西曲瑞克  
(cetorelix)；二氫吡吩(chlorins)；氯喹啉磺醯胺；西卡前列素  
(cicaprost)；順式-吡啉；克拉屈濱；氯米芬(clomifene)類似物；克黴  
唑(clotrimazole)；克裡黴素A (collismycin)；克裡黴素B；康布瑞塔卡  
汀A4 (combretastatin A4)；康布瑞塔卡汀類似物；科納基尼  
(conagenin)；克拉貝司丁816 (crambescidin 816)；克立那托  
(crisnatol)；念珠藻素8 (cryptophycin 8)；念珠藻素A衍生物；庫拉辛  
A (curacin A)；環戊蔥醌；環普拉他(cycloplata)；西潑黴素  
(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉(cytarabine ocfosfate)；溶細  
胞因子；磷酸己烷雌酚(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他  
濱；去氫膜海鞘素B (dehydrodidemnin B)；德舍瑞林(deslorelin)；地<sub>5</sub>

塞米松；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醯；膜海鞘素B (didemnin B)；地多克斯(didox)；二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞嘧啶核甘；9-二氫紫杉酚(dihydrorotaxol, 9-)；多喜黴素(dioxamycin)；二苯基螺莫司汀；多西他賽；二十二烷醇；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；多柔比星；屈洛昔芬；屈大麻酚(dronabinol)；多卡米星 SA (duocarmycin SA)；依布硒(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitofur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌莫司汀類似物；雌激素激動劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑；依託泊苷磷酸鹽；依西美坦(exemestane)；法屈唑；法紫拉濱；芬維A胺；非格司亭(filgrastim)；非那雄胺(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟草斯汀(flezelastine)；16 $\alpha$ -氟-5-雄甾烯-17-酮(fluasterone)；氟達拉濱；鹽酸氟多若辛(fluorodaunorubicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星；福莫司汀(fotemustine)；釷德克薩卞啉(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；麩胱甘肽抑制劑；海普沙凡(hepsulfam)；神經分化因子(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星；艾多昔芬(idoxifene)；伊屈孟酮(idramantone)；依莫福新；伊洛馬司他(ilomastat)；伊馬替尼(例如Gleevec<sup>®</sup>)、咪喹莫特(imiquimod)；疫刺激劑肽；胰島素樣生長因子-1受體抑制劑；干擾素激動劑；干擾素；介白素；碘苄胍(iobenguane)；碘阿黴素(iododoxorubicin)；4-番薯酮醇(ipomeanol, 4-)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯噁唑(isobengazole)；異高軟海綿素B (isohomohalichondrin B)；伊他司

瓊(itasetron)；加斯諾利(jasplakinolide)；卡哈立得F (kahalalide F)；  
 三乙酸片螺素-N (lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽；雷拉黴素  
 (leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan  
 sulfate)；來托他丁(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；白血球 $\alpha$   
 干擾素；亮丙立德+雌激素+黃體酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪  
 唑(levamisole)；利阿唑；線性聚胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性  
 鉑化合物；利索裡胺7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂  
 (lombricine)；洛美曲索；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌；洛索立  
 賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；鑰德克薩卞啉(lutetium  
 texaphyrin)；利索茶鹼(lysofylline)；溶菌肽；美登素；曼諾他丁A  
 (mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚；乳腺絲胺酸蛋  
 白酶抑制劑(maspain)；基質裂解蛋白抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制  
 劑；米諾加醇；美巴龍(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酸  
 酶；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮  
 (mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；米托  
 胍脲(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托  
 萘胺(mitonafide)；刺尾魚毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-皂草  
 素(saporin)；米托蔥醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭  
 (molgramostim)；爾必得舒(Erbitux)、人類絨膜促性腺激素；單磷醯  
 脂質A+分枝桿菌(mycobacterium)細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；  
 芥子抗癌劑；印度洋海綿B (mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁提取  
 物；美拉普龍(myriaporone)；N-乙醯基地那林(N-acetyldinaline)；N-  
 取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；那瑞替噴(nagrestip)；那若松  
 (naloxone)+鎮痛新(pentazocine)；納帕維(napavin)；萘萸二醇  
 (naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比  
 星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；尼魯米特(nilutamide)；  
 5

尼薩黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；尼圖侖(nitrullyn)；奧利美生(Genasense<sup>®</sup>)；O6-苯基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克西農(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；奧拉辛(oracin)；口服細胞介素誘導物；奧馬鉑；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑；奧索諾黴素(oxaunomycin)；太平洋紫杉醇；太平洋紫杉醇類似物；太平洋紫杉醇衍生物；帕洛胺(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；副球菌素(parabactin)；帕澤普汀(pazelliptine)；培門冬酶；培地辛(peldesine)；木聚硫鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他汀(pentostatin)；噴曲唑(pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺；紫蘇醇(perillyl alcohol)；苯連氮黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯；磷酸酶抑制劑；必醫你舒(picibanil)；鹽酸匹魯卡品(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；帕斯婷A(placetin A)；帕斯婷B(placetin B)；胞漿素原活化劑抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；吡吩姆鈉；波弗黴素；潑尼松(prednisone)；丙基雙吡啶酮；前列腺素J2；蛋白體酶抑制劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白質激酶C抑制劑；蛋白質激酶C抑制劑、微藻；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紅紫素(purpurins)；吡啶啉吡啶；吡醇羥乙酯化紅素聚氧乙烯共軛物；raf拮抗劑；雷替曲塞(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras法尼基蛋白質轉移酶抑制劑(ras farnesyl protein transferase inhibitor)；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated)；銻Re 186依替膦酸鹽(rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核糖酶；維甲醯酚胺(RII retinamide)；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克

(roquinimex)；盧比吉農 B1 (rubiginone B1)；如波西(ruboxyl)；沙芬戈；塞妥平(saintopin)；SarCNU；肌肉葉綠醇 A (sarcophytol A)；沙格司亭；Sdi 1 模擬物；司莫司汀；衰老衍生之抑制劑 1；正義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；西佐喃(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索啞醇(solverol)；體介素結合蛋白；索納明(sonermin)；麟門冬酸(sparfosic acid)；穗黴素 D (spicamycin D)；螺莫司汀；脾臟五肽(splenopentin)；海綿抑制素 1 (spongistatin 1)；鯊胺(squalamine)；密擠青黴醯胺(stipiamide)；基質溶素抑制劑；亞硫醯胺腺苷(sulfinosine)；強效血管活性腸肽拮抗劑；磺酸化偏端黴素(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘化物；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替可加蘭鈉；替加氟；特魯拉吡喃鎘鹽(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫吡吩；替尼泊苷；四氯癸烷氧化物(tetrachlorodecaoxide)；4,5-二氫-1H-四氮唑(tetrazomine)；原糖松草鹼(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生成素受體激動劑；胸腺曲南(thymotrigan)；甲狀腺刺激素；乙基錫初紫紅素(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紮明；二氯化二茂鈦；托普森亭(topsentin)；托瑞米芬；轉譯抑制劑；維甲酸；三乙醯基尿苷；曲西立濱；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅特來(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑(tryphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；尿殖竇衍生之生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；伐若啉 B (variolin B)；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆胺(veramine)；維丁(verdin)；維替泊芬；長春瑞賓；長春磷汀(vinxaltine)；整合素拮抗劑(vitaxin)；伏羅啞；紮諾特龍(zanoterone)；折尼鉑；亞苳維 C (zilascorb)；及淨司他丁斯酯<sub>5</sub>

(zinostatin stimalamer)。

又一些第二活性劑包括(但不限於) 2-甲氧基雌二醇、特備他汀(telomestatin)、多發性骨髓瘤細胞中凋亡之誘導劑(例如, TRAIL)、他汀(statin)、司馬沙尼(semaxanib)、環孢素、依那西普、多西環素、硼替佐米、奧利美生(Genasense<sup>®</sup>)、類克(remicade)、多西他賽、塞來昔布、美法侖、地塞米松(Decadron<sup>®</sup>)、類固醇、吉西他濱、順鉑(cisplatinum)、替莫唑胺(temozolomide)、依託泊苷、環磷醯胺、替莫德(temodar)、卡鉑、丙卡巴肼、格立得(gliadel)、他莫昔芬、托泊替康(topotecan)、甲胺蝶呤、Arisa<sup>®</sup>、紫杉酚、泰素帝、氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、伊立替康、希羅達(xeloda)、CPT-11、干擾素 $\alpha$ 、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$  (例如, PEG INTRON-A)、卡培他濱、順鉑、噻替哌、氟達拉濱、卡鉑、脂質體柔紅黴素、阿糖胞苷、多西他索(doxetaxol)、紫杉醇、長春花鹼、IL-2、GM-CSF、達卡巴嗪、長春瑞賓、唑來膦酸(zoledronic acid)、帕米瓊納特(palmitronate)、克拉黴素(biaxin)、白消安(busulphan)、潑尼松、雙膦酸鹽、三氧化二砷、長春新鹼、多柔比星(Doxil<sup>®</sup>)、太平洋紫杉醇、更昔洛韋(ganciclovir)、阿德力黴素(adriamycin)、雌莫司汀磷酸鈉(Emcyt<sup>®</sup>)、舒林酸(sulindac)及依託泊苷。

在另一實施例中, 根據欲治療、預防或管控之適應症之具體第二藥劑之實例可參見以下參考文獻(其全部內容皆併入本文中): 美國專利第6,281,230號及第5,635,517號; 美國公開案第2004/0220144號、第2004/0190609號、第2004/0087546號、第2005/0203142號、第2004/0091455號、第2005/0100529號、第2005/0214328號、第2005/0239842號、第2006/0154880號、第2006/0122228號及第2005/0143344號; 及美國臨時申請案第60/631,870號。

可用於治療、預防及/或管控疼痛之第二活性劑之實例包括(但不

限於)用於治療或預防疼痛之習用治療劑，例如抗抑鬱藥、抗驚厥藥、抗高血壓藥、抗焦慮藥、鈣通道阻斷劑、肌肉鬆弛劑、非麻醉性鎮痛藥、類鴉片鎮痛藥、抗發炎劑、cox-2抑制劑、免疫調節劑、 $\alpha$ -腎上腺素受體激動劑或拮抗劑、免疫抑制劑、皮質類固醇、高壓氧、氯胺酮、其他麻醉劑、NMDA拮抗劑及參見(例如) *Physician's Desk Reference* 2003中之其他治療劑。具體實例包括(但不限於)乙醯柳酸(Aspirin<sup>®</sup>)、塞來昔布(Celebrex<sup>®</sup>)、Enbrel<sup>®</sup>、氯胺酮、加巴噴丁(gabapentin) (Neurontin<sup>®</sup>)、苯妥英(phenytoin) (Dilantin<sup>®</sup>)、卡巴馬平(carbamazepine) (Tegretol<sup>®</sup>)、奧卡西平(oxcarbazepine) (Trileptal<sup>®</sup>)、丙戊酸(Depakene<sup>®</sup>)、硫酸嗎啡(morphine sulfate)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、潑尼松、灰黃黴素(griseofulvin)、溴戊雙鉍(penthoium)、阿倫膦酸鹽(alendronate)、二苯基羥醯胺(dyphenhydramide)、胍乙啶(guanethidine)、酮咯酸(ketorolac) (Acular<sup>®</sup>)、降鈣素(thyrocalcitonin)、二甲基亞砷(DMSO)、可樂定(clonidine) (Catapress<sup>®</sup>)、溴苄(bretylium)、酮色林(ketanserin)、利血平(reserpine)、達哌啶醇(droperidol)、阿托品(atropine)、酚妥拉明(phentolamine)、布比卡因(bupivacaine)、利多卡因(lidocaine)、對乙醯胺基酚(acetaminophen)、去甲替林(nortriptyline) (Pamelor<sup>®</sup>)、阿米替林(amitriptyline) (Elavil<sup>®</sup>)、伊米帕明(imipramine) (Tofranil<sup>®</sup>)、多慮平(doxepin) (Sinequan<sup>®</sup>)、氯米帕明(clomipramine) (Anafranil<sup>®</sup>)、氟西汀(flouxetine) (Prozac<sup>®</sup>)、舍曲林(sertraline) (Zoloft<sup>®</sup>)、萘普生(naproxen)、萘法唑酮(nefazodone) (Serzone<sup>®</sup>)、文拉法辛(venlafaxine) (Effexor<sup>®</sup>)、曲唑酮(trazodone) (Desyrel<sup>®</sup>)、安非他酮(bupropion) (Wellbutrin<sup>®</sup>)、美西律(mexiletine)、硝苯地平(nifedipine)、普萘洛爾(propranolol)、曲馬朵(tramadol)、拉莫三嗪(lamotrigine)、萬絡(vioxx)、齊考諾肽(ziconotide)、氯胺酮、右美沙芬

(dextromethorphan)、苯二氮呷(benzodiazepine)、巴氯芬(baclofen)、替紮尼定(tizanidine)及酚苄明(phenoxybenzamine)。

可用於治療、預防及/或管控黃斑變性及有關症候群之第二活性劑之實例包括(但不限於)類固醇、光敏化劑、整合素、抗氧化劑、干擾素、黃嘌呤衍生物、生長激素、神經營養因子、新生血管形成調節劑、抗VEGF抗體、前列腺素、抗生素、植物雌激素、抗發炎化合物或抗血管生成化合物或其組合。特定實例包括(但不限於)維替泊芬(verteporfin)、嘌利汀(purlytin)、血管生成抑制(angiostatic)類固醇、rhuFab、干擾素-2 $\alpha$ 、配妥西菲林(pentoxifylline)、初吡啉錫(tin etiopurpurin)、莫特沙芬(motexafin)、樂舒晴(lucentis)、鐳(lutetium)、9-氟-11,21-二羥基-16,17-1-甲基亞乙基(ethylidine)雙(氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮、拉坦前列素(latanoprost) (參見美國專利第6,225,348號)、四環素及其衍生物、利福黴素(rifamycin)及其衍生物、巨環內酯(macrolide)、甲硝唑(metronidazole) (美國專利第6,218,369號及第6,015,803號)、染料木黃酮(genistein)、染料木苷(genistin)、6'-O-Mal染料木苷、6'-O-Ac染料木苷、黃豆苷元(daidzein)、黃豆苷(daidzin)、6'-O-Mal黃豆苷、6'-O-Ac黃豆苷、黃豆黃素(glycitein)、黃豆黃甙(glycitin)、6'-O-Mal黃豆黃甙、鷹嘴豆芽素A (biochanin A)、刺芒柄花素(formononetin) (美國專利第6,001,368號)、曲安奈德(triamcinolone acetomide)、地塞米松(美國專利第5,770,589號)、沙利竇邁、麩胱甘肽(美國專利第5,632,984號)、鹼性成纖維細胞生長因子(bFGF)、轉變生長因子b (TGF-b)、腦源神經營養因子(BDNF)、纖溶酶原活化劑因子2型(PAI-2)、EYE101 (Eyeteck Pharmaceuticals)、LY333531 (Eli Lilly)、米拉凡特(Miravant)及RETISERT植入體(Bausch & Lomb)。本文所引用所有參考文獻之全文皆以引用方式併入。

可用於治療、預防及/或管控皮膚疾病之第二活性劑之實例包括

(但不限於)角質溶解劑、類視色素、 $\alpha$ -羥基酸、抗生素、膠原、肉毒桿菌毒素、干擾素、類固醇及免疫調節劑。特定實例包括(但不限於)5-氟尿嘧啶、馬索羅酚(masoprocol)、三氯乙酸、柳酸、乳酸、乳酸鈹、尿素、維A酸(tretinoin)、異維A酸(isotretinoin)、抗生素、膠原、肉毒桿菌毒素、干擾素、皮質類固醇、反維生素A酸(transretinoic acid)及膠原，例如人類胎盤膠原、動物胎盤膠原、真皮膠原(Dermalogen)、奧樂德(AlloDerm)、筋膜(Fascia)、塞米特(Cymetra)、自體膠原(Autologen)、再德(Zyderm)、再帕斯特(Zyplast)、來色斯特(Resoplast)及艾斯麗質(Isolagen)。

可用於治療、預防及/或管控肺高血壓及有關病症之第二活性劑之實例包括(但不限於)抗凝劑、利尿劑、強心苷、鈣通道阻斷劑、血管舒張劑、前列環素(prostacyclin)類似物、內皮素拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑(例如，PDE V抑制劑)、肽鏈內切酶抑制劑、降脂劑、血栓烷抑制劑及已知降低肺動脈壓之其他治療劑。具體實例包括(但不限於)殺鼠靈(Coumadin<sup>®</sup>)、利尿劑、強心苷、地高辛-氧(digoxin-oxygen)、地爾硫卓(diltiazem)、硝苯地平、血管舒張劑例如前列環素(例如，前列腺素I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)、依前列醇(epoprostenol ) (EPO、Floran<sup>®</sup>)、曲前列環素(treprostinil) (Remodulin<sup>®</sup>)、一氧化氮(NO)、波生坦(bosentan) (Tracleer<sup>®</sup>)、胺氯地平(amlodipine)、依前列醇(Floran<sup>®</sup>)、曲前列環素(Remodulin<sup>®</sup>)、前列環素、他達拉非(tadalafil) (Cialis<sup>®</sup>)、斯伐他汀(simvastatin) (Zocor<sup>®</sup>)、奧馬曲拉(omapatrilat) (Vanlev<sup>®</sup>)、厄貝沙坦(irbesartan) (Avapro<sup>®</sup>)、普伐他汀(pravastatin) (Pravachol<sup>®</sup>)、地高辛、L-精胺酸、伊洛前列素(iloprost)、貝前列素(betaprost)及西地那非(sildenafil) (Viagra<sup>®</sup>)。

可用於治療、預防及/或管控石棉有關之病症之第二活性劑之實例包括(但不限於)蔥環、鉑、烷基化試劑、奧利默森(oblimersen)<sub>5</sub>

(Genasense<sup>®</sup>)、順鉑、環磷醯胺、特莫多(temodar)、卡鉑、丙卡巴肼、格立得、他莫昔芬、托泊替康、胺甲喋呤、泰素帝、伊立替康、卡培他濱、順鉑、噻替派、氟達拉濱、卡鉑、脂質體道諾黴素(daunorubicin)、阿糖胞苷、多西他索、紫杉醇、長春鹼、IL-2、GM-CSF、達卡巴嗪、長春瑞濱、唑來膦酸、帕米瓊納特、克拉黴素、白消安、潑尼松、雙膦酸酯、三氧化二砷、長春新鹼、多柔比星(Doxil<sup>®</sup>)、太平洋紫杉醇、更昔洛韋、阿德力黴素、博來黴素、透明質酸酶、絲裂黴素C、米帕林(mepacrine)、噻替派、四環素及吉西他濱。

可用於治療、預防及/或管控寄生蟲疾病之第二活性劑之實例包括(但不限於)氯喹、奎寧(quinine)、奎尼丁(quinidine)、乙胺嘧啶、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、多西環素、克林黴素(clindamycin)、甲氟喹(mefloquine)、鹵泛群(halofantrine)、伯胺喹(primaquine)、羥基氯喹、氯胍(proguanil)、阿托伐醌(atovaquone)、阿奇黴素(azithromycin)、蘇拉明、噴他脒(pentamidine)、美拉脾醇(melarsoprol)、硝呋莫司(nifurtimox)、苜硝唑(benznidazole)、兩性黴素B(amphotericin B)、五價銻化合物(例如，葡萄糖酸銻鈉)、干擾素 $\gamma$ 、伊曲康唑(itraconazole)、死前鞭毛體與BCG之組合、甲醯四氫葉酸、皮質類固醇s、磺胺、螺旋黴素(spiramycin)、IgG (serology)、甲氧苄啶及磺胺甲基異噁唑(sulfamethoxazole)。

可用於治療、預防及/或管控免疫缺陷病症之第二活性劑之實例包括(但不限於)：抗生素(治療性或預防性)，例如(但不限於)胺苄青黴素(ampicillin)、四環素(tetracycline)、青黴素(penicillin)、頭孢菌素(cephalosporin)、鏈黴素(streptomycin)、卡那黴素(kanamycin)及紅黴素(赤式mycin)；抗病毒藥，例如(但不限於)金剛烷胺(amantadine)、金剛烷乙胺(rimantadine)、阿昔洛韋(acyclovir)及利巴韋林

(ribavirin)；免疫球蛋白；血漿；免疫增強藥物，例如(但不限於)左旋咪唑(levamisole)及異丙肌苷(isoprinosine)；生物藥，例如(但不限於) $\gamma$ 球蛋白、轉移因子、介白素及干擾素；激素，例如(但不限於)胸腺藥；及其他免疫試劑，例如(但不限於) B細胞刺激劑(例如，BAFF/BlyS)、細胞介素(例如，IL-2、IL-4及IL-5)、生長因子(例如，TGF- $\alpha$ )、抗體(例如，抗CD40及IgM)、含有未甲基化CpG基序之寡核苷酸及疫苗(例如，病毒及腫瘤肽疫苗)。

可用於治療、預防及/或管控CNS病症之第二活性劑之實例包括(但不限於)：類鴉片；多巴胺(dopamine)激動劑或拮抗劑，例如(但不限於)左旋多巴(Levodopa)、L-DOPA、可卡因(cocaine)、 $\alpha$ -甲基-酪胺酸、利血平、丁苯那嗪(tetrabenazine)、苯紮托品(benzotropine)、帕吉林(pargyline)、甲磺酸非諾多潘(fenoldopam mesylate)、卡麥角林(cabergoline)、二鹽酸普拉克索(pramipexole dihydrochloride)、羅匹尼羅(ropinirole)、鹽酸金剛烷胺、鹽酸司來吉蘭(selegiline hydrochloride)、卡比多巴(carbidopa)、甲磺酸培高利特、息寧控釋片(Sinemet CR)及鹽酸金剛烷胺製劑(Symmetrel)；MAO抑制劑，例如(但不限於)異丙煙肼(iproniazid)、氯吉蘭(clorgyline)、苯乙肼(phenelzine)及異卡波肼(isocarboxazid)；COMT抑制劑，例如(但不限於)托卡朋(tolcapone)及恩他卡朋(entacapone)；膽鹼酯酶抑制劑，例如(但不限於)柳酸毒扁豆鹼(physostigmine salicylate)、硫酸毒扁豆鹼(physostigmine sulfate)、溴化毒扁豆鹼(physostigmine bromide)、溴化新斯的明(neostigmine bromide)、甲基硫酸新斯的明、安貝氯鎂(ambenonim chloride)、氯化騰喜龍(edrophonium chloride)、他克林(tacrine)、氯解磷定(pralidoxime chloride)、雙複磷(obidoxime chloride)、溴三甲肼雙解磷(trimedoxime bromide)、丁酮肼(diacetyl monoxim)、騰喜龍(endrophonium)、吡斯的明(pyridostigmine)及地美

溴鉍(demecarium)；抗發炎劑，例如(但不限於)萘普生鈉、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、雙氯芬酸鉀、塞來昔布、舒林酸、噁丙嗪(oxaprozin)、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、美洛昔康(meloxicam)、布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮(nabumetone)、羅非考昔(refecoxib)、胺甲喋呤、來氟米特(leflunomide)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、金鹽、Rho-D免疫球蛋白、麥考酚酸嗎乙酯(mycophenylate mofetil)、環孢素、硫唑嘌呤(azathioprine)、他克莫司(tacrolimus)、巴利昔單抗(basiliximab)、達克珠單抗(daclizumab)、柳酸、乙醯柳酸、柳酸甲酯、二氟尼柳、雙柳酸酯(salsalate)、奧沙拉秦(olsalazine)、柳氮磺吡啶、對乙醯胺基酚、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸鈉(meclofenamate sodium)、托美丁(tolmetin)、酮咯酸、雙氯酚酸(dichlofenac)、氟比洛芬(flurbinprofen)、噁丙嗪、吡羅昔康(piroxicam)、美洛昔康、安吡昔康(ampiroxicam)、屈噁昔康(droxicom)、吡羅昔康(pivoxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、保泰松(phenylbutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、安替比林(antipyrine)、胺基比林(aminopyrine)、阿紮丙宗(apazone)、齊留通(zileuton)、金硫葡萄糖(aurothioglucose)、硫代蘋果酸金鈉(硫代蘋果酸金鈉)、金諾(auranofin)、胺甲喋呤、秋水仙鹼、別嘌呤醇、丙磺舒(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)及苯溴馬隆(benzbromarone)或倍他米松(betamethasone)及其他糖皮質激素；及止吐劑，例如(但不限於)甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮(domperidone)、普魯氯嗪(prochlorperazine)、普魯米近(promethazine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、曲美苳胺、昂丹司瓊、格拉司瓊(granisetron)、羥嗪、乙醯基白胺酸單乙醇胺、阿立比利(alizapride)、阿紮司瓊(azasetron)、苯喹胺(benzquinamide)、胺醇醋茶鹼(bietanautine)、溴

必利(bromopride)、布克力嗪(buclicline)、氯波必利(clebopride)、賽克力嗪(cyclizine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、地芬尼多(diphenidol)、多拉司瓊、美克洛嗪(meclizine)、美沙拉妥(methallatal)、美托哌丙嗪(metopimazine)、大麻隆(nabilone)、奧昔噴地(oxyperndyl)、匹哌馬嗪(pipamazine)、東莨菪鹼(scopolamine)、舒必利(sulpiride)、四氫大麻醇(tetrahydrocannabinol)、硫乙拉嗪(thiethylperazine)、硫丙拉嗪(thiopropazine)、托烷司瓊(tropisetron)及其混合物。

可用於治療、預防及/或管控CNS損傷及有關症候群之第二活性劑之實例包括(但不限於)免疫調節劑、免疫抑制劑、抗高血壓藥、抗驚厥藥、血栓溶解藥、抗血小板劑、抗精神病藥、抗抑鬱藥、苯二氮吡、丁螺環酮(buspirone)、金剛烷胺及在患有CNS損傷/損害及有關症候群之患者中使用的其他已知或習用藥劑。具體實例包括(但不限於)：類固醇(例如，糖皮質激素，例如(但不限於)甲潑尼龍(methylprednisolone)、地塞米松及倍他米松)；抗發炎劑，包括但不限於萘普生鈉、雙氯芬酸鈉、雙氯芬酸鉀、塞來昔布、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、依託度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、羅非考昔、胺甲喋呤、來氟米特、柳氮磺吡啶、金鹽、Rho-D免疫球蛋白、麥考酚酸嗎乙酯、環孢素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔單抗、達克珠單抗、柳酸、乙醯柳酸、柳酸甲酯、二氟尼柳、雙柳酸酯、奧沙拉秦、柳氮磺吡啶、對乙醯胺基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸鈉、托美丁、酮咯酸、雙氯酚酸、氟比洛芬、噁丙嗪、吡羅昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、吡羅昔康、替諾昔康、保泰松、羥布宗、安替比林、胺基比林、阿紮丙宗、齊留通、金硫葡萄糖、硫代蘋果酸金鈉、金諾芬、胺甲喋呤、秋水仙鹼、別嘌呤醇、丙磺舒、磺吡酮及苯溴馬隆；cAMP類似物，包括但不限於db-cAMP；包含甲基芬尼定(methylphenidate)藥物之藥劑，其包含1-蘇式-5

甲基芬尼定、d-蘇式-甲基芬尼定、dl-蘇式-甲基芬尼定、l-赤式-甲基芬尼定、d-赤式-甲基芬尼定、dl-赤式-甲基芬尼定及其混合物；及利尿劑，例如(但不限於)甘露醇、呋塞米(furosemide)、甘油及尿素。

可用於治療、預防及/或管控睡眠功能障礙及有關症候群之第二活性劑之實例包括(但不限於)三環抗抑鬱劑、選擇性血清素再攝取抑制劑、抗癲癇劑(加巴噴丁、普加巴林(pregabalin)、卡巴馬平、奧卡西平、左乙拉西坦(levetiracetam)、妥品美(topiramate))、抗心律失常藥、鈉通道阻斷劑、選擇性發炎性介質抑制劑、類鴉片藥劑、第二免疫調節化合物、組合藥劑及睡眠療法中使用之其他或習用藥劑。具體實例包括(但不限於)諾立汀(Neurontin)、奧施康定(oxycontin)、嗎啡、妥品美、阿米替林(amitryptiline)、去甲替林(nortryptiline)、卡巴馬平、左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 $\alpha$ -甲基-酪胺酸、利血平、丁苯那嗪、苯紮托品、帕吉林、甲磺酸非諾多潘、卡麥角林、二鹽酸普拉克索、羅匹尼羅、鹽酸金剛烷胺、鹽酸司來吉蘭、卡比多巴、甲磺酸培高利特、息寧控釋片、鹽酸金剛烷胺製劑、異丙煙肼、氯吉蘭、苯乙肼、異卡波肼、托卡朋、恩他卡朋、柳酸毒扁豆鹼、硫酸毒扁豆鹼、溴化毒扁豆鹼、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安貝氯銨、氯化騰喜龍、他克林、氯解磷定、雙複磷、溴三甲胍雙解磷、丁酮胍、騰喜龍、吡斯的明、地美溴銨、蔡普生鈉、雙氯芬酸鈉、雙氯芬酸鉀、塞來昔布、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、依託度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、蔡丁美酮、羅非考昔、胺甲喋呤、來氟米特、柳氮磺吡啶、金鹽、RHo-D免疫球蛋白、麥考酚酸嗎乙酯、環孢素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔單抗、達克珠單抗、柳酸、乙醯柳酸、柳酸甲酯、二氟尼柳、雙柳酸酯、奧沙拉秦、柳氮磺吡啶、對乙醯胺基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸鈉、托美丁、酮咯酸、雙氯酚酸、氟比洛芬、噁丙嗪、吡羅昔康、美洛昔康、安吡昔

康、屈噁昔康、吡羅昔康、替諾昔康、保泰松、羥布宗、安替比林、胺基比林、阿紮丙宗、齊留通、金硫葡糖、硫代蘋果酸金鈉、金諾芬、胺甲喋呤、秋水仙鹼、別嘌呤醇、丙磺舒、磺吡酮、苯溴馬隆、倍他米松及其他糖皮質激素、甲氧氯普胺、多潘立酮、普魯氯嗪、普魯米近、氯丙嗪、曲美苳胺、昂丹司瓊、格拉司瓊、羥嗪、乙醯基白胺酸單乙醇胺、阿立比利、阿紮司瓊、苯喹胺、胺醇醋茶鹼、溴必利、布克力嗪、氯波必利、賽克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司瓊、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奧昔噴地、匹哌馬嗪、東莨菪鹼、舒必利、四氫大麻醇、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司瓊及其混合物。

可用於治療、預防及/或管控血紅蛋白病及有關病症之第二活性劑之實例包括(但不限於)：介白素，例如IL-2 (包括重組IL-II (「rIL2」)及金絲雀痘IL-2(canarypox IL-2))、IL-10、IL-12及IL-18；干擾素，例如干擾素 $\alpha$ -2a、干擾素 $\alpha$ -2b、干擾素 $\alpha$ -n1、干擾素 $\alpha$ -n3、干擾素 $\beta$ -I a及干擾素 $\gamma$ -I b；及G-CSF；羥基脲；IL-2或丁酸酯衍生物；一氧化二氮；羥基脲；HEMOXIN™ (NIPRISAN™；參見美國專利第5,800,819號)；Gardos通道拮抗劑，例如克黴唑(clotrimazole)及三芳基甲烷衍生物；去鐵胺(Deferoxamine)；蛋白質C；及輸注血液或血液替代品，例如Hemospan™或Hemospan™ PS (Sangart)。

### 製備劑型之方法

本文提供之劑型可藉由任何製藥方法製備，但所有方法皆包括使活性成份與賦形劑結合之步驟，該賦形劑構成一或多種必需成份。通常，該等組合物係藉由以下方式製備：使活性成份與液體賦形劑或微細固體賦形劑或二者勻地混合(例如，直接摻和)，且隨後(若需要)將該產品形成期望外觀(例如，壓製，例如輥壓)。若需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術來包覆。

本文提供之劑型可藉由壓製或模製視情況使用一或多種輔助成份來製備。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓製呈自由流動形式(例如粉末或顆粒)之活性成份來製備，該活性成份視情況與如上文所述賦形劑及/或表面活性劑或分散劑混合。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製得。本文提供之劑型之囊封可使用甲基纖維素、海藻酸鈣或明膠之膠囊完成。

在一些實施例中，將活性成份及賦形劑直接摻和並裝載至(例如)膠囊中，或直接壓製成錠劑。在某些情況下，直接摻和之劑型可較經歷壓製(例如，輥壓)劑型更有利，此乃因直接摻和可降低或消除可在使用壓製方法之製造期間由成份之空浮粒子引起的有害健康效應。

在某些情況下，直接摻和調配物可有利，此乃因活性劑及賦形劑在處理成最終劑型(例如，錠劑或膠囊)之前，其僅需要之一個摻和步驟。此可將空浮粒子或粉塵之產生減少至最少，而輥壓方法可易於產生粉塵。在輥壓方法中，經常將壓製材料研磨成較小粒子用於進一步處理。研磨操作可產生大量空浮粒子，此乃因製造中此步驟之目的係減小材料粒徑。隨後在製造最終劑型之前摻和經研磨材料與其他成份。

對於某些活性成份，具體而言對具有低溶解性之化合物，將活性成份之粒徑減小至微細粉末以有利於增加活性成份之溶解速率。欲在胃腸道中有效吸收之活性成份經常需要溶解速率增加。然而，對於欲直接摻和並裝載至膠囊中之微細粉末，賦形劑應較佳提供使得成份適於直接摻和方法之某些特性。該等特徵之實例包括(但不限於)可接受之流動特徵。在一個實施例中，因此，本文提供賦形劑之使用及包含賦形劑之組合物，該等賦形劑可提供使得所得混合物適於直接摻和方法之特徵(例如，良好流動特徵)。

## 篩選

製備本發明醫藥組合物之方法較佳包括篩選活性成份及賦形劑。在一個實施例中，使活性成份通過具有約200微米至約750微米之開口之篩網。在另一實施例中，使活性成份通過具有約200微米至約400微米之開口之篩網。在一個實施例中，使活性成份通過具有約300微米至約400微米之開口之篩網。端視所用賦形劑而定，篩網開口可變。舉例而言，使崩解劑及黏合劑通過約430微米至約750微米、約600微米至約720微米或約710微米之開口。通常使潤滑劑通過較小開口，例如，約150微米至約250微米篩網。在一個實施例中，使潤滑劑通過約210微米之篩網開口。

### **預摻和**

在篩選成份後，在擴散混合器中混合賦形劑及活性成份。在一個實施例中，混合時間係約1分鐘至約50分鐘、約5分鐘至約45分鐘、約10分鐘至約40分鐘或約10分鐘至約25分鐘。在另一實施例中，混合時間係約15分鐘。

在使用一種以上賦形劑時，賦形劑可在與活性成份混合之前在翻轉摻和器中混合約1分鐘至約20分鐘或約5分鐘至約10分鐘。

### **輥壓**

在一個實施例中，可視情況使預摻合物通過在壓製器排放處附接錘磨機之輥壓機。

### **最終摻合物**

在使用潤滑劑(例如硬脂酸)時，在過程結束時混合潤滑劑與預摻合物以完成醫藥組合物。此額外混合時間係約1分鐘至約10分鐘或約3分鐘至約5分鐘。

### **囊封**

隨後使用(例如)膠囊填充機器或旋轉錠劑壓機將調配物混合物囊封至期望大小之膠囊殼中。

## 套組

亦提供包含本文提供之醫藥組合物或劑型之醫藥包裝或套組。套組之實例包含監管醫藥物或生物產品之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之公告，該公告反映機構已批准用於人類投與之製造、使用或銷售。

**治療、預防及管控方法或用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物**

本文提供治療、預防及/或管控與免疫有關疾病及發炎性疾病相關之疾病、病症及/或病況的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在某些實施例中，該疾病係選自狼瘡、硬皮病、薛格連氏症候群、ANCA誘導之血管炎、抗磷脂症候群及重症肌無力。在某些實施例中，該疾病係狼瘡或硬皮病。

可在各種活體內及活體外分析中研究化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物之敏感性，該等分析包括熟習此項技術者已知用於免疫有關疾病及發炎性疾病之動物模型，其包括(但不限於)全身性紅斑狼瘡之MRL/MpJ-Faslpr/J小鼠模型、全身性紅斑狼瘡之NZBWF1/J小鼠模型、博來黴素誘導之皮膚纖維化模型及鼠類緊皮膚-1 (Tsk-1)小鼠模型。

## 硬皮病之治療

在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控硬皮病或其症狀之方法，其包含向患有硬皮病之患者投與治療有效量之化合物A、

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在某些實施例中，本文提供預防硬皮病或其症狀之方法，其包含向處於患有硬皮病之風險之患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在某些實施例中，硬皮病係定位、全身性、限制或瀰散性硬皮病。

在某些實施例中，全身性硬皮病包含CREST症候群(鈣質沉著症、雷諾症候群、食管功能障礙或運動障礙、指端硬化、毛細管擴張)。硬皮病亦稱作全身性硬化或進行性全身性硬化。在某些實施例中，本文提供治療或預防雷諾病或症候群之方法。在某些實施例中，全身性硬化包含硬皮病肺病、硬皮病腎危象、心臟表現、肌無力(包括疲勞或限制性CREST)、胃腸運動障礙及痙攣及中樞、外周及自主神經系統異常(包括腕管症候群，後發三叉神經痛)。其亦包括全面失能(包括抑鬱症)，且影響生活品質。

在某些實施例中，限制性硬皮病限於手、面部、頸或其組合。

在某些實施例中，瀰散性硬皮病包含皮膚收緊且亦在腕(或肘)上發生。在某些實施例中，瀰散性全身性硬化係無皮膚硬化的硬皮病(sine scleroderma)，包含內部器官纖維化，但無皮膚收緊；或家族進行性全身性硬化。

在一個實施例中，硬皮病與消瘦(例如疾病有關之消瘦)無關。

在一個實施例中，本文提供減輕、抑制或預防硬皮病之以下症狀中之一或多者之方法：(i)皮膚逐漸硬化、變厚及收緊(例如，四肢中，例如手、面部及足)；(ii) 皮膚變色；(iii) 四肢麻木；(iv) 發亮皮膚；(v) 在皮膚表面下之小的白色腫塊，其爆發成白堊樣白色流體；(vi) 雷諾氏食管功能障礙(在暴露於冷或情緒應激後有血管痙攣引起之手疼痛、麻木及/或顏色變化)；(vii) 毛細管擴張(例如，手、手掌、前臂、面部及唇上之紅斑)；(viii) 關節疼痛及/或僵硬；(ix) 手及足腫脹；(x) 皮膚瘙癢；(xi) 手指僵化及捲曲；(xii) 某些關節(例如指節及肘)外部上潰瘍(瘡)；(xiii) 消化問題，例如胃灼熱、吞嚥困難、腹瀉、刺激性腸及便秘；(xiv) 疲勞及無力；(xv) 呼吸短促；(xvi) 關節炎；(xvii) 脫髮；(xviii) 內部器官問題；(xix) 指潰瘍；或(xx) 指自行離斷，該方法包含向有需要之患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

不限於任何特定理論，據信化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物增強Th1免疫反應，且阻抑Th2免疫反應，其可在皮膚中引起抗纖維變性效應。

本文進一步提供改良或減少患有硬皮病之患者之皮膚厚度之方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在一個實施例中，皮膚厚度減少約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約

60%、約70%約80%、約90%或更多。

本文進一步提供達成一或多個與硬皮病相關之臨床終點之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供增加患有硬皮病之患者之整體存活、客觀反應速率、至進展之時間、無進展存活及/或至治療失效之時間的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供降低患有硬皮病之患者之死亡率、呼吸性死亡率及/或呼吸性住院的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供改良患有硬皮病之患者之經改良之Rodnan皮膚評分的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在一個實施例中，經改良之Rodnan皮膚評分改良5、10、15或20分或更多。

本文進一步提供改良或減少患有硬皮病之患者之皮膚厚度的方<sub>5</sub>

法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在一個實施例中，皮膚厚度減少約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%約80%、約90%或更多。

本文進一步提供改良或減輕患有硬皮病之患者之皮膚硬結的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供改良患有硬皮病之患者之皮膚學生活品質指數的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供改良患有硬皮病之患者之肺功能的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供改良患有硬皮病之患者之一氧化碳擴散能力的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在一個

實施例中，藉由肺之一氧化碳擴散能力( $D_{Lco}$ )改良約10%、約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或更多來改良患者之一氧化碳擴散能力。

本文進一步提供改良患有硬皮病之患者之Mahler呼吸困難指數的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在一個實施例中，Mahler呼吸困難指數改良4、5、6、7、8、9或10分或更多。

本文進一步提供改良患有硬皮病之患者之聖喬治呼吸問卷(Saint George's Respiratory Questionnaire)評分的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在一個實施例中，聖喬治呼吸問卷評分改良4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52分或更多。

本文進一步提供改良患有硬皮病之患者之UCLA硬皮病臨床試驗聯盟胃腸道評分的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供治療或預防患有硬皮病之患者或患者群體之指潰瘍的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接

受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供改良患有硬皮病之患者之血流介導之擴張的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供改良或增加患有硬皮病之患者之六分鐘步行距離的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在一個實施例中，六分鐘步行距離改良約200米、約250米、約300米、約350米、約400米或更多。

### 紅斑狼瘡之治療

在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控紅斑狼瘡或其症狀之方法，其包含向患有紅斑狼瘡之患者投與治療有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在一個實施例中，本文提供預防紅斑狼瘡或其症狀之方法，其包含向處於患有紅斑狼瘡風險之患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可

接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控全身性紅斑狼瘡(SLE)、皮膚紅斑狼瘡(CLE)或藥物誘導之狼瘡之方法，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

片語「全身性紅斑狼瘡」在本文中與SLE及狼瘡互換使用且係指如業內已知之疾病之所有表現(包括緩解及潮紅)。在SLE中，B淋巴球之異常活動過度及免疫球蛋白 $\gamma$  (IgG)自體抗體之大量異常產生起關鍵作用。此病理過程引起Ig塗覆之細胞之捕獲及破壞、補體蛋白之固定及解離及化學趨向素、血管作用肽及破壞性酶至組織中之釋放(Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. Kasper DL、Braunwald E、Fauci AS、Hauser SL、Longo DL、Jameson, JL 編輯， *Harrison's Principles of Internal Medicine* (第16版). New York (US): McGraw-Hill; 2005. 第1960-1967頁)。

SLE之症狀因人而異，且可時來時去。在大部分患者中，症狀包括關節疼痛及腫脹。經常受侵襲之關節係手指、手、腕及膝。一些患者發生關節炎。其他常見症狀包括：在深呼吸時胸痛、疲勞、無其他病因之發熱、全身不適、不舒服或感覺有病(不適)、脫髮、口腔潰瘍、腫脹淋巴結、對日光敏感、皮膚皮疹-面頰及鼻樑上之「蝴蝶」皮疹，其侵襲約一半患有SLE之人，在一些患者中，皮疹在日光下變得嚴重，且皮疹亦可廣泛傳播。

其他症狀端視受侵襲之身體部位而定，且可包括以下：

腦及神經系統：頭痛、麻木、麻刺感、痙攣、視力問題、人格改良，

消化道：腹部頭痛、噁心及嘔吐，

心臟：異常心律(心律不整)，

肺：咳血及呼吸困難，及

皮膚：斑駁皮膚顏色、在冷時手指變涼(雷諾現象)。

一些患者僅具有皮膚症狀。此稱作盤狀狼瘡。

在一個實施例中，本文提供治療中度、嚴重或極嚴重SLE之方法，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。如本文所用術語「嚴重SLE」係指SLE病況，其中患者具有一或多種嚴重或威脅生命之症狀(例如溶血性貧血、廣泛心臟或肺侵犯、腎病或中樞神經系統侵犯)。

本文進一步提供達成一或多個與SLE相關之臨床終點之方法，其包含向有需要之患者投有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

本文進一步提供增加患有SLE之患者之整體存活、客觀反應速率、至進展之時間、無進展存活及/或至治療失效之時間的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在某一實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物用作原發性人類記憶體CD19+ B-細胞分化至漿母細胞期之抑制劑。不受限於任何特定理論，據信化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物阻斷成熟前期之細胞，

藉此減少能夠產生高含量免疫球蛋白之漿母細胞的數目。此效應之功能結果係該等分化培養物中之減少之免疫球蛋白G (IgG)及免疫球蛋白M (IgM)產生。

在某些實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物抑制原發性人類記憶體CD19+ B細胞分化至漿母細胞期之能力。在某些實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物對短期培養物中之成熟CD138+漿細胞無顯著效應。在某些實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物抑制B細胞分化因子，包括干擾素調節因子4 (IRF4)、淋巴球誘導之成熟蛋白(BLIMP)、X-盒-蛋白-1 (XBP-1)及B細胞淋巴瘤6 (Bcl6)。

#### **其他免疫有關疾病或病症之治療**

本文進一步提供使用化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物來治療、管控或預防其他免疫有關疾病或病況之方法，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在某些實施例中，例如，本文提供治療患有疾病或病症之個體之方法，其中該疾病或病症係由不當或不期望免疫反應引起或與其相關，例如，可藉由免疫抑制有益地治療之疾病、病症或病況，該方法包含向個體投與化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在某些實施例中，本文提供治療患有疾病或病症之個體之方法，其中該疾病或病症係由不當或不期望免疫反應引起或與其相關，例如，可

藉由免疫抑制有益地治療之疾病、病症或病況，該方法包含向個體投與(S)-3-[4-(4-嗎啉-4-基甲基苄基氧基)-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮或其醫藥上可接受之鹽，或本文提供用於該等方法中之(S)-3-[4-(4-嗎啉-4-基甲基苄基氧基)-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮或其醫藥上可接受之鹽。

在各個具體實施例中，該免疫有關疾病係選自以下中之一或更多者：薛格連氏症候群、ANCA誘導之血管炎、抗磷脂症候群、重症肌無力、艾迪森氏病、斑禿、強直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、抗磷脂症候群(原發性或繼發性)、氣喘、自體免疫性胃炎、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳疾病、自體免疫性淋巴組織增殖性疾病、自體免疫性血小板減少性紫癜、巴洛病、貝塞特氏病、大疱性類天皰瘡、心肌病、乳糜瀉、查加斯氏病、慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病、癩痕性類天皰瘡(例如，黏膜類天皰瘡)、冷凝集素疾病、德戈斯病、皰疹樣皮炎、原發性混合性冷凝球蛋白血症、古德帕斯徹氏症候群、格雷夫氏病、格林-巴利症候群、橋本氏甲狀腺炎(橋本氏疾病；自體免疫性甲狀腺炎)、特發性肺纖維化、特發性血小板減少性紫癜、IgA腎病變、幼年型關節炎、扁平苔蘚、梅尼埃病、混合型結締組織病、硬斑病、發作性睡病、神經性肌強直、兒科自體免疫性神經精神病症(PANDA)、尋常天皰瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多軟骨炎、風濕性多肌痛、原發性無 $\gamma$ 球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬變、雷諾病(雷諾現象)、萊特爾氏症候群、復發性多軟骨炎、風濕熱、薛格連氏症候群、僵人症候群(默爾施-沃爾特曼症候群)、高安氏動脈炎、顛動脈炎(巨細胞動脈炎)、葡萄膜炎、血管炎(例如，與紅斑狼瘡不相關之血管炎)、白斑病及/或韋格納氏肉芽腫病。

### 患有腎損傷之患者之治療

在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控具有受損腎功能之患者之本文提供之疾病的方法，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。在某些實施例中，本文提供針對由於(但不限於)疾病、老化及其他患者因素而具有受損腎功能之患者進行適當劑量調節的方法，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控具有受損腎功能之患者之本文提供之疾病或其症狀的方法，其包含向具有受損腎功能之患者投與治療有效量之本文提供之化合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在一個實施例中，本文提供預防具有受損腎功能之患者復發的方法，其包含向處於復發風險之具有受損腎功能之患者投與有效量之本文提供之化合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在本文提供之所有實施例中，在治療腎受損患者時，需要向腎受損患者投與低於投與正常患者(例如，無腎損傷之患者)之劑量低之劑量的化合物，此乃因腎受損患者消除普馬度胺(pomalidomide)或其代謝物之能力降低。因此，在一個實施例中，本文提供利用較投與正常患者之劑量低之劑量的本文提供之化合物治療腎受損患者的方法。

在某些實施例中，治療或預防有效量之化合物係約0.005 mg至約1,000 mg/天、約0.01 mg至約500 mg/天、約0.01 mg至約250 mg/天、約0.01 mg至約100 mg/天、約0.1 mg至約100 mg/天、約0.5 mg至約100<sub>5</sub>

mg/天、約1 mg至約100 mg/天、約0.01 mg至約50 mg/天、約0.1 mg至約50 mg/天、約0.5 mg至約50 mg/天、約1 mg至約50 mg/天、約0.02 mg至約25 mg /天或約0.05 mg至約10 mg/天。

### 患有癌症之患者之治療

本文亦提供治療及預防癌症之方法，其包含向患者投與本文提供之化合物（例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體），或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體。

在另一實施例中，本文提供管控癌症之方法，其包含向患者投與本文提供之化合物，例如化合物A，或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體；或本文提供化合物A，或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體用於該等方法中。

本文提供治療或管控淋巴瘤(特別是**非何傑金氏淋巴瘤**)之方法；或本文提供化合物A，或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體用於該等方法中。在一些實施例中，本文提供使用預後因素治療或管控**非何傑金氏淋巴瘤(NHL)** (包括(但不限於)**瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)**)之方法；或本文提供化合物A，或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體用於該等方法中。

本文亦提供治療先前已治療癌症但對標準療法無反應之患者、以及先前未經治療患者的方法；或本文提供化合物A，或其鏡像異構

物或鏡像異構物之混合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體用於該等方法中。本發明亦涵蓋治療任何年齡患者之方法，儘管一些疾病或病症在某些年齡群中較常見；或本文提供化合物A，或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體用於該等方法中。本發明進一步涵蓋治療已經歷手術以試圖治療所述疾病或病況之患者、以及未經歷手術之患者的方法；或本文提供化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體用於該等方法中。由於患有癌症之患者具有多種多樣之臨床表現及不同臨床結果，故給予患者之治療可視其預後而變化。熟練之臨床醫師無需過度實驗即能夠輕易地確定可有效地用於治療患有癌症之個別患者之特定第二藥劑、手術類型及基於非藥物之標準療法類型。

如本文所用術語「癌症」包括(但不限於)實體腫瘤及血源性腫瘤。術語「癌症」係指皮膚組織、器官、血液及血管之疾病，包括但不限於膀胱癌、骨癌、血液癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、胸癌、結腸癌、子宮內膜癌、食管癌、眼癌、頭癌、腎癌、肝癌、淋巴結癌、肺癌、口癌、頸癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、胃癌、睪丸癌、喉癌及子宮癌。具體癌症包括(但不限於)晚期惡性病、澱粉樣變性、神經胚細胞瘤、腦膜瘤、血管外皮細胞瘤、多發性腦轉移、多形性神經膠母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹膠質瘤、較差預後惡性腦瘤、惡性膠質瘤、復發性惡性膠質瘤、退行性星形細胞瘤、退行性寡樹突神經膠細胞瘤、神經內分泌腫瘤、直腸腺癌、杜克斯C及D結腸直腸癌、不可切除之結腸直腸癌、轉移肝細胞癌、卡波西氏肉瘤、核型急性成髓細胞性白血病、何傑金氏淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、皮膚B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、低級別

濾泡性淋巴瘤、惡性黑色素瘤、惡性間皮瘤、惡性胸膜滲出液間皮瘤症候群、腹膜癌、乳頭狀漿液性腺癌、婦科肉瘤、軟組織肉瘤、硬皮病、皮膚血管炎、蘭格罕氏細胞組織球增多症、平滑肌肉瘤、進行性骨化性纖維發育不良、激素難治性前列腺癌、經切除之高風險軟組織肉瘤、不可切除之肝細胞癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、冒煙型骨髓瘤、無痛骨髓瘤、輸卵管癌、雄激素依賴性前列腺癌、雄激素獨立性IV級非轉移性前列腺癌、激素不敏感性前列腺癌、化學療法不敏感性前列腺癌、乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌及平滑肌瘤。

在某些實施例中，癌症係血源性腫瘤。在某些實施例中，血源性腫瘤係轉移性的。在某些實施例中，血源性腫瘤具有藥物抗性。在某些實施例中，癌症係骨髓瘤或淋巴瘤。

在某些實施例中，癌症係實體腫瘤。在某些實施例中，實體腫瘤係轉移性的。在某些實施例中，實體腫瘤具有藥物抗性。在某些實施例中，實體腫瘤係肝細胞癌、前列腺癌、卵巢癌或神經膠母細胞瘤。

在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控具有受損腎功能之患者之疾病的方法，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體。在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控具有受損腎功能之患者癌症之方法，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體。在某些實施例中，本文提供針對由於(但不限於)疾病、老化或其他患者因素而具有受損腎功能之患者進行適當劑量調節的方法。

在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控具有受損腎功能或其症狀之患者之復發性/難治性多發性骨髓瘤的方法，其包含向患有復發性/難治性多發性骨髓瘤與受損腎功能之患者投與治療有效量之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體。

在一個實施例中，本文提供預防具有受損腎功能或其症狀之患者之復發性/難治性多發性骨髓瘤的方法，其包含向處於復發性/難治性多發性骨髓瘤與受損腎功能之風險之患者投與有效量之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在某些實施例中，本文提供治療、預防及/或管控具有受損腎功能之患者之復發性/難治性多發性骨髓瘤的方法，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構物、互變異構物或外消旋混合物。

在某些實施例中，治療或預防有效量之化合物係約0.005 mg至約1,000 mg/天、約0.01 mg至約500 mg/天、約0.01 mg至約250 mg/天、約0.01 mg至約100 mg/天、約0.1 mg至約100 mg/天、約0.5 mg至約100 mg/天、約1 mg至約100 mg/天、約0.01 mg至約50 mg/天、約0.1 mg至約50 mg/天、約0.5 mg至約50 mg/天、約1 mg至約50 mg/天、約0.02<sub>5</sub>

mg至約25 mg/天或約0.05 mg至約10 mg/天。

在某一實施例中，治療或預防有效量係約0.005 mg至約1,000 mg/天、約0.01 mg至約500 mg/天、約0.01 mg至約250 mg/天、約0.01 mg至約100 mg/天、約0.1 mg至約100 mg/天、約0.5 mg至約100 mg/天、約1 mg至約100 mg/天、約0.01 mg至約50 mg/天、約0.1 mg至約50 mg/天、約0.5 mg至約50 mg/天、約1 mg至約50 mg/天、約0.02 mg至約25 mg/天或每隔一天約0.05 mg至約10 mg。

在某些實施例中，治療或預防有效量係約0.1 mg、約0.2 mg、約0.3 mg、約0.5 mg、約1 mg、約2 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100或約150 mg/天。

在一個實施例中，用於本文所述病況之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體之推薦日劑量範圍在約0.5 mg至約50 mg/天範圍內，較佳係以一天一次單一劑量或以分開之劑量全天給予。在一些實施例中，劑量在約1 mg至約50 mg/天之範圍內。在其他實施例中，劑量在約0.5 mg至約5 mg/天之範圍內。每天之具體劑量包括0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg或50 mg/天。

在具體實施例中，推薦起始劑量可為0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5

mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg或50 mg/天。在另一實施例中，推薦起始劑量可為0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg或5 mg/天。劑量可增加至15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg及50 mg/天。在具體實施例中，化合物可以約25 mg/天之量投與患有NHL (例如，DLBCL)之患者。在特定實施例中，化合物可以約10 mg/天之量投與患有NHL (例如，DLBCL)之患者。

在某些實施例中，治療或預防有效量係約0.001至約100 mg/kg/天、約0.01至約50 mg/kg/天、約0.01至約25 mg/kg/天、約0.01至約10 mg/kg/天、約0.01至約9 mg/kg/天、0.01至約8 mg/kg/天、約0.01至約7 mg/kg/天、約0.01至約6 mg/kg/天、約0.01至約5 mg/kg/天、約0.01至約4 mg/kg/天、約0.01至約3 mg/kg/天、約0.01至約2 mg/kg/天或約0.01至約1 mg/kg/天。

所投與劑量亦可以除mg/kg/天外之單位表示。舉例而言，非經腸投與之劑量可表示為mg/m<sup>2</sup>/天。熟習此項技術者將易於知曉根據個體之高度或重量或二者如何將劑量自mg/kg/天轉化成mg/m<sup>2</sup>/天(參見，[www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm))。舉例而言，對於65 kg人類之1 mg/kg/天之劑量大約等於38 mg/m<sup>2</sup>/天。

在某些實施例中，所投與化合物之量足以提供如下範圍內之處於穩態之化合物之血漿濃度：約0.001 μM至約500 μM、約0.002 μM至約200 μM、約0.005 μM至約100 μM、約0.01 μM至約50 μM、約1 μM至約50 μM、約0.02 μM至約25 μM、約0.05 μM至約20 μM、約0.1 μM至約20 μM、約0.5 μM至約20 μM或約1 μM至約20 μM。

在其他實施例中，所投與化合物之量足以提供如下範圍內之處於穩態之化合物之血漿濃度：約5 nM至約100 nM、約5 nM至約50 nM、約10 nM至約100 nM、約10 nM至約50 nM或約50 nM至約100 nM。

如本文所用術語「處於穩態之血漿濃度」係在投與本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)一段時間後達成之濃度。一旦達到穩態，在化合物之血漿濃度之時間依賴性曲線上存在最小峰及谷。

在某些實施例中，所投與化合物之量足以提供如下範圍內之化合物之最大血漿濃度(峰濃度)：約0.001  $\mu\text{M}$ 至約500  $\mu\text{M}$ 、約0.002  $\mu\text{M}$ 至約200  $\mu\text{M}$ 、約0.005  $\mu\text{M}$ 至約100  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約1  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約0.02  $\mu\text{M}$ 至約25  $\mu\text{M}$ 、約0.05  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.1  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.5  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 或約1  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 。

在某些實施例中，所投與化合物之量足以提供如下範圍內之化合物之最小血漿濃度(谷濃度)：約0.001  $\mu\text{M}$ 至約500  $\mu\text{M}$ 、約0.002  $\mu\text{M}$ 至約200  $\mu\text{M}$ 、約0.005  $\mu\text{M}$ 至約100  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約1  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約25  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.02  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.02  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 或約0.01  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 。

在某些實施例中，所投與化合物之量足以提供如下範圍內之化合物之曲線下面積(AUC)：約100  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至約100,000  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、約1,000  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至約50,000  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、約5,000  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至約25,000  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 或約5,000  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至約10,000  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 。

在某些實施例中，欲利用本文所提供方法中之一者治療之患者在投與化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體之前尚未經抗癌療法治療。在某些實施例中，欲利用本文所提供方法中之一者治療之患者在投與化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體之前已經抗癌療法治療。在某些實施例中，欲利用本

文所提供方法中之一者治療之患者已對抗癌療法產生藥物抗性。

本文所提供之方法涵蓋治療任何患者年齡之患者，但一些疾病或病症在某些年齡組中更常見。本文進一步提供治療已進行手術以試圖治療所述疾病或病況之患者的方法。由於患有癌症之個體具有多種多樣之臨床表現及不同臨床結果，故給予特定個體之治療可視其預後而有所變化。熟練之臨床醫師無需過多實驗即能夠容易地確定可有效地用於治療患有癌症之個別個體之具體第二藥劑、手術類型及非藥物標準療法之類型。

端視欲治療之疾病及個體之病況而定，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體可藉由經口、非經腸(例如，肌內、腹膜內、靜脈內、CIV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部(例如，經皮或局部)投與途徑投與。化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體可單獨或與醫藥上可接受且適於每種投與途徑之賦形劑、載劑、佐劑及媒劑一起調配成適宜劑量單元。

在一個實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體係經口投與。在另一實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體係非經腸投與。在另一實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體係靜脈內投與。

化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物或其醫藥上可

接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體可以單一劑量(例如，單一濃注)或經口錠劑或丸劑形式；或隨時間(例如，隨時間連續輸注或隨時間分開濃注劑量)遞送。若需要，則化合物可重複投與直至(例如)患者經歷穩定疾病或消退或直至患者經歷疾病進展或不可接受之毒性為止。舉例而言，實體腫瘤之穩定疾病通常意指可量測病灶之垂直直徑與上一次量測相比未增加25%或更多。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000)。穩定疾病或其消失係藉由業內已知方法來確定，例如對患者症狀之評價、身體檢驗、已使用X-射線、CAT、PET或MRI掃描成像之腫瘤之可視化及其他普遍接受之評價形式。

化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體可每日一次(QD)投與，或分成多個日劑量，例如每日兩次(BID)、每日三次(TID)及每日四次(QID)。另外，投與可係連續的(即，每日持續連續天或每一天)，間歇性的(例如以週期(即，包括不投與藥物之停藥日、週或月)。如本文所用術語「每日」欲指治療性化合物(例如化合物A)每天投與一次或一次以上達(例如)一段時間。術語「連續」欲指治療性化合物(例如化合物A)每日投與達至少10天至52週之不間斷時段。如本文所用之術語「間歇」或「間歇地」意指以規則或不規則間隔停止及開始。舉例而言，間歇投與化合物A係每週投與1至6天；以週期形式投與(例如，每日投與並連續持續2週至8週、接著係長達1週不投與之停藥期)；或隔天投與。如本文所用術語「週期」欲指治療性化合物(例如化合物A)每日或連續但具有停藥期投與。

在一些實施例中，投與之頻率在約每日劑量至約每月劑量範圍內。在某些實施例中，投與係每天一次、每天兩次、每天三次、每天

四次、每隔一天一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次。在一個實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與一次。在另一實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與兩次。在另一實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與三次。在另一實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與四次。

在某些實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與一次達1天至6個月、1週至3個月、1週至4週、1週至3週或1週至2週。在某些實施例中，化合物A、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物每天投與一次達1週、2週、3週或4週。在一個實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與一次達1週。在另一實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與一次達2週。在另一實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與一次達3週。在另一實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體每天投與一次達4週。

## 與第二活性劑之組合療法

化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體亦可與可用於治療及/或預防本文所述癌症之其他治療劑組合或組合使用。

如本文所用術語「組合」包括使用一種以上療法(例如，一或多種預防劑及/或治療劑)。然而，術語「組合」之使用並不限制向患有疾病或病症之患者投與療法(例如，預防劑及/或治療劑)之次序。第一療法(例如，預防劑或治療劑，例如本文提供之化合物，本文提供之化合物，例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)可在向個體投與第二療法(例如，預防劑或治療劑)之前(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、同時或之後(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)投與。本文亦涵蓋三重療法。

向患者投與化合物A及一或多種第二活性劑可藉由相同或不同投與途徑同時或依序發生。用於特定活性劑之特定投與途徑的適宜性將取決於活性劑自身(例如，其是否可經口投與而在進入血流之前未分解)及所治療之癌症。

化合物A之投與途徑與第二療法之投與途徑無關。在一個實施例中，化合物A係經口投與。在另一實施例中，化合物A係靜脈內投與。因此，根據該等實施例，化合物A係經口或靜脈內投與，且第二療法可以以下方式投與：經口、非經腸、經腹膜內、經靜脈內、經動

脈內、經皮、經舌下、經肌內、經直腸、經頰、經鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、經眼內、藉由導管或支架局部遞送、經皮下、經脂肪內、經關節內、經鞘內或以緩慢釋放劑型。在一個實施例中，化合物A及第二療法係藉由相同投與方式、經口或藉由IV投與。在另一實施例中，化合物A係藉由一種投與模式(例如，藉由IV)投與，而第二藥劑(抗癌劑)係藉由另一投與模式(例如，經口)投與。

在一個實施例中，第二活性劑係以約1 mg至約1000 mg、約5 mg至約500 mg、約10 mg至約350 mg,或約50 mg至約200 mg之量經靜脈內或皮下且每日一次或兩次投與。第二活性劑之具體量將取決於所用具體藥劑、所治療或管控之疾病之類型、疾病之嚴重程度及階段及本文提供之化合物A及同時投與患者之任何可選額外活性劑之量。在某些實施例中，第二活性劑係奧利默森(GENASENSE<sup>®</sup>)、GM-CSF、G-CSF、SCF、EPO、泰素帝、伊立替康、達卡巴嗪、反式類維生素A、托泊替康、配妥西菲林、環丙沙星(ciprofloxacin)、地塞米松、長春新鹼、多柔比星、COX-2抑制劑、IL2、IL8、IL18、IFN、Ara-C、長春瑞濱或其組合。

在某些實施例中，GM-CSF、G-CSF、SCF或EPO係在約5天期間以4或6週週期以介於約1至約750 mg/m<sup>2</sup>/天、約25至約500 mg/m<sup>2</sup>/天、約50至約250 mg/m<sup>2</sup>/天或約50至約200 mg/m<sup>2</sup>/天之量經皮下投與。在某些實施例中，GM-CSF可以約60至約500 mcg/m<sup>2</sup>之量在2小時內經靜脈內投與或以約5至約12 mcg/m<sup>2</sup>/天之量經皮下投與。在某些實施例中，G-CSF可最初以約1 mcg/kg/天之量經皮下投與且可端視總顆粒球計數之增長而進行調節。G-CSF之維持劑量可以約300 mcg (在較小患者中)或480 mcg之量經皮下投與。在某些實施例中，EPO可以10,000單位之量每週3次經皮下投與。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡

像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與美法侖及地塞米松一起投與患有澱粉樣變性之患者。在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)及類固醇可投與患有澱粉樣變性之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與吉西他濱及順鉑一起投與患有局部晚期或轉移性移行細胞膀胱癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與如下第二活性成份組合投與：對於患有復發性或進行性腦瘤或復發性神經胚細胞瘤之兒科患者，替莫唑胺；用於復發性或進行性CNS癌症之塞來昔布、依託泊苷及環磷醯胺；對於患有復發性或進行性腦膜瘤、惡性腦膜瘤、血管外皮細胞瘤、多發性腦轉移、復發性腦瘤或新近診斷之多形性神經膠母細胞瘤之患者，特莫多；對於患有復發性神經膠母細胞瘤之患者，伊立替康；對於患有腦幹膠質瘤之兒科患者，卡鉑；對於患有進行性惡性膠質瘤之兒科患者，丙卡巴肼；對於患有較差預後惡性腦瘤、新近診斷或復發性多形性神經膠母細胞瘤之患者，環磷醯胺；對於高級復發性惡性膠質瘤，Gliadel<sup>®</sup>；對於退行性星形細胞瘤，替莫唑胺及他莫昔芬；或對於膠質瘤、神經膠母細胞瘤、退行性星形細胞瘤或退行性寡樹突神經膠細胞瘤，托泊替康。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與胺甲喋呤、環磷醯胺、紫杉烷、阿不咕(abraxane)、拉帕替尼(lapatinib)、賀癌平(herceptin)、芳香酶抑制劑、選擇性雌激素調節劑、雌激素受體拮抗劑及/或PLX3397 (Plexxikon)一起投與患有轉移性乳癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與替莫唑胺一起投與患有神經內分泌腫瘤之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與吉西他濱一起投與患有復發性或轉移頭或頸癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與吉西他濱一起投與患有胰臟癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與ARISA<sup>®</sup>、伐他汀(avastatin)、他索(taxol)及/或泰素帝一起組合投與患有結腸癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與卡培他濱及/或PLX4032 (Plexxikon)一起投與患有難治性結腸直腸癌之患者或一線療法失效或在結腸或直腸腺癌中具有較差性能之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸及伊立替康一起組合投與患有杜克斯C及D結腸直腸癌之患者或先前治療轉移性結腸直腸癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與卡培他濱、希羅達及/或CPT-11一起組合投與患有難治性結腸直腸癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與卡培他濱及伊立替康一起投與患有難治性結腸直腸癌之患者或患有不可切除或轉移性結腸直腸癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)單獨或與干擾素 $\alpha$ 或卡培他濱組合投與患有不可切除或轉移性肝細胞癌之患者；或與順鉑及噻替派組合投與患有原發性或轉移性肝癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ 組合投與患有卡波西氏肉瘤之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與氟達拉濱、卡鉑及/或

托泊替康組合投與患有難治性或復發性 or 高風險急性骨髓性白血病之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與脂質體道諾黴素、托泊替康及/或阿糖胞苷組合投與患有不利核型急性成髓細胞性白血病之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與吉西他濱、阿不咕、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(geftinib)及/或伊立替康組合投與患有非小細胞肺癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與卡鉑及伊立替康組合投與患有非小細胞肺癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與多西他索組合投與患有非小細胞肺癌且先前已經carbo/VP 16及放射療法治療之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與卡鉑及/或泰素帝組合或與卡鉑、紫杉醇及/或胸腔放射療法組合投與患有非小細胞肺癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡

像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與泰素帝組合投與患有IIIB或IV級非小細胞肺癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與奧利默森(Genasense®)組合投與患有小細胞肺癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與ABT-737 (Abbott Laboratories)及/或奧巴克拉(obatoclax) (GX15-070)組合投與患有淋巴瘤及其他血液癌症之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)單獨或與第二活性成份(例如長春鹼或氟達拉濱)組合投與患有各類淋巴瘤(包括但不限於何傑金氏淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、皮膚B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤或復發性或難治性低級別濾泡性淋巴瘤)之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與泰素帝、IL-2、IFN、GM-CSF、PLX4032 (Plexxikon)及/或達卡巴嗪組合投與患有各類或階段之黑色素瘤之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)單獨或與長春瑞濱組合投與患有惡性間皮瘤或胸膜植入體之IIIB級非小細胞肺癌與或惡性胸膜滲出液間皮瘤症候群之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與地塞米松、唑來膦酸、帕米瓊納特、GM-CSF、克拉黴素、長春鹼、美法侖、白消安、環磷醯胺、IFN、帕瑪二磷酸(palmitronate)、潑尼松、雙膦酸酯、塞來昔布、三氧化二砷、PEG INTRON-A、長春新鹼或其組合組合投與患有各類或階段之多發性骨髓瘤之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與多柔比星(Doxil<sup>®</sup>)、長春新鹼及/或地塞米松(Decadron<sup>®</sup>)組合投與患有復發性或難治性多發性骨髓瘤之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與他索、卡鉑、多柔比星、吉西他濱、順鉑、希羅達、太平洋紫杉醇、地塞米松或其組合組合投與患有各類或階段卵巢癌(例如腹膜癌、乳頭狀漿液性腺癌、難治性卵巢癌或復發性卵巢癌)之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與希羅達、5 FU/LV、吉西他濱、伊立替康加吉西他濱、環磷醯胺、長春新鹼、地塞米松、GM-CSF、塞來昔布、泰素帝、更昔洛韋、太平洋紫杉醇、阿德力黴

素、多西他賽、雌莫司汀(estramustine)、伊姆塞特(Emcyt)、登德輪(denderon)或其組合組合投與患有各類或階段前列腺癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與卡培他濱、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF、Celebrex<sup>®</sup>或其組合組合投與患有各類或階段腎細胞癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與IFN、COX-2抑制劑(例如Celebrex<sup>®</sup>及/或舒林酸)組合投與患有各類或階段婦科學、子宮或軟組織肉瘤癌之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與西樂葆、依託泊苷、環磷醯胺、多西他賽、阿培他濱(apecitabine)、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或其組合組合投與患有各類或階段實體腫瘤之患者。

在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與西樂葆、依託泊苷、環磷醯胺、多西他賽、阿培他濱、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或其組合組合投與患有硬皮病或皮膚血管炎之患者。

本文亦涵蓋增加可安全且有效投與患者之抗癌藥物或藥劑之劑量的方法，其包含向患者(例如人類)投與化合物A或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體。可受益於此方法之患者係彼等可能患

有與抗癌藥物相關之不利效應，該等抗癌藥物用於治療皮膚、皮下組織、淋巴結、腦、肺、肝、骨、腸、結腸、心臟、胰臟、腎上腺、腎、前列腺、乳房、結腸直腸或其組合之特定癌症。本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)之投與可緩和或減少具有原本可限制抗癌藥物之量之該嚴重程度的不利效應。

在一個實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)係以介於約0.1 mg至約150 mg、約1 mg至約50 mg或約2 mg至約25 mg之量在與投與抗癌藥物相關之不利效應出現之前、期間或之後向患者經口且每日投與。在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)係與特定藥劑(例如肝素、阿司匹林(aspirin)、華法林鈉(coumadin)或G-CSF)組合投與以避免與抗癌藥物(例如但不限於嗜中性白血球減少症或血小板減少症)相關之不利效應。

在一個實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)與額外活性成份(包括但不限於抗癌藥物、抗發炎劑、抗組胺藥、抗生素及類固醇)組合投與患有與不期望血管生成相關或特徵在於不期望血管生成的疾病及病症之患者。

在另一實施例中，本文涵蓋治療、預防及/或管控癌症之方法，其包含投與化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其

醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體以及(例如，之前、期間或之後)習用療法(包括但不限於手術、免疫療法、生物療法、輻射療法或目前用於治療、預防或管控癌症之其他基於非藥物之療法)，或本文提供用於該等方法中之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體。本文提供之化合物及習用療法之組合使用可提供在某些患者中意外有效之獨特治療方案。不受限於理論，據信化合物A在與習用療法同時給予時可提供加成或協同效應。

如本文別處所論述，本文涵蓋減輕、治療及/或預防與習用療法(包括但不限於手術、化學療法、輻射療法、激素療法、生物療法及免疫療法)相關之不利或不期望效應的方法，或本文涵蓋用於該等方法中之本文提供之化合物。本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)及其他活性成份可在與習用療法相關之不利效應出現之前、期間或之後投與患者。

在一個實施例中，化合物A可在使用習用療法之前、期間或之後以介於約0.1 mg至約150 mg、約1 mg至約25 mg或約2 mg至約10 mg範圍內之量單獨或與本文揭示之第二活性劑(參見(例如)部分5.4)組合經口且每日投與。

在某些實施例中，將本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)及多西他索投與患有非小細胞肺癌且先前經carbo/VP 16及放射療法治療之患者。

與移植療法一起使用

本文提供之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體可用於降低移植物抗宿主病(GVHD)之風險。因此，本文涵蓋治療、預防及/或管控癌症之方法，其包含投與化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體以及移植療法，或本文涵蓋用於該方法中之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體。

如同彼等熟習此項技術者所瞭解，癌症之治療通常係基於疾病之階段及機制。舉例而言，由於不可避免之白血病轉變在某些癌症階段發展，故末梢血幹細胞、造血肝細胞製劑或骨髓之移植可為必需的。本文提供之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體與移植療法之組合使用提供獨特且意外之協同作用。具體而言，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體展現免疫調節活性，其在與移植療法同時給予時在患有癌症之患者中可提供加成或協同效應。

化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體可與移植療法組合工作，從而減少與移植之侵入性程序相關併發症之及GVHD之風險。本文涵蓋治療、預防及/或管控癌症之方法，其包含在臍帶血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞製劑或骨髓移植之前、期間或之後向患者(例如，人類)投與化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體，或本文涵蓋用於該方法中之化合物A、

或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體。適用於本文提供之方法之幹細胞的一些實例揭示於美國專利第7,498,171號中，該案件之揭示內容之全文以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，在自體末梢血祖細胞移植之前、期間或之後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體投與患有多發性骨髓瘤之患者。

在另一實施例中，在幹細胞移植後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體投與患有復發性多發性骨髓瘤之患者。

在另一實施例中，在自體幹細胞移植後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形及潑尼松作為維持療法投與患有多發性骨髓瘤之患者。

在另一實施例中，將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體及地塞米松作為移植後低風險之補救療法投與患有多發性骨髓瘤之患者。

在另一實施例中，在自體骨髓移植後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體及地塞米松作為維持療法投與患有多發性骨髓瘤之患者。

在另一實施例中，在投與高劑量美法侖及自體幹細胞移植後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接

受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體投與患有化學療法反應性多發性骨髓瘤之患者。

在另一實施例中，在自體CD34選擇之外周幹細胞移植後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體及PEG INTRO-A作為維持療法投與患有多發性骨髓瘤之患者。

在另一實施例中，將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體與移植後鞏固性化學療法一起投與患有新近診斷之多發性骨髓瘤之患者以評估抗血管生成。

在另一實施例中，在DCEP鞏固後、在用高劑量美法侖治療及末梢血幹細胞移植後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體及地塞米松作為維持療法投與患有多發性骨髓瘤之65歲或更大年齡之患者。

在一個實施例中，在自體末梢血祖細胞移植之前、期間或之後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體投與患有NHL (例如，DLBCL)之患者。

在另一實施例中，在幹細胞移植後將化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體投與患有NHL (例如，DLBCL)之患者。

#### 週期療法

在某些實施例中，將本文提供之預防劑或治療劑週期性投與患者。週期療法涉及投與活性劑持續一段時間、之後停藥一段時間及重

複此依序投與。週期性療法可減少對該等療法中之一或多者之抗性之發生，避免或減少該等療法中之一者之副效應及/或改良該治療之效力。

因此，在某些實施例中，本文提供之化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體在4至6週週期中以單一或分開劑量每日投與，且其餘時段為約1週或2週。該週期方法進一步增加投藥週期之頻率、數目及長度。因此，在某些實施例中，本文涵蓋本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)之投與，其持續較在其單獨投與時通常更多個週期。在某些實施例中，本文提供之化合物(例如，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體)投與較大週期數，該較大週期數通常將在未另外投與第二活性成份之患者中引起劑量限制性毒性。

在一個實施例中，化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體以約0.1 mg/d至約150 mg/d之劑量每日且連續投與3或4週，之後停藥1或2週。

在另一實施例中，在4至6週之週期期間經口投與化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體及第二活性成份，其中化合物A之投與係在第二活性成份之前30分鐘至60分鐘發生。在某些實施例中，在約90分鐘每個週期內藉由靜脈內輸注投與化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體與第二活性成份之組合。

在某些實施例中，一個週期包含每日投與約0.1 mg/天至約150 mg/天化合物A、或其鏡像異構物或鏡像異構物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、晶籠化合物或多形體及約50 mg/m<sup>2</sup>/天至約200 mg/m<sup>2</sup>/天第二活性成份達3至4週及隨後停藥1或2週。在某些實施例中，向患者投與組合治療期間之週期數介於約1至約24個週期、約2至約16個週期或約4至約3個週期範圍內。

## 實例

藉由參照以下實例可更完全瞭解本文提供之實施例。該等實例意欲闡釋本文提供之醫藥組合物及劑型，而不以任何方式加以限制。

### 實例1：化合物A劑量膠囊

表1闡釋4號大小膠囊中0.5 mg強度化合物A單一劑量單位之批料調配物及單一劑量調配物。

**表1. 0.3 mg強度化合物A膠囊之配方**

材料	重量%	量(mg/膠囊)
化合物A	1 %	0.5*
無水乳糖	24.75 %	12.375
Prosolv®	69.5 %	34.75
Ac-di-sol®	4 %	2
硬脂酸鎂	0.75 %	0.375
MCC 90微米	-	qs
總量	100.0%	50

\*表示純化合物A之重量。舉例而言，若化合物A之鹽或其他衍生物用於製備調配物，則相應地調節該鹽或衍生物之量以提供0.5 mg化合物A。

將化合物A、乳糖(無水)、Prosolv®及Ac-di-sol稱重、篩分及裝料摻和。隨後更換IBC，添加硬脂酸鎂，且將混合物摻和並囊封。

表2闡釋類似地製備之1 mg強度化合物A單一劑量單位之批料調

配物及單一劑量調配物。

**表2. 1 mg強度化合物A膠囊之配方**

材料	重量%	量(mg/膠囊)
化合物A	1 %	1*
無水乳糖	24.75 %	24.75
Prosolv®	69.5 %	69.6
Ac-di-sol®	4 %	4
硬脂酸鎂	0.75 %	0.75
MCC 90微米	-	qs
總量	100.0%	100

\*表示純化合物A之重量。舉例而言，若化合物A之鹽或其他衍生物用於製備調配物，則相應地調節該鹽或衍生物之量以提供1 mg化合物A。

表3闡釋類似地製備之3 mg強度化合物A單一劑量單位之批料調配物及單一劑量調配物。

**表3. 3 mg強度化合物A膠囊之配方**

材料	重量%	量(mg/膠囊)
化合物A	1 %	3*
無水乳糖	24.75 %	74.25
Prosolv®	69.5 %	208.5
Ac-di-sol®	4 %	12
硬脂酸鎂	0.75 %	2.25
MCC 90微米	-	qs
總量	100.0%	300

\*表示純化合物A之重量。舉例而言，若化合物A之鹽或其他衍生物用於製備調配物，則相應地調節該鹽或衍生物之量以提供3 mg化合物A。

## 實例2：調配物之穩定性

如下表中所示製備8種不同調配物：

調配物	化合物A	成份
1	2.5%	甘露醇(24%)；預膠凝化澱粉(66.75%)；二氧化矽(2%)； 羥乙酸澱粉鈉(4%)；硬脂酸鎂(0.75%)；MCC 90微米(qs)
2	1%	甘露醇(24.75%)；預膠凝化澱粉(67.5%)；二氧化矽 (2%)；Ac-di-sol (4%)；硬脂酸鎂(0.75%)；MCC 90微 米(qs)
3	2.5%	無水乳糖(24%)；預膠凝化澱粉(66.75%)；二氧化矽 (2%)；Ac-di-sol (4%)；硬脂酸鎂(0.75%)；MCC 90微米 (qs)
4	1%	無水乳糖(24.75%)；預膠凝化澱粉(67.5%)；二氧化矽 (2%)；羥乙酸澱粉鈉(4%)；硬脂酸鎂(0.75%)；MCC 90微 米(qs)
5	2.5%	甘露醇(24%)；Prosolve SMCC 50 (68.75%)；Ac-di-sol (4%)；硬脂酸鎂(0.75%)；MCC 90微米(qs)
6	1%	甘露醇(24.75%)；Prosolve SMCC 50 (69.5%)；羥乙酸澱 粉鈉(4%)；硬脂酸鎂(0.75%)；MCC 90微米(qs)
7	2.5%	無水乳糖(24%)；Prosolve SMCC 50 (68.75%)；羥乙酸澱 粉鈉(4%)；硬脂酸鎂(0.75%)；MCC 90微米(qs)
8	1%	無水乳糖(24.75%)；Prosolve SMCC 50 (69.5%)；Ac-di- sol (4%)；硬脂酸鎂(0.75%)；MCC 90微米(qs)

將每一調配物填充至明膠及HPMC膠囊中。將試樣包裝於HDPE  
瓶中並放置於加速穩定室上40/75°C。7週後分析膠囊之API分析。結  
果如下所示：

試樣	分析(%) T=0	分析T=7週			T=7週與T=0之差 異%
		分析1 (%)	分析2 (%)	平均值 (%)	
明膠中之1號	94.4	94.9	93.0	94.0	0.48
HPMC中之1號	96.4	94.4	95.1	94.8	1.71
明膠中之2號	95.6	93.6	96.2	94.9	0.73
HPMC中之2號	98.5	95.2	97.0	96.1	2.44

明膠中之3號	97.3	95.0	95.2	95.1	2.26
HPMC中之3號	96.5	93.5	96.4	95.0	1.61
明膠中之4號	98.9	96.8	96.2	96.5	2.43
HPMC中之4號	99.1	96.5	97.7	97.1	2.02
明膠中之5號	97.7	94.8	97.5	96.2	1.59
HPMC中之5號	99.6	95.9	97.2	96.6	3.06
明膠中之6號	95.5	95.0	93.6	94.3	1.26
HPMC中之6號	ND*	ND	ND	ND	ND
明膠中之7號	100.2	99.3	100.5	99.9	0.30
HPMC中之7號	100.7	97.1	98.5	97.8	2.88
明膠中之8號	99.2	98.1	100.0	99.1	0.15
HPMC中之8號	100.3	98.7	99.6	99.2	1.15

\*未測定，此乃因初始雜質過高(96.3%)。

如上文可見，發現8號調配物提供在明膠及HPMC膠囊中之最有利穩定性特徵。

儘管本文提供某些特定實施例之實例，但彼等熟習此項技術者應明瞭，可作出各種改變及修改。該等修改亦意欲屬隨附申請專利範圍之範疇內。

#### 【符號說明】

無

## 申請專利範圍

1. 一種口服劑型，其呈膠囊形式，其包含：1) 佔組合物之總重量約0.5重量%至約3重量%之量之化合物A；2) 佔組合物之總重量約90重量%至96重量%之量之黏合劑或填充劑，其中該黏合劑或填充劑係乳糖、矽化微晶纖維素或其混合物，其中化合物A係3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。
2. 如請求項1之口服劑型，其進一步包含佔該組合物之總重量約1重量%至5重量%之量之崩解劑。
3. 如請求項2之口服劑型，其中該崩解劑係交聯羧甲纖維素鈉。
4. 如請求項2之口服劑型，其進一步包含佔該組合物之總重量約0.1重量%至1重量%之量之潤滑劑。
5. 如請求項4之口服劑型，其中該潤滑劑係硬脂酸鎂。
6. 如請求項1之口服劑型，其中化合物A係以佔該組合物之總重量1重量%之量存在。
7. 如請求項1之口服劑型，其中該黏合劑或填充劑係以佔該組合物之總重量約94重量%之量存在。
8. 如請求項3之口服劑型，其中該交聯羧甲纖維素鈉係以佔該組合物之總重量約4重量%之量存在。
9. 如請求項5口服劑型，其中該硬脂酸鎂係以佔該組合物之總重量約0.75重量%之量存在。
10. 如請求項1之口服劑型，其中該乳糖係無水乳糖。
11. 一種口服劑型，其重約50 mg且包含：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其量提供0.5 mg化合物A之效能；及2) 醫藥上可接受之載劑或賦形劑，其中化合物A係3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。

12. 如請求項11之劑型，其中該載劑或賦形劑包含乳糖、纖維素或其混合物。
13. 如請求項12之劑型，其中該乳糖係無水乳糖。
14. 如請求項13之劑型，其中該乳糖係以約12.375 mg之量存在。
15. 如請求項12之劑型，其中該纖維素係矽化微晶纖維素。
16. 如請求項15之劑型，其中該矽化微晶纖維素係以約34.75 mg之量存在。
17. 如請求項12之劑型，其中該載劑或賦形劑進一步包含交聯羧甲纖維素。
18. 如請求項16之劑型，其中該交聯羧甲纖維素係交聯羧甲纖維素鈉。
19. 如請求項18之劑型，其中該交聯羧甲纖維素鈉係以約2 mg之量存在。
20. 如請求項19之劑型，其進一步包含約0.375 mg之量之硬脂酸鎂。
21. 一種口服劑型，其重約100 mg且包含：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其量提供1 mg化合物A之效能；及2) 醫藥上可接受之載劑或賦形劑，其中化合物A係3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。
22. 如請求項21之劑型，其中該載劑或賦形劑包含乳糖、纖維素或其混合物。
23. 如請求項22之劑型，其中該乳糖係無水乳糖。
24. 如請求項23之劑型，其中該乳糖係以約24.75 mg之量存在。
25. 如請求項22之劑型，其中該纖維素係矽化微晶纖維素。
26. 如請求項25之劑型，其中該矽化微晶纖維素係以約69.5 mg之量存在。

27. 如請求項22之劑型，其中該載劑或賦形劑進一步包含交聯羧甲纖維素。
28. 如請求項26之劑型，其中該交聯羧甲纖維素係交聯羧甲纖維素鈉。
29. 如請求項28之劑型，其中該交聯羧甲纖維素鈉係以約4 mg之量存在。
30. 如請求項29之劑型，其進一步包含約0.75 mg之量之硬脂酸鎂。
31. 一種口服劑型，其重約300 mg且包含：1) 化合物A、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其量提供3 mg化合物A之效能；及2) 醫藥上可接受之載劑或賦形劑，其中化合物A係3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮。
32. 如請求項31之劑型，其中該載劑或賦形劑包含乳糖、纖維素或其混合物。
33. 如請求項32之劑型，其中該乳糖係無水乳糖。
34. 如請求項33之劑型，其中該乳糖係以約74.25 mg之量存在。
35. 如請求項32之劑型，其中該纖維素係矽化微晶纖維素。
36. 如請求項35之劑型，其中該矽化微晶纖維素係以約208.5 mg之量存在。
37. 如請求項32之劑型，其中該載劑或賦形劑進一步包含交聯羧甲纖維素。
38. 如請求項36之劑型，其中該交聯羧甲纖維素係交聯羧甲纖維素鈉。
39. 如請求項38之劑型，其中該交聯羧甲纖維素鈉係以約12 mg之量存在。
40. 如請求項39之劑型，其進一步包含約2.25 mg之量之硬脂酸鎂。
41. 一種治療、預防或管控疾病或病症之方法，其包含向患者投與

如請求項1至40中任一項之口服劑型，其中該疾病或病症係癌症、狼瘡、硬皮病、凍瘡樣狼瘡(lupus pernio)、類肉瘤病(sarcoidosis)、薛格連氏症候群(Sjögren syndrome)、ANCA誘導之血管炎、抗磷脂症候群、重症肌無力、艾迪森氏病(Addison's disease)、斑禿、強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、抗磷脂抗體症候群、抗磷脂症候群(原發性或繼發性)、氣喘、自體免疫性胃炎、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳疾病、自體免疫性淋巴組織增殖性疾病、自體免疫性血小板減少性紫癜、巴洛病(Balo disease)、貝塞特氏病(Behcet's disease)、大皰性類天皰瘡、心肌病、乳糜瀉、查加斯氏病(Chagas disease)、慢性發炎脫髓鞘多發性神經病(polyneuropathy)、癩痕性(cicatrical)類天皰瘡(例如黏膜類天皰瘡)、冷凝集素疾病、德戈斯病(degos disease)、皰疹樣皮炎、原發性混合性冷凝球蛋白血症、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、格雷夫氏病(Graves' disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis) (橋本氏疾病；自體免疫性甲狀腺炎)、特發性肺纖維化、特發性血小板減少性紫癜、IgA腎病變、幼年型關節炎、扁平苔蘚(lichen planus)、梅尼埃病(Ménière disease)、混合型結締組織病、硬斑病、發作性睡病(narcolepsy)、神經性肌強直、兒科自體免疫性神經精神病症(PANDAs)、尋常天皰瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多軟骨炎、風濕性多肌痛、原發性無 $\gamma$ 球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬變、雷諾病(Raynaud disease) (雷諾現象)、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、復發性多軟骨炎、風濕熱、薛格連氏症候群、僵人症候群(默爾施-沃爾特曼症候群(Moersch-Woltmann

syndrome))、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顛動脈炎(巨細胞動脈炎)、葡萄膜炎、血管炎(例如與紅斑狼瘡不相關之血管炎)、白斑病或韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

42. 如請求項1至40中任一項之口服劑型，其用於治療、預防或管控疾病或病症之方法，其中該方法包含向患者投與該口服劑型，其中該疾病或病症係癌症、狼瘡、硬皮病、凍瘡樣狼瘡、類肉瘤病、薛格連氏症候群、ANCA誘導之血管炎、抗磷脂症候群、重症肌無力、艾迪森氏病、斑禿、強直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、抗磷脂症候群(原發性或繼發性)、氣喘、自體免疫性胃炎、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳疾病、自體免疫性淋巴組織增殖性疾病、自體免疫性血小板減少性紫癜、巴洛病、貝塞特氏病、大皰性類天皰瘡、心肌病、乳糜瀉、查加斯氏病、慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病、癩痕性類天皰瘡(例如黏膜類天皰瘡)、冷凝集素疾病、德戈斯病、皰疹樣皮炎、原發性混合性冷凝球蛋白血症、古德帕斯徹氏症候群、格雷夫氏病、格林-巴利症候群、橋本氏甲狀腺炎(橋本氏疾病；自體免疫性甲狀腺炎)、特發性肺纖維化、特發性血小板減少性紫癜、IgA腎病變、幼年型關節炎、扁平苔蘚、梅尼埃病、混合型結締組織病、硬斑病、發作性睡病、神經性肌強直、兒科自體免疫性神經精神病症(PANDA)、尋常天皰瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多軟骨炎、風濕性多肌痛、原發性無 $\gamma$ 球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬變、雷諾病(雷諾現象)、萊特爾氏症候群、復發性多軟骨炎、風濕熱、薛格連氏症候群、僵人症候群(默爾施-沃爾特曼症候群)、高安氏動脈炎、顛動脈炎(巨細胞動脈炎)、葡萄膜炎、血管炎(例如與紅斑狼瘡不相關之血管炎)、白斑病或韋格納氏肉芽腫病。