(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102908346 A
(43)申请公布日 2013.02.06

(21)申请号 201210323526.4

(22)申请日 2007.08.02

(30)优先权数据
60/835,752 2006.08.03 US

(62)分案原申请数据
200780036550.7 2007.08.02

(71)申请人 细胞基因公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 杰罗米·B·杰奥迪斯

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 武晶晶 郑霞

(51)Int.Cl.
A61K 31/454(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 19 页

(54)发明名称

3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮在套细胞淋巴瘤治疗中的用途

(57)摘要

本发明公开了通过施用被称为Revlimid®或来那度胺的本发明的免疫调节化合物来治疗、预防或控制套细胞淋巴瘤。本发明进一步涉及该化合物联合化学治疗、放射治疗、激素治疗、生物治疗或免疫治疗在所述治疗中的用途。本发明还公开了适用于本发明的药物组合物和单独的单位剂型。

CN 102908346 A

1. 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮，或其可药用的盐、溶剂化物或立体异构体在制备用于治疗人套细胞淋巴瘤的药物中的用途。

2. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述套细胞淋巴瘤对常规治疗具有复发性、难治性或耐受性。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途，其中 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮的施用量为每天约 1mg 至约 50mg。

4. 如权利要求 3 所述的用途，其中所述 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮的施用量为每天约 10mg、15mg、20mg 或 25mg。

5. 如权利要求 4 所述的用途，其中所述 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮的施用量为每天约 25mg。

6. 如权利要求 3 所述的用途，其中所施用的 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮为对映体纯。

7. 如权利要求 6 所述的用途，其中所施用的 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮为 S 对映体。

8. 如权利要求 6 所述的用途，其中所施用的 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮为 R 对映体。

9. 如权利要求 3 所述的用途，其中 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮是通过口服施用的。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其中 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮是以胶囊或片剂的形式施用的。

11. 如权利要求 3 所述的用途，其中 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮在 28 天的周期内先施用 21 天，随后停用 7 天。

12. 如权利要求 11 所述的用途，其中 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮在 28 天的周期内先以每天 25mg 的量施用 21 天，随后停用 7 天。

13. 3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮与第二活性试剂在制备用于治疗套细胞淋巴瘤药物中的用途。

14. 如权利要求 13 所述的用途，其中所述第二活性试剂为抗体、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2 抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、皮质类固醇、或其药理活性的突变体或衍生物，其中所述突变体的一个或多个氨基酸残基与该蛋白的天然存在形式不同和 / 或缺失该蛋白的天然存在形式的碳水化合物部分，且其中所述衍生物是天然存在的蛋白的聚乙二醇化衍生物或融合蛋白。

3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮在套细胞淋巴瘤治疗中的用途

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为 PCT/US2007/017343,国际申请日为 2007 年 8 月 2 日,进入中国国家阶段的申请号为 200280036550.7, 名称为“3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮在套细胞淋巴瘤治疗中的用途”的发明专利申请的分案申请。

1. 发明领域

[0002] 本发明涉及使用化学名称为 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮,又称为来那度胺、Revlimid®或Revimid®的免疫调节化合物来治疗、预防或控制某些类型的淋巴瘤的方法。具体而言,本发明包括了单独使用该化合物作为治疗剂来治疗、预防或控制非霍奇金淋巴瘤的方法,所述非霍奇金淋巴瘤包括但不限于 :套细胞淋巴瘤 (MCL)、中间分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤、ILL、弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤、PDL、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞型淋巴瘤、DSCCL 以及套区淋巴瘤。

[0003] 本发明还包括使用Revlimid®与其它治疗,例如放射或其它化学治疗的特定组合或“鸡尾酒”,其中所述其他化学治疗包括但不限于抗癌剂、免疫抑制剂以及如类固醇等抗炎剂。本发明还涉及单独使用所述化合物作为治疗剂的药物组合物和给药方案。

[0004] 2. 发明背景

[0005] 癌症的主要特征在于来自特定正常组织中的异常细胞数量的上升,这些异常细胞对邻近组织的入侵,或恶性细胞对局部的淋巴结或远端位点的淋巴或血源传播 (肿瘤转移)。临床资料和分子生物学研究显示癌症是一个多步过程,它起始于微小的癌前变化,并可能在特定条件下发展成为肿瘤形成。肿瘤性病变可无性系地发展并提高了入侵、生长、转移和异质性的能力,特别是在肿瘤性细胞脱离了宿主免疫监视的情况下。Roitt, I., Brostoff, J. 和 Kale, D., Immunology, 17.1-17.12(第 3 版, Mosby, St.Louis, Mo., 1993)。

[0006] 癌症种类繁多,其在医学文献中有详细的描述。癌症的例子包括血液、肺、结肠、直肠、前列腺、乳腺、脑和肠的癌症。如淋巴瘤等各种形式的癌症如 2002 年 5 月 17 日提交的美国临时申请 60/380,842 中所述,其内容在此全文引用作为参考 (例如,参见 2.2 节癌症的类型)。

[0007] 淋巴瘤是形成于网状内皮组织和淋巴系统的外源性癌组织。The Merck Manual, 955(第 17 版 1999)。非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 指包括淋巴结、骨髓、脾、肝和胃肠道 (GI) 的免疫系统中的淋巴细胞的恶性单克隆增殖。The Merck Manual,第 958 页。

[0008] 套细胞淋巴瘤 (MCL) 是非霍奇金淋巴瘤中的独特实体。Drach J. ;等人, Expert Review of Anticancer Therapy,2005,5(3),第 477-485 页。在国际淋巴瘤分类方案中, MCL 占了全部非霍奇金淋巴瘤的 8%。在修订的欧洲 - 美国淋巴瘤和世界卫生组织分类中, MCL 被认为是一种独特的临床病理实体。MCL 未被之前的淋巴瘤分类方案所确认 ;它通常被国际工作分类法归类为弥漫性小裂细胞型淋巴瘤,或被 Kiel 分类法归类为中心细胞性淋

巴瘤。The Merck Manual,第 958-959 页。

[0009] MCL 是来源于位于初级卵泡或位于次级卵泡的套区内的幼稚生发中心细胞的亚群的淋巴细胞增生性失调。MCL 的特征在于特异性染色体易位 t(11 ;14)(q13 ;q32)。Drach J. ;等人,Expert Review of Anticancer Therapy,2005,5(3),第 477-485 页。该易位涉及 14 号染色体上的免疫球蛋白重链基因和位于 11 号染色体上的 BCL1 位点。Drach J. ;等人,第 477。易位的分子后果是细胞周期蛋白 D1(由位于接近断点的 PRAD1 基因编码)的过量表达。细胞周期蛋白 D1 通过激活周期蛋白依赖激酶在细胞周期调节和细胞由 G1 期向 S 期的进展中起到了关键的作用。Id.

[0010] NHL 与病毒感染 (Ebstein-Barr 病毒、HIV、I 型人 T- 嗜淋巴细胞病毒、人疱疹病毒 6)、环境因素(杀虫剂、染发剂)以及原发性和继发性免疫缺陷有关。对于 MCL 或大多数患有其它类型 NHL 的患者,其未鉴定出病原因子。

[0011] MCL 具有较差的临床结果,且是一种难以治愈的淋巴瘤,对于患有复发性或难治性疾病的患者而言,只有有限的治疗选择。Drach J. ;等人,第 477 页。因此,对于可用于治疗患有 MCL 的患者的新方法和组合物存在着巨大的需求。

[0012] 3. 发明简述

[0013] 本发明包括了治疗、预防或控制某些类型的淋巴瘤的方法,所述淋巴瘤包括原发性和转移性癌症,以及对常规化学治疗具有复发性、难治性或耐受性的癌症。具体而言,本发明包括治疗、预防或控制各种形式的淋巴瘤的方法,例如套细胞淋巴瘤,MCL,中间分化的淋巴细胞性淋巴瘤,中间淋巴细胞性淋巴瘤,ILL,弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤,PDL,中心细胞淋巴瘤,弥漫性小裂细胞型淋巴瘤,DSCCL,滤泡性淋巴瘤和套区淋巴瘤,包括那些具有复发性、难治性或耐受性的淋巴瘤。

[0014] 所述方法包括向需要这种治疗、预防或控制的患者施用治疗或预防有效量的本发明的免疫调节化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、立体异构体、包合物或前药。在一优选实施方案中,所述免疫调节化合物单独进行使用,即不使用其它化学治疗。

[0015] 在本发明的另一方法中,本发明的免疫调节化合物与用于治疗、预防或控制淋巴瘤的常规治疗联合施用。这类常规治疗的例子包括,但不限于 :外科手术、化学治疗、放射治疗、激素治疗、生物治疗、免疫治疗及其组合。

[0016] 本发明还包括了药物组合物、单一单位剂型和给药方案,所述药物组合物、单一单位剂型和给药方案包含了本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、立体异构体、包合物或前药,以及第二或附加活性试剂或成分。第二活性试剂或成分包括药物或治疗或两者的特定组合或“鸡尾酒”。

[0017] 用于所述方法和组合物的优选化合物为 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮(Revlimid®)。

[0018] 4. 发明详述

[0019] 本发明的第一实施方案包括治疗、控制或预防某些类型的淋巴瘤的方法,其包括向需要这种治疗、控制或预防的患者施用治疗或预防有效量的本发明的免疫调节化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、立体异构体、包合物或前药。具体而言,本发明的方法包括了治疗、预防或控制各种形式的淋巴瘤的方法,所述淋巴瘤包括但不限

于：套细胞淋巴瘤、MCL、中间分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤、ILL、弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤、PDL、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞型淋巴瘤、DSCCL、滤泡性淋巴瘤、以及显微镜下可观察到的套细胞淋巴瘤的任何类型（结节性、弥散性、急性和套区淋巴瘤）。在一实施方案中，所述淋巴瘤对本发明的免疫调节化合物以外的化学治疗具有难治性、复发性或耐受性。

[0020] 在本发明的一个独立且特定的实施方案中，本发明的免疫调节化合物与另一种药物（“第二活性试剂或成分”）或另一种治疗联合施用以治疗、控制或预防癌症。第二活性试剂包括此处提供了示例的小分子和大分子（例如，蛋白和抗体），以及干细胞或脐带血。可用于与本发明免疫调节化合物联合施用的方法或治疗包括，但不限于：外科手术、输血、免疫治疗、生物治疗、放射治疗以及目前用于治疗、预防或控制癌症的其它非药物治疗。

[0021] 本发明还包括了可用于本发明所公开的方法的药物组合物（例如，单一单位剂型）。具体的药物组合物包括本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、立体异构体、包合物或前药，以及第二活性试剂或成分。

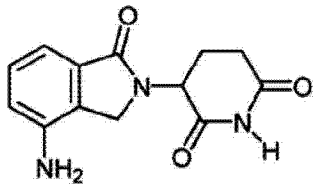
[0022] 4.1 免疫调节化合物

[0023] 本发明中使用的化合物包括外消旋、立体异构富集或立体异构纯的化合物。在一些实施方案中也包括了其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、包合物或前药。用于本发明的优选化合物为分子量小于约 1,000g/mol 的有机小分子，而非蛋白、肽、寡聚核苷酸、寡糖或其它大分子。

[0024] 除非另有说明，本发明所使用的术语“免疫调节化合物”和“IMiDs®”(Celgene Corporation) 包括了能明显抑制 TNF-α、LPS 诱导的单核细胞 IL1β 和 IL12，并部分地抑制 IL6 生成的有机小分子。下文讨论了本发明特定的免疫调节化合物。

[0025] 在最优选的实施方案中，“本发明的免疫调节化合物”指 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基）- 哌啶 -2,6- 二酮（来那度胺，也被称为Revlimid®或Revimid®）。化合物 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基）- 哌啶 -2,6- 二酮具有以下化学结构：

[0026]



[0027] 免疫调节化合物的特定例子包括，但不限于：取代的苯乙烯的氰基衍生物和羧基衍生物，例如美国专利 5,929,117 中公开的那些；1- 氧代 -2-(2,6- 二氧代 -3- 氟哌啶 -3 基）异二氢吲哚，和 1,3- 二氧代 -2-(2,6- 二氧代 -3- 氟哌啶 -3- 基）异二氢吲哚，例如美国专利 5,874,448 中公开的那些；四取代 2-(2,6- 二氧代哌啶 -3- 基）-1- 氧代异二氢吲哚，如美国专利 5,798,368 所述；1- 氧代和 1,3- 二氧代 -2-(2,6- 二氧代哌啶 -3- 基）异二氢吲哚，包括但不限于，美国专利 5,635,517 所披露的化合物；取代的 2-(2,6- 二氧代哌啶 -3- 基）邻苯二甲酰亚胺和取代的 2-(2,6- 二氧代哌啶 -3- 基）-1- 氧代异吲哚，例如披露于美国专利 6,281,230 和 6,316,471 的化合物；一类非多肽环酰胺，如美国专利 5,698,579 和 5,877,200 中所述；沙利度胺类似物，包括沙利度胺的水解产物、代谢产

物和前体，例如授予 D'Amato 的美国专利 5,593,990、5,629,327 和 6,071,948 中公开的那些；以及异吲哚 - 酰亚胺化合物，例如美国专利公开 2003/0096841 以及国际申请 PCT/US01/50401（国际公布 WO02/059106）中公开的那些。本发明提到的各专利和专利申请的全文在此引用作为参考。本发明的免疫调节化合物不包括沙利度胺。

[0028] 本发明的免疫调节化合物可从市场上购买或参照本文披露的专利或专利公开中描述的方法进行制备（例如，参见美国专利 5,635,517，在此引用作为参考）。此外，光学纯化合物可通过已知的拆分剂或手性柱以及其它标准合成有机化学技术来进行不对称合成或拆分。

[0029] 如非另有说明，本发明中使用的术语“药学上可接受的盐”包括该术语所指的化合物的无毒酸和碱加成盐。可接受的无毒酸加成盐包括衍生于本领域已知的有机和无机酸或碱所得到的盐，其包括例如：盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲烷磺酸、醋酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、马来酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、酞酸、栓塞酸、庚酸等。

[0030] 天然呈酸性的化合物可与各种药学上可接受的碱形成盐。可用于制备该种酸性化合物的药学可接受碱加成盐的碱为可形成无毒碱加成盐的碱，该无毒碱加成盐是包含药学可接受阳离子的盐，例如，但不限于：碱金属或碱土金属以及具体的钙、镁、钠或钾盐。合适的有机碱包括，但不限于 N,N- 二苄乙烯二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙撑二胺、葡甲胺 (N- 甲基葡萄糖胺）、赖氨酸以及普鲁卡因。

[0031] 除非另有说明，本发明中使用的术语“前药”指化合物的衍生物，该衍生物在生物条件下（体外或体内）能水解、氧化或以其它方式反应提供该化合物。前药的例子包括，但不限于包含可生物水解部分，例如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲、以及可生物水解的磷酸酯类似物的本发明的免疫调节化合物的衍生物。前药的其它例子包括包含 -NO、$-NO_2$、-ONO 或 $-ONO_2$ 部分的本发明的免疫调节化合物的衍生物。前药通常可采用公知技术进行制备，例如 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery，172-178，949-982（Manfred E. Wolff 编，第 5 版，1995）以及 Design of Prodrugs（H. Bundgaard 编，Elselvier，New York，1985）中描述的技术。

[0032] 除非另有说明，本发明中使用的术语“可生物水解的酰胺”、“可生物水解的酯”、“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰脲”、“可生物水解的磷酸酯”分别指化合物的酰胺、酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲、以及磷酸酯，其可以 1）不干扰该化合物的生物活性但可赋予该化合物在体内的有利特性，如摄取、作用期限或作用发生等；或者 2）无生物活性但在体内可转化为生物活性化合物。可生物水解的酯的例子包括，但不限于：低级烷基酯，低级酰氧基烷基酯（例如乙酰氧基甲基、乙酰氧基乙基、氨基羰甲基、戊酰氧基甲基、以及戊酰氧基乙基酯）、内酰基酯（例如酞酸酯和硫酞酸酯）、低级烷氧基酰氧基烷基酯（例如，甲氧基羰甲基、乙氧基羰乙基、以及异丙氧基羰乙基酯）、烷氧基烷基酯、胆碱酯、以及酰氨基烷基酯（例如，乙酰氨甲基酯）。可生物降解的酰胺的例子包括，但不限于：低级烷基酰胺，α - 氨基酸酰胺、烷氧酰基酰胺、以及烷氨烷羰基酰胺。可生物水解的氨基甲酸酯包括，但不限于，低级烷胺、取代乙撑二胺、氨基酸、羟烷胺、杂环和芳杂环胺、以及聚醚胺。

[0033] 本发明的免疫调节化合物具有一个手性中心，因此可以作为 R 和 S 对映体的外消

旋混合物存在。本发明包括了使用该化合物立体异构纯形式，以及这些形式的混合物。例如，含有等量或不等量该对映体的混合物可用于本发明的方法和组合物。这些异构体可通过如手性柱或手性拆分剂等标准技术进行不对称合成或拆分。例如，参见 Jacques, J. 等人 , Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981) ; Wilen, S.H. 等人, Tetrahedron 33:2725(1977) ;Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw Hill, NY, 1962) ;以及 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 第 268 页 (E.L.Eliel 编, Univ.of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0034] 除非另有说明，本发明中使用的术语”立体异构纯”指包含某化合物的一种立体异构体而基本没有该化合物的另一立体异构体的组合物。例如，具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本不含该化合物的相对的对映体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯的化合物包含重量大于约 80％的该化合物的一种立体异构体和重量少于约 20％的该化合物的另一立体异构体，更优选重量大于约 90％的该化合物的一种立体异构体和重量少于约 10％的该化合物另一立体异构体，更优选重量大于约 95％的该化合物的一种立体异构体和重量少于约 5％的该化合物的另一立体异构体，最优选重量大于约 97％的该化合物的一种立体异构体和重量少于约 3％的该化合物的另一立体异构体。除非另有说明，本发明中使用的术语”立体异构富集”指该组合物包含了重量大于约 60％，优选重量大于约 70％，更优选重量大于约 80％的某化合物的一种立体异构体。除非另有说明，本发明中使用的术语”光学纯”指具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物。类似地，术语“立体异构富集”指具有一个手性中心的化合物的立体异构富集的组合物。换言之，本发明包括了在所述方法中使用免疫调节化合物的 R 或 S 对映体。

[0035] 应当指出如果在所示结构和对该结构所给的名称之间存在差异，则应当侧重所示的结构。此外，如果结构或结构部分的立体化学未通过如粗线或虚线等线条指出，则该结构或结构部分应解释为包含了其所有的立体异构体。

[0036] 4.2 第二活性试剂

[0037] 在本发明的方法和组合物中，本发明的免疫调节化合物可与其它的药理活性化合物（“第二活性试剂或成分”）联合使用。认为某种组合可在具体类型的淋巴瘤的治疗中起协同作用。本发明的免疫调节化合物还可以作用以减轻与某种第二活性试剂相关的副作用，而一些第二活性试剂可用于减轻与本发明的免疫调节化合物相关的副作用。

[0038] 在本发明的方法和组合物中，一种或多种第二活性成分或药剂可与本发明的免疫调节化合物一起使用。第二活性试剂可以是大分子（例如，蛋白）或小分子（例如，合成的无机分子、有机金属分子或有机分子）。

[0039] 大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。典型的大分子活性剂为生物分子，例如天然存在的或人工制备的蛋白。在本发明中特别有用的蛋白包括能在体外或体内刺激造血前体细胞和免疫活性造血细胞的存活和 / 或扩增的蛋白。其它的蛋白可在体外或体内刺激定向红系祖细胞分裂和分化。具体蛋白包括，但不限于 :白介素，例如 IL-2(包括重组 IL-II(“rIL2”) 和金丝雀痘 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-Ia 以及干扰素 γ-Ib ;GM-CF 和 GM-CSF ;以及 EPO。

[0040] 可用于本发明方法和组合物的特定蛋白包括,但不限于:非格司亭,其在美国的商品名为 Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA) ;沙莫司亭,其在美国的商品名为 Leukine® (Immunex, Seattle, WA) ;以及重组 EPO,其在美国的商品名为 Epogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA)。

[0041] GM-CSF 的重组和突变形式可参照美国专利 5,391,485、5,393,870、以及 5,229,496 来制备,其全部在此引用作为参考。G-CSF 的重组和突变形式可参照美国专利 4,810,643、4,999,291、5,528,823、以及 5,580,755 来制备,其全部在此引用作为参考。

[0042] 本发明包括了天然的、天然存在的以及重组的蛋白。本发明进一步包括了天然存在的蛋白的突变体和衍生物(例如,修饰形式),其在体内显示出其所基于蛋白的至少部分药理活性。突变体的例子包括但不限于其一个或多个氨基酸残基与该蛋白的天然存在形式的相应残基不同的蛋白。术语"突变体"还包括了缺失通常存在于其天然存在形式(例如,非糖基化形式)中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(pegylated)衍生物和融合蛋白,例如将 IgG1 或 IgG3 融合至感兴趣的蛋白或感兴趣的蛋白活性部分所形成的蛋白。例如,参见 Penichet, M. L. 和 Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248:91-101(2001)。

[0043] 可与本发明化合物联合使用的抗体包括单克隆抗体和多克隆抗体。抗体的例子包括,但不限于:曲妥珠单抗(Herceptin®)、利妥西单抗(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。本发明的化合物还可以结合抗 TNF-α 抗体、或与抗 TNF-α 抗体联合使用。

[0044] 大分子活性剂可以以抗癌疫苗的形式施用。例如,可分泌或导致细胞因子,如 IL-2、G-CSF 和 GM-CSF 的分泌的疫苗可用于本发明的方法、药物组合物和试剂盒。例如,参见 Emens, L. A., 等人, Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84(2001)。

[0045] 在本发明的一实施方案中,所述大分子活性剂可减少、消除或预防与本发明免疫调节化合物的施用相关的副作用。根据具体的本发明免疫调节化合物和需要治疗的具体疾病或紊乱,副作用可包括,但不限于:昏睡及嗜睡、眩晕和体位性低血压、中性白细胞减少、中性白细胞减少导致的感染、HIV 病毒载量的增加、心动过缓、Stevens-Johnson 综合症和中毒性表皮坏死、以及癫痫(例如,癫痫大发作痉挛)。特定的副作用为中性白细胞减少。

[0046] 小分子的第二活性试剂也可用于减轻与本发明免疫调节化合物的施用相关的副作用。然而,与一些大分子类似,当与本发明的免疫调节化合物一起施用(例如,在先、在后或同时)时,许多小分子被认为能够提供协同作用。小分子第二活性试剂的例子包括,但不限于:抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂、和类固醇。

[0047] 抗癌剂的例子包括,但不限于:阿西维辛、阿柔比星、阿考达唑盐酸盐、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、双氢胺蒽醌醋酸酯、安吖啶、阿纳托司唑、氨茴霉素、天冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷、阿替派、阿佐霉素、巴马司他、苄替派、比卡鲁胺、比山群盐酸盐、甲碘酸双奈法德、比折来新、博莱霉素硫酸盐、硼替佐米(Velcade®)、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素、二甲睾酮、卡酯胺、卡贝替姆、卡波铂、卡氮芥、洋红霉素盐酸盐、卡折来新、西地芬戈、塞来昔布(COX-2 抑制剂)、苯丁酸氮芥、西罗里霉素、顺铂、克拉屈滨、克立那托甲磺酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、红霉素盐酸盐、地西他

滨、右奥马铂、地扎呱宁、地扎呱宁甲磺酸、地吖醌、多西紫杉醇、阿霉素、盐酸阿霉素、屈洛昔芬、屈洛昔芬柠檬酸、屈他雄酮丙酸、重氮霉素、依达曲沙、依氟鸟氨酸盐酸盐、依沙芦星、恩洛铂、苯环丙炔酯、双环氧哌啶、表阿霉素盐酸盐、厄布洛唑、依索比星盐酸盐、雌氮芥、雌氮芥磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、依托泊苷磷酸、etoprine、法倔唑盐酸盐、法扎拉滨、维甲酰酚胺、氟尿苷、氟磷酸盐、氟尿嘧啶、氟环胞苷、磷喹酮、福司曲星钠、吉西他滨、吉西他滨盐酸盐、羟基脲、去甲氧柔红霉素盐酸盐、环磷酰胺、依莫佛新、异丙铂、依立替康、伊立替康盐酸盐、兰瑞肽醋酸、来曲唑、醋酸亮丙瑞林醋酸、利阿唑盐酸盐、洛美曲索钠、洛莫司汀、洛索蒽醌盐酸盐、马丙考、美登生碱、氮芥盐酸盐、甲地孕酮、醋酸美伦孕酮、马法兰、美诺立尔、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啶、米得派、米丁度胺、米托克星、丝裂红素、丝林霉素、丝裂马菌素、丝裂霉素、丝裂帕菌素、米托坦、盐酸米托蒽醌、麦考酚酸、噻氨酯哒唑、诺加霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培加帕酶、佩利霉素、溴新斯的明、派来霉素硫酸盐、过磷酰胺、溴丙哌嗪、哌酰硫烷、吡罗蒽醌盐酸盐、光神霉素、普洛美坦、卟吩姆钠、波福霉素、松龙苯芥、苄肼盐酸盐、嘌呤、嘌呤盐酸盐、吡唑呋喃菌素、异戊烯腺苷、沙芬戈、沙芬戈盐酸盐、司莫司汀、辛曲秦、磷乙酰天冬氨酸钠、稀疏霉素、螺旋锗盐酸盐、螺莫司汀、螺铂、链黑菌素、链脲霉素、磺氯苯脲、他利霉索、替可加兰钠、泰索帝、替加氟、替洛蒽醌盐酸盐、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、睾丸内脂、硫咪嘌呤、硫代鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋啉、替拉扎明、枸橼酸托瑞米芬、醋酸曲托龙、曲西立滨磷酸盐、曲美沙特、曲美沙特葡糖醛酸酯、曲普瑞林、妥布氯唑盐酸盐、尿嘧啶芥子气、尿烷亚胺、伐普肽、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、长春匹定硫酸盐、长春甘酯硫酸盐、环氧长春碱硫酸盐、酒石酸长春瑞滨、异长春碱硫酸盐、长春利定硫酸盐、伏氯唑、折尼拉汀、新制癌菌素、和佐柔比星盐酸盐。

[0048] 其它的抗癌药物包括，但不限于：20-epi-1,25 二羟维生素 D3、5- 乙炔基尿嘧啶、阿比特龙、阿柔比星、酰基富烯、adecypenol、阿多来新、阿地白介素、ALL-TK 拮抗剂、六甲蜜胺、氨莫司汀、amidox、阿米福汀、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吖啶、氯咪喹酮、阿纳托司唑、穿心莲内酯、血管生成抑制剂、拮抗剂 D、拮抗剂 G、安雷利克斯、抗背部化形态发生蛋白 -1、抗雄激素、前列腺癌、抗雌激素、抗癌肽类、反义寡核苷酸、阿非迪霉素甘氨酸盐、凋亡基因调节剂、凋亡调节剂、脱嘌呤核酸、ara-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨酶、asulacrine、阿他美坦、阿曲氮芥、axinastatin 1、axinastatin 2、axinastatin 3、阿扎司琼、阿扎毒素、重氮酪氨酸、巴卡亭 III 衍生物、balanol、巴马司他、BCR/ABL 拮抗剂、苯并二氢卟酚、苯甲酰基十字孢碱、β 内酰胺衍生物、β-alethine、betaclamycin B、桦木酸、bFGF 抑制剂、比卡鲁胺、比山群、bisaziridinylspermine、双奈法德、bistratene A、比折来新、breflate、溴匹立明、布多替钛、丁硫堇、钙泊三醇、蛋白激酶 C、喜树碱衍生物、卡培他滨、氨甲酰 - 氨基 - 三唑、酰胺基三唑、CaRest M3、CARN 700、软骨源性抑制剂、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS)、cecropin B、西曲瑞克、双氢叶吩类、氨磺酰氯喹恶啉、西卡前列素、顺式卟啉、克拉屈滨、克罗米芬类似物、克霉唑、科利斯霉素 A、科利斯霉素 B、考布他汀 A4、考布他汀类似物、conagenin、crambescidin 816、克立那托、自念珠藻环肽 8、自念珠藻环肽 A 衍生物、curacin A、环戊酮蒽醌、cycloplatam、香附霉素、阿糖胞嘧啶、细胞毒性因子、磷酸己烷雌酚、达昔单抗、地西他滨、脱氢代代宁 B、地洛瑞林、地塞米松、右异环磷酰胺、右丙亚胺、右维拉帕米、地吖醌、代代宁 B、didox、二乙基亚硝胺、二氢 -5- 氮杂胞苷、9- 二氢紫杉酚、地奥

霉素、二苯基螺莫司汀、多西紫杉醇、二十二醇、多拉司琼、去氧氟尿苷、阿霉素、屈洛昔芬、屈大麻酚、duocarmycin SA、依布硒啉、依考莫司汀、依地福新、依决可单抗、依氟鸟氨酸、榄香烯、乙嘧替氟、表阿霉素、爱普列特、雌氮芥类似物、雌激素受体激动剂、雌激素受体拮抗剂、依他硝唑、依托泊苷磷酸、依西美坦、法倔唑、法扎拉滨、维甲酰酚胺、非格司亭、非那司提、夫拉平度、氟卓斯汀、fluasterone、氟达拉滨、氟脱氧尿苷盐酸盐、福酚美克、福美坦、福司曲星、福莫司汀、钆替沙林、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、heregulin、六亚甲基二乙酰胺、金丝桃素、伊班膦酸、去甲氧柔红霉素、碘昔芬、伊决孟酮、依莫佛新、伊洛马司他、伊马替尼（如Gleevec®）、咪喹莫特、免疫刺激肽、胰岛素样生长因子 -1 受体抑制剂、干扰素激动剂、干扰素、白细胞介素类、碘苄胍、碘阿霉素、4- 甘薯苦醇、伊罗普拉、伊索格拉定、isobengazole、isohomohalicondrin B、伊他司琼、jasplakinolide、kahalalide F、片螺素 -N 三醋酸酯、兰乐肽、莱内霉素、来诺拉提、香菇多糖硫酸酯、leptolstatin、来曲唑、白血病抑制因子、白细胞 α - 干扰素、醋酸亮丙瑞林 + 雌激素 + 孕激素、亮丙瑞林、左旋咪唑、利阿唑、线性多胺类似物、脂糖肽、脂溶性铂化合物、lissoclinamide7、洛铂、蚯蚓磷脂、洛美曲索、氯尼达明、洛索蒽醌、罗唑利宾、勒托替康、lutetium texaphyrin、lysofylline、裂解肽、美坦新、mannostatin A、马立马司他、马丙考、maspin、基质溶解素抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔、硫巴妥苯胺、美替瑞林、蛋氨酸酶、胃复安、MIF 抑制剂、米非司酮、米替福新、米立司亭、丙脒腙、二溴卫矛醇、丝裂霉素类似物、胺硝萘酞胺、mitotoxin 成纤维细胞生长因子 - 皂草素、米托蒽醌、莫法罗汀、莫拉司亭、爱必妥 (Erbitux)、人绒毛膜促性腺激素、单磷酰脂 A+ 汉森氏杆菌细胞壁 sk、单哌潘生丁、芥末抗癌药、印度洋海绵 B、分枝杆菌细胞壁提取物、myriaporone、N- 乙酰地那林、N- 取代苯酰胺、纳发阮林、那瑞替喷、纳洛酮 + 戊唑星、napavin、naphterpin、那托司亭、奈达铂、奈莫柔比星、奈立膦酸、尼鲁米特、乳链菌素、氧化氮调节剂、硝基氧抗氧化剂、nitrullyn、奥利默森（Genasense ®）、O^6- 苄基鸟嘌呤、奥曲肽、okicenone、寡核苷酸、奥那司酮、恩丹西酮、恩丹西酮、oracin、口服细胞因子诱导剂、奥马铂、奥沙特隆、奥沙利铂、oxaunomycin、紫杉醇、紫杉醇类似物、紫杉醇衍生物、palauamine、棕榈酰根胆酸、帕米膦酸、人参（炔）三醇、帕诺米芬、副菌铁素、帕折普汀、培加帕酶、培得星、戊聚硫钠、喷司他丁、pentrozole、潘氟隆、过磷酰胺、紫苏醇、phenazinomycin、苯乙酸、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、纤溶酶原激活剂抑制剂、铂络合物、铂化合物、铂 - 三胺络合物、卟吩姆钠、波福霉素、泼尼松、丙基二吖啶酮、前列腺素 J2、蛋白酶体抑制剂、基于蛋白 A 的免疫调节剂、蛋白激酶 C 抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、微藻、蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、紫红素、吡唑啉吖啶、吡醇羟乙酯血红蛋白聚氧乙烯共轭物、raf 拮抗剂、雷替曲塞、雷莫司琼、角法尼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、铼 Re 186 依替膦酸钠、根胆酸、核酶、RII 维胺酸、罗希吐碱、罗莫肽、罗喹美克、rubiginone B1、ruboxyl、沙芬戈、saintopin、SarCNU、sarcophytol A、沙莫司亭、Sdi1 模拟物、司莫司汀、衰老源性抑制剂 1、正义寡核苷酸、信号转导抑制剂、西佐喃、索布佐生、硼卡钠、苯乙酸钠、solverol、生长调节素结合蛋白、索纳明、膦门冬酸、spicamycin D、螺莫司汀、脾脏五肽、spongistatin 1、角鲨胺、stipiamide、溶基质素抑制剂、sulfinosine、强效血管活性肠肽拮抗剂、suradista、舒拉明、苦马豆素、他莫司汀、三苯氧胺甲碘化物、牛碘莫司汀、他扎罗汀、替可加兰钠、替

加氟、tellurapyrylium、端粒酶抑制剂、替莫泊芬、替尼泊苷、十氧化四氯、tetrazomine、thaliblastine、噻可拉林、血小板生成素、血小板生成素模拟物、胸腺法新、胸腺（细胞）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、二氯二茂钛、topsentin、托瑞米芬、翻译抑制剂、维甲酸、三乙酰尿苷、曲西立滨、曲美沙特、曲普瑞林、托吡西隆、妥罗雄脲、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂、UBC 抑制剂、乌苯美司、泌尿生殖窦源性神经生长抑制因子、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、折尼拉汀、亚苄维C、和净司他丁斯酯。

[0049] 特定的第二活性试剂包括，但不限于：利妥昔单抗、硼替佐米、奥利默森（Genasense®）、英夫利西单抗、多西紫杉醇、塞来考昔、马法兰、地塞米松（Decadron®）、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺、卡铂、苄肼、卡莫斯汀、他莫昔芬、托泊替康、甲氨蝶呤、Arisa®、紫杉醇、泰索帝、氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α、聚乙二醇干扰素 α（例如、PEG INTRON-A）、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、紫杉特尔、pacilitaxel、长春花碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、克拉霉素 (biaxin)、白血福恩、泼尼松、双膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、阿霉素（Doxil®）、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌氮芥钠磷酸盐（Emcyt®）、舒林酸、和依托泊苷。

[0050] 4.3 治疗和预防的方法

[0051] 本发明的方法包括治疗、预防或控制各种类型的淋巴瘤的方法。在优选的实施方案中，本发明的方法包括了治疗、预防或控各种类型的淋巴瘤的方法，所述淋巴瘤包括但不限于：套细胞淋巴瘤、MCL、中间分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤、ILL、弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤、PDL、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞型淋巴瘤、DSCCL、滤泡性淋巴瘤、以及显微镜下可观察到的套细胞淋巴瘤的各种类型（结节性、弥散性、母细胞性、和套区淋巴瘤）。

[0052] 除非另有说明，本发明所用的术语“治疗”指在特定癌症症状发作后，施用本发明的化合物或其它附加活性剂。如非另有说明，本发明中使用的术语“预防”指在症状发作前的给药，特别针对患有癌症，尤其是淋巴瘤风险的患者。术语“预防”包括对特定癌症的症状的抑制。具有癌症或特别是淋巴瘤家族史的患者为预防方案的优选候选人。除非另有说明，本发明中使用的术语“控制”包括预防特定癌症在曾患有该病的患者体内复发，延长患有该癌症的患者保持缓解期的时间，和 / 或减少患者的死亡率。

[0053] 本发明中使用的术语“癌症”包括，但不限于：实体瘤和血源肿瘤。术语“癌症”指皮肤组织、器官、血液和脉管的疾病，其包括但不限于：膀胱、骨或血液、脑、乳腺、子宫颈、胸、结肠、子宫内膜、食道、眼、头、肾、肝、淋巴结、肺、口腔、颈、卵巢、胰腺、前列腺、直肠、胃、睾丸、咽喉和子宫的癌症。

[0054] 术语“淋巴瘤”指形成于网状内皮组织和淋巴系统的外源性癌组织。非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 指位于免疫系统中的淋巴细胞的恶性单克隆增殖，所述免疫系统包括淋巴结、骨髓、脾、肝和胃肠道 (GI)。NHL 包括，但不限于：套细胞淋巴瘤、MCL、中间分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤、ILL、弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤、PDL、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞型淋巴瘤、DSCCL、滤泡性淋巴瘤、以及在显微镜下可观察到的套细

胞淋巴瘤的任意类型（结节性，弥散性，母细胞性和套区淋巴瘤）。

[0055] 术语“复发性”指经治疗后癌症得到缓解的患者中的淋巴细胞返回免疫系统的状况。术语“难治性或耐受性”指即使经过强化治疗后患者的免疫系统中仍有残留淋巴细胞的状况。

[0056] 本发明包括了对之前曾接受癌症治疗但对标准治疗不应答的患者，以及那些未曾接受治疗的患者所进行治疗的方法。本发明还包括不考虑患者年龄，尽管某些癌症在特定年龄段更为常见，而对患者进行治疗的方法。本发明进一步包括对为治疗在组织中的癌症曾进行过手术的患者，以及未进行手术的患者所进行治疗的方法。由于癌症患者具有外源性临床表现和不同的临床后果，因此对患者进行的治疗可根据他 / 她的预后而变化。熟练的医师能够在不进行试验的情况下，容易地确定可有效用于治疗患有癌症的患者个体的特定第二药剂、外科手术类型、以及非药物基础的标准治疗类型。

[0057] 本发明的方法包括向患有、可能患有癌症，特别是套细胞淋巴瘤的患者（例如，人）施用一种或多种本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、立体异构体、包合物或前药。

[0058] 在本发明的一实施方案中，本发明的免疫调节化合物可以以约 0.10 至约 150mg/ 天的量以每日单剂量或分开剂量口服施用。在一优选实施方案中，3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮（Revlimid®）可以以约 0.1 至 150mg/ 天、约 1 至 50mg/ 天或约 5 至 25mg/ 天的量施用。特定的每日剂量包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50mg/ 天。

[0059] [0051] 在优选的实施方案中，3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮（Revlimid®）可以约 1 至 50mg/ 天、或约 5 至 25mg/ 天的量向患有各种类型非霍奇金淋巴瘤的患者施用，所述非霍奇金淋巴瘤例如套细胞淋巴瘤、MCL、中间分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤、ILL、弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤、PDL、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞型淋巴瘤、DSCCL、弥散性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、和套区淋巴瘤。

[0060] 具体而言，3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮（Revlimid®）可以以约 1 至 50mg/ 天、或约 5 至 25mg/ 天的量向患有套细胞淋巴瘤的患者施用。在特定的实施方案中，3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮（Revlimid®）可以以约 10、15、20、25 或 50mg/ 天的量向患有套细胞淋巴瘤的患者施用。在一特定的实施方案中，Revlimid®可以以约 25mg/ 天的量向患有套细胞淋巴瘤的患者施用。

[0061] 在一实施方案中，3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮（Revlimid®）的推荐起始剂量为 10mg/ 天。该剂量可每周逐步上升至 15、20、25、30、35、40、45 和 50mg/ 天。对于起始剂量为 10mg 且在开始Revlimid®治疗的前四周中或之后经历血小板减少或中性白细胞减少的患者，可根据血小板计数或中性粒细胞绝对数 (ANC) 来调整剂量。

[0062] 4.3.1 与第二活性试剂的组合治疗

[0063] 本发明的特定方法包括将本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的盐、溶

剂化物（例如，水合物）、立体异构体、包合物或前药与一种或多种第二活性试剂，和 / 或与放射治疗、输血或外科手术联合施用。本发明的免疫调节化合物的例子在本发明中有公开（例如，参见 4.1 节）。第二活性试剂的例子在本发明中也有公开（例如，参见 4.2 节）。

[0064] 本发明免疫调节化合物和所述第二活性试剂可通过相同或不同的给药途径同时或按顺序对患者施用。对于具体活性剂的具体施用途径的适宜性将取决于活性剂本身（例如，它是否可以进行口服给药而不会在进入血流前分解）和所治疗的疾病。本发明的免疫调节组合物的优选施用途径为口服。本发明的第二活性试剂或成分的优选给药途径是本领域技术人员所公知的。例如，参见 Physicians Desk Reference，(2006)。

[0065] 在本发明的一实施方案中，所述第二活性试剂以从约 1mg 至约 1000mg、从约 5mg 至约 500mg、从约 10mg 至约 375mg、或从从约 50mg 至约 200mg 的量每日一次或每日两次进行静脉或皮下施用。所述第二活性试剂的具体数量将取决于所用的特定药剂、所治疗或控制的疾病类型、疾病的严重性和阶段、以及本发明免疫调节化合物和任何任选同时向患者施用的附加活性剂的量。在具体的实施方案中，所述第二活性试剂为利妥昔单抗、硼替佐米、奥利默森（Genasense®）、GM-CSF、G-CSF、EPO、泰索帝、依立替康、达卡巴嗪、反式视黄酸、拓扑替康、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、长春新碱、阿霉素、COX-2 抑制剂、IL2、IL8、IL18、IFN、Ara-C、长春瑞滨、或其组合。

[0066] 在特定的实施方案中，本发明的免疫调节化合物与利妥西单抗联合施用至患有套细胞淋巴瘤的患者。在特定的实施方案中，Revlimid®以约 5mg/ 天至约 25mg/ 天的量与 375mg/m^2 的利妥西单抗联合通过静脉输注每周施用至患有套细胞淋巴瘤的患者。

[0067] 在优选的实施方案中，Revlimid®单独或与利妥昔单抗联合施用至患有各种类型非霍奇金淋巴瘤的患者，所述非霍奇金淋巴瘤包括，但不限于：套细胞淋巴瘤、MCL、中间分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤、ILL、弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤、PDL、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞型淋巴瘤、DSCCL、弥散性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、和套区淋巴瘤。

[0068] 在另一实施方案中，本发明的免疫调节化合物单独或与第二活性成分如长春碱或氟达拉滨联合施用至患有各种类型淋巴瘤的患者，所述淋巴瘤包括，但不限于：霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、皮肤 B 细胞淋巴瘤、弥漫性大型 B 细胞淋巴瘤、或者复发性或难治性低级别滤泡性淋巴瘤。

[0069] 在另一实施方案中，GM-CSF、G-CSF 或 EPO 在为期四或六周的周期中的约 5 天时间内，以约 1mg/m^2/ 天至约 750mg/m^2/ 天的量、优选约 25mg/m^2/ 天至约 500mg/m^2/ 天的量、更优选约 50mg/m^2/ 天至约 250mg/m^2/ 天的量，并最优选约 50mg/m^2/ 天至约 200mg/m^2/ 天的量进行皮下施用。在特定实施方案中，GM-CSF 可以约 60mcg/m^2 至约 500mcg/m^2 的量进行静脉施用 2 小时，或从约 5mcg/m^2 至约 12mcg/m^2/ 天的量进行皮下施用。在一特定实施方案中，G-CSF 可以约 1mcg/kg/ 天的起始量皮下施用，并可根据总粒细胞数的上升而进行调整。G-CSF 的维持剂量可以约 300mcg（对较小的患者）或 480mcg 的量进行皮下施用。在一特定的实施方案中，EPO 可以约 10,000 单位的量每周 3 次进行皮下施用。

[0070] 本发明还包括提高可以安全有效地向患者施用的抗癌药物或药剂的剂量的方法，其包括向患者（例如，人）施用本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的衍生物、盐、溶剂化物（例如，水合物）或前药。可从该方法受益的患者为那些可能患有与治疗特定癌

症的抗癌药物相关的副作用的患者，所述特定癌症为血液、皮肤、皮下组织、淋巴结、脑、肺、肝、骨、肠、结肠、心脏、胰腺、肾上腺、肾、前列腺、乳腺、大肠、或其组合。施用本发明的免疫调节化合物可减轻或减少副作用，所述副作用严重到需要通过其它方法限制抗癌药物的量。

[0071] 在一实施方案中，本发明的免疫调节化合物可在与向患者施用抗癌药物相关的副作用发生之前、同时或之后以约 0.1mg 至约 150mg，优选约 1mg 至约 50mg，更优选约 5mg 至约 25mg 的量每日口服施用。在具体的实施方案中，本发明的免疫调节化合物与特定的药剂，例如肝素、阿司匹林、香豆定、或 G-CSF 联合施用以避免与抗癌药物有关的副作用，例如，包括但不限于，血小板减少或中性白细胞减少。

[0072] 在另一实施方案中，本发明包括了治疗、预防和 / 或控制淋巴瘤的方法，其包括将本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、立体异构体、包合物、或前药，与目前用于治疗、预防或控制癌症的常规治疗联合施用（例如，之前、同时或之后），所述常规治疗包括但不限于：外科手术、免疫治疗、生物治疗、放射治疗、以及其它非药物治疗。本发明的免疫调节化合物与常规治疗的联合使用对某些患者可以提供具有意料不到的效果的独特治疗方案。不受理论的限定，认为在与传统治疗同时施用时，本发明的免疫调节化合物可提供附加或协同作用。

[0073] 如本发明别处所讨论的，本发明包括了减少、治疗和 / 或预防与传统治疗相关的副作用或有害作用的方法，所述传统治疗包括，但不限于：外科手术、化学治疗、放射治疗、激素治疗、生物治疗和免疫治疗。本发明的免疫调节化合物和其它活性成分可在与传统治疗相关的副作用产生之前、同时或之后施用。

[0074] 在一实施方案中，本发明的免疫调节化合物可在传统治疗的使用之前、同时或之后，以约 0.10mg 至约 150mg，优选约 1mg 至约 50mg，更优选约 5mg 至约 25mg 的量进行每日口服单独施用，或与本发明公开的第二活性试剂（例如，参见 4.2 节）联合施用。

[0075] 4.3.2 与移植治疗联用

[0076] 本发明的化合物可用于降低移植物抗宿主病 (GVHD) 的风险。因此，本发明包括了治疗、预防和 / 或控制癌症的方法，其包括将本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、立体异构体、包合物或前药与移植治疗联合施用。

[0077] 如本领域普通技术人员所了解，癌症的治疗通常基于该疾病的阶段和机理。例如，当癌症的特定阶段中形成了不可避免的白血病转化时，可能需要进行外周血液干细胞、造血干细胞或骨髓的移植。本发明的免疫调节化合物与移植治疗的联合使用提供了独特的出人意料的协同作用。具体地，当与移植治疗在癌症患者中联用时，本发明的免疫调节化合物显示出可提供附加或协同作用的免疫调节活性。

[0078] 本发明的免疫调节化合物可与移植治疗联合作用以降低与移植入侵过程相关的并发症和 GVHD 风险。本发明包括了治疗、预防和 / 或控制癌症的方法，其包括在脐带血、胎盘血、外周血液干细胞、造血干细胞、或骨髓移植之前、同时或之后向患者（例如，人）施用本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、立体异构体、包合物、或前药。适用于本发明方法的干细胞的例子公开于 R.Hariri 等人的美国专利公开 2002/0123141、2003/0235909 以及 2003/0032179，其全文在此引用作为参考。

[0079] 在本方法的一个实施方案中，本发明的免疫调节化合物可在自体同源的外周血液

祖细胞移植之前、同时或之后施用至淋巴瘤患者。

[0080] 在另一实施方案中，本发明的免疫调节化合物在干细胞移植后施用至患有复发性淋巴瘤的患者。

[0081] 4.3.3 周期治疗

[0082] 在某些实施方案中，本发明的预防或治疗剂被周期性地施用至患者。周期治疗包括在一段时间内施用一种活性剂，随后停用一段时间，然后重复按该顺序施用。周期治疗可减少对一种或多种治疗的耐受性，避免或减少其中一种治疗的副作用，和 / 或提高治疗的功效。

[0083] 因此，在本发明的一特定实施方案中，本发明的免疫调节化合物在一四至六周的周期中以每日单或分开剂量来施用，并有一至两周的停用期。本发明进一步允许增加剂量周期的频率、数量和长度。因此，本发明的另一特定实施方案包括了比单独施用的通常情况多的周期来施用本发明的免疫调节化合物。在本发明的另一个特定实施方案中，本发明的免疫调节化合物以较多的周期数来施用，所述的较多的周期数通常可在未施用第二活性成分的患者中引起剂量限制性毒性。

[0084] 在一个实施方案中，本发明的免疫调节化合物以约 0.10mg/ 天至约 150mg/ 天的剂量，每日施用，持续三或四周，并随后停止施用一或两周。在一特定实施方案中，在一个四或六周的周期中，本发明的免疫调节化合物以约 1mg/ 天至约 50mg/ 天，优选以约 25mg/ 天的量施用三至四周，并随后停止施用一或两周。

[0085] 在优选的实施方案中，3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮（Revlimid®）在 28 天的周期内，通过先以每天约 10mg、15mg、20mg、25mg 或 30mg 的量施用 21 天，随后停用 7 天的方式施用至患有各类淋巴瘤，例如，套细胞淋巴瘤、巨滤泡性淋巴瘤、和弥散性大细胞淋巴瘤的患者。在最优选的实施方案中，3-(4- 氨基 - 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮（Revlimid®）在 28 天的周期内，通过先以每天约 25mg 的量施用 21 天，随后停用 7 天的方式施用至患有难治性或复发性套细胞淋巴瘤的患者。

[0086] 在本发明的一实施方案中，在一四至六周的周期中，本发明的免疫调节化合物与第二活性试剂或成分通过口服施用，本发明免疫调节化合物的施用发生在第二活性成分施用前的 30 至 60 分钟。在本发明的另一个实施方案中，本发明的免疫调节化合物通过口服施用而第二活性成分通过静脉输注施用。

[0087] 在一个特定实施方案中，一个周期包括了每日施用约 10mg/ 天至约 25mg/ 天的Revlimid®以及约 50mg/m^2/ 天至约 750mg/m^2/ 天的第二活性成分，持续三至四周，然后停用一或两周。

[0088] 在一个实施方案中，利妥昔单抗 (rituximab) 可作为附加活性剂以 375mg/m^2 的量，施用至患有各种类型的淋巴瘤，例如，套细胞淋巴瘤、巨滤泡性淋巴瘤、和弥散性大细胞淋巴瘤的患者。在一个优选实施方案中，利妥西单抗可作为附加活性剂以 375mg/m^2 的量，施用至患有难治性或复发性套细胞淋巴瘤的患者。在优选的实施方案中，一个周期包括每天口服施用Revlimid® 21 天，然后停用 7 天，并在四周内每周静脉输注 375mg/m^2 的利妥昔单抗。

[0089] 施用至患者的联合治疗的周期数通常为约 1 个至约 24 个周期，更通常为约 2 个至

约 16 个周期，更通常为约 4 个至约 3 个周期。

[0090] 4.4 药物组合物及剂型

[0091] 药物组合物可用于单独的单一单位剂型。本发明的药物组合物和剂型包含了本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、立体异构体、包合物或前药。本发明的药物组合物和剂型可进一步包含一种或多种赋形剂。

[0092] 本发明的药物组合物和剂型还可包含一种或多种附加活性成分。因此，本发明的药物组合物和剂型包含了本发明公开的活性成分（例如，本发明的免疫调节化合物和第二活性试剂）。任选的第二或附加活性成分的例子也在本发明中有公开（例如，参见 5.2 节）。

[0093] 本发明的单一单位剂型适用于通过口服、粘膜（例如，鼻部、舌下、阴道、口腔、或直肠）、肠胃外（例如，皮下、静脉内、弹丸注射、肌肉内、或动脉内）、局部（例如，眼部滴剂、或其它眼药）、透皮或经皮向患者给药。剂型的非限制性例子包括但不限于：片剂；囊片；胶囊，如软凝胶胶囊；扁囊剂；锭剂；糖锭；分散剂；栓剂；粉末；气溶胶（例如，鼻腔喷雾剂或吸入器）；凝胶；适于口服或黏膜施用至患者的液体剂型，包括悬浮剂（例如，水或非水液体悬浮剂，水包油型乳剂，或油包水型乳剂）；溶液和酏剂；适于肠胃外施用至患者的液体剂型；适于局部施用的滴眼液或其他眼科制剂；以及可以重新配制成可通过肠胃外施用至患者的液体剂型的无菌固体（例如，结晶或非晶质固体）。

[0094] 本发明的剂型的组成、形状和类型通常取决于其用途。例如，用于短期治疗疾病的剂型可比用于长期治疗同种疾病的剂型包含更大量的一种或多种活性成分。类似地，肠胃外剂型可比用于治疗同种疾病的口服剂型包含更少量的其所包含的一种或多种活性成分。本发明包括的特定剂型的这些和其他方式的彼此区分对于本领域的技术人员而言是显而易见的。例如，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版，Mack Publishing, Easton PA(1990)。

[0095] 典型的药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。合适的赋形剂对于制药领域技术人员来说是公知的，且不限于此处提供的合适的赋形剂的例子。一种特定赋形剂是否适合掺入药物组合物或剂型将取决于本领域公知的多种因素，其包括但不限于，该剂型向患者施用的途径。例如，如片剂等口服剂型可包含不适用于肠胃外剂型的赋形剂。特定赋形剂的适用性还取决于剂型中的特定活性成分。例如，一些活性成分的分解可通过一些赋形剂，如乳糖，或在暴露于水中时而得到加速。包含伯胺或仲胺的活性成分特别容易产生该种加速分解。因此，本发明包括药物组合物和剂型，其中所述药物组合物和剂型中可包含极少量（如果存在）乳糖、或其它单糖或双糖。本发明中使用的术语“无乳糖”指如果存在，则所存在的乳糖数量不足以实质上提高活性成分的降解速率。

[0096] 本发明的无乳糖组合物可包括本领域公知的以及如在 U.S. Pharmacopeia(USP) 25-NF20(2002) 中列举的赋形剂。一般而言，无乳糖组合物包含药学相容且药学可接受量的活性成分、结合剂 / 填充剂以及润滑剂。优选的无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预糊化淀粉以及硬脂酸镁。

[0097] 由于水可以促进一些化合物的降解，本发明进一步包括了包含活性成分的无水药物组合物和剂型。例如，添加水（例如，5％）是制药领域广泛采用的一种模拟长期贮存以测定如保质期或制剂长期稳定性等特性的方法。例如，参见 Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles&Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第 379-80 页。实际

上，水和热可加速一些化合物的分解。因此，水的作用对制剂可能具有非常重要的影响，因为在制剂的生产、处理、包装、贮存、运输以及使用中水分和 / 或湿气是经常遇到的。

[0098] 本发明的无水药物组合物和剂型可采用无水或低含水量的成分，并在低水分或低湿度条件下来制备。如果在生产、包装和 / 或贮存过程中可能遇到水分和 / 或湿气时，包含乳糖和至少一种具有伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型优选是无水。

[0099] 应当制备和贮存无水药物组合物从而保持其无水性质。相应的，无水组合物优选使用本领域已知的防水材料进行包装，从而其可包含在合适的制剂试剂盒中。合适的包装的例子包括，但不限于 :密封箔、塑胶、单位剂量容器 (例如，小药水瓶)、泡罩包装、以及条状包装。

[0100] 本发明进一步包括了包含一种或多种能降低活性成分分解速率的化合物的药物组合物和剂型。该种在本发明中被称为“稳定剂”的化合物包括，但不限于 :如抗坏血酸等抗氧化剂、pH 缓冲液、或盐缓冲液。

[0101] 与赋形剂的数量和类型相似，剂型中活性成分的量和特定类型可取决于多种因素，例如，但不限于，它向患者施用的途径。然而，本发明的典型剂型包含了量为约 0.10mg 至约 150mg 的本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物 (例如，水合物)、立体异构体、包合物、或前药。典型的剂型包含量为约 0.1、1、2.5、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150 或 200mg 的本发明的免疫调节化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物 (例如，水合物)、立体异构体、包合物、或前药。在一特定实施方案中，优选剂型包含了量为约 1、2.5、5、10、15、20、25 或 50mg 的 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮 (Revlimid®)。典型的剂型包含了量为 1mg 至约 1000mg、约 5mg 至约 500mg、约 10mg 至约 350mg、或约 50mg 至约 200mg 的第二活性成分。当然，抗癌药物的具体数量将取决于所采用的特定药剂、待治疗或控制的癌症的类型、以及本发明免疫调节化合物和同时向患者施用的任何任选的附加活性剂的数量。

[0102] 4.4.1 口服剂型

[0103] 可进行口服施用的本发明的药物组合物可作为分散剂型提供，例如，但不限于 :片剂 (例如，咀嚼片)、囊片、胶囊和液体 (例如，调味糖浆)。该种剂型包含了预定量的活性成分，并可通过本领域技术人员公知的方法制备。一般可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版 , Mack Publishing, Easton PA(1990)。

[0104] 在一实施方案中，优选的剂型为包含了量为约 1、2.5、5、10、15、20、25 或 50mg 的 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮 (Revlimid®) 的胶囊或片剂。在一特定的实施方案中，优选的胶囊或片剂剂型包含了量为约 5mg 或 10mg 的 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮 (Revlimid®)。

[0105] 本发明的典型口服剂型可通过将活性成分与至少一种赋形剂参照常规药物配制技术充分混合来进行制备。赋形剂可根据待施用的制剂形式采取多种形式。例如，适用于口服液体或气雾剂剂型的赋形剂包括，但不限于 :水、乙二醇、油、醇、增味剂、防腐剂以及着色剂。适用于固体口服剂型的赋形剂 (例如，粉末、片剂、胶囊、和囊片) 的例子包括，但不限于 :淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、结合剂以及崩解剂。

[0106] 由于其便于施用，片剂和胶囊成为最有利的口服单位剂型，其中片剂和胶囊采用了固体赋形剂。如果需要，可通过标准水性或非水性技术来对片剂进行包衣。该种剂型可

通过任何制药方法来进行制备。一般而言，如果需要，药物组合物和剂型可通过将活性成分与液体载体、细颗粒固体载体或两种载体均匀充分混合后，然后将产物定形成为预期的样子来制备。

[0107] 例如，片剂可通过压制或成型来进行制备。压制片可通过将呈自由流动形式，如粉末或颗粒的活性成分以在合适的机器中压制来进行制备，所述活性成分可选择的与赋形剂混合。成型片可通过将惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物在合适的机器中成型来进行制备。

[0108] 可用于本发明口服剂型的赋形剂的例子包括，但不限于：结合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于药物组合物和剂型的结合剂包括，但不限于：玉米淀粉、马铃薯淀粉、或其它淀粉、凝胶、天然和合成的树胶，如阿拉伯树胶、藻酸钠、海藻酸、其它藻酸盐、粉状黄芪胶、瓜儿胶、纤维素及其衍生物（例如，乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠）、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预糊化淀粉、羟丙基甲基纤维素（例如，No.2208、2906、2910）、细晶纤维素及其混合物。

[0109] 微晶纤维素的合适的形式包括，但不限于：商品名为AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（可从FMCCorporation,American Viscose Division,Avicel Sales,Marcus Hook,PA购得）的材料及其混合物。特定结合剂为商品名为AVICEL RC-581的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分赋形剂或添加剂包括AVICEL-PH-103™和淀粉1500LM。

[0110] 适用于本发明公开的药物组合物和剂型的填充剂的例子包括，但不限于：滑石、碳酸钙（例如，颗粒或粉末）、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡聚糖、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉、及其混合物。本发明药物组合物的结合剂或填充剂通常占该药物组合物或剂型的重量百分比的约50至约99。

[0111] 崩解剂用于本发明的组合物，以提供当暴露于水环境时能崩解的片剂。含有过多崩解剂的片剂可在贮存时崩解，而含有过少崩解剂的片剂则在预期条件下不能以预期速率崩解。因此，本发明的固体口服剂型中应采用既不过多也不多少的足量崩解剂以利于改变活性成分的释放。崩解剂的数量取决于制剂的类型且本领域的普通技术人员可简单确定。典型的药物组合物包含重量百分比为从约0.5至约15的崩解剂，优选重量百分比为从约1至约5的崩解剂。

[0112] 可用于本发明药物组合物和剂型的崩解剂包括，但不限于：琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾、羟乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预糊化淀粉、其它淀粉、粘土、其它褐藻胶、其它纤维素、树胶及其混合物。

[0113] 可用于本发明药物组合物和剂型的润滑剂包括，但不限于：硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻矿物油、丙三醇、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它乙二醇、硬脂酸、十二醇硫酸钠、滑石、氢化植物油（例如，花生油、棉花籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油、以及大豆油）、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、及其混合物。附加润滑剂包括，例如，syloid硅胶（AEROSIL200，由Baltimore,MD的W.R.Grace Co.生产）、合成二氧化硅的凝结气雾剂（由Piano,TX的Degussa Co.销售）、CAB-O-SIL（由Boston,MA的Cabot Co.销售的焦化二氧化硅产品）及其混合物。如果完全使用，润滑剂通常以少于其被添加的药物组合物或剂型的约1的重量百分比的量来使用。

[0114] 本发明的优选固体口服剂型包含本发明的免疫调节化合物、无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶状无水二氧化硅、以及凝胶。

[0115] 4.4.2 缓释剂型

[0116] 本发明的活性成分可通过控释方式或本领域普通技术人员公知的递送装置来施用。例子包括但不限于记载于美国专利 3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123，以 及 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、,073,543、5,639,476、5,354,556 和 5,733,566 的那些，其内容分别在此引用作为参考。通过使用如羟丙基甲基纤维素、其它聚合物质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微颗粒、脂质体、微球体、或其组合以以不同比例提供所需的释放曲线，这类剂型可用于提供一种或多种所使用的活性成分的缓释或控释。可容易地选择本领域技术人员已知的合适的控释剂型，包括那些在本发明中所述的剂型，以与本发明的活性成分一起使用。因此本发明包括了适用于口服给药的单一单位剂型，例如，但不限于 :适合用于控释的片剂、胶囊、粒状胶囊以及囊片。

[0117] 所有的控释药物产品的共同目标为改进药物治疗以超过其非控释对照所取得的疗效。理想情况下，优化设计的控释制剂在药物治疗中的使用特征在于，通过采用最小量的药物来治愈或在最短的时间内控制症状。控释制剂的优点包括延长药物的活性、减少用药频率、以及提高患者适应性。此外，控释制剂可用于影响作用发生的时间以及其它特征，例如药物的血液水平，以及从而影响副（例如，不良）作用的发生。

[0118] 多数控释制剂被设计为最初释放能够迅速产生所需的疗效的药物（活性成分）量，然后逐渐地并且持续地释放另一药物量以在更长的时间内维持该种治疗或预防效果的水平。为在体内维持该种药物的恒定水平，该药物应当从该剂型中以一定速率释放从而能够取代被从体内代谢或排泄的药物量。活性成分的控释可受到各种条件刺激，包括，但不限于 :pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0119] 4.4.3 肠胃外剂型

[0120] 肠胃外剂型可通过多种途径施用至患者，其包括，但不限于 :皮下、静脉内（包括弹丸注射）、肌肉内、以及动脉内。由于它们的施用通常回避了患者对污染物的自然防御，肠胃外剂型优选无菌或在向患者施用前可被灭菌。肠胃外剂型的例子包括，但不限于 :用于注射的溶液、便于溶解或悬浮于供注射的药学上可接受的载体中的干燥产品、便于注射的悬浮液、以及乳状液。

[0121] 可用于提供本发明肠胃外剂型的合适的载体是本领域技术人员所公知。其例子包括，但不限于 :注射用水 USP ;水载体例如，但不限于，氯化钠注射液、林格 (Ringer’s) 注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液、以及乳酸林格注射液 ;水溶性载体例如，但不限于，乙醇、聚乙二醇、以及聚丙二醇 ;以及非水载体例如，但不限于，玉米油、棉花籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、以及苯甲酸苄酯。

[0122] 能够增加本发明公开的一种或多种活性成分溶解性的化合物也可添加至本发明的肠胃外剂型。例如，环式糊精及其衍生物可用于增加本发明免疫调节化合物及其衍生物的溶解性。例如，参见，美国专利 5,134,127，其内容在此引用作为参考。

5. 实施例

[0123] 本发明的特定实施例通过以下非限制性例子进行说明。

[0124] 5.1 对患者的临床研究

[0125] 5.1.1 套细胞淋巴瘤的治疗

[0126] 进行了单中心、开放的、I/II 期研究以确定 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮 (来那度胺或Revimid®) 与利妥昔单抗联合治疗复发性或难治性套细胞淋巴瘤 (MCL) 的最大耐药量 (MTD),并评估其效力。采用一至四线 (lines) 在先治疗的患者为合格患者。在先采用沙利度胺或利妥昔单抗进行治疗的患者,不管是否耐受,均为合格患者。每个治疗周期 (28 天) 包括每日口服施用 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮 (Revimid®)21 天,随后停用 7 天,并在四周内每周静脉输注 375mg/m^2 的利妥昔单抗。采用标准的 I 期剂量递增来测定 MTD,其剂量水平为 10mg、15mg、20mg 和 25mg 的Revlimid®。剂量限制性毒性 (DLT) 定义为在第一个周期内的 3 或 4 级非血液毒性或 4 级血液毒性。

[0127] 选择十位患者,其中七位可进行评估。平均年龄为 73 岁,年龄范围为 56-84 岁 ;中间的在先治疗为 3 线,其范围为 1-4。每组有 3 位患者。未出现 DLT,Revlimid®的最大剂量为 20mg。周期的数量在一至五个周期范围内。在周期中未出现 3 或 4 级毒性。1 级非血液毒性事件包括 4 级疲劳,3 级口腔炎,3 级瘙痒以及 2 级肌痛。2 级非血液毒性事件包括 2 级皮疹和 2 级肌痛。1 级血液性事件包括 3 级白血球减少症,2 级血小板减少和 1 级贫血。有一例 2 级贫血的偶发事件。经过第一周期后,在周期 2 中仅有 1 例 3 级毒性 (血小板减少)。因此,未达到 MTD。两位患者分别在周期 3 和周期 5 病情得到了稳定。四位患者疾病恶化而从该研究中排除。一位患者在第一周期中取得改善。

[0128] 本研究结果显示Revlimid®可有效治疗套细胞淋巴瘤,特别是复发性或难治性套细胞淋巴瘤。

[0129] 5.1.2 侵袭性 NHL 的治疗

[0130] 对患有复发性和难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的患者进行了多中心、开放性、II 期研究。设计试验用于评估在 40 位患有复发性和难治性侵袭性 NHL 的病人中,在对可测疾病进行一项或多项在先治疗方案后,采用 3-(4- 氨基 -1- 氧代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 哌啶 -2,6- 二酮 (R Revlimid®或来那度胺) 单独口服治疗的潜力和安全性。本研究的患者在在 28 天的周期中的第 1 至第 21 天每天口服摄取 25mg 量的来那度胺,并在耐受或直至疾病恶化的情况下继续治疗 52 周。

[0131] 对于年龄在 45 至 80 岁 (平均年龄 63 岁)、患有复发性和难治性侵袭性 NHL、且平均接受 2.5 次在先治疗 (范围 :1-6 次在先治疗) 的 25 位患者,在治疗周期中的 21 天内每天口服施用 25mg 量的来那度胺。16 位患有侵袭性 NHL 的患者可进行肿瘤评估。在 16 位患者中,8 位患者患有弥散性大细胞淋巴瘤,3 位患者患有套细胞淋巴瘤,2 位患者患有滤泡性淋巴瘤,1 位患者患有转化淋巴瘤,2 位患者患有未知组织学的侵袭性淋巴瘤。

[0132] 五位患者 (31％) 对来那度胺单一治疗产生了客观疗效。一位患者获得完全应答,四位患者获得部分应答。一位患有弥散性大细胞淋巴瘤的患者实现了完全应答且存活超过 180 天无恶化。一位患有弥散性大细胞淋巴瘤的患者实现了部分应答且存活 135 天无恶化。一位患有弥散性大细胞淋巴瘤的患者实现了的部分应答且存活 242 天无恶化。一位患有滤泡性淋巴瘤的患者实现了部分应答且超过 55 天无恶化。一位患有套细胞淋巴瘤的患者实现了部分应答且超过 57 天无恶化。四位患者都显示病情稳定。七位患者在两个月的平均

随访期（范围为一至七个月）后具有疾病恶化。

[0133] 在 22 位患者中有 10 位出现了 3 级和 4 级不良事件。它们多数为血液性的和 3 级不良反应，仅 3 位患者经历了 4 级不良反应。

[0134] 以上所述的本发明的实施方案目的仅在于进行示例，并且本领域的技术人员采用不超出常规的试验将可以识别、或能够确定特定化合物、材料和方法的多种等同变化。所有的这类等同变化将被认为在本发明的范围内且包含在所附的权利要求书范围内。