



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115916188 A

(43) 申请公布日 2023.04.04

(21) 申请号 202180034598.4

(22) 申请日 2021.03.12

(30) 优先权数据

62/989,372 2020.03.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/022177 2021.03.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/183934 EN 2021.09.16

(71) 申请人 斯普林渥克斯治疗有限公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 托德·韦伯斯特·希勒

巴德雷丁·伊德里斯

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
专利代理师 樊英如 张静

(51) Int.Cl.

A61K 31/417 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书29页 附图3页

(54) 发明名称

尼罗司他与BCMA定向疗法的组合疗法及其用途

(57) 摘要

本公开内容提供治疗有需要的受试者的癌症或轻链淀粉样变性病的方法,所述方法包括向该受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法的组合疗法及提供该组合疗法的用途。

1. 一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的组合疗法。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症的特征为B细胞成熟抗原 (BCMA) 的表达不足。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症的特征为来自所述受试者的血清样品中可检测的可溶性B细胞成熟抗原 (BCMA) 水平。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症为血液癌症。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述血液癌症为多发性骨髓瘤。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症选自由瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、伯基特淋巴瘤 (BL)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 和骨髓性白血病 (ML) 组成的群组。
7. 一种治疗有需要的受试者的轻链淀粉样变性病的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的组合疗法。
8. 根据权利要求1或7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A减少所述受试者中B细胞成熟抗原 (BCMA) 从BCMA阳性细胞表面的脱落。
9. 根据权利要求1或7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A降低来自所述受试者的血清样品中的可溶性B细胞成熟抗原 (BCMA) 的水平。
10. 根据权利要求1或7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加所述受试者中B细胞成熟抗原 (BCMA) 阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比。
11. 根据权利要求1或7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加所述受试者中BCMA阳性癌细胞表面上的膜结合的B细胞成熟抗原 (BCMA) 的密度。
12. 根据权利要求1或7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增强所述受试者中B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的活性。
13. 根据权利要求1或7所述的方法,其中与单独施用的所述BCMA定向疗法的量相比,所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够向所述受试者施用较低剂量的所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法,同时维持同等的功效水平。
14. 根据权利要求1或7所述的方法,其中与单独施用的所述BCMA定向疗法的量相比,所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够向所述受试者施用较低剂量或相同剂量的所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法,同时实现提高的功效水平。
15. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
16. 根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
17. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中每天一次或两次以约100mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
18. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中每天一次或两次以约50mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
19. 根据权利要求16所述的方法,其中每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向所

述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中每天一次或两次以约100mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中每天一次或两次以约50mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中以每天约200mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

23. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中以每天约150mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

24. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中以每天约100mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

25. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中以每天约75mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

26. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中以每天约50mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中在向所述受试者施用所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法之前、同时或之后,向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

28. 根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用所述组合疗法作为第一线疗法。

29. 根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中在所述受试者先前已针对所述癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,向所述受试者施用所述有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述受试者先前已通过以下一或多者针对所述癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗:蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法、免疫疗法、干细胞移植、化学疗法、靶向疗法,或未与尼罗司他二氢溴酸盐组合施用给所述受试者的B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述免疫疗法为单克隆抗体。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述单克隆抗体是针对CD38。

33. 根据权利要求1-32中任一项所述的方法,其中向所述受试者经口施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A且静脉内或皮下施用所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法。

34. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法包括以下一或多者:同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法、自体嵌合抗原受体T细胞疗法、免疫疗法、抗体药物偶联疗法或对BCMA和免疫相关靶标具有双重特异性的双特异性抗体疗法。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法。

36. 根据权利要求34所述的方法,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括自体嵌合抗原受体T细胞疗法。

37. 根据权利要求34所述的方法,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括免

疫疗法。

38. 根据权利要求34或37所述的方法,其中所述免疫疗法为单克隆抗体。

39. 根据权利要求34所述的方法,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括抗体药物偶联疗法。

40. 根据权利要求34所述的方法,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括对BCMA和免疫相关靶标具有双重特异性的双特异性抗体疗法。

41. 根据权利要求1-40中任一项所述的方法,其中以片剂形式施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

42. 根据权利要求1-41中任一项所述的方法,其中所述受试者为人类。

43. 一种包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的组合疗法在治疗有需要的受试者的癌症中的用途。

44. 根据权利要求43所述的用途,其中所述癌症的特征为B细胞成熟抗原 (BCMA) 的表达不足。

45. 根据权利要求43所述的用途,其中所述癌症的特征为来自所述受试者的血清样品中可检测的可溶性B细胞成熟抗原 (BCMA) 水平。

46. 根据权利要求43所述的用途,其中所述癌症为血液癌症。

47. 根据权利要求46所述的用途,其中所述血液癌症为多发性骨髓瘤。

48. 根据权利要求43所述的用途,其中所述癌症选自慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、伯基特淋巴瘤 (BL)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 和骨髓性白血病 (ML) 组成的群组。

49. 包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的组合疗法在治疗有需要的受试者的轻链淀粉样变性病中的用途。

50. 根据权利要求43或49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A减少所述受试者中B细胞成熟抗原 (BCMA) 从BCMA阳性细胞表面的脱落。

51. 根据权利要求43或49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A降低所述受试者中的可溶性B细胞成熟抗原 (BCMA) 的水平。

52. 根据权利要求43或49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加所述受试者中B细胞成熟抗原 (BCMA) 阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比。

53. 根据权利要求43或49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加所述受试者中BCMA阳性癌细胞表面上的膜结合的B细胞成熟抗原 (BCMA) 的密度。

54. 根据权利要求43或49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增强所述受试者中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的活性。

55. 根据权利要求43或49所述的用途,其中与单独施用的所述BCMA定向疗法的量相比,所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够在所述受试者中使用较低剂量的所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法,同时维持同等的功效水平。

56. 根据权利要求43或49所述的用途,其中与单独施用的所述BCMA定向疗法的量相比,所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够在所述受试者中使用较低剂量或相同剂量的所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法,同时实现提高的功效水平。

57. 根据权利要求43-56中任一项所述的用途,其中以约20mg至约220mg的剂量向所述

受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

58. 根据权利要求43-57中任一项所述的用途,其中每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

59. 根据权利要求43-58中任一项所述的用途,其中每天一次或两次以约100mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

60. 根据权利要求43-58中任一项所述的用途,其中每天一次或两次以约50mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

61. 根据权利要求58所述的用途,其中每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

62. 根据权利要求61所述的用途,其中每天一次或两次以约100mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

63. 根据权利要求61所述的用途,其中每天一次或两次以约50mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

64. 根据权利要求43-63中任一项所述的用途,其中以每天约200mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

65. 根据权利要求43-63中任一项所述的用途,其中以每天约150mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

66. 根据权利要求43-63中任一项所述的用途,其中以每天约100mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

67. 根据权利要求43-63中任一项所述的用途,其中以每天约75mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

68. 根据权利要求43-63中任一项所述的用途,其中以每天约50mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

69. 根据权利要求43-68中任一项所述的用途,其中在向所述受试者施用所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法之前、同时或之后,向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

70. 根据权利要求43-69中任一项所述的用途,其中向所述受试者施用所述组合疗法作为第一线疗法。

71. 根据权利要求43-69中任一项所述的用途,其中在所述受试者先前已针对所述癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,向所述受试者施用所述有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法。

72. 根据权利要求71所述的用途,其中所述受试者先前已用以下一或多者进行治疗:蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法、免疫疗法、干细胞移植、化学疗法、靶向疗法,或未与尼罗司他二氢溴酸盐形式A组合的B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法。

73. 根据权利要求72所述的用途,其中所述免疫疗法为单克隆抗体。

74. 根据权利要求73所述的用途,其中所述单克隆抗体是针对CD38。

75. 根据权利要求43-74中任一项所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法包括以下一或多者:同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法、自体嵌合抗原受体T细胞疗法、免疫疗法、抗体药物偶联疗法或对BCMA和免疫相关靶标具有双重特异性的双特异性抗体疗

法。

76. 根据权利要求75所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法。

77. 根据权利要求75所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括自体嵌合抗原受体T细胞疗法。

78. 根据权利要求75所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括免疫疗法。

79. 根据权利要求75或78所述的用途,其中所述免疫疗法为单克隆抗体。

80. 根据权利要求79所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括抗体药物偶联疗法。

81. 根据权利要求79所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括对BCMA和免疫相关靶标具有双重特异性的双特异性抗体疗法。

尼罗司他与BCMA定向疗法的组合疗法及其用途

技术领域

[0001] 本公开内容提供治疗有需要的受试者的癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病的方法,所述方法包括向该受试者施用包含有效量的尼罗司他(nirogacestat)二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法的组合疗法。

背景技术

[0002] B细胞成熟抗原(BCMA)为 γ 分泌酶的底物(Laurent et al., Nat Commun. 2015 Jun 11, 6:7333)。 γ 分泌酶为使单通道跨膜蛋白在跨膜结构域内的残基处裂解的多亚单元蛋白酶复合物。BCMA表达已与许多癌症相关联,这些癌症包括血液癌症,诸如多发性骨髓瘤。

[0003] 需要用于靶向疾病,诸如癌症或轻链淀粉样变性病的改进策略,以及用于改进靶向BCMA的现有治疗剂的方法。

发明内容

[0004] 在一方面,本公开内容涉及一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法的组合疗法。在一方面,本公开内容涉及包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法的组合疗法在治疗有需要的受试者的癌症中的用途。

[0005] 在一方面,癌症的特征为BCMA的表达不足。

[0006] 在另一方面,癌症的特征为来自受试者的血清样品中可检测的可溶性BCMA水平。

[0007] 在另一方面,癌症为血液癌症。在另一方面,血液癌症为多发性骨髓瘤。在另一方面,癌症选自自由瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL)和骨髓性白血病(ML)组成的群组。

[0008] 在另一方面,本公开内容涉及一种治疗轻链淀粉样变性病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法的组合疗法。在另一方面,本公开内容涉及包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法的组合疗法在治疗有需要的受试者的轻链淀粉样变性病中的用途。

[0009] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A减少受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落。

[0010] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A降低受试者中的可溶性BCMA的水平。

[0011] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加受试者中BCMA阳性癌细胞的百分比。

[0012] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加受试者中BCMA阳性癌细胞表面上的膜结合的BCMA的BCMA密度。

[0013] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A增强受试者中BCMA定向疗法的活性。

[0014] 在另一方面,与单独施用的BCMA定向疗法的量相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使

得能够向受试者施用较低剂量的BCMA定向疗法,同时维持同等的功效水平(例如一或多个下文所论述的治疗终点(例如CR、nCR、sCR、MRD))。在一些方面,与单独施用的BCMA定向疗法的量相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够向受试者施用较低剂量或相同剂量的BCMA定向疗法,同时实现提高的功效水平(例如一或多个下文所论述的治疗终点(例如CR、nCR、sCR、MRD))。

[0015] 在一方面,以约20mg至约220mg的剂量向受试者施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在另一方面,每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向受试者施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在另一方面,每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向受试者施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

[0016] 在一方面,在向受试者施用BCMA定向疗法之前、同时或之后,向受试者施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0017] 在一方面,向受试者施用组合疗法作为第一线疗法。

[0018] 在一方面,正在用尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法治疗的患有癌症或轻链淀粉样变性病的受试者先前已针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗。在一些方面,正在用尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法治疗的患有癌症或轻链淀粉样变性病的受试者先前已用以下一或多个者针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗:蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)、干细胞移植、化学疗法、靶向疗法(例如XP01抑制剂),或未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法。

[0019] 在一方面,经口施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A,且向受试者静脉内或皮下施用BCMA定向疗法。在一方面,BCMA定向疗法包括以下一或多个者:同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法、自体嵌合抗原受体T细胞疗法、免疫疗法(例如单克隆抗体疗法)、抗体药物偶联疗法或对BCMA和免疫相关靶标(例如CD3)具有双重特异性的双特异性抗体疗法。在另一方面,BCMA定向疗法至少包括同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法。在另一方面,BCMA定向疗法至少包括自体嵌合抗原受体T细胞疗法。在另一方面,BCMA定向疗法至少包括免疫疗法(例如单克隆抗体疗法)。在另一方面,BCMA定向疗法至少包括抗体药物偶联疗法。在另一方面,BCMA定向疗法至少包括对BCMA和免疫相关靶标(例如CD3)具有双重特异性的双特异性抗体疗法。

[0020] 在一方面,以片剂形式施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0021] 在一方面,受试者为人类。

附图说明

[0022] 图1为对应于结晶形式A的X射线粉末衍射图(“XRPD”)。

[0023] 图2为对应于结晶形式A的热重分析热分析图(“TGA”)。

[0024] 图3为对应于结晶形式A的差示扫描量热法热分析图(“DSC”)。

具体实施方式

I. 概述

[0025] B细胞成熟抗原(BCMA)在浆细胞表面上表达且调节其存活。在多发性骨髓瘤中,BCMA在恶性细胞上广泛表达,但在正常组织上大部分不表达。BCMA可作为可溶性BCMA

(sBCMA)从细胞表面释放,该可溶性BCMA可在患有若干不同类型的B细胞恶性肿瘤的患者的血清中检测到。血清中BCMA的水平可能与这些患者的疾病活动性及总存活期相关。

[0026] γ 分泌酶参与膜结合的BCMA的裂解及BCMA胞外域作为可溶性BCMA脱落至血清中。BCMA脱落会给靶向BCMA的治疗剂带来挑战。一些挑战包括以下方面。第一,BCMA脱落会降低癌细胞上的表面BCMA表达,继而减少靶向BCMA的治疗剂的靶标结合位点。第二,BCMA脱落可产生可溶性BCMA库,该可溶性BCMA库结合至靶向BCMA的治疗剂且防止这些剂与癌细胞上表达的膜结合BCMA的结合。第三,可溶性BCMA分子还会螯合循环BCMA配体,例如B细胞活化因子(BAFF)及诱导增殖的配体(APRIL),且防止这些配体刺激B细胞及浆细胞表面上表达的BCMA,从而导致患者的体液免疫反应不足。

[0027] 使用 γ 分泌酶抑制剂防止BCMA脱落可增加靶向表达BCMA的病理B细胞的BCMA定向疗法的有效性。本公开内容提供了一种治疗有需要的受试者的癌症或轻链淀粉样变性病的方法,该方法包括向该受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法的组合疗法。在一方面,癌症的特征为BCMA表达不足。

[0028] 在另一方面,癌症的特征为可检测的sBCMA水平。

[0029] 在另一方面,癌症为血液癌症。在一方面,血液癌症为多发性骨髓瘤。在一方面,癌症选自自由瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL)以及骨髓性白血病(ML)组成的群组。

[0030] 在一方面,本公开内容提供了一种治疗有需要的受试者的轻链淀粉样变性病的方法,该方法包括向该受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法的组合疗法。

II. 定义

[0031] 为有助于理解本文所阐述的公开内容,下文定义许多术语和短语。

[0032] 一般而言,本文所用的命名及本文所述的有机化学、药物化学及药理学中的实验室程序是本技术领域中所公知和常用的那些。除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语一般具有本公开内容所属技术领域的技术人员通常所理解的不同含义。

[0033] 除非上下文另有明确规定,否则在本说明书及随附权利要求中,单数形式的“一”、“一个”和“该”包括复数个指示物。术语“一”(或“一个”)以及术语“一个或多个”和“至少一个”在本文中可互换使用。在某些方面中,术语“一”或“一个”意指“单个”。在其他方面中,术语“一”或“一个”包括“两个或更多个”或“多个”。

[0034] 此外,“和/或”在本文中使用时应视为对两个指定特征或组分中的每一者在存在或不存在另一者的情况下的具体公开。因此,本文中在诸如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”意指包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样地,在诸如“A、B和/或C”之类的短语中使用的术语“和/或”将包含以下方面中的每一者:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0035] 术语“受试者”是指动物,其包括但不限于灵长类动物(例如人类)、乳牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用以指代例如哺乳动物受试者,诸如人类受试者。

[0036] 诸如“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”或“用于治疗”或“缓和”或“用于缓

和”之类的术语是指治愈、减缓、减轻所诊断的病理状况或病症的症状和/或中止其进展的治疗措施。因此,有治疗需要的那些包括已诊断出或疑似患有病症的那些。在某些方面中,如果患者显示以下一或多者,则根据本发明的方法成功“治疗”受试者的癌症,例如多发性骨髓瘤:癌细胞的数目减少或完全不存在;与特定癌症相关的一或多种症状缓解;发病率和死亡率降低;生活质量改善;无进展存活期(PFS)延长、无病存活期(DFS)、总存活期(OS)、无转移存活期(MFS)、完全反应(CR)、近完全反应(nCR)、严格完全反应(sCR)、轻微反应(MR)、最小残留疾病(MRD)、部分反应(PR)、极佳部分反应(VGPR)、稳定疾病(SD)增加、进行性疾病(PD)减少、进展时间(TTP)增加,或其任何组合。在某些方面中,国际骨髓瘤工作组(IMWG)对多发性骨髓瘤标准的统一反应标准可用于确定有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A与BCMA定向疗法的组合是否符合这些特定终点中的任一者(例如CR、nCR、sCR、MRD)。

[0037] 患有多发性骨髓瘤的受试者的CR可以是对血清和尿液的阴性免疫固定,以及骨髓中任何软组织浆细胞瘤和<5%的浆细胞的消失。

[0038] 患有多发性骨髓瘤的受试者的sCR可以是CR加上正常血清游离轻链(FLC)比,以及通过免疫组织化学或免疫荧光导致的在骨髓中不存在无性繁殖细胞。

[0039] 患有多发性骨髓瘤的受试者的VGPR可以通过免疫固定而非在电泳上可检测的血清及尿液M蛋白,或者<100mg/24h的血清M蛋白加上尿液M蛋白水平降低>90%。

[0040] 患有多发性骨髓瘤的受试者的PD可以是以下任一或多者从最低反应值增加>25%:

- 血清M组分和/或(绝对增加必须>0.5g/dL);
- 尿液M组分和/或(绝对增加必须>200mg/24h);
- 仅在血清及尿液M蛋白水平无法量测的患者中;涉及与未涉及的FLC水平之间的差异。绝对增加必须>10mg/dL;
- 骨髓浆细胞百分比(绝对百分比必须>10%);
- 新骨病变或软组织浆细胞瘤明确发展或者现有骨病变或软组织浆细胞瘤的大小明确增加;
- 可仅归因于浆细胞增生性病症的高钙血症发展(经校正的血清钙>11.5mg/dL或2.65mmol/L);

[0041] 患有多发性骨髓瘤的受试者的PR可以是血清M蛋白降低>50%以及24小时尿液M蛋白降低>90%或降至<200mg/24h。如果无法测量血清和尿液M蛋白,则可能需要涉及与未涉及的FLC水平之间的差异降低>50%以代替M蛋白标准。如果无法测量血清和尿液M蛋白,且也不可测量血清游离轻链试样,则可能需要浆细胞减少>50%以代替M蛋白,前提条件为基线骨髓浆细胞百分比>30%。另外,如果在基线处存在,则也可能需要软组织浆细胞瘤的大小减小>50%。

[0042] 患有多发性骨髓瘤的受试者的SD可能不符合CR、VGPR、PR或PD的标准。

[0043] 患有测试MRD呈阴性的多发性骨髓瘤的受试者每百万个骨髓细胞具有少于一个的骨髓瘤细胞。

[0044] 术语“施用”、“给药”或“服药”是指向受试者非经肠、经肠或局部递送一或多种化合物或组合物。非经肠施用的说明性实例包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊椎内及胸骨

内注射和输注。经肠施用的说明性实例包括但不限于经口、吸入、鼻内、舌下和直肠施用。局部施用的说明性实例包括但不限于经皮和阴道施用。

[0045] 术语“有效量”是指有效实现特定生物结果的如本文所述的化合物、制剂、材料或组合物的量。

[0046] 术语“治疗有效量”包括在施用时足以防止所治疗的病症、疾病或疾患的一或多种症状发展或在一定程度上缓和该一或多种症状的化合物的量。术语“治疗有效量”是指足以引起细胞、组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的化合物的量,该反应为研究人员、兽医、医学医生或临床医师所寻求的。

[0047] 术语“医药学上可接受的载剂”、“医药学上可接受的赋形剂”、“生理上可接受的载剂”或“生理上可接受的赋形剂”是指医药学上可接受的材料、组合物或载体,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。在一方面,在与医药制剂的其他成分兼容,且适合用于与人类及动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理效益/风险比相称的意义上,各组分是“医药学上可接受的”。参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 与 Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004 (通过引用的方式并入本文中)。

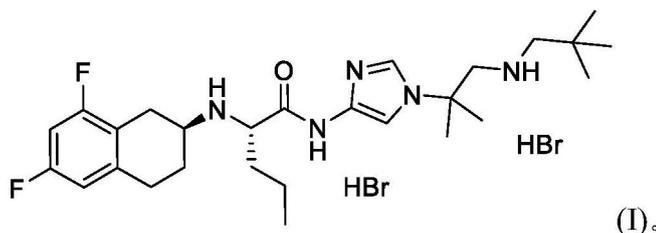
[0048] 如本公开内容通篇使用的术语“BCMA表达不足”是指癌细胞上BCMA的次最大表达水平或等效地BCMA的次最大受体密度,这由以下事实所证明:施用 γ 分泌酶抑制剂,例如尼罗司他二氢溴酸盐可增加受试者的癌细胞上BCMA的表达水平或等效地增加BCMA的受体密度。

[0049] 如本公开内容通篇使用的术语“第一线疗法”是指由医疗机构或监管部门,例如美国食品与药物管理局或欧洲药品管理局普遍接受或推荐的初始治疗受试者的癌症或轻链淀粉样变性病的治疗方案。患有癌症或轻链淀粉样变性病的受试者可能先前已接受和/或当前正在进行一或多种不相关的疾病或病症(例如焦虑症)的治疗。

[0050] 应理解,在本文中用语言“包含”来描述实施方案的任何情况下,还提供以“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的其他方面类似的实施方案。

III. 尼罗司他二氢溴酸盐形式A

[0051] 本公开内容涉及包含尼罗司他二氢溴酸盐(下式(I)的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基氨基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊酰胺的二氢溴酸盐)形式A的组合疗法



[0052] 尼罗司他二氢溴酸盐形式A的特征为在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 和 23.3 ± 0.2 度 2θ 处具有峰的XRPD图谱。

[0053] 在一方面,尼罗司他二氢溴酸盐结晶形式A为无水的。在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐结晶形式A的熔点为约 254°C 。

[0054] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A的特征为当通过Cu K α 辐射测量时,在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 和 23.3 ± 0.2 度 2θ 处具有峰的XRPD图谱。在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A的特征为当通过Cu K α 辐射测量时,在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 和 29.3 ± 0.2 度 2θ 处具有峰的XRPD图谱。在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A的特征为当通过Cu K α 辐射测量时,在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 和 32.5 ± 0.2 度 2θ 处具有峰的XRPD图谱。

[0055] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A的特征为基本上如图1所示的XRPD图谱。在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A的特征为基本上如图2所示的TGA曲线。在另一方面,形式A的特征为基本上如图3所示的DSC曲线。

[0056] 可经由经口、非经肠(诸如皮下、静脉内、肌肉内、胸骨内和输注技术)、直肠、鼻内、局部或经皮(例如通过使用贴片)途径向受试者施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,可经由经口、非经肠(诸如皮下、静脉内、肌肉内、胸骨内和输注技术)、直肠、鼻内、局部或经皮(例如通过使用贴片)途径向受试者施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,经口施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,以片剂形式提供尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0057] 在一方面,医药组合物包含尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,医药组合物为口服片剂,其包含尼罗司他二氢溴酸盐形式A和医药学上可接受的载剂。在一方面,片剂包含约10mg至约400mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,片剂包含约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg或约400mg的尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,片剂包含约10mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,片剂包含约20mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,片剂包含约50mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,片剂包含约100mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,片剂包含约150mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,片剂包含约200mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,片剂包含约220mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0058] 对于经口施用,已知载剂可包含于医药组合物中。例如,可采用微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸,以及各种崩解剂,诸如淀粉(优选为玉米、马铃薯或木薯淀粉)、甲基纤维素、海藻酸和某些复合硅酸盐,连同造粒粘合剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶,可包含于片剂中。另外,诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石之类的润滑剂通常适用于压片目的。相似类型的固体组合物也可用作明胶胶囊中的填充剂。就此而言,优选材料包括乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇。当水性悬浮液和/或酞剂为经口施用所需时,活性成分可与以下成分组合:各种甜味剂或调味剂、色素或染料,且如有需要,乳化剂和/或悬浮剂以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油和其各种类似组合之类的稀释剂。

[0059] 对于非经肠施用,可在芝麻油或花生油中、在丙二醇水溶液中或在无菌水或盐水中制备含有尼罗司他的溶液。必要时,水溶液应适当地缓冲(优选pH值大于8),且首先使液体稀释剂与足够的盐水或葡萄糖等渗。这种水溶液适合于静脉内注射目的。油性溶液适合于关节内、肌肉内和皮下注射目的。在无菌条件下所有这些溶液的制备易于通过本领域技术人员所公知的标准医药技术来实现。

IV. B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法

[0060] 在一些方面,BCMA定向疗法包括但不限于以下一或多个:同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法、自体嵌合抗原受体T细胞疗法、免疫疗法(例如单克隆抗体疗法)、抗体药物结合物疗法或对BCMA和免疫相关靶标(例如CD3)具有双重特异性的双特异性抗体疗法。在一些方面,BCMA定向疗法至少可包括同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法。在一些方面,BCMA定向疗法至少可包括自体嵌合抗原受体T细胞疗法。在一些方面,BCMA定向疗法至少可包括免疫疗法(例如单克隆抗体疗法)。在一些方面,BCMA定向疗法至少可包括抗体药物结合物。在一些方面,BCMA定向疗法至少可包括对BCMA和免疫相关靶标(CD3)具有双重特异性的双特异性抗体疗法。在一些方面,BCMA定向疗法包括以上所列疗法的任何组合。

[0061] 在一些方面,BCMA定向疗法可被配制用于以液体剂型静脉内或皮下施用。

V. 治疗方法

[0062] 在一方面,施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A与BCMA定向疗法的组合以治疗受试者的癌症。在一些方面,癌症为血液癌症。在一方面,血液癌症为多发性骨髓瘤。在一些方面,癌症选自自由瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL)和骨髓性白血病(ML)组成的群组。

[0063] 在一些方面,患有癌症(例如多发性骨髓瘤)的受试者在施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法之后表现出完全反应。在一些方面,患有癌症(例如多发性骨髓瘤)的受试者在施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法之后表现出近完全反应。在一些方面,患有癌症(例如多发性骨髓瘤)的受试者在施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法之后表现出严格完全反应。在一些方面,患有癌症(例如多发性骨髓瘤)的受试者在施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法之后表现出轻微反应。在一些方面,患有癌症(例如多发性骨髓瘤)的受试者在施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法之后表现出部分反应。在一些方面,患有癌症(例如多发性骨髓瘤)的受试者在施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法之后表现出极佳部分反应。在一些方面,患有癌症(例如多发性骨髓瘤)的受试者在施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法之后表现出稳定疾病。

[0064] 在一方面,施用有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A与BCMA定向疗法的组合以治疗受试者的轻链淀粉样变性病。

[0065] 在一方面,在向患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病的受试者施用BCMA定向疗法之前、同时或之后,向该受试者施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0066] 在一方面,向患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病的受试者施用组合疗法作为第一线疗法。在这种方面中,患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病的受试者可能先前已接受和/或当前正在进行一或多种无关疾病或病症(例如焦虑症)的

治疗。

[0067] 在一些方面,有效量的尼罗司他形式A与BCMA定向疗法的组合可与一或多种其他已知癌症治疗组合使用。在一些方面,其他已知癌症治疗包括但不限于辐射疗法、化学疗法、干细胞移植、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)、蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法、激素疗法、光动力疗法、靶向疗法(例如XP01抑制剂)或其组合。在一些方面,其他已知癌症治疗可以是免疫调节疗法、蛋白酶体抑制剂、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)或其组合。在一些方面,其他已知癌症治疗可以是免疫调节疗法、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)的组合。

[0068] 在一方面,在先前针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一些方面,用尼罗司他二氢溴酸盐形式A和BCMA定向疗法正在治疗的患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病的受试者先前已用以下一者或多者针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗:蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)、干细胞移植、化学疗法、靶向疗法(例如XP01抑制剂)、未与尼罗司他组合施用至受试者的BCMA定向疗法,或其组合。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫调节疗法的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用化学疗法的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用靶向疗法(例如XP01抑制剂)的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂与免疫调节疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂与免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂与化学疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂与靶向疗法(例如XP01抑制剂)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或

轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫调节疗法与免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用免疫调节疗法的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫调节疗法与化学疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫调节疗法与靶向疗法(例如XP01抑制剂)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫调节疗法和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)与化学疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)与靶向疗法(例如XP01抑制剂)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用化学疗法的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用靶向疗法(例如XP01抑制剂)的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用化学疗法与靶向疗法(例如XP01抑制剂)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用化学疗法和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用靶向疗法(例如XP01抑制剂)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括

向受试者施用蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法和免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用蛋白酶体抑制剂与免疫调节疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法和化学疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法和靶向疗法(例如XP01抑制剂)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植和施用蛋白酶体抑制剂与免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和化学疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和靶向疗法(例如XP01抑制剂)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用免疫调节疗法与免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫调节疗法、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和化学疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫调节疗法、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和靶向疗法(例如XP01抑制剂)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫调节疗法、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫疗法

(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)、化学疗法和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)、靶向疗法(例如XP01抑制剂)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用化学疗法与靶向疗法(例如XP01抑制剂)的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用化学疗法和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括干细胞移植至受试者和向受试者施用靶向疗法(例如XP01抑制剂)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用化学疗法、靶向疗法(例如XP01抑制剂)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。在一方面,在先前通过包括向受试者施用蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法、免疫疗法(例如单克隆抗体,诸如针对CD38的单克隆抗体)和未与尼罗司他组合的BCMA定向疗法的组合的方法针对癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,受试者患有癌症(例如多发性骨髓瘤)或轻链淀粉样变性病。

[0069] 在一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A防止膜结合的BCMA裂解,从而减少受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约5%至约100%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约10%至约100%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约15%至约95%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约20%至约90%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约25%至约85%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约30%至约80%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约35%至约75%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约40%至约70%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约45%至约65%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约50%至约60%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约50%。在一些方面,与不施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A相比,尼罗司他二氢溴酸

盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%。在一些方面,与不施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA从BCMA阳性细胞表面的脱落减少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0070] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A防止膜结合的BCMA裂解,从而降低受试者中sBCMA的水平。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约5%至约100%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约10%至约100%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约15%至约95%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约20%至约90%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约25%至约85%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约30%至约80%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约35%至约75%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约40%至约70%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约45%至约65%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约50%至约60%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约50%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%。在一些方面,与不施用尼罗司他形式A相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中sBCMA的水平降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0071] 在一方面,使用免疫测定(例如ELISA)、HPLC-MS或MS从细胞上清液测量可溶性B细胞成熟抗原(sBCMA)。在一方面,使用免疫测定(例如ELISA)、HPLC-MS或MS从受试者的血清样品测量可溶性B细胞成熟抗原(sBCMA)。

[0072] 在一方面,可通过BCMA酶联免疫吸附测定(ELISA)分析来自受试者的血清和上清液样品,以确定受试者中可溶性BCMA的水平。在一方面,可稀释或浓缩血清或上清液样品,且可根据制造商的方案进行BCMA ELISA测定。可使用板读取器分析ELISA板。

[0073] 在另一方面,可通过与质谱仪耦合的高效液相层析法(HPLC-MS)分析来自受试者的血清和上清液样品,以确定受试者中可溶性BCMA的水平。在一方面,可通过质谱仪(MS)分析来自受试者的血清和上清液样品,以确定受试者中可溶性BCMA的水平。

后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约40%至约80%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约50%至约80%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约60%至约80%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约10%至约70%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约20%至约70%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约30%至约70%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约40%至约70%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约50%至约70%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约10%至约60%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约20%至约60%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约30%至约60%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约40%至约60%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约10%至约50%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约20%至约50%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约30%至约50%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约10%至约40%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约20%至约40%。在一些方面,与基线相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约10%至约30%。在一些方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使施用后BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比增加约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。

[0075] 在一方面,通过使用流式细胞术对阴性或阳性进行门控来测量BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比。在一方面,从受试者提取多发性骨髓瘤细胞。在一方面,通过骨髓抽吸从受试者提取多发性骨髓瘤细胞。

[0076] 在一方面,可在无预处理的情况下或在短暂氯化铵红血球溶解步骤之后直接对抽吸物进行骨髓抽吸物材料的流式细胞术评估。参见例如Pont, M., et al., Blood 134:1585-97 (2019)。可从确立的方案采用预测量程序,使用流式细胞仪对骨髓进行下一代流式细胞术分析。可用适当溶液稀释骨髓抽吸物且在适当条件下培育。接着可收集细胞,且用流式细胞术缓冲液(例如含1%胎牛血清的PBS)洗涤,用活/死活力染料进行染色。可用针对选自CD45、CD19、CD138、CD38、CD14、CD56、CD20、CD3、CD269 (BCMA) 或CD274 (PD-L1) 的群中的一或多者的抗体的混合物完成表面染色。可对正常供体PBMC细胞的等分试样进行平行染色作为对照。接着可洗涤细胞,随后在室温下使用Cytotfix/Cytoperm试剂透化/固定适当时间,洗涤,且用针对 κ 和 λ 免疫球蛋白轻链的抗体混合物进行染色。接着可洗涤样品,随后再悬浮于

PBS中,且在配备有适当激光的流式细胞仪上进行采集。每个样品可采集最少数目的细胞(例如 5×10^6 个细胞)。可使用软件分析结果。

[0077] 在另一方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加BCMA阳性癌细胞表面上的膜结合的BCMA的密度。在一些方面,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使受试者中BCMA阳性癌细胞表面上的膜结合的BCMA的密度增加2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、50倍、75倍、100倍、125倍、150倍、175倍、200倍、225倍或250倍。

[0078] 在一方面,可使用流式细胞术和适当二抗确定人类BCMA的表面表达。

[0079] 在另一方面,可施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A以增强受试者中BCMA定向疗法的活性。在一方面,通过癌细胞杀伤和/或免疫介导的癌细胞杀伤或清除来测量有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A与BCMA定向疗法的组合的活性。

[0080] 在另一方面,与单独施用的BCMA定向疗法的量相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够向受试者施用较低剂量的BCMA定向疗法,以实现同等的功效水平(例如一或多个上文所论述的治疗终点(例如CR、nCR、sCR、MRD))。在一些方面,与单独施用的BCMA定向疗法的量相比,尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够向受试者施用较低剂量或相同剂量的BCMA定向疗法,同时实现提高的功效水平(例如一或多个上文所论述的治疗终点(例如CR、nCR、sCR、MRD))。

[0081] 在一方面,以每天约0.1mg至约1000mg范围内的剂量施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在一方面,每天向受试者施用药约50mg至约500mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在另一方面,每天向受试者施用药约100mg至约400mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在另一方面,每天向受试者施用药约20mg至约220mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。在另一方面,每天向受试者施用药约20mg、约25mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约220mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg或约400mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A。可按单次或分次剂量(即,每天1、2、3或4个剂量)提供总日剂量。在一方面,以两个剂量提供总日剂量。例如,可分别以两个独立的150mg或100mg剂量向受试者施用300mg或200mg总日剂量。在一方面,每天两次施用三个包含50mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A的片剂,或可每天两次以两个包含50mg尼罗司他二氢溴酸盐形式A的片剂向受试者施用200mg日剂量。

[0082] 在一方面,向受试者经口施用尼罗司他二氢溴酸盐形式A且静脉内或皮下施用BCMA定向疗法。

[0083] 在一方面,受试者是人类。

实施例

A. 缩写和头字语

NMR	核磁共振光谱法
XRPD	X射线粉末衍射
PLM	偏振光显微术
TGA	热重分析
DSC	差示扫描量热法
TG-IR	热重红外分析
FE	快速蒸发
SE	缓慢蒸发
S/AS	溶剂/反溶剂
CP	急速沉淀
LLD	液体-液体扩散
LVD	液体-蒸气扩散
SC	缓慢冷却
FC	快速冷却
CC	急速冷却
LIMS	实验室信息管理系统
B/E	双折射/消光
RT	室温/环境温度
RH	相对湿度
VO	真空烘箱
ACN	乙腈
CHCl ₃	氯仿
DCM	二氯甲烷
DCE	二氯乙烷
DEE	乙醚
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
H ₂ O	水
HFIPA	六氟异丙醇
IPA	异丙醇
IpOAc	乙酸异丙酯
MCH	甲基环己烷
MeOH	甲醇
MEK	甲乙酮
MIBK	甲基异丁酮
MTBE	甲基叔丁基醚

NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
PG	丙二醇
TFE	三氟乙醇
THF	四氢呋喃

B. 实验方法

实施例1: 近似动力学溶解度

[0084] 在环境温度下用指定溶剂的等分试样处理经称重的材料样品。典型地在添加之间对样品进行声波处理以促进溶解。通过目视检查观察到完全溶解。溶解度是基于为实现完全溶解所添加的溶剂总量来计算,且可能由于递增的溶剂添加和固有溶解动力学而大于所报告的值。如果未观察到溶解,则将值报告为“小于”。如果在第一次添加溶剂后观察到溶解,则将值报告为“大于”。表1显示(s)-2-(((s)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-n-(1-(2-甲基-1-(新戊基氨基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基)戊酰胺二氢溴酸盐的动力学溶解度。

表1

溶剂	溶解度估算(a) (mg/mL)
丙酮	<1
丙酮/CHCl ₃ 50/50	<1
ACN	<1
ACN/CHCl ₃ 50/50	<1
ACN/EtOAc 50/50	<1
氯仿	<1
DCE	<1
二噁烷	<1
DMA	8
DMF	18
DMF/ACN 30/70	<1
DMF/ACN 60/40	3
DMF/EtOAc 50/50	<1
DMF/IPA 60/40	5
DMF/MIBK 80/20	4
DMSO	63
DMSO/MTBE 10/90	<1
乙二醇	7
EtOAc	<1
EtOH	<1
EtOH/DCM 50/50	<1
庚烷/CHCl ₃ 30/70	<1

MEK/DMF (b) 40/60	2
MeOH	19
MeOH/丙酮50/50	6
MeOH/CHCl ₃ 50/50	13
MeOH/EtOAc 50/50	2
MeOH/MTBE 80/20	7
NMP	10
NMP/丙酮 85/15	7
NMP/EtOAc 57/43	1
PG (b)	2
TFE (无水)	10
TFE/MEK 70/30	2
THF (b)	<1
THF/CHCl ₃ 50/50	1
THF/CHCl ₃ 25/75	<1
THF/CHCl ₃ (b) 85/15	<1
甲苯	<1
水	7
丙酮/H ₂ O 30/70	14
ACN/H ₂ O 50/50	36
二噁烷/H ₂ O (b) 50/50	19
DMF/H ₂ O 50/50	24
DMF/H ₂ O 30/70	17
EtOH/H ₂ O 40/60	10
IPA/H ₂ O 50/50	15
MeOH/H ₂ O 20/80	9
THF/H ₂ O 80/20	24
THF/H ₂ O 90/10	4

(a) 使用溶剂添加法经由目视评估样品来估算溶解度。将值四舍五入至最接近的整数,且如果未观察到溶解,则报告为“<”。

(b) 非cGMP样品。

实施例2:稳定形式和水合物筛选

方法a:研碎实验

[0085] 在环境温度或设定温度下于指定溶剂系统中研碎(s)-2-(((s)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-n-(1-(2-甲基-1-(新戊基氨基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基)戊酰胺二氢溴酸盐的样品。约24小时后,通过使用配备有0.45 μ m尼龙过滤器的Eppendorf离心管离心来分离固体。接着在新鲜溶剂中继续搅动总共约1周和3周,此后如上文所述分离固体,在偏振光下观察且通过XRPD分析。

方法b:平衡溶解度测试

[0086] 以重量分析法如下确定经分离的固体的平衡溶解度。将来自三周浆液的母液溶液的经测量的等分试样放置于预称重的铝制TGA盘中。随后,在环境条件下或使用真空蒸发溶剂。将剩余固体称重。

[0087] 表2显示稳定形式和水合物筛选的结果。

表2

溶剂系统, 条件(a)	观察结果	XRPD 结果	溶解度 (mg/mL) (b)
DMA (无水) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
DMA (无水) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	27
DMF/ACN (65/35) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
DMF/ACN (65/35) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	10
DMF/IPA (60/40) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
DMF/IPA (60/40) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	13
DMF/MIBK (85/15) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
DMF/MIBK (85/15) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	19
DMSO/MTBE (无水) (30/70) 1 天 (c)	未知形态; B/E	形式 A	-
MEK/DMF (20/80) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
MEK/DMF (20/80) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	17
MeOH (无水) 2-8 °C (d) 1 周	未知形态, 小粒子; B/E	形式 A	-
MeOH (无水) 2-8 °C (d) 3 周	未知形态 + 一些针状; B/E	形式 A	13
MeOH/丙酮(无水) (50/50) 1 周	未知形态, 小粒子; B/E	形式 A	-
MeOH/丙酮(无水) (50/50) 3 周	未知形态, 极小; B/E	形式 A	7
MeOH/CHCl ₃ (无水) (40/60) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
MeOH/CHCl ₃ (无水) (40/60) 3 周	未知形态 + 一些针状; B/E	形式 A	22
MeOH/EtOAc (无水) (70/30) 1 周	未知形态, 小粒子; B/E	形式 A	-
MeOH/EtOAc (无水) (70/30) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	6
MeOH/MTBE (无水) (80/20) 1 周	未知形态, 小粒子; B/E	形式 A	-
MeOH/MTBE (无水) (80/20) 3 周	未知形态 + 一些针状; B/E	形式 A	12

NMP (无水) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
NMP (无水) 3 周	未知形态, 非常小; B/E	形式 A	50
NMP/丙酮 (无水) (85/15) 1 周	未知形态, 非常小粒子; B/E	形式 A	-
NMP/丙酮 (无水) (85/15) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	36
NMP/EtOAc (无水) (80/20) 1 周	未知形态 + 小针; B/E	形式 A	-
NMP/EtOAc (无水) (80/20) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	25
PG 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
PG 3 周	未知形态, 极小; B/E	形式 A	8
TFE (无水) 3 周	未知形态; B/E	形式 A	-
TFE/MEK (无水) (85/15) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
TFE/MEK (无水) (85/15) 3 周	未知形态, 极小; B/E	形式 A	
H ₂ O 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
H ₂ O 3 周	非常小针; B/E	形式 A	14
丙酮/H ₂ O (50/50) 1 周	未知形态, 非常小粒子; B/E	形式 A	-
丙酮/H ₂ O (50/50) 3 周	未知形态, 极小; B/E	形式 A	43
二噁烷/H ₂ O (70/30) 1 周	未知形态, 小粒子; B/E	形式 A	-
二噁烷/H ₂ O (70/30) 3 周	未知形态 + 一些针; B/E	形式 A	24
IPA/H ₂ O (60/40) 1 周	未知形态, 非常小粒子; B/E	形式 A	-
IPA/H ₂ O (60/40) 3 周	未知形态, 极小; B/E	形式 A	26
EtOH/H ₂ O (60/40) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
EtOH/H ₂ O (60/40) 3 周	极小针; B/E	形式 A	36
EtOH/H ₂ O (60/40) 2-8 °C (d) 1 周	未知形态, 小粒子; B/E	形式 A	-
EtOH/H ₂ O (60/40) 2-8 °C (c) 3 周	未知形态, 极小; B/E	形式 A	33
MeOH/H ₂ O (20/80) 1 周	未知形态, 小粒子; B/E	形式 A	-
MeOH/H ₂ O (20/80) 3 周	极小针; B/E	形式 A	17
THF/H ₂ O (85/15) 1 周	未知形态; B/E	形式 A	-
THF/H ₂ O (85/15) 3 周	未知形态, 极小; B/E	形式 A	25

(a) 实验进行总共约1周和约3周, 两者均在浆化约1天后更换溶剂。溶剂比率 (v/v) 和实验持续时间为近似值。除非另有指定, 否则在环境条件下进行实验。

(b) 以重量分析法确定溶解度。

(c) 初始溶剂交换之后, 固体量不足以用于进一步浆化。

(d) 在冷室中进行。

(e) 非cGMP样品。

实施例3: 制备尼罗司他二氢溴酸盐形式A

[0088] 除非另有注释, 否则 (s) -2-(((s) -6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基) -n- (1-(2-甲基-1-(新戊基氨基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基) 戊酰胺二氢溴酸盐用作起始材料。

[0089] 对起始材料进行下文所概述的结晶技术。典型地通过真空过滤分离固体, 在偏振光下观察且通过XRPD分析。

方法a:研磨实验

[0090] 将固体与少量溶剂合并,且转移至玛瑙碾磨容器中。添加玛瑙球,且将容器附接至Retsch碾磨机。典型地将样品在30Hz下碾磨一个20分钟的周期,或重新装填且再重复进行20分钟的周期。

方法b:浆液实验

[0091] 将固体悬浮于指定溶剂中。接着在环境温度或设定温度下搅动悬浮液。在给定时间量之后,分离固体。

方法c:溶剂/反溶剂沉淀

[0092] 在环境温度或升高的温度下制备起始材料溶液,且使用0.2 μ m尼龙过滤器过滤。接着在升高的温度下将其与适当反溶剂混合。如果未观察到固体,则将样品冷却至环境温度或低于环境温度,或者应用其他结晶技术。

方法d:急速沉淀

[0093] 在升高的温度下于指定溶剂中制备起始材料溶液,且经0.2 μ m尼龙过滤器趁热过滤至干冰/丙酮或水/冰浴中预冷却的适当反溶剂中。如果固体沉淀,则在仍然冷却时通过真空过滤立即将其分离。如果溶液保持澄清,则将样品保持在低于环境温度下,或者应用进一步的结晶技术。

方法e:冷却实验

[0094] 使用热板进行加热,在升高的温度下于指定溶剂中制备起始材料溶液。典型地经0.2 μ m尼龙过滤器将这些溶液趁热过滤至温热接收小瓶中。将小瓶快速转移至低于环境温度的浴(典型地为干冰/丙酮)中用于急速冷却(CC),从热处移开以用于快速冷却(FC),或者将热关闭以允许缓慢冷却(SC)。如果固体沉淀,则通过真空过滤将其趁冷分离。如果溶液保持澄清,则将样品保持在低于环境温度下,或者应用进一步的结晶技术。

方法f:蒸发实验

[0095] 在环境温度或升高的温度下,使起始材料溶液从用于快速蒸发(FE)的敞口小瓶中或从用于缓慢蒸发(SE)的覆盖有铝箔且带有针孔的小瓶中部分蒸发或蒸发至干。在蒸发之前,在环境温度或升高的温度下使用0.2 μ m尼龙过滤器过滤溶液。

方法g:液体-蒸气扩散实验

[0096] 在环境温度下制备起始材料溶液,且经0.2 μ m尼龙过滤器过滤至接收小瓶中。接着将敞口小瓶放置于具有适当反溶剂的二级容器中。将容器密封且在环境条件下保持不受干扰。

方法h:蒸气应力实验

[0097] 将起始材料的固体转移至小瓶中,将小瓶不加盖地放置于具有适当反溶剂的二级容器中。将二级容器密封且在环境或低于环境条件下保持不受干扰。

方法i:低相对湿度应力实验

[0098] 将起始材料的固体转移至小瓶中,将小瓶不加盖地放置于含有P₂O₅的RH广口瓶中。将其在环境温度下保持指定的持续时间。

方法j:干燥实验

[0099] 将起始材料的固体在环境压力或减小的压力下于设定温度下干燥指定的持续时间。

[0100] 表3汇总(s)-2-(((s)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-n-(1-(2-甲基-1-(新戊基氨基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基)戊酰胺二氢溴酸盐的多晶型物筛选结果。

表3

溶剂系统	条件(a)	观察结果	XRPD结果
ACN	浆液, 45 °C, 2 天	未知形态; B/E	形式 A
DCE	浆液, 45 °C, 2 天	未知形态; B/E	形式 A
DMA/DMSO (89/11)	从44°C至RT的FC尝试(澄清)。转移至冷冻器, 13 天。声波处理, FE之后进行SE, 接着在RT下进行FE (小针存在于溶液中)。转移回到冷冻器, 13天。	固体量不足	-
DMF	从44°C至RT的FC尝试(澄清)。转移至冷冻器, 13 天。声波处理, FE之后进行SE, 接着在RT下进行FE (固体)。转移回到冷冻器, 13 天。	未知形态; B/E	形式 A
DMF/MIBK (80/20)	SC尝试, 在2天内45°C至RT。转移至冷冻器, 8天。声波处理, FE之后进行SE, 接着在RT下进行FE (小针存在于溶液中)。转移回到冷冻器, 13天。	固体量不足	-
DMSO/MTBE (30/70)	母液; FE	未知形态; B/E	形式 A
EtOAc	浆液, 45 °C, 2 天	未知形态; B/E	形式 A
H ₂ O	浆液, RT, 4 天	未知形态; B/E	形式 A
MeOH/ACN	S/AS尝试, 在45°C下添加AS (澄清); 通过在45°C下进行FE使体积减小(凝胶状固体)。在45°C下添加AS, 转移至冷冻器, 约1个月。	未知形态; B/E	形式 A, 无序
MeOH/CHCl ₃ (无水) (40/60)	母液; FE	未知形态; B/E	无序, 具有形式 A 的峰
MeOH/EtOAc (无水) (70/30)	母液; FE	玻璃	-
MeOH/MTBE	在45°C/低于RT下进行CP尝试, 冰浴(粘性固体)。冰浴, 2小时, 接着保持在RT下, 20天。	未知形态 + 小针; B/E	形式 A
TFE/MEK (无水) (85/15)	母液; FE	未知形态 + 玻璃; B/E	形式 A
TFE/MEK (无水)	在45°C/低于RT下进行CP尝试(冰浴)。转移至冷冻器, 7 天。在冷却时分离固体。	未知形态; B/E	形式 A
二噁烷/H ₂ O (70/30)	母液; FE	未知形态 + 针; B/E	形式 A, 可能具有X射线非晶内容物
IPA/H ₂ O (60/40)	母液; FE	玻璃状基质内的玫瑰花结 + 未知形态; B/E	形式 A, 可能具有X射线非晶内

			容器
EtOH/H ₂ O (60/40)	母液; FE	针 + 未知形态; B/E	无序, 具有形式A的峰

(a) 溶剂比率 (v/v)、温度和实验持续时间为近似值。冰箱和冷室温度: 2-8°C; 冷冻器温度: 在 -10°C 与 -25°C 之间。

(b) 在 2-8°C 下从浆液中获得母液。在环境温度下进行蒸发。

(c) 非cGMP样品。

[0101] 表4汇总以X射线非晶材料起始的 (s) -2- ((s) -6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 氨基) -n- (1- (2-甲基-1- (新戊基氨基) 丙-2-基) -1h-咪唑-4-基) 戊酰胺二氢溴酸盐的多晶型物筛选结果。

表4

溶剂系统	条件(b)	观察结果	XRPD 结果
EtOH	浆液, RT, 3 天	未知形态, 非常小; B/E	形式 A
DCM	蒸气应力, 冷冻器, 6 天	未知形态; B/E 溶剂存在。	形式 H, 无序, 可能含有形式 A
MeOH/丙酮(无水)	LVD, RT	未知形态 + 针; B/E	形式 A
IpOAc	研磨; 1个周期, 30 Hz, 20分钟	未知形态 + 小针; B/E	形式 A, 无序
丙酮 /MeOH/MCH 14/17/69	S/AS, 在30°C下添加 AS。保持在30°C下, 3-4 小时, 接着冷却至RT。	非常细的针; B/E	形式 A

(a) 从LIMS 386797产生的所有样品都为非cGMP。

(b) 溶剂比率 (v/v)、温度和实验持续时间为近似值。冰箱和冷室温度: 2-8°C; 冷冻器温度: 在 -10°C 与 -25°C 之间。

实施例4: 用尼罗司他二氢溴酸盐形式A治疗之后评估人类多发性骨髓瘤细胞株中的BCMA表达

[0102] 在设定于37°C的加湿CO₂培育箱中于含有L-谷氨酰胺和5至10%FBS的RPMI培养基中扩增表达BCMA的多发性骨髓瘤细胞株MM.1S、Molp-8、H929和OPM2以及BCMA阴性急性淋巴细胞白血病细胞株REH。将细胞转移至96孔板 (1 × 10⁶个细胞/毫升), 且在设定于37°C的加湿CO₂培育箱中于渐增浓度 (0.01nM至3000nM) 的尼罗司他二氢溴酸盐形式A或载体 (对照) 存在下培养5至24小时。通过以400 × g离心5分钟来收集细胞, 且用适当缓冲液洗涤。接着将细胞悬浮于100μL含有抗人BCMA抗体的适当缓冲液中, 且在4°C下染色30至60分钟。将细胞用适当缓冲液洗涤两次以用于流式细胞术分析。将通过制造商所述的商业测定来确定细胞存活力。将通过流式细胞术确定BCMA的表达水平 (平均荧光强度)。

实施例5: 用尼罗司他二氢溴酸盐形式A治疗之后评估多发性骨髓瘤细胞株中的sBCMA脱落

[0103] 在设定于37°C的加湿CO₂培育箱中于含有L-谷氨酰胺和5至10%FBS的RPMI培养基中扩增表达BCMA的多发性骨髓瘤细胞株MM.1S、Molp-8、H929和OPM2以及BCMA阴性急性淋巴细胞白血病细胞株REH。将细胞转移至96孔板 (1 × 10⁶个细胞/毫升), 且在设定于37°C的加

湿CO₂培育箱中于渐增浓度(0.01nM至3000nM)的尼罗司他二氢溴酸盐形式A或载体(对照)存在下培养5至24小时。将在整个指定时间内和/或指定时间后收集细胞培养基,且根据制造商所提供的说明书使用市售sBCMA ELISA试剂盒分析sBCMA的浓度。

实施例6

[0104] 在设定于37℃的加湿CO₂培育箱中于含有L-谷氨酰胺和5至10%FBS的RPMI培养基中扩增表达BCMA的多发性骨髓瘤细胞株MM.1S、Molp-8、H929和OPM2以及BCMA阴性急性淋巴细胞白血病细胞株REH。将细胞转移至96孔板(1×10⁶个细胞/毫升),且在设定于37℃的加湿CO₂培育箱中于固定剂量(例如1μM)的尼罗司他二氢溴酸盐形式A或载体(对照)存在下培养。可在3天细胞增殖测定(例如Cell-Titre Glo)中添加一定浓度范围的靶向BCMA疗法以评价组合对多发性骨髓瘤细胞增殖的影响。

实施例7

[0105] 将使用针对BCMA的IgG1单克隆抗体与尼罗司他二氢溴酸盐形式A组合来确定BCMA靶向抗体的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性。将使用市售检测盒(assay)(例如Promega Jurkat ADCC检测盒)来测量针对表达BCMA的多发性骨髓瘤细胞株(例如MM.1S、Molp-8、RPMI8226、ARH77、GA10、LP1、L363)的ADCC活性,在所述检测盒中将一定浓度范围的尼罗司他二氢溴酸盐形式A与一定浓度范围的BCMA靶向单克隆抗体组合。

实施例8

[0106] 通过将纯化的人类CD3+T细胞与荧光素酶标记的骨髓瘤细胞株(5:1的E:T)和双特异性抗体的系列稀释液混合来进行双特异性细胞毒性测定。培育2天后,将通过OneGlo荧光素酶试剂(Promega)评估细胞的存活力。

实施例9

[0107] 将确定BCMA×CD3双特异性抗体与尼罗司他二氢溴酸盐形式A组合的T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)活性。通过将CD3+T细胞与荧光素酶标记的多发性骨髓瘤细胞株(例如MM.1S、Molp-8、RPMI8226、ARH77、GA10、LP1、L363)使用5:1的效应子与靶标比混合来进行测定。双特异性抗体与尼罗司他二氢溴酸盐形式A的系列稀释液将导致评价一定浓度范围的分分子。培育2天后,将使用基于荧光素酶的测定(Promega OneGlo)评估细胞的存活力。

实施例10

[0108] 将确定BCMA靶向嵌合抗原T细胞(CAR-T)细胞与尼罗司他二氢溴酸盐形式A组合的T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)活性。将使用定制开发的TDCC检测盒(类似于Nazarian, A.A., et al., J. Biomol. Screen, 20:519-27 (2015)所述的格式)来测量针对表达BCMA的多发性骨髓瘤细胞株(例如MM.1S、Molp-8、RPMI8226、ARH77、GA10、LP1、L363)的TDCC活性,在这些检测盒中将一定浓度范围的尼罗司他二氢溴酸盐形式A与一定数量范围的BCMA靶向CAR-T细胞组合。

实施例11

[0109] 将在表达BCMA的多发性骨髓瘤细胞株(例如MM.1S、Molp-8、RPMI8226、ARH77、GA10、LP1、L363)存在下确定BCMA靶向疗法(CAR-T细胞、双特异性抗体和单克隆抗体)与尼罗司他二氢溴酸盐形式A组合对T细胞的活化。将T细胞与多发性骨髓瘤细胞株的共培养物与固定浓度的尼罗司他二氢溴酸盐形式A一起培育。将添加BCMA靶向疗法的系列稀释液,且将通过细胞激素释放测定和/或流式细胞术确定T细胞活化。

[0110] 应了解,具体实施方式部分而非发明内容和摘要部分旨在用于解释权利要求。发明内容和摘要部分阐述本发明者所设想的本发明的一或多个而非所有示例性实施方案,且因此不意图以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[0111] 上文已借助于说明指定功能和其关系的实现方案的功能构建区块来描述本发明。为便于描述,本文已任意定义这些功能构建区块的边界。可定义替代性边界,只要适当执行指定功能和其关系即可。

[0112] 特定实施方案的前述描述将充分地揭示本发明的一般性质,以使其他人在不脱离本发明的一般概念的情况下可通过应用技能范围内的知识无需过度实验即容易地针对各种应用来修改和/或调整此类特定实施方案。因此,基于本文所呈现的教导和指导,此类调整和修改将处于所公开的实施方案的等同形式的含义和范围内。应理解,本文中的短语或术语是为了描述而非限制的目的,使得本说明书的术语或短语应由技术人员根据教导和指导来解释。

[0113] 本发明的广度和范围不应受任何上述示例性实施方案限制,而应仅根据以下权利要求和其等同方案来限定。

[0114] 除了在此描述的各种实施方案之外,本公开内容还包括编号为E1至E11的以下实施方案。此实施方案列表以示例性列表的形式呈现,并且本申请不限于这些实施方案。

[0115] E1.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的组合疗法。

[0116] E2.根据E1所述的方法,其中所述癌症的特征为B细胞成熟抗原 (BCMA) 的表达不足。

[0117] E3.根据E1所述的方法,其中所述癌症的特征为来自所述受试者的血清样品中可检测的可溶性B细胞成熟抗原 (BCMA) 水平。

[0118] E4.根据E1所述的方法,其中所述癌症为血液癌症。

[0119] E5.根据E4所述的方法,其中所述血液癌症为多发性骨髓瘤。

[0120] E6.根据E1所述的方法,其中所述癌症选自自由瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、伯基特淋巴瘤 (BL)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 和骨髓性白血病 (ML) 组成的群组。

[0121] E7.一种治疗有需要的受试者的轻链淀粉样变性病的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的组合疗法。

[0122] E8.根据E1或E7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A减少所述受试者中B细胞成熟抗原 (BCMA) 从BCMA阳性细胞表面的脱落。

[0123] E9.根据E1或E7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A降低来自所述受试者的血清样品中的可溶性B细胞成熟抗原 (BCMA) 的水平。

[0124] E10.根据E1或E7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加所述受试者中B细胞成熟抗原 (BCMA) 阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比。

[0125] E11.根据E1或E7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加所述受试者中BCMA阳性癌细胞表面上的膜结合的B细胞成熟抗原 (BCMA) 的密度。

[0126] E12. 根据E1或E7所述的方法,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增强所述受试者中B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法的活性。

[0127] E13. 根据E1或E7所述的方法,其中与单独施用的所述BCMA定向疗法的量相比,所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够向所述受试者施用较低剂量的所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法,同时维持同等的功效水平。

[0128] E14. 根据E1或E7所述的方法,其中与单独施用的所述BCMA定向疗法的量相比,所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够向所述受试者施用较低剂量或相同剂量的所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法,同时实现提高的功效水平。

[0129] E15. 根据E1-E14中任一项所述的方法,其中以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0130] E16. 根据E1-E15中任一项所述的方法,其中每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0131] E17. 根据E1-E16中任一项所述的方法,其中每天一次或两次以约100mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0132] E18. 根据E1-E16中任一项所述的方法,其中每天一次或两次以约50mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0133] E19. 根据E16所述的方法,其中每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

[0134] E20. 根据E19所述的方法,其中每天一次或两次以约100mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

[0135] E21. 根据E19所述的方法,其中每天一次或两次以约50mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。

[0136] E22. 根据E1-E21中任一项所述的方法,其中以每天约200mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0137] E23. 根据E1-E21中任一项所述的方法,其中以每天约150mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0138] E24. 根据E1-E21中任一项所述的方法,其中以每天约100mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0139] E25. 根据E1-E21中任一项所述的方法,其中以每天约75mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0140] E26. 根据E1-E21中任一项所述的方法,其中以每天约50mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0141] E27. 根据E1-E26中任一项所述的方法,其中在向所述受试者施用所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法之前、同时或之后,向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0142] E28. 根据E1-E27中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用所述组合疗法作为第一线疗法。

[0143] E29. 根据E1-E27中任一项所述的方法,其中在所述受试者先前已针对所述癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,向所述受试者施用所述有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形

式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法。

[0144] E30. 根据E29所述的方法, 其中所述受试者先前已通过以下一或多者针对所述癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗: 蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法、免疫疗法、干细胞移植、化学疗法、靶向疗法, 或未与尼罗司他二氢溴酸盐组合施用给所述受试者的B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法。

[0145] E31. 根据E30所述的方法, 其中所述免疫疗法为单克隆抗体。

[0146] E32. 根据E31所述的方法, 其中所述单克隆抗体是针对CD38。

[0147] E33. 根据E1-E32中任一项所述的方法, 其中向所述受试者经口施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A且静脉内或皮下施用所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法。

[0148] E34. 根据E1-E33中任一项所述的方法, 其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法包括以下一或多者: 同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法、自体嵌合抗原受体T细胞疗法、免疫疗法、抗体药物偶联疗法或对BCMA和免疫相关靶标具有双重特异性的双特异性抗体疗法。

[0149] E35. 根据E34所述的方法, 其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法。

[0150] E36. 根据E34所述的方法, 其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括自体嵌合抗原受体T细胞疗法。

[0151] E37. 根据E34所述的方法, 其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括免疫疗法。

[0152] E38. 根据E34或E37所述的方法, 其中所述免疫疗法为单克隆抗体。

[0153] E39. 根据E34所述的方法, 其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括抗体药物偶联疗法。

[0154] E40. 根据E34所述的方法, 其中所述B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法至少包括对BCMA和免疫相关靶标具有双重特异性的双特异性抗体疗法。

[0155] E41. 根据E1-E40中任一项所述的方法, 其中以片剂形式施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0156] E42. 根据E1-E41中任一项所述的方法, 其中所述受试者为人类。

[0157] E43. 一种包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的组合疗法在治疗有需要的受试者的癌症中的用途。

[0158] E44. 根据E43所述的用途, 其中所述癌症的特征为B细胞成熟抗原 (BCMA) 的表达不足。

[0159] E45. 根据E43所述的用途, 其中所述癌症的特征为来自所述受试者的血清样品中可检测的可溶性B细胞成熟抗原 (BCMA) 水平。

[0160] E46. 根据E43所述的用途, 其中所述癌症为血液癌症。

[0161] E47. 根据E46所述的用途, 其中所述血液癌症为多发性骨髓瘤。

[0162] E48. 根据E43所述的用途, 其中所述癌症选自慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、伯基特淋巴瘤 (BL)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 和骨髓性白血病 (ML) 组成的群组。

[0163] E49. 包含有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原 (BCMA) 定向疗法的组合疗法在治疗有需要的受试者的轻链淀粉样变性病中的用途。

- [0164] E50. 根据E43或E49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A减少所述受试者中B细胞成熟抗原(BCMA)从BCMA阳性细胞表面的脱落。
- [0165] E51. 根据E43或E49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A降低所述受试者中的可溶性B细胞成熟抗原(BCMA)的水平。
- [0166] E52. 根据E43或E49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加所述受试者中B细胞成熟抗原(BCMA)阳性多发性骨髓瘤细胞的百分比。
- [0167] E53. 根据E43或E49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增加所述受试者中BCMA阳性癌细胞表面上的膜结合的B细胞成熟抗原(BCMA)的密度。
- [0168] E54. 根据E43或E49所述的用途,其中所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A增强所述受试者中所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法的活性。
- [0169] E55. 根据E43或E49所述的用途,其中与单独施用的所述BCMA定向疗法的量相比,所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够在所述受试者中使用较低剂量的所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法,同时维持同等的功效水平。
- [0170] E56. 根据E43或E49所述的用途,其中与单独施用的所述BCMA定向疗法的量相比,所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A使得能够在所述受试者中使用较低剂量或相同剂量的所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法,同时实现提高的功效水平。
- [0171] E57. 根据E43-E56中任一项所述的用途,其中以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
- [0172] E58. 根据E43-E57中任一项所述的用途,其中每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
- [0173] E59. 根据E43-E58中任一项所述的用途,其中每天一次或两次以约100mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
- [0174] E60. 根据E43-E58中任一项所述的用途,其中每天一次或两次以约50mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
- [0175] E61. 根据E58所述的用途,其中每天一次或两次以约20mg至约220mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。
- [0176] E62. 根据E61所述的用途,其中每天一次或两次以约100mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。
- [0177] E63. 根据E61所述的用途,其中每天一次或两次以约50mg的剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A,持续至少一周。
- [0178] E64. 根据E43-E63中任一项所述的用途,其中以每天约200mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
- [0179] E65. 根据E43-E63中任一项所述的用途,其中以每天约150mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
- [0180] E66. 根据E43-E63中任一项所述的用途,其中以每天约100mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
- [0181] E67. 根据E43-E63中任一项所述的用途,其中以每天约75mg的总剂量向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。
- [0182] E68. 根据E43-E63中任一项所述的用途,其中以每天约50mg的总剂量向所述受试

者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0183] E69. 根据E43-E68中任一项所述的用途,其中在向所述受试者施用所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法之前、同时或之后,向所述受试者施用所述尼罗司他二氢溴酸盐形式A。

[0184] E70. 根据E43-E69中任一项所述的用途,其中向所述受试者施用所述组合疗法作为第一线疗法。

[0185] E71. 根据E43-E69中任一项所述的用途,其中在所述受试者先前已针对所述癌症或轻链淀粉样变性病进行治疗之后,向所述受试者施用所述有效量的尼罗司他二氢溴酸盐形式A和B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法。

[0186] E72. 根据E71所述的用途,其中所述受试者先前已用以下一或多者进行治疗:蛋白酶体抑制剂、免疫调节疗法、免疫疗法、干细胞移植、化学疗法、靶向疗法,或未与尼罗司他二氢溴酸盐形式A组合的B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法。

[0187] E73. 根据E72所述的用途,其中所述免疫疗法为单克隆抗体。

[0188] E74. 根据E73所述的用途,其中所述单克隆抗体是针对CD38。

[0189] E75. 根据E43-E74中任一项所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法包括以下一或多者:同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法、自体嵌合抗原受体T细胞疗法、免疫疗法、抗体药物偶联疗法或对BCMA和免疫相关靶标具有双重特异性的双特异性抗体疗法。

[0190] E76. 根据E75所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法至少包括同种异体嵌合抗原受体T细胞疗法。

[0191] E77. 根据E75所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法至少包括自体嵌合抗原受体T细胞疗法。

[0192] E78. 根据E75所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法至少包括免疫疗法。

[0193] E79. 根据E75或E78所述的用途,其中所述免疫疗法为单克隆抗体。

[0194] E80. 根据E79所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法至少包括抗体药物偶联疗法。

[0195] E81. 根据E79所述的用途,其中所述B细胞成熟抗原(BCMA)定向疗法至少包括对BCMA和免疫相关靶标具有双重特异性的双特异性抗体疗法。

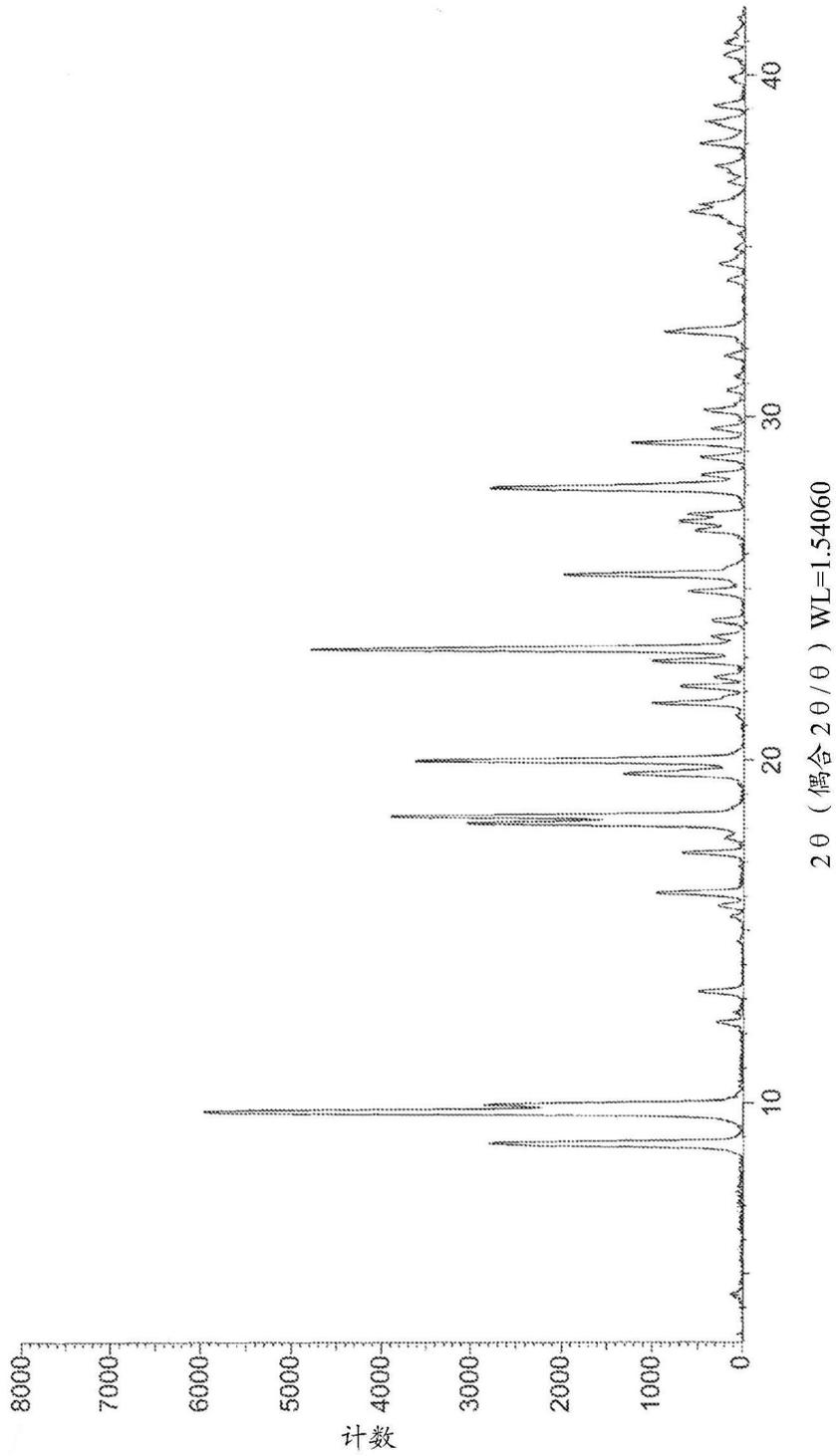


图1

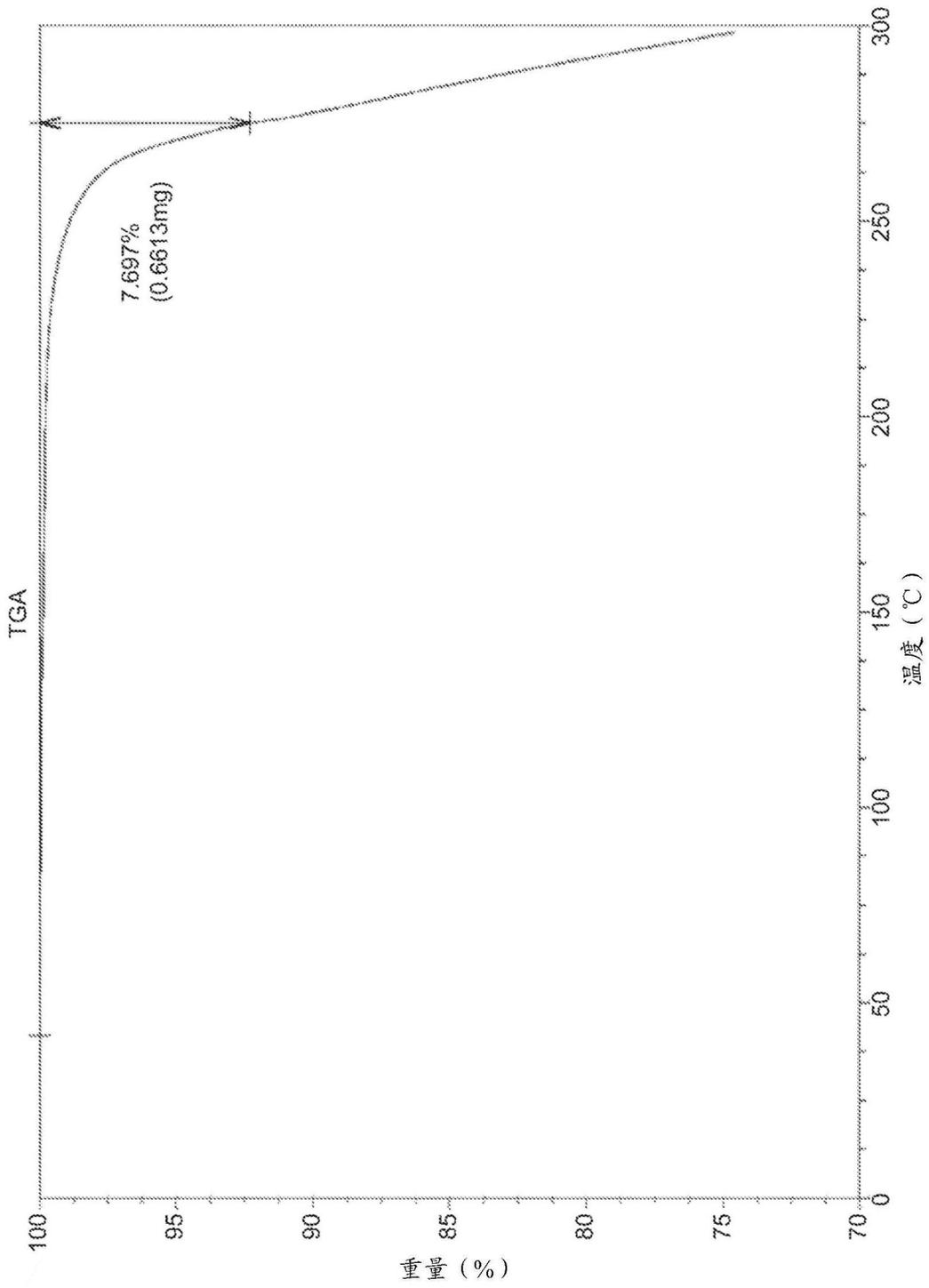


图2

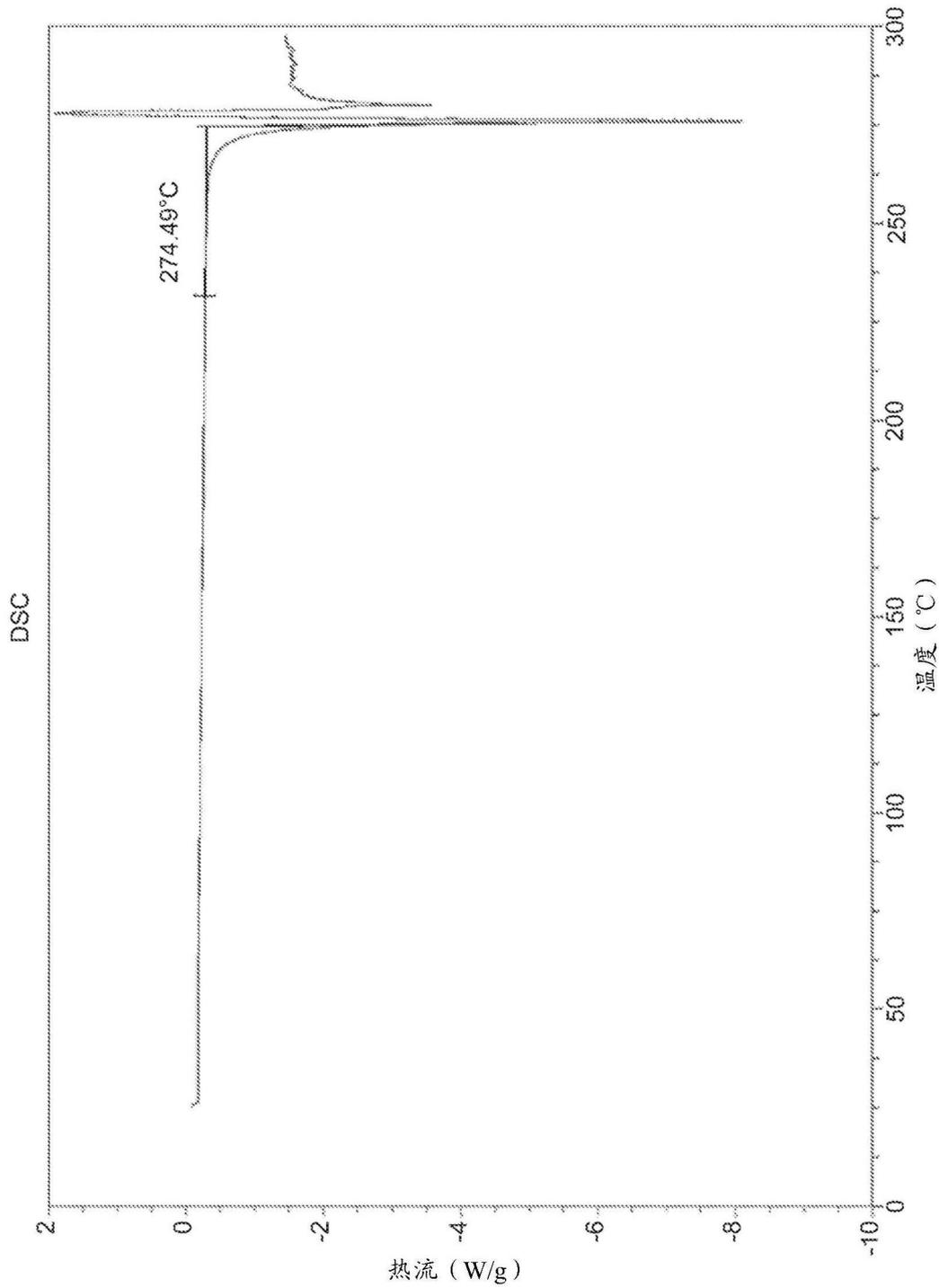


图3