



(21)申請案號：100108463

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl. : G01N33/574 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

(30)優先權：2010/03/12

美國

61/313,670

(71)申請人：西建公司(美國) CELGENE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：沙佛 彼得 H SCHAFFER, PETER H. (US) ; 張 凌 華 ZHANG, LING-HUA

(US) ; 巴雷特 J 布雷克 BARTLETT, J. BLAKE (GB) ; 海斯 卡拉 HEISE,

CARLA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：6 共 99 頁

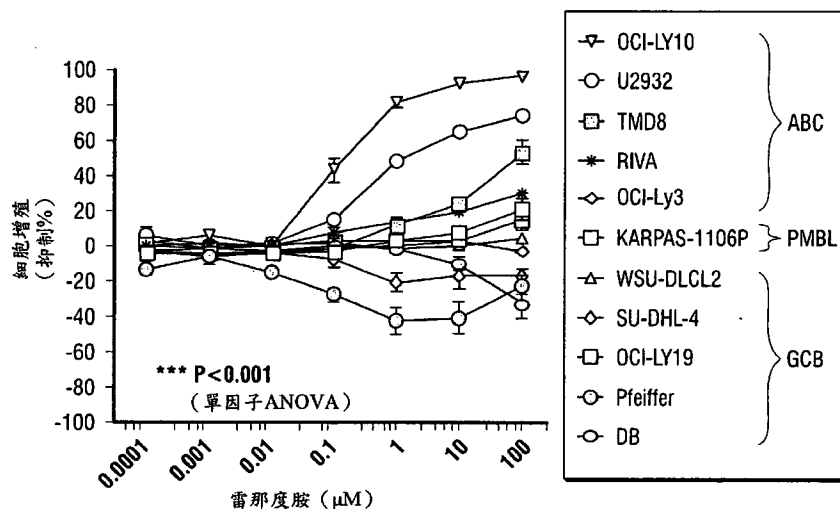
(54)名稱

利用雷那度胺 (LENALIDOMIDE) 治療非霍奇金氏淋巴瘤之方法及作為預測子之基因及蛋白質生物標記

METHODS FOR THE TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS USING LENALIDOMIDE, AND GENE AND PROTEIN BIOMARKERS AS A PREDICTOR

(57)摘要

本發明揭示藉由投與 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療或管理包括非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)之特定癌症的方法。亦揭示利用基因及蛋白質生物標記作為非霍奇金氏淋巴瘤對 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之反應之預測子之方法。





(21)申請案號：100108463

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl. : G01N33/574 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

(30)優先權：2010/03/12

美國

61/313,670

(71)申請人：西建公司(美國) CELGENE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：沙佛 彼得 H SCHAFFER, PETER H. (US) ; 張 凌 華 ZHANG, LING-HUA

(US) ; 巴雷特 J 布雷克 BARTLETT, J. BLAKE (GB) ; 海斯 卡拉 HEISE,

CARLA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：6 共 99 頁

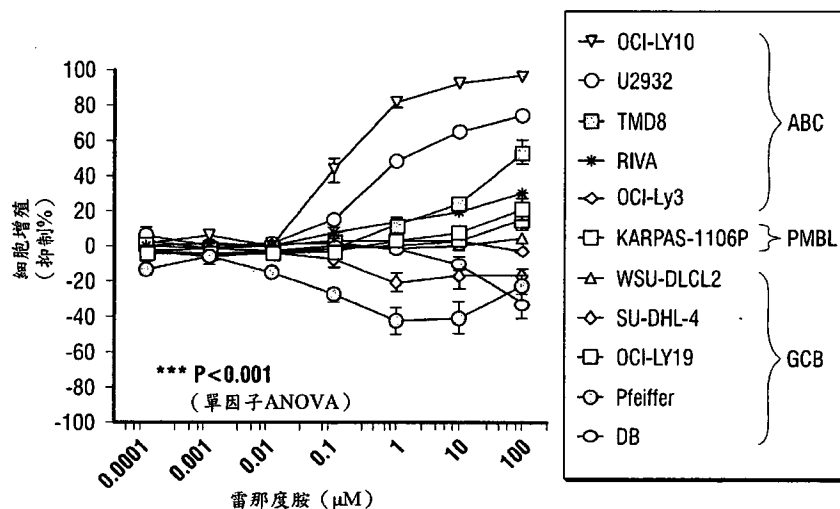
(54)名稱

利用雷那度胺 (LENALIDOMIDE) 治療非霍奇金氏淋巴瘤之方法及作為預測子之基因及蛋白質生物標記

METHODS FOR THE TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS USING LENALIDOMIDE, AND GENE AND PROTEIN BIOMARKERS AS A PREDICTOR

(57)摘要

本發明揭示藉由投與 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療或管理包括非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)之特定癌症的方法。亦揭示利用基因及蛋白質生物標記作為非霍奇金氏淋巴瘤對 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之反應之預測子的方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於利用基因及蛋白質生物標記作為對非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)之臨床敏感性及患者對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮(亦稱為雷那度胺(lenalidomide)或Revimid®)治療之反應的預測子。詳言之，本發明涵蓋利用預後因子(prognostic factor)治療或管理非霍奇金氏淋巴瘤，包括(但不限於)瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法。

本文主張2010年3月12日申請之美國臨時申請案第61/313,670號之優先權。以上提及之申請案以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

癌症病理學

癌症主要特徵在於源自特定正常組織之異常細胞數增加，此等異常細胞侵入鄰近組織，或惡性細胞經淋巴管或血源性擴散至區域淋巴結及遠端部位(轉移)。臨床資料及分子生物研究指示癌症為多步過程，其以在某些條件下可能進展成為贅瘤之微小贅生前變化起始。贅生性病變可以純系方式演變且尤其在贅生性細胞逃脫宿主之免疫監控的條件下顯現侵入、生長、轉移及異質之能力增加。Roitt, I., Brostoff, J及Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (第3版，Mosby, St. Louis, Mo., 1993)。

醫學文獻中詳細描述眾多種類之癌症。實例包括肺癌、

結腸癌、直腸癌、前列腺癌、乳癌、腦癌及腸癌。

淋巴瘤係指源於淋巴系統之癌症。淋巴瘤之特徵在於淋巴細胞-B淋巴細胞及T淋巴細胞(亦即B細胞及T細胞)之惡性贅瘤。淋巴瘤一般始於包括(但不限於)胃或腸之器官中之淋巴結或淋巴組織集合。在一些情況下，淋巴瘤可涉及骨髓及血液。淋巴瘤可自一個部位擴散至身體其他部分。

各種形式淋巴瘤之治療描述於例如美國專利第7,468,363號中，該專利之全文以引用的方式併入本文中。該等淋巴瘤包括(但不限於)霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮膚B細胞淋巴瘤、活化B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性中心淋巴瘤、轉化型淋巴瘤、中度分化型淋巴細胞性淋巴瘤、中度淋巴細胞性淋巴瘤(ILL)、彌漫性分化不良型淋巴細胞性淋巴瘤(PDL)、中心細胞性淋巴瘤、彌漫性小裂細胞淋巴瘤(DSCCL)、周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤及套區淋巴瘤及低度濾泡性淋巴瘤。

非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)在美國為男性與女性之第五大常見癌症，據估計在2007年有63,190例新病例及18,660例死亡。Jemal A等人，*CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66。出現NHL之機率隨著年齡而增加且在老年人中NHL之發病率在過去十年中已穩步增長，從而隨著美國人口之老齡化趨勢而引起關注。同上。Clarke C A等人，*Cancer* 2002; 94(7):2015-2023。

彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)佔非霍奇金氏淋巴瘤之

約三分之一。儘管一些DLBCL患者用傳統化學療法治癒，但其餘仍死於該疾病。抗癌藥可能藉由誘導成熟T細胞及B細胞直接凋亡而快速且持久地消除淋巴細胞。參看K. Stahnke.等人，*Blood* 2001, 98:3066-3073。已顯示絕對淋巴細胞計數(ALC)為濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤之預後因子，且新近結果已表明ALC在診斷方面為彌漫性大B細胞淋巴瘤之重要預後因子。參看D. Kim等人，*Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 第25卷，第18S期(6月20日增刊)，2007: 8082。DLBCL屬於包括活化B細胞(ABC)表型、胚芽中心B(GCB)表型或原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)表型之各種子組。參看Lenz及Staudt, *NEJM*, 2010, 362:1417-29。

在初始療法之後實現完全緩解之患者具有治癒良機，而不起反應或復發之患者中少於10%實現治癒或持續3年以上之反應。參看Cerny T等人，*Ann Oncol* 2002; 13增刊4:211-216。

此外，已知利妥昔單抗(rituximab)消除正常宿主B細胞。M. Aklilu等人，*Annals of Oncology* 15:1109-1114, 2004。儘管廣泛利用此療法，但用利妥昔單抗消除B細胞之長期免疫學作用及淋巴瘤患者體內重構B細胞池之特徵尚無明確定義。參看Jennifer H. Anolik等人，*Clinical Immunology*，第122卷，第2期，2007年2月，第139-145頁。

用於患有復發性或難治性疾病之患者的方法極大地依賴

於實驗性治療、繼之以幹細胞移植，其可能不適於具有較差體能狀態或高齡之患者。因此，對可用於治療NHL患者之新方法存在巨大需求。

隨著一般群體老齡化、隨著新的癌症出現且隨著易感人群(例如感染AIDS或過度曝露於日光之人)增長，癌症發病率持續攀升。因此，對可用於治療患有癌症(包括NHL)之患者的新方法及組合物存在巨大需求。

治療方法

當前癌症療法可包括手術、化學療法、激素療法及/或放射線治療以根除患者體內之贅生性細胞(參看例如 Stockdale, 1998, *Medicine*, 第3卷, Rubenstein及Federman 編, 第12章, 第IV節)。最近, 癌症療法亦可包括生物療法或免疫療法。所有此等方法皆對患者造成顯著不利。舉例而言, 手術可能因患者健康狀況而有禁忌或可能不為患者所接受。另外, 手術可能不會完全移除贅生性組織。放射線療法僅在贅生性組織對放射線所展現之敏感高於正常組織時方有效。放射線療法亦可常常引發嚴重副作用。激素療法極少以單劑形式提供。儘管激素療法可能有效, 但其常用於在其他治療已移除大部分癌細胞之後預防或延遲癌症復發。生物療法及免疫療法在數量上受限且可能產生副作用, 諸如皮疹或腫脹、類流感症狀(包括發熱、發冷及疲勞)、消化道問題或過敏反應。

關於化學療法, 多種化學治療劑可用於治療癌症。大部分癌症化學治療劑藉由抑制DNA合成直接起作用, 或藉由

抑制三磷酸去氧核糖核苷酸前驅體之生物合成以防止DNA複製及伴隨之細胞分裂而間接起作用。Gilman等人，*Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第10版(McGraw Hill, New York)。

儘管多種化學治療劑可用，但化學療法具有許多缺點。Stockdale, *Medicine*，第3卷，Rubenstein及Federman編，第12章，第10節，1998。幾乎所有化學治療劑皆有毒，且化學療法引起顯著且常常有危害之副作用，包括嚴重噁心、骨髓抑制及免疫抑制。另外，即使投與化學治療劑之組合，許多腫瘤細胞仍對化學治療劑具抗性或產生抗性。實際上，對治療方案中所用之特定化學治療劑具抗性之彼等細胞常常經證實對其他藥物具抗性，即使彼等藥劑藉由與特定治療中所用之藥物不同之機制起作用。此現象稱作多向耐藥性(pleiotropic drug resistance)或多藥耐藥性(multidrug resistance)。歸因於耐藥性，許多癌症經證實為標準化學治療方案所難治。

仍然顯著需要治療、預防及管理癌症，尤其為標準治療(諸如手術、放射線療法、化學療法及激素療法)所難治之腫瘤，同時降低或避免與習知療法相關之毒性及/或副作用的安全且有效之方法。

此外，仍需要預測及監測對癌症療法之反應的能力以在臨床實踐中提高對癌症患者之護理品質、避免不必要之治療及增加癌症療法之成功率。

【發明內容】

本文提供利用基因及蛋白質生物標記作為對非霍奇金氏淋巴瘤之臨床敏感性及患者對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之反應之預測子的方法。

本文亦提供利用預後因子治療或管理非霍奇金氏淋巴瘤，包括(但不限於)彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法。

本文所提供之方法涵蓋篩選或鑑別癌症患者(例如非霍奇金氏淋巴瘤患者)以供3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之方法。詳言之，本文提供選擇對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮療法具有較高反應率之患者的方法。

在一個實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對治療之反應的方法，該方法包含自患者獲得腫瘤組織，自腫瘤純化蛋白質或RNA，及藉由例如蛋白質或基因表現分析來量測生物標記之存在或不存在。所監測之表現可為例如mRNA表現或蛋白質表現。在某些實施例中，生物標記為與DLBCL之活化B細胞表型相關之基因。該等基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。在一個實施例中，生物標記為NF- κ B。

在一個實施例中，自腫瘤純化mRNA或蛋白質，且藉由基因或蛋白質表現分析來量測生物標記之存在或不存在。在某些實施例中，藉由定量即時PCR(QRT-PCR)、微陣

列、流動式細胞測量術或免疫螢光來量測生物標記之存在或不存在。在其他實施例中，藉由基於酵素結合免疫吸附分析法之方法(ELISA)或此項技術中已知之其他類似方法來量測生物標記之存在或不存在。

在另一實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對治療之反應的方法，該方法包含自患者獲得腫瘤細胞，在3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-嘧啶-2,6-二酮存在或不存在下培養該等細胞，自培養細胞純化蛋白質或RNA，及藉由例如蛋白質或基因表現分析來量測生物標記之存在或不存在。所監測之表現可為例如mRNA表現或蛋白質表現。

在另一實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中監測腫瘤對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-嘧啶-2,6-二酮治療之反應的方法。該方法包含自患者獲得生物樣本，量測生物樣本中生物標記之表現，投與患者3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-嘧啶-2,6-二酮，此後自患者獲得第二生物樣本，量測第二生物樣本中生物標記之表現，及比較表現量，其中治療後生物標記之表現量增加指示有效腫瘤反應之可能性。在一個實施例中，治療後生物標記之表現量降低指示有效腫瘤反應之可能性。所監測之生物標記表現可為例如mRNA表現或蛋白質表現。經處理樣本中之表現可增加例如約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍或5倍以上。

在另一實施例中，提供一種監測患者與藥物治療方案之

順應性的方法。該方法包含自患者獲得生物樣本，量測樣本中至少一種生物標記之表現量，及判定患者樣本中之表現量與未經處理之對照樣本中之表現量相比增加抑或降低，其中表現增加或降低指示患者與藥物治療方案之順應性。在一個實施例中，一或多種生物標記之表現增加。所監測之生物標記表現可為例如 mRNA 表現或蛋白質表現。經處理樣本中之表現可增加例如約 1.5 倍、2.0 倍、3 倍、5 倍或 5 倍以上。

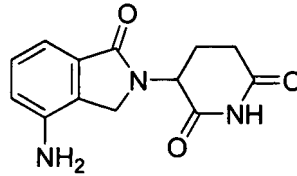
在另一實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者、尤其 DLBCL 患者中預測對 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之敏感性的方法。該方法包含自患者獲得生物樣本，視情況自生物樣本分離或純化 mRNA，藉由例如 RT-PCR 擴增 mRNA 轉錄物，其中特定生物標記之基線含量較高指示癌症將對 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之可能性較高。在某些實施例中，生物標記為與活化 B 細胞表型相關之基因。該等基因係選自由 IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11 及 BLIMP/PDRM1 組成之群。

在一個實施例中，本文提供一種治療或管理非霍奇金氏淋巴瘤之方法，其包含：

(i) 鑑別患有對 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者；及

(ii) 投與患者治療有效量之具有以下結構之 3-(4-胺基-1-

側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮，



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物(例如水合物)。

在一個實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤為彌漫性大B細胞淋巴瘤。

在另一實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤具有活化B細胞表型。

在一個實施例中，鑑別患有對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者包含鑑別與活化B細胞表型相關之基因。在一個實施例中，與活化B細胞表型相關之基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。

在一個實施例中，鑑別患有對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者包含量測患者之NF-κB活性程度。在另一實施例中，量測患者之NF-κB活性程度包含量測獲自患者之腫瘤細胞中之基線NF-κB活性程度。

本文亦提供適用於預測有效NHL治療之可能性或監測3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之有效性的套組。該套組包含固體支撐物，及偵測生物樣本中至少一種生物標記之蛋白質表現的構件。此種套組

可採用例如量桿(dipstick)、膜、晶片、盤、測試條(test strip)、過濾器、微球、載片、多孔板或光纖。套組之固體支撐物可為例如塑膠、矽、金屬、樹脂、玻璃、膜、粒子、沈澱物、凝膠、聚合物、薄片、球體、多醣、毛細管、膜、板或載片。生物樣本可為例如細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、腸胃組織、器官、胞器、生物流體、血液樣本、尿液樣本或皮膚樣本。生物樣本可為例如淋巴結生檢、骨髓生檢或周邊血液腫瘤細胞樣本。

在另一實施例中，本文提供一種適用於預測有效NHL治療之可能性或監測3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之有效性的套組。該套組包含固體支撐物；接觸該支撐物之核酸，其中該等核酸與mRNA之至少20、50、100、200、350個或350個以上之鹼基互補；及偵測生物樣本中mRNA表現之構件。

在另一實施例中，本文提供一種適用於預測有效NHL治療之可能性或監測3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之有效性的套組。該套組包含固體支撐物；至少一種接觸該支撐物之核酸，其中該核酸與mRNA之至少20、50、100、200、350、500個或500個以上之鹼基互補；及偵測生物樣本中mRNA表現之構件。

在某些實施例中，本文所提供之套組採用藉由定量即時PCR(QRT-PCR)、微陣列、流動式細胞測量術或免疫螢光來偵測生物標記表現之構件。在其他實施例中，藉由基於ELISA之方法或此項技術中已知之其他類似方法來量測生

物標記之表現。

在本發明之特定方法中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮與習知用於治療、預防或管理癌症之療法組合投與。該等習知療法之實例包括(但不限於)手術、化學療法、放射線療法、激素療法、生物療法及免疫療法。

本文亦提供醫藥組合物、單次單位劑型、給藥方案及套組，其包含3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體、籠形物(clathrate)或前藥，及第二或另一活性劑。第二活性劑包括藥物之特定組合或「混合物(cocktail)」。

【實施方式】

本文所提供之方法部分基於以下發現：可將與非霍奇金氏淋巴瘤細胞中之活化B細胞表型相關之某些基因或蛋白質之表現用作指示疾病治療之有效性或進展的生物標記。詳言之，此等生物標記可用於預測、評估及追蹤用3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療患者之有效性。

在不受特定理論限制下，諸如3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮之免疫調節化合物可在某些類型之癌症(諸如非霍奇金氏淋巴瘤)中介導生長抑制、細胞凋亡及血管生成因子抑制。在3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之前及之後

檢查若干細胞類型中若干癌症相關基因之表現時，發現若干癌症相關基因或蛋白質之表現量可用作預測及監測癌症治療之生物標記。

亦發現，相對於其他類型之淋巴瘤細胞，在非霍奇金氏淋巴瘤中具有活化B細胞表型之細胞中之NF- κ B活性程度提高，且該等細胞可能對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感。此表明淋巴瘤細胞中NF- κ B活性之基線活性可為非霍奇金氏淋巴瘤患者中3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之預測性生物標記。

因此，在某些實施例中，本文提供在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對治療之反應的方法。在一個實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對治療之反應的方法，該方法包含自患者獲得腫瘤組織，自腫瘤純化蛋白質或RNA，及藉由例如蛋白質或基因表現分析來量測生物標記之存在或不存在。所監測之表現可為例如mRNA表現或蛋白質表現。在某些實施例中，生物標記為與DLBCL之活化B細胞表型相關之基因。該等基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。在一個實施例中，生物標記為NF- κ B。

在另一實施例中，該方法包含自患者獲得腫瘤細胞，在3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮存在或不存在下培養該等細胞，自培養細胞純化RNA或蛋白質，及藉由例如基因或蛋白質表現分析來量測生物標記

之存在或不存在。

在某些實施例中，藉由定量即時PCR(QRT-PCR)、微陣列、流動式細胞測量術或免疫螢光來量測生物標記之存在或不存在。在其他實施例中，藉由基於ELISA之方法或此項技術中已知之其他類似方法來量測生物標記之存在或不存在。

本文所提供之方法涵蓋篩選或鑑別癌症患者(例如非霍奇金氏淋巴瘤患者)以供3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮治療之方法。詳言之，本文提供選擇對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮療法具有較高反應率之患者的方法。

在一個實施例中，該方法包含自患者獲得腫瘤細胞，在3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮存在或不存在下培養該等細胞，自培養細胞純化RNA或蛋白質，及量測特定生物標記之存在或不存在。所監測之表現可為例如mRNA表現或蛋白質表現。經處理樣本中之表現可增加例如約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍或5倍以上。在某些實施例中，生物標記為與活化B細胞表型相關之基因。該等基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。在一個實施例中，生物標記為NF- κ B。

在另一實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中監測腫瘤對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮治療之反應的方法。該方法包含自患者

獲得生物樣本，量測生物樣本中一或多種生物標記之表現，投與患者3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮，此後自患者獲得第二生物樣本，量測第二生物樣本中生物標記之表現，及比較生物標記之表現量，其中治療後生物標記之表現量增加指示有效腫瘤反應之可能性。在一個實施例中，治療後生物標記之表現量降低指示有效腫瘤反應之可能性。在某些實施例中，生物標記為與活化B細胞表型相關之基因。該等基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。在一個實施例中，生物標記為NF- κ B。

在某些實施例中，該方法包含量測一或多種與活化B細胞表型相關之生物標記基因的表現。該等基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。所監測之表現可為例如mRNA表現或蛋白質表現。經處理樣本中之表現可增加例如約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍或5倍以上。

在另一實施例中，提供一種監測患者與藥物治療方案之順應性的方法。該方法包含自患者獲得生物樣本，量測樣本中至少一種生物標記之表現量，及判定患者樣本中之表現量與未經處理之對照樣本中之表現量相比增加抑或降低，其中表現增加或降低指示患者與藥物治療方案之順應性。在一個實施例中，一或多種生物標記之表現增加。所監測之表現可為例如mRNA表現或蛋白質表現。經處理樣本中之表現可增加例如約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍或5倍以

上。在某些實施例中，生物標記為與活化B細胞表型相關之基因。該等基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。在一個實施例中，生物標記為NF- κ B。

在另一實施例中，提供一種在NHL(尤其DLBCL)患者中預測對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之敏感性的方法。該方法包含自患者獲得生物樣本，視情況自生物樣本分離或純化mRNA，藉由例如RT-PCR擴增mRNA轉錄物，其中一或多種特定生物標記之基線含量較高指示癌症將對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之可能性較高。在一個實施例中，生物標記為與活化B細胞表型相關之基因，其選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。

在另一實施例中，在NHL(例如DLBCL)患者中預測對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之敏感性的方法包含自患者獲得腫瘤樣本，將腫瘤樣本包埋於經石蠟包埋且經福馬林(formalin)固定之塊體中，及用針對CD20、CD10、bcl-6、IRF4/MUM1、bcl-2、細胞週期素D2及/或FOXP1之抗體將樣本染色，如Hans等人，*Blood*, 2004, 103: 275-282中所述，該文獻以全文引用的方式併入本文中。在一個實施例中，CD10、bcl-6及IRF4/MUM-1染色可用於將DLBCL劃分成GCB及非GCB亞群以預測結果。

在一個實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對治療之反應的方法，其包含：

(i)自患者獲得生物樣本；

(ii)量測生物樣本中NF- κ B路徑之活性；及

(iii)將生物樣本中之NF- κ B活性程度與未活化B細胞淋巴瘤亞型之生物樣本中之NF- κ B活性程度相比較；

其中NF- κ B活性程度相對於未活化B細胞亞型淋巴瘤細胞有所提高指示對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之有效患者腫瘤反應的可能性。

在一個實施例中，量測生物樣本中NF- κ B路徑之活性包含量測生物樣本中NF- κ B之含量。

在一個實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中監測腫瘤對治療之反應的方法，其包含：

(i)自患者獲得生物樣本；

(ii)量測生物樣本中之NF- κ B活性程度；

(iii)投與患者治療有效量之3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或其鹽、溶劑合物或水合物；

(iv)自患者獲得第二生物樣本；

(v)量測第二生物樣本中之NF- κ B活性程度；及

(vi)將第一生物樣本中之NF- κ B活性程度與第二生物樣本中之NF- κ B活性程度相比較；

其中第二生物樣本中之NF- κ B活性程度相對於第一生物樣本有所降低指示有效患者腫瘤反應之可能性。

在一個實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中監測患者與藥物治療方案之順應性的方法，其包含：

- (i)自患者獲得生物樣本；
- (ii)量測生物樣本中之NF- κ B活性程度；及
- (iii)將生物樣本中之NF- κ B活性程度與未經處理之對照樣本相比較；

其中生物樣本中之NF- κ B活性程度相對於對照有所降低指示患者與藥物治療方案之順應性。

在一個實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤為彌漫性大B細胞淋巴瘤。

在另一實施例中，藉由酵素結合免疫吸附分析法來量測NF- κ B活性程度。

在一個實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對治療之反應的方法，其包含：

- (i)自患者獲得生物樣本；
- (ii)培養來自生物樣本之細胞；
- (iii)自培養細胞純化RNA；及
- (iv)鑑別相對於非霍奇金氏淋巴瘤之對照未活化B細胞表型，與非霍奇金氏淋巴瘤之活化B細胞表型相關之基因表現增加；

其中與非霍奇金氏淋巴瘤之活化B細胞表型相關之基因的表現增加指示對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之有效患者腫瘤反應的可能性。

在一個實施例中，表現增加為增加約1.5倍、2.0倍、3

倍、5倍或5倍以上。

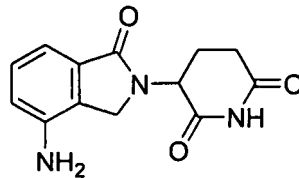
在一個實施例中，與活化B細胞表型相關之基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。

在一個實施例中，藉由定量即時PCR來鑑別與非霍奇金氏淋巴瘤之活化B細胞表型相關之基因的表現。

本文亦提供一種治療或管理非霍奇金氏淋巴瘤之方法，其包含：

(i) 鑑別患有對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者；及

(ii) 投與患者治療有效量之具有以下結構之3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮，



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

在一個實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤為彌漫性大B細胞淋巴瘤。

在另一實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤具有活化B細胞表型。

在另一實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤之特徵在於在RIVA、U2932、TMD8或OCI-Ly10細胞株中過度表現之一或多種生物標記的表現。

在一個實施例中，鑑別患有對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮治療敏感之淋巴瘤的患者包含表徵患者之淋巴瘤表型。

在一個實施例中，淋巴瘤表型經表徵為活化B細胞亞型。

在一個實施例中，淋巴瘤表型經表徵為彌漫性大B細胞淋巴瘤之活化B細胞亞型。

在某些實施例中，鑑別淋巴瘤表型包含自患有淋巴瘤之患者獲得生物樣本。在一個實施例中，生物樣本為細胞培養物或組織樣本。在一個實施例中，生物樣本為腫瘤細胞樣本。在另一實施例中，生物樣本為淋巴結生檢、骨髓生檢或周邊血液腫瘤細胞樣本。在一個實施例中，生物樣本為血液樣本。

在一個實施例中，鑑別患有對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者包含鑑別與活化B細胞表型相關之基因。在一個實施例中，與活化B細胞表型相關之基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。

在一個實施例中，鑑別患有對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者包含量測患者之NF- κ B活性程度。在另一實施例中，量測患者之NF- κ B活性程度包含量測獲自患者之腫瘤細胞中之基線NF- κ B活性程度。

在另一實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤之特徵在於以下一或多項：

(i)活化B細胞亞型細胞存活所需之造血特異性Ets家族轉錄因子過度表現；

(ii)組成性IRF4/MUM1表現高於GCB亞型細胞；

(iii)由第3對染色體三體症(trisomy 3)上調之組成性FOXP1表現較高；

(iv)組成性Blimp1(亦即PRDM1)表現較高；及

(v)組成性CARD11基因表現較高；及

(vi)NF- κ B活性程度相對於未活化B細胞亞型DLBCL細胞有所提高。

可與本文所提供之預後因子並行使用之其他預後因子為疾病(腫瘤)負荷、絕對淋巴細胞計數(ALC)、自淋巴瘤之最後利妥昔單抗療法以來之時間或上述所有之預後因子。

本文亦提供適用於預測有效NHL治療之可能性或監測3-(4-氨基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮治療之有效性的套組。該套組包含固體支撐物，及偵測生物樣本中生物標記表現之構件。此種套組可採用例如量桿、膜、晶片、盤、測試條、過濾器、微球、載片、多孔板或光纖。套組之固體支撐物可為例如塑膠、矽、金屬、樹脂、玻璃、膜、粒子、沈澱物、凝膠、聚合物、薄片、球體、多醣、毛細管、膜、板或載片。生物樣本可為例如細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、腸胃組織、器官、胞器、生物流體、血液樣本、尿液樣本或皮膚樣本。生物

樣本可為例如淋巴結生檢、骨髓生檢或周邊血液腫瘤細胞樣本。

在一個實施例中，套組包含固體支撐物；接觸該支撐物之核酸，其中該等核酸與與NHL中之活化B細胞表型相關之基因的mRNA之至少20、50、100、200、350個或350個以上之鹼基互補；及偵測生物樣本中mRNA表現之構件。在一個實施例中，與活化B細胞表型相關之基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。

在一個實施例中，提供一種適用於預測有效NHL治療之可能性或監測3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之有效性的套組。該套組包含固體支撐物，及偵測生物樣本中NF- κ B表現之構件。在一個實施例中，生物樣本為細胞培養物或組織樣本。在一個實施例中，生物樣本為腫瘤細胞樣本。在另一實施例中，生物樣本為淋巴結生檢、骨髓生檢或周邊血液腫瘤細胞樣本。在一個實施例中，生物樣本為血液樣本。在一個實施例中，NHL為DLBCL。

在某些實施例中，本文所提供之套組採用藉由定量即時PCR(QT-PCR)、微陣列、流動式細胞測量術或免疫螢光來偵測生物標記表現之構件。在其他實施例中，藉由基於ELISA之方法或此項技術中已知之其他類似方法來量測生物標記之表現。

其他mRNA及蛋白質表現技術可與本文所提供之方法及

套組聯合利用，例如cDNA雜交及細胞量測術珠粒陣列法(cytometric bead array method)。

在一個實施例中，本文提供一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之反應的套組，其包含：

(i)固體支撐物；及

(ii)偵測生物樣本中非霍奇金氏淋巴瘤之活化B細胞表型之生物標記之表現的構件。

在一個實施例中，生物標記為NF- κ B。

在一個實施例中，生物標記為與活化B細胞表型相關之基因且係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。

在本發明之特定方法中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮與習知用於治療、預防或管理癌症之療法組合投與。該等習知療法之實例包括(但不限於)手術、化學療法、放射線療法、激素療法、生物療法及免疫療法。

本文亦提供醫藥組合物、單次單位劑型、給藥方案及套組，其包含3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體、籠形物或前藥，及第二或另一活性劑。第二活性劑包括藥物之特定組合或「混合物」。

在一些實施例中，本文所提供之治療、預防及/或管理淋巴瘤之方法可用於對標準治療不起反應之患者。在一個

實施例中，淋巴瘤對於習知療法而言為復發、難治或具抗性的。

在其他實施例中，本文所提供之治療、預防及/或管理淋巴瘤之方法可用於治療未處理患者(naive patient)，亦即尚未接受治療之患者。

在一些實施例中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物與治療有效量之一或多種其他活性劑組合或交替投與。在一個實施例中，另一活性劑係選自由以下組成之群：烷基化劑、腺苷類似物、糖皮質素、激酶抑制劑、SYK抑制劑、PDE3抑制劑、PDE7抑制劑、小紅莓(doxorubicin)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、長春新鹼(vincristine)、苯達莫司汀(bendamustine)、弗斯可林(forskolin)、利妥昔單抗或其組合。

在一個實施例中，另一活性劑為利妥昔單抗。

在一個實施例中，糖皮質素為氫皮質酮(hydrocortisone)或地塞米松(dexamethasone)。

在一個實施例中，以每日約5 mg至約50 mg之量投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

在一個實施例中，以每日約5 mg至約25 mg之量投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

在另一實施例中，以每日約5、10、15、25、30或50 mg之量投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

在另一實施例中，每日投與10 mg或25 mg之3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

在一個實施例中，每日投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮兩次。

在一個實施例中，經口投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

在一個實施例中，以膠囊或錠劑形式投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

在一個實施例中，在28天週期中，投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮持續21日，接著停藥7天。

本文亦提供可用於本文所揭示之方法中的醫藥組合物(例如單次單位劑型)。特定醫藥組合物包含3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，及第二活性劑。

定義

如本文所用且除非另有規定，否則術語「治療」係指在患者罹患指定癌症時所採取的降低癌症嚴重度、或延遲或減緩癌症進展之行動。

關於化合物治療所提及之術語「敏感性」及「敏感」為相對術語，其係指化合物減輕或降低所治療之腫瘤或疾病之進展的有效性程度。舉例而言，關於與化合物關聯治療細胞或腫瘤所用之術語「敏感性增加」係指腫瘤治療之有效性增加至少5%或5%以上。

如本文所用且除非另有規定，否則術語化合物之「治療有效量」為足以在治療或管理癌症方面提供治療效益，或延遲或最小化一或多種與癌症存在相關之症狀的量。化合物之治療有效量意謂單獨或與其他療法組合之治療劑在治療或管理癌症方面提供治療效益之量。術語「治療有效量」可涵蓋改良總體療法、減少或避免癌症症狀或病因、或增強另一治療劑之治療功效的量。

如本文所用之「有效患者腫瘤反應」係指對患者之任何治療效益增加。「有效患者腫瘤反應」可為例如腫瘤進展速率降低5%、10%、25%、50%或100%。「有效患者腫瘤反應」可為例如癌症之身體症狀減少5%、10%、25%、50%或100%。「有效患者腫瘤反應」亦可為例如患者反應提高5%、10%、25%、50%、100%、200%或200%以上，如任何適合方式(諸如基因表現、細胞計數、檢定結果等)所量測。

術語「可能性」一般係指事件發生機率之增加。關於患者腫瘤反應之有效性所用之術語「可能性」一般涵蓋腫瘤進展或腫瘤細胞生長之速率將降低的機率增加。關於患者腫瘤反應之有效性所用之術語「可能性」亦可一般意謂諸如mRNA或蛋白質表現之指標增加，其可證實治療腫瘤之進展增大。

術語「預測」一般意謂預先判定或告知。舉例而言，當用於「預測」癌症治療之有效性時，術語「預測」可意謂可在最初、在治療已開始之前或在治療階段已實質上有進

展之前判定癌症治療結果之可能性。

如本文所用之術語「監測」一般係指監視、監督、調控、監察、追蹤或監控活性。舉例而言，術語「監測化合物之有效性」係指追蹤在患者或腫瘤細胞培養物中治療癌症之有效性。類似地，「監測」當個別地或在臨床試驗中與患者順應性關聯使用時，係指追蹤或證實患者實際上正在服用所開立之測試中之免疫調節化合物。監測可例如藉由跟蹤mRNA或蛋白質生物標記之表現來進行。

癌症或癌症相關疾病之改良的特徵可為完全或部分反應。「完全反應」係指在校正任何先前異常放射攝影學研究、骨髓及腦脊髓液(CSF)或異常單株蛋白質量測之情況下不存在臨床上可偵測之疾病。「部分反應」係指在不存在新病變之情況下所有可量測之腫瘤負荷(亦即，個體體內所存在之惡性細胞數，或腫瘤塊之實測體積或異常單株蛋白質之量)降低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。術語「治療」涵蓋完全反應與部分反應。

如本文所用之「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖(惡性或良性)，及所有癌前及癌性細胞及組織。如本文所用之「贅生性」係指導致異常組織生長之任何形式的調控異常或不受調控之細胞生長(惡性或良性)。因此，「贅生性細胞」包括具有調控異常或不受調控之細胞生長的惡性及良性細胞。

術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中通常特

徵在於不受調控之細胞生長的生理病狀。癌症之實例包括(但不限於)血源性腫瘤(例如多發性骨髓瘤、淋巴瘤及白血病)及實體腫瘤。

術語「難治或抗性」係指患者甚至在強化治療之後仍在其淋巴系統、血液及/或血液形成組織(例如骨髓)中具有殘餘癌細胞(例如白血病或淋巴瘤細胞)之情況。

如本文所用之可在本文中互換使用之術語「多肽」與「蛋白質」係指連續陣列中三個或三個以上經肽鍵連接之胺基酸的胺基酸聚合物。術語「多肽」包括蛋白質、蛋白質片段、蛋白質類似物、寡肽及其類似物。如本文所用之術語多肽亦可指肽。構成多肽之胺基酸可為源自天然之胺基酸，或可為合成胺基酸。多肽可自生物樣本純化得到。

術語「抗體」在本文中以最寬泛之含義使用，且涵蓋完全組裝抗體、保持特異性結合於抗原之能力的抗體片段(例如 Fab、F(ab')₂、Fv 及其他片段)、單鏈抗體、微型雙功能抗體(diabody)、抗體嵌合體、雜交抗體、雙特異性抗體、人類化抗體及其類似物。術語「抗體」涵蓋多株抗體與單株抗體。

如本文所用之術語「表現」係指自基因轉錄得到與基因之兩個核酸股之一的區域至少部分互補之 RNA 核酸分子。如本文所用之術語「表現」亦指自 RNA 分子轉譯得到蛋白質、多肽或其部分。

「上調」之 mRNA 一般在既定治療或病狀時增加。「下調」之 mRNA 一般係指對既定治療或病狀作出反應，

mRNA之表現量降低。在一些情況下，mRNA含量在既定治療或病狀時可保持不變。

當用免疫調節化合物處理時，如與未經處理之對照相比，來自患者樣本之mRNA可「上調」。此上調可為例如比較性對照mRNA含量之約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、90%、100%、200%、300%、500%、1,000%、5,000%或5,000%以上之增加。

或者，mRNA可對投與某些免疫調節化合物或其他藥劑作出反應而「下調」或以較低量表現。下調之mRNA可例如以比較性對照mRNA含量之約99%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、1%或1%以下之含量存在。

類似地，當用免疫調節化合物處理時，如與未經處理之對照相比，來自患者樣本之多肽或蛋白質生物標記之含量可增加。此增加可為比較性對照蛋白質含量之約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、90%、100%、200%、300%、500%、1,000%、5,000%或5,000%以上。

或者，蛋白質生物標記之含量可對投與某些免疫調節化合物或其他藥劑作出反應而降低。此降低可例如以比較性對照蛋白質含量之約99%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、1%或1%以下之含量存在。

如本文所用之術語「測定」、「量測」、「評定」、「評估」

及「檢定」一般係指任何形式之量測，且包括判定元素是否存在。此等術語包括定量測定及/或定性測定。評估可相對或絕對的。「評估...之存在」可包括測定所存在之某物之量，以及判定其存在或不存在。

術語「核酸」及「聚核苷酸」在本文中可互換使用來描述由以下構成之任何長度之聚合物：核苷酸，例如去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸；或合成產生之化合物，其可與天然存在之核酸以類似於兩種天然存在之核酸的序列特異性方式雜交，例如可參與沃森-克里克(Watson-Crick)鹼基配對相互作用。如本文在聚核苷酸序列之情形中所用之術語「鹼基」與「核苷酸」(亦即聚核苷酸之單體次單元)同義。術語「核苷」及「核苷酸」欲包括不僅含有已知嘌呤及嘧啶鹼基，而且含有已經修飾之其他雜環鹼基的彼等部分。該等修飾包括甲基化嘌呤或嘧啶、醯化嘌呤或嘧啶、烷基化核糖或其他雜環。另外，術語「核苷」及「核苷酸」包括不僅含有習知核糖及去氧核糖，而且亦含有其他糖之彼等部分。經修飾之核苷或核苷酸亦包括對糖部分之修飾，例如其中一或多個羥基經鹵素原子或脂族基團置換，或官能化為醚、胺或其類似物。「類似物」係指具有在文獻中公認為具有類似結構之模擬物、衍生物或其他類似術語之結構特徵的分子，且包括例如併有非天然核苷酸、核苷酸模擬物(諸如2'-修飾之核苷)、肽核酸、寡聚核苷酸、核苷酸之聚核苷酸，及具有諸如保護基或連接部分之經添加之取代基的任何聚核苷酸。

術語「互補」係指聚核苷酸之間基於聚核苷酸序列的特定異性結合。如本文所用，若在雜交檢定中在嚴格條件下第一聚核苷酸與第二聚核苷酸彼此結合，例如若其在雜交檢定中產生既定或可偵測程度之信號，則第一聚核苷酸與第二聚核苷酸互補。若聚核苷酸部分遵守習知鹼基配對規則，例如A與T(或U)配對且G與C配對，則該等聚核苷酸部分彼此互補，不過可能存在錯配、插入或缺失序列之小區域(例如少於約3個鹼基)。

在兩種核酸序列之情形中，「序列一致性」或「一致性」係指當兩種序列進行比對以在指定比較窗上達成最大對應時相同且可考慮到添加、缺失及取代之殘基。

在聚核苷酸之情形中，呈各種文法形式之術語「實質上一致」或「同源」一般意謂聚核苷酸包含與參考序列相比，具有所要一致性，例如至少60%一致性、較佳至少70%序列一致性、更佳至少80%、更佳至少90%且甚至更佳至少95%之序列。核苷酸序列實質上一致之另一指示為兩種分子在嚴格條件下是否彼此雜交。

術語「分離」及「純化」係指分離物質(諸如mRNA或蛋白質)使得物質包含該物質所處之樣本的實質性部分，亦即多於通常以天然或非分離狀態所見之該物質。樣本之實質性部分通常構成該樣本之例如大於1%、大於2%、大於5%、大於10%、大於20%、大於50%或50%以上，通常至多約90%-100%。舉例而言，分離之mRNA的樣本通常可包含至少約1%之總mRNA。純化聚核苷酸之技術在此項技術

中為熟知的，且包括例如凝膠電泳、離子交換層析、親和層析、流式分選(flow sorting)及根據密度之沈降。

如本文所用之術語「樣本」係指物質或物質混合物，其通常(但不一定)呈含有一或多種相關組分之流體形式。

如本文所用之「生物樣本」係指獲自生物個體之樣本，包括活體內或就地獲得、取得或收集之源於生物組織或流體之樣本。生物樣本亦包括來自含有癌前或癌細胞或組織之生物個體之區域的樣本。該等樣本可為(但不限於)自哺乳動物分離之器官、組織、部分及細胞。例示性生物樣本包括(但不限於)細胞溶解物、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、腸胃組織、器官、胞器、生物流體、血液樣本、尿液樣本、皮膚樣本及其類似物。較佳生物樣本包括(但不限於)全血、部分純化血液、PBMC、組織生檢及其類似物。

如本文所用之術語「捕捉劑」係指經由足以使藥劑自均質混合物結合及濃縮 mRNA 或蛋白質之相互作用來結合 mRNA 或蛋白質的藥劑。

如本文所用之術語「探針」係指指向特異性標靶 mRNA 生物標記序列之捕捉劑。因此，探針組之各探針具有各別標靶 mRNA 生物標記。探針/標靶 mRNA 雙鏈體(duplex)為藉由使探針與其標靶 mRNA 生物標記雜交而形成之結構。

術語「核酸」或「寡核苷酸探針」係指能夠經一或多種類型之化學鍵，通常經互補鹼基配對，通常經氫鍵形成而結合於具有互補序列之標靶核酸(諸如本文所提供之 mRNA

生物標記)的核酸。如本文所用之探針可包括天然鹼基(例如 A、G、C 或 T)或經修飾之鹼基(7-去氮雜鳥苷(7-deazaguanosine)、肌苷等)。另外，探針中之鹼基可由除磷酸二酯鍵以外之鍵接合，只要該鍵不會干擾雜交即可。熟習此項技術者應瞭解，視雜交條件之嚴格度而定，探針可結合缺乏與探針序列之完全互補性的標靶序列。探針較佳經例如發色團、發光團、色原體之同位素直接標記，或經生物素間接標記，該生物素隨後可結合於抗生蛋白鏈菌素複合物。藉由檢定探針之存在或不存在，吾人可偵測相關標靶 mRNA 生物標記之存在或不存在。

術語「嚴格檢定條件」係指如下條件：對產生具有足夠互補性之核酸結合對(例如探針與標靶 mRNA)而言相容以在檢定中提供所要程度之特異性，同時一般對在具有不足互補性之結合成員之間形成結合對而言不相容以提供所要特異性。術語嚴格檢定條件一般係指雜交與洗滌條件之組合。

關於核酸之「標記物」或「可偵測部分」係指如下組合物：其與核酸連接時促使該核酸可例如藉由光譜、光化學、生物化學、免疫化學或化學方式偵測。例示性標記物包括(但不限於)放射性同位素、磁性珠粒、金屬珠粒、膠狀粒子、螢光染料、酶、生物素、地高辛(digoxigenin)、半抗原及其類似物。「經標記之核酸或寡核苷酸探針」一般如下：其經連接子或化學鍵共價結合於標記或經離子鍵、凡得瓦爾力(van der Waals force)、靜電吸引、疏水性

相互作用或氫鍵非共價結合於標記，使得可藉由偵測結合於核酸或探針之標記的存在來偵測該核酸或探針之存在。

如本文所用之術語「聚合酶鏈反應」或「PCR」一般係指如下程序：其中如例如Mullis之美國專利第4,683,195號中所述來擴增少量核酸、RNA及/或DNA。一般而言，需要獲得相關區域之末端或之外的序列資訊，使得可設計寡核苷酸引子；此等引子之序列將與待擴增之模板之相對股一致或類似。兩種引子之5'端核苷酸可與擴增物質之末端相符。PCR可用於擴增特異性RNA序列、來自總基因組DNA之特異性DNA序列，及自總細胞RNA、噬菌體或質體序列轉錄之cDNA，等。一般參看Mullis等人，Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 51: 263 (1987); Erlich編，PCR Technology, (Stockton Press, NY, 1989)。

本文中關於PCR方法所用之術語「循環數」或「CT」係指螢光量通過既定設定臨限量之PCR循環數。CT量測可用於例如近似計算原始樣本中mRNA之含量。就「dCT」或「CT差」評分而言，此時將一種核酸之CT自另一核酸之CT扣除，常常利用CT量測。

如本文所用且除非另有指示，否則術語「光學純」意謂包含化合物之一種光學異構體且實質上不含彼化合物之其他異構體的組合物。舉例而言，具有一個對掌性中心之化合物的光學純組合物將實質上不含該化合物之相對對映異構體。具有兩個對掌性中心之化合物的光學純組合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型光學純化合

物包含大於約80重量%之一種化合物對映異構體及小於約20重量%之其他化合物對映異構體、更佳大於約90重量%之一種化合物對映異構體及小於約10重量%之其他化合物對映異構體、甚至更佳大於約95重量%之一種化合物對映異構體及小於約5重量%之其他化合物對映異構體、更佳大於約97重量%之一種化合物對映異構體及小於約3重量%之其他化合物對映異構體，及最佳大於約99重量%之一種化合物對映異構體及小於約1重量%之其他化合物對映異構體。

如本文所用且除非另有指示，否則術語「醫藥學上可接受之鹽」涵蓋該術語所指之化合物的無毒酸加成鹽及鹼加成鹽。可接受之無毒酸加成鹽包括衍生自此項技術中已知之有機及無機酸或鹼之鹽，該等酸包括例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、甲烷磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、丁二酸、檸檬酸、蘋果酸、順丁烯二酸、山梨酸、烏頭酸 (aconitic acid)、水楊酸、鄰苯二甲酸、恩貝酸 (embolic acid)、庚酸及其類似物。

性質上呈酸性之化合物能夠與各種醫藥學上可接受之鹼形成鹽。可用於製備該等酸性化合物之醫藥學上可接受之鹼加成鹽的鹼為形成無毒鹼加成鹽 (亦即，含有藥理學上可接受之陽離子之鹽) 之鹼，該等鹽為諸如 (但不限於) 鹼金屬或鹼土金屬鹽且尤其為鈣、鎂、鈉或鉀鹽。適合之有機鹼包括 (但不限於) N,N-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因 (chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺

(meglumaine)(N- 甲 基 葡 萄 糖 胺)、 離 胺 酸 及 普 魯 卡 因 (procaine)。

如本文所用且除非另有指示，否則術語「溶劑合物」意謂本文所提供之化合物或其鹽，其另外包括化學計量或非化學計量之由非共價分子間力結合之溶劑。當溶劑為水時，溶劑合物為水合物。

如本文所用且除非另有指示，否則術語「立體異構性純」意謂包含化合物之一種立體異構體且實質上不含該化合物之其他立體異構體的組合物。舉例而言，具有一個對掌性中心之化合物的立體異構性純組合物將實質上不含該化合物之相對對映異構體。具有兩個對掌性中心之化合物的立體異構性純組合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構性純化合物包含大於約80重量%之一種化合物立體異構體及小於約20重量%之其他化合物立體異構體、更佳大於約90重量%之一種化合物立體異構體及小於約10重量%之其他化合物立體異構體、甚至更佳大於約95重量%之一種化合物立體異構體及小於約5重量%之其他化合物立體異構體，及最佳大於約97重量%之一種化合物立體異構體及小於約3重量%之其他化合物立體異構體。如本文所用且除非另有指示，否則術語「立體異構性增濃」意謂包含大於約60重量%之一種化合物立體異構體、較佳大於約70重量%、更佳大於約80重量%之一種化合物立體異構體的組合物。如本文所用且除非另有指示，否則術語「對映異構性純」意謂具有一個對掌性中心之化

合物的立體異構性純組合物。類似地，術語「立體異構性增濃」意謂具有一個對掌性中心之化合物的立體異構性增濃組合物。

應注意，若所描繪之結構與彼結構所提供之名稱之間存在矛盾，則以所描繪之結構為準。另外，若結構或結構之一部分的立體化學未以例如粗體或虛線表示，則將該結構或該結構之一部分解釋為涵蓋其所有立體異構體。

除非另有指示，否則本文所提供之實施例的實踐將採用分子生物學、微生物學及免疫學之習知技術，該等技術在熟習此項技術者之技能範圍內。該等技術在文獻中充分說明。供會診用之尤其適合之文本的實例包括以下：
Sambrook等人，(1989) *Molecular Cloning; A Laboratory Manual* (第2版)；D.N Glover編，(1985) *DNA Cloning*，第I卷及第II卷；M.J. Gait編，(1984) *Oligonucleotide Synthesis*；B.D. Hames及S.J. Higgins編，(1984) *Nucleic Acid Hybridization*；B.D. Hames及S.J. Higgins編，(1984) *Transcription and Translation*；R.I. Freshney編，(1986) *Animal Cell Culture; Immobilized Cells and Enzymes* (IRL Press, 1986)；*Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology* (Academic Press, London)；Scopes (1987) *Protein Purification: Principles and Practice* (第2版；Springer Verlag, N.Y.)；及D.M. Weir及C. C. Blackwell編，(1986) *Handbook of Experimental Immunology*，第I-IV卷。

生物標記

本文提供關於利用 mRNA 或蛋白質作為生物標記來確定癌症療法之有效性的方法。mRNA 或蛋白質含量可用於判定特定藥劑是否可能成功治療特定類型之癌症，例如非霍奇金氏淋巴瘤。

生物標記 (biological marker/biomarker) 為其偵測指示特定生物狀態 (諸如癌症存在) 之物質。在一些實施例中，可個別測定生物標記，或可同時量測若干生物標記。

在一些實施例中，「生物標記」指示可能與疾病風險或進展相關或與疾病對既定治療之易感性相關的 mRNA 表現量之變化。在一些實施例中，生物標記為核酸，諸如 mRNA 或 cDNA。

在其他實施例中，「生物標記」指示可能與疾病風險、疾病對治療之易感性或疾病進展相關聯的多肽或蛋白質表現量之變化。在一些實施例中，生物標記可為多肽或蛋白質或其片段。特定蛋白質之相對含量可由此項技術中已知之方法來測定。舉例而言，可利用基於抗體之方法，諸如免疫墨點法、酵素結合免疫吸附分析法 (ELISA) 或其他方法。

第二活性劑

在本文所提供之方法及組合物中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮可與其他藥理學上具活性之化合物 (「第二活性劑」) 組合。咸信，某些組合在特定類型之癌症治療中協同起作用。第二活性劑可為大分

子(例如蛋白質)或小分子(例如合成無機分子、有機金屬分子或有機分子)。

大分子活性劑之實例包括(但不限於)造血生長因子、細胞因子及單株抗體與多株抗體。典型大分子活性劑為生物分子，諸如天然存在或人工製造之蛋白質。尤其適用於本發明之蛋白質包括活體外或活體內刺激造血前驅細胞及免疫活性造血細胞之存活及/或增殖的蛋白質。其他蛋白質在活體外或活體內刺激細胞中定型紅血球系祖細胞(committed erythroid progenitor)之分裂及分化。特定蛋白質包括(但不限於)：介白素，諸如IL-2(包括重組IL-II(「rIL2」)及絲雀痘病毒IL-2(canarypox IL-2))、IL-10、IL-12及IL-18；干擾素，諸如干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 α -n3、干擾素 β -I a及干擾素 γ -I b；GM-CSF及GM-CSF；及EPO。

可用於本文所提供之方法及組合物中之特定蛋白質包括(但不限於)：非格司亭(filgrastim)，其以商標名Neupogen®(Amgen, Thousand Oaks, CA)在美國出售；沙格司亭(sargramostim)，其以商標名Leukine®(Immunex, Seattle, WA)在美國出售；及重組EPO，其以商標名Epogen®(Amgen, Thousand Oaks, CA)在美國出售。

重組及突變形式之GM-CSF可如美國專利第5,391,485號、第5,393,870號及第5,229,496號中所述來製備；所有該等專利皆以引用的方式併入本文中。重組及突變形式之G-CSF可如美國專利第4,810,643號、第4,999,291號、第

5,528,823號及第5,580,755號中所述來製備；所有該等專利皆以引用的方式併入本文中。

可與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮組合使用之抗體包括單株抗體及多株抗體。抗體之實例包括(但不限於)曲妥珠單抗(trastuzumab, Herceptin[®])、利妥昔單抗(Rituxan[®])、貝伐單抗(bevacizumab, Avastin[™])、帕妥珠單抗(pertuzumab, Omnitarg[™])、托西莫單抗(tositumomab, Bexxar[®])、依決洛單抗(edrecolomab, Panorex[®])及G250。本發明化合物亦可與抗TNF- α 抗體組合或組合使用。

大分子活性劑可以抗癌疫苗形式投與。舉例而言，分泌或促使分泌諸如IL-2、G-CSF及GM-CSF之細胞因子的疫苗可用於本文所提供之方法、醫藥組合物及套組中。參看例如Emens, L.A.等人, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001)。

小分子第二活性劑亦可與如本文所提供之3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮組合使用。小分子第二活性劑之實例包括(但不限於)抗癌劑、抗生素、免疫抑制劑及類固醇。

抗癌劑之實例包括(但不限於)：阿西維辛(acicivcin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蔥醌

(ametantrone acetate) ; 安吖啶 (amsacrine) ; 阿那曲唑 (anastrozole) ; 胺苜黴素 (anthramycin) ; 天冬醯胺酶 (asparaginase) ; 曲林菌素 (asperlin) ; 阿紫胞苷 (azacitidine) ; 阿紫替派 (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) ; 比折來新 (bizelesin) ; 硫酸博萊黴素 (bleomycin sulfate) ; 布喹那鈉 (brequinar sodium) ; 溴匹立明 (bropirimine) ; 白消安 (busulfan) ; 放線菌素 C (cactinomycin) ; 卡普甯酮 (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) ; 卡折來新 (carzelesin) ; 西地芬戈 (cedefingol) ; 塞內昔布 (celecoxib) (COX-2 抑制劑) ; 氣芥苯丁酸 ; 西羅黴素 (cirolemycin) ; 順鉑 (cisplatin) ; 克拉屈濱 (cladribine) ; 甲磺酸克里斯奈托 (crisnatol mesylate) ; 環磷醯胺 (cyclophosphamide) ; 阿糖胞苷 (cytarabine) ; 達卡巴嗪 (dacarbazine) ; 更生黴素 (dactinomycin) ; 鹽酸道諾黴素 (daunorubicin hydrochloride) ; 地西他濱 (decitabine) ; 右奧馬鉑 (dexormaplatin) ; 地紫胍寧 (dezaguanine) ; 甲磺酸地紫胍寧 (dezaguanine mesylate) ; 地吖醌 (diaziquone) ; 多烯紫杉醇 (docetaxel) ; 小紅莓 ; 鹽酸小紅莓 (doxorubicin hydrochloride) ; 屈洛昔芬 (droloxifene) ; 檸檬酸屈洛昔芬

(droloxifene citrate) ; 丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate) ; 達佐黴素 (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 (estramustine phosphate sodium) ; 依他硝唑 (etanidazole) ; 依託泊苷 (etoposide) ; 磷酸依託泊苷 (etoposide phosphate) ; 埃托寧 (etoprine) ; 鹽酸法屈唑 (fadrozole hydrochloride) ; 法紫拉濱 (fazarabine) ; 芬維A胺 (fenretinide) ; 氟尿苷 (floxuridine) ; 磷酸氟達拉濱 (fludarabine phosphate) ; 氟尿嘧啶 (fluorouracil) ; 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 (gemcitabine hydrochloride) ; 羥基脲 (hydroxyurea) ; 鹽酸伊達比星 (idarubicin hydrochloride) ; 異環磷醯胺 (ifosfamide) ; 伊莫福新 (ilmofosine) ; 異丙鉑 (iproplatin) ; 伊立替康 (irinotecan) ; 鹽酸伊立替康 (irinotecan hydrochloride) ; 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)；鹽酸二氯甲基二乙胺(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖(melphalan)；美諾立爾(menogaril)；巯基嘌呤(mercaptopurine)；甲胺喋呤(methotrexate)；甲胺喋呤鈉(methotrexate sodium)；蔓托寧(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(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)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸甲基苳肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素(puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；

辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑菌素(streptonigrin)；鏈脲黴素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；紫杉德(taxotere)；喃氟啉(tegafur)；鹽酸替洛蔥醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊甙(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；辜內酯(testolactone)；硫咪嘧啉(thiamiprine)；硫鳥嘧啉(thioguanine)；噻替派(thiotepa)；噻唑呋啉(tiazofurin)；替拉紫明(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(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛(vindesine sulfate)；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

(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；及鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

其他抗癌藥包括(但不限於)：20-表-1,25-二羥基維生素D3；5-乙炔尿嘧啶(5-ethynyluracil)；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星(aclarubicin)；醯基富烯(acylfulvene)；阿的培諾(adecyphenol)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；胺磷汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；前列腺癌抗雄激素；抗雌激素；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調控劑；無嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸去胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1(axinastatin 1)；阿新司坦汀2；阿新司坦汀3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫托新(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；巴卡亭(baccatin)III衍生物；班蘭諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫吡吩(benzochlorin)；苯甲醯基星形孢菌素

(benzoylstauosporine) ; β 內醯胺衍生物 ; β -阿立辛(beta-alethine) ; β 可來黴素B(betaclamycin B) ; 樺木酸(betulinic acid) ; bFGF抑制劑 ; 比卡魯胺(bicalutamide) ; 比生群(bisantrene) ; 雙氮丙啶基精胺(bisaziridinylspermine) ; 雙奈法德(bisnafide) ; 比曲群A(bistratene A) ; 比折來新 ; 比銳來特(breflate) ; 溴匹立明(bropirimine) ; 布度鈦(budotitane) ; 丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine sulfoximine) ; 卡泊三醇(calcipotriol) ; 鈣磷酸蛋白C(calphostin C) ; 喜樹鹼衍生物 ; 卡培他濱(capecitabine) ; 甲醯胺-胺基-三唑 ; 羧基醯胺基三唑 ; CaRest M3 ; CARN 700 ; 軟骨源性抑制劑 ; 卡折來新 ; 酪蛋白激酶抑制劑(ICOS) ; 栗樹精胺(castanospermine) ; 殺菌肽B(cecropin B) ; 西曲瑞克(cetrorelix) ; 二氫卟吩(chlorins) ; 氯喹啉磺醯胺 ; 西卡前列素(cicaprost) ; 順式卟啉(cis-porphyrin) ; 克拉屈濱 ; 氯米芬類似物(clomifene analogues) ; 克黴唑(clotrimazole) ; 克立黴素A(collismycin A) ; 克立黴素B ; 康柏斯達汀A4(combretastatin A4) ; 康柏斯達汀類似物 ; 康納京尼(conagenin) ; 卡那貝西汀816(crambescidin 816) ; 克立那托(crisnatol) ; 念珠藻環肽8(cryptophycin 8) ; 念珠藻環肽A衍生物 ; 卡拉新A(curacin A) ; 環戊蒽醌(cyclopentantraquinone) ; 環普蘭姆(cycloplata) ; 環孢靈A(cyclosporin A) ; 西匹黴素(cypemycin) ; 十八烷基磷酸阿糖胞苷(cytarabine ocfosfate) ; 溶細胞因子(cytolytic factor) ; 細胞抑素(cytostatin) ; 達昔單抗(dacliximab) ; 地

西他濱；去氫膜海鞘素B(dehydrodidemnin B)；地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醯(diaziquone)；膜海鞘素B(didemnin B)；地多西(didox)；二乙基降精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞苷；9-二氫紫杉醇；二噁黴素(dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多烯紫杉醇；多可沙諾(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；小紅莓；屈洛昔芬；屈大麻酚(dronabinol)；多卡米辛SA(duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitefur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌莫司汀類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；法屈唑(fadrozole)；法絮拉濱；芬維A胺；非格司亭；非那雄安(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；夫來折司汀(flezelastine)；夫斯特隆(fluasterone)；氟達拉濱；鹽酸氟道諾黴素(fluorodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；德吡啉釷(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎳；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑(gelatinase inhibitor)；吉西他濱；麩胱甘肽抑制劑；和普蘇姆(hepsulfam)；神經調節蛋白-1(heregulin)；

六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；伊馬替尼(imatinib) (例如 Gleevec[®])、咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激肽；類胰島素生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苜瓜(iobenguane)；碘多柔比星(iododoxorubicin)；4-甘薯醇(ipomeanol, 4-)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苜瓜唑(isobengazole)；異質哈立康定B(isohomohalicondrin)；伊他司瓊(itasetron)；傑斯普拉克立德(jasplakinolide)；卡哈拉立得F(kahalalide F)；三乙酸層狀素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；白血球 α 干擾素；亮丙立德+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；直鏈多元胺類似物；親脂性二醣肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺7(lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氣尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卞淋鑷(lutetium texaphyrin)；立索茶鹼(lysofylline)；溶解肽(lytic peptide)；美坦新(maitansine)；麥洛坦汀A(mannostatin A)；馬立馬斯他(marimastat)；馬

索羅酚(masoprocol)；馬司非(maspin)；基質溶素抑制劑(matrilysin inhibitors)；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；甲硫胺酸酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；美服培酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；丙脘脞(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；刺尾魚毒素纖維母細胞生長因子-沙泊寧(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；艾比特思(Erbitux)、人絨毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin)；單磷醯基脂質A+分枝桿菌細胞壁sk(monophosphoryl lipid A+myobacterium cell wall sk)；莫哌達醇(mopidamol)；芥菜抗癌劑(mustard anticancer agent)；美卡普羅B(mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁提取物；美瑞泡仁(myriaporone)；N-乙酰地那林(N-acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+戊唑星(pentazocine)；納普維(napavin)；萘特非(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)；麗沙黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；里控林(nitrullyn)；奧利默森(oblimersen, Genasense®)；O⁶-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧

克恩(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧拉新(oracin)；口服細胞因子誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧賽力鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(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；帕諾明(palauamine)；軟脂醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人參三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉貝新(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶；皮地新(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他汀(pentostatin)；噴唑(pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇子醇(perillyl alcohol)；吩嗪黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯；磷酸酶抑制劑；皮西板尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普來司汀A(placetin A)；普來司汀B；血纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑；鉑複合物；鉑化合物；鉑-三胺複合物；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼松(prednisone)；丙基雙吡啶酮；前列腺素J2(prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑，微藻(microalgal)；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurin)；吡唑并吡啶；吡哆醛化血色素聚氧化乙烯結合物(pyridoxylated

hemoglobin polyoxyethylene conjugate); raf拮抗劑; 雷替曲賽(raltitrexed); 雷莫司瓊(ramosetron); ras法呢基蛋白質轉移酶抑制劑(ras farnesyl protein transferase inhibitor); ras抑制劑; ras-GAP抑制劑; 去甲基化瑞替立汀(retelliptine demethylated); Re 186依替膦酸銻(rhenium Re 186 etidronate); 根瘤菌素(rhizoxin); 核糖核酸酶(ribozyme); RII視黃醯胺(RII retinamide); 羅希吐鹼(rohitukine); 羅莫肽(romurtide); 羅喹美克(roquinimex); 魯濱吉隆B1(rubiginone B1); 魯泊塞(ruboxyl); 沙芬戈; 聖特平(saintopin); SarCNU; 沙卡弗托A(sarcophytol A); 沙格司亭; Sdi 1模擬物; 司莫司汀; 衰老源性抑制劑1(senescence derived inhibitor 1); 有義寡核苷酸; 信號轉導抑制劑; 西佐糖(sizofiran); 索布佐生(sobuzoxane); 硼卡鈉(sodium borocaptate); 苯基乙酸鈉; 索佛羅(solverol); 促生長因子結合蛋白(somatomedin binding protein); 索納明(sonermin); 斯帕福斯酸(sparfosic acid); 斯皮卡黴素D(spicamycin D); 螺莫司汀; 斯蘭羅皮汀(splenopentin); 海綿素1(spongistatin 1); 角鯊胺(squalamine); 斯替皮米德(stipiamide); 溶基質素抑制劑(stromelysin inhibitor); 索非羅新(sulfinosine); 超活性血管活性腸肽拮抗劑; 磺化偏端黴素(suradista); 蘇拉明(suramin); 苦馬豆素(swainsonine); 他莫司汀(tallimustine); 甲碘化他莫昔芬(tamoxifen methiodide); 牛磺莫司汀(tauromustine); 他紮羅汀(tazarotene); 替康蘭鈉(tecogalan sodium); 喃氣啖;

碲吡喃鎗 (tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑 (telomerase inhibitor)；替莫泊芬；替尼泊甌；四氯十氧化物 (tetrachlorodecaoxide)；替唑明 (tetrazomine)；噻立拉斯汀 (thaliblastine)；噻考瑞林 (thiocoraline)；血小板生成素 (thrombopoietin)；血小板生成素模擬物；胸腺法新 (thymalfasin)；促胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南 (thymotrinan)；促甲狀腺素；乙基初吡啉錫 (tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明；二氯二茂鈦；托普升替 (topsentin)；托瑞米芬 (toremifene)；轉譯抑制劑；維甲酸 (tretinoin)；三乙醯基尿苷；曲西立濱 (tricitiribine)；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊 (tropisetron)；妥羅雄脲 (turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑 (tyrphostin)；UBC抑制劑；烏苯美司 (ubenimex)；尿殖竇源性生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽 (vapreotide)；凡瑞林B (variolin B)；維拉雷瑣 (velaresol)；凡拉明 (veramine)；凡啖 (verdins)；維替泊芬；長春瑞賓 (vinorelbine)；維薩汀 (vinxaltine)；維他欣 (vitaxin)；伏羅唑；紫諾特隆 (zanoterone)；折尼鉑；亞苳維C (zilascorb)；及淨司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer)。

特定第二活性劑包括(但不限於)氟芥苳丁酸；氟達拉濱；地塞米松 (Decadron[®])；氫皮質酮；甲潑尼龍 (methylprednisolone)；西洛醯胺 (cilostamide)；小紅莓 (Doxil[®])；弗斯可林；利妥昔單抗；環孢靈A；順鉑；長春新鹼；PDE7抑制劑，諸如BRL-50481及IR-202；雙重

PDE4/7抑制劑，諸如IR-284、西洛他唑(cilostazol)、美立苯旦(meribendan)、米力農(milrinone)、維司力農(vesnarionone)、依諾昔酮(enoximone)及匹莫苯(pimobendan)；Syk抑制劑，諸如福他替尼二鈉(fostamatinib disodium, R406/R788)、R343、R-112及Excellair®(ZaBeCor Pharmaceuticals, Bala Cynwyd, PA)。

治療方法

本文提供治療或管理淋巴瘤、尤其非霍奇金氏淋巴瘤之方法。在一些實施例中，本文提供利用預後因子治療或管理包括(但不限於)瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之方法。

本文亦提供治療先前已進行癌症治療但對標準療法不起反應之患者以及先前尚未治療之患者的方法。本發明亦涵蓋不考慮患者年齡來治療患者之方法，不過一些疾病或病症在特定年齡組中更為常見。本發明進一步涵蓋治療已經歷手術以求治療所述疾病或病狀之患者以及尚未經歷手術之患者的方法。由於癌症患者具有不同種類之臨床表現及不同臨床結果，故給予患者之治療可視患者之預後而改變。熟練臨床醫師將能夠在無過度實驗之情況下容易地確定可有效用於治療個別癌症患者之特定第二藥劑、手術類型及非基於藥物之標準療法的類型。

在一個實施例中，用於本文所述病狀之3-(4-氨基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮之推薦日劑量範圍處於每日約1 mg至約50 mg之範圍內，較佳以每日一

次之單次劑量或以一整日之分次劑量提供。特定每日劑量包括每日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50 mg。

在一個特定實施例中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮之推薦起始劑量可為每日10 mg或25 mg。劑量可逐步升至15、20、25、30、35、40、45及50毫克/日。在一個特定實施例中，化合物可以約25毫克/日之量投與患有NHL(例如DLBCL)之患者。在一個特定實施例中，化合物可以約10毫克/日之量投與患有NHL(例如DLBCL)之患者。

與第二活性劑之組合療法

本發明之特定方法包含投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物(例如水合物)，與一或多種第二活性劑組合，及/或與放射線療法、輸血或手術組合。本文揭示第二活性劑之實例。

可同時或依序藉由相同或不同投藥途徑投與患者3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮及第二活性劑。特定活性劑所採用之特定投藥途徑的適宜性將視活性劑本身(例如其是否可在進入血流之前不分解之情況下經口投與)及所治療之癌症而定。3-(4-胺基-1-側氧基-

1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮之較佳投藥途徑為經口。本發明之第二活性劑或成分之較佳投藥途徑為一般技術者所知。參看例如 *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (第56版, 2002)。

在本發明之一個實施例中, 第二活性劑係以約1至約1000 mg、約5至約500 mg、約10至約350 mg或約50至約200 mg之量經口、靜脈內或皮下且每日一或兩次投與。第二活性劑之特定量將視所用特定藥劑、所治療或管理之癌症類型、癌症嚴重度及階段以及3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮及並行投與患者之任何視情況選用之其他活性劑的量而定。

在一個實施例中, 在移植自體性周邊血液祖細胞之前、期間或之後, 將3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮投與患有NHL(例如DLBCL)之患者。

在另一實施例中, 在移植幹細胞之後, 將3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮投與患有NHL(例如DLBCL)之患者。

週期療法

在某些實施例中, 將本發明之治療劑週期性地投與患有NHL(例如DLBCL)之患者。週期療法包括投與活性劑一段時間, 接著停藥一段時期, 且重複此連續投藥。週期療法可減少對一或多種療法之抗性的發展, 避免或降低一種治療之副作用, 及/或改良治療功效。

因此, 在本發明之一個特定實施例中, 在具有約一週或

兩週之停藥期的四至六週週期中，每日以單次劑量或分次劑量形式投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。本發明進一步允許增加給藥週期之頻率、數目及時長。因此，本發明之另一特定實施例涵蓋歷經多於單獨投與時之典型週期的週期投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。在本發明之另一特定實施例中，歷經較多週期數投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮，該等週期數通常將亦未投與第二活性成分之患者中引起劑量限制性毒性。

在一個實施例中，本發明之3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮係以約5至約50毫克/日之劑量每日且連續三或四週投與患有NHL(例如DLBCL)之患者，接著中斷一或兩週。在一個實施例中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮係以約5、10、15、20、25、30、50毫克/日之量投與患有NHL(例如DLBCL)之患者。3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮較佳以5毫克/日之初始劑量至50毫克/日之最大劑量投與患有NHL(例如DLBCL)之患者，只要耐受療法即可。在一個特定實施例中，在四或六週週期中，該化合物係以約10或25毫克/日之量，較佳以約25毫克/日之量投與患有NHL(例如DLBCL)之患者歷時三至四週，接著停藥一週或兩週。

在本發明之一個實施例中，在四至六週之週期期間，將3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮

及第二活性成分經口投與患有NHL(例如DLBCL)之患者。在本發明之另一實施例中，將3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮經口投與患有NHL(例如DLBCL)之患者，且藉由靜脈內輸注投與第二活性成分，每個週期歷經約90分鐘。

在一個特定實施例中，一個週期包含每日投與患有NHL(例如DLBCL)之患者約25毫克/日之3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮及每日約50至約200 mg/m²之第二活性成分歷時3至4週，接著停藥一或兩週。在另一特定實施例中，各週期包含投與患有NHL(例如DLBCL)之患者約5至約50毫克/日之3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮及每日約50至約200 mg/m²之第二活性成分歷時三至四週，接著停藥一或兩週。投與患者組合治療之週期數通常將為約1至約24個週期，更通常為約2至約16個週期，且甚至更通常為約4至約8個週期。

在一個實施例中，在28天週期中，將3-(4-胺基-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮以每日約10 mg、15 mg、20 mg、25 mg或30 mg之量投與患有各種類型之淋巴瘤(例如NHL或DLBCL)之患者歷時21天，該等患者之疾病(腫瘤)負荷值小於50 cm²，絕對淋巴細胞計數大於0.6×10⁹/L，或自最後利妥昔單抗療法以來歷經不少於230天，接著停藥7天。

在一個實施例中，在28天週期中，將3-(4-胺基-側氧基-

1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮以每日約25 mg之量投與患有難治或復發性侵襲性NHL(例如DLBCL)且具有有利預後因子值之患者歷時21天，接著停藥7天。

醫藥組合物

醫藥組合物可用於製備個別單次單位劑型。本文所提供之醫藥組合物及劑型包含化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體、籠形物或前藥。本文所提供之醫藥組合物及劑型可進一步包含一或多種賦形劑。

本文所提供之醫藥組合物及劑型亦可包含一或多種其他活性成分。因此，本文所提供之醫藥組合物及劑型包含本文所揭示之活性成分(例如3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮及第二活性劑)。本文揭示視情況選用之第二或其他活性成分之實例。

單次單位劑型適於經口、經黏膜(例如經鼻、舌下、經陰道、經頰或經直腸)、非經腸(例如皮下、靜脈內、快速注射、肌肉內或動脈內)、局部(例如滴眼液或其他眼用製劑)、經皮(transdermal/transcutaneous)投與患者。劑型之實例包括(但不限於)：錠劑；囊片；膠囊(諸如軟質彈性明膠膠囊)；扁膠劑；糖衣錠；口含錠；分散液；栓劑；散劑；氣霧劑(例如鼻用噴霧或吸入器)；凝膠；適於經口或經黏膜投與患者之液體劑型，包括懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酞劑；適於非經腸投與患者之液體劑型；適於局部投與

之滴眼液或其他眼用製劑；及可加以復原以提供適於非經腸投與患者之液體劑型的無菌固體(例如結晶或非晶固體)。

本文所提供之劑型的組成、形狀及類型通常將視其用途而變。舉例而言，用於疾病之急性治療的劑型可含有用量大於用於相同疾病之慢性治療之劑型的一或多種其所包含之活性成分。類似地，非經腸劑型可含有用量小於用於治療相同疾病之口服劑型的一或多種其所包含之活性成分。對於本文所提供之特定劑型而言彼此不同之此等及其他方式將為熟習此項技術者顯而易知。參看例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 18 版，Mack Publishing, Easton PA (1990)。

典型醫藥組合物及劑型包含一或多種賦形劑。適合之賦形劑為熟習藥劑學技術者所熟知，且本文提供適合賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適於併入醫藥組合物或劑型中視此項技術中熟知之多種因素而定，該等因素包括(但不限於)將劑型投與患者之方式。舉例而言，諸如錠劑之口服劑型可含有不適用於非經腸劑型之賦形劑。特定賦形劑之適宜性亦可視劑型中之特定活性成分而定。舉例而言，可由一些賦形劑(諸如乳糖)或當與水接觸時加速一些活性成分之分解。包含一級胺或二級胺之活性成分尤其易於發生該加速分解。因此，本文提供含有極少(若有)乳糖、其他單醣或二醣之醫藥組合物及劑型。如本文所用之術語「無乳糖」意謂所存在(若有)之乳糖量不足以實質上

增加活性成分之降解速率。

本文所提供之無乳糖組合物可包含此項技術中所熟知且列於例如美國藥典 (*U.S. Pharmacopeia*, USP)25-NF20 (2002)中之賦形劑。一般而言，無乳糖組合物包含醫藥學上相容且醫藥學上可接受之量的活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。在一個實施例中，無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預膠凝澱粉及硬脂酸鎂。

由於水可促進一些化合物降解，故本文亦提供包含活性成分之無水醫藥組合物及劑型。舉例而言，在醫藥技術中廣泛接受添加水(例如5%)作為模擬長期儲存之方式以確定調配物隨時間之特徵，諸如存放期或穩定性。參看例如 Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第379-80頁。實際上，水及熱加速一些化合物分解。因此，水對調配物之影響可具有重大意義，此係因為在調配物製造、處理、封裝、儲存、運送及使用期間通常遭遇水分及/或濕氣之故。

無水醫藥組合物及劑型可使用無水成分或含低水分之成分及低水分或低濕度條件來製備。若預期在製造、封裝及/或儲存期間與水分及/或濕氣有實質性接觸，則包含乳糖及至少一種包含一級胺或二級胺之活性成分的醫藥組合物及劑型較佳為無水的。

無水醫藥組合物應以維持其無水性質之方式製備及儲存。因此，較佳利用已知防止與水接觸之材料封裝無水組

合物，使得其可包括於適合之調配套組中。適合封裝之實例包括(但不限於)密閉箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、發泡包裝及條帶包裝。

本發明亦提供包含一或多種降低活性成分分解速率之化合物的醫藥組合物及劑型。本文中稱作「穩定劑」之該等化合物包括(但不限於)抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、pH緩衝劑或鹽緩衝劑。

如同賦形劑之量及類型一般，劑型中活性成分之量及特定類型可視諸如(但不限於)將其投與患者之途徑的因素而不同。然而，本發明之典型劑型包含約0.10 mg至約150 mg之量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體、籠形物或前藥。典型劑型包含約5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25或50 mg之量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體、籠形物或前藥。在一個特定實施例中，較佳劑型包含約5、10、20、25或50 mg之量的3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。在一個特定實施例中，較佳劑型包含約5、10或25 mg之量的3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。典型劑型包含1至約1000 mg、約5至約500 mg、約10至約350 mg或約50至約200 mg之量的第二活性成分。當然，抗癌藥之特定量將視所用特定藥劑、所治療或管理之癌症類型，及3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮及並行投與患者之任何視情況選用之其他活性劑的量而定。

口服劑型

適於經口投與之醫藥組合物可以個別劑型之形式呈現，諸如(但不限於)錠劑(例如咀嚼錠)、囊片、膠囊及液體(例如調味糖漿)。該等劑型含有預定量之活性成分，且可由熟習此項技術者熟知之藥劑學方法製備。一般參看 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 18 版，Mack Publishing, Easton PA (1990)。

典型口服劑型係藉由根據習知醫藥混配技術將活性成分與至少一種賦形劑組合成精細混合物來製備。賦形劑可視投藥所要之製劑形式而採用多種形式。舉例而言，適用於口服液體或氣霧劑劑型之賦形劑包括(但不限於)水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑及著色劑。適用於固體口服劑型(例如散劑、錠劑、膠囊及囊片)之賦形劑的實例包括(但不限於)澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

由於錠劑及膠囊容易投與，故其代表最有利之口服單位劑型，在此情況下採用固體賦形劑。必要時，錠劑可由標準水性或非水性技術包覆包衣。該等劑型可由任何藥劑學方法製備。一般而言，醫藥組合物及劑型係藉由將活性成分與液體載劑、細粉狀固體載劑或兩者均勻且精細地混合，接著必要時使產物成形為所要呈現形式來製備。

舉例而言，錠劑可藉由壓製或模製來製備。壓製錠劑可藉由在適合機器中以自由流動形式(諸如粉末或顆粒)壓製視情況與賦形劑混合之活性成分來製備。模製錠劑可藉由

在適合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而製得。

可用於本文所提供之口服劑型中之賦形劑的實例包括(但不限於)黏合劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。適用於醫藥組合物及劑型中之黏合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉；明膠；天然膠及合成膠，諸如阿拉伯膠(acacia)、褐藻酸鈉、褐藻酸、其他褐藻酸鹽、粉末狀黃耆膠、瓜爾膠(guar gum)；纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)；聚乙烯吡咯啉酮；甲基纖維素；預膠凝澱粉；羥丙基甲基纖維素(例如2208號、2906號、2910號)；微晶纖維素；及其混合物。

適合形式之微晶纖維素包括(但不限於)以AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105出售之物質(可購自FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)及其混合物。特定黏合劑為以AVICEL RC-581出售之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適合之無水或低水分賦形劑或添加劑包括AVICEL-PH-103™及Starch 1500 LM。

適用於本文所揭示之醫藥組合物及劑型中之填充劑的實例包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrate)、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。本發明之醫藥組合物中之黏合劑或填充劑通常以

醫藥組合物或劑型之約50至約99重量%存在。

將崩解劑用於組合物中以提供當暴露於水性環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可能在儲存時崩解，而含有過少崩解劑之錠劑可能不以所要速率或在所要條件下崩解。因此，應利用足量崩解劑來形成固體口服劑型，該崩解劑既不會過多亦不會過少，以免不利地改變活性成分之釋放。所用崩解劑之量基於調配物類型而變化，且可由一般技術者輕易地辨別。典型醫藥組合物包含約0.5至約15重量%之崩解劑，較佳約1至約5重量%之崩解劑。

可用於醫藥組合物及劑型中之崩解劑包括(但不限於)瓊脂、褐藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉(croscarmellose sodium)、交聯聚維酮(crospovidone)、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、羥基乙酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預膠凝澱粉、其他澱粉、黏土、其他褐藻膠、其他纖維素、膠及其混合物。

可用於醫藥組合物及劑型中之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。其他潤滑劑包括例如 syloid 矽膠 (AEROSIL 200, 由 W.R. Grace Co., Baltimore, MD 製造)、合成二氧化矽之凝聚型氣溶膠(由 Degussa Co., Plano, TX 銷售)、CAB-O-SIL(由 Cabot Co.,

Boston, MA出售之熱解二氧化矽產品)及其混合物。若確有使用，則潤滑劑通常以小於併有其之醫藥組合物或劑型之約1重量%的量使用。

在一個實施例中，本發明之固體口服劑型包含3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮、無水乳糖、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、硬脂酸、膠狀無水二氧化矽及明膠。

延遲釋放劑型

活性成分可由一般技術者所熟知之控制釋放方式或傳遞器件來投與。實例包括(但不限於)美國專利第3,845,770號、第3,916,899號、第3,536,809號、第3,598,123號及第4,008,719號、第5,674,533號、第5,059,595號、第5,591,767號、第5,120,548號、第5,073,543號、第5,639,476號、第5,354,556號及第5,733,566號中所述者，各專利以引用的方式併入本文中。該等劑型可用於提供一或多種活性成分之緩慢或控制釋放，其中使用例如羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可滲透膜、滲透系統、多層包衣、微粒、脂質體、微球體或其組合以提供在不同比例下之所要釋放概況。可容易地選擇一般技術者已知之適合控制釋放調配物(包括本文所述者)以便與本文所提供之活性成分一起使用。因此，本文提供適於控制釋放的適合經口投與之單次單位劑型，諸如(但不限於)錠劑、膠囊、膠囊錠(gelcap)及囊片。

所有控制釋放醫藥產品皆具有一個共同目標，亦即改良

藥物療法以超越由其非控制對應物所達成之效果。理想的是，在醫學治療中利用經最佳設計之控制釋放製劑的特徵在於採用最少藥物物質以在最短時間內治癒或控制病狀。控制釋放調配物之優勢包括藥物活性延續、給藥頻率降低及患者順應性提高。另外，可利用控制釋放調配物來影響起始作用時間或其他特徵(諸如藥物之血液含量)，且因此可影響副作用(例如不良作用)出現。

大多數控制釋放調配物經設計以初始釋放一定量的立即產生所要治療作用之藥物(活性成分)，且逐漸並連續地釋放其他量之藥物以經長時期維持此程度之治療或預防作用。為在體內維持此恆定藥物含量，藥物必須以將替代經代謝且自體內排泄之藥物量的速率自劑型釋放。活性成分之控制釋放可受各種條件刺激，該等條件包括(但不限於)pH值、溫度、酶、水或其他生理條件或化合物。

非經腸劑型

非經腸劑型可由各種途徑投與患者，該等途徑包括(但不限於)皮下、靜脈內(包括快速注射)、肌肉內及動脈內。由於非經腸劑型之投藥通常繞開患者對污染物之天然防禦，故其在投與患者之前較佳為無菌的或能夠加以滅菌。非經腸劑型之實例包括(但不限於)待注射用溶液、待溶解或懸浮於醫藥學上可接受之注射用媒劑中之乾燥產品、待注射用懸浮液，及乳液。

可用於提供非經腸劑型之適合媒劑為熟習此項技術者所熟知。實例包括(但不限於)：注射用水USP；水性媒劑，

諸如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液，及乳酸化林格氏注射液；水可混溶性媒劑，諸如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

增強一或多種本文所揭示之活性成分之溶解性的化合物亦可併入本文所提供之非經腸劑型中。舉例而言，環糊精及其衍生物可用於增強化合物及其衍生物之溶解性。參看例如美國專利第5,134,127號，其以引用的方式併入本文中。

局部及經黏膜劑型

本文所提供之局部及經黏膜劑型包括(但不限於)噴霧劑、氣霧劑、溶液、乳液、懸浮液、滴眼液或其他眼用製劑，或熟習此項技術者已知之其他形式。參看例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第16版及第18版，Mack Publishing, Easton PA (1980及1990)；及 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*，第4版，Lea及Febiger, Philadelphia (1985)。可將適於治療口腔內黏膜組織之劑型調配成漱口劑或口服凝膠。

可用於提供局部及經黏膜劑型之適合賦形劑(例如載劑及稀釋劑)及其他物質為熟習醫藥技術者所熟知，且視既定醫藥組合物或劑型將施用之特定組織而定。就此而言，典型賦形劑包括(但不限於)水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙

二醇、丁烷-1,3-二醇、十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油及其混合物以形成無毒且醫藥學上可接受之溶液、乳液或凝膠。必要時，亦可將增濕劑或保濕劑添加至醫藥組合物及劑型中。此項技術中熟知該等其他成分之實例。參看例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第16版及第18版，Mack Publishing, Easton PA (1980及1990)。

亦可調整醫藥組合物或劑型之pH值以改良一或多種活性成分之傳遞。類似地，可調整溶劑載劑之極性、其離子強度或張力以改良傳遞。亦可將諸如硬脂酸鹽之化合物添加至醫藥組合物或劑型中以有利地改變一或多種活性成分之親水性或親脂性，從而改良傳遞。就此而言，硬脂酸鹽可充當調配物之脂質媒劑，充當乳化劑或界面活性劑，及充當傳遞增強劑或穿透增強劑。活性成分之不同鹽、水合物或溶劑合物可用於進一步調整所得組合物之特性。

套組

在本文所提供之一些實施例中，活性成分較佳不會同時或由相同投藥途徑投與患者。因此，本文提供套組，其當由醫務人員使用時可簡化向患者投與適量活性成分。

在一個實施例中，本文所提供之套組包含3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之劑型。套組可進一步包含其他活性劑，包括(但不限於)本文所揭示者。

本文所提供之套組可進一步包含用於投與活性成分之器件。該等器件之實例包括(但不限於)注射器、點滴袋(drip

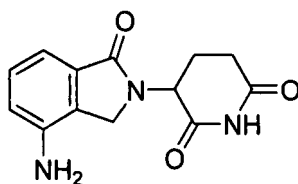
bag)、貼片及吸入器。

套組可進一步包含供移植用之細胞或血液以及可用於投與一或多種活性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分以必須加以復原以供非經腸投與之固體形式提供，則套組可包含具有適合媒劑之密封容器，活性成分可溶解於該媒劑中以形成適於非經腸投與之無微粒無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑的實例包括(但不限於)：注射用水USP；水性媒劑，諸如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液，及乳酸化林格氏注射液；水可混溶性媒劑，諸如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

實例

本發明之某些實施例係由以下非限制性實例來說明。

製備 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮



2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯

在位於 2 cm 外之 100 W 燈泡照射燒瓶之同時，在溫和回流下將 2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(14.0 g, 71.7 mmol)及 N-溴代丁二醯亞胺(15.3 g, 86.1 mmol)於四氯化碳(200 mL)中之攪拌混合物加熱 15 小時。過濾混合物，且以二氯甲烷

(50 mL)洗滌固體。以水(2×100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌濾液且乾燥。在真空中移除溶劑，且藉由急驟層析(己烷/乙酸乙酯，8/2)純化殘餘物，得到19 g(96%)呈黃色固體狀之產物：熔點70.0-71.5°C；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12-8.09 (dd, J=1.3及7.8 Hz, 1H), 7.97-7.94 (dd, J=1.3及8.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.85, 150.58, 134.68, 132.38, 129.08, 127.80, 53.06, 22.69；HPLC: Water Nove-Pak/C18, 3.9×150 mm, 4微米, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0.1% H₃PO₄(水溶液), 7.27分鐘(98.92%)；C₉H₈NO₄Br之分析計算值：C, 39.44；H, 2.94；N, 5.11；Br, 29.15。實驗值：C, 39.46；H, 3.00；N, 5.00；Br, 29.11。

第三丁基-N-(1-側氧基-4-硝基異吡啶啉-2-基)-L-麩醯胺酸

將三乙胺(2.9 g, 28.6 mmol)逐滴添加至2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(3.5 g, 13.0 mmol)及L-麩醯胺酸第三丁酯鹽酸鹽(3.1 g, 13.0 mmol)於四氫呋喃(90 mL)中之攪拌混合物中。加熱混合物至回流，維持24小時。向冷卻之混合物中添加二氯甲烷(150 mL)，且以水(2×40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌混合物並乾燥。在真空中移除溶劑，且藉由急驟層析(含3% CH₃OH之二氯甲烷)純化殘餘物，得到2.84 g(60%)粗產物，其直接用於下一反應中：¹H NMR (CDCl₃) δ 8.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.12 (d,

J=19.4 Hz, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.92 (d, J=19.4 Hz, 1H), 2.49-2.22 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); HPLC: Waters Nova-Pak C18, 3.9×150 mm, 4微米, 1 mL/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0.1% H₃PO₄(水溶液), 6.75分鐘(99.94%)。

N-(1-側氧基-4-硝基異吡啶啉-2-基)-L-麩醯胺酸

將氯化氫氣體鼓泡通入第三丁基-N-(1-側氧基-4-硝基-異吡啶啉-2-基)-L-麩醯胺酸(3.6 g, 9.9 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之5°C攪拌溶液中, 持續1小時。接著在室溫下再攪拌混合物1小時。添加乙醚(40 mL), 且攪拌所得混合物30分鐘。過濾漿料, 以乙醚洗滌且乾燥, 得到3.3 g產物: 1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.84-4.78 (dd, J=4.8及10.4 Hz, 1H), 2.34-2.10 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.03, 171.88, 165.96, 143.35, 137.49, 134.77, 130.10, 129.61, 126.95, 53.65, 48.13, 31.50, 24.69; C₁₃H₁₃N₃O₆之分析計算值: C, 50.82; H, 4.26; N, 13.68。實驗值: C, 50.53; H, 4.37; N, 13.22。

(S)-3-(1-側氧基-4-硝基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

以異丙醇/乾冰浴將N-(1-側氧基-4-硝基異吡啶啉-2-基)-L-麩醯胺酸(3.2 g, 10.5 mmol)於無水二氯甲烷(150 mL)中之攪拌懸浮混合物冷卻至-40°C。將亞硫醯氯(0.82 mL, 11.3 mmol)逐滴添加至冷卻之混合物中, 接著添加吡啶(0.9 g, 11.3 mmol)。30分鐘後, 添加三乙胺(1.2 g, 11.5

mmol)，且在 -30°C 至 -40°C 下攪拌混合物 3 小時。將混合物傾倒入冰水 (200 mL) 中，且以二氯甲烷 (40 mL) 萃取水層。以水 (2×60 mL)、鹽水 (60 mL) 洗滌二氯甲烷溶液且乾燥。在真空中移除溶劑，且以乙酸乙酯 (20 mL) 漿化固體殘餘物，得到 2.2 g (75%) 呈白色固體狀之產物：熔點 285°C ； ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.04 (s, 1H), 8.49-8.45 (dd, $J=0.8$ 及 8.2 Hz, 1H), 8.21-8.17 (dd, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.23-5.15 (dd, $J=4.9$ 及 13.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=19.3$ 及 32.4 Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H)； ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172.79, 170.69, 165.93, 143.33, 137.40, 134.68, 130.15, 129.60, 127.02, 51.82, 48.43, 31.16, 22.23；HPLC: Waters Nove-Pak/C18, 3.9×150 mm, 4 微米, 1 mL/min, 240 nm, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ H_3PO_4 (水溶液), 3.67 分鐘 (100%)； $\text{C}_{13}\text{H}_n\text{N}_3\text{O}_5$ 之分析計算值：C, 53.98；H, 3.83；N, 14.53。實驗值：C, 53.92；H, 3.70；N, 14.10。

3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮

在帕爾震盪裝置 (Parr-Shaker apparatus) 中，在 50 psi 氫氣下將 (S)-3-(1-側氧基-4-硝基異吡啶-2-基) 吡啶-2,6-二酮 (1.0 g, 3.5 mmol) 及 10% Pd/C (0.3 g) 於甲醇 (600 mL) 中之混合物氫化 5 小時。經矽藻土過濾混合物，且在真空中濃縮濾液。在熱乙酸乙酯中漿化固體 30 分鐘，過濾且乾燥，得到 0.46 g (51%) 呈白色固體狀之產物。熔點 $235.5-$

239°C ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.19 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.12 (dd, J=5.1及13.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=17.0及28.8 Hz, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.85, 171.19, 168.84, 143.58, 132.22, 128.79, 125.56, 116.37, 110.39, 51.48, 45.49, 31.20, 22.74 ; HPLC: Waters Nova-Pak/C18 , 3.9×150 mm , 4微米 , 1 mL/min , 240 nm , 10/90 CH₃CN/0.1% H₃PO₄(水溶液) , 0.96分鐘(100%) ; 對掌性分析 : Daicel Chiral Pak AD , 40/60己烷/IPA , 6.60分鐘(99.42%) ; C₁₃H₁₃N₃O₃之分析計算值 : C, 60.23; H, 5.05; N, 16.21。實驗值 : C, 59.96; H, 4.98; N, 15.84。

3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮亦可由此項技術中已知之方法製備，例如，如 *Drugs of the Future*, 2003, 28(5): 425-431中所提供之方法，該文獻之全文以引用的方式併入。

雷那度胺對活體外DLBCL細胞增殖之影響

測試具有各種細胞遺傳學特徵之DLBCL細胞株之組對雷那度胺抗增殖活性之敏感性。參看圖1。在37°C下以雷那度胺處理細胞5天；利用³H-胸苷併入法測定細胞增殖。展示3個獨立實驗之結果(平均值±SD)。始於0.1-1 μM之雷那度胺顯著(p<0.05)抑制若干DLBCL細胞株(尤其ABC亞型細胞，諸如Riva、U2932、TMD8及OCI-Ly10細胞)之增殖。

ABC亞型細胞似乎比其他亞型細胞(包括GCB-DLBCL及PMBL細胞)對抗增殖作用更為敏感。

對DLBCL細胞中基線致癌基因表現量之即時定量逆轉錄酶-聚合酶鏈反應分析

對DLBCL細胞株之組進行基因表現分析。參看圖2A-2D。用自動化QiaCube™系統(Qiagen Inc., Valencia, CA)中之RNeasy®微型套組自對數期生長之DLBCL細胞純化總RNA。根據標準方法，利用反轉錄套組及對相關基因具特异性之Taqman® PCR探針(Applied Biosystems Incorporate, Foster City, CA)進行使用25-100 ng總RNA之即時定量逆轉錄酶-聚合酶鏈反應(RT-PCR)。利用標準曲線計算產物量，且針對甘油醛-3-磷酸去氫酶進行校正。兩個獨立實驗之結果展示於圖2中(平均值±SD)。

結果證實，雷那度胺敏感性Riva、U2932及OCI-Ly3細胞顯示若干典型ABC亞型DLBCL特徵，諸如SPIB(ABC亞型細胞存活所需之造血特異性Ets家族轉錄因子)過度表現、組成性IRF4/MUM1表現高於GCB亞型細胞、由第3對染色體三體症上調之組成性FOXP1表現較高及組成性Blimp1(亦稱為PRDM1)表現較高。此等結果表明，雷那度胺在ABC亞型之DLBCL患者中可具有較大功效潛力。因此，對ABC-DLBCL細胞之此等標記的基因表現分析可能能夠預測DLBCL對雷那度胺之敏感性。

在DLBCL中之雷那度胺療法之前及期間NF-κB之活性

在DLBCL細胞株之組中，使用活性基元轉錄因子檢定，

利用對數期生長之細胞的核提取物檢查NF κ B活性。展示三個獨立實驗之結果(平均值 \pm SD)。參看圖3。結果表明，雷那度胺敏感性ABC-DLBCL細胞(Riva、U2932及OCI-Ly10)所顯示之活性比非ABC類型之DLBCL細胞(諸如DB、OCI-Ly19、SUDHL4及WSU-DLCL2)高得多。

由皮爾森雙尾相關分析法(Pearson 2-tailed correlation analysis method)確定1 μ M(臨床可達濃度)雷那度胺對DLBCL細胞之抗增殖作用與基線NF κ B p50活性之間的相關性。在此等DLBCL細胞株中之雷那度胺抗增殖活性與NF κ B(特定言之p50次單元)基線活性程度之間觀察到顯著($p < 0.001$)相關性。參看圖4。

雷那度胺對DLBCL細胞中NF κ B活性之抑制作用

以雷那度胺或IKK1/2雙重抑制劑(用作陽性抑制劑對照)處理DLBCL細胞2天。使用活性基元轉錄因子檢定，利用處理後細胞之核提取物來檢查NF κ B活性。3-4個獨立實驗之結果展示於圖5中(平均值 \pm SD)。1 μ M(臨床可達濃度)雷那度胺顯著抑制NF κ B p65($p < 0.001$)及p50($p < 0.05$)活性。據發現，雷那度胺抑制ABC亞型之一些DLBCL細胞株(諸如U2932細胞)中之NF κ B活性。

上述結果表明，對NF κ B信號轉導之作用可能與雷那度胺針對ABC-DLBCL細胞之抗增殖活性有關，且基線NF κ B活性可為淋巴瘤腫瘤對雷那度胺療法之反應的預測性生物標記。

表1呈現如下資料，其證實雷那度胺顯著抑制NF κ B活性

及某些 ABC 細胞株 (例如 U2392、RIVA、TMD8 及 OCI-Ly10) 而非 OCI-Ly3 或 PBML(KARPS-1160p) 之增殖。

表 1

治療	P65抑制(%)	P值	P50抑制(%)	P值
U2392	平均值±SD		平均值±SD	
DMSO	0.3 ± 3.7		0.2 ± 1.4	
1 μM雷那度胺	40.0 ± 3.7	< 0.001	32.5 ± 14.3	< 0.05
10 μM雷那度胺	47.9 ± 6.2	< 0.001	34.4 ± 9.0	< 0.05
RIVA	平均值±SD		平均值±SD	
DMSO	3.7 ± 26.1		0.5 ± 1.7	
1 μM雷那度胺	19.3 ± 15.6	> 0.05	11.1 ± 11.7	> 0.05
10 μM雷那度胺	41.7 ± 26.8	< 0.001	28.6 ± 21.0	< 0.001
TMD8	平均值±SD		平均值±SD	
DMSO	0.7 ± 3.9		0.2 ± 3.3	
1 μM雷那度胺	14.1 ± 9.0	> 0.05	14.4 ± 16.4	> 0.05
10 μM雷那度胺	49.7 ± 32.8	< 0.05	48.5 ± 40.2	< 0.01
OCI-Ly10	平均值±SD		平均值±SD	
DMSO	-0.4 ± 2.8		0.7 ± 2.0	
1 μM雷那度胺	27.6 ± 20.7	< 0.001	22.7 ± 18.8	< 0.05
10 μM雷那度胺	22.0 ± 12.2	< 0.01	22.6 ± 14.1	< 0.05
OCI-Ly3	平均值±SD		平均值±SD	
DMSO	0.3 ± 3.2		-0.9 ± 2.8	
1 μM雷那度胺	-17.4 ± 13.4	> 0.05	-10.3 ± 19.7	> 0.05
10 μM雷那度胺	-15.8 ± 15.0	> 0.05	-9.5 ± 19.1	> 0.05
KARPS-1160p	平均值±SD		平均值±SD	
DMSO	5.7 ± 0.14		18.9 ± 0.71	
1 μM雷那度胺	5.9 ± 0.49	> 0.05	14.5 ± 0.95	> 0.05
10 μM雷那度胺	5.4 ± 0.35	> 0.05	16.4 ± 0.28	> 0.05

表 2 展示 DLBCL 細胞亞型中雷那度胺功效之可能預測子。

表 2

雷那度胺	與1 mM雷那度胺之抗 增殖活性的相關性	統計資料	
		P	r ²
Oncomine™ ABC評分	相關	P<0.01	r ² =0.51
Oncomine™ NFκB評分	相關	P<0.05	r ² =0.38
NFκB次單元p50之基線活性	相關	P<0.001	r ² =0.77
NFκB次單元p65之基線活性	相關	P<0.05	r ² =0.49
基線IRF4基因表現	相關	P<0.05	r ² =0.50
基線SPIB基因表現	不相關	P>0.05	r ² =0.14
基線細胞週期素D1基因表現	不相關	P>0.05	r ² =0.027
基線細胞週期素D3基因表現	不相關	P>0.05	r ² =0.17
基線A20基因表現	不相關	P>0.05	r ² =0.088
基線CARD11基因表現	相關	P<0.05	r ² =0.40

OCI-Ly10細胞亞型之活體內小鼠異種移植模型

在活體內小鼠異種移植模型中研究雷那度胺針對OCI-Ly10細胞亞型之功效。向6至12週齡之雌性CB.17 SCID小鼠之側腹皮下注射約0.2毫升/小鼠之含 1×10^7 個OCI-Ly10腫瘤細胞之100% Matrigel。一旦腫瘤之平均尺寸達到100至150 mg，即開始雷那度胺治療。以5/2量測體重，接著每兩週量測一次直至研究結束。每兩週用測徑規量測腫瘤一次。研究終點為腫瘤生長延遲(TGD)。計算TGD百分比(%TGD)。個別地監測動物。研究終點為約1000 m³之腫瘤體積或60天(無論哪個先達到)。可跟蹤療法反應者較長時間。治療計劃展示於下表3中。

腫瘤收集：在無RNAse環境中收集腫瘤(分成3份)。經由速凍(snap freeze)以粉末形式保存第1份以供將來蛋白質分析，運送條件為-80°C。稍後將第2份保存於RNA中，速

凍，運送條件為 -80°C 。將第3份保存於福馬林中24小時，接著保存於70%乙醇中，在室溫下運送至PAI以供石蠟包埋。

表 3

組	數目	試劑	Mg/kg	途徑	時程
1	10	媒劑1	--	經口	每天一次×28
2	10	雷那度胺	3	經口	每天一次×28
3	10	雷那度胺	10	經口	每天一次×28
4	10	雷那度胺	30	經口	每天一次×28
5	10	長春新鹼	1	靜脈內	四天一次×28

根據前述內容應瞭解，儘管本文已出於說明之目的描述特定實施例，但在不脫離本文所提供之內容的精神及範疇下可作出各種修改。上文所提及之所有參考文獻皆以全文引用的方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖 1：在具有各種細胞遺傳學特徵之細胞株之組中，雷那度胺在具有活化B細胞表型之DLBCL細胞株中展現較大抗增殖活性；

圖 2A至圖 2D：基因表現分析顯示雷那度胺敏感性RIVA、U2932及OCI-Ly3細胞具有若干典型活化B細胞型DLBCL特徵；

圖 3A：雷那度胺敏感性活化B細胞型DLBCL細胞顯示高於其他類型之DLBCL細胞的NF- κ B p65活性；

圖 3B：雷那度胺敏感性活化B細胞型DLBCL細胞顯示高於其他類型之DLBCL細胞的NF- κ B p50活性；

圖 4：在 1 μ M 雷那度胺對 DLBCL 細胞之抗增殖作用與基線 NF κ B p50 活性之間觀察到顯著相關性；

圖 5A：雷那度胺之臨床可達濃度 (1 μ M) 顯著抑制 U2932 細胞中之 NF κ B p65 活性；

圖 5B：雷那度胺之臨床可達濃度 (1 μ M) 顯著抑制 U2932 細胞中之 NF κ B p50 活性；

圖 6A：雷那度胺顯著抑制 U2932 亞型之活化 B 細胞型 DLBCL 細胞中之 NF κ B p65 活性；及

圖 6B：雷那度胺顯著抑制 U2932 亞型之活化 B 細胞型 DLBCL 細胞中之 NF κ B p50 活性。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100108463

G01N33/574 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

※ 申請日：100.3.11

※IPC 分類：A61K31/4439 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

利用雷那度胺(LLENALIDOMIDE)治療非霍奇金氏淋巴瘤之方法及作為預測子之基因及蛋白質生物標記

METHODS FOR THE TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS USING LENALIDOMIDE, AND GENE AND PROTEIN BIOMARKERS AS A PREDICTOR

二、中文發明摘要：

本發明揭示藉由投與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療或管理包括非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)之特定癌症的方法。亦揭示利用基因及蛋白質生物標記作為非霍奇金氏淋巴瘤對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之反應之預測子的方法。

三、英文發明摘要：

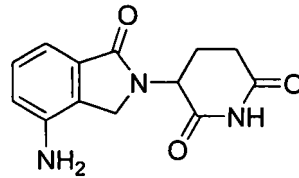
Methods of treating or managing specific cancers, including non-Hodgkin's lymphoma, by the administration of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione are disclosed. Methods of using gene and protein biomarkers as a predictor of non-Hodgkin's lymphoma response to treatment with 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione are also disclosed.

七、申請專利範圍：

1. 一種治療或管理非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma) 之方法，其包含：

(i) 鑑別患有對 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者；及

(ii) 投與該患者治療有效量之具有以下結構之 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮，



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

2. 如請求項 1 之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為彌漫性大 B 細胞淋巴瘤。
3. 如請求項 1 之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤具有活化 B 細胞表型。
4. 如請求項 2 之方法，其中該彌漫性大 B 細胞淋巴瘤具有活化 B 細胞表型。
5. 如請求項 4 之方法，其中該彌漫性大 B 細胞淋巴瘤之特徵在於在 RIVA、U2932、TMD8 或 OCI-Ly10 細胞株中過度表現之一或多種生物標記的表現。
6. 如請求項 1 之方法，其中鑑別患有對 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者包含將該患者之非霍奇金氏淋巴瘤表

型表徵為活化B細胞亞型。

7. 如請求項6之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤表型經表徵為彌漫性大B細胞淋巴瘤之活化B細胞亞型。
8. 如請求項6之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤表型之特徵在於在RIVA、U2932、TMD8或OCI-Ly10細胞株中過度表現之一或多種生物標記的表現。
9. 如請求項1之方法，其中鑑別非霍奇金氏淋巴瘤表型包含自患有淋巴瘤之患者獲得生物樣本。
10. 如請求項9之方法，其中該生物樣本為淋巴結生檢、骨髓生檢或周邊血液腫瘤細胞樣本。
11. 如請求項1之方法，其中鑑別患有對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者包含鑑別與活化B細胞表型相關之基因。
12. 如請求項11之方法，其中該與活化B細胞表型相關之基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。
13. 如請求項1之方法，其中鑑別患有對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療敏感之非霍奇金氏淋巴瘤之患者包含量測獲自該患者之生物樣本中之NF- κ B活性程度。
14. 如請求項13之方法，其中該生物樣本為淋巴結生檢、骨髓生檢或周邊血液腫瘤細胞樣本。
15. 如請求項6之方法，其中將該患者之非霍奇金氏淋巴瘤

表型表徵為活化B細胞亞型包含量測以下一或多項：

(i)活化B細胞亞型細胞存活所需之造血特異性Ets家族轉錄因子SPIB過度表現；

(ii)組成性IRF4/MUM1表現高於GCB亞型細胞；

(iii)由第3對染色體三體症(trisomy 3)上調之組成性FOXP1表現較高；

(iv)組成性Blimp1表現，亦即PRDM1表現較高；

(v)組成性CARD11基因表現較高；及

(vi)NF- κ B活性程度相對於未活化B細胞亞型DLBCL細胞有所提高。

16. 如請求項1至15中任一項之方法，其進一步包含投與治療有效量之一或多種其他活性劑。

17. 如請求項16之方法，其中該其他活性劑係選自由以下組成之群：烷基化劑、腺苷類似物、糖皮質素、激酶抑制劑、SYK抑制劑、PDE3抑制劑、PDE7抑制劑、小紅莓(doxorubicin)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、長春新鹼(vincristine)、苯達莫司汀(bendamustine)、弗斯可林(forskolin)及利妥昔單抗(rituximab)。

18. 如請求項17之方法，其中該其他活性劑為利妥昔單抗。

19. 如請求項1至15中任一項之方法，其中該化合物係以每日約10 mg至約50 mg之量投與。

20. 如請求項19之方法，其中該化合物係以每日約10、15、20、25或50 mg之量投與。

21. 如請求項19之方法，其中該化合物係經口投與。

22. 如請求項21之方法，其中該化合物係以膠囊或錠劑形式投與。
23. 如請求項22之方法，其中該化合物係以10 mg或25 mg膠囊形式投與。
24. 如請求項1至15中任一項之方法，其中該瀰漫性大B細胞淋巴瘤對於習知療法而言為復發、難治或具抗性的。
25. 如請求項1至15中任一項之方法，其中在28天週期中投與該化合物21天，接著停藥7天。
26. 一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對治療之反應的方法，其包含：
 - (i)自該患者獲得生物樣本；
 - (ii)量測該生物樣本中之NF- κ B活性程度；及
 - (iii)將該生物樣本中之該NF- κ B活性程度與未活化B細胞淋巴瘤亞型之生物樣本中之NF- κ B活性程度相比較；其中NF- κ B活性程度相對於未活化B細胞亞型淋巴瘤細胞有所提高指示對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之有效患者腫瘤反應的可能性。
27. 一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中監測腫瘤對治療之反應的方法，其包含：
 - (i)自該患者獲得生物樣本；
 - (ii)量測該生物樣本中之NF- κ B活性程度；
 - (iii)投與該患者治療有效量之3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或其鹽、溶劑合物或水

合物；

(iv)自該患者獲得第二生物樣本；

(v)量測該第二生物樣本中之NF- κ B活性程度；及

(vi)將該第一生物樣本中之該NF- κ B活性程度與該第二生物樣本中之該NF- κ B活性程度相比較；

其中該第二生物樣本中之NF- κ B活性程度相對於該第一生物樣本有所降低指示有效患者腫瘤反應之可能性。

28. 一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中監測患者與藥物治療方案之順應性的方法，其包含：

(i)自該患者獲得生物樣本；

(ii)量測該生物樣本中之NF- κ B活性程度；及

(iii)將該生物樣本中之該NF- κ B活性程度與未經處理之對照樣本相比較；

其中該生物樣本中之NF- κ B活性程度相對於該對照有所降低指示患者與該藥物治療方案之順應性。

29. 如請求項26至28中任一項之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為彌漫性大B細胞淋巴瘤。

30. 如請求項26至28中任一項之方法，其中該NF- κ B活性程度係藉由酵素結合免疫吸附分析法來量測。

31. 一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對治療之反應的方法，其包含：

(i)自該患者獲得生物樣本；

(ii)自該樣本純化蛋白質或RNA；及

(iii)鑑別相對於非霍奇金氏淋巴瘤之對照未活化B細胞

表型，與非霍奇金氏淋巴瘤之活化B細胞表型相關之基因的表現增加；

其中與非霍奇金氏淋巴瘤之活化B細胞表型相關之基因的表現增加指示對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之有效患者腫瘤反應的可能性。

32. 如請求項31之方法，其中該生物樣本為腫瘤組織。

33. 如請求項31之方法，其中表現增加為增加約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍或5倍以上。

34. 如請求項31至33中任一項之方法，其中該與活化B細胞表型相關之基因係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。

35. 如請求項31至33中任一項之方法，其中鑑別與非霍奇金氏淋巴瘤之活化B細胞表型相關之基因的表現係藉由定量即時PCR來進行。

36. 一種在非霍奇金氏淋巴瘤患者中預測腫瘤對3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮治療之反應的套組，其包含：

(i) 固體支撐物；及

(ii) 偵測生物樣本中非霍奇金氏淋巴瘤之活化B細胞表型之生物標記之表現的構件。

37. 如請求項36之套組，其中該生物標記為NF- κ B。

38. 如請求項36之套組，其中該生物標記為與活化B細胞表型相關之基因且係選自由IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11及BLIMP/PDRM1組成之群。

八、圖式：

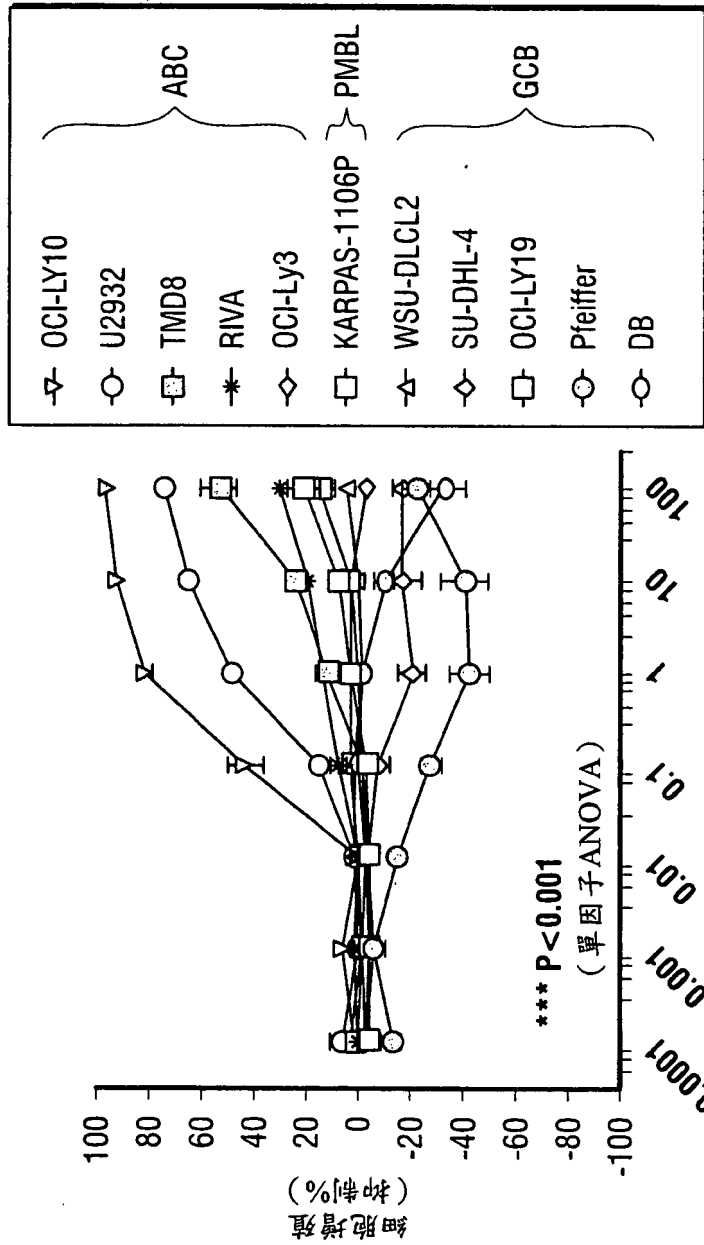


圖1

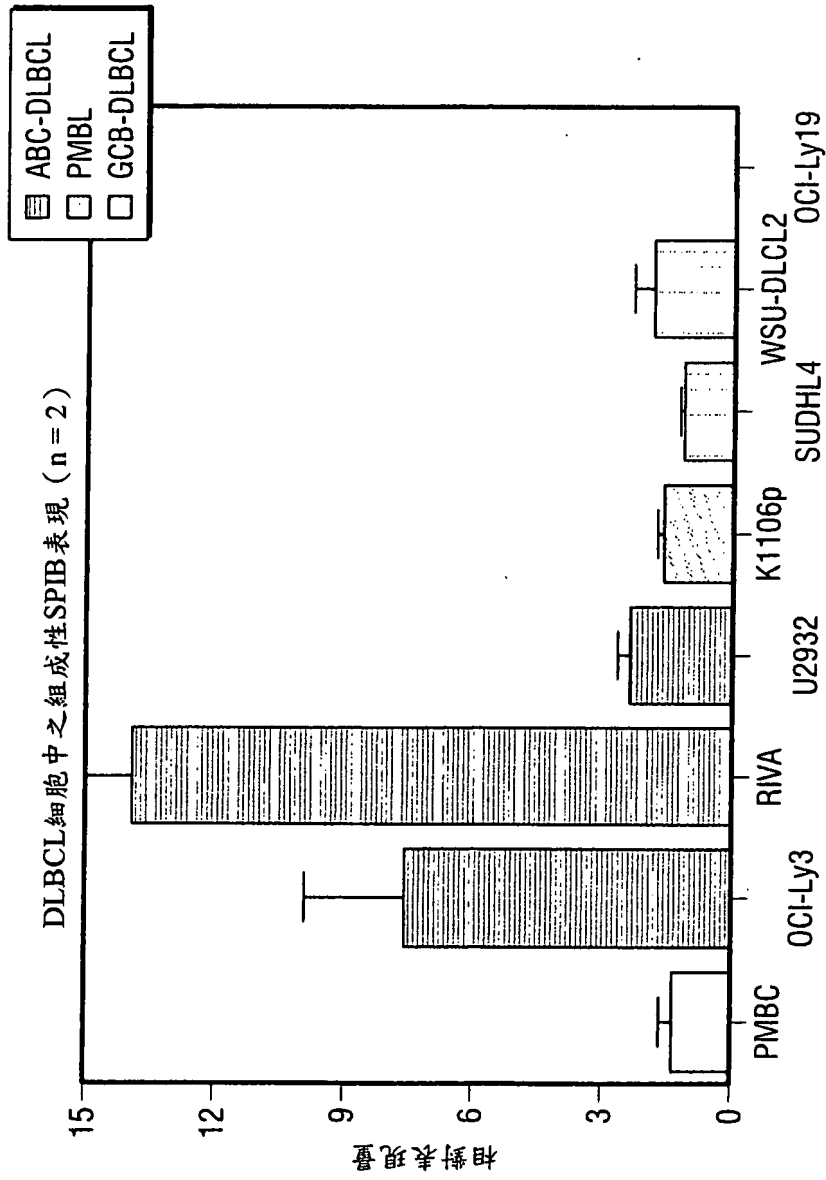


圖 2A

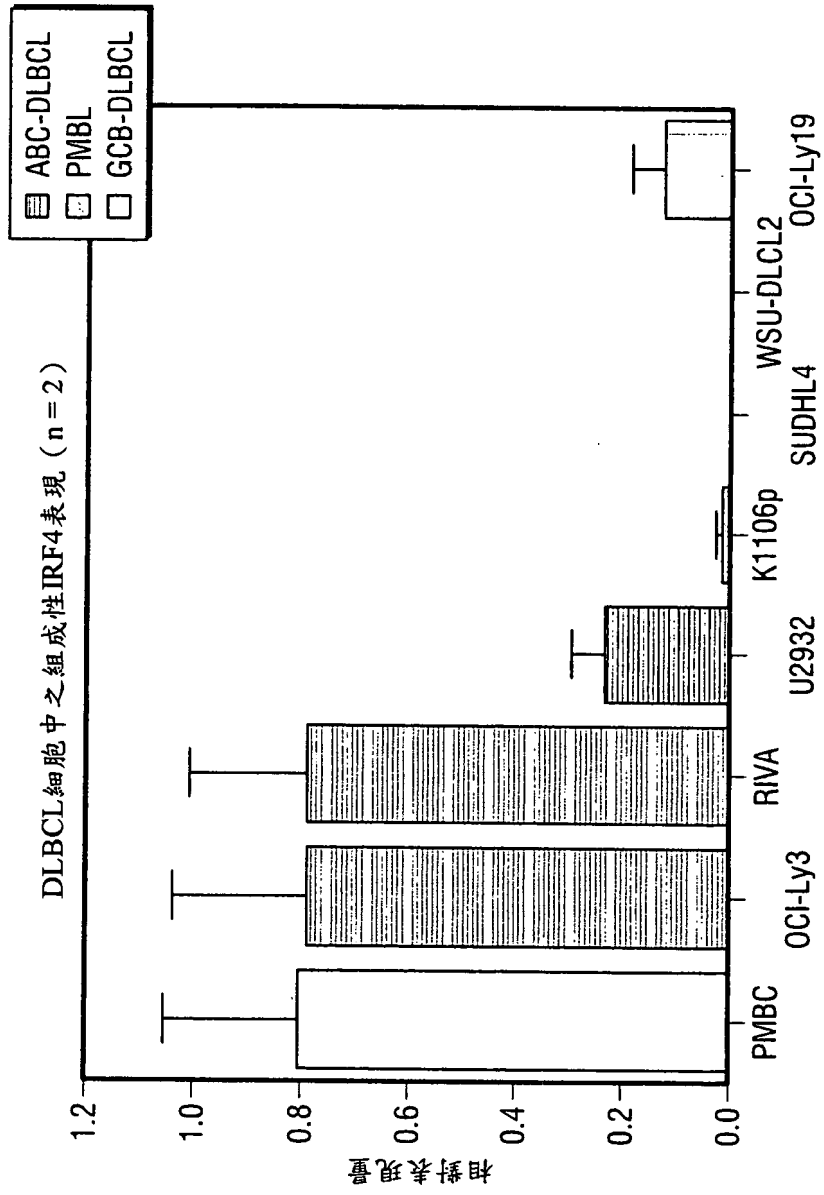


圖 2B

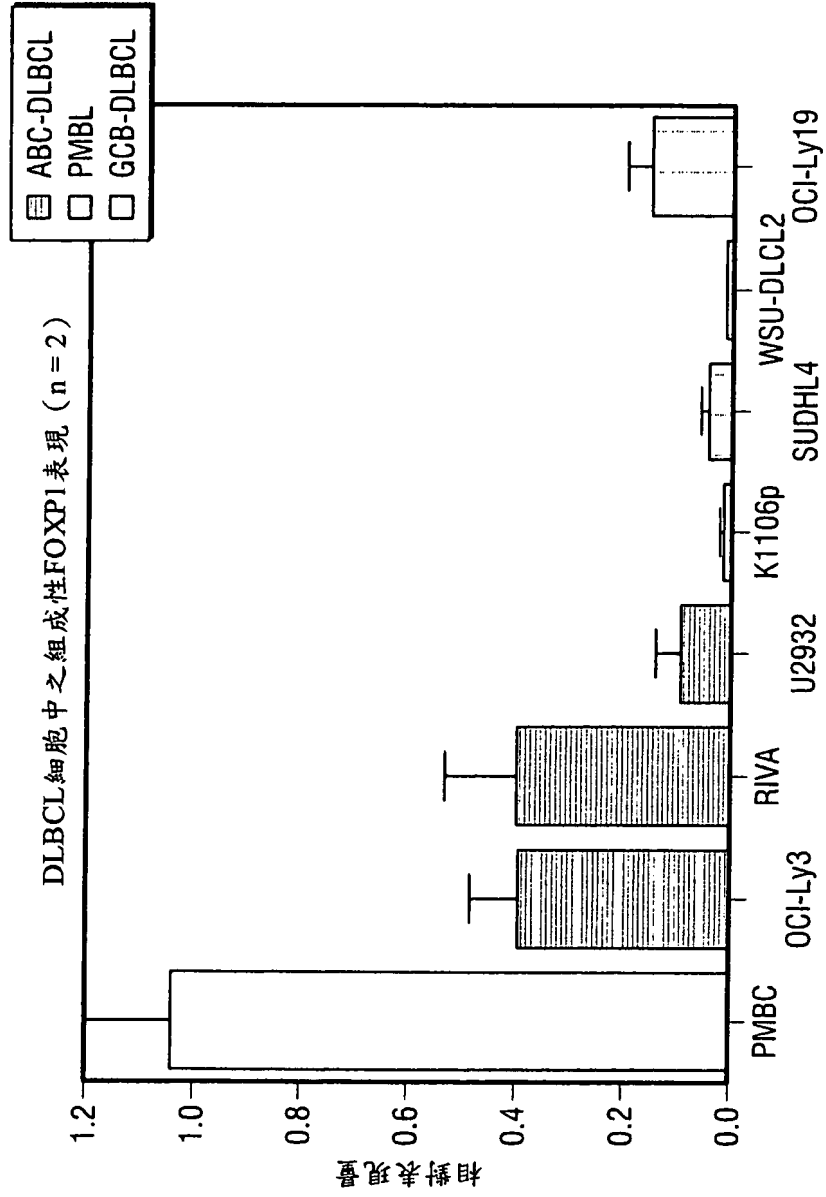


圖2C

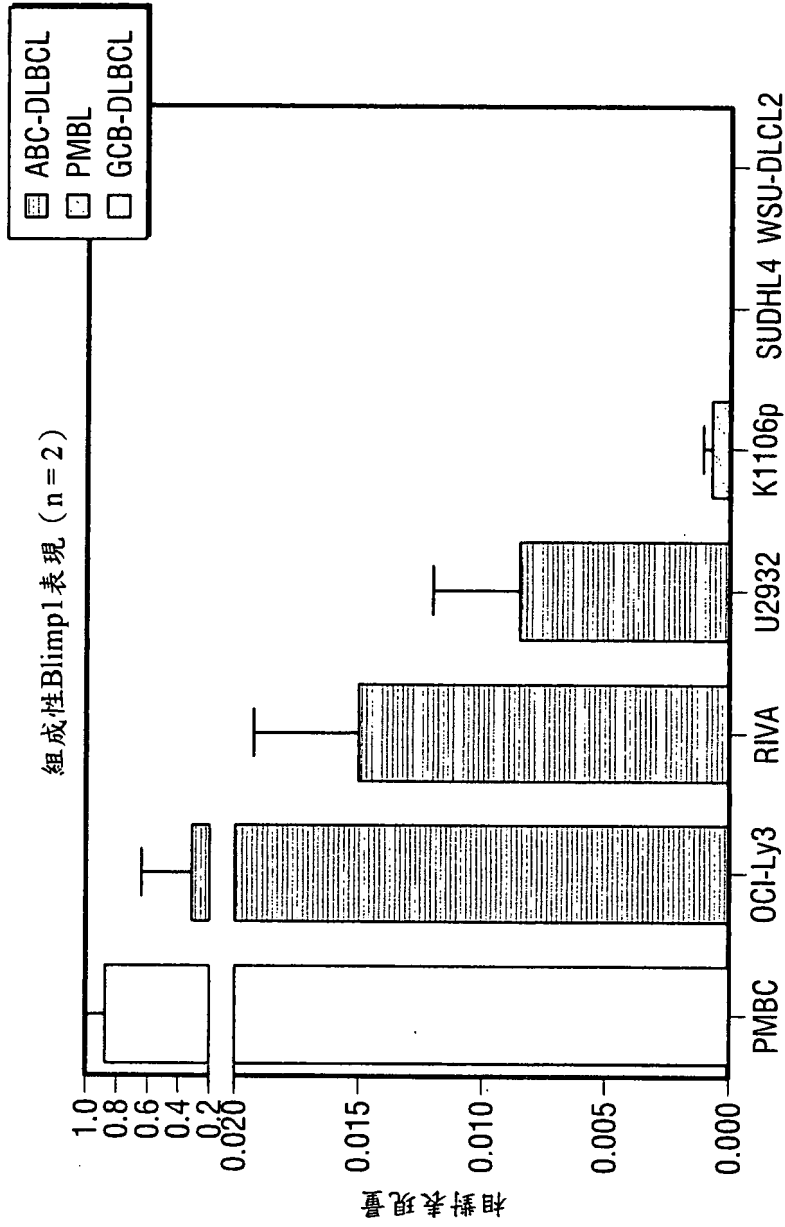


圖2D

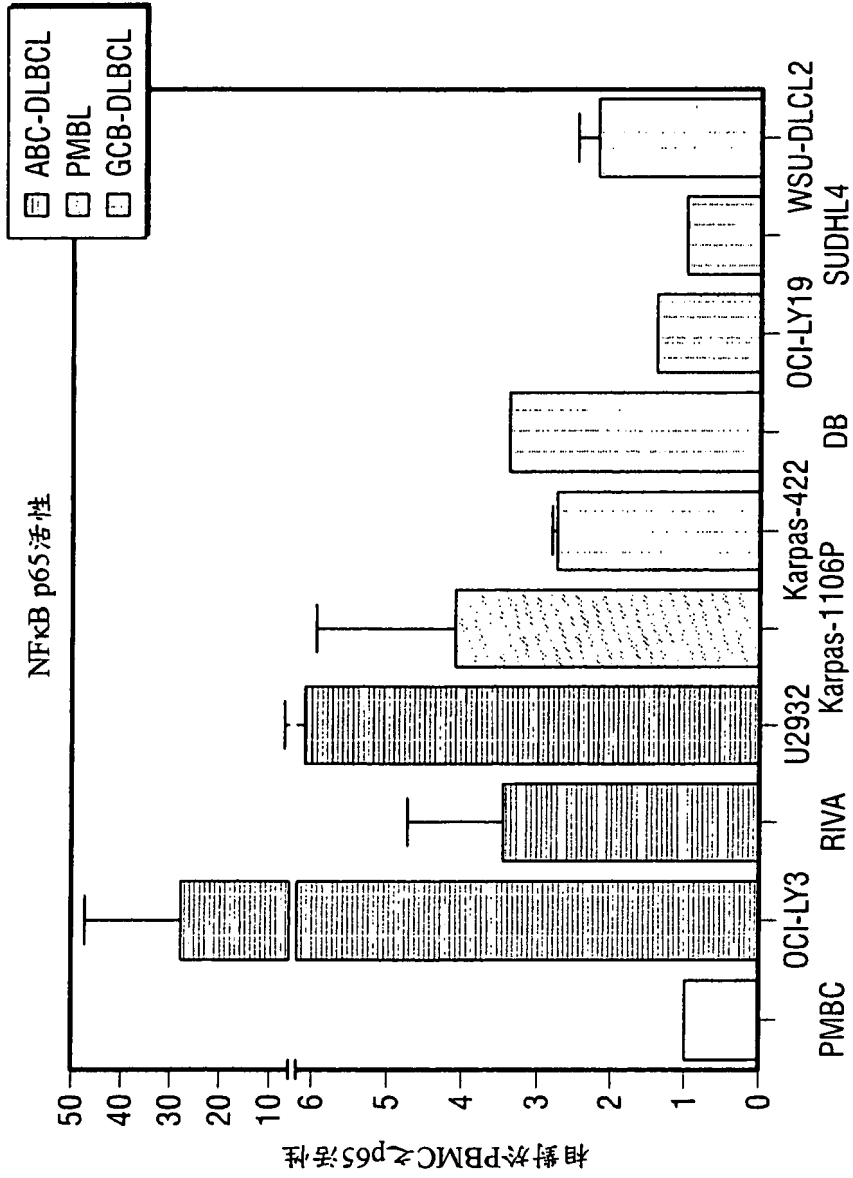


圖 3A

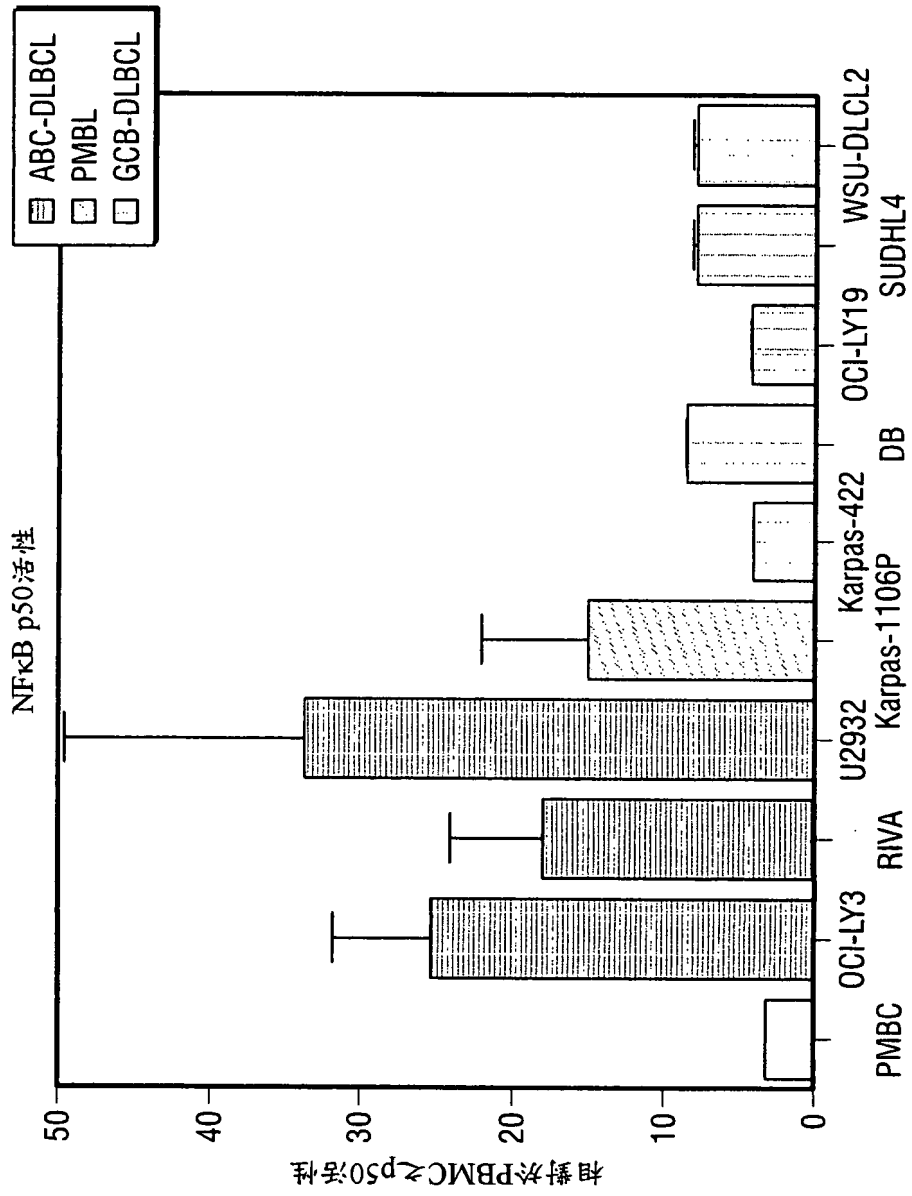


圖3B

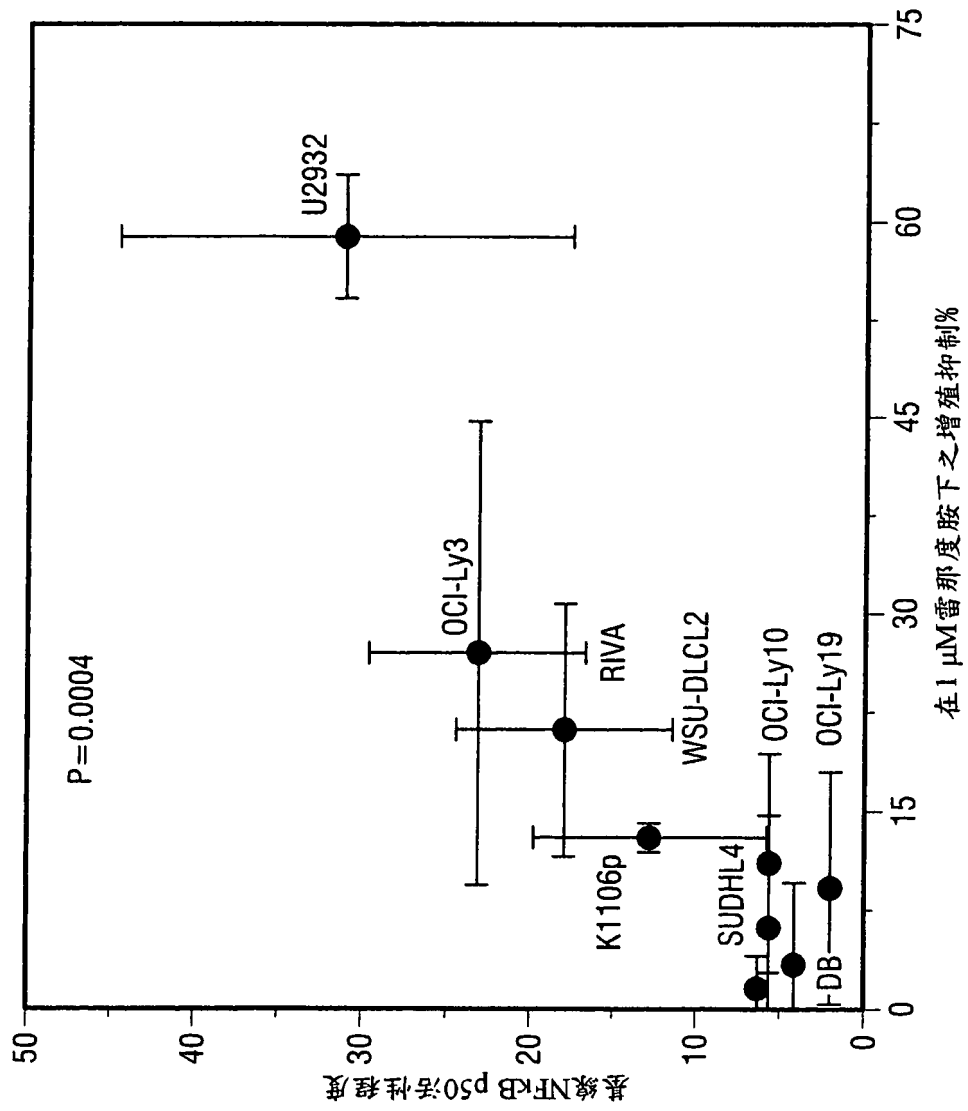


圖4

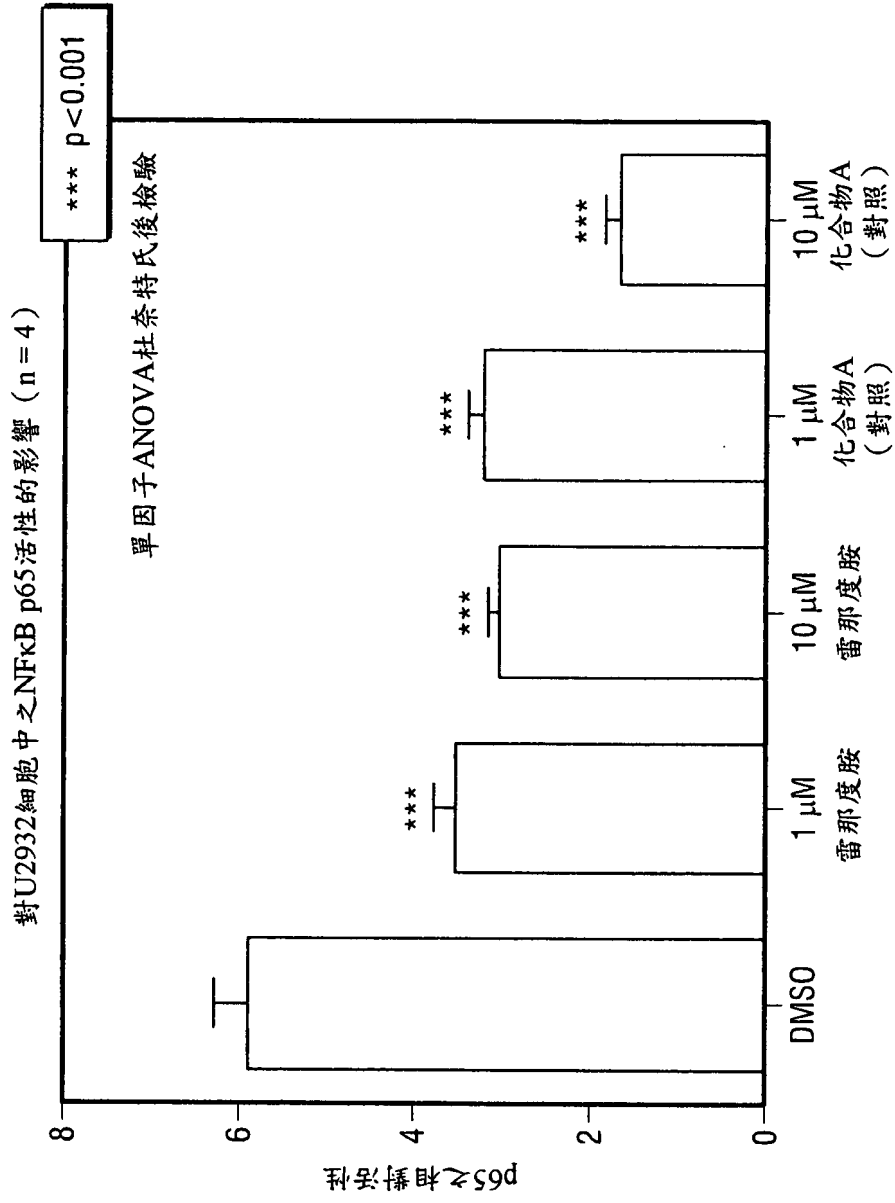


圖5A

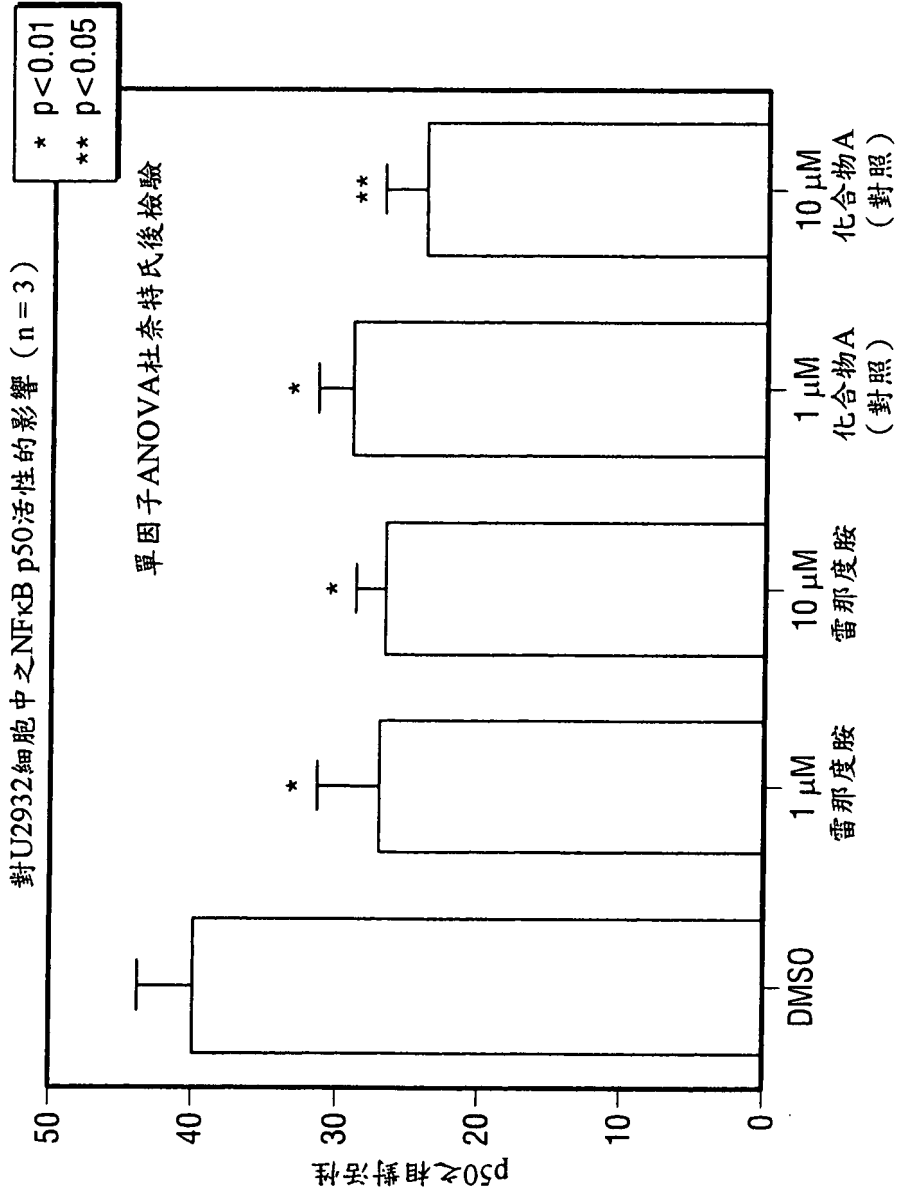


圖5B

對U2932細胞中之NFκB p65活性的影響 (n = 4)

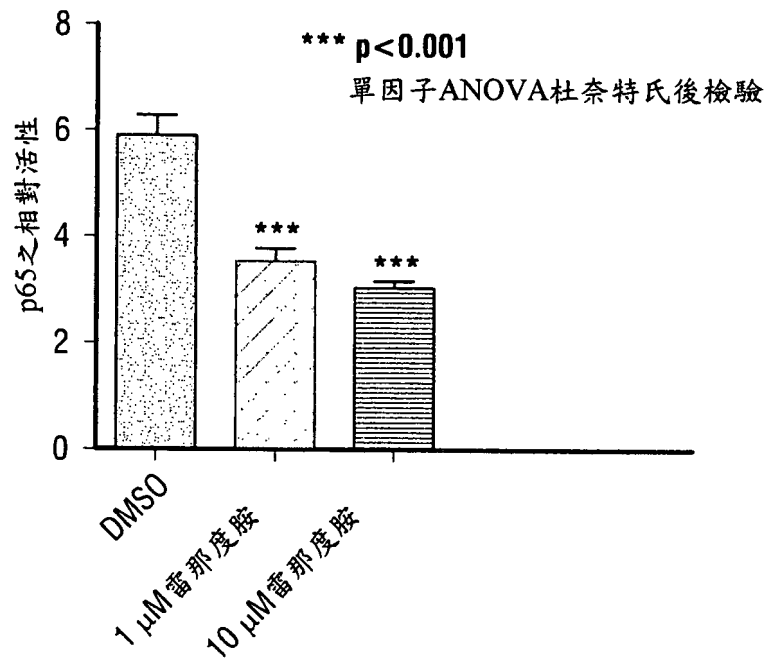


圖6A

對U2932細胞中之NFκB p50活性的影響 (n = 3)

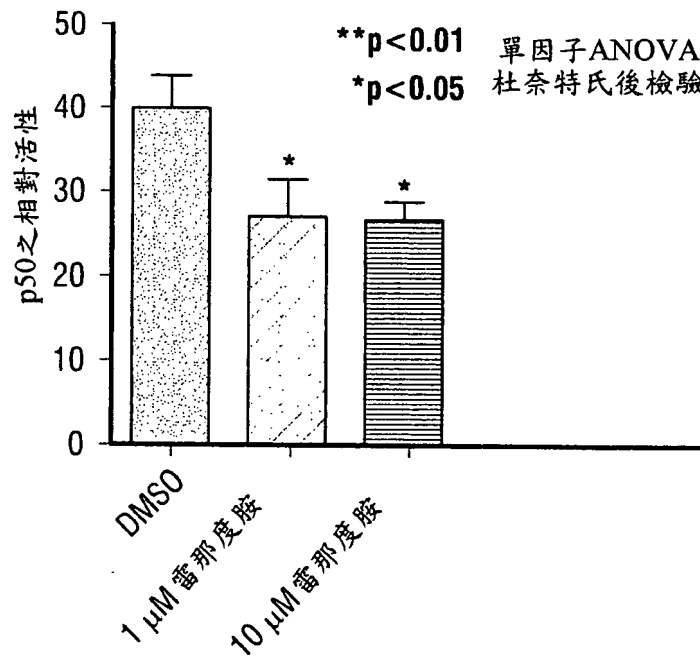


圖6B

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

