

發明專利說明書 200404532

(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：P2121515

※ 申請日期：P2-08-06

※IPC 分類：A61K31/33

壹、發明名稱：(中文/英文)

ERB B 激酶抑制劑及抗瘤療程之治療組合

THERAPEUTIC COMBINATIONS OF ERB B KINASE INHIBITORS
AND ANTINEOPLASTIC THERAPIES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商華納蘭茂公司

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

代表人：(中文/英文)

J. 翠佛 盧

J. TREVOR LUMB

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路 201 號

201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1.威廉 里歐 奧立歐特

WILLIAM LEON ELLIOTT

2.大衛 威廉 佛瑞

DAVID WILLIAM FRY

住居所地址：(中文/英文)

1.美國密西根州安阿爾伯市普利矛斯路 2800 號

2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105, U.S.A.

2.美國密西根州安阿爾伯市普利矛斯路 2800 號

2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.美國 U.S.A.

2.美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002 年 08 月 07 日；60/401,705

2.美國；2003 年 04 月 11 日；60/462,247

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002 年 08 月 07 日；60/401,705

2.美國；2003 年 04 月 11 日；60/462,247

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種利用 erbB 受體酪胺酸激酶抑制劑組合習知抗腫瘤劑及抗腫瘤模式治療細胞增生疾病之方法。此種藥劑組合用於治療計畫可提供比較使用單一藥劑出乎意外之更高效果。

【先前技術】

導致細胞不當增生之病理情況，乃人類疾病的常見起因。良性哺乳動物疾病於惡性病(癌症)的主要差異，係在於不會由身體的一個部位擴散至另一個部位，以及良性病通常生長速率較慢。兩種疾病皆可能殺死或以其它方式病廢受害者。腹部手術後的內部沾黏以及結疤，可能導致腸絞窄及死亡。糖尿病造成的目盲，係來自於眼球內部新血管不當的生長。良性神經纖維瘤造成毀容。乾癬是一種皮膚病，係來自於正常細胞的不當過度生長。癌症乃主要死因之一。雖然癌症的化學治療近年來已經有重大進展。多種腫瘤可使用化合物有效治療，治療化合物可為天然產物或合成化學劑。此外其它癌症治療例如電離輻射可有效用來治療某些癌症。癌症的治療經常包含使用藥劑的組合，通常係作為提供較高療效，減少個別藥劑單獨使用時常見之毒性效應之手段。

化學治療是癌症治療的主幹，例行性地成功地用來對抗多種類型的癌症以及其它高度增生細胞病症。雖言如此，某些類型之癌症不適合採用目前使用之化學治療計畫。某

些類型腫瘤單純對標準化學治療無反應，或一段時間有反應後來就變成不敏感，結果導致癌症復發。因此高度希望有可提升目前化學治療計畫之新穎方法。

多種抗腫瘤劑於治療上用來治療癌症。最廣泛使用之抗腫瘤劑包括貞希塔賓(gemcitabine)、太平洋紫杉酚(paclitaxel)、紅豆杉酚(docetaxel)、卡鉑汀(carboplatin)、西鉑汀(cisplatin)、托波特肯(topotecan)、CPT-11、伊托波賽(etoposide)、多索盧必辛(doxorubicin)及凱希塔賓(capecitabine)。多種此等藥劑之療效有限。大部分藥劑必須以高劑量使用，因而常見嚴重副作用。除了前述化學治療劑之外，輻射治療也曾經成功地用來停止疾病的進行或造成腫瘤的退行。

貞希塔賓是2'-去氧基-2',2'-二氟-胞苷俗名。於市面上可以一鹽酸鹽且呈 β 異構物獲得。化學名也稱作為1-(4-胺基-2-酮基-1H-嘧啶-1-基)-2-去氧基-2,2-二氟核糖。貞希塔賓揭示於美國專利第4,808,614及5,464,826號，二案有關如何合成、調配及使用貞希塔賓治療敏感性腫瘤之教示，以引用方式併入此處。貞希塔賓鹽酸鹽呈單一藥劑之商業調配物適合用作為患有局部惡化(非可切除的第二期或第三期)或轉移(第IV期)胰腺癌或肺細胞癌(NSCLC)病人作為第一線治療，常用於先前使用5-氟尿嘧啶治療病人。也例行組合其它已知抗腫瘤劑使用，最值得的注意者為組合電離輻射使用。但至目前為止未曾報告協同增效性組合。

太平洋紫杉酚是一種天然產品之有絲分裂抑制劑。是一種抗微細管劑，可促進由微管蛋白組裝成為微細管，以及

經由防止解聚合而穩定微細管。此種穩定結果導致抑制微細管網路的正常動態重新組織，微細管網路為活命所需中間期以及有絲分裂細胞功能所必需。此外，太平洋紫杉酚誘生整個細胞週期之微細管異常陣列或異常集束以及有絲分裂期間多數微細管星狀體。太平洋紫杉酚主要適用於卵巢癌及乳癌，但也可用於治療其它癌症。太平洋紫杉酚揭示於美國專利第5,496,804、5,641,803、5,670,537及6,510,398號，各案有關如何合成、調配以及使用太平洋紫杉酚治療敏感性腫瘤部分之教示，以引用方式併入此處。太平洋紫杉酚的使用通常伴隨有非期望的副作用，包括過敏反應、血壓過低、心搏過緩、高血壓噁心及嘔吐以及注射部位反應。太平洋紫杉酚之商品名為泰梭(Taxol[®])(必治妥梅爾施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb))。

紅豆杉是一種屬於類紫杉家族的半合成化合物。紅豆杉酚為抗微細管劑，促進由微管蛋白二元體組裝成為微細管，以及經由防止其解聚合而穩定微細管。穩定結果導致抑制微細管網路的正常動態重新組織，該作用乃關鍵性中間期以及有絲分裂細胞功能所必須。此外，紅豆杉酚誘生整個細胞週期微細管之異常陣列或集束，以及有絲分裂期間之多數微細管星狀體。紅豆杉酚主要適用於治療乳癌及肺細胞癌，但也可用於治療其它癌症。紅豆杉酚揭示於美國專利第4,814,470、5,438,072、5,698,582及5,714,512號，各案有關如何合成、調配以及使用太平洋紫杉酚治療敏感性腫瘤部分教示，以引用方式併入此處。太平洋紫杉酚的使用通常

伴隨有非期望的副作用，包括過敏反應、血壓過低、心搏過緩、高血壓噁心及嘔吐以及注射部位反應。紅豆杉酚水合物商品名紫杉帖(Taxotere[®])(亞凡提斯(Aventis)藥品公司)。

卡鉑汀及西鉑汀分別為二胺[1,1-環丁烷-二羧酸根(2-)-0,0']-, (SP-4-2)鉑以及順-二胺基二氯鉑(II)之俗名。二者於市面上係呈靜脈注射製劑購得。卡鉑汀揭示於美國專利第4,657,927號，有關如何合成、調配及使用卡鉑汀治療敏感性腫瘤之教示，以引用方式併入此處。同理，西鉑汀揭示於德國專利DE 2,318,020，有關如何合成、調配及使用西鉑汀治療敏感性腫瘤之教示以引用方式併入此處。卡鉑汀及西鉑汀烷化DNA，干擾DNA之複製及轉錄。卡鉑汀及西鉑汀用於治療睪丸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、頭頸癌、胃腸道癌、肺癌、軟組織及骨肉瘤，以及非何杰金氏淋巴瘤。使用鉑化合物通常伴隨有數種副作用包括骨髓抑制、噁心及嘔吐、腎小管異常、耳毒性及過敏反應。

托波特肯及CPT-11分別為海康汀(Hycamptin[®])及康托沙(Camptosar[®])俗名。此等化合物為喜樹鹼衍生物。托波特肯鹽酸鹽之化學名為(S)-10-[(二甲基胺基)甲基]-4-乙基-4,9-二羥基-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮一鹽酸鹽。CPT-11之化學名為(4S)-4,11-二乙基-4-羥基-9-[(4-哌啶并哌啶并)羰基氧基]-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H, 12H)二酮鹽酸鹽。二者於市面上皆呈靜脈注射製劑出售。托波特肯揭示於美國專利5,004,758，有關如何合成、調配及使用托波特肯治療敏感性腫瘤之教示，以

引用方式併入此處。同理，CPT-11揭示於美國專利4,604,463，有關如何合成、調配及使用CPT-11治療敏感性腫瘤之教示以引用方式併入此處。托波特肯及CPT-11與DNA拓撲異構酶I交互作用，結果導致DNA之單股化，最終導致DNA雙股化斷裂。托波特肯及CPT-11可用於治療肺細胞癌及卵巢癌、結腸直腸癌及食道癌。喜樹鹼類似物的使用通常伴隨有若干副作用，包括骨髓抑制、噁心嘔吐及過敏反應。

伊托波賽或VP-16為表鬼白毒俗名。伊托波賽化學名為4'-去甲基表鬼白毒9-[4,6-0-(R)-亞乙基-(β)-D-葡萄糖吡喃糖苷]。伊托波賽係呈口服投藥用膠囊劑或靜脈注射用溶液劑出售。伊托波賽揭示於美國專利3,524,844，有關如何合成、調配及使用伊托波賽治療敏感性腫瘤之教示，以引用方式併入此處。伊托波賽與DNA拓撲異構酶II交互作用，結果導致DNA的單股化斷裂，以及最終雙股化斷裂。伊托波賽用於治療小細胞肺癌及肺細胞癌、精細胞癌及淋巴瘤。伊托波賽的使用通常伴隨有數種副作用包括骨髓抑制、噁心嘔吐、過敏反應以及黏膜皮膚效應。

多索盧必辛為阿黴素(Adriamycin[®])俗名。多索盧必辛化學名為5,12-萘二酮、10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧基-(α)-L-離-己糖吡喃糖基)氧基]-7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-8-(羥基乙醯基)-1-甲氧基-,鹽酸鹽(8S-順)。多索盧必辛係以靜脈注射製劑出售。多索盧必辛揭示於美國專利3,590,028，有關如何合成、調配及使用西鉑汀治療敏感性腫瘤之教示，以引用方式

併入此處。多索盧必辛結合至核酸，推定經由平面蒽環素核 (anthracycline nucleus) 與 DNA 雙螺旋交互嵌合，結果導致細胞複製異常。多索盧必辛可用於治療乳癌、膀胱癌、肝癌、肺癌、攝護腺癌、胃癌及甲狀腺癌；骨及軟組織肉瘤；淋巴瘤及白血病；以及兒童腫瘤。多索盧必辛之使用通常伴隨有數種副作用包括骨髓抑制、噁心嘔吐、黏膜皮膚效應以及心臟效應。

凱希塔賓是席洛大 (Xeloda[®]) 俗名。凱希塔賓化學名為 5'-去氧基-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]胞苷。凱希塔賓係以口服投藥用錠劑出售。凱希塔賓揭示於美國專利 4,966,891 及 5,472,949 號，有關如何合成、調配及使用凱希塔賓治療敏感性腫瘤之教示，以引用方式併入此處。本藥於活體內經由酶催化轉成 5-氟尿嘧啶 (5-FU)。正常細胞及腫瘤細胞皆代謝 5-FU 成為 5-氟-2'-去氧尿苷一鹽酸 (FdUMP) 及 5-氟尿苷三磷酸 (FUTP)。此等代謝產物經由兩種不同的機轉造成細胞傷害。首先，FdUMP 以及葉酸輔因子 N⁵,10-亞甲基四葉酸，結合至胸苷酸合成酶 (TS)，而形成共價結合三元體錯合物。此種結合抑制由 2'-去氧基尿苷酸形成胸苷酸。胸苷酸是胸苷三磷酸的必需前驅物，胸苷三磷酸為 DNA 合成所必需，缺乏此種化合物可抑制細胞分裂。第二，細胞核轉錄酶於 RNA 合成期間錯誤合併 FUTP 替代尿苷三磷酸 (UTP)。此種代謝錯誤干擾 RNA 的處理以及蛋白質的合成。凱希塔賓用於治療乳癌及結腸直腸癌。凱希塔賓的使用通常伴隨有若干副作用包括腹瀉、噁心、嘔吐、骨

髓抑制、胃炎以及手口足症候群。

輻射治療於許多病例為癌症治療的首選，包括食道癌、乳癌、頭頸癌、腦癌、攝護腺癌以及某些白血病。但眾所周知腫瘤細胞殺死不完全，即使於輻射治療計畫的整個療程完成後，仍然可能導致癌症復發。確實提示若干細胞群因暴露於輻射，受到刺激而增生，如此完全破壞治療效果。顯然需要更有效的方法來殺死腫瘤細胞，可去除因輻射治療造成細胞增生之方法高度有效。

此外，嚴重副作用常關聯輻射治療包括纖維硬化、黏膜發炎、白血球缺乏及噁心。發展可減少暴露於輻射之次數或每次暴露時劑量較低或二者，而仍然可達成相等或較高抗腫瘤活性之輻射治療高度優異。

腫瘤細胞暴露於電離輻射後，被殺死、倖存以及被刺激而增生之分子機轉尚未完全明瞭。若干報告證實輻射於試管試驗可激活細胞內部之多重發訊路徑，結果依據劑量以及培養條件而定，導致細胞死亡增加或增生增加。[Verheij等人(1996)自然，380，75-79；Rosette及Karin(1996)科學274，1194-1197；Chmura等人(1997)癌症研究57，1270-1275；Santana等人，(1996)細胞86，189-199；Kyriakis及Avruch(1996)生物檢定分析18，567-577；Xia等人(1995)科學270，1326-1331；Kasid等人(1996)自然382，813-816]。已經顯示輻射媒介活化酸性鞘磷脂酶可產生神經鞘醯胺，以及隨後活化壓力活化蛋白質(SAP)激酶路徑(偶爾於參考文獻稱作為c-Jun NH.sub.2-端基激酶(JNK)路徑)。此種路徑提示於輻射造成細胞凋亡(細胞死

亡)的引發上扮演關鍵要角(Verheij等人；Rosette等人；Chmura等人；Santana等人；Kyriakis及Avruch；Xia等人)。

至於細胞對電離輻射的反應，提議涉及另一種細胞目標。表皮生長因子(EGF)受體顯示可回應於輻射以劑量相依性方式活化[Schmidt-Ullrich等人(1996)輻射研究，145，81-85；Schmidt-Ullrich等人(1997)致癌基因15，1191-1197]。

雖然已經發展出較新穎化學治療劑為目標特異性化學實體。但因EGF關聯數種腫瘤類型以及關聯細胞增生，故已經發展出多種藥劑來抑制EGF受體酪胺酸激酶。EGF受體酪胺酸激酶族群包括erbB受體激酶erbB1、erbB2、erbB3及erbB4。大半erbB酪胺酸激酶抑制劑為可逆性抑制劑。其係結合至受體而被釋放出。此外，大部分酪胺酸激酶抑制劑只對erbB受體酪胺酸激酶族群之激酶之一具有特異性。但美國專利第6,344,455及6,344,459號說明不可逆erbB受體酪胺酸激酶erbB1、erbB2、erbB3及erbB4抑制劑，亦即PAN erbB受體酪胺酸激酶抑制劑。較佳PAN erbB酪胺酸激酶抑制劑為N-[4-(3-氯-4-氟-苯基胺基)-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯醯胺。也稱作為CI-1033。述於WO 00/31048，以引用方式併入此處有關如何製造N-[4-(3-氯-4-氟-苯基胺基)-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯醯胺，如何調配成為劑型以及如何用於治療癌症及其它細胞增生疾病之教示。

【發明內容】

本發明係有關抗腫瘤劑之協同增效性組合，以及有關一種治療腫瘤方法，包含對病人於治療計畫投予erbB抑制劑

與至少另一種化學治療劑或於輻射治療。較佳 erbB 抑制劑為酪胺酸激酶 erbB 家族之至少一種受體之可逆性抑制劑。更佳 erbB 抑制劑為 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑。最佳 erbB 抑制劑為不可逆性 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑。較佳不可逆性 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑為 N-[4-(3-氯-4-氟-苯基胺基)-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯醯胺(CI-1033)。特別本發明提供一種治療計畫包含 CI-1033 作為一種成分，以及一種選自貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、阿黴素、托波特肯、CPT-11、凱希塔賓及電離輻射組成之組群之第二成分。本發明也提供一種治療計畫包含至少一種 erbB 激酶抑制劑以及至少另一種化學治療劑。

【實施方式】

本發明之一目的係提供一種延遲高度增生細胞之生長或殺死高度增生細胞之方法，包含讓高度增生細胞暴露於至少一種 erbB 激酶抑制劑與另一種習知抗腫瘤劑之組合治療。較佳 erbB 激酶抑制劑為不可逆性 erbB 抑制劑。更佳 erbB 激酶抑制劑可抑制多於一種 erbB 激酶。本發明之又一目的係提供一種於哺乳類治療高度增生疾病例如(但非限制性)癌症之方法。該方法涵蓋投予致命作用劑(例如電離輻射、化學治療劑、加熱、紫外光、高強度紅光如光動力學治療等)組合抑制劑，較佳為 erbB 酪胺酸激酶之不可逆性抑制劑。投予此種 erbB 酪胺酸激酶抑制劑可增強輻射或化學治療能力或二者或增強其它致命作用劑之能力，造成癌細胞的細

胞凋亡，如此可穩定疾病的進行，以及減少癌症的復發。

本發明涵蓋使用任一種 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑，較佳為不可逆性 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑。較佳 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑為 N-[4-(3-氯-4-氟-苯基胺基)-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯醯胺，此乃不可逆性 erbB 抑制劑。亦名 CI-1033。CI-1033 述於 WO 00/31048，併入此處以供參考有關如何製造 N-[4-(3-氯-4-氟-苯基胺基)-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯醯胺，如何將其調配成為劑型，以及如何用於治療癌症例如結腸癌、乳癌、卵巢癌、胰癌、攝護腺癌、肺癌、其它癌症如腺癌及肉瘤之教示。

投予 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑例如，可於輻射治療或化學治療之前、之後或同時進行。熟諳技藝人士了解 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑之投藥量，需為足夠提升輻射治療及/或化學治療之抗腫瘤效果之劑量。此等劑量可依據病人性別、年齡、體重及情況而改變，必須依據個別病例決定。投藥量可根據腫瘤大小及類型以及隨後之輻射治療計畫及化學治療計畫而決定。通嘗適當劑量為於腫瘤所在位置獲得抑制劑濃度於 0.5 nM 至 200 μ M 之範圍，更常見為 20 nM 至 80 nM。預期大部分情況下 40 nM 至 150 nM 之血清濃度即足。投藥可為經口、經腸道外或經局部，可能為經口或經靜脈。抑制劑可以數種劑型之任一種投藥，包括錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥包、菱形錠、酏劑、懸浮液劑、乳液劑、溶液劑、糖漿劑、噴霧劑(呈固體噴霧劑或於液體介質)、軟明膠或硬明膠膠囊劑、栓劑、無菌注射溶液劑以及

供口服或局部投藥用之無菌包裝粉末。

可用於實施本發明有用之組合物包含前述成分或其適當鹽連同常見賦形劑、稀釋劑及載劑。

較佳治療包括 CI-1033 連同貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、阿黴素、托波特肯、CPT-11 或凱希塔賓中之一或多者。另一種較佳組合為於癌症治療方案中使用 CI-1033 併用電離輻射。另一種較佳方法為一種治療癌症之方法包含於一治療方案投予 CI-1033 與電離輻射以及另一種抗腫瘤劑，該抗腫瘤劑係選自貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、阿黴素、托波特肯、CPT-11 或凱希塔賓組成的組群。

本發明提供一種具有強力協同效果之抗腫瘤劑之獨特組合。該組合利用不可逆性 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑組合投予細胞毒劑例如貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚或電離輻射治療方案。此等組合特別可有效用於實體腫瘤，特別肺細胞癌以及其它惡化之實體腫瘤。

本發明之一目的係提供一種使用包含 CI-1033 連同貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紫杉帖、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、阿黴素、托波特肯、CPT-11、凱希塔賓或電離輻射中之至少一者之組合，治療高度增生細胞病症之方法。高度增生細胞病症一詞包括乾癬、癌症及血管再狹窄。又一目的係提供一種組成物包含協同增效用量之 CI-1033 及貞希塔賓、協同增效用量之 CI-1033 及太平洋紫杉酚、協同增效用量之 CI-1033 及紫杉帖、協同增效用量之 CI-1033 及西鉑汀、協同

增效用之 CI-1033 及卡鉑汀、協同增效用之 CI-1033 及伊托波賽、協同增效用之 CI-1033 及阿黴素、協同增效用之 CI-1033 及托波特肯、協同增效用之 CI-1033 及 CPT-11、協同增效用之 CI-1033 及凱希塔賓以及協同增效用之 CI-1033 與電離輻射組合。

本發明之又一具體實施例中，提供一種治療癌症之方法，包含對需要治療之動物投予有效量之 CI-1033 與至少一種選自電離輻射、貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、阿黴素、托波特肯、CPT-11 及凱希塔賓組成的組群之治療及組合。

較佳方法涵蓋使用包含 CI-1033 及習知抗腫瘤治療模式之組合來治療實體腫瘤。

另一較佳方法採用抗腫瘤用量之 CI-1033 以及有效量之至少一種貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、阿黴素、托波特肯、CPT-11 或凱希塔賓或電離輻射來治療敏感性癌症，包括肺細胞癌 (NSCLC)、乳癌、卵巢癌、頭頸癌、骨髓瘤、攝護腺癌、結腸癌、胰癌及其它實體腫瘤。另一具體實施例中，CI-1033 可於本發明與兩種或兩種以上其它抗腫瘤治療模式組合使用。

本發明之另一具體實施例為一種套件組，包含於一隔間內為一劑 CI-1033，而於另一隔間為一劑選自貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、多索盧必辛、托波特肯、CPT-11、凱希塔賓或其醫藥上可接受之鹽組成的組群之藥劑。另一具體實施例中，該套件組包

含一劑 CI-1033 以及多劑至少兩種選自貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、阿黴素、托波特肯、CPT-11 或凱希塔賓之化合物。一套件組也包含使用本發明之組合之指示，包括投藥指示、用法用量以及組合用藥劑之準備及投予。

本發明方法使用之化合物可以臨床常用劑量投予。依據疾病階段、腫瘤類型以及需要此種治療之哺乳類之一般情況而定，比習知投藥更低劑量之抗腫瘤模式可用來對抗腫瘤達成類似效果，該效果可媲美習知使用之單一藥劑而同時可減低副作用。此等劑量可以正常模式計算，例如基於體表面積計算。CI-1033 係以約 10.0 毫克至約 200 毫克連續投藥且較佳約 50.0 毫克至約 200.0 毫克之劑量投藥。理想上，CI-1033 之投藥劑量為可獲得血漿濃度約 5 至約 100 微克/毫升。CI-1033 典型係口服投藥例如呈膠囊劑投藥，每膠囊含有活性成分含量 5、25、50、75、100 及 200 毫克。CI-1033 於整個治療期典型為 15 日至 30 日以約略相等劑量每日投藥。另外 CI-1033 之每日劑量可於 24 小時時間平分投藥。依據臨床醫師以及接受處理特定病人之特定病情決定，可進行多個療程。當病人的醫療情況或適合其它同時醫療處理時也預期可採用靜脈投予 CI-1033。

貞希塔賓之投藥劑量可媲美例行臨床使用劑量。例如貞希塔賓典型呈鹽酸鹽之初劑量約為 1000 毫克/平方米體表面積。貞希塔賓例行調配為無菌溶液，藉靜脈輸注投藥，通常經歷約 30 分鐘時間，每週 2 至 4 劑，每 28 至 30 日重複一次

療程。1000毫克/平方米劑量根據本治療計畫可給予長達約7週，或給藥至觀察到非期望之副作用為止。若有所需可使用其它鹽形式，例如氫溴酸鹽、一磷酸鹽、硫酸鹽、丙二酸鹽、檸檬酸鹽及丁二酸鹽皆方便製備。

凱希塔賓供單一治療時通常係以約2500毫克/平方米每日劑量口服投藥兩週，接著為一週休息期。產物於商品上係呈150毫克及500毫克錠劑提供。錠劑於治療期間係以每日約1次至約4次投藥。

太平洋紫杉酚或紅豆杉酚通常係調配成無菌注射溶液劑，例行係每日一次或以間歇投藥基準靜脈投予約60至175毫克/平方米劑量。太平洋紫杉酚也可以135-175毫克/平方米劑量靜脈投藥經歷3小時輸注時間，或紅豆杉酚IV以60-100毫克/平方米劑量投藥經歷1小時時間。另外電離輻射可以單劑約2.5至56蓋格劑量投藥。電離輻射可呈單劑長時間重複投藥，或平分為更為頻繁之更小劑量。此週期每4至8週重複一次。

西鉑汀被調配為無菌注射溶液劑，例行係以約20毫克/平方米劑量靜脈投藥連續5日，或每4週以75-100毫克/平方米劑量投藥。

卡鉑汀係調配成無菌粉劑，可於靜脈注射前重新調製，例行係每4週以約360毫克/平方米劑量靜脈投藥。

托波特肯調配成無菌粉劑，而於靜脈注射前重新調製，例行係以每3週約1.5毫克/平方米劑量靜脈投藥。

CPT-11係調配成無菌液劑，而於靜脈注射前稀釋，例行係

以 50-150 毫克/平方米每週劑量靜脈投藥經歷 4 週，接著為兩週休息期。

伊托波賽係調配成無菌液劑，於靜脈注射前稀釋，例行係採用靜脈投藥方式使用數種不同治療計畫投藥，治療計畫包括第 1 至 3 日靜脈投藥 120 毫克/平方米，每 21 日重複一次；第 1-5 日靜脈投藥 50-100 毫克/平方米，每 2-4 週重複一次；第 1、3、5 日靜脈投藥 125-140 毫克/平方米，每 3-5 週重複一次。投藥方式也包含伊托波賽錠劑/膠囊劑以 50 毫克/平方米劑量使用 21 日，每 4-5 週重複一次。

多索盧必辛調配成無菌粉劑，該無菌粉劑係於靜脈投藥前重新調製及稀釋。多索盧必辛係經靜脈投藥，採用每 3 週 60-75 毫克/平方米，每週 15-20 毫克/平方米或每 4 週第 1 日及第 8 日投藥 30 毫克/平方米之劑量投予。

此等藥劑之用法用量係隨組合化學治療方案而異。此外，前文列舉以外之鹽類也可用於組合治療方案。熟諳技藝人士了解此等組合僅供舉例說明之用，抗癌劑之相關化合物或組合可組合可逆性或不可逆性 erbB 酪胺酸激酶抑制劑使用。

本發明提供之組合可於活體對數種不同活體腫瘤模式進行評比。CI-1033 與輻射之組合實驗係於兩種不同活體腫瘤模式進行。組合化學治療實驗係使用五種不同活體腫瘤模式以及七種不同化學治療劑進行。

雖然結果係以 CI-1033，此乃一種不可逆性 PAN erbB 酪胺酸激酶抑制劑舉例說明，但使用其它可抑制此種激酶之藥劑

也可獲得類似結果。

當治療期為連續14日時，CI-1033於臨床上係以50毫克至750毫克/日劑量投予。治療期可延長，可有或可無停藥之休息期。較低劑量CI-1033用於連續每日治療經歷8週時間，接著為兩週的「不用藥放假日」。單獨使用CI-1033時，於連續重複療程且長時間暴露於CI-1033後並無累積毒性證據。單獨使用CI-1033進行初步研究效果包括先前接受大量治療之NSCLC病人，有一位有部分反應，個別患腎細胞癌及NSCLC病人有一位有微小反應。

以下詳細實施例進一步建立CI-1033與貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紅豆杉酚、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、多索盧必辛、托波特肯、CPT-11、凱希塔賓或電離輻射任一者間之協同效果。此等實施例僅供舉例說明之用，而非意圖圈限本發明之範圍。

實施例1

裸鼠使用CI-1033與貞希塔賓組合化學治療用於對抗垂直植入L3.6pl人胰癌之抗癌效果。

經由本發明提供之協同增效組合已經於標準化學治療研究，使用雌性免疫缺陷裸鼠進行評比。CI-1033與貞希塔賓之組合係對垂直植入人胰臟異種移植片進行評比。

L3.6pl人胰臟癌細胞係由COLO 357快速生長細胞建立，將COLO 357注射入裸鼠胰臟，隨後收穫肝臟轉移，且再植入胰臟共經歷3個週期獲得。所得L3.6pl細胞之肝轉移及淋巴節轉移之發生率比親代細胞更高。細胞係維持於塑膠於杜

別可改性鷹式培養基(DMEM)，DMEM補充5%胎牛血清(FBS)、丙酮酸鈉、非必需胺基酸、L-呋胺及兩倍維生素溶液(GIBCO，紐約州長島)且於5%二氧化碳-95%空氣於37°C培養。由冷凍備品回收之後培養不超過8週。

動物以及垂直植入腫瘤細胞。

雄性無胸腺BALB/c裸鼠係得自國家癌症研究院-費德里克癌症研究發展中心(馬里蘭州費德里克)。小鼠被圈氧且維持於層流箱內，置於無病原條件下，該條件係經由美國實驗動物照顧鑑定協會核准，而其用於實驗係經由動物照顧與使用委員會核准。

為了產生腫瘤，經由使用0.25%胰蛋白酶及0.2% EDTA處理由次融合培養收穫細胞。胰蛋白酶作用係使用含10% FBS之培養基中止，細胞以不含血清之培養基洗一次，以 2×10^7 細胞/毫升濃度再懸浮於漢克氏平衡鹽溶液(HBSS)。只有高於90%存活率之單一細胞懸浮液才供注射使用。小鼠(8-10週齡)使用美希歐芙蘭(methoxyflurane)麻醉，將胰臟暴露出，將0.05毫升 1×10^6 細胞注射於胰臟本體。切開傷口使用傷口夾關閉。腫瘤生長5-6週後犧牲小鼠。原發性腫瘤大小及重量以及淋巴結轉移及肝轉移之發生率係於犧牲時測定。

使用CI-1033及貞希塔賓治療已經確立之人胰癌異種移植片。

小鼠於第0日於胰臟內植入 1×10^6 L3.6pl人胰癌細胞。治療始於腫瘤細胞植入之第7日。治療持續時間4週。最終犧牲時記錄胰臟重量、腫瘤重量以及轉移發生率。貞希塔賓(125毫克/千克)於0.5毫升鹽水每週兩次腹內投藥連續4週。

CI-1033係每日一次，每週5日，以30毫克/千克(高劑量)及10毫克/千克(低劑量)口服投藥歷4週。研究包含6個處理組，每個處理組至少10頭鼠。分別為對照組、單獨貞希塔賓組、單獨30毫克/千克CI-1033組，單獨10毫克/千克CI-1033組，30毫克/千克貞希塔賓加CI-1033組以及10毫克/千克貞希塔賓加CI-1033組。

對照組動物於4週治療及結束時比最初體重減輕17%。最終犧牲時，對照組動物比最初體重減輕24%。本組之體重減輕係歸因於胰癌的進行。患有腫瘤動物單獨使用貞希塔賓每週兩次每次125毫克/千克處理，經歷治療期體重略有增加，但最終犧牲時比最初體重整體而言減輕4%。使用10及30毫克/千克CI-1033之小鼠於治療期體重分別比最初體重減輕6%及9%，但於治療結束時至最終犧牲間體重增加。CI-1033 (10毫克/千克)加貞希塔賓處理組於治療期間體重比初體重減輕10%，但治療結束後回復喪失的體重。CI-1033 (30毫克/千克)加貞希塔賓處理組給藥第二週結束時體重減輕16%。此種組合投藥組因體重大量減輕，故於治療期第3週加上一段不給藥的停藥期，於研究之第4週重新恢復給藥。

無論檢查總胰臟重量或腫瘤容積，抗腫瘤效果之趨勢皆相同。組合用藥組顯示比單獨貞希塔賓或單獨CI-1033處理組效果改善，提示組合用藥之抗腫瘤功效改良優於單獨用藥所得效果。治療功效之排序為CI-1033 (30毫克/千克)加貞希塔賓>CI-1033 (10毫克/千克)加貞希塔賓>CI-1033 (30毫克/千克)=貞希塔賓>CI-1033 (10毫克/千克)。當基於腫瘤容積來計

算T/C百分比時，排名順序相同。但此等治療計畫皆未造成淋巴結轉移的減少。但CI-1033顯然比貞希塔賓減少肝臟轉移數目。CI-1033組合貞希塔賓所得抗腫瘤效果優於單獨使用單一藥劑所得效果。

實施例2

CI-1033與太平洋紫杉酚組合化學治療用於裸鼠對抗垂直植入253J B-V人膀胱癌之抗癌效果。

本發明提供之協同增效性組合係使用雌性免疫缺陷裸鼠，於標準化學治療研究評比。CI-1033組合太平洋紫杉酚係對垂直植入人類過渡細胞(膀胱)異種移植片進行評比。具有高度轉移能力之人類過渡細胞癌253J B-V於改性鷹式最低必需培養基維持為單層培養，培養基如前文說明補充10%胎牛血清、維生素、丙酮酸鈉、L-麩胺以及非必需胺基酸。動物以及垂直植入腫瘤細胞。

雄性無胸腺BALB/c裸鼠係得自國家癌症研究院-費德里克癌症研究發展中心(馬里蘭州費德里克)。小鼠被圈養且維持於層流箱內，置於無病原條件下，該條件係經由美國實驗動物照顧鑑定協會核准，而其用於實驗係經由動物照顧與使用委員會核准。

為了產生腫瘤，經由使用0.25%胰蛋白酶及0.2% EDTA處理由次融合培養收穫細胞。胰蛋白酶作用係使用含10% FBS之培養基中止，細胞以不含血清之培養基洗一次，以 2×10^7 細胞/毫升濃度再懸浮於漢克氏平衡鹽溶液(HBSS)。只有高於90%存活率之單一細胞懸浮液才供注射使用。小鼠(8-10週

齡)使用美希歐芙蘭麻醉，執行下中線切開，暴露出膀胱。活腫瘤細胞(1×10^6 細胞於0.05毫升)注射於膀胱壁。切開以傷口夾閉合。腫瘤生長6週後犧牲小鼠。記錄犧牲時原發性膀胱瘤大小及重量。

使用CI-1033及太平洋紫杉酚治療已經確立的人類膀胱癌異種移植片。

於第0日，小鼠接受 1×10^6 253J B-V人膀胱癌細胞植入膀胱壁。細胞植入後14日開始治療。治療時間為期4週。最後犧牲時記錄膀胱瘤重量。腫瘤細胞植入後第14、20及27日，腹內投予太平洋紫杉酚(8毫克/千克)於0.5毫升。CI-1033每週5日為期4週，以30毫克/千克(高劑量)及10毫克/千克(低劑量)或每週兩次為期4週以30毫克/千克口服投藥經歷4週時間。第一組包含6處理組，每個處理組至少6頭鼠。各組分別為對照組、單獨太平洋紫杉酚組、單獨30毫克/千克CI-1033組、單獨10毫克/千克CI-1033組、30毫克/千克太平洋紫杉酚加CI-1033組以及10毫克/千克太平洋紫杉酚加CI-1033組。第一研究中，CI-1033係每週5日口服投藥4週。第二研究也包含6組，每組至少8頭鼠。第二研究之各組分別為對照組、單獨太平洋紫杉酚組、單獨CI-1033 (30毫克/千克)每週給藥5日組、CI-1033 (30毫克/千克)每週給藥兩次組、太平洋紫杉酚加CI-1033 (30毫克/千克)每週給藥5日組以及太平洋紫杉酚加CI-1033 (30毫克/千克)每週給藥兩次組。

兩種研究之對照組動物分別減輕1%至7%初體重。單獨使用CI-1033或太平洋紫杉酚之單一藥劑治療，誘生之體重減

輕不超過5%，以體重減輕為基準，提示單一藥劑治療不具有顯著毒性。組合治療組之體重減輕為2%至6%，但每日給予CI-1033 (30毫克/千克)加太平洋紫杉酚處理組除外，該組於最初兩週治療時喪失10%初體重。本治療組於最末兩週治療時大量恢復減輕的體重，由初次投藥至犧牲體重共減輕3%。組合用藥組的體重減輕，提示使用CI-1033加太平洋紫杉酚之組合治療就研究使用之劑量以及用藥計畫而言並未比單獨使用單一藥劑之毒性增強。

對照組以及單獨使用8毫克/千克太平洋紫杉酚之腹內投藥組於第14、20及27日膀胱腫瘤重量並未顯著縮小。CI-1033係於第14-18、21-25、28-32及35-39日或於第14、17、21、24、28、31、35及38日以10或30毫克/千克劑量口服投藥。單獨接受10或30毫克/千克CI-1033處理組，腫瘤重量(於最終犧牲時測量)分別比對照組減少42%及25%。當CI-1033 (10或30毫克/千克)與太平洋紫杉酚(8毫克/千克，腹內投藥)組合口服投藥時，腫瘤重量分別減輕至對照組腫瘤重量之22%及14%。

CI-1033以每日方式或間歇治療計畫以單一藥劑投藥，於兩種研究至少與太平洋紫杉酚同等有效。於30毫克/千克間歇投予CI-1033係與相等劑量每日投藥同等有效。

太平洋紫杉酚與10毫克/千克或30毫克/千克CI-1033每日組合投藥減輕腫瘤重量至比單獨投予任一種藥物更高的程度，分別獲得T/C值百分比為25%及14%。第二項研究結果也提示CI-1033加太平洋紫杉酚之兩種治療計畫比單一藥劑治療可獲得改良之抗腫瘤功效。

總而言之，此等資料指示，太平洋紫杉酚與 CI-1033 之組合用於此等研究對抗 253J B-V 人類膀胱癌，減輕腫瘤重量之效果係優於單獨投予任一種藥劑所得效果。

CI-1033/紅豆杉酚組合，採用循序投藥

許多臨床前期研究指出經由 erbB 族群受體酪胺酸激酶抑制劑組合太平洋紫杉酚使用可獲得比單獨使用任一種藥劑更大的療效。此項結果先前已經報告有關愛瑞沙 (Iressa™) 用於數種人類腫瘤異種移植片，包括 A431 人類表皮性腦瘤、LX-1 肺癌、A549 肺癌及 GEO 結腸癌。[Sirotnak 等人，臨床癌症研究 6:4885-92, 2000; Ciardiello 等人，臨床癌症研究 7:1459-65, 2001; Ciardiello 等人，臨床癌症研究 6:2053-63, 2000]。針對 erbB 族群個別受體的單株抗體也顯示可與此等藥物有效組合。賀希普汀 (Herceptin™) 可特異性中和 erbB-2，賀希普汀可於活體內升高太平洋紫杉酚對抗 BT-474 人乳癌活性 [Baselga J 等人，癌症研究 58:2825-31, 1998] 以及於試管內用於多種人類腫瘤細胞系 [Pegram 等人，致癌基因 18:2241-旋轉加速度偵測部份 51, 1999]；以及 C-225 係針對 EGF 受體，C-225 顯示可於無胸腺裸鼠提升太平洋紫杉酚用於 253JB-V 人膀胱癌生長之抗腫瘤功效 [Inoue，臨床癌症研究 6:4874-84, 2000]。

但前述 erbB 族群酪胺酸激酶抑制劑並無任一種為不可逆性，且為 pan erbB 酪胺酸激酶抑制劑。前文已經顯示，CI-1033 組合太平洋紫杉酚使用時可提升療效。後述實驗驗證特定給藥順序可提升兩種藥物組合時之活性。試管實驗中，MDA-MB-453 人類乳癌細胞暴露於太平洋紫杉酚及 CI-1033

單獨，或為單獨用藥或為組合用藥，顯示可提升太平洋紫杉酚誘生的細胞凋亡效果，此處最大效果係仰賴先暴露於太平洋紫杉酚。實驗中，單獨暴露於太平洋紫杉酚3日可誘生23%細胞進行細胞凋亡，而單獨投予CI-1033不影響細胞凋亡的比例。同時組合暴露於太平洋紫杉酚及CI-1033，結果只導致細胞死亡的邊際升高至27%。但若先投予太平洋紫杉酚，於24小時後接著投予CI-1033，則細胞凋亡之分量加倍達47%。相反地，若於太平洋紫杉酚之前24小時，細胞暴露於CI-1033，則細胞凋亡顯著壓抑至只有6%。於A431人腫瘤異種移植片，組合使用CI-1033與太平洋紫杉酚之活體試驗功效，顯示最初使用太平洋紫杉酚接著於1日後使用CI-1033為高度有效的投藥計畫，組合所得療效比單獨投予任一種藥物高。此外，組合用藥之耐受性良好，顯然毒性並未重疊。結果符合於化學治療後第2日投予抗體時，太平洋紫杉酚組合EGF受體抗體C225獲得的功效升高[Inoue，臨床癌症研究6:4874-84, 2000]。

使用EGF受體抗體C225及托波特肯組合，觀察得抗腫瘤活性，顯示明顯順序相依性，此處先投予托波特肯，接著一日後投予抗體，獲得最大效果。兩種藥物同時投藥時活性降低，而先投予C225時，活性顯著受抑制[Ciardiello等人，臨床癌症研究5:909-16, 1999]。

使用CI-1033之研究也顯示與另兩種藥物有明顯順序相依性影響。細胞先暴露於貞希塔賓接著暴露於CI-1033，於試管內觀察得細胞被殺死提升[Nelson等人，生物化學期刊，

276:14842-14847, 2001], 此項結果係類似前述太平洋紫杉酚之研究。使用 CI-1033 用於 A431 人類表皮性腦瘤之活體試驗，也顯示於西鉑汀有驚人的順序相依性。其中於西鉑汀之後投予 CI-1033 所得療效較高，但先投予 CI-1033 造成活性受壓抑。

集合言之，此等資料暗示 CI-1033 不可於紅豆杉酚之前投藥，雖然同時投藥可得效益，但可能係經由使用紅豆杉酚進行先前處理接著為 CI-1033 循序投藥可獲得最大抗腫瘤功效。

實施例 3

生長延遲(T-C)實驗設計

經由本發明所提供之協同增效性組合可於標準化學治療研究，使用體重 18 克至 20 克之雌性習知免疫缺陷裸鼠進行評比。試驗之第 0 日，各小鼠藉手術(皮下)植入一段腫瘤，重約 30 毫克。小鼠每週稱量體重，每週 3 次使用標準卡規測量腫瘤大小(寬度及長度，以毫米表示)。各動物之腫瘤重量係根據下式計算：

$$\text{重量} = \frac{(a \times b^2)}{2},$$

此處「a」為腫瘤寬度(毫米)以及「b」為長度(毫米)。抗癌活性之評比係基於公式 T-C，此處「T」及「C」分別為處理組及對照組腫瘤達到預定大小 750 毫克(「評比大小」)需要的時間(日數)中間值。CI-1033 溶解於 50 mM 乳酸鈉緩衝液，pH 4.0，以 0.5 毫升容積之不等劑量口服投藥。標準藥劑係如包裝仿單之說明稀釋，且以各種劑量濃度注射 0.5 毫升投

藥。

各實驗中，帶有已經確立之腫瘤之小鼠隨機分配入四個處理組之任一組。第一組是作為對照處理組。第2組再分成4小組，每組口服接受特定活性藥物濃度之CI-1033口服劑量。CI-1033係根據下述投藥計畫給藥。第3組又再分成4小組，每一小組係以下示途徑及用藥計畫接受指定的標準藥劑。

第4組再分成接受組合治療之多個小組。各CI-1033劑量係以標準化學治療之劑量水平評比。

實施例1及2之垂直腫瘤模式研究所得資料確定CI-1033與貞希塔賓或與太平洋紫杉酚之組合出乎意外地具有減慢動物腫瘤生長速率活性。此等藥劑組合使用時作為抗腫瘤劑係優於任一種藥物單獨使用時的效果。

實施例4

使用CI-1033組合紅豆杉酚之腫瘤生長延遲效果

由於使用CI-1033與太平洋紫杉酚之組合觀察得的協同效果驚人，故對皮下植入人類非小細胞肺癌異種移植片H125進行紅豆杉酚與CI-1033之腫瘤生長延遲研究。於第19-23以及26-30日口服投予40、10、2.5、0.7及0.2毫克/千克CI-1033給已經建立H125人肺細胞癌異種移植片之小鼠。於第19、23及27日靜脈投予12、8及5毫克/千克劑量之紅豆杉酚。CI-1033以及紅豆杉酚作為單一藥劑時最佳腫瘤生長延遲觀察得分別為11.7日以及35.7日。宿主給予組合化學治療，驗證腫瘤生長的延遲超過35日，指示包含紅豆杉酚及CI-1033之組合治療之療效提升。第1圖驗證使用CI-1033及紅豆杉酚治

療伴隨腫瘤生長延遲效果的提升。完全反應定義為研究期間腫瘤重量減輕100%。部分反應定義為研究期間腫瘤重量減少至少50%。本研究中接受兩種治療藥劑之動物觀察得之部分反應及完全反應動物頭數，對於接受組合治療之動物而言比接受單獨藥劑治療之動物頭數更高。但本研究中接受兩種治療劑之動物觀察得的完全反應頭數比接受單一藥劑之動物頭數顯著升高(13.3%相對於4%及0)。兩種藥劑的組合並不影響毒性、致命性或體重減輕。

實施例5

CI-1033組合伊托波賽對腫瘤生長之延遲效果

本發明提供之協同增效組合已經於標準化學治療研究，使用雌性免疫缺陷裸鼠進行評估。CI-1033及伊托波賽之組合係對同時植入之人類非小細胞肺癌異種移植片H125進行評比。

一項CI-1033與伊托波賽之組合試驗中，於投予3劑伊托波賽後24小時投予200、124及77毫克/千克劑量之CI-1033。伊托波賽係於第12、16及20日以80、50及31毫克/千克腹內投藥。本試驗中伊托波賽作為單一藥劑，以最高耐受劑量50毫克/千克用於延遲H125的生長相對無效，而CI-1033極為有效。伊托波賽於50毫克/千克與CI-1033於77毫克/千克組相比單獨使用任一種藥劑觀察獲得延遲腫瘤生長之優異效果。全部其它組合劑量皆未優於單獨使用CI-1033。但伊托波賽唯有於最低試驗劑量才具有良好耐受性。

實施例6

CI-1033組合凱希塔賓

本發明提供之協同增效性組合於標準化學治療研究使用BALB/C雌小鼠進行評比。CI-1033與凱希塔賓之組合係以對抗皮下植入之鼠結腸癌C26之功效進行評比。

使用CI-1033及凱希塔賓之組合試驗中，40、20及10毫克/千克劑量之CI-1033係與各凱希塔賓劑量同時口服投藥。凱希塔賓係於第14-16、21-23及28-30日以750及500毫克/千克劑量口服投藥。CI-1033及凱希塔賓作為單一藥劑之最佳腫瘤生長延遲分別為3.6日及22.5日。數組接受組合化學治療之治療組，證實腫瘤生長延遲超過22日，表示包含凱希塔賓及CI-1033之組合治療可提升治療效果。

凱希塔賓作為單一藥劑用於對抗C26直腸癌可獲得3/6完全反應，以及2/6部分反應，CI-1033作為單一藥劑於本試驗中完全無效。750或500毫克/千克凱希塔賓組合CI-1033可獲得大於加成效果之完全反應(14/36 (39%))及部分反應(5/36 (14%))。作為單一藥劑，CI-1033及凱希塔賓分別獲得0%及8%未患有腫瘤之倖存小鼠。CI-1033組合凱希塔賓可獲得16%未患腫瘤之倖存小鼠。

如此本實驗證實凱希塔賓及CI-1033組合投予帶有鼠結腸癌26/種系10之小鼠，比單獨使用任一藥劑可獲得優異抗癌功效。

實施例7

CI-1033組合西鉑汀

CI-1033與西鉑汀之組合係用於免疫缺陷雌裸鼠對皮下植

入人類非小細胞肺癌異種移植片H125進行評比。

CI-1033於40、20、10、5及2.5毫克/千克劑量於第28-37日口服投予帶有惡化之OVCAR-5人類卵巢癌異種移植片之小鼠。西鉑汀於12、6、3及1.5毫克/千克劑量係於第28、32及34日靜脈投藥。單獨投予西鉑汀或CI-1033皆未對惡化之OVCAR-5人類卵巢癌異種移植片產生有意義的抗癌效果。本試驗中，CI-1033係於西鉑汀投藥後投予，所得對抗先進OVCAR-5之抗癌效果優於單獨使用任一種藥劑，換言之，組合使用5及10毫克/千克CI-1033與12毫克/千克西鉑汀(分別大於18日及21日)，比單獨投予此種劑量之西鉑汀(10日)獲得腫瘤生長延遲(T-C's)大於18日。

設計抗A431表皮性腦瘤試驗，來測定投予單劑CI-1033之前以及之後，腫瘤對西鉑汀的敏感度。為了利用CI-1033及西鉑汀評比藥物於治療方案之效果，於投予單劑100或200毫克/千克CI-1033之前或之後24小時，將單劑6毫克/千克西鉑汀經腹內投予帶有惡化A431異種移植片之小鼠(腫瘤植入後第16日)。評比腫瘤之生長，西鉑汀接著使用CI-1033的組合可獲得大於加成效果，經由比較單獨西鉑汀產生之效果可延遲腫瘤生長達11-13.5日可證(圖4)。

使用不同投藥計畫，經由使用CI-1033及西鉑汀可獲得類似結果。

實施例8

CI-1033與托波特肯的組合

CI-1033及托波特肯投予已經確立H125人肺細胞癌異種移

植片之免疫缺陷雌裸鼠。CI-1033係於第32-35日以40、20或10毫克/千克口服投藥，托波特肯係於第26-30日以1.6、1及0.62毫克/千克腹內投藥。CI-1033與托波特肯的組合係對H125人肺細胞癌異種移植片進行評比。

CI-1033及托波特肯經由用於對抗惡化之H125 NSC肺癌異種移植片，以腫瘤生長延遲測量可產生有意義的抗癌效果。組合用藥之抗癌效果優於個別投藥效果。並無任何可能之毒性指示。

使用CPT-11也觀察得類似結果，但治療計畫可改變。

實施例9

CI-1033組合輻射治療

本發明提供之協同增效性組合於鼠鱗狀細胞癌SCC7皮下植入C3H雌小鼠，於標準化學治療研究使用CI-1033與電離輻射組合進行評比。

進行兩項研究。二研究中，多劑CI-1033 (40、20、10及5毫克/千克)於第7-18日口服投藥。輻射係以單劑或分成多劑以5日時間投予。試驗中於單劑及多劑輻射治療方案，CI-1033係於接受輻射照射之前1小時投藥。單劑輻射對抗SCC-7之方案中，於第7日於先前口服12劑CI-1033後1小時，腫瘤接受5蓋格或10蓋格輻射。本試驗中，SCC-7癌症對單獨CI-1033治療不敏感。單劑10蓋格及5蓋格輻射產生的腫瘤生長延遲分別為13.6日及0.8日。輻射加CI-1033之組合治療比單獨輻射或單獨CI-1033資料可獲得優異抗腫瘤效果(提升91%)。該種效果於10蓋格輻射時更為顯著，具有改良抗腫瘤功效，伴

隨有腫瘤完全退行及部分退行數目顯著增加。

多劑輻射組合多劑 CI-1033 對抗 Rif-1 肉瘤之研究係基於單劑輻射治療方案對抗 SCC-7 之效果之研究進行。本研究評比於 5 次 CI-1033 每日劑量後 1 小時個別投予 5 次輻射每日劑量之功效。如同對 SCC-7 之觀察所見，CI-1033 對 Rif-1 肉瘤之效果極低，基於本研究使用劑量，經由 5 日療程產生腫瘤生長延遲為 3.7 日可證。5 蓋格劑量輻射經歷 5 日產生腫瘤生長延遲為 28.5 日。5 蓋格輻射加 CI-1033 之組合劑量比單獨使用輻射可觀察得驚人的優異效果(提升 42%)，指示使用此種臨床相關分選照射計畫可獲得優異抗癌功效。代表本功效之資料提供於表 I 及圖 2。

CI-1033 組合輻射用於 LoVo 腫瘤亦即一種結腸癌模式，可觀察得類似的提升效果。

表 I. CI-1033 組合 X 光對抗 SCC-7 鼠鱗狀細胞癌之抗腫瘤功效

CI-1033		X 光		中毒 死亡	%重量 改變 ^c	抗腫瘤功效		
劑量 ^a	計畫	劑量 ^b	計畫			CR ^d	PR ^c	T-C ^f
40	PO ^g , D7-18			0/6	-2			0.9
20	PO, D7-18			0/6	-1			0.2
10	PO, D7-18			0/6	-1			1.3
0		10	TO ^g , D7	0/6	-15			13.6
40	PO, D7-18	10	TO, D7	0/6	-14	5/6		26.0
20	PO, D7-18	10	TO, D7	0/6	-15	2/6	1/6	20.4
10	PO, D7-18	10	TO, D7	0/6	-13		1/6	9.7
5	PO, D7-18	10	TO, D7	0/6	-15	2/6		11.1

小鼠於第 0 日時植入 0.2 毫升 10% 腫瘤 brei。

初次治療時對照腫瘤重量中間值為 75 毫克。研究止於第 44 日。

^a 劑量於毫克/千克表示。

^b 劑量以蓋格(Gy)表示。

^c 最大治療相關重量減輕，以占初處理組之重量百分比表

示。淨增重以「+」表示。

^d 完全反應表示研究期間腫瘤重量減少100%。

^e 部分反應表示研究期間腫瘤重量減少至少50%。

^f T-C定義為腫瘤生長到達固定評比大小，750毫克之處理組及對照組腫瘤日數中間值差異。

^g PO口服治療；TO，只有腫瘤及鄰近組織接受照射而非全頭小鼠接受照射。

此等實施例確定使用CI-1033與寬廣多種抗腫瘤化學治療劑組合治療以及使用CI-1033組合電離輻射組合治療，用於治療癌症具有出乎意外的有利成果。如此本發明提供一種治療敏感性腫瘤之方法，包含於一治療方案投予CI-1033與一或多種其它化學治療劑、其醫藥上可接受之鹽或電離輻射。

治療劑之組合可包裝在一起。包裝通常包括個別活性成分分開包裝，因此避免於投藥前藥劑間有交互作用，以及對各藥劑個別包裝緩衝劑或稀釋劑。若有所需，個別包裝藥物可置於單一紙盒內構成組合包，因而方便由臨床醫師或醫事從業人員使用。此種組合包含有兩個隔間包含CI-1033於一個隔間以及抗腫瘤劑於第二隔間。一種組合包有至少三個隔間，包含CI-1033於一個隔間以及兩種不同的抗腫瘤劑(連同其個別包裝之稀釋劑或緩衝劑)分別於第二及第三隔間也預期涵蓋於本發明之範圍。

根據本發明欲治療之敏感性腫瘤包括有突變或一或多種erbB受體過表現的腫瘤。符合此等標準之腫瘤為實體腫瘤，特別為惡化之實體腫瘤以及非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌、神經膠瘤、小細胞肺癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、黑素瘤、結腸直腸癌、腎細胞癌、胰癌、頭頸癌例如食道癌或

頸癌、卵巢癌、骨髓瘤、攝護腺癌、肉瘤、慢性骨髓原性白血病及乳癌。

【圖式簡單說明】

圖1顯示CI-1033以及紫杉帖用於人類H125非小細胞肺癌異種移植片之協同效果。

圖2顯示CI-1033及輻射用於鼠Rif-1肉瘤之協同效果。

圖3證實泰梭組合CI-1033用於MDA-MB-468乳癌細胞時之用藥計畫相依性。

圖4證實當CI-1033組合西鉑汀時於活體內觀察所得用藥計畫相依性。

伍、中文發明摘要：

不可逆性酪胺酸激酶抑制劑如 CI-1033 組合一或多種其它抗腫瘤劑、或電離輻射投藥用於治療癌症具有協同增效性。

陸、英文發明摘要：

Administration of an irreversible tyrosine kinase inhibitor such as CI-1033 in combination with one or more other antineoplastic agent(s), or ionizing radiation is synergistic for treating cancer.

拾、申請專利範圍：

1. 一種用於治療細胞增生疾病之組合，包含至少一種 erbB 酪胺酸激酶抑制劑以及至少一種選自貞希塔賓 (gemcitabine)、太平洋紫杉酚 (paclitaxel)、紅豆杉酚 (docetaxel)、西鉑汀 (cisplatin)、卡鉑汀 (carboplatin)、伊托波賽 (etoposide)、阿黴素 (adriamycin)、托波特肯 (topotecan)、CPT-11、凱希塔賓 (capecitabine)，或其醫藥上可接受性鹽組成的組群中之抗腫瘤劑或電離輻射。
2. 如申請專利範圍第1項之組合，其中該 erbB 酪胺酸激酶抑制劑為一種不可逆性抑制劑。
3. 如申請專利範圍第1項之組合，其中該抑制劑可抑制多於一種 erbB 酪胺酸激酶。
4. 如申請專利範圍第2項之組合，其中該抑制劑為 N-[4-(3-氯-4-氟-苯基胺基)-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯鹽胺。
5. 如申請專利範圍第1項之組合，其中該細胞增生疾病係選自由癌症、乾癬、血管再度狹窄及良性增生疾病組成的組群。
6. 如申請專利範圍第1項之組合，其中該至少一種抗腫瘤劑為貞希塔賓或其醫藥上可接受之鹽。
7. 如申請專利範圍第6項之組合，其中該至少一種抗腫瘤劑為紫杉烷 (taxane) 或其醫藥上可接受之鹽。
8. 如申請專利範圍第1項之組合，其中該至少一種抗腫瘤劑為太平洋紫杉酚或紅豆杉酚。

9. 一種用於治療過度增生細胞病症之組合，包含定量至少一種 erbB 酪胺酸激酶抑制劑以及至少一種如申請專利範圍第1項之抗腫瘤劑，其含量係足夠抑制細胞過度增生。
10. 如申請專利範圍第9項之組合，其中該癌症係選自由實體腫瘤、非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌、神經膠瘤、小細胞肺癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、黑素瘤、結腸直腸癌、膀胱癌、腎細胞癌、胰癌、頭頸癌例如食道癌或頸癌、卵巢癌、骨髓瘤、攝護腺癌、肉瘤、慢性骨髓原性白血病及乳癌組成的組群。
11. 如申請專利範圍第1項之組合，包含 CI-1033 與電離輻射組合治療。
12. 如申請專利範圍第1項之組合，包含 CI-1033 與選自由貞希塔賓、太平洋紫杉酚、紫杉帖、西鉑汀、卡鉑汀、伊托波賽、阿黴素、托波特肯、CPT-11、凱希塔賓組成的組群之抗腫瘤劑，或電離輻射組合治療。
13. 如申請專利範圍第2項之組合，其中該抗腫瘤劑係於 erbB 酪胺酸激酶抑制劑之前投予。
14. 如申請專利範圍第2項之組合，其中該抗腫瘤劑係與酪胺酸激酶抑制劑約略同時投予。
15. 如申請專利範圍第2項之組合，其中該抗腫瘤劑係於酪胺酸激酶抑制劑之後投予。

拾壹、圖式：

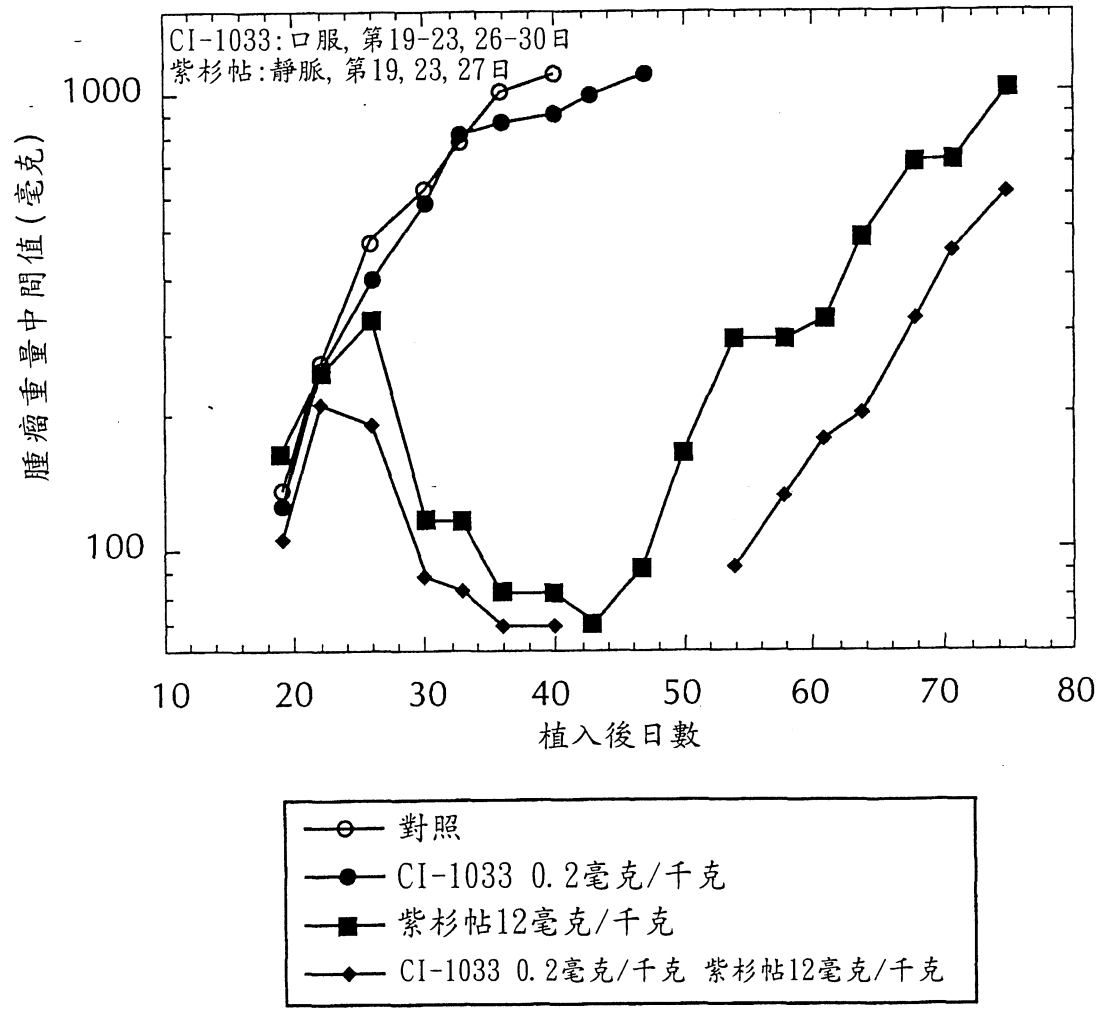


圖 1

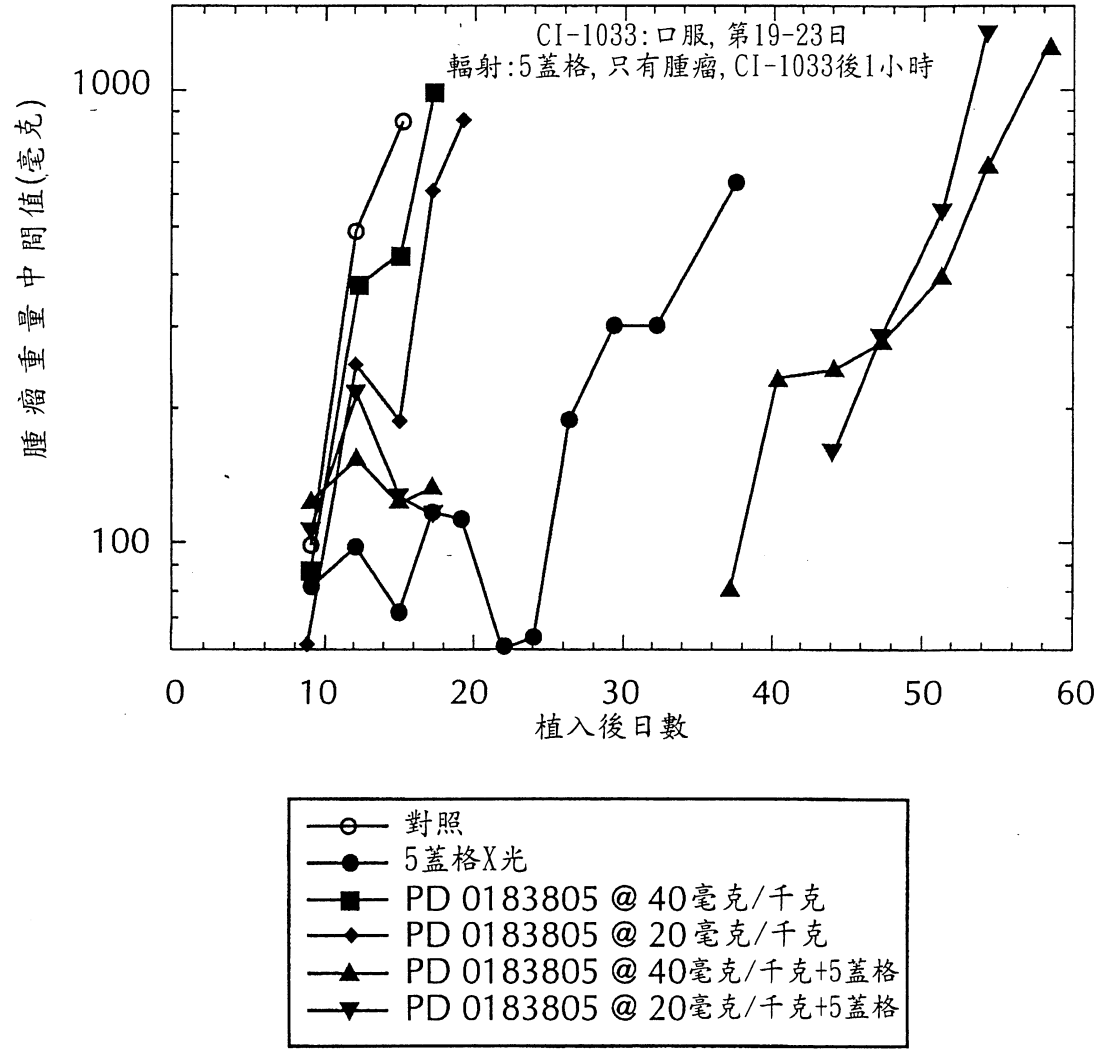


圖 2

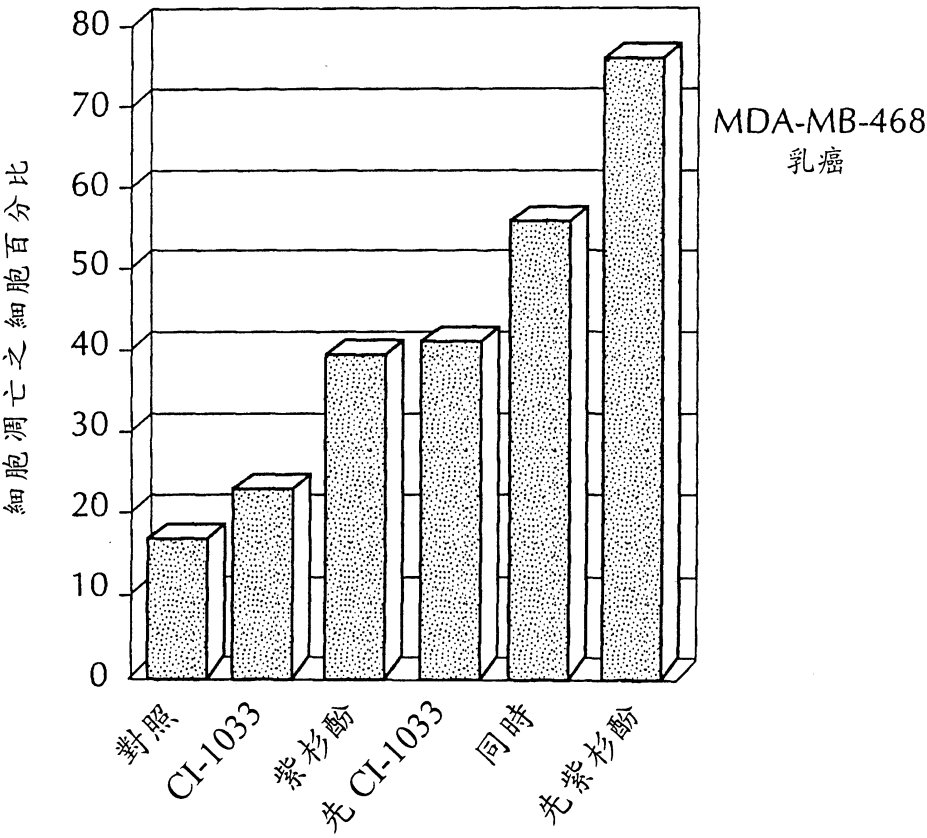


圖 3

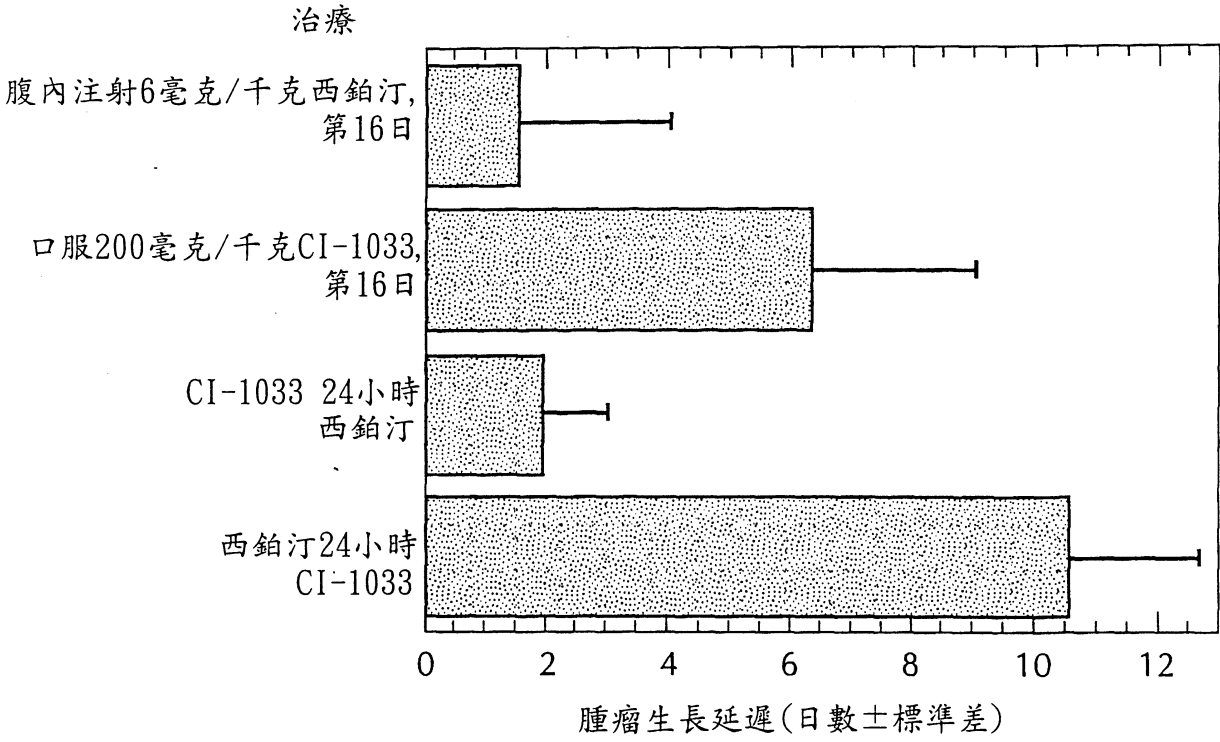


圖 4

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：