



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117599189 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 27

(21) 申请号 202311611667.0

(22) 申请日 2019.03.06

(30) 优先权数据

62/639,742 2018.03.07 US

(62) 分案原申请数据

201980029339.5 2019.03.06

(71) 申请人 慧源SPV公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 刘耀南 A·R·维罗纳博伊尔

C·H·王 Y·卜 M·J·卡特勒

K·E·贝尔科 M·F·R·关

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

11245

专利代理师 颜芳

(51) Int.Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

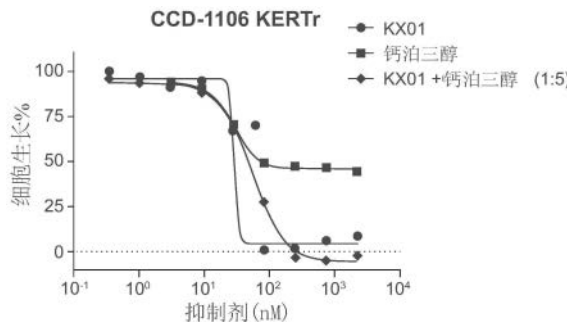
权利要求书1页 说明书27页 附图8页

(54) 发明名称

用于治疗过度增殖性皮肤障碍的组合物和方法

(57) 摘要

本申请涉及用于治疗过度增殖性皮肤障碍的组合物和方法。提供了有效治疗皮肤过度增殖性障碍的组合物和方法。这些包括局部药物制剂,其包含具有SRC激酶抑制活性、微管蛋白聚合抑制活性、使细胞周期停滞在G2/M的活性和诱导凋亡的活性中的两种或更多种的化合物。化合物KX01被提供作为这种化合物的实例。局部药物制剂还包括维生素D衍生物或类视黄醇,其中该组合提供协同效果。局部药物制剂的使用可与蓝光、UVA光或UVB光暴露联合,其产生协同效果。



1. 药物组合物,其包含:

第一化合物,所述第一化合物具有活性,所述活性包括SRC激酶抑制、微管蛋白聚合抑制、细胞周期G2/M停滞和诱导凋亡中的两种或更多种;和

第二化合物,所述第二化合物包含维生素D类似物或类视黄醇,

其中所述第一化合物和所述第二化合物的存在量足以治疗受影响区域中的过度增殖性障碍。

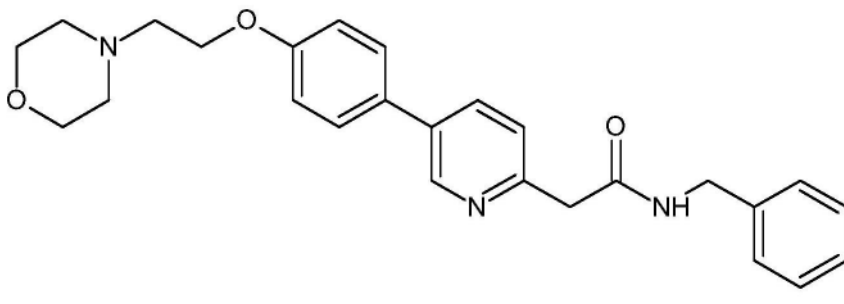
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物被配制用于局部施用。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述组合物被配制成泡沫、乳膏、糊剂、油膏、凝胶、溶液、液体悬浮液、液滴悬浮液、气溶胶和粉末中的一种。

4. 根据权利要求1至3中的一项所述的组合物,其中所述维生素D类似物具有选自以下的至少一种活性:G0/G1停滞、抗增殖、抗炎、诱导角质化细胞分化、减少促炎性T细胞的数量和诱导凋亡。

5. 根据权利要求1至4中的一项所述的组合物,其中所述第一化合物包括根据式I的化合物。

6. 根据权利要求1至5中的一项所述的组合物,其中所述第一化合物是KX01,并且具有下式:



7. 根据权利要求1至6中的一项所述的组合物,其中所述第二化合物是维生素D3类似物。

8. 根据权利要求1至7中的一项所述的组合物,其中所述第二化合物是钙泊三醇(钙泊三烯)。

9. 根据权利要求1至8中的一项所述的组合物,其中所述组合物被配制以在所述受影响区域处提供的所述第一化合物与所述第二化合物的摩尔比为160:3至5:243。

10. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述摩尔比被选择以在所述受影响区域提供超过所述第一化合物和所述第二化合物在以相应浓度单独施用时的累加效果的效果。

用于治疗过度增殖性皮肤障碍的组合物和方法

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2019年3月6日,申请号为201980029339.5,发明名称为“用于治疗过度增殖性皮肤障碍的组合物和方法”,其整体通过引用在此并入。

[0002] 本申请要求2018年3月7日提交的美国临时申请号62/639,742的权益。这些和所有其他参考的外部材料其整体通过引用并入本文。在通过引用并入的参考文献中术语的定义或使用与本文提供的术语的定义不一致或相反的情况下,认为以本文提供的该术语的定义为准。

技术领域

[0003] 本发明的领域是用于治疗过度增殖性皮肤障碍的联合疗法。

背景技术

[0004] 以下描述包括在理解本发明时可能有用的信息。并非承认本文提供的任何信息都是现有技术或与当前请求保护的发明有关,或明确地或隐含地引用的任何出版物均为现有技术。

[0005] 背景描述包括在理解本发明时可能有用的信息。并非承认本文提供的任何信息都是现有技术或与当前请求保护的发明有关,或明确地或隐含地引用的任何出版物均为现有技术。

[0006] 皮肤的细胞增殖障碍如银屑病、光化性角化病和非黑色素瘤皮肤癌(例如基底细胞癌和鳞状细胞癌)是常见的,但是治疗通常缺乏期望的有效性,用药方案不便,和/或具有严重副作用。

[0007] 当前用于治疗皮肤增殖性障碍(如银屑病)的药物方法包括使用皮质类固醇、维生素D类似物和类视黄醇。在一些情况下,光疗法用于治疗皮肤增殖障碍,并可与药物干预联合使用。光疗法通常涉及暴露于UVB和/或UVA光,并且可以包括使用光敏剂进行治疗(例如,使用补骨脂素结合UVA光暴露)。

[0008] 最近,生物剂已被用于治疗皮肤增殖性障碍。这些通常是靶向免疫系统的特定组分或炎症涉及的细胞因子的单克隆抗体或抗体片段。这种生物剂的实例包括Humira™、Amevive™、ABT-874、Enbrel™、Remicade™和Stelara™。不幸的是,这种生物剂是昂贵的,并且这种生物剂的使用关联着癌症和某些类型的感染的发病率增加。

[0009] 光化性角质化物是常见的癌前皮肤病变(lesions),其显示皮肤细胞过度增殖,并且是咨询皮肤科医生的第三大最常见原因。这些可以通过切除、冷冻和/或药剂施用于病变来治疗。用于治疗这些病变的药物包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、双氯芬酸、巨大戟醇和咪喹莫特(imiquimod)。不幸的是,副作用(包括不适、发红和起泡)和/或用药方案不便限制了患者的依从性,因此,这些方法的效力。

[0010] 钙泊三醇(Calcipotriol)是FDA批准的用于治疗皮肤过度增殖性障碍的外用药物,并假定通过诱导胸腺基质淋巴细胞生成素(“TSLP”)表达而起作用。已显示TSLP表达的免疫效果包括在屏障缺陷型皮肤中的抗肿瘤免疫性(参见Trevor J.Cunningham等,

Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy, 127(1) J. Clinical Investigation 106-16(2017)). 本文所识的所有出版物都通过引用并入,如同各个个体出版物或专利申请均具体地和单独地被表示通过引用并入。在术语被并入的参考文献中的定义或使用与本文提供的该术语的定义不一致或相反时,本文提供的该术语的定义适用,而参考文献中该术语的定义不适用。

[0011] 钙泊三醇已与其他药物联合使用。例如,用钙泊三醇油膏与5-氟尿嘧啶乳膏联合治疗,与用单独5-氟尿嘧啶治疗相比,可以减少光化性角质化物的数量。已发现钙泊三醇油膏和5-氟尿嘧啶乳膏在面部、头皮或上肢上联合使用诱导这些病变的角质化细胞中TSLP、HLAII类和自然杀伤细胞2D组配体表达。认为钙泊三醇和5-氟尿嘧啶激活CD4+T细胞介导的针对光化性角化病的免疫性。然而,这种治疗方案维持5-氟尿嘧啶的限制,包括限制患者依从性的副作用。

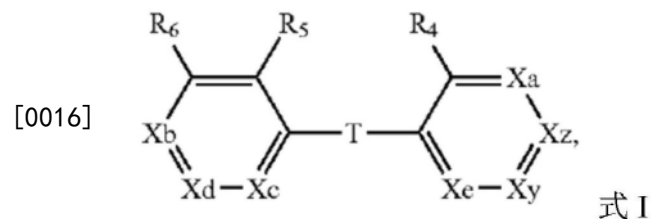
[0012] 因此,仍然需要有效且耐受良好的用于细胞过度增殖障碍的治疗。

发明内容

[0013] 本发明的主题提供了装置、系统和方法,其中

[0014] 本发明构思的一种实施方式是药物组合物,其包括第一化合物,该第一化合物具有SRC激酶抑制活性、微管蛋白聚合抑制活性、细胞周期G2/M停滞活性和/或诱导凋亡活性;和第二化合物,这是维生素D类似物或类视黄醇(retinoid),其中第一化合物和第二化合物的存在量足以治疗受影响区域的过度增殖性障碍。这样的组合物可以被配制成为用于局部(表面, topical)施用,例如作为泡沫、乳膏、糊剂、油膏、凝胶、溶液、液体悬浮液、液滴悬浮液、气溶胶和/或粉末。维生素D类似物还可具有G0/G1停滞活性、抗增殖活性、抗炎活性、角质化细胞分化诱导活性、减少促炎性T细胞数量的活性、诱导凋亡活性。

[0015] 在这样的组合物中,第一化合物可具有根据式I的结构,



[0017] 或其盐、溶剂化物、水合物或前药,其中:T为键;

[0018] Xy是CZ、CY、N或N—O;

[0019] Xz是CZ、CY、N或N—O;

[0020] Xy和Xz中的至少一者是CZ;

[0021] Y选自氢、羟基、卤素、(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷氧基、0-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基芳基和0-苄基;

[0022] Xa是CRa或N或N—O;

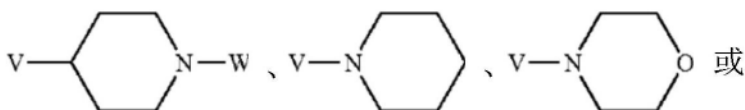
[0023] Xb是CRb、N或N—O;

[0024] Xc是CRc或N或N—O;

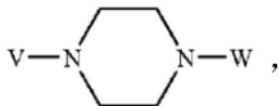
[0025] Xd是CRd或N或N—O;

[0026] Xe是CRE、N或N—O

[0027] Ra、Rb、Rc、Rd、Re、R₄、R₅和R₆独立地是氢、羟基、卤素、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷氧基、0-低级(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基-芳基、0-苄基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基-OH、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基-O- (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、COOH、COO- (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、SO₂H、SO₂ (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、



[0028]



[0029] 其中W是H或C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基-芳基；

[0030] V是键、—CH₂—、—CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—、—O—CH₂—、—OCH₂CH₂—或—OCH₂CH₂CH₂—；

[0031] R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈，独立地是H或C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基；

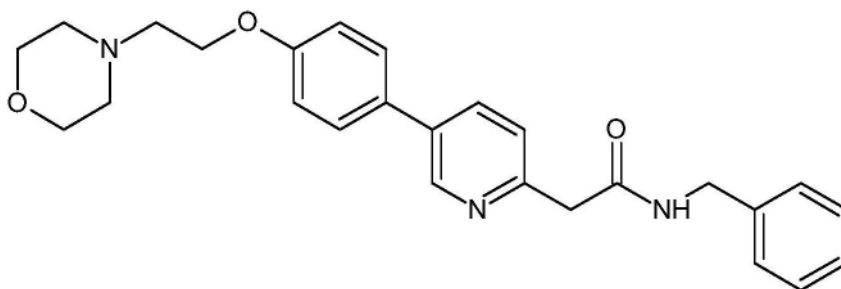
[0032] Z是：(CHR₁)_n—C(O)—NR₂(CHR₃)_m—Ar，其中Ar是取代的或未取代的芳基或含氮杂芳基，R₁、R₂和R₃独立地是H或C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基；

[0033] n是0、1或2；以及

[0034] m是1或2，

[0035] 其中Xa、Xb、Xc、Xd和Xe中的至少一者是N。

[0036] 在优选的实施方式中，第一化合物可以是KX01，其具有式2所示的结构。



[0037]

式 2

[0038] 在这样的组合物中，第二化合物可以是维生素D3类似物，如钙泊三醇(钙泊三烯(calcipotriene))。组合物可被配制以在受影响区域提供第一化合物与第二化合物的摩尔比为160:3至5:243。在一些实施方式中，选择该摩尔比的组合物以在受影响区域处提供超过第一化合物和第二化合物在以相应浓度单独施用时的累加效果的效果。在其他实施方式中，第二化合物是类视黄醇，如炔属类视黄醇或他扎罗汀(他扎罗汀)。在一些实施方式中，第二化合物是维生素D类似物，并且组合物还包括类视黄醇。

[0039] 本发明构思的另一实施方式是通过提供包含第一化合物和第二化合物的局部制剂(例如泡沫、乳膏、糊剂、油膏、凝胶、溶液、液体悬浮液、液滴悬浮液、气溶胶和/或粉末)来治疗皮肤状况(如光化性角化病或银屑病)的方法，其中第一化合物具有SRC激酶抑制活性、微管蛋白聚合抑制活性、细胞周期G2/M停滞活性和/或诱导凋亡活性中的至少两种，并且其中第二化合物包括维生素D类似物(如维生素D3类似物或钙泊三醇)或类视黄醇(如炔属类视黄醇或他扎罗汀)，其中第一化合物和第二化合物的存在量足以减轻或消除受影响区域

的过度增殖性障碍。受影响区域处第一化合物与第二化合物的摩尔比可以在160:3至5:243或1:1至1:2,500的范围内。在一些实施方式中,第一化合物可以是KX01(如上所述)。在一些实施方式中,第二化合物是维生素D3类似物或钙泊三醇(钙泊三烯)。在一些实施方式中,第二化合物是维生素D类似物,并且局部组合物还包括类视黄醇。方法还包括按照有效治疗皮肤状况的时间表(例如,一周一次到一天四次)将局部制剂施用到受皮肤状况影响区域的步骤。可以这种方式治疗的皮肤障碍包括光化性角化病和银屑病。维生素D类似物可以具有G0/G1停滞活性、抗增殖活性、抗炎活性、诱导角质化细胞分化的活性、减少促炎性T细胞数量的活性和/或诱导细胞凋亡的活性。类视黄醇可以具有诱导角质化细胞增殖、调节表皮分化、刺激细胞外基质产生和/或改变皮脂腺细胞(sebocyte)分化的活性。在优选的实施方式中,第一局部组合物包括第一量的第一化合物,并且第二局部组合物包括第二量的第二化合物,其中第一量和第二量被选择以提供组合的治疗效果。这种组合的治疗效果大于通过以第一量施用第一化合物与以第二量施用第二化合物所提供的治疗效果之和。

[0040] 本发明构思的另一实施方式是用于治疗皮肤细胞过度增殖障碍的药盒(kit),其具有第一局部组合物,该第一局部组合物包含具有SRC激酶抑制活性、微管蛋白聚合抑制活性、使细胞周期停滞在G2/M的活性和诱导凋亡的活性中的两种或更多种的第一化合物(如KX01,如上所示);以及第二局部组合物,该第二局部组合物包括第二化合物,如维生素D类似物(如维生素D3类似物和/或钙泊三醇)或类视黄醇(如炔属类视黄醇和/或他扎罗汀)。在一些实施方式中,药盒包括维生素D类似物和类视黄醇。第一化合物和第二化合物在其各自局部组合物中的存在量足以在第一和第二局部组合物根据时间表被分别施用时减轻或消除皮肤细胞过度增殖障碍。第一化合物与第二化合物的摩尔比可以在160:3至5:243或1:1至1:2,500的范围内。这样的局部组合物可作为泡沫、乳膏、糊剂、油膏、凝胶、溶液、液体悬浮液、液滴悬浮液、气溶胶和/或粉末提供。在优选的实施方式中,第一局部组合物包括第一量的第一化合物,并且第二局部组合物包括第二量的第二化合物,其中第一量和第二量被选择以提供组合的治疗效果。这种组合的治疗效果大于通过以第一量施用第一化合物与以第二量施用第二化合物所提供的治疗效果之和。

[0041] 本发明构思的另一实施方式是增加药物组合物中的第一化合物所产生的SRC激酶抑制活性、微管蛋白聚合抑制活性、使细胞周期停滞在G2/M的活性和诱导凋亡的活性中的两种或更多种的方法。这通过在药物组合物中包含第二化合物(如维生素D类似物或类视黄醇)来实现,其中第一化合物和第二化合物的摩尔比被选择以超过累加的形式增强活性。第一化合物与第二化合物的摩尔比可以在160:3至5:243或1:1至1:2,500的范围内。第一化合物可以是KX01(如上所示)。维生素D类似物可以是维生素D3类似物和/或钙泊三醇。类视黄醇可以是炔属类视黄醇和/或他扎罗汀。在第二化合物是维生素D类似物的实施方式中,组合物可以进一步包含类视黄醇。

[0042] 本发明构思的另一实施方式是第一化合物(例如,K x)1,如上所示)和第二化合物在制备用于治疗皮肤状况(如光化性角化病和/或银屑病)的药物中的用途,其中第一种化合物具有SRC激酶抑制活性、微管蛋白聚合活性、使细胞周期停滞在G2/M的活性和诱导凋亡的活性中的两种或更多种,并且其中第二化合物包括维生素D类似物(例如维生素D3类似物和/或钙泊三醇)或类视黄醇(例如炔属类视黄醇和/或他扎罗汀)。第一化合物和第二化合物在药物中的存在量足以实现通过按照有效治疗皮肤状况的时间表(例如,以一周一次至

一天四次的频率)将药物施用到受皮肤状况影响区域来减轻或消除过度增殖性障碍。第一化合物与第二化合物的摩尔比可以在160:3至5:243或1:1至1:2,500的范围内。维生素D类似物可以被选择以具有G0/G1停滞活性、抗增殖活性、抗炎活性、角质化细胞分化诱导活性、减少促炎性T细胞数量的活性以及/或诱导凋亡的活性。在第二化合物是维生素D类似物的实施方式中,药物可以进一步包括类视黄醇。这种药物可以被配制以用于局部应用,例如作为泡沫、乳膏、糊剂、油膏、凝胶、溶液、液体悬浮液、液滴悬浮液、气溶胶和/或粉末。在优选的实施方式中,药物包括第一量的第一化合物和第二量的第二化合物,其中第一量和第二量被选择以提供组合的治疗效果。这种组合的治疗效果大于通过以第一量施用第一化合物与以第二量施用第二化合物所提供的治疗效果之和。

[0043] 本发明构思的另一实施方式是通过以下治疗增殖性状况(例如光化性角化病和/或银屑病)的方法:提供局部制剂,该局部制剂包含第一化合物,其中第一化合物(例如KX01,如上所示)具有SRC激酶抑制活性、微管蛋白聚合抑制活性、使细胞周期停滞在G2/M的活性和诱导凋亡的活性中的两种或更多种;和按照有效治疗皮肤状况的时间表将局部制剂施用于受皮肤状况影响区域,并结合将蓝光(例如,具有280nm到500nm的波长,其可以作为窄带或宽带发射提供)以指定的光通量且以指定的暴露时间引导到受皮肤状况影响区域上。合适的光源包括LED/LCD和荧光灯,并且可以发射可见蓝光(例如311nm至460nm)、UVA和/或UVB。局部制剂可被配制成泡沫、乳膏、糊剂、油膏、凝胶、溶液、液体悬浮液、液滴悬浮液、气溶胶和/或粉末。在一些实施方式中,局部制剂还包含维生素D类似物(例如维生素D3类似物和/或钙泊三醇)和/或类视黄醇(例如类视黄醇和/或他扎罗汀)。在这样的实施方式中,类视黄醇可具有诱导角质化细胞增殖的活性、调节表皮分化的活性、刺激细胞外基质产生的活性和/或改变皮脂腺细胞分化的活性。在一些实施方式中,局部制剂包括提供第一治疗效果的量的第一化合物(和第二化合物,若存在),并且可产生第二治疗效果的指定的光通量和曝光时间被提供,但是该方法提供第三治疗效果,该第三治疗效果大于第一治疗效果与第二治疗效果之和。

[0044] 本发明主题的各种目的、特征、方面和优点将通过以下对优选实施方式的详细描述以及附图而更加显而易见,在附图中,相同的附图标记表示相同的部件。

附图说明

[0045] 图1:比较响应KX01、钙泊三醇和1:5比例的KX01+钙泊三醇的细胞生长的实验结果。

[0046] 图2:比较响应KX01、钙泊三醇和1:2比例的KX01+钙泊三醇的细胞生长的实验结果。

[0047] 图3:比较响应KX01、钙泊三醇和2:1比例的KX01+钙泊三醇的细胞生长的实验结果。

[0048] 图4:人角质化细胞生长的抑制vs KX01浓度(处理持续时间:72小时;利用MTT测定法测量的细胞生长)。KX01的 $IC_{50}=41.9nM$ 。

[0049] 图5:人角质化细胞生长的抑制vs钙泊三醇浓度(处理持续时间:72小时;利用MTT测定法测量的细胞生长)。钙泊三醇的 $IC_{50}=95.5nM$ 。

[0050] 图6:细胞活力的剂量响应面vs钙泊三醇浓度vs KX01浓度。钙泊三醇和KX01的协

同性组合在累加表面以下(表明生长抑制增强),而拮抗性组合在累加表面上(表明生长抑制减弱)。

[0051] 图7:他扎罗汀导致的CCD 1106KERTr角质化细胞生长的抑制,通过染色确定。

[0052] 图8:他扎罗汀导致的A431细胞生长的抑制,通过染色确定。

[0053] 图9:角质化细胞暴露于主要提供可见蓝光的光源(左上)或主要提供UVB光的光源(右上)的结果。

[0054] 图10:在增加的蓝光强度下改进的角质化细胞活力降低。

[0055] 图11:0小时(无蓝光暴露)至6小时蓝光暴露与KX01或钙泊三醇组合对角质化细胞增殖的效果。

[0056] 图12:针对蓝光、KX01和/或钙泊三醇处理对皮肤细胞增殖的组合效果所确定的PSI值。

具体实施方式

[0057] 本发明主题提供了组合物和方法,其中维生素D类似物协同地增强抗增殖化合物的抗增殖效果,以治疗细胞过度增殖障碍,特别是以皮肤细胞增殖增加为特征的皮肤状况(例如银屑病、光化性角化病等)。

[0058] 在本申请的上下文中,术语 I_{max} 是指化合物或疗法的最大抑制浓度,术语 IC_{50} 是指达到最大实际抑制效果的50%时的值,并且术语H与数学模型得出的计算曲线或表面的斜率的陡度有关。

[0059] 本发明主题的各种目的、特征、方面和优点将通过以下对优选实施方式的详细描述以及附图而更加显而易见。

[0060] 本发明主题包括药物组合物,该药物组合物包含第一化合物,该第一化合物呈现以下至少两种:SRC激酶抑制、微管蛋白聚合抑制、细胞周期G2/M停滞和诱导凋亡。药物组合物还包含第二化合物,其为维生素D类似物和/或类视黄醇(即类视黄醇或类视黄醇类似物)。第一和第二化合物以足以治疗细胞过度增殖障碍如光化性角化病或银屑病的量存在于药物组合物中。在优选的实施方式中,第一化合物和第二化合物以相对于其个体贡献对皮肤细胞增殖/生长抑制提供协同效果的量存在。在一些实施方式中,这种药物组合可以与受控的曝光联合使用,例如蓝光(例如280nm至500nm光)、UV/A光和/或UV/B光。

[0061] 本文中数值范围的记载仅旨在用作分别提及落入该范围内的各单独数值的简写方法。除非本文另有说明,各个体值被并入说明书,如同其在本文中被分别记载。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,本文描述的所有方法可以以任何合适的顺序进行。本文中关于某些实施方式提供的任何和所有实例或示例性语言(例如“如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明,并且不对以其他方式主张的本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为表示任何未主张的要素对本发明的实践必不可少。

[0062] 在一些实施方式中,用于描述和主张本发明的某些实施方式的表达分量、性质如浓度、反应条件等的数值将被理解为在一些情况下被术语“约”修饰。因此,在一些实施例中,在书面描述和所附权利要求中提出的数值参数是近似值,其可以根据具体实施方式试图获得的期望特性而变化。在一些实施方式中,应该根据所报告的有效数字的数目并通过应用常规舍入技术来解释数值参数。尽管阐述本发明一些实施方式的宽泛范围的数值范围

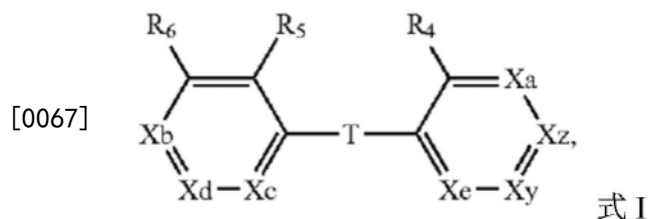
和参数是近似值,但在具体实例中阐述的数值被尽实践可能精确地报告。在本发明的一些实施方式中展示的数值可能包含一定的误差,这些误差必由其各自的测试测量中存在的标准偏差导致。

[0063] 除非上下文相反指明,本文中阐述的所有范围应被解释为包括其端点,并且开放范围应被解释为仅包括工业可实践的数值。同样,除非上下文相反指明,所有数值列举都应被视为包括中间值。

[0064] 如本说明书和贯穿所附权利要求书所用,“一个”、“一种”和“所述”的含义包括复数指代,除非上下文另有明确说明。另外,如本说明书中所用,“在……中”的含义包括“在……中”和“在……上”,除非上下文另有明确说明。

[0065] 本文公开的本发明的替代要素或实施方式的分组将不被解释为限制。各组成员可以单独地或与该组的其他成员或本文存在的其他要素组合地被提及和主张。一组中的一个或多个成员可出于方便和/或专利性而被包括在一组中或从中删除。当发生任何这种包括或删除时,在此认为本说明书包含经改动从而满足所附权利要求中使用的所有马库什分组的书面描述的分组。

[0066] 第一化合物可以是抗增殖性化合物,如2007年4月26日提交的David G. Hangauer, Jr.的U.S. 8,003,641中所述,其通过引用并入本文。示例性化合物具有以下所示(一种或多种)结构。具体而言,合适的化合物包括具有式I的那些:



[0068] 或其盐、溶剂化物、水合物或前药,其中:T是键;

[0069] Xy是CZ、CY、N或N—O;

[0070] Xz是CZ、CY、N或N—O;

[0071] Xy和Xz中的至少一者是CZ;

[0072] Y选自氢、羟基、卤素、(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷氧基、O-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基芳基和O-苄基;

[0073] Xa是CRa或N或N—O;

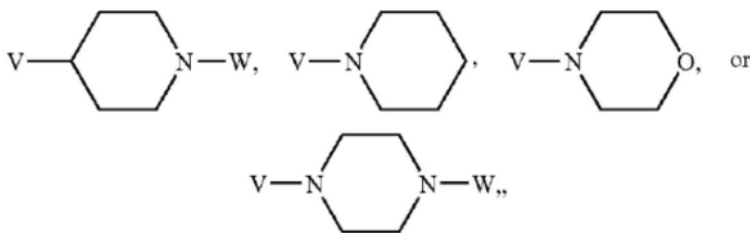
[0074] Xb是CRb、N或N—O;

[0075] Xc是CRc或N或N—O;

[0076] Xd是CRd或N或N—O;

[0077] Xe是CRe、N或N—O

[0078] Ra、Rb、Rc、Rd、Re、R₄、R₅和R₆独立地是氢、羟基、卤素、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷氧基、O-低级(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基-芳基、O-苄基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基-OH、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基-O-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、COOH、COO-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、SO₂H、SO₂(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、



[0079]

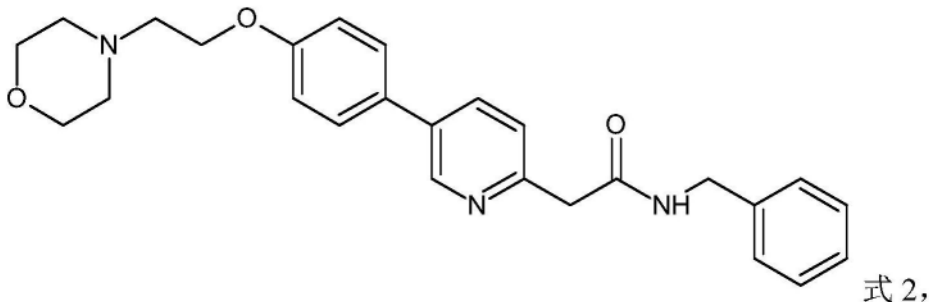
[0080] 其中W是H或C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基-芳基；[0081] V是键、—CH₂—、—CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—、—O—CH₂—、—OCH₂CH₂—或—OCH₂CH₂CH₂—；[0082] R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈，独立地是H或C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基；[0083] Z是：(CHR₁)_n—C(O)—NR₂(CHR₃)_m—Ar，其中Ar是取代的或未取代的芳基或含氮杂芳基、R₁、R₂和R₃独立地是H或C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基；

[0084] n是0、1或2；以及

[0085] m是1或2，

[0086] 其中Xa、Xb、Xc、Xd和Xe中的至少一者是N。

[0087] 在本发明主题的优选实施方式中，第一化合物是KX01 (N-苄基-2-(5-{4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}吡啶-2-基)乙酰胺)。KX01的化学结构由式2表示：



[0088]

式 2，

[0089] KX01已显示出抑制SRC激酶，抑制微管蛋白聚合，并通过G2/M停滞而诱导凋亡。

[0090] 在本发明主题的优选实施方式中，合适的维生素D类似物包括钙泊三醇。钙泊三醇是已被观察到在多种细胞类型中诱导凋亡的维生素D3类似物。不希望受具体理论的束缚，发明人假设抗增殖性化合物与维生素D类似物的组合是有益的，因为其具有针对细胞周期的两个不同阶段的不同作用机制。

[0091] 惊人地，发明人确定了当这种化合物一起使用时关于抑制皮肤细胞增殖/生长的协同效果(例如，超过累加效果)。有利地，将KX01和钙泊三醇组合扩大了KX01油膏对过度增殖性皮肤障碍治疗的临床效用，同时协同效果可实现有效性提高和/或剂量减少。

[0092] 来自研究化合物KX01与钙泊三醇组合提供的对培养中的人角质化细胞(细胞系 CCD-1106 KERTr)生长的效果的一般数据显示在图1-3和表1-6中。图1以及表1和2显示了在用1:5比例的KX01和钙泊三醇进行的一般研究中发现的生长抑制程度。

[0093]

nM	Log	KX01	钙泊三醇	KX01+钙泊三醇(1:5)
0.333	-0.47756	100.45		96.21622
1	0	97.0297		93.33333
3	0.477121	90.90909	94.0367	92.61261
9	0.954243	94.68947	89.90826	88.01802

27	1.431364	67.14671	70.45872	70.27027
81	1.908485	1.350135	49.3578	27.74775
243	2.385606	2.070207	47.33945	-2.79279
729	2.862728	6.660666	46.97248	-4.32432
2187	3.339849	8.910891	44.77064	-1.71171
6561	3.81697		19.17431	
19683	4.294091		-9.3578	

[0094] 表1

[0095] 表1显示了细胞活力研究的结果,比较了响应于KX01、钙泊三醇和1:5比例的KX01+钙泊三醇的细胞生长,如图1图示。表2显示了从这种研究得出的KX01和钙泊三醇(1:5)的一般 GI_{50} 和组合指数(CI)值。

	GI_{50}	CI (组合指数)
KX01	32 nM	0.37
钙泊三醇	265 nM	
KX01+钙泊三醇(1:5)	43 nM (7.2 nM+35.8 nM)	

[0097] 表2

[0098] 图2显示了其中使用1:2比例的KX01和钙泊三醇的类似研究的一般结果。表3显示了这种研究的一般数值数据。表4显示了从这种研究得出的KX01和钙泊三醇(1:2)的一般 GI_{50} 和组合指数(CI)值。

nM	Log	KX01	钙泊三醇	KX01+钙泊三醇(1:2)
0.333	-0.47756	102.3		100.7
1	0	99.9		97.2
3	0.477121	100.0	95.3	95.7
9	0.954243	100.2	88.8	93.8
27	1.431364	79.8	72.5	83.6
81	1.908485	4.1	53.2	20.8
243	2.385606	1.2	47.7	-5.4
729	2.862728	9.9	47.1	-4.8
2187	3.339849	14.9	46.7	2.5
6561	3.81697		25.2	
19683	4.294091		-13.4	

[0100] 表3

	GI₅₀	CI (组合指数)
[0101]	KX01	38 nM
	钙泊三醇	310 nM
	KX01+钙泊三醇(1:2)	49 nM (16.3 nM+32.7 nM)

[0102] 表4

[0103] 图3显示了其中使用2:1比例的KX01和钙泊三醇的研究的一般结果。表5显示了这种研究的一般数值数据。表6显示了从这种研究得出的KX01和钙泊三醇(1:5)的一般GI₅₀和组合指数(CI)值。

nM	Log	KX01	钙泊三醇	KX01+钙泊三醇(2:1)
0.333	-0.47756	98.0		98.8
1	0	101.3		97.8
3	0.477121	96.6	96.1	96.0
9	0.954243	98.2	89.7	95.3
27	1.431364	80.1	70.1	80.2
81	1.908485	1.6	52.8	-4.6
243	2.385606	-0.1	51.0	-5.9
729	2.862728	7.3	48.7	0.8
2187	3.339849	9.5	48.3	5.8
6561	3.81697		26.5	
19683	4.294091		-15.7	

[0105] 表5

	GI₅₀	CI (组合指数)
[0106]	KX01	36 nM
	钙泊三醇	339 nM
	KX01+钙泊三醇(2:1)	30 nM (20nM+10nM)

[0107] 表6

[0108] 为了确定化合物(如KX01和钙泊三醇)可以抑制角质化细胞生长和后续组合效果的浓度范围,利用72小时暴露于KX01或钙泊三醇来确定各自的剂量响应曲线,以确定各个IC₅₀值。结果示于图4(其显示KX01的一般结果)和图5(其显示钙泊三醇的一般结果)。在这些研究中使用人角质化细胞系。KX01的IC₅₀确定为41.9nM;钙泊三醇的IC₅₀确定为95.5nM。

[0109] 如上确定的KX01和钙泊三醇的各自剂量响应曲线可用于生成代表这些化合物对角质化细胞生长的累加效果的剂量响应面。这样的剂量响应面可以用于详细组合研究中,

以确定这些化合物组合的效果是拮抗性的,仅累加性的,还是显示出积极的协同效果。协同效果可以表示为“PSI”或 Ψ ,其已用作协同效果的量度(参见Ariens EJ, Van Rossum JM and Simonis AM, Affinity, intrinsic activity and drug interactions, Pharmacol Rev. 1957 Jun. 9 (2) : 218-36; Chakraborty A和Jusko WJ, Pharmacodynamic interaction of recombinant human interleukin-10 and prednisolone using in vitro whole blood lymphocyte proliferation, J. Pharm. Sci. 2002, 91:1334)。PSI值为1对应于累加效果。PSI值小于1表示协同效果,而PSI值大于1表示拮抗效果。

[0110] 在多个实验中测量细胞活力。在实验1中,钙泊三醇的浓度为:0、3、9、27、81和243nM, KX01的浓度为:0、5、10、20、40、60、80和160nM。在实验2中,钙泊三醇的浓度为:0、5、10、20、40、80、160、320和1280nM, KX01的浓度为:1、3、9、27和81nM。结果示于图6中,其显示了从各化合物的各个剂量响应曲线和代表各个组合的结果的各个数据点得出的计算累加响应面。当观察到的响应位于累加响应面以下时,表示协同效果;当观察到的响应位于累加响应表面以上时,表示拮抗效果。值得注意,跨越一系列浓度和组合观察到了意外的协同效果。

[0111] 表7、8和9显示了KX01和钙泊三醇各自的 IC_{50} 和最大抑制浓度值以及药物组合的PSI值的确定结果。表7示出了从图6中描绘的研究得出的值。表8和9显示了从后续重复研究得出的值。

[0112]

参数	估测值(CV%)
PSI	0.571 (3.72)
最大抑制, KX01	0.856 (1.31)
IC_{50} , KX01	41.3 (3.62)
最大抑制, 钙泊三醇	0.474 (2.74)
IC_{50} , 钙泊三醇	112 (7.01)

[0113] 表7

[0114]

参数	估测值(CV%)
PSI	0.626 (3.26)
最大抑制, KX01	0.77 (2.11)
IC_{50} , KX01	32.8 (6.29)
最大抑制, 钙泊三醇	0.36 (3.00)
IC_{50} , 钙泊三醇	59.3 (10.4)

[0115] 表8

[0116]

参数	估测值(CV%)
PSI	0.787 (4.99)
最大抑制, KX01	0.741 (5.21)
IC_{50}, KX01	47.0 (14.8)
最大抑制, 钙泊三醇	0.439 (4.99)

[0117]	IC₅₀, 钙泊三醇	112 (5.72)
--------	------------------------------	------------

[0118] 表9

[0119] 如上所示,当联合使用KX01和钙泊三醇时,一直存在抑制角质化细胞生长的显著协同效果。在一些实施方式中,这种协同效果在KX01的浓度为约1至约30nM并且钙泊三醇的浓度为约3至约300nM时被观察到,并且在合适的制剂中以足以在待治疗组织中生成这种浓度的量提供KX01(或相关化合物)和钙泊三醇(或类似的维生素D衍生物)时存在。这种制剂可以提供一定量的KX01(或类似的化合物)和钙泊三醇(或类似的维生素D衍生物),该量提供一定比例的这些活性化合物,该比例的这些活性化合物进而提供关于抑制角质化细胞生长的协同效果。

[0120] 发明人还发现利用KX01的治疗可以与类视黄醇和/或类视黄醇类似物组合以在抑制细胞增殖/生长(过度增殖性障碍的特征)方面提供协同效果(即大于累加效果)。合适的类视黄醇的实例包括视黄醇、视黄醇醛、视黄醇酸、异维A酸、阿利维A酸(alitreninoin)、阿维A酯、阿维A(acetretin)、阿达帕林(adapalene)、贝沙罗汀(bexarotene)和/或他扎罗汀。图7和8显示了他扎罗汀对培养的细胞的生长的效果,包括CCD-1106KERTr角质化细胞(图7)和A431细胞(从人鳞状细胞癌获得的表皮样细胞,图8)。这些研究的数值数据被提供在表10中,其显示来自CCD-1106KERTr角质化细胞和A431细胞的数据。

参数	估测值(CV%) (角质化细胞)	估测值(CV%) (A431)
[0121] R0	0.455 (1.07)	1.03 (1.94)
最大抑制	0.903 (1.68)	1.09 (12.3)
IC₅₀	12.4 (4.12)	36.3 (19.8)
H	2.11 (7.93)	1.66 (19.9)

[0122] 表10

[0123] 进行了对KX01和他扎罗汀的联合治疗的效果的研究,并且显示出明显且出乎意料的协同效果。一般结果显示在表11中。

	KX01 (nM)	他扎罗汀(nM)
[0124] IC₅₀	45	13.3 M
Imax	0.92	1.1
H	3.3	1.0
	PSI 值	95%置信区间
	0.76 (3.3%CV)	0.7-0.8

[0125] 表11

[0126] 除了生长抑制外,发明人还研究了KX01对角质化细胞凋亡的效果。CCD-1106KERTr细胞(1×10^6)被接种在60毫米培养皿中,并用不同浓度的测试化合物处理(例如KX01:20至500nM;钙泊三醇:50至1000nM)24小时。利用FITC膜联蛋白V细胞凋亡检测试剂盒

(BD Biosciences™) 按照制造商的说明评估细胞凋亡。简言之,将细胞收集在1x结合缓冲液中,并与荧光素异硫氰酸酯 (FITC) 缀合的膜联蛋白V和碘化丙锭 (PI) 在室温下于黑暗中一起培育15分钟,然后使用FSRFortessa™流式细胞仪 (BD Biosciences™) 进行流式细胞术分析。结果总结在表12中,其显示了针对各种KX01和钙泊三醇组合确定的晚期凋亡细胞的百分比。

[0127]	[钙泊三醇], nM						[KX01], nM
	1,000	4.19	3.15	4.61	8.74	4.64	
	500	4.13	2.71	4.88	7.93	5.89	
	200	2.06	2.55	4.97	7.94	6.13	
	50	2.41	2.12	4.50	5.70	5.36	
	0	2.08	2.09	3.50	6.33	4.34	
	0	20	40	100	500		

[0128] 表12

[0129] 在增加经历凋亡的角质化细胞的数目方面,KX01和钙泊三醇之间的协同效果是明显的。例如,200nm钙泊三醇的效果与未接受药物处理的对照细胞没有区别,但是相同浓度的钙泊三醇可使KX01的效果提高约40%。

[0130] 本发明主题还包括,在用KX01(单独或与其他化合物联合使用)治疗期间、之前或之后,利用蓝光(例如280nm至500nm)、UV/A光和/或UV/B光照射皮肤,特别是在协同效果允许相对于单独曝光或化学疗法蓝光暴露和/或药物剂量减少的情况下。可以使用任何合适的蓝光源。合适的蓝光源包括白炽灯泡、荧光灯、LED光源和激光光源。这样的光源可以是广谱光源(即提供宽度超过20nm的波长范围)或窄谱光源(即提供横跨20nm或更小的波长范围)。在一些实施方式中,光源可以主要(即,>90%)产生蓝光。在其他实施方式中,光源可以产生蓝光和非蓝光,其中非蓝光被滤光器选择性地阻挡。在优选实施方式中,用于可见蓝光的光源是发射以460nm为中心的窄带宽光的面板或荧光灯。在另一优选实施方式中,用于UVB光的光源是发射以311nm为中心的窄带宽的荧光和/或LED/LCD面板灯。

[0131] 应当理解,单独蓝光暴露可降低细胞活力,并且不同的蓝光源可提供不同的效果。这样的实例被提供在图9中,其示出了CCD 1106KERTr角质化细胞暴露于不同的蓝光源(即蓝色可见光或UVB)72小时的结果。显然,相对于可见蓝光,UVB光在降低角质化细胞活力方面更为有效,虽然两者均是有效的。如图10所示,主要提供可见蓝光的光源的整体有效性(就细胞活力的绝对降低而言)可以通过增加其强度而提高。

[0132] 利用细胞增殖测定法来表征KX01、维生素D衍生物和/或蓝光/UV光暴露的联合治疗的效果。通过利用MTT测定法评估细胞增殖。将细胞接种在96孔板中(每孔3,000-5,000个

细胞),并用不同浓度的测试化合物处理(例如KX01:5至80nM;钙泊三醇:5至1,280nM)72小时,在黑暗中或暴露于钙泊三醇(2、4或6小时)。向各孔加入10 μ l的3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴(MTT)(RPI CorporationTM)溶液(PBS中,5mg/ml)并在37 $^{\circ}$ C下培育3小时。接着,向各孔加入100 μ l 20%SDS。在37 $^{\circ}$ C下培育过夜后,在微板读取器(Molecular DevicesTM)中在570nm下测量各孔的吸光度。利用GraphPad PrismTM5软件计算细胞生长曲线和GI₅₀S。

[0133] 表13和14显示了用KX01或钙泊三醇与蓝光暴露组合处理的细胞生长抑制研究的结果(表示为相对于对照细胞生长的百分比)。

	蓝光(小时)						
	6	50	56	70	88	87	
	4	41	47	64	87	92	
[0134]	2	26	27	63	92	97	
	0	0	4	40	90	96	
		0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0135] 表13

[0136] 表13示出了利用KX01和蓝光以及CCD 1106KERTr人角质化细胞系进行的细胞增殖测定的结果。显示了相对于未处理对照的生长抑制百分比。

	蓝光(小时)							
	6	53	56	59	71	72	66	
	4	48	53	58	70	71	69	
[0137]	2	25	32	39	55	66	62	
	0	0	9	24	45	48	43	
		0	5	20	80	320	1,280	[钙泊三醇], nM

[0138] 表14

[0139] 表14示出了利用钙泊三醇和蓝光以及CCD 1106KERTr人角质化细胞系进行的细胞

增殖测定的结果。显示了相对于未处理对照的生长抑制百分比。

[0141] 表15至表18分别示出了KX01、钙泊三醇和曝光0小时、2小时、4小时和6小时(分别)的蓝光暴露的组合处理的效果。数值表示为相对于在对照条件(0小时蓝光, [KX01]=0, [钙泊三醇]=0)下生长的细胞的生长抑制百分比。应当理解,观察到蓝光暴露与组合KX01和钙泊三醇处理之间的协同效果(即大于累加效果),例如在2小时蓝光暴露并且用10nM KX01和20nM钙泊三醇组合处理时。

[0142]

[钙泊三醇], nM						
1,280	43	60	86	95	98	
320	48	69	90	100	100	
80	45	67	89	100	100	
20	24	48	85	100	100	
5	9	22	80	100	100	
0	0	9	24	45	48	
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0143] 表15

[0144]	[钙泊三醇], nM						
	1,280	62	79	91	95	100	
	320	66	86	96	100	100	
	80	55	84	96	100	100	
	20	39	76	97	100	100	
	5	32	47	92	100	100	
	0	25	32	74	98	48	
	0	10	20	40	80	[KX01], nM	

[0145] 表16

[0146]	[钙泊三醇], nM						
	1,280	69	81	91	96	97	
	320	71	85	93	99	100	
	80	70	83	90	100	100	
	20	58	69	86	98	99	
	5	53	62	78	94	94	
	0	48	56	69	92	93	
	0	10	20	40	80	[KX01], nM	

[0147] 表17

[0148]	[钙泊三醇], nM					
	1,280	66	80	91	97	99
	320	72	82	91	97	98
	80	71	82	88	95	97
	20	59	72	82	93	93
	5	56	67	75	88	87
	0	53	62	67	84	83
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0149] 表18

[0150] 利用鳞状细胞癌细胞系 (SCC A431) 进行了类似的研究。表19和20显示了KX01或钙泊三醇与蓝光暴露的组合处理的细胞生长抑制研究的结果 (表示为相对于对照细胞生长的百分比)。

[0151]	蓝光(小时)					
	6	66	79	81	81	82
	4	45	66	76	73	75
	2	40	40	97	97	95
	0	0	0	99	99	99
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0152] 表19

[0153] 表19示出了利用KX01和蓝光以及人鳞状细胞癌细胞系 (SCC A431) 进行的细胞增殖测定的结果。显示了相对于未处理对照的生长抑制百分比。

	蓝光(小时)						
	6	66	67	69	67	67	68
	4	45	49	44	47	49	43
[0154]	2	18	26	36	41	35	38
	0	0	19	30	40	41	36
		0	5	20	80	320	1,280
							[钙泊三醇], nM

[0155] 表20

[0156] 表21至24显示了KX01、钙泊三醇和0小时、2小时、4小时和6小时(分别)暴露的蓝光暴露的组合处理对人鳞状细胞癌细胞的效果。数值表示为相对于在对照条件(0小时蓝光, [KX01]=0, [钙泊三醇]=0)下生长的细胞的生长抑制百分比。显示了相对于未处理对照的生长抑制百分比。应当理解,观察到蓝光暴露与组合KX01和钙泊三醇处理之间的协同效果(即大于累加效果),例如在2至6小时蓝光暴露并且用10nM KX01和5nM钙泊三醇组合处理时,以及在2小时蓝光暴露并且用10nM KX01和5至1,280nM钙泊三醇组合处理时。

	[钙泊三醇], nM					
	1,280	36	31	75	96	100
	320	41	26	74	98	99
[0157]	80	40	29	75	97	100
	20	30	26	76	96	100
	5	19	1	77	96	100
	0	0	0	80	99	99
		0	10	20	40	80
						[KX01], nM

[0158] 表21

[0159]	[钙泊三醇], nM						
	1,280	38	55	78	95	98	
	320	35	56	79	96	98	
	80	41	56	80	97	98	
	20	39	52	80	98	98	
	5	26	46	78	96	98	
	0	18	40	79	97	95	
		0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0160] 表22

[0161]	[钙泊三醇], nM						
	1,280	43	69	75	77	82	
	320	49	72	77	79	83	
	80	47	72	78	80	83	
	20	44	68	74	78	82	
	5	49	68	74	76	80	
	0	45	66	69	73	75	
		0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0162] 表23

[0163]	[钙泊三醇], nM					
	1,280	68	73	88	93	94
	320	67	79	88	91	96
	80	67	81	88	89	91
	20	69	81	86	88	88
	5	67	79	79	84	86
	0	66	79	81	81	82
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0164] 表24

[0165] 如示, KX01和钙泊三醇的组合呈现对角质化细胞体外细胞生长的协同抑制, 例如在1至30nM KX01和3至300nM钙泊三醇的范围内。不希望被理论束缚, 证据表明这种显著生长抑制至少部分是由于KX01和钙泊三醇诱导凋亡。此外, 蓝光显示了对体外暴露于KX01、钙泊三醇和/或KX01和钙泊三醇的组合作用的角质化细胞的细胞生长抑制的附加效果, 表明受控的蓝光暴露可以充当化学治疗的有价值的辅助。

[0166] 进行了另外的研究, 以评价蓝光暴露和KX01或钙泊三醇暴露对人角质化细胞的细胞生长抑制的潜在协同效果。结果如下显示在表25和表26中。

[0167]	蓝光(小时)					
	6	47	57	73	88	88
	4	44	50	68	86	90
	2	29	34	68	91	96
	0	0	6	49	90	95
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0168] 表25

	蓝光(小时)						
	6	47	51	58	67	72	67
	4	44	47	52	64	67	63
[0169]	2	29	33	39	53	60	58
	0	0	6	17	35	48	37
		0	5	20	80	320	1,280
							[钙泊三醇], nM

[0170] 表26

[0171] 观察到对人角质化细胞的细胞生长抑制的、蓝光暴露与KX01或钙泊三醇之间的协同效果。例如,6小时蓝光暴露与10nm KX01组合时,协同效果明显。

[0172] 还进行了研究以评价蓝光暴露和KX01与钙泊三醇组合暴露对人角质化细胞的细胞生长抑制的潜在协同效果。结果示于下表27至表30,其(分别)显示0、2、4和6小时蓝光暴露的结果。数值表示为相对于在对照条件(0小时蓝光,[KX01]=0,[钙泊三醇]=0)下生长的细胞的生长抑制百分比。应当理解,观察到了蓝光暴露与KX01和钙泊三醇组合处理之间的协同效果(即大于累加效果),并且确认了在2小时蓝光暴露并且用10nM KX01和20nM钙泊三醇联合治疗时观察到协同效果。

		[钙泊三醇], nM				
		1,280	37	56	85	93
		320	48	65	91	98
[0173]		80	35	57	91	98
		20	17	30	86	97
		5	6	13	72	95
		0	0	6	49	90
[0174]			0	10	20	40
						80
						[KX01], nM

[0175] 表27

	[钙泊三醇], nM					
	1,280	58	76	91	96	99
	320	60	83	97	100	100
[0176]	80	53	79	97	100	100
	20	39	63	91	99	100
	5	33	42	83	97	99
	0	29	34	68	91	96
		0	10	20	40	80
						[KX01], nM

[0177] 表28

	[钙泊三醇], nM					
	1,280	63	76	90	95	96
	320	67	80	94	98	98
[0178]	80	64	76	90	98	98
	20	52	61	82	93	97
	5	47	54	74	90	94
	0	44	50	68	86	90
		0	10	20	40	80
[0179]						[KX01], nM

[0180] 表29

[0181]	[钙泊三醇], nM					
	1,280	67	79	90	95	96
	320	72	81	93	96	97
	80	67	78	90	95	97
	20	58	68	84	93	94
	5	51	61	80	92	91
	0	47	57	73	88	88
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0182] 表30

[0183] 进行了类似的研究,以确定蓝光暴露和KX01或钙泊三醇对鳞状细胞癌细胞(SCCA431)的细胞生长抑制的协同效果。结果如下显示在表31和32中,其(分别)显示KX01和钙泊三醇的结果。数值表示为相对于在对照条件(0小时蓝光,[KX01]=0,[钙泊三醇]=0)下生长的细胞的生长抑制百分比。

[0184]	蓝光(小时)						
	6	65	77	83	86	88	
	4	48	66	74	80	84	
	2	23	44	83	99	98	
	0	0	11	79	100	99	
[0185]		0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0186] 表31

	蓝光(小时)						
[0187]	6	65	62	63	61	60	58
	4	48	50	48	50	51	48
	2	23	27	36	40	37	39
	0	0	14	19	27	31	28
		0	5	20	80	320	1,280
							[钙泊三醇], nM

[0188] 表32

[0189] 对鳞状细胞癌细胞的细胞生长抑制的、蓝光暴露和KX01之间的协同效果是明显的,例如在10nM KX01时。

[0190] 还进行了研究,以评价蓝光暴露以及KX01和钙泊三醇组合暴露对人鳞状细胞癌细胞的细胞生长抑制的潜在协同效果。结果如下示于表33至表36中,其(分别)显示0、2、4和6小时蓝光暴露的结果。数值表示为相对于在对照条件(0小时蓝光,[KX01]=0,[钙泊三醇]=0)下生长的细胞的生长抑制百分比。应当理解,观察到了蓝光暴露与KX01和钙泊三醇组合处理之间的协同效果(即大于累加效果),例如在2至6小时蓝光暴露并且用10nM KX01和5nM钙泊三醇组合处理时,以及在2小时蓝光暴露并且用10nM KX01和5至1,280nM钙泊三醇组合处理时确认。

	[钙泊三醇], nM				
[0191]	1,280	28	29	70	97
	320	31	29	69	97
	80	26	28	70	97
	20	19	23	72	97

	5	14	10	74	97	100	
[0192]	0	0	11	79	100	99	
		0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0193] 表33

	[钙泊三醇], nM						
	1,280	39	57	79	96	98	
	320	37	56	78	97	98	
[0194]	80	40	55	79	98	99	
	20	36	51	81	99	99	
	5	27	45	81	98	99	
	0	23	44	83	99	98	
		0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0195] 表34

	[钙泊三醇], nM					
	1,280	48	66	74	81	88
[0196]	320	51	67	76	81	87
	80	50	67	76	81	88
	20	48	66	74	81	87

	5	49	66	76	81	87	
[0197]	0	48	66	74	80	84	
		0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0198] 表35

	[钙泊三醇], nM						
	1,280	57	70	89	96	96	
	320	60	74	89	94	95	
[0199]	80	61	75	88	92	94	
	20	63	76	87	91	93	
	5	62	75	83	89	91	
	0	65	77	83	86	88	
		0	10	20	40	80	[KX01], nM

[0200] 表36

[0201] 进行了另外的研究,以确定蓝光暴露与KX01和/或钙泊三醇暴露组合造成的皮肤细胞增殖抑制的PSI值。图11显示了各种浓度的KX01或钙泊三醇暴露和0至6小时蓝光暴露时的角质化细胞增殖结果。图12示出了KX01、钙泊三醇和蓝光暴露的组合处理的PSI值的计算结果,其中小于1的值表示协同效果。在不存在蓝光(0小时)的情况下,KX01与钙泊三醇之间的协同效果明显,但是在这种药物组合下,在暴露于蓝光时观察到附加的协同效果(如psi值进一步降低所示)。这在2小时蓝光暴露时尤其明显。表37提供了图12所示的数值数据的总结。

	时间(小时)	PSI (95%置信区间)
[0202]	0	0.762 (0.696-0.828)

	2	0.591 (0.514-0.668)
[0203]	4	0.746 (0.595-0.897)
	6	0.786 (0.660-0.913)

[0204] 表37

[0205] 发明人认为,蓝光暴露与KX01和/或钙泊三醇之间的附加的协同效果可以通过优化所用蓝光波长、所用蓝光光谱范围和/或光强度而实现。

[0206] 本发明的组合物和方法可以治疗皮肤科过度增殖性状况,包括恶性或良性过度增殖性障碍。恶性过度增殖性表皮病理包括:鳞状细胞癌(SCC)、基底细胞癌(BCC)和其他非黑色素瘤皮肤癌(NMSC)。良性过度增殖性表皮病理包括银屑病、其他角质化紊乱、普通疣、角化棘皮瘤、脂溢性角化病、皮脂溢和鱼鳞病。考虑的可以利用根据本发明主题的组合物和方法治疗的状况包括:日光性角化病、鱼鳞病、格罗弗(Grover)病、普通疣、角化棘皮瘤、脂溢性角化病、硬皮病、皮脂溢、与HIV相关的皮肤病、与伤口愈合相关的过度增殖、自身免疫型慢性皮肤病(例如硬皮病和寻常天疱疮)、脱毛症、皮肤萎缩、光老化、皮肤角化病、寻常痤疮、红斑痤疮、扁平苔藓、皮肤性红斑狼疮、恶变前状况(例如黑素细胞痣、骨髓增生异常综合征等)、Darriers病、掌跖角化病、毛发红糠疹、表皮痣样综合征、变异性红角皮病、表皮松懈性角化过度症、非大疱性鱼鳞癣样红皮病、皮肤性红斑狼疮和扁平苔藓。

[0207] 对于本领域技术人员显而易见的是,在不背离本文的发明构思的情况下,除了已述之外的多种更更多变形是可能的。因此,除了所附权利要求的精神之内,本发明的主题没有限制。此外,在解释说明书和权利要求时,所有术语应以与上下文一致的尽可能广泛的方式解释。具体地,术语“包括”和“包含”应被解释为以非排他性的方式指代要素、组分或步骤,表示所提及的要素、组分或步骤可以与其他未被明确提及的要素、组分或步骤一起存在、被利用或组合。在说明书、权利要求提及选自A、B、C……和N的至少一种时,该文本应被解释为要求该组中的仅一个要素,而非A+N或B+N等。

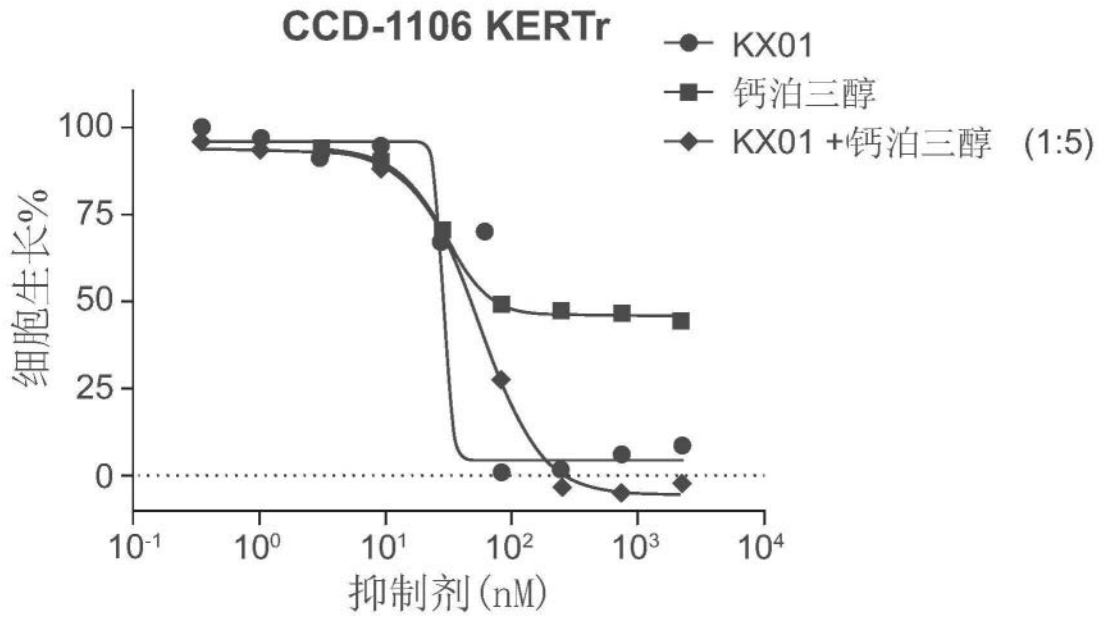


图1

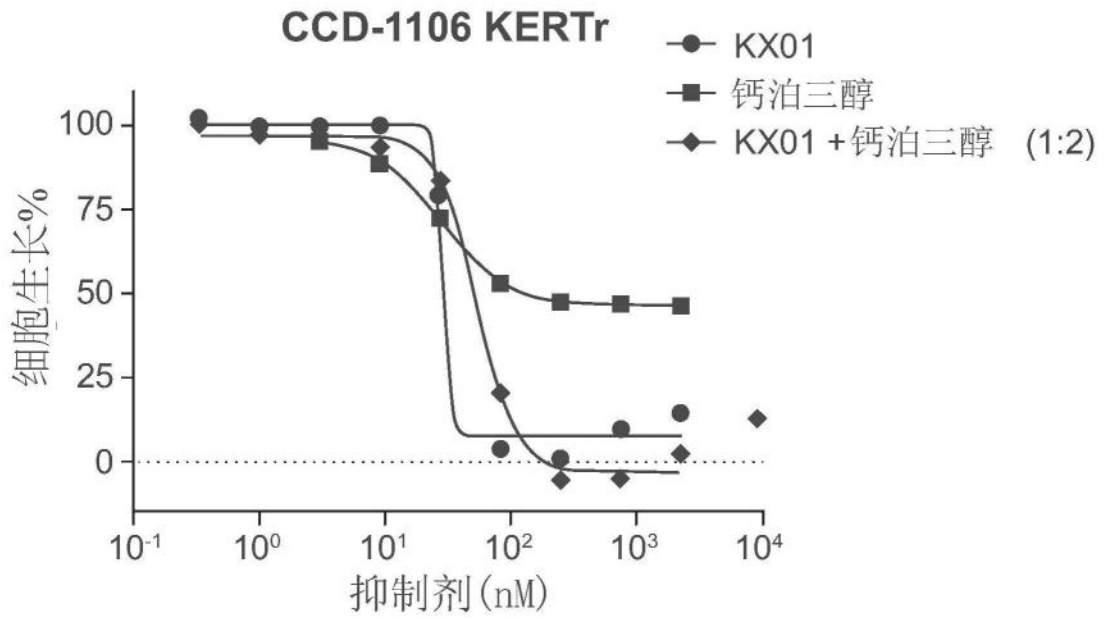


图2

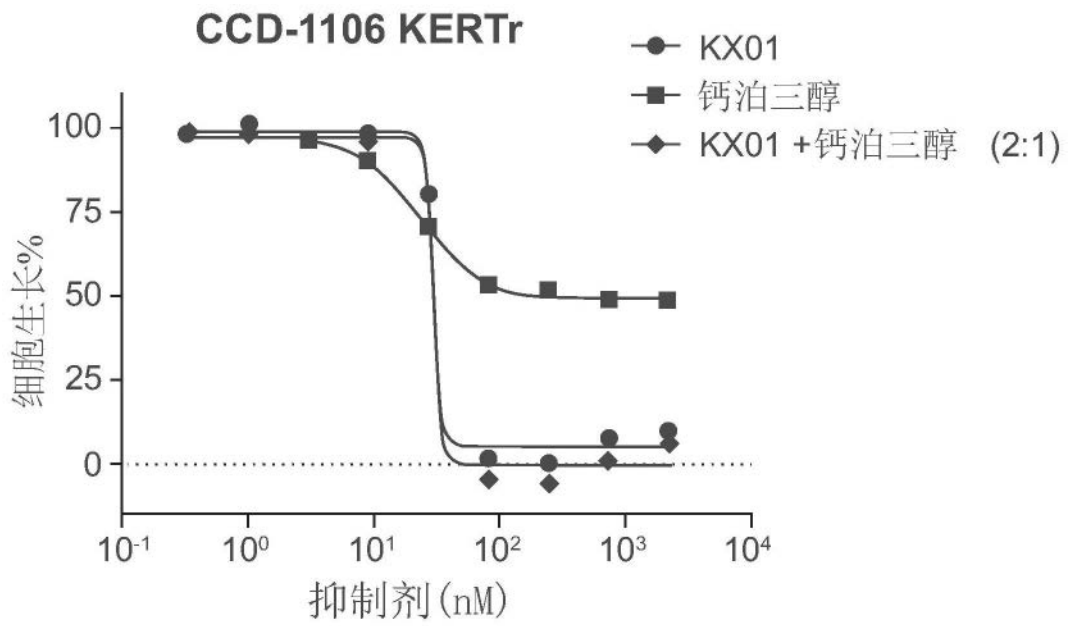


图3

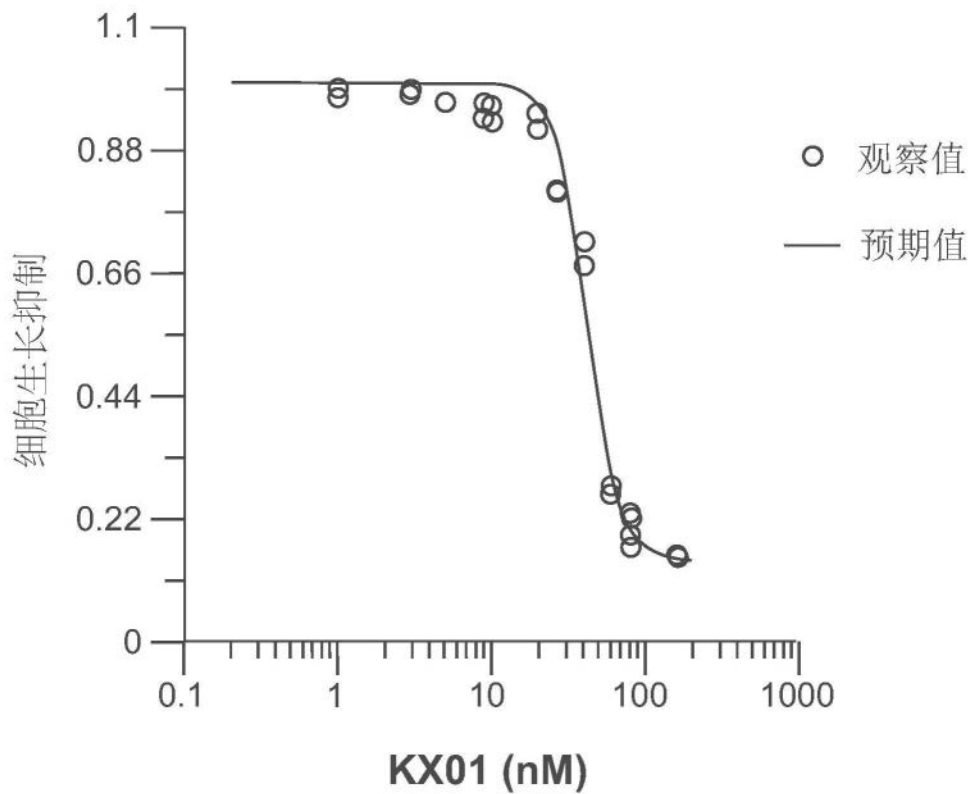


图4

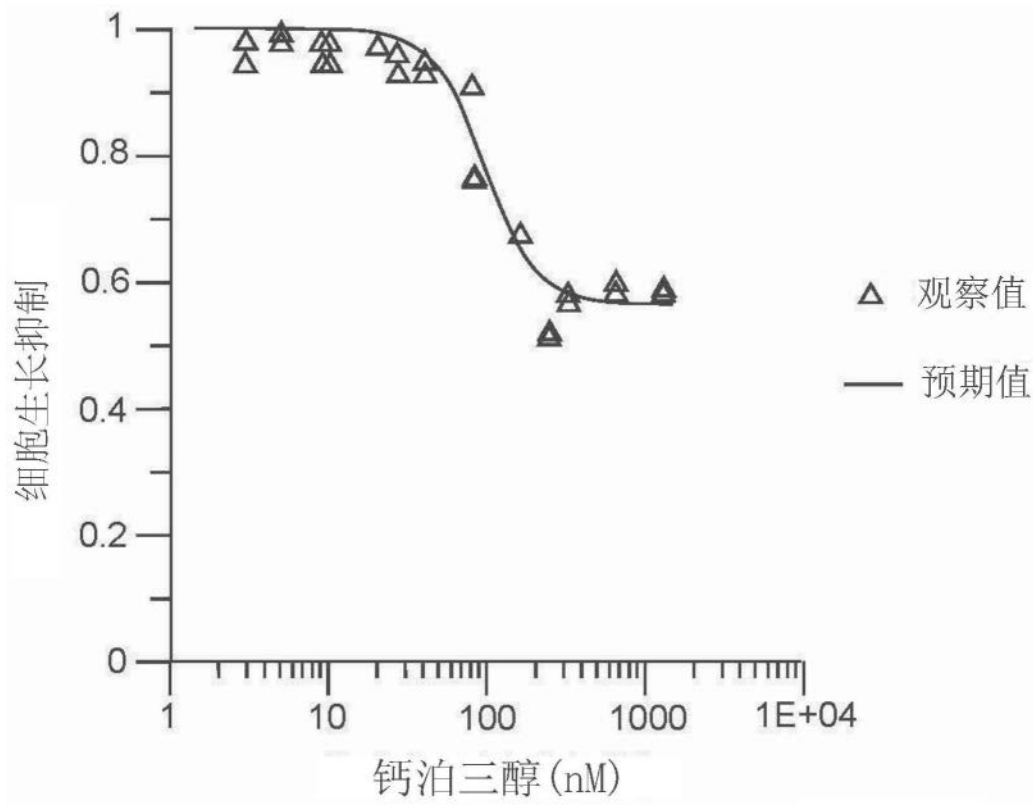


图5

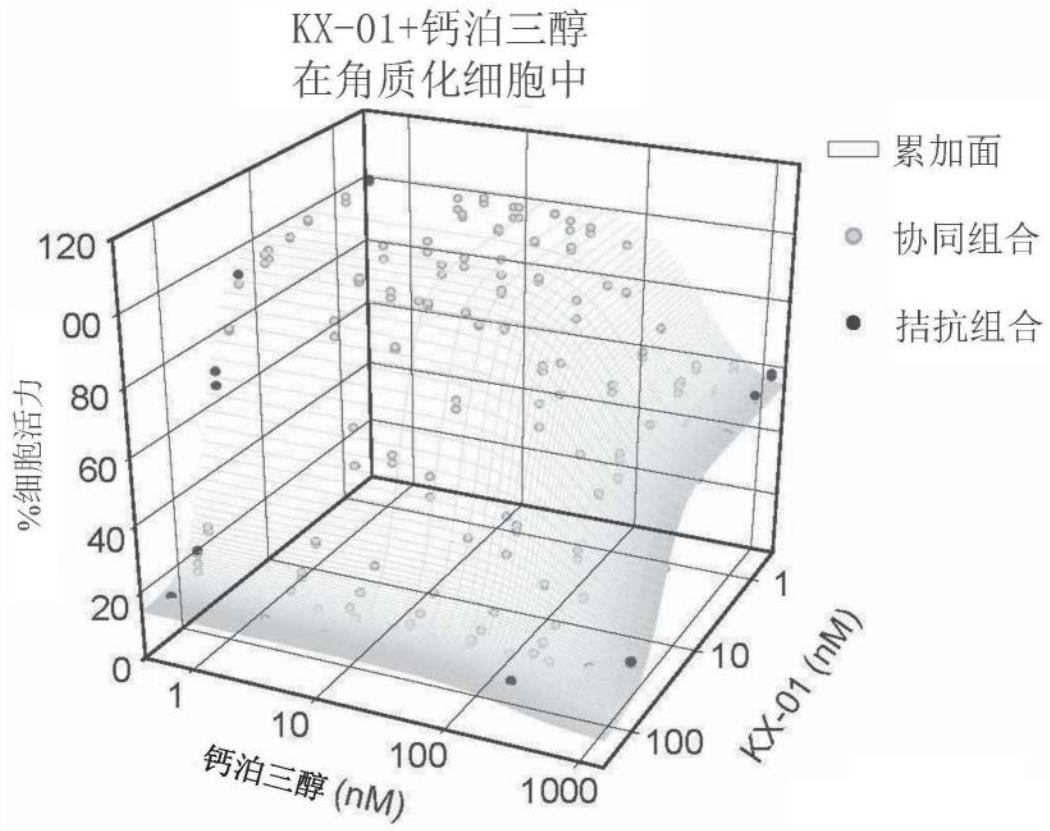


图6

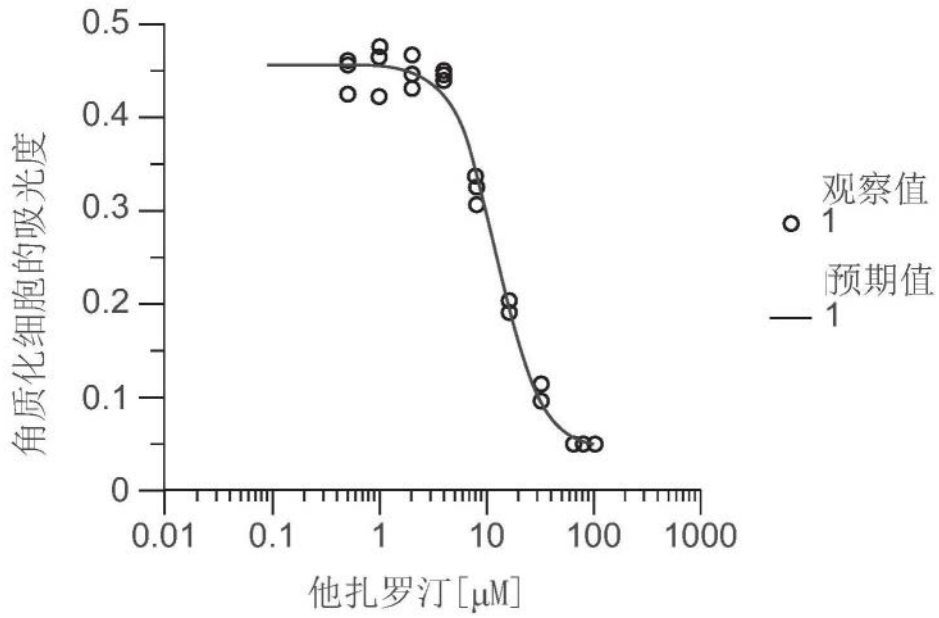


图7

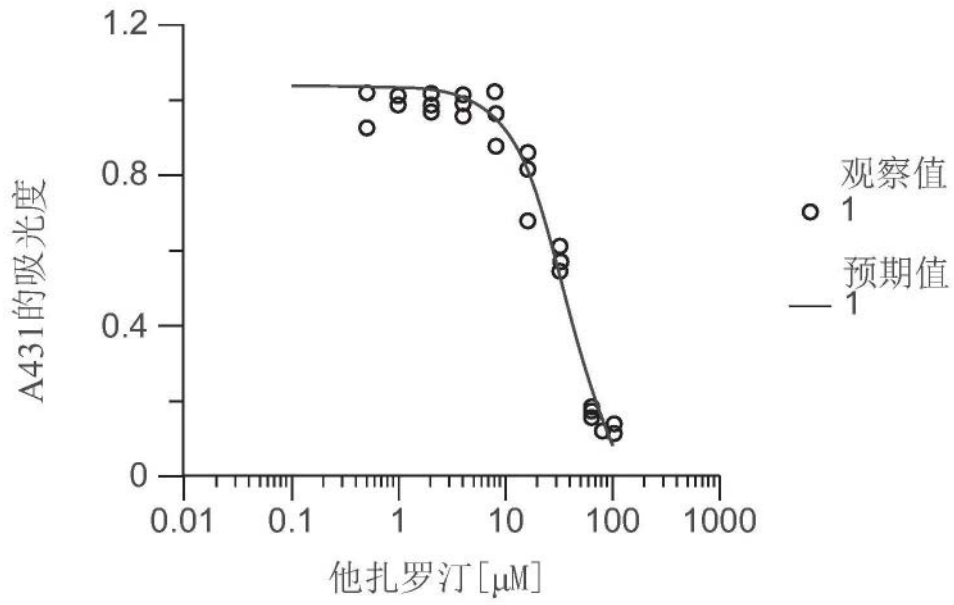


图8

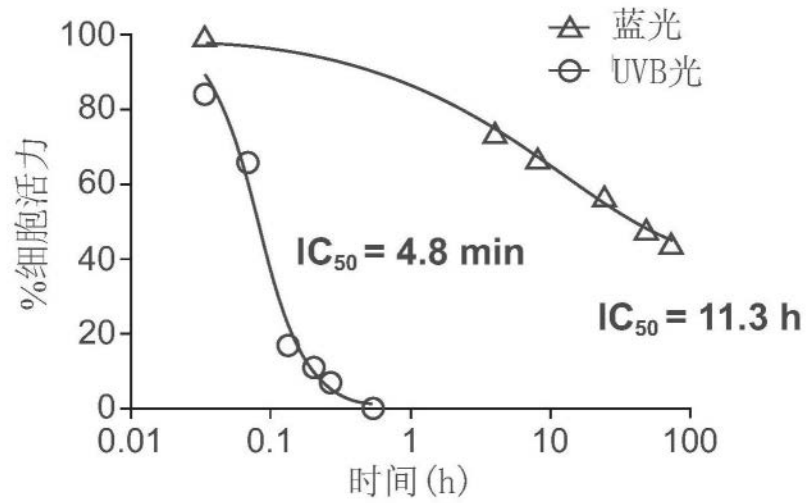
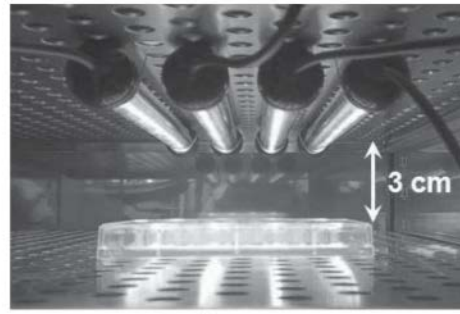


图9



光强度: 4659 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$

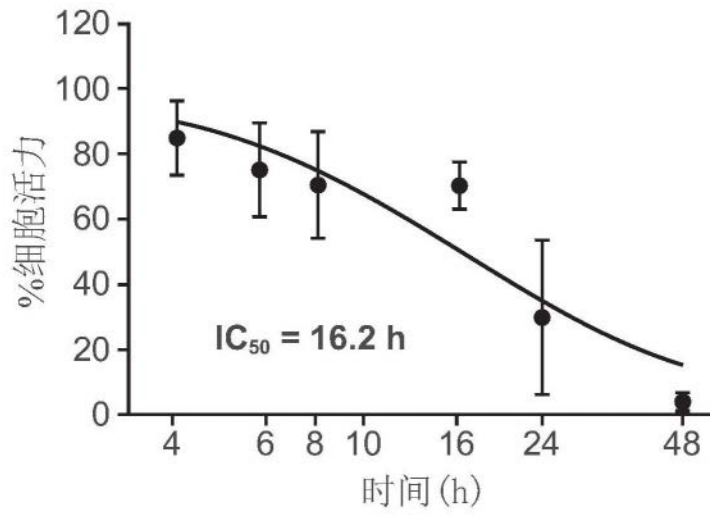


图10

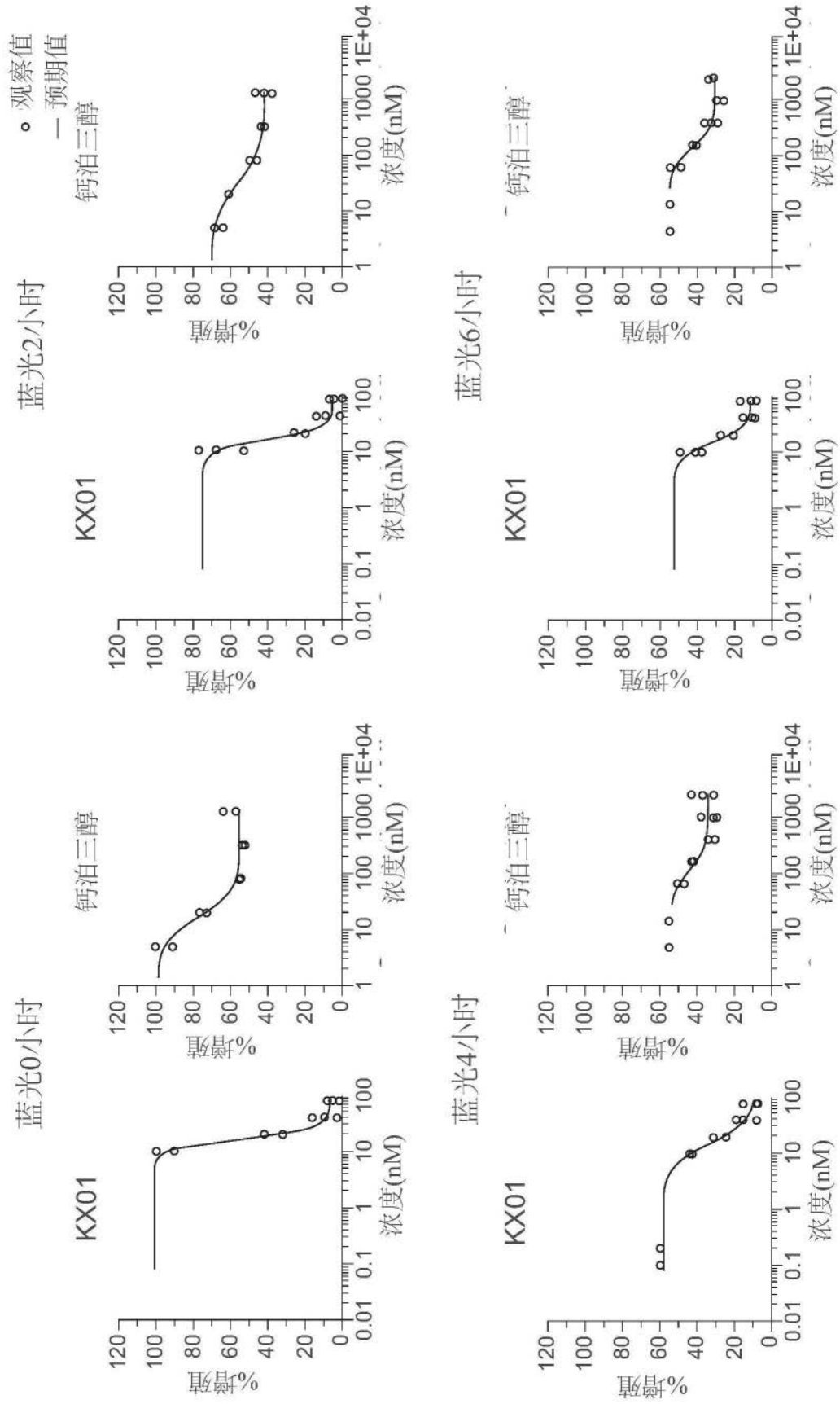


图11

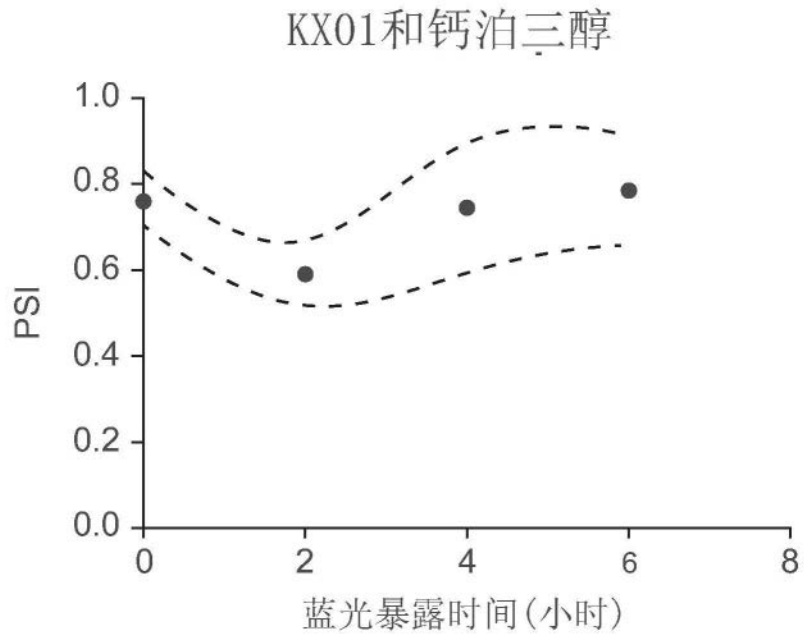


图12