



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111182923 A

(43)申请公布日 2020.05.19

(21)申请号 201880065336.2

(22)申请日 2018.10.05

(30)优先权数据

62/569,239 2017.10.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.04.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/054606 2018.10.05

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/071123 EN 2019.04.11

(71)申请人 特沙诺有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 K.W.米库尔 Z.王 Y.周

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 何伟 曹立莉

(51)Int.Cl.

A61K 45/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

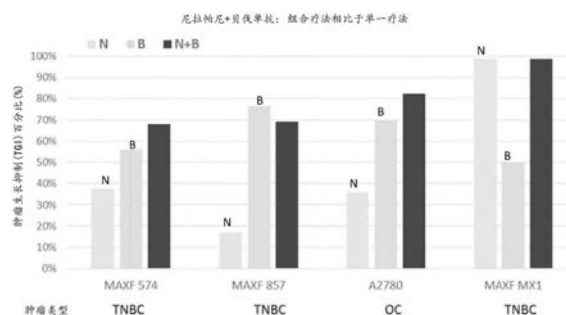
权利要求书6页 说明书40页 附图13页

(54)发明名称

组合疗法及其用途

(57)摘要

本发明涉及包含一种或多种PARP抑制剂和一种或多种血管发生抑制剂的组合疗法。本文还描述了此类组合疗法在治疗各种疾病和病症中的治疗用途。所述组合疗法及其用途可用于预防肿瘤细胞生长、预防肿瘤转移、诱导免疫应答或增强免疫应答。



1. 治疗患有疾病或病症的受试者的方法,包括对该受试者施用
 - (a) 抑制聚[ADP-核糖]聚合酶 (PARP) 的第一药剂;和
 - (b) 第二药剂,其中所述第二药剂包含血管发生抑制剂。
2. 在患有疾病或病症的受试者中预防肿瘤细胞生长的方法,包括对所述受试者施用
 - (a) 抑制聚[ADP-核糖]聚合酶 (PARP) 的第一药剂;和
 - (b) 第二药剂,其中所述第二药剂包含血管发生抑制剂。
3. 在患有疾病或病症的受试者中预防肿瘤转移的方法,包括对所述受试者施用
 - (a) 抑制聚[ADP-核糖]聚合酶 (PARP) 的第一药剂;和
 - (b) 第二药剂,其中所述第二药剂包含血管发生抑制剂。
4. 在患有疾病或病症的受试者中诱导免疫应答的方法,包括对所述受试者施用
 - (a) 抑制聚[ADP-核糖]聚合酶 (PARP) 的第一药剂;和
 - (b) 第二药剂,其中所述第二药剂包含血管发生抑制剂。
5. 在患有疾病或病症的受试者中增强免疫应答的方法,包括对所述受试者施用
 - (a) 抑制聚[ADP-核糖]聚合酶 (PARP) 的第一药剂;和
 - (b) 第二药剂,其中所述第二药剂包含血管发生抑制剂。
6. 权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述第一药剂抑制PARP1或PARP2或抑制两者。
7. 权利要求1-6中任一项所述的方法,其中,所述第一药剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。
8. 权利要求1至7中任一项所述的方法,其中,所述第一药剂是小分子。
9. 权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,所述第一药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利 (SHR 3162)、IMP 4297、IN01001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼 (ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼 (AZD2281)、ON02231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼 (RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明派瑞、他拉唑帕尼 (BMN-673)、维利帕尼 (ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇,及其盐或衍生物。
10. 权利要求1-9中任一项所述的方法,其中,所述第一药剂选自:尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼及其盐或衍生物。
11. 权利要求1-10中任一项所述的方法,其中,所述第一药剂是尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或衍生物。
12. 权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述血管发生抑制剂减少促血管发生因子的产生、抑制促血管发生因子与促血管发生受体之间的相互作用、抑制促血管发生因子的功能、抑制促血管发生因子受体的功能、通过破坏血管减少血流量、抑制血管发芽,或它们的任何组合。
13. 权利要求12的方法,其中所述促血管发生因子包括成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族蛋白、FGF1-14、FGF15/19、FGF18-23、PDGF、血管内皮生长因子 (VEGF) 家族蛋白、VEGF-A、

VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PIGF (胎盘生长因子)、VEGF-E (Orf-VEGF)、饭匙倩svVEGF、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血管生成素、血管发生素-1、血管发生素-2、Tie-1、Tie-2、MMP、DII4、SEMA3s、ephrins、瘦蛋白、趋化因子、转化生长因子(TGF)家族蛋白、转化生长因子- β (TGF- β)或其任意组合。

14. 权利要求1-13中任一项所述的方法,其中,所述血管发生抑制剂是有机或无机的小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。

15. 权利要求1-14中任一项所述的方法,其中,所述血管发生抑制剂选自:贝伐单抗、伊曲康唑、羧酰胺基三唑、TNP-470、烟曲霉素、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、SU5416、血小板反应蛋白、血管抑制性类固醇、肝素、软骨衍生的血管发生抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、四硫代钼酸盐、血小板反应蛋白、沙利度胺、催乳素、 α V β 3抑制剂、来那度胺、利诺胺、雷莫芦单抗、他喹莫德、兰尼单抗、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司、金属蛋白酶的抑制剂(TIMP1和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子 β 、干扰素 α 、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖素相关蛋白、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布、鱼精蛋白、肝素、类固醇、抗坏血酸醚,硫酸多糖DS 4152、烟曲霉素、AGM 12470、新伐他汀、R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)、Flt₂₋₁₁、CBO-P11、Je-11、V1,及它们的任何组合。

16. 权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述血管发生抑制剂抑制DLL4/Notch信号传导途径。

17. 权利要求16所述的方法,其中所述抑制DLL4/Notch信号传导途径的血管发生抑制剂是 γ -分泌酶抑制剂(GSI),siRNA或抗Notch受体或配体的单克隆抗体。

18. 权利要求16或17所述的方法,其中所述抑制DLL4/Notch信号传导途径的血管发生抑制剂选自:R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83),及它们的任何组合。

19. 权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述血管发生抑制剂抑制血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)途径。

20. 权利要求19所述的方法,其中所述血管发生抑制剂选自:Akt抑制剂、钙调神经磷酸酶自抑制肽、ET-18-OCH₃、Go 6983、N^G-硝基-L-精氨酸甲酯、p21活化的激酶抑制剂、cPLA2 α 抑制剂、PI-103、PP2、SB 203580、U0126、VEGFR酪氨酸激酶抑制剂V、VEGFR2激酶抑制剂VI、VEGFR2激酶抑制剂III、ZM 336372,及它们的任何组合。

21. 权利要求19或20所述的方法,其中所述血管发生抑制剂抑制VEGF家族蛋白和/或VEGFR家族蛋白。

22. 权利要求21所述的方法,其中所述VEGF家族蛋白包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PIGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩svVEGF,或它们的任何组合。

23. 权利要求21或22所述的方法,其中所述VEGFR家族蛋白包括VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3或它们的任何组合。

24. 权利要求19至23中任一项所述的方法,其中所述血管发生抑制剂包括VEGF抑制剂、VEGFR抑制剂或它们的组合。

25. 权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述血管发生抑制剂诱导同源重组(HR)缺陷。

26. 权利要求1-25中任一项所述的方法,其中所述血管发生抑制剂诱导缺氧。

27. 权利要求1-26中任一项的方法,其中所述血管发生抑制剂通过缺氧诱导同源重组(HR)缺陷。

28. 权利要求24-27中任一项所述的方法,其中,所述VEGF抑制剂是有机或无机的小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。

29. 权利要求28所述的方法,其中所述VEGF抑制剂是抗体或其片段。

30. 权利要求29所述的方法,其中所述VEGF抑制剂是贝伐单抗、兰尼单抗、OPT-302、ziv-阿柏西普或它们的任何组合。

31. 权利要求28所述的方法,其中所述VEGF抑制剂是有机或无机小分子。

32. 权利要求31所述的方法,其中所述有机或无机小分子是Flt₂₋₁₁,CBO-P11,Je-11,V1或它们的任何组合。

33. 权利要求24-32中任一项所述的方法,其中,所述VEGFR抑制剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素;酪氨酸激酶抑制剂;或它们的任何组合。

34. 权利要求24-33中任一项的方法,其中所述VEGFR抑制剂是酪氨酸激酶抑制剂。

35. 权利要求34的方法,其中所述酪氨酸激酶抑制剂是帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布,或它们的任何组合。

36. 权利要求24-34中任一项的方法,其中所述VEGFR抑制剂是抗体或其片段。

37. 权利要求36所述的方法,其中所述VEGFR抑制剂是雷莫芦单抗。

38. 权利要求1-14中任一项所述的方法,其中,所述第一药剂是尼拉帕尼,并且所述第二药剂是卡博替尼。

39. 权利要求1-14中任一项所述的方法,其中,所述第一药剂是尼拉帕尼,并且所述第二药剂是贝伐单抗。

40. 权利要求1-39中任一项所述的方法,其中施用包括顺序施用所述第一药剂和第二药剂。

41. 权利要求1-39中任一项所述的方法,其中施用包括同时施用第一药剂和第二药剂。

42. 权利要求1-39中任一项所述的方法,其中施用包括在施用第二药剂之前施用第一药剂。

43. 权利要求1-39中任一项所述的方法,其中施用包括在施用第一药剂之前施用第二

药剂。

44. 权利要求1-43中任一项所述的方法,其中所述受试者是哺乳动物受试者。

45. 权利要求1-44中任一项所述的方法,其中所述受试者是小鼠。

46. 权利要求1-44中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

47. 权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述癌症选自癌、鳞状癌、腺癌、恶性毒瘤、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、肛门生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头颈癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液癌、白血病、淋巴瘤、神经瘤,及它们的组合。

49. 权利要求48所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌。

50. 权利要求49所述的方法,其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

51. 权利要求48所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

52. 权利要求48所述的方法,其中所述癌症是结肠直肠癌。

53. 权利要求47-52中任一项所述的方法,其中所述第一药剂是尼拉帕尼,并且所述第二药剂是贝伐单抗。

54. 权利要求47-52中任一项所述的方法,其中,所述第一药剂是尼拉帕尼,并且所述第二药剂是卡博替尼。

55. 权利要求1-54中任一项所述的方法,其中施用所述第一药剂、所述第二药剂或施用两者包括通过眼、口服、胃肠外、局部、支气管、含服、皮内、皮间、透皮、肠内、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、特定器官内(例如肝内)、粘膜、鼻、口腔、直肠、皮下、舌下、局部、气管、阴道、玻璃体或它们的任何组合施用所述第一药剂、所述第二药剂或施用两者。

56. 权利要求1-55中任一项的方法,其中施用包括施用被配制用于口服施用的包含第一药剂的组合物。

57. 权利要求56所述的方法,其中所述组合物是胶囊。

58. 权利要求56所述的方法,其中所述组合物是片剂。

59. 权利要求56-58中任一项的方法,其中所述组合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

60. 权利要求59所述的方法,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、硬脂酸镁或它们的组合。

61. 权利要求1至60中任一项所述的方法,其中施用治疗有效量的所述第一药剂或第二药剂。

62. 权利要求1-61中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式进行了治疗。

63. 权利要求62所述的方法,其中所述受试者先前已经用放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种进行了治疗。

64. 权利要求62或63所述的方法,其中所述受试者已经用一、二、三、四或五线现有疗法

进行了治疗。

65. 权利要求62-64中任一项所述的方法,其中所述现有疗法是细胞毒性疗法。

66. 权利要求1-65中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用第三药剂,或对所述受试者进行选自手术、放射疗法或它们的组合的治疗。

67. 权利要求66所述的方法,其中所述第三药剂包括放射治疗剂、抗免疫抑制剂或免疫刺激剂、化学治疗剂或它们的组合。

68. 权利要求67所述的方法,其中所述抗免疫抑制剂或免疫刺激剂包括抗PD-1剂、抗PD-L1剂、抗CTLA4剂、抗TIM-3剂、抗LAG-3剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗IDO剂、抗ICOS剂、抗OX40剂、抗CSF1R剂、趋化因子信号传导剂、细胞因子信号刺激剂或它们的任意组合。

69. 权利要求68所述的方法,其中所述抗PD-1剂选自:派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、阿特殊单抗、阿维鲁单抗、CX-072、德瓦鲁单抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 millamolecule,及它们的任何组合。

70. 权利要求68或69所述的方法,其中所述抗PD-L1剂选自阿特殊单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054及它们的任意组合。

71. 权利要求68-70中任一项所述的方法,其中所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL及它们的任何组合。

72. 权利要求68-71中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA4剂选自伊匹单抗、西木单抗,及它们的组合。

73. 根据权利要求67-72中任一项所述的方法,其中所述第三药剂是选自以下的抗免疫抑制剂或免疫刺激剂:类黄酮(例如,类黄酮糖苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌醇、扑热息痛、甲派卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

74. 权利要求67-73中任一项所述的方法,其中所述第三药剂是选自以下的化学治疗剂:氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、双烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、伊罗替康、来曲唑、亚叶酸钙、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、吡非尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链佐星、苏拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯二茂钛、拓扑替康、曲妥珠单抗、维A酸、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和它们的任何组合。

75. 药物组合物,其包含权利要求1-74中任一项的第一药剂和第二药剂。

76. 权利要求75的药物组合物,其进一步包含权利要求66-74所述的第三药剂。

77. 试剂盒,其包含权利要求1-74中任一项所述的第一药剂和第二药剂。

78. 权利要求77的试剂盒,其进一步包含权利要求66-74所述的第三药剂。

组合疗法及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年10月6日提交的美国临时申请62/569,239的权益,该临时申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 尼拉帕尼(niraparib)是一种口服活性且强效的聚(ADP-核糖)聚合酶或PARP抑制剂。尼拉帕利及其药学上可接受的盐公开于国际公开W02007/113596和欧洲专利EP2007733B1;国际公开W02008/084261和美国专利8,071,623;和国际公开W02009/087381以及美国专利8,436,185中。制备尼拉帕利及其药学上可接受的盐的方法在国际公开W02014/088983和W02014/088984中公开。在美国临时专利申请62/356,461和62/402,427中公开了使用尼拉帕利及其药学上可接受的盐治疗癌症的方法。每个前述参考文献的内容通过引用全文并入本文。

[0005] 癌症是一个严重的公共卫生问题,预计美国在2016年将有595,690人死于癌症。开发新的癌症疗法的现代策略包括靶向特定分子缺陷的试剂,这些分子缺陷表征某些癌细胞,以提高治疗功效并降低毒性。在乳腺癌中,靶向疗法长期以来一直是有效的,作为靶向表达激素受体的肿瘤中的该激素受体的药物以及作为靶向过表达或扩增的HER2分子的抗体或酪氨酸激酶抑制剂。不表达任何一种的乳腺癌被称为三阴性乳腺癌(TNBC),占乳腺癌总数的15%,约70%的乳腺癌发生在携带生殖系BRCA1突变的个体中,以及20%的乳腺癌发生于BRCA2突变携带者中[1,2,3,4]。核酶聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)家族的发现及其在DNA损伤修复途径中的作用,为开发新型抗肿瘤药物提供了可能,该药物具有干扰癌症细胞的DNA损伤修复系统的能力-PARP抑制剂。

[0006] 发明概述

[0007] 本文提供了一种治疗患有疾病或病症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;以及第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。本文还提供了在患有疾病或病症的受试者中预防肿瘤细胞生长的方法,其包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;以及第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。本文还提供了在患有疾病或病症的受试者中预防肿瘤转移的方法,其包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;以及第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。本文还提供了一种在患有疾病或病症的受试者中诱导免疫应答的方法,其包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;以及第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。本文还提供了在患有疾病或病症的受试者中增强免疫应答的方法,其包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;以及第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。

[0008] 在一些实施方案中,第一药剂抑制PARP1或PARP2或抑制两者。

[0009] 在一些实施方案中,第一药剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段、拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。

[0010] 在一些实施方案中,第一药剂是小分子。

[0011] 在一些实施方案中,第一药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(fluzoparib) (SHR 3162)、IMP 4297、IN01001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(olaparib) (AZD2281)、ON02231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(rucaparib) (RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞(Simmiparib)、他拉唑帕尼(talazoparib) (BMN-673)、维利帕尼(veliparib) (ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇,及其盐或衍生物。

[0012] 在一些实施方案中,所述第一药剂选自:尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼,及其盐或衍生物。

[0013] 在一些实施方案中,第一药剂是尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0014] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂减少促血管发生因子的产生、抑制促血管发生因子与促血管发生受体之间的相互作用、抑制促血管发生因子的功能、抑制促血管发生因子受体的功能、通过破坏血管减少血流、抑制血管发芽,或它们的任何组合。

[0015] 在一些实施方案中,促血管发生因子包括FGF1-14、FGF15/19、FGF18-23、PDGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PIGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩(Trimeresurus flavoviridis) svVEGF、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血管生成素(angiogenin)、血管发生素-1(angiopoietin-1)、血管发生素-2、Tie-1、Tie-2、MMP、DII4、SEMA3s、ephrins、瘦蛋白、趋化因子、转化生长因子- β (TGF- β)、或它们的任何组合。

[0016] 在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。

[0017] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂选自:贝伐单抗(bevacizumab)、伊曲康唑(itraconazole)、羧酰胺基三唑、TNP-470、烟曲霉素(fumagillin)、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明(suramin)、SU5416、血小板反应蛋白、血管抑制性类固醇、肝素、软骨衍生的血管发生抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰(tecogalan)、四硫代钼酸盐、血小板反应蛋白、沙利度胺(thalidomide)、催乳素、 α V β 3抑制剂、来那度胺(lenalidomide)、利诺胺(linomide)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、他喹莫德(tasquinimod)、兰尼单抗(ranibizumab)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、依维莫司(everolimus)、金属蛋白酶的抑制剂(TIMPI和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子 β 、干扰素 α 、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖素(placental proliferin)相关蛋白、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼(axitinib)、帕那替尼(ponatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、瑞格非尼(regorafenib)、凡德他尼(vandetanib)、乐伐替尼(lenvatinib)、司马沙尼(semaxanib)、SU6668、瓦他拉尼(vatalanib)、替沃扎尼(tivozanib)、西地尼布(cediranib)、鱼精蛋白、肝素、类固醇、抗坏血酸醚、硫酸化多糖DS 4152、烟曲霉素、AGM 12470、新伐他汀(neovastat)、R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素(curcumin)、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白

藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚(honokiol)、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)、Flt2-11、CBO-P11、Je-11、V1和它们的任何组合。

[0018] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂抑制DLL4/Notch信号传导途径。

[0019] 在一些实施方案中,抑制DLL4/Notch信号传导途径的血管发生抑制剂是 γ -分泌酶抑制剂(GSI)、siRNA或抗Notch受体或配体的单克隆抗体。

[0020] 在一些实施方案中,抑制DLL4/Notch信号传导途径的血管发生抑制剂选自:R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚和它们的任何组合。

[0021] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂抑制血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)途径。

[0022] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂选自:Akt抑制剂、钙调神经磷酸酶自抑制肽、ET-18-OCH₃、Go 6983、NG-硝基-L-精氨酸甲酯、p21激活的激酶抑制剂、cPLA2 α 抑制剂、PI-103、PP2、SB 203580、U0126、VEGFR酪氨酸激酶抑制剂V、VEGFR2激酶抑制剂VI、VEGFR2激酶抑制剂III、ZM 336372及其任意组合。

[0023] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂抑制VEGF家族蛋白和/或VEGFR家族蛋白。

[0024] 在一些实施方案中,VEGF家族蛋白包含VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PlGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩svVEGF或它们的任何组合。

[0025] 在一些实施方案中,VEGFR家族蛋白包含VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3或它们的任何组合。

[0026] 在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂包含VEGF抑制剂、VEGFR抑制剂或它们的组合。

[0027] 在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂诱导同源重组(HR)缺陷。

[0028] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂诱导缺氧。

[0029] 在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂通过缺氧诱导同源重组(HR)缺陷。

[0030] 在一些实施方案中,所述VEGF抑制剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。

[0031] 在一些实施方案中,所述抑制剂是抗体或其片段。

[0032] 在一些实施方案中,所述VEGF抑制剂是贝伐单抗、兰尼单抗、OPT-302、ziv-阿柏西普(afibercept)或它们的任何组合。

[0033] 在一些实施方案中,所述VEGF抑制剂是有机或无机小分子。

[0034] 在一些实施方案中,所述有机或无机小分子是Flt2-11、CBO-P11、Je-11、V1或它们的任何组合。

[0035] 在一些实施方案中,所述VEGFR抑制剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素;酪氨酸激酶抑制剂;或它们的任何组合。

- [0036] 在一些实施方案中,所述VEGFR抑制剂是酪氨酸激酶抑制剂。
- [0037] 在一些实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂是帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布或它们的任何组合。
- [0038] 在一些实施方案中,所述VEGFR抑制剂是抗体或其片段。
- [0039] 在一些实施方案中,所述VEGFR抑制剂是雷莫芦单抗。
- [0040] 在一些实施例中,第一药剂是尼拉帕尼,第二药剂是卡博替尼。
- [0041] 在一些实施方案中,第一药剂是尼拉帕尼,第二药剂是贝伐单抗。
- [0042] 在一些实施方案中,施用包括顺序施用第一药剂和第二药剂。
- [0043] 在一些实施方案中,施用包括同时施用第一药剂和第二药剂。
- [0044] 在一些实施方案中,施用包括在施用第二药剂之前施用第一药剂。
- [0045] 在一些实施方案中,施用包括在施用第一药剂之前施用第二药剂。
- [0046] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物受试者。
- [0047] 在一些实施方案中,受试者是小鼠。
- [0048] 在一些实施方案中,受试者是人。
- [0049] 在一些实施方案中,该疾病或病症是癌症。
- [0050] 在一些实施方案中,所述癌症选自:癌、鳞状癌、腺癌、恶性毒瘤(sarcomata)、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、肛门生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头颈癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤(sarcoma)、血液癌、白血病、淋巴瘤、神经瘤,及它们的组合。
- [0051] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。
- [0052] 在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。
- [0053] 在一些实施方案中,所述癌症是卵巢癌。
- [0054] 在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌。
- [0055] 在一些实施例中,第一药剂是尼拉帕尼,第二药剂是卡博替尼。
- [0056] 在一些实施方案中,第一药剂是尼拉帕尼,第二药剂是贝伐单抗。
- [0057] 在一些实施方案中,施用第一药剂、第二药剂或施用两者包括通过眼、口服、胃肠外、局部、支气管、含服、皮内、皮间(interdermally)、透皮、肠内、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、特定器官内(例如肝内)、粘膜、鼻、口腔、直肠、皮下、舌下、局部、气管、阴道、玻璃体,或它们的任何组合施用第一药剂、第二药剂或施用两者。
- [0058] 在一些实施方案中,施用包括施用被配制用于口服施用的包含第一药剂的组合物。
- [0059] 在一些实施方案中,该组合物是胶囊。
- [0060] 在一些实施方案中,该组合物是片剂。
- [0061] 在一些实施方案中,组合物(例如胶囊或片剂)进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0062] 在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、硬脂酸镁或它们的组合。

[0063] 在一些实施方案中,施用治疗有效量的第一或第二药剂。

[0064] 在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式进行了治疗。

[0065] 在一些实施方案中,受试者先前已经用放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种治疗。

[0066] 在一些实施方案中,已经用一、二、三、四或五线现有疗法治疗了受试者。

[0067] 在一些实施方案中,先前的疗法是细胞毒性疗法。

[0068] 在一些实施方案中,该方法进一步包括向受试者施用第三药剂,或对受试者进行选自手术、放射疗法或它们的组合的治疗。

[0069] 在一些实施方案中,第三药剂包括放射治疗剂、抗免疫抑制剂或免疫刺激剂、化学治疗剂或它们的组合。

[0070] 在一些实施方案中,抗免疫抑制剂或免疫刺激剂包括抗PD-1剂、抗PD-L1剂、抗CTLA4剂、抗TIM-3剂、抗LAG-3剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗IDO剂、抗ICOS剂、抗OX40剂、抗CSF1R剂、趋化因子信号传导剂、细胞因子信号刺激剂,或它们的任何组合。

[0071] 在一些实施方案中,抗PD-1剂选自:派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、阿特殊单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、CX-072、德瓦鲁单抗(durvalumab)、FAZ053、LY3300054、PD-L1 millamolecule和它们的任何组合。

[0072] 在一些实施方案中,抗PD-L1剂选自阿特殊单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054及它们的任何组合。

[0073] 在一些实施方案中,所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL及它们的任何组合。

[0074] 在一些实施方案中,所述抗CTLA4剂选自:伊匹单抗(ipilimumab)、西木单抗(tremelimumab)和其组合。

[0075] 在一些实施方案中,所述第三药剂是选自以下的抗免疫抑制剂或免疫刺激剂:黄酮类(例如黄酮类糖苷)、利多卡因(lidocaine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、苯妥英(phenytoin)、卡马西平(carbamazepine)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、苯妥英、别嘌呤醇(allopurinol)、扑热息痛(paracetamol)、甲派卡因(mepivacaine)、对苯二胺、环丙沙星(ciprofloxacin)和莫西沙星(moxifloxacin)。

[0076] 在一些实施方案中,第三药剂是选自以下的化学治疗剂:氨基葡萄糖(aminogluthimide)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺(bicalutamide)、博来霉素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、喜树碱(camptothecin)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯膦酸盐(clodronate)、秋水仙碱(colchicine)、环磷酰胺

(cyclophosphamide)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、双烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟达拉滨(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟甲睾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他滨(gemcitabine)、染料木黄酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、羟基脲(hydroxyurea)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(iphosphamide)、伊马替尼(imatinib)、干扰素(interferon)、伊立替康(irinotecan)、伊罗替康(ironotecan)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸钙(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤(mercaptapurine)、美司钠(mesna)、甲氨蝶呤(methotrexate)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼鲁米特(nilutamide)、诺考达唑(nocodazole)、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、喷司他丁(pentostatin)、普卡霉素(plicamycin)、卟菲尔钠(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、链佐星(streptozocin)、苏拉明、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、二氯二茂钛(titanocene dichloride)、拓扑替康(topotecan)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维A酸(tretinoin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)和它们的任何组合。

[0077] 在一些实施方案中,将治疗有效量的治疗剂施用于受试者。治疗剂可以是第一、第二或第三药剂。在一些实施方案中,治疗有效量为每天每千克体重约0.1毫克(mg/kg/天)至约1mg/kg/天、1mg/kg/天至约5mg/kg/天、5mg/kg/天至约10mg/kg/天、10mg/kg/天至约15mg/kg/天、15mg/kg/天至约20mg/kg/天、20mg/kg/天至约25mg/kg/天、25mg/kg/天至约30mg/kg/天、30mg/kg/天至约35mg/kg/天,或35mg/kg/天至约40mg/kg/天。在一些实施方案中,治疗有效量为0.1mg/kg/天至约40mg/kg/天。在一些实施方案中,治疗有效量为10mg/kg/天至约50mg/kg/天,或50mg/kg/天至约100mg/kg/天。

[0078] 在一些实施方案中,以相当于约300mg尼拉帕尼的剂量施用第一药剂。在一些实施方案中,以降低的剂量施用第一药剂。在一些实施方案中,降低的剂量相当于200mg的尼拉帕尼。在一些实施方案中,降低的剂量相当于100mg~150mg或150mg~200mg的尼拉帕尼。在一些实施方案中,如果在一个或多个治疗周期内进行的所有实验室中受试者的血红蛋白 \geq 9g/dL,血小板 \geq 100,000/ μ L和嗜中性白细胞 \geq 1500/ μ L,则以增加的剂量给予第一药剂(例如尼拉帕尼)。在一些实施方案中,在两个治疗周期后增加第一药剂(例如尼拉帕尼)的剂量。

[0079] 本文提供的药物组合物包含本文所述的任何第一药剂和本文所述的任何第二药剂。在一些实施方案中,药物组合物还包含本文所述的任何第三药剂。

[0080] 本文提供的试剂盒包含本文所述的任何第一药剂和本文所述的任何第二药剂。在

一些实施方案中,所述试剂盒还包含本文所述的任何第三药剂。

[0081] 通过引用合并

[0082] 在本说明书中提及的所有出版物,专利和专利申请都以相同的程度并入本文作为参考,其中每篇单独的出版物、专利或专利申请视为被明确且单独地引用作为参考。

附图说明

[0083] 本发明的创新特征在所附的权利要求书中具体阐述。通过参考下面的详细说明,可以更好地理解本发明的特征和优点,以下详细说明阐述了说明性实施方案,其中利用了本发明的原理,并且其附图为:

[0084] 图1描述了在卵巢癌和三阴性乳腺癌 (TNBC) 模型中尼拉帕尼和贝伐单抗组合治疗的示例性研究。

[0085] 图2描绘了在卵巢和TNBC模型中尼拉帕尼和卡博替尼组合治疗的示例性研究。

[0086] 图3A描述了在卵巢癌细胞系衍生的异种移植模型A2780 (BRCA wt,同源重组缺陷阴性 (HRD-)) 中通过平均肿瘤体积测量的尼拉帕尼和贝伐单抗组合的耐受性和抗肿瘤活性的示例性研究。

[0087] 图3B描述了在卵巢癌细胞系衍生的异种移植模型A2780 (BRCA wt,同源重组缺陷阴性 (HRD-)) 中通过体重测量的尼拉帕尼和贝伐单抗组合的耐受性和抗肿瘤活性的示例性研究。

[0088] 图4A描述了在卵巢癌细胞系衍生的异种移植模型A2780 (BRCA wt,HRD-) 中通过平均肿瘤体积测量的尼拉帕尼和卡博替尼组合的耐受性和抗肿瘤活性的示例性研究。

[0089] 图4B描述了在卵巢癌细胞系衍生的异种移植模型A2780 (BRCA wt,HRD-) 中通过体重测量的尼拉帕尼和卡博替尼组合的耐受性和抗肿瘤活性的示例性研究。

[0090] 图5描述了在卵巢患者衍生的异种移植 (PDX) 模型OVC134中尼拉帕尼和卡博替尼组合的抗肿瘤活性的示例性研究。

[0091] 图6A描述了在TNBC PDX模型MAXF 574中尼拉帕尼和贝伐单抗组合的抗肿瘤活性的示例性研究。

[0092] 图6B描述了在TNBC PDX模型MAXF 574中尼拉帕尼和卡博替尼组合的抗肿瘤活性的示例性研究。

[0093] 图7A描述了在TNBC PDX模型MAXF 857中尼拉帕尼和贝伐单抗组合的抗肿瘤活性的示例性研究。

[0094] 图7B描述了在TNBC PDX模型MAXF 857中尼拉帕尼和卡博替尼组合的抗肿瘤活性的示例性研究。

[0095] 图8A描述了在TNBC PDX模型MAXF MX1中尼拉帕尼和贝伐单抗组合的抗肿瘤活性的示例性研究。

[0096] 图8B描述了在TNBC PDX模型MAXF MX1中尼拉帕尼和卡博替尼组合的抗肿瘤活性的示例性研究。

[0097] 发明详述

[0098] 定义

[0099] 除非明确指出相反,否则在说明书和权利要求书中使用的冠词“一”和“一个”应理

解为包括复数对象。如果一组的成员中的一个、多于一个或全部存在于、被用于给定的产品或过程中或与给定的产品或过程相关,则认为在一组的一个或多个成员之间包含“或”的权利要求或描述是满足要求的,除非另有说明或从上下文中得出相反的结论。本发明包括其中组中恰好有一个成员存在于、被用于给定的产品或过程中或与给定的产品或过程相关的实施方案。本发明包括其中组中的多于一个成员或全部成员存在于、被用于给定的产品或过程中或与给定的产品或过程相关的实施方案。此外,应理解,本发明涵盖所有变型、组合和置换,其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、要素、从句、描述性术语等引入基于同一基础权利要求(或相关的任何其他权利要求)的另一权利要求中,除非另外指出或除非会出现对于本领域的普通技术人员而言显而易见的矛盾或不一致。在元素以列表的形式呈现的情况下(例如,以马库什组或类似格式),应理解的是,还公开了元素的每个亚组,并且可以从该组中除去任何一个或多个元素。应当理解,通常,当本发明或本发明的方面包括特定元素、特征等时,本发明的一些实施方案或本发明的方面由该元素、特征等组成或基本上由该元素、特征等组成。为了简单起见,没有在每一种情况下都用太多的词具体地阐述那些实施方案。还应该理解,本发明的任何实施方案或方面可以从权利要求中明确地排除,而不管说明书中是否列举了具体的排除。本文所引用的描述本发明的背景并提供有关其实践的其它细节的出版物、网站和其他参考材料通过引用并入本文。

[0100] 如本文所用,术语“施用”通常是指将组合物施用于受试者或系统。本领域普通技术人员将意识到在适当情况下多种途径可被用于向受试者例如人类受试者施用。例如,在一些实施方案中,施用可以是眼、口服、胃肠外、局部等。在一些特定的实施方案中,施用可以是支气管(例如,通过支气管滴注)、含服、经皮(其可以是或包含例如局部施用于真皮、皮内、皮间、透皮等中的一种或多种)、肠、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、特定器官内(例如肝内)、粘膜、鼻、口服、直肠、皮下、舌下、局部、气管(例如,通过气管内滴注)、阴道、玻璃体等。在一些实施方案中,施用可包括间歇给药(例如,在时间上分开的多个剂量)和/或周期性给药(例如,被共同的时间段分开的单独剂量)。在一些实施方案中,施用可包括连续施用(例如,灌注)至少一选定的时间段。

[0101] 如本文所用,术语“剂型”或“单位剂型”是指用于施用于受试者的活性剂(例如,治疗剂或诊断剂)的物理离散单元。通常,每个这样的单元包含预定量的活性剂。在一些实施方案中,这样的量是适合于根据方案(例如,根据治疗方案)施用的单元剂量(或其全分数),所述方案已经被确定当向相关人群施用时(例如,与治疗剂一起施用)与期望或有益结果相关联。本领域普通技术人员理解,施用于特定受试者的治疗组合物或药剂的总量由一位或多位主治医师确定,并且可能涉及施用多种剂型。

[0102] 如本文所用,术语“方案”是指被单独施用于受试者的一组单元剂量(通常多于一个),其通常被一个或多个时间段分开。在一些实施方案中,给定的治疗剂根据可以包括一个或多个剂量的方案来施用。在一些实施方案中,方案包括多个剂量,每个剂量在时间上与其他剂量分开。在一些实施方案中,各个剂量彼此间隔相同长度的时间段;在一些实施方案中,方案包括多个剂量,其中所述剂量由不同长度的时间间隔分开。在一些实施方案中,方案包含相同量的剂量。在一些实施方案中,方案包含不同量的剂量。在一些实施方案中,方案包含至少一个剂量,其中该剂量包含一个单元剂量的治疗剂。在一些实施方案中,方案包含至少一个剂量,其中该剂量包含两个或更多个单元剂量的治疗剂。

[0103] 如本文所用,术语“有效量”是指本文公开的治疗剂的量,其在单次或多次施用后治疗患有疾病或病症的受试者。如本领域技术人员那样,主治医师可以通过使用已知技术并通过观察在类似情况下获得的结果来容易地确定有效量。在确定有效量、剂量时,主治医师会考虑多种因素,包括但不限于:受试者的物种;或它的体型、年龄和总体健康状况;所涉及的具体障碍、病症或疾病;障碍、病症或疾病的受累程度或严重程度、个体患者的反应;施用的具体化合物;施用方式;所施用的制剂的生物利用度特征;选择的剂量方案;伴随药物的使用;和其他相关情况。预期本文公开的治疗剂的有效量为每天每千克体重约0.1毫克(mg/kg/天)至约40mg/kg/天。具体量可以由技术人员确定。

[0104] 如本文所用,术语“患者”,“受试者”或“测试受试者”是指根据本发明向其施用了本文所述的一种或多种治疗剂的任何生物,包括人类或非人类,例如,用于实验、诊断、预防和/或治疗目的。典型的受试者包括动物(例如哺乳动物,例如小鼠、大鼠、兔子、犬、猫、马、牛、猪、鹿、非人类灵长类动物和人类;昆虫;蠕虫;禽类;爬行动物;两栖动物等)。在实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是小鼠。在一些实施方案中,受试者可能正患有疾病、病症和/或障碍和/或易患疾病、病症和/或障碍(例如,癌症)。在一些实施方案中,患者是已经被诊断出患有癌症的人。在一些实施方案中,患者是具有一个或多个女性生殖器官的人。

[0105] “稀释剂”是稀释用试剂,也称为填充剂(filler)、稀释剂(dilutant)或冲淡剂(thinner)。“稀释剂”增加了组合物的体积以促进压缩或产生足够的体积以用于胶囊填充的均质共混。这样的化合物包括例如乳糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素如Avicel®;磷酸氢钙、磷酸氢钙二水合物;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖,喷雾干燥乳糖;预胶化淀粉,可压缩糖,例如Di-Pac®(Amstar);甘露醇、羟丙基甲基纤维素、醋酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、基于蔗糖的稀释剂,糖果用糖;硫酸氢钙一水合物、硫酸钙二水合物;乳酸钙三水合物、右旋糖;水解谷物固体、直链淀粉;粉状纤维素,碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、膨润土等。也可以使用一种或多种稀释剂的组合。

[0106] 术语“赋形剂”是指药理学惰性的组分,例如稀释剂、润滑剂、表面活性剂、载体等。用于制备药物组合物的赋形剂通常是安全的,无毒的并且对于人类药物用途是可接受的。提到赋形剂包括使用一种或多种这样的赋形剂。助加工用赋形剂也涵盖在本公开的范围

内。

[0107] “填充剂”或“填料”可以指“稀释剂”,包括诸如乳糖、乳糖一水合物、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉、右旋糖、葡萄糖结合剂、右旋糖酐、淀粉、预胶化淀粉、蔗糖、木糖醇、拉克替醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等等。

[0108] “润滑剂”和“助流剂”是防止、减少或抑制材料粘附或摩擦的化合物。示例性的润滑剂包括例如硬脂酸、硬脂酸镁、氢氧化钙、滑石粉、硬脂基富马酸钠、烃如矿物油、或氢化植物油例如氢化大豆油(Sterotex®)、高级脂肪酸及其碱金属和碱土金属盐例如铝、钙、镁、锌、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石粉、蜡、Stearowet®、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇(如Carbowax™)、油酸钠、苯甲酸钠、甘油山萘酸酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或十二烷基硫酸镁、胶体二氧化硅如Syloid™、Cab-O-Sil®、淀粉如玉米淀粉、硅油、表面活性剂等。

[0109] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合与人和低等动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J.Pharmaceutical Sciences*,1977,66,1-19,以引用方式并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的例子是与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸),或通过使用本领域中使用的其他方法例如离子交换形成的氨基盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其他药学上可接受的盐在适当时包括无毒的铵、季铵和使用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。

[0110] 如本文所用,术语“抗体”是指包含足以带来与特定靶抗原的特异性结合的规范免疫球蛋白序列元件的多肽。如本领域中已知的,天然产生的完整抗体是约150kD的四聚体试剂,其由两个相同的重链多肽(每个约50kD)和两个相同的轻链多肽(每个约25kD)组成,它们彼此缔合形成通常称为“Y形”的结构。每条重链均包含至少四个结构域(每个域长约110个氨基酸)-氨基末端可变(VH)结构域(位于Y结构的顶端),然后是三个恒定结构域:CH1、CH2和羧基末端的CH3(位于Y主干的基部)。一条称为“开关”的短链将重链可变区和恒定区相连。“铰链”将CH2和CH3结构域与抗体的其余部分相连。所述铰链区的两个二硫键将完整抗体中的两个重链多肽彼此连接。每条轻链由两个结构域组成-氨基末端可变(VL)结构域,然后是羧基末端恒定(CL)结构域,其被另一个“开关”彼此隔开。本领域技术人员非常熟悉抗体结构和序列元件,识别所提供序列中的“可变”和“恒定”区域,并理解这些结构域之间的“边界”的定义会有一些的灵活性,以致于相同抗体链序列的不同的展示方式(presentation)可以,例如,指示在一位置的边界相对于相同抗体链序列的不同的展示方式移位了一个或几个残基。完整的抗体四聚体由两个重链-轻链二聚体组成,其中重链和轻链通过单个二硫键相互连接;另外两个二硫键将重链铰链区彼此连接,从而使二聚体彼此连接,并形成四聚体。天然产生的抗体也被糖基化,通常在CH2结构域被糖基化。天然抗体中的每个结构域的结构特征在于:两个 β 片层(例如3、4或5股的片层)彼此相抵堆叠在一起成为压缩反平行 β 桶(β barrel)而形成的“免疫球蛋白折叠”。每个可变结构域都包含三个称为“互补决定区”(CDR1、CDR2和CDR3)的高可变环和四个某种程度上恒定的“骨架”区(FR1、FR2、FR3和FR4)。当天然抗体折叠时,FR区形成提供结构域结构框架的 β 片层,并且重链和轻链的CDR环区都在三维空间中聚集在一起,从而形成位于Y结构顶端的单个高变抗原结合位

点。天然存在的抗体的Fc区与补体系统的元件结合,并且还与效应细胞(包括例如介导细胞毒性的效应细胞)上的受体结合。如本领域已知的,可以通过糖基化或其它修饰来调节Fc区对Fc受体的亲和力和/或其它结合属性。在一些实施方案中,根据本发明产生和/或使用的抗体包括糖基化的Fc结构域,包括具有经修饰或工程化的此类糖基化的Fc结构域。为了本发明的目的,在一些实施方案中,如在天然抗体中发现的一样,包含足够的免疫球蛋白结构域序列的任何多肽或多肽复合物都可以被称为和/或用作“抗体”,无论这种多肽是天然产生的(例如,由生物体在对抗原发生反应时产生的)或通过重组工程、化学合成或其它人工系统或方法学产生。在一些实施方案中,抗体是多克隆的;在一些实施方案中,抗体是单克隆的;在一些实施方案中,抗体具有恒定区序列,所述恒定区序列是小鼠、兔、灵长类或人类抗体特有的。在一些实施方案中,抗体序列元件是人源化的、灵长类化的(primatized)、嵌合的等,如本领域所熟知的。此外,本文所用的术语“抗体”在适当的实施方案中(除非另有说明或根据上下文明确)可指代在替代的展示方式中利用抗体的结构和功能特征的任何本领域已知的或已开发的构建体或形式。例如,在实施方案中,根据本发明使用的抗体的形式选自但不限于完整的IgA、IgG、IgE或IgM抗体;和双或多特异性抗体(例如, **Zybodyes**[®]等);抗体片段如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fd'片段、Fd片段和分离的CDR或其集合;单链Fv;多肽-Fc融合物;单域抗体(例如,鲨鱼单域抗体,如IgNAR或其片段);骆驼样抗体;掩蔽抗体(例如, **Probodyes**[®]);小模块免疫药物(“SMIPTM”);单链或串联双功能抗体(**TandAb**[®]);VHH; **Anticalins**[®]; **Nanobodies**[®]微型抗体; **BiTE**[®];锚蛋白重复蛋白或 **DARPIN**[®]; **Avimers**[®];DART;TCR-样抗体; **Adnectins**[®];

Affilins[®]; **Trans-bodies**[®]; **Affibodies**[®]; **TrimerX**[®];微型蛋白质

(MicroProteins); **Fynomers**[®], **Centyrins**[®];和 **KALBITOR**[®]。在一些实施方案中,抗体可缺乏在天然产生的抗体中存在的共价修饰(例如,聚糖的附着)。在一些实施方案中,抗体可以包含共价修饰(例如,聚糖的附着、有效负载物[例如,可检测部分、治疗部分、催化部分等]或其它侧基[例如,聚乙二醇等])。

[0111] 如本文所用,术语“抗体药剂”是指与特定抗原特异性结合的药剂。在一些实施方案中,所述术语涵盖包含足以赋予特异性结合的免疫球蛋白结构元件的任何多肽或多肽复合物。示例性抗体药剂包括但不限于单克隆抗体或多克隆抗体。在一些实施方案中,抗体药剂可以包括一个或多个小鼠、兔、灵长类或人类抗体特有的恒定区序列。在一些实施方案中,抗体药剂可以包括一个或多个如本领域所知的人源化、灵长类化、嵌合等的序列元件。在很多实施方案中,术语“抗体药剂”用于指在替代的展示方式中利用抗体的结构和功能特征的任何本领域已知的或已开发的构建体或形式。例如,根据本发明使用的抗体药剂的形式选自但不限于:完整的IgA、IgG、IgE或IgM抗体;双或多特异性抗体(例如, **Zybodyes**[®]等);抗体片段如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fd'片段、Fd片段和分离的CDR或其集合;单链Fv;多肽-Fc融合物;单域抗体(例如,鲨鱼单域抗体,如IgNAR或其片段);骆驼样抗体;掩蔽抗体(例如, **Probodyes**[®]);小模块免疫药物(“SMIPTM”);单链或串联双功能抗体(**TandAb**[®]);VHH; **Anticalins**[®]; **Nonobodies**[®]微型抗体; **BiTE**[®];锚蛋白重复蛋白或

DARPINS[®]; Avimers[®]; DART; TCR-样抗体;

Adnectins[®]; Affilins[®]; Trans-bodies[®]; Affibodies[®]; TrimerX[®]; 微型蛋白质;

Fynomers[®], Centyrins[®];和 KALBITOR[®]。在一些实施方案中,抗体可缺乏在天然产生的

的抗体中存在的共价修饰(例如,聚糖的附着)。在一些实施方案中,抗体可以包含共价修饰

(例如,聚糖的附着)、有效负载物[例如,可检测部分、治疗部分、催化部分等]或其它侧基

[例如,聚乙二醇等]。在很多实施方案中,抗体药剂是多肽或包括多肽,其氨基酸序列包括

一个或多个被本领域技术人员识别为互补决定区(CDR)的结构元件;在一些实施方案中,抗

体药剂是多肽或包含多肽,其氨基酸序列包含至少一个与参考抗体中发现的相同的CDR(例

如,至少一个重链CDR和/或至少一个轻链CDR)。在一些实施方案中,所包含的CDR与参考CDR

基本相同,因为与参考CDR相比,其序列相同或包含1-5个氨基酸取代。在一些实施方案中,

所包含的CDR与参考CDR基本相同,因为所包含的CDR表现出与参考CDR至少85%、86%、

87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列

同一性。在一些实施方案中,所包含的CDR与参考CDR基本相同,因为所包含的CDR表现出与

参考CDR至少96%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性。在一些实施方案中,所包

含的CDR与参考CDR基本相同,因为与参考CDR相比,所包含的CDR中至少一个氨基酸是缺失

的、添加的或被取代的,但所包含的CDR的氨基酸序列在其它方面与参考CDR一致。在

一些实施方案中,所包含的CDR与参考CDR基本相同,因为与参考CDR相比,所包含的CDR中

1-5个氨基酸是缺失的、添加的或被取代的,但所包含的CDR的氨基酸序列在其它方面与参

考CDR一致。在一些实施方案中,抗体药剂是多肽或包含多肽,所述多肽的氨基酸序列包含被本

领域技术人员公认为免疫球蛋白可变结构域的结构元件。在一些实施方案中,抗体药剂是具

有与免疫球蛋白结合结构域同源或很大程度上同源的结合结构域的多肽蛋白。

[0112] 如本文所用,术语“组合疗法”是指一种临床干预,其中将受试者暴露于两种或更

多种治疗方案中(例如两种或更多种治疗剂)。在一些实施方案中,两种或多种治疗方案可

以同时施用。在一些实施方案中,两种或更多种治疗方案可以依次施用(例如,在施用任何

剂量的第二方案之前先施用第一方案)。在一些实施方案中,两种或更多种治疗方案以重叠

的剂量方案进行施用。在一些实施方案中,组合疗法的施用可包括对接受其它药剂或治疗

模式(modality)的受试者施用一种或多种治疗剂或治疗模式。在一些实施方案中,组合

疗法不一定要将单个药剂以单一组合物的形式一起施用(甚至不一定需要同时施用)。在

一些实施方案中,将组合疗法的两种或更多种治疗剂或治疗模式分开施用于受试者,例如,

在分开的组合物中、通过分开的施用途径(例如,一种药剂口服,另一种药剂静脉内)和/或

在不同的时间点。在一些实施方案中,两种或更多种治疗剂可以联用组合物的形式一起

施用,甚至可以联用化合物的形式一起施用(例如,作为单个化学复合物或共价实体的一部

分),通过同一施用途径和/或同一时间施用。

[0113] 如本文所用,术语“血管发生”是指血管的任何生长或组织的任何血管新发生或血

管再形成。细胞因子,例如细胞因子介导的血管内皮细胞的活化,可能刺激或可能不刺激生长。

[0114] 如本文所用,术语“转移”是指肿瘤细胞通过任何方式或任何途径从其原发部位的运动,包括局部侵袭、淋巴扩散、血管扩散或种植性转移扩散。

[0115] 术语“增强”是指本文所述组合物的预期效果的效力或持续时间的增加或延长,或在施用一种或多种治疗剂或药剂后所导致的任何不良症状的减轻。因此,关于增强本文公开的尼拉帕尼的作用,术语“增强”是指在效力或持续时间上增加或延长与本文公开的尼拉帕尼组合使用的其他治疗剂的作用的能力。如本文所用,“增强有效量”是指足以在所需系统中增强另一种治疗剂或尼拉帕尼的作用的尼拉帕尼或其他治疗剂的量。当用于患者时,用于此的有效量取决于疾病、病症或障碍的严重程度和病程、既往治疗、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0116] 综述

[0117] 本公开提供了针对疾病诸如癌症的组合疗法。在癌症治疗的情况下,与单一疗法方法相比,抗癌药物的合并可以提高疗效,因为它可以特征性的协同或累加方式靶向关键途径。这种方法可以潜在地降低耐药性,同时提供治疗性的抗癌益处,例如减少肿瘤生长和转移潜力,抑制有丝分裂活性细胞,减少癌症干细胞数目并诱导凋亡。

[0118] 本公开提供了PARP抑制剂和血管发生抑制剂的组合疗法。这种组合的益处可与血管发生抑制剂介导的条件遗传不稳定性有关。例如,血管发生抑制作用可诱导缺氧,进而可下调同源重组(HR)修复基因,例如RAD51和BRCA1。此外,由于活性氧(ROS)水平的升高,急性缺氧和复氧可诱导肿瘤细胞内的单链和双链DNA断裂。因此,当细胞处于由血管发生抑制剂施加的低氧应激时,DNA损伤的增加和HR修复途径的缺乏可能导致对PARP抑制剂的敏感性增强。

[0119] 本文提供了一种治疗患有疾病或病症的受试者的方法,其包括向受试者施用第一药剂和第二药剂。本文还提供了在患有疾病或病症的受试者中预防肿瘤细胞生长的方法,其包括向受试者施用第一药剂和第二药剂。此外,本文提供了在患有疾病或病症的受试者中预防肿瘤转移的方法,其包括向受试者施用第一药剂和第二药剂。在第四方面,本文提供了在患有疾病或病症的受试者中诱导免疫应答的方法,其包括向受试者施用第一药剂和第二药剂。在第五方面,本文提供了在患有疾病或病状的受试者中增强免疫应答的方法,其包括向受试者施用第一药剂和第二药剂。

[0120] 在各种实施方案中,本文提供的第一药剂抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)。在某些情况下,第一药剂选自:尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼和维利帕尼或其盐或衍生物。在各种实施方案中,本文提供的第二药剂包含血管发生抑制剂。在某些情况下,血管发生抑制剂可以减少促血管发生因子的产生,抑制促血管发生因子与促血管发生受体之间的相互作用,抑制促血管发生因子的功能和/或抑制促血管发生因子受体的功能。在某些情况下,血管发生抑制剂选自:贝伐单抗、伊曲康唑、羧酰胺基三唑、TNP-470、烟曲霉素、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、SU5416、血小板反应蛋白、血管抑制性类固醇、肝素、软骨衍生的血管发生抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、四硫代钼酸盐、血小板反应蛋白、沙利度胺、催乳素、 $\alpha V\beta 3$ 抑制剂、来那度胺、利诺胺、雷莫芦单抗、他喹莫德、兰尼单抗、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司、金

属蛋白酶的抑制剂(TIMP1和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子 β 、干扰素 α 、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖素相关蛋白、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布、鱼精蛋白、肝素、类固醇、抗坏血酸醚、硫酸化多糖DS 4152、烟曲霉素、AGM 12470、新伐他汀、R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)、Flt2-11、CB0-P11、Je-11、V1和它们的任何组合。

[0121] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用第三药剂。

[0122] 本文还提供了包含本文公开的第一和第二药剂的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含第三药剂。本文还提供了包含本文公开的第一和第二药剂的试剂盒。在一些实施方案中,所述试剂盒还包含第三药剂。

[0123] 适应症

[0124] 在一些实施方案中,可以用本文公开的方法治疗的疾病或病症是癌症。癌症是细胞的异常生长,其倾向于以不受控制的方式增殖,在某些情况下会转移(扩散)。癌症不是一种疾病,它是由100多种不同和独特的疾病组成的群体。癌症可以累及身体的任何组织,并且在每个身体部位都有许多不同的形式。大多数癌症是根据它们开始的细胞或器官的类型来命名的。肿瘤可以是癌性或良性的。良性肿瘤是指肿瘤可以生长但不会扩散。癌性肿瘤是恶性的,这意味着它可以生长并扩散到身体的其他部位。如果癌症扩散(转移),则新肿瘤与原始(原发性)肿瘤的名称相同。特定癌症的发生频率可能取决于性别。皮肤癌是男性和女性最常见的恶性肿瘤类型,而男性第二大常见类型是前列腺癌,女性是乳腺癌。

[0125] 本发明的方法可以用于治疗本领域已知的任何类型的癌症。通过本发明的方法治疗的癌症的非限制性实例可包括黑素瘤(例如,转移性恶性黑素瘤)、肾癌(例如,透明细胞癌)、前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌)、胰腺腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌(例如非小细胞肺癌)、食道癌、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、卵巢癌、子宫颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤和其他肿瘤性恶性肿瘤。另外,本文提供的疾病或病状包括难治性或复发性恶性肿瘤,使用本发明的方法可抑制其生长。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症选自:癌、鳞状癌、腺癌、肉瘤、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、肛门生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头颈癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、头颈鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液癌、白血病、淋巴瘤、神经瘤,及它们的组合。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症包括,例如,癌,鳞状癌(例如,子宫颈管、眼睑、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌头、喉和食道)和腺癌(例如,前列腺、小肠、子宫内膜、子宫颈管、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺和卵巢)。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症进一步包括肉瘤(例如肌源性肉瘤)、造白细胞组织增生(leukosis)、神经瘤、黑素瘤和淋巴瘤。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症是三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症是卵巢癌。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症是结肠直肠癌。

[0126] 在一些实施方案中,用本发明的组合疗法治疗的患者或患者群体具有实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌或默克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma)。在一些实施方案中,用本发明的组合疗法治疗的患者或患者群体患有血液癌。在一些实施方案中,患者患有血液学癌症,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma) (“HL”)、非霍奇金淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、髓细胞性白血病(“AML”)多发性骨髓瘤(“MM”)。

[0127] 根据本公开可以预防和/或治疗的癌症的具体实例包括但不限于以下癌症:肾癌、肾脏癌、多形性胶质母细胞瘤、转移性乳腺癌;乳腺癌;乳腺肉瘤;纤维神经瘤;神经纤维瘤;小儿肿瘤;神经母细胞瘤;恶性黑色素瘤;表皮癌;白血病,例如但不限于急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病,例如成髓细胞性白血病、前髓细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、单核细胞性、红血球性白血病和骨髓增生异常综合征、慢性白血病,例如但不限于慢性髓细胞性(粒细胞)白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病;真性红细胞增多症;淋巴瘤,例如但不限于霍奇金病、非霍奇金病;多发性骨髓瘤,例如但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);意义不明的单克隆丙种球蛋白病;良性单克隆丙种球蛋白病;重链疾病;骨癌和结缔组织肉瘤,例如但不限于骨肉瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、胆脂瘤诱导的骨肉瘤、佩吉特骨病(Paget's disease of bone)、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管瘤(hemangiosarcoma))、纤维肉瘤、卡波济肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、神经鞘膜瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;脑瘤,例如但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、少突胶质细胞瘤、非神经胶质瘤、听觉神经瘤、颅咽管瘤、成神经管细胞瘤、脑膜瘤、松果体瘤、松果体母细胞瘤和原发性脑淋巴瘤;乳腺癌、包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、粘液乳腺癌、管状乳腺癌、乳头状乳腺癌、佩吉特病(Paget's disease)(包括青少年佩吉特病)和炎性乳腺癌;肾上腺癌,例如但不限于嗜铬细胞瘤(pheochromocytom)和肾上腺皮质癌;甲状腺癌,例如但不限于乳头状或滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌和渐变性甲状腺癌;胰腺癌,例如但不限于胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤、生长激素抑制素分泌瘤以及类癌瘤或胰岛细胞瘤;垂体癌,例如但不限于库欣病(Cushing's disease)、催乳素分泌性肿瘤、肢端肥大症和糖尿病性尿崩症;眼癌例如但不限于眼黑素瘤,例如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤、睫状体黑素瘤和视网膜母细胞瘤;阴道癌,例如鳞状细胞癌、腺癌和黑色素瘤;外阴癌,例如鳞状细胞癌、黑色素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病;子宫颈癌,例如但不限于鳞状细胞癌和腺癌;子宫癌,例如但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;卵巢癌,例如但不限于卵巢上皮癌、交界瘤、生殖细胞肿瘤和基质肿瘤;宫颈癌;食道癌,例如但不限于鳞状癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌;胃癌,例如但不限于腺癌、真菌性(息肉状)、溃疡性、浅表性扩散、弥散性扩散、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤;结肠癌;结肠直肠癌、KRAS突变结肠直肠癌;结肠癌;直肠癌;肝癌,例如但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤;胆囊癌,例如腺癌;胆管癌,例如但不限于乳头状、结节状和弥漫性;肺癌,例

如KRAS突变的非小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌;肺癌;睾丸癌,例如但不限于生殖瘤、精原细胞瘤、渐变性病、经典(典型)瘤、精原细胞瘤、非精原细胞瘤、胚胎瘤、畸胎瘤、绒毛膜癌(卵黄囊癌)、前列腺癌,例如但不限于雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性前列腺癌、腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤;阴茎癌;口腔癌,例如但不限于鳞状细胞癌;基底癌;唾液腺癌,例如但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌;咽癌,例如但不限于鳞状细胞癌和疣状癌;皮肤癌,例如但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤、浅表扩散性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、恶性雀斑痣样黑色素瘤、肢端黑色素瘤;肾癌,例如但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤、移行细胞癌(肾盂和/或输尿管(ureter)癌);肾癌(renal carcinoma);威尔姆斯瘤(Wilms' tumor);膀胱癌,例如但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、癌肉瘤。另外,癌症包括粘液肉瘤、成骨肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮细胞肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌。

[0128] 在实施方案中,癌症是乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如,腺癌、NSCLC和SCLC)、骨癌(例如,骨肉瘤)、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌样癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤(例如脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肾癌(例如肾细胞癌)、骨髓疾病(例如AML、CML、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病)和淋巴样疾病(例如白血病、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、ALL、CLL、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤)可以用本文所述的化合物和方法治疗。

[0129] 在一些实施方案中,癌症是妇科癌症(例如,乳腺癌或女性生殖系统的癌症、例如卵巢癌、输卵管癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌或原发性腹膜癌)。在一些实施方案中,女性生殖系统的癌症包括但不限于卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌和乳腺癌。

[0130] 在实施方案中,癌症是卵巢癌。术语“卵巢癌”通常用于描述始于卵巢、输卵管和腹腔内膜(称为腹膜)的上皮癌。在实施方案中,癌症是上皮性卵巢癌。在实施方案中,癌症是输卵管癌。在实施方案中,癌症是原发性腹膜癌。

[0131] 在实施方案中,癌症是乳腺癌。乳腺癌是全球第二大最常见的癌症,2012年新增病例约170万,也是第五大最常见的癌症死因,约有521,000例死亡。在这些情况下,大约15%是三阴性,其不表达雌激素受体、孕激素受体(PR)或HER2。在一些实施方案中,三阴性乳腺癌(TNBC)的特征在于雌激素受体表达阴性(<1%的细胞)、孕激素受体表达阴性(<1%的细胞)和HER2阴性的乳腺癌细胞。在实施方案中,乳腺癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)有关。

[0132] 聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的作用

[0133] 聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)是裂解NAD⁺,释放烟酰胺并依次添加ADP-核糖单元以形成ADP-核糖聚合物的酶家族。因此,PARP酶的激活可导致细胞NAD⁺水平的消耗(例如,作为NAD⁺消耗者的PARP)并通过下游靶标的ADP-核糖基化介导细胞信号传导。PARP-1是一种锌指DNA结合酶,通过与DNA双链或单链断裂物结合而被激活。已知烷基化剂可以耗尽肿瘤细胞的NAD⁺含量,而PARP的发现解释了这一现象。烷基化剂会诱导DNA链断裂,从而激活PARP-1,这是DNA修复途径的一部分。PARP-1对核蛋白的聚ADP-核糖基化将DNA损伤转化

为细胞内信号,该信号可以激活DNA修复(例如,通过碱基切除修复(BER)途径);或在DNA损伤太大而无法有效修复的情况下触发细胞死亡。

[0134] PARP-2包含催化结构域,并且能够催化聚(ADP-核糖基)化反应。PARP-2可以显示类似于PARP-1的自动修改属性。该蛋白在体内位于细胞核中,这可以解释在用烷基化剂或过氧化氢处理的PARP-1缺陷细胞中观察到的残留聚[ADP-核糖]合成。某些抑制PARP的药物(例如主要旨在抑制PARP-1的药物)也可能抑制PARP-2(例如尼拉帕尼)。

[0135] PARP酶在DNA损伤应答中的作用(例如,对遗传毒性应激的响应中DNA的修复)已引起令人信服的暗示,即PARP抑制剂可能是有用的抗癌剂。PARP抑制剂在治疗由生殖系或同源重组DNA修复途径中的零星缺乏引起的癌症中特别有效,例如BRCA-1和/或BRCA-2缺陷性癌症。

[0136] 临床前的离体和体内实验表明,PARP抑制剂对具有BRCA-1和/或BRCA-2基因纯合失活的肿瘤具有选择性的细胞毒性,而BRCA-1和/或BRCA-2基因在同源重组(HR)DNA修复途径中很重要。在患有BRCA-1和/或BRCA-2缺陷的癌症中使用PARP抑制剂作为单一药物的生物学基础可能是PARP-1和PARP-2对受损DNA进行碱基切除修复(BER)的要求。在形成单链DNA断裂物后,PARP-1和PARP-2可以在病变部位结合,被激活并催化在与染色质相关的几种蛋白质(包括组蛋白、PARP本身以及各种DNA修复蛋白)上添加ADP-核糖(PAR链)长聚合物。这可能会导致染色质松弛,并快速募集DNA修复因子以接近并修复DNA断裂物。正常细胞每天可以修复多达10,000个DNA缺陷,单链断裂物可能是最常见的DNA损伤形式。BER通路中有缺陷的细胞可与未修复的单链断裂物一起进入S期。当复制机制运行到断裂物时,可以将先前存在的单链断裂物转换为双链断裂物。在S期存在的双链断裂物可通过无差错的HR途径修复。HR所需的基因失活的细胞(例如BRCA-1和/或BRCA-2)会在S期积聚停滞的复制叉,并可能使用容易出错的非同源末端连接(NHEJ)来修复受损的DNA。无法完成S期(由于复制叉停滞)和NHEJ容易出错的修复都可能导致细胞死亡。

[0137] 用PARP抑制剂治疗可能会选择性杀死具有DNA修复途径缺陷(例如BRCA-1和/或BRCA-2失活)的癌细胞子集。例如,在具有生殖系BRCA突变的患者中出现的肿瘤可能具有缺陷的同源重组DNA修复途径,并且将越来越依赖BER(被PARP抑制剂阻断的途径)来维持基因组完整性。这种通过使用PARP抑制剂来阻断在互补DNA修复途径中具有既有缺陷的肿瘤中的一种DNA修复途径而导致死亡的机制被称为合成致死性。

[0138] 观察到PARP抑制剂不仅对HR缺陷的肿瘤具有单一疗法的活性,而且与其他药物(如顺铂,卡铂,烷基化和甲基化剂,放射疗法和拓扑异构酶I抑制剂)组合使用的临床前模型中也有效,这进一步扩大了PARP抑制剂的治疗潜力。在单一疗法中,单独的PARP抑制足以导致HR缺陷型癌症中的细胞死亡(由于内源性DNA损伤),而与该单一疗法的原理相反,修复由标准细胞毒性化学疗法诱导的DNA损伤可能需要PARP。在某些情况下,可能需要PARP才能从DNA释放捕获的拓扑异构酶I/伊立替康复合物。替莫唑胺诱导的DNA损伤可通过BER途径修复,这可需要PARP来募集修复蛋白。增强或协同癌症治疗而不显著增加毒性的组合疗法可为包括卵巢癌患者在内的癌症患者提供大量益处。

[0139] PARP抑制剂

[0140] PARP抑制剂对具有DNA修复缺陷的肿瘤具有活性,例如BRCA1和BRCA2。用PARP抑制剂(例如PARP-1/2抑制剂)进行的治疗可以通过利用它们DNA修复中的缺陷,选择性地杀死

一亚组癌细胞类型。人类癌症由于DNA修复中的潜在缺陷而表现出基因组不稳定和突变率增加。这些缺陷可以使癌细胞更依赖于其余的DNA修复途径,并且靶向这些途径对肿瘤细胞的存活的影响比对正常细胞的影响大得多。

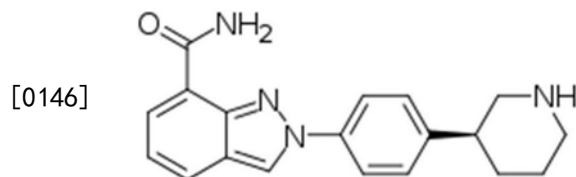
[0141] 在一些实施方案中,抑制PARP的药剂包括抑制PARP-1和/或PARP-2的药剂。在一些实施方案中,抑制PARP的药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 9722、E7016、E7449、氟唑帕利、INO1001、JPI 289、MP 124、尼拉帕尼、奥拉帕尼、ON02231、芦卡帕尼、SC 101914、他拉唑帕尼、维利帕尼、WW 46,及其盐或衍生物。在一些实施方案中,PARP抑制剂是尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼或它们的任何组合。在一些实施方案中,抑制PARP的药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ON02231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明派瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或衍生物。在一些实施方案中,可以将PARP抑制剂制备为药学上可接受的盐。在一些实施方案中,抑制PARP的药剂是尼拉帕尼或其盐或衍生物。本领域技术人员将理解,此类盐形式可以溶剂化物或水合多晶型形式存在。

[0142] 一方面中,在各种实施方案中,本文提供的药物组合物包含PARP抑制剂和第二药剂。在一些实施方案中,第二药剂是血管发生抑制剂。在一些实施方案中,血管发生抑制剂抑制VEGF/VEGFR途径。在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂是VEGF和/或VEGFR抑制剂。在另一方面,本文提供的方法包括施用PARP抑制剂和第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。

[0143] 尼拉帕尼

[0144] 尼拉帕尼是一种口服活性且强效的聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)抑制剂。尼拉帕尼及其药学上可接受的盐公开于国际公开W02007/113596和欧洲专利EP2007733B1;国际公开W02008/084261和美国专利8,071,623;和国际公开W02009/087381和美国专利8,436,185中。尼拉帕尼及其药学上可接受的盐的制备方法在国际公开W02014/088983和W02014/088984中公开。在美国临时专利申请62/356,461和62/402,427中公开了用尼拉帕尼及其药学上可接受的盐治疗癌症的方法。每个前述参考文献的内容通过引用整体并入本文。

[0145] 在一些实施方案中,本发明涉及尼拉帕尼与一种或多种另外的影响肿瘤微环境内活性的药物活性剂组合使用。尼拉帕尼,(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基}苯基]哌啶,是一种口服可利用的有效的聚(二磷酸腺苷[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)-1和-2抑制剂。尼拉帕尼具有以下结构:



[0147] 尼拉帕尼的经验分子式为 $C_{26}H_{30}N_4O_5S$,分子量为510.61。尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物原料药为白色至灰白色、非吸湿性结晶固体。尼拉帕尼的溶解度在9.95的pKa以下与pH

无关,在整个生理pH范围内,其游离碱水溶液的溶解度为0.7mg/mL至1.1mg/mL。参见WO 2008/084261 (2008年7月17日公开)和WO 2009/087381 (2009年7月16日公开),其全部内容通过引用合并于此。尼拉帕尼可以根据WO 2008/084261的方案1制备。如本文所用,术语“尼拉帕尼”可以表示任何游离碱化合物((3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶),盐形式,包括(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶的药学上可接受的盐(例如,(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸盐)或其溶剂化物或水合形式(例如,(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸盐一水合物)。在一些实施方案中,这样的形式可以独立地分别称为“尼拉帕尼游离碱”、“尼拉帕尼甲苯磺酸盐”和“尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物”。除非另有说明,否则术语“尼拉帕尼”包括化合物(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡啶-2-基}苯基]哌啶的所有形式。

[0148] 在一些实施方案中,尼拉帕尼可以被制备为药学上可接受的盐。本领域技术人员将理解,此类盐形式可以溶剂化物或水合多晶型形式存在。在一些实施方案中,尼拉帕尼以水合物的形式制备。

[0149] 在一些实施方案中,尼拉帕尼以甲苯磺酸盐的形式制备。在一些实施方案中,尼拉帕尼以甲苯磺酸盐一水合物的形式制备。

[0150] 目前正在将尼拉帕尼的结晶甲苯磺酸一水合物盐开发为针对在同源重组(HR)脱氧核糖核酸(DNA)修复途径中存在缺陷的肿瘤的单一治疗剂,以及与细胞毒性剂和放射疗法组合使用的敏化剂。

[0151] 本文提供了包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的组合物。该组合物可以进一步包含一种或多种影响尼拉帕尼功效的其他活性成分。

[0152] 在一些实施方案中,尼拉帕尼是尼拉帕尼的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。

[0153] 该制剂可以包含一种或多种组分,包括尼拉帕尼。可以将各组分混合以制成颗粒,然后将其压制成片剂。

[0154] 尼拉帕尼可以作为药学上可接受的盐存在于制剂中。例如,尼拉帕尼可以是尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。

[0155] 考虑到个体患者的临床状况、施用部位和方法、施用时间表以及医学从业人员已知的其他因素,本文所述的尼拉帕尼制剂可以根据良好的医学实践进行施用和给药。在人类疗法中,本文所述的剂型递送尼拉帕尼制剂,该制剂在血浆中维持治疗有效量的尼拉帕尼,同时减少与尼拉帕尼升高的 C_{max} 血浆水平相关的副作用。

[0156] 药学上可接受的盐

[0157] 在一些实施方案中,在本文公开的组合物中使用的尼拉帕尼是游离碱,药学上可接受的盐,前药,类似物或复合物的形式。在某些情况下,尼拉帕尼包括药学上可接受的盐的形式。在一些实施方案中,关于组合物中的尼拉帕尼,药学上可接受的盐包括但不限于:4-甲基苯磺酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐及其立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中,关于组合物中的尼拉帕尼,可药用盐包括但不限于甲苯磺酸盐。在一些实施方案中,关于组合物中的尼拉帕尼,药学上可接受的盐包括但不限于甲苯磺酸盐一水合物。

[0158] 其他药学上可接受的赋形剂

[0159] 在一些方面,本文公开的药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,一种或多种药学上可接受的赋形剂以约0.1-99重量%的量存在。就本文公开的药物组合物而言,示例性的药学上可接受的赋形剂包括但不限于:粘合剂、崩解剂、超崩解剂、润滑剂、稀释剂、填充剂、调味剂、助流剂、吸着剂、增溶剂、螯合剂、乳化剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、助悬剂、吸附剂、制粒剂、防腐剂、缓冲剂、着色剂和甜味剂或它们的组合。粘合剂的实例包括微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧乙烯基聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基聚吡咯烷酮、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角豆胶、壳聚糖、棉籽油、葡萄糖结合剂、糊精、乙基纤维素、明胶、葡萄糖、甘油山萘酸酯、半乳甘露聚糖多糖、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、菊粉、乳糖、硅酸铝镁、麦芽糊精、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚卡波非、聚右旋糖、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸钠、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、葵花籽油、植物油、托可索仑、玉米醇溶蛋白或它们的组合。崩解剂的实例包括羟丙基甲基纤维素(HPMC)、低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、乳糖、硅酸铝镁、甲基纤维素、聚克立林钾、海藻酸钠、淀粉或它们的组合。润滑剂的实例包括硬脂酸、硬脂基富马酸钠、山萘酸甘油酯、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸镁、矿物油、棕榈酸、肉豆蔻酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钠、氯化钠、月桂基硫酸钠、滑石粉、硬脂酸锌、苯甲酸钾、硬脂酸镁或它们的组合。稀释剂的实例包括滑石粉、海藻酸铵、碳酸钙、乳酸钙、磷酸钙、硅酸钙、硫酸钙、纤维素、醋酸纤维素、玉米淀粉、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、赤藓糖醇、乙基纤维素、果糖、富马酸、棕榈酰硬脂酸甘油酯、异麦芽酮糖醇、高岭土、拉克替醇、乳糖、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、麦芽糖、甘露醇、微晶纤维素、聚右旋糖、聚甲基丙烯酸酯、西甲硅油、海藻酸钠、氯化钠、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、磺基丁基醚 β -环糊精、西黄蓍胶、海藻糖、木糖醇或它们的组合。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂是低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂是乳糖。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物和硬脂酸镁。

[0160] 各种有用的填充剂或稀释剂包括但不限于碳酸钙(BarcroftTM、MagGranTM、MillicarbTM、Pharma-CarbTM、PrecarbTM、SturcalTM、Vivapres CaTM)、无水磷酸氢钙(Emcompress AnhydrousTM、FujicalinTM)、磷酸氢钙二水合物(CalstarTM、Di-CafosTM、EmcompressTM)、磷酸钙(Tri-CafosTM、TRI-TABTM)、硫酸钙(DestabTM、DrieriteTM、Snow WhiteTM、Cal-TabTM、CompactrolTM)、纤维素粉(ArbocelTM、ElcemaTM、SanacetTM)、硅化微晶纤维素、醋酸纤维素、可压缩糖(Di-PacTM)、糖果用糖、葡萄糖结合剂(CandexTM、EmdexTM)、糊精(AvedexTM、CaloreenTM、Primogran WTM)、右旋糖(CaridexTM、DextrofinTM、Tab fine D-I00TM)、果糖(FructofinTM、KrystarTM)、高岭土(LionTM、Sim 90TM)、拉克替醇(Finlac DCTM、Finlac MCXTM)、乳糖(AnhydroxTM、CapsuLacTM、Fast-FloTM、FlowLacTM、GranuLacTM、InhaLacTM、LactochemTM、LactohaieTM、LactopressTM、MicrofmeTM、MicrotoseTM、PharmatoseTM、Prisma LacTM、RespitoseTM、SacheLacTM、SorboLacTM、Super-TabTM、TabletoseTM、WyndaleTM、ZeparoxTM)、乳糖一水合物、碳酸镁、氧化镁(MagGran MOTM)、麦芽糊精(C*Dry MDTM、Lycatab DSHTM、MaldexTM、MaitagranTM、MaltrinTM、Maltrin QDTM、Paselli

MD 10PHTM、Star-DriTM、麦芽糖 (Advantose 100TM)、甘露醇 (MannogemTM、PearlitolTM)、微晶纤维素 (Avicel PHTM、CelexTM、CelphereTM、Ceolus KGTM、EmcocelTM、PharmacelTM、TabuloseTM、VivapurTM)、聚右旋糖 (LitesseTM)、西甲硅油 (Dow Corning Q7-2243LVATM、Cow Coming Q7-2587TM、Sentry SimethiconeTM)、海藻酸钠 (KeltoneTM、ProtanalTM)、氯化钠 (AlbergerTM)、山梨糖醇 (Liponec 70-NCTM、Liponic 76-NCv、MeritolTM、NeosorbTM、Sorbitol InstantTM、SorbogemTM)、淀粉 (Flufiex WTM、Instant Pure-CoteTM、MelojeiTM、Meritena Paygel 55TM、Perfectamyl D6PHTM、Pure-CoteTM、Pure-DentTM、Pure-GelTM、Pure-SetTM、Purity 21TM、Purity 826TM、Tablet WhiteTM)、预胶化的淀粉、蔗糖、海藻糖和木糖醇，或它们的混合物。

[0161] 各种有用的崩解剂包括但不限于海藻酸 (ProtacidTM、Satialgine H8TM)、磷酸钙 (TRI-TABTM)、羧甲基纤维素钙 (ECG 505TM)、羧甲基纤维素钠 (AkucellTM、FinnfixTM、Nymcel Tylose CBTM)、胶体二氧化硅 (AerosilTM、Cab-0-SilTM、Wacker HDKTM)、交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-SolTM、Pharmacel XLTM、PrimelloseTM、SolutabTM、VivasolTM)、交聚维酮 (Collison CLTM、Collison CL-MTM、Polyplasdone XLTM)、多库酯钠，瓜尔豆胶 (MeyprodorTM、MeyprofmTM、MeyproguarTM)、低取代的羟丙基纤维素，硅酸铝镁 (MagnabiteTM、NeusilinTM、PharmsorbTM、VeegumTM)、甲基纤维素 (MethocelTM、MetoloseTM)、微晶纤维素 (Avicel PHTM、Ceolus KGTM、EmcoelTM、EthispheresTM、FibrocelTM、PharmacelTM、VivapurTM)、聚维酮 (CollisonTM、PlasdoneTM)、海藻酸钠 (KelcosolTM、KetoneTM、ProtanalTM)、淀粉羟乙酸钠、聚克立林钾 (Amberlite IRP88TM)、硅化微晶纤维素 (ProSotvTM)、淀粉 (Aytex PTM、Fluftex WTM、MelojelTM、MeritenaTM、Paygel 55TM、Perfectamyl D6PHTM、Pure-BindTM、Pure-CoteTM、Pure-DentTM、Purity 21TM、Purity 826TM、Tablet WhiteTM) 或预胶化的淀粉 (Lycatab PGSTM、MerigelTM、National 78-1551TM、Pharma-GelTM、PrejelTM、Sepistab ST 200TM、Spres B820TM、Starch 1500GTM、TablitzTM、Unipure LDTM)，或它们的混合物。

[0162] 各种有用的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙 (HyQualTM)、单硬脂酸甘油酯 (ImwitorTM 191 and 900、Kessco GMS5TM、450and 600、Myvaplex 600PTM、MyvatexTM、Rita GMSTM、Stepan GMSTM、TeginTM、TeginTM 503 and 515、Tegin 4100TM、Tegin MTM、Unimate GMSTM)、山萘酸甘油酯 (Compritol 888 AT0TM)、棕榈酰硬脂酸甘油酯 (Precirol AT0 5TM)、氢化蓖麻油 (Castorwax MP 80TM、CroduretTM、Cutina HRTM、FancolTM、Simulsol 1293TM)、氢化植物油0型I (SterotexTM、Dynasan P60TM、HydrocoteTM、Lipovol HS-KTM、Sterotex HMTM)、月桂基硫酸镁，硬脂酸镁，中链甘油三酸酯 (Captex 300TM、Labrafac CCTM、Miglyol 810TM、Neobee M5TM、NesatolTM、Waglinol 3/9280TM)、泊洛沙姆 (PluronicTM、SynperonicTM)、聚乙烯5二醇 (Carbowax SentryTM、LipoTM、LipoxolTM、Lutrol ETM、Pluriol ETM)、苯甲酸钠 (AntimolTM)、氯化钠，十二烷基硫酸钠 (Elfan 240TM、Texapon K1 2PTM)、硬脂基富马酸钠 (PruvTM)、硬脂酸 (HystreneTM、IndustreneTM、Kortacid 1895TM、PristereneTM)、滑石粉 (AltaicTM、LuzenacTM、Luzenac PharmaTM、Magsil OsmanthusTM、OMagsil StarTM、SuperioreTM)、蔗糖硬脂酸酯 (Surfhope SE Pharma D-1803 FTM) 和硬脂酸锌 (HyQualTM) 或其混合物。合适的润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、滑石粉、山萘酸甘油酯、聚乙二醇、聚环氧乙烷聚合物、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、油酸钠、硬脂基富马酸钠、DL-亮氨酸、胶体二氧化硅和其他本领域已知的润滑剂。在一些实施方案中，

润滑剂是硬脂酸镁。

[0163] 各种有用的助流剂包括但不限于磷酸钙 (TRI-TAB™)、硅酸钙, 粉状纤维素 (Sanacel™、Solka-Floe™)、胶体二氧化硅 (Aerosil™、Cab-O-Sil M-5P™、Wacker HDK™)、硅酸镁、三硅酸镁、淀粉 (Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™) 和滑石粉 (Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、Magsil Star™、Superiore™) 或他们的混合物。

[0164] 药学上可接受的表面活性剂包括但不限于适用于药物剂型的非离子和离子表面活性剂。离子表面活性剂可包括一种或多种阴离子、阳离子或两性离子表面活性剂。各种有用的表面活性剂包括但不限于月桂基硫酸钠、单油酸酯、单月桂酸酯、单棕榈酸酯、单硬脂酸酯或聚氧乙烯脱水山梨糖醇的另一种酯, 二辛基磺基琥珀酸钠 (DOSS)、卵磷脂、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、胆固醇、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆, 或任何其他可商购的助加工表面活性剂, 例如 **SEPIRAP® 80** 或 **SEPIRAP® 4000** 和它们的混合物。

[0165] 血管发生

[0166] 血管发生是指在组织或器官中生成新血管。在正常的生理条件下, 人或动物仅在非常特定的受限情况下经历血管发生。例如, 通常在伤口愈合、胎儿和胚胎发育以及黄体、子宫内膜和胎盘的形中观察到血管发生。血管发生的控制是促血管发生因子和抗血管发生因子的高度调节的系统。

[0167] 在某些疾病状态下, 血管发生的控制可能会发生变化, 并且在许多情况下, 与疾病相关的病理损害与血管发生不受控制有关。受控的血管发生和不受控制的血管发生都可以类似的方式进行。被基底膜包围的内皮细胞和周细胞可以形成毛细血管。血管发生可以从基底膜被由内皮细胞和白细胞释放的酶侵蚀开始。衬在血管腔内的内皮细胞穿过基底膜而伸出。血管发生刺激物, 例如促血管发生因子, 可诱导内皮细胞迁移穿过被侵蚀的基底膜。迁移的细胞形成从亲代血管发出的“芽苗 (sprout)”, 内皮细胞在那里发生有丝分裂并增殖。此过程可以称为“血管生芽”。内皮芽相互融合形成毛细血管祥, 形成新血管。在疾病状态下, 预防血管发生可以避免由于新的微血管系统的入侵而引起的损害。血管发生信号传导途径可以主要通过酪氨酸激酶受体调节, 因此, 血管发生的控制机制可以是主要位于内皮细胞上的酪氨酸激酶受体的旁分泌调节。

[0168] 促血管发生因子可以包括起内皮细胞促分裂原作用的成纤维细胞生长因子 (FGF) 和血管内皮生长因子 (VEGF)。除了 FGF 和 VEGF, VEGF 受体 (VEGF-R1、VEGF-R2 和 VEGF-R3) 和胎盘生长因子 (PlGF) 也是促血管发生因子。此外, 血管发生素、ephrins、瘦蛋白和趋化因子等多种因子也可在血管发生中起作用。

[0169] 成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族及其原型成员 FGF-1 (酸性 FGF 或 aFGF) 和 FGF-2 (碱性 FGF 或 bFGF) 由至少 22 个已知成员组成, 包括 FGF1-14、FGF15/19 (FGF15 是人 FGF19 的小鼠直系同源物, 没有人 FGF15)、FGF18-23。其中大多数是 16-18kDa 的单链肽, 并且对肝素和硫酸乙酰肝素显示出高亲和力。通常, 在肝素蛋白聚糖存在的情况下, FGF 可通过与细胞表面 FGF 受体结合而刺激多种细胞功能。FGF 受体家族由七个成员组成, 所有受体蛋白均为单链受体酪氨酸激酶, 它们通过 FGF 介导的受体二聚化机制诱导的自身磷酸化而被激活。受体激活可引起信号转导级联反应, 从而导致基因激活和多种生物学反应, 包括细胞分化、增殖和

基质溶解,从而启动了促有丝分裂活性的过程,这对于内皮细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞的生长至关重要。FGF-1在FGF家族的所有22个成员中都是独特的,可以与所有7种FGF受体亚型结合,使其成为FGF家族中作用最广泛的成员,并且是有效的促有丝分裂剂,适用于受损(缺氧)组织中需要增加血管发生反应的多种细胞类型,其中发生了FGF受体上调。FGF-1刺激构建动脉血管所需的所有细胞类型的增殖和分化,包括内皮细胞和平滑肌细胞;这个事实将FGF-1与其他促血管发生生长因子(例如血管内皮生长因子(VEGF))区分开来,后者主要驱动新毛细血管的形成。

[0170] 血管内皮生长因子(VEGF)可能是血管发生的另一个促进因素,增加了给定网络中毛细血管的数量。最初的体外研究表明,在受到VEGF和bFGF刺激后,牛毛细血管内皮细胞可以增殖并显示出管状结构的迹象。体外研究表明,VEGF可能是血管发生的有效刺激剂,因为在存在这种生长因子的情况下,铺板的内皮细胞会增殖并迁移,最终形成类似于毛细管的管状结构。VEGF可以在内皮细胞中引起大量的信号级联反应。与VEGF受体2(VEGFR-2)的结合可以启动酪氨酸激酶信号级联反应,从而刺激各种因子产生,这些因子可以多方面地刺激血管通透性(eNOS,产生NO)、增殖/存活(bFGF)、迁移(ICAM/VCAM/MMP),最后分化为成熟的血管。在机械上,由于流向患处的血流量增加,VEGF可以随着肌肉收缩而上调。流量增加还会导致VEGF受体1和2的mRNA产生的大量增加。受体产生的增加表明肌肉收缩可能引起与血管发生有关的信号级联反应的上调。作为血管发生信号级联反应的一部分,NO可以促进血管发生反应,因为抑制NO可以降低促血管发生生长因子的作用。

[0171] 血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)不仅可以在生理上发挥作用,而且在大多数病理性血管发生(例如癌症)中也可以发挥作用。VEGF属于血小板衍生生长因子(PDGF)超基因家族,其特征是8个保守的半胱氨酸,并以同型二聚体结构发挥作用。VEGF家族蛋白可包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PlGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩svVEGF。VEGF-A可以通过激活2种受体(VEGFR-1(Flt-1)和VEGFR-2(在小鼠中的KDR/Flt1))来调节血管发生和血管通透性。另一方面,VEGF-C/VEGF-D及其受体VEGFR-3(Flt-4)可能主要调节淋巴管生成。VEGF家族包括其他变体,其中一个为病毒编码的VEGF-E,另一个则在响尾蛇(饭匙倩)的毒液中特异性表达。VEGFR与PDGFR家族远不相关。但是,它们在结构和信号传导系统是独一无二的。与可以刺激PI3K-Akt通路导致细胞增殖的PDGFR家族的成员不同,VEGFR-2是血管发生的信号转导子,可以利用PLC γ -PKC-MAPK通路进行信号传导。可以靶向VEGF-VEGFR系统用于癌症的抗血管发生治疗,并且还可以靶向用于神经元变性和缺血性疾病的治疗中的促血管发生治疗。

[0172] Notch信号传导可参与肿瘤病理性血管发生。全转录组测序显示,为Notch靶标的Hey1在肿瘤脉管系统发育中可以发挥重要作用。抑制Notch信号传导可以减少新血管的产生。Notch1与VEGF-A联用可能具有重大的预后影响,表明Notch通路可通过在癌症(例如肺癌)中与VEGF-A的串扰来调节肿瘤血管发生,从而增加转移的可能性和不良后果。DLL4-Notch途径的阻断可与血管发生减少和肿瘤生长有关。DLL4和血管内皮生长因子(VEGF)信号通路的组合靶向治疗可导致增强的肿瘤生长抑制作用和明显的肿瘤灌注减少。靶向Notch信号传导可能会使癌症患者受益。

[0173] 其他促血管发生因子包括血管生成素、血管发生素(Ang1和Ang2)、血管发生素受体Tie-1和Tie-2、基质金属蛋白酶(MMP)、 δ 样配体(DII4)、3级信号素(SEMA3)、ephrins、瘦

蛋白、转化生长因子- β 和趋化因子。

[0174] 在一些实施方案中,本文提供的方法包括施用PARP抑制剂和血管发生抑制剂。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物或试剂盒包含PARP抑制剂和血管发生抑制剂。在一些实施方案中,血管发生抑制剂抑制促血管发生因子,其中促血管发生因子包括FGF1-14、FGF15/19、FGF18-23、PDGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PIGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩svVEGF、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血管生成素、血管发生素-1、血管发生素-2、Tie-1、Tie-2、MMP、DII4、SEMA3s、ephrins、瘦蛋白、趋化因子,转化生长因子- β (TGF- β)或它们的任何组合。

[0175] 血管发生抑制

[0176] 持久的不受调节的血管发生可以在多种疾病状态、肿瘤转移和异常生长中发生在内皮细胞内,并且可以支持在这些情况下看到的病理损伤。由于血管发生不受调控而产生的多种病理状态已被归类为血管发生依赖性或与血管发生相关疾病。旨在控制血管发生过程的疗法可导致这些疾病的消除或减轻。

[0177] 肿瘤细胞释放各种促血管发生因子(例如,血管发生素、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和转化生长因子- β (TGF- β))。这些可以刺激内皮细胞增殖、迁移和侵袭,从而导致新的血管结构从附近的血管中生芽。细胞粘附分子(例如整联蛋白)对于内皮细胞向细胞外基质的附着和迁移至关重要。

[0178] 肿瘤的生长和转移取决于支持肿瘤的血管网络的新生长。VEGF可以被肿瘤细胞分泌并作用于内皮细胞,从而在肿瘤生长过程中刺激血管发生。血管发生抑制剂,例如VEGF抑制剂(例如,贝伐单抗)可以增加实体瘤中抗原特异性T细胞的数量,并提高免疫治疗的效率。例如,贝伐单抗与阿特珠单抗(抑制PD-L1)或伊匹单抗(抑制CTLA-4)的组合治疗会增加肿瘤内CD8⁺细胞的数量。可以在肿瘤微环境中激活抗原特异性T细胞的VEGF抑制剂的其他实例包括帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、瑞格非尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼和ziv-阿柏西普。

[0179] 血管发生在实体瘤的形成和转移中是显著的。已发现与几种实体瘤(例如横纹肌肉瘤,视网膜母细胞瘤,尤因肉瘤,神经母细胞瘤和骨肉瘤)相关的血管发生因子。没有供血以提供营养和清除细胞废物,肿瘤就无法扩张。血管发生可能为重要的肿瘤包括实体瘤和良性肿瘤,例如听神经瘤、神经纤维瘤、沙眼和化脓性肉芽肿。预防血管发生可阻止这些肿瘤的生长以及由于肿瘤的存在而对动物造成的损害。

[0180] 血管发生可与血源性肿瘤(如白血病)、各种急性或慢性骨髓性肿瘤疾病中的任何一种有关,其中发生白细胞不受限制地增殖,通常伴有贫血、血液凝结受损和淋巴结、肝脏和脾脏的肿大。血管发生可以在骨髓异常中发挥作用,导致白血病样肿瘤。

[0181] 在肿瘤转移的两个阶段中,血管发生可能是重要的。第一阶段可以是肿瘤的血管形成,其允许肿瘤细胞进入血流并在全身循环。在肿瘤细胞离开原发部位并定居在继发转移部位之后,在新肿瘤可以生长和扩展之前发生血管发生。因此,预防血管发生可导致预防肿瘤转移,并可能包括在原发部位的肿瘤生长。

[0182] 血管发生可以是乳腺癌的预后指标。可通过对浸润性乳腺癌中最强烈的新血管形成区域中的微血管密度进行计数来确定原发肿瘤中发现的新血管形成量。高水平的微血管密度可能与肿瘤复发相关。通过治疗手段控制血管发生可能会使肿瘤复发停止。

[0183] 血管发生还可以参与正常的生理过程,例如生殖和伤口愈合。血管发生可能是排卵以及受精后囊胚植入的重要步骤。预防血管发生可用于诱发闭经、阻止排卵或防止囊胚着床。在伤口愈合中,过度修复或纤维化可能是外科手术的有害副作用,可能由血管发生引起或因其加重的。粘连可能是外科手术的常见并发症,并导致诸如小肠梗阻的问题。

[0184] 各种化合物可用于预防血管发生。例如,血管发生抑制剂可包括鱼精蛋白、肝素和类固醇。缺乏葡萄糖和矿物质皮质激素活性的类固醇,例如四氢皮质醇,可以抑制血管发生。

[0185] 在动物中内源性发现的其他因子,例如来自牛玻璃体液的4kDa糖蛋白和软骨衍生的因子,可用于抑制血管发生。细胞因子如干扰素可抑制血管发生。例如,干扰素 α 或人干扰素 β 可以抑制由人肿瘤细胞刺激的小鼠真皮中的肿瘤诱导的血管发生。人重组干扰素(α/A)也可以抑制血管发生。

[0186] 可用于抑制血管发生的其他药剂包括抗坏血酸醚和相关化合物。硫酸多糖DS 4152也可显示血管发生抑制作用。真菌产品烟曲霉素在体外可为有效的血管生成抑制剂。该化合物在体内有毒性,但合成衍生物AGM 12470可用于体内治疗II型胶原关节炎。烟曲霉素和O-取代的烟曲霉素衍生物在EPO公开0325199A2和0357601A1中公开。

[0187] 血管发生抑制剂可以减少促血管发生因子的产生,抑制促血管发生因子与促血管发生受体之间的相互作用,抑制促血管发生因子的功能,抑制促血管发生因子受体的功能,通过破坏血管来减少血流量,或抑制血管发芽。血管发生抑制剂可以靶向VEGF/VEGFR途径或DLL4/Notch信号传导途径。

[0188] 在一些实施方案中,本文提供的方法包括施用PARP抑制剂和血管发生抑制剂。在一些实施方案中,血管发生抑制剂减少促血管发生因子的产生,抑制促血管发生因子与促血管发生受体之间的相互作用,抑制促血管发生因子的功能,抑制促血管发生因子受体的功能,通过破坏血管减少血流量,抑制血管发芽,或它们的任何组合。在一些实施方案中,血管发生抑制剂选自:贝伐单抗、伊曲康唑、羧酰胺基三唑、TNP-470、烟曲霉素、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、SU5416、血小板反应蛋白、血管抑制性类固醇、肝素、软骨衍生的血管发生抑制因子(例如肽肌钙蛋白I和软骨调节蛋白I)、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、四硫代钼酸盐、血小板反应蛋白、沙利度胺、催乳素、 $\alpha v \beta_3$ 抑制剂、来那度胺、利诺胺、雷莫芦单抗、他喹莫德、兰尼单抗、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司、金属蛋白酶的抑制剂(TIMP1和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子 β 、干扰素 α 、干扰素 β 、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖素相关蛋白、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布、鱼精蛋白、肝素、类固醇,抗坏血酸醚,硫酸多糖DS 4152、烟曲霉素、AGM 12470、新伐他汀、R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)、Flt₂₋₁₁、CBO-P11、Je-11、V1和其任何混合物。

[0189] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂诱导同源重组(HR)缺陷。在一些实施方案中,血管发生抑制剂诱导缺氧。在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂通过缺氧诱导同源重组(HR)缺陷。在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂包含VEGF抑制剂、VEGFR抑制剂或它

们的组合。

[0190] 在一些实施方案中,本公开的PARP抑制剂可以与抑制DLL4/Notch信号传导途径的试剂组合使用。在一些实施方案中,所述药物抑制DLL4/Notch信号传导途径是 γ 分泌酶抑制剂(GSI)、siRNA或针对Notch受体或配体的单克隆抗体。在一些实施方案中,抑制DLL4/Notch信号传导途径的试剂选自:R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)和它们的任何组合。

[0191] 在一些实施方案中,本公开的PARP抑制剂可以与抑制VEGF/VEGFR途径的试剂组合使用。在一些实施方案中,所述试剂抑制VEGF家族蛋白或VEGFR家族蛋白。在一些实施方案中,所述试剂抑制VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PlGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩svVEGF或它们的任何组合。在一些实施方案中,该药剂抑制VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3或它们的任何组合。

[0192] 在一些实施方案中,本公开的PARP抑制剂可以与VEGF抑制剂或VEGFR抑制剂一起组合使用,所述VEGF抑制剂或VEGFR抑制剂为例如抗VEGF抗体、VEGF变体、可溶性VEGF受体片段、能够阻断VEGF或VEGFR、中和抗-VEGFR的适体、VEGFR酪氨酸激酶抑制剂及其任意组合(例如,抗hVEGF抗体A4.6.1,贝伐单抗或兰尼单抗)。在一些实施方案中,VEGF抑制剂或VEGFR抑制剂是小的有机或无机分子。在一些实施方案中,VEGF抑制剂或VEGFR抑制剂是抗体或其片段。在一些实施方案中,VEGFR抑制剂是酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中,VEGF抑制剂或VEGFR抑制剂选自:贝伐单抗、兰尼单抗、OPT-302、ziv-阿柏西普、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布、雷莫芦单抗、Flt₂₋₁₁、CBO-P11、Je-11、V1和它们的任何组合。

[0193] 治疗剂

[0194] 本文公开的治疗剂可以是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;蛋白质片段;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;或毒素。在一些实施方案中,治疗剂是有机或无机小分子。在一些实施方案中,治疗剂是抗体或其片段。

[0195] 在各种实施方案中,本文提供的方法或组合物包含第一药剂和第二药剂。在一些实施方案中,第一药剂是PARP抑制剂。在一些实施方案中,第一药剂抑制PARP1、PARP2或两者。在一些实施方案中,第一药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ON02231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇,及其盐或衍生物。在一些实施方案中,第一药剂是尼拉帕尼或其盐或衍生物。在一些实施方案中,第二药剂是血管发生抑制剂。在一些实施方案中,第二药剂是血管发生抑制剂,其中所述血管发生抑制剂选自:贝伐单抗、伊曲康唑、羧酰胺基三唑、TNP-470、烟曲霉

素、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、SU5416、血小板反应蛋白、血管抑制性类固醇、肝素、软骨衍生的血管发生抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、四硫代钼酸盐、血小板反应蛋白、沙利度胺、催乳素、 α V β 3抑制剂、来那度胺、利诺胺、雷莫芦单抗、他喹莫德、兰尼单抗、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司、金属蛋白酶的抑制剂(TIMP1和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子 β 、干扰素 α 、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖素相关蛋白、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布、鱼精蛋白、肝素、类固醇、抗坏血酸醚、硫酸多糖DS 4152、烟曲霉素、AGM 12470、新伐他汀、R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-吡啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)、Flt2-11、CB0-P11、Je-11、V1,及它们的任何组合。在一些实施方案中,第二药剂是血管发生抑制剂,其中该血管发生抑制剂抑制VEGF/VEGFR途径。在一些实施方案中,第二药剂是VEGF抑制剂。在一些实施方案中,第二药剂是VEGFR抑制剂。在一些实施方案中,血管发生抑制剂抑制DLL4/Notch信号传导途径。

[0196] 在一些实施方案中,本文公开的方法和组合物还包含第三药剂。在一些实施方案中,第三药剂包括抗免疫抑制剂或免疫刺激剂、化学治疗剂或它们的组合。在一些实施方案中,抗免疫抑制剂或免疫刺激剂包括抗PD-1剂、抗PD-L1剂、抗CTLA4剂、抗TIM-3剂、抗LAG-3剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗IDO剂、抗ICOS剂、抗OX40剂、抗CSF1R剂、趋化因子信号传导剂、细胞因子信号刺激剂,或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述抗PD-1剂选自:派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042,阿特珠单抗、阿维鲁单抗、CX-072、德瓦鲁单抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 millamolecule和它们的任何组合。在一些实施方案中,所述抗PD-L1剂选自:阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054和它们的任何组合。在一些实施方案中,所述GITR刺激剂选自:DTA-1、mGITRL、pGITRL和它们的任何组合。在一些实施方案中,抗CTLA4剂选自:伊匹单抗、西木单抗和其组合。在一些实施方案中,第三药剂是选自以下的抗免疫抑制剂或免疫刺激剂:类黄酮(例如,类黄酮糖苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌醇、扑热息痛、甲派卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。在一些实施方案中,第三药剂是选自以下的化学治疗剂:氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、双烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、伊罗替康、来曲唑、亚叶酸钙、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、吡非尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链佐星、苏拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾酮、硫鸟

嘌呤、噻替派、二氯二茂钛、拓扑替康、曲妥珠单抗、维A酸、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和它们的任何组合。

[0197] 在一些实施方案中,本文提供了组合物,其中所述组合物包含本文公开的一种或多种治疗剂。该组合物可以表示药物组合物,并且意在包括包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、多晶型物、立体异构体或其混合物以及其他惰性成分(药学上可接受的赋形剂)的治疗剂(例如药品)。这样的药物组合物是“制剂”和“剂型”的同义词。本发明的药物组合物包括但不限于颗粒剂,片剂(单层片剂、多层片剂、微型片剂、生物粘附片剂、囊片、基质片剂、包在片剂中的片剂、粘膜粘附片剂、改性释放片剂、口腔崩解片、脉冲释放片剂、定时释放片剂、延迟释放片剂、控释片剂、延长释放片剂和缓释片剂),胶囊(硬和软或液体填充的软明胶胶囊),丸剂、锭剂、小药囊剂、粉剂、微胶囊、微型片剂、包在胶囊和微球中的片剂、基质组合物等。在一些实施方案中,药物组合物是指胶囊。在一些实施方案中,药物组合物是指硬明胶胶囊或基于HPMC的胶囊。在一些实施方案中,药物组合物是指硬明胶胶囊。

[0198] 组合疗法

[0199] 如本文所公开的,可以将一种或多种治疗剂组合以治疗疾病或病症。组合疗法可提供许多益处,包括协同作用。协同作用的益处可包括减少组合疗法中每种治疗剂的剂量,和/或减少与更高剂量相关的副作用。

[0200] 在一个方面,本发明提供了一种治疗患有疾病或病症的受试者的方法,其包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;和第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。

[0201] 在另一方面,本发明提供了一种在患有疾病或病症的受试者中预防肿瘤细胞生长的方法,该方法包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;和第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。

[0202] 在第三方面,本发明提供了一种在患有疾病或病症的受试者中预防肿瘤转移的方法,该方法包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;和第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。

[0203] 在第四方面,本发明提供了一种在患有疾病或病症的受试者中诱导免疫应答的方法,其包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;和第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。

[0204] 在第五方面,本发明提供了一种在患有疾病或病症的受试者中增强免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的第一药剂;第二药剂,其中第二药剂包括血管发生抑制剂。

[0205] 本文公开了PARP抑制剂和血管发生抑制剂,并且PARP抑制剂和血管发生抑制剂的不同组合可以用于组合疗法中。示例性组合包括但不限于:尼拉帕尼和贝伐单抗,或尼拉帕尼和卡博替尼。尼拉帕尼是一种口服可利用的选择性聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)-1/-2抑制剂,已获批准用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的患者维持治疗中,所述癌症完全或部分响应于基于铂的化学疗法。目前,正对其进行开发以作为单一疗法或与其他抗癌疗法的组合用在卵巢癌和其他癌症中。贝伐单抗(Avastin®)是重组人源化单克隆抗体,可以阻断血管发生并抑制血管内皮生长因子A(VEGF-A)。它被批准用于许多癌症

类型的治疗,包括结肠直肠癌、肺癌、肾癌和卵巢癌。卡博替尼(COMETRIQ®)是酪氨酸激酶VEGFR2的小分子抑制剂。它还抑制c-Met、AXL和RET。卡博替尼被批准用于治疗甲状腺髓样癌和肾癌。

[0206] 在一些实施方案中,所述第一药剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述第一药剂是小分子。在一些实施方案中,所述第一药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、IN01001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ON02231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇,及其盐或衍生物。在一些实施方案中,所述第一药剂选自:尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼,及其盐或衍生物。在一些实施方案中,所述第一药剂是尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0207] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂减少促血管发生因子的产生,抑制促血管发生因子与促血管发生受体之间的相互作用,抑制促血管发生因子的功能,抑制促血管发生因子受体的功能,通过破坏血管减少血流量,抑制血管发芽,或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述促血管发生因子包括FGF1-14、FGF15/19、FGF18-23、PDGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PIGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩svVEGF、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血管生成素、血管发生素-1、血管发生素-2、Tie-1、Tie-2、MMP、DII4、SEMA3s、ephrins、瘦蛋白、趋化因子,转化生长因子- β (TGF- β)或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。在一些实施方案中,血管发生抑制剂选自:贝伐单抗、伊曲康唑、羧酰胺基三唑、TNP-470、烟曲霉素、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、SU5416、血小板反应蛋白、血管抑制性类固醇、肝素、软骨衍生的血管发生抑制因子(例如肽肌钙蛋白I和软骨调节蛋白I)、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、四硫代钼酸盐、血小板反应蛋白、沙利度胺、催乳素、 α V β 3抑制剂、来那度胺、利诺胺、雷莫芦单抗、他喹莫德、兰尼单抗、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司、金属蛋白酶的抑制剂(TIMP1和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子 β 、干扰素 α 、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖素相关蛋白,及它们的任何组合。在一些实施方案中,血管发生抑制剂选自:贝伐单抗、伊曲康唑、羧酰胺基三唑、TNP-470、烟曲霉素、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、SU5416、血小板反应蛋白、血管抑制性类固醇、肝素、软骨衍生的血管发生抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、四硫代钼酸盐、血小板反应蛋白、沙利度胺、催乳素、 α V β 3抑制剂、来那度胺、利诺胺、雷莫芦单抗、他喹莫德、兰尼单抗、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司、金属蛋白酶的抑制剂(TIMP1和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子 β 、干扰素 α 、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖素相关蛋白、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那

替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布、鱼精蛋白、肝素、类固醇、抗坏血酸醚、硫酸多糖DS 4152、烟曲霉素、AGM 12470、新伐他汀、R04929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3'-二吡啶甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、和厚朴酚、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)、Flt2-11、CBO-P11、Je-11、V1和它们的任何组合。

[0208] 在一些实施方案中,血管发生抑制剂抑制血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)途径。在一些实施方案中,血管发生抑制剂抑制VEGF家族蛋白和/或VEGFR家族蛋白。在一些实施方案中,所述VEGF家族蛋白包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PlGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、饭匙倩_{sv}VEGF或它们的任何组合。在一些实施方案中,VEGFR家族蛋白包含VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂包含VEGF抑制剂、VEGFR抑制剂或它们的组合。在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂诱导同源重组(HR)缺陷。在一些实施方案中,血管发生抑制剂诱导缺氧。在一些实施方案中,所述血管发生抑制剂通过缺氧诱导同源重组(HR)缺陷。在一些实施方案中,所述VEGF抑制剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。在一些实施方案中,VEGF抑制剂是抗体或其片段。在一些实施方案中,所述VEGF抑制剂是贝伐单抗、兰尼单抗、OPT-302、ziv-阿柏西普或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述VEGF抑制剂是有机或无机小分子。在一些实施方案中,有机或无机小分子是Flt2-11,CBO-P11,Je-11,V1或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述VEGFR抑制剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或它们的任何组合。在一些实施方案中,VEGFR抑制剂是酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕那替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布,或它们的任何组合。在一些实施方案中,VEGFR抑制剂是抗体或其片段。在一些实施方案中,VEGFR抑制剂是雷莫芦单抗。

[0209] 在实施例,第一药剂是尼拉帕尼,第二药剂是贝伐单抗。

[0210] 在实施例,第一药剂是尼拉帕尼,第二药剂是卡博替尼。

[0211] 本发明的治疗方法可以与另外的免疫疗法和疗法组合。例如,当用于治疗癌症时,本发明的抑制剂可以与常规的癌症治疗方法组合使用,例如,手术、放射疗法、化学疗法或它们的组合,具体取决于肿瘤的类型、患者的状况、其他健康问题以及各种因素。

[0212] 在实施方案中,另一种治疗剂是免疫检查点抑制剂。在实施方案中,检查点抑制剂是能够抑制以下任何一种的药剂:PD-1(例如,通过抗PD-1,抗PD-L1或抗PD-L2治疗进行抑制)、CTLA-4、TIM-3、TIGIT、LAG(例如,LAG-3)、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4(VTCN1)、HVEM(TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I类、MHC II类、GALS、腺苷、TGFR(例如,TGFR β)、B7-H1、B7-H4(VTCN1)、OX-40、CD137、CD40、IDO或CSF-1R。在实施方案中,检查点抑制剂是小分子、核酸、

多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中,检查点抑制剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。

[0213] 在某些方面,可用于与本公开的抑制剂组合治疗的其他治疗剂包括选自以下的抗原特异性免疫应答增强剂:抗PD-1剂、抗PD-L1剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗CTLA4剂、抗TIM-3剂、抗LAG-3剂、趋化因子信号传导剂、抗VEGF剂、细胞因子信号刺激剂,及它们的组合。

[0214] 在实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在实施方案中,PD-1抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如,抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中,PD-1抑制剂是PD-1结合剂(例如,抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)。在实施方案中,PD-1结合剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗PD-1剂选自:派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042和其组合。在实施方案中,PD-1抑制剂是抗PD-L1或抗PD-L2剂。在一些实施方案中,抗PD-L1剂选自:阿特殊单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054和其组合。在实施方案中,抗PD-1剂是派姆单抗。在实施方案中,抗PD-1剂是纳武单抗。在一些实施方案中,PD-1抗体剂如国际专利申请公开W02014/179664,W0 2018/085468或W0 2018/129559中所公开。在进一步的实施方案中,根据国际专利申请公开W02014/179664、W0 2018/085468或W0 2018/129559中公开的方法施用PD-1抗体剂。在实施方案中,抗PD-1剂是TSR-042。

[0215] 在实施方案中,免疫检查点抑制剂是TIM-3抑制剂。在实施方案中,TIM-3抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如,抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中,TIM-3抑制剂是TIM-3结合剂(例如,抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)。在实施方案中,TIM-3结合剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,TIM-3抗体剂是MBG453、LY3321367、Sym023、TSR-022或其衍生物。在一些实施方案中,TIM-3抗体剂如国际专利申请公开W02016/161270、W0 2018/085469或W0 2018/129553中所公开。在一些实施方案中,如国际专利申请公开W02016/161270、W0 2018/085469或W0 2018/129553中所公开的那样施用TIM-3抗体剂。在一些实施方案中,TIM-3抗体剂是TSR-022。

[0216] 在实施方案中,免疫检查点抑制剂是LAG-3抑制剂。在实施方案中,抗LAG-3剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在实施方案中,抗LAG-3剂是小分子、核酸、多肽(例如,抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中,抗LAG-3剂是小分子。在实施方案中,抗LAG-3剂是LAG-3结合剂。在实施方案中,抗LAG-3剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在实施方案中,抗LAG-3剂是IMP321、relatlimab(BMS-986016)、BI 754111、GSK2831781(IMP-731)、Novartis LAG525(IMP701)、REGN3767、MK-4280、MGD-013、GSK-2831781、FS-118、XmAb22841、INCAGN-2385、FS-18、ENUM-006、AVA-017、AM-0003、Avacta PD-L1/LAG-3双特异性Affamer、iOnctura抗LAG-3抗体、Arcus抗LAG-3抗体或Sym022或TSR-033。在一些实施方案中,LAG-3抗体剂如国际专利申请公开W02016/126858或国际专利申请PCT/US18/30027中所公开。在一些实施方案中,如国际专利申请公开W02016/126858或国际专利申请PCT/US18/30027中所公开的那样施用LAG-3抗体。在实施方案中,LAG-3抗体剂是TSR-033。

[0217] 在一些实施方案中,所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL,及它们的组合。

[0218] 在一些实施方案中,抗CTLA4剂选自伊匹单抗、西木单抗,及它们的组合。

[0219] 在一些实施方案中,趋化因子信号传导剂选自CXCL16、CXCR6趋化因子受体(CD186)激动剂,及它们的组合。

[0220] 在一些实施方案中,细胞因子信号刺激剂是白介素或干扰素。在一些实施方案中,白介素选自IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18,及它们的组合。在一些实施方案中,干扰素是IFN α 。

[0221] 在一些实施方案中,第三药剂是选自以下的抗原特异性免疫应答增强剂:类黄酮(例如,类黄酮糖苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌醇、对乙酰氨基酚、甲派卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

[0222] 在一些实施方案中,所述第三药剂是化学治疗剂。可用于本发明的组合治疗中的化学治疗剂的非限制性实例包括,例如,氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、双烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、伊罗替康、来曲唑、亚叶酸钙、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、吡非尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链佐星、苏拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯二茂钛、拓扑替康、曲妥珠单抗、维A酸、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0223] 这些化学治疗剂可以根据其作用机理分为以下几类:抗代谢物/抗癌药,例如嘧啶类似物(5-氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)、卡培他滨、吉西他滨和阿糖胞苷)和嘌呤类似物,叶酸拮抗剂和相关抑制剂(巯嘌呤(mercaptapurine)、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨));抗增殖/抗有丝分裂剂,包括长春花生物碱等天然产物(长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、微管干扰物,如紫杉烷(紫杉醇、多西他赛)、长春新碱、长春碱、诺考达唑、埃博霉素(epothilones)和诺维本(navelbine)、表鬼臼毒素(依托泊苷、替尼泊苷)、DNA破坏剂(放线菌素(actinomycin)、安吡啶、葱环类、博来霉素、白消安、喜树碱、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、安道生(cytosan)、放线菌素D、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、六甲胺奥沙利铂(hex methylamine oxaliplatin)、异环磷酰胺、美法仑、氮芥、丝裂霉素、米托蒽醌、亚硝基脲(nitrosourea)、普卡霉素、丙卡巴肼、紫杉醇、泰索帝(taxotere)、替尼泊苷、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和依托泊苷(VP16));抗生素,如放线菌素(放线菌素D)、柔红霉素、多柔比星(阿霉素(adriamycin))、伊达比星、葱环类、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光辉霉素(mithramycin))和丝裂霉素;酶(L-天冬酰胺酶,其可全身性代谢L-天冬酰胺并剥夺不具有合成自身天冬酰胺能力的细胞);抗血小板剂;抗增殖/抗有丝分裂烷化剂,例如氮芥类(nitrogen mustards)(氮芥,环磷酰胺及其类似物,美法仑,苯丁酸氮芥)、亚乙基亚胺和甲基蜜胺(六甲基蜜胺和噻替派)、烷基磺酸酯-白消安,亚硝基脲(卡莫司汀(BCNU)和类似物,链佐星)、三氮烯类-达卡巴嗪(DTIC);抗增殖/抗有丝

分裂抗代谢物,例如叶酸类似物(甲氨蝶呤);铂配位络合物(顺铂、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特;激素、激素类似物(雌激素、他莫昔芬、戈舍瑞林、比卡鲁胺、尼鲁米特)和芳香酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑);抗凝血剂(肝素、合成肝素盐和其他凝血酶抑制剂);纤维蛋白溶解剂(如组织纤溶酶原激活剂,链激酶和尿激酶)、阿司匹林、双嘧达莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、阿昔单抗(abciximab);抗迁移剂;抗分泌剂(breveldin);免疫抑制剂(环孢霉素、他克莫司(tacrolimus)(FK-506)、西罗莫司(sirolimus)(雷帕霉素(rapamycin))、咪唑硫嘌呤(azathioprine)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil));抗血管发生化合物(例如,TNP-470、染料木黄酮、贝伐单抗)和生长因子抑制剂(例如,成纤维细胞生长因子(FGF)抑制剂);血管紧张素受体阻滞剂;一氧化氮供体;反义寡核苷酸;抗体(曲妥珠单抗);细胞周期抑制剂和分化诱导剂(维A酸);mTOR抑制剂、拓扑异构酶抑制剂(多柔比星(阿霉素)、安吡啶、喜树碱、柔红霉素、放线菌素D、替尼泊苷(eniposide)、表柔比星、依托泊苷、伊达比星和米托蒽醌、拓扑替康、伊立替康)、皮质类固醇(可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松和泼尼松龙);生长因子信号转导激酶抑制剂;线粒体功能障碍诱导剂和半胱天冬酶激活剂;和染色质破坏剂。

[0224] 如本文所用,“化学治疗剂”是指抑制癌细胞的增殖、生长、寿命和/或转移活性的化学剂。化疗剂的实例包括烷化剂,例如噻替派和CYTOXAN®环磷酰胺;烷基磺酸酯类,例如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类如苯多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙撑亚胺类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(methylamelamines)(例如,六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲基蜜胺);多聚乙酰类(acetogenins); δ -9-四氢大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol)(例如,屈大麻酚(dronabinol)、MARINOL®); β -拉帕醌(beta-lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙碱;桦木酸(betulinic acid);喜树碱(包括合成类似物拓扑替康(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康、CAMPTOSAR®)、乙酰喜树碱、东莨菪亭(scopolectin)和9-氨基喜树碱);苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin),卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);鬼臼毒素;鬼臼酸;替尼泊苷;隐藻素(cryptophycins)(特别是隐藻素1和隐藻素8);尾海兔素(dolastatin);多卡米星(duocarmycin)(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);珊瑚醇(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);sarcodictyin;海绵抑制素(spongistatin);氮芥类,如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estrामustine)、异环磷酰胺、氮芥、氮芥氧化物盐酸盐(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀(uracil mustard);硝基脲,如卡莫司汀、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、和雷莫司汀(ranimustine);抗生素类,如烯二炔类抗生素(例如,卡奇霉素(calicheamicin));达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;二膦酸盐,如,氯膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素

(esperamicin); 和新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素生色团)、阿克拉希霉素(aclacinomysins)、放线菌素、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素、放线菌素C(cactinomycin)、carabycin、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D、柔红霉素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN[®]多柔比星(包括吗啉代多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和去氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链佐星、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin); 抗代谢物, 例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU); 叶酸类似物如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate); 嘌呤类似物, 例如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine); 雄激素, 诸如卡普睾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone); 抗-肾上腺, 如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦(trilostane); 叶酸补充剂, 如弗罗林酸(frolic acid); 醋葡醛内酯; 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸; 恩尿嘧啶(eniluracil); 安吡啶; bestrabucil; 比生群(bisantrene); 依达曲沙(edatrexate); 地磷酰胺(defofamine); 地美可辛; 地吡醌(diaziquone); 依氟鸟氨酸(elformithine); 依利醋铵(elliptinium acetate); 埃博霉素; 依托格鲁(etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖; lonidainine; 美登素类, 例如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin); 米托胍脲(mitoguazone); 米托蒽醌; 莫哌达醇(mopidanmol); 根瘤菌剂(nitraerine); 喷司他汀; 蛋氨酸芥(phenamet); 吡柔比星(pirarubicin); 洛索蒽醌(losoxantrone); 2-乙酰肼; 丙卡巴肼; **PSK[®]**多糖复合物(JHS天然产物, Eugene, Oreg.); 雷佐生(razoxane); 根霉素(rhizoxin); 西佐喃(sizofuran); 锗螺胺(spirogermanium); 细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid); 三亚胺醌; 2,2',2''-三氯三乙基胺; 单端孢霉烯类(trichothecenes)(例如,T-2毒素、疣孢菌素A(verracurin A)、杆孢菌素A和蛇形菌素); 乌拉坦(urethan); 长春地辛(**ELDISINE[®]**、**FILDESIN[®]**); 达卡巴嗪; 甘露莫司汀; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇(mitolactol); 哌泊溴烷(pipobroman); gacytosine; 阿拉伯糖苷(arabinoside) (“Ara-C”); 环磷酰胺; 噻替派; 紫杉烷类例如, **TAXOL[®]**紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、**ABRAXANE[™]**(无聚氧乙烯蓖麻油)、白蛋白工程化的紫杉醇纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)和**TAXOTERE[®]**多西他赛(Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 苯丁酸氮芥; 吉西他滨(**GEMZAR[®]**); 6-巯鸟嘌呤; 硫嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物, 例如顺铂和卡铂; 长春

碱(VELBAN[®]);铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱(ONCOVIN[®]);奥沙利铂;亚叶酸(leucovorin);长春瑞滨(NAVELBINE[®]);诺肖林(novantrone);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氮唑呤;希罗达(xeloda);伊班膦酸盐(ibandronate);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类维生素A类,如维A酸;卡培他滨;以上任一项的药学上可接受的盐、酸或衍生物;以及上述两种或更多种的组合,例如CHOP,其是环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙的组合疗法的缩写,以及FOLFOX,是奥沙利铂(ELOXATIN[™])与5-FU和亚叶酸组合的治疗方案的缩写。

[0225] 该定义中还包括“抗代谢物化学治疗剂”,其在结构上与代谢产物相似,但不能被人体以能生产的方式使用。许多抗代谢物化学治疗剂会干扰核酸、RNA和DNA的产生。抗代谢物化学治疗剂的例子包括吉西他滨(GEMZAR[®])、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(XELODA[™])、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、6-巯鸟嘌呤、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞、阿拉伯糖基胞嘧啶(arabinosylcytosine) ARA-C阿糖胞苷(CYTOSAR-U[®])、达卡巴嗪(DTIC-DOMED)、氮杂胞嘧啶、脱氧胞嘧啶、pyridimene、氟达拉滨(FLUDARA[®])、克拉屈滨、2-脱氧-D-葡萄糖等。在一些实施方案中,抗代谢物化学治疗剂是吉西他滨。吉西他滨HCl由Eli Lilly以商品名GEMZAR[®]出售。

[0226] 在该定义中还包括“铂基化学治疗剂”,其包括含有铂作为分子的组成部分的有机化合物。在一些实施方案中,化学治疗剂是铂剂。在一些这样的实施方案中,铂试剂选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂(nedaplatin)、四硝酸三铂(triplatin tetranitrate)、phenanthriplatin、皮卡铂(picoplatin)或赛特铂(satraplatin)。

[0227] 施用

[0228] 本文公开的组合物或药物组合物或治疗剂可以通过多种方法施用于受试者。本领域普通技术人员将意识到在适当情况下多种途径可用于施用于受试者例如人类受试者。例如,在一些实施方案中,施用可以是眼、口、胃肠外、局部等。在一些特定的实施方案中,施用可以是支气管(例如,通过支气管滴注)、含服、皮肤(其可以是或包括例如局部施用于皮、皮内、皮间、透皮等中的一种或多种)、肠、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、特定器官内(例如肝内的)、粘膜、鼻、口服、直肠、皮下、舌下、局部、气管(例如,通过气管内滴注的)、阴道、玻璃体等。在一些实施方案中,施用可包括间歇给药(例如,在时间上分成多个剂量)和/或周期性给药(例如,被共同的时间段分开的单独剂量)。在一些实施方案中,施用可包括连续施用(例如,灌注)至少一选定时间段。对于其他实例,可以将药物组合物配制成用于通过pH依赖性释放递送、微生物触发递送、时间控制递送、渗透调节递送、压力控制递送、多基质系统递送、生物粘附递送或多颗粒递送来给药。

[0229] 本发明的药物组合物包括但不限于颗粒剂,片剂(单层片剂、多层片剂、微型片剂、生物粘附片剂、囊片、基质片剂、包在片剂中的片剂、粘膜粘附片剂、改性释放片剂、口腔崩解片、脉冲释放片剂、定时释放片剂、延迟释放、控释、延长释放和缓释片剂),胶囊(硬和软或液体填充的软明胶胶囊)、丸剂、锭剂、小药囊剂、粉剂、微胶囊、微型片剂、包在胶囊和微球中的片剂、基质组合物等。在一些实施方案中,所述药物组合物是指胶囊。在一些实施方案中,所述药物组合物是指硬明胶胶囊或基于HPMC的胶囊。在一些实施方案中,所述药物组

合物是指硬明胶胶囊。

[0230] 在一些实施方案中,给定的治疗剂根据可以包括一个或多个剂量的方案来施用。在一些实施方案中,方案包括多个剂量,每个剂量在时间上与其他剂量分开。在一些实施方案中,各个剂量彼此间隔相同长度的时间段;在一些实施方案中,方案包括多个剂量,其中所述剂量被不同长度的时间间隔分开。在一些实施方案中,方案包含相同量的剂量。在一些实施方案中,方案包含不同量的剂量。在一些实施方案中,方案包含至少一种剂量,其中该剂量包含一个单元剂量的治疗剂。在一些实施方案中,方案包含至少一种剂量,其中该剂量包含两个或更多个单元剂量的治疗剂。

[0231] 在各种实施方案中,本文提供的方法包括施用第一药剂和第二药剂。可以以任何顺序施用第一药剂和第二药剂。在一些实施方案中,施用包括顺序施用第一药剂和第二药剂。在一些实施方案中,施用包括同时施用第一药剂和第二药剂。在一些实施方案中,施用包括在施用第二药剂之前施用第一药剂。在一些实施方案中,施用包括在施用第一药剂之前施用第二药剂。

[0232] 在一些实施方案中,将药物组合物施用于受试者,并且所述施用包括施用包含胶囊的组合物,其中胶囊包含第一药剂。在一些实施方案中,胶囊包含含有第一药剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的制剂。在一些实施方案中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、硬脂酸镁或它们的组合。在一些实施方案中,施用治疗有效量的第一或第二药剂。在一些实施方案中,该方法进一步包括向受试者施用第三药剂。在一些实施方案中,第三药剂包括抗原特异性免疫应答增强剂、化学治疗剂或它们的组合。在一些实施方案中,抗原特异性免疫应答增强剂包括抗PD-1剂、抗PD-L1剂、抗CTLA4剂、抗TIM-3剂或抗LAG-3剂。

[0233] 给药方案

[0234] 如本文所述,所提供的方法包括根据实现治疗作用的方案对患者、受试者或受试者群体组合施用抑制PARP的疗法和调节肿瘤微环境中的活性(例如,抑制血管发生)的疗法。

[0235] 在一些实施方案中,“组合”施用包括施用一个或多个剂量的在肿瘤微环境中增强活性的药剂之前、期间或之后施用一个或多个剂量的抑制PARP的药剂(例如,尼拉帕尼)。在一些实施方案中,以重叠方案施用抑制PARP(例如,尼拉帕尼)的药剂和在肿瘤微环境中调节活性的药剂。在一些实施方案中,将抑制PARP(例如,尼拉帕尼)的药剂与在肿瘤微环境中增强活性的药剂同时或相继施用。

[0236] 将组合物施用于有需要的个体的次数取决于医疗专业人员的判断、疾病、疾病的严重程度以及个体对制剂的反应。在一些实施方案中,将本文公开的组合物向患有轻度急性病的有需要的个体施用一次。在一些实施方案中,将本文公开的组合物向患有中度或严重急性病的有需要的个体施用多于一次。在患者的状况没有改善的情况下,根据医生的判断,本文所述的组合药物的给药可以长期给药,即延长的时间段,包括在患者的整个生命周内,以便改善或控制或限制患者疾病或病症的症状。

[0237] 在一些实施方案中,将治疗有效量的治疗剂施用于受试者。治疗剂可以是第一、第二或第三药剂。在一些实施方案中,治疗有效量为每天每千克体重约0.1毫克(mg/kg/天)至约1mg/kg/天、1mg/kg/天至约5mg/kg/天、5mg/kg/天至约10mg/kg/天、10mg/kg/天至约

15mg/kg/天、15mg/kg/天至约20mg/kg/天、20mg/kg/天至约25mg/kg/天、25mg/kg/天至约30mg/kg/天、30mg/kg/天至约35mg/kg/天或35mg/kg/天至约40mg/kg/天。在一些实施方案中,治疗有效量为0.1mg/kg/天至约40mg/kg/天。在一些实施方案中,治疗有效量为10mg/kg/天至约50mg/kg/天,或50mg/kg/天至约100mg/kg/天。

[0238] 在一些实施方案中,以相当于约300mg尼拉帕尼的剂量施用第一药剂。在一些实施方案中,以降低的剂量施用第一药剂。在一些实施方案中,降低的剂量相当于200mg的尼拉帕尼。在一些实施方案中,减少的剂量相当于100mg~150mg或150mg~200mg的尼拉帕尼。在一些实施方案中,如果在一个或多个治疗周期内进行的所有实验室中受试者的血红蛋白 $\geq 9\text{g/dL}$,血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ 和嗜中性白细胞 $\geq 1500/\mu\text{L}$,则以增加的剂量给予第一药剂(例如尼拉帕尼)。在一些实施方案中,在两个治疗周期后增加第一药剂(例如尼拉帕尼)的剂量。

[0239] 受试者

[0240] 在实施本文提供的治疗方法或用途中,可将治疗有效量的治疗剂施用于患有疾病或病症的受试者。治疗有效量可根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其他因素而在很大范围内变化。

[0241] 受试者可以是例如哺乳动物、人类、孕妇、老年人、成年人、青少年、少年、儿童、幼儿、婴幼儿、婴儿或新生儿。受试者可以是患者。在某些情况下,受试者可以是人类。在某些情况下,受试者可以是儿童(即,青春期以下的年轻人)。在某些情况下,受试者可以是婴儿。在某些情况下,受试者可以是配方奶喂养的婴儿。在某些情况下,受试者可以是参加临床研究的个体。在某些情况下,受试者可以是实验动物,例如哺乳动物或啮齿动物。在某些情况下,受试者可以是小鼠。在某些情况下,受试者可以是肥胖或超重的受试者。

[0242] 在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗模式进行了治疗。在一些实施方案中,受试者先前已经用放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种治疗。在一些实施方案中,所述受试者已经用一,二,三,四或五线现有疗法进行了治疗。在一些实施方案中,现有疗法是细胞毒性疗法。

[0243] 组合物和试剂盒

[0244] 本发明的组合物或药物组合物可以包含本文公开的任何试剂。在一些实施方案中,该组合物或药物组合物包含一种或多种治疗剂。所述组合物或药物组合物可以与另一种疗法组合施用,例如免疫疗法、化学疗法、放射疗法、抗炎剂、抗病毒剂、抗微生物剂和抗真菌剂。

[0245] 本公开的组合物或药物组合物可以包装为试剂盒。在一些实施方案中,试剂盒包含本文公开的组合物。在一些实施方案中,试剂盒包含本文公开的第一、第二和/或第三治疗剂。在一些应用中,试剂盒包括关于施用/使用治疗组合物的书面说明。书面材料可以是,例如标签。书面材料可以就病症和给药方法提供建议。说明书为受试者和指导医师提供了最佳指导,从而通过施用所述疗法来获得最佳治疗结果。书面材料可以是标签。在某些应用中,标签可以由监管机构批准,例如美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)或其他监管机构。

实施例

[0246] 以下实施例评估了PARP抑制剂与血管发生抑制剂的组合的抗肿瘤活性。这些组合疗法的化合物仅用作实例，而无意于进行限制。

[0247] 实施例1-研究设计

[0248] 设计体内研究以测试组合治疗的效果。所述研究设计总结于表1。

[0249] 表1-组合治疗的体内研究设计

肿瘤类型	卵巢癌		TNBC
模型	A2780	A2780, OVC134	MAXF 574, MAXF 857, MAXF MX1
小鼠品系	CB-17 SCID 雌性	Balb/C 裸鼠 雌性	NMRI 裸鼠 雌性
[0250] 治疗组	媒介物 尼拉帕尼 (N) 贝伐单抗 (B) N+B	媒介物 尼拉帕尼 (N) 卡博替尼 (C) N+C	媒介物 尼拉帕尼 (N) 贝伐单抗 (B) 卡博替尼 (C) N+B N+C
每个治疗组的小鼠数量	6	6	3
尼拉帕尼剂量	60 mg/kg po qd	60 mg/kg po qd	50 mg/kg po qd
贝伐单抗剂量	10 mg/kg iv qw		20 mg/kg iv qw
卡博替尼剂量		30 mg/kg po qd	30 mg/kg po qd

[0251] “po”表示“经口”，“qd”表示“一天一次”，“iv”表示“静脉内注射”，“qw”表示“每周一次”

[0252] 实施例2-尼拉帕尼与贝伐单抗的组合疗法在卵巢癌和TNBC模型中均显示出增强的抗肿瘤活性

[0253] 如图1所示，使用尼拉帕尼、贝伐单抗及其组合治疗了一个卵巢癌(OC)模型和三个三阴性乳腺癌(TNBC)模型。计算并说明了治疗结束时的肿瘤生长抑制(TGI)。在OC模型A2780和TNBC模型MAXF 574中观察到组合益处(N+B的TGI至少比任何一种疗法高10%)。在其他两个TNBC模型MAXF 857和MAXF MX1中看不到组合益处，因为这些模型分别对贝伐单抗单一疗法(TGI:76%)和尼拉帕尼单一疗法(TGI:99%)敏感。

[0254] 实施例3-尼拉帕尼与卡博替尼的组合疗法在卵巢癌和TNBC模型中均显示出增强的抗肿瘤活性

[0255] 如图2所示，分别用尼拉帕尼、卡博替尼及其组合治疗了两个卵巢癌模型和三个TNBC模型。计算并说明了治疗结束时的肿瘤生长抑制。在OC模型A2780和TNBC模型MAXF 574中观察到组合益处(N+C的TGI比任何一种单一疗法高至少10%)。由于OVC134和MAXF 857对卡博替尼单一疗法敏感(TGI:分别为83%和65%)，而MAXF MX1对尼拉帕尼单一疗法敏感(TGI:99%)，因此在其他三个模型中看不到组合益处。

[0256] 实施例4-尼拉帕尼与贝伐单抗的组合在卵巢癌细胞系衍生的异种移植模型A2780

(BRCA wt,HRD-)中的耐受性和抗肿瘤活性的结果

[0257] 如图3A和3B所示,将携带肿瘤的小鼠随机分为4组,并用媒介物、尼拉帕尼、卡博替尼和尼拉帕尼+卡博替尼处理2周。每周两次测量肿瘤大小和体重。单一疗法和组合疗法均具有良好的耐受性,体重没有明显减轻。在这种BRCA野生型和HRD阴性模型中,与尼拉帕尼单一疗法(TGI<40%)和贝伐单抗单一疗法(TGI=55%)相比,尼拉帕尼与贝伐单抗的组合表现出增强的抗肿瘤活性(TGI=68%)。

[0258] 实施例5-尼拉帕尼与卡博替尼的组合在卵巢癌细胞系衍生的异种移植模型A2780 (BRCA wt,HRD-)中的耐受性和抗肿瘤活性的结果

[0259] 如图4A和4B所示,将携带肿瘤的小鼠随机分为4组,并用媒介物、尼拉帕尼、卡博替尼和尼拉帕尼+卡博替尼的组合处理2周。每周两次测量肿瘤大小和体重。单一疗法和组合疗法均具有良好的耐受性,体重没有明显减轻。在这种BRCA野生型和HRD阴性模型中,与尼拉帕尼单药治疗(TGI=18%)和卡博替尼单一疗法(TGI=51%)相比,尼拉帕尼与卡博替尼的组合表现出增强的抗肿瘤活性(TGI=78%)。

[0260] 实施例6-尼拉帕尼与卡博替尼的组合在卵巢癌PDX模型OVC134中的抗肿瘤活性的结果

[0261] 如图5所示,将携带肿瘤的小鼠随机分为4组,并用媒介物、尼拉帕尼、卡博替尼和尼拉帕尼+卡博替尼的组合处理7周。每周两次测量肿瘤大小和体重。该模型对尼拉帕尼和卡博替尼这两种单一疗法都非常敏感,因此针对所述组合没有观察到额外的组合益处。

[0262] 实施例7-TNBC PDX模型MAXF 574中尼拉帕尼+贝伐单抗的组合和尼拉帕尼+卡博替尼的组合的抗肿瘤活性的结果

[0263] 如图6A和6B所示,将携带肿瘤的小鼠随机分为6组,并用媒介物、尼拉帕尼、贝伐单抗、尼拉帕尼+贝伐单抗的组合、卡博替尼和尼拉帕尼+卡博替尼的组合处理5周。每周两次测量肿瘤大小和体重。针对尼拉帕尼+贝伐单抗和尼拉帕尼+卡博替尼这两种组合均观察到组合益处。

[0264] 实施例8-TNBC PDX模型MAXF 857中尼拉帕尼+贝伐单抗的组合和尼拉帕尼+卡博替尼的组合的抗肿瘤活性的结果

[0265] 如图7A和7B所示,将携带肿瘤的小鼠随机分为6组,并用媒介物、尼拉帕尼、贝伐单抗、尼拉帕尼+贝伐单抗、卡博替尼、尼拉帕尼+卡博替尼处理5周。每周两次测量肿瘤大小和体重。为了更好的观察,将尼拉帕尼+贝伐单抗的组合和尼拉帕尼+卡博替尼的组合提供给2个分开的移植植物。该模型对贝伐单抗和卡博替尼这两种单一疗法都非常敏感,因此,对于尼拉帕尼+贝伐单抗或尼拉帕尼+卡博替尼组合,均未观察到其他组合益处。

[0266] 实施例9-TNBC PDX模型MAXF MX1中尼拉帕尼+贝伐单抗的组合和尼拉帕尼+卡博替尼的组合的抗肿瘤活性的结果

[0267] 如图8A和8B所示,在TNBC模型MAXF MX1中,携带肿瘤的小鼠随机分为6组,并用媒介物、尼拉帕尼、贝伐单抗、尼拉帕尼+贝伐单抗、卡博替尼、尼拉帕尼+卡博替尼处理5周。每周两次测量肿瘤大小和体重。该模型对尼拉帕尼单一疗法非常敏感,因此对于尼拉帕尼+贝伐单抗或尼拉帕尼+卡博替尼都没有观察到进一步的组合益处。

[0268] 尽管已经在本文中示出和描述了本发明的各种实施例,但是对于本领域技术人员而言显而易见的是,这些实施例仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技

术人员会想到许多变体、改变和替换。应当理解,本文所述的本发明的实施方案的各种替代方案可以用于实施本发明。所附权利要求旨在限定本发明的范围,并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

尼拉帕尼+贝伐单抗：组合疗法相比于单一疗法

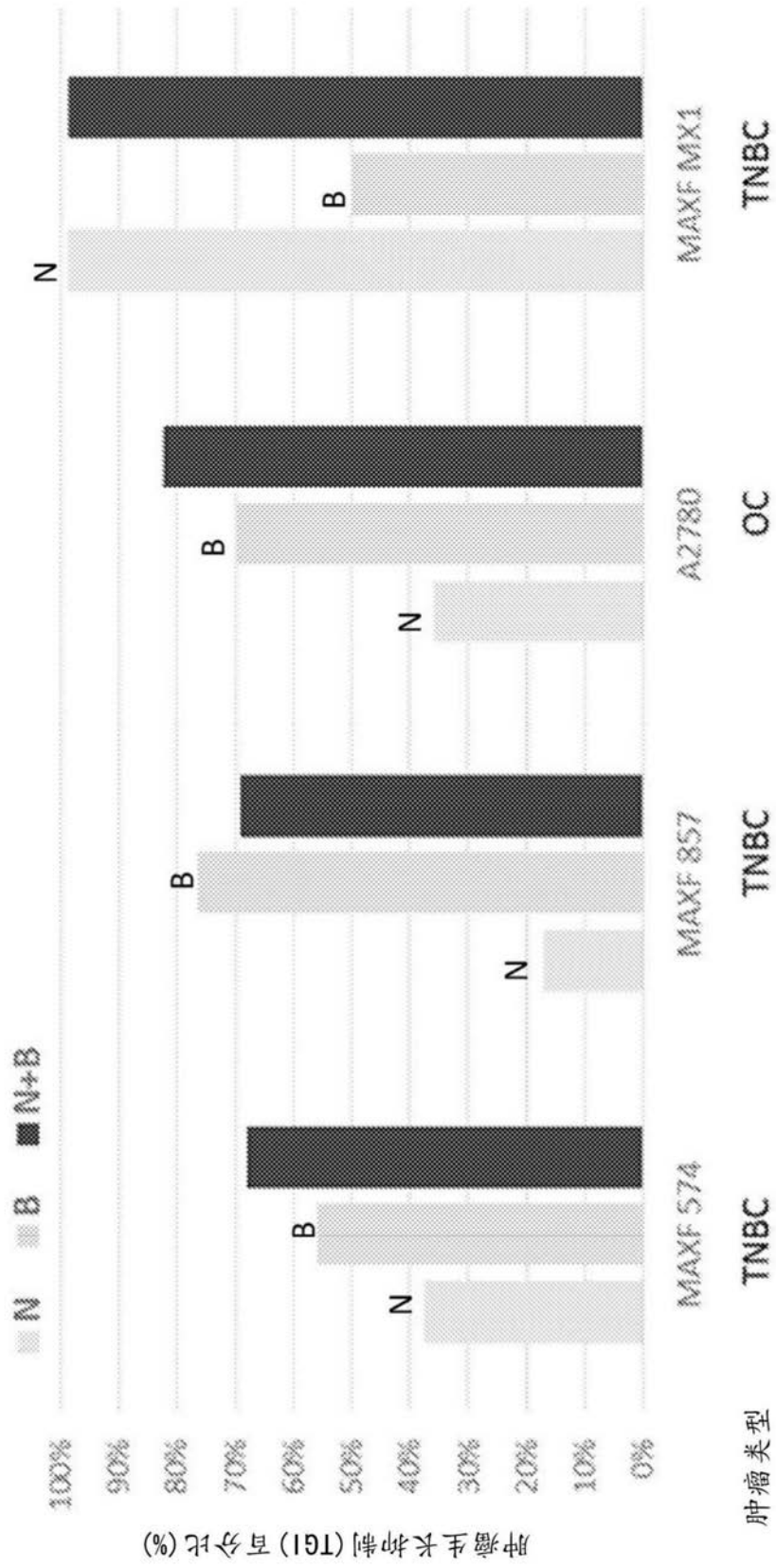


图1

尼拉帕尼+卡博替尼：组合疗法相比于单一疗法

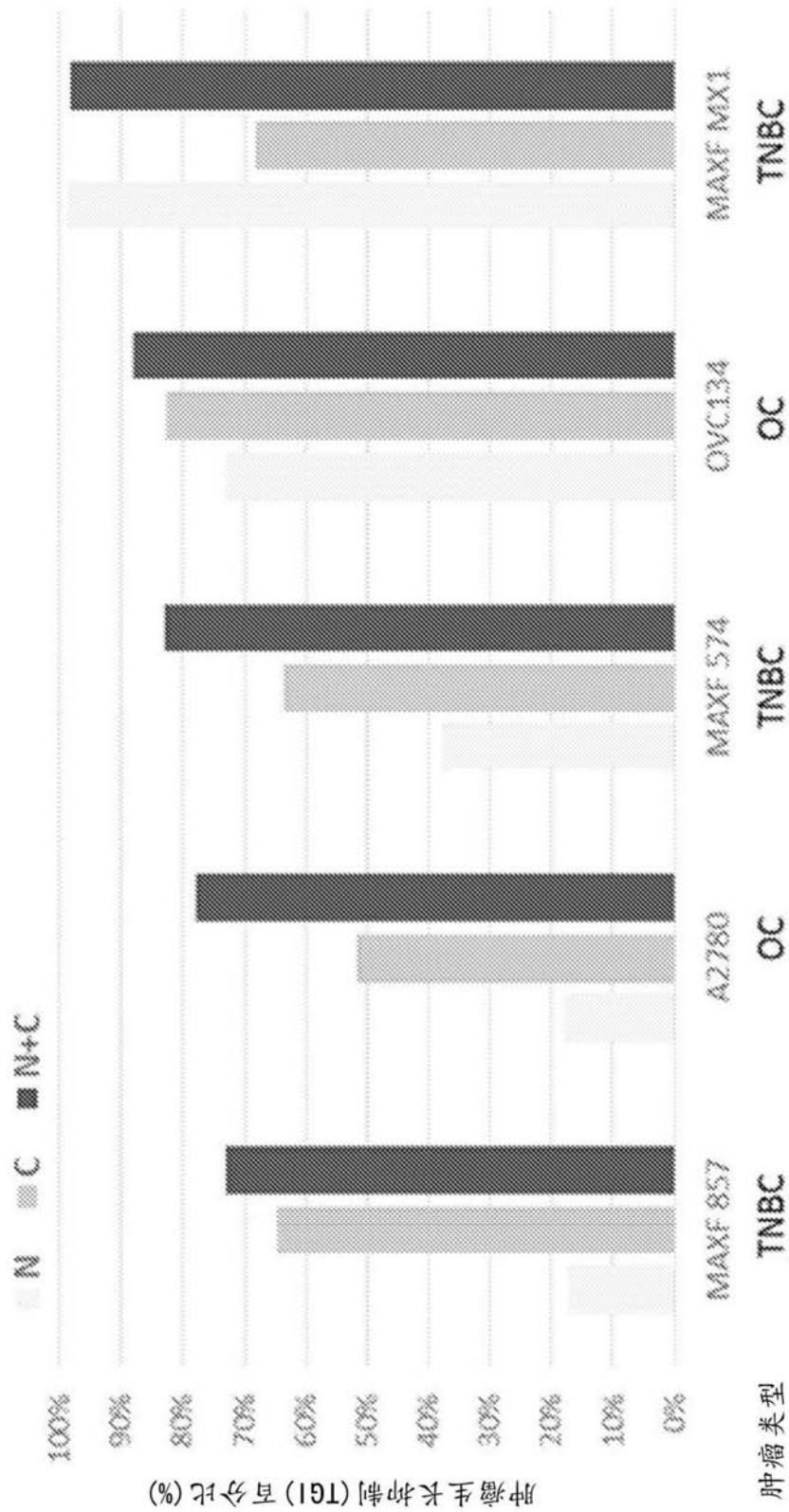


图2

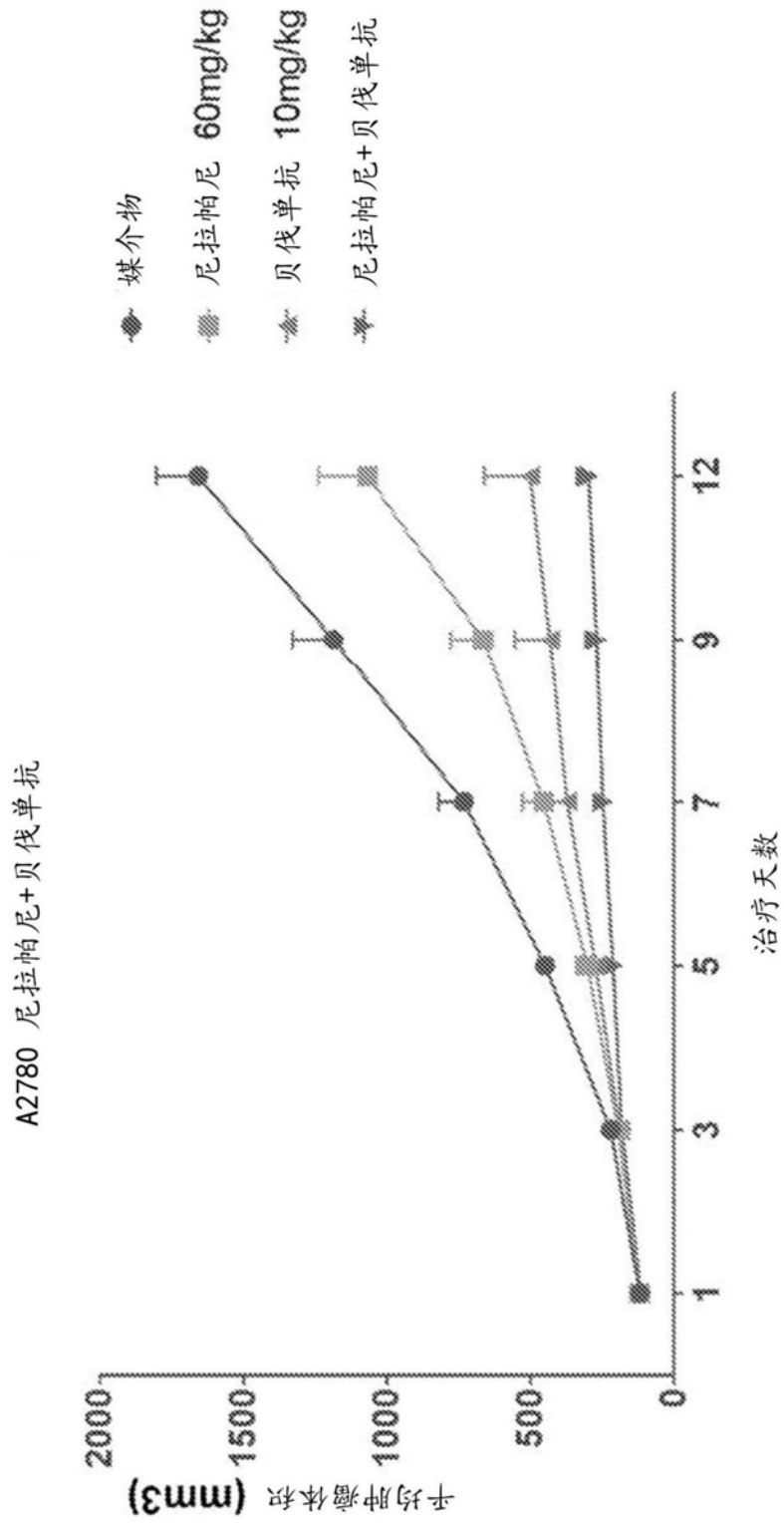


图3A

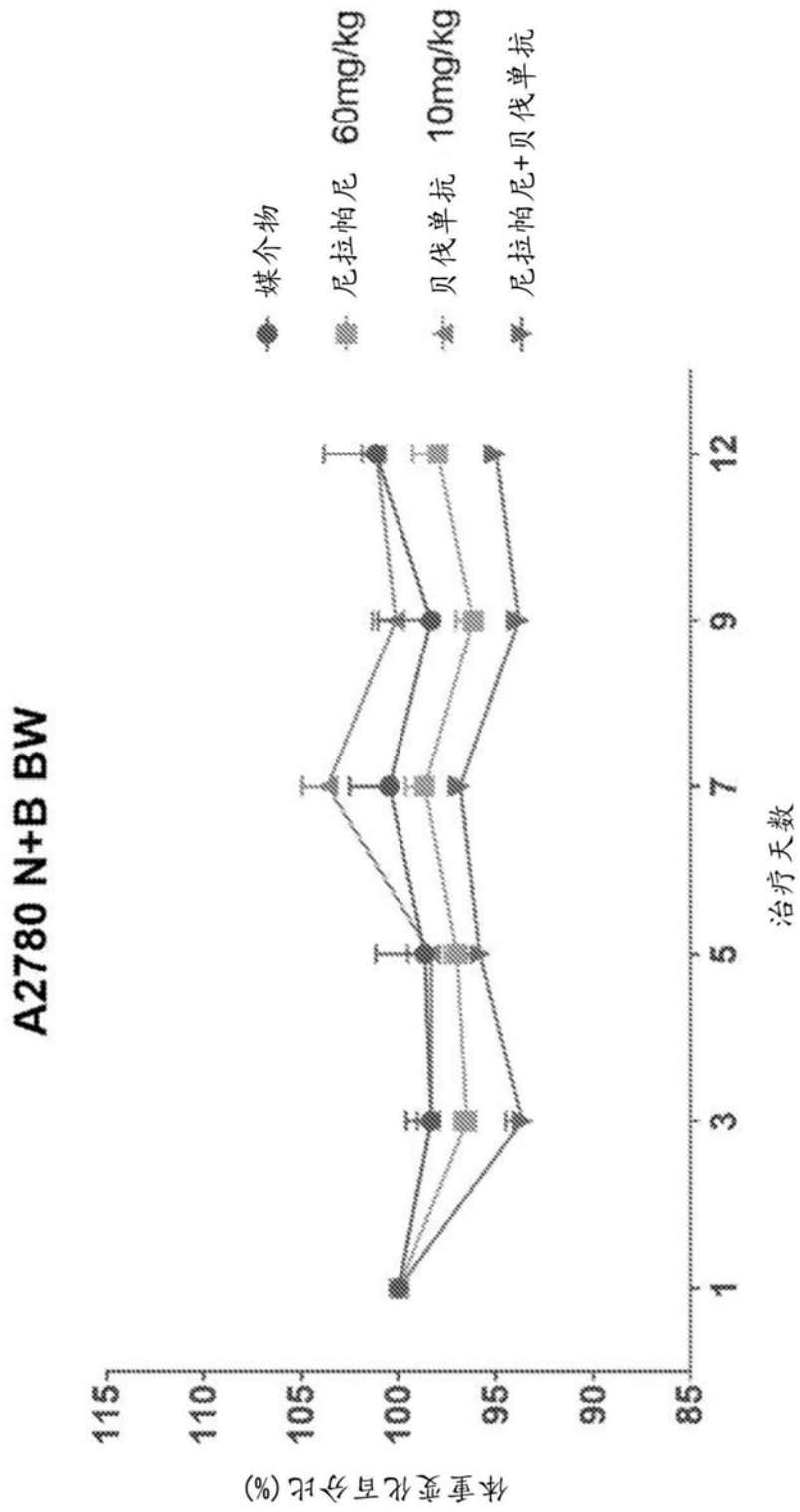


图3B

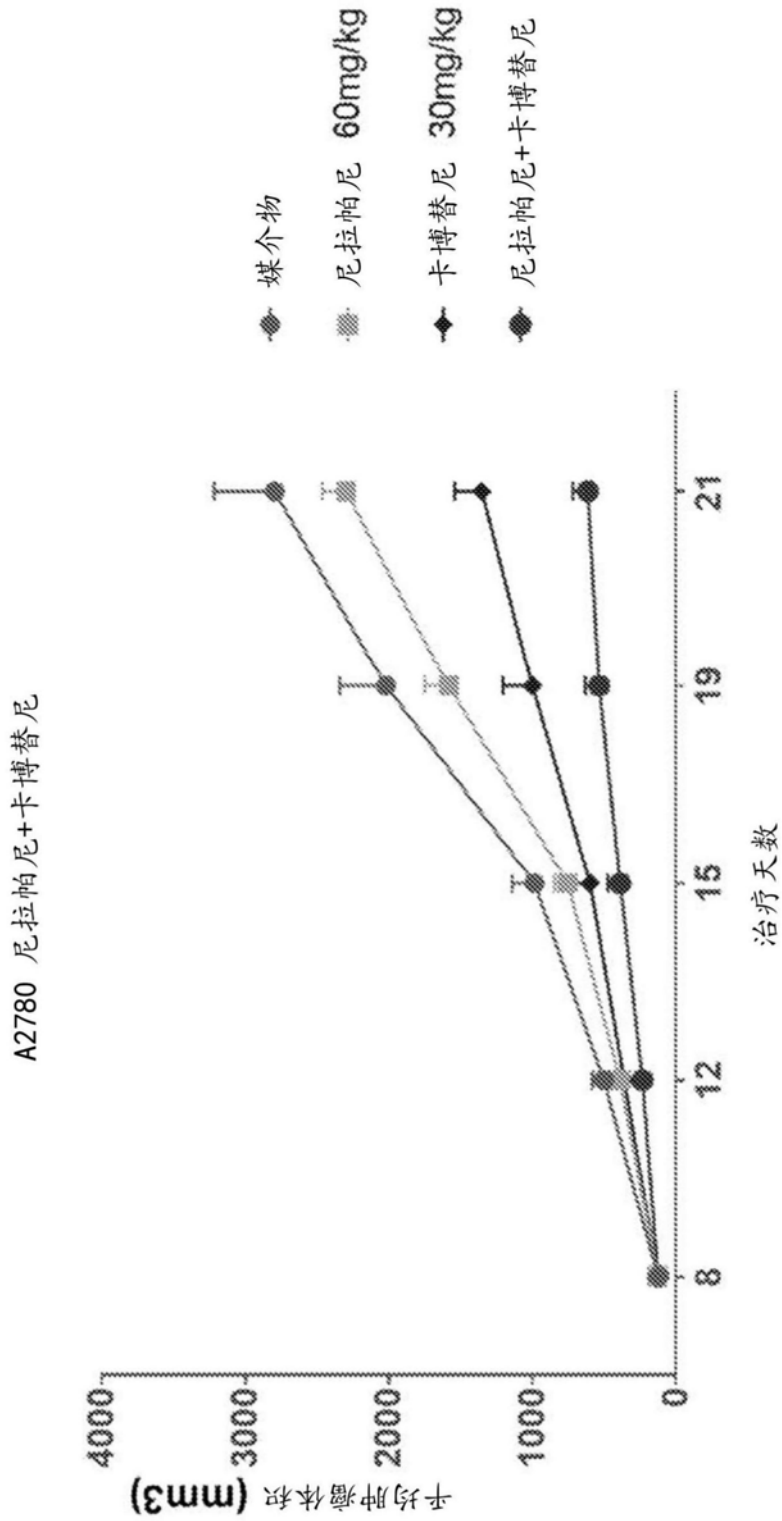


图4A

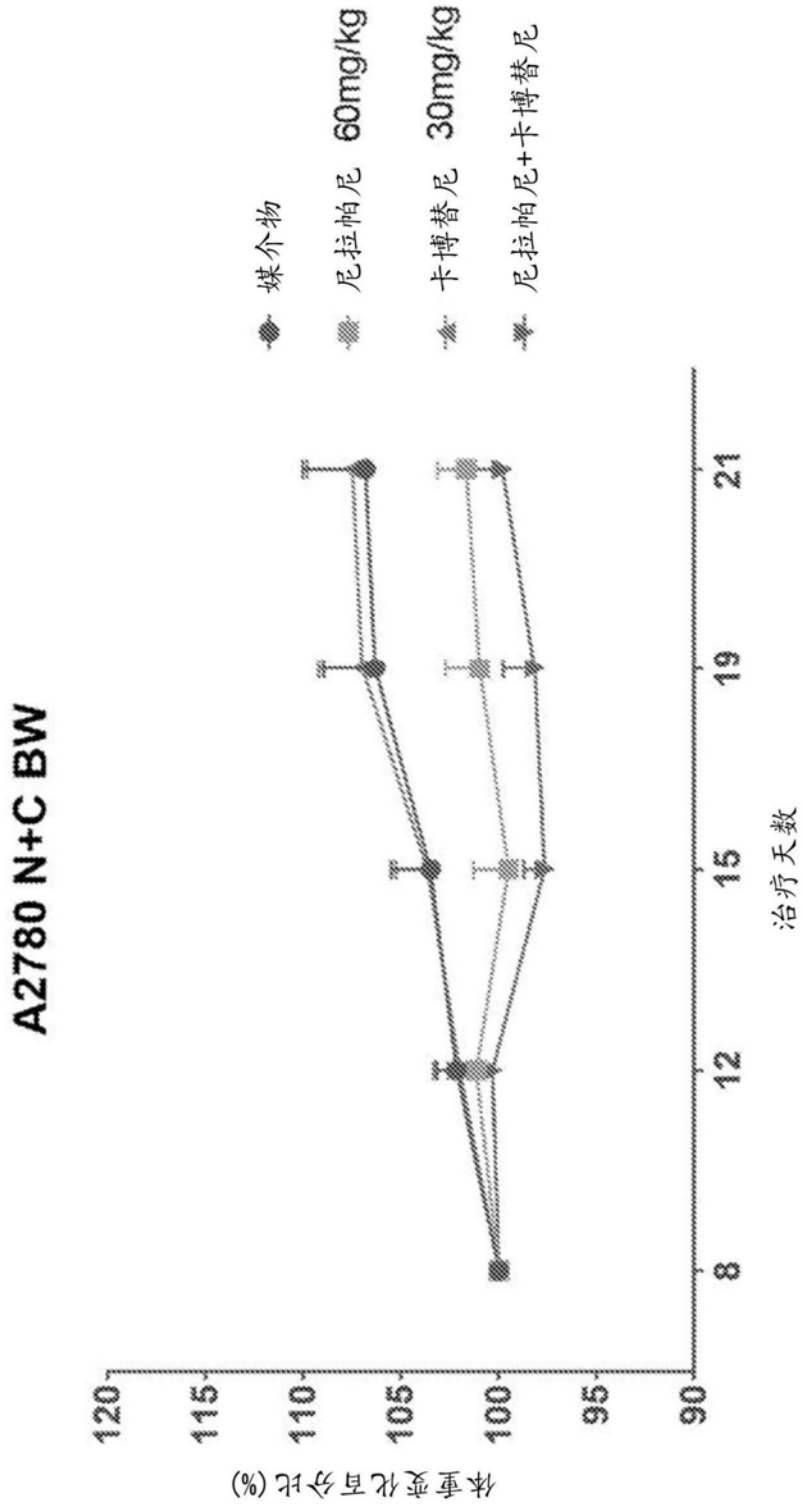


图4B

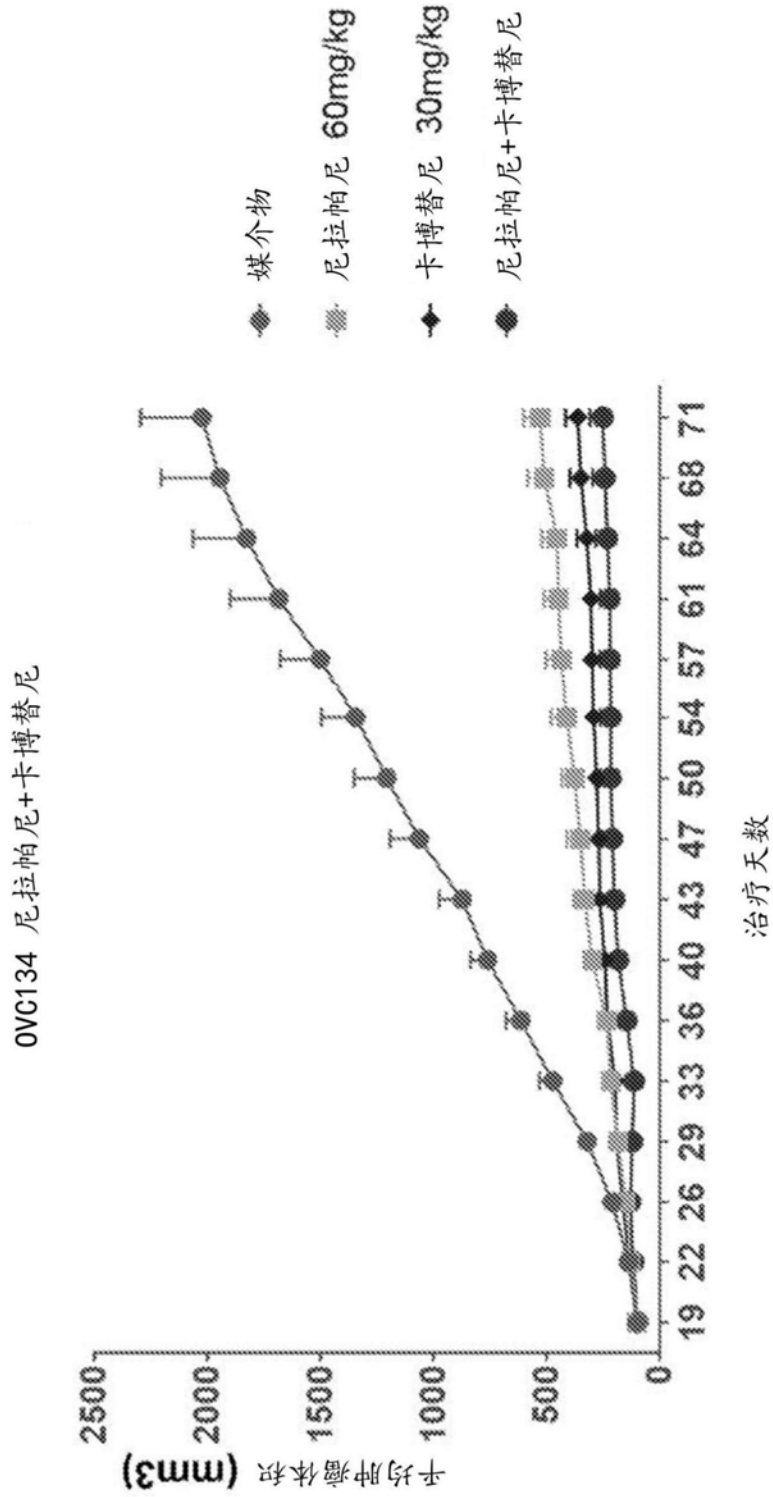


图5

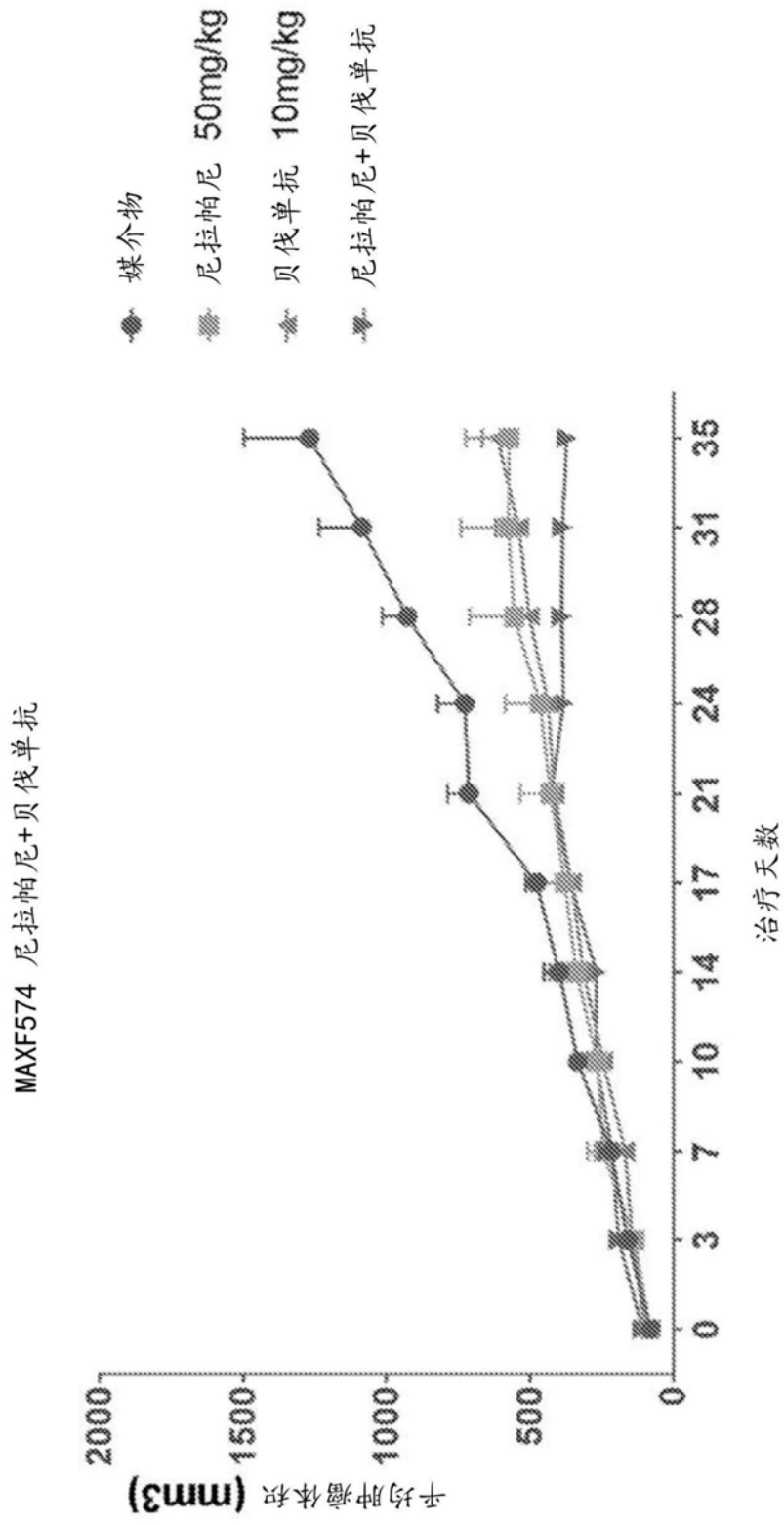


图6A

MAXF574 尼拉帕尼+卡博替尼

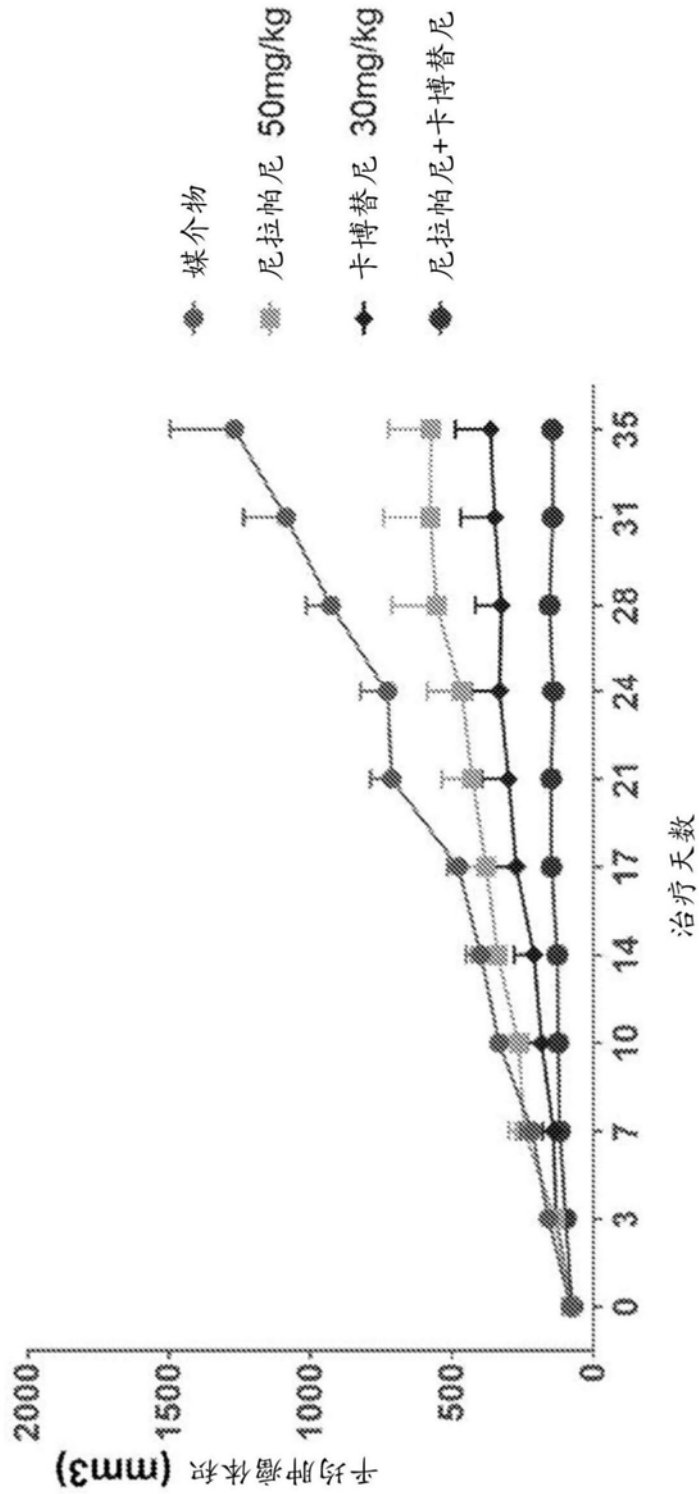


图6B

MAXF857 尼拉帕尼+贝伐单抗

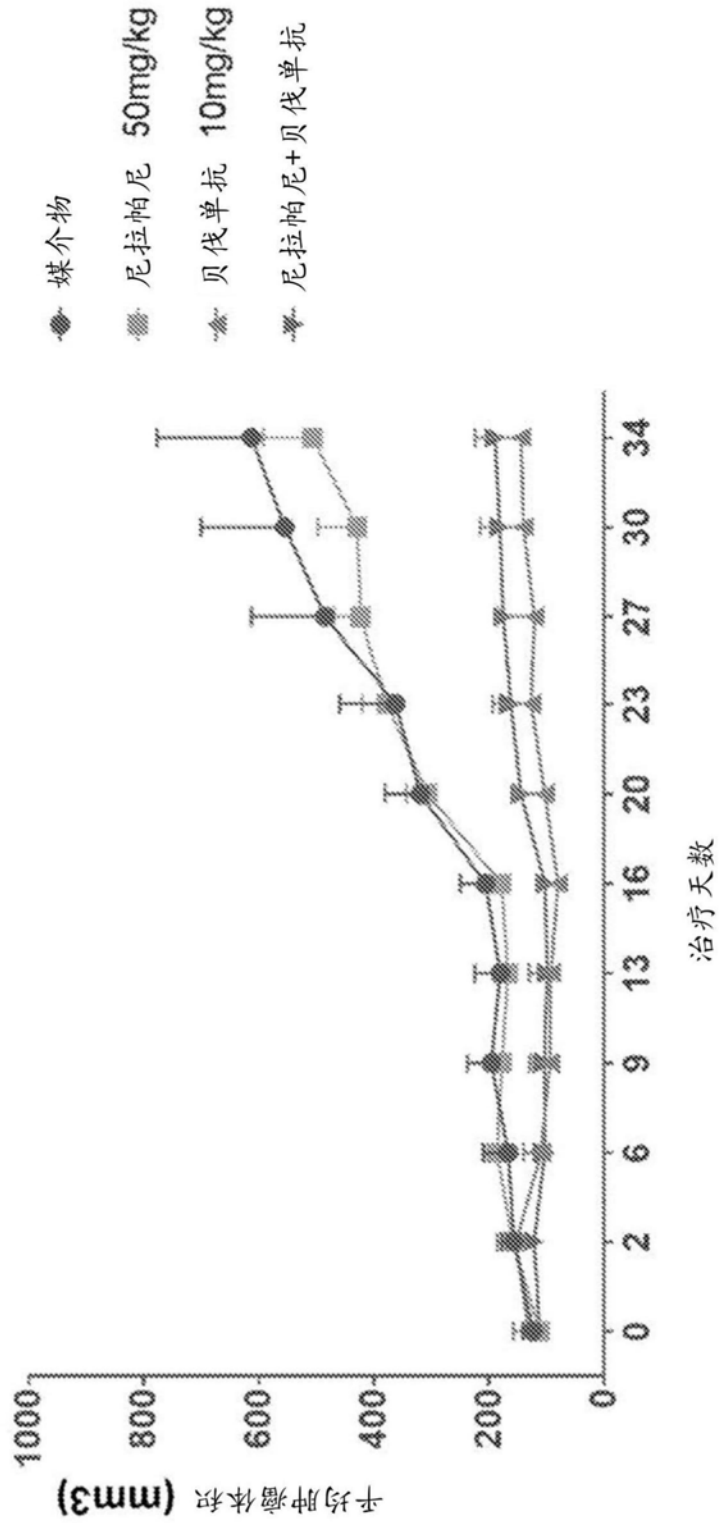


图7A

MAXF857 尼拉帕尼+卡博替尼

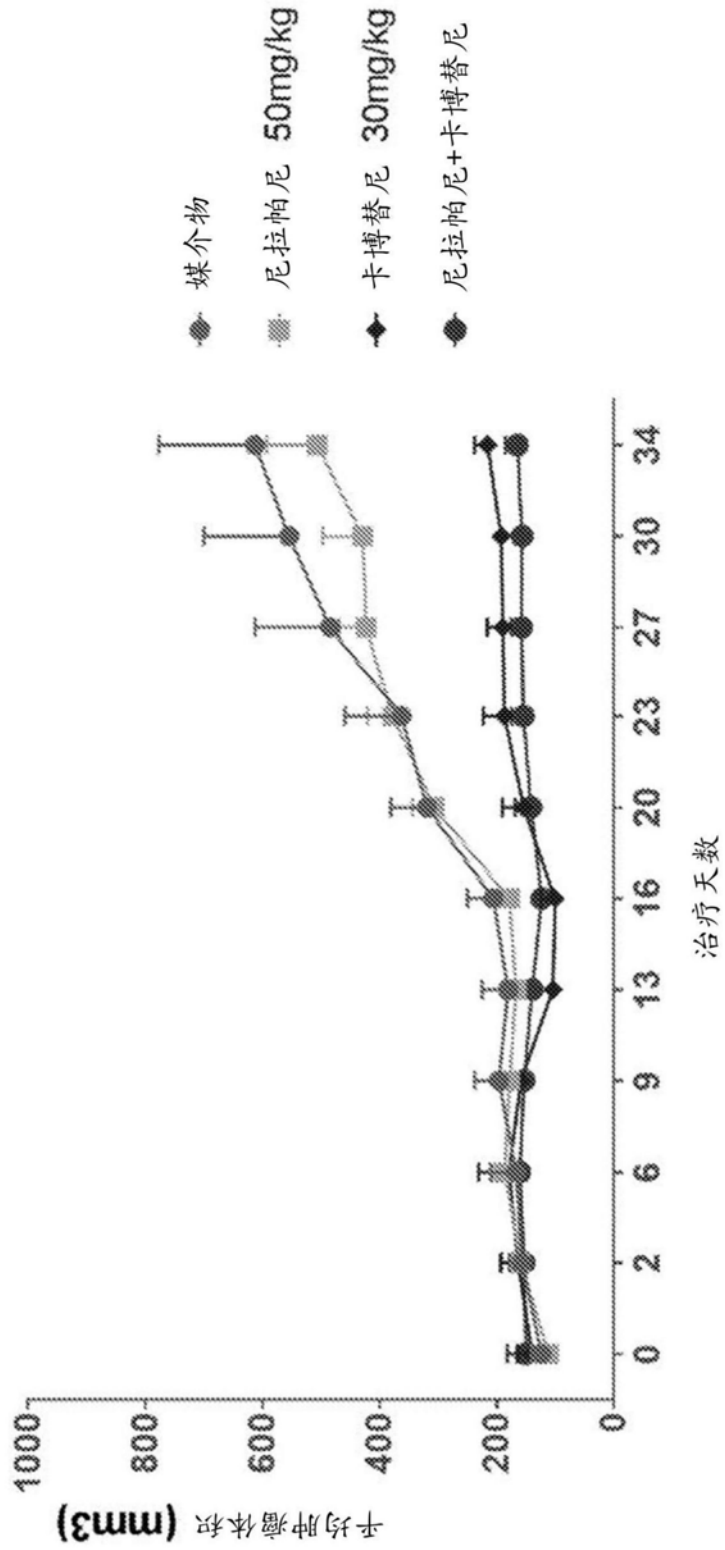


图7B

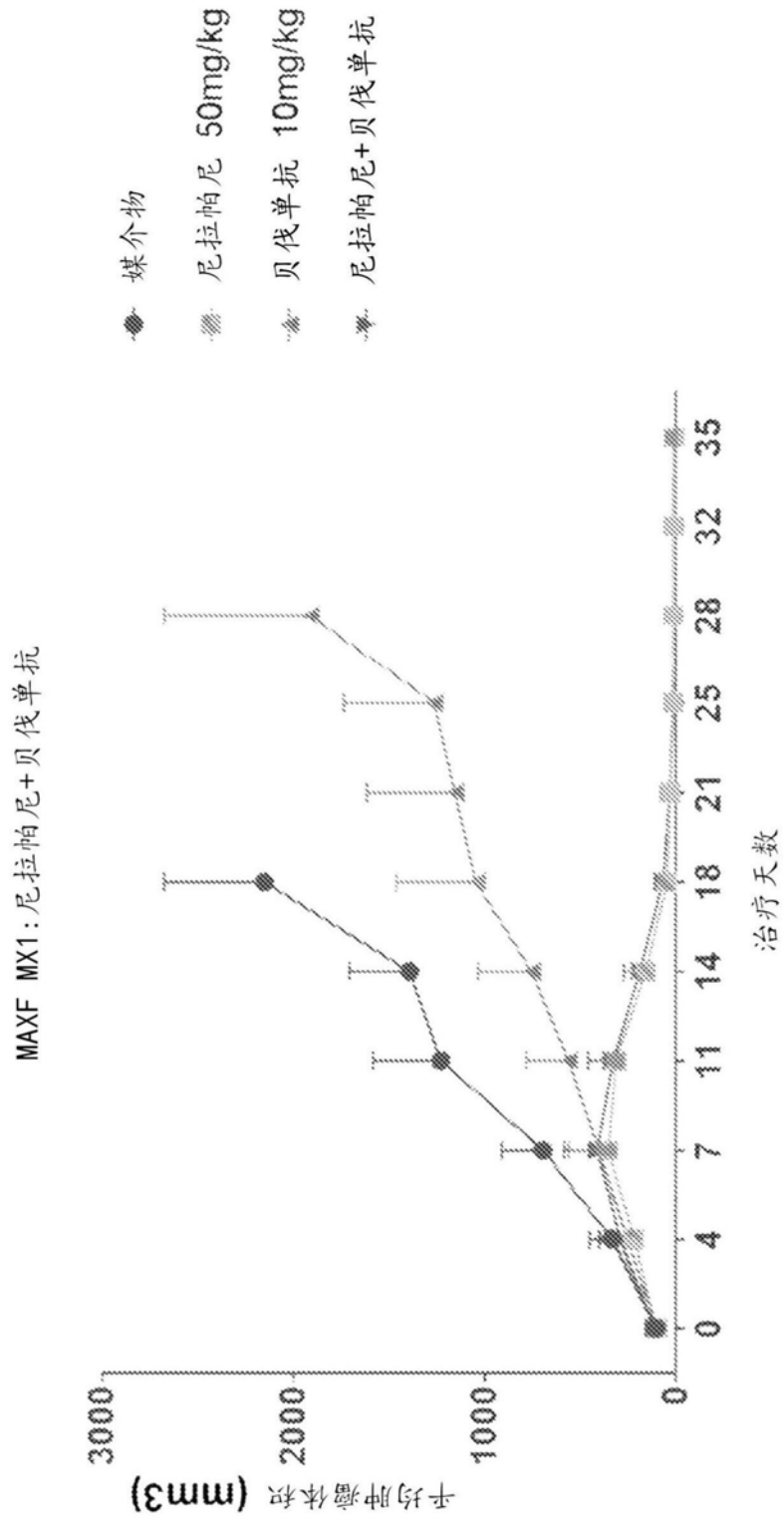


图8A

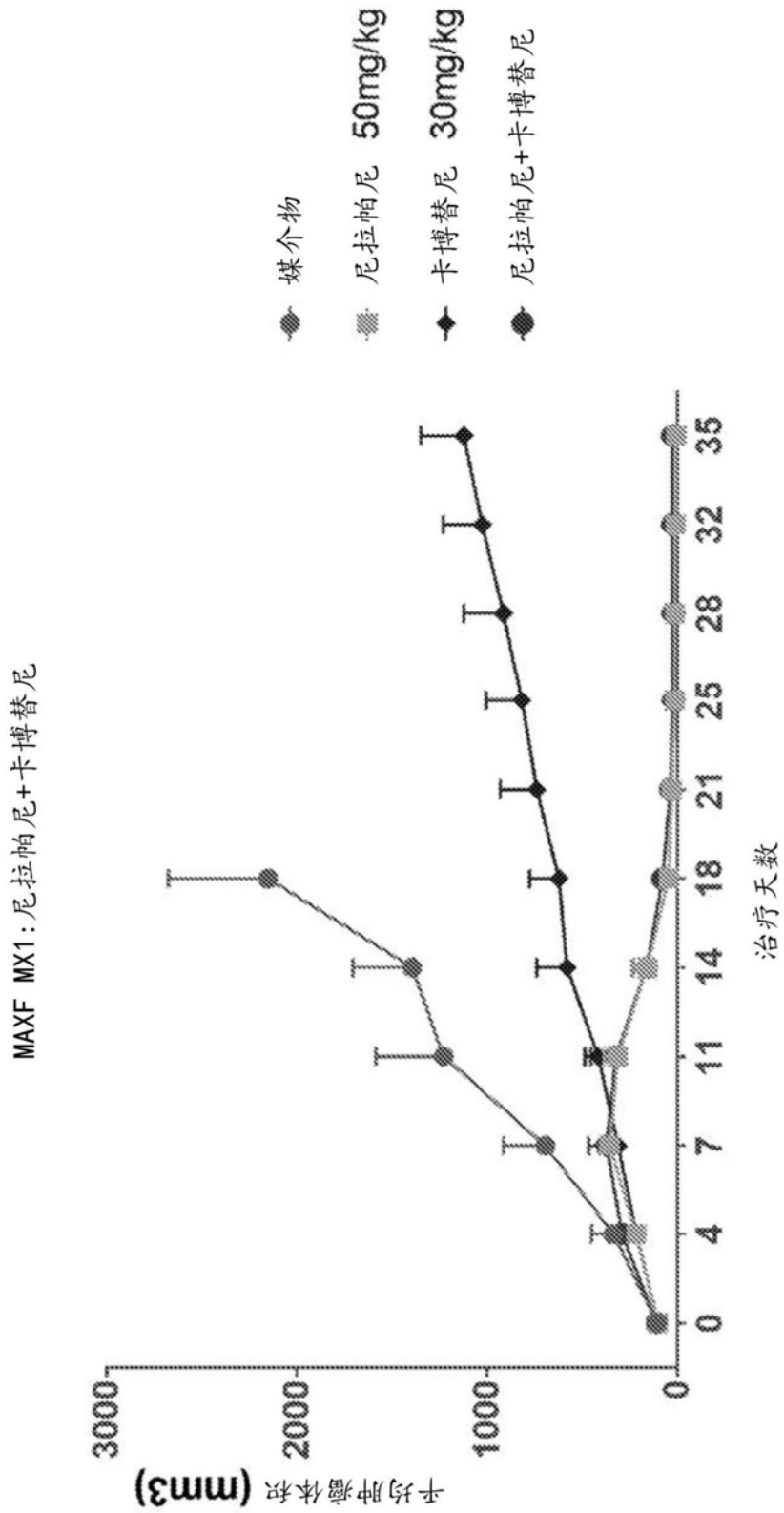


图8B