



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101816792 A

(43) 申请公布日 2010.09.01

(21) 申请号 201010166742.3

J·D·罗瑟梅尔 M·瓦特曼

(22) 申请日 2003.06.06

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30) 优先权数据

代理人 黄革生 贾士聪

60/387,025 2002.06.10 US

60/406,238 2002.08.27 US

60/406,239 2002.08.27 US

60/438,677 2003.01.08 US

60/438,676 2003.01.08 US

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

03813448.9 2003.06.06

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·A·霍奈克 J·A·米勒

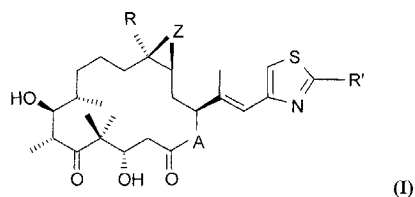
权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

包含埃坡霉素的组合及其药学用途

(57) 摘要

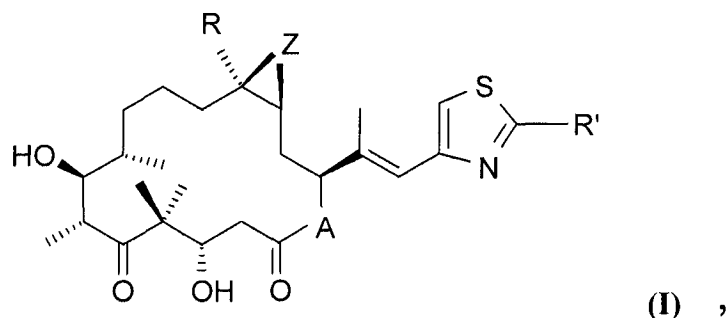
本发明涉及包含埃坡霉素的组合及其药学用途,具体而言,本发明涉及包含以下组分的药用组合:(a) 组蛋白脱酰酶抑制剂;和 (b) 式 (I) 的埃坡霉素衍生物:



以及任选地

至少一种可药用载体,用于同时、分别或相继使用,特别是用于治疗增殖性疾病,尤其是实体瘤疾病;涉及包含所述组合的药物组合物;涉及所述组合在制备治疗增殖性疾病的药物中的用途;涉及包含所述组合如组合制剂的用于同时、分别或相继使用的市售成套包装或产品;还涉及治疗温血动物、尤其是人的方法。

1. 包含以下组分的组合 : (a) 组蛋白脱酰酶抑制剂和 (b) 式 I 的埃坡霉素衍生物 :



其中 :A 代表 O 或 NR_N , 其中 R_N 为氢或低级烷基, R 为氢或低级烷基, R' 为甲基, 且 Z 为 O,

其中的活性成分 (a) 和 (b) 在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在, 以及任选地至少一种可药用载体 ; 用于同时、分别或相继使用。

2. 权利要求 1 的组合, 其中 A 为 O, R 为甲基, 且 Z 为 O。

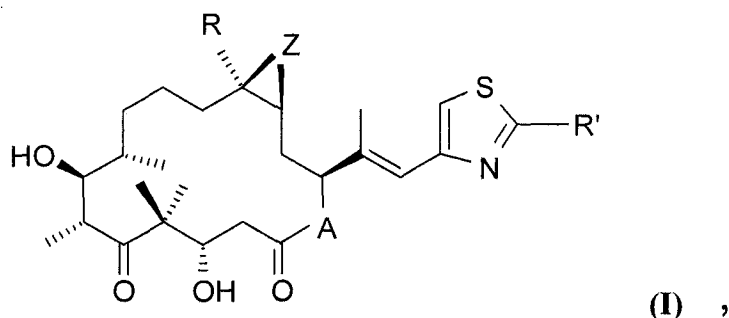
3. 权利要求 1 的组合, 其是组合制剂。

4. 治疗患有增殖性疾病的温血动物的方法, 该方法包括向所述动物施用权利要求 1 所述的组合, 施用量为抗增殖性疾病的联合治疗有效量, 并且其中各化合物也可以以它们的可药用盐形式存在。

5. 包含抗增殖性疾病联合治疗有效量的权利要求 1 的组合以及至少一种可药用载体的药物组合物。

6. 用于治疗增殖性疾病的权利要求 1 的组合。

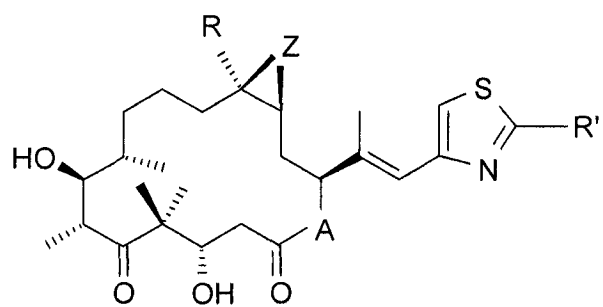
7. 一种市售成套包装, 其包含 : (a) 组蛋白脱酰酶抑制剂和 (b) 式 I 的埃坡霉素衍生物 :



其中 :A 代表 O 或 NR_N , 其中 R_N 为氢或低级烷基, R 为氢或低级烷基, R' 为甲基, 且 Z 为 O,

其中活性成分 (a) 和 (b) 在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在, 以及任选地至少一种可药用载体。

8. (a) 组蛋白脱酰酶抑制剂和 (b) 式 I 的埃坡霉素衍生物以及任选地至少一种可药用载体在制备治疗增殖性疾病的药物中的用途 :



(I) ,

其中 :A 代表 O 或 NR_N , 其中 R_N 为氢或低级烷基, R 为氢或低级烷基, R' 为甲基, 且 Z 为 0,

其中活性成分 (a) 和 (b) 在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在。

包含埃坡霉素的组合及其药学用途

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请号为 03813448.9,申请日为 2003 年 6 月 6 日,发明名称为“包含埃坡霉素的组合及其药学用途”。

发明领域

[0002] 本发明涉及包含以下组分的药用组合:(a)HER-1 或 HER-2 抗体或 (b) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂:芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;和 (c) 埃坡霉素(epothilone) 衍生物以及任选地至少一种可药用载体,用于同时、分别或相继使用,特别是用于治疗增殖性疾病,尤其是实体瘤疾病;涉及包含所述组合的药物组合物;涉及所述组合在制备治疗增殖性疾病的药物中的用途;涉及包含所述组合如组合制剂的用于同时、分别或相继使用的市售成套包装或产品;并涉及治疗温血动物、尤其是人的方法。

背景技术

[0003] 尽管在许多不同肿瘤类型的治疗中广泛使用**Taxol[®]**和**Taxotere[®]**,但紫杉烷类对患者存活的效果仅为中等,并且对绝大多数转移性实体瘤仍然无法治愈。紫杉烷治疗与许多严重的副作用有关,并且紫杉烷类的有效性被迅速产生抗药性机制所严重限制。鉴于这些限制以及用标准组合治疗通常所观察到的副作用,显然需要开发在包括抗肿瘤活性谱、对多种药物抗性肿瘤的功效、安全性和耐受性在内的综合性质方面具有改进的新型细胞毒性抗癌药。

[0004] Bollag 等, Cancer Research 55, 1995, 2325-33 首次描述了埃坡霉素的微管稳定作用。在 WO 99/43320 中描述了使用埃坡霉素、特别是埃坡霉素 A 或 B 治疗不同类型的肿瘤、尤其是其它化学疗法、特别是 TAXOL[™] 难以治疗的肿瘤的适宜的治疗方案。

发明内容

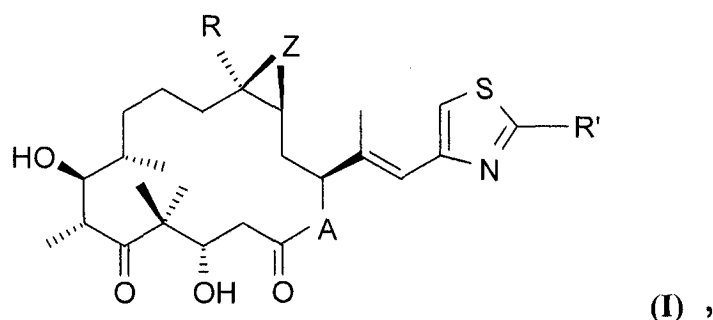
[0005] 现已令人惊奇地发现:此处所述的组合的抗增殖效果大于仅用任一种组合组分所能达到的效果,即大于仅用此处所述的组合组分 (a) 和 (c) 中的任何一种进行单一药物治疗的效果。

[0006] 已令人惊奇地发现:此处所述的组合的抗肿瘤效果、特别是在治疗用其它已知抗肿瘤剂进行的化学疗法难以治疗的增殖性疾病、尤其是实体瘤疾病中的抗肿瘤效果大于仅用任一种组合组分所能达到的效果,即大于仅用此处所述的组合组分 (b) 和 (c) 中的任何一种进行单一药物治疗的效果。

[0007] 因此,本发明涉及一种组合,如组合制剂或药物组合物,其包含:(a)HER-1 或 HER-2 抗体或 (b) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂:芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂,

和 (c) 式 I 的埃坡霉素衍生物：

[0008]



[0009] 其中：A 代表 O 或 NR_N ，其中 R_N 为氢或低级烷基，R 为氢或低级烷基，R' 为甲基、甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、氨甲基或甲硫基，且 Z 为 O 或键，其中的活性成分 (a) 和 (b) 在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在，以及任选地至少一种可药用载体；用于同时、分别或相继使用。

[0010] 此外，本发明涉及治疗患有增殖性疾病的温血动物的方法，该方法包括向动物施用包含以下组分的组合：(a) HER-1 或 HER-2 抗体或 (b) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂：芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂，和 (c) 式 I 的埃坡霉素衍生物，其中 A 代表 O 或 NR_N ，其中 R_N 为氢或低级烷基，R 为氢或低级烷基，R' 为甲基、甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、氨甲基或甲硫基，且 Z 为 O 或键，包含的量为抗增殖性疾病的联合治疗有效量，并且其中的各化合物也可以以它们的可药用盐形式存在。

[0011] 除非另外说明，否则在本公开内容中，称为“低级的”有机基团和化合物含有不超过 7 个、优选不超过 4 个的碳原子。

[0012] 已知其中 A 代表 O、R 为氢且 Z 为 O 的式 I 化合物为埃坡霉素 A；已知其中 A 代表 O、R 为甲基且 Z 为 O 的式 I 化合物为埃坡霉素 B；已知其中 A 代表 O、R 为氢且 Z 为键的式 I 化合物为埃坡霉素 C；已知其中 A 代表 O、R 为甲基且 Z 为键的式 I 化合物为埃坡霉素 D。如果未另外指出，用作此处所公开的组合组分 (a)、(b) 和 (c) 的化合物可以分别如引用文献中所描述的那样进行制备和施用。

[0013] 具体而言，其中 A 代表 O 或 NR_N ，其中 R_N 为氢或低级烷基、R 为氢或低级烷基且 Z 为 O 或键的式 I 的埃坡霉素衍生物以及制备这些埃坡霉素衍生物的方法一般地和详细地公开于专利和专利申请 WO 93/10121、US6, 194, 181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461 和 WO 00/31247 中，在每种情况下，特别是公开于化合物权利要求以及工作实施例的终产物中，在此将这些出版物的终产物、药物制备和权利要求的主题内容引入本申请作为参考。还包括其中所公开的相应的立体异构体以及相应的结晶变体，例如溶剂合物和多晶型物。

[0014] 在 WO 99/02514 的方案 21 (31、32 页) 和实施例 3 (48-50 页) 中公开了埃坡霉素 B 向相应内酰胺的转化。将与埃坡霉素 B 不同的式 I 化合物转化为相应的内酰胺可类似地完成。可通过本领域公知的方法如还原性烷基化反应由其中 R_N 为氢的埃坡霉素衍生物开始制备其中 R_N 为低级烷基的相应的式 I 的埃坡霉素衍生物。

[0015] 具体而言,其中 A 代表 O 或 NR_N ,其中 R_N 为氢或低级烷基、R 为氢或低级烷基、R' 为甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、氨甲基或甲硫基且 Z 为 O 或键的式 I 的埃坡霉素衍生物以及制备和施用这些埃坡霉素衍生物的方法一般地和详细地公开于专利申请 WO 99/67252 中,在此将其引入作为参考。还包括其中所公开的相应的立体异构体以及相应的结晶变体,例如溶剂合物或多晶型物。

[0016] 可以如 WO 01/72721 的实施例 13 至 16 所述由其中 A 代表 O、R 和 R' 均为甲基且 Z 为 O 的式 I 化合物开始制备其中 A 代表 O、R 为甲基、R' 为氨甲基且 Z 为 O 的式 I 化合物。

[0017] 此处所用的术语“组合制剂”尤其定义了“成套药盒 (kit of parts)”,其含义是:以上所定义的组合组分 (a)、(b) 和 (c) 可以被独立地施用或者通过使用含不同量组合组分 (a)、(b) 和 (c) 的不同的固定组合施用,即同时或在不同的时间点施用。那么,药盒中的各组分可以例如被同时或按时间顺序交错施用,即在不同的时间点并且以相同或不同的时间间隔施用成套药盒中的任何组分。非常优选地,选择时间间隔使得组合使用各组分对所治疗的疾病的效果大于仅使用组合组分 (a)、(b) 和 (c) 中的任一种所获得的效果,或者使得组合组分 (c) 的效果由于存在组合组分 (a) 而被增强。组合制剂中待施用的组合组分 (a) 或 (b) 与组合组分 (c) 的总量的比例可以改变例如以便符合待治疗的患者亚群 (sub-population) 的需要或由于患者的年龄、性别、体重等原因导致的单个患者的不同需要。优选地,存在至少一种有益作用,例如组合组分 (a) 和 (b) 的效果相互增强,特别是协同作用,例如超过相加的作用、额外的有利作用、更少的副作用、增强作用,即非有效量的组合组分 (a)、(b) 和 (c) 中的一种或两种的组合治疗效果,并且非常优选地,组合组分 (a)、(b) 和 (c) 的强协同作用。

[0018] 此处所用的术语“实体瘤疾病”包括但不限于神经胶质瘤、甲状腺癌、乳腺癌,尤其是 HER2/neu 过量表达阳性的乳腺肿瘤、卵巢癌、结肠癌以及通常地胃肠道癌、宫颈癌、肺癌,特别是小细胞肺癌和非小细胞肺癌、头颈癌、膀胱癌、前列腺癌、肝脏肿瘤或卡波西肉瘤。根据肿瘤类型和所用的具体组合,可以使得肿瘤体积减小。此处所公开的组合也适于预防肿瘤的转移性扩散和微转移的生长或发展。

[0019] 术语“增殖性疾病”包括实体瘤疾病、液体瘤,例如白血病和银屑病。

[0020] 术语“实体瘤疾病”尤其意指乳腺癌、结肠癌以及通常地包括胃癌在内的胃肠道癌、肝脏肿瘤;肺癌,特别是小细胞肺癌和非小细胞肺癌、肾癌、间皮瘤、神经胶质瘤、皮肤的鳞状细胞癌、头颈癌、泌尿生殖系统癌,例如宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、前列腺癌或膀胱癌;霍奇金病、类癌综合征或卡波西肉瘤。在本发明的一项优选实施方案中,待治疗的实体瘤疾病选自乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肾癌、肺癌,尤其是非小细胞癌,和神经胶质瘤。根据肿瘤类型和所用的具体组合,可以使得肿瘤体积减小。此处所公开的组合也适于预防肿瘤的转移性扩散和微转移的生长或发展。

[0021] 术语“微管活性剂”涉及选自以下的微管稳定剂和微管去稳定剂 (microtubule destabilizing agent):长春花属生物碱,例如长春花碱,尤其是硫酸长春花碱、长春新碱,尤其是硫酸长春新碱,和长春烯碱以及 discodermolide。硫酸长春花碱可以例如以其市售形式、例如以商标名 VINBLASTIN R.P.TM 的形式施用。硫酸长春新碱可以例如以其市售形式、例如以商标名 FARMISTINTM 的形式施用。Discodermolide 可以如 HarborBranch Oceanographic Institute 的美国专利 No. 4, 939, 168 和 5, 618, 487 中所公开的那样或者通

过如例如 GB 2280677、WO 98/24429 和美国专利 No. 5,789,605 和 6,031,133 中所述的化学合成方法获得,在此将这些专利引入作为参考。

[0022] 术语“蛋白激酶 C 抑制剂”特别意指星孢素衍生物,并且优选意指 US 5,093,330 中所公开的那些。这些化合物可以例如以 WO 99/48896 中所公开的形式施用。

[0023] 此处所用的术语“抗血管生成化合物”涉及沙立度胺 (THALOMID™) 和 SU5416。

[0024] 此处所用的术语“抗雌激素药”涉及可在雌激素受体水平拮抗雌激素作用的化合物。该术语包括但不限于他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬可以例如以其市售形式、例如以商标名 NOLVADEX™ 的形式施用。盐酸雷洛昔芬可以例如以其市售形式、例如以商标名 EVISTA™ 的形式施用。氟维司群可以如 US 4,659,516 中所公开的那样进行配制或者其可以例如以其市售形式、例如以商标名 FASLODEX™ 的形式施用。

[0025] 此处所用术语“HER-1 或 HER-2 抗体”意指与 HER-1 和 HER-2 受体、特别是 HER-2 受体结合的单克隆抗体。优选的是一般地和详细地公开于 US 5,677,171 中、特别是公开于工作实施例中的抗体,在此将该出版物引入本申请作为参考。还包括其中公开的相应的立体异构体以及相应的结晶变体,例如溶剂合物和多晶型物。更优选曲妥单抗。后一化合物还以商标名 Herceptin™ 有市售。

[0026] 此处所用的术语“拓扑异构体 I 抑制剂”包括但不限于拓扑替康、伊立替康、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物 PNU-166148 (WO 99/17804 中的化合物 A1)。伊立替康可以例如以其市售形式、例如以商标名 CAMPTOSAR™ 的形式施用。拓扑替康可以例如以其市售形式、例如以商标名 Hycamtin™ 的形式施用。

[0027] 此处所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于蒽环类的阿霉素 (包括脂质体制剂,例如 CAELYX™)、表阿霉素、伊达比星和奈莫柔比星,蒽醌类的米托蒽醌和洛索蒽醌,以及鬼臼毒素类的依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷可以例如以其市售形式、例如以商标名 ETOPOPHOS™ 的形式施用。替尼泊苷可以例如以其市售形式、例如以商标名 VM26-BRISTOL™ 的形式施用。阿霉素可以例如以其市售形式、例如以商标名 ADRIBLASTIN™ 的形式施用。表阿霉素可以例如以其市售形式、例如以商标名 FARMORUBICIN™ 的形式施用。伊达比星可以例如以其市售形式、例如以商标名 ZAVEDOS™ 的形式施用。米托蒽醌可以例如以其市售形式、例如以商标名 NOVANTRON™ 的形式施用。

[0028] 此处所用的术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素产生、即抑制底物雄甾烯二酮和睾酮分别向雌酮和雌二醇转化的化合物。该术语包括但不限于甾类,尤其是依西美坦和福美司坦,以及特别是非甾类,尤其是氨鲁米特、伏罗唑、法曲唑、阿那曲唑和非常特别地,来曲唑。依西美坦可以例如以其市售形式、例如以商标名 AROMASIN™ 的形式施用。福美司坦可以例如以其市售形式、例如以商标名 LENTARON™ 的形式施用。法曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标名 AFEMA™ 的形式施用。阿那曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标名 ARIMIDEX™ 的形式施用。来曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标名 FEMARA™ 或 FEMAR™ 的形式施用。氨鲁米特可以例如以其市售形式、例如以商标名 ORIMETEN™ 的形式施用。

[0029] 此处所用术语“促性腺激素释放素激动剂”包括但不限于阿巴瑞克、性瑞林和醋酸性瑞林。性瑞林在 US 4,100,274 中公开并且可以例如以其市售形式、例如以商标名 ZOLADEX™ 的形式施用。阿巴瑞克可以例如如 US 5,843,901 中所公开的那样进行配制。

[0030] 此处所用的术语“抗雄激素药”包括但不限于比卡鲁胺 (CASODEX™),其可以例如如

US 4,636,505 中所公开的那样进行配制。

[0031] 此处所用的术语“组蛋白脱酰酶抑制剂”包括但不限于 MS-275、SAHA、FK228 (以前称为 FR901228)、曲古抑菌素 A 和 WO 02/22577 中所公开的化合物,特别是 NVP-LAQ824 或其乳酸盐。

[0032] 此处所用的术语“S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂”包括但不限于 US5,461,076 中所公开的化合物。

[0033] 通过代码号、通用名或商标名确定的活性成分的结构可以得自现行版本的标准汇编“The Merck Index”或得自数据库,例如 PatentsInternational (例如 IMS World Publications)。在此将其相应内容引入作为参考。本领域任何技术人员完全能够确定所述活性成分并且根据这些参考文献,也能够制备和用标准试验模型在体外和体内试验其药理学适应症和性质。

[0034] 应当理解:对组合组分(a)、(b)和(c)的提及也意在包括可药用的盐。如果这些组合组分(a)和(b)具有例如至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要,也可以形成具有额外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的组合组分(a)和(b)也可以与碱成盐。组合组分(a)或(b)或其可药用盐也可以以水合物形式使用或者包含结晶所用的其它溶剂。

[0035] 用作此处所公开的组合组分(a)和(b)的化合物可以分别如引用文献中所述的那样进行制备和施用。式 I 的埃坡霉素衍生物、尤其是埃坡霉素 B 可以作为 WO 99/39694 中所公开的药物组合物的组分被施用。

[0036] 包含为芳香酶抑制剂的抗肿瘤剂的本发明的组合特别可用于治疗激素受体阳性的乳腺肿瘤。

[0037] 优选的组合特别是其中包含 HER-1 或 HER-2 抗体和埃坡霉素衍生物的那些组合。

[0038] 其它优选的组合特别是其中抗肿瘤剂为芳香酶抑制剂或抗雌激素药的那些组合。

[0039] 其它优选的组合特别是其中抗肿瘤剂为拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂的那些组合。

[0040] 优选的组合特别是其中抗肿瘤剂为拓扑异构酶 I 抑制剂,例如伊立替康、拓扑异构酶 II 抑制剂,例如依托泊苷或微管活性剂,例如 discodermolide、芳香酶抑制剂,例如来曲唑的那些组合。

[0041] 甚至更优选的组合是其中 HER-1 或 HER-2 抗体为曲妥单抗的组合。

[0042] 另一种甚至更优选的组合是其中抗肿瘤剂为拓扑异构酶 I 抑制剂的组合。

[0043] 另一种甚至更优选的组合是其中抗肿瘤剂为拓扑异构酶 II 抑制剂的组合。

[0044] 再一种甚至更优选的组合是其中抗肿瘤剂为芳香酶抑制剂的组合。

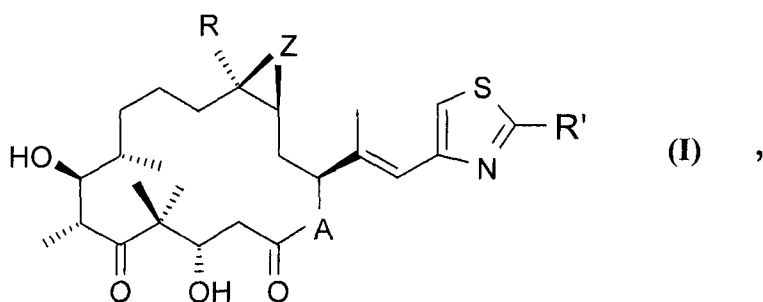
[0045] 还有一种甚至更优选的组合是其中抗肿瘤剂为微管活性剂的组合。

[0046] 一项优选的实施方案提供了包含以下组分的组合:

[0047] (a) HER-1 或 HER-2 抗体和

[0048] (b) 式 I 的埃坡霉素衍生物:

[0049]



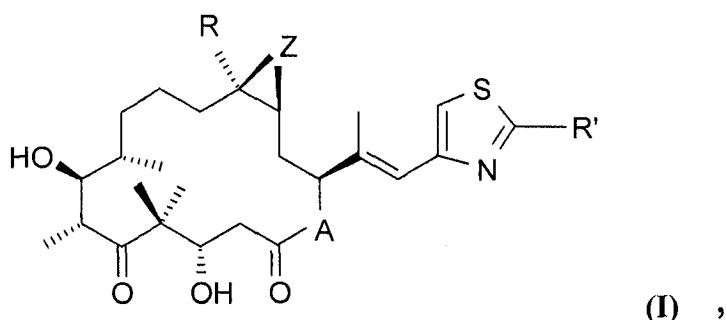
[0050] 其中 :A 代表 O 或 NR_N , 其中 R_N 为氢或低级烷基, R 为氢或低级烷基,

[0051] R' 为甲基且 Z 为 O 或键,

[0052] 其中的活性成分 (a) 和 (b) 在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在, 以及任选地至少一种可药用载体; 用于同时、分别或相继使用。

[0053] 另一项优选的实施方案提供了包含以下组分的组合: (a) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂: 拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂和 (b) 式 I 的埃坡霉素衍生物:

[0054]



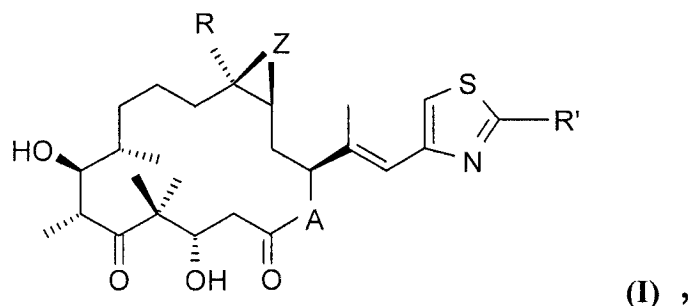
[0055] 其中 :A 代表 O 或 NR_N , 其中 R_N 为氢或低级烷基, R 为氢或低级烷基,

[0056] R' 为甲基、甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、氨甲基或甲硫基, 且 Z 为 O 或键,

[0057] 其中的活性成分 (a) 和 (b) 在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在, 以及任选地至少一种可药用载体; 用于同时、分别或相继使用。

[0058] 另一项优选的实施方案提供了包含以下组分的组合: (a) 至少一种选自芳香酶抑制剂和抗雌激素药的抗肿瘤剂和 (b) 式 I 的埃坡霉素衍生物:

[0059]



[0060] 其中 :A 代表 O 或 NR_N , 其中 R_N 为氢或低级烷基, R 为氢或低级烷基, R' 为甲基、甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、氨甲基或甲硫基, 且 Z 为 O 或键,

[0061] 其中的活性成分 (a) 和 (b) 在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在, 以

及任选地至少一种可药用载体；用于同时、分别或相继使用。

[0062] 另一项优选的实施方案提供了包含以下组分的组合：(a) HER-1 或 HER-2 抗体或 (b) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂：芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂；和 (c) 式 I 的埃坡霉素衍生物，其中 A 代表 NR_N ，其中 R_N 为氢或低级烷基，或者更优选地，为 0，R 为氢或低级烷基，最优选为甲基，R' 为甲基或甲硫基，且 Z 为键，或者优选地，为 0，其中的活性成分在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在，以及任选地至少一种可药用载体；用于同时、分别或相继使用。

[0063] 另一项甚至更优选的实施方案提供了包含以下组分的组合：(a) HER-1 或 HER-2 抗体或 (b) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂：芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂；和 (c) 式 I 的埃坡霉素衍生物，其中 A 代表 NR_N ，其中 R_N 为氢或低级烷基，或者更优选地，为 0，R 为氢或低级烷基，最优选为甲基，R' 为甲基，且 Z 为键，或者优选地，为 0，其中的活性成分在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在，以及任选地至少一种可药用载体；用于同时、分别或相继使用。

[0064] 另一项甚至更优选的实施方案提供了包含以下组分的组合：(a) HER-1 或 HER-2 抗体或 (b) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂：芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂；和 (c) 式 I 的埃坡霉素衍生物，其中 A 代表 NR_N ，其中 R_N 为氢或低级烷基，或者更优选地，为 0，R 为氢或低级烷基，最优选为甲基，R' 为甲硫基，且 Z 为键，或者优选地，为 0，其中的活性成分在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在，以及任选地至少一种可药用载体；用于同时、分别或相继使用。

[0065] 另一项甚至更优选的实施方案提供了包含以下组分的组合：(a) HER-1 或 HER-2 抗体或 (b) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂：芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂；和 (c) 埃坡霉素 B，其中的活性成分在每种情况下以游离形式或以可药用盐形式存在，以及任选地至少一种可药用载体；用于同时、分别或相继使用。

[0066] 增殖性疾病如实体瘤疾病的性质是多因素的。在一些情况下，可以将具有不同作用机制的药物进行组合。然而，具有不同作用方式的药物的任意组合并不必然产生具有有利作用的组合。

[0067] 在此将上文所引用的专利权的终产物、药物制备和权利要求的主题内容引入本申请作为参考。还包括其中所公开的相应的立体异构体以及相应的结晶变体，例如溶剂合物和多晶型物。如果此处未另外说明，用作此处所公开的组合中的活性成分的化合物可以分别如引用文献中所述的那样进行制备和施用。

[0068] 更令人惊奇的是实验发现：与仅应用本发明组合中所用的药学活性成分之一进行

的等效单一药物治疗相比,体内施用本发明的组合不仅例如在减缓、阻止或逆转肿瘤形成或肿瘤应答的更长持续时间方面产生有益作用,尤其是协同治疗作用,而且还产生其它令人惊奇的有益作用,例如副作用更少、生活质量提高以及死亡率和发病率降低,特别是在治疗用其它已知的抗癌剂进行的化学疗法难以治疗的肿瘤中。

[0069] 另一个益处是可以使用更低剂量的本发明组合中的活性成分,例如,至少一种组合组分的剂量不仅通常更小,而且应用频率更低,以便减小副作用的发生率。这符合所治疗的患者的期望和要求。

[0070] 通过已建立的试验模型且特别是此处所述的那些试验模型可以证明:与用单个组合组分所观察到的效果相比,本发明的组合可更有效地延缓增殖性疾病恶化或治疗增殖性疾病。相关领域的技术人员完全能够选择相关的试验模型以证明上下文中所提及的治疗适应症和有益作用。本发明的组合的药理学活性可以例如基本如下文所述在临床研究或在试验方法中证明。

[0071] 适宜的临床研究特别是在晚期实体瘤患者中进行的开放非随机、剂量递增研究或安慰剂对照、双盲研究。所述研究特别是证明了本发明组合中的活性成分的协同作用。通过这些研究的结果或通过对本领域技术人员公知的研究设计的修改可直接测定对增殖性疾病的有益作用。所述研究特别适于比较用活性成分进行单一药物治疗和本发明的组合的效果。

[0072] 优选地,组合组分(a)以固定剂量施用,并且组合组分(b)的剂量逐步增加直至达到最大耐受剂量(MTD)。在所述研究中、例如在18或24周后通过每6周进行的肿瘤的放射学评价可确定治疗功效。

[0073] 或者,也可以使用安慰剂对照、双盲研究以证明此处所提及的本发明的组合的益处。

[0074] 在剂量递增研究中,优选地,HER-1或HER-2抗体、例如曲妥单抗以固定剂量施用,优选2mg/kg曲妥单抗,以30分钟输注形式施用,例如每周施用一次,并且逐渐增加式I的埃坡霉素衍生物、例如埃坡霉素B的剂量。在该研究的一项优选实施方案中,式I的埃坡霉素衍生物被每周一次静脉内施用,持续3周,然后停药1周,以例如0.5mg/m²埃坡霉素B开始并将剂量逐渐增加至1.0mg/m²、1.5mg/m²、2.0mg/m²和2.5mg/m²直至达到最大耐受剂量。每个4周的时间区间被视为一个周期。在这些研究中、例如在18或24周后通过每6周进行的肿瘤的放射学评价可确定治疗功效。在所述的剂量递增临床研究的一项实施方案中,作为预处理给予HER-1或HER-2抗体。预处理意指在开始用本发明的组合进行治疗前,将HER-1或HER-2抗体施用于患者,优选以90分钟输注形式施用,每周剂量约4mg/kg,持续约1或2周。

[0075] 应用于上述临床研究、例如乳腺癌研究的、与靶损伤评价相关的应答标准定义如下:

[0076] 完全应答(CR):所有靶损伤消失。

[0077] 部分应答(PR):以基线最长直径(LD)总和为参照,靶损伤的LD总和减少至少30%。

[0078] 稳定疾病(SD):以开始治疗以来的最小LD总和为参照,既没有可定性为PR的足够收缩也没有可定性为PD的足够增加。

[0079] 进行性疾病 (PD) :以开始治疗以来所记录的最小 LD 总和为参照,靶损伤的 LD 总和增加至少 20%或者出现一个或多个新损伤。

[0080] 本发明的一个目的是提供一种与仅应用一种组合组分的单一药物治疗相比具有更高比例的 CR、PR 或 SD 的、应用本发明的组合治疗增殖性疾病的方法。

[0081] 本发明的组合也可以与手术干预、轻微延长的全身高热和 / 或放射疗法组合应用。

[0082] 本发明的一项实施方案涉及本发明的组合在治疗实体瘤疾病或者在制备治疗实体瘤疾病的药物中的用途。

[0083] 本发明的另一个目的是提供一种药物组合物,其包含抗增殖性疾病联合治疗有效量的本发明的组合。在该组合物中,组合组分 (a) 或 (b) 和 (c) 可以以一个组合单位剂量形式或以两个分开的单位剂量形式一起、相继或分别施用。单位剂量形式也可以是固定组合。

[0084] 本发明的药物组合物可以以本身已知的方法制备,是适于经肠如口服或直肠和经胃肠外施用于包括人在内的哺乳动物(温血动物)的那些,其包含治疗有效量的单独的或与一种或多种可药用载体、尤其是适于经肠或经胃肠外应用的可药用载体组合的至少一种药理学活性组合组分。

[0085] 该新的药物组合物包含例如约 10%至约 100%、优选约 20%至约 60%的活性成分。用于经肠或经胃肠外施用的组合治疗的药物制剂是例如单位剂量形式的那些,如糖衣片、片剂、胶囊剂或栓剂,此外还有安瓿剂。如果未另外说明,这些制剂可以以本身已知的方法制备,例如通过常规的混合、制粒、包糖衣、溶解或冻干方法制备。应当理解:每个剂量形式的各个剂量中所包含的组合组分的单位含量本身并不必须构成有效量,因为必须的有效量可以通过施用多个剂量单位达到。

[0086] 在制备口服剂型的组合物中,可以使用任何常规的药用介质,如水、乙二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂;或者对于口服固体制剂如散剂、胶囊剂和片剂,使用载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等,并且固体口服制剂优选于液体制剂。

[0087] 具体而言,本发明的组合中的每种组合组分的治疗有效量可以同时或相继和以任何顺序施用,并且这些组分可以分别或以固定组合形式施用。例如,治疗本发明的增殖性疾病的方法可以包括:同时或以任何顺序相继地 (i) 施用游离形式或可药用盐形式的第一种组合组分和 (ii) 施用游离形式或可药用盐形式的第二种组合组分,施用量为联合治疗有效量,优选协同有效量,例如相当于此处所述的量的日剂量或周剂量。本发明的组合中的各个组合组分可以在治疗过程中在不同的时间分别施用或以分开的或单个的组合形式同时施用。此外,术语施用还包括使用可在体内转化为同样的组合组分的组合组分的前药。因此,本发明应当被理解为包括所有这些同时或交替治疗方案,并且术语“施用”应作相应的解释。

[0088] 本发明的组合中所用的每种组合组分的有效剂量可根据所用的具体化合物或药物组合物、施用方式、所治疗的病症、所治疗的病症的严重性而改变。因此,本发明的组合的剂量方案可根据多种因素进行选择,包括施用途径和患者的肾和肝功能。普通技术的内科医生、临床医生或兽医可容易地确定并开具预防、逆转或阻止病症恶化所需的单个活性成

分的有效量。使活性成分的浓度达到产生功效而无毒性的范围内的最佳精度需要基于活性成分对靶位有效性的动力学的方案。这包括考虑活性成分的分布、平衡和消除。

[0089] 如果未另外说明,当本发明的组合中所用的组合组分以作为单个药物的市售形式应用时,它们的剂量和施用方式可以按照各个市售药物的包装说明书上提供的信息进行以便产生此处所述的有益作用。

[0090] 如果温血动物是人,则对于成年患者,式 I 化合物的剂量优选为约 0.25 至 75、优选 0.5 至 50、例如 2.5mg/m²,每周一次,持续 2 至 4、例如 3 周,然后停药 6 至 8 天。在本发明的一项实施方案中,按照 US 6,302,838 中所述的治疗方案施用埃坡霉素 B,在此将其公开内容引入作为参考。

[0091] 埃坡霉素 B 优选以根据式 (III) 计算得到的剂量进行施用:

[0092] 单剂量 (mg/m²) = (0.1 至 y) × N (III)

[0093] 其中 N 为治疗之间的周数且 y 为 6,其中在前次治疗后 1 周至 6 周的时间间隔后在 1 个以上的治疗周期中施用埃坡霉素 B。

[0094] 在本发明的一项优选实施方案中,在前次治疗后 1 至 6 周的时间间隔、尤其是 1 周的时间间隔后,以约 0.1 至 6mg/m²、优选 0.1 至 3mg/m²、例如 2.5 或 3.0mg/m² 的量每周施用埃坡霉素 B,持续 3 周。在本发明的另一项实施方案中,所述的埃坡霉素 B 优选每 18 至 24 天以约 0.3 至 12mg/m² 的剂量施用于人。

[0095] 长春花碱可以以约 1.5 至 10mg/m² 天的剂量施用于人。

[0096] 硫酸长春新碱可以以约 0.025 至 0.05mg/kg 体重 × 周的剂量经胃肠外施用于人。

[0097] 长春烯碱可以以约 10 至 50mg/m² 天的剂量施用于人。

[0098] 磷酸依托泊苷可以以约 25 至 115mg/m² 天、例如 56.8 或 113.6mg/m² 天的剂量施用于人。

[0099] 替尼泊苷可以以约每两周约 75 至 150mg 的剂量施用于人。

[0100] 阿霉素可以以约 10 至 100mg/m² 天、例如 25 或 50mg/m² 天的剂量施用于人。

[0101] 表阿霉素可以以约 10 至 200mg/m² 天的剂量施用于人。

[0102] 伊达比星可以以约 0.5 至 50mg/m² 天的剂量施用于人。

[0103] 米托蒽醌可以以约 2.5 至 25mg/m² 天的剂量施用于人。

[0104] 拓扑替康可以以约 1 至 5mg/m² 天的剂量施用于人。

[0105] 伊立替康可以以约 50 至 350mg/m² 天的剂量施用于人。

[0106] 比卡鲁胺可以以约 25 至 50mg/m² 天的剂量施用于人。

[0107] 法曲唑可以以约 0.5 至约 10mg/m² 天、优选约 1 至约 2.5mg/ 天的剂量经口服施用于人。

[0108] 依西美坦可以以约 5 至约 200mg/ 天、优选约 10 至约 25mg/ 天的剂量经口服施用于人,或以约 50 至 500mg/ 天、优选约 100 至约 250mg/ 天的剂量经胃肠外施用于人。如果药物以单独的藥物组合物施用,则其可以以 GB 2,177,700 中所公开的形式施用。

[0109] 福美司坦可以以约 100 至 500mg/ 天、优选约 250 至约 300mg/ 天的剂量经胃肠外施用于人。

[0110] 阿那曲唑可以以约 0.25 至 20mg/ 天、优选约 0.5 至约 2.5mg/ 天的剂量经口服施用于人。

[0111] 来曲唑可以以约 1.0 至 2.5mg/ 天、例如约 2.5mg/ 天的剂量经口服施用于人。

[0112] 氨鲁米特可以以约 200 至 500mg/ 天的剂量施用于人。

[0113] 柠檬酸他莫昔芬可以以约 10 至 40mg/ 天的剂量施用于人。

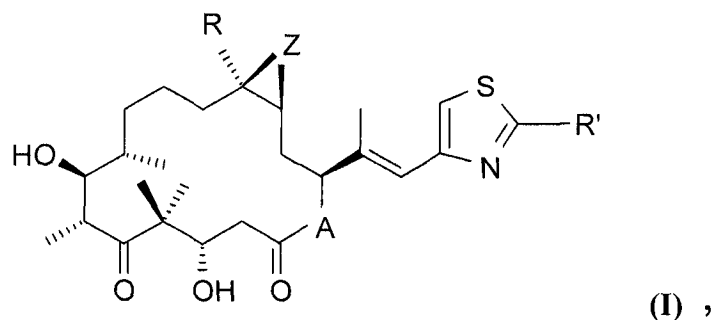
[0114] 此外,本发明还涉及本发明的组合在治疗增殖性疾病和在制备治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0115] 此外,优选的组合包含 (a) 至少一种选自芳香酶抑制剂和抗雌激素药的抗肿瘤剂和 (b) 式 I 的埃坡霉素衍生物,其中 A 代表 NR_N ,其中 R_N 为氢或低级烷基,或者更优选地,为 O, R 为氢或低级烷基,最优选为甲基, R' 为甲基或甲硫基,且 Z 为键,或者优选地,为 O。

[0116] 在式 I 化合物中,优选地, A 代表 O, R 为低级烷基,例如乙基或者最优选地为甲基, R' 为甲基或甲硫基, Z 优选为 O。

[0117] 本发明的另一个方面是包含以下组分的组合在制备治疗增殖性疾病的药物中的用途: (a) HER-1 或 HER-2 抗体或 (b) 至少一种选自以下的抗肿瘤剂: 芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、蛋白激酶 C 抑制剂、抗血管生成化合物、促性腺激素释放素激动剂、抗雄激素药、组蛋白脱乙酰酶抑制剂和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂; (c) 式 I 的埃坡霉素衍生物:

[0118]



[0119] 其中: A 代表 O 或 NR_N ,其中 R_N 为氢或低级烷基, R 为氢或低级烷基, R' 为甲基、甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、氮甲基或甲硫基,且 Z 为 O 或键。

[0120] 在本发明的一项优选实施方案中,本发明的组合包含 HERCEPTIN™ 和埃坡霉素 B。

[0121] 本发明的组合可以是组合制剂或药物组合物。

[0122] 另外,本发明还涉及治疗患有增殖性疾病的温血动物的方法,该方法包括向所述动物施用本发明的组合,施用量为抗增殖性疾病的联合治疗有效量,并且其中的组合组分也可以以它们的可药用盐形式存在。

[0123] 此外,本发明还涉及本发明的组合在治疗增殖性疾病和在制备治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0124] 另外,本发明提供了一种市售成套包装,其包含作为活性成分的本发明的组合以及其在治疗增殖性疾病中同时、分别或相继使用的说明书。

[0125] 在本发明的一项实施方案中,止泻药与本发明的组合一起施用以预防、控制或消除有时与施用埃坡霉素、尤其是埃坡霉素 B 相关的腹泻。因此,本发明还涉及预防或控制与施用式 I 的埃坡霉素衍生物相关的腹泻的方法,该方法包括向接受用本发明的组合进行治疗的患者施用有效量的止泻药。止泻药及其施用方案是本领域技术人员所公知的。适于在本发明的方法和组合物中使用的止泻药包括但不限于天然阿片类 (opoids), 如阿片酞、

复方樟脑酊和可待因,合成阿片类,如地芬诺酯、地芬诺新和洛哌丁胺、碱式水杨酸铋、善得定,例如以商标名 SANDOSTATIN™ 市售的善得定、促胃动素拮抗剂和传统止泻药,如高岭土、果胶、小檗碱和毒蕈碱剂 (muscarinic agent)。具体而言,洛哌丁胺或 SANDOSTATIN™ 可按照包装说明书所提供的信息进行应用。