



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105963313 A

(43)申请公布日 2016.09.28

(21)申请号 201610390375.2

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2009.08.04

*A61K 31/7068*(2006.01)

(30)优先权数据

*A61P 35/00*(2006.01)

61/085,913 2008.08.04 US

*A61K 31/4709*(2006.01)

61/172,466 2009.04.24 US

(62)分案原申请数据

200980129758.2 2009.08.04

(71)申请人 惠氏有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 K·王 C·扎卡丘克 F·宾利希

S·奎因

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 郑霞

权利要求书1页 说明书18页

(54)发明名称

4-苯胺基-3-氰基喹啉和卡培他滨的抗肿瘤组合

(57)摘要

提供了治疗肿瘤的4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)和卡培他滨化合物的组合。也描述了使用该组合并任选与其他抗肿瘤剂或免疫调节剂组合,治疗肿瘤包括乳腺癌(包括转移性乳腺癌)和肺癌的用药方案、试剂盒和方法。

1. 治疗个体的ErbB-2阳性转移性乳腺癌的方法;包括向该个体施用来那替尼和卡培他滨。
2. 根据权利要求1的方法,其中所述乳腺癌是局部晚期乳腺癌。
3. 根据权利要求1的方法,其中卡培他滨和来那替尼中的一种或两种是以亚治疗有效量施用的。
4. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼和卡培他滨是口服施用的。
5. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼和卡培他滨是以特定的顺序一起、连续或同时施用的。
6. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼是以单位剂量施用的。
7. 根据权利要求1的方法,其中卡培他滨是以单位剂量施用的。
8. 根据权利要求1的方法,其中卡培他滨是以每日约1250mg至约3000mg的量施用的。
9. 根据权利要求1的方法,其中卡培他滨以21天期间至少1次施用的。
10. 根据权利要求1的方法,其中所述卡培他滨的用药持续3-6个周期。
11. 根据权利要求10的方法,其中1个周期包含21天。
12. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼是以每日至少40mg的量施用的。
13. 根据权利要求11的方法,其中来那替尼是以每日至少120mg的量施用的。
14. 根据权利要求12的方法,其中来那替尼是以每日至少240mg的量施用的。
15. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼是每日施用的。
16. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼是每日至少一次施用的。
17. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼是至少连续2周施用的。
18. 根据权利要求1的方法,其中在每个21天的周期中,来那替尼以每日至少240mg的量连续施用,卡培他滨以每日至少1500mg的量在第1天和第14天施用。
19. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼是在卡培他滨之前施用的。
20. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼是在卡培他滨之后施用的。
21. 根据权利要求1的方法,其中来那替尼和卡培他滨是同时施用的。
22. 根据权利要求1的方法,其中在约24周后停止施用卡培他滨。
23. 治疗个体的ErbB-2阳性转移性乳腺癌的方法,其中一个治疗周期包含21天,包括:
  - (a)在所述周期的第1天开始向该个体每日口服施用至少一单位剂量的来那替尼;和
  - (b)在所述周期的第1-14天向该个体口服施用至少一单位剂量的卡培他滨。

## 4-苯胺基-3-氰基喹啉和卡培他滨的抗肿瘤组合

[0001] 本申请是申请日为2009年08月04日、申请号为200980129758.2、名称为“4-苯胺基-3-氰基喹啉和卡培他滨的抗肿瘤组合”的发明申请的分案。

[0002] 发明背景

[0003] 乳腺癌是妇女最常被诊断出的恶性肿瘤,在全世界妇女中它是与癌症相关的死亡的前两种原因之一[Parkin DM,Fernandez LM.Use of statistics to assess the global burden of breast cancer.Breast Journal.Jan-Feb 2006;12Suppl 1:S70-80]。据评估,在下一个十年乳腺癌的发病数将达到500万妇女。

[0004] 在患原发性乳腺癌的妇女中,40-50%会发展成转移性疾病,尽管使用活性细胞毒性化学疗法和较新的生物制剂,所述转移性疾病仍然是难以治愈的[Smith I.Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer.Seminars in Oncology.Feb 2006;33(1Suppl 2):S2-5]。结果,治疗的目的成为了缓和和改善生活质量,抑制疾病发展及延长存活时间。

[0005] 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的成红细胞白血病病毒致癌基因同系物(erb)家族包括4类成员:erbB-1(EGFR[表皮生长因子受体])、erbB-2(HER2,neu)、erbB-3(HER3)和erbB-4(HER4)。erbB族的受体与细胞增殖、肿瘤发生和转移有关,并在多种肿瘤类型中异常表达。erbB-2的致癌作用记载最广泛的是在乳腺癌中,其中25%-30%的乳腺癌患者发生了基因扩增(通过阳性荧光原位杂交[FISH]测定)或过度表达(通过免疫组织化学[IHC]3+测定)。与肿瘤不过度表达erbB-2的个体相比,患有erbB-2-过度表达的乳腺癌的个体会伴随有更有侵略性的疾病和更差的预后[Pegram MD等人,The molecular and cellular biology of HER2/neu gene amplification/overexpression and the clinical development of herceptin(trastuzumab)therapy for breast cancer.Cancer Treatment & Research.2000;103:5775]。

[0006] 当前,很多不同的细胞毒性剂用于治疗转移性乳腺癌(MBC),并且多种因素决定了治疗的选择。这些因素包括先前的辅助治疗、肿瘤性质、个体性质和个体偏爱。蒽环类和紫杉烷类是对乳腺癌最有活性的细胞毒性剂,含蒽环/紫杉烷的用药方案是辅助治疗的主要依据。

[0007] 从1998年开始市场上开始销售卡培他滨,当时它是FDA批准的用于治疗转移性乳腺癌的第一种口服化学治疗药[FDA.Prescribing Information for **Xeloda**®(卡培他滨)U.S.Government;2006]。卡培他滨(5'-脱氧-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]-胞苷)是一种具有抗肿瘤活性的氟吡啶氨基甲酸酯类似物。卡培他滨用作单一治疗和联合治疗用药方案,用于治疗和治标性管理各种形式的癌症,包括结肠直肠癌和乳腺癌。尽管它显示了临床上的有效性,但是会有很多与使用卡培他滨有关的缺点,它是剂量受限制的,这会导致患者不能忍受用卡培他滨治疗。在使用卡培他滨进行全身性治疗期间常见副作用,包括腹泻、口腔炎、恶心和呕吐、手脚综合征、贫血、高胆红素血、皮炎和脱发。与全身性施用卡培他滨有关的其他有害作用包括便秘、腹痛、水肿、食欲降低、呼吸困难、背痛、嗜中性白细胞减少、指甲病症、发热、无力、疲劳、虚弱、头痛头晕、厌食、关节痛、肌痛、中性白细胞减少性发热、咳嗽、

咽喉痛、白细胞减少和血小板减少。

[0008] 也已经描述了抗体曲妥珠单抗在乳腺癌治疗中的应用。但是由于截短了胞外域(ECD)的erbB-2受体不能再被抗体识别[Xia,W.Truncated ErbB2receptor(p95ErbB2)is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2kinase inhibitor GW572016.Oncogene 2004,23: 646-653],或者由于erbB-1信号的共激活[Rampaul,RS等人,Clinical value of epidermal growth factor receptor expression in primary breast cancer.Adv Anat Pathol 2005,12:271-273;Zaczek,A等人,The diverse signaling network of EGFR, HER2,HER3and HER4tyrosine kinase receptors and the consequences for therapeutic approaches.Histol Histopathol 2005,20:1005-1015],使得乳腺癌细胞对曲妥珠单抗变得耐受。

[0009] 人们需要对实体瘤和/或乳腺癌的其他有效疗法。

[0010] 发明综述

[0011] 在一个方面,提供用于Erb-1过度表达(扩增)和/或Erb-2-过度表达(扩增)肿瘤的联合治疗。该联合治疗包括涉及两种抗肿瘤剂HKI-272(来那替尼,neratinib)和卡培他滨的用药方案。

[0012] 在另一个方面,提供在个体中治疗实体瘤的联合治疗,包括施用HKI-272和施用卡培他滨。

[0013] 在另一个方面,联合治疗用于治疗乳腺癌。

[0014] 在另一个方面,提供用于治疗ErbB-2阳性转移性或局部晚期乳腺癌的联合治疗。该联合治疗包括递送HKI-272和卡培他滨的组合。

[0015] 在另一个方面,提供在一个哺乳动物个体中治疗肿瘤的药品包装,包括(a)至少一单位剂量的卡培他滨;和(b)至少一单位剂量的HKI-272。

[0016] 在另一个方面,描述了一种药物组合物,包含卡培他滨、HKI-272和至少一种药学可接受的载体。

[0017] 在另一个方面,提供一种在有此需要的哺乳动物中治疗与Erb-1和/或Erb-2过度表达或扩增有关的肿瘤的方法,包括施用单位剂量的卡培他滨化合物和施用单位剂量的HKI-272类化合物。

[0018] 在一个单独的方面,提供用于Erb-1过度表达(扩增)和/或Erb-2-过度表达(扩增)的肿瘤的联合治疗。该联合治疗包括涉及两种抗肿瘤剂SKI-606(波舒替尼)和卡培他滨的方案。

[0019] 在另一个方面,提供在个体中治疗实体瘤癌症的联合治疗,其包括施用SKI-606(波舒替尼)和施用卡培他滨。

[0020] 在另一个方面,联合治疗用于治疗乳腺癌。

[0021] 在另一个方面,提供用于治疗ErbB-2阳性转移性或局部晚期乳腺癌的联合治疗。该联合治疗包括递送SKI-606和卡培他滨的组合。

[0022] 在另一个方面,提供在一个哺乳动物个体中治疗肿瘤的药品包装,包括(a)至少一单位剂量的卡培他滨;和(b)至少一单位剂量的SKI-606。

[0023] 在另一个方面,描述了一种药物组合物,包含卡培他滨、SKI-606和至少一种药学

可接受的载体。

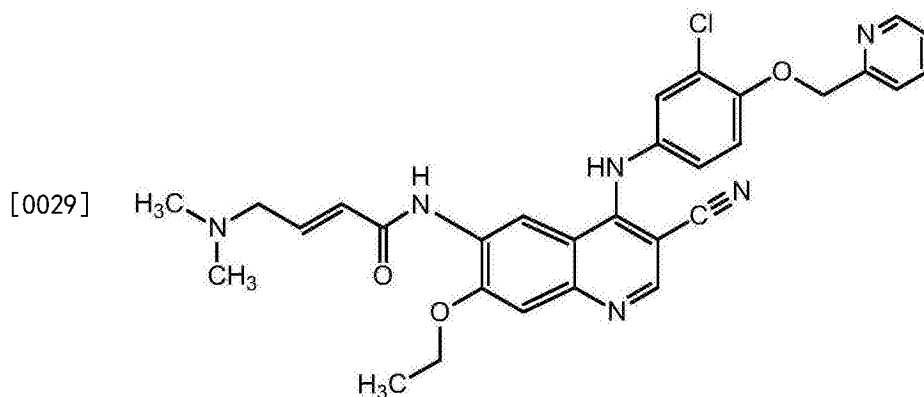
[0024] 在另一个方面,提供一种在有此需要的哺乳动物中治疗与Erb-1和/或Erb-2过度表达或扩增有关的肿瘤的方法,包括施用单位剂量的卡培他滨化合物和施用单位剂量的SKI-606类化合物。

[0025] 从下面的发明详述中,本发明的其他方面和优点将变得显而易见。

[0026] 发明详述

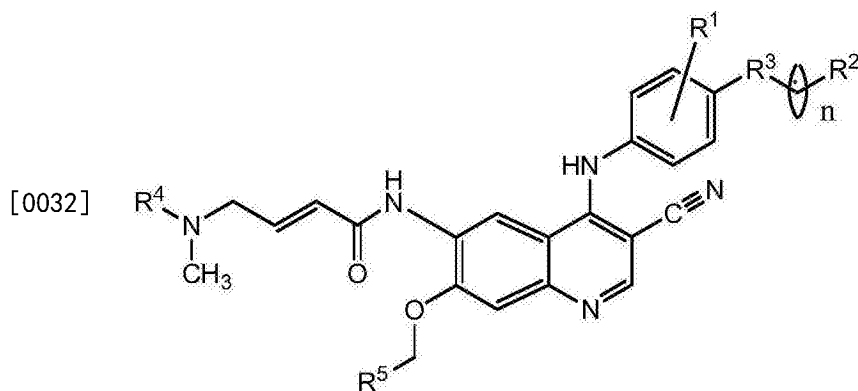
[0027] 描述了使用两种活性组分来那替尼(HKI-272)和卡培他滨的抗肿瘤用药方案。该用药方案特别适用于治疗与Erb-2(HER-2)-有关的肿瘤。在另一个实施方案中,该用药方案用于治疗与Erb-1-有关的肿瘤。在一个实施方案中,这两种组分是该用药方案中仅有的抗肿瘤组分。在另一个实施方案中,该用药方案还涉及递送其他非抗肿瘤的活性剂。

[0028] 在一个实施方案中,本文使用的“HKI-272类化合物”是指具有下列核心结构的化合物:



[0030] 或其衍生物或药学可接受的盐。适当的衍生物可以包括,例如酯、醚或氨基甲酸酯。上述所示的核心结构是一种具体的HKI-272化合物,称作HKI-272或来那替尼,它的化学名称是[(2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺]。在一个实施方案中,用于本文所述的组合物和方法的HKI-272类化合物是HKI-272。

[0031] 在另一个实施方案中,HKI-272类化合物具有下列结构:



[0033] 其中:

[0034] R<sup>1</sup>是卤素;

[0035] R<sup>2</sup>是吡啶基、噻吩基、嘧啶基、噻唑基或苯基,其中R<sup>2</sup>任选被至多3个取代基取代;

[0036] R<sup>3</sup>是O或S;

[0037] R<sup>4</sup>是CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

[0038] R<sup>5</sup>是CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;和

[0039] n是0或1。

[0040] 本文使用的术语“卤素”是指Cl、Br、I和F。

[0041] 这些HKI-272类化合物(HKI-272是其中一种)的特征在于,发挥有效的HER-2抑制剂的能力。参见例如,US专利6,288,082和6,297,258和US专利申请公开2007/0104721,通过参考将它们引入本文。这些化合物和它们的制备在US专利申请公开2005/0059678中进行了描述,通过参考将其引入本文。为了方便,在本说明书的全文中使用“HKI-272类化合物”。但是,在另一个实施方案中,在下文详述的一种或多种组合中用上述所提供的一种或多种结构的另一种化合物来替代HKI-272。

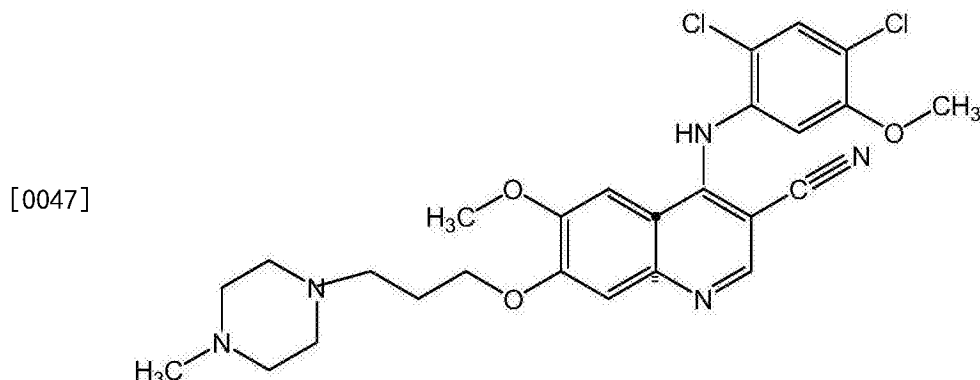
[0042] HKI-272,其他HKI-272类化合物及其制备和制剂方法也已经有描述。参见例如,US专利申请公开2005/0059678和US专利6,002,008。这些文献中描述的方法也可以用于制备本文使用的取代的3-喹啉化合物。除了在这些文献中描述的方法,国际专利公开W0-96/33978和W0-96/33980描述了用于制备这些HKI-272类化合物的方法。尽管这些方法描述了某些喹啉类的制备,但它们也适用于制备相应的取代的3-氰基喹啉类。

[0043] 卡培他滨的化学名称是5'-脱氧-5-氟-N-[(戊氧基)-羰基]-胞苷。卡培他滨包括于US专利中,包括US专利4,966,891和5,472,949。卡培他滨当前作为XELODA® [ROCHE]在商业上销售。在US专利5,453,497和5,476,932中教导了制备卡培他滨的方法。为达到必要的程度,如所述将上述任一和全部专利和申请用于本发明。

[0044] HKI-272和卡培他滨化合物及其相应的药学可接受的盐或酯包括个体或作为混合物的异构体,例如对映体、非对映体和位置异构体。

[0045] 描述了使用两种活性组分波舒替尼(SKI-606)和卡培他滨的抗肿瘤用药方案。该用药方案特别适用于治疗与Erb-2(HER-2)-有关的肿瘤。在另一个实施方案中,该用药方案用于治疗与Erb-1-有关的肿瘤。在一个实施方案中,这两种组分是该用药方案中仅有的抗肿瘤组分。在另一个实施方案中,该用药方案还涉及递送其他非抗肿瘤的活性剂。

[0046] 在一个实施方案中,本文使用的SKI-606是指一种Src抑制剂类化合物,具有下列核心结构:



[0048] 或其衍生物或药学可接受的盐。适当的衍生物可以包括,例如酯、醚或氨基甲酸酯。上述所示的核心结构是所谓的SKI-606或波舒替尼,其化学名称为4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯氨基)-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-喹啉-3-腈。其他4-苯胺基-3-氰基喹啉类描述于U.S.专利6,002,008;6,288,082;6,297,258;6,780,996;7,297,795和

7,399,865。

[0049] SKI-606和卡培他滨化合物及其相应的药学可接受的盐或酯包括个体或作为混合物的异构体,例如对映体、非对映体和位置异构体。

[0050] “药学可接受的盐和酯”是指药学可接受且具有期望的药理性质的盐和酯。这些盐包括,例如存在于化合物中的酸性质子能与无机或有机碱反应而形成的盐。适当的无机盐包括,例如与碱金属或碱土金属如钠、钾、镁、钙、铝形成的那些。适当的有机盐也包括,例如与有机碱如胺碱,例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等形成的那些,以及可以形成N-四烷基铵例如N-四丁基铵盐的那些。药学可接受的盐也可以包括母体化合物中的碱性部分与无机酸(例如,盐酸和氢溴酸)和有机酸(例如乙酸、柠檬酸、马来酸、丙酸、乳酸、酒石酸、琥珀酸、延胡索酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸及烷-和芳烃-磺酸例如甲磺酸和苯磺酸、萘磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸)的反应形成的酸加成盐。药学可接受的盐的其他适当的例子包括但不限于:硫酸盐;柠檬酸盐;乙酸盐;草酸盐;氯化物;溴化物;碘化物;硝酸盐;重硫酸盐;磷酸盐;酸式磷酸盐;异烟酸盐;乳酸盐;水杨酸盐;酸式柠檬酸盐;酒石酸盐;油酸盐;鞣酸盐;泛酸盐;酒石酸氢盐;抗坏血酸盐;琥珀酸盐;马来酸盐;gentisinate;延胡索酸盐;葡萄糖酸盐;葡萄糖醛酸盐(glucuronate);蔗糖盐;甲酸盐;苯甲酸盐;谷氨酸盐;甲磺酸盐;乙磺酸盐;苯磺酸盐;对甲苯磺酸盐;巴莫酸盐(即,1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐));和脂肪酸的盐例如己酸盐、月桂酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、亚油酸盐和亚麻酸盐。

[0051] 药学可接受的酯包括由存在于本发明的化合物中的羧基、磺酰氧基和磷酰氧基形成的酯,例如,具有1-6个碳原子的直链烷基酯或包含1-6个碳原子的支链烷基,包括甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲基丙基和1,1-二甲基乙基酯;环烷基酯、烷芳基酯、苄基酯等。当存在两个酸性基团时,药学可接受的盐或酯可以是单酸-单盐或酯或者二盐或酯;类似地,当存在两个以上的酸性基团时,这些基团中的一些或全部可以成盐或酯化。本文使用的化合物可以以未成盐或未酯化形式、或者以成盐和/或酯化形式存在,这些化合物的命名意欲包括原先(未成盐或未酯化)的化合物及其药学可接受的盐和酯。同时,本文使用的一种或多种化合物可以以一种以上的立体异构体形式存在,这些化合物的命名意欲包括任何单种立体异构体和这些立体异构体的任何混合物(无论是否消旋)。

[0052] 根据一个实施方案,提供组合HKI-272和卡培他滨化合物在治疗肿瘤中的应用。在一个实施方案中,肿瘤是与Erb-2有关的或Erb-2过度表达的肿瘤。在一个实施方案中,肿瘤是乳腺癌。例如,乳腺癌可以是Erb-2阳性转移性乳腺癌或局部晚期乳腺癌。在另一个实施方案中,肿瘤是Erb-2阳性实体瘤。

[0053] 根据一个单独的实施方案,提供组合SKI-606和卡培他滨化合物在治疗肿瘤中的应用。在一个实施方案中,肿瘤是与Erb-2有关的或Erb-2过度表达的肿瘤。在一个实施方案中,肿瘤是乳腺癌。例如,乳腺癌可以是Erb-2阳性转移性乳腺癌或局部晚期乳腺癌。在另一个实施方案中,肿瘤是Erb-2阳性实体瘤。

[0054] 当施用于个体治疗肿瘤时,本文使用的术语“有效量”或“药学有效量”是足以抑制、减缓、减轻或消除个体中的损害或肿瘤生长,或抑制、减缓或减轻疾病发展和/或增加个体无病情进展存活率的量。

[0055] 根据一个实施方案,也提供HKI-272类化合物和卡培他滨化合物的组合在组合使

用中的应用,其中HKI化合物和/或卡培他滨化合物是以亚治疗有效剂量使用。亚治疗有效剂量是指低于单独递送药物时(单剂量)的有效量的剂量。尽管不太希望,也可以在组合中以超治疗量(即高于单用时的剂量)使用一种活性剂。在该实施方案中,其他一种或多种活性剂可以以治疗或亚治疗量使用。

[0056] 根据一个单独的实施方案,也提供SKI-606类化合物和卡培他滨化合物的组合在组合使用中的应用,其中该Src抑制剂类化合物和/或卡培他滨化合物是以亚治疗有效剂量使用。亚治疗有效剂量是指低于单独递送药物时(单剂量)的有效量的剂量。尽管不太希望,也可以在组合中以超治疗量(即高于单用时的剂量)使用一种活性剂。在该实施方案中,其他一种或多种活性剂可以治疗或亚治疗量使用。

[0057] 术语“治疗”(“treating”或“treatment”)是指给个体施用4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)和卡培他滨化合物,以预防或延迟、减轻或阻止或抑制与肿瘤有关的症状或病症的发展。

[0058] 本文使用的扩增/过度表达erb-2(与Her-2和neu可以互换使用)的肿瘤包括某些乳腺癌。其中erb-2是扩增或过度表达的其他肿瘤可以包括卵巢、膀胱、胃、胰腺、结肠直肠、前列腺和肺癌,包括非小细胞肺癌。

[0059] 其中ErbB1表达或过度表达的肿瘤包括各种人实体瘤,包括非小细胞肺(NSCL)、前列腺、乳腺、结肠直肠和卵巢癌。筛选样本以确定肿瘤是否过度表达erb-1和/或erb-2/Her-2的方法是本领域技术人员已知的。

[0060] 在提供4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)和卡培他滨化合物中,本文使用的术语“提供”是指直接施用所述化合物和卡培他滨化合物,或者施用在体内形成有效量的所述化合物和/或卡培他滨化合物的前药、衍生物或类似物。

[0061] 除非另有说明,本文使用的术语“个人”、“个体”和“患者”可以互换使用,是指任意动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其他啮齿类、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、非人的灵长类和人。期望地,术语“个人”、“个体”和“患者”是指人。在大多数实施方案中,个体或患者需要治疗性治疗。因此,本文使用的术语“个体”或“患者”是指可以施用4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)和卡培他滨化合物的任何哺乳动物患者或个体。

[0062] 使用HKI-272类化合物和卡培他滨化合物的用药方案

[0063] 本文使用时,该治疗组合用药方案的组分,即, HKI-272类化合物和卡培他滨化合物,可以同时施用。可替代地,这两种组分可以以交错的用药方案施用,即,在周期的过程中,在与卡培他滨化合物不同的时间给予HKI-272类化合物。施用至少两种药物之间的时间差异可以在若干分钟、若干小时、若干天、若干周或更长。因此,术语联合(或组合)不必然是指同时或作为单一剂量或单个组合物施用,而是指各组分在期望的治疗期内施用。药物也可以通过不同的途径施用。在一个实施方案中,1个“周期”包括21天(3周)。

[0064] 如果需要,这些用药方案或周期可以重复或交替。其他给药方案 and 变化是可以预见的,并通过医生指导来确定。

[0065] 在一个实施方案中,卡培他滨是在21天的时间里至少施用1次。更希望地,卡培他滨是在21天的时间里,每天施用,共14天。典型地,一种用药方案包括重复这种给药3-6个周期。

[0066] 在一个实施方案中,卡培他滨和/或HKI-272类化合物在治疗中仅施用1次。在另一

个实施方案中,卡培他滨和/或HKI-272类化合物是在21天的时间里施用至少1次。在另一个实施方案中,卡培他滨和/或HKI-272类化合物是在21天的时间里施用至少2次。在另一个实施方案中,卡培他滨和/或HKI-272类化合物是在该周期的第1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20和/或21天施用。

[0067] 在另一个实施方案中,卡培他滨和/或HKI-272类化合物是每天至少施用1次。在另一个实施方案中,卡培他滨和/或HKI-272类化合物是在第1天施用。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物是口服,每日至少1次。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物是每日施用至少1,2,3或4次。在另一个实施方案中,卡培他滨化合物是每日施用至少1,2,3或4次。

[0068] 在一个实施方案中,施用单一负荷剂量的卡培他滨化合物和/或HKI-272类化合物。单一负荷剂量的卡培他滨化合物和/或HKI-272类化合物可以与随后的剂量是相同剂量,或者单一负荷剂量可以大于在整个剩余治疗中施用于患者的剂量。在另一个实施方案中,卡培他滨化合物/或HKI-272类化合物可以每周期仅施用1次较大剂量,即,每周期1天。

[0069] 也可以考虑单剂量和多剂量的HKI-272和/或卡培他滨。这些化合物可以分别与一种或多种药学可接受的载体和赋形剂联合配制。

[0070] 使用SKI-606和卡培他滨的用药方案

[0071] 本文使用时,该治疗组合用药方案的组分,即,SKI-606类化合物和卡培他滨化合物,可以同时施用。可替代地,这两种组分可以以交错的用药方案施用,即,在周期的过程中,在与卡培他滨化合物不同的时间给予SKI-606类化合物。施用至少两种药物之间的时间差异可以在若干分钟、若干小时、若干天、若干周或更长。因此,术语联合(或组合)不必然是指同时或作为单一剂量或单个组合物施用,而是指各组分在期望的治疗期内施用。药物也可以通过不同的途径施用。在一个实施方案中,1个“周期”包括21天(3周)。

[0072] 如果需要,这些用药方案或周期可以重复或交替。其他给药方案和变化是可以预见的,并通过医生指导来确定。

[0073] 在一个实施方案中,卡培他滨是在21天的时间里至少施用1次。更希望地,卡培他滨是在21天的时间里,每天施用,共14天。典型地,一种用药方案包括重复这种给药3-6个周期。

[0074] 在一个实施方案中,卡培他滨和/或SKI-606类化合物在治疗中仅施用1次。在另一个实施方案中,卡培他滨和/或SKI-606类化合物是在21天的时间里施用至少1次。在另一个实施方案中,卡培他滨和/或SKI-606类化合物是在21天的时间里施用至少2次。在另一个实施方案中,卡培他滨和/或SKI-606类化合物是在该周期的第1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20和/或21天施用。

[0075] 在另一个实施方案中,卡培他滨和/或SKI-606类化合物是每天至少施用1次。在另一个实施方案中,卡培他滨和/或SKI-606类化合物是在第1天施用。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物是口服,每日至少1次。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物是每日施用至少1,2,3或4次。在另一个实施方案中,卡培他滨化合物是每日施用至少1,2,3或4次。

[0076] 在一个实施方案中,施用单一负荷剂量的卡培他滨化合物和/或SKI-606类化合物。单一负荷剂量的卡培他滨化合物和/或SKI-606类化合物可以与随后的剂量是相同剂量,或者单一负荷剂量可以大于在整个剩余治疗中施用于患者的剂量。在另一个实施方案中,卡培他滨化合物/或SKI-606类化合物可以每周期仅施用1次较大剂量,即,每周期1天。

[0077] 也可以考虑单剂量和多剂量的SKI-606和/或卡培他滨。这些化合物可以分别与一种或多种药学可接受的载体和赋形剂联合配制。

[0078] 在一个实施方案中,本文使用的药物载体的适当例子包括但不限于,赋形剂、稀释剂、填充剂、崩解剂、润滑剂和可以发挥载体功能的其他试剂。术语“药学可接受的赋形剂”是指用于制备药物组合物,一般而言安全、无毒性 and 需要的赋形剂,包括兽医学使用以及人药物使用可接受的赋形剂。这些赋形剂可以是固体、液体、半固体或在气雾剂组合物的情况下,为气态。根据可接受的制药方法来制备药物组合物,例如如Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)所述。药学可接受的载体是与制剂中其他成分相容,且生物学可接受的载体。用于片剂或锭剂制剂的适当的药学可接受的赋形剂或载体包括,例如,惰性赋形剂,如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;造粒和崩解剂如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂如明胶或淀粉;润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂如4-羟基苯甲酸乙酯或丙酯,以及抗氧化剂如抗坏血酸。片剂或锭剂制剂可以不包衣,或者用常规的包衣剂和本领域公知的方法包衣,以改善它们的崩解及随后在胃肠道中活性成分的吸收,或改善它们的稳定性和/或外观。

[0079] 根据一个实施方案, HKI-272类化合物可以,例如,以约0.01-100mg/kg的剂量范围口服。在一个实施方案中, HKI-272类化合物以约0.1-约90mg/kg的剂量范围施用。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物以约1-约80mg/kg的剂量范围施用。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物以约10-约70mg/kg的剂量范围施用。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物以约15-约60mg/kg的剂量范围施用。在另一个实施方案中,在周期的给药日, HKI-272类化合物以每天约20-约240mg,至少约40mg,至少约120mg或至少约160mg的剂量范围施用。本领域技术人员可以常规地进行经验性的活性试验,以在生物测定中确定化合物的生物活性,并由此确定当通过其他途径递送该化合物时所施用的剂量是多少。

[0080] 在一个实施方案中, HKI-272类化合物的口服剂量是至少约700mg/周。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物的口服剂量是至少约800mg/周-约1700mg/周。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物的口服剂量是约840mg/周-约1680mg/周。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物的口服剂量是约900mg/周-约1600mg/周。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物的口服剂量是约1000mg/周-约1500mg/周。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物的口服剂量是约1100mg/周-约1400mg/周。在另一个实施方案中, HKI-272类化合物的口服剂量是约1200mg/周-约1300mg/周。施用的医生根据所治疗个体患者的感受来确定精确剂量。其他给药方案和变化是可以预见的,并通过医生指导来确定。

[0081] 只要需要,卡培他滨可以根据用于单一治疗结肠或乳腺癌的当前卡培他滨批准/推荐剂量使用,即,该量相当于 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ ,每日口服2次(相当于每日总剂量为 $2500\text{mg}/\text{m}^2$ ),共14天,然后是7天的休息期,构成3周的周期。典型地,治疗的平均持续时间是3-6个3周周期。当前批准的单位剂型是包含150mg卡培他滨的淡桃色膜包衣片和包含500mg卡培他滨的桃色膜包衣片。在另一个实施方案中,在用于本发明的联合治疗时可以减少卡培他滨的剂量。可替代地,高剂量的卡培他滨可以用于1至数天的周期,在周期内的某些天递送较低剂量。例如,在周期的给药日,日起始口服剂量的范围可以是例如每天 $1250\text{mg}-3000\text{mg}$ ,  $1500\text{mg}-4000\text{mg}$ ,  $1500\text{mg}-2000\text{mg}$ ,  $2000\text{mg}-约3600\text{mg}$ 或约 $2400\text{mg}-约3600\text{mg}$ 。在另一个实施方

案中,本发明的组合允许使用较低日剂量(亚治疗)的卡培他滨,因此降低了剂量限制性副作用的风险。在一个实施方案中,卡培他滨的日剂量是750mg-2000mg,900-1800mg或约1250mg-1450mg/天。

[0082] 施用的医生根据所治疗个体患者的感受来确定精确剂量。其他给药方案和变化是可以预见的,并通过医生指导来确定。在一个实施方案中,卡培他滨化合物是通过i.v.输注或口服,优选以片剂或胶囊的形式施用的。

[0083] 如本文所示,当联合施用时,可以使用亚治疗有效量的HKI-272类化合物和卡培他滨化合物来达到治疗效果。在一个实施方案中,当与卡培他滨化合物一起提供时,HKI-272类化合物是以低5-50%的剂量提供的。在另一个实施方案中,当与卡培他滨化合物一起提供时,HKI-272类化合物是以低10-25%的剂量提供的。在另一个实施方案中,当与卡培他滨化合物一起提供时,HKI-272类化合物是以低15-20%的剂量提供的。在一个实施方案中,所得HKI-272类化合物剂量是约8-40mg。在另一个实施方案中,所得HKI-272类化合物剂量是约8-30mg。在另一个实施方案中,所得HKI-272类化合物剂量是约8-25mg。亚治疗有效量的HKI-272类化合物和卡培他滨化合物有望减少治疗的副作用。

[0084] SKI-606类化合物可以例如,以约0.01-600mg/kg的剂量范围口服。在一个实施方案中,SKI-606类化合物是以约0.1-约600mg/kg的剂量范围施用的。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物是以约1-约500mg/kg的剂量范围施用的。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物是以约10-约500mg/kg的剂量范围施用的。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物是以约100-约600mg/kg的剂量范围施用的。在另一个实施方案中,在周期的给药日,SKI-606类化合物是以每天约200-约400mg,至少约40mg,至少约120mg或至少约160mg的剂量范围施用的。本领域技术人员可以常规地进行经验性的活性试验,以在生物测定中确定化合物的生物活性,并由此确定当通过其他途径递送该化合物时所施用的剂量是多少。

[0085] 在一个实施方案中,SKI-606类化合物的口服剂量是至少约1000mg/周。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物的口服剂量是约1000mg/周-至少约3000mg/周。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物的口服剂量是约800mg/周-约2800mg/周。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物的口服剂量是约800mg/周-约2100mg/周。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物的口服剂量是约1000mg/周-约2500mg/周。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物的口服剂量是约1100mg/周-约2400mg/周。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物的口服剂量是约1200mg/周-约2800mg/周。施用的医生根据所治疗个体患者的感受来确定精确剂量。其他给药方案和变化是可以预见的,并通过医生指导来确定。

[0086] 只要需要,卡培他滨可以根据用于单一治疗结肠或乳腺癌的当前卡培他滨批准/推荐剂量使用,即,该量相当于 $250-500\text{mg}/\text{m}^2$ ,每日口服2次(相当于每日总剂量为 $500-1000\text{mg}/\text{m}^2$ ),共14天,然后是7天的休息期,构成3周的周期。典型地,治疗的平均持续时间是3-6个3周周期。当前批准的单位剂型是包含150mg卡培他滨的淡桃色膜包衣片和包含500mg卡培他滨的桃色膜包衣片。在另一个实施方案中,在用于本发明的联合治疗时可以减少卡培他滨的剂量。可替代地,高剂量的卡培他滨可以用于1至数天的时间,在周期内的某些天则递送较低剂量。例如,在周期的给药日,起始口服剂量的范围可以是例如每天100mg-1500mg,250mg-1500mg,500mg-1000mg,500mg-约2000mg或约500mg-约3600mg。在另一个实施方案中,本发明的组合允许使用较低日剂量(亚治疗)的卡培他滨,因此降低了剂量限制

性副作用的风险。在一个实施方案中,卡培他滨的日剂量是500mg-1000mg,250-1500mg或约100mg-2000mg/天。

[0087] 可替代地,本文所述的组合中一种或多种活性剂是以超治疗量使用的,即在组合中的剂量高于单用时。在该实施方案中,其他一种或多种活性剂以治疗或亚治疗量使用。

[0088] 在一个实施方案中,本文提供的用药方案用于治疗肿瘤,特征在于它是erB-2(HER-2)过度表达的肿瘤。在另一个实施方案中,本文提供的用药方案用于治疗肿瘤,特征在于它是erB-1过度表达的肿瘤。在另一个实施方案中,本文提供的用药方案用于治疗乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌可以是erB-2-过度表达的转移性或局部晚期乳腺癌。

[0089] 此外,卡培他滨化合物/或4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)也可以在化学治疗完成后施用,作为维持疗法。

[0090] 该用药方案的任选组分

[0091] 本文所述的用药方案也可以包括施用其他活性剂,它们不是抗肿瘤剂,但是可以改善肿瘤疾病的症状和/或治疗。

[0092] 在其他实施方案中,该组合可以包括抗腹泻药。本领域技术人员很容易即可选择本文使用的适当的抗腹泻药,包括但不限于,洛哌丁胺或盐酸地芬诺酯和硫酸阿托品等。可替代地,抗腹泻药可以在用卡培他滨化合物和/或4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)治疗之前或之后施用于患者。

[0093] 在另一个实施方案中,该组合还包含止吐药。止吐药的例子包括但不限于,甲氧氯普胺、多拉司琼、格拉司琼、昂丹司琼、托烷司琼和帕罗诺司琼等。可替代地,止吐药可以在用卡培他滨化合物和/或4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)治疗之前或之后施用于患者。

[0094] 在另一个实施方案中,该组合也包含抗组胺药。抗组胺药的例子包括但不限于,赛克力嗪、苯海拉明、茶苯海明(Gravol)、美克洛嗪、异丙嗪(Pentazine, Phenergan, Promacot)、或羟嗪等。可替代地,抗组胺药可以在用卡培他滨化合物和/或HKI-272类化合物治疗之前或之后施用于患者。

[0095] 在另一个实施方案中,该组合可以包括生长因子,以预防和/或治疗嗜中性白细胞减少症。根据American Society of Clinical Oncology(ASCO;2006)的实践指导,本领域技术人员很容易即可选择这些生长因子。可替代地,这些生长因子可以在用卡培他滨化合物和/或4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)治疗之前或之后施用于患者。

[0096] 在另一个实施方案中,该用药方案可以与其他抗肿瘤剂联合。

[0097] 作为肿瘤学治疗的典型,主治医师根据很多因素来密切监测给药方案,这些因素包括疾病的严重度、对疾病的应答、任何与治疗有关的毒性、患者的年龄和健康。根据施用的途径,可以预见给药方案是不同的。

[0098] 根据具体的疾病状态和患者的整体情况,上文所述的剂量和方案可以不同。例如,为了降低毒性,必须或期望降低组合治疗中各组分的上述剂量。如果除了4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)和卡培他滨的组合之外使用了一种或多种其他化学治疗剂,剂量和方案也可以不同。治疗任何特定患者的医师可以使用他的专业技术和知识来确定方案。

[0099] 药品包装和试剂盒

[0100] 还包括产品或药品包装,其包含用于一个哺乳动物个体的一疗程的抗肿瘤治疗药,包含一个或多个容器,所述容器含有1、1-4或更多单位的单位剂型形式的HKI-272类化合物和任选的1、1-4或更多单位的HKI-272和卡培他滨化合物,以及任选的其他活性剂。该组合可以是多部分试剂盒的形式。

[0101] 对于HKI-272类化合物和/或卡培他滨化合物,期望这些化合物的组合中的各化合物是单位剂量的形式。如上所述,本文使用的术语“单位剂量”或“单位剂型”描述了一种单个的剂型,包括但不限于,片剂、锭剂、胶囊、药囊或瓶中的粉末剂、盐水输注袋。

[0102] 单位剂型包含约0.1-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约5-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约50-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约75-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约100-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约120-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约160-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约200-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约240-约300mg的HKI-272类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约至少约120mg。在另一个实施方案中,该单位剂型包含至少约160mg。在另一个实施方案中,该单位剂型包含至少约240mg。

[0103] 当前,单位剂量的卡培他滨是以XELODA®的商标,作为150mg或500mg片剂销售的。但是,如果期望或需要,可以制备其他适当的单位剂量。

[0104] 因此,本发明包括给个体施用HKI-272类化合物和卡培他滨化合物,以治疗肿瘤。在一个实施方案中,HKI-272类化合物是与卡培他滨化合物分开施用的。在另一个实施方案中,HKI-272类化合物是在卡培他滨化合物之前施用的。在另一个实施方案中,HKI-272类化合物是在卡培他滨化合物之后施用的。在另一个实施方案中,HKI-272类化合物和卡培他滨化合物是同时但分别施用的。在一个实施方案中,HKI-272类化合物和卡培他滨化合物是作为组合制剂一起施用的。

[0105] 在一个实施方案中,一种产品包含HKI-272类化合物和卡培他滨化合物,作为组合制剂用于在有此需要的哺乳动物的肿瘤治疗中同时、分别或连续(sequential)使用。在一个实施方案中,HKI-272类化合物是与卡培他滨化合物分开配制的。

[0106] 在一个实施方案中,药品包装包含用于一个哺乳动物个体的一疗程的肿瘤治疗药,其中该包装包含多个单位的单位剂型形式的HKI-272类化合物和多个单位的单位剂型形式的卡培他滨化合物。在另一个实施方案中,药品包装包含用于一个哺乳动物个体的一疗程的肿瘤治疗药,其中该包装包含多个单位的单位剂型形式的HKI-272类化合物和多个单位的单位剂型形式的卡培他滨化合物。在另一个实施方案中,本文所述的药品包装包含用于一个哺乳动物个体的一疗程的转移性乳腺癌治疗药。

[0107] 也包括产品或药品包装,其包括用于一个哺乳动物个体的一疗程的抗肿瘤治疗药,包含一个或多个容器,所述容器含有1、1-4或更多单位的单位剂型形式的SKI-606类化合物和任选的1、1-4或更多单位的SKI-606和卡培他滨化合物,以及任选的其他活性剂。该组合可以是多部分试剂盒的形式。

[0108] 对于SKI-606类化合物和/或卡培他滨化合物,期望这些化合物的组合中的各化合物是单位剂量的形式。如上所述,本文使用的术语“单位剂量”或“单位剂型”描述了一种单个的剂型,包括但不限于,片剂、锭剂、胶囊、药囊或瓶中的粉末剂、盐水输注袋。

[0109] 单位剂型包含约0.1-约600mg的SKI-606类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约5-约600mg的SKI-606类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约50-约500mg的SKI-606类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约100-约500mg的SKI-606类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约150-约500mg的SKI-606类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约200-约400mg的SKI-606类化合物。在另一个实施方案中,该单位剂型包含约至少约120mg。在另一个实施方案中,该单位剂型包含至少约160mg。在另一个实施方案中,该单位剂型包含至少约200mg。

[0110] 当前,单位剂量的卡培他滨是以 XELODA® 的商标,作为150mg或500mg片剂销售的。但是,如果期望或需要,可以制备其他适当的单位剂量。

[0111] 因此,本发明包括给个体施用SKI-606类化合物和卡培他滨化合物,以治疗肿瘤。在一个实施方案中,SKI-606类化合物是与卡培他滨化合物分开施用的。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物是在卡培他滨化合物之前施用的。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物是在卡培他滨化合物之后施用的。在另一个实施方案中,SKI-606类化合物和卡培他滨化合物是同时但分别施用的。在一个实施方案中,SKI-606类化合物和卡培他滨化合物是作为组合制剂一起施用的

[0112] 在一个实施方案中,一种产品包含SKI-606类化合物和卡培他滨化合物,作为组合制剂用于在有此需要的哺乳动物的肿瘤治疗中同时、分别或连续使用。在一个实施方案中,SKI-606类化合物是与卡培他滨化合物分开配制的。

[0113] 在一个实施方案中,药品包装包含用于一个哺乳动物个体的一疗程的肿瘤治疗药,其中该包装包含多个单位的单位剂型形式的SKI-606类化合物和多个单位的单位剂型形式的卡培他滨化合物。在另一个实施方案中,药品包装包含用于一个哺乳动物个体的一疗程的肿瘤治疗药,其中该包装包含多个单位的单位剂型形式的SKI-606类化合物和多个单位的单位剂型形式的卡培他滨化合物。在另一个实施方案中,本文所述的药品包装包含用于一个哺乳动物个体的一疗程的转移性乳腺癌治疗药。

[0114] 施用个体组分或包含两种或多种个体组分的组合物可以使用任意的适当途径。这些途径可以选自,例如,口服、静脉(i.v.)、呼吸(例如,鼻或支气管内)、输注、胃肠外(除i.v.外,还有例如创伤内、腹膜内和皮下注射)、腹膜内、经皮(包括穿过身体表面和身体通道内层包括上皮和粘膜组织的任何施用)和阴道(包括子宫内施用)。施用的其他途径也是可以预见的,包括但不限于,脂质体介导的递送、局部、鼻、舌下、尿道、鞘内、眼部或耳部递送、植入、直肠或鼻内。

[0115] 尽管各组分可以通过相同途径递送,但本文所述的产品或包装可以包含用于通过与4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)化合物不同途径递送的卡培他滨化合物,例如,一种或多种组分可以口服递送,而其他则通过另一种途径递送。在一个实施方案中,4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)制备成用于口服递送,卡培他滨化合物制备成用于静脉递送。任选地,其他活性组分可以通过与4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)和/或卡培他滨化合物相同

或不同的途径递送。其他变化对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0116] 在另一个实施方案中,该治疗用药方案中的化合物或组分每周施用1次。在某些情况下,在治疗过程中4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)的给药可以推迟或中断较短的时间(例如,1,2或3周)。在治疗过程中这种推迟或中断可以发生1次或多次。本领域技术人员知道有效量;它也取决于4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)的形式。本领域技术人员可以常规地进行经验性的活性试验,以在生物测定中确定4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)的生物活性,并由此确定所施用的适当剂量。

[0117] 在本文所述的组合和产品中使用的4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)和卡培他滨化合物或其他任选的化合物可以以任何适当的方式配制。但是,根据组合物的类型、用药方案、单位剂型的大小、赋形剂的种类和其他本领域技术人员公知的因素,单位剂量中各化合物的量可以大不相同。在一个实施方案中,该单位剂量可以包含,例如,0.000001重量百分比(%w)-10%w的任一化合物。在另一个实施方案中,该单位剂量可以包含约0.00001%w-1%w,剩余是一种或多种赋形剂。

[0118] 本文所述的组合物可以是适合口服的形式,例如,片剂、锭剂、胶囊、口含化剂型、含片、糖锭和口服液体、混悬液或溶液;胃肠外注射(包括静脉、皮下、肌内、血管内或输注),例如,作为无菌溶液、混悬液或乳剂;局部施用,例如软膏或乳膏;直肠施用,例如栓剂;或施用的途径可以是直接注射到肿瘤中,或者通过局限性递送或局部递送。在其他实施方案中,组合治疗中的一种或多种组分可以通过内窥镜、气管内、创伤内、经皮、静脉内、皮下、腹膜内或肿瘤内递送。一般而言,本文所述的组合物可以使用本领域公知的赋形剂或载体,以常规方式制备。口服使用的药物组合物也可以是硬明胶胶囊的形式,其中活性成分与惰性固定赋形剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;或是软明胶胶囊,其中活性成分与水或油例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。在一个实施方案中,所述卡培他滨化合物和所述4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)中的一种或全部是口服递送于所述个体的。

[0119] 胶囊可以包含一种或多种活性化合物与惰性填充剂和/或稀释剂例如药学可接受的淀粉(例如,玉米、马铃薯或木薯淀粉)、糖、人造甜味剂、粉状纤维素例如晶体或微晶纤维素、面粉、明胶、胶等的混合物。

[0120] 制备有用的片剂或锭剂,可以通过常规的压片、湿法造粒或干法造粒并使用药学可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面修饰剂(包括表面活性剂)、悬浮或稳定剂,包括但不限于,硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、月桂硫酸钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、海藻酸、阿拉伯胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、糊精、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露醇、氯化钠、滑石、干淀粉和糖粉。优选的表面修饰剂包括非离子和阴离子表面修饰剂。表面修饰剂的代表性例子包括但不限于,泊洛沙姆188、苯扎氯铵、硬脂酸钙、十八醇十六醇混合物、聚西托醇乳化蜡、山梨坦酯、二氧化硅胶体、磷酸盐(酯)类、月桂硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。

[0121] 本文的口服制剂,例如如上所述的片剂、锭剂或胶囊可以使用标准缓释或时间释放型制剂,以改变一种或多种化合物的吸收。口服制剂也可以包括施用于水或果汁中的活性成分,如果需要可以包含适当的增溶剂或乳化剂。

[0122] 适合注射使用的药物剂型包括无菌水溶液或分散液以及用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。在任何情况下,这种剂型必须是无菌的,必须以流动性达到易注射的程度存在。它必须在制造和储藏条件下是稳定的,必须对微生物例如细菌和真菌的污染作用具有防腐能力。载体可以是溶剂或分散介质,包含,例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇),其适当的混合物和植物油。本领域已经描述了包含卡培他滨的优选注射剂。在一个实施方案中,这些化合物可以胃肠外或腹膜内施用。作为游离碱或药学可接受的盐的这些活性化合物的溶液或混悬液可以在与表面活性剂例如羟丙基纤维素混合的水中制备。分散液也可以在油中的甘油、液体聚乙二醇及其混合物中制备。在储藏和使用的标准条件下,这些制剂可以包含防腐剂以防止微生物生长。在一个实施方案中,卡培他滨和HKI-272类化合物中的一种或全部都通过静脉递送。

[0123] 对于本文的用途,经皮施用包括穿过身体表面和身体通道的内里(包括上皮和粘膜组织)的任何施用。可以使用母体化合物或其药学可接受的盐,以水剂、乳膏、泡沫、贴剂、混悬液、溶液和栓剂(直肠和阴道)来进行这些施用。经皮施用可以通过使用透皮贴剂来实现,所述贴剂包含活性化合物和载体,所述载体对于化合物是惰性的,对于皮肤是无毒的,并允许通过皮肤将药物全身性吸收到血流中。载体可以采取任何的形式例如乳膏和软膏、糊体(pastes)、凝胶剂和闭合装置(occlusive devices)。乳膏和软膏可以是水包油或油包水型的粘稠液体或半固体乳剂。糊体由分散在石油或亲水性石油中的吸收性粉末构成,所述石油或亲水性石油也适合包含活性成分。很多闭合装置可以用于将活性成分释放到血流中,例如覆盖储药器的半渗透膜,所述储药器包含具有或没有载体的活性成分;或者包含活性成分的基质。其他闭合装置是文献中已知的。

[0124] 栓剂可以由传统的材料,包括可可脂(加入或不加入蜡以调节栓剂的熔点)和甘油。也可以使用水溶性栓剂基质,例如各种分子量的聚乙二醇。

[0125] 在另一个实施方案中,4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物(例如, HKI-272、SKI-606、EKB-569)和卡培他滨化合物中的一种或全部可以通过使用脂质体来递送,所述脂质体与细胞膜融合或被细胞内吞,即通过利用与脂质体相连的配基,或直接与寡核苷酸连接,以结合到细胞的表面膜蛋白受体上,产生内吞。通过使用脂质体,特别是当脂质体表面载有对靶细胞具有特异性或优先定位于特定器官的配基时,人们会注意到一种或多种化合物在体内递送到靶细胞中。(参见例如, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。在其他情况下,一种或多种组分的优选制剂可以是冻干粉末。

[0126] 包囊材料也可以与一种或多种化合物使用,术语“组合物”可以包括活性成分与包囊材料的组合作为制剂,具有或不具有其他载体。例如,化合物也可以作为微球递送,在体内缓慢释放。在一个实施方案中,微球可以通过皮内注射在皮下缓慢释放的含药微球(参见 Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995);作为生物可降解和可注射的凝胶剂(参见例如, Gao, Pharm. Res. 12:857-863, 1995);或作为口服微球(参见例如, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997)来施用。经皮和真皮内途径提供了数周或数月的恒定递送。扁胶囊也可以用于递送本发明的化合物,例如抗动脉粥样硬化药。

[0127] 在一个实施方案中,试剂盒包括具有包含HKI-272类化合物的适当组合物的第一容器和具有包含卡培他滨化合物的适当组合物的第二容器。因此,提供用于治疗或预防癌

症的试剂盒。该试剂盒包括：a)在第一单位剂型中，HKI-272类化合物和药学可接受的赋形剂或载体；b)在第二单位剂型中，卡培他滨化合物和药学可接受的赋形剂或载体；和c)用于装载所述第一和第二剂型的容器。

[0128] 在另一个实施方案中，药品包装包括用于一个哺乳动物个体的一疗程的抗肿瘤治疗药，包括具有一个单位的单位剂型形式的HKI-272类化合物的容器，具有一个单位的卡培他滨化合物的容器以及任选的，具有其他活性剂的容器。

[0129] 在一个单独的实施方案中，试剂盒包括具有包含SKI-606类化合物的适当组合物的第一容器和具有包含卡培他滨化合物的适当组合物的第二容器。因此，提供用于治疗或预防癌症的试剂盒。该试剂盒包括：a)在第一单位剂型中，SKI-606类化合物和药学可接受的赋形剂或载体；b)在第二单位剂型中，卡培他滨化合物和药学可接受的赋形剂或载体；和c)用于装载所述第一和第二剂型的容器。

[0130] 在一些实施方案中，该组合物包装成准备施用的形式。在其他实施方案中，该组合物在包装中是浓缩形式，任选还包括制备最终施用溶液所需的稀释剂。在其他实施方案中，该产品包含固体形式的本文所述的化合物和任选的、具有适当溶剂或载体的分开的容器。

[0131] 在其他实施方案中，上述包装/试剂盒包括其他组分，例如，指示稀释、混合和/或施用该产品的说明书，其他容器，注射器，针头等。其他这些包装/试剂盒组分对于本领域技术人员是显而易见的。

[0132] 除了上述任选的化疗剂和任选的化合物，本文所述的用药方案和方法可以在其他非医药操作之前、同时或之后进行。在一个实施方案中，放射可以在用4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物（例如，HKI-272、SKI-606、EKB-569）和卡培他滨化合物治疗之前、同时或之后进行。

[0133] 在另一个实施方案中，提供包含卡培他滨和4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物（例如，HKI-272、SKI-606、EKB-569）的产品。该产品用作组合制剂，用于在哺乳动物的肿瘤治疗中同时、分别或连续使用。

[0134] 在另一个实施方案中，提供在一个哺乳动物个体中治疗肿瘤的药物包装。该药品包装包含至少一单位的卡培他滨和至少一单位的4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物（例如，HKI-272、SKI-606、EKB-569）。

[0135] 在另一个实施方案中，提供一种药物组合物，包含卡培他滨、4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物（例如，HKI-272、SKI-606、EKB-569）和至少一种药学可接受的载体。可预期地，该药物组合物用于在哺乳动物中治疗肿瘤。

[0136] 在另一个实施方案中，提供一种在有需要此的哺乳动物中治疗与HER-2过度表达或扩增有关的肿瘤的方法。该方法包括施用单位剂量的卡培他滨化合物和施用单位剂量的4-苯胺基-3-氰基喹啉化合物（例如，HKI-272、SKI-606、EKB-569）。在一个实施方案中，为鉴定根据本发明的方法治疗的患者个体，使用可接受的筛选方法来确定与目标或怀疑疾病或病症有关的风险因素，或者确定个体中现有疾病或病症的状况。这些筛选方法包括，例如，确定与目标或怀疑疾病或病症有关的风险因素的常规操作方法。这些或其他常规方法允许临床医生选择需要使用本发明的方法和制剂治疗的患者。在一个实施方案中，该“个人”、“个体”或“患者”可以先前没有进行化学治疗。在另一个实施方案中，该“个人”、“个体”或“患者”先前已经接受了化学治疗。在另一个实施方案中，该“个人”、“个体”或“患者”先前已

经施用了苯胺喹啉(aniloquinazoline)类抑制剂。在另一个实施方案中,该“个人”、“个体”或“患者”先前已经施用了作为苯胺喹啉类抑制剂的拉帕替尼(lapatinib)或吉非替尼(gefitinib)。可期望地,用所述组合治疗前,患者的血细胞计数足够稳定,以允许施用本文所述的组合。在一个实施方案中,在施用卡培他滨和4-苯胺基-3-氰基喹啉(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)化合物前患者的嗜中性粒细胞计数是至少1500。在另一个实施方案中,在施用卡培他滨和4-苯胺基-3-氰基喹啉(例如,HKI-272、SKI-606、EKB-569)化合物前患者的血小板计数是至少100,000/L。

[0137] 下列实施例解释了本发明的组合的应用。很容易即可理解,出于本领域技术人员已知的理由,可以例如,在组分的制剂、递送的途径和给药方面做出改变或更改。

## 实施例

[0138] 在本研究中已经选择拉帕替尼和卡培他滨的组合作为比较治疗,因为近来FDA批准其用于治疗患晚期或转移性乳腺癌的个体,所述个体的肿瘤过度表达erbB-2并且已经接受了包括蒽环类、紫杉烷和曲妥珠单抗的在前治疗。记录的试验表明,这两种药物组合的ORR是24%,TTP中位数是27周(对于每个独立观察而言)。

[0139] 初步药代动力学(PK)分析表明,来那替尼吸收相对缓慢,一般在3-6小时内获得最大浓度( $C_{max}$ )。口服后,来那替尼 $C_{max}$ 和浓度与时间曲线下面积(AUC)一般是以剂量依赖性方式增大的。平均的稳态 $C_{max}$ 和AUC值,对于180-mg剂量组分别是70.1ng/mL和975ng·h/mL,对于240-mg剂量组分别是73.5ng/mL和939ng·h/mL,对于320-mg剂量组分别是90.4ng/mL和1333ng·h/mL,对于400mg的最高剂量而言分别是105ng/mL和1704ng·h/mL。当将重复每日施用后第21天的稳态暴露与施用80-400mg的来那替尼后第1天的暴露相比时,来那替尼暴露(AUC)增加了1.2-至2.7倍(平均蓄积比)。在240-mg剂量后,平均蓄积比是1.2,表明以该计划试验使用的剂量重复每日施用后,来那替尼没有显著的蓄积。

[0140] 数据表明,在口服吸收后,来那替尼以较大的分布表观体积(第1天的 $V_z/F$ :约3188-6181L)缓慢分布。在第1天口服后,来那替尼被清除,平均表观末端半衰期( $t_{1/2}$ )为约13-17小时。来那替尼 $t_{1/2}$ , $C_{max}$ 和AUC有中等至较大的变异;变异系数(CVs)一般在8%-90%的范围内。

[0141] 在进行的第2期的研究中,在具有erbB-2-过度表达晚期或转移性乳腺癌的患者中,来那替尼是按每日口服剂量240mg施用的,其中所述患者接受了至多4个前期细胞毒性化学治疗方案,前期用曲妥珠单抗治疗转移性或局部晚期疾病( $\geq 6$ 周)或先前没有暴露于靶向于erbB-2的治疗。初步的结果是由基于独立评估来评价效力的124名患者和每个研究者评估来评价的131名患者得到的。对于在转移性组中先前用含曲妥珠单抗治疗的患者而言,ORR是26%(95%CI:16-39%;独立评估)和35%(95%CI:23-47%;研究者评估),而在首次用曲妥珠单抗的患者中观察到的ORR则为51%(95%CI:38-64%;独立评估)和62%(95%CI:49-74%;研究者评估)。独立(和研究者)评估的无进展生存(PFS)中位数是23(22),在先前已经接受了曲妥珠单抗的患者中16周PFS率是61%(57%)。对于首次使用曲妥珠单抗的个体,每独立(和研究者)评估的PFS是40(35),16周PFS率是75%(78%)。

[0142] 主要的副作用是腹泻,腹泻是可逆的,一般通过药物、暂时中止治疗或降低剂量来控制。认为与来那替尼相关的腹泻在个体中的发生频率是94%。其中,25%的个体会发生3-

4级腹泻。其他常见的副作用是恶心(30%与来那替尼相关,2%的个体为3-4级)、呕吐(23%相关,2%为3-4级)、疲劳(20%相关,<2%为3-4级)和厌食(16%相关,4%为3-4级)。这些数据表明,每日口服剂量为240mg的来那替尼一般是耐受良好的,来那替尼在erbB-2-阳性晚期乳腺癌个体中具有显著的抗肿瘤活性[Burstein,HJ, Awada A, Badwe R等人.2007.Presented at the Poster presented at the SABCS,San Antonio,USA]。

[0143] 实施例1:来那替尼(HKI-272)和卡培他滨组合的抗肿瘤活性

[0144] 具有实体瘤的个体登记到来那替尼和卡培他滨的组合的各剂量组中。每个个体仅参加1个剂量组。出于本研究的目的,周期定义为21-天的时间。

[0145] 每个个体仅参与1个剂量水平。个体每日接受口服来那替尼片剂(160或240mg),并在21天周期的第1-14天联合口服卡培他滨(750或1000mg/m<sup>2</sup>BID(每日2次))(在第15-21天不施用卡培他滨)。出于比较的目的,根据制造商的说明书,连续每日1次口服拉帕替尼[TYKERB®]。

	剂量水平	来那替尼剂量(mg) 连续每日口服给药	卡培他滨剂量(mg/m <sup>2</sup> )BID 每21-天周期的第1-14天
[0146]	1	160	750(每天共1500)
	2	240	750(每天共1500)
	3	240	1000(每天共2000)

[0147] • 如果剂量水平1不耐受,用两种手段来进行第2部分:A(来那替尼)和C(拉帕替尼+卡培他滨)。

[0148] • 如果剂量水平1耐受但剂量水平2不耐受,可以研究200mg的来那替尼联合750mg/m<sup>2</sup>BID卡培他滨的中间剂量水平,用于MTD。

[0149] • 允许延迟和调节给药。所有个体都允许延迟最大连续3周的给药,以消除毒性。

[0150] 本文使用的完全应答(CR)是指所有目标伤害都消失。部分应答是指参考基线总LD,最长直径(LD)的总数减少至少30%。稳定的疾病定义为参照治疗开始时最小的总LD,对于PR而言没有足够的收缩而达到合格,对于PD而言也没有足够增加而达到合格。

[0151] 实施例2:erbB-2阳性乳腺癌中的HKI-272+卡培他滨

[0152] 用3个21天周期的HKI-272和卡培他滨用药方案治疗已经诊断为转移性乳腺癌的患者。对照组包括根据制造商的推荐接受口服HKI-272单一治疗(每天240mg)(第1组)或拉帕替尼[TYKERB®,每天口服1250mg]和卡培他滨[XELODA®,每天口服2000mg]的组合(第2组)的患者。

[0153] 患者每天接受口服HKI-272片剂(160mg或240mg),并在21天周期的第1-14天联合口服卡培他滨(750mg或1000mg,每天2次)(在第15-21天不施用卡培他滨)。在第1周期开始口服HKI-272,并在各周期的剩余各天继续。

[0154] 可以预见,结果将表明,与拉帕替尼和卡培他滨的组合相比HKI-272联合卡培他滨将显著改善目标应答率,和/或与卡培他滨单一治疗相比,延长了个体肿瘤发展时间(TTP)。此外可以预见,从HKI-272和卡培他滨的组合允许较低的有效剂量来看,与拉帕替尼和卡培他滨的组合相比减小了副作用。

[0155] 在本说明书中引用的所有出版物都通过参考引入本文。尽管已经参考具体的实施

方案描述了本发明,但是应当理解,可以不脱离本发明的精神而做出改变。这些改变也落在所附权利要求的范围内。

[0156] 实施例3:波舒替尼(SKI-606)和卡培他滨组合的抗肿瘤活性

[0157] 具有实体瘤的个体登记到波舒替尼和卡培他滨的组合的各剂量组中。每个个体仅参加1个剂量组。出于本研究的目的,周期定义为21-天的时间。

[0158] 每个个体仅参与1个剂量水平。个体每日接受口服波舒替尼片剂(200-400mg),并在21天周期的第1-14天联合口服卡培他滨(500-

[0159] 1000mg/m<sup>2</sup>BID(每日2次))(在第15-21天不施用卡培他滨)。出于比较的目的,根据制造商的说明,连续每日1次口服拉帕替尼[TYKERB®]。

剂量水平	波舒替尼剂量(mg) 连续每日口服给药	卡培他滨剂量(mg/m <sup>2</sup> )BID 每21-天周期的第1-14天
[0160] 1	200	250(每天共500)
2	300	300(每天共600)
3	400	500(每天共1000)

[0161] • 如果剂量水平1不耐受,用两种手段来进行第2部分:A(波舒替尼)和C(拉帕替尼+卡培他滨)

[0162] • 如果剂量水平1耐受但剂量水平2不耐受,可以研究200mg的波舒替尼联合750mg/m<sup>2</sup>BID卡培他滨的中间剂量水平,用于MTD。

[0163] • 允许延迟和调节给药。所有个体都允许延迟最大连续3周的给药,以消除毒性。

[0164] 本文使用的完全应答(CR)是指所有目标伤害都消失。部分应答(PR)是指参考基线总LD,最长直径(LD)的总数减少至少30%。稳定的疾病定义为参照治疗开始时最小的总LD,对于PR而言没有足够的收缩而达到合格,对于PD而言也没有足够增加而达到合格。

[0165] 实施例4:在erbB-2阳性乳腺癌中的SKI-606+卡培他滨

[0166] 用3个21天周期的SKI-606和卡培他滨用药方案治疗已经诊断为转移性乳腺癌的患者。对照组包括根据制造商的推荐接受口服SKI-606单一治疗(每天200-400mg)(第1组)或拉帕替尼[TYKERB®,每天口服1250mg]和卡培他滨[XELODA®,每天口服1000mg]的组合(第2组)的患者。

[0167] 患者每天接受口服SKI-600片剂(200mg或400mg),并在21天周期的第1-14天联合口服卡培他滨(250mg或500mg,每天2次)(在第15-21天不施用卡培他滨)。在第1周期开始口服SKI-606,并在各周期的剩余各天继续。

[0168] 可以预见,结果将表明,与拉帕替尼和卡培他滨的组合相比SKI-606联合卡培他滨将显著改善目标应答率,和/或与卡培他滨单一治疗相比,延长了个体肿瘤发展时间(TTP)。此外还可以预见,从SKI-606和卡培他滨的组合允许较低的有效剂量来看,与拉帕替尼和卡培他滨的组合相比减小了副作用。

[0169] 在本说明书中引用的所有出版物都通过参考引入本文。尽管已经参考具体的实施方案描述了本发明,但是应当理解,可以不脱离本发明的精神而做出改变。这些改变也落在所附权利要求的范围内。