



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110368497 B

(45) 授权公告日 2022.05.13

(21) 申请号 201910784658.9

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(22) 申请日 2014.08.07

专利代理人 余颖

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110368497 A

(51) Int.CI.

A61K 45/06 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.10.25

A61K 31/138 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/865,804 2013.08.14 US

A61K 31/519 (2006.01)

61/894,029 2013.10.22 US

A61K 31/436 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/4196 (2006.01)

201480056526.X 2014.08.07

A61K 31/5685 (2006.01)

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

A61K 31/565 (2006.01)

地址 瑞士巴塞尔

A61P 35/00 (2006.01)

(72) 发明人 陈彦 黄西中 S·金

A61P 35/02 (2006.01)

审查员 赵陆海

权利要求书2页 说明书40页 附图31页

(54) 发明名称

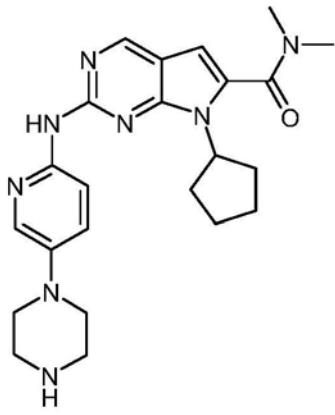
用于治疗癌症的组合疗法

(57) 摘要

本发明涉及包括以下的药物组合：(1) 第一药剂，其是CDK抑制剂或其药学上可接受盐和(2) 第二药剂，其是抗激素剂或其药学上可接受盐。本发明还涉及包括以下的药物组合：(1) 第一药剂，其是CDK抑制剂或其药学上可接受盐，(2) 第二药剂，其是抗激素剂或其药学上可接受盐，和(3) 第三药剂，其是调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂或其药学上可接受盐。

1. 一种药物组合在制造用于治疗激素敏感性和/或激素受体阳性癌症的药物中的用途, 所述药物组合包括

(1) 第一药剂, 其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



(A1)

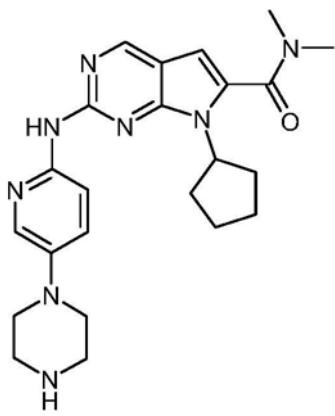
和(2)第二药剂, 其是氟维司群或其药学上可接受盐。

2. 如权利要求1所述的用途, 其特征在于, 所述药剂同时、分开或依序施用。

3. 如权利要求1或2所述的用途, 其特征在于, 所述癌症是实体瘤。

4. 一种药物组合在制造用于治疗癌症的药物中的用途, 所述癌症选自乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌, 所述药物组合包括

(1) 第一药剂, 其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



(A1)

和(2)第二药剂, 其是氟维司群或其药学上可接受盐。

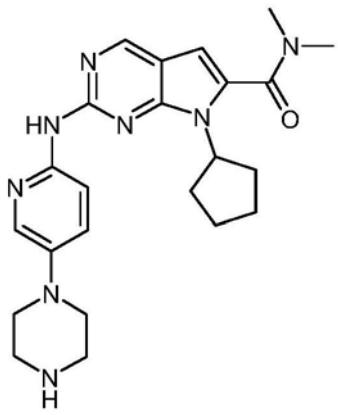
5. 如权利要求4所述的用途, 其特征在于, 所述癌症是乳腺癌。

6. 如权利要求4所述的用途, 其特征在于, 所述癌症是雌激素受体阳性癌症。

7. 如权利要求5所述的用途, 其特征在于, 所述癌症是雌激素受体阳性乳腺癌。

8. 一种药物组合在制造用于治疗HR+、HER2-乳腺癌的药物中的用途, 所述药物组合包括

(1) 第一药剂, 其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



(A1)

和(2)第二药剂，其是氟维司群或其药学上可接受盐。

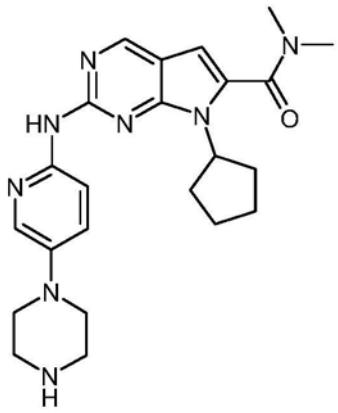
9. 如权利要求8所述的用途，其特征在于，所述药剂同时、分开或依序施用。

10. 如权利要求1所述的用途，其特征在于，所述癌症是HR+、HER2-乳腺癌。

11. 如权利要求10所述的用途，其特征在于，所述药剂同时、分开或依序施用。

12. 一种药物组合，所述组合包括：

(1) A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐：



(A1)

和(2)氟维司群或其药学上可接受盐。

用于治疗癌症的组合疗法

技术领域

[0001] 本发明涉及含CDK抑制剂和抗激素剂的药物组合以用于治疗癌症；所述组合在治疗癌症中的应用；治疗包括人在内的患癌温血动物的方法，包括向需要这类治疗的所述动物施用有效剂量的CDK抑制剂和抗激素剂。另外，所述组合可任选包括调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂。

背景技术

[0002] CDK抑制剂

[0003] 肿瘤发展与CDK以及其调节因子的基因改变和失调紧密相关，表明CDK抑制剂可能是有用的抗癌疗法。确实，早期结果表明转化细胞和正常细胞的需求例如对细胞周期蛋白D/CDK4/6的需求有差异，且可能开发出不具有使用常规细胞毒性和细胞抑制药观察到的普遍宿主毒性的新型抗肿瘤剂。

[0004] CDK的功能是磷酸化并因此活化或灭活某些蛋白，包括例如成视网膜细胞瘤蛋白、核纤层蛋白、组蛋白H1和有丝分裂纺锤体组分。CDK介导的催化步骤包括从ATP到大分子酶底物的磷酸转移反应。已发现数组化合物(综述于例如Fischer, P.M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634)由于CDK特异性ATP拮抗作用具有抗增殖特性。

[0005] 在分子水平调节CDK/细胞周期蛋白复合体活性需要一系列刺激性和抑制性的磷酸化或去磷酸化事件。CDK磷酸化是通过一组CDK活化激酶(CAK)和/或激酶例如wee1、Myt1和Mik1实现的。去磷酸化是通过磷酸酶例如cdc25(a&c)、pp2a或KAP实现的。

[0006] CDK/细胞周期蛋白复合体活性可通过2个内源细胞蛋白抑制剂：Kip/Cip家族或INK家族进一步调节。INK蛋白特异性结合CDK4和CDK6。p16ink4(也称为MTS1)是潜在肿瘤抑制基因，在大量原发性癌中有突变或缺失。Kip/Cip家族包含蛋白如p21Cip1、Waf1、p27Kip1和p57kip2，其中p21由p53诱导且能使CDK/细胞周期蛋白(E/A)复合体失活。在乳腺癌、结肠癌和前列腺癌中观察到非典型的低p27表达水平。相反，实体瘤中的细胞周期蛋白E过表达显示与较差的患者预后相关。细胞周期蛋白D1过表达与食管癌、乳腺癌、鳞状癌和非小细胞肺癌相关。

[0007] CDK和其相关蛋白在增殖态细胞内协调和推动细胞周期的关键作用如上所概括。也已描述一些CDK在其中发挥关键作用的生化通路。因此，可能非常需要开发使用靶向一般CDK或特异CDK的治疗物来治疗增生性疾病(如癌)的单一疗法。因而，仍然需要发现新的治疗药剂以治疗人类疾病。

[0008] 抗激素剂

[0009] 抗激素剂以两种方式发挥作用：(1)通过降低体内激素量或(2)通过阻断激素对细胞的作用。

[0010] 已知多种类型的抗激素剂。

[0011] 一类抗激素剂称为芳香酶抑制剂。芳香酶抑制剂通过抑制芳香酶作用而发挥功能，芳香酶通过称为芳构化的过程将雄激素转化成雌激素。由于乳腺组织由雌激素刺激，减

少雌激素生成是抑制乳腺肿瘤组织复发的一种方法。在绝经前妇女中，雌激素主要来源是卵巢，而绝经后妇女中大部分身体雌激素在外周组织 (CNS外) 以及脑内多个区域的一些CNS位点中生成。雌激素生成并局部作用于这些组织，但在男性和女性中显示全身性雌激素效果的任何循环雌激素是雌激素离开局部代谢并扩散到循环系统的结果。有两类芳香酶抑制剂：(1) 类固醇抑制剂，如与芳香酶形成永久且失活性键的依西美坦 (阿诺新)；和 (2) 非类固醇抑制剂，如阿那曲唑 (瑞宁得) 或来曲唑 (弗隆)，其通过可逆竞争芳香酶来抑制雌激素合成。

[0012] 另一类抗激素剂是雌激素受体拮抗剂。一个雌激素受体拮抗剂示例是氟维司群 (法洛德)。雌激素受体发现于乳腺细胞。雌激素结合雌激素受体，如同钥匙嵌入锁。这能活化受体并导致激素受体阳性肿瘤生长。氟维司群结合并阻断雌激素受体，减少乳腺细胞中的雌激素受体数量。

[0013] 另一类抗激素剂是选择性雌激素受体调节剂 (SERM)，这是作用于雌激素受体的一类化合物。区分这些物质与单纯的受体激动剂和拮抗剂的特征是其在不同组织中的作用不同，从而产生在不同组织中选择性抑制或刺激类雌激素作用的可能性。一个SERM示例是他莫昔芬。他莫昔芬在骨和子宫中是雌激素受体激动剂，但在乳腺中是拮抗剂。

[0014] 调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂

[0015] PI3K/Akt/mTOR通路是正常细胞的重要、被严密调节的生存通路。磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) 是广泛表达的脂质激酶，催化磷酸转移制肌醇脂质D-3'位产生磷脂酰肌醇-3-磷酸 (PIP)、磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸 (PIP₂) 和磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP₃)。这些PI3K催化反应的产物充当第二信使并在关键细胞过程中发挥重要作用，包括细胞生长、分化、运动、增殖和存活。

[0016] 两种1类PI3K中，1A类PI3K是由催化性p110亚基 (α 、 β 、 δ 亚型) 构成的异二聚体，所述亚基与调节亚基组成型连接，调节亚基可以是p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 或p55 γ 。1B类亚组有一个家族成员，即由催化性p110 γ 亚基关联调节亚基构成的异二聚体，所述调节亚基是p101或p84两者之一 (Fruman等, Annu Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire等, Curr. Biol. 15:566 (2005))。

[0017] 许多情况中，PIP2和PIP3将AKT募集到质膜，在该处其充当对生长和生存重要的许多胞内信号通路的节点 (Fantl等, Cell 69:413-423 (1992); Bader等, Nature Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco和Sawyer, Nature Rev. Cancer 2:489 (2002))。PI3K异常调节通常经AKT活化来增加存活，这是人类癌症中最普遍的事件之一且显示在多个水平发生。肿瘤抑制基因PTEN在肌醇环3'位使磷脂酰肌醇脱磷酸并由此拮抗PI3K活性，该基因在多种肿瘤中功能性缺失。在其它肿瘤中，p110 α 的同种型PIK3CA和Akt的基因得到扩增，数种人类癌症中显示其基因产物的蛋白表达提高。此外，激活下游信号通路的PIK3CA体细胞错义突变已在多种人类癌症中以显著频率被描述 (Kang等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuel等, Science 304:554 (2004); Samuel等, Cancer Cell 7:561-573 (2005))。因此，已知PI3K α 抑制剂对治疗癌症和其他疾病有特殊价值。

[0018] mTOR是主要在细胞质中发现的激酶蛋白。其充当许多涉及细胞增殖、血管生成和细胞代谢的生物过程的重要调节因子。mTOR主要通过打开和关闭细胞翻译机制 (包括核糖体) 来发挥作用，并负责蛋白合成。mTOR是一些细胞信号通路汇集的关键胞内点。mTOR响应

经这些通路传递的活化或抑制信号而行使其调节功能,这些通路在细胞中位于mTOR上游。这些不同信号通路由以下活化:多种生长因子(包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子1(IGF-1))、激素(雌激素、黄体酮)、以及营养物(葡萄糖、氨基酸)或氧是否存在。一个或多个这些信号通路可能在许多不同类型癌症患者中被异常激活,引起细胞增殖失调、肿瘤血管生成和异常细胞代谢。

[0019] 尽管癌症患者有多种治疗选择,但仍需要有效且安全的治疗剂和其在组合疗法中的优选应用。

发明内容

[0020] 本发明涉及包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是CDK抑制剂或其药学上可接受盐,和(2)第二药剂,其是抗激素剂或其药学上可接受盐。

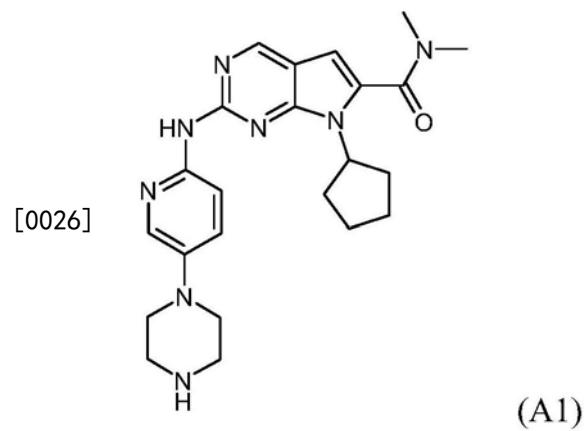
[0021] 本发明还涉及包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是CDK抑制剂或其药学上可接受盐,(2)第二药剂,其是抗激素剂或其药学上可接受盐,和(3)第三药剂,其是调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂或其药学上可接受盐。

[0022] 该组合可同时、分开或依序用于治疗癌症。

[0023] 在一个实施方式中,所述CDK抑制剂是CDK4/6抑制剂。

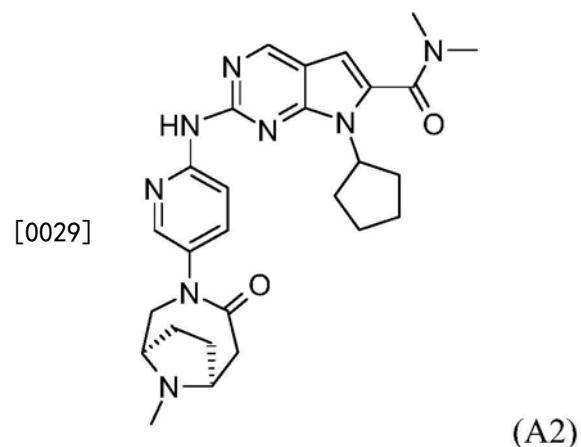
[0024] 所述CDK4/6抑制剂可以是例如

[0025] 由下式A1所述的化合物A1:



[0027] 或

[0028] 由下式A2所述的化合物A2:



[0030] 或

[0031] 帕博西尼(下文称为化合物A3,也称为PD-0332991)。

[0032] 化合物A1还由化学名7-环戊基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲酰胺描述。

[0033] 化合物A2还由化学名7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺描述。

[0034] 化合物A3还由化学名6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-{[5-(1-哌嗪基)-2-吡啶基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮描述。

[0035] 在一个实施方式中,所述抗激素剂是芳香酶抑制剂。所述芳香酶抑制剂可以是非类固醇芳香酶抑制剂或类固醇芳香酶抑制剂。

[0036] 来曲唑(下文称为化合物B1)是非类固醇芳香酶抑制剂示例。

[0037] 依西美坦(下文称为化合物B2)是类固醇芳香酶抑制剂示例。

[0038] 在另一个实施方式中,所述抗激素剂是雌激素受体拮抗剂。

[0039] 氟维司群(下文称为化合物B3)是雌激素受体拮抗剂示例。

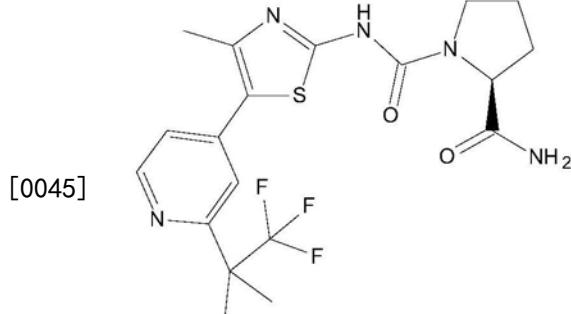
[0040] 在另一个实施方式中,所述抗激素剂是选择性雌激素受体调节剂。

[0041] 他莫昔芬(下文称为化合物B4)是选择性雌激素受体调节剂示例。

[0042] 在一个实施方式中,调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂是PI3K抑制剂。

[0043] 所述PI3K抑制剂可以是例如

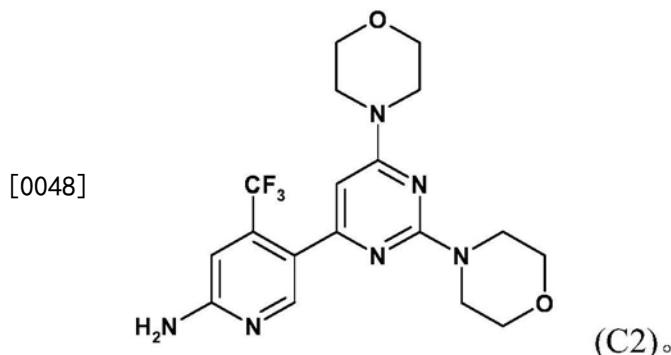
[0044] 由下式C1所述的化合物C1:



(C1)

[0046] 或

[0047] 由下式C2所述的化合物C2:



(C2)。

[0049] 化合物C1还由化学名(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-

三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基} -酰胺)描述。

[0050] 化合物C2还由化学名5-(2,6-二-4-吗啉基-4-嘧啶基)-4-(三氟甲基)-2-嘧啶胺描述。

[0051] 在另一个实施方式中,调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂是mTOR抑制剂。

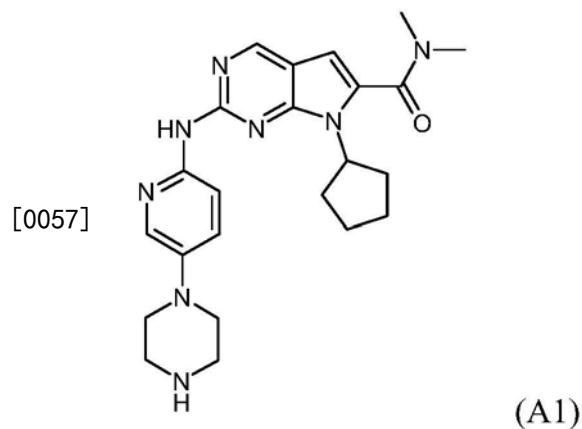
[0052] 依维莫司(下文称为化合物C3)是mTOR抑制剂示例。

[0053] 本发明还涉及上述药物组合供使用于治疗癌症。

[0054] 本发明还涉及治疗癌症的方法,包括向有需要的温血动物(优选人)施用联合治疗有效量的上述药物组合。

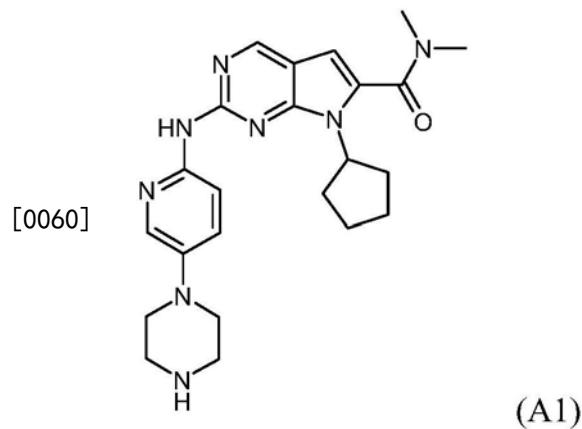
[0055] 根据本发明,所述药物组合中的化合物可作为单一药物组合物、分开的组合物施用或依序施用。

[0056] 在一个特定实施方式中,本发明涉及包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



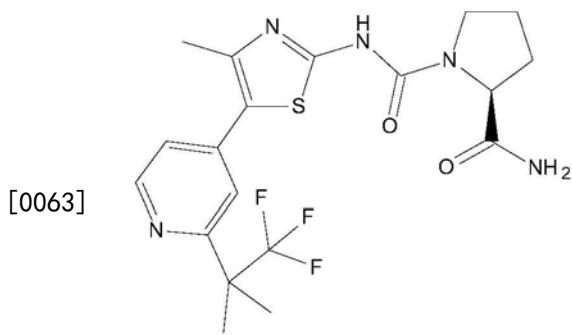
[0058] 和(2)第二药剂,其是来曲唑。

[0059] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



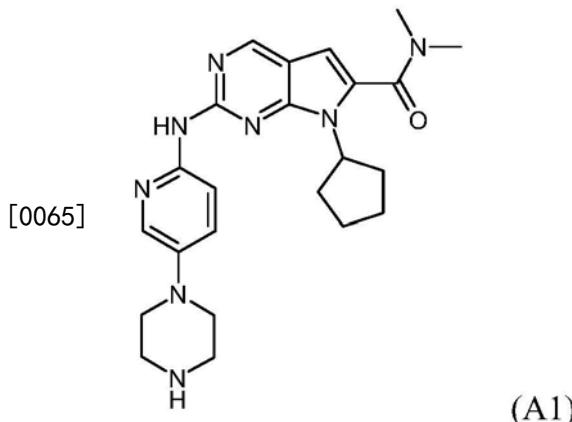
[0061] (2)第二药剂,其是来曲唑,和

[0062] (3)第三药剂,其是由下式C1所述的化合物C1或其药学上可接受盐:



(C1)。

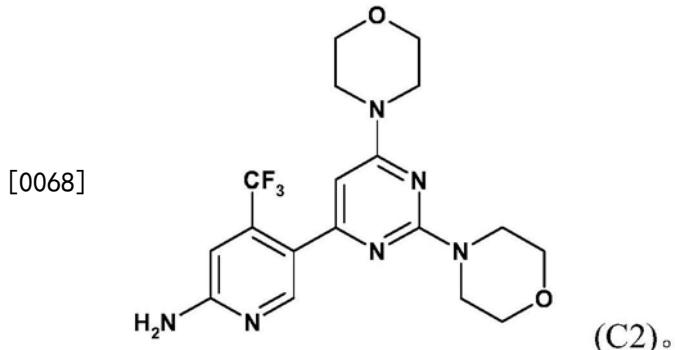
[0064] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



(A1)

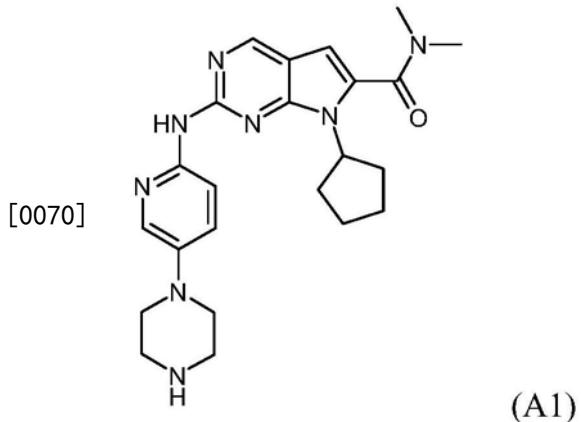
[0066] (2)第二药剂,其是来曲唑,和

[0067] (3)第三药剂,其是由下式C2所述的化合物C2或其药学上可接受盐:



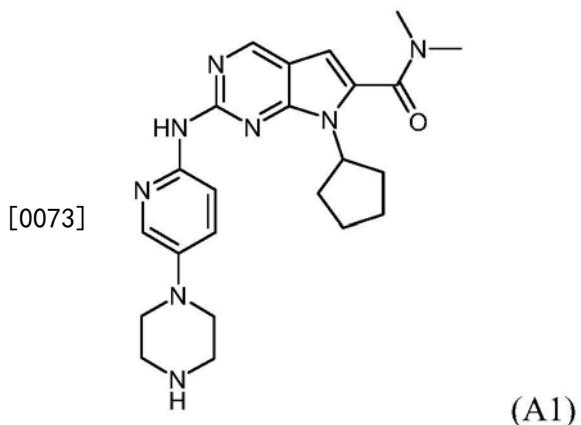
(C2)。

[0069] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



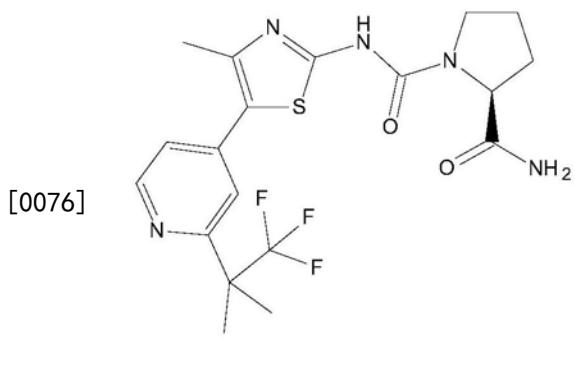
[0071] 和(2)第二药剂,其是氟维司群。

[0072] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:

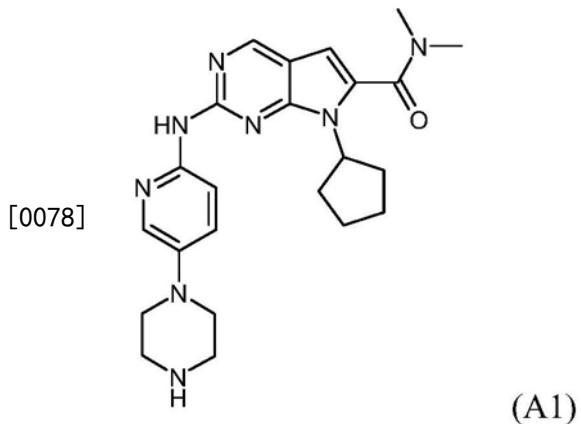


[0074] (2)第二药剂,其是氟维司群,和

[0075] (3)第三药剂,其是由下式C1所述的化合物C1或其药学上可接受盐:

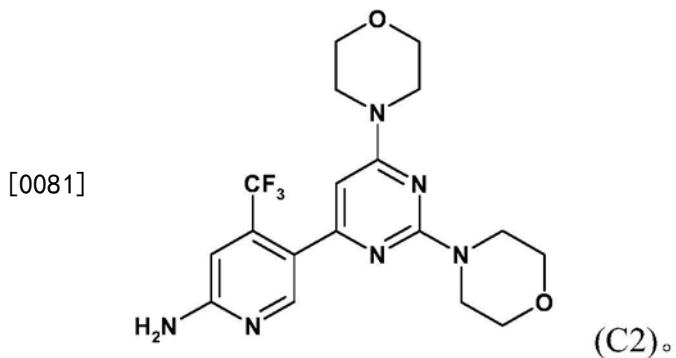


[0077] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:

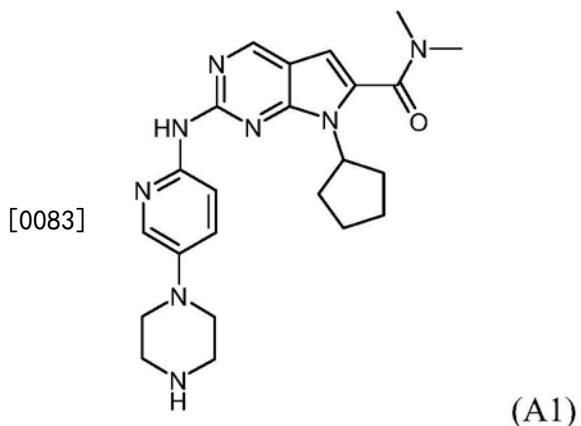


[0079] (2) 第二药剂, 其是氟维司群, 和

[0080] (3) 第三药剂, 其是由下式C2所述的化合物C2或其药学上可接受盐:



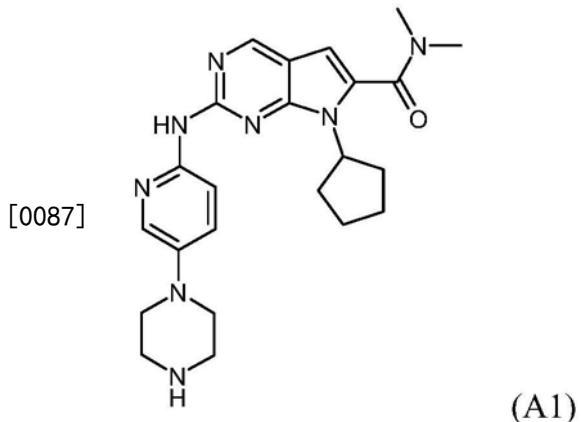
[0082] 在另一个特定实施方式中, 本发明涉及包括以下的药物组合: (1) 第一药剂, 其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



[0084] (2) 第二药剂, 其是依维莫司, 和

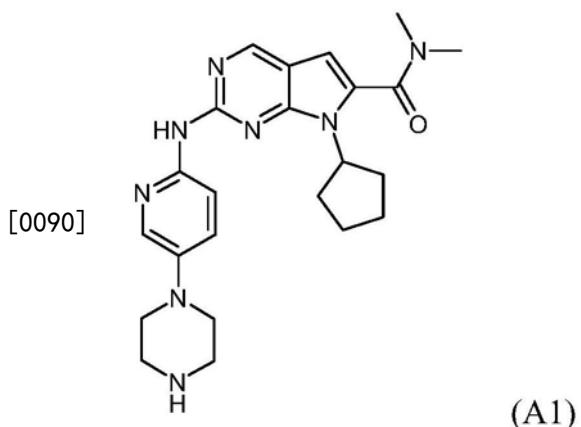
[0085] (3) 第三药剂, 其是依西美坦。

[0086] 在另一个特定实施方式中, 本发明涉及治疗HR+、HER2-乳腺癌的方法, 包括向对象施用包括以下的药物组合: (1) 第一药剂, 其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



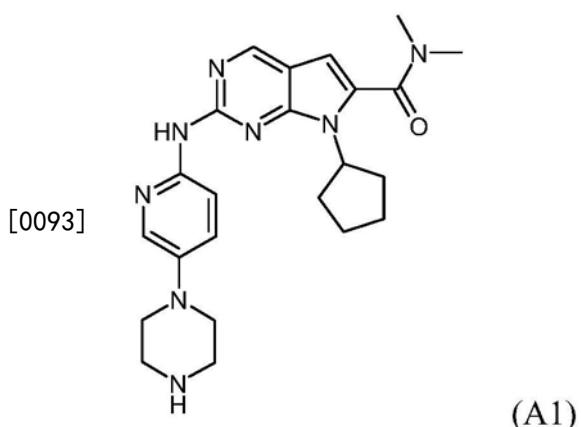
[0088] 和(2)第二药剂,其是来曲唑。

[0089] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及治疗HR+、HER2-晚期乳腺癌的方法,包括向对象施用包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



[0091] 和(2)第二药剂,其是来曲唑。

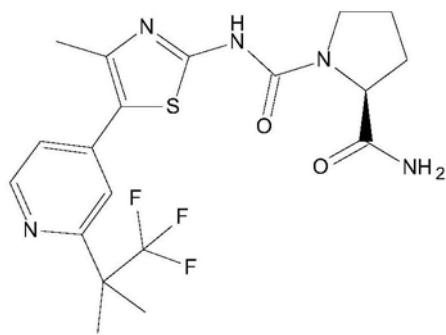
[0092] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及治疗ER+晚期乳腺癌的方法,包括向对象施用包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



[0094] (2)第二药剂,其是来曲唑,和

[0095] (3)第三药剂,其是由下式C1所述的化合物C1或其药学上可接受盐:

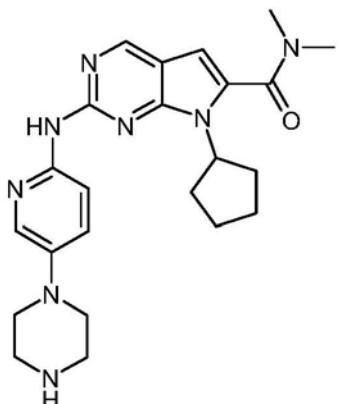
[0096]



(C1)。

[0097] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及治疗ER+晚期乳腺癌的方法,包括向对象施用包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:

[0098]

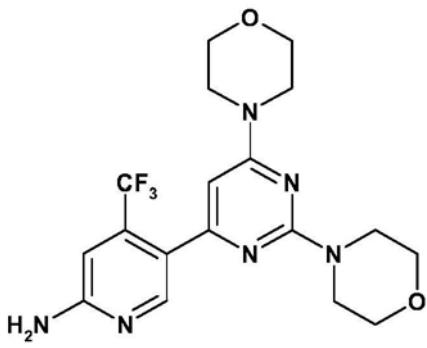


(A1)

[0099] (2)第二药剂,其是来曲唑,和

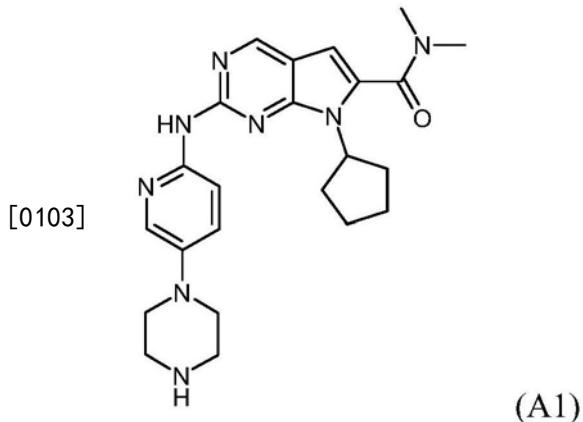
[0100] (3)第三药剂,其是由下式C2所述的化合物C2或其药学上可接受盐:

[0101]



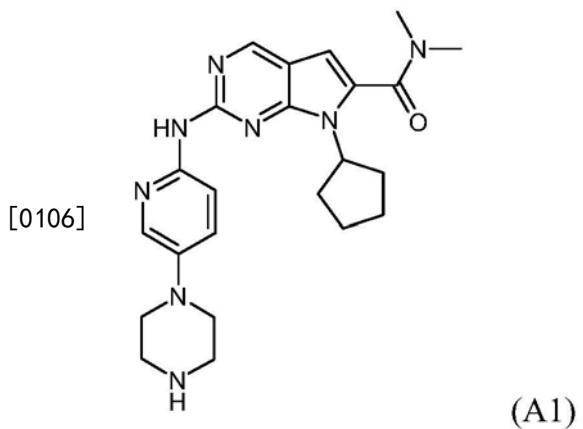
(C2)。

[0102] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及治疗患有ER+、HER2-乳腺癌的绝经后妇女的方法,包括向对象施用包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



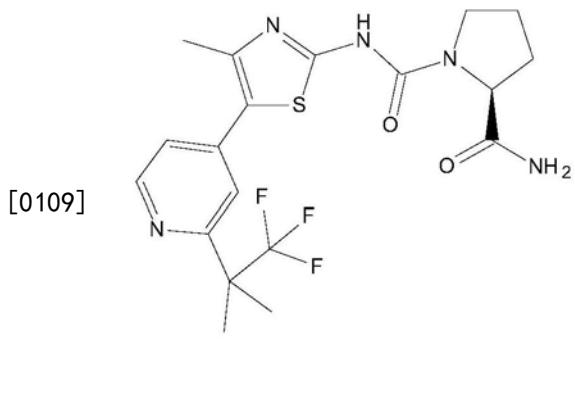
[0104] 和(2)第二药剂,其是氟维司群。

[0105] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及治疗患有ER+、HER2-乳腺癌的绝经后妇女的方法,包括向对象施用包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:

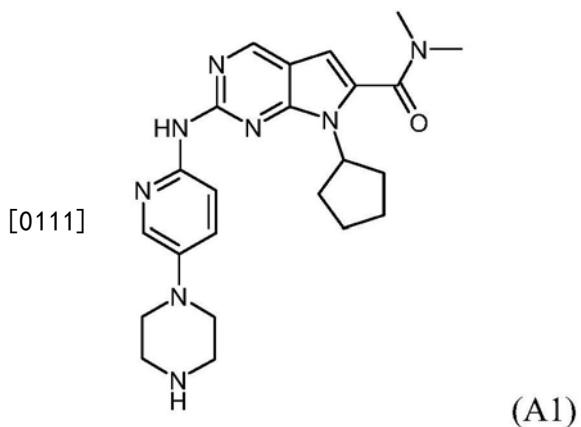


[0107] (2)第二药剂,其是氟维司群,和

[0108] (3)第三药剂,其是由下式C1所述的化合物C1或其药学上可接受盐:

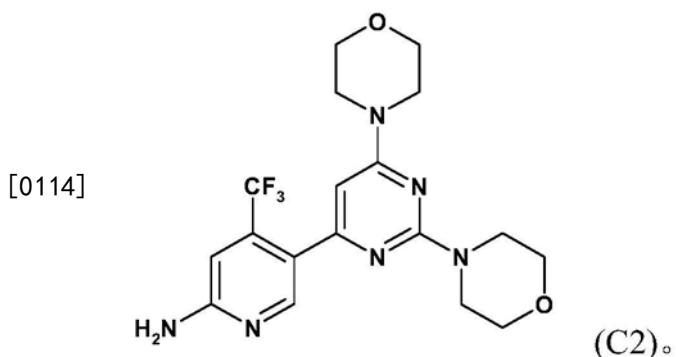


[0110] 在另一个特定实施方式中,本发明涉及治疗患有ER+、HER2-乳腺癌的绝经后妇女的方法,包括向对象施用包括以下的药物组合:(1)第一药剂,其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:

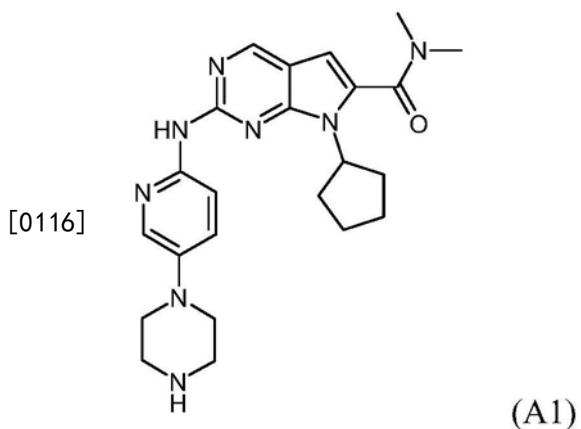


[0112] (2) 第二药剂, 其是氟维司群, 和

[0113] (3) 第三药剂, 其是由下式C2所述的化合物C2或其药学上可接受盐:



[0115] 在另一个特定实施方式中, 本发明涉及治疗ER+乳腺癌的方法, 包括向对象施用包括以下的药物组合: (1) 第一药剂, 其是由下式A1所述的化合物A1或其药学上可接受盐:



[0117] (2) 第二药剂, 其是依维莫司, 和

[0118] (3) 第三药剂, 其是依西美坦。

[0119] 本发明还涉及含药物组合的药盒。

附图说明

[0120] 图1显示扩展的剂量矩阵和等效线图, 证明联合化合物A1和化合物B1的剂量对有 $\Delta 4A$ 的MCF7/AR0人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0121] 图2显示扩展的剂量矩阵和等效线图, 证明联合化合物A1和化合物B2的剂量对有

△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0122] 图3显示扩展的剂量矩阵和等效线图,证明联合化合物A1和化合物B3的剂量对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0123] 图4显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1、化合物C2或化合物C3存在下联合化合物A1和化合物B1对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0124] 图5显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1、化合物C2或化合物C3存在下联合化合物A1和化合物B2对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0125] 图6显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1、化合物C2或化合物C3存在下联合化合物A1和化合物B3对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0126] 图7显示用CTG试验时,6天含△ 4A的MCF7/Aro细胞生长。

[0127] 图8显示扩展的剂量矩阵和等效线图,证明联合化合物A3和化合物B1剂量对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0128] 图9显示扩展的剂量矩阵和等效线图,证明联合化合物A2和化合物B1剂量对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0129] 图10显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1或化合物C3存在下联合化合物A3和化合物B1对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0130] 图11显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1或化合物C3存在下联合化合物A2和化合物B1对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0131] 图12显示扩展的剂量矩阵和等效线图,证明联合化合物A3和化合物B2剂量对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0132] 图13显示扩展的剂量矩阵和等效线图,证明联合化合物A2和化合物B2剂量对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0133] 图14显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1或化合物C3存在下联合化合物A3和化合物B2对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0134] 图15显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1或化合物C3存在下联合化合物A2和化合物B2对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0135] 图16显示扩展的剂量矩阵和等效线图,证明联合化合物A3和化合物B3剂量对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0136] 图17显示扩展的剂量矩阵和等效线图,证明联合化合物A2和化合物B3剂量对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0137] 图18显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1或化合物C3存在下联合化合物A3和化合物B3对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0138] 图19显示扩展的剂量矩阵,证明有或没有化合物C1或化合物C3存在下联合化合物A2和化合物B3对有△ 4A的MCF7/ARO人乳腺癌细胞增殖的效果。

[0139] 图20-22显示在HBCx-34人乳腺癌患者源性异种移植模型中多种化合物作为单一药剂、双重组合或三重组合使用的抗肿瘤功效。

[0140] 图23阐明实施例3所述临床试验的研究设计。

[0141] 图24和25显示实施例3所述临床试验的组1和组2的接触治疗的持续时间(中期结果)。

- [0142] 图26显示用化合物A1和来曲唑治疗的转移性乳腺癌患者观察到的部分响应。
- [0143] 图27阐明实施例5所述临床试验的研究设计。
- [0144] 图28和29显示在C1D15,用化合物A1+EVE+EXE治疗的患者中化合物A1和EVE的平均血浆浓度-时间曲线。
- [0145] 图30显示实施例5所述临床试验的接触治疗的持续时间(中期结果)。
- [0146] 图31显示有淋巴结、胸膜、肺和软组织转移的患者中的软组织转移改善,所述患者在晚期/转移背景下接受1个之前的阿那曲唑和1个之前的氟维司群。

具体实施方式

- [0147] 提供下列一般定义以更好理解本发明:
- [0148] 本文所用的“芳香酶抑制剂”涉及的化合物抑制雌激素生成,即底物雄烯二酮和睾酮分别转化成雌酮和雌二醇。这类化合物称为“芳香酶抑制剂”。
- [0149] “选择性雌激素受体调节剂(SERM)”指作用于雌激素受体的化合物。区分SERM与单纯的受体激动剂和拮抗剂的特征是其在不同组织中的作用不同,从而产生在不同组织中选择性抑制或刺激类雌激素作用的可能性。
- [0150] “PI3K抑制剂”在本文中定义成指靶向、减少或抑制磷脂酰肌醇-3-激酶的化合物。磷脂酰肌醇-3-激酶活性显示响应一些激素和生长因子刺激而增加且参与细胞生长和转化的过程,所述因子包括胰岛素、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、表皮生长因子、集落刺激因子和肝细胞生长因子。
- [0151] “组合”指用于联合施用的采用一个剂量单位形式的固定组合或非固定组合(或成套药盒),其中化合物和组合伴侣(如下述另一药物,也称为“治疗剂”或“合作剂”)可同时单独施用或在一定时间间隔内分开施用,特别是这些时间间隔使组合伴侣们能显示协作(如协同)效应。本文所用的术语“联合施用”等意在涵盖向有需要的单一对象(如患者)施用选定的组合伴侣,意在包括多个药剂不必通过相同施用途径或同时施用的治疗方案。术语“固定组合”指活性成分如式A1的化合物和组合伴侣以单一实体或剂型同时施用于患者。术语“非固定组合”或“成套药盒”指多个活性成分(如式A1的化合物和组合伴侣)以单独实体同时、同步或依序而没有特定时间限制地施用于患者,其中所述施用在患者体内提供治疗有效水平的两种化合物。
- [0152] “治疗”包括癌症疾病或病症的预防性和治疗性处理(包括但不限于减轻、治愈、缓解症状、减少症状)以及进展延迟。术语“预防性”指防止癌症发生或复发。本文所用的术语“进展延迟”指将所述组合施用于处于待治疗癌症病前阶段(pre-stage)或早期的患者,对应癌症的预形式(pre-form)已被诊断出和/或在被诊断出处于对应癌症可能会发展的情况的患者中。
- [0153] “药物制品”或“药物组合物”指含至少一种待施用于温血动物(如人)的治疗剂的混合物或溶液。
- [0154] “共施用”、“共同施用”或“联合施用”等意在涵盖向单一患者施用选定治疗剂,且意在包括其中药剂不必定通过相同施用途径或同时施用的治疗方案。
- [0155] “药学上可接受”指在合理医学判断范围内适于接触哺乳动物(尤其是人)组织的那些化合物、材料、组合物和/或剂型,而没有过度毒性、刺激、过敏反应和其它问题并发症,

并具有合理的效益/风险比。

[0156] “治疗有效”优选涉及治疗剂的一定量,该量对于抵御癌症进展在治疗上或更广义地还在预防上有效。

[0157] “联合治疗有效”指多个治疗剂可以它们偏好的一定时间间隔分开放用(采用按时间顺序交叉方式,特别是顺序特异性方式),从而其在待治疗的温血动物尤其是人中仍显示(优选协同的)相互作用。情况是否如此能通过跟踪血液水平等来测定,显示两种化合物在至少某些时间间隔中都存在于待治疗人的血液内。

[0158] “单一药物组合物”指配制成向患者递送有效量的两种治疗剂的单一载体或载剂。所述单一载剂设计成递送有效量的各药剂,以及任何药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方式中,所述载剂是片剂、胶囊、药丸或贴片。在其它实施方式中,所述载剂是溶液或悬液。

[0159] “剂量范围”指特定治疗剂的量可接受变化的上限和下限。通常,在指定范围内任意量的试剂剂量能施用于接受治疗的患者。

[0160] “对象”、“患者”或“温血动物”意在包括动物。对象示例包括哺乳动物,如人、狗、牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔、大鼠和转基因非人动物。在某些实施方式中,所述对象是人,如患有、有风险患有、或潜在能患有脑肿瘤疾病的人。尤其优选所述对象或温血动物是人。

[0161] 术语“约”或“大致”通常表示距给定值或范围20%以内,更优选10%以内,最优选5%以内。或者,特别是在生物系统中,术语“约”表示在给定值的大约一对数(即一个数量级)范围内,优选1/2到2倍内。

[0162] 本发明涉及包括以下的药物组合:(1)CDK抑制剂或其药学上可接受盐和(2)抗激素剂或其药学上可接受盐。

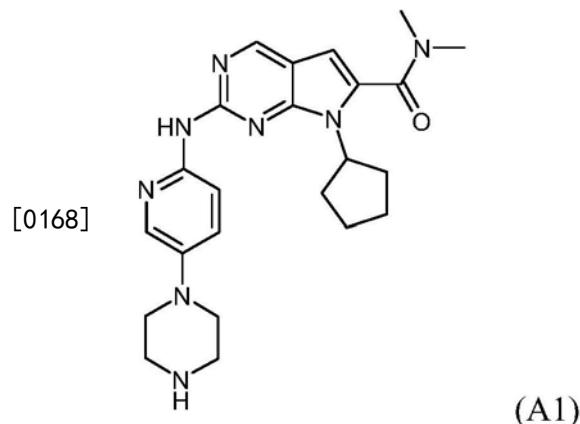
[0163] 本发明涉及包括以下的药物组合:(1)CDK抑制剂或其药学上可接受盐,(2)抗激素剂或其药学上可接受盐,和(3)调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂或其药学上可接受盐。

[0164] 该组合可同时、分开或依序用于治疗癌症。

[0165] 在一个实施方式中,所述CDK抑制剂是CDK4/6抑制剂。

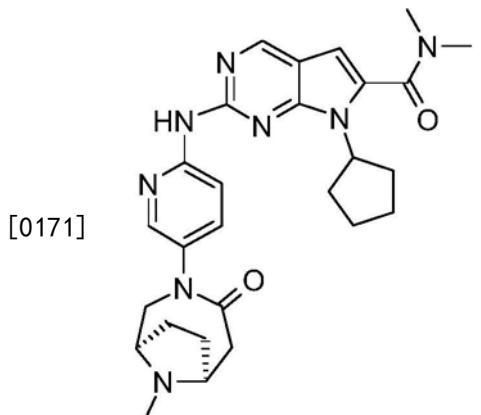
[0166] 所述CDK4/6抑制剂可以是例如

[0167] 由下式A1所述的化合物A1:



[0169] 或

[0170] 由下式A2所述的化合物A2:



(A2)

[0172] 或

[0173] 帕博西尼(下文称为化合物A3,也称为PD-0332991)。

[0174] 化合物A1还由化学名7-环戊基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲酰胺描述。

[0175] 化合物A2还由化学名7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺描述。

[0176] 化合物A3还由化学名6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-{[5-(1-哌嗪基)-2-吡啶基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮描述。

[0177] 在一个实施方式中,所述抗激素剂是芳香酶抑制剂。所述芳香酶抑制剂可以是非类固醇芳香酶抑制剂或类固醇芳香酶抑制剂。

[0178] 来曲唑(下文称为化合物B1)是非类固醇芳香酶抑制剂示例。

[0179] 依西美坦(下文称为化合物B2)是类固醇芳香酶抑制剂示例。

[0180] 在另一个实施方式中,所述抗激素剂是雌激素受体拮抗剂。

[0181] 氟维司群(下文称为化合物B3)是雌激素受体拮抗剂示例。

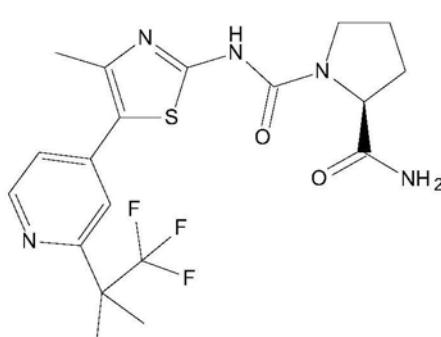
[0182] 在另一个实施方式中,所述抗激素剂是选择性雌激素受体调节剂。

[0183] 他莫昔芬(下文称为化合物B4)是选择性雌激素受体调节剂示例。

[0184] 在一个实施方式中,调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂是PI3K抑制剂。

[0185] 所述PI3K抑制剂可以是例如

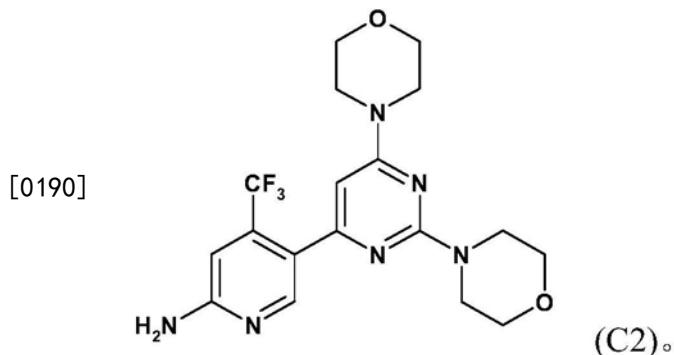
[0186] 由下式C1所述的化合物C1:



(C1)

[0188] 或

[0189] 由下式C2所述的化合物C2:



[0191] 化合物C1还由化学名(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)描述。

[0192] 化合物C2还由化学名5-(2,6-二-4-吗啉基-4-嘧啶基)-4-(三氟甲基)-2-嘧啶胺描述。

[0193] 在另一个实施方式中,调节PI3K/Akt/mTOR通路的试剂是mTOR抑制剂。

[0194] 依维莫司(下文称为化合物C3)是mTOR抑制剂示例。

[0195] 本发明的特定实施方式包括以下:

[0196] (1) 含化合物A1与化合物B1的组合;

[0197] (2) 含化合物A1与化合物B2的组合;

[0198] (3) 含化合物A1与化合物B3的组合;

[0199] (4) 含化合物A1与化合物B4的组合;

[0200] (5) 含化合物A2与化合物B1的组合;

[0201] (6) 含化合物A2与化合物B2的组合;

[0202] (7) 含化合物A2与化合物B3的组合;

[0203] (8) 含化合物A2与化合物B4的组合;

[0204] (9) 含化合物A3与化合物B1的组合;

[0205] (10) 含化合物A3与化合物B2的组合;

[0206] (11) 含化合物A3与化合物B3的组合;

[0207] (12) 含化合物A3与化合物B4的组合;

[0208] (13) 含化合物A1、化合物B1和化合物C1的组合;

[0209] (14) 含化合物A1、化合物B1和化合物C2的组合;

[0210] (15) 含化合物A1、化合物B1和化合物C3的组合;

[0211] (16) 含化合物A1、化合物B2和化合物C1的组合;

[0212] (17) 含化合物A1、化合物B2和化合物C2的组合;

[0213] (18) 含化合物A1、化合物B2和化合物C3的组合;

[0214] (19) 含化合物A1、化合物B3和化合物C1的组合;

[0215] (20) 含化合物A1、化合物B3和化合物C2的组合;

[0216] (21) 含化合物A1、化合物B3和化合物C3的组合;

[0217] (22) 含化合物A1、化合物B4和化合物C1的组合;

[0218] (23) 含化合物A1、化合物B4和化合物C2的组合;

- [0219] (24) 含化合物A1、化合物B4和化合物C3的组合；
[0220] (25) 含化合物A2、化合物B1和化合物C1的组合；
[0221] (26) 含化合物A2、化合物B1和化合物C2的组合；
[0222] (27) 含化合物A2、化合物B1和化合物C3的组合；
[0223] (28) 含化合物A2、化合物B2和化合物C1的组合；
[0224] (29) 含化合物A2、化合物B2和化合物C2的组合；
[0225] (30) 含化合物A2、化合物B2和化合物C3的组合；
[0226] (31) 含化合物A2、化合物B3和化合物C1的组合；
[0227] (32) 含化合物A2、化合物B3和化合物C2的组合；
[0228] (33) 含化合物A2、化合物B3和化合物C3的组合；
[0229] (34) 含化合物A2、化合物B4和化合物C1的组合；
[0230] (35) 含化合物A2、化合物B4和化合物C2的组合；
[0231] (36) 含化合物A2、化合物B4和化合物C3的组合；
[0232] (37) 含化合物A3、化合物B1和化合物C1的组合；
[0233] (38) 含化合物A3、化合物B1和化合物C2的组合；
[0234] (39) 含化合物A3、化合物B1和化合物C3的组合；
[0235] (40) 含化合物A3、化合物B2和化合物C1的组合；
[0236] (41) 含化合物A3、化合物B2和化合物C2的组合；
[0237] (42) 含化合物A3、化合物B2和化合物C3的组合；
[0238] (43) 含化合物A3、化合物B3和化合物C1的组合；
[0239] (44) 含化合物A3、化合物B3和化合物C2的组合；
[0240] (45) 含化合物A3、化合物B3和化合物C3的组合；
[0241] (46) 含化合物A3、化合物B4和化合物C1的组合；
[0242] (47) 含化合物A3、化合物B4和化合物C2的组合；和
[0243] (48) 含化合物A3、化合物B4和化合物C3的组合。
[0244] 本发明还涉及上述药物组合供使用于治疗癌症。
[0245] 本发明还涉及治疗癌症的方法，包括向有需要的温血动物(优选人)施用联合治疗有效量的上述药物组合。
[0246] 根据本发明，所述药物组合中的化合物可作为单一药物组合物施用、分开的组合物施用或依序施用。
[0247] 本发明还涉及含所述药物组合的药盒。
[0248] 化合物A1-A3、B1-B4、C1-C3可以其游离碱或其任何盐的形式纳入本发明的组合。盐能单独存在或与游离化合物(如式A1化合物)混合，且优选是药学上可接受盐。式A1化合物的所述盐是从有碱性氮原子的式A1化合物形成例如作为酸加成盐，优选用有机或无机酸。例如，合适的无机酸是氢卤酸如盐酸，硫酸或磷酸。例如，合适的有机酸是琥珀酸、羧酸或磺酸，如富马酸或甲磺酸。出于分离或纯化目的，还能使用药学上无法接受的盐，例如苦味酸盐或高氯酸盐。对于治疗应用，仅使用药学上可接受盐或游离化合物(适用时采用药物制品形式)，因此也是优选的。
[0249] 化合物A1-A3、B1-B4、C1-C3能由本领域技术人员合成。具体地，W02010/020675的

实施例74公开化合物A1; WO2011/101409公开化合物A2; WO2010/029082的实施例15公开化合物C1; WO2007/084786的实施例10公开化合物C2。

[0250] 合适的芳香酶抑制剂包括但不限于

[0251] (a) 类固醇,如依西美坦和福美司坦;和

[0252] (b) 非类固醇,如氨鲁米特、伏氯唑、法倔唑、阿那曲唑,尤其是来曲唑。

[0253] 依西美坦能以例如市售形式(如商标AROMASIN[®])施用。福美司坦能以例如市售形式(如商标LENTARON[®])施用。法倔唑能以例如市售形式(如商标AFEMA[®])施用。

阿那曲唑能以例如市售形式(如商标ARIMIDEX[®])施用。来曲唑能以例如市售形式(如商标FEMARA[®]或FEMAR[®])施用。来曲唑具体描述于以下都以本申请人名义公开的专利:1987年9月16日公开的欧洲专利号0 236 940以及1990年12月18日公开的美国专利号4,978,672和日本专利号2018112。氨鲁米特能以例如市售形式(如商标ORIMETEN[®])施用。

[0254] 由编号、通用名或商品名确定的活性药剂结构可获自标准纲要《默克索引》("The Merck Index")的现行版本或获自数据库,如国际专利(Patents International)(如IMS世界出版物(IMS World Publications))。其对应内容通过引用纳入本文。

[0255] 同样地,也包括其药学上可接受盐、对应外消旋物、非对映异构体、对映异构体、互变异构体以及上面所公开化合物的对应晶体变体(存在时),例如其中公开的溶剂合物、水合物和多晶型物。用作本发明组合活性成分的化合物能分别如所引用文献所述制备和施用。本发明范围还包括大于两种的上述单独活性成分的组合,即本发明范围内的药物组合能包括三种或更多活性成分。

[0256] 认为本发明组合具有有益的治疗特性,如协同相互作用、强的体外或体内抗增殖活性和/或强的体外或体内抗肿瘤反应,使其特别适于治疗癌症。

[0257] 能用本发明组合治疗的合适癌症包括但不限于肉瘤、淋巴瘤、肺癌、支气管癌、前列腺癌、乳腺癌(包括散发性乳腺癌和Cowden病患者)、胰腺癌、胃肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠癌、结直肠腺瘤、甲状腺癌、肝癌、肝内胆管癌、肝细胞癌、肾上腺癌、胃癌、胃肿瘤、胶质瘤、成胶质细胞瘤、子宫内膜癌、黑素瘤、肾癌、肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌、宫颈癌、阴道癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、食管癌、白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑肿瘤、脑癌、口腔及咽部癌、喉癌、小肠癌、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、结肠绒毛腺瘤、赘生物、上皮癌、乳腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌、光化性角化病、肿瘤疾病(包括实体瘤)、颈部或头部肿瘤、真性红细胞增多、原发性血小板增多症、髓样化生性骨髓纤维化和华氏巨球蛋白血症。当提及癌、肿瘤、肿瘤疾病、肉瘤或癌症时,还替代或补充地意指原始器官或组织和/或任何其它位置的转移,无论肿瘤和/或转移的位置如何。

[0258] 本发明组合特别用于治疗磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)尤其是PI3K α 亚基介导的癌症。增生性疾病可包括显示PI3K α 过表达或扩增、PIK3CA体细胞突变或者PTEN种系突变或体细胞突变或者用于上调p85-p110复合体的p85 α 的突变和易位。在一个优选实施方式中,所述癌症是由PI3K α 同种型介导的肿瘤和/或癌性增生。疾病可包括显示PI3K α 同种型过表达或扩增和/或PIK3CA体细胞突变的那些。

[0259] 本发明组合还特别用于治疗激素敏感性和/或激素受体阳性癌。激素敏感性癌可包括但不限于乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和/或宫颈癌。激素受体阳性癌可包括雌激素受体阳性癌(即响应雌激素而生长的癌)或黄体酮受体阳性癌(即响应激素黄体酮而生长的癌)。所述激素受体阳性癌优选是雌激素受体阳性乳腺癌。

[0260] 在一个实施方式中,所述癌是实体瘤。

[0261] 在另一个实施方式中,所述癌选自乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌。

[0262] 在另一个实施方式中,所述癌是显示(a) PI3K α 同种型过表达或扩增和/或PIK3CA体细胞突变和(b) 激素受体阳性状态的癌。

[0263] 在另一个实施方式中,所述癌是乳腺癌。所述癌优选是具有激素受体阳性、PIK3CA突变或其组合的乳腺癌。所述癌更优选是雌激素受体阳性(+)乳腺癌。

[0264] 在另一个实施方式中,所述癌是耐受激素疗法(如雌激素或黄体酮)的激素受体阳性(+)乳腺癌。“耐受激素疗法”的癌指不能良性响应现有激素疗法治疗,或者在良性响应激素疗法后重现或复发的癌或肿瘤。所述激素疗法应理解为缺乏PI3K抑制剂。所述癌或肿瘤可在治疗开始时是抗性或难治的,或可在治疗中变成抗性或难治的。

[0265] 本发明的一个目的是提供含一定量的本发明各治疗剂的药物组合物,所述量联合治疗有效于靶向或预防癌症。

[0266] 根据本发明,本发明组合物中的药剂可在单一药物组合物中一起施用、在两个或更多个分开的单位剂型中单独施用或依序施用。所述单位剂型还可以是固定组合。

[0267] 本发明所述用于分开放用药剂或以固定组合(即含至少两种治疗剂的单一盖仑组合物)施用的药物组合物可以本身已知的方式制备,且适合肠部施用(如经口或直肠)、局部施用和胃肠外施用于包括哺乳动物(温血动物)(如人)在内的对象,所述药物组合物包括治疗有效量的至少一种(例如上述的)单独药物活性组合伴侣,或联合一种或多种药学上可接受载体或稀释剂,尤其适合肠部或胃肠外施用。例如,合适的药物组合物包含约0.1%-约99.9%、优选约1%-约60%的活性成分。

[0268] 用于联合治疗的肠部施用或胃肠外施用的药物组合物是例如采用单位剂型的那些,如糖衣片剂、片剂、胶囊或栓剂、安瓿、注射溶液或注射悬液。局部施用是例如施用于皮肤或眼睛,如采用洗液、凝胶、油膏或乳膏形式,或鼻用型或栓剂形式。除非另有说明,其以本身已知的方式制备,例如通过常规混合、造粒、包糖衣、溶解或冻干工艺。应理解各剂型个体剂量所含各药剂的单位内容物本身不需构成有效量,因为必需的有效量可通过施用多个剂量单位来达到。

[0269] 药物组合物可包括一种或多种药学上可接受载体或稀释剂,并能以常规方式通过混合组合伴侣之一或两者与药学上可接受载体或稀释剂来生产。药学上可接受稀释剂的示例包括但不限于乳糖、右旋糖、甘露醇、和/或甘油、和/或润滑剂和/或聚乙二醇。药学上可接受粘合剂的示例包括但不限于硅酸镁铝、淀粉(如玉米淀粉、小麦淀粉或米淀粉)、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮,以及若需要,药学上可接受崩解剂包括但不限于淀粉、琼脂、藻酸或其盐(如藻酸钠)和/或泡腾剂、或吸附剂、染料、调味剂和甜味剂。本发明化合物也能采用胃肠外可施用组合物形式或输液形式。所述药物组合物可无菌和/或可包括赋形剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。

[0270] 具体地,本发明组合中各组合伴侣的治疗有效量可同时施用或以任何顺序依序施用,这些组分可分开或作为固定组合施用。例如,本发明所述防止或治疗癌症的方法可包括:同时或以任何顺序依序(i)施用游离或药学上可接受盐形式的第一药剂;和(ii)施用游离或药学上可接受盐形式的第二药剂,采用联合治疗有效量,优选协同有效量,例如对应于本文所述量的每日剂量或间歇性剂量。本发明组合的个体组合伴侣可在治疗进程中的不同时间分开施用或者以分开或单个组合形式同步施用。此外,术语“施用”还包括使用体内转化成组合伴侣本身的组合伴侣前药。因此,本发明应理解成涵盖所有这类同时或交替治疗的方案且术语“施用”也进行相应解释。

[0271] 本发明组合所用各组合伴侣药剂的有效剂量可根据所用特定化合物或药物组合物、施用模式、所治疗病症、所治疗病症的严重性而变化。因此,本发明组合的剂量方案根据多种因素选择,包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医疗状况;待治疗病症的严重性;施用途径;患者的肾及肝功能;以及所用特定化合物。掌握普通技术的医师、临床医生或兽医能容易确定并处方预防、抵消或阻滞病症进展所需的有效量的药物。达到产生功效范围内的药物浓度的最优精度需要基于药物对靶位点的可及性动力学的方案。这包括考虑药物的分布、平衡和消除。

[0272] 另一益处是能使用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如剂量不仅通常更小,而且施用频率更低,或能用于减少副作用发生。这符合待治疗患者的愿望和需求。

[0273] 所述药剂组合能合并于同一药物制品或采用联合制剂的“成套药盒”形式,在此意义上所述组合伴侣可独立施用或使用有不同量组合伴侣的不同固定组合,即同时或在不同时间点。随后,成套药盒部分能同时或按时间顺序交叉施用,即就成套药盒任何部分而言在不同时间点且时间间隔相等或不等。

[0274] 本发明还涉及包括以下的药盒:选自化合物A1-A3的第一化合物或其药学上可接受盐,选自化合物B1-B4的第二化合物或其药学上可接受盐,以及包括癌症治疗指南的药品说明书(package insert)或其它标签。

[0275] 本发明还涉及包括以下的药盒:选自化合物A1-A3的第一化合物或其药学上可接受盐,选自化合物B1-B4的第二化合物或其药学上可接受盐,选自化合物C1-C3的第三化合物或其药学上可接受盐,以及包括癌症治疗指南的药品说明书或其它标签。

[0276] 下列实施例阐明上述发明;但不意在以任何方式限制发明范围。本发明药物组合的有益效果也能由相关领域技术人员已知的其它测试模型确定。

[0277] 实施例1

[0278] 进行下列实验步骤以证明化合物A1在双重或三重组合形式中治疗乳腺癌中的功效和抗增殖活性。

[0279] 制备化合物/试剂溶液

[0280] 化合物A1(CDK4/6抑制剂,10mM)、化合物B1(来曲唑,西格玛(Sigma),10mM)、化合物B3(氟维司群,西格玛,10mM)、化合物B2(依西美坦,西格玛,10mM)、化合物C1(PI3K抑制剂,10mM)、化合物C3(mTor抑制剂,10mM)和化合物C2(PI3K抑制剂,10mM)溶于DMSO。 Δ 4A(前体雄烯二酮10mM)溶于乙醇。所有这些试剂于-20°C等分保存。

[0281] 细胞培养

[0282] MCF7人乳腺癌细胞由Chen Shuan博士提供(美国加州的希望之城国家医疗中心

(City of Hope National Medical Center)), 所述细胞稳定转染有携带新霉素(G418)抗性基因的芳香酶表达载体(也称为MCF7/Aro)。芳香酶将前体雄烯二酮(Δ 4A)转化成宿主细胞系增殖所需的 17β -雌二醇(E2)。除非另有说明,所有细胞培养试剂获自英杰(Invitrogen)。细胞在37°C、5%CO₂湿润培养箱中维持于MEM (#11095-080),所述MEM补充有10%v/v胎牛血清(FBS,#10099-141)、1mM丙酮酸钠(#11360-070)、1%v/v非必需氨基酸(#11140-050)和G418(遗传霉素,#10131)。细胞每周传代两次,培养基每2-3天更换。为评价雌激素推动的细胞增殖,需要耗尽培养基的类固醇。为此,使用类固醇耗尽(SD)的培养基MEM (#51200-038,无酚红&无谷氨酰胺),所述培养基补充有活性炭处理FBS (#12676-029)和Glutamax (#35050-061)。需要无酚红(pH指示剂)的培养基,因为它是雌激素的结构同源物。此外,正常FBS需要换成活性炭处理的FBS以移除类固醇。TryPLE Express (12604-013,无酚红)用于SD处理中的细胞解离。

[0283] 细胞活力检测和细胞增殖检测

[0284] MCF7/Aro细胞去除类固醇3天,然后用TryPLE Express (12604-013,无酚红)胰蛋白酶消化,1500细胞/孔用30 μ l/孔生长培养基一式三份接种于透明底384孔黑板(葛莱娜(Greiner),#781091),使细胞能贴壁过夜且之后用10nM Δ 4A和不同浓度药物或药物组合(10 μ l/孔)孵育6天。细胞活力通过使用CellTiter-Glo® (CTG) 发光法细胞活力检测(普洛麦格(Promega))测量细胞ATP含量来测定。各单一药剂和组合处理的细胞与对照(用等体积培养基处理的细胞)作比较。化合物处理结束时向各孔加入30 μ l/孔CTG试剂,用Envision酶标仪(珀金埃尔默(Perkin Elmer))记录发光。相对于未处理(对照)细胞,计算减少和提高的发光信号值(反应)。

[0285] 测试组合

[0286] 测试了以下组合:

- [0287] (a) 化合物A1/化合物B1(来曲唑);
- [0288] (b) 化合物A1/化合物B1(来曲唑)/化合物C1 (1uM或500nM);
- [0289] (c) 化合物A1/化合物B1(来曲唑)/化合物C3 (20nM或2nM);
- [0290] (d) 化合物A1/化合物B1(来曲唑)/化合物C2 (333nM);
- [0291] (e) 化合物A1/化合物B3(氟维司群);
- [0292] (f) 化合物A1/化合物B3(氟维司群)/化合物C1 (1uM或500nM);
- [0293] (g) 化合物A1/化合物B3(氟维司群)/化合物C3 (20nM或2nM);
- [0294] (h) 化合物A1/化合物B3(氟维司群)/化合物C2 (333nM);
- [0295] (i) 化合物A1/化合物B2(依西美坦);
- [0296] (j) 化合物A1/化合物B2(依西美坦)/化合物C1 (1uM或500nM);
- [0297] (k) 化合物A1/化合物B2(依西美坦)/化合物C3 (20nM或2nM);和
- [0298] (l) 化合物A1/化合物B2(依西美坦)/化合物C2 (333nM)。

[0299] 在所有三重组合中,化合物A1、化合物B1(来曲唑)、化合物B2(依西美坦)和化合物B3(氟维司群)采用多个剂量,化合物C1、化合物C2和化合物C3采用单一剂量作为背景化合物(如上标记的剂量)。

[0300] 为以无偏方式评估所有组合的抗增殖活性以及鉴定所有可能浓度下的协同效应,用“剂量矩阵”进行研究。其采用连续稀释的化合物A1/化合物B1(来曲唑)、化合物A1/化合

物B3(氟维司群)和化合物A1/化合物B2(依西美坦)(有单一剂量背景化合物)的所有可能排列。所有组合试验中,同时施用药剂。

[0301] “剂量矩阵化合物A1/化合物B1、化合物A1/化合物B3和化合物A1/化合物B2”由以下组成:

[0302] (a) 化合物A1(化合物A1/化合物B1和化合物A1/化合物B2组合中),进行6剂量3X连续稀释,高剂量为10uM且低剂量约为41nM

[0303] (b) 化合物A1(化合物A1/化合物B3组合中),进行5或6剂量3X连续稀释,高剂量为1或3uM且低剂量为约12nM

[0304] (c) 化合物B1,进行7剂量3X连续稀释,高剂量为5uM且低剂量为约7nM

[0305] (d) 化合物B3,进行6剂量3X连续稀释,高剂量为800nM高剂量且低剂量为约3nM

[0306] (e) 化合物B2,进行7剂量3X连续稀释,高剂量为10uM且低剂量为约14nM

[0307] 计算组合效果

[0308] 协同相互作用(用Chalice软件[CombinatoRx,马萨诸塞州剑桥]分析)如下计算:针对药物自身剂量叠加参照模型,比较来自组合的反应与药剂单独作用的反应。相比剂量叠加的偏差能用定量组合效果的总强度的组合指数(CI)进行数值评估。此计算(本质是容积分数)如下:

[0309] $V_{HSA} = \Sigma_{X,Y} \ln f_X \ln f_Y (I_{\text{数据}} - I_{HSA})$ 。另外,CI是在数据与最高单一药剂表面之间计算,就单一药剂稀释因子标准化(Lehar等,2009)。

[0310] 数据分析

[0311] 数据评估和图形生成用Microsoft Excel软件和Chalice软件实施。

[0312] 结果

[0313] 为研究化合物A1与抗雌激素治疗剂如氟维司群(化合物B3)、来曲唑(化合物B1)和依西美坦(化合物B2)、有或没有PI3K或mTOR抑制剂化合物C1、化合物C2或化合物C3这些双重或三重组合对细胞增殖的活性,在雄烯二酮驱动、芳香酶过表达MCF7细胞中测试方法部分所述的多种组合。在7x8剂量矩阵组合设定下于化合物A1和所有3种抗激素治疗之间观察到协同性,就来曲唑(化合物B1)、依西美坦(化合物B2)和氟维司群(化合物B3)而言,各协同得分分别为4.12、2.41和1.43。向同一7X8剂量矩阵设定加入不同剂量PI3K和mTOR抑制剂作为背景化合物以测试三重组合的功效,在所有情况中该三重组合都显著提高单一或双重试剂达到的最高抑制水平,且大幅降低实现同一抑制水平所需的剂量。这些结果有力支持组合两种或三种试剂在ER阳性乳腺癌中靶向细胞周期、mTOR/PI3K和雌激素通路的概念。

[0314] 图1-7显示实施例1的结果。

[0315] 实施例2

[0316] 进行下列实验步骤以证明化合物A2或化合物A3在双重或三重组合中治疗乳腺癌的功效和抗增殖活性:

[0317] 制备化合物/试剂溶液

[0318] 化合物A2(CDK4/6抑制剂,10mM)、化合物A3(CDK4/6抑制剂,10mM)、化合物B1(来曲唑,西格玛,10mM)、化合物B3(氟维司群,西格玛,10mM)、化合物B2(依西美坦,西格玛,10mM)、化合物C1(PI3K抑制剂,10mM)和化合物C3(mTor抑制剂,10mM)溶于DMSO。 Δ 4A(前体雄烯二酮,10mM)溶于乙醇。所有这些试剂于-20℃等分保存。

[0319] 细胞培养

[0320] MCF7人乳腺癌细胞由Chen Shiuan博士提供(美国加州的希望之城国家医疗中心),所述细胞稳定转染有携带新霉素(G418)抗性基因的芳香酶表达载体(也称为MCF7/Aro)。芳香酶将前体雄烯二酮(Δ 4A)转化成宿主细胞系增殖所需的 17β -雌二醇(E2)。除非另有说明,所有细胞培养试剂获自英杰。细胞在37℃、5%CO₂湿润培养箱中维持于MEM (#11095-080),所述MEM补充有10%v/v胎牛血清(FBS,#10099-141)、1mM丙酮酸钠(#11360-070)、1%v/v非必需氨基酸(#11140-050)和G418(遗传霉素,#10131)。细胞每周传代两次,培养基每2-3天更换。为评价雌激素推动的细胞增殖,需要耗尽培养基的类固醇。为此,使用类固醇耗尽(SD)的培养基MEM (#51200-038,无酚红&无谷氨酰胺),所述培养基补充有活性炭处理的FBS (#12676-029)和Glutamax (#35050-061)。需要无酚红(pH指示剂)的培养基,因为它是雌激素的结构同源物。此外,正常FBS需要换成活性炭处理的FBS以移除类固醇。TryPLE Express (12604-013,无酚红)用于SD处理中的细胞解离。

[0321] 细胞活力检测和细胞增殖检测

[0322] MCF7/Aro细胞去除类固醇3天,然后用TryPLE Express (12604-013,无酚红)胰蛋白酶消化,1500细胞/孔用30 μ l/孔生长培养基一式三份接种于透明底384孔黑板(葛莱娜,#781091),使细胞贴壁过夜且之后用10nM Δ 4A和不同浓度药物或药物组合(10 μ l/孔)孵育6天。细胞活力通过使用CellTiter-Glo®(CTG)发光法细胞活力检测(普洛麦格(Promega))测量细胞ATP含量来测定。各单一药剂和组合处理的细胞与对照(用等体积培养基处理的细胞)作比较。化合物处理结束时向各孔加入30 μ l/孔CTG试剂,用Envision酶标仪(珀金埃尔默)记录发光。相对于未处理(对照)细胞,计算减少和提高的发光信号值(反应)。

[0323] 测试组合

[0324] 测试了以下组合:

- [0325] (a) 化合物A2/化合物B1(来曲唑);
- [0326] (b) 化合物A2/化合物B1(来曲唑)/化合物C1;
- [0327] (c) 化合物A2/化合物B1(来曲唑)/化合物C3;
- [0328] (d) 化合物A2/化合物B3(氟维司群);
- [0329] (e) 化合物A2/化合物B3(氟维司群)/化合物C1;
- [0330] (f) 化合物A2/化合物B3(氟维司群)/化合物C3;
- [0331] (g) 化合物A2/化合物B3(依西美坦);
- [0332] (h) 化合物A2/化合物B3(依西美坦)/化合物C1;
- [0333] (i) 化合物A2/化合物B3(依西美坦)/化合物C3;
- [0334] (j) 化合物A3/化合物B1(来曲唑);
- [0335] (k) 化合物A3/化合物B1(来曲唑)/化合物C1;
- [0336] (l) 化合物A3/化合物B1(来曲唑)/化合物C3;
- [0337] (m) 化合物A3/化合物B3(氟维司群);
- [0338] (n) 化合物A3/化合物B3(氟维司群)/化合物C1;
- [0339] (o) 化合物A3/化合物B3(氟维司群)/化合物C3;
- [0340] (p) 化合物A3/化合物B3(依西美坦);
- [0341] (q) 化合物A3/化合物B3(依西美坦)/化合物C1;和

[0342] (r) 化合物A3/化合物B3(依西美坦)/化合物C3。

[0343] 在所有三重组合中,化合物A2、化合物A3、来曲唑(化合物B1)、依西美坦(化合物B2)和氟维司群(化合物B3)采用多个剂量,化合物C1(1uM)和化合物C2(20nM)采用单一剂量作为背景化合物。

[0344] 为以无偏方式评估所有组合的抗增殖活性以及鉴定所有可能浓度下的协同效应,用“剂量矩阵”进行研究。其采用连续稀释的化合物A2/化合物B1(来曲唑)、化合物A2/化合物B3(氟维司群)、化合物A2/化合物B2(依西美坦)、化合物A3/化合物B1(来曲唑)、化合物A3/化合物B3(氟维司群)和化合物A3/化合物B2(依西美坦)(有单一剂量背景化合物)的所有可能排列。所有组合试验中,同时施用药剂。

[0345] “剂量矩阵,化合物A2/化合物B1、化合物A2/化合物B3、化合物A2/化合物B2、化合物A3/化合物B1、化合物A3/化合物B3和化合物A3/化合物B2”由以下组成:

[0346] (a) 化合物A2,进行7剂量3X连续稀释,高剂量为3uM且低剂量为约4.1nM

[0347] (b) 化合物A3,进行7剂量3X连续稀释,高剂量为3uM且低剂量为约4.1nM

[0348] (c) 化合物B1,进行6剂量3X连续稀释,高剂量为5uM且低剂量为约20.6nM

[0349] (d) 化合物B3,进行6剂量3X连续稀释,高剂量为100nM且低剂量为约0.4nM

[0350] (e) 化合物B2,进行6剂量3X连续稀释,高剂量为10uM且低剂量为约41.2nM

[0351] 计算组合效果

[0352] 协同相互作用(用Chalice软件[CombinatoRx,马萨诸塞州剑桥]分析)如下计算:针对药物自身剂量叠加参照模型,比较来自组合的反应与药剂单独作用的反应。相比剂量叠加的偏差能用定量组合效果的总强度的组合指数(CI)进行数值评估。此计算(本质是容积分数)如下:

[0353] $V_{HSA} = \sum_{X,Y} \ln f_X \ln f_Y (I_{\text{数据}} - I_{HSA})$ 。另外,CI是在数据与最高单一药剂表面之间计算,就单一药剂稀释因子标准化(Lehar等,2009)。

[0354] 数据分析

[0355] 数据评估和图形生成用Microsoft Excel软件和Chalice软件实施。

[0356] 结果

[0357] 为研究化合物A2和化合物A3与抗雌激素治疗剂如氟维司群(化合物B3)、来曲唑(化合物B1)和依西美坦(化合物B2)、有或没有PI3K或mTOR抑制剂化合物C1或化合物C3这些双重或三重组合对细胞增殖的活性,在雄烯二酮驱动、芳香酶过表达MCF7细胞中测试方法部分所述的多种组合。在7x8剂量矩阵组合设定下于化合物A3和所有三种抗激素治疗之间观察到协同性,就来曲唑、依西美坦和氟维司群而言,各得分分别为3.7、1.2和1.7。化合物A2/来曲唑和化合物A2/氟维司群组合中也观察到协同性,得分各为3.2和1.4。向同一7X8剂量矩阵设定加入单剂量PI3K和mTOR抑制剂作为背景化合物以测试三重组合的功效,在所有情况下该三重组合都显著提高单一或双重试剂达到的最高抑制水平,且大幅降低实现同一抑制水平所需的剂量。这些结果有力支持组合两种或三种试剂在ER阳性乳腺癌中靶向细胞周期、mTOR/PI3K和雌激素通路的概念。

[0358] 图8-19显示实施例2的结果。

[0359] 下表概括实施例2所测试不同组合的协同得分。

[0360]

<u>组合</u>	<u>协同得分</u>
化合物A3/化合物B1	3.7
化合物A3/化合物B1 /化合物C1	1.7
化合物A3/化合物B1 /化合物C3	4.5
化合物A3/化合物B2	1.2
化合物A3/化合物B2/化合物C1	1.5
化合物A3/化合物B2 /化合物C3	2.8
化合物A3/化合物B3	1.7
化合物A3/化合物B3/化合物C1	3.0
化合物A3/化合物B3 /化合物C3	1.7
化合物A2/化合物B1	3.2
化合物A2/化合物B1 /化合物C1	1.9
化合物A2/化合物B1 /化合物C3	4.4
化合物A2/化合物B2	0.8
化合物A2/化合物B2/化合物C1	1.3
化合物A2/化合物B2 /化合物C3	2.4
化合物A2/化合物B3	1.4
化合物A2/化合物B3/化合物C1	3.2
化合物A2/化合物B3 /化合物C3	1.5

[0361] [0362] 实施例3

[0363] 目前正在进行临床试验以进一步临床开发ER+乳腺癌中的两种研究药剂：化合物A1 (CDK4/6抑制剂) 和化合物C1 (PI3K抑制剂)。这是多中心、开放标签、剂量确定Ib/II期试验。Ib期部分是三部分剂量递增研究以评估两种双重组合的MTD和/或RP2D：化合物A1与来曲唑和化合物C1与来曲唑，然后是评估三重组合化合物A1+化合物C1与来曲唑的MTD和/或RP2D。

[0364] 三部分Ib期之后是随机II期研究以评价两种双重组合方案(化合物A1+来曲唑和化合物C1+来曲唑)相比三重组合(化合物A1+化合物C1与来曲唑)的初步抗肿瘤活性，并进一步评估其在ER+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者中的安全性。

[0365] 招募约290个患有ER+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌的成年女性。

[0366] 双重和三重研究药物组合的起始剂量如下所述。本研究中都使用来曲唑标准剂量(2.5mg/天)。

[0367] 各组起始剂量：

[0368]	组	化合物A1 (3周, 然后休息1周)	化合物C1 (QD)	来曲唑(QD)
	化合物A1和 来曲唑	600mg	-	2.5mg
[0369]	化合物C1和 来曲唑	-	300mg	2.5mg
	化合物A1和化合物 C1和来曲唑	400mg	100mg	2.5mg

[0370] 研究Ib期部分的目的是：

[0371] 主要目的

[0372] 为评估下列组合的最大耐受剂量(MTD)和/或推荐II期剂量(RP2D)：

[0373] --组1：化合物A1+来曲唑(2.5mg)

[0374] --组2：化合物C1+来曲唑(2.5mg)

[0375] --组3：化合物A1+化合物C1+来曲唑(2.5mg)

[0376] 次要目的

[0377] • 为鉴定化合物A1、化合物C1和来曲唑在联用时的药代动力学(PK)分布。

[0378] • 为鉴定组1、2和3中的安全性和耐受性。

[0379] • 为评价组1、2和3中的初步临床抗肿瘤活性。

[0380] 研究设计(图23)

[0381] • 在此多中心、开放标签研究的Ib期部分中，有ER+/人表皮生长因子受体阴性(HER2-)晚期BC的绝经后妇女用每日一次剂量的化合物A1(3周服用/1周停药)+来曲唑(2.5mg)或化合物C1+来曲唑(2.5mg)治疗。

[0382] • 剂量递增由自适应贝叶斯逻辑回归模型(BLRM)以及控制过量用药的剂量递增方法指导。

[0383] • 在研究期间作出剂量递增决定前进行PK评价以监控暴露和评估细胞色素P450介导药物-药物相互作用的可能性。

[0384] • 确定组1和2的MTD/RP2D后，用来自组1和2的剂量递增最新数据更新BLRM，这会被用于确定组3的起始剂量。

[0385] 关键纳入标准

[0386] • 有转移性或局部晚期ER+/HER2-BC的绝经后妇女。

[0387] • 任意数量的先前激素治疗。

- [0388] • 在转移性或局部晚期情况下至多有一个先前的细胞毒性方案。
- [0389] • 有可用于分子测试的代表性肿瘤样本(存档的或新的)(除非另有约定)。
- [0390] • 新获得的、匹配的治疗前和治疗中的肿瘤样品在研究Ib期剂量递增部分是必须的。

[0391] 关键排除标准

- [0392] • 先前用CDK4/6、AKT、mTOR或PI3K抑制剂治疗且未能受益。
- [0393] • 当前有脑转移症状。
- [0394] • 临床表现糖尿病,妊娠期糖尿病史,或有记录的类固醇诱导糖尿病。
- [0395] • 用Fridericia公式校正QT (QTcF) >470ms。

[0396] 评价

- [0397] • 常规安全评价在基线以及研究中定期进行,根据不良事件通用术语标准4.03版持续评价不良事件(AE)

[0398] • 肿瘤反应由研究者实地评估,根据实体瘤应答评价标准1.1版,用计算机X射线断层扫描和核磁共振成像。评估在基线、每8周一次直到周期6、之后每12周(或如果有疾病进展的临床证据,会更早)和治疗结束时进行。

[0399] • 用于PK评估的样品在周期1的第一、2、8、15、21和22天以及周期2-6的第15天收集。进行实时PK评价以指导剂量递增(联合BLRM)。

[0400] 中期结果

[0401] 患者特征和处置

[0402] • 10名患者用化合物A1和来曲唑(组1)治疗,7名患者用化合物C1和来曲唑(组2)治疗。患者详情如表1所示。

[0403] 表1.患者特征和处置

特征	组1: 化合物A1 600 mg + 来曲 唑(n=10)	组2: 化合物C1 300 mg + 来曲 唑(n=7)	所有对象 (N =17)
中值年龄, 岁(范围)	59 (45-67)	61 (51-72)	60 (45-72)
WHO体能状况, n (%)			
0	5 (50)	4 (57)	9 (53)
1	5 (50)	3 (43)	8 (47)

[0405]	从初始诊断到治疗首次剂量的中值时间, 月(范围)	123 (9–173)	49 (2–295)	104 (2–295)
	先前接受抗肿瘤方案的患者, n (%)	10 (100)	7 (100)	17 (100)
	方案数, n (%)			
	1	2(20)	3(43)	5(29)
	2	1(10)	2(29)	3(18)
	4	0	1(14)	1(6)
	5	2(20)	0	2(12)
	>5	5(50)	1(14)	6(35)
	晚期/转移性情况下接受的在先治疗, n (%)			
	化疗	4 (40)	0	4 (24)
	阿那曲唑	4 (40)	3 (43)	7 (41)
	氟维司群	6 (60)	2 (29)	8 (47)
	来曲唑	4 (40)	3 (43)	7 (41)
	他莫昔芬	1 (10)	0	1 (6)
	依西美坦	3 (30)	2 (29)	5 (29)
	PI3K/AKT/mTOR 抑制剂	5 (50)	1 (14)	6 (35)
	其他	7 (70)	2 (29)	9 (53)
	先前接受过手术的患者数, n (%)	9 (90)	7 (100)	16 (94)
	先前接受过放疗的患者数, n (%)	8 (80)	4 (57)	12 (71)

[0406] mTOR, 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白; PI3K, 磷脂酰肌醇3-激酶; pts, 患者; WHO, 世界卫生组织。

[0407] • 研究开始时,所有患者具有IV期ER+/HER2-BC。

[0408] • 由于疾病发展,组1中的2名(20%)患者中断治疗。在截止日,组2中的所有7名(100%)患者持续进行治疗。

[0409] 安全性

[0410] • 12名可评价部分剂量确定组(每组6名)的患者中,观察到3个剂量限制性毒性(DLT):组1中的一例4级嗜中性白血球减少症和组2中的两例2级高血糖症。

[0411] • 疑似与研究药物相关的最常见(>30%患者)所有级别不良事件是(见表2):

[0412] --组1:嗜中性白血球减少症(90%)和恶心(40%)

[0413] --组2:高血糖症(57%)、恶心(43%)、食欲减退(43%)和腹泻(43%)。

[0414] 表2.所有级别≥10%和所有3/4级不良事件

不良事件	组 1 化合物 A1 600 mg +来曲唑(n=10)		组 2： 化合物 C1 300 mg + 来曲唑(n=7)		所有对象 (N=17)	
	所有级别, n(%)	^{3/4} 级, n (%)	所有级别, n (%)	^{3/4} 级, n (%)	所有级别, n (%)	^{3/4} 级, n (%)
血液学不良事件						
[0415] 嗜中性白血球减少症	9 (90)	5 (50)	0	0	9 (53)	5 (29)
白血球减少症	2 (20)	0	0	0	2 (12)	0
淋巴球减少症	0	0	1 (14)	1 (14)	1 (6)	1 (6)
非血液学不良事件						
恶心	4 (40)	0	3 (43)	0	7 (41)	0
疲劳	3 (30)	0	2 (29)	1 (14)	5 (29)	1 (6)
食欲减退	1 (10)	0	3 (43)	0	4 (24)	0
腹泻	1 (10)	0	3 (43)	0	4 (24)	0
高血糖症	0	0	4 (57)	1 (14)	4 (24)	1 (6)
体重减轻	1 (10)	0	2 (29)	0	3 (18)	0
味觉障碍	0	0	2 (29)	0	2 (12)	0

- [0416] • 组1中未观察到QTcF延长(>470ms)。
- [0417] • 疑似与研究药物相关的3/4级不良事件包括(表2)：
- [0418] --组1:嗜中性白血球减少症(50%)
- [0419] --组2:淋巴球减少症(14%)、疲劳(14%)和高血糖症(14%)。
- [0420] • 5名患者中发生剂量降低:组1的1名患者和组2的4名患者。
- [0421] 药代动力学
- [0422] • 化合物A1、化合物C1和来曲唑的初步PK数据如下(表3)：
- [0423] --化合物A1和化合物C1在第1天和第21天的PK与历史单一药剂数据相当。
- [0424] --来曲唑在第1天的PK与单一药剂研究观察到的相当。
- [0425] --从试验当前招募的患者中收集额外数据以进一步评估与化合物A1联合的来曲唑PK
- [0426] 表3. 化合物A1、化合物C1和来曲唑的药代动力学参数

分析物	n	所有 AUC (h*ng/ml), 均值(SD)	C _{max} (ng/ml), 均值(SD)	T _{max} (h), 中值(范围)
组 1, C1D1				
化合物 A1	6	13072 (9458)	1320 (859)	3.0 (1.9–4.2)
来曲唑	6	421 (115)	25 (4)	2.0
组 1, C1D21				
[0427] 化合物 A1	3	32038 (16586)	2780 (767)	4.0 (1.9–4.0)
来曲唑	3	1364 (785)	79 (12)	4.0 (4.0–7.5)
组 2, C1D1				
化合物 C1	5	29102 (8251)	2480 (922)	3.8 (1.2–4.1)
来曲唑	5	330 (115)	27 (13)	2.0 (1.2–4.0)
组 2, C1D21				
化合物 C1	3	40358 (6329)	3167 (314)	2.0 (2.0–3.8)
来曲唑	3	2412 (189)	118 (9)	2.0 (1.9–2.0)

[0428] AUC, 曲线下面积; C, 周期; C_{max}, 最大浓度; D, 天; T_{max}, 达到最大浓度的时间。

[0429] 临床活性

[0430] • 图24和25显示接触治疗的持续时间。

[0431] • 组1中, 1名患者有确认的部分响应(图26), 2名患者有稳定疾病(SD), 1名无可测量疾病的患者既没有完全响应, 也没有进行性疾病(NCRNPD; 图24)。

[0432] • 组2中, 2名患者有SD且3名患者有NCRNPD(图25)。

[0433] 结论(基于中期结果)

[0434] 研究的两组都显示可接受的安全性概况和在患有ER+/HER2-晚期BC的绝经后妇女中临床活性的初步征兆。

[0435] • 嗜中性白血球减少症是化合物A1的预期副作用, 可能是因为通过CDK4/6抑制而抑制增殖。

[0436] • 组2(化合物C1+来曲唑)中观察到的高血糖症可能是PI3K抑制的目标效果。

[0437] • 继续剂量递增以确定MTD/RP2D。

[0438] • 确定组1和2的MTD/RP2D后, 开始招募组3。研究的Ib期部分后, 随机II期部分将比较化合物A1+来曲唑和化合物C1+来曲唑与化合物A1+化合物C1+来曲唑。

[0439] 实施例4

[0440] 计划一项多中心、术前、随机、II期研究, 以评价相较每日使用单一药剂来曲唑, 在绝经后患者中每日400mg或600mg化合物A1与每日2.5mg来曲唑联用的生物活性, 所述患者新诊断患有HR+、HER2-阴性早期乳腺癌。总共约120名患者随机化。患者会接受14天(±3天)的试验治疗, 然后进行手术。患者随机分配治疗:

[0441] a. 来曲唑(2.5mg, 每天一次); 或

[0442] b. 来曲唑(2.5mg, 每天一次) + 每日400mg化合物A1; 或

[0443] c. 来曲唑(2.5mg, 每天一次) + 每日600mg化合物A1。

[0444] 研究的主要目的是评价细胞周期应答率, 其定义为实现Ki67表达降低到阳性Ki67百分比的自然对数小于1的患者百分数(Baselga 2009)。尽管该试验设计成开放标签, 所有药效学和临床药理学终点由对随机治疗盲的专家评价。

[0445] 实施例5

[0446] 化合物A1与依维莫司和依西美坦治疗ER+Her2-晚期乳腺癌的Ib/II期试验正在进行中。试验目的是评估化合物A1与依维莫司+依西美坦组合、化合物A1与依西美坦组合的MTD和/或RP2D, 以及鉴定依维莫司+依西美坦±化合物A1和化合物A1+依西美坦的组合在ER+HER2-晚期乳腺癌患者中的安全性和耐受性。研究由3组组成:

组	分配的干预措施
化合物 A1+依维莫司+依西美坦三重组合	化合物 A1 在各 28 天的周期中每日一次口服, 持续 21 天。 依西美坦每日一次口服。 依维莫司每日一次口服。
化合物 A1+依西美坦双重组合	化合物 A1 在各 28 天的周期中每日一次口服, 持续 21 天。 依西美坦每日一次口服。
依维莫司+依西美坦双重组合	依西美坦每日一次口服。 依维莫司每日一次口服。

[0447] [0448] 化合物A1使用50mg和200mg胶囊。依西美坦使用25mg片剂。依维莫司使用2.5mg、5mg和7.5mg片剂。

[0449] 本研究Ib期部分的目的是

[0450] 主要目的

[0451] • 确定ER+/人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)晚期BC患者中化合物A1+依维莫司(EVE)+依西美坦(EXE)的最大耐受剂量(MTD)/推荐II期剂量(RP2D)。

[0452] 次要目的

[0453] • 确定化合物A1+EVE+EXE和化合物A1+EXE的安全性和耐受性。

[0454] • 鉴定化合物A1和/或EVE在与EXE联合施用时的药代动力学(PK)。

[0455] • 评价化合物A1+EVE+EXE和化合物A1+EXE的初步抗肿瘤活性。

[0456] • 评估细胞周期蛋白D-CDK4/6-INK-Rb、PI3K/AKT/mTOR和其他癌相关通路中抗肿瘤活性与分子异常之间的关系。

[0457] 研究设计:

[0458] • 此Ib/II期多中心、开放标签研究的Ib期部分中, 耐受来曲唑或阿那曲唑的患有ER+/HER2-晚期BC的绝经后妇女用递增剂量的化合物A1+EVE+EXE(25mg/天)治疗或在安全性试验中接受化合物A1(600mg/天)+EXE(25mg/天;图27)。

[0459] • 剂量递增由自适应贝叶斯逻辑回归模型以及控制过量用药的剂量递增方法指

导,在作出剂量递增决定前评价PK。

[0460] • 确定MTD/RP2D后,研究II期部分将三重化合物A1+EVE+EXE和化合物A1+EXE(双重)与EVE+EXE进行比较。

[0461] 关键纳入标准

[0462] • 患有ER+/HER2-BC局部晚期或转移性的绝经后妇女。

[0463] • 就局部晚期或转移性BC而言,用来曲唑或阿那曲唑辅助治疗时或在结束12个月内复发,或用来曲唑或阿那曲唑治疗时或在治疗结束1个月内发展。来曲唑或阿那曲唑无须是研究开始前的最后治疗。

[0464] • 先前用允许的CDK4/6抑制剂、EXE或mTOR抑制剂治疗(用于Ib期而不是II期)。

[0465] • 有可用于分子测试的代表性肿瘤样本(存档的或新的)。

[0466] 关键排除标准

[0467] • 就晚期BC而言有>2个化疗。

[0468] • 绝对中性粒细胞计数 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 。

[0469] • 用Fridericia公式校正的QT>470ms。

[0470] 评价

[0471] • 常规安全评价在基线以及研究中定期进行。根据不良事件通用术语标准4.03版持续评价不良事件(AE)。

[0472] • 肿瘤反应由研究者实地评估,根据实体瘤应答评价标准1.1版,用计算机X射线断层扫描和核磁共振成像,评估在基线和周期(C)3、5和7的第1天(D1)以及后续每第4个周期的D1(如果有疾病进展的临床证据,会更早)和治疗结束时进行。

[0473] • 在C1的D1、2、8、15、16和21以及各后续周期直至C6(含)的D1,在用化合物A1+EVE+EXE治疗的患者中进行化合物A1和EVE的PK评估。

[0474] • 通过下一代测序分析肿瘤样品以确定任何感兴趣的基因改变。

[0475] 中期结果

[0476] 患者特征和处置

[0477] • 自中期报告的截止日期,已治疗16名患者:3名患者用化合物A1 600mg+EXE 25mg治疗,13名患者用化合物A1(200mg[6名患者];300mg[6名患者];250mg[1名患者])+EVE 2.5mg+EXE 25mg治疗。

[0478] • 5名(31%)患者中断治疗。中断的主要原因是:疾病发展(4名患者)和死亡(1名患者)。

[0479] • 晚期/转移情况下,在10名(63%)和5名(31%)患者中分别报告了先前用来曲唑或阿那曲唑治疗,而6名(38%)和3名(19%)患者分别接受在先EXE和EVE(表4)。

[0480] 表4.患者和疾病特征

特征		全部 (N=16)
中值年龄, 岁(范围)	57 (41–84)	57 (41–84)
从主要位点初始诊断到首次药物剂量的时间(月), 中值(范围)		83 (8–355)
转移位点, n (%)		
骨(无内脏疾病)		3 (25)
骨和内脏		9 (50)
内脏(无骨病)		4 (25)
其他		9 (56)
最近药物设定, n (%)		
辅助疗法		2 (13)
新辅助疗法		1 (6)
晚期/转移性疾病		14 (88)
晚期/转移性情况下的在先方案数, n (%)		
0		2 (13)
1-2		5 (31)
3-4		7 (44)
>4		2 (13)
晚期/转移性情况下的在先化疗方案数, n (%)		
0		10 (63)
1		2 (13)
2		4 (25)
晚期/转移性情况下接受的在先治疗, n (%)		
来曲唑		10 (63)
阿那曲唑		5 (31)
[0482]	氟维司群	11 (69)
	化疗	6 (38)
	依西美坦	6 (38)
	依维莫司	3 (19)
	其他 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂	4 (25)
	他莫昔芬	2 (13)
	其他	5 (31)
[0483]	PI3K, 磷脂酰肌醇3-激酶; mTOR, 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白。	
[0484]	安全性	
[0485]	• 13名可评价剂量限制性毒性(DLT)的患者中, 观察到3个DLT, 所有都使用化合物	

A1 300mg+EVE 2.5mg+EXE 25mg:1例3级发热性中性粒细胞减少和2例3级丙氨酸转氨酶(ALT)升高。

[0486] • 血液学AE是所有组中最常见的毒性(表5)。

[0487] • 最常见的($\geq 10\%$)3/4级研究药物相关AE是嗜中性白血球减少症(50%)、白血球减少症(31%)、ALT升高(13%)和低磷酸盐血症(13%)

[0488] 表5.疑似治疗相关的不良事件(所有级别的所有患者中 $>15\%$)

不良事件		化合物 A1 (600 mg) + EXE (25 mg) n=3	化合物 A1 (200 mg) + EVE (2.5 mg) + EXE (25 mg) n=6	化合物 A1 (250 mg) + EVE (2.5 mg) + EXE (25 mg) n=1	化合物 A1 (300 mg) + EVE (2.5 mg) + EXE (25 mg) n=6	用化合 物 A1+ EVE + EXE 治 疗的所 有患者 n=13	所有患 者 N=16	
血液学毒性								
[0489]	嗜中性白血球减 少症	总	3 (100)	4 (67)	0	5 (83)	9 (69)	12 (75)
		G3/4	2 (67)	3 (33)	0	4 (67)*	6 (46)	8 (50)
	血小板减少	总	3 (100)	3 (50)	0	5 (83)	8 (62)	11 (69)
		G3/4	0	1 (17)	0	0	1 (8)	1 (6)
	贫血症	总	3 (100)	2 (33)	0	5 (83)	7 (54)	10 (63)
		G3/4	0	0	0	0	0	0
	白血球减少症	总	3 (100)	1 (17)	1 (100)	5 (83)	7 (54)	10 (63)

	G3/4	2 (67)	1 (17)	0	2 (33)	3 (23)	5 (31)
淋巴球减少症	总	0	3 (50)	0	2 (33)	5 (39)	5 (31)
	G3/4	0	1 (17)	0	0	1 (8)	1 (6)
低磷酸盐血症	总	0	1 (17)	1 (100)	1 (17)	3 (23)	3 (19)
	G3/4	0	0	1 (100)	1 (17)	2 (15)	2 (13)
非血液学毒性							
[0490] ALT 增加	总	1 (33)	2(33)	0	4 (67)	6 (46)	7 (44)
	G3/4	0	0	0	2 (33)*	2 (15)	2 (13)
AST 增加	总	1 (33)	1 (17)	0	4 (67)	5 (39)	6 (38)
	G3/4	0	0	0	1 (17)	1 (8)	1 (6)
口腔炎	总	2 (67)	3 (50)	0	1 (17)	4 (31)	6 (38)
	G3/4	0	0	0	0	0	0
血碱性磷酸酶增加	总	0	2 (33)	0	2 (33)	4 (31)	4 (25)
	G3/4	0	0	0	0	0	0
腹泻	总	2 (67)	1 (17)	0	1 (17)	2 (15)	4 (25)
	G3/4	0	0	0	0	0	0
恶心	总	1 (33)	1 (17)	0	2 (33)	3 (23)	4 (25)
	G3/4	0	0	0	0	0	0
疲劳	总	0	0	0	3 (50)	3 (23)	3 (19)
	G3/4	0	0	0	1 (17)	1 (8)	1 (6)
头痛	总	1 (33)	1 (17)	0	1 (17)	2 (15)	3 (19)
	G3/4	0	0	0	0	0	0

[0491] ALT,丙氨酸转氨酶;AST,天冬氨酸转氨酶;EVE,依维莫司;EXE,依西美坦;pt,患者;Comp A1,化合物A1。

[0492] *剂量限制毒性包括1例3级发热性中性粒细胞减少和2例3级ALT升高。

[0493] 药代动力学:

[0494] •图28和29显示在C1D15,用化合物A1+EVE+EXE治疗的患者中化合物A1和EVE的平均血浆浓度-时间分布图。

[0495] --化合物A1和EVE在稳态(C1D15)都迅速吸收,化合物A1和EVE在剂量范围内的中值Tmax分别为2和1小时。

[0496] --在稳态,用化合物A1(200和300mg)+EVE 2.5mg+EXE 25mg治疗引起的化合物A1暴露与单一药剂化合物A1类似,而EVE暴露在联合200和300mg化合物A1施用时分别是历史单一药剂数据的约1.5到2倍和2到3倍。

[0497] 临床活性

[0498] •在可评价响应的13名患者中,1名患者有确认的部分响应(化合物A1 300mg+EVE 2.5mg+EXE 25mg),7名患者有稳定疾病(SD;化合物A1 600mg+EXE 25mg:1名患者;化合物A1 200mg+EVE 2.5mg+EXE 25mg:2名患者;化合物A1 300mg+EVE 2.5mg+EXE 25mg:4名患者),1

名患者既没有完全响应,也没有进行性疾病(化合物A1 300mg+EVE 2.5mg+EXE 25mg;图30和图31)。

[0499] • 1名用化合物A1 200mg+EVE 2.5mg+EXE治疗的具有p16 (CDKN2A) 缺失和细胞周期蛋白D1 (CCND1) 与胰岛素样生长因子受体1 (IGFR1) 扩增的患者,其SD>6个月(图30)。

[0500] 结论(基于中期结果)

[0501] • 初步数据表明化合物A1+EXE和化合物A1+EVE+EXE的组合可行,研究的两组中都观察到活性的临床征兆。

[0502] • 初步PK分析表明300-mg剂量化合物A1引起稳态的EVE暴露增加,但EVE不影响化合物A1暴露。

[0503] • 最常见AE是如用CDK4/6抑制剂所预计到的血液学AE,并且为轻至中度。

[0504] 实施例6

[0505] 计划一项Ib/II试验。该试验具有下述三组:

组	分配的干预措施
[0506]	化合物A1和 氟维司群
	化合物A1: 每天600mg, 服用21天, 停药7天; 氟维司群: 第1和第15天肌肉注射500mg, 然后是每月一次
[0507]	化合物A1和 化合物C2和 氟维司群
	化合物A1: 每天400mg, 服用21天, 停药7天; 化合物C2: 连续每天20mg; 氟维司群: 第1和第15天肌肉注射500mg, 然后是每月一次
	化合物A1和 化合物C1和 氟维司群
	化合物A1: 每天400mg, 服用21天, 停药7天; 化合物C1: 连续每天100mg; 氟维司群: 第1和第15天肌肉注射500mg, 然后是每月一次

[0508] 实施例7

[0509] 此进行中的研究旨在HBCx-34人乳腺癌患者源性异种移植模型中确定用作单一药剂、双重或三重组合的不同化合物的抗肿瘤功效。

[0510] 此研究中建议的异种移植模型是HBCx-34。HBCx-34是有野生型P53的导管癌,无HER2过表达和PR及ER α 过表达。所述肿瘤高度响应阿霉素/环磷酰胺且响应多西他赛和卡培他滨。HBCx-34没有恶病质特性,但荷HBCx-34小鼠观察到没有体重增加。

[0511] 荷HBCx-34乳腺瘤小鼠从肿瘤移植日到入组日接受以饮用水稀释的雌激素(β -雌二醇,8.5mg/1)。研究剩余期间不加入雌激素。

[0512] 实验期开始时6-9周龄的雌性无胸腺裸小鼠(Hsd:无胸腺裸-Fox1nu)获自哈伦实验室(Harlan Laboratories)(法国加纳)。动物处于探索和实验功能研究中心(CERFE,法国埃夫里)动物设施的专用无病原体动物房。

[0513] 动物在实验前至少7天送到实验室,在此其间其适应实验室条件。小鼠在驯化期间以每组最多7只动物饲养,在实验期间以每组最多5只动物饲养。小鼠饲养在带有无菌无尘床芯垫料的聚砜(PSU)塑料独立通气笼(IVC)(mm 213W x 362D x 185H,美国阿伦敦)内。食

物和水是无菌的。动物在光暗循环(14小时人工光照周期)和受控室温及湿度下饲养。

- [0514] 化合物A1:75mg/kg游离碱,口服
- [0515] 施用体积:5ml/kg (即125 μ l用于25g小鼠)
- [0516] 施用途径:口服
- [0517] 形式:溶液
- [0518] 载剂:含0.5%甲基纤维素的水
- [0519] 浓度:15mg/ml游离碱
- [0520] 化合物C2:30和20mg/kg游离碱,口服
- [0521] 施用体积:5ml/kg (即125 μ l用于25g小鼠)
- [0522] 施用途径:口服
- [0523] 形式:溶液
- [0524] 载剂:10%NMP/90%PEG300
- [0525] 浓度:6mg/ml游离碱=6.534mg/ml盐碱
- [0526] 4mg/ml游离碱=4.356mg/ml盐碱
- [0527] 化合物C1:35mg/kg,口服
- [0528] 施用体积:5ml/kg (即125 μ l用于25g小鼠)
- [0529] 施用途径:口服
- [0530] 形式:悬液
- [0531] 载剂:含0.5%甲基纤维素的水
- [0532] 浓度:7mg/ml
- [0533] 载剂:NaCl 0.9%
- [0534] 施用体积:5ml/kg (即125 μ l用于25g小鼠)
- [0535] 施用途径:口服
- [0536] 比较化合物:标准治疗
- [0537] 来曲唑(化合物B1) 2.5mg/kg (Femara®, 诺华(Novartis))
- [0538] 施用体积:5ml/kg (即125 μ l用于25g小鼠)
- [0539] 施用途径:口服
- [0540] 形式:悬液
- [0541] 载剂:0.9%NaCl
- [0542] 浓度:0.5mg/ml
- [0543] 依西美坦25mg/kg (化合物B2, Aromasin®), 法玛西亚(Pharmacia)
- [0544] 剂量:25mg/kg
- [0545] 施用体积:5ml/kg (即125 μ l用于25g小鼠)
- [0546] 施用途径:口服
- [0547] 形式:悬液
- [0548] 载剂:0.9%NaCl
- [0549] 浓度:5mg/ml
- [0550] 研究组和方案

组	N	1种药物/测试剂				2种药物/测试剂				3种药物/测试剂			
		药剂	mg/kg	途径	方案	药剂	mg/kg	途径	方案	药剂	mg/kg	途径	方案
[0551]	1 10	载剂	-	PO	qd x 56*	-	-	-	-	-	-	-	-
	2 10	来曲唑 (化合物B1)	2.5	PO	qd x 56*	-	-	-	-	-	-	-	-
	3 10	-	-	-	-	化合物A1	75	PO	qd x 56*	-	-	-	-
	4 10	-	-	-	-	-	-	-	-	化合物C2	30-20	PO	qd x 26-30**
	5 10	-	-	-	-	-	-	-	-	化合物C1	35	PO	qd x 56*
	6 10	来曲唑 (化合物B1)	2.5	PO	qd x 56*	化合物A1	75	PO	qd x 56*	-	-	-	-
	7 10	来曲唑 (化合物B1)	2.5	PO	qd x 56*	-	-	-	-	化合物C2	30-20	PO	qd x 26-30**
	8 10	来曲唑 (化合物B1)	2.5	PO	qd x 56*	-	-	-	-	化合物C1	35	PO	qd x 56*
	9 10	来曲唑 (化合物B1)	2.5	PO	qd x 56*	化合物A1	75	PO	qd x 56*	化合物C2	30-20	PO	qd x 26-30**
	10 10	来曲唑 (化合物B1)	2.5	PO	qd x 56*	化合物A1	75	PO	qd x 56*	化合物C1	35	PO	qd x 56*

[0552] (*) qd x56: 从D0到D55

[0553] (**) qd x26-30: 从D0到D25, 30mg/kg, 然后从D26到D56, 20mg/kg在组合组中, 2或3种化合物的施用没有延迟。

[0554] 剂量体积根据体重单独调整。各实验组中, 所示剂量应用于所有小鼠。

肿瘤移植模型诱导

[0556] 同代的肿瘤皮下植入5-10只小鼠(供体小鼠, 传代(n-1))。这些肿瘤达到1000-2000mm³时, 通过颈椎脱位处死供体小鼠, 无菌切下肿瘤并解剖。移除坏死区后, 将肿瘤切成测量约为20mm³的小块并在移植前转至培养基。

[0557] 小鼠用氯胺酮/赛拉嗪麻醉, 然后用氯己定溶液对皮肤消毒, 在肩胛间区域切入, 将20mm³肿瘤小块置入皮下组织。皮肤用夹子闭合。

[0558] 来自同一实验的所有小鼠在同一天移植。

纳入标准

[0560] 6-9周龄且重至少20g的健康小鼠纳入研究。小鼠根据其肿瘤体积分入不同组, 以在各治疗组中形成均匀的均值和中值肿瘤体积。治疗被随机指向饲养至多5只小鼠的笼子。

[0561] 对于各组, 有确定肿瘤且平均肿瘤体积范围为108(6x6)-288(9x8)mm³的10只小鼠纳入研究。在肿瘤生长不均匀的情况下, 组大小可降低(至多8只小鼠/组)和/或纳入可交错。

动物观察

[0563] 从移植日到研究终止, 每天观察动物的体态、行为和临床变化。

肿瘤测量和体重监控

[0565] 通过用卡尺测量肿瘤直径来评估肿瘤体积,治疗期中每两周一次,随访期中每周一次。使用式 $TV (\text{mm}^3) = [\text{长度} (\text{mm}) \times \text{宽度} (\text{mm})^2]/2$,其中长度和宽度分别是肿瘤的最长和最短直径。

[0566] 在实验期结束时不称重肿瘤。

[0567] 所有动物在治疗期中每两周一次称重,随访期中每周一次称重。

[0568] 除非赞助人另有规定,在相较治疗第1天的体重减轻达到15%时,向观察到体重减轻的整个组施用DietGel Recovery®。

[0569] 道德处死的标准

[0570] 如果符合以下条件之一,处死各动物:

[0571] -就3次连续测量(2天或48小时)而言,体重减轻(BWL)相较治疗第1天 $\geq 20\%$ 。

[0572] -行为或临床征兆的普遍改变。

[0573] -肿瘤体积 $\geq 2000\text{mm}^3$ 。

[0574] 除非另有规定,处死时不进行解剖。

[0575] 终点(以先发生为准)

[0576] 如果符合以下2个条件,处死各组动物:

[0577] -至少1只动物达到 2000mm^3 肿瘤体积

[0578] -以及初始肿瘤体积中值增加3-5倍。

[0579] 实验的终点是:

[0580] -8周治疗期*

[0581] -以及57天随访期。

[0582] (*)如果未观察到毒性且如果需要,根据“肿瘤移植模型诱导”治疗期能延长2或3周。

[0583] 数据分析

[0584] 第0天总是被视作治疗首日。实验天数根据此定义进行后续编号。记录表示为均值 $+/-$ 均值标准误差(均值 $+/-\text{sem}$)和中值 $+/-$ 四分差(均值 $+/-\text{IQR}$)。

[0585] 通过曼-惠特尼非参数比较检验用GraphPad Prism软件对各测量进行统计分析。将各治疗组与对照组进行比较。

[0586] 图20-22说明此研究的一些结果。

化合物 A1 + 化合物 B1

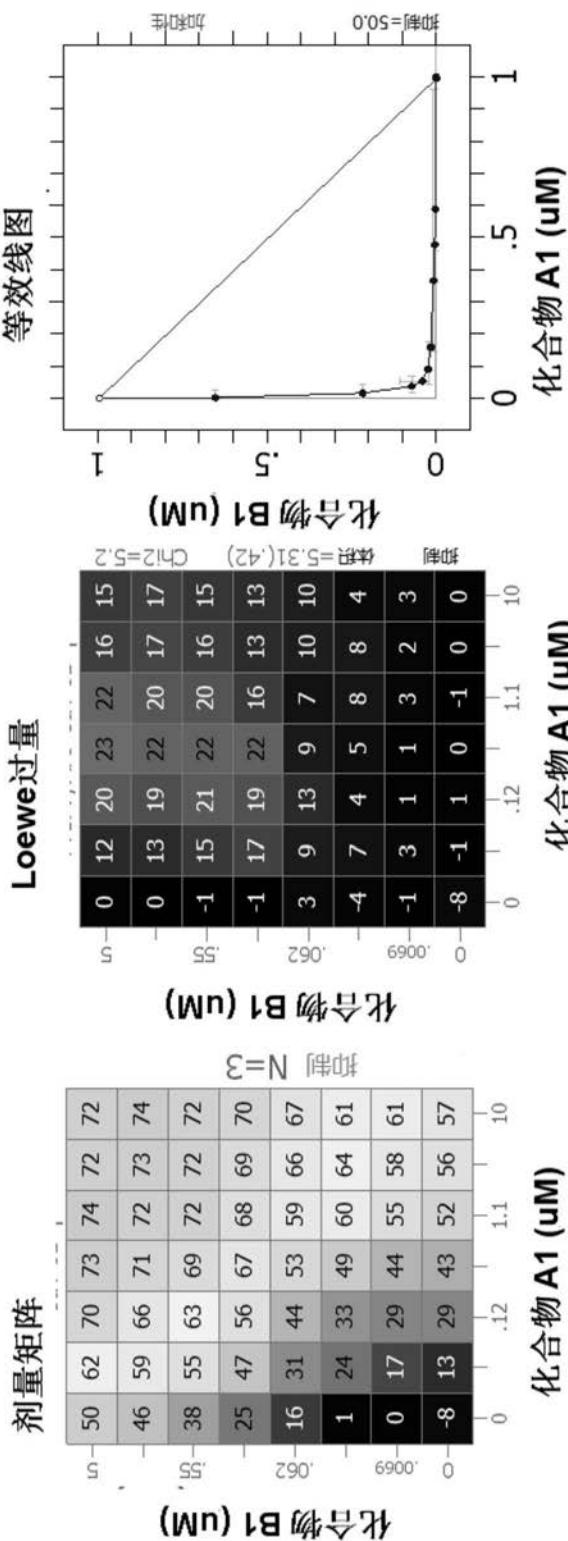


图1

化合物 A1 + 化合物 B2

剂量矩阵



协同得分: 2.41

等效线图

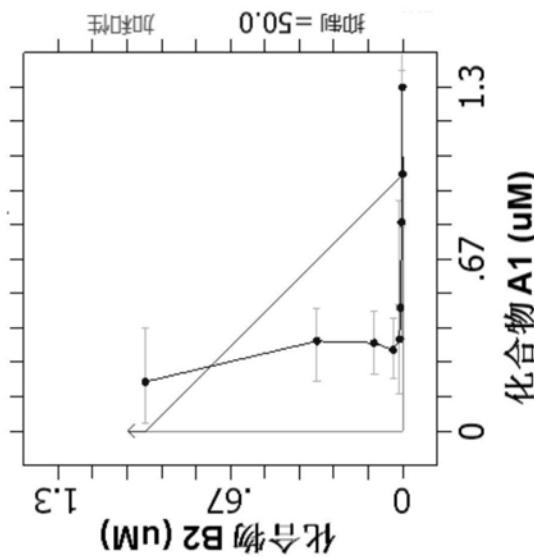
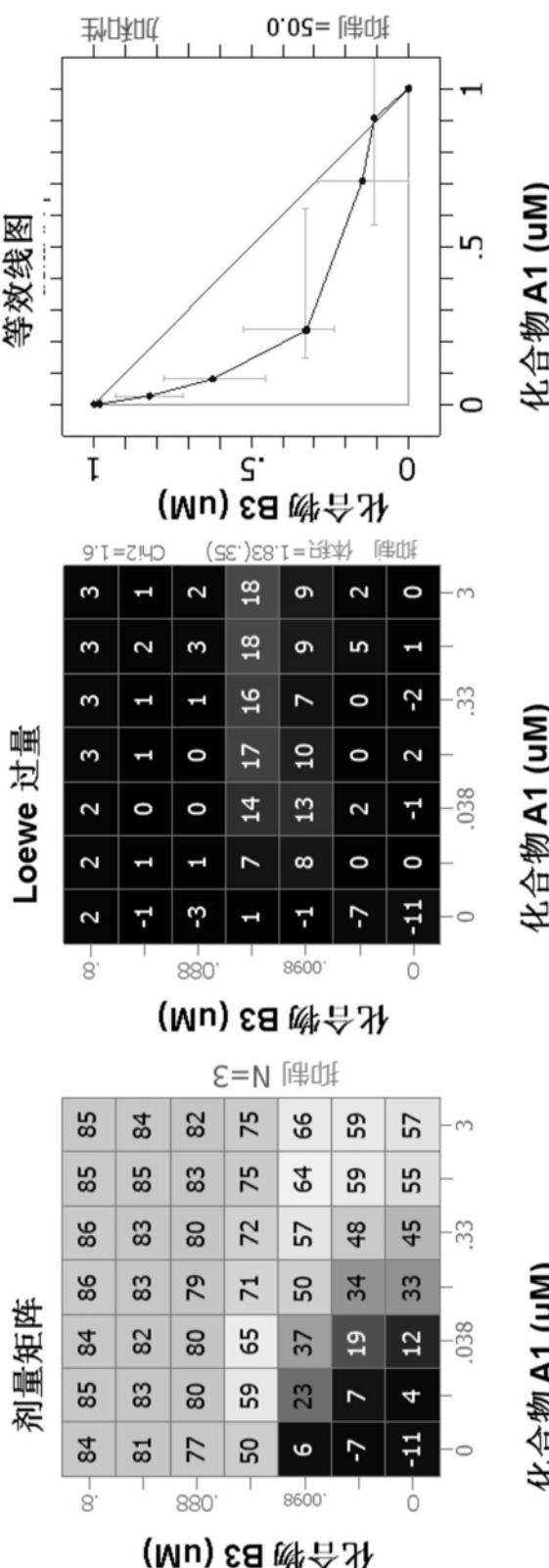


图2

化合物 A1 + 化合物 B3



协同得分: 1.43

图3

化合物 A1/化合物 B1 +/- 化合物 C3 , 化合物 C1 , 化合物 C2, 全部都沒有化合物对照

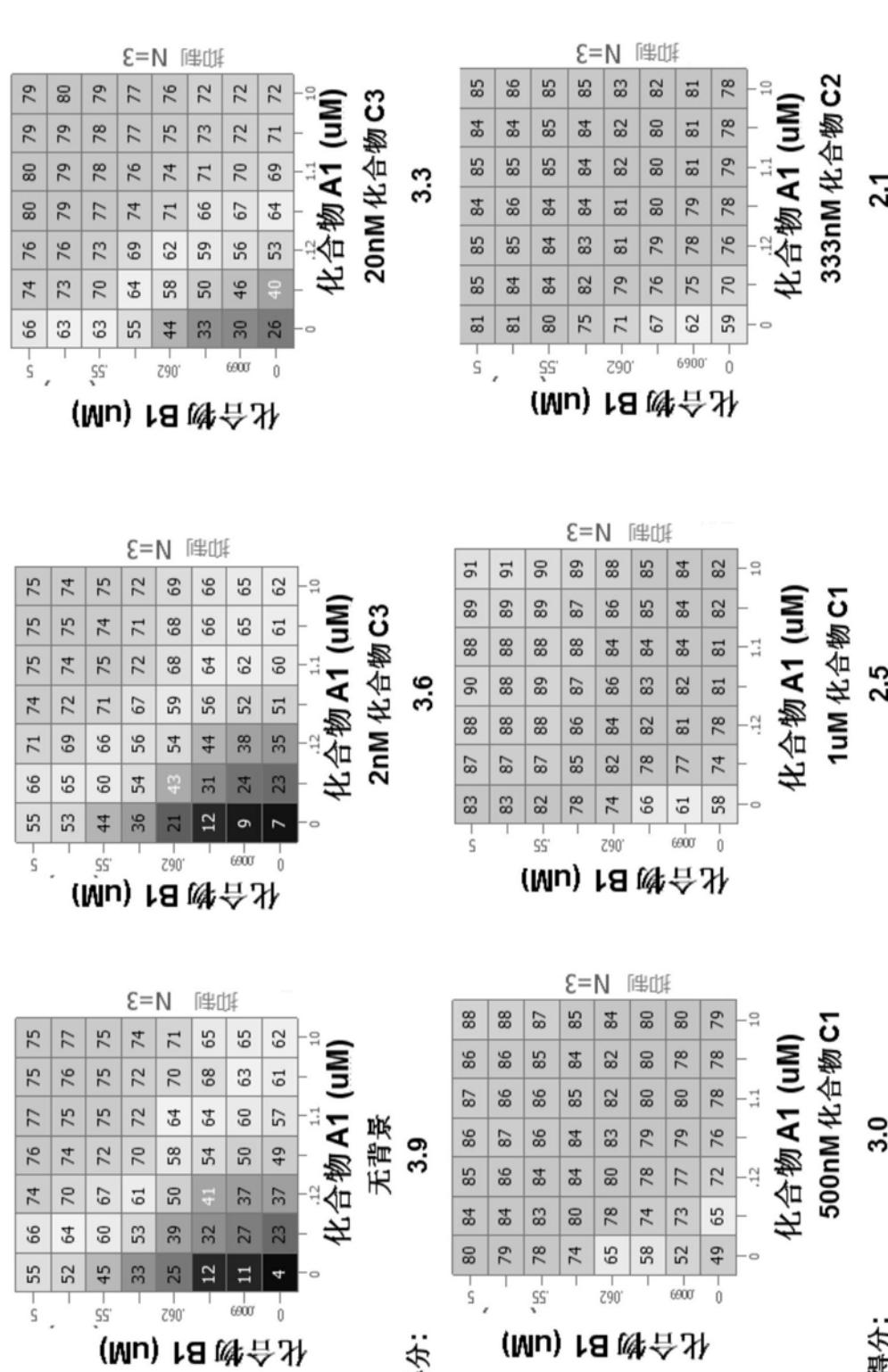
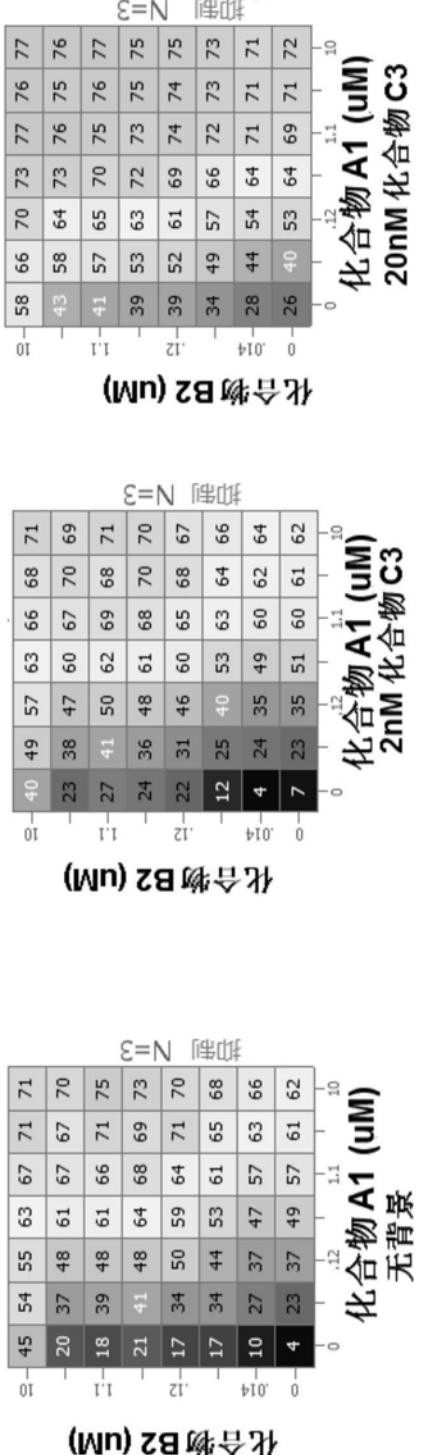


图4

化合物 A1/化合物 B2 +/- 化合物 C3 , 化合物 C1 , 化合物 C2, 全部都沒有化合物对照

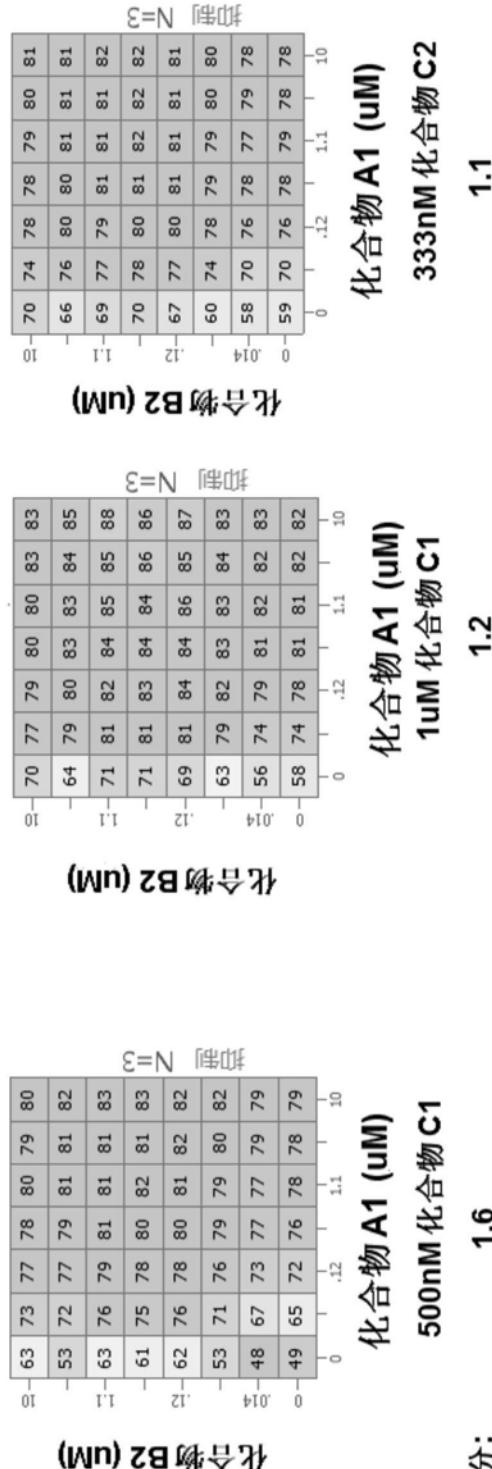


协同得分:

2.5

2.1

2.6



协同得分:

1.6

1.2

1.1

化合物 A1/化合物 B3 +/- 化合物 C3 , 化合物 C1 , 化合物 C2,
全部都设有化合物对照

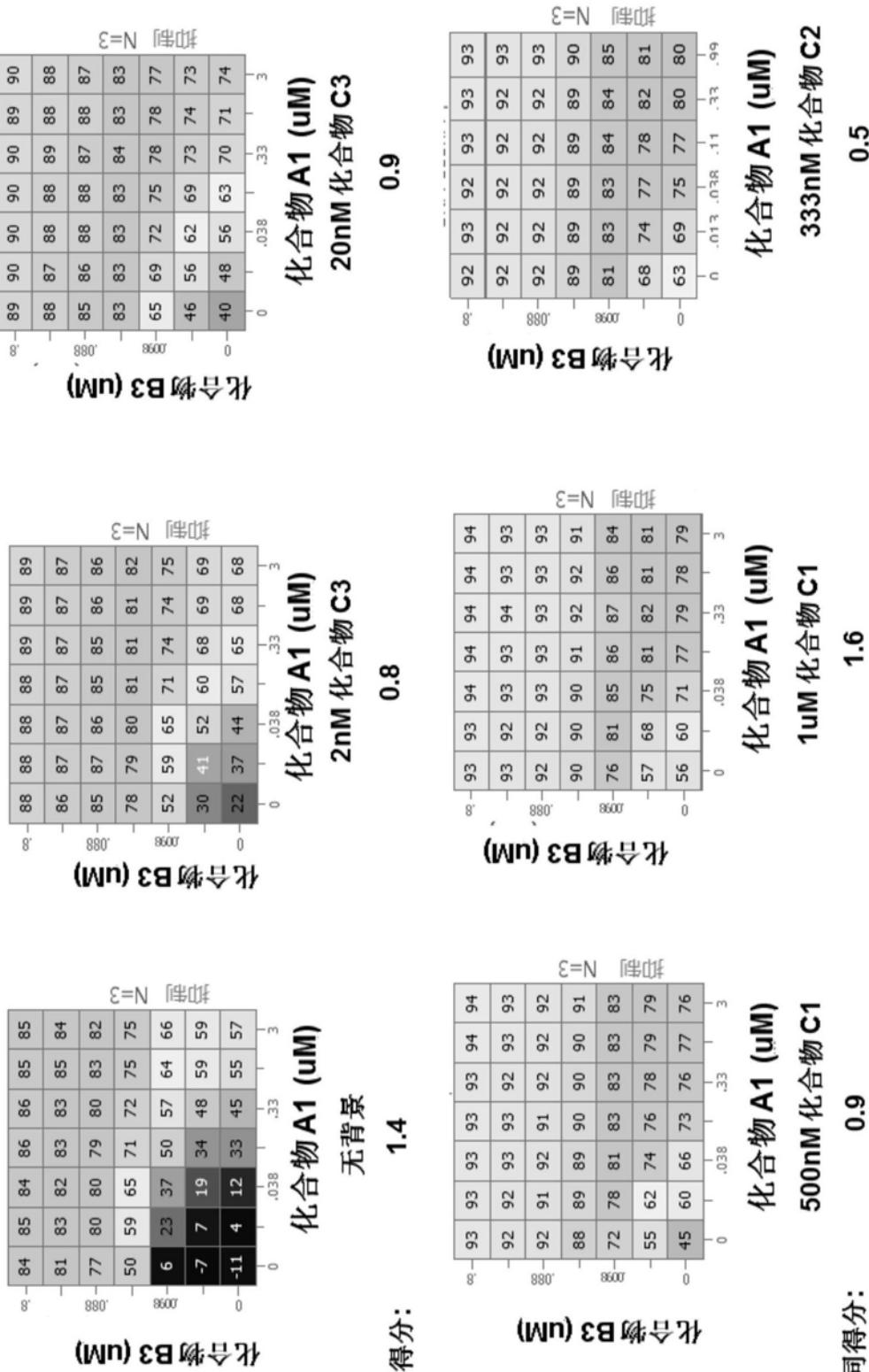
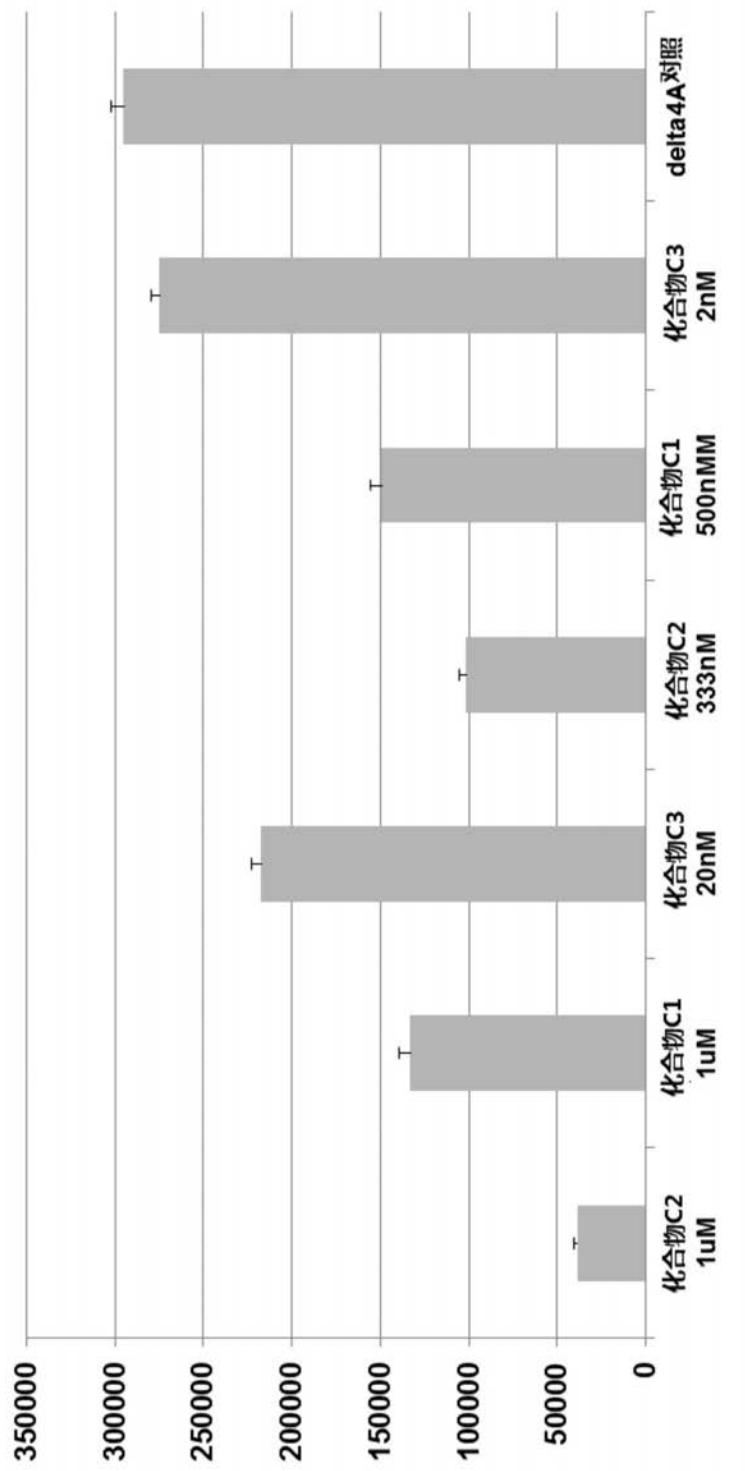


图6

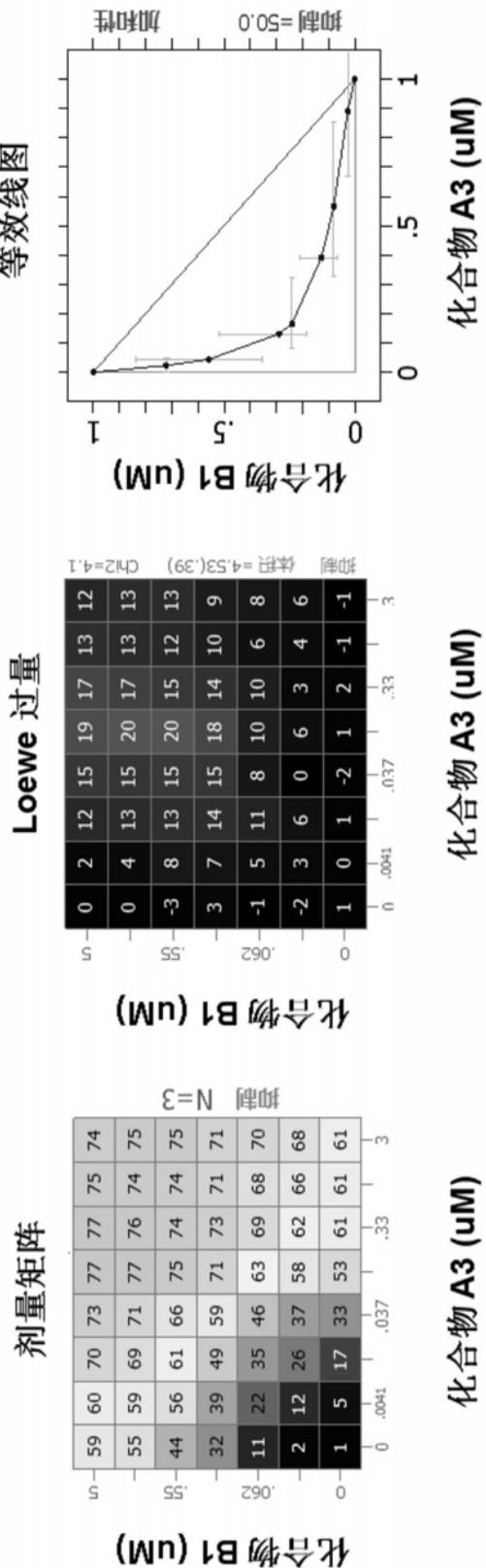
6天含 Δ 4A的MCF/ArO细胞生长，CTG试验



来自有12个重复的对照板

图7

化合物 A3 / 化合物 B1



协同得分: 3.7

图8

化合物 A2/化合物 B1

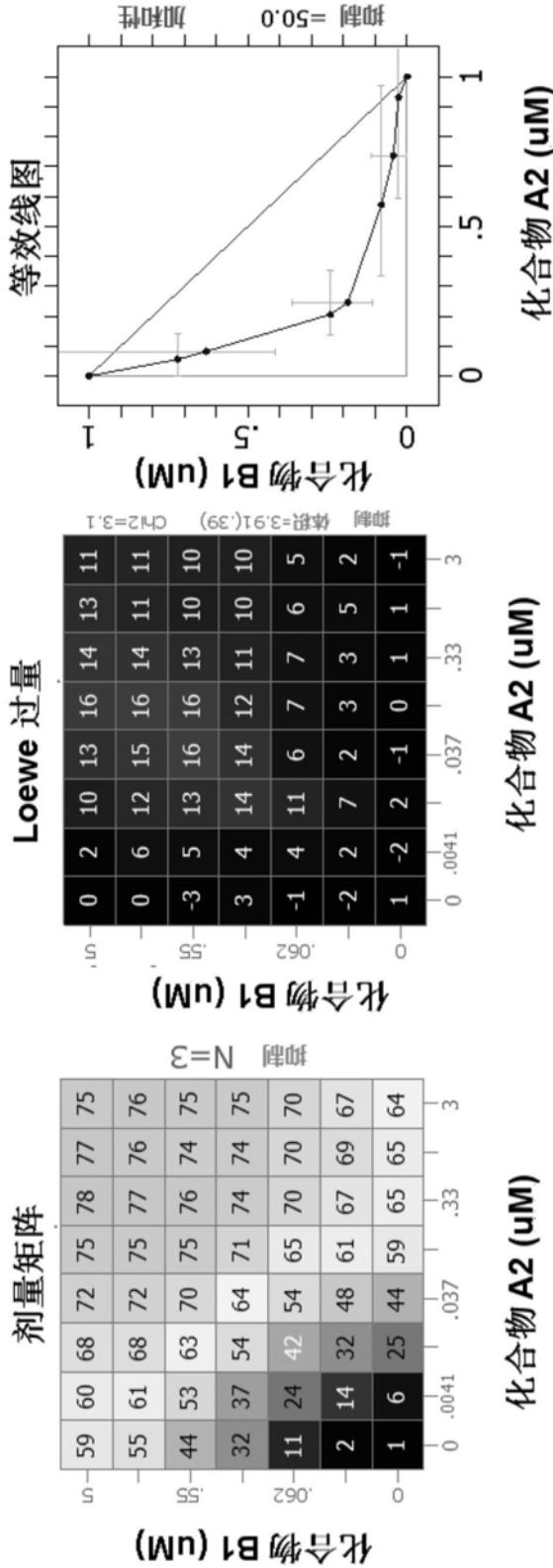


图9

化合物 A3/ 化合物 B1 +/- 化合物 C1
和化合物 C3, 全部都设有化合物对照,

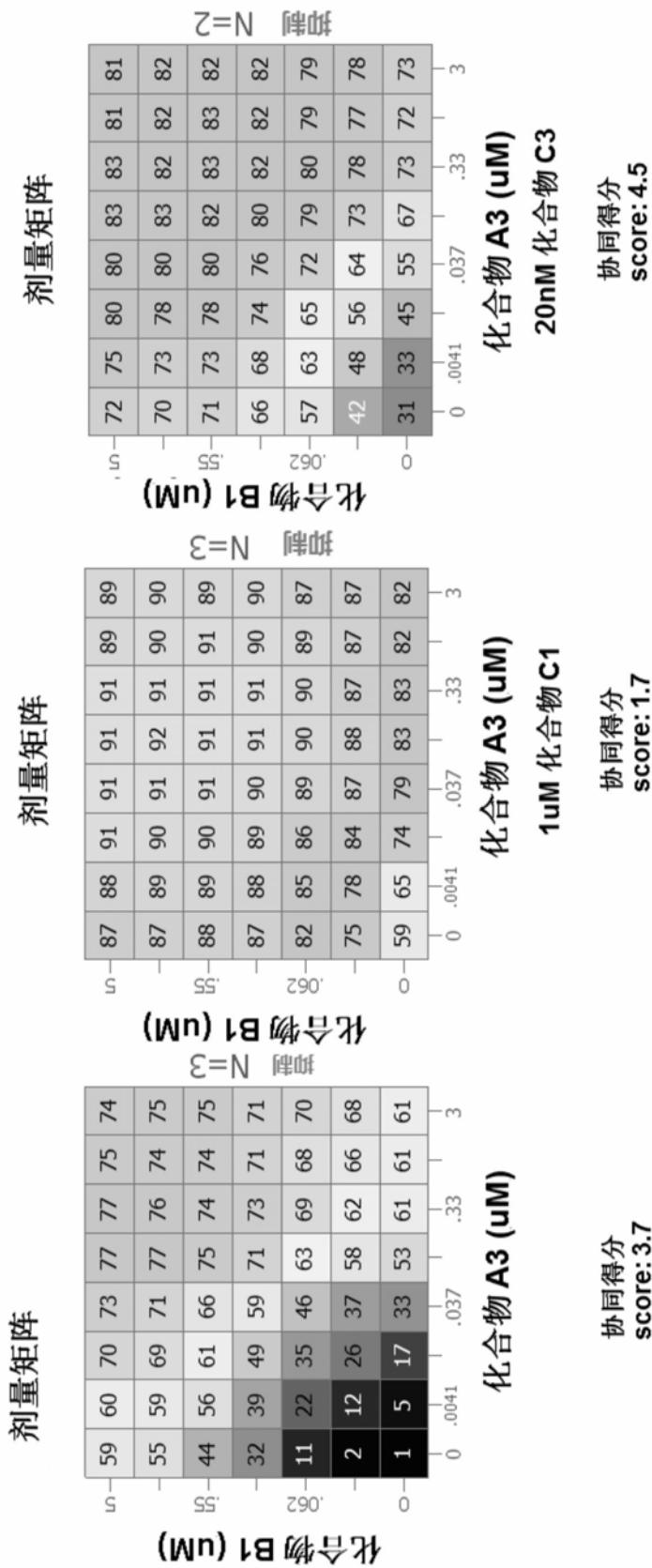


图 10

化合物 A2 / 化合物 B1 +/- 化合物 C1
和 化合物 C3, 全部都沒有化合物对照

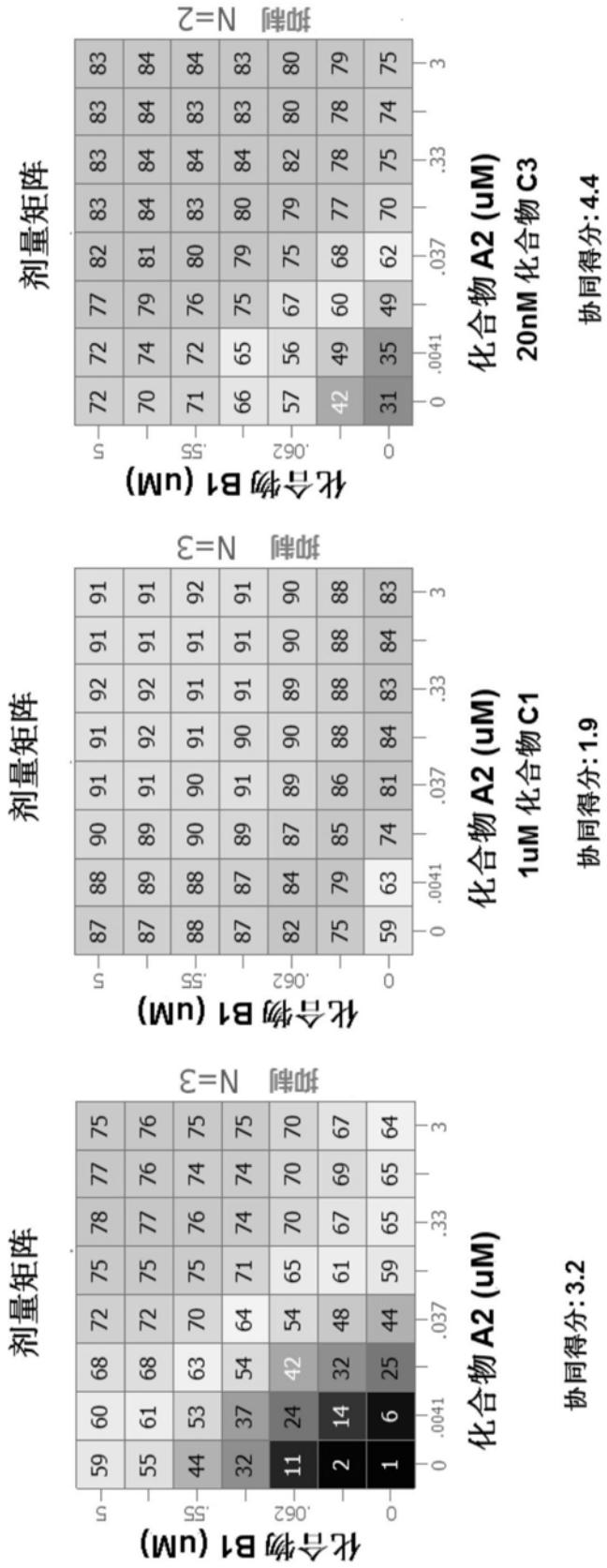


图 11

化合物 A3/化合物 B2

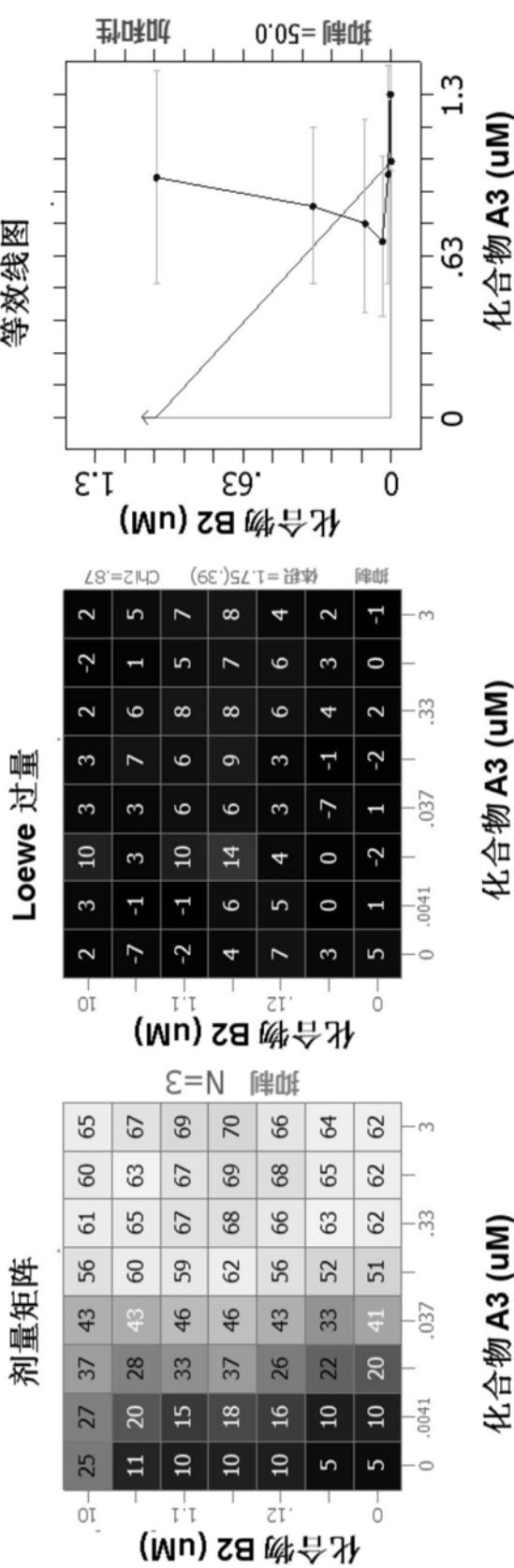
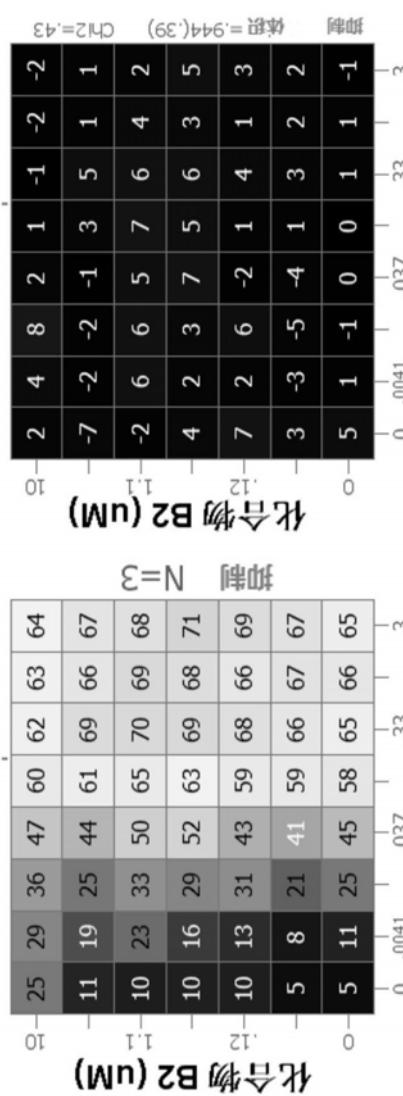


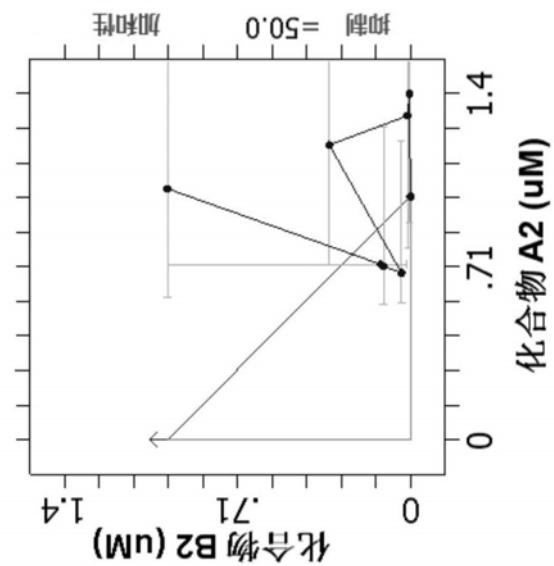
图12

化合物 A2 / 化合物 B2

剂量矩阵
Loewe 过量



等效线图

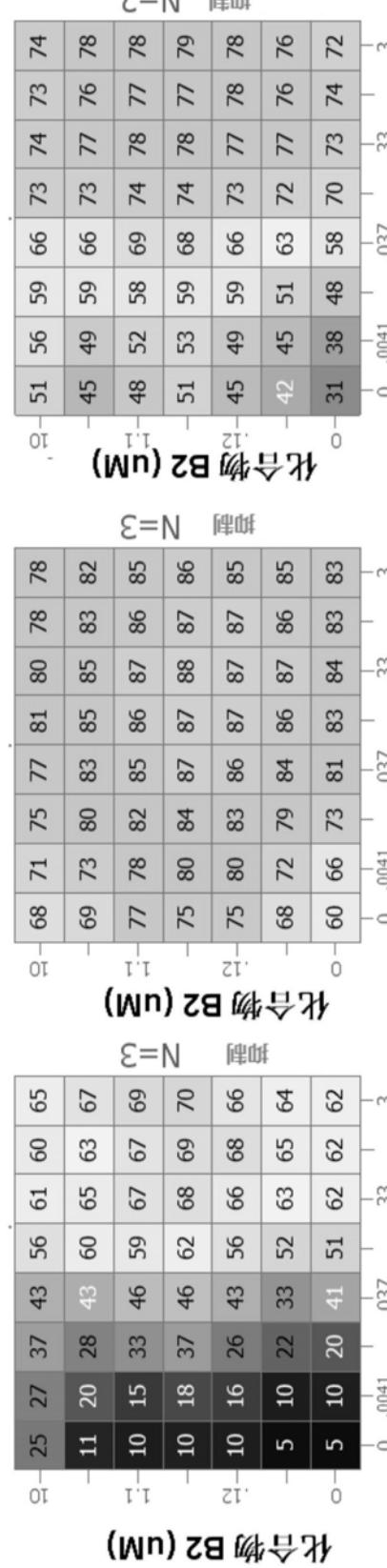


协同得分: 0.8

图13

化合物 A3/ 化合物B2 +/- 化合物 C1 和化合物 C3, 全部都设有化合物对照

剂量矩阵



化合物 A3 (uM)
1uM 化合物 C1
20nM 化合物 C3
协同得分: 1.2

化合物 A3 (uM)
1uM 化合物 C1
协同得分: 1.5

化合物 A3 (uM)
20nM 化合物 C3
协同得分: 2.8

图 14

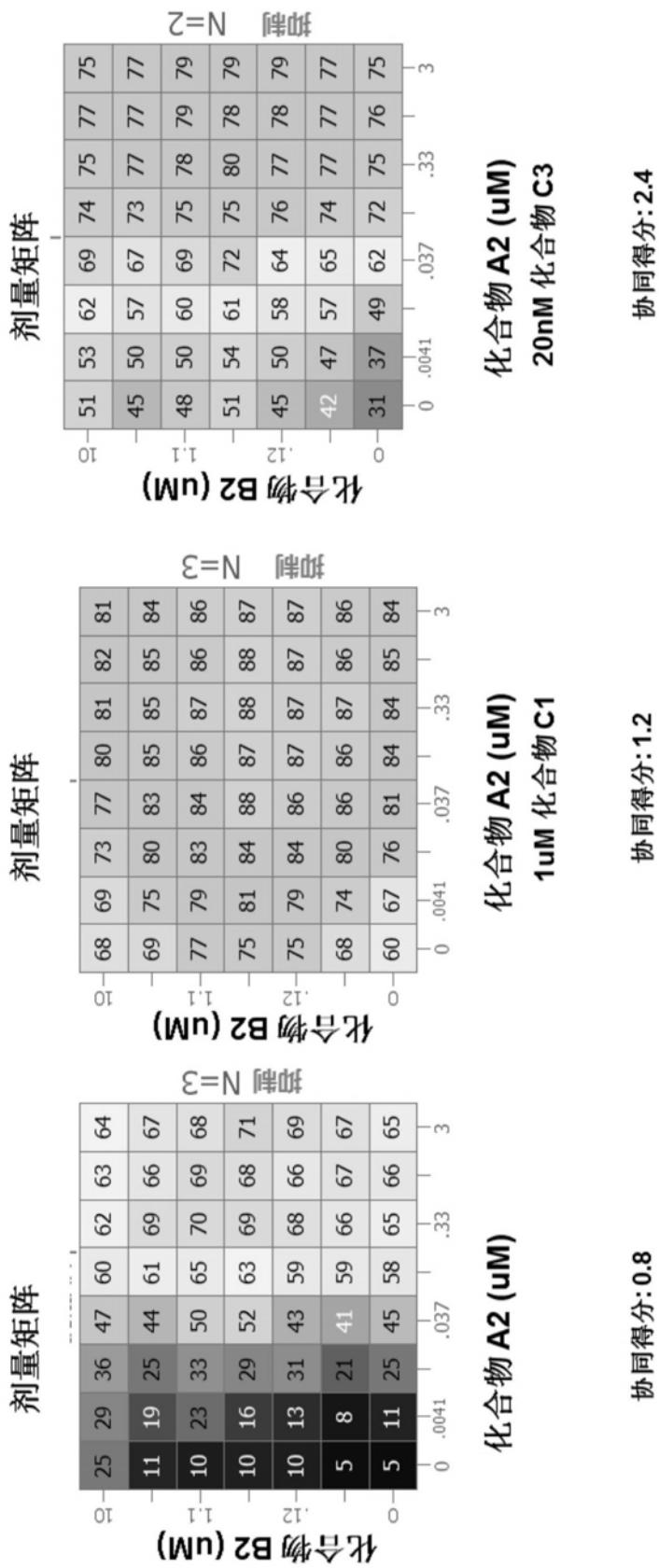


图15

化合物 A3/ 化合物 B3

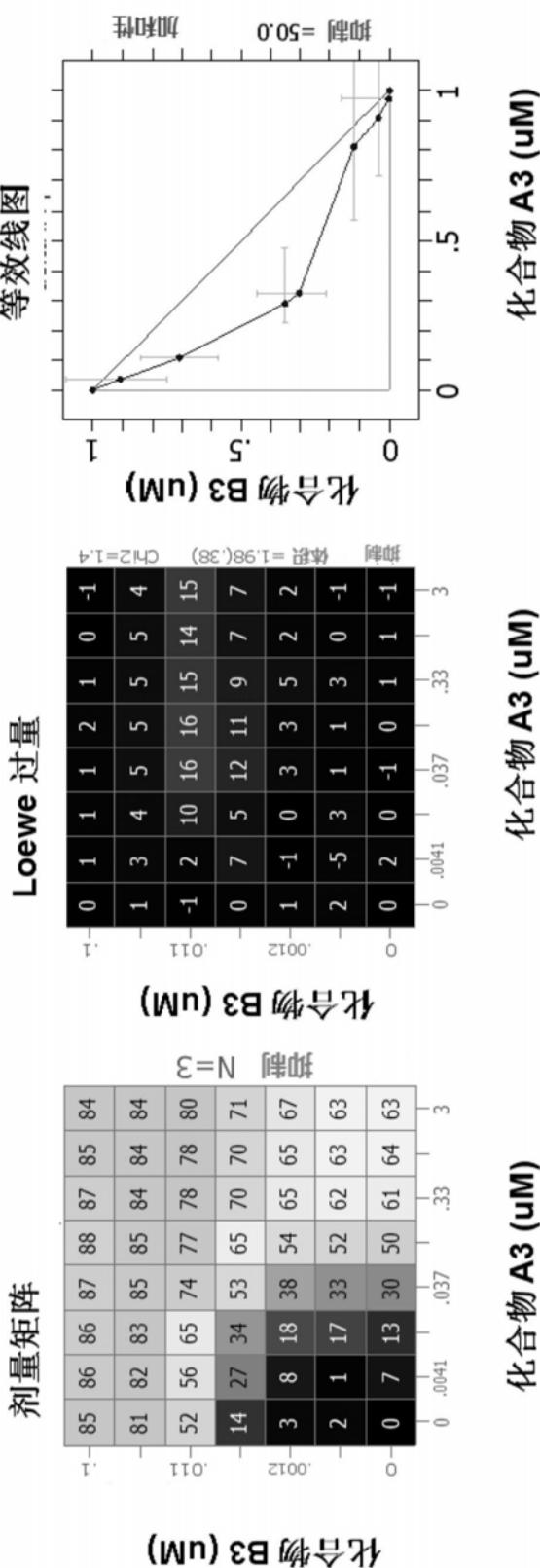
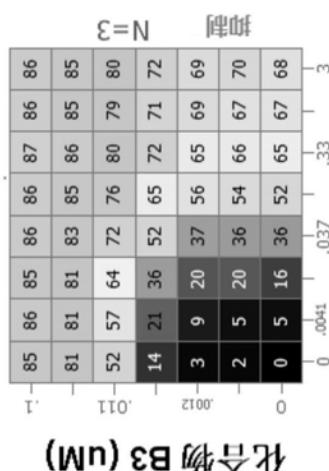


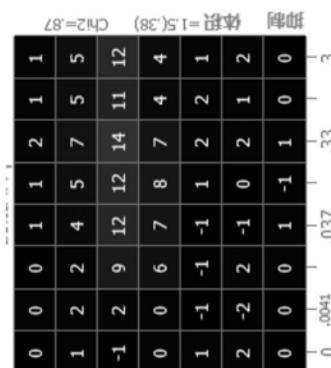
图16

化合物 A2/ 化合物 B3

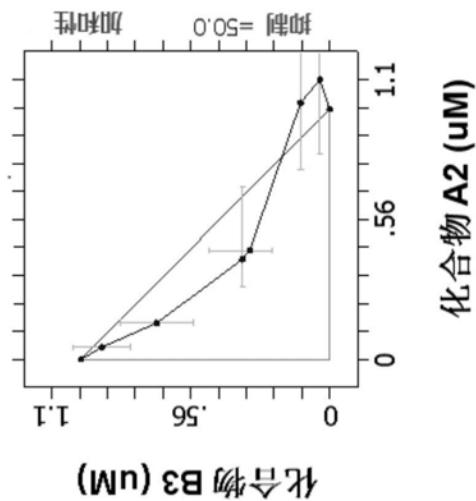
剂量矩阵



Loewe 过量



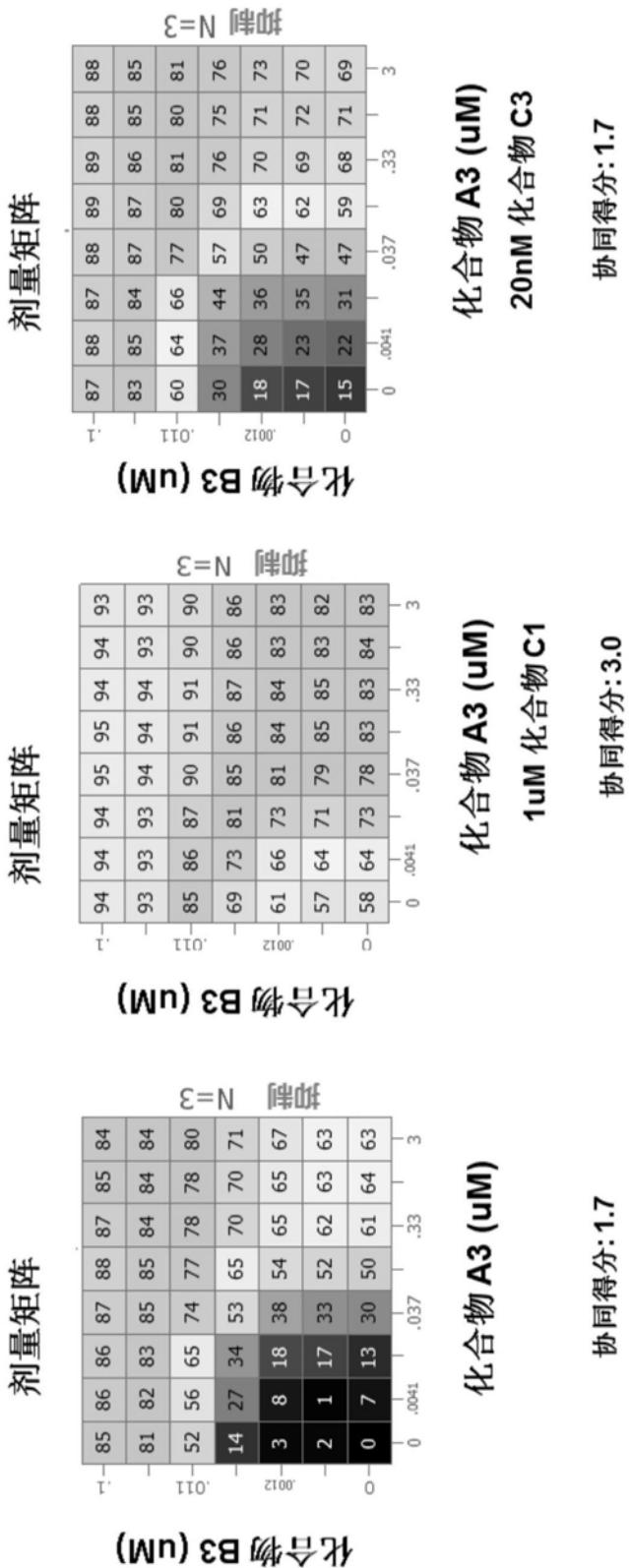
等效线图



协同得分: 1.4

图17

化合物 A3 / 化合物 B3 +/- 化合物 C1 和 化合物 C3, 全部都没有化
合物对照



化合物 A2 / 化合物 B3 +/- 化合物 C1
和化合物 C3, 全部都设有化合物对照、

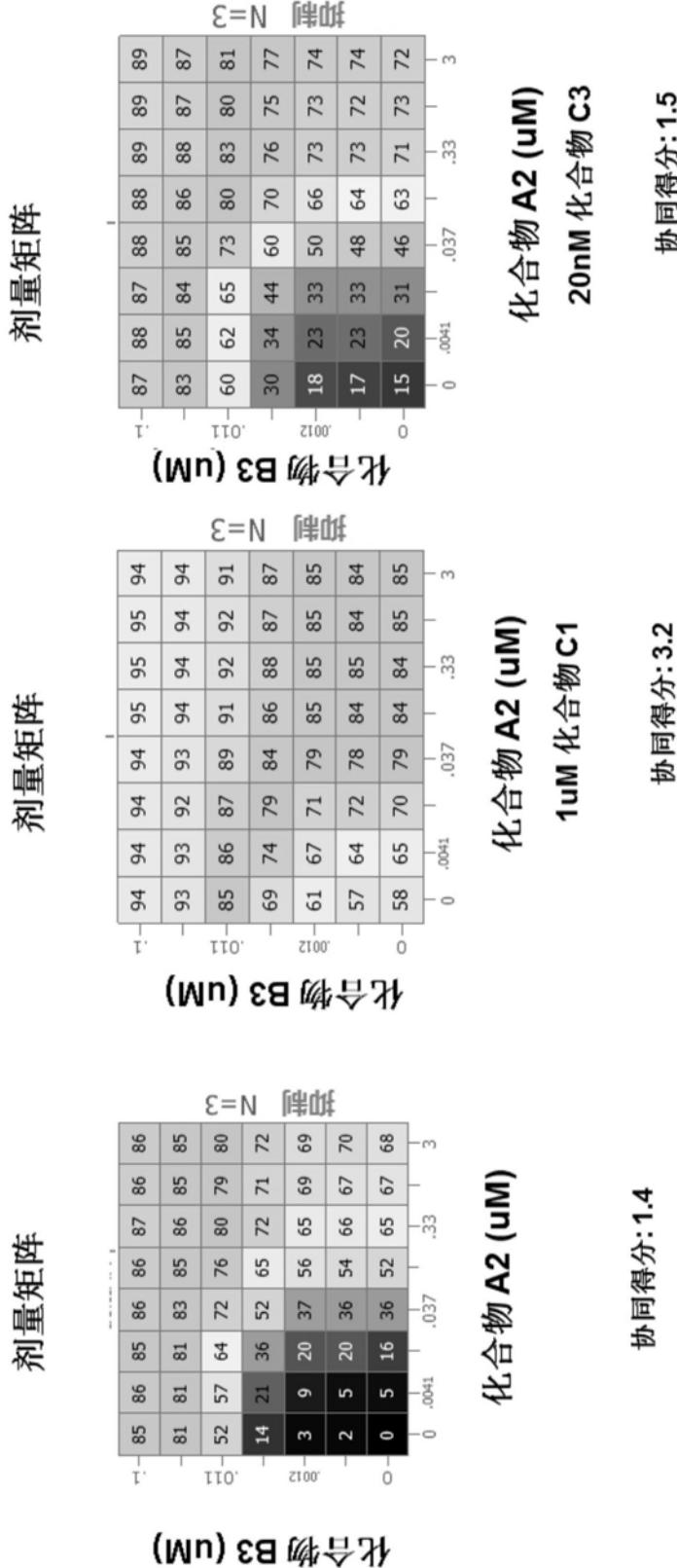


图19

ER+ PIK3CA WT BC PDX 模型中的三重组合

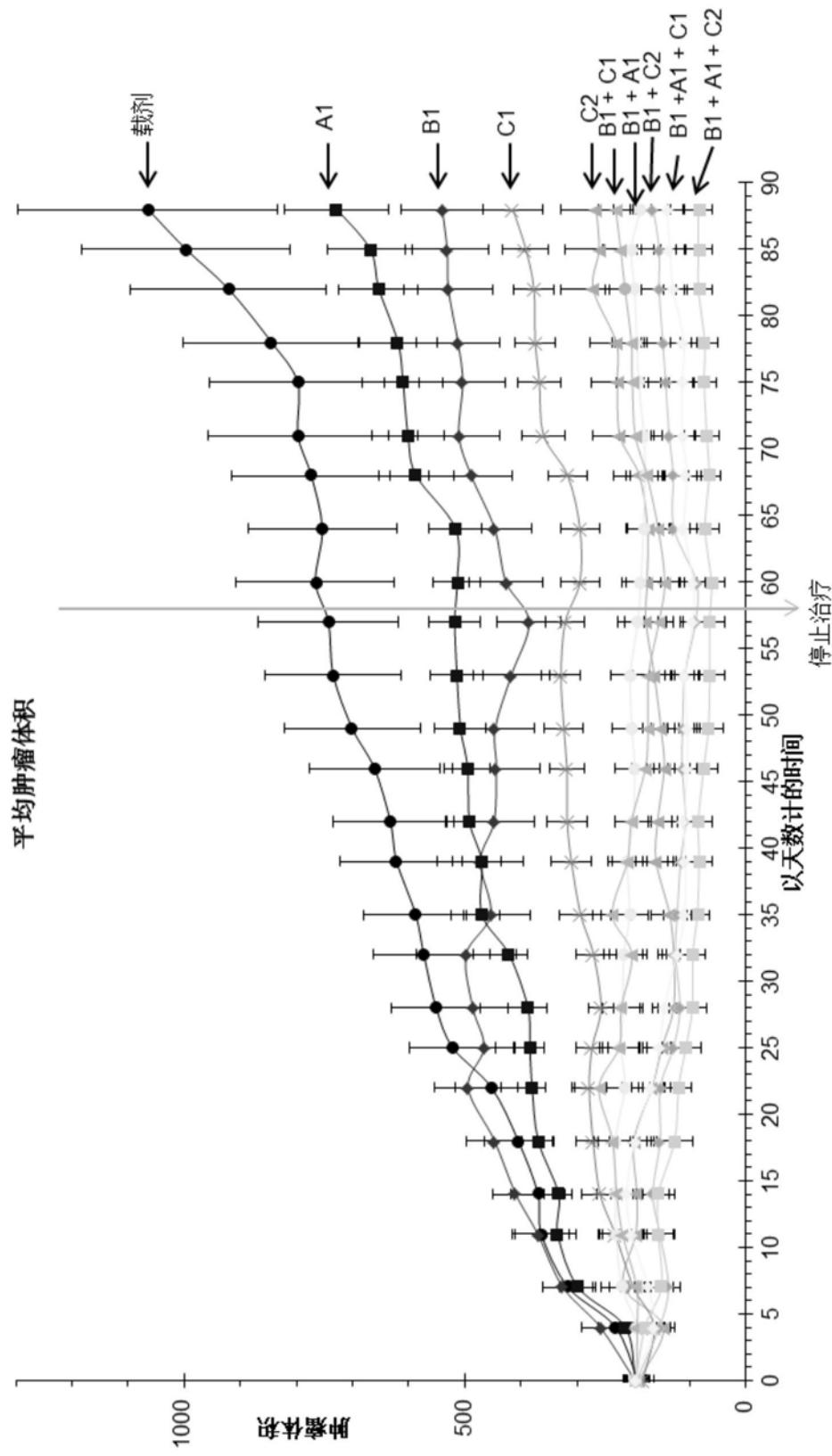


图20

ER+原发性乳腺癌中的化合物 A1 + 化合物 B1 + 化合物 C2

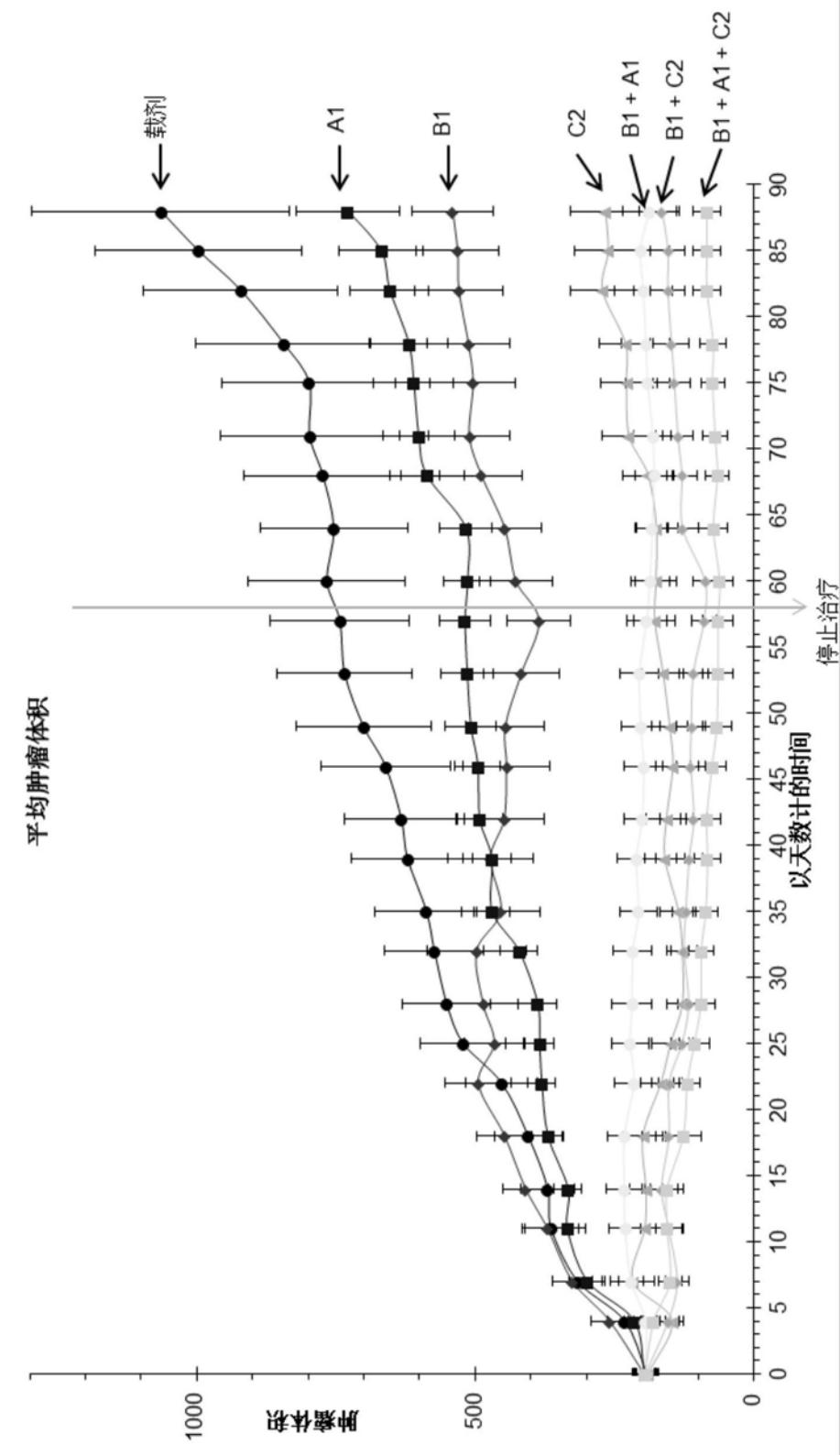


图21

ER+ PIK3CA WT BC PDX 模型中的三重组合

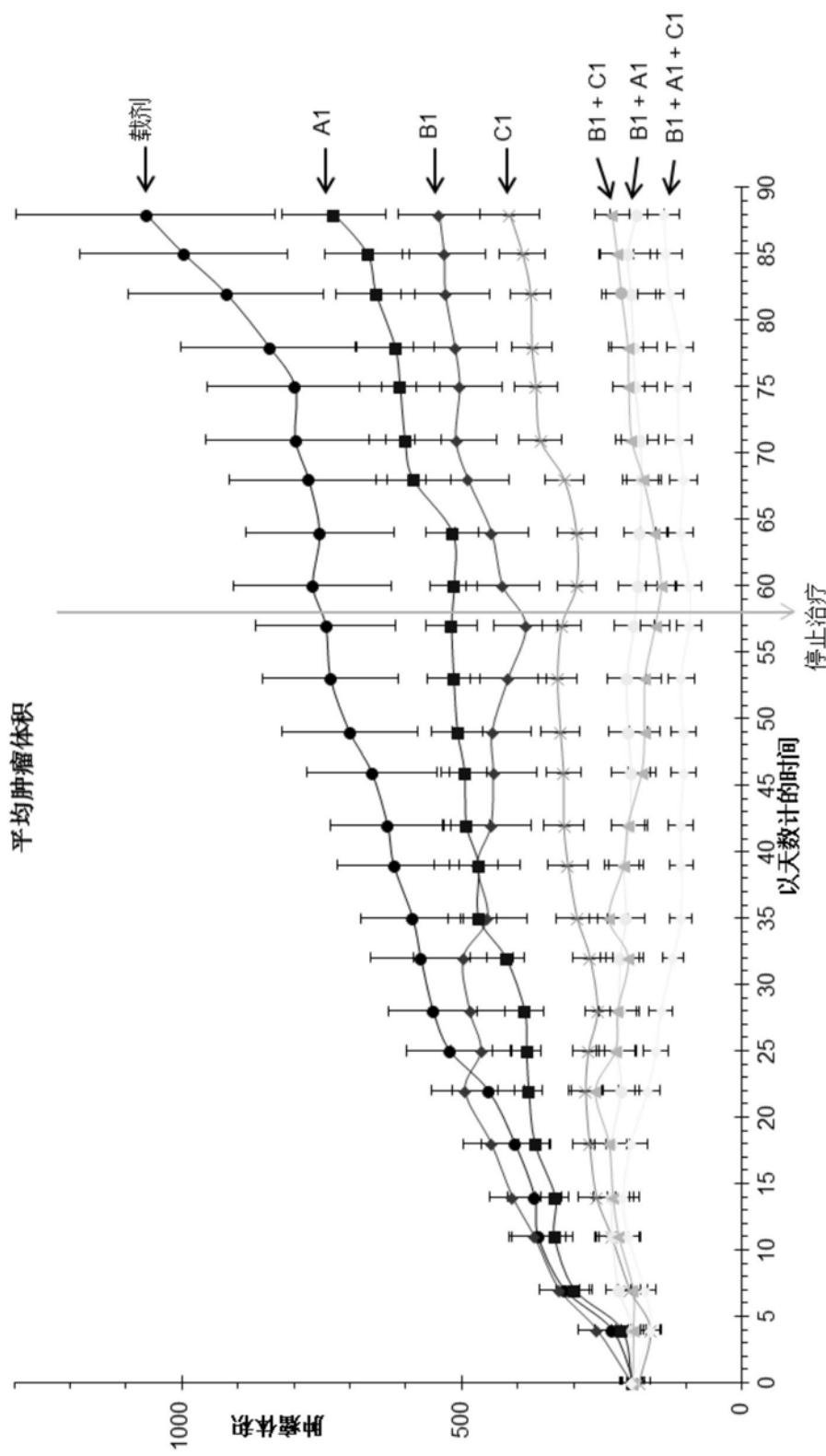


图22

研究设计

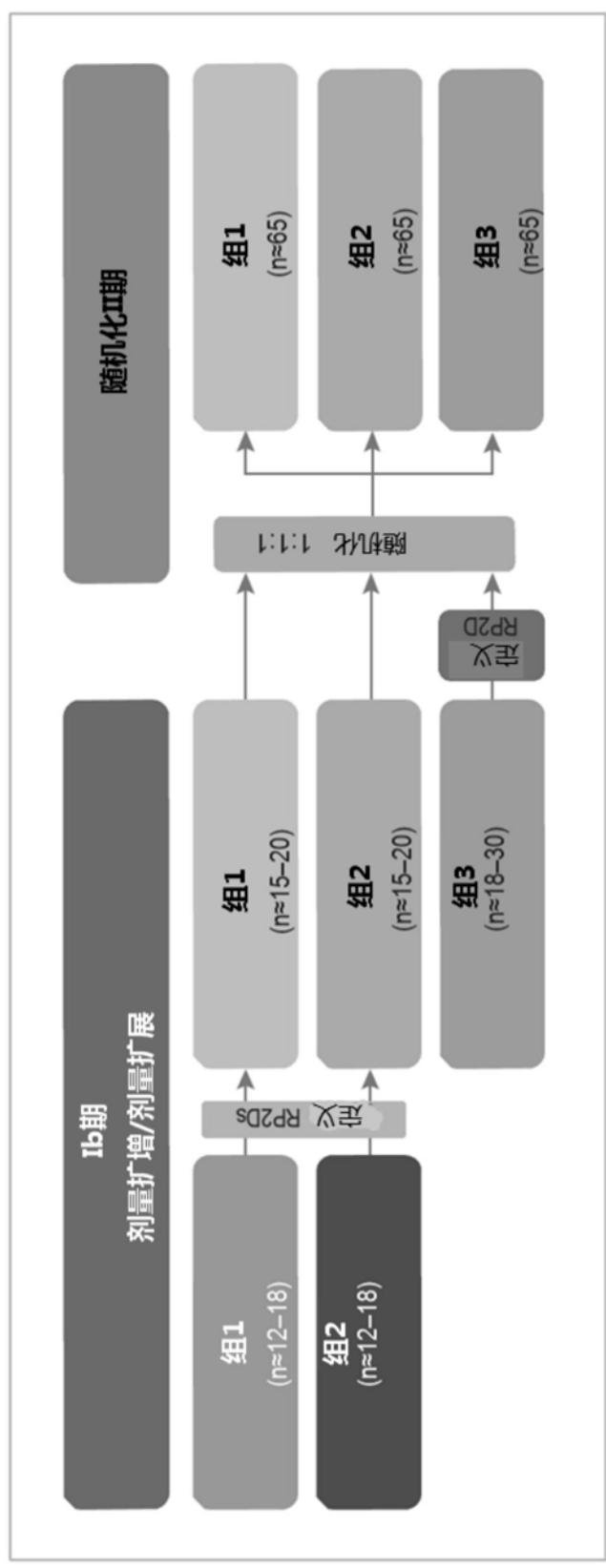


图23

接触治疗的持续时间
(组 1: 化合物 A1 + 来曲唑)

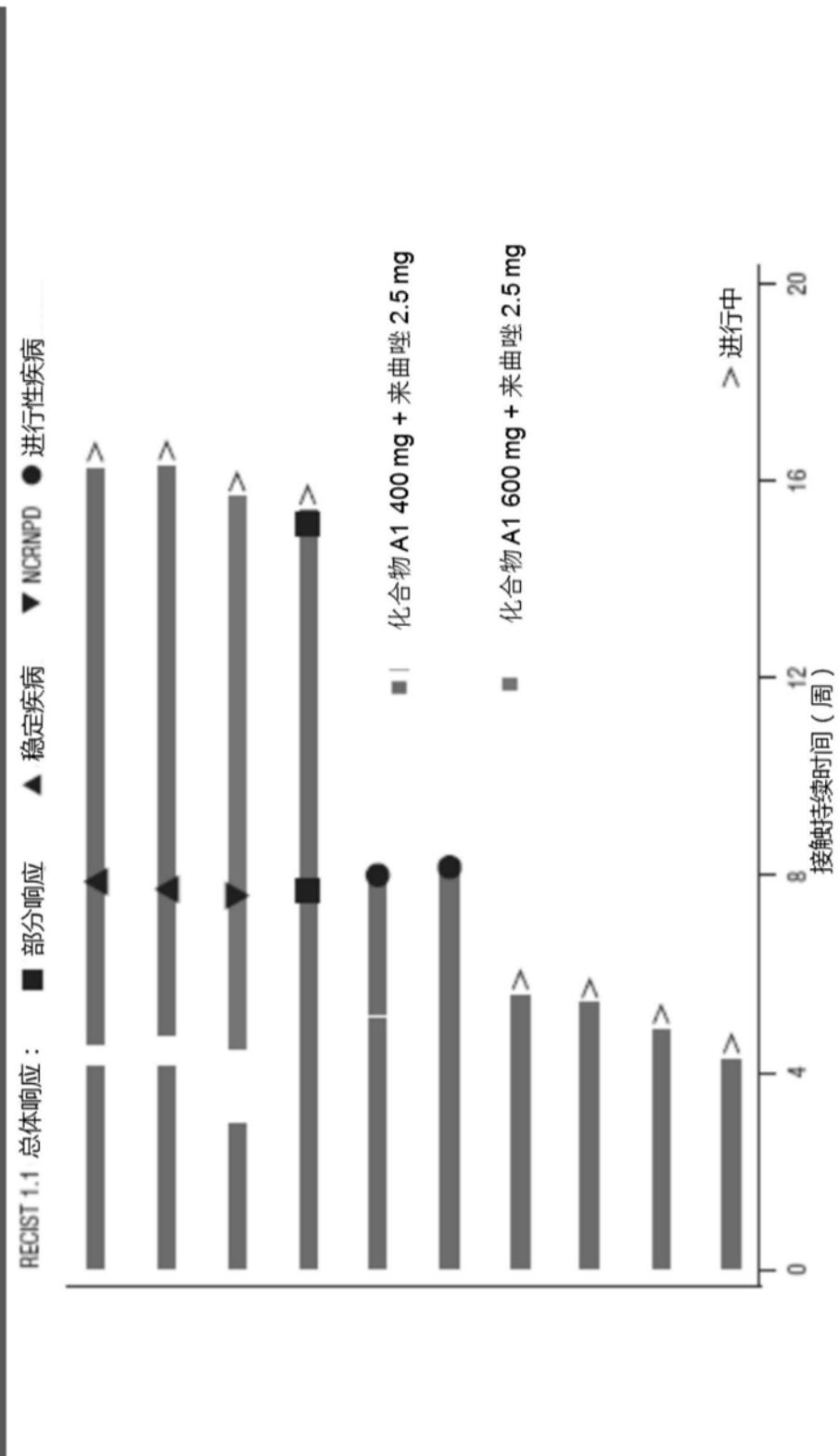


图24

接触治疗的持续时间 (组 2: 化合物 C1 + 来曲唑)

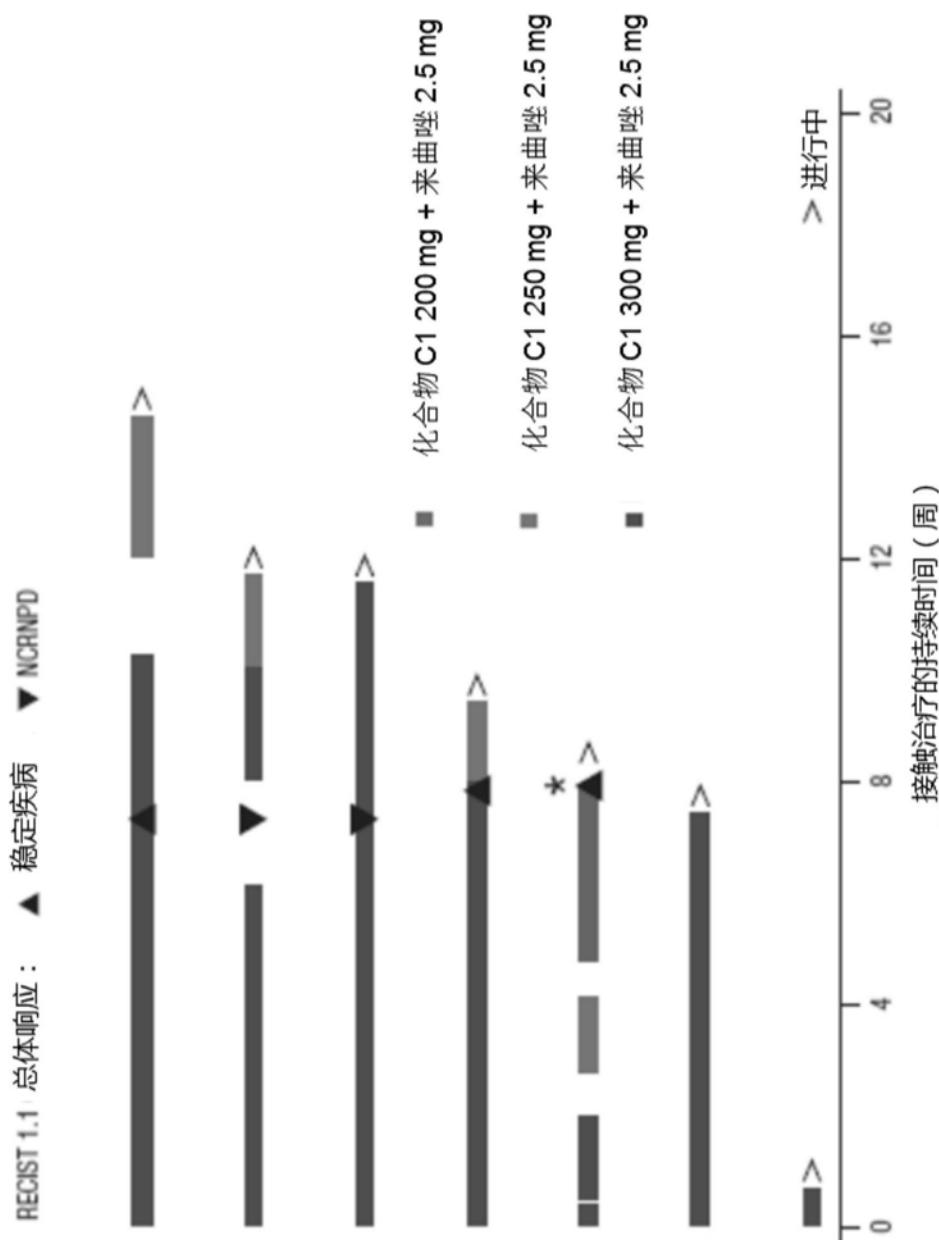
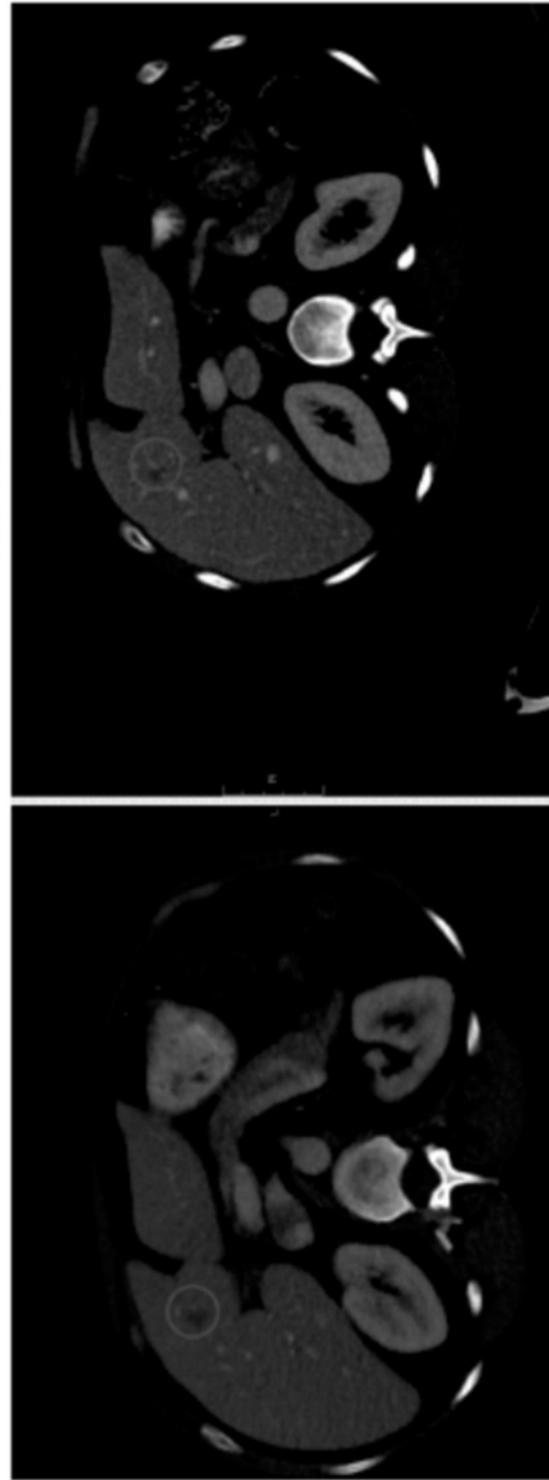


图25

用化合物 A1 和来曲唑观察到的部分响应

基线 (周期1, 第1天)

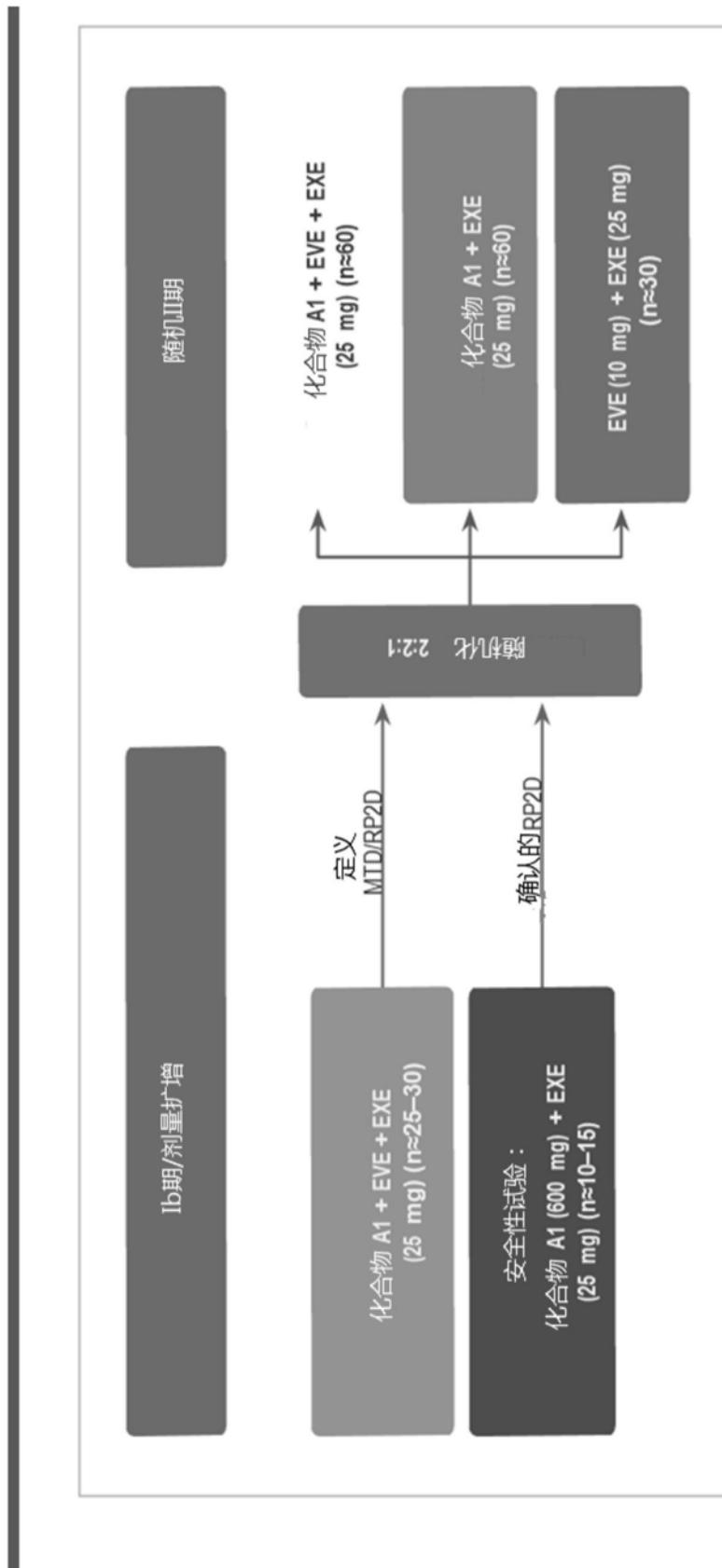
周期2, 第26天



转移性乳腺癌患者已接受双侧输卵管卵巢切除术和右颈部肿块切除，在转移背景下用来曲唑、氟维司群和磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂GDC0032治疗。

图26

研究设计，化合物A1与依维莫司和依西美坦的Ib/II期



EVE, 依维莫司; EXE, 依西美坦; MTD, 最大耐受剂量; RP2D, 推荐II期剂量.

图27

化合物A1在C1D15的平均血浆浓度-时间分布图

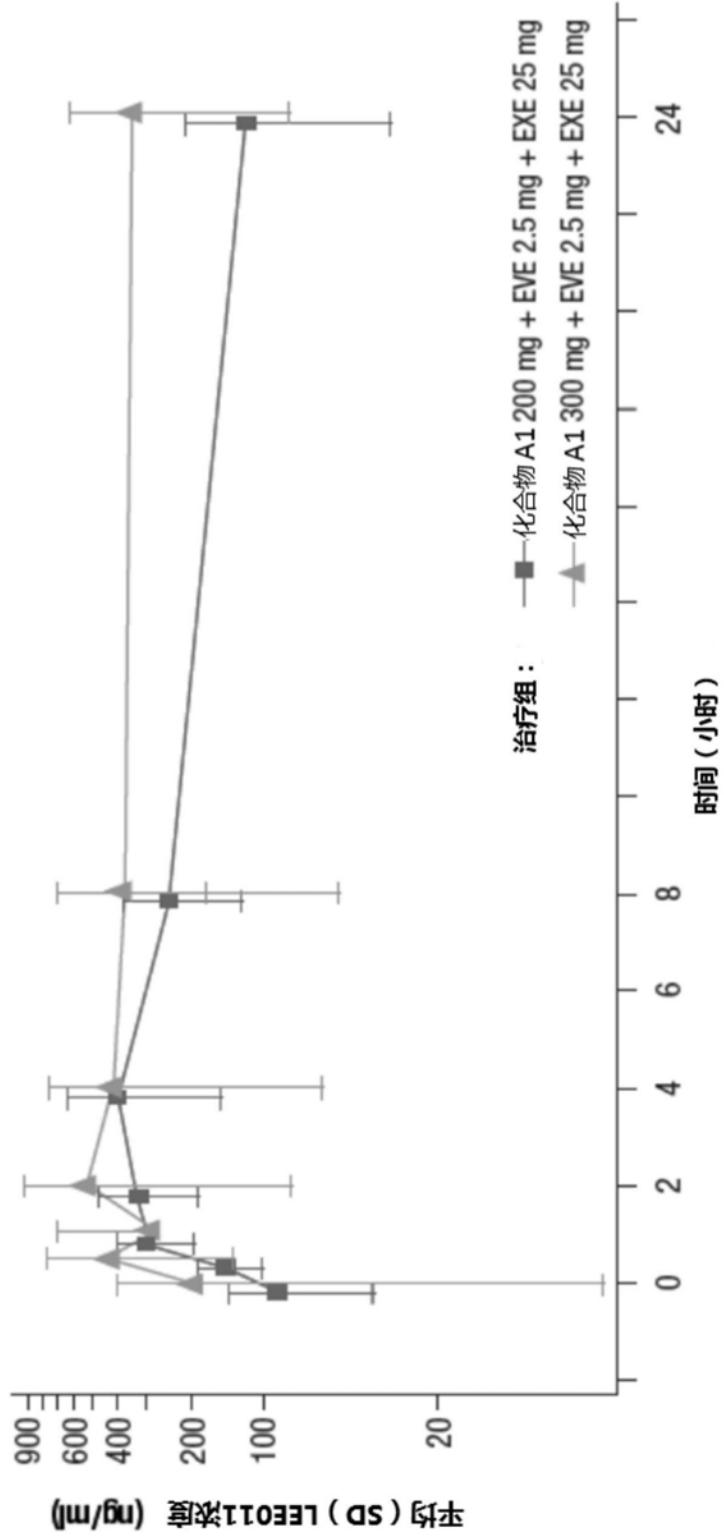


图28

依维莫司在C1D15的平均血浆浓度-时间分布图

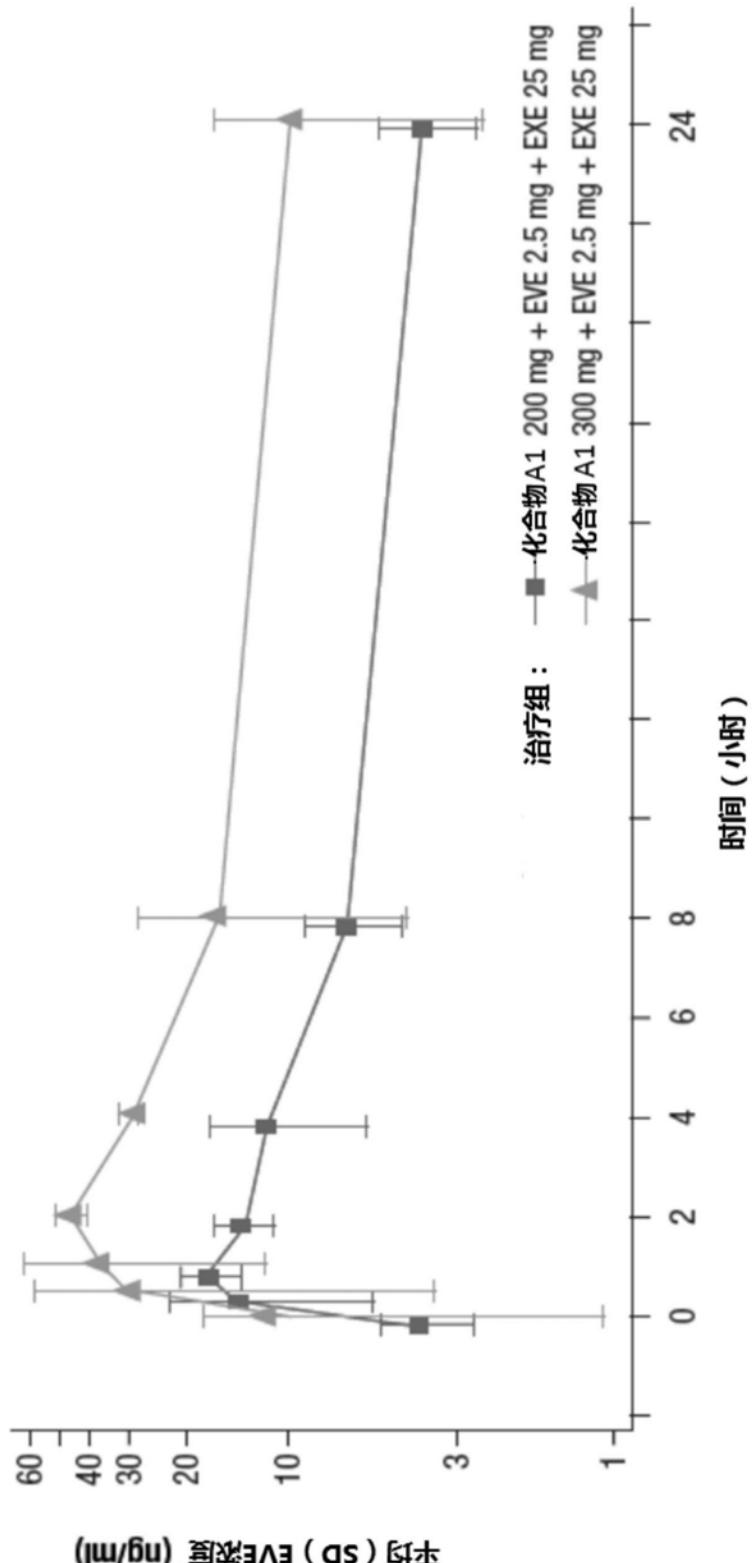


图29

接触治疗的持续时间

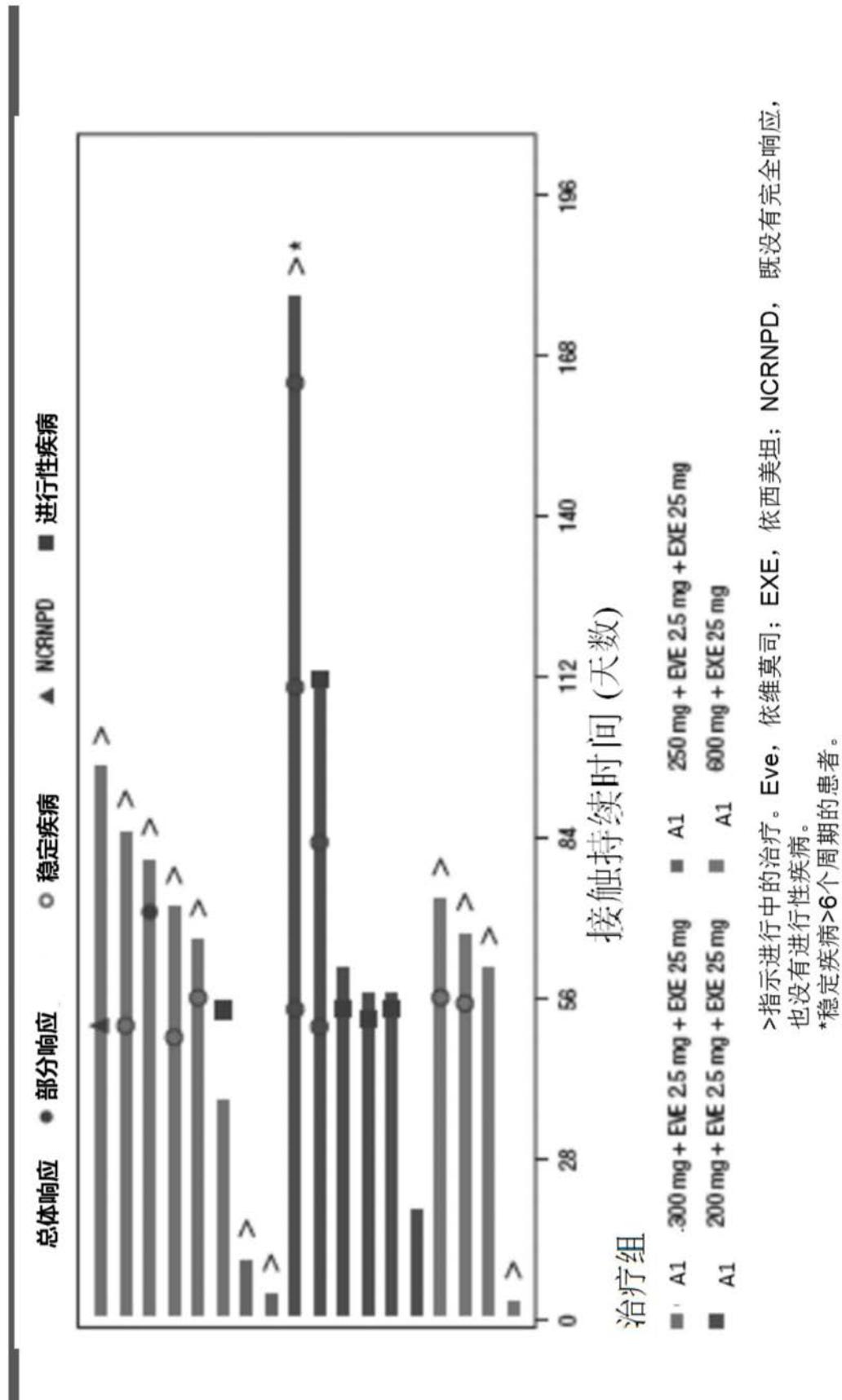


图30

用化合物A1 300mg + EVE 2.5mg + EXE 25mg 观察 到的部分响应应

有淋巴结、胸膜、肺和软组织转移的患者中的软组织转移改善，所述患者在晚期转移背景下接受1个之前的阿那曲唑和1个之前的氟维司群。周期3第1天扫描显示随访时的疾病最大面积。

Eve, 依维莫司；
EXE, 依西美坦。

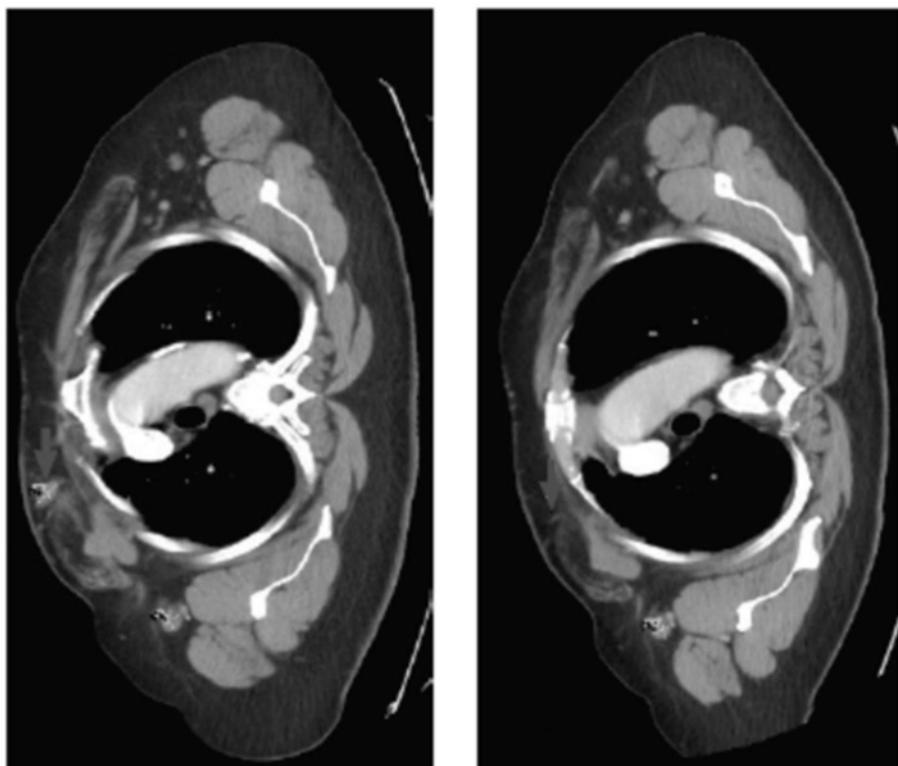


图31