



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I856955 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108107592

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5377(2006.01)

A61K31/047 (2006.01)

A61K31/4436(2006.01)

A61K9/00 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

A61N5/06 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/07 美國

62/639,742

(71)申請人：美商 A T N X 特殊目的實體公司 (美國) ATNX SPV, LLC (US)

美國

(72)發明人：劉 耀南 LAU, JOHNSON YIU-NAM (US)；維洛那 波以耳 愛麗莎 芮宜
VERONE-BOYLE, ALISSA RAE (US)；黃 駿豪 WONG, CHUN-HO (HK)；卜
彥豪 BU, YAHAO (US)；卡勒 慕瑞 約翰 CUTLER, MURRAY JOHN (CA)；貝
克 克里斯塔 伊莉莎白 BELKO, KRISTA ELIZABETH (US)；關 明分 魯道
夫 KWAN, MIN-FUN RUDOLF (US)

(74)代理人：邱珍元

(56)參考文獻：

CN 106459168B

WO 2016/193441A2

網路文獻 BUFFALO.N.Y. Kinex Pharmaceuticals Announces Allowance of
the investigational New Drug (IND) application for KX2-391 Ointment
by the United States Food and Drug Administration (FDA) CISION 24
JULY, 2014

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：12 共 51 頁

(54)名稱

治療過度增生性皮膚病的組合物及方法

(57)摘要

本發明提供了能有效治療皮膚過度增生性疾病的組合物及方法。前述組合物及方法包括局部施用的醫藥製劑，其包括一化合物，前述化合物具有一活性，前述活性包括抑制 SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M 細胞週期停滯及誘導細胞凋亡所組成的群組中的兩種或以上。前述化合物的實例為 KX01。局部醫藥製劑更包括維生素 D 衍生物或類視色素 (retinoid)，其中前述組合提供協同作用。局部施用的醫藥製劑可以與暴露於藍色、UVA 或 UVB 光來組合使用，以提供協同作用。

Compositions and methods are provided that are effective in treating skin hyperproliferative disorders. These include a topical pharmaceutical preparation that includes a compound that has two or more of a SRC-kinase inhibiting activity, a tubulin polymerization inhibiting activity, an activity that arrests the cell cycle at G2/M, and an activity that induces apoptosis. The compound KX01 is provided as an example of such a compound. The topical pharmaceutical preparation further includes a vitamin D derivative or a retinoid,

where the combination provides a synergistic effect. Use of the topical pharmaceutical preparation can be combined with exposure to blue, UVA, or UVB light, which provides a synergistic effect.

指定代表圖：

符號簡單說明：
無

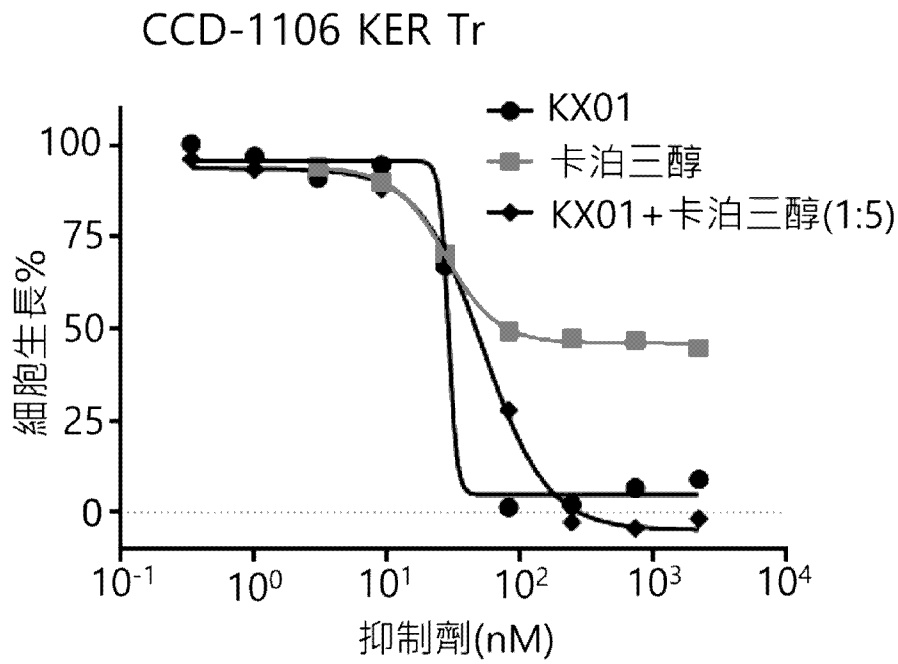
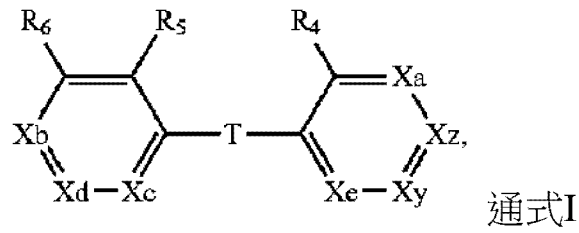


圖 1

特徵化學式：





I856955

【發明摘要】

【中文發明名稱】 治療過度增生性皮膚病的組合物及方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING
HYPERPROLIFERATIVE SKIN DISORDERS

【中文】

本發明提供了能有效治療皮膚過度增生性疾病的組合物及方法。前述組合物及方法包括局部施用的醫藥製劑，其包括一化合物，前述化合物具有一活性，前述活性包括抑制SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M細胞週期停滯及誘導細胞凋亡所組成的群組中的兩種或以上。前述化合物的實例為KX01。局部醫藥製劑更包括維生素D衍生物或類視色素 (retinoid)，其中前述組合提供協同作用。局部施用的醫藥製劑可以與暴露於藍色、UVA或UVB光來組合使用，以提供協同作用。

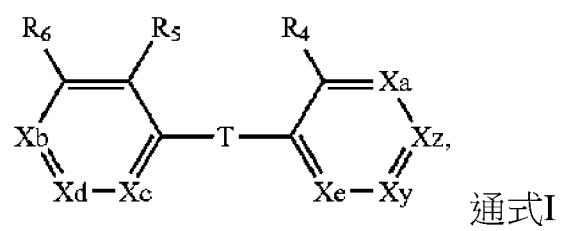
【英文】

Compositions and methods are provided that are effective in treating skin hyperproliferative disorders. These include a topical pharmaceutical preparation that includes a compound that has two or more of a SRC-kinase inhibiting activity, a tubulin polymerization inhibiting activity, an activity that arrests the cell cycle at G2/M, and an activity that induces apoptosis. The compound KX01 is provided as an example of such a compound. The topical pharmaceutical preparation further includes a vitamin D derivative or a retinoid, where the combination provides a synergistic effect. Use of the topical pharmaceutical preparation can be combined with exposure to blue, UVA, or UVB light, which provides a synergistic effect.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 治療過度增生性皮膚病的組合物及方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING
HYPERPROLIFERATIVE SKIN DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本申請案要求申請號為62/639,742，申請日為2018年3月7日的美國臨時申請案之優先權。本申請案之優先權案及所有引用之其他外部文獻皆通過引用而將其整體納為本申請案揭露之一部。凡參考文獻中術語的定義或用法與本申請案中提供的該術語的定義不一致或相反時，該術語的定義係以本申請案所提供者為準。

【0002】 本發明的技術領域係用於治療過度增生性皮膚病的組合療法。

【先前技術】

【0003】 以下敘述包含有助於理解本發明之資訊，而非承認該資訊係先前技術或與本發明申請案相關，亦非承認本案所明示或暗示引用的任何公開文獻為先前技術。

【0004】 本背景敘述包括有助於理解本發明之資訊，而非承認該資訊係先前技術或與本發明申請案相關，亦非承認本案所明示或暗示引用的任何公開文獻為先前技術。

【0005】 皮膚的細胞增生疾病如乾癬 (psoriasis)、日光性角化症 (actinic keratosis) 和非黑色素瘤皮膚癌 (例如，基底細胞癌和鱗狀細胞癌) 是很常見的，但是其治療通常缺乏預期的有效性、給藥方案不方便，以及／或有嚴重的副作用。

【0006】 目前治療皮膚增生疾病 (例如乾癬) 的藥學方法包括使用皮質類固醇、維生素 D 類似物及類視色素 (retinoid)。在一些情況下，光療可用於治療皮膚增生疾病，並且可以與藥物干預 (pharmaceutical intervention) 組合使用。光療通常包括暴露於 UVB 及／或 UVA 光，並且可包括用光敏感劑 (photosensitizer) 處理 (例如使用補骨脂素 (psoralen) 與暴露於 UVA 光的組合)。

【0007】最近，生物製劑已被用於治療皮膚增生性疾病，前述生物製劑通常是標靶免疫系統的特定組分或炎症中涉及的細胞激素的單株抗體或抗體片段。此類生物製劑的實例包括 Humira™、Amevive™、ABT-874、Enbrel™、Remicade™及 Stelara™。不幸的是，前述生物製劑價格昂貴，且使用前述生物製劑與癌症和某些類型的感染的發病率增加有關。

【0008】日光性角化症是常見的癌前皮膚病變（lesion），其顯現出皮膚細胞的過度增生，並且是第三常見來找皮膚科醫生諮詢的原因。日光性角化症可以透過切除、冷凍及／或將藥劑施用於病變處來進行治療。用於治療前述病變處的藥物包括 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）、待克菲那（diclofenac）、巨大戟二萜醇（ingenol）及咪喹莫特（imiquimod），不幸的是，副作用（包括不適、發紅和起泡）及／或不方便的給藥方案限制了患者的順從性（compliance），進而限制了前述方法的功效。

【0009】卡泊三醇（calcipotriol）是 FDA 批准用於治療皮膚過度增生性疾病的局部藥物，並且被假設是透過誘導胸腺基質淋巴生成素（thymic stromal lymphopoietin，TSLP）表現而起作用。TSLP 表現的免疫反應已顯示包括在屏障缺陷皮膚中的抗腫瘤免疫中（參見 Trevor J. Cunningham 等人，Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy, 127(1) J. Clinical Investigation 106–16 (2017)）。本文所載之所有公開文獻皆通過引用而納為本文揭露之一部，如同每一個別的公開文獻或專利申請案係具體地及個別地被指示藉由引用而納入本文揭露之一部一樣。凡參考文獻中術語的定義或用法與本文所提供的該術語的定義不一致或相反時，該術語的定義係以本文所提供者為準而不適用參考文獻中的定義。

【0010】卡泊三醇已經與其他藥物組合使用。例如，與單獨使用 5-氟尿嘧啶治療相比，用卡泊三醇軟膏合併 5-氟尿嘧啶乳膏治療可以減少日光性角化症的數量。目前已經發現卡泊三醇軟膏和 5-氟尿嘧啶乳膏在臉部、頭皮或上肢的組合使用會在病變處的角質細胞中誘導 TSLP、HLA 第 II 類和自然殺手細胞群 2D 配體的表現。卡泊三醇和 5-氟尿嘧啶被認為活化了 CD4+ T 細胞介導的日光性角化症的免疫反應。然而，前述治療方案仍維持了 5-氟尿嘧啶的限制，包

括限制患者順從性的副作用。

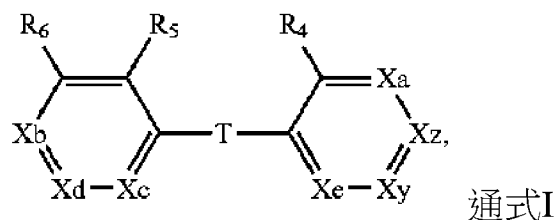
【0011】 因此，現仍亟需既有效又能良好耐受的治療細胞過度增生性疾病的方法。

【發明內容】

【0012】 本發明的提供了裝置、系統和方法，其中

【0013】 本發明的一實施例提供一種醫藥組合物，其包括第一化合物以及第二化合物。第一化合物具有活性，前述活性包括抑制 SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M 細胞週期停滯及／或誘導細胞凋亡。第二化合物包括維生素 D 類似物或類視色素（retinoid），其中第一化合物及第二化合物的量足以於受影響區域中治療過度增生性疾病。前述組合物可以配製成局部施用的劑型，例如泡沫、霜劑、糊劑、軟膏、凝膠、溶液、液體懸浮液、液滴懸浮液、氣溶膠及／粉末。維生素 D 類似物具有 G0/G1 停滯的活性、抗增生的活性、抗發炎的活性、誘導角質細胞分化的活性、減少促發炎 T 細胞的數量的活性以及誘導細胞凋亡的活性。

【0014】 前述組合物的第一化合物可以包括通式 I 所示的結構。



或其鹽類、溶劑合物、水合物或前驅藥，其中：T 是一個鍵；

Xy 是 CZ、CY、N 或 N—O；

Xz 是 CZ、CY、N 或 N—O；

Xy 和 Xz 中的至少一個是 CZ；

Y 選自於氫原子、羥基、鹵素、(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆) 烷基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷氧基、O-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆) 烷基芳基及 O-苄基；

Xa 是 CRa 或 N 或 N—O；

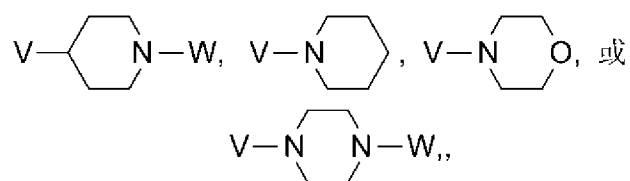
Xb 是 CRb、N 或 N—O；

Xc 是 CRc 或 N 或 N—O；

Xd 是 CRd 或 N 或 N—O；

Xe 是 CRe、N 或 N—O；

Ra、Rb、Rc、Rd、Re、R₄、R₅ 及 R₆ 分別獨立地選自氫原子、羥基、鹵素、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷基、O-低級(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆) 烷基-芳基、O-苄基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷基-OH、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷基-O-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆) 烷基、COOH、COO-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆) 烷基、SO₂H、SO₂(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆) 烷基，



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

V 是 一 個 鍵、—CH₂—、—CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—、—O—CH₂—、—OCH₂CH₂— 或 —OCH₂CH₂CH₂—；

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇ 及 R₁₈ 分別獨立地選自 H 或 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷基；

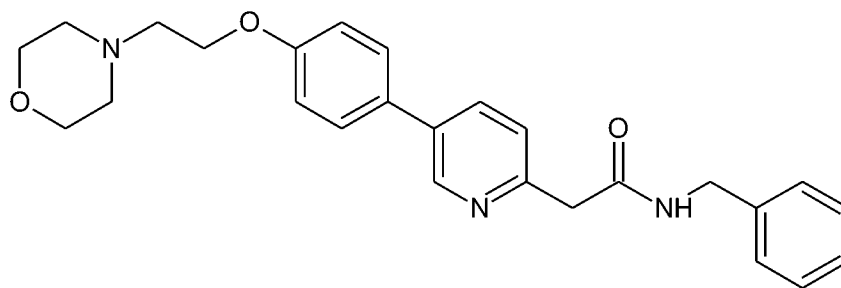
Z 是 (CHR₁)_n—C(O)—NR₂(CHR₃)_m—Ar，其中 Ar 是取代或不取代的芳基或含氮雜芳基，R₁、R₂ 及 R₃ 分別獨立地選自 H 或 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷基；

n 是 0、1 或 2；以及

m 是 1 或 2，

其中 Xa、Xb、Xc、Xd 及 Xe 的至少其中之一是 N。

【0015】 在一較佳實施例中，第一化合物是 KX01，其具有以下通式 2 所示的結構。



通式 2

【0016】 前述組合物的第二化合物可以是維生素 D3 類似物，例如卡泊三醇 (calcipotriol、calcipotriene)。組合物可以被配製成在受影響區域以莫耳比例為 160 : 3 至 5 : 243 提供第一化合物與第二化合物。在一些實施例中，前述莫耳比例係被選擇成以在受影響區域提供一效果，效果大於第一化合物及第二化合物在對應濃度下單獨施用時的累加效果。在其他實施例中，第二化合物是類視色素 (retinoid)，例如乙炔類視色素 (acetylenic retinoid) 或他扎羅汀 (tazarotene)。在一些實施例中，第二化合物是維生素 D 類似物，且組合物更包括類視色素 (retinoid)。

【0017】 本發明的另一實施例提供一種用於治療皮膚病症 (例如日光性角化症或乾癬) 的方法，前述方法藉由提供局部施用製劑 (例如泡沫、霜劑、糊劑、軟膏、凝膠、溶液、液體懸浮液、液滴懸浮液、氣溶膠及 / 或粉末) 包括第一化合物及第二化合物，其中第一化合物具有活性，活性包括抑制 SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M 細胞週期停滯及 / 或誘導細胞凋亡所組成的群組中的兩種或以上，且第二化合物包括維生素 D 類似物 (例如維生素 D3 類似物或卡泊三醇) 或類視色素 (例如乙炔類視色素 (acetylenic retinoid) 或他扎羅汀 (tazarotene))，其中第一化合物及第二化合物的量足以於受影響區域中減少或消除過度增生性疾病。第一化合物與第二化合物在受影響區域的莫耳比例為 160 : 3 至 5 : 243 或 1 : 1 至 1 : 2500。在一些實施例中，第一化合物可以是 KX01 (如上所述)。在一些實施例中，第二化合物是維生素 D3 類似物或卡泊三醇 (calcipotriol、calcipotriene)。在一些實施例中，第二化合物是維生素 D 類似物，且局部施用組合物也包括類視色素。前述方法也可以包括一步驟，該步驟為將局部施用製劑依照能有效治療皮膚病症的排程 (例如一週一次到一天四次) 來

施用於受皮膚病症所影響的區域。可以用前述方法處理的皮膚病症包括日光性角化症 (actinic keratosis) 及乾癬 (psoriasis)。維生素 D 類似物可具有 G0/G1 停滯的活性、抗增生的活性、抗發炎的活性、誘導角質細胞分化的活性、減少促發炎 T 細胞的數量的活性及／或誘導細胞凋亡的活性。類視色素 (retinoid) 可具有活性，包括誘導角質細胞增生、調節表皮分化、刺激細胞外基質產生及／或改變皮脂細胞分化。在一較佳實施例中，第一局部施用製劑包括以第一量存在的第一化合物及以第二量存在的第二化合物，其中第一量及第二量係被選擇成以提供組合治療效果。前述組合治療效果大於以第一量施用第一化合物以及以第二量施用第二化合物所提供的治療效果的總和。

【0018】 本發明的另一實施例提供一種用於治療皮膚細胞過度增生性疾病的試劑套組，具有第一局部施用組合物，其包括第一化合物（如上所示，例如 KX01），第一化合物具有活性，活性包括抑制 SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M 細胞週期停滯及誘導細胞凋亡所組成的群組中的兩種或以上。試劑套組更包括第二局部施用組合物，其包括第二化合物例如維生素 D 類似物（例如維生素 D3 類似物及／或卡泊三醇）或類視色素（例如乙炔類視色素 (acetylenic retinoid) 或他扎羅汀 (tazarotene)）。在一些實施例中，試劑套組包括維生素 D 類似物及類視色素。將第一局部施用組合物及第二局部施用組合物各自按照排程單獨施用時，第一化合物存在於第一局部施用組合物的量及第二化合物存在於第二局部施用組合物的量足以減少或消除皮膚細胞過度增生性疾病。第一化合物與第二化合物的莫耳比例為 160：3 至 5：243 或 1：1 至 1：2500。前述局部施用組合物可以是以泡沫、霜劑、糊劑、軟膏、凝膠、溶液、液體懸浮液、液滴懸浮液、氣溶膠及／或粉末的形式被提供。在一較佳實施例中，第一局部施用組合物包括以第一量存在的第一化合物且第二局部施用組合物包括以第二量存在的第二化合物，其中第一量及第二量係被選擇成以提供組合治療效果。前述組合治療效果大於以第一量施用第一化合物及以第二量施用第二化合物所提供的治療效果的總和。

【0019】 本發明的另一實施例提供一種用醫藥組合物中的第一化合物來增加活性的方法，活性包括抑制 SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M 細

胞週期停滯及誘導細胞凋亡所組成的群組中的兩種或以上。將第二化合物（例如維生素 D 類似物或類視色素（retinoid））包括在醫藥組合物中以完成前述方法。其中第一化合物及第二化合物的莫耳比例係被選擇成以大於累加效應的方式來增強活性。第一化合物與第二化合物的莫耳比例範圍可以為 160 : 3 至 5 : 243 或 1 : 1 至 1 : 2500。第一化合物可以是 KX01（如上所述）。維生素 D 類似物可以是維生素 D3 類似物及／或卡泊三醇（calcipotriol）。類視色素可以是乙炔類視色素（acetylenic retinoid）及／或他扎羅汀（tazarotene）。在實施例中，第二化合物是維生素 D 類似物，且醫藥組合物更包括類視色素（retinoid）。

【0020】 本發明的另一實施例提供一種將第一化合物（如上所示，例如 KX01）及第二化合物用來製備治療皮膚病症（例如日光性角化症（actinic keratosis）及／或乾癬（psoriasis））的藥物的用途。其中第一化合物具有活性，活性包括抑制 SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M 細胞週期停滯及誘導細胞凋亡所組成的群組中的兩種或以上，且第二化合物包括維生素 D 類似物（例如維生素 D3 類似物及／或卡泊三醇（calcipotriol））或類視色素（例如乙炔類視色素（acetylenic retinoid）及／或他扎羅汀（tazarotene））。將藥物依照能有效治療皮膚病症的排程（例如一週一次至一天四次的頻率）來施用於受皮膚狀況所影響的區域時，第一化合物及第二化合物存在於藥物中的量足以於受影響區域中減少或消除過度增生性疾病。第一化合物與第二化合物的莫耳比例範圍可以為 160 : 3 至 5 : 243 或 1 : 1 至 1 : 2500。維生素 D 類似物可以具有至少一種選自於下列群組的活性：G0/G1 停滯、抗增生、抗發炎、誘導角質細胞分化、減少促發炎 T 細胞的數量及／或誘導細胞凋亡。在實施例中，第二化合物是維生素 D 類似物，且藥物更包括類視色素（retinoid）。藥物係配製成泡沫、霜劑、糊劑、軟膏、凝膠、溶液、液體懸浮液、液滴懸浮液、氣溶膠及／或粉末用於局部施用。在一較佳實施例中，藥物包括以第一量存在的第一化合物及以第二量存在的第二化合物，其中第一量及第二量係被選擇成以提供組合治療效果。前述組合治療效果大於以第一量施用第一化合物及以第二量施用第二化合物所提供的治療效果的總和。

【0021】 本發明的另一實施例提供一種藉由提供局部施用製劑來治療增

生病疾（例如日光性角化症（actinic keratosis）及／或乾癬（psoriasis））的方法。前述局部施用製劑包括第一化合物，其中第一化合物（如上所示，例如 KX01）具有活性，前述活性包括抑制 SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M 細胞週期停滯及誘導細胞凋亡所組成的群組中的兩種或以上。前述方法將局部施用製劑依照能有效治療皮膚病症的排程來施用於受皮膚病症所影響的區域，並組合搭配在特定的光通量及特定的曝光時間下將藍光（例如具有 280 nm 至 500 nm 的波長，其可以窄帶發光頻譜（narrow band emission）或寬帶發光頻譜（broad band emission）被提供）引導到受皮膚病症所影響的區域上。適合的光源包括 LED/LCD 及螢光燈，且可以發出可見藍光（例如 311nm 至 460nm）、UVA 及／或 UVB。局部施用製劑可以被配製成泡沫、霜劑、糊劑、軟膏、凝膠、溶液、液體懸浮液、液滴懸浮液、氣溶膠及／或粉末。在一些實施例中，局部施用製劑更包括維生素 D 類似物（例如維生素 D3 類似物及／或卡泊三醇（calcipotriol））及／或類視色素（例如乙炔類視色素（acetylenic retinoid）及／或他扎羅汀（tazarotene））。在前述實施例中，類視色素（retinoid）可具有以下活性，包括誘導角質細胞增生、調節表皮分化、刺激細胞外基質產生及／或改變皮脂細胞分化。在一些實施例中，局部施用製劑包括第一量的第一化合物（如果存在第二化合物，也包括第二化合物）且其提供第一治療效果，特定的光通量及暴露時間可以提供第二治療效果，然而，前述方法提供第三治療效果，前述第三治療效果大於第一治療效果與第二治療效果的總和。

【0022】 根據以下對各實施例的敘述以及圖式內容，將使本發明中的各種目的、特徵、實施態樣和優點更臻顯著，其中相似的元件符號表示相似的元件。

【圖式簡單說明】

【0023】

圖 1：比較加入 KX01、卡泊三醇及 1：5 比例的 KX01 + 卡泊三醇對細胞生長的影響的實驗結果。

圖 2：比較加入 KX01、卡泊三醇及 1：2 比例的 KX01 + 卡泊三醇對細胞生長的影響的實驗結果。

圖 3：比較加入 KX01、卡泊三醇及 2：1 比例的 KX01 + 卡泊三醇對細胞生長的影響的實驗結果。

圖 4：不同濃度的 KX01 對於人類角質細胞生長的抑制作用（處理時間：72 小時；使用 MTT 測定法測量細胞生長）。KX01 的 $IC_{50} = 41.9 \text{ nM}$ 。

圖 5：不同濃度的卡泊三醇對於人類角質細胞生長的抑制作用（處理時間：72 小時；使用 MTT 測定法測量細胞生長）。卡泊三醇的 $IC_{50} = 95.5 \text{ nM}$ 。

圖 6：不同濃度的卡泊三醇及 KX01 對於細胞存活率的劑量反應曲面（Dose response surface）。卡泊三醇和 KX01 的協同組合低於加成性的表面（顯示其增強了生長抑制作用），且拮抗組合高於加成性的表面（顯示其降低了生長抑制作用）。

圖 7：透過染色測定他扎羅汀（tazarotene）對 CCD1106 KERTr 角質細胞生長的抑制作用。

圖 8：透過染色測定他扎羅汀（tazarotene）對 A431 細胞生長的抑制作用。

圖 9：角質細胞暴露於主要提供可見藍光的光源（左上）或主要提供 UVB 光的光源（右上）的結果。

圖 10：在增加的藍光強度下角質細胞存活率的更低。

圖 11：與 KX01 或卡泊三醇組合的藍光暴露 0 小時（無藍光照射）至 6 小時對角質細胞增生的影響。

圖 12：用藍光、KX01 及／或卡泊三醇處理對皮膚細胞增生的組合效果所測試出的 PSI 值。

【實施方式】

【0024】 本發明提供了組合物和方法，其中維生素D類似物協同增強用於治療細胞過度增生疾病的抗增生化合物的抗增生作用，特別是皮膚病學的特徵為皮膚細胞增生提高的疾病（例如乾癬、日光性角化症等）。

【0025】 在本申請的上下文中，術語「 I_{max} 」是指化合物或療法的最大抑制濃度，術語「 IC_{50} 」是指達到50%的最大抑制效果的值，且術語「 H 」與從數學模型導出的計算曲線或曲面的斜率的斜度有關。

【0026】 根據以下對各實施例的敘述以及圖式內容，將使本發明中的各種目的、特徵、實施態樣和優點更臻顯著，其中相似的元件符號表示相似的元件。

【0027】 本發明包括一種醫藥組合物，其包括第一化合物，第一化合物具有活性，活性包括：抑制SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、G2/M細胞週期停滯及誘導細胞凋亡所組成的群組中的兩種或以上。醫藥組合物更包括第二化合物，第二化合物是維生素D類似物及／或類視色素（即類視色素或類視色素類似物）。第一化合物及第二化合物在醫藥組合物中的量足以治療細胞過度增生性疾病，例如日光性角化症或乾癬。在一較佳實施例中，第一和第二化合物的量相對於它們各自的貢獻提供了抑制皮膚細胞增生／生長的協同作用。在一些實施例中，前述藥物組合可與受控制的光暴露組合使用，例如藍光（例如280 nm至500 nm的光）、UV/A光及／或UV/B光。

【0028】 本發明中數值範圍的敘述僅意在作為一一指稱各個落在該範圍內的單獨數值的簡寫方法。除非另有說明，在範圍內的每個單獨數值皆被納為本說明書揭露之一部分，如同其於本文中一一被指稱。除非另有說明或者與上下文明顯矛盾，本發明所述的所有方法可以以任何適合的順序進行。在本發明某些實施例中使用的任何和所有範例或示範性語詞（例如「舉例來說」）僅旨在更清楚的說明本發明，並非限制本發明所要求的保護範圍。說明書中的任何語詞不應解釋為未見於申請專利範圍中但為實施本發明的必要元素。

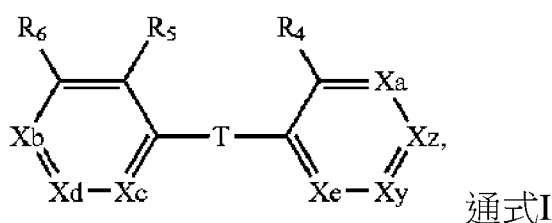
【0029】 在一些實施例中，用於描述及要求保護本發明某些實施例之表示成分的量、特性（例如濃度、反應條件等等的數字，應理解為在一些情況下以用語「大約」加以修飾。因此，在一些實施例中，本說明書及所附之申請專利範圍中所記載的數值參數是近似值，其可依據特定實施例所試圖獲得之所需特性而改變。在一些實施例中，應根據所記載之有效位數的數字及應用一般的數值簡化技術來解釋數值參數。儘管闡述本發明一些實施例的廣泛範圍的數值範圍及數值參數是近似值，但在具體實例中所提出的數值則是盡可能地精確記載。在本發明一些實施例中所記載的數值可能包含某些誤差，其係由存在於它們各自試驗測量中的標準差所必然產生的誤差。

【0030】 除非上下文另有規定，本文所提出的所有範圍應解釋為包含它們的端點，而開放式範圍應解釋為包含商業上可實施的數值。同樣地，除非上下文另有規定，所有的數值列表應被認為包含其中間的數值。

【0031】 如在本文所使用的描述及整個要求保護的內容中，除非上下文另有明確規定，否則「一」、「其」及「該」包括複數的含義。

【0032】 本文所揭露之替代元件或實施例之群組不應解釋為本發明之限制。每個群組成員可被單獨地提及和要求保護，或者係以與該群組內其他成員或本文中其他元件任意結合的方式被提及和要求保護。基於便利性及／或專利性的理由，群組中之一個或多個成員可以納入在群組中或自群組中刪除。當發生任何前述之納入或刪除的情況時，說明書應被視為包括修改後之群組，從而滿足所附之申請專利範圍中使用的所有馬庫西式群組之書面說明要件。

【0033】 第一化合物可以是抗增生化合物，如David G. Hangauer, Jr在2007年4月26日申請的美國專利8,003,641中所述的，所述文獻通過引入納為本申請案揭露之一部。示例性的化合物具有如下所示的結構。具體地，適合的化合物包括通式I：



或其鹽類、溶劑合物、水合物或前驅藥，其中：T是一個鍵；

Xy是CZ、CY、N或N—O；

Xz是CZ、CY、N或N—O；

Xy和Xz中的至少一個是CZ；

Y選自於氫原子、羥基、鹵素、(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷氧基、O-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基芳基及O-苄基；

Xa是CRa或N或N—O；

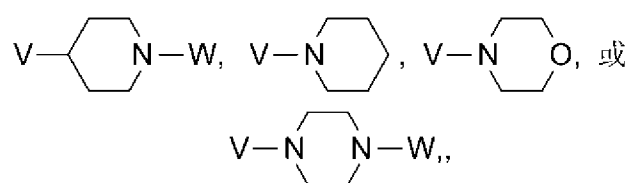
Xb是CRb、N或N—O；

Xc是CRc或N或N—O；

Xd是CRd或N或N—O；

Xe是CRe、N或N—O；

Ra、Rb、Rc、Rd、Re、R₄、R₅及R₆分別獨立地選自氫原子、羥基、鹵素、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基、O-低級(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基-芳基、O-苄基、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基-OH、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基-O-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、COOH、COO-(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基、SO₂H、SO₂(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)烷基，



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

V 是 一 個 鍵、—CH₂—、—CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—、—O—CH₂—、—OCH₂CH₂— 或 —OCH₂CH₂CH₂—；

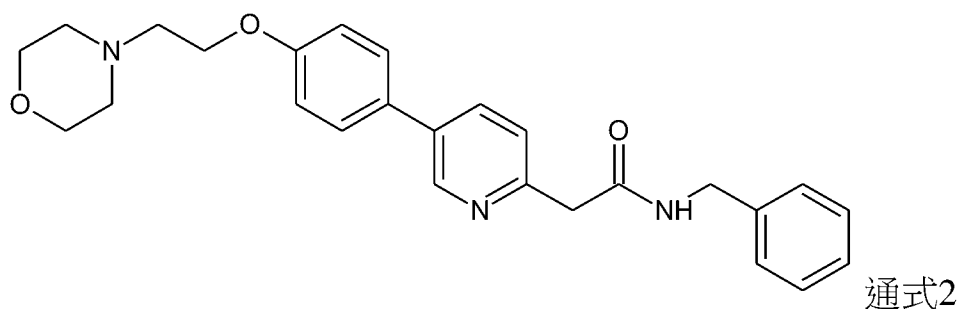
R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及R₁₈分別獨立地選自H或C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基；

Z是(CHR₁)_n—C(O)—NR₂(CHR₃)_m—Ar，其中Ar是取代或不取代的芳基或含氮雜芳基，R₁、R₂及R₃分別獨立地選自氫或C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基；n是0、1或2；以及

m是1或2，

其中Xa、Xb、Xc、Xd及Xe的至少其中之一是N。

【0034】 在本發明的一較佳實施例中，第一化合物是KX01(N-苄基-2-(5-{4-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}吡啶-2-基)乙醯胺。KX01的化學結構如通式2所示。



目前已顯示KX01抑制SRC-激酶、抑制微管蛋白聚合作用、並透過G2/M細胞週期停滯誘導細胞凋亡。

【0035】 在本發明的一較佳實施例中，適合的維生素D類似物包括卡泊三醇（calcipotriol）。卡泊三醇是維生素D3類似物，目前已被觀察到在多種細胞類型中誘導細胞凋亡。不希望受理論束縛，發明人推測抗增生化合物與維生素D類似物的組合是有益的，因為它們具有標靶細胞週期的兩個不同階段的不同作用機制。

【0036】 令人驚訝的是，發明人發現當前述化合物一起使用時，在抑制皮膚細胞增生／生長方面產生了協同（例如，多於相加）作用。有利地是，組合KX01和卡泊三醇將KX01軟膏的臨床應用擴展到過度增生性皮膚疾病的治療，而協同作用可以提供有效性的增加及／或劑量的減少。

【0037】 圖1至圖3及表1至表6顯示化合物KX01與卡泊三醇組合對於培養物中人類角質細胞（細胞株CCD-1106 KERTr）的生長的影響的研究的典型數據。圖1及表1、表2顯示了用1：5比例的KX01和卡泊三醇進行的典型研究中所發現的生長抑制程度。

nM	Log	KX01	卡泊三醇	KX01+卡泊三醇 (1:5)
0.333	-0.47756	100.45		96.21622
1	0	97.0297		93.33333
3	0.477121	90.90909	94.0367	92.61261
9	0.954243	94.68947	89.90826	88.01802
27	1.431364	67.14671	70.45872	70.27027
81	1.908485	1.350135	49.3578	27.74775
243	2.385606	2.070207	47.33945	-2.79279

729	2.862728	6.660666	46.97248	-4.32432
2187	3.339849	8.910891	44.77064	-1.71171
6561	3.81697		19.17431	
19683	4.294091		-9.3578	

表1

表1顯示圖1A中所描繪的細胞存活率研究的結果，其比較KX01、卡泊三醇及1：5比例的KX01 + 卡泊三醇對細胞生長的影響。表2顯示了源自前述研究的KX01和卡泊三醇（1：5）的典型GI₅₀和組合指數（combination index，CI）值。

	GI ₅₀	CI (組合指數)
KX01	32 nM	0.37
卡泊三醇	265 nM	
KX01+卡泊三醇(1:5)	43 nM (7.2 nM+35.8 nM)	

表2

【0038】 圖2顯示以1：2比例的KX01 + 卡泊三醇進行類似研究的實驗結果。前述研究的典型數值數據顯示在表3中。表4則顯示了源自前述研究的KX01和卡泊三醇（1：2）的典型GI₅₀和組合指數（CI）值。

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

表3

	GI ₅₀	CI (組合指數)
KX01	38 nM	0.54
卡泊三醇	310 nM	
KX01+卡泊三醇(1:2)	49 nM (16.3 nM+32.7 nM)	

表4

【0039】 圖3顯示以2：1比例的KX01 + 卡泊三醇進行研究的實驗結果。前述研究的典型數值數據顯示在表5中。表6則顯示了源自前述研究的KX01和卡泊三醇（1：5）的典型GI₅₀和組合指數（CI）值。

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

表5

	GI ₅₀	CI (組合指數)
KX01	36 nM	0.59
卡泊三醇	339 nM	
KX01+卡泊三醇 (2:1)	30 nM (20nM+10nM)	

表6

【0040】 為了確定化合物，例如KX01和卡泊三醇可以抑制角質細胞生長以及隨後的組合效應的濃度範圍，使用暴露於KX01或卡泊三醇72小時來確定個別的劑量反應曲線以確定個別的IC₅₀值。結果顯示在圖4（其顯示了KX01的典型結果）及圖5（其顯示了卡泊三醇的典型結果）。在本研究中使用人類角質細胞株。KX01的IC₅₀為41.9 nM；卡泊三醇的IC₅₀為95.5 nM。

【0041】 如上測定的KX01和卡泊三醇的個別劑量反應曲線可用於產生代表這些化合物對角質細胞生長的累加效果的劑量反應曲面。劑量反應曲面可以用於詳細的組合研究中，以確定這些化合物組合的作用是否是拮抗作用、或僅是加成作用，或顯示出正向的協同作用。協同作用可以表示為「PSI」或「Ψ」，

它已被用作協同作用的量度（參見Ariens EJ, Van Rossum JM and Simonis AM, Affinity, intrinsic activity and drug interactions, Pharmacol Rev. 1957 Jun. 9(2): 218-36；Chakraborty A and Jusko WJ, Pharmacodynamic interaction of recombinant human interleukin-10 and prednisolone using in vitro whole blood lymphocyte proliferation, J. Pharm. Sci. 2002, 91: 1334）。當PSI值為1時，其對應於加成性作用（累加效果）。PSI值小於1表示協同作用，PSI值大於1表示拮抗作用。

【0042】 以下在許多實驗中測試細胞存活率。在實驗例1中，卡泊三醇的濃度為：0、3、9、27、81及243 nM，且KX01的濃度為：0、5、10、20、40、60、80及160 nM。在實驗例2中，卡泊三醇的濃度為：0、5、10、20、40、80、160、320及1280 nM，且KX01的濃度為：1、3、9、27及81 nM。結果如圖6所示，其顯示從各種化合物的個別劑量反應曲線及表示各別組合的結果的各個數據點所計算得到的加成性反應表面。當觀察到的反應低於加成性反應表面時，表示其具有協同作用；當觀察到的反應高於加成性反應表面時，表示其具有拮抗作用。值得注意的是，在一系列濃度和組合中觀察到出乎意料的協同作用。

【0043】 表7、8及9顯示了測定KX01及卡泊三醇的個別 IC_{50} 和最大抑制濃度值的結果，以及藥物組合的PSI值。表7顯示了衍生自圖6顯示的研究的數值。表8和9顯示了來自後續重複研究的數值。

參數	估計值 (CV%)
PSI	0.571 (3.72)
KX01 的最大抑制	0.856 (1.31)
KX01 的 IC_{50}	41.3 (3.62)
卡泊三醇的最大抑制	0.474 (2.74)
卡泊三醇的 IC_{50}	112 (7.01)

表7

參數	估計值 (CV%)
PSI	0.626 (3.26)
KX01 的最大抑制	0.77 (2.11)

KX01 的 IC ₅₀	32.8 (6.29)
卡泊三醇的最大抑制	0.36 (3.00)
卡泊三醇的 IC ₅₀	59.3 (10.4)

表8

參數	估計值 (CV%)
PSI	0.787 (4.99)
KX01 的最大抑制	0.741 (5.21)
KX01 的 IC ₅₀	47.0 (14.8)
卡泊三醇的最大抑制	0.439 (4.99)
卡泊三醇的 IC ₅₀	112 (5.72)

表9

【0044】 如上所示，當KX01和卡泊三醇組合使用時，始終發現具有抑制角質細胞生長的顯著協同作用。在一些實施例中，當KX01的濃度為約1至約30 nM且卡泊三醇的濃度為約3至約300 nM時，可以觀察到前述協同作用，且當KX01（或相關化合物）和卡泊三醇（或類似的維生素D衍生物）以適合的製劑提供的量足以在待處理的組織中產生前述濃度時，會存在協同作用。前述製劑可以提供KX01（或類似化合物）和卡泊三醇（或類似的維生素D衍生物）的量，可以以一個比例來提供前述活性化合物，這反過來又提供了抑制角質細胞生長的協同作用。

【0045】 發明人還發現，用KX01處理可以與類視色素及／或類視色素類似物組合，以提供抑制過度增生性疾病中的細胞增生／生長的協同作用（即大於相加）作用。適合的類視色素的實例包括視黃醇、視黃醛、視黃酸異維甲酸（retinoic acid isotretinoin）、阿利維A酸（alitreninoin）、阿維A酯（etretinate）、阿維A酸（acitretin）、阿達帕林（adapalene）、貝沙羅汀（bexarotene）及／或他扎羅汀（tazarotene）。圖7及圖8顯示他扎羅汀對培養的細胞生長的影響，包括CCD-1106 KERTr角質細胞（圖7）和A431細胞（從人類鱗狀細胞癌獲得的表皮樣細胞，圖8）。表10中提供了來自前述研究的數值數據，其顯示了來自CCD-1106 KERTr角質細胞和來自A431細胞的數據。

參數	估計值 (CV%) (角質細胞)	估計值 (CV%) (A431)
R0	0.455 (1.07)	1.03 (1.94)
最大抑制	0.903 (1.68)	1.09 (12.3)
IC₅₀	12.4 (4.12)	36.3 (19.8)
H	2.11 (7.93)	1.66 (19.9)

表10

【0046】 本實驗例進行了KX01和他扎羅汀組合治療的效果的研究，並顯示出明顯且意想不到的協同作用。典型結果如表11所示。

	KX01 (nM)	他扎羅汀 (nM)
IC₅₀	45	13.3 μ M
Imax	0.92	1.1
H	3.3	1.0
	PSI 值	95% 信賴區間
	0.76 (3.3%CV)	0.7–0.8

表11

【0047】 除了生長抑制之外，發明人還研究了KX01對角質細胞的細胞凋亡的影響。將CCD-1106KERTr細胞 (1×10^6) 接種在60 mm培養皿中，並用不同濃度的測試化合物（例如KX01：20至500 nM；卡泊三醇50至1000 nM）處理24小時。根據製造商的說明書，使用FITC膜聯蛋白V凋亡檢測試劑套組（FITC annexin V apoptosis detection kit，BD Biosciences™）檢測細胞凋亡。簡言之，將細胞收集在1倍的結合緩衝液中，並與螢光異硫氰酸鹽（fluorescein isothiocyanate，FITC）偶聯的膜聯蛋白V和碘化丙啶（propidium iodide，PI）在室溫下避光培養15分鐘，然後使用LSRFortessa™流式細胞儀（BD Biosciences™）進行流式細胞儀分析。結果總結在表12中，其顯示了針對各種KX01和卡泊三醇組合所分析的晚期凋亡細胞的百分比。

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

表12

【0048】 關於進行細胞凋亡的角質細胞的數量的增加，KX01和卡泊三醇之間的協同作用是顯而易見的。例如，200 nm卡泊三醇的效果與未接受藥物治療的對照細胞是無法區分的，然而相同濃度的卡泊三醇可使KX01的作用增強約40%。

【0049】 本發明更包括在用KX01（單獨或與其他化合物組合）治療期間、之前或之後使用藍光（例如280 nm至500 nm）、UV/A光及／或UV/B光照射皮膚，特別地，相對於光照或單獨化學療法，協同作用可減少藍光暴露及／或藥物劑量。可以使用任何適合的藍光光源。適合的藍光光源包括白熾燈泡、螢光燈、LED光光源和雷射光源。前述光源可以是廣光譜光源（即提供寬度超過20 nm的波長範圍）或窄光譜光源（即提供跨越20 nm或更小的波長範圍）。在一些實施例中，光源可以主要產生（即> 90%）藍光。在其他實施例中，光源可以產生藍光和非藍光，其中非藍光被光學濾波器選擇性地阻擋。在一較佳實施例中，可見藍光的光源是發射以460 nm為中心的窄帶寬光（narrow bandwidth light）的面板或螢光燈。在另一較佳實施例中，用於UVB光的光源是發射以311 nm為中心的窄帶寬光的螢光及／或LED/LCD面板。

【0050】 應當理解的是，單獨暴露於藍光可以降低細胞存活率，且不同的藍光光源可以提供不同的效果。圖9顯示了CCD 1106 KERTr人類角質細胞暴露於不同藍光光源（即藍色可見光或UVB）72小時的結果。儘管兩者都是有效的，相對於可見藍光，UVB光在降低角質細胞存活率方面顯著地更有效。如圖10所示，可以透過增加主要可見藍光光源的強度來改善其總體效果（就細胞存活率的絕對降低而言）。

【0051】 使用細胞增生測定法來分析用KX01、維生素D衍生物及／或藍光/UV光暴露的組合治療的效果。透過使用MTT測定法分析細胞增生。將細胞接種在96孔板（每孔3,000~5,000個細胞）中，並用不同濃度的測試化合物（例如KX01：5至80 nM；卡泊三醇5至1,280 nM）處理72小時，避光或暴露於藍光照射（2小時、4小時或6小時）。在每個孔中加入10 µl 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物（3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide，MTT）（RPI Corporation™）溶液（在PBS中5 mg/ml）並在37°C中培養3小時。接下來，在每個孔中加入100 µl的20% SDS。在37°C培養至隔天後，以微量盤式分析儀（microplate reader，Molecular Devices™）測量570 nm時每個孔中的吸光值。使用GraphPad Prism™ 5軟體計算細胞生長曲線和GI₅₀。

【0052】 表13及表14顯示了用KX01或卡泊三醇與暴露於藍光組合處理的細胞生長抑制研究結果（以相對於對照細胞生長的百分比表示）。

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

表13

表13顯示了使用KX01和藍光以及CCD1106KERTr人類角質細胞株進行的細胞增生檢測的結果。表中顯示相對於未處理對照組的生長抑制百分比。

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

表14

表14顯示了使用卡泊三醇和藍光以及CCD1106KERTr人類角質細胞株進行的細胞增生檢測的結果。表中顯示相對於未處理對照組的生長抑制百分比。

【0053】 表15至表18顯示了KX01、卡泊三醇分別與暴露於藍光0小時、2小時、4小時及6小時的組合處理的效果。數值以相對於在對照條件（0小時藍光，[KX01]=0，[卡泊三醇]=0）下生長的細胞的生長抑制百分比表示。應當理解的是，藍光暴露與KX01及卡泊三醇的組合處理有觀察到協同作用（即大於相加）效應，例如在藍光暴露2小時和用10 nM KX01及20 nM卡泊三醇的組合處理。

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

0	0	9	24	45	48	
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

表15

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

表16

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

	0	10	20	40	80	[KX01], nM
--	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------------------

表17

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

表18

【0054】 使用鱗狀細胞癌細胞株（SCC A431）進行類似的研究。表19和表20顯示了用KX01或卡泊三醇與暴露於藍光組合處理的細胞生長抑制研究結果（以相對於對照細胞生長的百分比表示）。

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

表19

表19顯示了使用KX01和藍光以及人類鱗狀細胞癌細胞株（SCC A431）進行的細胞增生檢測的結果。表中顯示了相對於未處理對照組的生長抑制百分比。

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

表20

【0055】 表21至表24顯示了以KX01、卡泊三醇和暴露於藍光0小時、2小時、4小時及6小時光照（分別）的組合處理人類鱗狀細胞癌細胞的效果。數值以相對於在對照條件（0小時藍光，[KX01] = 0，[卡泊三醇] = 0）下生長的細胞的生長抑制百分比表示。表中顯示了相對於未處理對照組的生長抑制百分比。應當理解的是，藍光暴露與KX01和卡泊三醇的組合處理可以觀察到協同作用（即大於相加）效應，例如在藍光暴露下2至6小時並且與10 nM KX01和5 nM卡泊三醇組合處理，以及暴露於藍光下2小時並與10 nM KX01和5至1,280 nM卡泊三醇組合處理。

[卡泊三醇], nM					
1,280	36	31	75	96	100
320	41	26	74	98	99
80	40	29	75	97	100

20	30	26	76	96	100	
5	19	1	77	96	100	
0	0	0	80	99	99	
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

表21

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

表22

[卡泊三醇], nM					
1,280	43	69	75	77	82
320	49	72	77	79	83
80	47	72	78	80	83
20	44	68	74	78	82

5	49	68	74	76	80	
0	45	66	69	73	75	
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

表23

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

表24

【0056】 如上所示，KX01和卡泊三醇組合在體外表現出對角質細胞的細胞生長的協同抑制，例如在1至30 nM KX01和3至300 nM卡泊三醇的範圍內。不希望受理論束縛，證據顯示這種生長抑制的至少一部分是由於KX01和卡泊三醇誘導細胞凋亡。此外，對體外角質細胞的細胞生長抑制而言，藍光與暴露於KX01、卡泊三醇及／或KX01和卡泊三醇的組合具有累加效應，顯示受控制的藍光暴露可以作為化學療法的有價值的輔佐物。

【0057】 以下進行額外的研究以評估人類角質細胞對暴露於藍光和KX01或卡泊三醇的細胞生長抑制的潛在協同作用。結果顯示在下表25和表26中。

藍光(小時)

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

表25

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

表26

藍光暴露和KX01或卡泊三醇對人類角質細胞的細胞生長抑制可觀察到協同作用。例如，在6小時的藍光暴露與10 nm KX01的組合中具有顯著的協同作用。

【0058】 本實驗例更進行研究以評估暴露於藍光和KX01與卡泊三醇組合對人類角質細胞的細胞生長抑制的潛在協同作用。結果顯示在下表27至表30中，其顯示藍光暴露0、2、4及6小時的結果（分別）。數值以相對於在對照條件（0小時藍光，[KX01] = 0，[卡泊三醇] = 0）下生長的細胞的生長抑制百分比表示。應當理解的是，藍光暴露與KX01和卡泊三醇的組合處理可以觀察到協同作用（即大於相加）效應，並且在藍光暴露2小時和用10 nM KX01和20 nM卡泊三醇組合處理時有觀察到協同作用。

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

表27

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

表28

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

表29

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

表30

【0059】 使用鱗狀細胞癌細胞株（SCC A431）進行類似的研究以檢測對細胞生長抑制的協同作用。結果顯示在下表31和32中，其顯示了KX01和

第 30 頁，共 35 頁(發明說明書)

calipotriol (分別) 的結果。數值以相對於在對照條件下 (0小時藍光, [KX01] = 0, [卡泊三醇] = 0) 生長的細胞的生長抑制百分比表示。

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

表31

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

表32

藍光暴露和KX01對於鱗狀細胞癌細胞的細胞生長抑制具有顯著的協同作用，例如10 nM KX01。

【0060】 本實驗例更進行研究以評估暴露於藍光和KX01與卡泊三醇的組合對於人類鱗狀細胞癌細胞的細胞生長抑制的潛在協同作用。結果顯示在下表33至表36中，其顯示藍光暴露0、2、4和6小時的結果（分別）。數值以相對於在對照條件（0小時藍光，[KX01] = 0，[卡泊三醇] = 0）下生長的細胞的生長抑制百分比表示。應當理解的是，藍光暴露與KX01和卡泊三醇的組合處理可觀察

到協同作用(即大於相加)效應,例如暴露於藍光下2至6小時並且與10 nM KX01和5 nM卡泊三醇組合處理,以及暴露於藍光下2小時並與10 nM KX01和5至1,280nM卡泊三醇的組合處理。

[卡泊三醇], nM						
1,280	28	29	70	97	100	
320	31	29	69	97	99	
80	26	28	70	97	100	
20	19	23	72	97	100	
5	14	10	74	97	100	
0	0	11	79	100	99	
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

表33

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

表34

[卡泊三醇], nM						
1,280	48	66	74	81	88	
320	51	67	76	81	87	
80	50	67	76	81	88	
20	48	66	74	81	87	
5	49	66	76	81	87	
0	48	66	74	80	84	
	0	10	20	40	80	[KX01], nM

表35

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

表36

【0061】 本實驗例進行額外的研究，透過與KX01及／或卡泊三醇暴露組合的藍光暴露以檢測抑制皮膚細胞增生的PSI值。圖11顯示了在各種濃度下暴露於KX01或卡泊三醇並暴露於藍光0至6小時的角質細胞增生的結果。圖12顯示了用KX01、卡泊三醇和藍光暴露組合治療的PSI值的計算結果，其中小於1的值表示協同作用。在沒有藍光（0小時）的情況下，KX01和卡泊三醇之間的協同作用是明顯的，但是在用該藥物組合暴露於藍光時觀察到額外的協同作用（顯示更低的psi值）。這在暴露於藍光2小時時格外明顯。表37提供了圖12中呈現的數字數據的總結。

時間 (小時)	PSI (95%信賴區間)
0	0.762 (0.696-0.828)
2	0.591 (0.514-0.668)
4	0.746 (0.595-0.897)
6	0.786 (0.660-0.913)

表37

【0062】 發明人認為，透過優化所用藍光的波長、所用藍光的光譜範圍及／或光強度，可以達成暴露於藍光和KX01及／或卡泊三醇的額外協同作用。

【0063】 本發明的組合物和方法可以治療皮膚病學過度增生性疾病，包括惡性或良性過度增生性疾病。惡性過度增生性表皮病變包括：鱗狀細胞癌（squamous-cell carcinoma, SCC）、基底細胞癌（basal-cell carcinoma, BCC）和其他非黑色素瘤皮膚癌（non-melanoma skin cancer, NMSC）。良性過度增生性表皮病變包括乾癬、其他角質化的紊亂、尋常疣（common warts）、角質棘皮瘤（keratoacanthoma）、脂漏性角化症（seborrheic keratosis），脂漏（seborrhea）和魚鱗癬（ichthyosis）。可以使用本發明的組合物和方法治療的疾病包括：光化性角化病（solar keratosis）、魚鱗癬、短暫性表皮棘層鬆解症（Grover's disease）、尋常疣、角質棘皮瘤、脂漏性角化症、硬皮病（scleroderma）、脂漏、HIV相關性皮膚病、與傷口癒合相關的過度增生、自體免疫型慢性皮膚病（例如硬皮病和尋常型天皰瘡（pemphigus vulgaris））、脫毛症（alopecia）、皮膚萎縮、光

老化、角化症、尋常性痤瘡、酒渣性痤瘡(acne rosacea)、扁平苔蘚(lichen planus)、皮膚紅斑狼瘡、癌前的病症(例如黑色素細胞痣、骨髓增生不良症候群(myelodysplastic syndrome)等)、毛囊角化症(Darriers disease)、掌蹠角化症(palmoplantar keratodermas)、毛孔性紅糠疹(pityriasis rubra pilaris)、表皮痣樣綜合症(epidermal naevoid syndromes)、變異性紅斑角皮症(erythrokeratoderma variabilis)、表皮過度角化症(epidermolytic hyperkeratoses)、非水泡型魚鱗癬狀紅皮症(non-bullous ichthyosiform erythroderma)、皮膚紅斑狼瘡及扁平苔蘚。

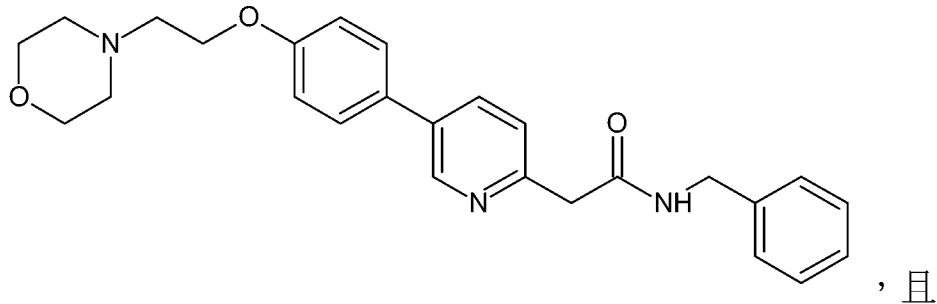
【0064】 本發明所屬技術領域具有通常知識者應當明瞭，除了前述已記載的實施例之外，可能存在其他不偏離本發明概念的修改。因此，任何未脫離本發明之精神與範疇，而對其進行之等效修改或變更，均應包含於後附之申請專利範圍中。此外，在解釋說明書及申請專利範圍兩者時，所有技術用語應以與上下文一致之最廣的可能方式解釋。特別是用語「包含」及「包括」，應解釋為其係以非排他性的形式指稱元件、成分或步驟，其係表示所指稱之元件、成分或步驟可與其他未被明確提及之元件、成分或步驟一起存在、使用或結合。在說明書或申請專利範圍中提及某物的至少其中之一係選自由A、B、C...及N所組成之群組時，該內容應解釋為存在該群組其中的一個元件即可，而非必須要有A加N、或B加N等等。

【符號說明】

【0065】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種治療過度增生性疾病之醫藥組合物，包括：
第一化合物及第二化合物，
其中該第一化合物是KX01並具有以下結構式：



其中該第二化合物是卡泊三醇（calcipotriol），且
其中該第一化合物及該第二化合物的量足以治療過度增生性疾病。

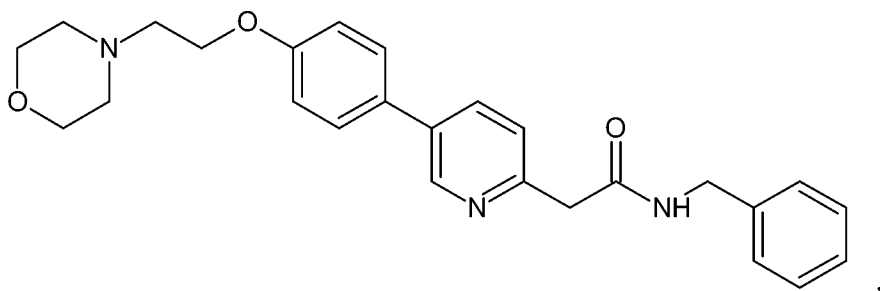
【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係配製成該第一化合物與該第二化合物的一莫耳比例以在受影響區域提供效果，該效果大於該第一化合物及該第二化合物在對應濃度下單獨施用時的累加效果。

【第3項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中該醫藥組合物更包括類視色素(retinoid)。

【第4項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中該過度增生性疾病選自日光性角化症（actinic keratosis）及乾癬（psoriasis）所組成之群組。

【第5項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中該醫藥組合物被調配成泡沫、霜劑、糊劑、軟膏、凝膠、溶液、液體懸浮液、液滴懸浮液、氣溶膠或粉末。

【第6項】 一種用於治療皮膚病症之局部施用調配物，包括：
用於治療皮膚病症的第一化合物及第二化合物，其中該第一化合物是KX01並具有以下結構式：



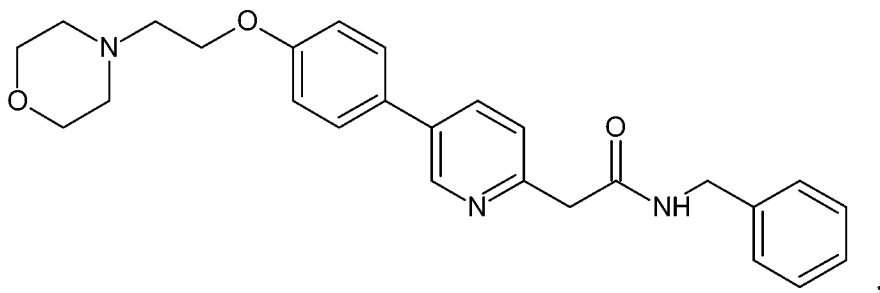
其中該第二化合物是卡泊三醇，且

其中對應於將該局部施用製劑施用於受該皮膚病症所影響的區域，該第一化合物及該第二化合物以足以提供減少或消除該受影響區域中過度增生性疾病的量存在於該局部施用調配物中。

【第7項】 如申請專利範圍第6項所述之局部施用調配物，其中該皮膚病症係選自日光性角化症及乾癬所組成的群組。

【第8項】 如申請專利範圍第6項所述之局部施用調配物，其中該局部施用組合物更包括類視色素。

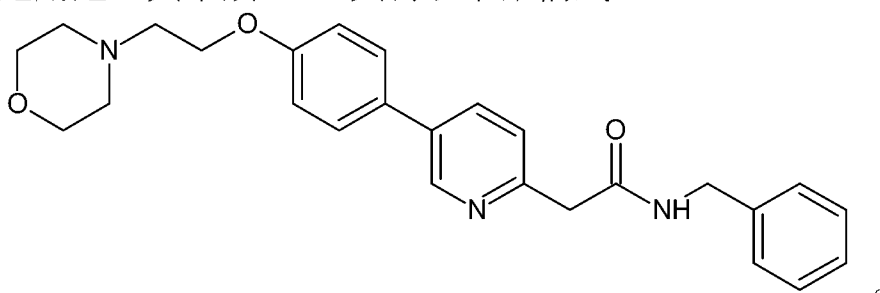
【第9項】 一種KX01用於製造治療受試者過度增生性疾病的局部施用製劑之用途，其中該KX01具有以下結構式：



其中該局部施用製劑被調配用於施用在受試者受過度增殖性疾病影響的皮膚區域；且

將波長280 nm至500 nm的藍光引導至受過度增殖性疾病影響的該區域。

【第10項】 一種KX01用於製造在治療受試者過度增殖性疾病上增加藍光暴露效果的藥物之用途，其中該KX01具有以下結構式：



【第11項】 如申請專利範圍第10項所述之用途，其中該藍光照射療法包含波長280 nm至500 nm之藍光的。

【第12項】 如申請專利範圍第10或11項所述之用途，其中該藍光照射療法包括將藍光引導至受過度增殖性疾病影響的區域，暴露時間為2、4或6小時。

【第13項】 如申請專利範圍第10或11項所述之用途，其中該藍光照射療法包括將藍光引導至受過度增殖性疾病影響的區域，暴露時間為2小時。

【第14項】 如申請專利範圍第10或11項所述之用途，其中該藍光具有311 nm至460 nm的波長峰值。

【第15項】 如申請專利範圍第10或11項所述之用途，其中該過度增殖性疾病係選自日光性角化症及乾癬所組成的群組。

【發明圖式】

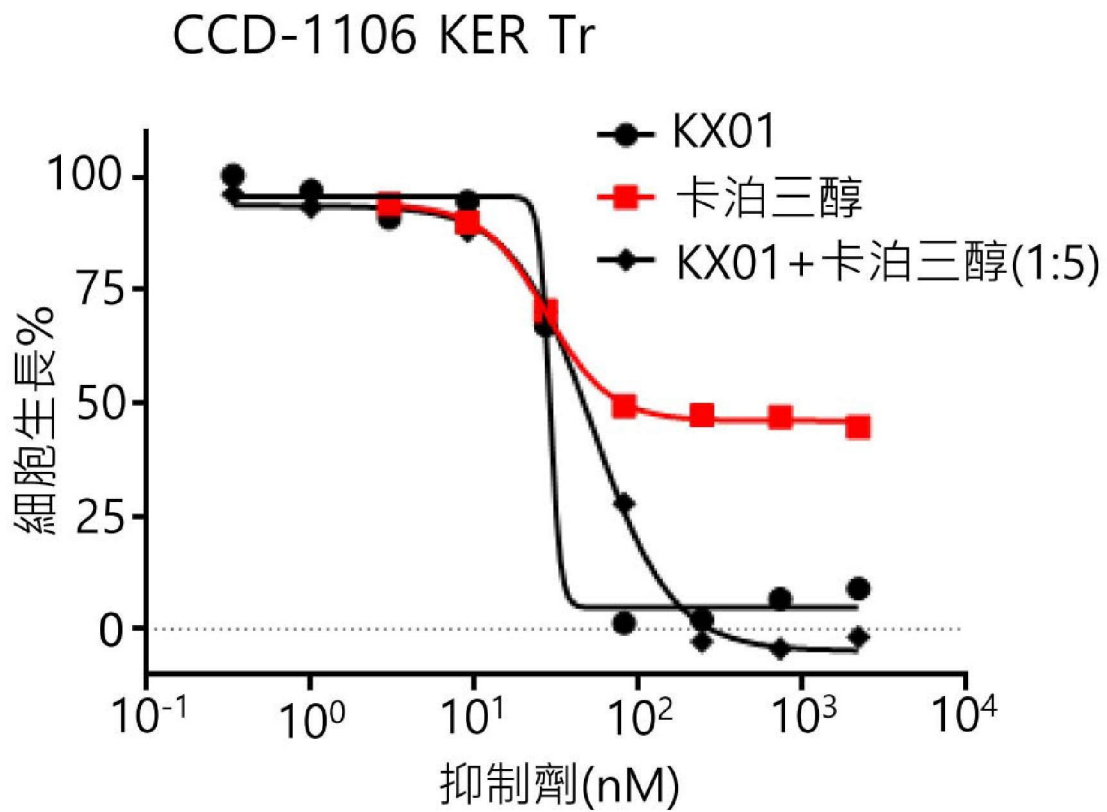


圖 1

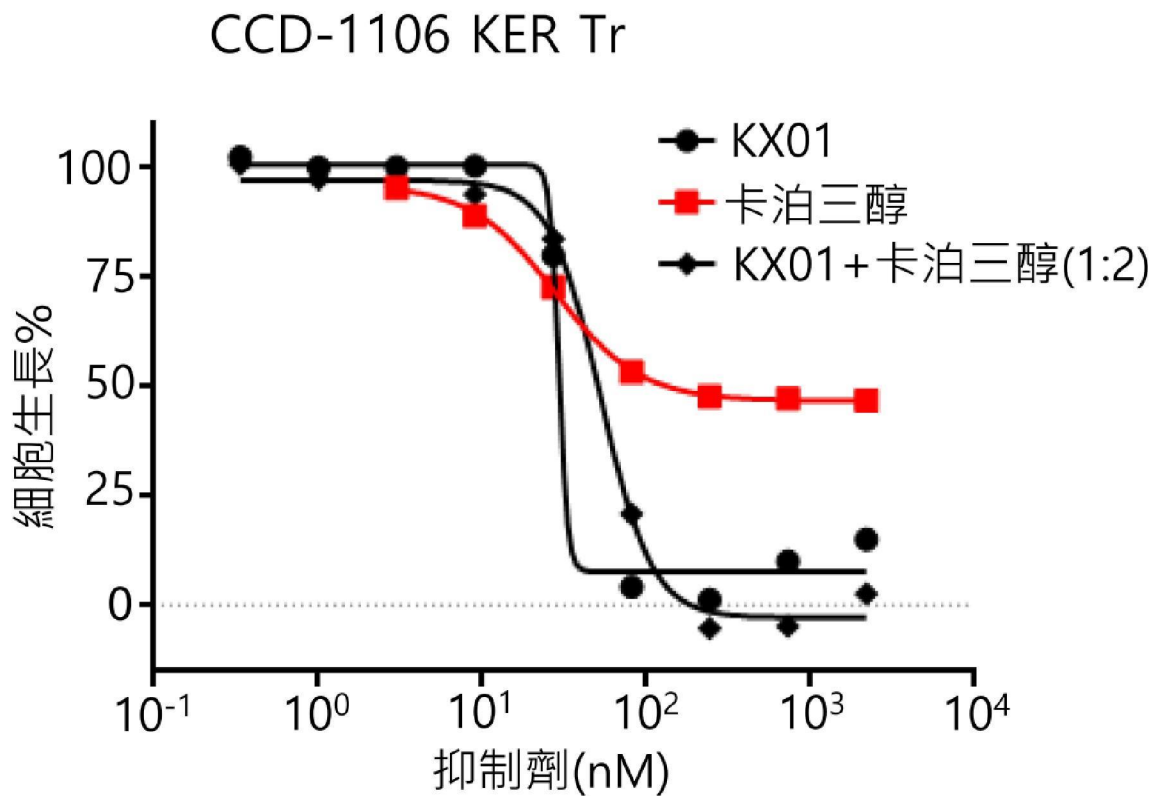


圖 2

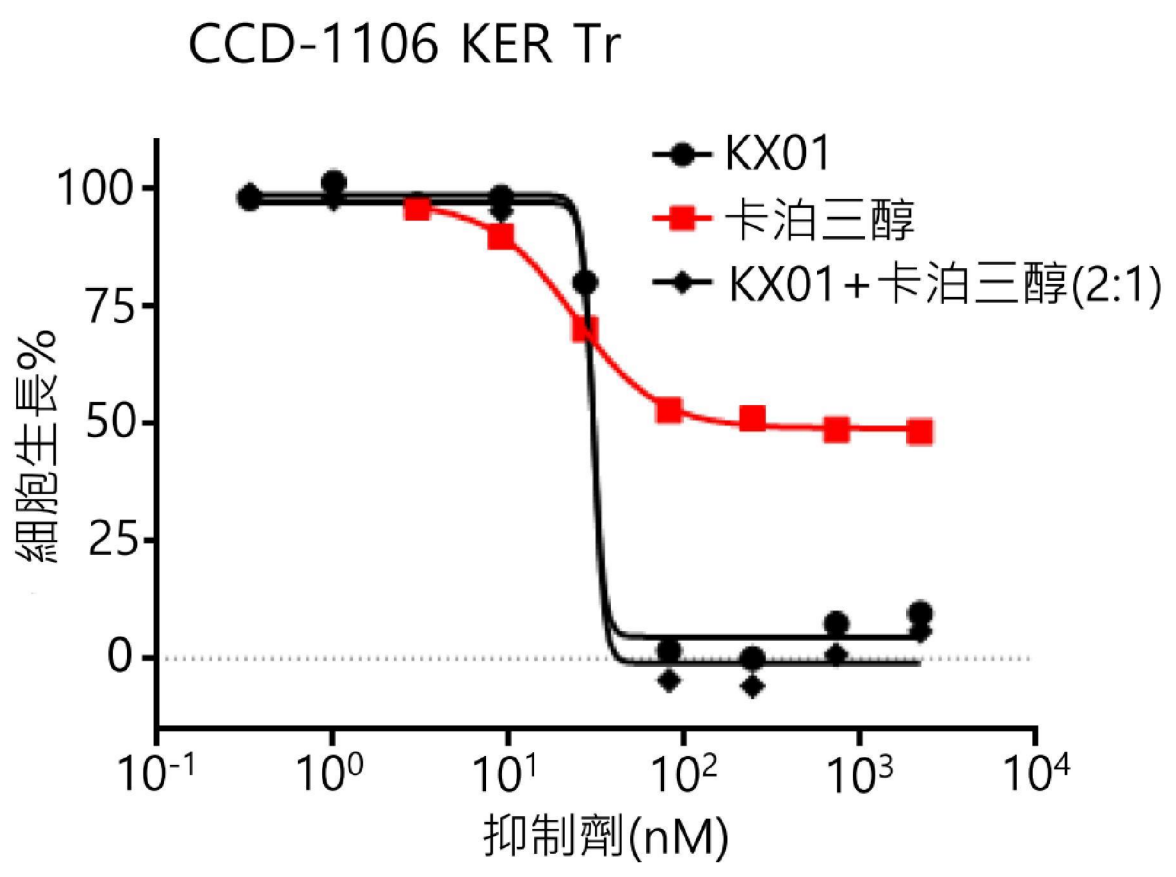


圖 3

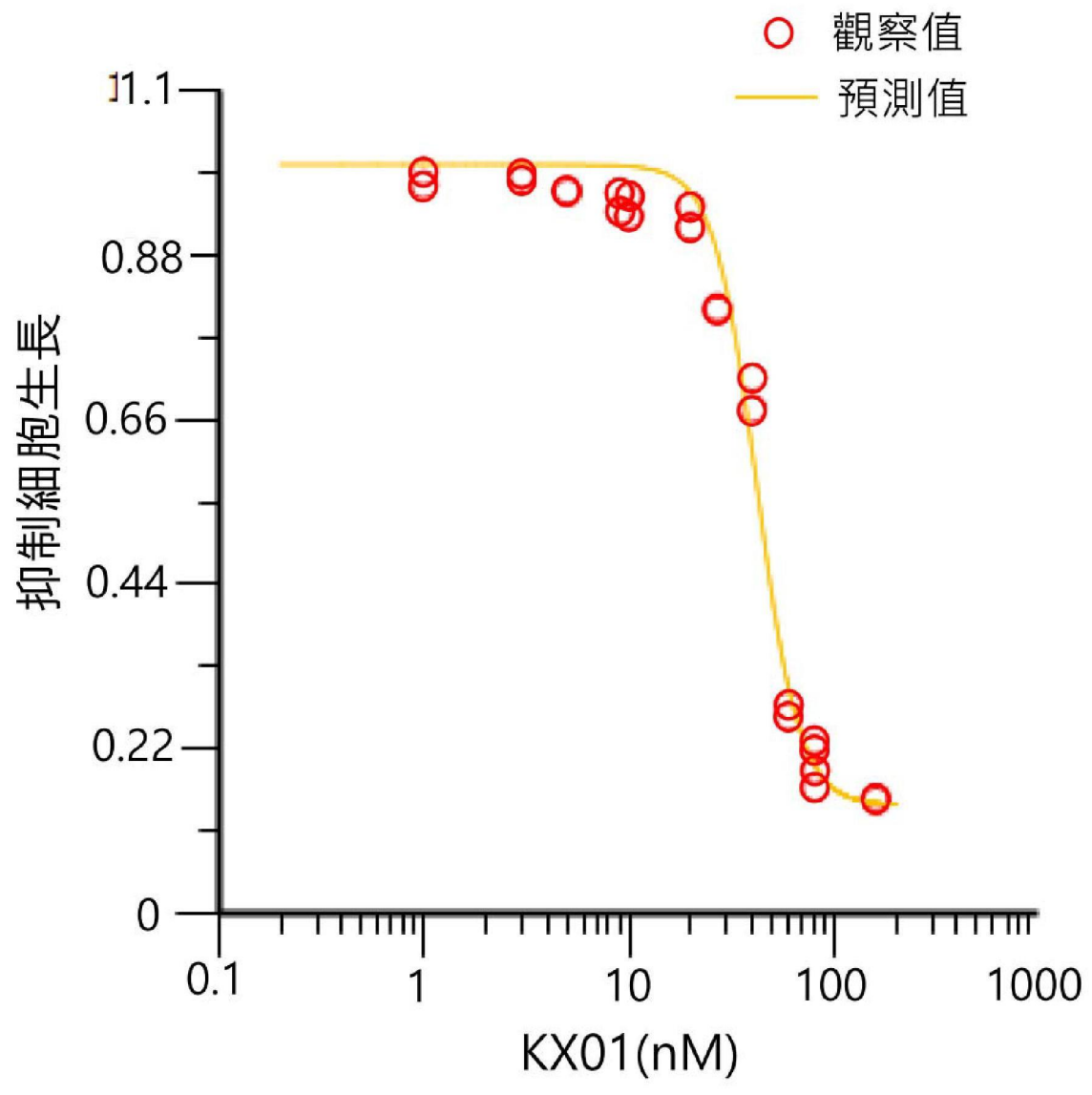


圖 4

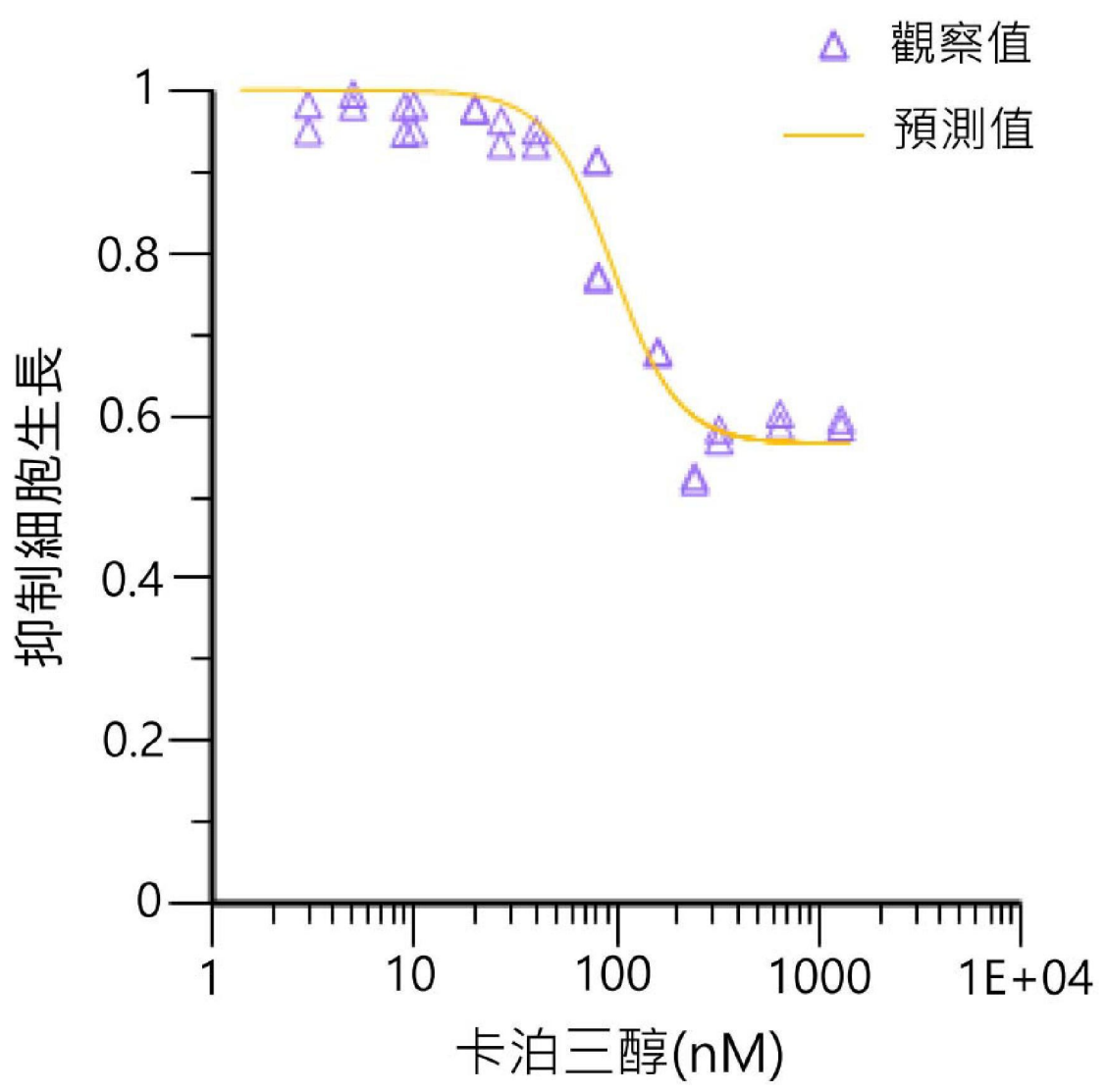


圖 5

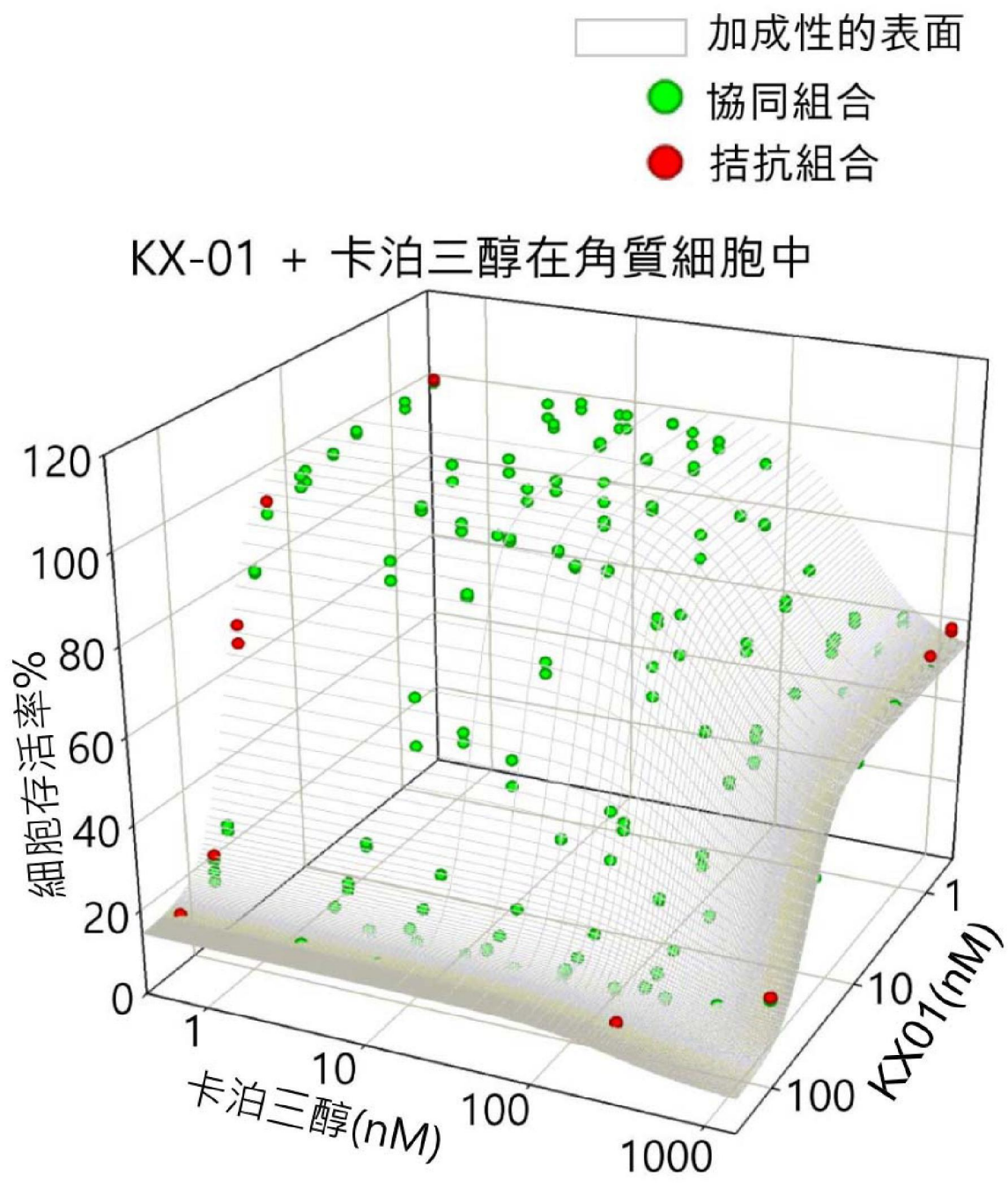


圖 6

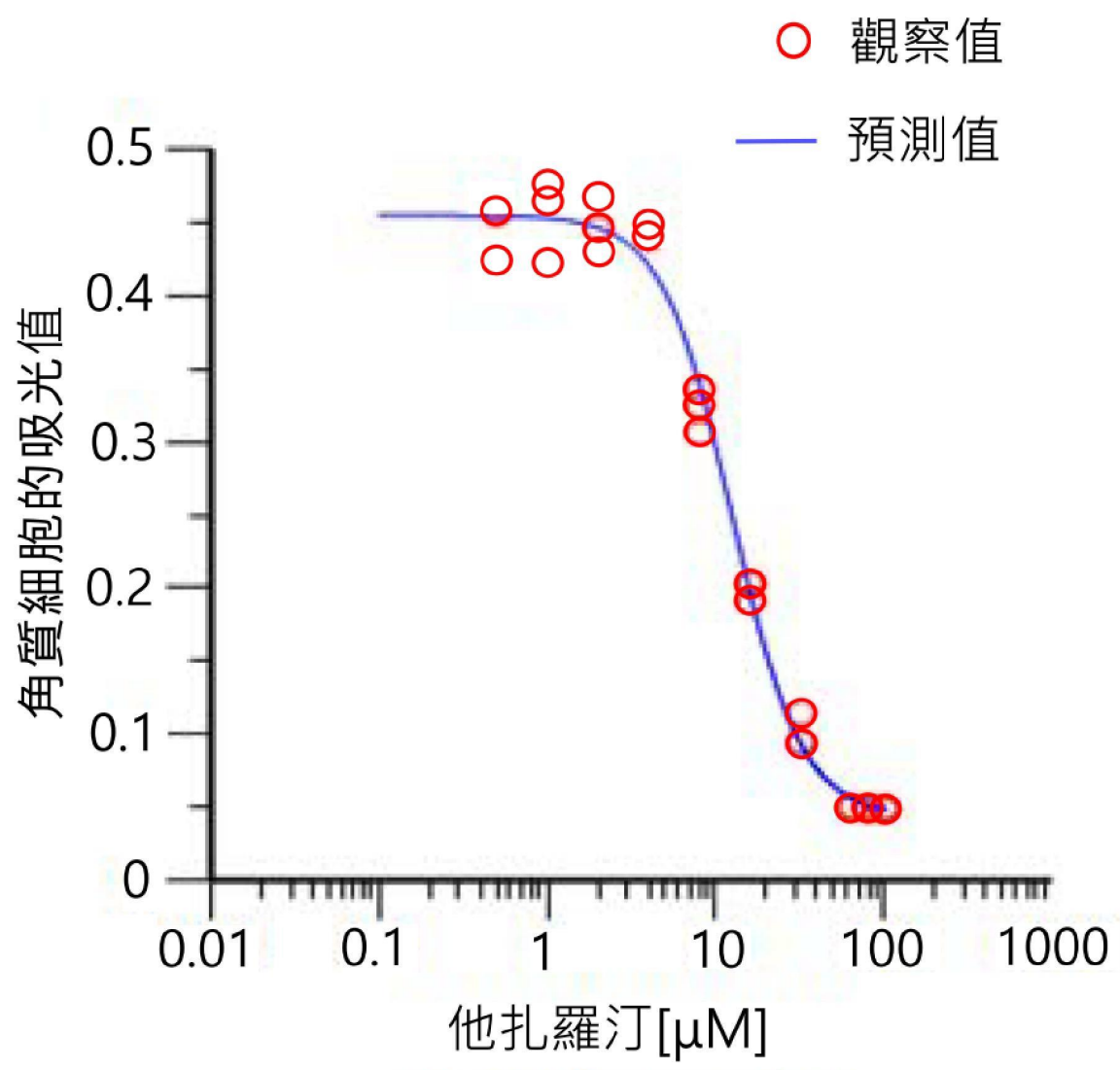


圖 7

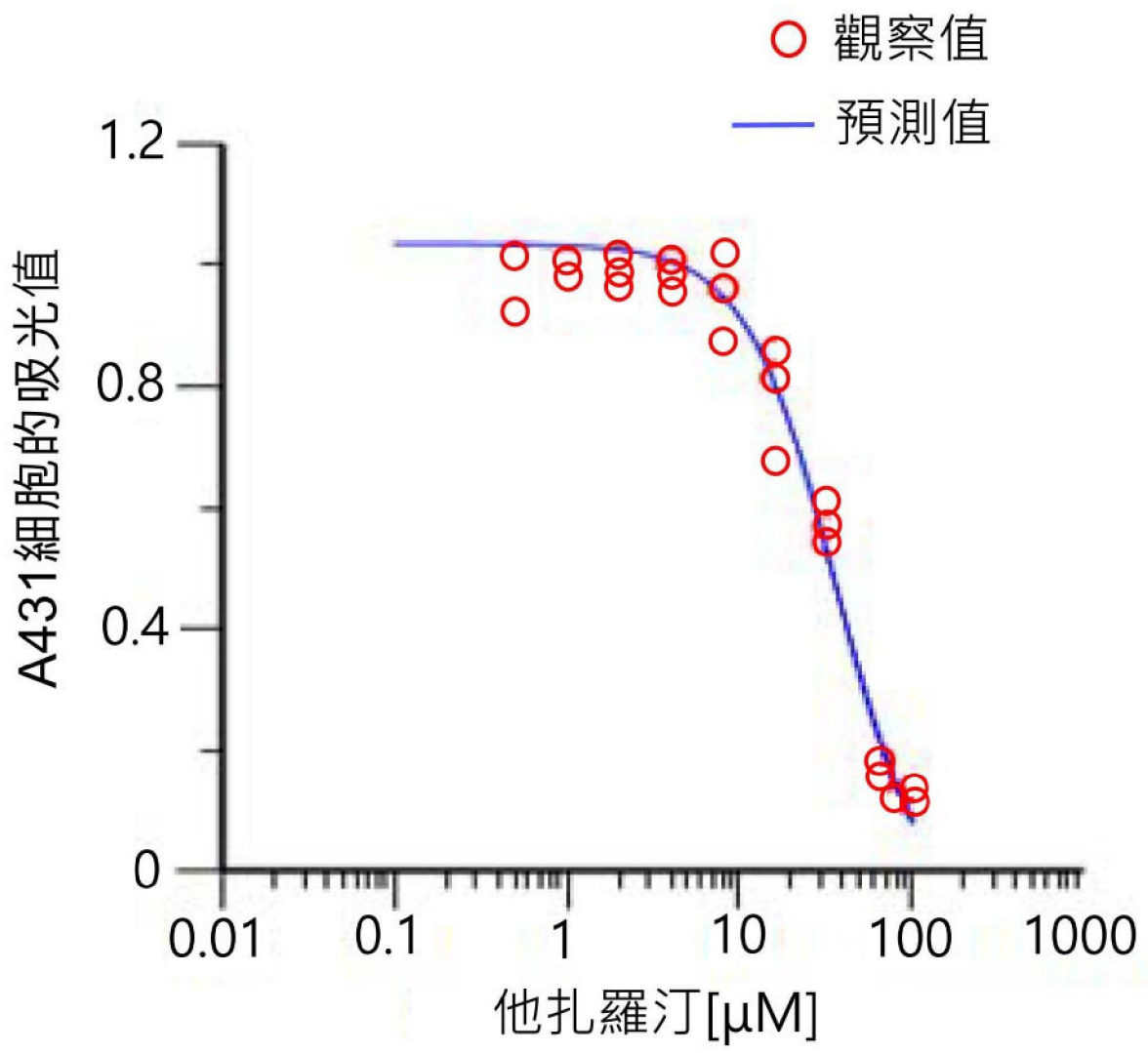
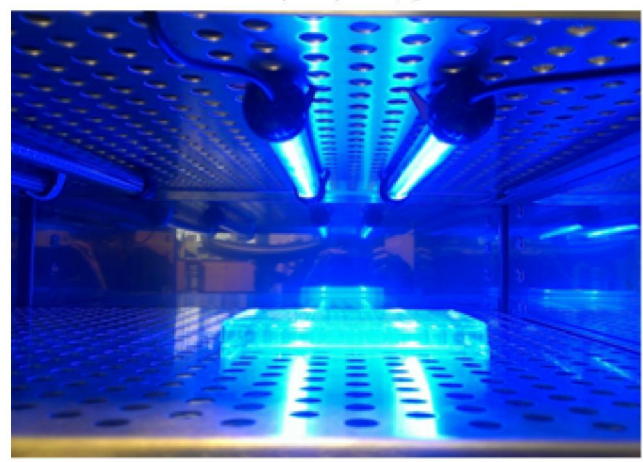


圖 8

藍光光源



UV光光源

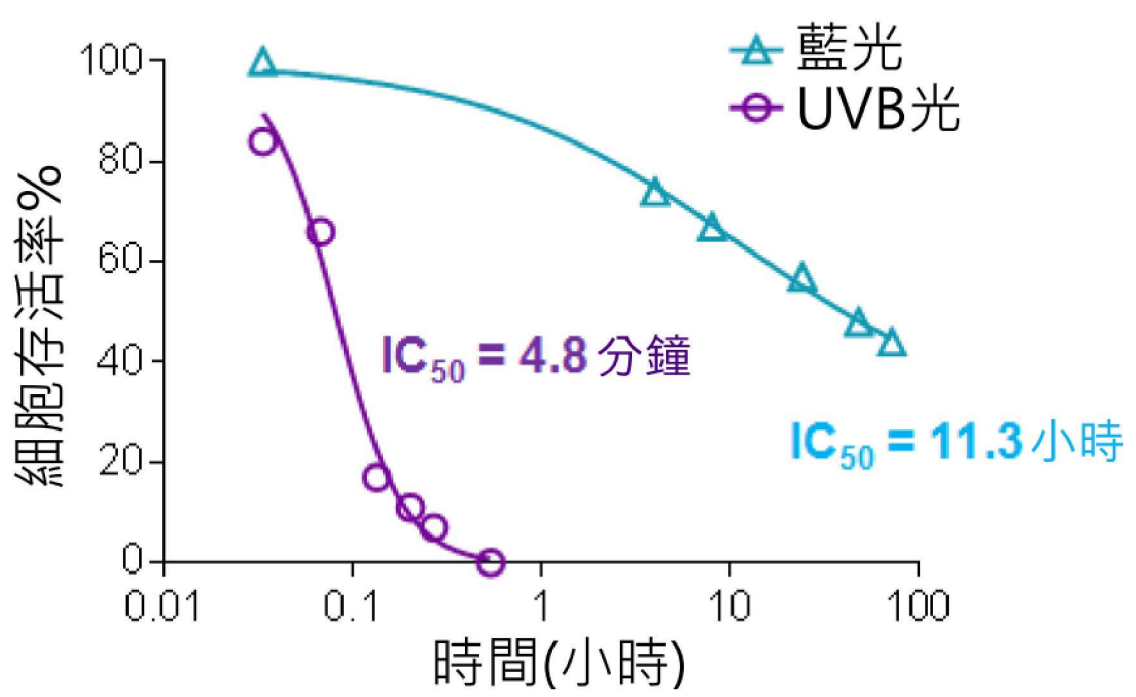
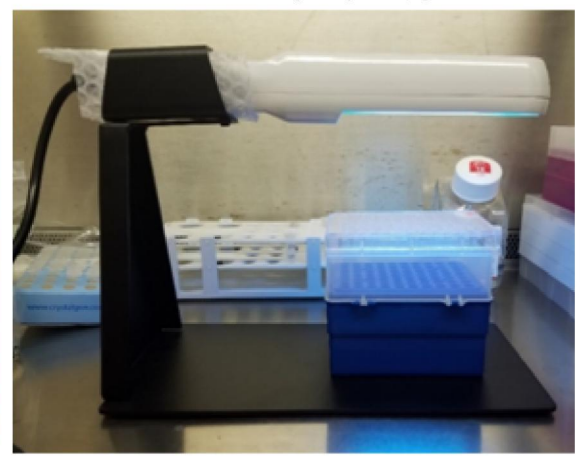
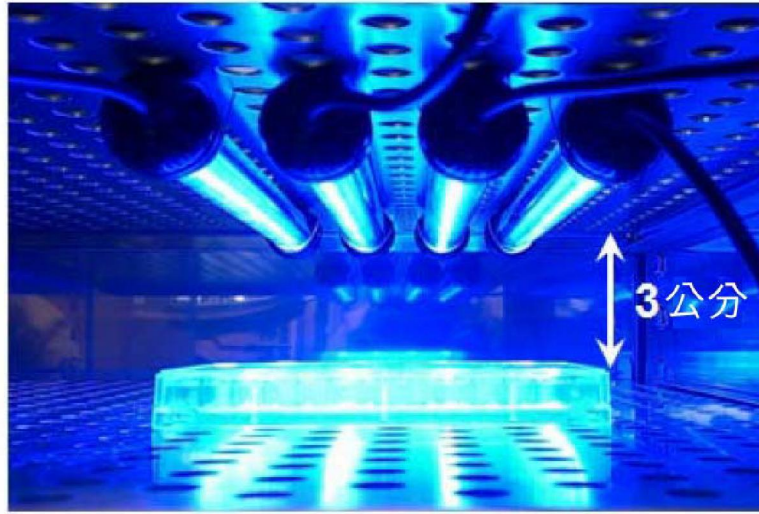


圖 9



光強度: 4659 $\mu\text{W}/\text{平方公分}$

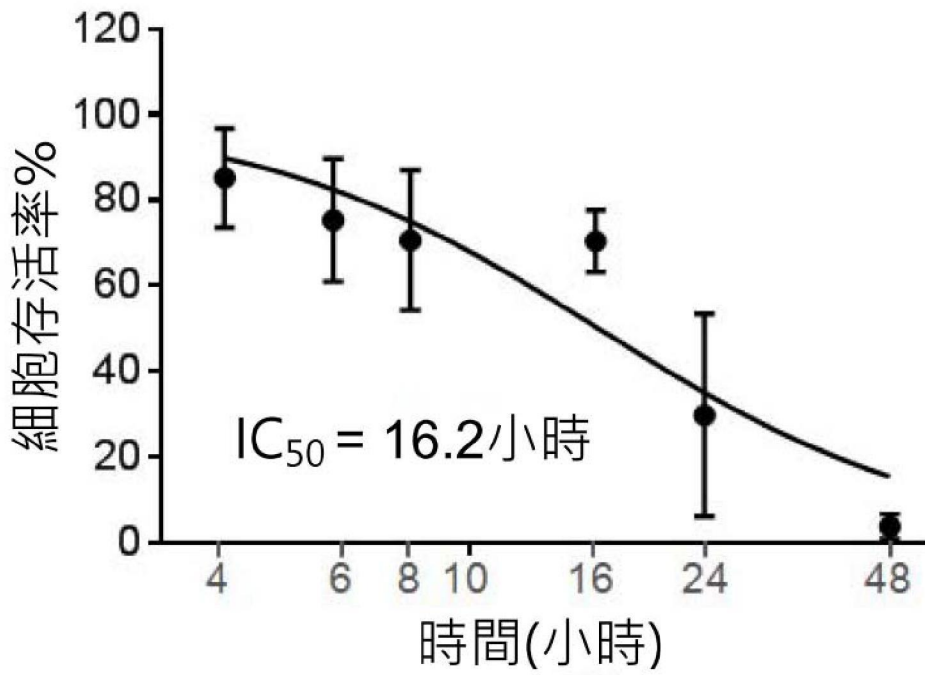


圖 10

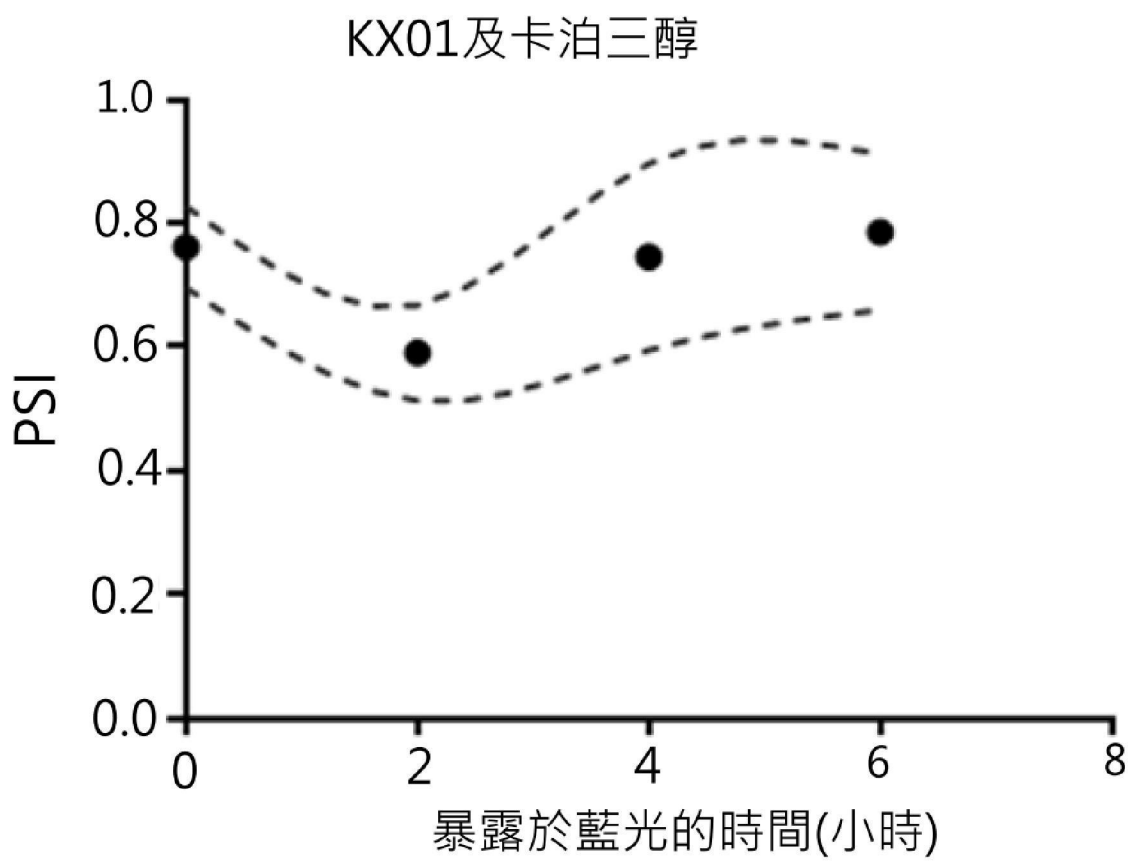


圖 12