

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



PCT



(10) 国际公布号

WO 2011/050684 A1

(43) 国际公布日
2011 年 5 月 5 日 (05.05.2011)

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/444 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/077906
- (22) 国际申请日: 2010 年 10 月 20 日 (20.10.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200910209164.4 2009 年 10 月 28 日 (28.10.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 孙飘扬 (SUN, Piaoyang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。 袁开红 (Yuan, Kaihong) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING TUMOR

(54) 发明名称: 治疗肿瘤疾病的药物组合物

(57) Abstract: The present invention discloses a pharmaceutical composition for treating tumor, comprising N-[4-(1-cyanocyclopentyl)phenyl]-2-(4-pyridinylmethyl)amino-3-pyridinecarboxamide or its pharmaceutically acceptable salts and erlotinib or its pharmaceutically acceptable salts, or comprising N-[4-(1-cyanocyclopentyl)phenyl]-2-(4-pyridinylmethyl)amino-3-pyridinecarboxamide or its pharmaceutically acceptable salts and gefitinib or its pharmaceutically acceptable salts with certain dose. The present invention also discloses the preparation method and the use for treating tumor of the above composition.

(57) 摘要:

本发明公开了一种治疗肿瘤疾病的药物组合物, 其是含有N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺或其药学上可接受的盐和厄洛替尼或其药学上可接受的盐或含有N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺或其药学上可接受的盐和吉非替尼或其药学上可接受的盐的固定剂量组合的药物组合物, 制备所述药物组合物的方法和所述药物组合物在制备治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

WO 2011/050684 A1



本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

治疗肿瘤疾病的药物组合物

技术领域

5 本发明涉及治疗肿瘤疾病的药物组合物，特别是含有 N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺或其药学上可接受的盐和厄洛替尼或其药学上可接受的盐或含有 N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺或其药学上可接受的盐和吉非替尼或其药学上可接受的盐的固定剂量组合的药物组合物，制备所述
10 药物组合物的方法和所述药物组合物在制备治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

背景技术

 癌症是严重危害人类健康的常见病、多发病。一直以来，临床上
15 常用的癌症化疗药物主要是细胞毒性药物，这类抗癌药具有选择性差、毒副作用强、易产生耐药性等缺点。近年来，随着对肿瘤生物学特性的进一步认识，发现了几种新的抗肿瘤靶点，其中酪氨酸激酶已经成为目前开发新一代抗肿瘤药物的重要靶点。酪氨酸激酶是细胞信号传导通路的关键蛋白质，蛋白酪氨酸激酶可分为受体型和非受体型。受
20 体酪氨酸激酶都是由含有配体结合位点的细胞外结合域、单次跨膜的疏水 α 螺旋区、含有酪氨酸蛋白激酶活性的细胞内结构域这三部分组成。当配体与细胞外结合域结合后，将生长因子信号从细胞外传入细胞内，这一过程控制着细胞的许多生理功能如细胞生长、血管生成以及凋亡抑制等。在恶性肿瘤中，该信号通路
25 与肿瘤的生长及转移关系密切。

 血管内皮生长因子受体(VEGFR)酪氨酸激酶就是受体酪氨酸激酶中的一种，其在人肿瘤，尤其是神经胶质瘤和癌中，表达出高水平，在肿瘤的新生血管生成中具有极其重要的作用，是阻断肿瘤新生血管生成中的重要靶点。血管内皮生长因子(VEGF)是体内最主要的促进
30 血管生成的因子。VEGF 与位于内皮细胞的血管内皮生长因子受体(VEGFR)结合后导致多种血管生成的反应，如细胞增殖、迁移、血

管通透性增加、内皮细胞前体从骨髓移出。

VEGF 和更多特殊的 VEGF-A 在人类中以三种异构体(通过改变并接)的形式存在,它们的命名根据氨基酸基团的数字来决定: VEGF 121, VEGF 165 和 VEGF189。这三种异构体根据与肝素的结合和扩散性有
5 不同的官能性。胎盘生长因素(PIGF)仅与 VEGF-R 1 /Flt-1 结合。

VEGF 的表达是由缺氧(Shweiki 等, Nature 1992, 359, 843)和细胞素、生长因素多样性引起的,例如白细胞介素-1, 白细胞介素-6, 表皮生长因素和变态生长因素 α 、变态生长因素 β 。

VEGF 受体膜边界存在于活跃的内皮细胞表面,并控制了细胞内酪氨酸激酶辖区,这对于细胞内信号的传导是很必要的。有理论说 VEGF
10 二聚体是由两个受体分子聚合而成,它引起了受体细胞内部分自身磷酸化以及随之的 SH2 抑制性蛋白质的连接。磷脂酶 C、磷脂酰肌醇-3 激酶和鸟苷三磷酸酶活性蛋白质(GAP)的后续磷酸化已被证明。

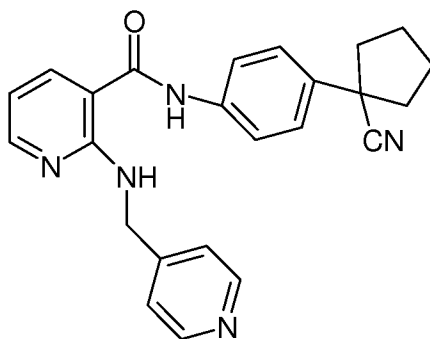
表皮生长因子受体(EGFR)为上皮细胞表面表达的 170 千道尔顿
15 (kDa)膜结合蛋白质。EGFR 属于蛋白质酪氨酸激酶的生长因子受体家族。EGFR 为生长促进致癌基因 *erbB* 或 *erbB1* 的蛋白质产物,其为家族原癌基因(protooncogenes)的 ERBB 家族的一个成员,据信在人类许多癌症的发生和发展中起关键作用。尤其是在乳腺癌、膀胱癌、肺癌及成胶质细胞瘤中观察到了 EGFR 增强的表达。致癌基因的 ERBB
20 家族编码四种结构上相关的跨膜受体,即 EGFR、HER-2/neu (*erbB2*)、HER-3 (*erbB3*) 和 HER-4 (*erbB4*)。临床上,已有报告肿瘤中的 ERBB 致癌基因扩增和/或受体过度表达与疾病的复发和患者预后差相关,以及与疗法的响应相关 (L. Harris 等, 1999, Int. J. Biol. Markers, 14:
8-15 和 J. Mendelsohn 和 J. Baselga, 2000, Oncogene, 19: 6550-6565)。

25 EGF 或 TGF- α 与 EGFR 的结合激活信号转导通路并且导致细胞增殖。EGFR 分子的二聚、构象变化和内化起传导细胞内信号的作用,引起细胞生长调节。影响生长因子受体功能调节或导致受体和/或配体过度表达的遗传学改变,引起细胞增殖。另外,已经确定 EGFR 在细胞分化、细胞运动性的增强、蛋白质分泌、新血管形成、癌细胞对化学

治疗剂和放射线的入侵、转移和耐药性方面起作用 (M. -J. Oh 等, 2000, Clin.Cancer Res.,6: 4760-4763)。

目前已陆续研发出了一些酪氨酸激酶抑制剂, 其中 VEGFR 的小分子抑制剂包括近年来最令人瞩目的诺华 (Novartis)/先灵公司研发的治疗结直肠癌的 VEGFR 抑制剂 Vatalanib (PTK787) 及 2006 年上市
5 的辉瑞公司的治疗胃肠间质肿瘤和晚期肾细胞癌的多靶点抑制剂 Sunitinib Malate (SU11248)。其中 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂包括由 OSI 制药、Genentech 和罗氏三公司共同开发的抗肿瘤靶向药物厄洛替尼 (Erlotinib, Tarceva™, 特罗凯, 埃罗替尼) 和由 AstraZeneca 开发并
10 上市的吉非替尼 (Gefitinib, Iressa™, 易瑞沙)。厄洛替尼通过抑制 EGFR-1 的酪氨酸激酶活性而阻止该受体介导的细胞内信号传导途径, 由此阻止肿瘤细胞生长并最终呈现抗肿瘤作用。吉非替尼通过竞争细胞表面的表皮生长因子受体酪氨酸激酶 (EGFR-TK) 催化区域 Mg-ATP 结合位点, 阻断 EGFR 生成信号传导至细胞内抑制 EGFR 与配体结合
15 后受体发生磷酸化, 抑制与其他受体分子形成各种同源或异源二聚体, 从而引起下游一系列信号通路如 P13K/AKT 和 RAS/RAF/MAPK 激酶通路等活化的下调, 从而阻碍肿瘤的生长、转移和血管生成, 并可诱导肿瘤细胞的凋亡。

具有以下结构式的 N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺是化合物 A, 它是一种 VEGFR 抑制剂, 该化合物及
20 其各种盐的有关信息公开于中国专利申请号 02138671.4 及 200810146951.1 中。



化合物 A

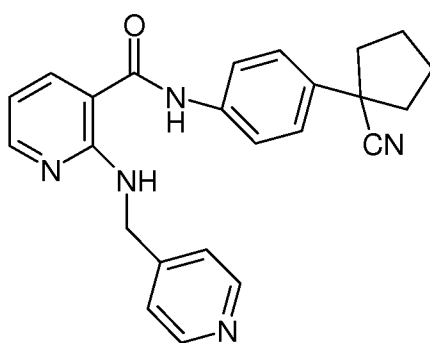
发明内容

5 发明人经过大量实验发现，化合物 A 或其药学上可接受的盐和 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂类化合物的联用具有很强的协同抗肿瘤活性，实现了抗肿瘤活性的增强。特别是化合物 A 或其药学上可接受的盐和厄洛替尼或其药学上可接受的盐或化合物 A 或其药学上可接受的盐和吉非替尼或其药学上可接受的盐联用时效果更好。因此，本发明的技

10 术目的是提供一种抗肿瘤效果更好的药物组合物。

因此，本发明的第一方面提供了一种治疗肿瘤疾病的药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的厄洛替尼或其药学上可接受的盐和化合物 A 或其药学上可接受的盐，或所述药物组合物含有治疗有效量的吉非替尼或其药学上可接受的盐和化合物 A 或其药学上可接受的

15 盐，其中厄洛替尼或其药学上可接受的盐与化合物 A 或其药学上可接受的盐的重量比为 1:1-1:20，吉非替尼或其药学上可接受的盐与化合物 A 或其药学上可接受的盐的重量比为 1:1-1:20，其中化合物 A 是 N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺，，结构式如下：



化合物 A

特别地，所述化合物 A 或其药学上可接受的盐的人日用量为 100-1000 mg，所述厄洛替尼或其药学上可接受的盐的人日用量为 37.5-450 mg，所述吉非替尼或其药学上可接受的盐的人日用量为 62.5-750 mg，所述药物组合物为片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服溶
5 液剂、缓释剂、滴丸剂、冲剂、颗粒剂或缓释微丸，所述药物组合物是以一日一次、一日两次或一日三次给药的药用组合物，所述药学上可接受的盐选自磷酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐或苹果酸盐。

本发明的第二方面涉及如上所述的药物组合物的制备方法，其中
10 所述方法为湿法粒化法和干法粒化法。

本发明的第三方面涉及如上所述的药物组合物在制备治疗人肿瘤疾病的药物中的用途。特别地，所述的肿瘤为肺癌、膀胱癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌、乳腺癌、肾癌、胃癌、食道癌、甲状腺癌、卵巢癌、胆
15 囊癌、皮肤癌、表皮样癌或结肠癌。换言之，本发明涉及用于医学给药化合物 A 或者其药学上可接受的盐和厄洛替尼或其药学上可接受的盐或化合物 A 或者其药学上可接受的盐和吉非替尼或其药学上可接受的盐的组合物及其固定剂量组合的剂型。所述剂型为适于口服的剂型，例如可以为粉剂或者固体形式，并且包括片剂、胶囊、小袋等等。具体的固体剂型涉及含有化合物 A 或者其药学上可接受的盐和厄洛替
20 尼或者其药学上可接受的盐或含有化合物 A 或者其药学上可接受的盐和吉非替尼或者其药学上可接受的盐的固定剂量组合的片剂。

本发明还提供了通过干法粒化法或者湿法粒化法制备化合物 A 或其盐和厄洛替尼或其盐或化合物 A 或其盐和吉非替尼或其盐的固定剂量组合的药物组合物的方法。

25 本发明的另一方面提供了本发明药物组合物在制备治疗肿瘤疾病的药物中的用途，该用途包括给予需要所述治疗的主体治疗有效量的本发明的药物组合物。所述的肿瘤非限制性地包括如下的肿瘤：肺癌（包括小细胞和非小细胞肺癌和肺腺癌）、膀胱癌（包括快速和转移性膀胱癌）、胰腺癌（包括外分泌的胰腺癌）、前列腺癌、肝癌、乳腺癌、肾癌、胃癌、食道癌、甲状腺癌、卵巢癌、胆
30 囊癌、表皮样癌、皮肤癌（包括鳞状细胞癌，恶性黑色素瘤）或结肠癌（包括结肠直肠癌）。

在本发明的一个具体实施方案中，药物组合物包含：(1) 化合物 A 或者其药学上可接受的盐，为第一种活性药物成分；(2) 厄洛替尼或吉非替尼或其盐，为第二种活性药物成分；和 (3) 润滑剂或者助流剂。在本发明该方面的具体实施方案中，药物组合物还可以含有一种或者多种赋形剂，所述赋形剂选自一种或者多种粘合剂（结合剂）、一种或者多种稀释剂、一种或者多种表面活性剂或者润湿剂、一种或者多种崩解剂或一种或者多种抗氧化剂。

药学上可接受的化合物 A、厄洛替尼或吉非替尼的盐包括但不限于，磷酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐或苹果酸盐。

合并入本发明药物组合物中的化合物 A 或者其盐的人日用剂量范围为 100 毫克~1000 毫克。离散的人日用剂量为 100、250、500、750 或 1000 毫克化合物 A 或者其盐。

合并入本发明固定剂量组合中的厄洛替尼或其盐的人日用剂量为 37.5 毫克~450 毫克，离散的人日用剂量为 37.5、75、150、300 和 450 毫克，吉非替尼或其盐的人日用剂量为 62.5 毫克~750 毫克，离散的人日用剂量为 62.5、125、250、500 和 750 毫克。厄洛替尼或吉非替尼或其盐的这些日用剂量表示在中国和/或美国批准用于市售治疗肿瘤的日用剂量。

在本发明的固定剂量组合中，化合物 A 或者其盐和厄洛替尼或其盐或化合物 A 或者其盐和吉非替尼或其盐的人日用剂量的具体实施方案如下：

化合物 A 或其盐 (mg) 100, 250, 500, 750, 1000

厄洛替尼或其盐 (mg) 37.5, 75, 150, 300, 450

吉非替尼或其盐 (mg) 62.5, 125, 250, 500, 750。

本发明的药物组合物可以是任何治疗有效量的化合物 A 或其盐和任何治疗有效量的厄洛替尼或其盐或化合物 A 或其盐和吉非替尼或其盐的组合物，例如：100+37.5, 100+150, 100+450, 250+37.5, 250+150, 250+450, 500+150, 500+300, 750+150 或 250+62.5, 250+250, 250+500, 500+125, 500+250, 750+250 等等。

本发明的药物组合物通过湿法粒化法或干法粒化法进行制备。在

一个实施方案中，药物组合物通过湿法粒化法进行制备。在进行湿法粒化中，可以应用高剪切粒化或者流化床粒化。在一种实施方案中，使用流化床粒化具有使得片剂具有更高径向强度的优点。

可以将通过干法粒化法或者湿法粒化法获得的药物组合物压缩成片剂、封装或者计量入小袋中。

药物组合物含有一种或者多种润滑剂或者助流剂。润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂富马酸钠、氢化蓖麻油或其混合物。优选的润滑剂是硬脂酸镁或者硬脂富马酸钠或者其混合物。助流剂的实例包括胶体二氧化硅、磷酸钙、硅酸镁和滑石。

本发明的药物组合物任选含有一种或者多种粘合剂。粘合剂的实施方案包括羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HMPC）、羟乙基纤维素、淀粉 1500、聚乙烯吡咯烷酮（聚烯吡酮）和共聚烯吡酮。优选的粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮。

本发明的药物组合物还可以任选含有一种或者多种稀释剂。稀释剂的实例包括甘露醇、山梨醇、磷酸二氢钙二水合物、微晶纤维素和粉化纤维素。优选的稀释剂是微晶纤维素。微晶纤维素可以得自于数个供应商，包括 FMC Corporation 制造的 Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 103、Avicel PH 105 和 Avicel PH 200。

本发明的药物组合物还可以任选含有崩解剂。崩解剂可以是数种改性淀粉、改性纤维素聚合物或者聚羧酸中的一种，比如交联羟甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、波拉克林钾和羟甲基纤维素钙（CMC Calcium）。在一种实施方案中，崩解剂是交联羟甲纤维素钠。交联羟甲纤维素钠 NF 类型 A 在市场上以商品名“Ac-di-sol”获得。

本发明的药物组合物还可以任选含有一种或者多种表面活性剂或者润湿剂。表面活性剂可以为阴离子、阳离子或者中性表面活性剂。阴离子表面活性剂包括月桂基硫酸钠、十二烷基磺酸钠、油烯基硫酸钠和与硬脂酸脂和滑石混合的月桂酸钠。阳离子表面活性剂包括苯扎氯铵和烷基三甲基溴化铵。中性表面活性剂包括甘油单油酸脂、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸脂、聚乙烯醇和脱水山梨醇脂。润湿剂的实施方案包括泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物和聚氧乙烯硬脂酸脂。

可以任选将抗氧化剂加入到制剂中，从而给予其化学稳定性。抗氧化剂选自 α -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、生育酚富集天然来源的提取物，L-抗坏血酸和它的钠或者钙盐、抗坏血酰棕榈酸酯、棕榈酸丙酯、棕榈酸辛酯、棕榈酸十二烷基酯、丁基化羟基甲苯（BHT）和丁基化羟基苯甲醚（BHA）。在一种实施方案中，抗氧化剂为 BHT 或者 BHA。

本发明药组合物的优选剂型是通过压缩方法制备的片剂。所述片剂可以用比如羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物进行涂膜，该混合物中含有二氧化钛和/或其它着色剂，比如氧化铁、染料和色淀；聚乙烯醇（PVA）和聚乙二醇（PEG）的混合物，含有二氧化钛和/或其它着色剂，比如氧化铁、染料和色淀；或者任何其它适宜的即时释放涂覆剂。包衣对最终的片剂提供味道掩蔽和另外的稳定性。市售的涂膜为 Colorcon 提供的为配制粉末混合物的 Opadry[®]。

最后，如果需要，可以加入甜味剂和/或增香剂。

本发明的药物片剂组合物还可以含有一种或者多种另外的选自多种药物制剂领域已知的赋形剂中的制剂成分。根据对药物组合的期望的性能，基于它们在制备片剂组合物中的已知用途，可以单独或者联合选择任意种成分。所述成分包括但不限于稀释剂、压缩助剂、助流剂、崩解剂、润滑剂、香料、增香剂、甜味剂和/或防腐剂。

在此使用的术语“片剂”指包括所有形状和大小的压缩药物剂量制剂，无论涂覆与否。可以用于涂覆的物质包括羟丙纤维素、羟丙基甲基纤维素、二氧化钛、滑石、甜味剂、着色剂和增香剂。

本发明还提供了通过口服给药需要所述治疗的主体治疗有效量的一种本发明固定剂量组合药物组合物治疗肿瘤的方法。在一种实施方案中，需要所述治疗的主体是人类。在另一实施方案中，药物组合物为片剂的形式，也可以是胶囊剂形式。

含有固定剂量组合的药物组合物可以每日一次（QD）、每日两次（BID）或者每日三次（TID）给药。

具体实施方式

以下实施例进一步描述和说明了在本发明范围内的实施方案。实施例仅仅是为了例证说明的目的而给出，并不意图将其视为对本发明

的限制，其可能存在多种不背离本发明精神和范围的变体。

实施例 1、化合物 A 甲磺酸盐的制备

在 5L 反应瓶中，投入化合物 A 170g(0.428mol)，甲烷磺酸 42.5g
5 (0.442mol)，95%异丙醇水溶液 2.55L，在氮气保护并避光条件下搅拌
加热至全溶，得淡黄色透明溶液，趁热过滤，冷却析晶至室温后过滤，
异丙醇洗，真空干燥，得白色针状晶体 180.2g(0.365mol)，收率 85.4%。

在 5L 反应瓶中，投入化合物 A 180.2g，95%异丙醇水溶液 2.52L，
氮气保护并避光条件下搅拌加热至全溶，趁热过滤，滤液冷却析晶至
10 室温，过滤，异丙醇洗，真空干燥，得白色针状晶体 161.5g，收率 89.6%。
熔程：193.5~195℃。

实施例 2、化合物 A 马来酸盐与盐酸厄洛替尼复方片剂

处方 每片含：

化合物 A 马来酸盐	750mg（以化合物 A 计）
盐酸厄洛替尼	150mg
微晶纤维素	120mg
2%淀粉浆	适量
硬脂酸镁	5 mg

制备方法：将化合物 A 马来酸盐，盐酸厄洛替尼，微晶纤维素混
15 匀，用 2%淀粉浆湿法粒化。干燥，加入硬脂酸镁，混匀压片。

实施例 3、化合物 A 甲磺酸盐与盐酸厄洛替尼复方片剂

处方 每片含：

化合物 A 甲磺酸盐	400mg（以化合物 A 计）
盐酸厄洛替尼	150mg
微晶纤维素	120mg
2%淀粉浆	适量
硬脂酸镁	5 mg

制备方法：将化合物 A 甲磺酸盐，盐酸厄洛替尼，微晶纤维素混
匀，用 2%淀粉浆湿法粒化。干燥，加入硬脂酸镁，混匀压片。

实施例 4: 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人非小细胞肺癌 A549 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人非小细胞肺癌 A549 细胞, 待肿瘤生长至 100-300mm³ 后, 将裸小鼠随机分为 10 个组, 每组 6 只。给药方案: 在 d0-4, d7-11, d14-18 天按盐酸厄洛替尼, 盐酸厄洛替尼: 化合物 A 甲磺酸盐分别为 1: 1, 1: 2.5, 1: 5, 1: 7.5, 1: 10, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 甲磺酸盐, 给药剂量为 40mg/kg/天, 口服给药。每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。肿瘤体积 (V) 计算公式为: $V=1/2 \times a \times b^2$ (其中 a、b 分别表示长、宽), 结果见表 1:

表 1: 口服 (p.o) 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人非小细胞肺癌 A549 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	163±42	714±210	4.50±1.41	
盐酸厄洛替尼	147±33	392±63	2.67±0.96	59.2*
1: 1	131±20	311±82	2.37±0.72	52.7*
1: 2.5	128±18	150±30	1.17±0.17	26.0*
1: 5	136±26	118±30	0.9±0.32	20.0*
1: 7.5	123±15	213±101	1.73±0.76	38.4*
1: 10	124±12	239±150	1.93±1.20	42.9*
1: 15	132±13	452±112	3.42±0.98	76.0
1: 20	135±19	503±143	3.82±1.36	84.9
化合物 A 甲磺酸盐	126±29	528±165	4.19±1.47	93.2

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

实施例 5: 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人结肠癌 HT-29 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人结肠癌 HT-29 细胞, 待肿瘤生长至 100-300mm³ 后, 将裸小鼠随机分为 10 个组, 每组 6 只。给药方案: 在 d0-4, d7-11, d14-18 天按盐酸厄洛替尼, 盐酸厄洛替尼: 化合物 A 甲磺酸盐分别为 1: 1, 1: 2.5, 1: 5, 1: 7.5, 1: 10, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 甲磺

酸盐，给药剂量为 40mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积 (V) 计算公式为： $V=1/2 \times a \times b^2$ (其中 a、b 分别表示长、宽)，结果见表 2：

5 表 2：口服 (p.o) 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人结肠癌 HT-29 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	128±14	538±177	4.23±1.66	
盐酸厄洛替尼	131±27	223±49	1.69±0.93	40.2*
1: 1	115±15	170±15	1.48±0.80	34.9*
1: 2.5	108±8	101±52	0.94±0.68	22.2*
1: 5	123±14	92±18	0.72±0.51	17.0*
1: 7.5	114±20	138.9±36	1.22±0.61	28.8*
1: 10	122±37	214±143	1.77±1.25	41.8*
1: 15	115±20	276±136	2.35±0.91	55.6*
1: 20	117±10	413±73	3.44±0.74	81.3
化合物 A 甲磺酸盐	134±29	506±82	3.78±1.13	89.3

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

10 实施例 6：不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人肺癌 NCI-H460 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人肺癌 NCI-H460 细胞，待肿瘤生长至 100-300mm³ 后，将裸小鼠随机分为 10 个组，每组 6 只。给药方案：在 d0-4, d7-11, d14-18 天按盐酸厄洛替尼，盐酸厄洛替尼：化合物 A 甲磺酸盐分别为 1: 1, 1: 2.5, 1: 5, 1: 7.5, 1: 10, 1: 15, 1: 20，化合物 A 甲磺酸盐，给药剂量为 30mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积 (V) 计算公式为： $V=1/2 \times a \times b^2$ (其中 a、b 分别表示长、宽)，结果见表 3：

20

表 3：口服 (p.o) 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人肺癌 NCI-H460 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	151±27	1393±407	9.31±3.20	

盐酸厄洛替尼	159±32	1186±308	7.45±2.88	80.1
1: 1	136±20	935±315	6.88±2.90	73.8
1: 2.5	129±16	571±243	4.42±2.06	47.5*
1: 5	141±28	337±79	2.43±0.54	26.1*
1: 7.5	139±26	688±185	5.28±1.72	56.7*
1: 10	139±27	952±296	7.13±2.13	76.6
1: 15	135±17	1020±178	7.56±1.80	81.2
1: 20	138±21	1117±289	8.23±2.36	88.4
化合物 A 甲磺酸盐	144±51	1291±277	8.96±1.87	96.3

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

5 实施例 7: 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人表皮样癌 A431 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人表皮样癌 A431 细胞,待肿瘤生长至 100-300mm³后,将裸小鼠随机分为 10 个组,每组 6 只。给药方案: 在 d0-4, d7-11, d14-18 天按盐酸厄洛替尼, 盐酸厄洛替尼: 化合物 A 盐酸盐分别为 1: 1, 1: 2.5, 1: 5, 1: 7.5, 1: 10, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 盐酸盐, 10 给药剂量为 40mg/kg/天, 口服给药。每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。肿瘤体积 (V) 计算公式为: $V=1/2 \times a \times b^2$ (其中 a、b 分别表示长、宽), 结果见表 4:

15 表 4: 口服 (p.o) 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人表皮样癌 A431 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	197±25	1947±370	9.94±5.90	
盐酸厄洛替尼	203±63	922±158	4.54±2.88	45.7*
1: 1	178±33	659±223	3.81±1.50	38.3*
1: 2.5	179±15	560±206	3.29±3.57	33.1*
1: 5	192±33	418±249	2.06±1.03	20.7*
1: 7.5	186±22	642±243	3.60±1.66	36.2*
1: 10	188±27	850±231	4.53±1.68	45.5*
1: 15	177±32	920±1.87	5.20±2.30	52.4*
1: 20	184±30	1438±305	7.82±3.04	78.6

化合物 A 盐酸盐	192±47	1668±203	8.69±2.17	87.4
--------------	--------	----------	-----------	------

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

5 实施例 8: 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人恶性黑色素 A375 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人恶性黑色素 A375 细胞, 待肿瘤生长至 100-300mm³ 后, 将裸小鼠随机分为 10 个组, 每组 6 只。给药方案: 在 d0-4, d7-11, d14-18 天按盐酸厄洛替尼, 盐酸厄洛替尼: 化合物 A 盐酸盐分别为 1: 1, 1: 2.5, 1: 5, 1: 7.5, 1: 10, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 甲盐酸盐, 给药剂量为 30mg/kg/天, 口服给药。每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。肿瘤体积 (V) 计算公式为: $V=1/2 \times a \times b^2$ (其中 a、b 分别表示长、宽), 结果见表 5:

15 表 5: 口服 (p.o) 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人恶性黑色素 A375 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	194±25	3113±327	16.12±3.68	
盐酸厄洛替尼	223±46	1984±243	8.90±2.95	55.2*
1: 1	205±19	1536±203	7.49±2.73	46.3*
1: 2.5	218±23	1527±266	7.09±2.82	44.0*
1: 5	213±27	1305±329	6.39±3.43	39.6*
1: 7.5	200±14	1460±287	7.36±2.65	45.7*
1: 10	192±27	1920±301	10.01±3.26	62.1*
1: 15	217±35	2647±279	12.21±2.42	75.7
1: 20	209±23	2823±347	13.51±3.37	83.6
化合物 A 盐酸盐	246±39	3732±285	15.17±3.15	94.1

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。(表中的数字 890 怀疑应该是 8.90)

20 实施例 9: 不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人肝癌 Bel-7402 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人肝癌 Bel-7402 细胞, 待肿瘤生长至 100-300mm³

后，将裸小鼠随机分为 10 个组，每组 6 只。给药方案：在 d0-4, d7-11, d14-18 天按盐酸厄洛替尼，盐酸厄洛替尼：化合物 A 马来酸盐分别为 1: 1, 1: 2.5, 1: 5, 1: 7.5, 1: 10, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 马来酸盐，给药剂量为 40mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积（V）计算公式为： $V=1/2 \times a \times b^2$ （其中 a、b 分别表示长、宽），结果见表 6：

表 6：口服（p.o）不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人肝癌 Bel-7402 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV（X±SD, mm ³ ）		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	227±43	2390±895	10.59±3.32	
盐酸厄洛替尼	277±51	1886±151	6.81±2.95	64.3*
1: 1	233±31	1401±413	6.19±2.18	58.5*
1: 2.5	251±33	643±306	2.68±1.55	25.3*
1: 5	243±35	335±161	1.41±0.66	13.3*
1: 7.5	256±31	661±82	2.61±0.43	24.6*
1: 10	257±18	1302±343	5.11±1.43	48.3*
1: 15	230±26	1291±287	5.61±0.93	52.6*
1: 20	229±32	1577±307	6.89±1.48	65.1
化合物 A 马来酸盐	258±41	2272±294	8.81±1.47	83.2

d0：第一次给药时间；dn：第一次给药后 21 天；TV：肿瘤体积；RTV：相对肿瘤体积；*P < 0.01VS 对照。

实施例 10：不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人肾癌 Caki-1 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人肾癌 Caki-1 细胞，待肿瘤生长至 100-300mm³ 后，将裸小鼠随机分为 10 个组，每组 6 只。给药方案：在 d0-4, d7-11, d14-18 天按盐酸厄洛替尼，盐酸厄洛替尼：化合物 A 马来酸盐分别为 1: 1, 1: 2.5, 1: 5, 1: 7.5, 1: 10, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 马来酸盐，给药剂量为 20mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积（V）计算公式为： $V=1/2 \times a \times b^2$ （其中 a、b 分别表示长、宽），结果见表 7：

表 7：口服（p.o）不同比例厄洛替尼和化合物 A 药物组合物对人肾癌 Caki-1 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	258±36	890±242	3.45±1.20	
盐酸厄洛替尼	277±21	721±154	2.61±0.85	75.4
1: 1	253±25	509±240	2.01±0.93	63.2*
1: 2.5	242±33	441±205	1.82±0.73	52.6*
1: 5	243±30	374±127	1.60±0.74	46.4*
1: 7.5	271±31	482±213	1.78±0.92	51.7*
1: 10	239±36	499±185	2.10±1.03	60.9*
1: 15	248±33	681±167	2.74±1.15	79.3
1: 20	277±29	812±178	2.93±0.63	85.1
化合物 A 马来酸盐	256±37	816±197	3.19±1.26	92.4

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

实施例 11、化合物 A 马来酸盐与吉非替尼复方片剂

处方 每片含:

化合物 A 马来酸盐	750mg (以化合物 A 计)
吉非替尼	250mg
微晶纤维素	120mg
2%淀粉浆	适量
硬脂酸镁	5 mg

- 5 制备方法: 将化合物 A 马来酸盐, 吉非替尼, 微晶纤维素混匀, 用 2%淀粉浆湿法粒化。干燥, 加入硬脂酸镁, 混匀压片。

实施例 12、化合物 A 甲磺酸盐与吉非替尼复方片剂

处方 每片含:

化合物 A 甲磺酸盐	400mg (以化合物 A 计)
吉非替尼	125mg
微晶纤维素	120mg
2%淀粉浆	适量
硬脂酸镁	5 mg

制备方法: 将化合物 A 甲磺酸盐, 吉非替尼, 微晶纤维素混匀,

用 2%淀粉浆湿法粒化。干燥，加入硬脂酸镁，混匀压片。

类似的，通过调节复方中化合物 A 或其盐，厄洛替尼或其盐的用量，来制备含有不同比例的两种活性成分的复方，例如厄洛替尼或其盐与化合物 A 或其盐的比例为 1: 1~1: 20，例如 1:1、1:2.5、1:5、1:7.5、

5 1:10、1:15、1:20 等等。

或者，通过调节复方中化合物 A 或其盐，吉非替尼或其盐的用量，来制备含有不同比例的两种活性成分的复方，例如吉非替尼或其盐与化合物 A 或其盐的比例为 1: 1~1: 20，例如 1:1、1:3、1:6、1:9、1:12、1:15、1:20 等等。

10

实施例 13：不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人非小细胞肺癌 A549 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人非小细胞肺癌 A549 细胞，待肿瘤生长至
15 100-300mm³后，将裸小鼠随机分为 10 个组，每组 6 只。给药方案：在 d0-4, d7-11, d14-18 天按吉非替尼，吉非替尼：化合物 A 甲磺酸盐分别为 1: 1, 1: 3, 1: 6, 1: 9, 1: 12, 1: 15, 1: 20，化合物 A 甲磺酸盐，给药剂量为 40mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积 (V) 计算公式为：V=1/2×a×b²（其中
20 a、b 分别表示长、宽），结果见表 8：

表 8：口服 (p.o) 不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人非小细胞肺癌 A549 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	183±14	482±123	2.66±0.78	
吉非替尼	169±33	155±49	0.92±0.53	34.6*
1: 1	177±13	137±26	0.77±0.11	28.9*
1: 3	176±23	118±17	0.67±0.13	25.1*
1: 6	180±12	152±12	0.84±0.18	31.7*
1: 9	180±13	189±56	1.07±0.37	40.2*
1: 12	165±52	199±63	1.25±0.42	47.0*
1: 15	196±50	327±93	1.76±0.62	66.2
1: 20	166±48	320±74	1.93±0.38	72.5
化合物 A 甲磺酸盐	182±47	443±81	2.43±0.71	91.5

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

5 实施例 14: 不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人结肠癌 HT-29 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人结肠癌 HT-29 细胞, 待肿瘤生长至 100-300mm³ 后, 将裸小鼠随机分为 10 个组, 每组 6 只。给药方案: 在 d0-4, d7-11, d14-18 天按吉非替尼, 吉非替尼: 化合物 A 甲磺酸盐分别为 1: 1, 1: 3, 1: 6, 1: 9, 1: 12, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 甲磺酸盐, 给药剂
10 量为 40mg/kg/天, 口服给药。每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。肿瘤体积 (V) 计算公式为: $V=1/2 \times a \times b^2$ (其中 a、b 分别表示长、宽), 结果见表 9:

15 表 9: 口服 (p.o) 不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人结肠癌 HT-29 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	291±66	729±298	2.54±1.01	
吉非替尼	274±45	296±95	1.08±0.71	42.7*
1: 1	242±57	196±85	0.81±0.54	31.9*
1: 3	264±46	213±54	0.80±0.42	31.5*
1: 6	214±31	177±28	0.83±0.10	32.7*
1: 9	199±56	187±31	0.94±0.21	37.0*
1: 12	228±32	351±113	1.54±0.23	60.5*
1: 15	197±30	313±72	1.59±0.31	62.6*
1: 20	214±26	453±166	2.12±0.54	83.4
化合物 A 甲磺酸盐	181±72	425±144	2.35±0.83	92.5

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

20 实施例 15: 不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人肺癌 NCI-H460 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人肺癌 NCI-H460 细胞, 待肿瘤生长至 100-300mm³ 后, 将裸小鼠随机分为 10 个组, 每组 6 只。给药方案: 在 d0-4, d7-11, d14-18 天按吉非替尼, 吉非替尼: 化合物 A 甲磺酸盐分别为 1: 1, 1: 3, 1: 6, 1: 9, 1: 12, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 甲磺酸盐, 给药剂
25

量为 20mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积（V）计算公式为： $V=1/2\times a\times b^2$ （其中 a、b 分别表示长、宽），结果见表 10：

5 表 10：口服（p.o）不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人肺癌 NCI-H460 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV（X±SD，mm ³ ）		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	269±28	1380±51	5.13±2.06	
吉非替尼	256±52	658±101	2.57±1.38	50.1*
1：1	254±36	481±123	1.93±0.54	37.6*
1：3	247±24	417±214	1.65±0.74	32.2*
1：6	241±58	559±211	2.32±0.82	45.3*
1：9	218±17	512±137	2.35±0.71	45.8*
1：12	221±72	608±172	2.75±1.08	53.7*
1：15	267±28	867±205	3.25±0.98	63.4*
1：20	246±62	1117±238	4.54±2.80	88.6
化合物 A 甲磺酸盐	218±84	1066±197	4.89±1.44	95.3

d0：第一次给药时间；dn：第一次给药后 21 天；TV：肿瘤体积；RTV：相对肿瘤体积；*P < 0.01VS 对照。

10 实施例 16：不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人表皮样癌 A431 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人表皮样癌 A431 细胞，待肿瘤生长至 100-300mm³ 后，将裸小鼠随机分为 10 个组，每组 6 只。给药方案：在 d0-4，d7-11，
15 d14-18 天按吉非替尼，吉非替尼：化合物 A 盐酸盐分别为 1：1，1：3，1：6，1：9，1：12，1：15，1：20，化合物 A 盐酸盐，给药剂量为 40mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积（V）计算公式为： $V=1/2\times a\times b^2$ （其中 a、b 分别表示长、宽），结果见表 11：

20 表 11：口服（p.o）不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人表皮样癌 A431 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV（X±SD，mm ³ ）		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	252±43	1027±279	3.92±1.55	
吉非替尼	221±56	305±80	1.38±0.72	35.2*

1: 1	261±26	277±97	1.08±0.38	27.6*
1: 3	270±45	265±106	1.02±0.49	26.0*
1: 6	251±34	347±57	1.37±0.67	35.2*
1: 9	248±43	402±228	1.70±1.07	43.4*
1: 12	233±42	424±176	1.82±0.84	46.4*
1: 15	254±24	644±257	2.53±1.08	64.2*
1: 20	256±36	806±246	3.15±1.67	80.3
化合物 A 盐酸盐	240±55	875±211	3.65±0.87	93.4

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

5 实施例 17: 不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人恶性黑色素 A375 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人恶性黑色素 A375 细胞, 待肿瘤生长至 100-300mm³ 后, 将裸小鼠随机分为 10 个组, 每组 6 只。给药方案: 在 d0-4, d7-11, d14-18 天按吉非替尼, 吉非替尼: 化合物 A 盐酸盐分别为 1: 1, 1: 3, 1: 6, 1: 9, 1: 12, 1: 15, 1: 20, 化合物 A 盐酸盐, 给药剂量为 20mg/kg/天, 口服给药。每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。肿瘤体积 (V) 计算公式为: $V=1/2 \times a \times b^2$ (其中 a、b 分别表示长、宽), 结果见表 12:

15 表 12: 口服 (p.o) 不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人恶性黑色素 A375 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	255±40	830±266	3.37±1.33	
吉非替尼	219±33	564±210	2.57±1.27	76.4
1: 1	248±43	574±241	2.39±1.11	70.9
1: 3	228±24	345±122	1.53±0.55	45.4*
1: 6	252±52	400±196	1.61±0.82	47.8*
1: 9	216±30	456±183	2.11±0.94	62.7*
1: 12	237±43	594±165	2.54±0.72	75.4
1: 15	239±35	613±187	2.88±0.90	85.5
1: 20	229±41	688±191	3.01±1.03	89.2
化合物 A 盐酸盐	261±53	838±205	3.21±1.34	95.3

d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

实施例 18：不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人肝癌 Bel-7402 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人肝癌 Bel-7402 细胞，待肿瘤生长至 100-300mm³后，将裸小鼠随机分为 10 个组，每组 6 只。给药方案：在 d0-4, d7-11, d14-18 天按吉非替尼，吉非替尼：化合物 A 马来酸盐分别为 1：1，1：3，1：6，1：9，1：12，1：15，1：20，化合物 A 马来酸盐，给药剂量为 30mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积（V）计算公式为：V=1/2×a×b²（其中 a、b 分别表示长、宽），结果见表 13：

表 13：口服（p.o）不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人肝癌 Bel-7402 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV（X±SD，mm ³ ）		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	240±45	878±203	3.66±0.76	
吉非替尼	214±55	434±198	2.03±0.85	55.2*
1：1	257±30	423±188	1.64±0.59	44.9*
1：3	260±21	341±71	1.31±0.33	35.9*
1：6	253±40	448±171	1.77±0.69	48.3*
1：9	277±20	607±172	2.19±0.68	59.9*
1：12	261±40	705±156	2.70±0.83	73.5
1：15	265±33	780±164	3.04±0.79	83.1
1：20	233±59	732±163	3.14±0.73	85.7
化合物 A 马来酸盐	237±49	813±227	3.43±0.99	93.7

d0：第一次给药时间；dn：第一次给药后 21 天；TV：肿瘤体积；RTV：相对肿瘤体积；*P < 0.01VS 对照。

实施例 19：不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人肾癌 Caki-1 裸小鼠移植瘤的疗效比较

裸小鼠皮下接种人肾癌 Caki-1 细胞，待肿瘤生长至 100-300mm³后，将裸小鼠随机分为 10 个组，每组 6 只。给药方案：在 d0-4, d7-11, d14-18 天按吉非替尼，吉非替尼：化合物 A 马来酸盐分别为 1：1，1：3，1：6，1：9，1：12，1：15，1：20，化合物 A 马来酸盐，给药剂量为 40mg/kg/天，口服给药。每周测 2-3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。肿瘤体积（V）计算公式为：V=1/2×a×b²（其中 a、b 分别表示

长、宽), 结果见表 14:

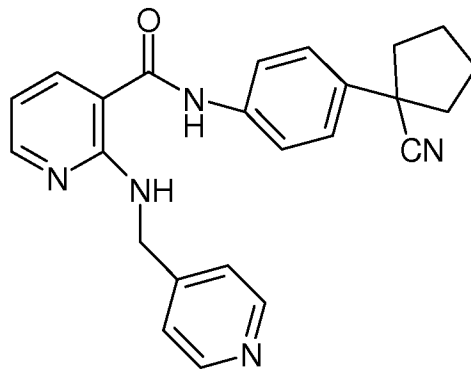
表 14: 口服 (p.o) 不同比例吉非替尼和化合物 A 药物组合物对人肾癌 Caki-1 裸小鼠移植瘤的疗效

组别	TV (X±SD, mm ³)		RTV (X±SD)	T/C(%)
	d0	dn		
对照	211±29	1703±364	8.20±2.82	
吉非替尼	203±46	644±132	3.17±1.93	38.7*
1: 1	217±36	480±55	2.18±0.51	26.6*
1: 3	199±21	303±115	1.52±0.55	18.5*
1: 6	210±23	611±162	2.73±2.01	33.3*
1: 9	203±26	712±230	3.51±1.13	42.6*
1: 12	192±31	860±277	4.48±0.97	54.8*
1: 15	186±13	1027±304	5.52±1.32	67.1
1: 20	224±27	1328±348	7.17±2.13	87.4
化合物 A 马来酸盐	239±46	1867±213	7.81±1.66	95.3

5 d0: 第一次给药时间; dn: 第一次给药后 21 天; TV: 肿瘤体积; RTV: 相对肿瘤体积; *P < 0.01VS 对照。

权利要求书

- 1、一种治疗肿瘤疾病的药物组合物，其特征在于所述药物组合物含有治疗有效量的厄洛替尼或其药学上可接受的盐和化合物 A 或其药学上可接受的盐，或所述药物组合物含有治疗有效量的吉非替尼或其药学上可接受的盐和化合物 A 或其药学上可接受的盐，其中厄洛替尼或其药学上可接受的盐与化合物 A 或其药学上可接受的盐的重量比为 1:1-1:20，吉非替尼或其药学上可接受的盐与化合物 A 或其药学上可接受的盐的重量比为 1:1-1:20，其中化合物 A 为 N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺，结构式如下：



化合物 A。

- 2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于所述化合物 A 或其药学上可接受的盐的人日用量为 100-1000 mg。

- 3、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于所述厄洛替尼或其药学上可接受的盐的人日用量为 37.5-450 mg，所述吉非替尼或其药学上可接受的盐的人日用量为 62.5-750 mg。

- 4、根据权利要求 1-3 任一项所述的药物组合物，其特征在于所述药物组合物的剂型为片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服溶液剂、缓释剂、滴丸剂、冲剂、颗粒剂或缓释微丸。

5、根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物，其特征在于所述药物组合物是以一日一次、一日两次或一日三次给药的药用组合物。

6、根据权利要求 1-5 任一项所述的药物组合物，其特征在于所述
5 药学上可接受的盐选自磷酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐或苹果酸盐。

7、如权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物的制备方法，其中所述方法为湿法粒化法和干法粒化法。

10

8、根据权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物在制备治疗人肿瘤疾病的药物中的用途。

9、根据权利要求 8 所述的用途，其中所述的肿瘤为肺癌、膀胱癌、
15 胰腺癌、前列腺癌、肝癌、乳腺癌、肾癌、胃癌、食道癌、甲状腺癌、卵巢癌、胆囊癌、皮肤癌、表皮样癌或结肠癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/077906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K,A61P, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT,EMBASE,CA,MEDLINE, CNKI Full-Text database, Chinese Medicine Abstract, STN on the web: Pyridinecarboxamide; Quinazolinamine; iressa; Gefitinib; Tarceva; VEGFR; EGFR; 811803-05-1, 1218779-89-5, 1218779-91-9, 1218779-82-8, 1218779-76-0, 1218779-92-0,1218779-75-9,1218775-78-2, 184475-35-2, 183319-69-9,183321-74-6(CRN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1826139A (IMCLONE SYSTEMS INC) 30 Aug. 2006(30.08.2006) See claims, Page 16	1-9
A	CN1502608A (NANJING KAIHENG SCI & TRADE CO LT) 09 Jun. 2004 , See page 15,lines 9-11, example 7	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&”document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 15 Dec 2010(15.12.2010)	Date of mailing of the international search report 20 Jan. 2011 (20.01.2011)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer LIU,Mei Telephone No. (86-10)62411207

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/077906

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1826139A	30.08.2006	CA2439933A	12.09.2002
		NO20033856A	03.11.2003
		HU0303378A	29.12.2003
		EP1379276A	14.01.2004
		EP20020717550A	04.03.2002
		BG108214A	30.09.2004
		EE200300428A	15.10.2004
		BR0207977A	01.02.2005
		JP2005506288T	03.03.2005
		MXPA03007909A	03.06.2005
		CN101474404A	08.07.2009
		CN100457181C	04.02.2004
		CN1281590C	25.10.2006
CN1502608A	09.06.2004		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/077906

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/444 (2006.01)i

A61K31/517 (2006.01)i

A61K31/5377(2006.01)i

A61K9/08 (2006.01)i

A61K9/14 (2006.01)i

A61K9/20 (2006.01)i

A61K9/48 (2006.01)i

A61P35/00 (2006.01)i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2010/077906

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K,A61P, C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, EMBASE, CA, MEDLINE, 中国药物专利数据库, 中国药学文摘, STN on the web: 吡啶甲酰胺; 吉非替尼; 吉非替林; 易瑞沙; 喹唑啉酮胺; 厄洛替尼; 埃洛尼替; 埃罗替尼 Pyridinecarboxamide; Quinazolinamine; iressa; Gefitinib; Tarceva; VEGFR, EGFR, 811803-05-1, 1218779-89-5, 1218779-91-9, 1218779-82-8, 1218779-76-0, 1218779-92-0, 1218779-75-9, 1218775-78-2, 184475-35-2, 183319-69-9, 183321-74-6(CRN)

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1826139A(伊姆克罗尼系统公司) 30.08 月 2006 (30.08.2006) 参见权利要求, 第 16 页	1-9
A	CN1502608A(南京凯衡科贸有限公司) 09.06 月 2004 (09.06.2004) 参见第 15 页第 9-11 行, 实施例 7	1-9

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
15.12 月 2010(15.12.2010)

国际检索报告邮寄日期
20.1 月 2011 (20.01.2011)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

授权官员

刘梅
电话号码: (86-10) **62411207**

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2010/077906

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1826139A	30.08.2006	CA2439933A	12.09.2002
		NO20033856A	03.11.2003
		HU0303378A	29.12.2003
		EP1379276A	14.01.2004
		EP20020717550A	04.03.2002
		BG108214A	30.09.2004
		EE200300428A	15.10.2004
		BR0207977A	01.02.2005
		JP2005506288T	03.03.2005
		MXPA03007909A	03.06.2005
		CN101474404A	08.07.2009
		CN100457181C	04.02.2004
CN1502608A	09.06.2004	CN1281590C	25.10.2006

1、主题的分类

A61K31/444 (2006.01)i
A61K31/517 (2006.01)i
A61K31/5377 (2006.01)i
A61K9/08 (2006.01)i
A61K9/14 (2006.01)i
A61K9/20 (2006.01)i
A61K9/48 (2006.01)i
A61P35/00 (2006.01)i