



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202227088 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 16 日

(21) 申請案號：110132137 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 30 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/5377(2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2020/08/31 美國 63/072,528

(71) 申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
 瑞士
 美國德州系統大學評議委員會 (美國) BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF
 TEXAS SYSTEM (US)
 美國

(72) 發明人：瓦榭瓦 安吉莉娜 VASEVA, ANGELINA (BG)；卡伯尼吉洛 吉歐丹諾
 CAPONIGRO, GIORDANO (US)；庫克 凡瑟莉娜 COOKE, VESSELINA (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：9 共 34 頁

(54) 名稱

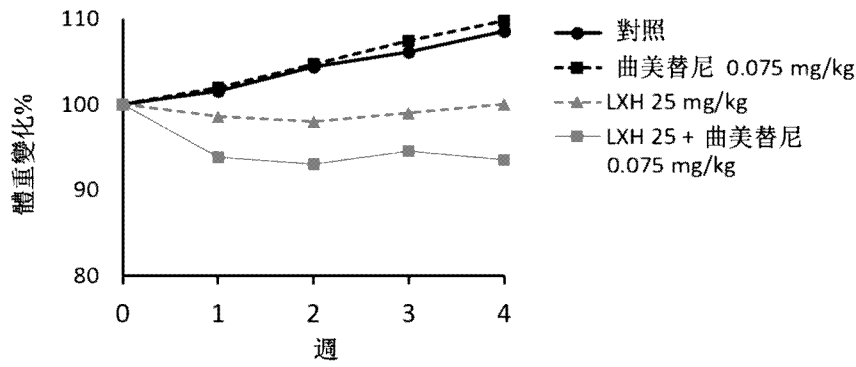
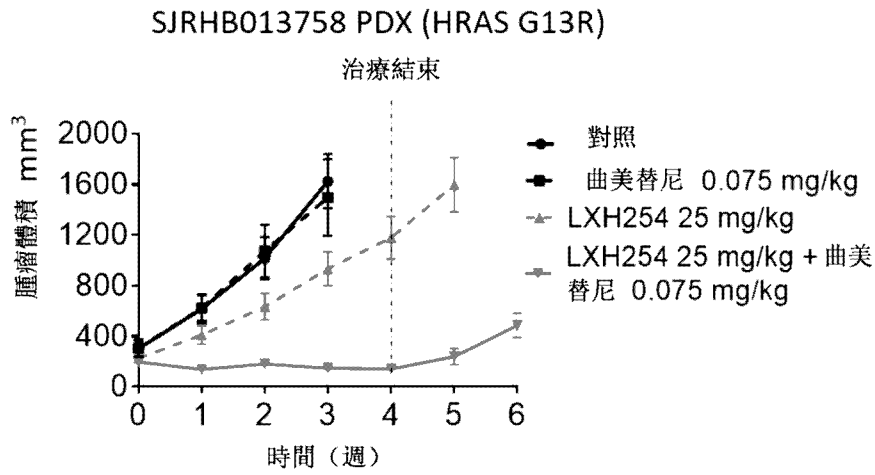
組合療法

(57) 摘要

本發明關於一種藥物組合，其包含 (a) 如本文定義的 Raf 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，和 (b) MEK 抑制劑，特別是曲美替尼，特別地用於在治療增生性疾病中使用。本發明還關於這種組合用於製備用於治療增生性疾病的藥物之用途；關於在有需要的患者中治療增生性疾病之方法，該方法包括向所述患者投與聯合治療有效量的所述組合；關於這種組合用於治療增生性疾病之用途；關於包含這種組合及其商業包裝的藥物組成物。

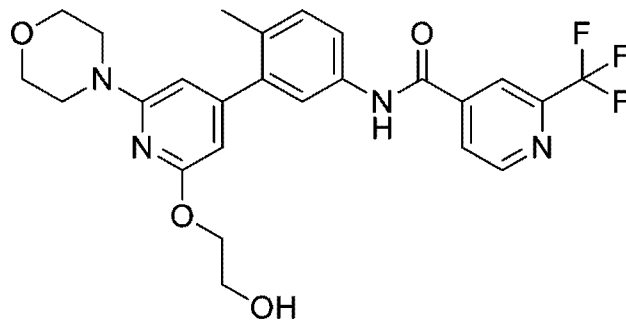
The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising (a) a Raf inhibitor as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (b) a MEK inhibitor, particularly trametinib, particularly for use in the treatment of a proliferative disease. This invention also relates to uses of such combination for preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease; methods of treating a proliferative disease in a patient in need thereof comprising administering to said patient a jointly therapeutically effective amount of said combination; use of such combination for the treatment of proliferative disease; pharmaceutical compositions comprising such combination and commercial packages thereto.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】 組合療法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPY

【中文】

本發明關於一種藥物組合，其包含 (a) 如本文定義的Raf抑制劑或其藥學上可接受的鹽，和 (b) MEK抑制劑，特別是曲美替尼，特別地用於在治療增生性疾病中使用。本發明還關於這種組合用於製備用於治療增生性疾病的藥物之用途；關於在有需要的患者中治療增生性疾病之方法，該方法包括向所述患者投與聯合治療有效量的所述組合；關於這種組合用於治療增生性疾病之用途；關於包含這種組合及其商業包裝的藥物組成物。

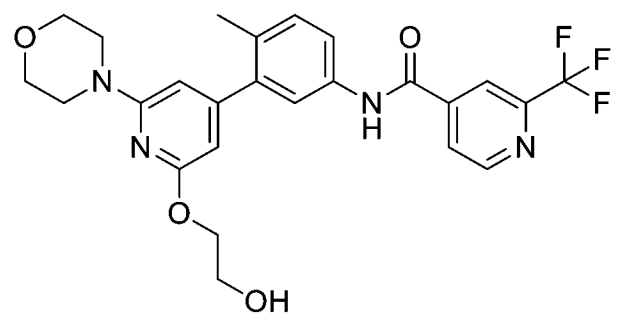
【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising (a) a Raf inhibitor as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (b) a MEK inhibitor, particularly trametinib, particularly for use in the treatment of a proliferative disease. This invention also relates to uses of such combination for preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease; methods of treating a proliferative disease in a patient in need thereof comprising administering to said patient a jointly therapeutically effective amount of said combination; use of such combination for the treatment of proliferative disease; pharmaceutical compositions comprising such combination and commercial packages thereto.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 組合療法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPY

【技術領域】

【0001】 本發明提供了藥物組合，其包含以下或由以下組成：(a) Raf抑制劑，例如，如本文定義的具有式 (I) 之化合物（在下文中也稱為化合物A或LXH254）或其藥學上可接受的鹽，和 (b) MEK抑制劑，例如曲美替尼 (trametinib) 或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物（例如二甲基亞砒溶劑化物），該藥物組合用於在治療肉瘤，尤其是RAS-突變型肉瘤中使用。本發明還提供了這種藥物組合用於在治療橫紋肌肉瘤，最尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤 (ERMS) 中使用。下面更加詳細地描述了該等和相關的發明實施方式。

【先前技術】

【0002】 RAS/RAF/MEK/ERK 或 MAPK 途徑係驅動細胞增殖、分化和存活的關鍵傳訊級聯。此途徑的失調係許多腫瘤形成實例之基礎。MAPK 途徑的異常傳訊或不當活化已顯示於多種腫瘤類型(包括黑色素瘤、肺癌和胰臟癌)中，並且可以通過幾種不同的機制發生，包括活化 RAS 和 BRAF 中的突變。RAS 係 GTP 酶的超家族，並且包括 KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物)，它係受調節的傳訊蛋白，可以由各種單點突變發動 (活化)，這被稱為功能獲得型突變。MAPK 途徑頻繁在人類癌症中發生突變，其中 KRAS 突變係最常見的 (大約 30%)。已在 9%-30% 的所有癌症中檢測到 RAS 突變，特別是功

能獲得型突變，其中 *KRAS* 突變的患病率最高（86%），其次是 *NRAS*（11%），並且很少發生的是 *HRAS*（3%）（Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC 等人 (2014), *Nat Rev Drug Discov.* [自然評論藥物發現] 11 月; 13 (11): 828-51）。靶向下游 RAS 效應物傳訊，特別是 RAF-MEK-ERK 促分裂原活化蛋白激酶級聯，作為 RAS 驅動的癌症的治療靶標正在被廣泛研究。然而，由於多種抗性機制的出現，臨床成功一直受到限制。此外，儘管最近取得了重大進展，但越來越明顯的是，抗性機制和成功治療策略的設計具有高度背景依賴性（例如，癌症組織來源、RAS 亞型、突變位置），並且需要對每個特定 RAS 驅動的癌症類型進行仔細評估。

【0003】橫紋肌肉瘤（RMS）係由未能完全分化的橫紋骨骼肌細胞發展而來的侵襲性和高度惡性的癌症，係兒童最常見的軟組織肉瘤。其兩種主要亞型（肺泡橫紋肌肉瘤（ARMS）和胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））在組織學特徵、基因突變和發病年齡上存在差異（Egas-Bejar D, Huh WW., *Adolescent health, medicine and therapeutics* [青少年健康、醫學和治療] 2014; 5: 115-25）。雖然局部橫紋肌肉瘤的 5 年生存率超過 70%，但出現轉移性疾病的患者只有 30%（Hettner S 等人, *Rhabdomyosarcoma: current challenges and their implications for developing therapies* [橫紋肌肉瘤：當前的挑戰及其對開發治療的影響] *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* [冷泉港醫學觀點] 2014; 4 (11): a025650）。目前的標準治療係細胞毒性療法，如化療和放射。即使治療係治癒性的，但受影響的兒童面臨著嚴重的終身治療相關的併發症和第二惡性腫瘤的發展（Punyko JA 等人, *Pediatric blood & cancer.* [兒科血液和癌症] 2005; 44 (7): 643-53）。未來的希望在於鑒定新的低毒性療法（如免疫療法）或用對癌症驅動的細胞和分子過程具有特異性的藥物進行干預。

【0004】 肉瘤係結締組織的罕見腫瘤，其特徵在於明顯的異質性並且包括 70 多種組織學亞型，其中包括軟組織肉瘤，如未分化的多形性肉瘤（UPS）和橫紋肌肉瘤。肉瘤占全世界兒科癌症（<15 歲）的 6%-15%，青少年和年輕成人癌症（15-29 歲）的 11%，以及成人癌症的 1%-2%。在 0-15 歲的兒童中，最大一類軟組織肉瘤由橫紋肌肉瘤組成。這主要發生於 7 歲以下的兒童，另一個發病率高峰為青春期（16-19 歲）。肉瘤的預後隨年齡而異，兒童的預後總體上優於年輕成人；造成這種差異的原因尚不完全清楚，它們係多因素的。橫紋肌肉瘤示出了高分級的惡性程度和顯著的轉移傾向，使得所有橫紋肌肉瘤患者在診斷時都被認為患有微轉移性疾病，因此需要進行全身治療。橫紋肌肉瘤通常特徵在於對化療有良好的反應，大約有 80%-90% 的反應，並且一般對放療也有良好的反應。迄今為止，對患有局部橫紋肌肉瘤的兒科患者的主要治療係強化的基於烷基化的多藥化療方案，療程為 6-9 個月。在以下討論了這種方案和其他治療選擇：Winette T A van der Graaf 等人, *The Lancet Oncology* [柳葉刀腫瘤學], 2017 18 (3), e166-e175，將其藉由引用以其全文特此併入。這篇文獻還指出，少數發表的關於成人患者的系列描述了較差的結果，其中總生存率範圍在 20%-50% 之間。一些研究結果表明，如果成年患者用適當投與的兒科方案進行治療，情況會更好。

【0005】 對於小兒橫紋肌肉瘤，Daniel S. Rhee 等人, *J. of Pediatric Surgery* [小兒外科雜誌] 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.06.015>（藉由引用以其全文特此併入）中也提供了對目前的文獻和最新的兒童腫瘤學組的研究以及幾個國際合作組織的全面回顧，內容涉及手術和藥物治療。

【0006】 橫紋肌肉瘤患者的預後已經證實了其取決於年齡、腫瘤部位、腫瘤可切除性、腫瘤大小、區域淋巴結受累、有無轉移、轉移部位和程度以及腫瘤

細胞的生物學和組織病理學特徵。復發後的存活率很低，需要新的主要和挽救性治療策略。

【0007】 因此，RMS（特別是ERMS）的治療仍然存在高度未滿足的醫療需求。仍然需要提供有效的治療，該治療具有良好的耐受性、推遲抗性的產生、同時還提供有限的治療毒性如皮疹和其他副作用。

【發明內容】

【0008】 發現組合使用化合物A和曲美替尼的治療在肉瘤（尤其是橫紋肌肉瘤，包括胚胎性橫紋肌肉瘤）的治療中產生了意想不到地積極以及甚至協同效應。在橫紋肌肉瘤的模型中向化合物A添加曲美替尼還幫助克服了腫瘤對治療的抗性。還發現投與化合物A和曲美替尼的組合在小鼠模型中具有良好的耐受性。

【0009】 因此本發明提供了藥物組合，其包含（或尤其是由以下組成）：
(a) Raf抑制劑，例如如本文定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽；和曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；存在或不存在一或多種藥學上可接受的載體材料；所述組合尤其用於在（治療性）治療肉瘤（尤其是橫紋肌肉瘤，更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））之方法中使用。

【0010】 本發明還提供了以下實施方式：

- 藥物組合用於製備用於治療肉瘤（尤其是橫紋肌肉瘤，更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））的藥物之用途，該藥物組合包含（或尤其是由以下組成）
(a) Raf抑制劑，選自如本文定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽；和曲美替尼或藥學上可接受的鹽或溶劑化物（存在或不存在一或多種藥學上可接受的載體材料）；

- 治療肉瘤（特別是橫紋肌肉瘤，更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））之方法，尤其是在有需要的患者，特別是兒科患者中，該方法包括向所述患者投與聯合治療有效量的所述組合；

- 所述組合用於治療肉瘤（特別是橫紋肌肉瘤，更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））之用途；

- 藥物組成物，其包含所述組合和/或其商業包裝，尤其是用於在治療肉瘤（尤其是橫紋肌肉瘤，更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））中使用；

- Raf抑制劑，如具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其用於在與MEK抑制劑，如曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物的組合療法中使用；含有或不含有一或多種藥學上可接受的載體材料；在治療肉瘤（尤其是橫紋肌肉瘤，更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））中使用；

- MEK抑制劑，如曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其用於在與Raf抑制劑，如具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的組合療法中使用；含有或不含有一或多種藥學上可接受的載體材料；在治療肉瘤（尤其是橫紋肌肉瘤，更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））中使用。

【0011】 本發明還提供了如本文定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽與曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物（較佳地作為僅有的其他活性成分）用於在肉瘤（尤其是橫紋肌肉瘤，更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS））的組合療法中使用。

【實施方式】

【0012】 在下面和整個申請中定義所選擇的術語。使用標準命名法描述本發明之化合物。除非另外限定，否則本文使用的所有技術術語和科學術語均具有

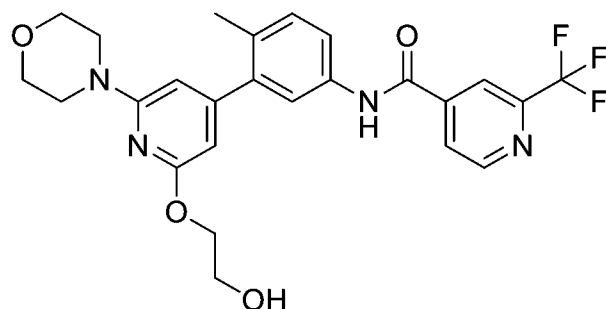
與本發明所屬領域的技術者通常理解的相同的含義。除非另有說明，否則以下通用定義應當適用於本說明書，並且可以作為本文使用的更通用術語或特徵的較佳變體——本發明實施方式中使用的一個、兩個或更多個更通用術語可以用以下更具體的定義來代替，這導致了更具體的發明實施方式，也因此構成本發明之一部分。

【0013】術語「肉瘤」尤其係指惡性腫瘤，其為一種由間質（結締組織）來源的轉化的細胞引起的癌症類型。結締組織係廣義的術語，包括骨、軟骨、脂肪、血管或造血組織，並且肉瘤可以在任一該等組織類型中發生。因此，基於腫瘤起源的特定組織和細胞類型來分類，肉瘤有許多亞型。肉瘤為原發性結締組織腫瘤，意指其發生於結締組織。

【0014】適用於根據本發明治療的更較佳肉瘤為肌肉瘤，可為平滑肌肉瘤（平滑肌的肉瘤）或尤其是橫紋肌肉瘤（其為橫紋肌或其個體發育的先質組織或細胞的肉瘤）。

【0015】適用於根據本發明治療的較佳肉瘤為橫紋肌肉瘤，這一術語包括胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS）；或進一步包括肺泡橫紋肌肉瘤（ARMS）、退行性變化的或多形性橫紋肌肉瘤、或梭狀細胞/硬化性橫紋肌肉瘤。本發明之組合對治療ERMS特別有用。

【0016】可用於本發明組合的Raf抑制劑為具有式 (I) 的化合物



(I),

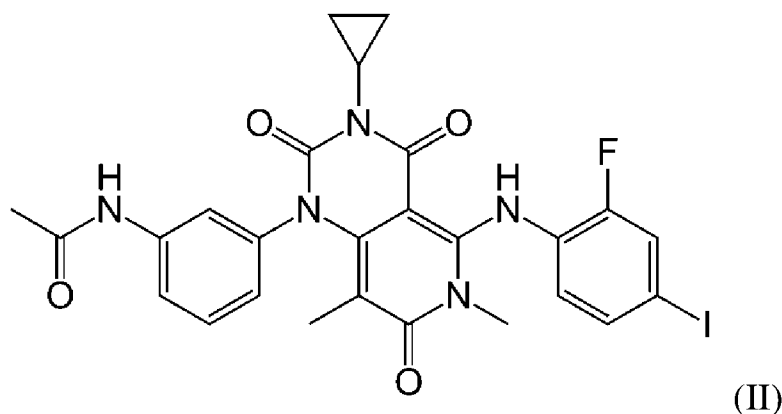
【0017】或其藥學上可接受的鹽。

【0018】具有式 (I) 之化合物還被稱作N-(3-(2-(2-羥基乙氧基)-6-口末啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)異菸醯胺，並且在本文還稱為化合物A。具有式 (I) 的化合物還被稱作「納波拉非尼布 (naporafenib)」。應理解的是除非本文另有說明或者另外與上下文明顯矛盾，否則本文中對術語「化合物A」或「具有式 (I) 的化合物」的任何提及包括其游離形式或其藥學上可接受的鹽。

【0019】具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽描述於 WO 2014/151616 (藉由引用以其全文特此併入) 中，並且其製備方法已描述於例如其中的實例1156中。在基於細胞的測定中，證明了具有式 (I) 之化合物在細胞系中的抗增生活性，該等細胞系含有活化MAPK傳訊的多種突變。在體內，用化合物A的治療在幾個KRAS突變型模型中產生了腫瘤消退。總體而言，以良好耐受的劑量觀察到的化合物A的體外和體內MAPK-途徑抑制和抗增生活性表明，化合物A在腫瘤 (該腫瘤在MAPK途徑中具有活化病變) 患者中可以具有抗腫瘤活性。此外，化合物A為B-Raf和C-Raf兩者的2型ATP競爭性抑制劑，其使激酶袋保持無活性組態，從而阻斷突變型RAS驅動傳訊和細胞增殖。化合物A在許多MAPK驅動的人癌細胞系和異種移植腫瘤中表現出功效，該異種移植腫瘤代表在KRAS、NRAS和BRAF癌基因方面具有人病變的模型腫瘤。

【0020】術語「MEK抑制劑」在本文中被定義為係指靶向、降低或抑制MAP/ERK激酶1和2 (MEK1/2) 的至少一種活性的化合物。MEK代表「促分裂原活化蛋白激酶」。

【0021】用於在本發明組合中使用的合適MEK抑制劑包括但不限於 (或較佳的是) 以下具有式 (II) 之曲美替尼：



【0022】 或其藥學上可接受的鹽，和/或其特徵在於其名稱：(N-(3-{3-環丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基}苯基)乙醯胺)，也稱為JPT-74057或GSK1120212，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。化合物曲美替尼揭露於PCT公開案號WO 2005/121142（將其藉由引用以其全文特此併入）的實例4-1中。作為單一療法，曲美替尼已被批准用於治療具有B-Raf V600E或V600K突變的不可切除性或轉移性惡性黑色素瘤，並且該化合物可從諾華公司（Novartis AG）以商品名Mekinist®商購獲得。

【0023】 在本發明揭露中無論何處提及「曲美替尼」時，該術語係指(N-(3-{3-環丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基}苯基)乙醯胺)的游離形式或其藥學上可接受的鹽和/或溶劑化物。

【0024】 較佳地，MEK抑制劑係曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。在一些實施方式中，曲美替尼呈鈉鹽的形式。適合地，曲美替尼呈溶劑化物的形式，該溶劑化物選自：水合物、乙酸、乙醇、硝基甲烷、氯苯、1-戊醇、異丙醇、乙二醇和3-甲基-1-丁醇。在一些較佳的實施方式中，曲美替尼呈二甲基亞砷溶劑化物的形式。可以由熟悉該項技術者根據WO 2005/121142的描述製備該等溶劑化物和鹽形式。

【0025】應理解的是除非本文另有說明或者另外與上下文明顯矛盾，否則本文中對術語「曲美替尼」或「具有式 (I) 之化合物」的任何提及包括其游離形式或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物（特別是二甲基亞砒溶劑化物）。

【0026】如本文使用的，術語「本發明之組合」係指包含（或尤其是由以下組成）(a) Raf抑制劑，其為如本文定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 (b) MEK抑制劑，較佳的是曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物的組合投與。Raf抑制劑，其為具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，和 (b) MEK抑制劑（較佳的是曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）可以藉由包括這兩種化合物的單一藥物組成物的同時投與來以根據本發明之組合採用。可替代地，能以分開的藥物組成物單獨投與該組合，每種藥物組成物以順序方式包括Raf抑制劑和MEK抑制劑，其中例如，首先投與Raf抑制劑或MEK抑制劑，並且接下來投與另一種。這種順序投與可以在時間上接近（例如，同時地）或在時間上遠離。

【0027】除非本文另外指示或與上下文明顯矛盾，否則在描述本發明之上下文中，如本文使用的術語「一個/種 (a/an)」和「該 (the)」以及類似提及應解釋為包括單數和複數二者。當將複數形式用於化合物、鹽等時，這也意指單一化合物、鹽等。

【0028】除非上下文另有明確說明，否則術語「或」在本文中用於意指術語「和/或」並且可與術語「和/或」互換使用，例如提及的化合物或其藥學上可接受的鹽涉及游離化合物、藥學上可接受的鹽、或游離化合物和其一種或更多種鹽的混合物。

【0029】「約」和「大約」通常意指在給定測量的性質或精度的情況下測量的量的可接受的誤差度。示例性誤差度在給定值或值範圍的20%內，典型地在10%內，並且更典型地，在5%內。當將本文中的劑量描述為「約」指定量時，實

際劑量可以從該量變化高達10%：這種「約」的使用承認，給定劑型中的精確量可能由於各種原因而與預期量略有不同，但不會實質上影響所投與化合物的體內作用。

【0030】 應當理解的是當給出一個前面沒有術語「約」的數值時，將會出現與所給數值相關的某種程度的變化，這在本領域中係普遍接受的。

【0031】 按照本領域的慣例，劑量係指游離形式的治療劑的量。例如，當提及曲美替尼的劑量為約0.5 mg，並且曲美替尼以其二甲基亞砒溶劑化物使用時，所用治療劑的量相當於約0.5 mg游離形式的曲美替尼。

【0032】 除非另有說明，否則術語「包含」和「包括」或「含有 (with)」在本文以其開放式和非限制性的意義使用，而「由.....組成」將化合物或組分限制為具體提及的那些。由如本文定義的具有式 (I) 之化合物（在下文還稱作化合物A）或其藥學上可接受的鹽和 (b) 曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物組成的藥物組合係指組合療法，其中這兩個組分為僅有的藥物活性成分；含有或不含有一或多種藥學上可接受的載體材料，投與其用於治療肉瘤，或橫紋肌肉瘤（特別是ERMS）。

【0033】 「組合」或「藥物組合」（如果沒有另外指出，則該等術語為同義詞）或「與.....組合」或「組合療法」並不旨在暗示必須物理混合或同時投與療法或治療劑和/或配製該等治療劑用於一起遞送，儘管該等遞送方法在本文所述之範圍內。可以與一或多種其他另外的療法或治療劑（或尤其是在不用此類另外的療法或治療劑（活性成分）的情況下）同時投與、或在其之前或在其之後投與該等組合中的治療劑（尤其是化合物A和/或曲美替尼）。可以按任何順序投與治療劑。通常，每種藥劑將以針對該藥劑確定的劑量和/或時間表投與。應進一步理解，在此組合中使用的另外的治療劑可以在單一組成物中一起投與或在不同組成物中分開投與，尤其是其中該等時間間隔允許組合配偶體顯示出合作性，

例如協同作用，尤其是基於Bliss數據。通常，預期組合中使用的另外的治療劑以不超過它們單獨使用時的水平使用。在一些實施方式中，組合中使用的水平將低於單劑療法中使用的水平。

【0034】如本文使用的，術語「協同效應」係指化合物A和曲美替尼的作用以產生如下效果，例如，減緩癌症或其症狀的症狀進展，這比自身投與的每種藥物的作用的簡單加和要大。

【0035】術語「組合療法」較佳地係指投與兩種或更多治療劑以治療本發明中描述的治療性病症或障礙。這種投與涵蓋以基本上同時的方式共同投與該等治療劑，如以具有固定比率的活性成分的單個配製物投與或以每種活性成分的分開的配製物（例如，膠囊和/或靜脈內配製物）投與。此外，這種投與也涵蓋在大約相同的時間或在不同的時間以順序或單獨的方式使用每種類型的治療劑。無論活性成分係作為單一配製物投與還是以分開的配製物投與，將藥物作為同一療程的一部分投與同一患者。在任何情況下，治療方案將在治療本文所述之病症或障礙方面提供有益作用。

【0036】在本發明之含義內，同時的治療性使用特別係指藉由相同途徑並同時或基本上同時投與至少兩種活性成分。

【0037】在本發明之含義內，單獨使用特別係指藉由不同途徑同時或基本上同時投與至少兩種活性成分。

【0038】順序的治療性使用特別係指在不同的時間投與至少兩種活性成分，投與途徑相同或不同。更特別地，投與方法意指根據該方法，在一或多種其他活性成分開始投與之前進行一種活性成分的全部投與。

【0039】如本文使用的，術語「固定組合」、「固定劑量」和「單一配製物」較佳地係指配製的一種劑型，以向患者遞送一定量的兩種治療劑，該量對於癌症的治療具有聯合治療有效性。單一媒介物被設計為遞送一定量的每種藥劑

連同任何藥學上可接受的載體（賦形劑）。在一些實施方式中，媒介物係片劑、膠囊劑、丸劑或貼劑。在其他實施方式中，媒介物係溶液或懸浮液。

【0040】 術語組合還或可替代地包括「非固定組合」或「套裝套組（kit of part）」意指本發明組合的治療劑作為分開的實體同時地、並行地或順序地投與至患者（沒有特定的時間限制），尤其是使得其具有聯合活性，其中這種投與在有需要的患者體內提供了治療有效水平的兩種化合物。後者還進一步適用於混合物療法，例如三種或更多種活性成分的投與。

【0041】 如本文使用的，術語「藥學上可接受的」係指在合理地醫學判斷範圍內，適合用於與患者（例如，成年患者或人類患者）的組織相接觸而不產生過度毒性、刺激性、過敏反應、或其他問題或併發症，並且與合理的益處/風險比相稱的那些化合物、材料、組成物和/或劑型。

【0042】 如本文使用的，術語「藥學上可接受的賦形劑」或「藥學上可接受的載體」包括如熟悉該項技術者應已知的任何和所有溶劑、分散介質、塗層、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑（例如，抗細菌劑、抗真菌劑）、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料、類似材料及其組合。除了任何常規載體與活性成分均不相容的情況外，考慮了其在治療或藥物組成物中之用途。

【0043】 術語「藥物組成物」在本文中被定義為係指包含向患者（例如，哺乳動物或人）投與的至少一種治療劑的混合物或溶液，以治療影響該患者的特定疾病或病症。本發明之藥物組合可以配製成適合的藥物組成物用於腸內或腸胃外投與，例如糖衣片劑、片劑、膠囊或栓劑或安瓿劑。如果未另外指明，那麼該等以本身已知的方式進行製備，例如借助各種常規的混合、粉碎、直接壓片、製粒、包糖衣、溶解、凍乾方法或對熟悉該項技術者來說顯而易見的製造技術。應當理解，包含在每種劑型的單獨劑量中的組合配伍物的單位含量本身不必構

成有效量，因為必需的有有效量可以藉由投與多個劑量單位達到。藥物組成物可以含有從約0.1%至約99.9%，較佳地從約1%至約60%的每一種治療劑，相加達到0.2%至70%的量。熟悉該項技術者可以藉由常規實驗且無需任何不當負擔關於劑型的特定所需特性來選擇前述載體中的一或多種。所使用的每種載體的量可以在本領域的常規範圍內變化。以下參考文獻揭露了用於配製口服劑型的技術和賦形劑：The Handbook of Pharmaceutical Excipients [藥用輔料手冊], 第4版, Rowe 等人編輯, American Pharmaceuticals Association [美國藥師協會] (2003)；以及 Remington: the Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥學的科學與實踐], 第20版, Gennaro編輯, Lippincott Williams & Wilkins [威爾金斯出版公司] (2003)。該等視需要的另外的常規載體可以摻入到口服劑型中，方式為在製粒之前或期間將一或多種常規載體摻入到初始混合物中，或將一或多種常規載體與包含藥劑組合的顆粒或呈口服劑型的藥劑組合的單獨藥劑組合。在後一個實施方式中，組合的混合物可以進一步共混（例如通過V-共混器），然後壓制或模塑成片劑（例如整塊片劑）、用膠囊封裝，或填充到小袋中。

【0044】 如果未另外指明，則當提及「%」時，其係指重量百分比。

【0045】 藥物組成物可以按每單位劑量含有預定量的活性成分的單位劑型呈現。在某些實施方式中，單位劑量包括一或多種媒介物，使得每種媒介物包括有效量的至少一種治療劑連同一或多種藥學上可接受的載體和賦形劑。在一些實施方式中，單位劑量係在相同時間投與患者的一或多種片劑、膠囊、丸劑、注射劑、輸注劑、貼劑等。如熟悉該項技術者已知的，活性成分/劑量的量將取決於所治療的病症；投與途徑；以及患者的年齡、體重和健康狀況。較佳的單位劑量組成物係含有活性成分的每日劑量或亞劑量、或其適當部分的那些。此外，此類藥物組成物可以藉由藥學領域熟知的任何方法製備。

【0046】 本發明之藥物組合和藥物組成物可以包括「治療有效量」或「有效量」的本發明化合物。治療劑組合的術語「藥學有效量」、「治療有效量」或「臨床有效量」係以必要的劑量和在必要的時間段內足以提供超過用該組合治療的障礙的臨床可觀察的體征和症狀的基線的、可觀察的或臨床上顯著改善的量。治療有效量將根據以下因素而變化：如個體的疾病狀態、年齡、性別、和體重。治療有效量也是治療有益效果超過治療劑的任何毒性或有害作用的量。「治療有效劑量」較佳地以所需方式調節可測量的參數，例如腫瘤生長速率或疾病進展。可以在預測人肉瘤中的功效的動物模型系統中評估化合物調節可測量參數的能力，以幫助建立適合的給藥水平和時間表。可替代地，組成物的此性質可以藉由使用熟悉該項技術者已知的體外測定檢查化合物調節不希望的參數的能力來評估。

【0047】 較佳地，在治療人類患者的情況下，以下劑量用於根據本發明之化合物A和曲美替尼的組合中。

【0048】 單位劑量的活性成分可以每日一次、或每日兩次、或每日三次、或每日四次投與，總體產生例如如下指示的適當每日劑量，其中實際投與劑量和投與時間由多個標準確定，如患者年齡、體重和性別；待治療的癌症的程度和嚴重性；和主治醫師的判斷。較佳的是口服劑型。

【0049】 在本文中提及劑量（dose/dosage）時，提及的量係指治療劑（活性成分，本文中呈游離形式）的量。例如，當投與2 mg劑量的曲美替尼並且將曲美替尼以含有曲美替尼二甲基亞砷的片劑投與時，該片劑將含有相當於2 mg曲美替尼的曲美替尼二甲基亞砷。

【0050】 化合物A較佳地口服投與。在較佳的實施方式中，Raf抑制劑，尤其是化合物A或其藥學上可接受的鹽分別以從約200 mg至約1200 mg的總日劑量（TTD）投與。化合物A的總日劑量以一或多個單位劑量每日投與。較佳地，化

合物A的總日劑量係每日兩次投與。因此，化合物A可以按從約100 mg至約600 mg每日兩次投與。

【0051】 在一些實施方式中，化合物A分別以約100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg或400 mg的劑量每日一次（QD）投與（較佳地口服）。

【0052】 在一些實施方式中，化合物A以約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg或約600 mg的劑量每日兩次（BID或bid）投與（較佳地口服）。

【0053】 曲美替尼的總日劑量較佳地是每日一次（QD或qd）投與並且小於約2 mg/天。

【0054】 在較佳的實施方式中，MEK抑制劑，尤其是曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物（例如二甲基亞砒溶劑化物）作為根據本發明之組合的一部分來投與（較佳地口服）（尤其是向有需要的患者），其總日劑量從約0.25 mg/天至約2 mg/天；適合地，該量將選自約0.5 mg/天至約2 mg/天。適合地，該量將為約0.5 mg/天、約1 mg/天、約1.5 mg/天或約2 mg/天。在較佳的實施方式中，將曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以0.5 mg/天、1.5 mg/天或2 mg/天的總日劑量投與。每日劑量可被分配為一至兩個，較佳地一個劑量單位。

【0055】 可以優先地每日兩次投與每日劑量的具有式 (I) 之化合物，而優先地每日一次投與每日劑量的曲美替尼。

【0056】 在一個實施方式中，可以將化合物A以從約400 mg至約800 mg的TDD投與（例如，從約200 mg至約400 mg，每天兩次投與），並且可以將曲美替尼以約1 mg或小於約1 mg的TDD投與，較佳地每天一次投與。

【0057】 在一個實施方式中，可以將化合物A以從約400 mg至約800 mg的TDD投與（例如，從約200 mg至約400 mg，每天兩次投與），並且可以將曲美替尼以約0.5 mg或小於約0.5 mg的TDD投與，較佳地每天一次投與。

【0058】 在一個實施方式中，可以將化合物A以從約400 mg至約800 mg的TDD投與（例如，從約200 mg至約400 mg，每天兩次投與），並且可以將曲美替尼以約1.5 mg或小於約1.5 mg的TDD投與，較佳地每天一次投與。

【0059】 另外，可以藉由監測指示MAP激酶途徑抑制的生物標記來確定有效劑量。特別地，*DUSP6*係已知的用於此途徑的生物標記。

【0060】 另外的益處可為可以使用較低劑量的本發明組合的治療劑，例如，這樣使得劑量不僅可以通常更小，而且還可以不頻繁地投與，或可以按順序使用以減少僅使用組合配偶體之一觀察到的副作用的發生率。這符合待治療患者的期望和要求。

【0061】 如本文使用的，術語「聯合治療活性」或「聯合治療作用」意指可以將治療劑在其較佳的時間間隔內聯合地、單獨地或順序地給予，使得待治療的患者（尤其是人）仍顯示出（較佳地協同性）相互作用（聯合治療作用）。情況是否如此尤其可以藉由以下方式確定：跟蹤化合物的血液水平，證實兩種化合物至少在某些時間間隔期間皆存在於待治療的人的血液中，或藉由後續治療比僅使用一種活性成分的單一治療產生的效果更好的事實。

【0062】 術語「活性成分」或「治療劑」包含如針對根據本發明實施方式的組合所定義的Raf抑制劑和Mek抑制劑。

【0063】 如本文使用的，術語「藥劑」應理解為意指在組織、系統、動物、哺乳動物、人或其他患者中產生所希望作用的物質。還應理解，「藥劑」可為單一化合物、或兩種或更多種化合物的組合或組成物。

【0064】 如本文使用的，術語「肉瘤」係指以異常細胞的不希望和不受控制的生長為特徵的疾病。肉瘤細胞可以局部或通過血流和淋巴系統擴散到身體的其他部位。如本文使用的，術語「肉瘤」包括惡化前肉瘤以及惡性肉瘤。較佳地，術語涉及RAS突變型（尤其是NRAS突變型或HRAS突變型）肉瘤，更較佳

地涉及軟組織肉瘤或還更較佳地涉及未分化的多形性肉瘤（UPS）。最較佳地，術語「肉瘤」係指橫紋肌肉瘤，尤其係指ERMS，其中最尤其ERMS係指RAS突變型ERMS。

【0065】 「口服劑型」包括開處方或意欲用於口服投與的單位劑型。

【0066】 如本文使用的，術語「療法（therapy）」和「治療（treat、treatment和treating）」係指由投與一或多種療法導致的肉瘤的進展、嚴重性和/或持續時間的減少或緩解，或者障礙的一或多種症狀（適當地，一或多種可辨別的症狀）的緩解。在具體的實施方式中，術語「療法（therapy）」和「治療（treat、treatment和treating）」係指改善肉瘤的至少一種可測量的物理參數，如肉瘤腫瘤的生長，這不一定是患者可辨別的。在其他實施方式中，術語「療法（therapy）」和「治療（treat、treatment和treating）」係指藉由例如穩定可辨別的症狀來物理地，藉由例如穩定物理參數來生理地，或藉由兩者，抑制肉瘤的進展。在其他實施方式中，術語「療法（therapy）」和「治療（treat、treatment和treating）」係指減少或穩定腫瘤大小或肉瘤中的癌細胞計數。

【0067】 在本揭露之含義範圍內，術語「治療」還表示阻止、延遲發作（即在疾病的臨床表現之前的時間段）和/或降低疾病發展或疾病惡化的風險。術語「保護」在本文中用於表示阻止、延遲或治療，或者視情況而定既阻止、延遲又治療患者體內疾病的發展、持續或惡化。

【0068】 如本文使用的，術語「患者」或「患者」或「人類患者」旨在包括能夠患有癌症或任何障礙（直接或間接涉及肉瘤）或受其折磨的患者。

【0069】 本發明之組合在年輕成人和兒科患者（包括青少年患者）的治療中特別有用。兒科患者係18歲或18歲以下的人。兒科患者還是<1歲、或1-9歲的兒童，或年齡在10歲至18歲之間的患者。

【0070】將由本發明之組合治療的患者還可以小於15歲或其年齡在15-29歲之間。

【0071】術語「抑制」、「抑制劑」或「拮抗劑」包括給定分子或途徑的某些參數（例如活性）的降低。例如，此術語包括將靶激酶（Raf或MEK）的活性抑制5%、10%、20%、30%、40%或更多。因此，抑制可為但不必是100%。

【0072】如本文使用的，「鹽」（其由「或其多種鹽」或「或其一種鹽」表示）可以單獨存在或以與本發明組合的游離化合物（例如Raf抑制劑即具有式(I)至化合物或MEK抑制劑（較佳的是曲美替尼））的混合物存在，並且較佳地是藥學上可接受的鹽。較佳的是由具有鹼性氮原子的本發明組合的化合物與有機酸或無機酸形成此類鹽，例如作為酸加成鹽，尤其是藥學上可接受的鹽。術語「藥學上可接受的鹽」係指保留化合物的生物有效性和特性並且典型地在生物學或其他方面並非不合意的鹽。由於胺基基團的存在，化合物可能能夠形成酸加成鹽。

【0073】合適的鹽的列表可以見於例如：「Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學]」，Mack Publishing Company [麥克出版公司]，伊斯頓（Easton），賓夕法尼亞州（Pa.）；以及Stahl和Wermuth的「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use [藥用鹽手冊：特性、選擇和使用]」（約翰威立國際出版公司（Wiley-VCH），魏因海姆，德國（Weinheim, Germany），2008）。

【0074】出於分離或純化之目的，還可能使用藥學上不可接受的鹽，例如苦味酸鹽或過氯酸鹽。對於治療用途，僅使用藥學上可接受的鹽或游離化合物（適用於藥物製劑形式的情況下），並且因此該等係較佳的。鑒於游離形式的新穎的化合物與呈其鹽（包括例如在新穎化合物的純化或鑒定中可用作中間體的那些鹽）形式的化合物之間的密切關係，任何對游離化合物的提及應理解為在適

當和方便的情況下也指相應的鹽。在本發明之組合中使用的化合物的鹽較佳的是藥學上可接受的鹽；形成藥學上可接受的鹽的合適的反荷離子係本領域已知的。除非文中另有說明或明確指出，否則提及本文提供的藥物組合中有用的治療劑包括化合物的游離鹼和化合物的所有藥學上可接受的鹽。

【0075】如本文使用的，術語「溶劑化物」係指由溶質（在本發明中為曲美替尼）或其鹽與溶劑形成的可變化學計量的複合物。出於本發明目的的此類溶劑不會干擾溶質的生物學活性。合適的溶劑之實例包括但不限於水、甲醇、二甲基亞砷、乙醇和乙酸。合適的藥學上可接受的溶劑之實例包括但不限於水、乙醇和乙酸。

【0076】如本文使用的，術語「協同效應」係指兩種藥劑的作用，這兩種藥劑例如像，Raf抑制劑即具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽、和MEK抑制劑（較佳的是曲美替尼），以產生如下作用，例如減緩癌症或其症狀的症狀進展，這比自身投與的每種藥物的作用的簡單加和要大。

【0077】待由本發明之藥物組合治療的肉瘤特別地為HRAS突變型肉瘤。術語「HRAS突變型」肉瘤包括展現出突變的HRAS蛋白（特別是功能獲得性HRAS突變）的任何肉瘤；尤其是展現出G13R、Q61K、或進一步Q61K、Q61H或Q61R中任一的HRAS突變型肉瘤。肉瘤可為例如局部晚期的或轉移性的。

【0078】待由本發明之藥物組合治療的肉瘤特別地為NRAS突變型肉瘤。術語「NRAS突變型」肉瘤包括展現出突變的NRAS蛋白（例如Q61K）的任何肉瘤。肉瘤可為例如局部晚期的或轉移性的。

【0079】在另一本發明實施方式中，待根據本發明來治療的肉瘤，尤其是橫紋肌肉瘤，最尤其是ERMS對標準護理（如手術或基於烷基化的多藥化療）存在抗性或難治性。這種化療可以包含 (i) 依弗醯胺、長春新鹼和放線菌素中一或

多個，或其組合；(ii) 長春新鹼、放線菌素和環磷醯胺中一或多個，或其組合；或 (iii) 包含抗癌妥-長春新鹼加長春新鹼、放線菌素和環磷醯胺的組合的方案。

【圖式簡單說明】

【0080】 [圖1]代表scid小鼠中HRAS G13R突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的治療，以及治療後小鼠的體重變化 - 細節參見下文實例部分。

【0081】 [圖2]代表scid小鼠中NRAS Q61K突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的治療，以及治療後小鼠的體重變化 - 細節參見下文實例部分。

【0082】 [圖3]代表scid小鼠中HRAS Q61K突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的治療 - 細節參見下文實例部分。

【0083】 [圖4]代表scid小鼠中HRAS Q61K突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的治療 - 細節參見實例部分。

【0084】 [圖5]代表scid小鼠中HRAS G13R突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的%體重變化。當曲美替尼以0.0375 mg/kg qd給藥時，化合物A以50 mg/kg bid給藥。當曲美替尼以0.075 mg/kg qd給藥時，化合物A以25 mg/kg bid給藥。

【0085】 [圖6]代表scid小鼠中HRAS G13R突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的治療 - 細節參見下文實例部分。

【0086】 [圖7]代表scid小鼠中HRAS G13R突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的%體重變化。當曲美替尼以0.0375 mg/kg qd給藥時，化合物A以50 mg/kg bid給藥。當曲美替尼以0.075 mg/kg qd給藥時，化合物A以25 mg/kg bid給藥。

【0087】 [圖8]代表用化合物A對scid小鼠中HRAS Q61K突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的治療。用化合物A治療的腫瘤逐漸產生抗性，在第3輪治療時幾乎產生完全抗性。

【0088】 [圖9]代表用化合物A與曲美替尼的組合對scid小鼠中HRAS Q61K突變型橫紋肌肉瘤的腫瘤異種移植的治療，並且示出了即使三輪後仍沒有出現抗性 - 細節參見下文實例部分。

實例

【0089】 以下實例用於說明理解本發明，但並不旨在且也不應解釋為以任何方式限制其範圍。

實例1：單獨的化合物A以及與曲美替尼的組合的抗腫瘤功效

【0090】 在三個源自ERMS患者的異種移植模型（PDX）和一個源自細胞系的異種移植模型（CDX）中評估單獨的B/CRAF抑制劑LX254（化合物A）以及其與曲美替尼的組合的體內抗腫瘤功效。所有模型均攜帶致癌H-RAS突變或N-RAS突變，如下：

- SJRHB013758 PDX（HRAS G13R），
- SJRHB013 PDX（NRAS Q61K），
- SJRHB000026 PDX（HRAS G13R），
- SMS CTR CDX（HRAS Q61K）。

【0091】 三個PDX模型獲取自兒童實體腫瘤網路（Stewart, E等人「The childhood solid tumor network: A new resource for the developmental biology and oncology research communities. [兒童實體腫瘤網路：發育生物學和腫瘤學研究社區的新資源]」Dev. Biol. [發育生物學] 2016.」）。SMS-CTR細胞系是由Corinne Linardic博士, 杜克大學捐獻的。

【0092】將來自所指示的PDX/CDX模型的腫瘤組織小塊植入C.B.17-scid小鼠的側腹區域皮膚下以形成治療群組以測試體內抗腫瘤功效。當腫瘤達到大約 300 mm^3 時，用LXH254（ 25 mg/kg 或 50 mg/kg ，每天兩次）、曲美替尼（ 0.075 mg/kg ，每天一次）、或LXH254（ 25 mg/kg 或 50 mg/kg ，每天兩次）和曲美替尼（ 0.075 mg/kg 或 0.0375 mg/kg ，每天一次）的兩者組合來治療小鼠（圖1-圖7）。對於SMS-CTR異種移植物（圖3和圖4），LXH254係作為0.5% DMSO和20% Captisol中之溶液來經口給藥的，並且曲美替尼係作為20%甲基纖維素中之溶液來投與的。對於其餘的異種移植物（圖1、圖2、圖4-圖6），MEPC 4（微乳液預濃縮物）媒介物中的LXH254和水中的0.2%吐溫80 + 0.5% HPMC中的曲美替尼係經口給藥的；調節至pH 8。

【0093】治療的持續時間為4週，並且用數位卡尺每週測量一次腫瘤體積。當腫瘤達到 2 cm^3 體積時將小鼠處死。在對照組、曲美替尼組和有時LXH54組中，腫瘤達到了允許的最大體積 2 cm^3 ，並且必須在4週結束前切除。

【0094】如圖1-圖4中所示，當單一治療對腫瘤生長的影响很小時，LXH254與曲美替尼的組合在所有所示模型中導致了腫瘤消退，其中完全消退見於SJRHB013 PDX和SJRHB000026 PDX模型中。在SMS-CTR異種移植物中，與LXH254 50 mg/kg bid + 曲美替尼 0.0375 mg/kg qd 相比，投與LXH254 50 mg/kg bid 導致了類似程度的消退（圖4）。在SJRHB000026 PDX中，當腫瘤在第一輪治療後再生至大約 300 mm^3 後，開始第二輪治療。再次觀察到完全消退（圖6）。在SJRHB000026中，與投與單獨的LXH254 50 mg/kg bid 不同，兩種組合方案（LXH254 25 mg/kg bid + 曲美替尼 0.075 mg/kg qd 和LXH254 50 mg/kg bid + 曲美替尼 0.0375 mg/kg qd ）導致了完全消退。

【0095】此外，在SMS-CTR CDX模型中比較了單獨的LXH254或LXH254與曲美替尼組合的抗性獲得率。為評估治療抗性的獲得（圖8和圖9），產生了

SMS-CTR異種移植物，並且用50 mg/kg LXH254 bid或LXH254 25mg/kg bid + 曲美替尼0.075 mg/kg qd的組合如圖1-圖4中模型那樣進行治療。治療4週（第1輪）後，允許腫瘤在治療後再生並且重新移植到新的小鼠群組中。在300 mm³的腫瘤尺寸時，用相同劑量開始第二輪治療（第2輪）。從第2輪腫瘤治療後如上所述開始第3輪。用50 mg/kg LXH254 bid治療的腫瘤（圖8）逐漸獲得抗性，在第3輪治療時幾乎產生完全抗性（參見圖8中上方的2條曲線，其中對LXH254的反應與對照治療相似）。相反，如圖9中所示，用LXH254（25 mg/kg bid）+ 曲美替尼（0.075 mg/kg qd）的組合治療的腫瘤直到第3輪也未獲得抗性並且在前4-5週中持續顯示出腫瘤消退。

實例2：RAS突變型ERMS異種移植物中化合物A和曲美替尼的組合治療的耐受性

【0096】 每天測量如實例1所述治療的小鼠的重量以保證準確給藥並且監測治療毒性。

【0097】 用LXH254和曲美替尼的組合治療（以25 mg/kg bid（LXH254）+ 0.075mg/kg qd（曲美替尼）或50 mg/kg bid（LXH254）+ 0.0375 mg/kg qd（曲美替尼）給藥）的小鼠表現出5%-10%之間的體重下降（圖1、圖2、圖5和圖7）。但是總體上組合耐受良好。

【符號說明】

【0098】 無

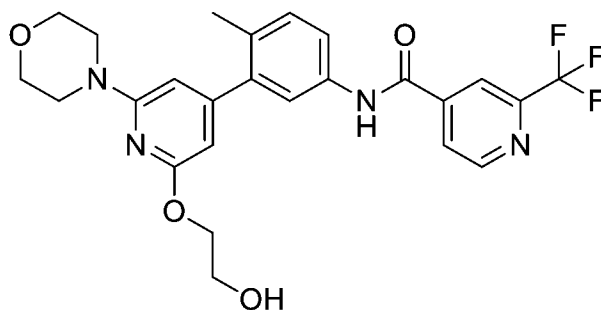
【生物材料寄存】

【0099】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組合，其包含以下或由以下組成：

(a) Raf抑制劑，其為具有式 (I) 之化合物，



(I)

或其藥學上可接受的鹽，和

(b) MEK抑制劑，如曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於在治療肉瘤，尤其是RAS-突變型肉瘤中使用。

【請求項2】 如請求項1所述使用的藥物組合，其中該肉瘤為橫紋肌肉瘤。

【請求項3】 如請求項1所述使用的藥物組合，其中該肉瘤為胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS）。

【請求項4】 如請求項1、2或3所述使用的藥物組合，其中患有該肉瘤的患者為兒科患者或年輕成人。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述使用的藥物組合，其中該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以從約200 mg至約1200 mg的總日劑量投與。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述使用的藥物組合，其中該具有式 (I) 之化合物的該總日劑量以兩個相同劑量每日兩次投與。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述使用的藥物組合，其中該具有式之化合物以從約200 mg至400 mg的量每日兩次投與。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所述使用的藥物組合，

其中曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以約0.5 mg/天至約2 mg/天的量投與，較佳地每日一次。

【請求項9】 如請求項1至7中任一項所述使用的藥物組合，

其中曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以約0.5 mg/天、約1.0 mg/天或約1.5 mg/天的量投與，較佳地每日一次。

【請求項10】 如請求項1至8中任一項所述使用的藥物組合，其中投與該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽和曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物，使得其具有聯合活性，尤其是以協同的方式。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項所述使用的藥物組合，其呈套裝套組形式，包含以下或由以下組成：單位劑型的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，和單位劑型的曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或其溶劑化物，其以分開的配製物和/或以組合配製物用於同時、並行或順序投與，尤其是使得其具有聯合活性；所述套組視需要還包括使用說明書。

【請求項12】 組合用於製備用於治療肉瘤，尤其是橫紋肌肉瘤的藥物之的用途，該組合包含（或尤其是由以下組成）(a) Raf抑制劑，其為如本文定義的具有式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受的鹽；和 (b) 曲美替尼，或藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項13】 一種尤其是在有需要的患者，特別是兒科患者中治療肉瘤，特別是橫紋肌肉瘤之方法，該方法包括向所述患者投與聯合治療有效量的如請求項1至11中任一項所定義之組合。

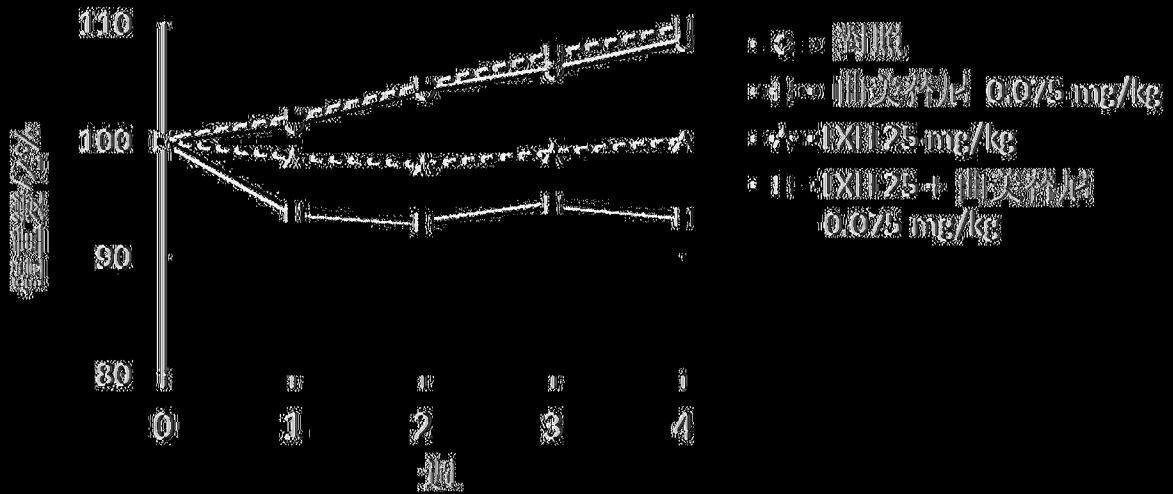
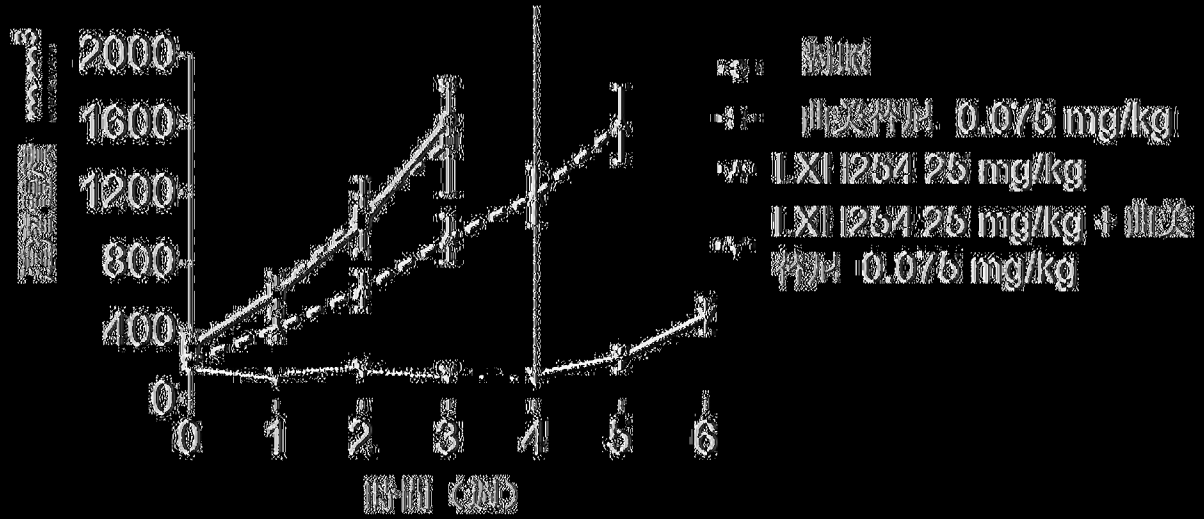
【請求項14】 一種Raf抑制劑，其為如請求項1中所定義之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在與MEK抑制劑如曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物的組合療法中使用，用於治療肉瘤（如RAS-突變型肉瘤），尤其是橫紋肌肉瘤或更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS）。

【請求項15】一種曲美替尼或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於在與Raf抑制劑的組合療法中使用，該Raf抑制劑為如請求項1所定義之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療肉瘤（如RAS突變型肉瘤），尤其是橫紋肌肉瘤或更尤其是胚胎性橫紋肌肉瘤（ERMS）。

(發明圖式)

STRIB013758 PDX (HHRAS G12R)

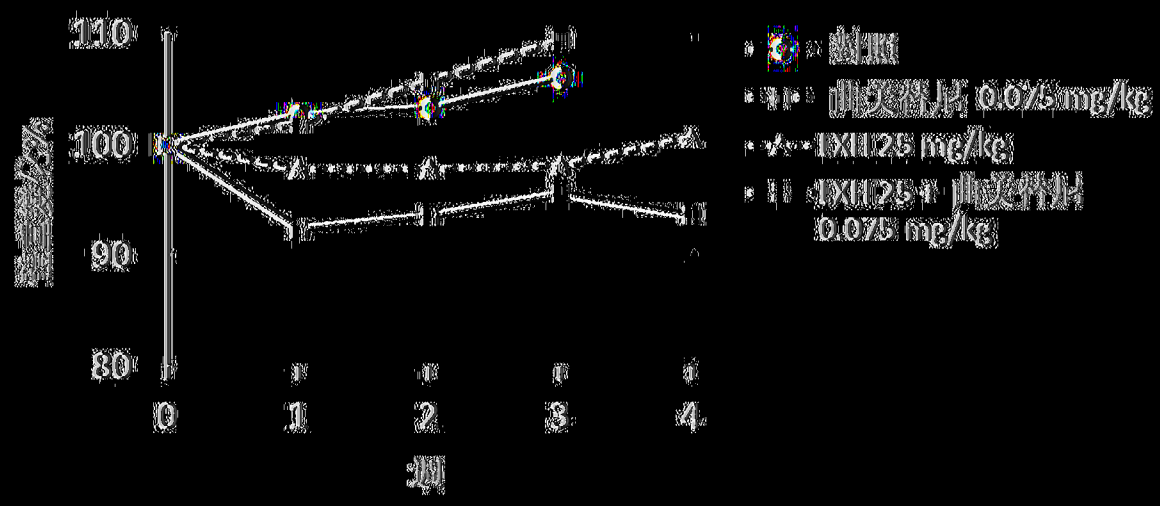
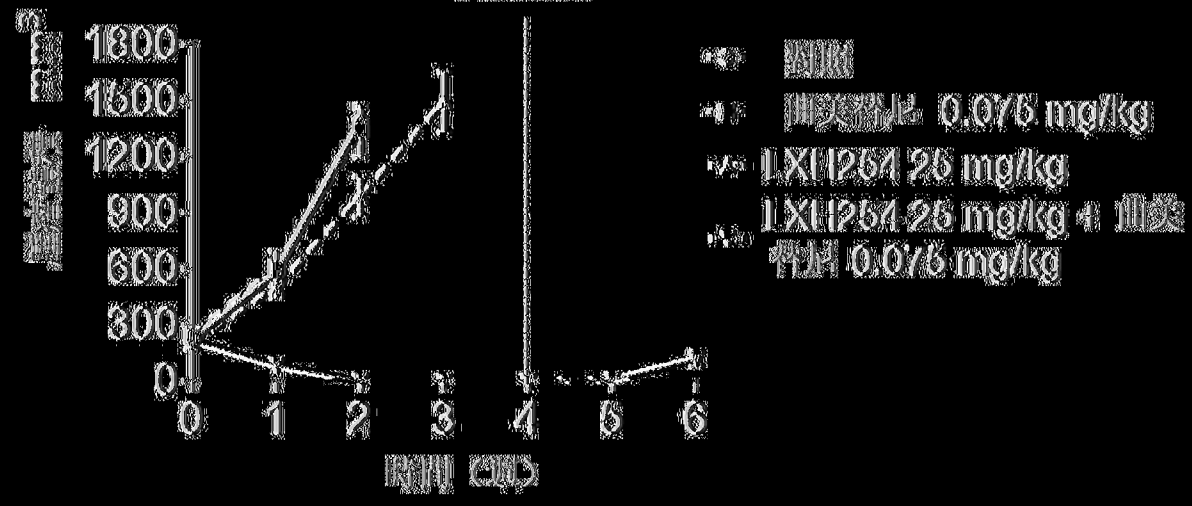
腫瘍重量



(圖1)

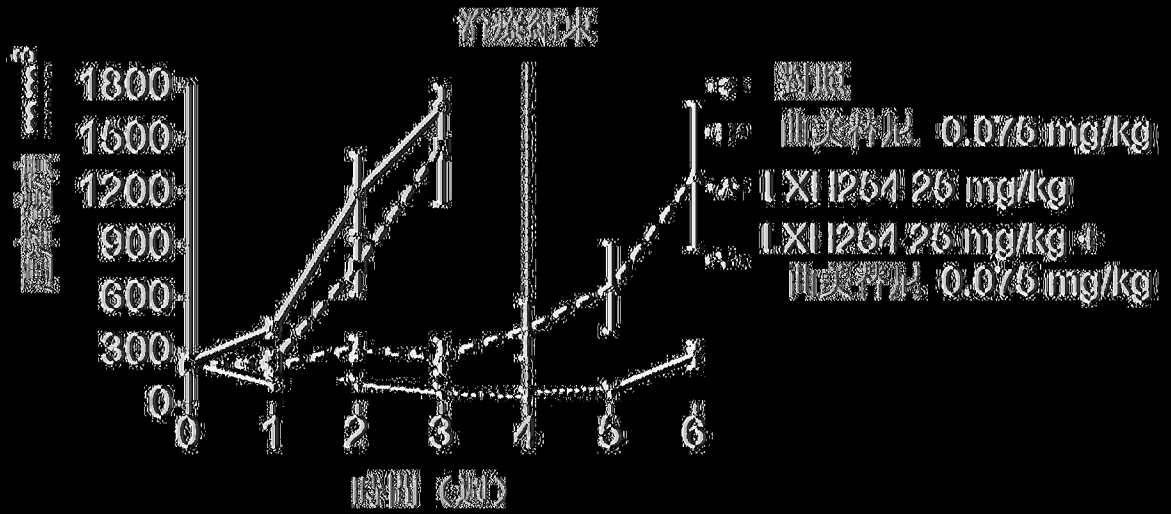
SIRIIB013 PDX (NIRAS Q61K)

治療結果



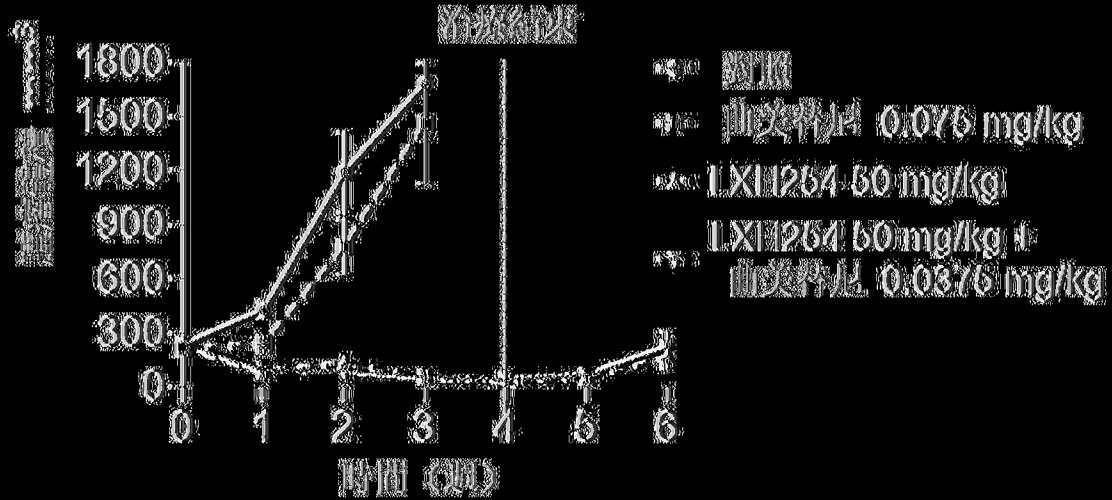
(1-4)

SMS CTR CDX (HIRAS Q61K)

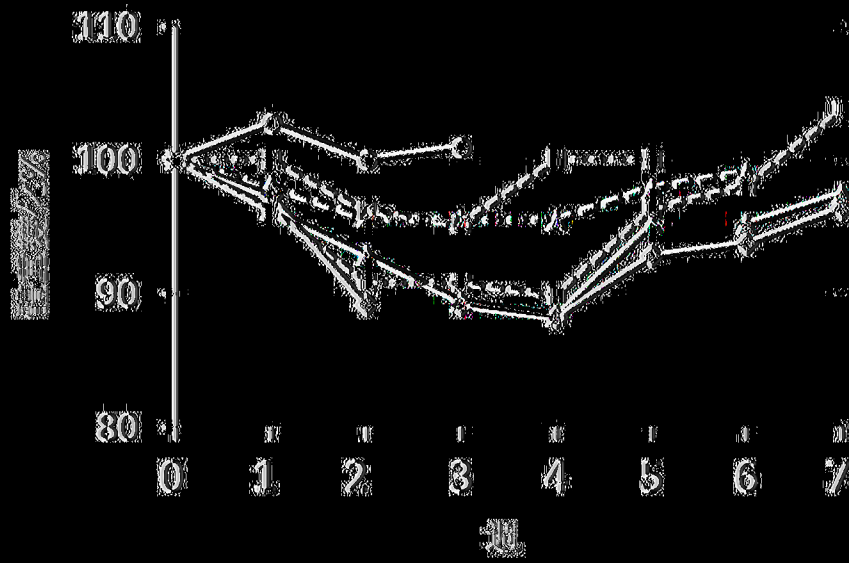


(図3)

SMS CTR CDX (HIRAS Q61K)



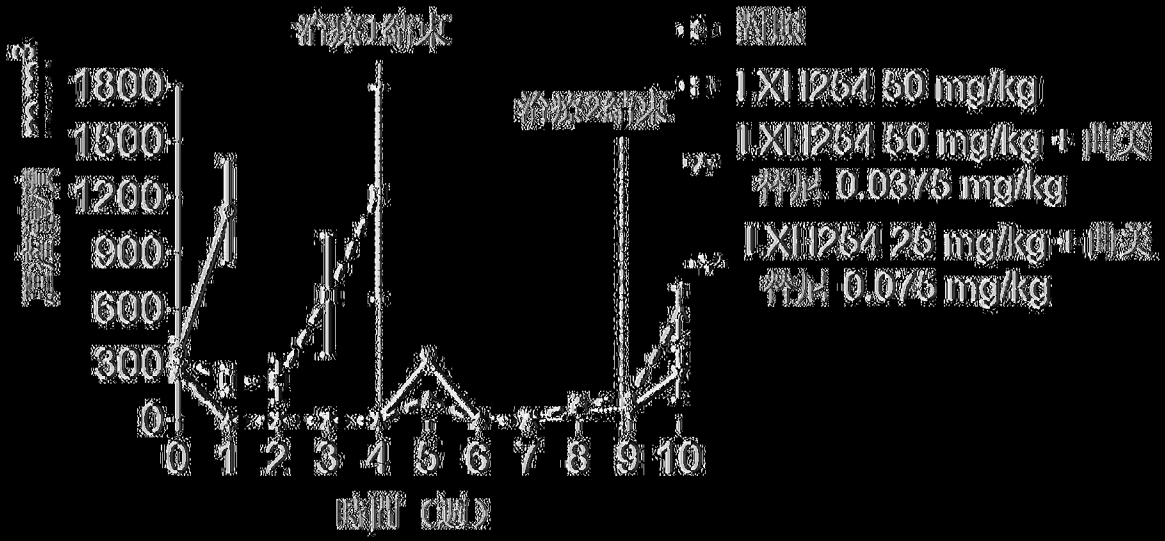
(図4)



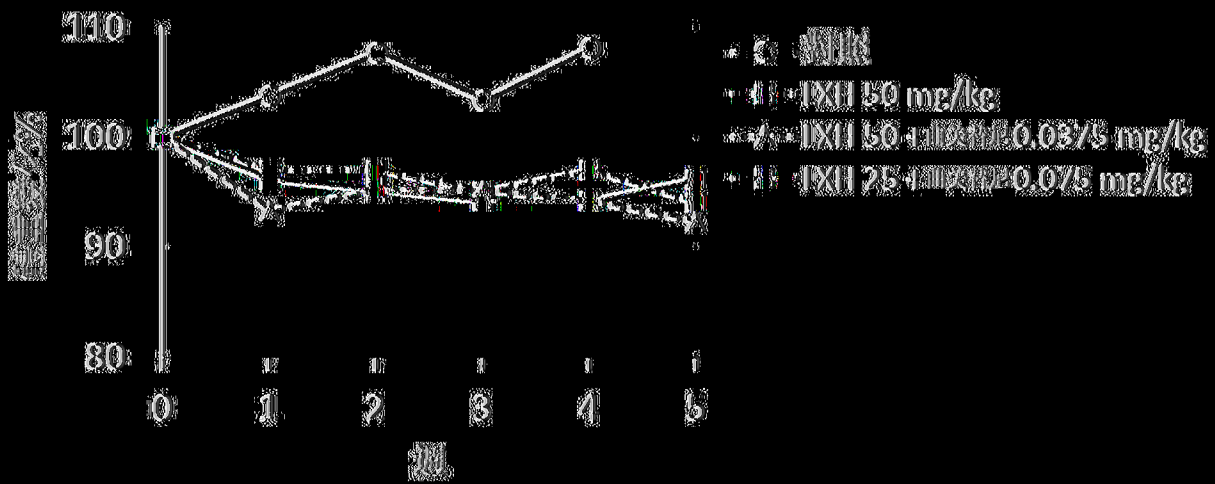
- 0: 對照
- 1: 山梨糖醇 0.075 mg/kg
- 2: EX11254 50 mg/kg
- 3: EX11254 25 mg/kg
- 4: EX11254 50 + 山梨糖醇 0.075 mg/kg
- 5: EX11254 25 + 山梨糖醇 0.0375 mg/kg

(1-5)

SJRH0000026 PDX (HRAS G13R)

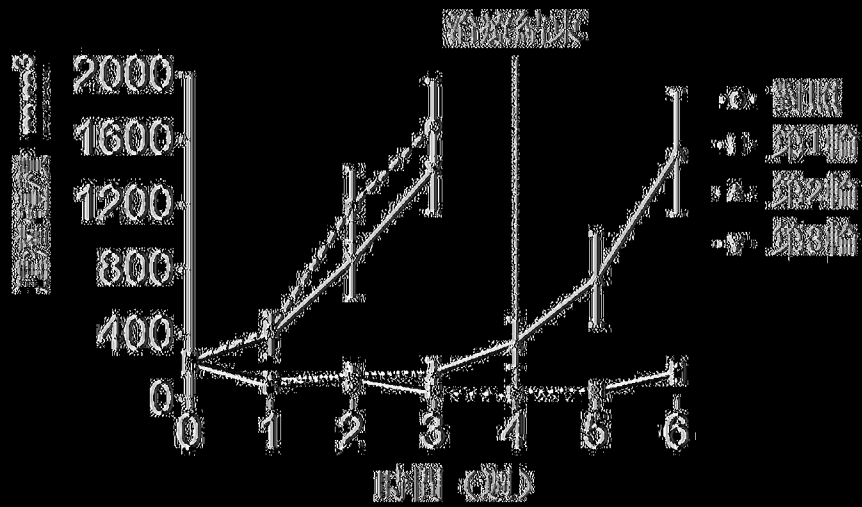


(圖6)



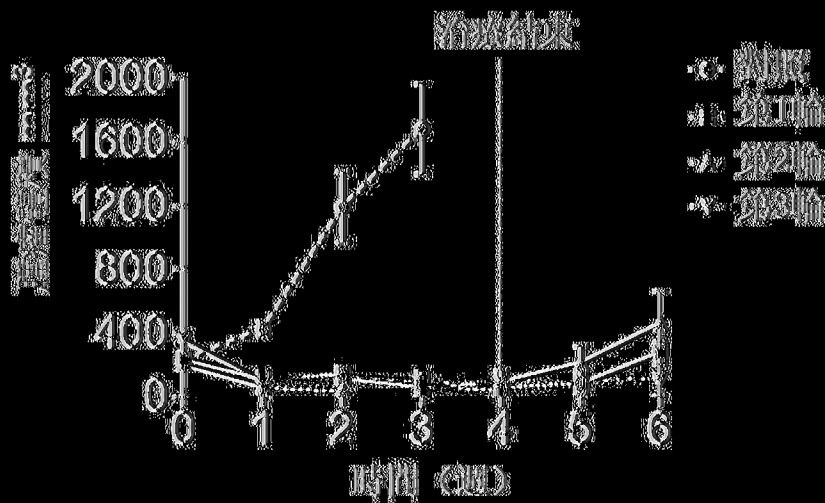
(圖7)

IXI 254 50mg/kg



(圖8)

IXI 254 25 mg/kg + 吡嗪酰胺 0.075 mg/kg



(圖9)