

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/5685 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01815303.8

[43] 公开日 2006年2月1日

[11] 公开号 CN 1729002A

[22] 申请日 2001.8.31 [21] 申请号 01815303.8

[30] 优先权

[32] 2000.9.8 [33] US [31] 09/658,052

[86] 国际申请 PCT/EP2001/010172 2001.8.31

[87] 国际公布 WO2002/020020 英 2002.3.14

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.7

[71] 申请人 法玛西雅意大利公司

地址 意大利米兰

共同申请人 法玛西雅厄普约翰美国公司

[72] 发明人 E·迪萨尔 G·皮斯泰里

G·马斯米尼 D·普兰达尔

A·马提尼 L·马格蒂

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 9 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

依西美坦作为化学预防剂

[57] 摘要

本发明涉及芳香酶抑制剂依西美坦单独或与其它治疗剂组合在疾病风险增加的包括人的哺乳动物的雌激素依赖性癌的化学预防中的用途。

1. 依西美坦在制备用于化学预防或控制雌激素依赖性癌生长的药物中的用途。

2. 根据权利要求1的用途，其中该药物用于初级预防雌激素依赖性癌。

3. 根据权利要求1的用途，其中该药物用于次级预防雌激素依赖性癌。

4. 根据权利要求1的用途，其中该雌激素依赖性癌为乳腺、宫颈、卵巢或子宫内膜肿瘤。

5. 根据权利要求1的用途，其中该药物用于口服，且依西美坦含量为大约10至大约50 mg；或者该药物用于肌肉给药，且依西美坦含量为大约50至大约600 mg。

6. 依西美坦在制备用于化学预防或控制患者的雌激素依赖性癌生长的药物中的用途，所述患者接受另一种选自以下的化学预防剂的同时、单独或顺次治疗：紫杉烷化合物、非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素A化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha v \beta 3$ 整合素抑制剂、萘环霉素化合物、抗HER2抗体和EGFR拮抗剂或抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、脱氢表雄甾酮(DHEA)、末端酶抑制剂、环加氧酶抑制剂、雷佐生、血小板因子4(内皮他丁)、抗雌激素、VEGF抑制剂和沙立度胺或它们的混合物。

7. 根据权利要求6的用途，其中提供超加性治疗效果。

8. 根据权利要求6的用途, 其中该药物用于初级预防雌激素依赖性癌。

9. 根据权利要求6的用途, 其中该药物用于次级预防雌激素依赖性癌。

10. 根据权利要求6的用途, 其中该雌激素依赖性癌为乳腺、宫颈、卵巢或子宫内膜肿瘤。

11. 根据权利要求6的用途, 其中与依西美坦组合给药的化学预防剂包含1-4种权利要求6定义的化学预防剂。

12. 根据权利要求6的用途, 其中该紫杉烷化合物选自: 紫杉醇(包括脂质体制剂)和多西他奇。

13. 根据权利要求6的用途, 其中该蛋白激酶抑制剂选自: 3-[4-(2-羧乙基-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]-2-吡啶满酮和3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-吡啶满酮。

14. 根据权利要求6的用途, 其中该法呢基蛋白转移酶抑制剂选自: (-)-6-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、(+)-6-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮和化合物“39.0”。

15. 根据权利要求6的用途, 其中该类维生素A化合物选自: 异维甲酸、阿达帕林、碘苷 AGN-193174、碘苷 AGN-193676、碘苷 AGN-193836、碘苷 AGN-193109、阿罗奈可 AR-623、BMS-181162、加德吗 CD-437、依沙 ER-34617、依曲奈特、芬维A胺、配体 LGD-1550、

来可卡西多、Maxia 制药 MX-781、莫法罗汀(莫法罗汀)、分子设计 MDI-101、分子设计 MDI-301、分子设计 MDI-403、莫维 A 胺、依沙 4-(2-[5-(4-甲基-7-乙基苯并呋喃-2-基)吡咯基])苯甲酸、约翰逊和约翰逊 N-[4-[2-thyl-1-(1H-咪唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯并噻唑胺、阿维 A、罗奇 SR-11262、托可瑞替、高级聚合物系统反式-视黄酸、UAB 研究基金 UAB-8、他佐瑞可、托皮卡瑞、Taiho TAC-101 和 维散洛德。

16. 根据权利要求 6 的用途, 其中该金属蛋白酶抑制剂选自:

1-环丙基-N-羟基-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4-哌啶甲酰胺一盐酸盐、N-羟基-1-(苯基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1-哌啶基]磺酰基]-4-哌啶甲酰胺一盐酸盐、N-羟基-1-(吡啶基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4-哌啶甲酰胺二盐酸盐、N-羟基-2,3-二甲氧基-6-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1-哌啶基]磺酰基]-苯甲酰胺、N-羟基-1-(4-吡啶基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4-哌啶甲酰胺二盐酸盐、N-羟基-1-(3-吡啶基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4-哌啶甲酰胺二盐酸盐、N-羟基-1-(2-吡啶基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4-哌啶甲酰胺一盐酸盐、英国生物技术 BB-2516(马马司他)、N4-[2,2-二甲基-1-[(甲基氨基)羰基]-丙基]-N1,2-二羟基-3-(2-甲基丙基)-、[2S[N4(R\*), 2R\*, 3S\*]]-、BMS 275291、Bayer Ag Bay-12-9566(他尼马司他)、4-[(4'-氯[1,1-二苯基]-4-基)氧]-2-[(苯硫基)甲基]丁酸、Agouron 制药 AG-3340、N-羟基-2,2'-二甲基-4-[[4-(4-吡啶基氧)苯基]磺酰基]-3-硫代吗啉甲酰胺、CollaGenex 制药 CMT-3(Metastat)、6-去甲基-6-脱氧-4-去二甲基氨基四环素、巴马司他(BB-94)和 Chiroscience D-2163, 2-[1S-([(2R, S)-乙酰基巯基-5-苯二酰亚氨基]戊酰基-L-亮氨酸基)氨基-3-甲基丁基]咪唑。

17. 根据权利要求6的用途, 其中 $\alpha v \beta 3$ 整合素抑制剂选自:

Vitaxin 抗体 (Ixsys)、Merck KgaA EMD-121974、环 [RGDF-N(Me)V-]、(10S)-10, 11-二氢-3-[3-(2-吡啶基氨基)丙氧基]-5H-二苯并[a, d]环庚烯-10-乙酸、(2S)-7-[[ (1H-苯并咪唑-2-基甲基) 甲基氨基]羰基]-2, 3, 4, 5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1, 4-苯并二氮杂草-2-乙酸、(2S)-2, 3, 4, 5-四氢-4-甲基-7-[[[ (5-甲基-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基) 甲基]氨基]羰基]-3-氧代-1H-1, 4-苯并二氮杂草-2-乙酸、(bR)-b-[[[ (3R)-2-氧代-3-[2-(5, 6, 7, 8-四氢-[1, 8]-萘啶-2-基) 乙基]1-1-吡咯烷基]乙酰基]氨基]-d-(1H-吡啶-3-基) 戊酸和(3R)-N-[3-羟基-5-[(1, 4, 5, 6-四氢-5-羟基-2-噻啶基) 氨基]苯甲酰基]甘氨酸-3-(3-溴-5-氯-2-羟基苯基)-b-丙氨酸(化合物 SD 7784)。

18. 根据权利要求6的用途, 其中该萜环霉素化合物选自: 阿霉素(包括脂质体制剂)、表柔比星(包括脂质体制剂)、依达比星、奈莫柔比星、柔红霉素、丝裂霉素-C、更生霉素和光神霉素。

19. 根据权利要求6的用途, 其中该 EGFR 抑制剂选自化合物 CP-358, 774、ZD 1839 和 ZM. 254530。

20. 根据权利要求6的用途, 其中该 EGFR 拮抗剂选自: 嵌合抗体 C225 和人抗体 E1. 1、E2. 4、E2. 5、E6. 2、E6. 4、E2. 11、E6. 3 和 E7. 6. 3。

21. 根据权利要求6的用途, 其中该抗 HER2 的抗体为搓杜滋美。

22. 根据权利要求6的用途, 其中该抗雌激素选自他莫西芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、阿佐昔芬、碘昔芬、EM 800 和屈落昔芬。

23. 根据权利要求6的用途, 其中该 NSAID 选自乙酰水杨酸、吡唑

美辛、舒林酸、苯基丁氮酮、双氯芬酸、芬替酸、酮咯酸、吡罗昔康、替诺昔康、麦考西康、西诺西康、异丁芬酸、布洛芬、萘普生、酮洛芬、萘丁美酮、尼氟灭酸和尼美舒利或它们的药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求6的用途,其中该环加氧酶抑制剂选自塞来考昔、罗夫考克斯、帕瑞考昔和伐地考昔。

25. 依西美坦在制备用于口服以化学预防或控制雌激素依赖性癌生长的依西美坦/环糊精复合物形式的药物中的用途。

26. 根据权利要求25的用途,其中依西美坦/环糊精复合物中依西美坦的数量为大约15 mg。

27. 根据权利要求25的用途,其中依西美坦/环糊精复合物中依西美坦的数量为大约20 mg。

28. 依西美坦在制备用于治疗患者的雌激素依赖性癌的药物中的用途,所述患者接受另一种选自以下的治疗剂的同时、单独或顺次治疗:非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素A化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha v \beta 3$ 整合素抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、脱氢表雄甾酮(DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子4(内皮他丁)、阿佐昔芬、碘昔芬、环加氧酶抑制剂、SU 5416、SU 6668、雷佐生、EM 800和沙立度胺或它们的混合物。

29. 根据权利要求28的用途,其中该雌激素依赖性癌为乳腺、宫颈、卵巢或子宫内膜肿瘤。

30. 包含依西美坦和另一种选自以下的治疗剂的产品:非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素A化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质

金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha v\beta 3$  整合素抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、脱氢表雄甾酮 (DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子 4 (内皮他丁)、阿佐昔芬、碘昔芬、环加氧酶抑制剂、SU 5416、SU 6668、雷佐生、EM 800 和沙立度胺或它们的混合物, 所述产品作为一种用于同时、单独或顺次应用治疗雌激素依赖性癌的组合制剂。

31. 包含依西美坦和另一种选自以下的化学预防剂的产品: 紫杉烷化合物、非甾族抗炎化合物 (NSAID)、类维生素 A 化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha v\beta 3$  整合素抑制剂、萘环霉素化合物、抗 HER2 抗体和 EGFR 拮抗剂或抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、环加氧酶抑制剂、雷佐生、脱氢表雄甾酮 (DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子 4 (内皮他丁)、抗雌激素、VEGF 抑制剂和沙立度胺或它们的混合物, 所述产品作为一种用于同时、单独或顺次应用化学预防和控制雌激素依赖性癌生长的组合制剂。

32. 用于化学预防或控制需要这种治疗的包括人的哺乳动物的雌激素依赖性癌生长的方法, 所述方法包括给该哺乳动物施用治疗有效量的依西美坦。

33. 根据权利要求 32 的方法, 其中依西美坦以依西美坦/环糊精复合物的形式口服。

34. 根据权利要求 33 的方法, 其中依西美坦的日给药剂量为大约 15 mg。

35. 根据权利要求 33 的方法, 其中依西美坦的日给药剂量为大约 20 mg。

36. 根据权利要求 32 的方法, 其中口服大约 5 至 600 mg/天的依

西美坦。

37. 根据权利要求 32 的方法，其中口服大约 10 至 50mg/天的依西美坦。

38. 根据权利要求 32 的方法，其中口服大约 25mg/天的依西美坦。

39. 根据权利要求 32 的方法，其中肠胃外施用大约 50 至 500 mg/天的依西美坦。

40. 用于化学预防或控制需要这种治疗的包括人的哺乳动物的雌激素依赖性癌生长的方法，所述方法包括给该哺乳动物同时、单独或顺次施用依西美坦和其它选自以下的化学预防剂：紫杉烷化合物、非甾族抗炎化合物 (NSAID)、类维生素 A 化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha v \beta 3$  整合素抑制剂、萘环霉素化合物、抗 HER2 抗体和 EGFR 拮抗剂或抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、脱氢表雄甾酮 (DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子 4 (内皮他丁)、抗雌激素、环加氧酶抑制剂、雷佐生、VEGF 抑制剂和沙立度胺或它们的混合物、所述治疗采用一定数量并在时间上接近，以足以产生治疗学有用的效果。

41. 根据权利要求 40 的方法，其中依西美坦和其它化学预防剂同时给药。

42. 根据权利要求 40 的方法，其中依西美坦和其它化学预防剂依次地给药。

43. 根据权利要求 40 的方法，其中口服大约 5 至 600mg/天的依西美坦。



44. 根据权利要求40的方法, 其中口服大约10至50 mg/天的依西美坦。

45. 根据权利要求40的方法, 其中口服大约25 mg/天的依西美坦。

46. 根据权利要求40的方法, 其中肠胃外施用大约50至500 mg/天的依西美坦。

47. 根据权利要求40的方法, 其该抗雌激素选自他莫西芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、阿佐昔芬、碘昔芬、EM 800和屈落昔芬。

48. 根据权利要求40的方法, 其中该COX-2抑制剂选自塞来考昔、罗夫考克斯、帕瑞考昔和伐地考昔。

49. 根据权利要求40的方法, 其中该蛋白激酶抑制剂选自3[4-(2-羧乙基-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]-2-吡啶满酮和3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-吡啶满酮。

50. 用于治疗需要这种治疗的包括人的哺乳动物的雌激素依赖性癌生长的方法, 所述方法包括给该哺乳动物同时、单独或顺次施用依西美坦和其它选自以下的治疗剂: 非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素A化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha v \beta 3$ 整合素抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、环加氧酶抑制剂、SU 5416、SU 6668、雷佐生、脱氢表雄甾酮(DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子4(内皮他丁)、阿佐昔芬、碘昔芬、EM 800和沙立度胺或它们的混合物, 所述治疗采用一定数量并在时间上接近, 以足以产生治疗学有用的效果。

51. 根据权利要求 50 的方法，其中该环加氧酶抑制剂选自塞来考昔、帕瑞考昔、罗夫考克斯和伐地考昔。

52. 根据权利要求 50 的方法，其中依西美坦和其它化学预防剂同时给药。

53. 根据权利要求 50 的方法，其中依西美坦和其它化学预防剂依次给药。

## 依西美坦作为化学预防剂

### 发明领域

本发明属于药物化学和抗癌药物领域，并提供一种雌激素依赖性癌的化学预防方法。

### 发明背景

一般认为癌，包括雌激素依赖性癌是由多步过程导致的，其中发生一系列身体突变和/或染色体改变。每一步导致更大的正常细胞行为的偏离，直至细胞丧失控制其自身生长的正常能力，并因此而增殖。改变的细胞首先增殖为癌前期瘤，它在数阶段中发展成转移癌。此过程已知为肿瘤病变。另一方面，大约30%的乳癌是激素敏感的，且除卵巢切除术(外科或放射学)之外用多种试剂，包括抗雌激素、孕酮和芳香酶抑制剂治疗。尽管存在各治疗种类，但大约三分之一的早期治疗的乳癌(EBC)在诊断后10年内复发，且该疾病一旦成为转移性(BMC)，则平均寿命预期为大约2.5-3年。因此，存在对预防激素依赖性，具体为预防原发性和继发性乳癌的治疗剂的高度和未满足的需求。

癌化学预防是一种新的要求，其基础依赖于流行病学证据，它表明食物组分，包括维生素和微量营养素如 $\beta$ -胡萝卜素、维生素E、钙和硒可以是癌发生的抑制剂。但是虽然未完全知道细胞癌发生的明确生物学机理，但大量的特定机理似乎是癌前发生的。因此，例如雌激素调节剂可以用作干扰雌激素产生、受体结合或受体活化的乳癌化学预防剂。在这一点上，在已用药5年的乳腺癌存活者的回顾性分析中第二原发灶的减小证明他莫西芬的化学预防性能。但是，主要关心的是：与他莫西芬给药有关的子宫内膜癌的风险增加。由于化学预防剂意在健康或较健康受试者中长期(或持久)使用，毒性，即使是轻微和可逆的毒性也是成问题的。因此，在本领域中需要赋予低副作用的药物和不具有叠加的毒性

同时保持增强的治疗效果的治疗效果的抗癌剂的组合。

### 发明概述

本发明涉及芳香酶抑制剂依西美坦单独或与附加的治疗剂组合在疾病风险增加的包括人的哺乳动物的雌激素依赖性癌的化学预防中的用途。

### 详细说明

本发明提供依西美坦在制备化学预防或控制雌激素依赖性癌生长的药物中的用途作为第一目的。

本发明还提供依西美坦在制备化学预防或控制经历另一种选自以下的化学预防剂的同时、单独或顺次治疗的患者的雌激素依赖性癌的生长药物中的用途：紫杉烷化合物、非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素 A 化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha\text{v}\beta 3$  整合素抑制剂、萘环霉素化合物、抗 HER2 抗体和 EGFR 拮抗剂或抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、脱氢表雄甾酮(DHEA)、末端酶抑制剂、环加氧酶抑制剂、雷佐生(razoxin)、血小板因子 4(内皮他丁)、VEGF 抑制剂、抗雌激素和沙立度胺或它们的混合物。

本发明的另一目的是提供一种用于化学预防或控制需要这种治疗的包括人的哺乳动物的雌激素依赖性癌生长的方法，所述方法包括给该哺乳动物施用治疗有效量的依西美坦。

本发明还提供一种化学预防或控制需要这种治疗的包括人的哺乳动物的雌激素依赖性癌的生长组合方法，所述方法包括给该哺乳动物同时、单独或顺次施用依西美坦和另一种选自以下的化学预防剂：紫杉烷化合物、非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素 A 化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha\text{v}\beta 3$  整合素抑制剂、萘环霉素化合物、抗 HER2 抗体和 EGFR 拮抗剂或抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、环加氧酶抑制剂、雷佐生、血管他丁、脱氢表雄甾酮

(DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子 4(内皮他丁)、抗雌激素、VEGF 抑制剂和沙立度胺或它们的混合物;所述给药采用一定的数量并在时间上接近,以足以产生治疗学有用的效果。

本发明还提供一种包含依西美坦和另一种选自以下的化学预防剂的产品:紫杉烷化合物、非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素 A 化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha v \beta 3$  整合素抑制剂、萹环霉素化合物、抗 HER2 抗体和 EGFR 拮抗剂或抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、脱氢表雄甾酮(DHEA)、末端酶抑制剂、环加氧酶抑制剂、雷佐生、血小板因子 4(内皮他丁)、抗雌激素、VEGF 抑制剂和沙立度胺或它们的混合物,所述产品作为用于同时、单独或顺次用于化学预防或控制雌激素依赖性癌生长的组合制剂。

根据本发明的组合制剂还可以包括组合包或组合物,其中组分可以平行放置并可以同时、分离或顺次地对一个相同的人施用。因此,本发明的依西美坦和其它化学预防剂可以存在于单一或不同的包装内。

雌激素依赖性癌的实例为乳腺、宫颈、卵巢和子宫内膜肿瘤。

产品依西美坦是化合物 6-亚甲基雄甾-1,4-二烯-3,17-二酮,例如它在 US 4,808,616 中描述过。

术语“化学预防”意指包括初级预防尚未发展为癌的人的癌症和次级预防癌症,即预防初期癌治愈患者的第二原发性癌或预防具有恶化前损害的人的癌。

由于癌通常具有缓慢、多步发展,因此本文所用的术语雌激素依赖性癌的“控制生长”指减缓、干扰或中止疾病风险增加的包括人的哺乳动物的早期癌前期的病变。

本发明者已发现包括上述的治疗有效量的依西美坦和治疗有效量的另一种化学预防剂的雌激素依赖性癌的联合化学预防可以产生大于单独施用治疗有效量的任一种单独的依西美坦或单独的化学预防剂可获得的疗效,即这种组合治疗提供协同或超加性治疗效果。

类似地,他们已发现包括上述的治疗次有效数量的依西美坦和治疗

次有效数量的另一种化学预防剂的雌激素依赖性癌的联合化学预防治疗可以产生基本上相同的化学预防治疗效果,所述治疗效果可以通过单一施用依西美坦或另一种化学预防剂而获得。

最重要的是,他们已发现这种最新获得的治疗效果不伴随在单一施用治疗有效量的依西美坦或另一种化学预防剂会导致的毒性作用。如上文所述,化学预防剂欲长期(或持久)用于健康或相对健康受试者,因此即使是轻微和可逆的毒性也是成问题的。

如上所述,本文定义的化学预防剂可以作为单一的依西美坦治疗应用或可以涉及除依西美坦之外的一种或多种的上述化学预防剂。这种结合治疗可以通过同时、顺次地或单独地施用治疗的各组分而实现。

可以与依西美坦组合给药的本发明的化学预防剂混合物可以包括:一种或多种,优选1-4种,特别是1或2种上述定义的化学预防剂。

例如,本发明的紫杉烷化合物为紫杉醇(包括脂质体制剂)和多西他奇。

例如,本发明的蛋白激酶抑制剂为酪氨酸激酶抑制剂,特别是化合物 SU6668,即 3-[4-(2-羧乙基-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基(methylidanyl)]-2-吡啶满酮和化合物 SU5416,即 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-吡啶满酮,所述化合物根据 WO 96/40116 和 WO 99/61422 是已知的。

例如,法呢基蛋白转移酶抑制剂可以是一种在 WO 00/25789 中公开的抑制剂,特别是(-)-6-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 J-A;在 WO 97/21701 中称为“comp. 74”)、(+)-6-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 J-B;在 WO 97/21701 中称为“comp. 75”)和称为化合物“39.0”的化合物,所述化合物具体如在 WO 97/23748 的实施例 10 中所述。

环加氧酶抑制剂的实例为 COX-2 抑制剂,特别是塞来考昔(celecoxib)、罗夫考克斯(Rofecoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)和伐地考昔(valdecoxib)。

本发明类维生素 A 化合物的实例包括已知的异维甲酸、阿达帕林、碘昔 AGN-193174、碘昔 AGN-193676、碘昔 AGN-193836、碘昔 AGN-193109、阿罗奈可 (Aronex) AR-623、BMS-181162、加德吗 (Galderma) CD-437、依沙 (Eisai) ER34617、依曲奈特 (Etrinate)、芬维 A 胺 (Fenretinide)、配体 LGD-1550、来可卡西多 (lexacalcitol)、Maxia 制药 MX-781、莫法罗汀 (mofarotene)、分子设计 (Molecular Design) MDI-101、分子设计 MDI-301、分子设计 MDI-403、莫维 A 胺、依沙 4-(2-[5-(4-甲基-7-乙基苯并咪唑-2-基)吡咯基]) 苯甲酸、约翰逊和约翰逊 (Johnson & Johnson) N-[4-[2-thyl-1-(1H-咪唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯并噻唑胺、阿维 A (Soriatane)、罗奇 (Roche) SR-11262、托可瑞替 (Tocoretinate)、高级聚合物系统 (Advanced Polymer Systems) 反式-视黄酸、UAB 研究基金 UAB-8、他佐瑞可 (Tazorac)、托皮卡瑞 (TopiCare)、Taiho TAC-101 和维散洛德 (Vesanoid)。

本发明的基质金属蛋白酶抑制剂的实例包括已知的：1-环丙基-N-羟基-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4 哌啶甲酰胺一盐酸盐、N-羟基-1-(苯基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1 哌啶基]磺酰基]-4-哌啶甲酰胺一盐酸盐、N-羟基-1-(吡啶基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4 哌啶甲酰胺二盐酸盐、N-羟基-2,3-二甲氧基-6-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1-哌啶基]磺酰基]苯甲酰胺、N-羟基-1-(4-吡啶基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4 哌啶甲酰胺二盐酸盐、N-羟基-1-(3-吡啶基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4 哌啶甲酰胺二盐酸盐、N-羟基-1-(2-吡啶基甲基)-4-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]磺酰基]-4 哌啶甲酰胺一盐酸盐、英国生物技术 (British Biotech) BB-2516 (马马司他)、N4-[2,2-二甲基-1-[(甲基氨基)羰基]丙基]-N1,2-二羟基-3-(2-甲基丙基)-、[2S-[N4(R\*),2R\*,3S\*]]-、WO 97/19075 描述的 BMS 275291、贝螺杀 (Bayer) Ag Bay-12-9566 (他尼马司他 (tanomastat))、4-[(4'-氯[1,1-二苯基]-4-基)氧]-2[(苯

硫基)甲基]丁酸、Agouron 制药 AG-3340、N-羟基-2,2'-二甲基-4-[[4-(4 吡啶基氧)苯基]磺酰基]-3-硫代吗啉甲酰胺、CollaGenex 制药 CMT-3(美他司他(metastat))、6-去甲基-6-脱氧-4-去二甲基氨基四环素、巴马司他(BB-94)和 Chiroscience D-2163、2-[1S-((2R,S)-乙酰基巯基-5-苯二酰亚氨基]戊酰基-L 亮氨酸氨基-3-甲基丁基]咪唑。

$\alpha v \beta 3$  整合素抑制剂的实例为已知的: Vitaxin 抗体(Ixsys)、Merck KgaA EMD-121974、环[RGDF-N(Me)V-]、(10S)-10,11-二氢-3-[3-(2-吡啶基氨基)丙氧基]-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-乙酸、(2S)-7-[[[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)甲基氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸、(2S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-7-[[[(5-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基)氨基]羰基]-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-乙酸、(bR)-b-[[[(3R)-2-氧代-3-[2-(5,6,7,8-四氢-[1,8]-萘啶-2-基)乙基]1-吡咯烷基]乙酰基]氨基]-d-(1H-吡啶-3-基)戊酸和(3R)-N-[3-羟基-5-[(1,4,5,6-四氢-5-羟基-2-嘧啶基)氨基]苯甲酰基]甘氨酸-3-(3-溴-5-氯-2-羟基苯基)-b-丙氨酸(化合物 SD 7784)。

例如,本发明的蒽环霉素化合物为阿霉素(包括脂质体制剂)、表柔比星(包括脂质体制剂)、依达比星、奈莫柔比星(Nemorubicin)、柔红霉素、丝裂霉素-C、更生霉素和光神霉素。

例如,EGFR 抑制剂为根据 ASCO 学报第 18 卷,1999,第 388a 页已知的化合物 CP-358,774 和 ZD 1839,以及由 W0 95/03283 已知的 ZM. 254530。

例如,EGFR 拮抗剂为一种抗体,特别是嵌合抗体 C225 和人抗体 E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 和 E7.6.3,特别是 E7.6.3。优选的抗 EGFR 抗体是嵌合抗体 C225 和人抗体 E7.6.3。嵌合抗体 C225 由 W096/49210 公开。人抗体 E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 和 E7.6.3 由 W0 98/50433 公开。

抗 HER2 抗体可以是“完整的”抗体或其片断,例如 Fab、Fab'、



F(ab')<sub>2</sub> 或 Fv 片断。抗 HER2 抗体的优选的实例为槎杜滋美, 例如它公开在 Cancer Res. (癌症研究), 1998, 58; 2825-2831。

例如, 根据本发明的非甾族抗炎化合物(NSAID)为选自以下的化合物: 乙酰水杨酸、吲哚美辛、舒林酸、苯基丁氮酮、双氯芬酸、芬替酸、酮咯酸、吡罗昔康、替诺昔康、麦考西康(mecoxicam)、西诺西康(cinnoxiam)、异丁芬酸、布洛芬、萘普生、酮洛芬、萘丁美酮、尼氟灭酸(niflumic acid)和尼美舒利或它们的药学上可接受的盐。优选的 NSAID 为双氯芬酸、吡罗昔康、替诺昔康、麦考西康、异丁芬酸、布洛芬、萘普生和酮洛芬或它们的药学上可接受的盐。

例如, 抗雌激素是一种选择性雌激素受体调节剂(SERM), 它优选他莫西芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、阿佐昔芬(arzoxifene)、碘昔芬、EM 800、伏维斯滕特(fluvestrant)和屈落昔芬。

血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂和末端酶抑制剂在本领域中是已知的。例如, 本文所述的化合物 SU 5416 和 SU 6668 还是 VEGF 抑制剂。

还已知的 VEGF 抑制剂或拮抗剂如通过减少 VEGF 与细胞受体结合而抑制血管生成的拮抗剂, 例如它包括但不限于抗生长因子的阻断单克隆抗体(如 rhuMAbVEGF, Ryan 等人, Toxicol Pathol 1999, 27: 78-86)、抗受体的阻断单克隆抗体(如 DC101 和衍生物, Witte 等人, Cancer Metastasis Rev 1998, 17: 155-61)、溶解形式的 VEGF 受体(如可溶的 Flt, Aiello 等人, Proc Natl Acad Sci USA 1995, 92: 10457-61)或直接拮抗 VEGF 和细胞表面受体之间的相互作用的化合物(如 Fairbrother 等人, Biochemistry 1998, 37: 17754-64)。

喹啉-3-羧酰胺、雷佐生和沙立度胺是已知的抗血管生成剂。为了鉴定具有产生激素依赖性癌的高度风险(因此需要化学预防)的妇女, 可以使用常用于临床肿瘤依赖性癌诊断的肿瘤标记、肿瘤生物标记和替代终点组织生物标记(SEBs)。

术语“肿瘤标记”或“肿瘤生物标记”或“SEBs”广义上包括大量出现在与临床肿瘤有关的体液或组织中的具有分歧性状的分子, 还包括与肿瘤相关的染色体变化。肿瘤标记主要分成三种: 分子或细胞标记、染

染色体标记和血清学或血清标记。

具体而言，对于血清标记，它们经常可以在临床肿瘤检测之前数月测定并可以作为一种早期诊断试验用于患者监测和治疗评价。

例如，在初级化学预防乳癌中，以下物质可以用作 SEBs：普通标记：常规病理组织学、形态学、增殖、新血管形成；和特异性标记：雌激素受体 (ER)，孕酮受体、ErB2、EGFR、VGFR、BCRA-1、BCRA-2、PS2 和 IGF1R。

关于在次级化学预防乳癌中的 SEBs，例如可以使用以下：典型或非典型上皮增生，以及许多细胞生物标记异常 (DNA 倍性、p53、EGFR、ER、PgR 和 her2/neu)。

一般细胞异常增加与生物标记异常的频率增加有关，而非典型增生和多数生物标记异常的证据是之后发展为癌的妇女最常见的表现。乳腺造影密度增加还与乳癌风险增加有关，因此乳腺造影密度可以代表一种适宜的 SEB。此外，乳腺磁共振成像 (MRI) 可以是一种重要的 SEB。

因此，哺乳动物，包括人，特别是已产生肿瘤标记但没有临床疾病症状的妇女存在疾病的风险。因此，在这些哺乳动物中，导致癌的多步病变可能通过由本发明提供的化学预防治疗方法而减缓、干扰或中止在早期癌变前阶段。

### 药理学

由已发现依西美坦具有预防二甲基苯并蒽 (DMBA) 诱导的大鼠炎性肿瘤模型的活性证明根据本发明的依西美坦单独或与另一种化学预防剂组合在哺乳动物的激素依赖性癌症的治疗中的治疗效果。依西美坦治疗 (4, 20 或 100 mg/kg/wk, IM) 起始于 DMBA 接触 (20 mg/大鼠, PO) 之后 1 周并持续 19 周。在 19 周治疗期结束时，依西美坦将肿瘤发生率从赋形剂治疗的大鼠的 85% 显著地降至 100 mg/kg 治疗组的 13.6%。而且，100 mg/kg 的依西美坦显著地降低肿瘤多发性，对照组为 2.55 肿瘤数/大鼠而治疗组为 0.27。没有观察到毒性症状。

## 方法和给药

在根据本发明的治疗/预防方法的患者的有效治疗中，依西美坦和其它化学预防剂可以以任何使化合物在有效量时可生物利用的形式或模式给药，包括口服和肠胃外途径。

本文所用的术语“给药”意指任何给患者施用的药学上可接受的给药模式，包括肠胃外和口服给药。

“肠胃外”意指静脉内、皮下、真皮内或肌内给药。

口服包括施用适宜口服形式如片剂、胶囊、栓剂、溶液、乳液、粉剂、糖浆等的组合制剂的组分。

实际优选的方法和本发明的组合制剂的给药顺序可以根据所用的特定的依西美坦的药物配方、所用的特定的其它化学预防剂的药物配方、所预防的特定癌症和所治疗的特定患者而变。

组合制剂给药的剂量范围可以随年龄、症状、患者的疾病程度而变，并可以由本领域技术人员来确定。

因此剂量方案必须根据特定的患者的症状、反应和任何常规治疗方法的相关治疗而确定，并可能需要针对症状的变化和/或根据其它临床症状而调整。

在根据本发明的组合治疗方法中，依西美坦可以与其它化学预防剂同时给药，或者所述化合物可以依次地以任一顺序给药。

## 剂量

根据本发明提供的哺乳动物的雌激素依赖性癌的化学预防方法，例如依西美坦的口服剂量范围为大约 5 mg 每天至大约 600 mg 每天，特别是大约 10 至大约 50，更优选大约 25 mg 每天，或者肌内给药剂量范围为大约 50 至大约 500mg 每次注射。作为本发明的优选的实施方案，依西美坦以含有环糊精的复合物，特别是依西美坦/ $\beta$ -环糊精复合物的形式给药，其日剂量范围为大约 10 至大约 20 mg，优选大约 15 或 20 mg。

根据本发明，与依西美坦组合使用的其它化学预防剂的治疗有效量一般为在这些化合物的治疗中常用的剂量。更具体地，另一种化学预防

剂的治疗有效量意指在与依西美坦组合给药时有效地预防雌激素依赖性癌的化合物的数量。

治疗有效量的确定在本领域技术人员的能力范围内是已知的。例如化合物 SU 5416 或 SU 6668 的有效量是根据 WO 99/61422 教导的数量。

化合物 SD7784 的有效量为大约 10 至大约 300 mg/kg，特别优选大约 20 至大约 200 mg/kg。

阿霉素的有效化学预防量可以为大约 20mg/m<sup>2</sup> 至大约 100 mg/m<sup>2</sup>。

表柔比星的有效化学预防量可以为大约 20mg/m<sup>2</sup> 至大约 200 mg/m<sup>2</sup>。

依达比量的有效化学预防量可以为大约 1mg/m<sup>2</sup> 至大约 50 mg/m<sup>2</sup>。

紫杉醇的有效化学预防量可以为大约 100mg/m<sup>2</sup> 至大约 300 mg/m<sup>2</sup>。

多西他奇的有效化学预防量可以为大约 50mg/m<sup>2</sup> 至大约 100 mg/m<sup>2</sup>。

例如，用于重组人化单克隆抗 HER2 抗体搓杜滋美的化学预防量为大约 1 至大约 1000 mg/m<sup>2</sup> 体表面积。更优选所用的疗程治疗为大约 50 至大约 500 mg/m<sup>2</sup> 体表面积。

例如在用于重组人化单克隆抗 EGFR C225 抗体（西土沙木（cetuximab））给药的本发明的方法中，一般所用的疗程为大约 150 至大约 500 mg/m<sup>2</sup> 体表面积。优选所用的疗程为大约 400 mg/m<sup>2</sup> 的负荷量，然后每周保持大约 180-250 mg/m<sup>2</sup> 的剂量。根据本发明的优选的实施方案，以每周剂量渐增的 4 周方案给患者注射西土沙木，其中剂量至多为 200 mg/m<sup>2</sup>。如果疾病稳定的话，随后可以开始另一个 8 周的疗程。

在本发明的方法中，对于重组人化单克隆抗体 E7.6.3 的给药，一般采用的疗程为大约 1 至大约 1000 mg/m<sup>2</sup> 体表面积。更优选使用的疗程为大约 60 至大约 600 mg/m<sup>2</sup> 体表面积。

在本发明的方法中，对于化合物 CP358774 的给药，一般采用的疗程为大约 25 至大约 150 mg p. os.，以达到大约 300 至大约 700 ng/ml，优选 500 ng/ml 的血浆浓度。

在本发明的方法中，对于化合物 ZD 1839 的给药，一般所用的疗程为大约 50 至大约 300 mg/天 p. os.

抗雌激素给药的剂量范围可以根据常规实践，例如剂量范围为大约

0.1 至大约 30 mg/Kg 体重每天。

COX-2 抑制剂的有效量范围可以是大约 0.1 至大约 2000 mg，优选大约 0.5 至大约 500，最优选大约 1 和大约 200 mg 之间。特别对于塞来考昔、罗夫考克斯、帕瑞考昔和伐地考昔而言，大约 0.01 至大约 100 mg/Kg 体重，优选大约 0.1 和大约 50 mg/Kg 体重之间的日剂量可能是适宜的。日剂量可以每天分 1-4 次剂量给药。

更具体地，对于塞来考昔，大约 50 至大约 500 mg，特别是大约 200 mg，一天一次或两次的剂量可能是适宜的。

对于罗夫考克斯，一般剂量为大约 12.5 至大约 50 mg/天。给药途径优选为系统给药，例如口服或肠胃外，特别是静脉内或肌内给药。

根据药理学的观点，发现依西美坦的有价值的生物性能在于其特有的芳香酶失活机理。

芳香酶 (450<sub>arom</sub>) 是一种包含 P450 (血红素) 部分和肽部分的特定形式的细胞色素 P450 血红素蛋白。该酶催化多步反应，导致将雄激素底物 (主要是雄甾烯二酮) 的 A 环芳构化为雌酮，所述反应要求辅因子 NADPH 的存在。

在此酶反应后，酶分子可以再次用于完成新的芳构化。

已广泛研究了依西美坦的芳香酶抑制作用的机理，并已发现此化合物导致酶失活。实际上，结构上与天然底物雄甾烯二酮相关的依西美坦最初被芳香酶识别为一种错误的底物，因而在酶的活性位点与雄甾烯二酮竞争酶活性。然后此化合物转化为 (完全的和 NADPH 依赖性机理) 与导致其失活的酶不可逆结合 (还已知为自杀抑制) 的中间产物。因此，此酶被明确地失活，而雌激素生产重新需要酶合成。

因此，由于依西美坦作为芳香酶失活剂的生物活性和附加的化学预防剂的不同生物活性，因而本发明的组合物和组合治疗方法提供了对癌症的两条途径攻击。

在临床治疗中一般遇到多种症状和参数的改变和调整，这些对本发明范围内的技术人员来说是显而易见的。

根据本发明的包含依西美坦和/或另一种化学预防剂的药物组合物

可以根据本领域技术人员已知的技术制备。例如，可以根据 US 4,808,616 制备包含依西美坦的药物组合物。

对于依西美坦/环糊精复合物，已注意到环糊精为晶状、水溶性、环式、非还原寡糖，此寡糖由 6、7 或 8 个具有能够包含多种外来分子的圆柱形空穴形状结构的吡喃葡萄糖单元。由于它们特有的结构，环糊精的最有用的一种特征是它们形成包合化合物或复合物的能力。在药物水平，这些包含物的应用基本上用于改善稳定性、所有溶解度、溶解特征和可能的包合分子的生物利用度，从而允许递送难以形成活性的能力或显著改善它们的生物制药性能。

环糊精/药物复合物提供两个重要的用于口服制剂的产品优点：改善生物利用度和减少刺激。

对于某些在胃肠道中代谢，或者没有完全吸收或由于药物在胃肠道中不完全溶解而以可变的方式吸收的药物，观察到生物利用度的改善。

CDs 通过允许在片剂制备过程中使用药物的真溶液而非悬浮液或者使用药物的真溶液作为可被患者利用的最终制剂而提供用于改善口服可靠性的疗效。

就用于口服途径的甾类药物制剂而言，所有上述的因素和预期的优点特别有用。

实际上已知甾类活性物(如依西美坦)缺点是系统前利用(通过在胃肠道环境中降解并首先通过肝作用)和不良药物性能(在大部分的情况下它们所获得的溶解度是可以忽略的)。

因此，活性物与能够改善活性物的物理化学性能并保护其对抗外部环境的药剂(如环糊精)复合可能允许包含低剂量的活性药物的给药单元剂型，而对它的生物利用度和临床疗效没有任何有害作用。

就依西美坦而言，实验证明 1:2 摩尔比的活性物和 $\beta$ -环糊精的包合复合物将活性物的溶解度改善 7 倍，将其固体的溶解速率改善 9 倍，并明显改善它的化学稳定性，增大制剂的保存期稳定性，而且可以被更快速和有效地生物利用。

所有这些因素的组合允许通过施用较低数量的活性物而获得相同

的临床疗效:

例如, 如果依西美坦/ $\beta$ -环糊精制剂的目标生物利用度比常规制剂(即目前市售为 Aromasin™ 的糖衣制剂)高 30%, 则获得相同临床疗效所需的日给药剂量可以从 25 减至 10-20 mg。

这对于治疗应用如化学预防而言是特别有用的, 其中该药物必须用于在特别长时期内进行长期给药。制剂实施例:

依西美坦 20 mg 片剂

组合物:	依西美坦	20.00 mg
	$\beta$ -环糊精	178.00 mg
	Avicel PH101	75.00 mg
	Explotab	24.00 mg
	硬脂酸镁	3.00 mg

根据本领域中已知的方法, 可以制备依西美坦/环糊精揉合系统。

本发明者已发现本文定义的依西美坦和另一种治疗剂的组合治疗除了有效地预防以外, 还有效地治疗雌激素依赖性癌, 特别是上面提到的癌。而且, 通过这些组合治疗, 可以提供协同或超加性抗肿瘤效果。

因此, 本发明还提供依西美坦在制备用于治疗经历选自以下的另一种治疗剂的同时、单独或顺次治疗的患者的雌激素依赖性癌的药物中的用途: 非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素 A 化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha v \beta 3$  整合素抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、脱氢表雄甾酮(DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子 4(内皮他丁)、托瑞米芬、屈落昔芬、环加氧酶抑制剂、SU5416、SU6668、雷佐生(razoxyn)、阿佐昔芬、碘昔芬、EM800 和沙立度胺或它们的混合物。

本发明还提供一种用于治疗需要这种治疗的包括人的哺乳动物的雌激素依赖性癌的组合方法, 所述方法包括给该哺乳动物同时、单独或顺次给该哺乳动物施用依西美坦和选自以下的治疗剂: 非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素 A 化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属

蛋白酶抑制剂、 $\alpha\text{v}\beta 3$  整合素抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、环加氧酶抑制剂、SU5416、SU6668、雷佐生、血管他丁、脱氢表雄甾酮(DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子 4(内皮他丁)、托瑞米芬、屈落昔芬、阿佐昔芬、碘昔芬、EM800 和沙立度胺或它们的混合物；所述治疗采用一定用量并时间上接近，以足以产生治疗有用效果。

本发明还提供包含依西美坦和另一种选自以下的治疗剂的产品：非甾族抗炎化合物(NSAID)、类维生素 A 化合物、法呢基蛋白转移酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、 $\alpha\text{v}\beta 3$  整合素抑制剂、蛋白激酶抑制剂、喹啉-3-羧酰胺、血管他丁、环加氧酶 V 抑制剂、SU 5416、SU 6668、雷佐生、脱氢表雄甾酮(DHEA)、末端酶抑制剂、血小板因子 4(内皮他丁)、托瑞米芬、屈落昔芬、阿佐昔芬、碘昔芬、EM 800 和沙立度胺或它们的混合物，所述产品作为一种用于同时、单独或顺次用于治疗雌激素依赖性癌的组合制剂。

根据本发明的组合制剂还可以包括产品，即组合物包或组合物，其中的组分可以平行放置并可以同时、分离或顺次地对一个相同的人施用。因此，本发明的依西美坦和其它化学预防剂可以存在于单一或不同的包装内。

本文所用的术语“超加性或协同抗肿瘤效果”意指通过给人，特别是妇女施用依西美坦与另一种治疗剂的组合而抑制肿瘤生长，优选使肿瘤完全退缩。

因此该抗肿瘤活性制剂对于包含依西美坦或其它治疗剂的产品而言，具有加强(超加性)的活性，这种活性大于单独组分作用的总和。

根据本发明的一个优选的方面，超加性抗瘤效果导致更加有效地控制，即减缓、干扰、中止、停止或逆转肿瘤形成的抗癌治疗。

本文所用的肿瘤的“生长控制”指减缓、干扰、中止或停止其生长，并不必然地完全消除肿瘤。

因此，术语“治疗”简单地意指患有癌症的个体的预期寿命将增加，即减少疾病的一种或多种症状和/或提高生命质量。