



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115607678 A

(43) 申请公布日 2023. 01. 17

(21) 申请号 202110791354.2

A61K 35/761 (2015.01)

(22) 申请日 2021.07.13

A61K 35/763 (2015.01)

(71) 申请人 杭州阿诺生物医药科技有限公司  
地址 311100 浙江省杭州市余杭区仓前街  
道向往街1008号8幢

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(72) 发明人 何南海 邱庆崇 路杨 杨东晖

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 彭鲲鹏 韩宏星

(51) Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 35/765 (2015.01)

A61K 35/768 (2015.01)

A61K 35/766 (2015.01)

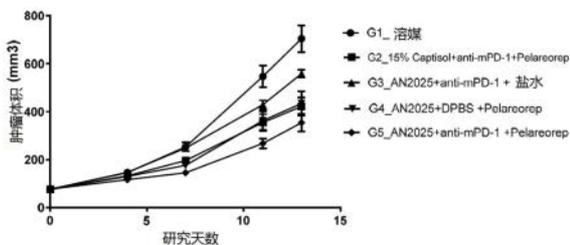
权利要求书4页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗癌症的组合法

(57) 摘要

本申请提供了一种在有此需要的对象中治疗肿瘤/癌症和/或产生针对肿瘤/癌症的记忆免疫应答的方法,包括向所述对象施用有效量的PI3K抑制剂、溶瘤病毒以及PD-1抑制剂,其中,所述PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂可以同时、分开或者顺序施用。本申请还提供一种包含PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂、以及可药用载体的药物组合物,以及一种包含所述药物组合物和使用说明的药盒。

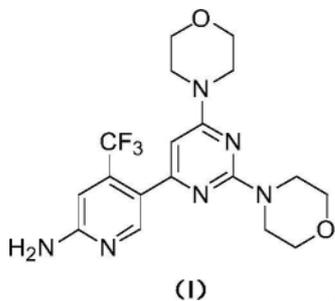


1. 一种在有此需要的对象中治疗肿瘤/癌症和/或产生针对肿瘤/癌症的记忆免疫应答的方法,包括向所述对象施用有效量的PI3K抑制剂、溶瘤病毒以及PD-1抑制剂,其中,所述PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂可以同时、分开或者顺序施用。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述PI3K抑制剂选自PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\gamma$ 、PI3K $\delta$ 亚型抑制剂。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述PI3K抑制剂选自Idelalisib、Copanlisib、Duvelisib、Alpelisib、Seletalisib、Gedatolisib、Rigosertib sodium、Leniolisib、Umbralisib、Buparlisib (AN2025)、AMG-319、GM-604、Acalisib、Bimiralisib、GDC-0084、ACP-319、Tenalisib、serabelisib、SF-1126、Nemiralisib、Fimepinostat、LY-3023414、Voxtalisib、Dactolisib、Parsaclisib、GSK-2636771、AZD-8186、ASN-003和其任意组合。

4. 如权利要求1-3任意一项所述的方法,其中所述PI3K抑制剂是具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,



5. 如权利要求1-4任意一项所述的方法,其中所述溶瘤病毒包括天然存在的、经过修饰的或经过重组的具有复制能力,并且能够侵染和裂解肿瘤细胞的病毒。

6. 如权利要求1-5任意一项所述的方法,其中溶瘤病毒选自呼肠病毒(reovirus),新城疫病毒(Newcastle disease virus),水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus),腺病毒(adenovirus),痘苗病毒(vaccinia virus),滤过性病毒(parapox orf virus),辛德比斯病毒(Sindbis virus)和单纯疱疹病毒(herpes simplex virus)。

7. 如权利要求1-6任意一项所述的方法,其中所述PD-1抑制剂选自:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和抗PD-L2抗体;优选地,其中所述PD-1抑制剂选自Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Tremelimumab、特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和其任意组合物。

8. 如权利要求1-7任意一项所述的方法,其中以经口服、口含或经消化道外途径的剂型施用所述PI3K抑制剂,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型。

9. 如权利要求1-8任意一项所述的方法,其中每天施用所述PI3K抑制剂1次或2次;或者每2、3、4、5、6、7、8、9或10天或每1、2或3周施用1次所述PI3K抑制剂;或者每周连续1、2、3、4、5或6天每天施用1次所述PI3K抑制剂,然后间隔6、5、4、3、2或1天。

10. 如权利要求1-9任意一项所述的方法,其中所述PI3K抑制剂在成年人中以约20mg/天-约200mg/天、约30mg/天-约160mg/天、约60mg/天-约120mg/天的剂量范围施用。

11. 如权利要求1-10任意一项所述的方法,其中以约0.5至约250mg/kg、约1至约250mg/

kg、约2至约200mg/kg、约3至约120mg/kg、约5至约250mg/kg、约10至约200mg/kg或约20至约120mg/kg的有效剂量向所述对象施用所述PI3K抑制剂。

12. 如权利要求1-11任意一项所述的方法,其中以经口服、口含或经消化道外途径的剂型施用所述溶瘤病毒,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型。

13. 如权利要求1-12任意一项所述的方法,其中每天施用溶瘤病毒至少一次,在第2、3、4、5、6、7、8、9、10、14、21或28天里重复给药,或者任何2-28天时间内,或者更长时间,每天连续或者间断的施用溶瘤病毒1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12或24小时或者1-24小时中的任何时间;优选地,给药持续时间为5、15、30、60、90、120、150或180分钟或者5-180分钟的任何时间或者更长时间。

14. 如权利要求1-13任意一项所述的方法,其中所述溶瘤病毒在成年人中的施用剂量根据个体差异(年龄,体重,性别),施用病毒的不同而不同,例如以每人约 $10^2$ - $10^{17}$ PFU(菌落形成单位)或者 $TCID_{50}$ (半数组织培养感染剂量)施用。

15. 如权利要求1-14任意一项所述的方法,其中以约1.0PFU/kg至约 $10^{15}$ PFU/kg的有效剂量向所述对象施用所述溶瘤病毒。

16. 如权利要求1-15任意一项所述的方法,其中以消化道外途径施用所述PD-1抑制剂,例如所述消化道外途径可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药。

17. 如权利要求1-16任意一项所述的方法,其中所述PD-1抑制剂配制成溶液剂、冻干剂、粉针剂。

18. 如权利要求1-17任意一项所述的方法,其中以0.05mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg或8mg/kg的有效剂量施用所述PD-1抑制剂。

19. 如权利要求1-18任意一项所述的方法,其中所述肿瘤/癌症包括原发肿瘤/癌症,复发肿瘤/癌症或转移性肿瘤/癌症,包括实体瘤和血液瘤。

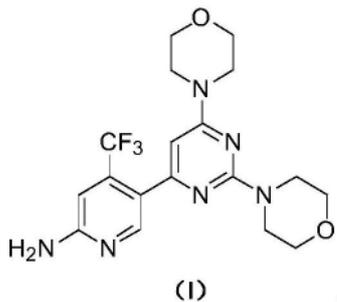
20. 如权利要求1-19任意一项所述的方法,其中所述肿瘤/癌症选自:头和颈鳞状细胞癌、头和颈癌、脑癌、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、中枢神经系统癌、神经内分泌肿瘤、咽喉癌、鼻咽癌、食管癌、甲状腺癌、恶性胸膜间皮瘤、肺癌、乳腺癌、肝癌、肝细胞瘤、肝胆癌、胰腺癌、胃癌、胃肠道癌、肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、透明细胞肾细胞瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、皮肤癌、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、骨癌、软骨肉瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合征、骨髓增生性肿瘤、鳞状细胞癌、尤因氏肉瘤、全身性轻链淀粉样变性和梅克尔细胞癌;更优选的,所述淋巴瘤选自:霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、富含T-细胞/组织细胞的大B-细胞淋巴瘤和淋巴浆细胞性淋巴瘤,所述肺癌选自:非小细胞肺癌和小细胞肺癌,所述白血病选自:慢性髓细胞样白血病、急性髓细胞样白血病、淋巴细胞白血病、成淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和髓样细胞白血病。

21. 一种药物组合物和/或药物组合,其包含PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂,以及可药用载体。

22. 如权利要求21所述的药物组合物和/或药物组合,其中所述PI3K抑制剂选自PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\gamma$ 和PI3K $\delta$ 亚型抑制剂。

23. 如权利要求21或22所述的药物组合物和/或药物组合,其中所述PI3K抑制剂选自Idelalisib、Copanlisib、Duvelisib、Alpelisib、Seletalisib、Gedatolisib、Rigosertib sodium、Leniolisib、Umbralisib、Buparlisib (AN2025)、AMG-319、GM-604、Acalisib、Bimiralisib、GDC-0084、ACP-319、Tenalisisib、serabelisib、SF-1126、Nemiralisib、Fimepinostat、LY-3023414、Voxtalisib、Dactolisib、Parsaclisib、GSK-2636771、AZD-8186、ASN-003和其任意组合。

24. 如权利要求21-23任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中所述PI3K抑制剂是具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,



25. 如权利要求21-24任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中所述溶瘤病毒包括天然存在的、经过修饰的和经过重组的具有复制能力,并且能够侵染和裂解肿瘤细胞的病毒。

26. 如权利要求21-25任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中溶瘤病毒选自呼肠病毒(reovirus),新城疫病毒(Newcastledisease virus),水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus),腺病毒(adenovirus),痘苗病毒(vaccinia virus),滤过性病毒(parapox orf virus),辛德比斯病毒(Sindbis virus)和单纯疱疹病毒(herpes simplex virus)。

27. 如权利要求21-26任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中所述PD-1抑制剂选自:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和抗PD-L2抗体;优选地,其中所述PD-1抑制剂选自Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Tremelimumab、特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和其任意组合。

28. 如权利要求21-27任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中所述PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂可以处于同一和/或分开的剂型(dosage form)中。

29. 如权利要求21-28任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中所述PI3K抑制剂可以配制成以经口服、口含或经消化道外途径的剂型,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型,例如可以是溶液剂、粉针剂或冻干剂。

30. 如权利要求21-29任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中以经口服、口含或经消化道外途径的剂型施用所述溶瘤病毒,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外

途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型。

31. 如权利要求21-30任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中所述PD-1抑制剂可以配制成以消化道外途径施用的剂型,例如所述消化道外途径可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药,例如可以是溶液剂、粉针剂或冻干剂。

32. 如权利要求21-31任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中每单位剂型(unit dosage form)中包含1-1000mg剂量的PI3K抑制剂,例如所述剂量为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、60、70、75、80、90、100、110、120、125、130、140、150、160、170、175、180、190、200、250、300、350、400、450、500、600、700、750、800、900、1000mg或以上任意两个数值之间的值。

33. 如权利要求21-32任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中每单位剂型(unit dosage form)中包含约 $10^2$ PFU至约 $10^{17}$ PFU剂量的溶瘤病毒,例如所述剂量为 $10^2$ 、 $10^3$ 、 $10^4$ 、 $10^5$ 、 $10^6$ 、 $10^7$ 、 $10^8$ 、 $10^9$ 、 $10^{10}$ 、 $10^{11}$ 、 $10^{12}$ 、 $10^{13}$ 、 $10^{14}$ 、 $10^{15}$ 、 $10^{16}$ 、 $10^{17}$ PFU或以上任意两个数值之间的值。

34. 如权利要求21-33任一项所述的药物组合物和/或药物组合,其中每单位剂型中包含1-5000mg剂量的PD-1抑制剂,例如所述剂量为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、60、70、75、80、90、100、110、120、125、130、140、150、160、170、175、180、190、200、250、300、350、400、450、500、600、700、750、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2400、2500、2600、2700、2750、2800、3000、3500、4000、4500、5000mg或以上任意两个数值之间的值。

35. 如权利要求21-34任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,其用于治疗肿瘤/癌症和/或产生针对肿瘤/癌症的记忆免疫应答。

36. 如权利要求21-34任意一项所述的药物组合物和/或药物组合用于制备治疗肿瘤/癌症和/或产生针对肿瘤/癌症的记忆免疫应答的药物的用途。

37. 一种药盒,其包含权利要求21-35任意一项所述的药物组合物和/或药物组合,以及使用说明,其中所述PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂可以处于同一和/或分开的容器中。

## 用于治疗癌症的组合疗法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种组合治疗方法及药物组合物,包括向有需要的对象施用PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂。

### 背景技术

[0002] 使用抗CTLA4抗体和抗PD(L)1抗体的免疫检查点抑制剂(ICI)给癌症免疫治疗带来了深刻的变革。自从2001年第一个免疫检查点抑制剂(ICI)获批以来,这一系列的药物由于在复杂癌症上持久的临床效果引起了广泛的关注。然而,仍然有大量的癌症患者对于ICI治疗不响应。到目前为止经ICI治疗的癌症患者的响应率约为20%,所以找到一种更加有效的免疫治疗方式来进一步利用免疫系统治疗癌症是非常有必要的。

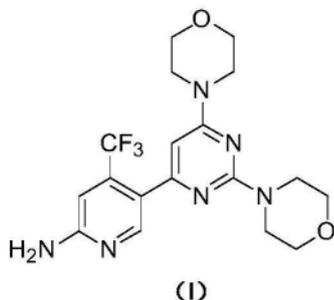
#### [0003] 泛I型PI3K抑制剂

[0004] PI3K-AKT-mTOR信号通路失调在癌症患者中的发生率很高,其主要调控细胞生长,增殖,代谢等关键的细胞过程,在癌症患者中能够促进癌症细胞的存活,扩张和传播。由PIK3CA基因编码的PI3K异构体p110 $\alpha$ 是人类癌症中排名第二的最容易突变的原癌基因。

[0005] PI3K家族中,PI3K $\beta$ 同样也参与了肿瘤发生,但PI3K $\alpha$ 起着主要作用,除此之外,另外两个异构体PI3K $\gamma$ 和PI3K $\delta$ 则对免疫系统起着重要调控作用。PI3K $\delta$ 能够调控并维持调节性T细胞(Treg)的功能,PI3K $\gamma$ 不仅能够募集抑制性的髓系细胞到癌症微环境中,而且能够增强它们对于T细胞抗癌症作用的抑制能力。

[0006] 式I结构的化合物(AN2025)及其药学上可接受的盐是口服泛I型PI3K抑制剂,目前正在临床三期研发阶段,其适应症为头颈鳞癌。它不仅能够抑制野生型的PI3K $\alpha$ ,而且能够抑制突变型的PI3K $\alpha$ ,突变位点包括(H1047R,E542K and E545K)。同时,其对于其他PI3K异构体(PI3K $\beta$ ,PI3K $\gamma$ ,PI3K $\delta$ )也具有抑制活性。AN2025已经在临床上证实了其对于PI3K/PIK3CA突变导致乳腺癌的发生是有效的,其响应率最高的患者都具有PIK3CA突变(Campone M et al.Eur J Cancer.2018;103:147-154)。AN2025同样可以通过抑制PI3K $\delta$ 和PI3K $\gamma$ 来下调Tregs和抑制性髓系细胞功能以及其进入肿瘤微环境的能力(O'Donnell JS et al.Semin Cancer Biol.2018;48:91-103.Borazanci et al.The Oncol.2020)。

[0007]



#### [0008] 溶瘤病毒

[0009] 溶瘤病毒是一类具有复制能力的肿瘤杀伤型病毒。除了能够选择性的侵染肿瘤细胞导致肿瘤细胞裂解之外,溶瘤病毒还能够通过激活免疫反应,达到进一步杀伤肿瘤的目的。一方面,溶瘤病毒侵染的肿瘤细胞能够释放大量炎症因子,激活自然杀伤细胞(NK

cells), 启动固有免疫反应杀伤肿瘤。炎症环境能够促进自然杀伤细胞, 树突状细胞以及T细胞迁移到肿瘤微环境中, 使得“冷”肿瘤变“热”。另一方面, 溶瘤病毒裂解肿瘤细胞产生大量肿瘤相关抗原, 抗原呈递细胞通过加工和呈递肿瘤相关抗原和病毒相关抗原给T细胞, 激活获得性免疫反应来杀伤肿瘤细胞。

[0010] Pelareorep是一种非致病的、天然存在的未经修饰的3型呼肠孤病毒。目前其即将进入全球多中心临床三期阶段, 其适应症为晚期转移性乳腺癌。在之前的二期临床研究中, Pelareorep联合紫杉醇治疗晚期/转移性乳腺癌, 已经取得了良好的实验结果。

[0011] 抗PD(L) 1抗体

[0012] PD1和PDL1信号通路在调节T细胞激活过程中起到关键作用。PDL1主要在免疫细胞以及大多数的人癌症细胞中表达。在肿瘤微环境中, 癌症PDL1与T细胞上的PD1相互作用, 最终抑制T细胞的癌症细胞杀伤活性。大量抗PD(L) 1治疗的成功案例, 使得它成为现代肿瘤免疫治疗的基石。

[0013] Pelareorep能够通过其自身特有的方式特异性的杀伤肿瘤细胞, 产生炎症性肿瘤微环境, 促进免疫细胞浸润到肿瘤组织中, 使得“冷”肿瘤变“热”; AN2025能够系统性地调节免疫抑制的肿瘤微环境, 这两者与抗PD(L) 1治疗杀伤癌症的机制是互补的。这种三联组合为大多数晚期实体瘤患者提供了理想的治疗选择。

## 发明内容

[0014] 本发明所要解决的技术问题在于, 解决现有技术中经ICI治疗的癌症患者的响应率低的问题。本发明的目的在于提供了一种更加有效的免疫治疗方式来进一步利用免疫系统治疗癌症。

[0015] 鉴于此, 本发明提供了一种PI3K抑制剂、溶瘤病毒以及PD-1抑制剂三者联用来治疗癌症的方法, 所述方法的抗肿瘤活性显著优于任意两两组合。

[0016] 具体而言, 本发明提供了如下技术方案:

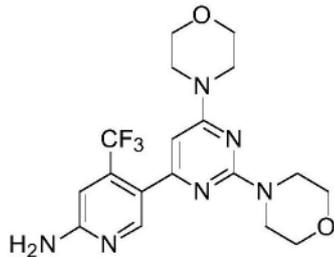
[0017] 一种在有此需要的对象治疗肿瘤/癌症和/或产生针对肿瘤/癌症的记忆免疫应答的方法, 包括向所述对象施用有效量的PI3K抑制剂、溶瘤病毒以及PD-1抑制剂, 其中, 所述PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂可以同时、分开或者顺序施用。

[0018] 在本发明的一个实施方案中, 其中所述PI3K抑制剂选自PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\gamma$ 和PI3K $\delta$ 亚型抑制剂。

[0019] 在本发明的一个实施方案中, 其中所述PI3K抑制剂选自Idelalisib、Copanlisib、Duvelisib、Alpelisib、Seletalisib、Gedatolisib、Rigosertib sodium、Leniolisib、Umbralisib、Buparlisib (AN2025)、AMG-319、GM-604、Acalisib、Bimiralisib、GDC-0084、ACP-319、Tenalisib、serabelisib、SF-1126、Nemiralisib、Fimepinostat、LY-3023414、Voxtalisib、Dactolisib、Parsaclisib、GSK-2636771、AZD-8186、ASN-003和其任意组合。

[0020] 在本发明的一个实施方案中, 其中所述PI3K抑制剂是具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,

[0021]



(I) (AN2025)。

[0022] 在本发明的一个实施方案中,其中所述溶瘤病毒包括天然存在的、经过修饰的或经过重组的具有复制能力,并且能够侵染和裂解肿瘤细胞的病毒。

[0023] 在本发明的一个实施方案中,其中溶瘤病毒的选择为呼肠病毒(reovirus),新城疫病毒(Newcastle disease virus),水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus),腺病毒(adenovirus),痘苗病毒(vaccinia virus),滤过性病毒(parapox orf virus),辛德比斯病毒(Sindbis virus)和单纯疱疹病毒(herpes simplex virus)。

[0024] 在本发明的一个实施方案中,其中所述PD-1抑制剂选自:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和抗PD-L2抗体;优选地,其中所述PD-1抑制剂选自Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Tremelimumab、特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和其任意组合物。

[0025] 在本发明的一个实施方案中,所述PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂可以配制成以经口服、口含或经消化道外途径的剂型,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型,例如可以是溶液剂、粉针剂或冻干剂。

[0026] 在本发明的一个实施方案中,其中以经口服、口含或经消化道外途径的剂型施用所述PI3K抑制剂,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,其中每天施用所述PI3K抑制剂1次或2次;或者每2、3、4、5、6、7、8、9、10天或每1、2或3周施用1次所述PI3K抑制剂;或者每周连续5天每天施用1次所述PI3K抑制剂,然后间隔2天。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,其中所述PI3K抑制剂在成年人中以约20mg/天-约200mg/天、约30mg/天-约160mg/天、约60mg/天-约120mg/天的剂量范围施用。

[0029] 在本发明的一个实施方案中,其中以约0.5至约250mg/kg、约1至约250mg/kg、约2至约200mg/kg、约3至约120mg/kg、约5至约250mg/kg、约10至约200mg/kg、或约20至约120mg/kg的有效剂量向所述对象施用所述PI3K抑制剂。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,其中以经口服、口含或经消化道外途径的剂型施用所述溶瘤病毒,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型。

[0031] 在本发明的一个实施方案中,其中每天施用溶瘤病毒至少一次,在第2、3、4、5、6、

7、8、9、10、14、21或28天里重复给药,或者任何2-28天时间内,或者更长时间,每天连续或者间断的施用溶瘤病毒1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12或24小时或者1-24小时中的任何时间;优选地,给药持续时间为5、15、30、60、90、120、150或180分钟或者5-180分钟的任何时间或者更长时间。

[0032] 在本发明的一个实施方案中,其中所述溶瘤病毒在成年人中的施用剂量根据个体差异(年龄,体重,性别),施用病毒的不同而不同,例如以每人约 $10^2$ - $10^{17}$ PFU(菌落形成单位)或者 $TCID_{50}$ (半数组织培养感染剂量)施用。在本发明的一个实施方案中,其中以约1.0PFU/kg至约 $10^{15}$ PFU/kg的有效剂量向所述对象施用所述溶瘤病毒。

[0033] 在本发明的一个实施方案中,其中以消化道外途径施用所述PD-1抑制剂,例如所述消化道外途径可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药。

[0034] 在本发明的一个实施方案中,其中所述PD-1抑制剂配制成溶液剂、冻干剂、粉针剂。

[0035] 在本发明的一个实施方案中,其中以0.05mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg或8mg/kg的有效剂量施用所述PD-1抑制剂。

[0036] 在本发明的一个实施方案中,其中所述肿瘤/癌症包括原发肿瘤/癌症,复发肿瘤/癌症,或转移性肿瘤/癌症,包括实体瘤和血液瘤。

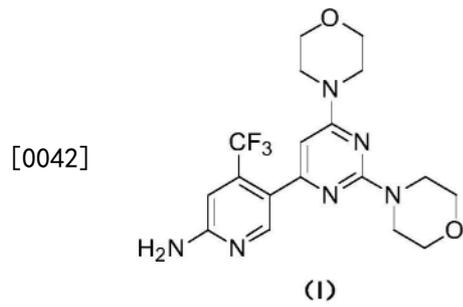
[0037] 在本发明的一个实施方案中,其中所述肿瘤/癌症选自:头和颈鳞状细胞癌、头和颈癌、脑癌、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、中枢神经系统癌、神经内分泌肿瘤、咽喉癌、鼻咽癌、食管癌、甲状腺癌、恶性胸膜间皮瘤、肺癌、乳腺癌、肝癌、肝细胞瘤、肝胆癌、胰腺癌、胃癌、胃肠道癌、肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、透明细胞肾细胞癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、皮肤癌、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、骨癌、软骨肉瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合征、骨髓增生性肿瘤、鳞状细胞癌、尤因氏肉瘤、全身性轻链淀粉样变性和梅克尔细胞癌;更优选的,所述淋巴瘤选自:霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、富含T-细胞/组织细胞的大B-细胞淋巴瘤和淋巴浆细胞性淋巴瘤,所述肺癌选自:非小细胞肺癌和小细胞肺癌,所述白血病选自:慢性髓细胞样白血病、急性髓细胞样白血病、淋巴细胞白血病、成淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和髓样细胞白血病。

[0038] 除此之外,本发明还提供了一种药物组合物和/或药物组合,其包含PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂,以及可药用载体。

[0039] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述PI3K抑制剂选自PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\gamma$ 、PI3K $\delta$ 亚型抑制剂。

[0040] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述PI3K抑制剂选自Idelalisib、Copanlisib、Duvelisib、Alpelisib、Seletalisib、Gedatolisib、Rigosertib sodium、Leniolisib、Umbralisib、Buparlisib(AN2025)、AMG-319、GM-604、Acalisib、Bimiralisib、GDC-0084、ACP-319、Tenalisib、serabelisib、SF-1126、Nemiralisib、Fimepinostat、LY-3023414、Voxtalisib、Dactolisib、Parsaclisib、GSK-2636771、AZD-8186、ASN-003和其任意组合。

[0041] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述PI3K抑制剂是具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,



[0043] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述溶瘤病毒包括天然存在的、经过修饰的或经过重组的具有复制能力,并且能够侵染和裂解肿瘤细胞的病毒。

[0044] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中溶瘤病毒的选择为呼肠病毒(reovirus),新城疫病毒(Newcastle disease virus),水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus),腺病毒(adenovirus),痘苗病毒(vaccinia virus),滤过性病毒(parapox orf virus),辛德比斯病毒(Sindbis virus)和单纯疱疹病毒(herpes simplex virus)。

[0045] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述PD-1抑制剂选自:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和抗PD-L2抗体;优选地,其中所述PD-1抑制剂选自Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Tremelimumab、特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和其任意组合物。

[0046] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂可以处于同一和/或分开的剂型(dosage form)中。

[0047] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述药物组合物和/或药物组合可以配制成以经口服、口含或经消化道外途径的剂型,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型,例如可以是溶液剂、粉针剂或冻干剂。

[0048] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,所述PI3K抑制剂可以配制成以经口服、口含或经消化道外途径的剂型,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型,例如可以是溶液剂、粉针剂或冻干剂。

[0049] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述溶瘤病毒可以配制成以经口服、口含或经消化道外途径的剂型,例如所述口服途径的剂型可以是片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂,例如所述消化道外途径的剂型可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药的剂型。

[0050] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中所述PD-1抑制剂可以配制成以消化道外途径施用的剂型,例如所述消化道外途径可以是静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌肉、颅内、鞘内、瘤内、经皮渗透、经粘膜给药,例如可以是溶液剂、粉针剂或冻干剂。

[0051] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中每单位剂型(unit dosage form)中包含1-1000mg剂量的PI3K抑制剂,例如所述剂量为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、60、70、75、80、90、100、110、120、125、130、140、150、160、170、175、180、190、200、250、300、350、400、450、500、600、700、750、800、900、1000mg或以上任意两个数值之间的值。

[0052] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中每单位剂型(unit dosage form)中包含约 $10^2$ PFU至约 $10^{17}$ PFU剂量的溶瘤病毒,例如所述剂量为 $10^2$ 、 $10^3$ 、 $10^4$ 、 $10^5$ 、 $10^6$ 、 $10^7$ 、 $10^8$ 、 $10^9$ 、 $10^{10}$ 、 $10^{11}$ 、 $10^{12}$ 、 $10^{13}$ 、 $10^{14}$ 、 $10^{15}$ 、 $10^{16}$ 、 $10^{17}$ PFU或者TCID<sub>50</sub>或以上任意两个数值之间的值。

[0053] 在本发明的药物组合物和/或药物组合中,其中每单位剂型中包含1-5000mg剂量的PD-1抑制剂,例如所述剂量为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、60、70、75、80、90、100、110、120、125、130、140、150、160、170、175、180、190、200、250、300、350、400、450、500、600、700、750、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2400、2500、2600、2700、2750、2800、3000、3500、4000、4500、5000mg或以上任意两个数值之间的值。

[0054] 本发明提供一种药物组合物和/或药物组合,其用于治疗肿瘤/癌症和/或产生针对肿瘤/癌症的记忆免疫应答。

[0055] 本发明提供药物组合物和/或药物组合用于制备治疗肿瘤/癌症和/或产生针对肿瘤/癌症的记忆免疫应答的药物的用途。

[0056] 除此之外,本发明还提供了一种药盒,其包含本发明所述的药物组合物和/或药物组合,以及使用说明,其中所述PI3K抑制剂、溶瘤病毒和PD-1抑制剂可以处于同一和/或分开的容器中。

## 附图说明

[0057] 图1用AN2025、Pelareorep以及抗PD-1抗体的不同药物组合治疗单个EMT6肿瘤的肿瘤生长曲线。每组10只小鼠。AN2025给药:30mg/kg,每天口服(PO)一次。Pelareorep给药: $2 \times 10^8$ TCID<sub>50</sub>连续2天每天静脉给药一次,然后停药4天。抗PD-1抗体给药:10mg/kg,每6天静脉注射(IV)一次。

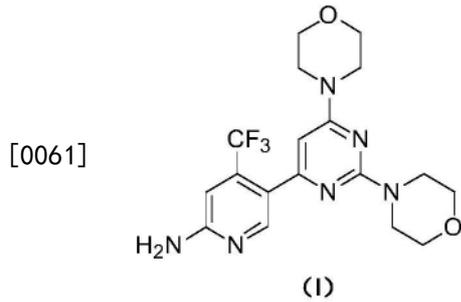
## 具体实施方式

[0058] 术语定义:

[0059] 除非本文中另外指出,本文所用术语具有在其所属领域的常规含义。

[0060] 术语“PI3K抑制剂”在本文中是指磷脂酰肌醇3-激酶,是一类高度保守的酶家族,是胞内PI3K-Akt-mTOR信号轴的重要组成部分。PI3K抑制剂的实例包括但不限于PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\gamma$ 、PI3K $\delta$ 亚型抑制剂。具体的实施例包括但不限于Idelalisib、Copanlisib、Duvelisib、Alpelisib、Seletalisib、Gedatolisib、Rigosertib sodium、Leniolisib、Umbralisib、Buparlisib (AN2025)、AMG-319、GM-604、Acalisib、Bimiralisib、GDC-0084、ACP-319、Tenalisib、serabelisib、SF-1126、Nemiralisib、Fimepinostat、LY-3023414、Voxtalisib、Dactolisib、Parsaclisib、GSK-2636771、AZD-8186、ASN-003和其任意组合。优

选的实例包括但不限于如本文所教导的式I化合物(本文中又称AN2025)



[0062] 术语“溶瘤病毒”在本文中指能够在肿瘤细胞中复制并能够杀死肿瘤细胞的病毒。包括呼肠病毒(reovirus),新城疫病毒(Newcastle disease virus),水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus),腺病毒(adenovirus),痘苗病毒(vaccinia virus),滤过性病毒(parapox orf virus),辛德比斯病毒(Sindbis virus)和单纯疱疹病毒(herpes simplex virus)。其中所述溶瘤病毒包括但不限于下述病毒科成员的溶瘤病毒:肌尾噬菌体科(myoviridae)、长尾噬菌体科(siphoviridae)、短尾噬菌体科(podpviridae)、复层噬菌体科(teciviridae)、覆盖噬菌体科(corticoviridae)、芽生噬菌体科(plasmaviridae)、脂毛噬菌体科(lipothrixviridae)、微小纺锤形噬菌体科(fuselloviridae)、痘病毒科(poxyviridae)、虹彩病毒科(iridoviridae)、藻类DNA病毒科(phycodnaviridae)、杆状病毒科(baculoviridae)、疱疹病毒科(herpesviridae)、腺病毒科(adnoviridae)、乳多空病毒科(papovaviridae)、多分体DNA病毒科(polydnviridae)、丝状噬菌体科(inoviridae)、微小噬菌体科(microviridae)、双生病毒科(geminiviridae)、圆环病毒科(circoviridae)、细小病毒科(parvoviridae)、嗜肝DNA病毒科(hepadnaviridae)、逆转录病毒科(retroviridae)、囊状噬菌体科(cyctoviridae)、呼肠孤病毒科(reoviridae)、双RNA病毒科(birnaviridae)、副粘液病毒科(paramyxoviridae)、弹状病毒科(rhabdoviridae)、丝状病毒科(filoviridae)、正粘液病毒科(orthomyxoviridae)、布尼安病毒科(bunyaviridae)、沙粒病毒科(arenaviridae)、光滑噬菌体科(leviviridae)、小RNA病毒科(picornaviridae)、伴生病毒科(sequiviridae)、豇豆花叶病毒科(comoviridae)、马铃薯Y病毒科(potyviridae)、杯状病毒科(caliciviridae)、星状病毒科(astroviridae)、野田病毒科(nodaviridae)、四病毒科(tetraviridae)、番茄丛矮病毒科(tombusviridae)、冠状病毒科(coronaviridae)、黄病毒科(glaviviridae)、披膜病毒科(togaviridae)和杆状RNA病毒科(barnaviridae)。除此之外,提供的方法还包括免疫保护病毒以及这些病毒的重组病毒。除此之外,提供的方法还包括至少两种溶瘤病毒的联合使用。优选地,本方法提供的溶瘤病毒为呼肠病毒(reovirus)。更为优选地,本方法提供的溶瘤病毒为血清3型脱毒呼肠病毒(serotype-3dearing strain)。溶瘤病毒的实例包括但不限于Onyx-015、DNX-2401、ColoAd1、Oncos102、ProstAtak、CG0070、Pexavec、GLONC1、HF10、HSV1716、Reolysin和Cavatak。

[0063] 术语“PD-1抑制剂”是指“抗PD1/PDL1抗体”,其是针对程序性死亡蛋白1(PD-1)/程序性死亡蛋白配体1(PD-L1)的抗体。示例性抗体包括但不限于如专利号US7,029,674、US7,488,802、US7,521,051、US8,008,449、US8,354,509、US8,617,546和US8,709,417中所示的抗体。PD-1/PD-L1抑制剂的具体实例还包括Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab、

Avelumab、Durvalumab、Tremelimumab、特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和其任意组合物。

[0064] “治疗”、“处理”和“医治”是指在有需要的对象中减轻、抑制和/或逆转疾病(如肿瘤/癌症)的发展。术语“治疗”包括疾病的成功治疗或改善的任何迹象,包括任何客观或主观参数,例如减轻;缓和;症状减少或使受试对象更容易容忍损伤、病理或病症;延迟或减缓发展速率等。治疗或改善的测量可基于例如所属领域已知的身体检查、病理学检查和/或诊断检查的结果。例如,在一个实施方案中,本发明所涉及的“治疗”癌症是指对癌症或被诊断患有癌症的对象使用本发明的PI3K抑制剂、溶瘤病毒与PD-1抑制剂联合治疗,以实现至少一项阳性治疗结果,例如癌细胞数量减少、肿瘤大小减小、肿瘤细胞浸润外周器官的速率减少或肿瘤转移或肿瘤生长速率减小。

[0065] 治疗也可指与在不采取该措施的情况下将会发生的相比,减少疾病的发病或发作风险,或减少疾病复发(例如延长复发时间)。在医学领域,这种治疗也被称为“预防”。

[0066] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指如通过临床测试和评估、患者观察等所记录的,可有效治疗疾病的量。“有效量”可进一步表示引起生物或化学活性的可检测到的变化的量。可检测到的变化可以由熟悉相关机制或方法的所属领域技术人员检测和/或进一步定量。此外,“有效量”可表示维持期望生理状态(即减少或预防显著的衰退和/或促进病症的改善)的量。“有效量”可进一步指治疗有效量。

[0067] 在一些实施方案中,PI3K抑制剂以有效量施予对象。有效量通常是每天0.01mg/kg体重至500mg/kg体重。在一些实施方案中,药学上可接受的组合物可经过配制,使得可以向接受这些组合物的对象施用每天0.01mg/kg体重至200mg/kg体重或0.01mg/kg体重至100mg/kg体重的化合物的剂量(例如基于75kg的人,剂量为0.75mg至7.5g或15g)。在某些实施方案中,本发明的活性药物成分经过配制,以提供0.01mg/kg至70mg/kg的剂量(例如基于75kg的人,剂量为0.75mg至5.25g)。

[0068] 在一些实施方案中,PI3K抑制剂的有效剂量为约0.5至约250mg/kg、约1至约250mg/kg、约2至约200mg/kg、约3至约120mg/kg、约5至约250mg/kg、约10至约200mg/kg、或约20至约120mg/kg。在一些实施方案中,有效剂量包括约0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、8mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、120mg/kg、150mg/kg、175mg/kg、200mg/kg、225mg/kg、250mg/kg和300mg/kg。剂型可以采取各种合适的形式,例如片剂或胶囊,并且有效剂量可以在一个或多个单位剂型(如片剂、胶囊)中提供,并且每天提供1、2或3次,或以例如4、8或12小时的时间间隔全天提供。片剂或胶囊例如可以含有例如10、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1,000、1,100或1,250mg的化合物。举例来说,在一些实施方案中将PI3K抑制剂施予人类对象可以包括在100-1,250、150-1,000、200-800或250-750mg范围的PI3K抑制剂的每日剂量,所述每日剂量可以每天一次全部施用,或者分多份以一定的时间间隔全天施用。也可以制备成液体制剂,使得可以容易地且便利地分配任何剂量。

[0069] 在一些实施方案中,溶瘤病毒以有效剂量施予对象。有效剂量根据个体差异来决定,其影响因素包括但不限于年龄,性别,体重以及肿瘤的特性,比如肿瘤的类型和大小等。对于施予对象来说,有效剂量通常是 $10^3$ - $10^{12}$ PFU或者TCID<sub>50</sub>。有效剂量也可以是1.0PFU/kg

体重至约 $10^{15}$ PFU/kg体重,例如从 $10^2$ PFU/kg体重至 $10^{13}$ PFU/kg体重。优选的,有效剂量是约 $1 \times 10^8$ 至 $1 \times 10^{12}$ PFU或者TCID<sub>50</sub>。例如,对于施予对象,有效剂量为约 $10^2$ 至 $10^{17}$ PFU。

[0070] 在一些实施方案中,溶瘤病毒可以以单次或者多次给药的方式施予对象,多次给药可以同时发生,也可以连续发生。例如,给药可以持续几天至几周。溶瘤病毒可以在同一个个体中施予一个或者多个肿瘤部位。剂型可以采取各种合适的形式,例如以经口服、口含或经消化道外途径的剂型施用所述溶瘤病毒,并且有效剂量可以在一个或者多个单位剂型(例如:片剂和胶囊)中提供,并且每天至少提供一次。片剂和胶囊例如可以包含约 $10^2$ PFU至约 $10^{17}$ PFU剂量的溶瘤病毒。例如所述剂量为 $10^2$ 、 $10^3$ 、 $10^4$ 、 $10^5$ 、 $10^6$ 、 $10^7$ 、 $10^8$ 、 $10^9$ 、 $10^{10}$ 、 $10^{11}$ 、 $10^{12}$ 、 $10^{13}$ 、 $10^{14}$ 、 $10^{15}$ 、 $10^{16}$ 、 $10^{17}$ PFU或者TCID<sub>50</sub>或以上任意两个数值之间的值。抗体通常将在施用前与药学上可接受的无毒载体物质(例如生理盐水或磷酸盐缓冲盐水)混合,并且可以使用任何医学上适当的程序施用,所述医学上适当的程序例如包括但不限于静脉内或动脉内施用和注射到脑脊髓液中。在某些情况下,腹膜内、皮内、腔内、鞘内或直接施予肿瘤或为肿瘤供血的动脉可能是有利的。

[0071] 在一些实施方案中,抗体的有效剂量是约5至约250mg/kg、约10至约200mg/kg、或约20至约120mg/kg。在一些实施方案中,有效剂量包括5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、120mg/kg、150mg/kg、175mg/kg、200mg/kg、225mg/kg、250mg/kg和300mg/kg。剂型可以采取例如片剂或胶囊的形式,并且有效剂量可以在一个或多个片剂、胶囊等中提供,并且每天提供一次或以例如4、8或12小时的时间间隔全天提供。片剂或胶囊例如可以含有例如10、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900或1,000mg抗体。也可以制备液体制剂,使得可以容易地且便利地分配任何剂量。

[0072] 在一些实施方案中,抗体以有效量施予受试对象。有效量通常是每天0.01mg/kg体重至500mg/kg体重。在一些实施方案中,药学上可接受的组合物可经过配制,使得可以向接受这些组合物的患者施用每天0.01mg/kg体重至200mg/kg体重或0.01mg/kg体重至100mg/kg体重的化合物的剂量(例如基于75kg的人,剂量为0.75mg至7.5g或15g)。在某些实施方案中,本发明的组合物经过配制,以提供0.01mg/kg至70mg/kg的剂量(例如基于75kg的人,剂量为0.75mg至5.25g)。

[0073] 抗体的有效量可以是例如每剂量0.05mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg或8mg/kg(例如基于75kg的人,剂量为3.75mg至600mg)。

[0074] 抗体的剂量可以在治疗过程中每周一次、两次、三次、四次、五次或更多次、每周一次、每两周一次、或甚至每三周一次施用。给药时间可以是每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每周一次、每两周一次或每三周一次。可以制备包含抗体的制剂,使得可以容易地且便利地分配任何剂量。

[0075] 术语“对象”是指哺乳动物对象,并且尤其是人类对象,包括雄性或雌性对象,并且包括新生儿、婴儿、幼儿、青少年、成人或老年人对象,并且进一步包括各种人种和种族,例如高加索人种、非洲人种和亚洲人种。本文中,所述对象患有肿瘤/癌症。在一个实施方案中,不考虑所述肿瘤患者是否表达PD-L1。在另一个实施方案中,所述肿瘤患者是PD-L1表达阳性的肿瘤患者。

[0076] 术语“可药用盐”是指本发明式I或式II化合物的相对无毒的无机或有机酸盐。这

些盐可以在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过将游离形态的经纯化化合物分别与合适的有机酸或无机酸反应并分离如此形成的盐而制备。代表性的酸盐包括(但不限于)乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐。在一个实施方案中,药学上可接受的盐是盐酸盐/氯化物盐。

[0077] 术语“肿瘤”和“癌症”在本文中可互换使用,表示机体局部组织的失控的异常增生。如果不及时进行医疗介入,肿瘤/癌症可以不受控制地生长,并有可能转移到机体其他位置,最终造成机体死亡。

[0078] 术语“癌症”可以包括由遗传继承的突变引起的癌症。此类癌症的实例包括但不限于乳腺癌、可能与李弗劳明综合征相关的癌症(例如儿童肉瘤、白血病和脑癌)、可能与林奇综合征相关的癌症例如结肠癌、胆管癌、脑癌、子宫内膜癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、小肠癌、胃癌和输尿管癌、肺癌、黑素瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、甲状腺癌和子宫癌。

[0079] 此外,癌症可以是获得性突变(例如由饮食、环境和/或生活方式引起的突变)或体细胞突变的结果。此类癌症的实例可以包括(但不限于)肾上腺癌、肾上腺皮质癌、膀胱癌、脑癌、原发性脑癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌(非限制性实例包括结肠直肠癌,例如结肠腺癌和结肠腺瘤)、子宫内膜癌、上皮癌、食管癌、胆囊癌、泌尿生殖道癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌(非限制性实例包括腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、淋巴瘤(非限制性实例包括B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤)、黑素瘤、恶性黑素瘤、恶性类癌、恶性胰腺胰岛素瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌(例如外分泌胰腺癌)、前列腺癌、肾细胞癌、皮肤癌(除了先前提到的癌症以外,例如鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、甲状腺滤泡状癌、威尔姆氏瘤、绒毛膜癌、蕈样肉芽肿病、恶性高钙血症、颈椎增生、白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征、早幼粒细胞性白血病、慢性粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、神经鞘瘤、卡波西氏肉瘤、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、软组织肉瘤、骨源性肉瘤、原发性巨球蛋白血症、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤和视网膜母细胞瘤。

[0080] “转移性癌症”是指其中来自一个器官或身体部分的癌细胞已经(通过“转移”)扩散到另一个非相邻器官或身体部分的癌症。非相邻器官或身体部分处的癌症(“继发性肿瘤”或“转移性肿瘤”)包括来源于癌症或癌细胞已经从该器官或身体部分扩散的器官或身体部分的癌细胞。可以发生继发性肿瘤的部位包括(但不限于)淋巴结、肺、肝、脑和/或骨头。

[0081] 本文中,术语“可药用”和“药学上可接受”可互换使用,是指制药领域技术人员一般接受的类型。例如可药用盐、可药用载体等。

[0082] “口服剂型”是指经制备用于通过口服施用途用于个体的药物制剂。已知的口服剂型的实例包括但不限于片剂、胶囊、粉末、丸剂、颗粒、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂等。在一些方法,粉末、丸剂、颗粒、胶囊和片剂可经适宜聚合物或常用包衣材料包被以达到(例如)在胃肠中的更高稳定性或达到期望释放速率。此外,粉末、丸剂或颗粒的胶囊壳经进一步包被。片剂可以刻痕以促进给药分割。

[0083] 本发明所述的式I化合物作为口服制剂施用,其优选地被膜包被。适宜膜为本领域已知且可自市场购得或可根据已知方法来制造。通常,膜衣材料是亲水聚合物,例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素等。膜衣组合物成份可包括常用量的增塑剂,例如聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、丙二醇、甘油;以及遮光剂,例如二氧化钛和着色剂,例如氧化铁,铝色淀等。通常,膜衣材料是以例如可提供介于固体口服剂剂型的1%至6%范围内的膜衣的量来施加。

[0084] 本发明溶瘤病毒作为静脉滴注制剂施用,可以选择如下两种常用的流体:晶体流体和胶体流体。晶体是矿物盐或其他水溶性分子的水溶液。胶体含有较大的不溶性分子,如明胶;血液本身是胶体。最常用的晶体流体为生理盐水,即0.9%的氯化钠溶液,其接近血液中的浓度(等渗)。林格乳酸或林格醋酸是另一种等渗溶液,常用于大体积流体置换。其他药学上可接受的载体包括磷酸盐缓冲盐水或其他生理上可接受的缓冲液、乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、树胶粉、磷酸钙、藻酸盐、黄芩、明胶、硅酸钙、微晶、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。药物组合物还可包括但不限于润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如羟基苯甲酸甲酯和丙酯;甜味剂;以及调味剂。

[0085] 除非另有说明,否则如本文所用术语“包含”和“包括”具有开放性和非限制性含义。例如,除本发明的PI3K抑制剂、溶瘤病毒与PD-1抑制剂所形成的药物组合之外,还可以包含其它治疗剂,例如“生物治疗剂”、“化学治疗剂”。

[0086] 其中,“生物治疗剂”是指生物分子,例如抗体或融合蛋白,其在支持肿瘤维持和/或生长或抑制肿瘤免疫应答的任何生物通路中阻断配体/受体性。例如“生物治疗剂”包括但不限于:阿仑单抗、贝伐单抗、贝伦妥单抗维多汀、卡妥索单抗、西妥昔单抗、地诺单抗、吉妥珠单抗、伊匹单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、纳武利尤单抗、阿替珠单抗、度伐单抗、阿维单抗。

[0087] 其中,“化学治疗剂”是可以用于癌症治疗的化学化合物,包括但不限于烷化剂、抗代谢物、激酶抑制剂、纺锤体毒素植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤生物素、拓扑异构酶抑制剂、光敏剂、抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂、芳香酶抑制剂、EGFR抑制剂、VEGF抑制剂、抑制与细胞增殖异常或肿瘤生长有关的基因表达的反义寡核苷酸。例如,化学治疗剂的实例包括但不限于苯丁酸氮芥、美法仑、环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、顺铂、卡铂、奥沙利铂、达卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、氟达拉滨、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、依托泊苷、曲贝替定、更生霉素、多柔比星、表柔比星、道诺霉素、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林类似物、甲地孕酮、强的松、地塞米松、甲泼尼龙、沙利度胺、干扰素 $\alpha$ 、亚叶酸钙、西罗莫司、西罗莫司脂化物、依维莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立

尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克卓替尼、达拉菲尼、达可替尼、达努塞替、达沙替尼、多维替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依鲁替尼、埃克替尼、伊马替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、linsitinib、马赛替尼、momelotinib、莫替沙尼、来那替尼、尼罗替尼、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普纳替尼、quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、鲁索利替尼、塞卡替尼、saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivantinib、替沃扎尼、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、维利帕尼、威罗菲尼、维莫德吉、volasertib。

[0088] 对于本发明的联合治疗的剂量方案的选择取决于多个因素，例如：受治疗的个体的实体血清或组织翻转率、症状水平、整体免疫原性和靶细胞、组织或器官的可接近程度。优选地，剂量方案将递送至患者的每种治疗剂的量最大化，符合可接受的副作用水平。因此，联合治疗中每种生物治疗剂和化学治疗剂的剂量和给药频率部分取决于具体的治疗剂、受治疗的癌症的严重程度和患者的表征。

[0089] 本发明的联合治疗可以在移除肿瘤的手术前或后施用，也可以在放射治疗之前、期间、或之后施用。

[0090] W02007084786具体阐述了本发明的式I化合物，该化合物或其药学上可接受的盐和其制备工艺公开于W02007084786的实施例中，其以全文引用方式并入本文中。

[0091] 以下通过实施例来进一步阐述本发明，但实施例不意味着对本发明的保护范围做任何限定。

[0092] 在一些实施方案中，PI3K抑制剂、溶瘤病毒与PD-1抑制剂组合施用导致所述PD-1抑制剂增强，使得例如更小剂量或者更长时间间隔的PD-1抑制剂对于治疗可能是有效的。

[0093] “抗体”包括所有类型的免疫球蛋白，包括IgG、IgM、IgA、IgD和IgE或其片段，其可适用于本文所公开的医学用途。抗体可以是单克隆的或多克隆的，并且可以属于任何物种来源，包括例如小鼠、大鼠、兔、马或人。与本发明中使用的抗体所结合的蛋白质或表位(PDL1或PD1)保持特异性结合的抗体片段包括在术语“抗体”的范围内。此类片段可以通过已知技术产生。抗体可以是嵌合的或人源化的，尤其当其用于治疗目的时。抗体可以使用所属领域中已知的方法获得或制备。

[0094] 为了可以更充分地理解本文中描述的发明，列出以下实施例。应理解这些实施例仅用于说明性目的，而不应解释为以任何方式限制本发明。

[0095] 具体实施例

[0096] 实施例1：式I化合物(AN2025)、溶瘤病毒(Pelareorep)与抗PD-1抗体的组合疗法治疗小鼠EMT6肿瘤

[0097] 材料和方法

[0098] 试剂和仪器：Pelareorep由本公司提供；AN2025购买自MedChem Express。针对小鼠的PD-1的抗体(克隆号：RMP1-14)购买自BioXcell。

[0099] 细胞系：小鼠乳腺癌EMT6细胞(CRL-2755)购自美国组织培养中心。细胞在补充有10%胎牛血清的DMEM培养基中，在培养箱中以37°C和5%二氧化碳条件培养，并每周传代培养两次，直至获得必需数量的用于接种小鼠的细胞。

[0100] 动物：6-8周的BalB/c雌性小鼠购自The Jackson Laboratory。动物被圈养在微型隔离笼中，执行12h光/暗循环。笼每周更换两次。每周观察一次动物并记录临床征象。

[0101] 动物研究:收获体外培养的EMT6细胞,以 $2 \times 10^6$ 细胞/ml的细胞浓度悬浮于100 $\mu$ l无血清培养基中,并使用注射器在右侧下方背部皮下(sc)注入小鼠。在细胞植入若干天后,基于肿瘤大小随机分配小鼠,使得每组小鼠的肿瘤平均体积为76.82mm<sup>3</sup>。AN2025给药:30mg/kg,每天口服(PO)一次。Pelareorep给药: $2 \times 10^8$ TCID<sub>50</sub>连续2天每天静脉给药一次,然后停药4天,以此作为一个给药周期进行后续给药。抗PD-1抗体给药:10mg/kg,以每6天静脉注射(IV)一次的方式进行给药。用数显卡尺每周2-3次测量肿瘤大小,并使用公式 $(l \times w^2) / 2 = \text{mm}^3$ 计算体积,其中l和w是指在每次测量中收集的较大和较小正交尺寸。使用GraphPad Prism 9软件绘制群组肿瘤大小(平均 $\pm$ SEM)对比时间的曲线图。使用Repeated measure (RM) two-way ANOVA检验进行分析进行统计分析。

#### [0102] 实验结果

[0103] 如图1所示,尽管Pelareorep、抗PD-1抗体、AN2025任意两两组合在小鼠乳腺癌EMT6模型上都体现出了一定的抗肿瘤活性。但是Pelareorep、抗PD-1抗体和AN2025三者联用所带来的抗肿瘤活性要优于任意两两组合,并显著优于AN2025与抗PD-1抗体联用活性(G5 Vs G3,  $p < 0.05$ )。

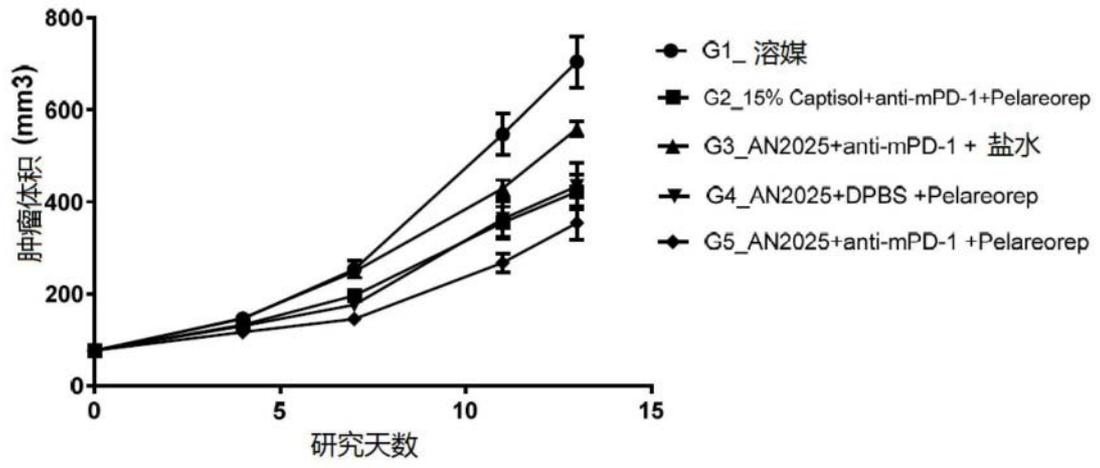


图1