



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101360495 B

(45) 授权公告日 2012. 03. 14

(21) 申请号 200680051034. 7

A61P 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 11. 14

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

CN 1545419 A, 2004. 11. 10, 全文.

60/736, 763 2005. 11. 14 US

US 20050119288 A1, 2005. 06. 02, 权利要求书, 说明书如 1-10 页.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

审查员 李钢

2008. 07. 14

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2006/044146 2006. 11. 14

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/059106 EN 2007. 05. 24

(73) 专利权人 阿里亚德医药股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 卡米尔·L·贝德罗塞安

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

A61K 31/436 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

对癌症病人给药 mTOR 抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及通过给药靶向于哺乳动物的雷帕霉素 (mTOR) 抑制剂治疗需要的病人的方法, 尤其是每周连续 4 或 5 天给药于癌症病人, 所述抑制剂比如西罗莫司、狄瑞塞尔、依维莫司或雷帕霉素类似物包括 AP23573 等。所述 mTOR 抑制剂可以用于广泛的癌症, 包括前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、子宫内膜癌、白血病、淋巴瘤和肉瘤。

1. 5 ~ 60mg 的 AP23573 在用于制备用于治疗癌症的口服 QDx5 药物中的用途。
2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述量为 10 ~ 50mg。
3. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述量为 10 ~ 40mg。
4. 根据权利要求 1 所述的用途,其中,所述药物为固体剂型的形式。
5. 根据权利要求 4 所述的用途,其中,所述固体剂型为片剂。
6. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述癌症为肉瘤,淋巴瘤或白血病,或膀胱癌、结肠癌、脑癌、乳腺癌、头颈癌、子宫内膜癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

对癌症病人给药 mTOR 抑制剂

技术领域

[0001] 本发明关于对需要的病人特别是癌症病人给药 mTOR 抑制剂。

[0002] 背景技术

[0003] 目前一些 mTOR 抑制剂正作为单一药物或作为各种癌症治疗的组合药物进行评估。那些 mTOR 抑制剂包括雷帕霉素类似物, AP23573(阿瑞雅德制药公司, ARIAD Pharmaceuticals, Inc.), 依维莫司 (everolimus, 诺华, Novartis) 和 馱瑞塞尔 (temsirolimus, 惠氏, Wyeth) 等。其他的 mTOR 抑制剂, 其中包括西罗莫司 (sirolimus, 雷帕霉素), 和其他的类似物 ABT-578 和 biolimus。但是 AP23573、依维莫司和馱瑞塞尔在人体研究中均产生阳性结果, 口腔溃疡作为剂量限制性毒性被注意到。

[0004] 以前在某些情况下将口腔溃疡被简单地归类为粘膜炎。关于粘膜炎的病理学综述, 可参见 Stephen T. Sonis, Nature Reviews|Cancer vol. 4, 277-284 (2004 年 4 月)。也可以参考 Rubenstein 等, Mucositis: Perspectives and Clinical Practice Guidelines Supplement to Cancer vol. 100, No. 9, pp. 2026-2046 (2004 年 5 月 1 日)。但是实际上, 这些口腔溃疡同典型的粘膜炎有着显著的区别, 其要经常伴随着放射治疗以及其他癌症治疗例如细胞毒性的化疗。虽然如此, 对于使用新的 mTOR 抑制剂, 口腔溃疡能减弱并能构成剂量限制性毒性, 其严重程度足以让病人和护理者考虑, 并在一些情况下严重到需要执行, 中止或减少 mTOR 抑制剂的剂量, 即使这样作可能会影响 mTOR 抑制剂的治疗效果。

[0005] 本发明提供了一种新的 mTOR 抑制剂给药方式, 特别是对于癌症患者。

[0006] 发明概述

[0007] 新药的研制在可能的情况下涉及到使用的常规制剂、递送和给药方法学以达到最简单、最方便和有效的产品形式和给药方案。

[0008] 对于新药产品和最佳的病人依从性来说, 满足商业目的是重要的。通常 提供药物的有效的、具有生物可用性形式的丸剂、片剂、胶囊或其他口服剂型是特别关注的。

[0009] mTOR 抑制剂是最近扩展的治疗各种癌症和其他疾病的药物。这其中包括前面讲到的雷帕霉素 (西罗莫司) AP23573, CCI779 (馱瑞塞尔), RAD001 (依维莫司), 以及其他的。这些药物典型地作为片剂或静脉输液以不同剂量和不同给药方案给药。

[0010] 然而, 已发现, 常规的简单给药方案对于 mTOR 抑制剂来说还不是最佳的。更具体地, mTOR 抑制剂的日给药 (例如口服, 典型地用于治疗癌症) 治疗剂量, 在一些如此治疗的病人中伴随口腔溃疡的发展, 在一些病人中伴随更严重的口腔溃疡的发展。但是, 减少每日给药剂量或降低给药方案中的用药频率有降低 mTOR 抑制疗法效果的风险。

[0011] 进一步的研究还发现, 连续的 (如一周接一周) 每周 4 天或 5 天的用药, 例如 QDx4 或 QDx5 剂量法, 能在有效性、风险和口腔溃疡严重程度之间得到一个有效的折中效果。这允许使用更大剂量的 mTOR 抑制剂和具有比以前每周 7 日用药更好的药物积累效应, 而不会过度加重口腔溃疡, 特别是患更严重口腔溃疡的风险。

[0012] QDx4 或 QDx5 剂量法意味着 mTOR 抑制剂被连续 4 或 5 天对病人使用, 每天用 1 个或更多剂量, 在接下来的 3 或 2 天中, 不再用 mTOR 抑制剂治疗。药物每天可能被分为 1 份

或多份,如每日两次 (“bid”) 的用药。给药方法应以周为单位保持用药的连续性,如至少两周,通常多于两周,连续数周 (而不能有间断的一周不使用 mTOR 抑制剂)。

[0013] mTOR 抑制剂可以是任何 mTOR 抑制剂,尽管 AP23573, 狄瑞塞尔和依维莫司是特别关注的。典型的每日药物剂量为 2mg 到 80mg, 如 5-60mg, 或 10-50mg, 或 10-40mg, 或 10-30mg。

[0014] 药物以例如片剂或胶囊形式的口服给药是特别关注的。

[0015] 本发明的 QDx4 或 QDx5 用药方法可还补充有以口服或非胃肠道给药的 2-300mg 负荷剂量 (loading dose) 的 mTOR 抑制剂,其给药是间断的,如每周一次,或每两周一次或每三周一次。负荷剂量的 mTOR 抑制剂通常可以是与在其他日期给药的 mTOR 抑制剂相同的 mTOR 抑制剂,但也可以是不同的 mTOR 抑制剂。剂量是正常日剂量的两倍或三倍的负荷剂量是尤其关注的,在 QDx4 或 QDx5 循环的首日给药该负荷剂量。例如,对于四天 (QDx4) 或五天 (QDx5) 每天 mTOR 抑制剂的用药量为 20mg 的疗法中,例如,在每周的第一天或每两周的第一天或每三周的第一天,可给药的 mTOR 抑制剂的负荷剂量可选为 20 或 40mg。该 mTOR 抑制剂可以是 AP23573、依维莫司、雷帕霉素或其他 mTOR 抑制剂。负荷剂量可以通过口服或非胃肠道方法例如静脉输液给药,当组合治疗的情况下,也可以与组合的其他抗癌药物的给药协调进行。

[0016] mTOR 抑制剂可以作为单一疗法进行给药,或与治疗癌症或缓解癌症症状的一种或多种其他药物或者与给予病人的任何其他药物协调给药。

[0017] 当 mTOR 抑制剂被作为组合疗法中的部分时,在预期的治疗期中,给药组合中的每种组分的剂量。组合中的每种组分可以同时给药,可以以含有两种组分的单一剂型的形式,也可以是分开的剂量单位;组合中的组分也可以在治疗期的不同时间给药,或是将一种组分作为其他组分的预治疗药物给药。

[0018] 发明详述

[0019] mTOR 抑制剂可以按照对于其药物分类已知的任何药学上可接受途径进行给药。非胃肠道给药以及特别是口服药是当前尤其关注的。当前最关注的 mTOR 抑制剂是 43 位上的羟基被代替的雷帕霉素类似物,尤其是对于治疗癌症的当前临床发展的那些类似物,诸如 AP23573、依维莫司和狄瑞塞尔。这些以及其他的 mTOR 抑制剂要在下文中进行比较详细的讨论。

[0020] 如果 mTOR 抑制剂的记载的活性具有广谱的抗各种癌症的作用,其中记载的 mTOR 抑制剂治疗应该显示出有利于对相当宽范围的癌症的治疗。这些疾病包括前列腺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、颈癌、头颈癌、小细胞和非小细胞肺癌、胰腺癌、肾癌、脑癌、直肠结肠癌和膀胱癌,以及各种各种肉瘤 (包括各种骨和软组织肉瘤),黑素瘤、多发性骨髓瘤、B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、CLL 和 CML,包括恶化、复发、对一种或多种其他治疗顽固和 / 或转移性的情况。

[0021] 此外,下文中描述的其他药物可以与本发明的 mTOR 抑制剂组合给药。

[0022] 本发明公开的疗法构成了治疗各种癌症或其他疾病的新方法,其目的是提供人们希望的临床受益的治疗窗而不发生人们难以接受水平的副作用。

[0023] 正如在文中使用的,术语“治疗”是指在病人癌症发病或疑似癌症发病后给药 mTOR 抑制剂和第二药物。“治疗”包括“缓解”,指减少癌症涉及的症状或其他病态作用以及

与癌症治疗相关的副作用的出现频率或再次出现,或降低严重程度,或减轻症状。“治疗”还包括“控制 (manageing)”,是指减轻具体疾病的严重程度或病人的病症或延缓其再次发生,例如,延长病人所患疾病的缓解期。

[0024] 文中术语“有效量”或“有效剂量”指能够引起组织或病人预期的生物或临床反应的某种物质的量或剂量。例如,预期的反应可以包括下面的一种或多种情况:延缓或预防疾病或病症发生;减慢或阻止疾病的病症或症状的发展、恶化或变得更坏;改善疾病的症状的情况;治愈疾病,例如与癌症相关疾病,病症或症状或抗癌治疗的副作用。

[0025] 本文中使用的的方法或步骤的所有组合能够以任何顺序进行,除非在作为步骤组合参考的上下文中有另外的特别情况或清楚相反的暗示。

[0026] 除特殊说明外,本文中所有的百分数、份和比率都是基于总组合物的重量。所有列出的这些成分的重量都是每种组分自身的重量,不包括商业上获得的材料中可能包括的溶剂或副产物,除非有相反说明。

[0027] 本发明的组合物和方法可以包括本文中描述的、或者本文中描述的适用于通常类型的组合物和方法的其他的或任选的成分、组分、或限定。

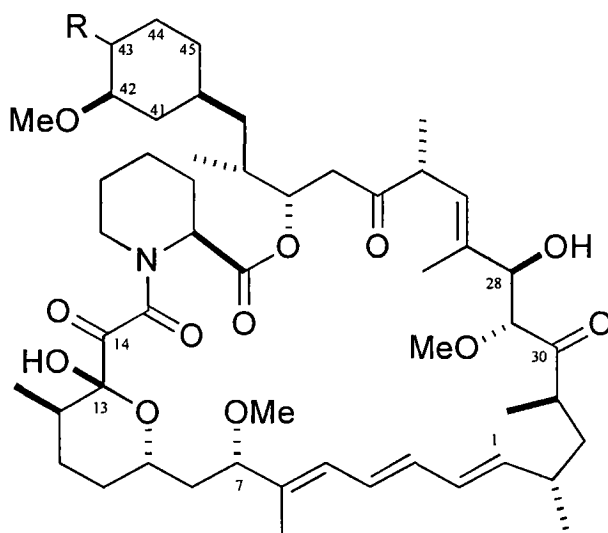
[0028] 1. 雷帕霉素类似物 -mTOR 抑制剂

[0029] 雷帕霉素是 20 世纪 70 年代发现的由吸水链霉菌产生的大环内酯类物质。雷帕霉素是一种有效的免疫抑制剂,在临床上用于防止由于器官移植引起的免疫排斥反应。已经有报道认为其有广泛的药理学活性,使得其和其衍生物用于治疗 and 防止器官移植排斥反应以及自身免疫疾病、真菌感染、多发性硬化症;类风湿性关节炎,全身性红斑狼疮[例如见美国专利第 5,078,999 号],肺炎[美国专利第 5,080,899 号],胰岛素依赖型糖尿病[美国专利第 5,321,009 号],皮肤病,例如牛皮癣[美国专利第 5,286,730 号],肠疾病[美国专利第 5,286,731 号],血管损伤后的平滑肌细胞增殖和内膜增厚[美国专利第 5,288,711 和 5,516,781 号],成人 T 细胞白血病/淋巴瘤[欧洲专利申请第 525,960A1 号],眼部炎症[美国专利第 5,387,589 号],恶性肿瘤[美国专利第 5,206,018 号],心脏炎性疾病[美国专利第 5,496,832 号],以及贫血[美国专利第 5,561,138 号]。用于抗癌是特别关注的。例如见美国专利申请 2001/0010920。大量的雷帕霉素衍生物,包括 AP23573(阿瑞雅德,ARIAD),CCI779(馭瑞塞尔,Wyeth)和 RAD001(依维莫司,诺华),在人类的抗癌研究中已经取得了一些有希望的结果。另外,雷帕霉素和依维莫司被用作接受器官移植者的免疫抑制剂。雷帕霉素和大量的 C-43 修饰的雷帕霉素类似物,其中包括正在被使用的 AP23573, Biolimus 和 ABT-578(雅培,Abbott),进行用于药物溶出支架方面的评估和研究。

[0030] 因为存在不止一种人们认可的雷帕霉素及其相关衍生物的位置编号,所以本文对编号进行描述如下:

[0031] 为了用于参考,大量化合物的 R 基团列在下表中:

[0032]



[0033]

化合物	-R
雷帕霉素	-OH
AP23573	-OP(O)(Me) ₂
馱瑞塞尔	-OC(O)C(CH ₃)(CH ₂ OH)
依维莫司	-OCH ₂ CH ₂ OH
Biolimus	-OCH ₂ CH ₂ OEt
ABT-578	-四唑

[0034] 这些是有效的 mTOR 抑制剂化合物的非限制性例子。病人使用它们会导致口腔溃疡, 这些病人优选适合使用本发明的治疗组合物和方法。关于 AP23573 的其他信息, 参见美国专利第 7, 091, 213 号。关于馱瑞塞尔 (CCI779) 的最新参考信息, 参见 WO 2004/026280, WO 2005/011688, WO 2005/070393, WO 2006/086172 和 WO 2006/089312。关于依维莫司, 参见美国专利第 6, 384, 046, WO 2002/066019, US 6, 197, 781, US 6, 004, 973 和其中引用的参考文献。对于关注的其他的 mTOR 抑制剂, 包括雷帕霉素的 42 位脱甲氧基衍生物以及它的类似物, 例如在 WO 2006/095185 (其中该化合物基于它们编码系统记作“39 位脱甲氧基”化合物) 中公开的。在本发明中尤其关注雷帕霉素衍生物。

[0035] 2. mTOR 的制剂

[0036] 对于雷帕霉素及大量雷帕霉素类似物已知有各种口服和非胃肠给药剂型。其中一些目前正用于各种治疗方法, 单一疗法或其他疗法。在本文中公开的 mTOR 抑制剂疗法实践中, 也可以类似地使用相同的剂型。固体剂型经常优选用于口服给药, 其包括其他常规混合物, 固体分散体和纳米颗粒, 典型的为片剂、胶囊、胶囊形片剂、软胶囊 (gel cap) 或其他固体或部分固体形式。这些剂型可任选地含有肠溶包衣。这些口服剂型的大量材料和方法是众所周知的。使用常规材料和方法的制剂 mTOR 抑制剂的典型例子可以参见美国专利申请 US 2004/0077677 和出版的国际专利申请 W004026280 (CCI-779)。也参见美国专利 US6197781, US6589536, US6555132, US5985321, US6565859 和 US5932243。除了前述非限制性制剂技术实例之外, 大量的其他方法和材料对于大环内酯比如雷帕霉素和其衍生物领域的技术人员来说也是熟知的。关于适当的制剂技术的其他背景和实例可参考例如 W003/064383。

[0037] 在优选的实施方式中, mTOR 抑制剂以口服剂型提供, 比如片剂。对于 AP23573, 例如该药物可通过湿式造粒法制备。该片剂可含有一种或多种纤维素聚合物和一种或多种抗

氧化剂、螯合剂、填充剂、粘合剂、表面活性剂、崩解剂、润滑剂、以及 pH 调节剂等。湿式造粒法操作可在水性或醇性溶液中进行,例如,乙醇溶剂系统。其他适合的醇包括甲醇、异丙醇等。溶剂可以是溶剂混合物,如醇溶剂和水。

[0038] 优选的是,该组合中包含 1-45%,2-35%,5-25%,或 8-15%重量百分比的 AP23573;1-50%,1-35%,1-15%,或 2-15%重量百分比的纤维素聚合物和 0.01%-3%,0.05%-1%或 0.05%-0.5%重量百分比的抗氧化剂。然而,不同的实施方式可含有更多或更少的这些组分。

[0039] 可接受的抗氧化剂包括但不限于,柠檬酸,d,1- α -维生素 E,BHA,BHT,硫代甘油,抗坏血酸,没食子酸丙酯。期望本发明制剂中的抗氧化剂以 0.001%-3% (wt/wt) 的浓度使用。

[0040] 螯合剂以及其他能和金属离子结合的材料,诸如乙二胺四乙酸 (EDTA) 和它的盐,能够增强 AP23573 的稳定性。

[0041] 典型的纤维素聚合物包括但不限于羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素酞酸酯,甲基纤维素 (MC),羟乙基纤维素和羟丙基纤维素 (HPC)。

[0042] 可接受的 pH 调节剂包括但不限于,柠檬酸,柠檬酸钠,稀盐酸和其他能将含有 AP23573 的溶液的 pH 缓冲到大约在 4-6 之间的温和的酸或碱。如果在组合中存在,pH 调节剂的量通常至多 1%。

[0043] 表面活性剂可以在制剂中存在,包括聚山梨酯 80,月桂基硫酸钠,十二烷基硫酸钠,胆汁酸盐(牛磺胆酸盐,甘氨酸胆酸盐,胆酸盐,脱氧胆酸盐等),其可以与卵磷脂组合。或者是,乙氧基化植物油,比如聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL),维生素 E 生育酚丙二醇丁二酸酯(维生素 E TGPS),聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物,以及泊洛沙姆。如果在组合中存在,表面活性剂通常的量至多 20%,例如占 1-15%重量。

[0044] 粘合剂,填充剂以及崩解剂诸如蔗糖,乳糖,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素钠,硬脂酸镁,阿拉伯胶,胆固醇,西黄蓍胶,硬脂酸,明胶,酪蛋白,卵磷脂(磷脂类),羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟乙基纤维素,羟丙纤维素,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯,非结晶纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,十八醇十六醇混合物,十六醇,十六烷基酯蜡,葡聚糖,糊精,环糊精,乳糖,葡萄糖,单油酸甘油酯,单硬脂酸甘油酯,棕榈酰硬脂酸甘油酯,聚氧化乙烯烷基醚,聚乙二醇,聚氧化乙烯蓖麻油衍生物,聚氧化乙烯硬脂酸酯和聚乙烯醇等也可混入制剂。

[0045] 本发明中给出的任何剂型中每类组分可包含多种成分。例如,包含抗氧化剂的制剂中,可含有一种或多种抗氧化剂作为抗氧化剂组分。

[0046] 片剂可进一步含有薄膜衣以控制雷帕霉素类似物的释放。片剂可以通过喷雾,浸渍或沉积的方法获得薄膜衣。薄膜衣典型地包括聚合物薄膜成形材料,诸如共聚维酮(即聚乙烯吡咯酮与乙酸乙烯酯的共聚物),羟丙基甲基纤维素,羟丙纤维素,和丙烯酸类或甲基丙烯酸类共聚物。除成膜聚合物之外,薄膜衣还可包括增塑剂,如聚乙二醇,枸橼酸三乙酯,表面活性剂如 RTM 型吐温,消泡剂如二甲硅油 (Simethicone),和任选地颜料,如二氧化钛或氧化铁类。薄膜衣还可包括滑石作为抗粘剂。薄膜衣通常占剂型重量的少于约 5%。在优选实施方式中,薄膜衣材料包括聚维酮。

[0047] 薄膜衣也可以是包括肠溶性聚合物的肠溶衣层,用于延缓雷帕霉素类似物的释

放。肠溶衣层是在胃的酸性介质中不溶但在肠中遇到较高 pH 时可溶的物质（即聚合物）的衣层。这些材料用作片剂的薄膜衣以修饰药物释放。合适的肠溶性聚合物对本领域技术人员来说是熟知的（WO 01/051031），包括但不限于异丁烯酸甲酯聚合物，异丁烯酸共聚物，酞酐纤维素，聚乙烯乙酸邻苯二甲酸酯，羟丙基甲基邻苯二甲酸酯，和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。例如肠溶衣层可以包括甲基丙烯酸共聚物比如 Eudragit L100, Acryl-EZE 等。

[0048] 除了上述非限制性制剂技术的例子之外，大量的其他方法和材料对于大环内酯比如雷帕霉素和其衍生物领域的技术人员来说也是熟知的。对于其他的背景和恰当的制剂技术的例子参考 WO 03/064383 和美国出版的专利申请 20050032825。

[0049] 3. 治疗方法

[0050] 本文公开的 mTOR 抑制剂的治疗，包括治疗，预防和 / 或控制各种类型的癌症的方法，同时提供了有希望的临床上获益的治疗窗而不会导致无法接受水平的副作用。

[0051] 可用本文中的 mTOR 抑制剂治疗法治疗的癌症和癌病症的例子包括但不限于，诸如实体瘤，例如肉瘤和癌，淋巴瘤和尤其是 PTEN- 缺失肿瘤（参见 Neshat 等，PNAS 98(18) :1031410319 ;Podsypanina 等，PNAS98(18) :01320-10325 ;Mills 等，PNAS 98(18) :10031-10033 ;Hidalgo 等，Oncogene(2000) 19,6680-6686）。PTEN- 缺失肿瘤可以通过基因型分析和 / 或体外培养和肿瘤样品活检研究进行确定。涉及磷脂酰肌醇激酶 3/Akt-mTOR 途径的异常情况的癌症的非限制性实例，包括但不限于神经胶质瘤，淋巴瘤和肺部、膀胱、卵巢、子宫内膜、前列腺或宫颈肿瘤，其与生长因子受体（如 EGFR, PDGFR, IGF-R 和 IL-2）异常有关；卵巢肿瘤，其与 P13 激酶异常有关；黑色素瘤和乳腺、前列腺或子宫内膜肿瘤，其与 PTEN 异常有关；乳腺、胃、卵巢、胰脏和前列腺癌，其与 Akt 异常有关；淋巴瘤、乳腺或膀胱癌和头颈癌与 eIF-4E 异常有关；套细胞淋巴瘤、乳腺癌、头颈癌与细胞周期蛋白 D 异常有关；家族性黑色素瘤和胰腺癌与 P16 异常有关。

[0052] “实体瘤”是指肿瘤和 / 或转移，例如脑和其他神经系统肿瘤（如脑膜肿瘤，如淋巴瘤包括成胶质细胞瘤和星形细胞瘤，脊髓和其他中枢神经系统肿瘤）；头和 / 或颈癌、乳腺肿瘤、排泄系统肿瘤（如肾（kidney）肿瘤、肾（pelvis）肿瘤、肾盂肿瘤，膀胱肿瘤和其他组织肿瘤），胃肠道肿瘤（如食管癌、胃癌、结肠癌、小肠癌、直肠癌、肝癌、胆囊癌、胰腺癌和其他部分消化器官癌变）；口腔（唇、舌头、喉、口、扁桃体、口咽、鼻咽和其他部位）肿瘤；生殖系统肿瘤（阴道、宫颈、子宫、卵巢及与女性生殖器官相关的其他部位，阴茎、前列腺、睾丸、与男性生殖器官相关的其他部位）；呼吸道肿瘤（如鼻腔、中耳、鼻窦、支气管、肺或其他部位）；骨骼系统肿瘤（如骨、软骨和其他部位）；皮肤肿瘤（如皮肤恶性黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌、癌瘤、肉瘤）；涉及外周神经组织、结缔和软组织、眼和其附属物、甲状腺、肾上腺和其他内分泌腺以及相关结构的其它组织肿瘤，淋巴结的继发和不明的恶性赘生物，呼吸和消化系统的继发恶性赘生物和其它部位的继发恶性赘生物。“淋巴瘤”是指如血液和淋巴系统肿瘤（多发性骨髓瘤、淋巴系白血病、髓细胞性白血病、急性或慢性淋巴细胞性白血病、单核细胞性白血病、所述细胞的其他白血病、其他细胞的白血病、其他淋巴系统恶性赘生物、造血或相关组织肿瘤，例如 T- 淋巴细胞瘤或皮肤淋巴细胞瘤）。

[0053] mTOR 抑制剂可用于治疗癌症，包括在其他化疗不显疗效（refractory）的情况下。“不显疗效”在此处是指用于癌症（和 / 或它的转移），是在用其他化学治疗剂治疗后显示为无或仅有微弱的抗增殖响应（例如，无或仅微弱的抑制肿瘤生长）。这些是使用其他化学

治疗剂无法取得令人满意的治疗效果的癌症。不显疗效的癌症不但包括 (i) 在病人的治疗中已有一种或多种化学治疗剂显示失败的癌症,而且包括 (ii) 能用其他方式例如采用活检和培养表明化学治疗剂是不显疗效的癌症。

[0054] 本文描述的 mTOR 抑制剂治疗也适用于治疗那些之前没有进行治疗的病人。

[0055] 4. 给药和使用

[0056] mTOR 抑制剂可以按照本文的描述进行给药用于治疗、预防和 / 或控制多种类型癌症。确切的需求量在病人之间会依据病人的年龄、性别情况、癌症的严重程度、具体的 mTOR 抑制剂、给药方式等等的不同而改变。

[0057] mTOR 抑制剂对于任何具体病人或机体的具体有效剂量水平依赖于多种因素,包括治疗的病症和病症、该疾病的严重程度;使用的具体化合物的活性;使用的具体混合物;病人的年龄、体重、一般健康状况、病人的性别和饮食情况;给药时间;给药途径;使用的具体化合物的排泄率;治疗持续的时间;与使用的具体化合物组合或同时使用的药物,以及医疗领域熟知的因素。

[0058] 本发明的一个具体实施方式中,病人连续 4-5 天每天服用雷帕霉素或 AP23573,或者依维莫司或狄瑞塞尔的剂量为 10mg,在接下来的 2 或 3 天中分别没有使用 mTOR 抑制剂的治疗。

[0059] 本发明的另一个具体实施方式中,病人连续 4-5 天每天两次服用雷帕霉素或 AP23573,或者依维莫司或狄瑞塞尔的剂量为 10mg,在接下来的 2 或 3 天中分别没有使用 mTOR 抑制剂的治疗。

[0060] 然而应当理解本发明的实践中,本发明的化合物和组合物的每日使用总量可由主治医生根据合理的医学判断来确定。

[0061] 5. 药物组合

[0062] 根据本发明使用 mTOR 抑制剂进行的治疗,可以与一种或多种其他癌症治疗组合进行,所述其他癌症治疗包括外科治疗、放疗治疗(如 γ -辐射、中子束放疗、电子束放疗、质子疗法、近距离放射疗法(brachytherapy)和全身性放射性同位素治疗等等)、内分泌治疗、生物反应调节剂治疗(例如,其中一些名称为干扰素、白介素、肿瘤坏死因子(TNF))、热疗、冷冻治疗、缓解药物(如抗吐药)和其他癌症化疗药物的不良反应。所述其他药物可在使用本发明提供的 mTOR 抑制剂之前、过程中或之后给药,并且以与本文提供的 mTOR 抑制剂相同或不同的制剂、给药途径和剂量安排来给药。

[0063] 或者,本发明的方法和组合物可与其他药物一起使用以缓解副作用(如抑制素、止痛药、止吐剂、G-CSF、GM-CSF 等等),和 / 或与其他合适的化疗药物。所述的其他的药物包括但不限于以下的一种或多种:抗癌烷化或嵌入药物(如氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑和异环磷酰胺);代谢拮抗药物(如甲氨蝶呤);嘌呤拮抗药物或嘧啶拮抗药物(如 6- 巯基嘌呤、5- 氟尿嘧啶、阿糖胞苷、卡培他滨和吉西他滨);纺锤体毒素(如长春碱、长春新碱、长春瑞滨和紫杉醇);鬼臼毒素(如依托泊苷、伊立替康、托泊替康);抗生素(如多柔比星、博来霉素和丝裂霉素);亚硝基脲(如卡莫司汀、洛莫司汀);无机离子(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂或 oxiplatin);酶(如门冬酰胺酶);激素(如他莫昔芬、醋酸亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮);蛋白酶体抑制剂(诸如 Velcade、其他蛋白酶体抑制剂(参见例如 W002/096933))或其他 NF- κ B 抑制剂,包括如 I κ K 抑制剂);其他激酶抑制剂(如 Src、

BRC/Abl、kdr、flt3、aurora-2 和糖原合成酶激酶 3(“GSK-3”)、EGF-R 激酶(如 Iressa, Tarceva 等)、VEGF-R 激酶、PDGF-R 激酶等);抗体,拮抗在癌症中涉及的受体或激素的可溶性受体或其他受体(包括的受体有 EGFR、ErbB2、VEGFR、PDGFR 和 IGF-R,和药物诸如赫赛汀(或其他抗-Her2 抗体),阿瓦斯丁,爱必妥等)等。关于最新癌症治疗的更多的综合讨论参见 <http://www.nci.nih.gov/>,FDA 提供的肿瘤学药物列表参见 <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>,和 Merck 手册 1999 年第 17 版,在此整体引入作为参考。其他治疗药物的例子包括:别嘌醇、阿仑单抗、六甲密胺、氨磷汀、nastrozole,前列腺特异性膜抗原的抗体(如 MLN-591、MLN591RL 和 MLN2704),三氧化二砷、贝沙罗汀、博来霉素、白消安、卡培他滨、Gliadel Wafer、塞来考昔、苯丁酸氮芥、顺铂-肾上腺素凝胶、克拉屈滨、阿糖胞苷脂质体、柔红霉素脂质体、柔红霉素、道诺霉素、右雷佐生、多西紫杉醇、多柔比星、Elliott B 溶液、表柔比星、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、吉姆单抗-奥佐米星、醋酸高锡林、羟基脲、依达比星、伊达比星、去甲氧柔红霉素、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、依立替康(或替他拓扑异构酶抑制剂,包括抗体如 MLN576(XR11576))、来曲唑、亚叶酸、左旋咪唑亚叶酸、柔红霉素脂质体、美法仑、L-PAM、美司钠、甲氨喋呤、甲氧沙林、丝裂霉素 C、米托蒽醌、MLN518 或 MLN608(或 flt-3 受体酪氨酸激酶、PDGF-R、c-kit 其他抑制剂)、itoxantrone、紫杉醇、培加酶、喷司他丁、吡吩姆钠、美罗华(RITUXAN®)、滑石、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、VM-26、托泊替康、托瑞米芬、2C4(或干扰 HER2 介导的信号传递的其他抗体)、维 A 酸、维甲酸、戊柔比星、长春瑞滨或帕米膦酸盐或唑来膦酸盐(zoledronate)或二膦酸盐化合物。

[0064] 本发明中的 mTOR 抑制剂治疗可以与细胞毒性剂的一种或多种组合一起使用作为治疗方案的一部分。细胞毒性剂的组合选自:CHOPP(环磷酰胺,多柔比星,长春新碱,泼尼松和丙卡巴肼);CHOP(环磷酰胺,多柔比星,长春新碱和泼尼松);COP(环磷酰胺,长春新碱,泼尼松);CAP-BOP(环磷酰胺,多柔比星,丙卡巴肼,博来霉素,长春新碱和泼尼松);m-BACOD(甲氨喋呤,博来霉素,多柔比星,环磷酰胺,长春新碱,地塞米松和亚叶酸);ProMACE-MOPP(泼尼松,甲氨喋呤,多柔比星,环磷酰胺,依托泊苷,亚叶酸,氧氮芥,长春新碱,泼尼松和丙卡巴肼);ProMACE-CytaBOM(泼尼松,甲氨喋呤,多柔比星,环磷酰胺,依托泊苷,亚叶酸,阿糖胞苷,博来霉素和长春新碱);MACOP-B(甲氨喋呤,多柔比星,环磷酰胺,长春新碱,泼尼松,博来霉素和亚叶酸);MOPP(氧氮芥,长春新碱,泼尼松和丙卡巴肼);ABVD(多柔比星/多柔比星,博来霉素,长春碱和达卡巴嗪);MOPP(氧氮芥,长春新碱,泼尼松和丙卡巴肼)与 ABV(多柔比星/多柔比星,博来霉素和长春碱)交替使用;MOPP(氧氮芥,长春新碱,泼尼松和丙卡巴肼)与 ABVD(多柔比星/多柔比星,博来霉素,长春碱和达卡巴嗪)交替使用;Ch1VPP(苯丁酸氮芥、长春碱、丙卡巴肼与泼尼松);IMVP-16(异环磷酰胺,甲氨喋呤和依托泊苷);MIME(米托蒽醌,异环磷酰胺,甲氨喋呤和依托泊苷);DHAP(地塞米松,高剂量 cytarabine 和顺铂);ESHAP(依托泊苷,甲泼尼龙,高剂量阿糖胞苷和顺铂);CEPP(B)(环磷酰胺,依托泊苷,丙卡巴肼,泼尼松和博来霉素);CAMP(洛莫司汀,米托蒽醌,阿糖胞苷和泼尼松);CVP-1(环磷酰胺,长春新碱和泼尼松);ESHOP(依托泊苷,甲泼尼龙,高剂量阿糖胞苷,长春新碱和顺铂);EPOCH(依托泊苷,长春新碱和多柔比星,使用 96 小时同时伴随大剂量的环磷酰胺和口服泼尼松);ICE(异环磷酰胺,环磷酰胺和依托泊苷),CEPP(B)(环磷酰胺,依托泊苷,丙卡巴肼,泼尼松和博来霉素),CHOP-B(环磷酰胺,多

柔比星, 长春新碱, 泼尼松和博来霉素), CEPP-B(环磷酰胺, 依托泊苷, 丙卡巴肼和博来霉素), 和 P/DOCE(表柔比星或多柔比星, 长春新碱, 环磷酰胺和泼尼松)。

[0065] 下列实施例含有制剂、举例和指导, 其可用以调节本发明在各种具体实施方式或同等情况下的实践。这些例子是为了帮助解释本发明, 而不是以任何方式解释为限定本发明的范围。实际上除了那些在本文公布和描述的情况 外, 很多本发明的修饰或很多其他的实施方式, 对于本领域技术人员来所, 参考本文后是显然的, 包括参考下面的实施例以及本文中引用的科学和专利文献。这些修饰和变更, 包括在 mTOR 抑制剂或本发明的第二药物等的选择、制备、制剂和给药的设计选择, 也包括在本发明以及权利要求的范围内。

[0066] 本发明中的药物组合物可通过适合制造和制备药物剂型的任何已知的或其他有效的技术制备。许多这样的方法在药物领域描述或者是各制剂领域的技术人员熟知的。

[0067] 下面的实施例进一步描述和证实了本发明范围内的某些具体实施方式。这些实施例仅用于解释本发明的目的, 而不构成对本发明的限制, 因为这些实施例可能有许多变动, 在不偏离本发明的精神和范围下对从业者是显然的。除非另有说明, 所有举例中的重量百分比是指基于组合物总重的重量百分比。

[0068] 实施例

[0069] 实施例 1 : 口服制剂 AP23573

[0070] 下面的步骤是用来制备每片含 10mg 的 AP23573 和下列组分的片剂。该片剂用两种不同的衣层包衣——用于速释的薄膜包衣片和用于延迟释放的肠溶包衣片。片芯的组合物如下表所示。片芯包薄膜衣, 可以这样使用, 或者也可以包肠溶衣。

[0071]

组分	重量百分比
AP23573	8.00%
丁羟甲苯	0.08%
羟丙基纤维素	8%
乳糖一水合物	50.57%
微晶纤维素	30.85%
交联羧甲基纤维素钠	2.00%
硬脂酸镁	0.50%
无水乙醇(乙醇)*	-

[0072] * 在工艺中使用, 但在最终产品中不存在

[0073] 羟丙基纤维素, 乳糖一水合物, 微晶纤维素和一半量的交联羧甲基纤维素 钠通过高剪切力制粒机进行混合。将 AP23573 和丁羟甲苯 (BHT) 溶解到无水乙醇 (美国药典 USP) 中, 混合不少于 45 分钟。将 AP23573 和 BHT 的溶液加入到制粒机中, 混合约 3 分钟以形成湿料 (wet mass)。

[0074] 将造粒的混合物在 45-55℃ 经流化床干燥器干燥 60-90 分钟, 之后将干燥的混合物通过带有 0.045 英寸的筛网的研磨机, 除去超过尺寸的材料。将研磨的颗粒混合物随后与硬脂酸镁 (NF) 和剩下的一半量的交联羧甲基纤维素钠 (NF) 进行混合。

[0075] 将研磨的颗粒材料用带有 6 毫米的圆形凹面模具的压片机压制成片剂。根据需要将压力调节为压制目标片剂为片重 125.0 毫克, 硬度 5.5kp, 脆碎不超过 1%, 崩解时限小于 10 分钟。

[0076] 薄膜衣包

[0077] 薄膜衣层可根据以下的步骤使用以下的组分进行制备。将片剂放入包衣锅中,并用聚维酮在于无水乙醇中的溶液包衣(美国药典 USP(20 : 80 w/w)),将产品温度维持在 20-35℃直到增重 5%。然后将包衣锅冷却并将薄膜包衣片干燥。薄膜包衣片可以就这样包装,或者也可以进行肠溶包衣。

[0078] 肠溶包衣

[0079] 肠溶衣层可以根据以下步骤采用以下组分进行制备。

[0080]

薄膜包衣	混悬液百分比
甲基丙烯酸共聚物	11.03%
枸橼酸三乙酯	2.16%
滑石	2.81%
无水乙醇(乙醇)*	84.00%

[0081] * 仅用于工艺,不用于在最终产品中保留

[0082] 对于肠溶包衣,将片剂放置在包衣锅中,并用甲基丙烯酸共聚物(NF),枸橼酸三乙酯(NF),滑石于无水乙醇(美国药典 USP)中的悬浮液进行包衣,维持产品温度在 20-35℃,直到增重 8%。然后将锅冷却并将肠溶包衣片干燥。

[0083] 实施例 2:对于不显疗效或恶化的恶性肿瘤病人进行口服 AP23573I 期 剂量放大试验

[0084] 背景:在以 mTOR 抑制剂 AP23573 的静脉注射(IV)制剂的进行 I 期临床试验中,该药物对很宽范围的癌症具有良好的耐受和活性。本试验是对口服剂型的 AP23573 进行安全性、耐受性和最大耐受剂量(MTD)试验。其第二目的是对 AP23573 的抗肿瘤活性以及药物动力学(PK)和药效学(PD)进行研究。

[0085] 方法:将选出的病人最初随机分组(每组至少 3 个病人),固定起始剂量 20mg/天为 3 种 28 天给药方案之一,即,每周连续 4 天(QDx4)每天一次,28 天连续 21 天(QDx21),或连续 28 天(QDx28)。随后的剂量水平根据第一周期的用药的安全性和耐受性决定,每个方案的记录独立进行。每 2 个周期评价抗肿瘤活性。采集全血用于药物代谢动力学(PK)评价,采集外周血单核细胞用于进行磷酸化 4E-BP1 水平的药效学(PD)评价,磷酸化 4E-BP1 为 mTOR 的下游靶标。

[0086] 结果:到目前为止,年龄中值 53.5 岁(范围 25-82)的总共 24 名病人(11 女和 13 男)按照三种方案以 10-30mg/每天的剂量范围服用 AP23573。对于 QDx420mg/每天的组,未报告出现剂量限制性毒性(DLT),因此进行了 QDx430、60 和 70mg/天的研究。对于 QDx28 和 QDx21 的组,在 20mg/每天时报告显示出现了严重的口腔炎和疲劳等 DLT。在第 1 周期中在至少 2 个病人中出现的涉及 AP23573 的副作用包括:粘膜炎、疲劳、疹、腹泻、厌食和恶心等症状。这些情况在严重程度上有轻微或中度的,可逆,与静脉注射 AP23573 的毒性相一致。最初药代动力学(PK)分析显示在三种方案的情况下(20mg/天,第 1 周期的第一天)中值(median) C_{max} 值为 98.5ng/mL(范围为 77-163)。进一步的药代动力学(PK)分析正在进行。药效学(PD)分析显示磷酸化 4E-BP1 水平在给药 1 天后降低 > 80%,并且在给药期间保持降低,这表明是有效和可持续的 mTOR 抑制作用,与静脉注射 AP23573 所观察到的相似。到目前为止对 2 个病人进行抗肿瘤活性评价:一个为 qdx4, 20mg/天组的转移乳腺癌病人(减少 22%),另一个为 qdx21, 20mg/天组的转移肾细胞癌的病人(减少 21%)。第三

个是 qdx4, 20mg/ 天组的软组织肉瘤病人在 2 个周期后病情稳定。

[0087] 结论 :mTOR 抑制剂 AP23573 能采用几个连续的和间断给药方案安全地口服给药, 能获得预示静脉注射给药活性的血药浓度, 有效抑制 mTOR, 并且显示了抗肿瘤活性的早期证明, 按照 QDx28 和 QDx21 给药方案的病人 有 DLT 报告, 而按照 QDx420 和 30mg/ 天的给药方案的病人没有 DLT。

[0088] 但是对 QDx460 和 70mg/ 天的给药方案中报告具有副作用。确定的 QDx4 给药方案的每日最大耐受剂量为 50mg/ 天, 而 QDx21 给药方案为 10mg/ 天, QDx28 给药方案为 15mg/ 天。

[0089] 实施例 3 :其他研究

[0090] 对 AP23573 的其他临床研究按照 QDx5 给药方案采用 30, 40 或 50mg 的 AP23573/ 天来进行。接受 30 和 50mg 剂量的病人在每周第一天给予负荷剂量, 使得当天的剂量为两倍, 分别为 60 和 100mg。

[0091] 方法 :在单一药物口服 AP23573 的 1/2a 期试验中, 对 17 个病人, 其中 9 个为肉瘤病人, 进行选择的剂量和给药方案研究 (40mg QDx5)。另外, 最初按照 50mg QDx5 给药的 7 个病人中, 4 个病人 (其中 2 个为肉瘤病人) 剂量减少到 40mg。因此, 21 个病人接受了 40mg QDx5 的方案, 其中 11 个为肉瘤病人。

[0092] 在另一个关于 QDx5 的研究中, 每周第一天剂量加倍 (以包括负荷剂量), 7 个病人 (6 个为肉瘤病人) 在每周都接受剂量为 60, 30, 30, 30 和 30mg (即, 30mg QDx5 的方案, 第一天剂量加倍)。5 个其他病人 (2 个为肉瘤病人) 接受 50mg QDx5 的方案, 第一天剂量加倍至 100mg。在本研究中, 后者的剂量水平被认为是超过了那些病人的最大耐受剂量。

[0093] 总之, 有 36 个病人进行了 QDx5 给药方案, 其中 12 个在每周的第一天接受负荷剂量。

[0094] 结果 :这些研究表明了如由显示临床受益反应 (Clinical Benefit Response, CBR) 的病人评价的抗肿瘤活性的证明。26 个可评价的病人中, 有 7 个取得 CBR。其中有 6 个为肉瘤病人, 包括骨肉瘤、平滑肌肉瘤和其他软组织肉瘤病人。目前 43% 的可评价的肉瘤病人对 QDx5 方案取得 CBR。这些 CBR 病人没有发展 (progression-free) 并从距今至少 4-7 个月起接受治疗。

[0095] 结论 :40mg QDx5 的口服剂量方案在有效的治疗效果与通常轻度或中度副作用的风险之间提供了很好的平衡, 并且也是容易控制的。40mg QDx5 每周给药方案得到 4 周的 AP23573 累积剂量为 800mg, 而 30mg QDx5 每周给药方案 4 周的累积剂量为 720mg (每周第 1 天剂量加倍), 15mg QDx21 给药方案 4 周的累积剂量为 315mg, 日剂量 10mg 的 4 周累积剂量为 280mg (即, 10mg QDx28)。

[0096] 由这些结果可知, QDx5 给药方案, 任选增加有负荷剂量, 在最大化药物接受量以及限制副反应到合理的水平之间实现了优选的平衡, 最大药物接受量转变为最大化抗肿瘤活性。