



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113194954 A

(43) 申请公布日 2021. 07. 30

(21) 申请号 201980065922.1

C • 布什克斯

(22) 申请日 2019.10.03

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30) 优先权数据

代理人 陈文平 徐志明

18306306.4 2018.10.04 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.04.06

A61K 31/517 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 9/00 (2006.01)

PCT/EP2019/076803 2019.10.03

A61K 31/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 17/12 (2006.01)

W02020/070239 EN 2020.04.09

A61P 17/00 (2006.01)

(71) 申请人 国家医疗保健研究所

地址 法国巴黎

申请人 巴黎公共救济院 巴黎大学

梦想基金会 巴黎-萨克雷大学

权利要求书1页 说明书9页

(72) 发明人 C • 博德梅 C • 格列柯

序列表5页

(54) 发明名称

用于治疗角皮病的EGFR抑制剂

(57) 摘要

Olmsted综合征(OS)是一种罕见的遗传性皮肤病,其经典特征是合并双侧残毁性横行掌跖角化病(PPK)和口周角化斑块。本发明人用EGFR抑制剂(例如,埃罗替尼)治疗在3名患有Olmsted综合征和与不同的TRPV3突变关联的红斑性肢痛病的患者中获得了显著的结果。在不到3个月的时间内,该药物诱导过度角化和疼痛的完全消失。随着生长的改善,厌食症和失眠症消失了。因此,本发明涉及EGFR抑制剂在角皮病中的使用。

1. 一种在有需要的患者中治疗角皮病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的EGFR抑制剂。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者患有掌跖角化病。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者患有先天性角皮病,所述先天性角皮病选自于弥漫性掌跖角化病(例如,弥散性表皮松解性掌跖角化病、弥散性非表皮松解性掌跖角化病、先天掌跖角化病)、局灶性掌跖角化病(例如,条纹状掌跖角化病)、点状掌跖角化病(例如,掌跖点状角化病、棘状角皮病、局灶性骶骨过度角化)、弥漫性掌跖角化病(例如,变异性红角皮病、掌叶角化病、Olmsted综合征和Naegeli-Franceschetti-Jadassohn综合征)、局灶性掌跖角化病(例如,Papillon-Lefèvre综合征、I型先天性甲肥厚、II型先天性甲肥厚、局灶性掌跖角化病伴口腔粘膜过度角化,以及Camisa病)、外胚层发育不良(Clouston's出汗性外胚层发育不良、肢端角化性皮肤异色病以及网状色素性皮肤病)、综合征性角皮病(例如,Vohwinkel综合征,与食道癌相关的掌跖角化病、掌跖角化病和痉挛性截瘫、Naxos病、纹状掌跖角化病、羊毛状毛发和左心室扩张型心肌病、角膜炎-鱼鳞病-耳聋综合征、Corneodermatosseous综合征、Huriez综合征、眼皮肤性酪氨酸血症、心脏面部皮肤综合征,以及Schöpf-Schulz-Passarge综合征)。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者患有Olmsted综合征。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者携带至少一种TRPV3突变,例如,p.G568C、p.G573S、p.G573C、p.L673F、p.W692G,以及隐性突变,例如p.Gln216_Gly262del。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者未满20岁或未满18岁或未满15岁。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者还患有红斑性肢痛病。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述EGFR抑制剂选自于布加替尼、埃罗替尼、吉非替尼、埃克替尼、拉帕替尼、沙比替尼、凡德他尼、伐利替尼阿法替尼、卡奈替尼、达可替尼、奈拉替尼、奥希替尼、培利替尼和诺司替尼。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述EGFR抑制剂是埃罗替尼。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述EGFR抑制剂是EGFR激活和信号传导通路的抑制剂。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述EGFR激活和信号传导通路的抑制剂选自于ADAM17抑制剂或TGF α 抑制剂。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述EGFR抑制剂以局部制剂施用于所述患者。

用于治疗角皮病的EGFR抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及EGFR抑制剂或EGFR活化和信号传导通路的抑制剂用于角皮病的用途。

[0002] 发明背景

[0003] “角皮病”是指皮肤明显增厚的术语。角皮病可能是遗传的(遗传性的)。特别地, Olmsted综合征(OS)是一种罕见的遗传性皮肤病,其经典特征是合并双侧残毁性横行掌跖角化病(bilateral mutilating transgredient palmoplantar keratoderma) (PPK)和口周角化斑块,但显示出相当大的临床异质性。该病通常在出生时或儿童早期开始。男性和女性中都观察到OS,尽管男性病例更为常见。最提示性的症状将PPK与假阿洪病(pseudoainhum)和口周角化斑块相关联。经常相关的特征包含头发和指甲异常、粘膜白斑病、角膜缺损和反复感染。过度角化部位的疼痛和瘙痒是可变的,但可能是严重的。尽管也描述了具有不同遗传方式的家族性病例,但大多数报告的OS病例都是散发的。局部或全身性过度角皮病的当前治疗(主要是润肤剂、角质层分离剂、类维生素A或皮质类固醇)都是有症状的,且仅提供暂时的部分缓解。疼痛和瘙痒的具体管理对于降低疾病的发病率很重要。该疾病使人衰弱且进行性角皮病和手指的自身断离可阻止患者抓握和行走,并将其限制在轮椅上。因此,新的治疗选择至关重要,并且有望从对疾病机理的更好理解中获得。

[0004] 自2012年以来,TRPV3(瞬时感受器电位香草酸受体-3)基因的获能突变被报道是OS的原因(Wilson,Neil J.等“Expanding the phenotypic spectrum of Olmsted syndrome.”The Journal of investigative dermatology 135.11(2015):2879.)。TRPV3突变与临床症状之间的关系尚未确立,但在Cheng等人的工作中(Cheng,Xiping,等“TRP channel regulates EGFR signaling in hair morphogenesis and skin barrier formation.”Cell 141.2(2010):331-343.),证明通过EGFR反式激活在小鼠和人类角质形成细胞中介导了作为Ca²⁺渗透性非选择性阳离子通道运行的TRPV3信号传导,并通过正反馈放大。EGFR的TRPV3反式激活过程涉及膜蛋白酶ADAM17(也称为TACE)的激活,该酶裂解EGFR配体TGF- α 的膜前体,从而导致EGFR激活。这一发现的提示是,表现出与waved-1和waved-2突变体相似的卷曲的胡须和烫发表型的非条件性或角质形成细胞靶向的TRPV3基因敲除小鼠的表型,该waved-1和waved-2突变体先前被证明是由TGF- α 和EGFR的亚等位基因突变引起的(Schneider,Marlon R.等“Beyond wavy hairs:the epidermal growth factor receptor and its ligands in skin biology and pathology.”The American journal of pathology 173.1(2008):14-24.)。EGFR在皮肤生物学中的作用很复杂,但在EGFR和TGF- α 转基因小鼠中观察到的表型表明,它在角质形成细胞的增殖和分化中,且更普遍地在皮肤稳态中起着重要作用(Schneider,Marlon R.等“Beyond wavy hairs:the epidermal growth factor receptor and its ligands in skin biology and pathology.”The American journal of pathology 173.1(2008):14-24.)。

发明内容

[0005] 本发明涉及EGFR抑制剂用于角皮病的用途。特别地,本发明由权利要求书限定。

[0006] 发明详述

[0007] 本发明的第一目的涉及一种在有需要的患者中治疗角皮病的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的EGFR抑制剂。

[0008] 如本文所用,术语“角皮病”具有本领域的一般含义,并且是指皮肤明显增厚的术语。角皮病的分类取决于其是否遗传以及其临床特征。弥漫性角皮病影响大部分手掌和脚掌。局灶性角皮病主要影响压力区域。点状角皮病在手掌和脚掌上产生小肿块。最通常,异常皮肤仅涉及手掌和脚掌(非跨越性(non-transgredient)),但有时也会延伸到手和脚的顶部(跨越性(transgredient))。

[0009] 在一些实施方式中,所述角皮病是掌跖角化病。术语“掌跖角化病”或“PPK”表示手掌和脚掌表皮持续增厚的任何形式,且包括遗传和获得性病症。PPK代表了一大类多样的综合症,其在症状和临床表现方面有很大的不同。PPK可能在炎性皮肤病(如湿疹、牛皮癣和扁平苔藓)中获得,并已经被报道为副肿瘤现象。遗传确定的PPK是通过各种机制遗传的或零星发生的个别罕见疾病的异质群。

[0010] 在一些实施方式中,先天性角皮病包括弥漫性掌跖角化病(例如,弥散性表皮松解性掌跖角化病、弥散性非表皮松解性掌跖角化病、先天掌跖角化病(mal de meleda))、局灶性掌跖角化病(例如,条纹状掌跖角化病)、点状掌跖角化病(例如,掌跖点状角化病、棘状角皮病、局灶性骺骨过度角化)、弥漫性掌跖角化病(例如,变异性红角皮病、掌叶角化病、Olmsted综合征和Naegeli-Franceschetti-Jadassohn综合征)、局灶性掌跖角化病(例如, Papillon-Lefèvre综合征、I型先天性甲肥厚、II型先天性甲肥厚、局灶性掌跖角化病伴口腔粘膜过度角化,以及Camisa病)、外胚层发育不良(Clouston's出汗性外胚层发育不良、肢端角化性皮肤病、网状色素性皮肤病)、综合征性角皮病(例如,Vohwinkel综合征,与食道癌相关的掌跖角化病、掌跖角化病和痉挛性截瘫、Naxos病、纹状掌跖角化病、羊毛状毛发和左心室扩张型心肌病、角膜炎-鱼鳞病-耳聋综合征、Corneodermatosseous综合征、Huriez综合征、眼皮肤性酪氨酸血症、心脏面部皮肤综合征,以及Schöpf-Schulz-Passarge综合征)。

[0011] 在一些实施方式中,获得性角皮病包括艾滋病相关的角皮病、砷性角化病、老茧、更年期角皮病、鸡眼(钉胼)、湿疹、人乳头瘤病毒、脓溢性皮肤病角化病、扁平苔藓、挪威疥疮、副肿瘤性角皮病、牛皮癣、反应性关节炎、继发性梅毒、足癣、sézarý综合征、疣状皮结核药物诱发的角皮病。

[0012] 在一些实施方式中,患者患有Olmsted综合征。如本文所用,术语“Olmsted综合症”或“OS”在本领域中具有其一般含义,并且是指遗传性掌跖角化病,其特征在于合并双侧残毁性横纹掌跖角化病(PPK)和口周角化斑块的结合。该术语也被称为具有口周角化斑块的残毁性掌跖角化病(PPK)。该疾病通常在出生时、新生儿时期或幼儿期(这时儿童开始走路和抓握)开始,并随着时间的推移而恶化。该病具有缓慢但进行性的病程。

[0013] 在一些实施方式中,患者携带TRPV3突变。如本文所用,术语“TRPV3”具有其在本领域中的一般含义,并且是指瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员3。TRPV3的人类氨基酸序列由SEQ ID NO:1表示。

[0014] SEQ ID NO:1>sp|Q8NET8|TRPV3_人类瞬时受体电位阳离

[0015] 子通道亚家族V成员3OS=智人OX=9606GN=TRPV3

[0016] PE=1SV=2

[0017] MKAHPKEMVPLMGKRVAAPSGNPAILPEKRPAEITPTKSAHFFLEIEGFEPNPTVAKTSPPVFSKPMDSNIRQCISGNCDDMDSPQSPQDDVTETPSNPNSPSAQLAKEEQRRKKRRLKKRIFA AVSEGCVEELVELLVELQELCRRRHDEDVPDFLMHKL TASDTGKTCLMKALLNINPNTKEIVRILLAF AEENDILGRFINAEYTEEAYEGQTALNIAIERRQGDIAALLIAAGADVNAHAKGAFFNPKYQHEGFYFGETPLALAACTNQPEIVQLLMEHEQTDITSRDSRGNNILHALVTVAEDFKTQND FVKRMYDMILLRSGNWELETTRNNDGLTPLQLAAKMGKAEILKYILSREIKEKRLRSLSRKFTDWAYGPVSSSLYDLTNVDTTT DNSVLEITVYNTNIDNRHEMLTLEPLHTLLHMKWKKFAKHMFFLSFCFYFFYNITLTLVSYYRPREEEAIPHPLALTHKMGWLQLLGRMFVLIWAMCISVKEGIAIFLLRPSDLQSILSDAWFHFVFFIQAVLVILSVFLYLFAYKEYLACLVLAMALGWANMLYYTRGFQSMGMYSVMIQKVILHDVLKFLFVYIVFLLGFGVALASLIEKCPKDNKDCSSYGSFSDAVLELFKLTIGLGD LNIQQNSKYPILFLFLITYVILTFVLLL NMLIALMGETVENVS KESERIWRLQRARTILEFEKMLPEWLRSRFRMGELCKVAEDDFRLCLRINEVKWTEWKTHVSFLNEDPGPVRRTDFN KIQDSSRNNSKTTLNAFEEVEEFPETSV

[0018] 与OS相关的TRPV3突变是本领域众所周知的,且包含错义突变,例如p.G568C、p.G573S、p.G573C、p.L673F、P.W692G,以及隐性突变,例如p.Gln216_Gly262del。可以通过本领域中任何合适的方法来识别TRPV3基因中的突变,但是在某些实施方式中,可以通过聚合酶链反应(PCR)或测序中的一种或多种来识别突变。

[0019] 在一些实施方式中,患者未满20岁。在一些实施方式中,患者未满18岁。在一些实施方式中,患者未满15岁。在一些实施方式中,患者为5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、17或18岁。

[0020] 在一些实施方式中,患者还患有红斑性肢痛病。如本文所用,术语“红斑性肢痛病”具有其在本领域中的一般含义,并且是指主要影响脚以及较不常见地影响手(四肢)的罕见病症。它的特征是患肢剧烈灼热、严重发红(红斑)和皮肤温度升高,其性质上可能是偶发性的或几乎连续的。

[0021] 如本文所用,术语“处理”或“治疗”是指预防性或防止性的治疗以及治愈性或疾病改善性的治疗,包括对具有患病风险或怀疑已患病的患者以及生病或被诊断为患有疾病或医疗状况的患者的治疗,并包括抑制临床复发。为了预防、治愈、延迟障碍或复发性障碍的发作、减轻其严重性或减轻其一种或多种症状,或者为了延长受试者的存活使其超过在没有这种治疗的情况下所期望的存活,可以向患有医学障碍或最终可能患该障碍的受试者施用该治疗。“治疗方案”是指疾病的治疗模式,例如,治疗期间使用的给药模式。治疗方案可以包含诱导方案和维持方案。短语“诱导方案”或“诱导期”是指用于疾病的初始治疗的治疗方案(或治疗方案的部分)。诱导方案的总体目标是在治疗方案的初始阶段向患者提供高水平的药物。诱导方案可以(部分或全部地)采用“负荷方案”,其可以包括施用比维持方案期间医生使用的更大的药物剂量,比维持方案期间医生施用药物的频率更频繁地施用药物,或两者。短语“维持方案”或“维持期”是指在疾病治疗期间用于患者的维持的治疗方案(或治疗方案的部分),例如,以使患者长期(几个月或几年)处于缓解状态。维持方案可以采用连续治疗(例如,按规则的间隔施用药物,例如每周、每月、每年等)或间歇治疗(例如,间断治疗、间歇治疗、复发时治疗或达到特定的预定标准(例如疾病表现等)时治疗)。

[0022] 特别地,EGFR抑制剂特别适合于减轻疼痛,特别是与角化过度的区域相关的疼痛。EGFR抑制剂也适用于诱导角化过度的完全消失以及用于治疗厌食症和失眠症。

[0023] 如本文所用,术语“EGFR”具有其在本领域中的一般含义,并且在本文中根据其在本领域中的普通含义来意指,即意为表皮生长因子受体或ErbB-1(人类的HER1)。它是ErbB受体家族的成员。天然存在的EGFR在细胞表面上表达,并通过结合特异性配体(包括表皮生长因子(EGF)和转化生长因子 α (TGF α))而被激活。在被其生长因子配体激活后,EGFR经历从非活性单体形式向活性同型二聚体的转变。EGFR还可与ErbB受体家族的其他成员(例如ErbB2/Her2/neu)配对,以产生活化的异二聚体,和/或形成活化的EGFR形式的簇。

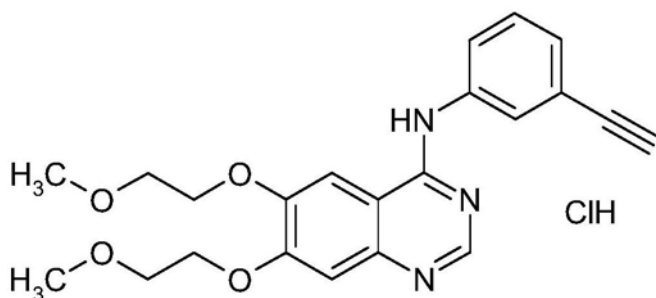
[0024] 如本文所用,术语“EGFR抑制剂”是指本领域当前已知或将来将被鉴定的任何EGFR抑制剂,并且包括在施用于患者时导致抑制患者中与EGFR激活相关的生物学活性(包括以其他方式由EGFR与其天然配体结合所导致的任何下游生物学效应)的任何化学实体。此类EGFR抑制剂包括可以阻断EGFR激活或EGFR激活的任何下游生物学效应的任何试剂。这种抑制剂可以通过直接结合受体的细胞内结构域并抑制其激酶活性而起作用。或者,这种抑制剂可以通过占据EGFR受体的配体结合位点或其一部分而起作用,从而使该受体对其天然配体不可及,使得阻止或降低了其正常的生物学活性。或者,这种抑制剂可通过调节EGFR多肽的二聚化或EGFR多肽与其他蛋白质的相互作用来起作用。EGFR抑制剂还包括EGFR激活和信号传导途径的抑制剂,并且特别地包括ADAM17和TGF α 抑制剂,因为该蛋白质充当EGFR(反式)激活途径的组成部分。

[0025] EGFR抑制剂在本领域中是众所周知的,并且包括,例如,喹唑啉EGFR抑制剂、吡啶并-嘧啶EGFR抑制剂、嘧啶并-嘧啶EGFR抑制剂、吡咯并-嘧啶EGFR抑制剂、吡唑并-嘧啶EGFR抑制剂、苯基氨基-嘧啶EGFR抑制剂、羟吡啶EGFR抑制剂、吡啶并咪唑EGFR抑制剂、酞嗪EGFR抑制剂、异黄酮EGFR抑制剂、喹诺酮(quinalone)EGFR抑制剂和酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrophostin)EGFR抑制剂,例如以下专利出版物中所述的那些,以及所述EGFR抑制剂的所有药学上可接受的盐和溶剂化物:国际专利公开号WO 96/33980、WO 96/30347、WO 97/30034、WO 97/30044、WO 97/38994、WO 97/49688、WO 98/02434、WO 97/38983、WO 95/19774、WO 95/19970、WO 97/13771、WO 98/02437、WO 98/02438、WO 97/32881、WO 98/33798、WO 97/32880、WO 97/3288、WO 97/02266、WO 97/27199、WO 98/07726、WO 97/34895、WO 96/31510、WO 98/14449、WO 98/14450、WO 98/14451、WO 95/09847、WO 97/19065、WO 98/17662、WO 99/35146、WO 99/35132、WO 99/07701和WO 92/20642;欧洲专利申请号EP520722、EP 566226、EP 787772、EP 837063和EP 682027;美国专利号5,747,498、5,789,427、5,650,415和5,656,643;和德国专利申请号DE 19629652。低分子量EGFR抑制剂的其他非限制性实例包括在Traxler, P (1998) 中描述的任何EGFR抑制剂和在Al-Obeidi FA等(2000)中描述的那些EGFR抑制剂。

[0026] 在一些实施方式中,根据本发明的EGFR抑制剂选自布加替尼(brigatinib)、埃罗替尼、吉非替尼、埃克替尼(icotinib)、拉帕替尼、沙比替尼(sapitinib)、凡德他尼(vandetanib)、伐利替尼(varlitinib)、阿法替尼、卡奈替尼(canertinib)、达可替尼(dacomitinib)、奈拉替尼(neratinib)、奥希替尼(osimertinib)、培利替尼(pelitinib)和诺司替尼(rociletinib)。

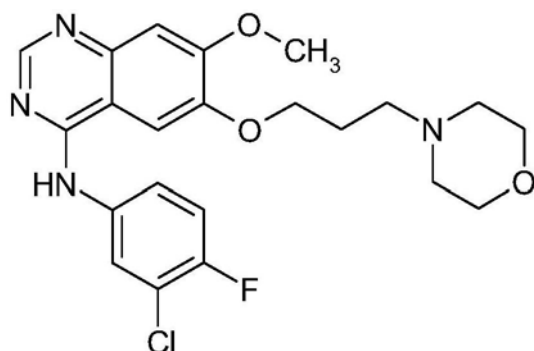
[0027] 在一些实施方式中,本发明的EGFR抑制剂是埃罗替尼(6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)胺(美国专利号5,747,498;国际专利公开号WO 01/34574;和Moyer JD.等(1997))。埃罗替尼具有以下结构式:

[0028]



[0029] 在一些实施方式中,本发明的EGFR抑制剂是吉非替尼(也称为ZD1839或IRESSA®;Astrazeneca)(Woodburn等,1997,Proc.Am.Assoc.Cancer Res.38:633)。该化合物公开于国际专利申请W096/33980(实施例1)中,其具有结构式:

[0030]



[0031] 在另一个实施方式中,EGFR抑制剂可以存在于可以部分或完全阻断通过HB-EGF的EGFR激活的抗体或抗体片段中。基于抗体的EGFR抑制剂的非限制性实例包含下列文献中描述的那些:Modjtahedi,H.等,1993,Br.J.Cancer 67:247-253;Teramoto,T.等,1996,Cancer77:639-645;Goldstein等,1995,Clin.Cancer Res.1:1311-1318;Huang,S.M.等,1999,Cancer Res.15:59(8):1935-40;和Yang,X.等,1999,Cancer Res.59:1236-1243。因此,EGFR抑制剂可以是单克隆抗体Mab E7.6.3(Yang,X.D.等人(1999))或Mab C225(ATCC登录号HB-8508,美国专利4,943,533),或具有其结合特异性的抗体或抗体片段。合适的单克隆抗体EGFR抑制剂包括但不限于IMC-C225(也称为西妥昔单抗或ERBITUX(TM);Imclone Systems)、ABX-EGF(Abgenix)、EMD 72000(Merck KgaA,Darmstadt)、RH3(York Medical Bioscience Inc.)和MDX-447(Medarex/Merck KgaA)。

[0032] 如本文所用,术语“ADAM17”或“TACE”具有其在本领域中的一般含义,并且是指具有与GenBank登录号NP_003174.3(人类)、NP_033745.4(小鼠)和NP_064702.1(大鼠)的代表性TACE序列中任何一种基本相同的氨基酸序列的蛋白质。在GenBank登录号NM_003183.4(人类)、NM_009615.5(小鼠)和NM_020306.1(大鼠)中提供了合适的编码TACE的cDNA。ADAM17抑制剂是本领域众所周知的,并且通常包括W02012005229、W0 0012467、W0 0012478、W0 0035885、W0 0044709、W0 0044710、W0 0044711、W0 0044713、W0 0044716、W0 0044723、W0 0044730、W0 0044740、W0 0044749、W0 0046189、W0 0046221、W0 0056704、W0 0059285、W0 0069812、W0 0069819、W0 0069821、W0 0069822、W0 0069827、W0 0069839、W0 0071514、W0 0075108、W0 0112592、W0 0122952、W0 0130360、W0 0144189、W0 0155112、W0 0160820、W0 0162733、W0 0162742、W0 0162750、W0 0162751、W0 0170673、W0 0170734、W0 0185680、W0 0187870、W0 0187883、W0 0204416、W0 0206215、W0 9005719、W0 9402447、W0

9504715、WO 9506031、WO 9633166、WO 9633167、WO 9633968、WO 9702239、WO 9718188、WO 9718207、WO 9719050、WO 9719053、WO 9720824、WO 9724117、WO 9742168、WO 9743249、WO 9743250、WO 9749674、WO 9807742、WO 9816503、WO 9816506、WO 9816514、WO 9816520、WO 9830541、WO 9830551、WO 9832748、WO 9837877、WO 9838163、WO 9838179、WO 9839326、WO 9843963、WO 9851665、WO 9855449、WO 9902510、WO 9903878、WO 9906410、WO 9918076、WO 9931052、WO 9937625、WO 9910080、WO 9942436、WO 9958531和WO 9961412中所描述的化合物。

[0033] 在一些实施方式中,ADAM17抑制剂选自于W-3646、Ro-32-7315、GW-3333、apratatstat或(3S)-N-羟基-4[[4[(4-羟基丁-2-炔基)氧基]苯基]磺酰基]-2,2-二甲基硫代吗啉-3-羧酰胺、GW-4459、CGS-33090A、DPC-333、TNF-484、WTACE2、SP-057、SL-422、FYK-1388和KB-R7785。以下ADAM17抑制剂也是有利的:3-[3-[N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基磺酰基)氨基]苯基]-3-(3-吡啶基)-2(E)-丙烯羟肟酸、(2R,3S)-3-(甲酰基羟氨基)-4-甲基-2-(2-甲基丙基)-N-[(1S,2S)-2-甲基-1-[(2-吡啶基氨基)羰基]丁基]戊酰胺、(2R,3S)-3-(甲酰基羟氨基)-N-[(1S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-1-[(2-噻唑基氨基)羰基]丁基]-2-(2-甲基丙基)己酰胺、(α R,1 α ,4 β)- α -[[4-(乙氧基苯基)磺酰基](4-吡啶基甲基)氨基]-N-羟基-4-丙氧基环己烷乙酰胺和(α R)-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺。另一个实例包括BMS566394。

[0034] “治疗有效量”是指以适用于任何医学治疗的合理利益/风险比来治疗Olmsted综合症的足够量的EGFR抑制剂。应该理解,本发明的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定受试者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的障碍和障碍的严重程度;所用特定化合物的活性;所用的具体组合物,受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食状况;施用时间、施用途径和所用特定化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的特定多肽组合或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的类似因素。例如,以低于获得希望的治疗效果所需剂量的水平开始化合物的剂量,并逐渐增加剂量直至获得希望的效果,这完全在本领域技能范围内。然而,产品的每日剂量可以在每成人每天0.01至1,000mg的宽范围内变化。通常,组合物包含0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250和500mg的药剂,用于对待治疗的受试者进行剂量的症状调节。药物通常包含约0.01mg至约500mg的药剂,优选1mg至约100mg的药剂。通常以每天0.0002mg/kg体重至约20mg/kg体重,特别是每天约0.001mg/kg至7mg/kg体重的剂量水平提供有效量的药物。

[0035] 通常,将本发明的EGFR抑制剂与药学上可接受的赋形剂和任选的持续释放基质(例如,可生物降解的聚合物)组合以形成药物组合物。术语“药学上”或“药学上可接受的”是指当按需要施用于哺乳动物,特别是人时,不会产生不利、过敏或其他不良反应的分子实体和组合物。药学上可接受的载体或赋形剂是指任何类型的无毒固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或制剂助剂。载体也可以是溶剂或分散介质,其包含例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇,等)、其合适的混合物,和植物油。

[0036] 在一些实施方式中,可能期望以局部制剂的形式施用本发明的EGFR抑制剂。如本文所用,术语“局部制剂”是指可以应用于皮肤的制剂。局部制剂可用于物质的局部施用和透皮施用。如本文所用,“局部施用”以其常规含义使用以意指将诸如治疗活性剂的物质递

送至皮肤或受试者身体的局部区域。如本文所用,“透皮施用”是指通过皮肤的施用。透皮施用通常用于其中需要全身递送活性物质的情况,尽管它也可以用于以最小的全身吸收将活性物质递送至皮肤下面的组织。通常,局部药学上可接受的载体是可常规用于局部施用药物的任何基本上无毒的载体,在其中本发明的EGFR抑制剂在直接施用于皮肤表面时保持稳定和生物可利用。例如,诸如本领域已知有效地穿透皮肤的角蛋白层至角质层中的那些载体可用于将本发明的EGFR抑制剂递送至感目的区域。这样的载体包括脂质体。本发明的EGFR抑制剂可以以常规方式在介质中分散或乳化以形成液体制剂,或者与半固体(凝胶)或固体载体混合以形成糊剂、粉剂、软膏剂、霜剂、洗剂等。合适的局部可药用载体包括水、缓冲盐水、石油冻(凡士林)、矿脂、矿物油、植物油、动物油、有机和无机蜡(如微晶蜡、石蜡和地蜡)、天然聚合物(如黄原胶、明胶、纤维素、胶原蛋白、淀粉或阿拉伯树胶)、合成聚合物、醇类、多元醇等。载体可以是水混溶性的载体组合物。这样的水混溶的、局部药学上可接受的载体组合物可以包括用一种或多种的治疗开始时合的适成分制成的那些。局部可接受的载体是常规可用于局部施用的任何基本上无毒的载体,其中本发明的EGFR抑制剂在直接施用于皮肤表面时保持稳定和生物可利用。合适的化妆品上可接受的载体是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于化妆品上可接受的液体、霜剂、油、洗剂、软膏、凝胶或固体,例如常规的化妆品晚霜、粉底霜、防晒乳、防晒霜、护手霜、化妆品和化妆品基底、面膜等。可以使用本领域已知的有效用于对患者局部施用的任何合适的载体或介质,例如,如乳膏基质、乳膏、擦剂、凝胶、洗剂、软膏、泡沫、溶液,悬浮液、乳剂、糊剂、水性混合物、喷雾、雾化混合物、油(如Crisco®)、软皂以及药学上适合于在人和/或动物体表面(例如皮肤或粘膜)上局部施用的任何其他制剂。局部可接受的载体在性质上可以与上述局部药学上可接受的载体相似或相同。可能需要一种递送系统,其控制本发明的EGFR抑制剂向皮肤的释放并且将其自身粘附或维持在皮肤上一段延长的时间,以增加本发明的EGFR抑制剂在皮肤上的接触时间。本发明的EGFR抑制剂的持续或延迟释放提供了更有效的施用,从而导致本发明的EGFR抑制剂的降低频率和/或降低剂量以及患者的更好依从性。在潮湿环境中用于持续或延迟释放的合适载体的实例包括明胶、阿拉伯胶、黄原胶聚合物。当暴露于被治疗区域上的任何油性、脂肪性、蜡质或潮湿环境时,能够释放本发明的EGFR抑制剂的药物载体包括热塑性的或柔性的热固性树脂或弹性体,包括热塑性树脂如聚卤化乙烯、聚乙烯基酯、聚偏二卤乙烯和卤化的聚烯烃,弹性体如brasiliensis、聚二烯和卤化的天然和合成橡胶,以及柔性热固性树脂如聚氨酯、环氧树脂等。受控的递送系统被描述于,例如,美国专利5,427,778号中,其提供了用于将本发明的EGFR抑制剂递送至皮肤部位的凝胶制剂和粘性溶液。凝胶具有的优点是具有高的含水量以保持皮肤湿润、具有吸收皮肤渗出液的能力、易于涂抹和易于通过清洗去除。优选地,持续释放或延迟释放载体是凝胶、脂质体、微海绵或微球。本发明的EGFR抑制剂也可以与其他药学上有效的药剂(包括但不限于,抗生素、其他皮肤愈合剂和抗氧化剂)联合施用。在一些实施方式中,本发明的局部制剂包含渗透促进剂。如本文所用,“渗透促进剂”是指改善诸如活性剂(例如,药物)的分子输送进入皮肤或通过皮肤的试剂。各种状况可以发生在皮肤中或皮肤下的体内不同部位,从而产生靶向递送化合物的需要。因此,“渗透促进剂”可用于通过系统性分布来帮助将活性剂直接递送至皮肤或下层组织或间接递送至疾病或其症状的部位。渗透促进剂可以是纯物质或可以包含不同化学实体的混合物。

[0037] 通过以下附图和实施例将进一步说明本发明。然而,这些实施例和附图不应以任何方式解释为限制本发明的范围。

实施例

[0038] Olmsted (OS) 综合征是一种异源性遗传皮肤病,其主要特征为掌跖角化病 (PPK),伴有另外的特征如过度角化部位的剧烈疼痛。自2012年以来,TRPV3 (瞬时感受器电位香草酸受体-3) 基因的获能突变被报告是OS的原因 (Wilson,Neil J.等"Expanding the phenotypic spectrum of Olmsted syndrome."The Journal of investigative dermatology 135.11 (2015):2879)。TRPV3突变与临床症状之间的相关性尚未确立,但在Cheng等人的工作中 (Cheng,Xiping等,"TRP channel regulates EGFR signaling in hair morphogenesis and skin barrier formation."Cell 141.2 (2010):331-343.),证明了作为Ca²⁺渗透性非选择性阳离子通道运行的TRPV3信号传导通过EGFR反式激活在小鼠和人角质形成细胞中介导并通过正反馈放大。这一发现的暗示是非条件性或角质形成细胞靶向TRPV3基因敲除小鼠的表型,其表现出与waved-1和waved-2突变体相似的卷曲的胡须和烫发的表型,该突变体之前被证明是由TGF- α 和EGFR的亚等位基因突变引起的 (Schneider,Marlon R.等"Beyond wavy hairs:the epidermal growth factor receptor and its ligands in skin biology and pathology."The American journal of pathology 173.1 (2008):14-24.)。EGFR在皮肤生物学中的作用很复杂,但在EGFR和TGF- α 转基因小鼠中观察到的表型表明,它在角质形成细胞的增殖和分化中,和更普遍地在皮肤稳态中起着重要作用 (Schneider,Marlon R.等"Beyond wavy hairs:the epidermal growth factor receptor and its ligands in skin biology and pathology."The American journal of pathology 173.1 (2008):14-24)。实际上,对OS患者的皮肤活检的病理检查证明所有表皮细胞区室的扩增和EGFR的扩展表达以及厚的角质层,这与EGFR对上基部细胞 (suprabasal cell) 的转谷氨酰胺酶活性的刺激作用相一致。这导致我们提出使用EGFR抑制剂埃罗替尼,目的是破坏由TRPV3的组成性激活启动的恶性循环,用于治疗3例先前报告了临床症状和TRPV3突变的OS患者。

[0039] 患者1和2是两个患病的18岁和15岁的兄弟,具有p.Gly568Cys和p.Gln216_Gly262del隐性突变 (Duchatelet,Sabine等"Olmsted syndrome with erythromelalgia caused by recessive transient receptor potential vanilloid 3 mutations."British Journal of Dermatology 171.3 (2014):675-678) 和患者3 (Duchatelet,Sabine等"A new TRPV3 missense mutation in a patient with Olmsted syndrome and erythromelalgia."JAMA dermatology 150.3 (2014):303-306) 是具有显性杂合错义突变 p.Leu673Phe的14岁女孩。患者1和3患有严重的不对称PPK (患者1仅足底),具有对止痛药有抵抗力的红斑性肢痛病症状,并使用了冷却方法来减轻症状,例如加冰、长时间将脚浸泡在冷水中,从而导致由于皮肤浸渍而产生的具有溃疡和感染的沉浸性损伤。从3岁开始,皮肤症状与进行性足部畸形的关联将其限制在轮椅上。患者2有轻度PPK,伴随较不严重的眼痛肌痛症 (erythromelalgia)。

[0040] 根据体重和体型,对于患者1和2,埃罗替尼开始剂量为100mg,患者3的开始剂量为50mg。由于腹痛和恶心,对于患者2剂量立即降低至50mg。在第30天和第60天根据血浆水平、

耐受性和效率调整剂量。患者1和2在几天之内观察到疼痛迅速减轻,而患者3较晚,并在三个月后疼痛完全消失并自发停用疼痛药物。角皮病逐渐消失,且患者2在第30天以及患者1和3在第90天完全消退。与过度角化区域相关的疼痛缓解表明,异常角质形成细胞分泌的介质可以触发位于皮肤中的伤害感受性神经元受体,但其性质仍然未被鉴定。埃罗替尼的唯一持续的副作用是患者1出现的中度痤疮反应。

[0041] 预计患者将必须连续接受埃罗替尼治疗,但以保持其处于缓解中的最低剂量,因为对尤其是儿童发育的长期影响尚不清楚。由于异常的角质形成细胞的生物学特性与恶性细胞的生物学特性不同,因此预期不会在这些患者中出现如在肿瘤学中观察到的治疗抗性,其通常是由赋予细胞侵袭性生长特性以及DNA修复缺陷和凋亡的突变的累积导致。

[0042] 总之,3名患者的显著改善表明,埃罗替尼是OS的第一个有效治疗,并证实了EGFR信号传导是获能TRPV3突变导致的症状的主要介体的假设。

[0043] 参考文献:

[0044] 在整个本申请中,各种参考文献描述了本发明所属领域的状态。这些参考文献的公开内容通过引用结合到本公开中。

序列表

<110> Inserm

<120> 用于治疗角皮病的 EGFR 抑制剂

<130> BI018398 BODEMER / MC

<160> 1

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 790

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Lys Ala His Pro Lys Glu Met Val Pro Leu Met Gly Lys Arg Val
1 5 10 15

[0001]

Ala Ala Pro Ser Gly Asn Pro Ala Ile Leu Pro Glu Lys Arg Pro Ala
20 25 30

Glu Ile Thr Pro Thr Lys Lys Ser Ala His Phe Phe Leu Glu Ile Glu
35 40 45

Gly Phe Glu Pro Asn Pro Thr Val Ala Lys Thr Ser Pro Pro Val Phe
50 55 60

Ser Lys Pro Met Asp Ser Asn Ile Arg Gln Cys Ile Ser Gly Asn Cys
65 70 75 80

Asp Asp Met Asp Ser Pro Gln Ser Pro Gln Asp Asp Val Thr Glu Thr
85 90 95

Pro Ser Asn Pro Asn Ser Pro Ser Ala Gln Leu Ala Lys Glu Glu Gln

100	105	110
Arg Arg Lys Lys Arg Arg Leu Lys Lys Arg Ile Phe Ala Ala Val Ser		
115	120	125
Glu Gly Cys Val Glu Glu Leu Val Glu Leu Leu Val Glu Leu Gln Glu		
130	135	140
Leu Cys Arg Arg Arg His Asp Glu Asp Val Pro Asp Phe Leu Met His		
145	150	155 160
Lys Leu Thr Ala Ser Asp Thr Gly Lys Thr Cys Leu Met Lys Ala Leu		
165	170	175
Leu Asn Ile Asn Pro Asn Thr Lys Glu Ile Val Arg Ile Leu Leu Ala		
180	185	190
[0002]		
Phe Ala Glu Glu Asn Asp Ile Leu Gly Arg Phe Ile Asn Ala Glu Tyr		
195	200	205
Thr Glu Glu Ala Tyr Glu Gly Gln Thr Ala Leu Asn Ile Ala Ile Glu		
210	215	220
Arg Arg Gln Gly Asp Ile Ala Ala Leu Leu Ile Ala Ala Gly Ala Asp		
225	230	235 240
Val Asn Ala His Ala Lys Gly Ala Phe Phe Asn Pro Lys Tyr Gln His		
245	250	255
Glu Gly Phe Tyr Phe Gly Glu Thr Pro Leu Ala Leu Ala Ala Cys Thr		
260	265	270
Asn Gln Pro Glu Ile Val Gln Leu Leu Met Glu His Glu Gln Thr Asp		

275	280	285
Ile Thr Ser Arg Asp Ser Arg Gly Asn Asn Ile Leu His Ala Leu Val		
290	295	300
Thr Val Ala Glu Asp Phe Lys Thr Gln Asn Asp Phe Val Lys Arg Met		
305	310	315 320
Tyr Asp Met Ile Leu Leu Arg Ser Gly Asn Trp Glu Leu Glu Thr Thr		
325	330	335
Arg Asn Asn Asp Gly Leu Thr Pro Leu Gln Leu Ala Ala Lys Met Gly		
340	345	350
Lys Ala Glu Ile Leu Lys Tyr Ile Leu Ser Arg Glu Ile Lys Glu Lys		
355	360	365
[0003]		
Arg Leu Arg Ser Leu Ser Arg Lys Phe Thr Asp Trp Ala Tyr Gly Pro		
370	375	380
Val Ser Ser Ser Leu Tyr Asp Leu Thr Asn Val Asp Thr Thr Thr Asp		
385	390	395 400
Asn Ser Val Leu Glu Ile Thr Val Tyr Asn Thr Asn Ile Asp Asn Arg		
405	410	415
His Glu Met Leu Thr Leu Glu Pro Leu His Thr Leu Leu His Met Lys		
420	425	430
Trp Lys Lys Phe Ala Lys His Met Phe Phe Leu Ser Phe Cys Phe Tyr		
435	440	445
Phe Phe Tyr Asn Ile Thr Leu Thr Leu Val Ser Tyr Tyr Arg Pro Arg		

450

455

460

Glu Glu Glu Ala Ile Pro His Pro Leu Ala Leu Thr His Lys Met Gly
465 470 475 480

Trp Leu Gln Leu Leu Gly Arg Met Phe Val Leu Ile Trp Ala Met Cys
485 490 495

Ile Ser Val Lys Glu Gly Ile Ala Ile Phe Leu Leu Arg Pro Ser Asp
500 505 510

Leu Gln Ser Ile Leu Ser Asp Ala Trp Phe His Phe Val Phe Phe Ile
515 520 525

Gln Ala Val Leu Val Ile Leu Ser Val Phe Leu Tyr Leu Phe Ala Tyr
530 535 540

[0004]

Lys Glu Tyr Leu Ala Cys Leu Val Leu Ala Met Ala Leu Gly Trp Ala
545 550 555 560

Asn Met Leu Tyr Tyr Thr Arg Gly Phe Gln Ser Met Gly Met Tyr Ser
565 570 575

Val Met Ile Gln Lys Val Ile Leu His Asp Val Leu Lys Phe Leu Phe
580 585 590

Val Tyr Ile Val Phe Leu Leu Gly Phe Gly Val Ala Leu Ala Ser Leu
595 600 605

Ile Glu Lys Cys Pro Lys Asp Asn Lys Asp Cys Ser Ser Tyr Gly Ser
610 615 620

Phe Ser Asp Ala Val Leu Glu Leu Phe Lys Leu Thr Ile Gly Leu Gly

625	630	635	640
Asp Leu Asn Ile Gln Gln Asn Ser Lys Tyr Pro Ile Leu Phe Leu Phe	645	650	655
Leu Leu Ile Thr Tyr Val Ile Leu Thr Phe Val Leu Leu Leu Asn Met	660	665	670
Leu Ile Ala Leu Met Gly Glu Thr Val Glu Asn Val Ser Lys Glu Ser	675	680	685
Glu Arg Ile Trp Arg Leu Gln Arg Ala Arg Thr Ile Leu Glu Phe Glu	690	695	700
[0005] Lys Met Leu Pro Glu Trp Leu Arg Ser Arg Phe Arg Met Gly Glu Leu	705	710	715
Cys Lys Val Ala Glu Asp Asp Phe Arg Leu Cys Leu Arg Ile Asn Glu	725	730	735
Val Lys Trp Thr Glu Trp Lys Thr His Val Ser Phe Leu Asn Glu Asp	740	745	750
Pro Gly Pro Val Arg Arg Thr Asp Phe Asn Lys Ile Gln Asp Ser Ser	755	760	765
Arg Asn Asn Ser Lys Thr Thr Leu Asn Ala Phe Glu Glu Val Glu Glu	770	775	780
Phe Pro Glu Thr Ser Val	785	790	