



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115485029 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 16

(21) 申请号 202180028332.9

(22) 申请日 2021.04.14

(30) 优先权数据

2050430-4 2020.04.15 SE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2021/050338 2021.04.14

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/211039 EN 2021.10.21

(71) 申请人 美迪维尔公司

地址 瑞典胡丁厄

(72) 发明人 F·欧伯格

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

专利代理师 郭广迅

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

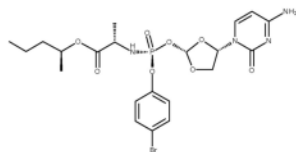
权利要求书1页 说明书10页 附图3页

(54) 发明名称

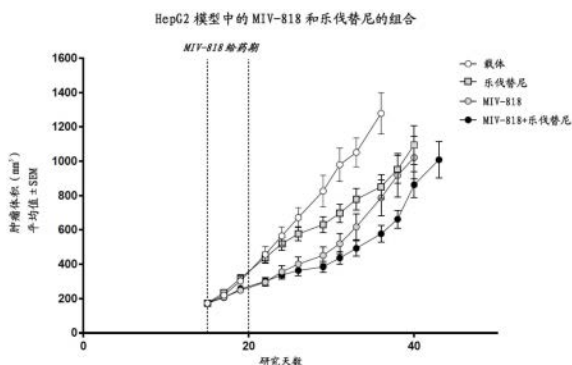
用于肝癌的MIV-818/乐伐替尼组合疗法

(57) 摘要

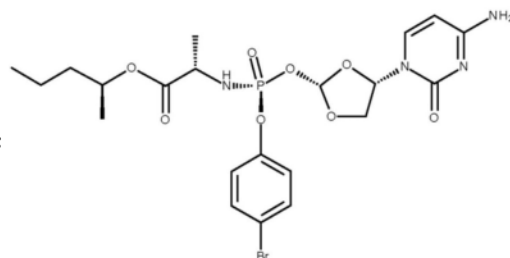
乐伐替尼或其药学上可接受的盐与式MIV-818的化合物: (MIV-818) 或其药学上可接受的盐的组合在治疗肝癌或肝转移癌中的用途。化合物的各个剂量方案可以同时递送或交替递送。



(MIV-818)



1. 乐伐替尼或其药学上可接受的盐与式MIV-818:



的化合物或其药学上可接受的盐的组合在治疗肝癌或肝转移癌中的用途。

2. 根据权利要求1的用途,其中,乐伐替尼和MIV-818,或者其药学上可接受的盐,各自在同一天每天(以QD、BID或TID的方式)给药。

3. 根据权利要求2的用途,其中,乐伐替尼和MIV-818,或者其药学上可接受的盐,以共同的口服给药剂量单位共同递送。

4. 根据权利要求1的用途,其中,乐伐替尼和MIV-818,或者其药学上可接受的盐,以单独的口服给药剂量单位给药。

5. 根据权利要求4的用途,其中,乐伐替尼的剂量单位(多个剂量单位)和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的剂量单位(多个剂量单位)在任何一天间隔至少6小时给药。

6. 根据权利要求1的用途,其中,乐伐替尼和MIV-818,或者其药学上可接受的盐,以1-28天的单一疗法治疗周期交替给药,任选地穿插1-28天的无治疗期。

7. 根据权利要求6的用途,其中,治疗以乐伐替尼周期开始。

8. 根据任一项前述权利要求的用途,其中,所述肝癌是肝细胞癌或肝内胆管癌。

9. 根据权利要求1-7中任一项的用途,其中,所述肝转移癌来源于结肠直肠癌。

10. 根据权利要求1-7中任一项的用途,其中,所述肝转移癌来源于乳腺癌、食道癌、肺癌、黑色素瘤、胰腺癌或胃癌。

用于肝癌的MIV-818/乐伐替尼组合疗法

发明领域

[0001] 本发明涉及癌症的组合疗法,更具体地,涉及采用激酶抑制剂乐伐替尼和曲沙他滨氨基磷酸酯核苷酸MIV-818用于肝癌和肝转移癌的治疗方案和产品。

[0002] 发明背景

[0003] 肝癌(liver cancer)(或肝癌(hepatic cancer))是一种起源于肝脏的癌症。原发性肝癌是全球第五大最常诊断出的癌症,也是癌症死亡的第二主要原因。肝癌是生长在肝脏表面或内部的恶性肿瘤。它们由肝脏本身或由肝脏内的结构(包括血管或胆管)形成。

[0004] 肝癌的主要原因是乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的病毒感染。癌症通常继发于由这些病毒引起的肝硬化。出于这个原因,肝癌的最高发病率发生在这些病毒流行的地方,包括东亚和撒哈拉以南的非洲。肝癌不应与肝转移癌相混淆,肝转移癌又称继发性肝癌,其是一种起源于身体其他部位的器官并迁移到肝脏的癌症。

[0005] 最常见的肝癌是肝细胞癌(HCC),占有原发性肝癌的约75%。HCC是由被称为变为恶性的肝细胞形成的癌症。另一类型的由肝细胞形成的癌症是肝母细胞瘤,其是由未成熟的肝细胞特异性地形成的。其是一种罕见的恶性肿瘤,主要发生于儿童,占有儿童癌症的约1%,占有15岁以下原发性肝癌的约79%。

[0006] 肝癌也可以由肝脏内的其他结构如胆管、血管和免疫细胞形成。胆管癌症(胆管癌和胆管细胞性囊腺癌)占原发性肝癌的约6%。还有一种变异类型的HCC,其由HCC和胆管癌两者组成。肝血管肿瘤包括血管瘤和血管内皮瘤。胚胎肉瘤和纤维肉瘤是由一种称为间充质的结缔组织产生的。由肝脏中的肌肉产生的癌症是平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤。其他不太常见的肝癌包括癌肉瘤、畸胎瘤、卵黄囊瘤、类癌瘤和淋巴瘤。淋巴瘤通常对肝脏有弥漫性浸润,但在极少数情况下也可能形成肝脏肿块。

[0007] 手术切除通常是非肝硬化肝脏的治疗选择。肝硬化肝脏的切除可能发生增加的并发症如肝功能衰竭的风险。在过去的几十年里,切除后的5年生存率有了很大的提高,现在可超过50%。由于初始肿瘤的扩散或新肿瘤的形成,切除后的复发率超过70%。肝移植也可用于可耐受这种治疗形式且肿瘤符合特定标准(例如米兰标准)的HCC病例。少于30-40%的HCC个体符合手术和移植的条件,因为癌症通常在晚期才被检测出来。而且,HCC会在等待肝移植期间发展,这可能最终阻碍移植。

[0008] 经皮消融是唯一可以提供治愈的非手术治疗。有多种经皮消融形式,其包括将化学物质(乙醇或乙酸)注入肝脏或使用射频消融、微波、激光或冷冻疗法产生极端温度。其中,射频消融在HCC中享有最佳声誉之一,但局限性包括分别由于发热和热同步效应而不能治疗靠近其他器官和血管的肿瘤。

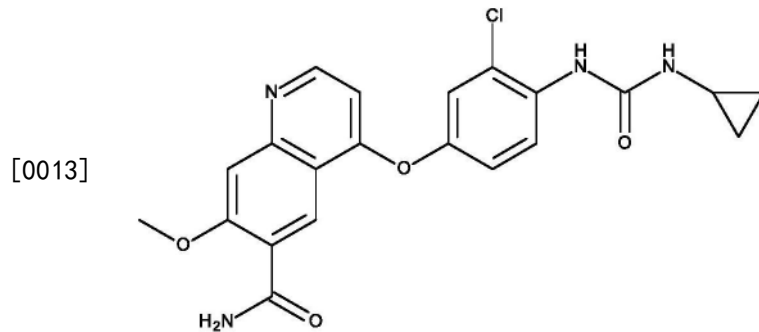
[0009] 很少的全身化疗药物可用于HCC,但是局部化疗可用于被称为经动脉化疗栓塞(TACE)的手术。在该手术中,给予细胞毒性药物如多柔比星或顺铂与碘油,并且供应肝脏的动脉被明胶海绵或其他颗粒阻塞。

[0010] 放射疗法不常用于HCC,因为肝脏不耐受辐射。即使现代技术为肝脏的特定区域提供良好靶向性的辐射,对周围肝组织的附带损害也是个问题,强调需要更好的“保肝(liver

sparing)”方案。放疗加化疗栓塞、局部化疗、全身化疗或靶向治疗药物的双重治疗可能比单独放疗有益。

[0011] 乐伐替尼(其由Eisai开发并在不同国家以 Lenvima®或 Lenvanix®销售)是一种FDA批准的药物,主要用于甲状腺和肾细胞癌的患者,但也用于不能在未接受口服或注射治疗的患者中手术切除的受限小团体的肝细胞癌患者。

[0012] 乐伐替尼具有以下描绘的化学结构,通常以甲磺酸盐的形式提供。



[0014] 乐伐替尼是与多种细胞内和细胞表面激酶相互作用的口服给予的小分子,所述多种细胞内和细胞表面激酶包括血管内皮生长因子受体VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3,以及成纤维细胞生长因子受体FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4,血小板衍生生长因子途径受体 α PDGFR α 、c-KIT和RET癌基因。不出所料,由于具有如此多样化的抑制作用,诸如QT延长和高血压的副作用限制了乐伐替尼治疗的采用。通过抑制上述激酶,涉及细胞增殖和血管生成的基因转录被抑制,有趣的观察结果是,由于治疗减少了肿瘤的血液供应,实体瘤组织中的缺氧可能会增加。然而,即使开发了像乐伐替尼的药物,由于其有限的有效性和严重的副作用/毒性,目前用于肝癌的治疗选择不足。

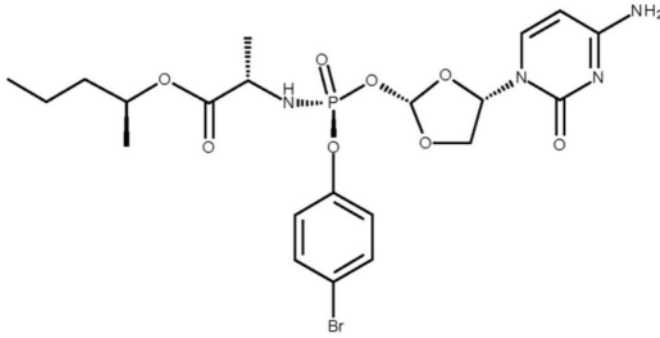
[0015] 乐伐替尼的制备参见W000/742012。优选的盐和多晶型物在W02005/063713中示出。W02016/031841中示出了一种提高纯度的制备方法。这三个专利说明书的技术内容并入本文。

[0016] 曲沙他滨(β -L-二氧戊环胞嘧啶)是一种具有非天然L构型的细胞毒性脱氧胞苷类似物,其在体外和体内均显示出对实体和造血系统恶性肿瘤的广泛活性。特别地,已观察到对人癌细胞系和肝细胞、前列腺和肾来源的异种移植物的显著活性(Cancer Res., 55, 3008-3011, 1995)。已显示曲沙他滨治疗引起通常负责核苷的第一个磷酸化步骤的激酶脱氧胞苷激酶(dCK)的抗性突变,导致没有或非常低水平的曲沙他滨单磷酸酯。

[0017] 曲沙他滨于2008年进入急性髓性白血病适应症的III期临床试验,但未进行注册。已停止的曲沙他滨的II期试验包括乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、前列腺癌和卵巢癌。曲沙他滨通常以静脉输注的方式给药,从而使许多组织暴露于药物,而不考虑癌症部位。据信曲沙他滨的临床开发已被放弃。

[0018] MIV-818是一种具有下式的口服给予的曲沙他滨的核苷酸衍生物:

[0019]



[0020] 口服给予的MIV-818从肠道进入肝门,并因此被直接递送至肝脏,在肝脏细胞中其被细胞内吸附,并暴露于核苷酸单磷酸酯前体。高度带电的核苷酸前体和相应的细胞内产生的三磷酸酯活性物质被捕获在肝细胞内,结果是曲沙他滨核苷不会在很大程度上全身释放。换句话说,MIV-818靶向并集中在其预定要治疗的组织中,而其他组织对有毒代谢物曲沙他滨的暴露显著减少。用于制备MIV-818的一般方法在W02016/03055中示出,其技术公开内容并入本文。有利的合成路线在本文的图1A和1B中描述。

[0021] 发明概述

[0022] 本发明至少部分地基于以下发现:乐伐替尼和MIV-818的某些治疗组合在抑制和预防肝癌细胞的增殖方面特别有效。该发现可被描述为一种在肝癌(例如,HCC)领域内特异于乐伐替尼和MIV-818的协同效应,或者大于相加效应。我们假设这种有益的相互作用甚至可能延伸至肝转移癌,即从其原发组织扩散到肝脏的其他癌症类型的治疗。

[0023] 不希望受理论束缚,我们假设乐伐替尼提供的血管生成抑制将诱导T细胞群迁移到癌组织中。意外收获地,这些T细胞,特别是T效应细胞,将通过伴随或交错的MIV-818给药在肝脏中原位诱发的IL-2生成被刺激以攻击癌组织。由于乐伐替尼的抗血管生成活性,产生乐伐替尼与MIV-818之间的进一步偶然相互作用,据信乐伐替尼的抗血管生成活性通过限制血液流入实体瘤而在肝组织中产生局部缺氧。这种缺氧又增加曲沙他滨前药至其细胞毒性三磷酸酯的代谢活化,从而有助于要求保护的组合疗法的抗癌功效。

[0024] 再次,不希望受理论束缚,预计各自口服给予的乐伐替尼和MIV-818之间的相互作用将在T细胞群的迁移和原位刺激方面具有与乐伐替尼和派姆单抗(pembrolizumab)之间的相互作用的机械相似性。然而,相比之下,派姆单抗是一种单克隆抗体,其必须在具有严格温度控制的供应链的医院环境中静脉内给药,与MIV-818相比,制造难度和成本高几个数量级。

[0025] 因此,本发明提供了用于治疗肝癌和肝转移癌的方法、治疗方案和组合物,其中乐伐替尼和MIV-818被组合(如本文所定义)给予人或哺乳动物个体。

[0026] EMA和FDA批准的乐伐替尼用于HCC中的每日剂量为8mg (<60kg)或12mg (>60kg)每日,(2或3x4 mg硬胶囊),但在产品特性的概述中指示了广泛的剂量减少方案。

[0027] 由于迄今为止MIV-818的临床经验非常有限,尚无获得批准,但从动物物种和初步1期临床试验数据的比例来看,与对于nn kg人可能的每日剂量nn至nn毫克/天,例如nn至nn毫克/天一致。

[0028] 普通技术人员将理解,乐伐替尼和MIV-818的剂量和给药可遵循医学上批准的指南,以及医学上接受的对这些指南的偏差或改变。在本发明的上下文中关于乐伐替尼和MIV-818给药(dosing)和给药(administration)的进一步描述和细节在下面的组合化疗部

分中提供。

[0029] 本发明的一个实施方案提供了一种用于治疗人或哺乳动物受试者的肝癌的方法或治疗方案,该方法包括同时、单独、交错或组合地单位剂量给予受试者有效量的MIV-818和有效量的乐伐替尼。优选地,MIV-818和乐伐替尼两者均口服给予。治疗方案可由多个不同的MIV-818周期和乐伐替尼周期组成,任选地按天、周或月的治疗假期分开。供选择地,每天(即QD、BiD或TiD或每隔一天)分别给予受试者MIV-818和乐伐替尼,使得肝脏在相同的时间间隔的部分或全部暴露于两种活性成分。

[0030] 肝癌

[0031] 在各个方面和实施方案中,本发明适用于治疗受试者的肝癌。受试者可以是灵长类动物如人。受试者可以是哺乳动物如除了小鼠以外的哺乳动物。受试者可以是成年人(即,18岁或以上)或青少年(即,小于18岁)。

[0032] 在各个实施方案中,肝癌(例如,HCC)对乐伐替尼不具有抗性。供选择地,肝癌(例如,HCC)可对乐伐替尼具有原发性或继发性抗性,其通过本发明的组合疗法逆转或改善。因此,在没有MIV-818的情况下,受试者可以是乐伐替尼的响应者。在没有MIV-818的情况下,受试者可以是对乐伐替尼的非响应者。在一些实施方案中,受试者已经历了使用乐伐替尼的持续至少2、4、6、8、10个月或更长时间的先前治疗。在其他实施方案中,受试者是已经历对乐伐替尼的一种或多种显著不良副作用并因此需要减少剂量的患者。

[0033] 在各个实施方案中,肝癌(例如,HCC)是中期、晚期或终末期。肝癌(例如,HCC)可以是转移性的或非转移性的。肝癌(例如,HCC)可以是可切除的或不可切除的。肝癌(例如,HCC)可以包括单个肿瘤、多个肿瘤或具有浸润性生长模式(进入门静脉或肝静脉)的定义不明确的肿瘤。肝癌(例如,HCC)可包含纤维板层模式、假腺体(腺样体)模式、多形性(巨细胞)模式或透明细胞模式。肝癌(例如,HCC)可以包括分化良好的形式,并且肿瘤细胞类似于肝细胞,形成小梁、索和巢,和/或在细胞质中含有胆色素。肝癌(例如,HCC)可以包括不良分化形式,并且恶性上皮细胞是不粘的、多形性的、间变性的和/或巨大的。在一些实施方案中,肝癌(例如,HCC)与乙型肝炎、丙型肝炎、肝硬化或2型糖尿病有关。

[0034] 在一些实施方案中,受试者是东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态<2的人。

[0035] 在一些实施方案中,受试者是具有可接受的肝功能的人,可接受的肝功能定义为(i)总胆红素<正常上限(ULN)的1.5倍;仅对于肝细胞癌患者,总胆红素<3mg/dL(即胆红素的Child-Pugh评分不大于2);(ii)天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)<5xULN;或(iii)可接受的肾功能:•对于肌酐水平高于机构正常值1.5倍的患者,血清肌酐<1.5倍ULN,或计算出的肌酐清除率>60mL/min/1.73m²。

[0036] 在一些实施方案中,受试者是具有可接受的血液学状态的人,可接受的血液学状态定义为(i)绝对中性粒细胞计数(ANC)>1500个细胞/mm³; (ii)血小板计数>100,000凹点/mm³(不输血);>75,000凹点/mm³仅适用于肝细胞癌患者;或(iii)血红蛋白>9g/dL。

[0037] 在一些实施方案中,受试者是凝血酶原时间(PT)或国际标准化比率(INR)<1.25×ULN;INR<1.7或凝血酶原时间(PT)或高于ULN<4秒(即凝血参数的Child-Pugh评分不大于1);或血清白蛋白>2.8g/dL(即白蛋白的Child-Pugh评分不大于2)的人。

[0038] 在一些实施方案中,受试者是患有凝血酶原Child-Pugh A类(评分5-6)疾病的人。肝性脑病评分必须为1;腹水评分不得超过2且是临床无关的;用于确定Child-Pugh类。

[0039] 在一些实施方案中,受试者是没有纽约心脏协会 (NYHA) III或IV级心脏病、心肌梗塞(在过去6个月内)、不稳定和/或症状性心律失常或ECG上的缺血证据的人。

[0040] 在一些实施方案中,受试者没有需要全身治疗的活性的、不受控制的细菌、病毒或真菌感染。

[0041] 在一些实施方案中,受试者为不是孕妇或哺乳期妇女的人。

[0042] 在一些实施方案中,受试者是没有已知感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的人。

[0043] 在一些实施方案中,受试者是没有可能危及治疗的严重非恶性疾病(例如,肾积水、肝衰竭或其他病症)的人。

[0044] 在一些实施方案中,受试者是没有近期出血史的人和因凝血障碍或结构异常而易于出血的患者。

[0045] 在一些实施方案中,受试者是不需要治疗剂量的香豆素型抗凝剂治疗的人。

[0046] 在一些实施方案中,受试者是没有被分类为Child-Pugh B或C的肝硬化的人。

[0047] 在一些实施方案中,受试者是其中受试者的甲胎蛋白 (AFP) >10、50、100、200、300、400或500ng/mL的人。

[0048] 在一些实施方案中,受试者是其中受试者具有升高(>10%)的AFP-L3水平的人。

[0049] 在一些实施方案中,受试者是具有>5、7.5、10、25、50、75或100ng/mL的脱 γ -羧基(异常)凝血酶原(DCP)的人。

[0050] 在一些实施方案中,受试者是具有异常水平的表皮生长因子受体(EGFR)(erbB-1)、c-erb-2(Her-2/neu)、c-erb-3(HER-3)、c-erb-4(HER-4)或其组合的人。

[0051] 在一些实施方案中,受试者是具有异常水平的甲胎蛋白(AFP);磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3);脱 γ -羧基(异常)凝血酶原(DCP);血清 γ -谷氨酰转移酶(GGT); α -1-岩藻糖苷酶(AFU);人羧基还原酶2;高尔基体磷蛋白2(GOLPH2);转化生长因子- β (TGF- β);肿瘤特异性生长因子(TSGF);肝细胞生长因子/分散因子(HGF/SF);碱性成纤维细胞生长因子;甲胎蛋白mRNA(AFP mRNA); γ -谷氨酰转移酶mRNA(GGT mRNA);胰岛素样生长因子II(IGF-II)mRNA;白蛋白mRNA;DK1;高尔基体蛋白73(GP73);维生素K缺乏或拮抗剂II(PIVKA-II)诱导的蛋白;miR-122、miR-192、miR-21、miR-223、miR-26a、miR-27a和miR-801,或其组合的人。

[0052] 在各个实施方案中,任何方面和实施方案都可以与以下任何一个或多个特征组合。例如:

[0053] 在一些实施方案中,肝癌是原发性肝癌。

[0054] 在一些实施方案中,肝癌是肝细胞癌(HCC)。

[0055] 在一些实施方案中,肝癌是肝内胆管癌。

[0056] 在一些实施方案中,肝转移癌来源于结肠直肠癌,但也来源于乳腺癌、食道癌、肺癌、黑色素瘤、胰腺癌和胃癌。

[0057] 组合化疗

[0058] 如本文所用,术语“组合给药”不限于其中乐伐替尼和MIV-818以共同的剂量单位如片剂或口服混悬剂共同给予人或哺乳动物的情况,尽管这种常见的剂量单位在给药方便性、患者依从性和剂量准确性方面具有优势。

[0059] 更典型的是,乐伐替尼和MIV-818以各自的剂量单位提供,使处方医师可以更自由地校准剂量。在乐伐替尼的情况下,目前市售产品包括4mg和10mg硬胶囊。

[0060] 乐伐替尼的给药量和/或时间表可遵循临床批准的或实验性的指南。在各个实施方案中,乐伐替尼的剂量为约4-12mg/天,或每隔一天给药,如SPC规定的。诸如青少年和老年人的体重轻的个体可能需要给予部分胶囊。

[0061] MIV-818通常口服给予,最典型的是以一个或几个片剂或胶囊的形式给予,每个含有10mg至600mg的活性药物成分。代表性片剂或胶囊可含有25mg至500mg,或50mg至450mg,或100mg至400mg,例如150mg至400mg,200mg至500mg或250mg至500mg。

[0062] 在各个实施方案中,MIV-818在一周(7天)内以1、2、3、4、5、6或7次每日剂量给予受试者。MIV-818可以在14天内以1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14次每日剂量给予受试者。MIV-818可以在21天内以1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21次每日剂量给予受试者。MIV-818可以在28天内以1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28次每日剂量给予受试者。

[0063] 在各个实施方案中,给予MIV-818持续:2周(共14天);1周休息1周(共14天);连续3周(共21天);2周休息1周(共21天);1周休息2周(共21天);连续4周(共28天);连续3周休息1周(共28天);2周休息2周(共28天);1周连续休息3周(共28天)。

[0064] 在各个实施方案中,MIV-818在7、14、21或28天周期的第1天给予;在21天或28天周期的第1天和第15天给予;在21天或28天周期的第1、8和15天给予;或在21或28天周期的第1、2、8和15天给予。MIV-818可以每1、2、3、4、5、6、7或8周给予一次。

[0065] 乐伐替尼和MIV-818可以基本同时给予,以共同的剂量单位或各自的剂量单位的方式,或者组合给药可以是交错或交替的,即乐伐替尼和MIV-818的单独周期。例如,每日乐伐替尼的连续周长周期可以穿插每日MIV-818的一、二、三、五或七天周期。

[0066] 供选择地,可以开始一种药物,例如乐伐替尼组分的负荷剂量,例如以影响肿瘤中的血管生成和/或在肝脏中建立局部缺氧,然后开始与MIV-818共同给药。

[0067] 通过参考乐伐替尼和MIV-818之间的目标摩尔比率或mg比率来监测交错组合给药可能是方便的。在各个实施方案中,该比率(例如,乐伐替尼:MIV-818的摩尔比)通常为约20:1至1:20,例如5:1、2:1、1:1、1:2、1:5或1:10。

[0068] 乐伐替尼:MIV-818的摩尔比可以在不同时间段内测量。例如,摩尔比可以是在一天、一周、14天、21天或28天内给予受试者的乐伐替尼:MIV-818的量。

[0069] 根据某些实施方案,本发明的方法设想乐伐替尼和MIV-818组分各自在同一天每天给药(以QD、BID或TID方式)。

[0070] 在这样的实施方案中,乐伐替尼和MIV-818可以以共同的口服给药剂量单位如胶囊、软胶囊或片剂共同递送。

[0071] 在其他实施方案中,本发明的方法设想将乐伐替尼和MIV-818以单独的口服给药剂量单位给药。

[0072] 在上一段的代表性实施方案中,乐伐替尼的剂量单位(多个剂量单位)和MIV-818的剂量单位(多个剂量单位)在任何一天间隔至少6小时,优选至少8小时并且通常间隔约12小时给予,以使患者舒适。

[0073] 本发明的方法的某些实施方案设想乐伐替尼和MIV-818以1-28天的单一疗法治疗周期交替给予,任选地穿插1-28天的无治疗期。

[0074] 如本文所用,乐伐替尼或MIV-818组分的“单一疗法”是指在MIV-818的周期内不给

予乐伐替尼,反之亦然。单一疗法不排除其他疗法的共同给药(包括其他抗癌剂或姑息剂,均由负责医师指定)。

[0075] 如本文用于描述例如比率、剂量、时间等的范围,术语“约”包括在相关误差界限内、基本上相同的变化(例如,在本领域公认的置信区间内,例如对于遵循正态分布或高斯分布的现象为95%),或否则不实质性地改变被量化学事物的影响。

[0076] 一个疗程的乐伐替尼-MIV-818疗法可由临床医生开具处方。MIV-818组分(以及因此的组合疗法)可以被给予持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个周期。

[0077] 可以持续乐伐替尼-MIV-818治疗一个疗程,直至达到临床终点。在一些实施方案中,持续治疗直至疾病进展或出现不可接受的毒性。在一些实施方案中,持续治疗直至达到被定义为不存在肝癌(例如,HCC)的病理完全响应(pCR)率。在一些实施方案中,持续治疗直至肝癌部分或完全缓解。将MIV-818和乐伐替尼给予多个患有HCC的受试者被认为提高总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、无病生存期(DFS)、响应率(RR)、生活质量(QoL)或其组合。

[0078] 在各个实施方案中,该治疗减少肝癌肿瘤(多个肝癌肿瘤)的大小和/或数量。该治疗可防止肝癌肿瘤(多个肝癌肿瘤)的大小和/或数量的增加。该治疗可防止肝癌肿瘤(多个肝癌肿瘤)转移。

[0079] 在本发明的方法中,给药不限于任何特定的递送系统并且可以包括但不限于肠胃外(包括皮下、静脉内、髓内、关节内、肌肉内或腹膜内注射)、直肠、局部、经皮或优选口服(例如,以胶囊、悬浮剂或片剂)。

[0080] 对个体的给药可以单剂量或以重复给药,并且以多种生理上可接受的盐形式中的任一种,和/或与作为药物组合物的一部分的可接受的药用载体和/或添加剂一起进行。

[0081] 生理上可接受的盐形式和标准药物制剂技术、剂量和赋形剂是本领域技术人员熟知的(参见,例如,Physicians' Desk Reference(PDR®)2005,第59版,Medical Economics Company,2004;和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,eds.Gennado等人,第21版,Lippincott,Williams&Wilkins,2005)。

[0082] 此外,可以使用本领域已知的转换因子推断在一种动物中达到的有效剂量以用于另一种动物,包括人。参见例如Freireich等人,Cancer Chemother Reports 50(4):219-244(1966)和下表中的等效表面积剂量因子)。

[0083] 等效表面积剂量因子

[0084]	从:	小鼠 (20 g)	大鼠 (150 g)	猴子 (3.5 kg)	狗 (8 kg)	人 (60 kg)
	至:					
	小鼠	1	0.5	0.25	0.17	0.08
	大鼠	2	1	0.5	0.25	0.14
	猴子	4	2	1	0.6	0.33
	狗	6	4	1.7	1	0.5
	人	12	7	3	2	1

[0085] 本发明的组合疗法不具体限于任何特定的疗程或方案,并且可以单独使用或与其他治疗方式(例如化学疗法或放射疗法)结合使用。

[0086] 根据本发明的组合疗法可包括除乐伐替尼和MIV-818之外的另外的疗法(例如药物、放射等)。类似地,本发明可以用作辅助疗法(例如,当与手术结合时)。在各个实施方案中,还通过手术切除、经皮乙醇或乙酸注射、经动脉化疗栓塞、射频消融、激光消融、冷冻消融、聚焦外束放射立体定向放射治疗、选择性内部放射治疗、动脉内碘131-碘油给药和/或高强度聚焦超声来治疗受试者。

[0087] MIV-818与乐伐替尼的组合可用作辅助、新辅助、伴随、同步或姑息疗法。MIV-818与乐伐替尼的组合可作为一线疗法、二线疗法或交叉疗法。

[0088] 在一些实施方案中,乐伐替尼的治疗有效剂量可通过与MIV-818组合来降低。例如,乐伐替尼的每周或每月剂量可相对于最大推荐剂量或最大耐受剂量降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在其他实施方案中,乐伐替尼可以比在不存在MIV-818给药时有效所需的剂量低至少50%、60%、70%、80%、90%或更多的有效剂量给予。在一些实施方案中,乐伐替尼的 IC_{50} 相对于不存在MIV-818时的 IC_{50} 降低至少4、5、10、20、30、40、50或100倍。

[0089] 应理解,如本文提供的,当组合给药时,MIV-818和/或乐伐替尼的同位素变体在本发明的范围内,其中一个或多个原子被这个/这些原子的同位素代替,所述同位素即具有与通常在自然界中发现的原子相同的原子数但不同的原子质量的原子。可引入MIV-818和/或乐伐替尼的同位素的实例包括但不限于氢的同位素如 2H 和 3H (也分别用D表示氘和用T表示氚),碳的同位素如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氮的同位素如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧的同位素如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,磷的同

位素如³¹P和³²P, 氟的同位素如¹⁸F, 氯的同位素如³⁶Cl和溴的同位素如⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br和⁸²Br。同位素标记的化合物包括例如其中存在诸如³H和¹⁴C的放射性同位素的那些, 或其中存在诸如²H和¹³C的非放射性同位素的那些。

[0090] 包含在含同位素化合物中的同位素的选择将取决于该化合物的具体应用。例如, 对于药物或底物组织分布测定或在代谢研究中, 其中引入放射性同位素如³H或¹⁴C的化合物通常将是最有用的。对于放射成像应用, 例如正电子发射断层扫描 (PET), 正电子发射同位素如¹¹C、¹⁸F、¹³N或¹⁵O将是有用的。较重的同位素如氘, 即²H, 的引入由于更高的代谢稳定性可以为本发明的化合物提供某些治疗优势, 这可导致例如增加的化合物体内半衰期, 减少的剂量要求或治疗指数的改善。

[0091] 通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与在本文并入的方案和/或专利参考文献中描述的那些方法类似的方法, 通过使用适当的同位素标记的试剂或起始材料代替相应的非同位素标记的试剂或起始材料来制备MIV-818和/或乐伐替尼的同位素标记的变体。

[0092] 在下面的实施例部分中提供了组合疗法的进一步描述和实施方案。

[0093] 代表性实施方案的详述

[0094] 本发明的说明性实施方案参考附图在以下实施例中描述, 其中

[0095] 图1A和1B表示制备MIV-818的优选合成方案。

[0096] 图2描述了下述HepG2皮下异种移植实施例中肿瘤体积作为时间的函数。

[0097] 乐伐替尼和MIV-818的组合的体内评价的一般程序

[0098] 与乐伐替尼组合的MIV-818治疗的效果可以在肝细胞癌 (HCC) 的皮下异种移植模型中进行体内评估。该模型基于将HCC细胞 (例如Hep3B、Huh-7或HepG2) 接种到免疫功能低下的小鼠的侧腹。每周3次评估肿瘤体积, 并通常在肿瘤大小为100-200mm³时开始使用化合物治疗。一项典型的研究由4组组成 (n=10只小鼠/组);

[0099] 1) 载体 (对照),

[0100] 2) MIV-818,

[0101] 3) 单独的乐伐替尼和

[0102] 4) MIV-818前药与乐伐替尼组合。

[0103] MIV-818通过口服管饲法以25-100mg/kg的剂量给予, 每天一次或两次, 持续5-21天的时间。供选择地, 鉴于啮齿动物血液中的快速代谢, 可以通过每天一次或两次以2.5-25mg/kg的剂量腹腔内 (i.p.) 给予曲沙他滨母体来模拟协同作用。乐伐替尼通过口服管饲法以3-30mg/kg的剂量每天一次给予, 持续总共21天的时间。在治疗过程期间和治疗停止后 (如果适用) 评估肿瘤生长。计算肿瘤生长抑制和肿瘤生长延迟并进行统计分析以评估与对照组相比治疗的显著效果。

[0104] 实验方法

[0105] 细胞培养

[0106] 在37°C下在空气含5%的CO₂的气氛中, HepG2肿瘤细胞在体外在补充有10%的胎牛血清的EMEM中保持为单层培养物。肿瘤细胞通过胰蛋白酶-EDTA处理每周常规传代培养两次。收获指数生长期的细胞并计数用于肿瘤接种。

[0107] 肿瘤接种

[0108] 用在与基质胶混合的PBS (1:1) 中的HepG2肿瘤细胞 (1×10^7) 在右侧腹处给每只小鼠皮下接种用于肿瘤发展。肿瘤细胞接种的日期表示为第0天。

[0109] 当平均肿瘤大小达到约 150mm^3 ($100\text{-}200 \text{mm}^3$) 时, 开始随机化至不同的研究组。通常, 每个研究组8-12只小鼠参加研究。使用多任务方法 (Study Director™ 软件) 基于“匹配分布”法/“分层”法执行随机化。随机化后的第二天开始治疗。

[0110] 给药

[0111] 优选的递送途径是口服 (p.o.)。给药剂量体积为 10ml/kg (即25g的小鼠为 0.25ml)。给予的MIV-818剂量为 30 至 100mg/kg (对应于 48 至 $160 \mu\text{mol/kg}$)。乐伐替尼的剂量是 p.o. 3 - 30mg/kg , 每日一次, 持续21天。

[0112] MIV-818和乐伐替尼隔开1小时给药 (即先给予MIV-818或载体, 然后1小时后给予乐伐替尼或载体)。

[0113] 观察和数据收集

[0114] 肿瘤细胞接种后, 每天检查动物的发病率和死亡率。每周使用卡尺在两个维度上测量肿瘤体积3次。在终止前对每只小鼠进行最终肿瘤读数。

[0115] 肿瘤体积使用下式以 mm^3 表示: “ $V = (L \times W \times W) / 2$ ”, 其中V是肿瘤体积, L是肿瘤长度 (最长的肿瘤尺寸), W是肿瘤宽度 (垂直于L的最长肿瘤尺寸)。给药以及肿瘤和体重测量在层流柜中进行。

[0116] 对于两个组之间的比较, 进行学生t检验。对于三个组之间的比较, 进行单向或双向方差分析, 然后进行多重比较过程。使用SPSS 18.0和/或GraphPad Prism 5.0分析所有数据。 $P < 0.05$ 被认为是统计学显著的。

[0117] 实施例1

[0118] 图1描述了BALB/c裸鼠的HepG2模型中的体内肿瘤生长抑制 (TGI)。在第15天开始口服给药, MIV-818 30mg/kg BID, 持续5天, 乐伐替尼 3mg/kg QD, 持续3周, 以单药形式或组合给药。组合治疗 (MIV-818+乐伐替尼) 产生的TGI与单独的乐伐替尼相比显著改善 (双向方差分析 $p < 0.0001$)。

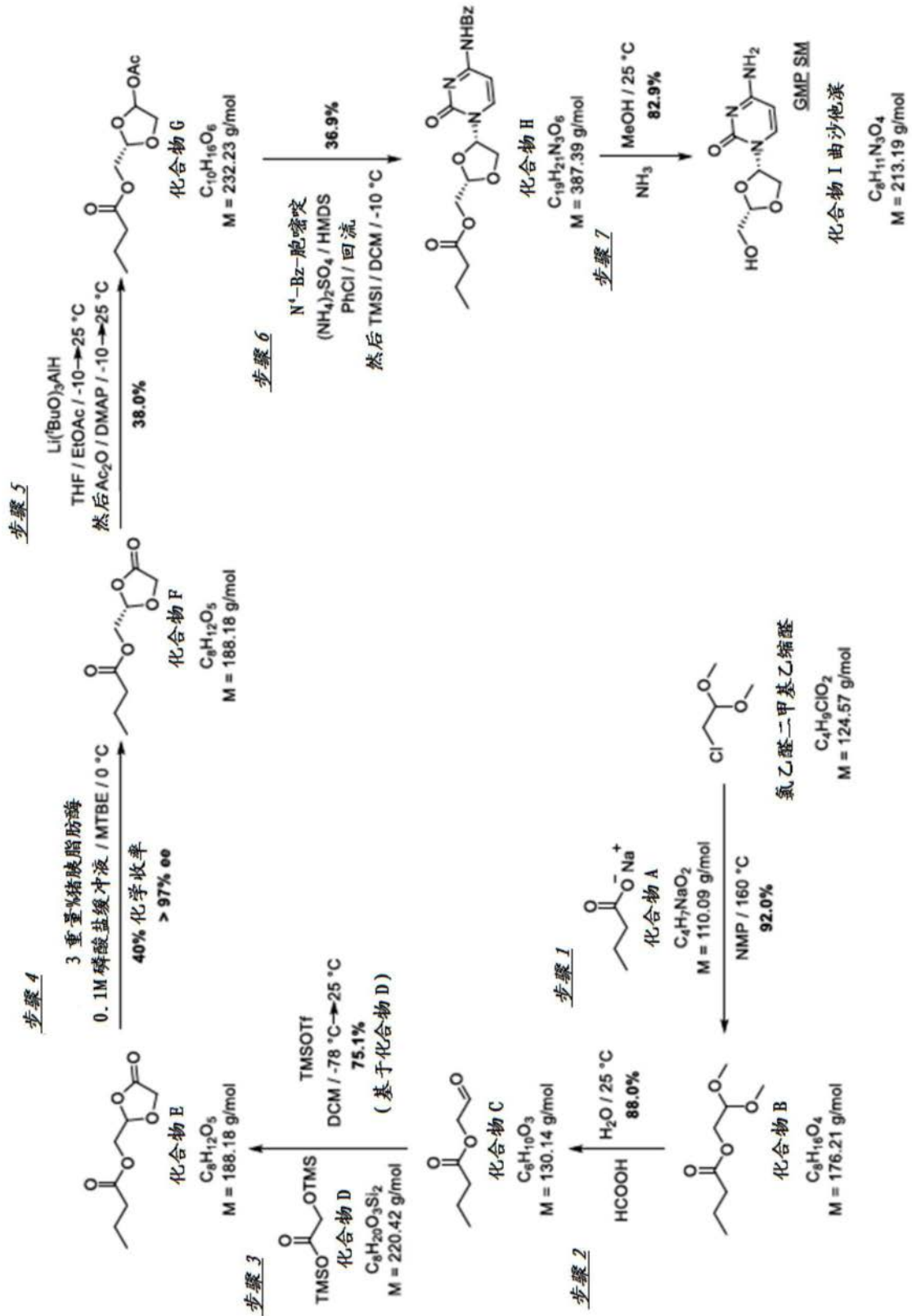


图1A

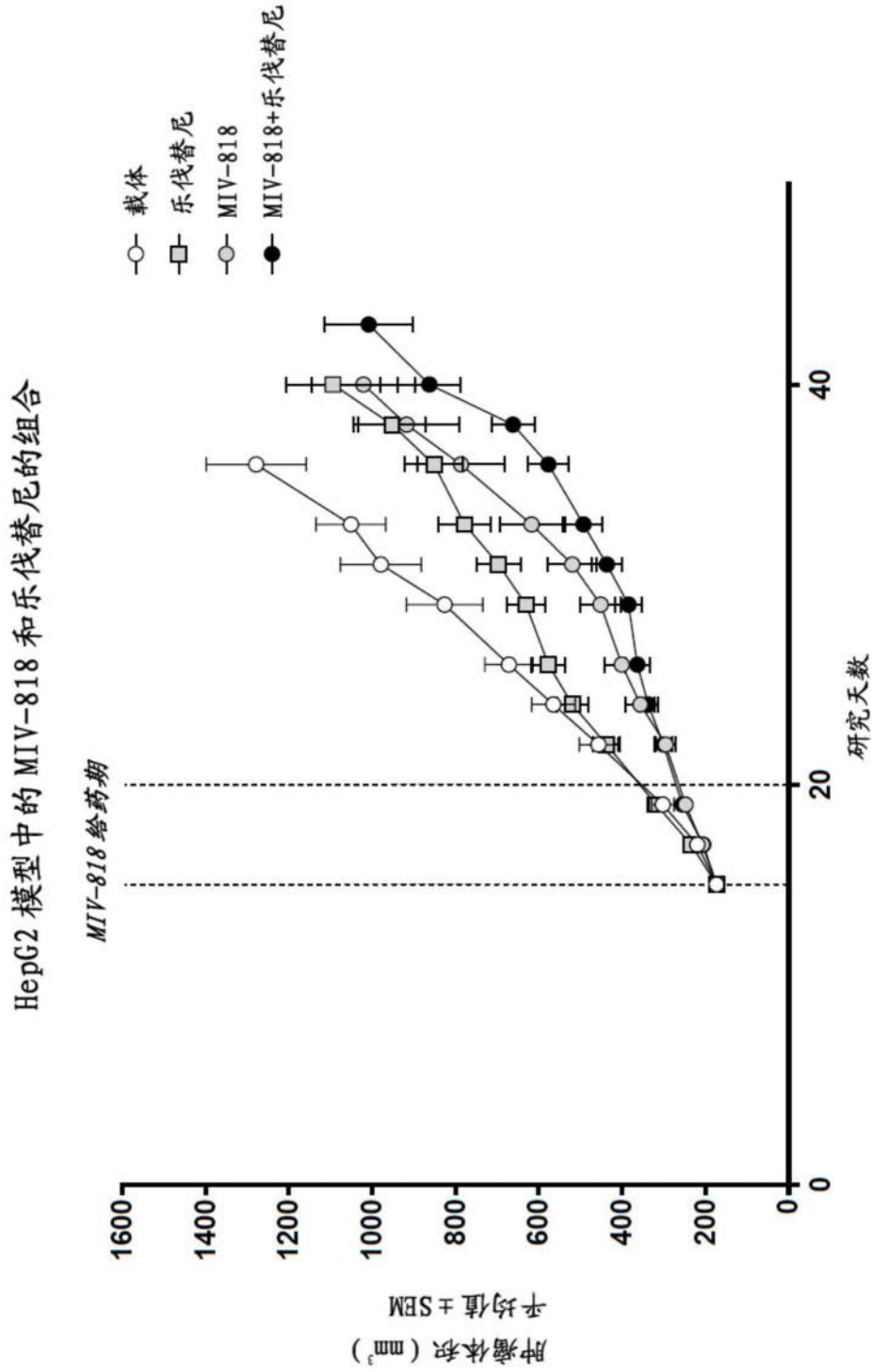


图2