



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114224865 A

(43) 申请公布日 2022.03.25

(21) 申请号 202210080120.1

A61K 9/107 (2006.01)

(22) 申请日 2017.06.02

A61K 47/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/14 (2006.01)

62/344,660 2016.06.02 US

A61K 47/26 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 35/00 (2006.01)

201780033938.5 2017.06.02

(71) 申请人 因华生技制药股份有限公司

地址 中国台湾台北市

(72) 发明人 郝为华 薛淑萍 许长山

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限

公司 11314

代理人 程伟

(51) Int.Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

权利要求书2页 说明书18页 附图4页

(54) 发明名称

供癌症医疗的节拍式口服吉西他宾

(57) 摘要

本发明涉及供癌症医疗的节拍式口服吉西他宾,具体地,涉及吉西他宾的用途,包括用于在患者如人类中治疗肿瘤如诱导消退或抑制生长的自我乳化口服给药剂型。吉西他宾以一节拍式方式口服给药。

1. 一种吉西他宾自乳化制剂在制备用于每2至4天重复给药之抗肿瘤治疗的辅助治疗的药物的用途,其中该药物是口服剂型,该制剂包含:

(a) 溶解于亲水溶剂中的吉西他宾 (GEM) ,每单位剂量含有80mg的二分之一或四分之一;

(b) 具有亲水-亲油平衡值 (hydrophilic-lipophilic balance, HLB) 值为自约8至约17且包括至少一界面活性剂的界面活性剂系统;以及

(c) 与该吉西他宾 (GEM) -溶剂溶液以及该界面活性剂系统兼容的亲水载体。

2. 如权利要求1所述的用途,其中该制剂之制备是以吉西他宾 (GEM) 与一种或多种溶剂以及一种或多种亲水载体混合,然后与界面活性剂系统进一步混合,使用大约为室温的试剂进行所有步骤,无需施加温度控制。

3. 如权利要求1所述的用途,其中该制剂在该个体的胃肠道内自发形成乳剂。

4. 如权利要求1至3项中任一项所述的用途,其中该剂型为胶囊。

5. 如权利要求4所述的用途,其中该剂型为软胶囊。

6. 如权利要求1或2所述的用途,其中该剂型包含吉西他宾 (GEM) 或吉西他宾 (GEM) 的医药上可接受的盐类、水、甘油、PEG、聚山梨醇酯,以及油酰基聚氧乙烯甘油酯。

7. 如权利要求1或2所述的用途,其中该肿瘤是选自由乳腺、膀胱、胰腺、胆管,以及非小细胞肺肿瘤所组成的群组。

8. 如权利要求1或2所述的用途,其中该亲水溶剂是选自以下所组成的群组:水、乙醇、聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 、异丙醇 (isopropanol, IPA) 、1,2-丙二醇 (propylene glycol) 、甘油、醋酸,及其组合;该界面活性剂系统包括一种或多种界面活性剂,选自以下所组成的群组:聚山梨糖醇酯、泊洛沙姆 (poloxamers) 、油酰聚氧甘油酯 (oleoyl polyoxylglycerides) 、亚油酯酰聚氧甘油酯 (linoleoyl polyoxylglycerides) 、辛酰己酰聚氧甘油酯 (caprylocaproyl polyoxylglycerides) 、聚氧乙烯蓖麻油衍生物 (polyoxyethylene castor oil derivatives) 、聚氧乙烯烷醚 (polyoxyethylene alkylethers) 、脂肪酸山梨糖酯 (sorbitan fatty acid esters) 、单油酸甘油酯 (glyceryl monooleate) 、单亚油酸甘油酯 (glyceryl monolinoleate) 、中链三酸甘油酯 (medium chain triglyceride, MCT) 、聚油酸甘油酯 (polyglyceryl oleate) 、月桂基聚氧甘油酯 (lauroyl polyoxylglyceride) 、硬脂酰基聚氧甘油酯 (stearoylpolyoxylglycerides) 、丙烯乙二醇癸酸二辛酯 (propylene glycol dicaprylocaprate) 、丙烯乙二醇月桂酸酯 (propylene glycol laurate) 、丙烯乙二醇单月桂酸酯 (propylene glycolmonolaurate) 、丙烯乙二醇辛酸酯 (propylene glycol caprylate) 、丙烯乙二醇单辛酸酯 (propylene glycol caprylate) 、及其组合所构成的群组;以及

该亲水载体选自以下所组成的群组:聚山梨糖醇酯、乙醇、聚乙二醇 (PEG) 、甘油、1,2-丙二醇、碳酸丙烯酯 (PC) 、二甘醇单乙醚,及其组合;以及

其中,基于该制剂的总重计,该亲水溶剂的含量为2.5%至60% (w/w) ,该界面活性剂系统的含量为20%至75% (w/w) ,以及该亲水载体的含量为2.0至60% (w/w) 。

9. 如权利要求1或2所述的用途,其中在该制剂中,该溶剂、亲水载体以及界面活性剂系统是以约2:3:4.5的重量比存在。

10. 如权利要求1或2所述的用途,其中该剂型包含吉西他宾或吉西他宾 (GEM) 的医药上

可接受的盐类、水、丙二醇、PEG、聚山梨醇酯,以及油酰基聚氧乙烯甘油酯。

11. 如权利要求1或2所述的用途,其中该制剂作为单一疗法或与另一抗肿瘤治疗合用。

12. 如权利要求11所述的用途,其中该另一抗肿瘤治疗包括非口服吉西他宾或另一种抗肿瘤剂或非药物的治疗。

13. 如权利要求12所述的用途,其中该非口服吉西他宾为吉西他宾注射剂型。

14. 如权利要求13所述的用途,其中该肿瘤对单独的该另一种抗肿瘤剂没有反应。

15. 一种吉西他宾自乳化制剂在制备用于延长胆管肿瘤生长抑制和避免胆管肿瘤复发的药物的用途,其中该药物是口服剂型,该制剂包含:

(a) 溶解于亲水溶剂中的吉西他宾 (GEM),每单位剂量含有80mg的二分之一或四分之一;

(b) 具有亲水-亲油平衡值 (hydrophilic-lipophilic balance, HLB) 值为自约8至约17且包括至少一界面活性剂的界面活性剂系统;以及

(c) 与该吉西他宾 (GEM) - 溶剂溶液以及该界面活性剂系统兼容的亲水载体;

其中该制剂之制备是以吉西他宾 (GEM) 与一种或多种溶剂以及一种或多种亲水载体混合,然后与界面活性剂系统进一步混合,使用大约为室温的试剂进行所有步骤,无需施加温度控制。

16. 如权利要求15所述的用途,其中该剂型为胶囊,且该溶剂、亲水载体以及界面活性剂系统是以约2:3:4.5的重量比存在。

17. 一种吉西他宾自乳化制剂在制备用于在胆管肿瘤病患延长胆管肿瘤生长抑制和避免胆管肿瘤复发的药物的用途,其中该药物是口服剂型,该制剂包含:

(a) 溶解于亲水溶剂中的吉西他宾 (GEM) ;

(b) 具有亲水-亲油平衡值 (hydrophilic-lipophilic balance, HLB) 值为自约8至约17且包括至少一界面活性剂的界面活性剂系统;以及

(c) 与该吉西他宾 (GEM) - 溶剂溶液以及该界面活性剂系统兼容的亲水载体;

其中该胆管肿瘤病患曾接受另一抗肿瘤治疗,但已停止该治疗;且其中该制剂之制备是以吉西他宾 (GEM) 与一种或多种溶剂以及一种或多种亲水载体混合,然后与界面活性剂系统进一步混合,使用大约为室温的试剂进行所有步骤,无需施加温度控制。

18. 如权利要求16所述的用途,其中该另一抗肿瘤治疗包括非口服吉西他宾或另一种抗肿瘤剂或非药物的治疗。

19. 如权利要求16所述的用途,其中该剂型为软胶囊,且该溶剂、亲水载体以及界面活性剂系统是以约2:3:4.5的重量比存在。

供癌症医疗的节拍式口服吉西他宾

[0001] 本申请是申请号为201780033938.5,申请日为2017年6月2日,发明名称为“供癌症医疗的节拍式口服吉西他宾”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本申请有权主张于2016年6月2日申请的美国专利临时申请号62/344,660的优先权,该申请是通过引用方式并入本文。

背景技术

[0003] 本发明一般涉及用于治疗某些肿瘤的口服治疗药剂(包括吉西他宾)的使用的领域。

[0004] 口服给药是一种方便且对用户友善的给药模式,其形式为固体或液体悬浮液,持续主导着药物递送的技术领域。尽管许多类型的药物可被以可接受的功效进行口服给药,但是对于某些类别的药物而言仍然存在问题,特别是已知具有良好溶解性但在肝脏中被广泛代谢的药物,很容易被肠上皮细胞排出(渗透性差)或对胃粘膜具有刺激性,例如由美国食品暨药物管理局提供的生物药物分类系统(Biopharmaceutics Classification System, BCS)的第III类药物。对于这些药物而言,其中治疗剂吉西他宾(gemcitabine, GEM)为其中之一,注射给药成为达到可接受的药物吸收及生物利用度的主要选择,然而这种方式会导致风险及费用的增加,且对患者而言是痛苦的。

[0005] 用于相对亲水性药物如吉西他宾(GEM)的口服给药的医药组合物已被描述。例如,Innopharmax公司的美国专利申请公开号2010/0273730描述了这样的药物的自乳化制剂,其表现出良好的生物利用度(亦即,与通过静脉注射获得的生物利用度相当)以及该药物的储存稳定性。

[0006] 吉西他宾(GEM)已被描述用于治疗各种癌症。为了达到最大的抗肿瘤效果,吉西他宾(GEM)通常以患者能够或可能耐受的最大剂量(maximum tolerated dose, MTD)进行静脉内给药。现有吉西他宾(GEM)疗法的缺点为该药物可抑制患者体内血球细胞的产生,特别是以最大耐受剂量(MTD)给药时。

[0007] 其他人(例如,Sharovsky等人,2009年,Curr.Oncol.16 (2) : 7-15)已经描述了“节拍式”化疗。这个名词是指慢性、大致相等间隔的给药(一般而言)低剂量的化疗药物,而未延长休息时间。节拍式疗法涉及远低于一药物的最大耐受剂量(MTD)的给药。其他人已经描述了吉西他宾(GEM)的节拍式给药方法,但是仅在注射吉西他宾(GEM)或口服投予吉西他宾(GEM)的前药(命名为LY2334737)以目的在于摄入后被代谢形成GEM的背景下进行。参见,例如Yapp等人,2016年,Angiogenesis 19:229-244;Hasnisi等人,2014年,Neoplasia 16:501-510;Vives等人,2013年,Int.J.Cancer 133:2464-2472;Pratt等人,2013年,Mol.Cancer Ther.12:481-490;Francia等人,2012年,Mol.Cancer Ther.11:680-689;Cham等人,2010年,Br.J.Cancer 103:52-60;Laquente等人,2008年,Mol.Cancer Ther.7:638-647。吉西他宾(GEM)本身的口服节拍式给药尚未显示有效,推测是由于广泛的首度代谢引起的低生物

利用度所致。Veltkamp等人2008年,Clin.Cancer Res.14:3477-3486。

[0008] 若能开发可避免肠胃外给药缺点(例如,不适感及需要专业人员给药)以及给药前药带来的无法预测性(例如,患者体内前药代谢的变异性)的有效抗癌疗法将会是有利的,而且是以口服形式递送有效量的抗癌治疗剂。本发明描述了这样的疗法。

发明内容

[0009] 本发明涉及在一物种的个体中治疗对吉西他宾敏感的肿瘤的方法。这些方法包括对该个体口服给药一剂型,该剂型包括在制剂中的治疗有效量的吉西他宾(GEM),该制剂在口服摄入时以生物可利用形式释放少于该物种对吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)的一半。作为实例,该制剂可以是在摄氏37度下在温和机械搅拌下(亦即,像人类个体的胃肠道内的条件)与水性介质接触时自发形成乳剂的制剂。该剂型可被多次给药于该个体,例如连续给药的间隔为2或3天。

[0010] 于一较佳具体实施例中,该制剂包括至少三种组分,即(a)溶解于亲水溶剂中的该吉西他宾(GEM);(b)具有亲水-亲油平衡值(hydrophilic-lipophilic balance,HLB)值为自约8至约17且包括至少一界面活性剂的界面活性剂系统;以及(c)一与该吉西他宾(GEM)-溶剂溶液以及该界面活性剂系统兼容的亲水载体。作为实例,本文所述的一种这样的制剂(“GEMORAL”)为吉西他宾(GEM)(或吉西他宾(GEM)的医药上可接受的盐类)、水、甘油、PEG、聚山梨醇酯,以及油酰基聚氧乙烯甘油酯的组合。本文所述的制剂可以胶囊形式给药,例如软胶囊。

[0011] 本文所述的组合物可用于治疗对吉西他宾(GEM)敏感的肿瘤,例如乳腺、膀胱、胰腺、胆管的肿瘤,以及人类非小细胞肺肿瘤。为了治疗人类体内这样的肿瘤,可以不超过吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)的,例如,1/3、1/4、1/5、1/6、1/7、1/10、1/12、1/15、1/20,或1/40释放的制剂,以相同途径给药于人类。

[0012] 本文公开的另一方面为在人类患者中诱导对吉西他宾(GEM)敏感的肿瘤消退的方法。这些方法基本上以类似于上述的方法进行,即对该患者口服给药在制剂中的治疗有效量的吉西他宾(GEM),该制剂在口服摄入时以生物可利用形式释放少于该患者对吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)的一半。

[0013] 本发明教示的另一方面为在人类患者中抑制肿瘤生长的方法。这些方法同样通过对该患者口服给药在制剂中的治疗有效量的吉西他宾(GEM)来实施,该制剂在口服摄入时以生物可利用形式释放少于该患者对吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)的一半。

[0014] 本发明还公开了吉西他宾(GEM)供使用在一物种的个体中治疗对吉西他宾敏感的肿瘤,或诱导对吉西他宾(GEM)敏感的肿瘤消退,其中吉西他宾(GEM)是在一制剂中以口服方式给药于该个体,该制剂在口服摄入时以一生物可利用形式释放少于该如本文所述的物种对吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)。还提供了吉西他宾(GEM)在制备在一物种的个体中治疗对吉西他宾敏感的肿瘤,或诱导对吉西他宾(GEM)敏感的肿瘤消退的药物的用途,其中吉西他宾(GEM)是在一制剂中以口服方式给药于该个体,该制剂在口服摄入时以生物可利用形式释放少于该如本文所述的物种对吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)。

[0015] 本发明还公开了吉西他宾(GEM)供使用在人类患者中抑制肿瘤生长,其中吉西他宾(GEM)是在制剂中以口服方式给药于该患者,该制剂在口服摄入时以生物可利用形式释

放少于该如本文所述之患者对吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD)。还提供了吉西他宾 (GEM) 在制备在人类患者中抑制肿瘤生长的药物的用途,其中吉西他宾 (GEM) 是在制剂中以口服方式给药于该个体,该制剂在口服摄入时以生物可利用形式释放少于该如本文所述的患者对吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD)。

[0016] 本发明还涉及可用于实施本文所述的方法的药物的制备。亦即,公开了用于制备口服给药的制剂的方法,其包括在一制剂中的治疗有效量的吉西他宾 (GEM),该制剂在口服摄入时以生物可利用形式释放少于该物种对吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD) 的一半。这样的制剂可以是在摄氏37度下在温和机械搅拌下(亦即,像人类个体的胃肠道内的条件)与水性介质接触时自发形成乳剂的制剂。该剂型可被多次给药于该个体,例如连续给药的间隔为2或3天。

[0017] 如本文所述的方法制备的制剂可以包括至少三种组分,即(a)溶解于亲水溶剂中的该吉西他宾 (GEM);(b)具有亲水-亲油平衡值(hydrophilic-lipophilic balance,HLB)值为自约8至约17且包括至少一界面活性剂的界面活性剂系统;以及(c)与该吉西他宾 (GEM)-溶剂溶液以及该界面活性剂系统兼容的亲水载体。作为实施例,本文所述的一种这样的制剂(“GEMORAL”)为吉西他宾 (GEM)(或吉西他宾 (GEM) 的医药上可接受的盐类)、水、甘油、PEG、聚山梨醇酯,以及油酰基聚氧乙烯甘油酯的组合。本文所述的制剂可以胶囊形式给药,例如软胶囊。

附图说明

[0018] 图1为已被异种移植来自患者的人类胆管癌的动物的肿瘤体积对时间变化的曲线图。更多细节被描述于实施例2中。

[0019] 图2为实施例2中所述的研究的动物的存活率图。

[0020] 图3为已被异种移植人类胆管癌细胞株HuCCT1的动物的肿瘤体积对时间变化的曲线图。更多细节被描述于实施例3中。

[0021] 图4为实施例3中所述的研究的动物的存活率图。

[0022] 图5为已被异种移植人类胰腺癌细胞株CFPAC-1的动物的肿瘤体积对时间变化的曲线图。更多细节被描述于实施例4中。

[0023] 图6为实施例4中所述的研究的动物的存活率图。

[0024] 图7为已被异种移植人类胰腺癌细胞株CFPAC-1的动物的肿瘤体积对时间变化的曲线图。更多细节被描述于实施例5中。

[0025] 图8是实施例5中所述的研究的动物的存活率图。

具体实施方式

[0026] 本发明涉及用于对个体口服给药吉西他宾 (GEM) 以治疗该个体体内的肿瘤的组合物及方法。这样的治疗可包括,例如,降低肿瘤的体积、重量,或生长速率,并且还可包括诱导肿瘤消退。

[0027] 吉西他宾 (GEM) 被用于作为抗癌剂是长期以来已知的。然而,吉西他宾 (GEM) 的使用长期以来一直限于注射药物或口服给予吉西他宾 (GEM) 的前药,其是被希望/期望在患者体内代谢以产生吉西他宾 (GEM)。

[0028] 本文所述数据为证明吉西他宾 (GEM) 本身可以节拍式方式口服给药,作为单一疗法或另一种抗肿瘤治疗的补充剂,并将发挥有效的抗肿瘤作用。虽然本文提供的数据是使用异种移植人类胆管癌与胰腺癌的非人类动物模型所收集的,但本领域技术人员将理解,数据表明本文所述的在人类患者中治疗或减轻肿瘤的疗效的有用性。本领域技术人员还将从本文提供的讯息中认识到,吉西他宾 (GEM) 的口服节拍式给药可以预期对已知或随后发现对吉西他宾 (GEM) 治疗有反应的所有人类肿瘤(例如,对注射的吉西他宾 (GEM) 有反应的那些肿瘤,包括至少某些乳腺、膀胱、胰腺、胆管,以及非小细胞肺癌)发挥有利的抗肿瘤作用。

[0029] 我们已发现,以较高剂量(例如,最大耐受剂量 (MTD) 或接近最大耐受剂量时的剂量)注射吉西他宾 (GEM) (例如,腹膜内或静脉内),接着以基本上较低剂量的吉西他宾 (GEM) 节拍式口服给药,比单独注射者产生更多肿瘤消退。口服剂量可以,例如,为吉西他宾 (GEM) 的自乳化制剂,例如在美国专利申请公开号2010/0273730中所述者,且可包括最大耐受剂量 (MTD) 的一分数,例如吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD) 的1/2、1/3、1/4、1/5、1/6、1/7、1/10、1/12、1/20,或1/40。

[0030] 我们还发现,即使在不注射吉西他宾 (GEM) 的情况下,或者用不同的抗肿瘤剂,例如5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5FU) 处理后,以显著低于最大耐受剂量 (MTD) 的剂量的吉西他宾 (GEM) 节拍式口服给药,可以诱导肿瘤消退。

[0031] 吉西他宾 (GEM) 的节拍式口服给药

[0032] 本文所述的主题的一个重要方面为,发现当以基本上低于吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD) 的剂量以一种生物可利用形式口服时,吉西他宾 (GEM) 表现出显著的抗肿瘤效应,且特别是当经过长时间(例如,几周、几个月,或几年)规则性地给药。这种给药通常被称为“节拍式”给药,且已被认为是一些其它抗肿瘤剂的有效治疗方案。然而,在本发明之前,以口服作为节拍式给药方案的一部分时,吉西他宾 (GEM) 是否会表现出显著的抗肿瘤作用,以及吉西他宾 (GEM) 的节拍式给药方案如何作用都是未知的。

[0033] 先前已经显示吉西他宾 (GEM) 以接近最大耐受剂量 (MTD) 的剂量口服给药时可抑制肿瘤生长。然而,在停止最大耐受剂量 (MTD) - 吉西他宾 (GEM) 口服给药后,肿瘤的生长速率反弹至与其它类似的载体处理(即,不含吉西他宾 (GEM) 给药的)动物相似的肿瘤生长速率。由于最大耐受剂量 (MTD) - 吉西他宾 (GEM) 口服给药引起的有害作用,这种疗法只能在有限的时间内提供。口服节拍式吉西他宾 (GEM) 治疗可使由吉西他宾 (GEM) 调节的肿瘤生长速率的抑制维持更久。无论是单独治疗还是与其他抗肿瘤治疗联合使用,口服节拍式吉西他宾 (GEM) 治疗延长了抗肿瘤功效的期间。

[0034] 众所周知的是,某些抗肿瘤药物,例如吉西他宾 (GEM),可以通过非口服途径(例如,肠胃外或经上皮途径)给药。然而,口服途径是大多数患者能够在相对较长的时间(例如,几天、几周、几个月,几年,甚至一生)中耐受药物的治疗途径,且患者遵守药物管理的机会往往很高。此外,口服途径的药物通常可以在非医疗环境(例如,家庭或旅行中)进行,而以其他途径给药(及/或在该药物的最大耐受剂量 (MTD) 或接近该最大耐受剂量给药)可能需要到医疗机构进行,或住院治疗。因为本文所述的治疗方法可以仅涉及以低于最大耐受剂量 (MTD) 量的吉西他宾 (GEM) 进行口服给药,所以经历这种治疗方法的个体可以不需一直去医院并保持独立性。在这些方面,本文所述的方法代表相对于先前已知的抗肿瘤方法的

显著进步。

[0035] 药物的最大耐受剂量 (MTD) 通常被认为是该药物在其接受者体内不会造成因为该药物而产生的无法接受的副作用的最高剂量。实际上,最大耐受剂量 (MTD) 通常是根据经验而定的,通过对与预期接受临床药物的患者类似的个体给与不断增加剂量的药物,并观察这些个体在给药后经历的副作用。可以通过观察在给药个体的足够小的部分(例如,少于个体的1/2、1/4,或10%)中观察到引起不可接受的副作用的最大剂量来选择最大耐受剂量 (MTD)。最大耐受剂量 (MTD) 在不同物种之间、不同给药途径之间可能有所不同,因此,可以通过类似于预期通过相同途径临床接受该药物的患者的群体的对应途径来确定最大耐受剂量 (MTD) 是很重要的。

[0036] 举例而言,为了评估在实施例2中所述的异种移植小鼠的吉西他宾 (GEM) 最大耐受剂量 (MTD),我们将实施例1所述的GEMORAL组合物对5组BALB/c裸鼠(初始为10周龄)口服给药28天,剂量为3或5mg/kg/天,或各组10或20mg/kg/每隔一天。四周研究期间,追踪小鼠的存活率及体重下降情形。GEMORAL每日及每隔一日给药的最大耐受剂量 (MTD) 分别为3mg/kg 以及10mg/kg。所有剂量皆以每公斤毫克的吉西他宾 (GEM) 游离碱当量表示。

[0037] 对于吉西他宾 (GEM),其他人已经确定了人类癌症患者的最大耐受剂量 (MTD) 值。例如,Fosse11a等人(1997年,J.Clin.Oncol.15:310-316)估计吉西他宾 (GEM) 以2,400mg/m²/周的静脉输注方式的最大耐受剂量 (MTD) (2,400mg/m²对应于3,893mg/60kg的人类患者,等于64.88mg/kg)。以商品名称GEMZAR (Eli Lilly公司) 销售的市售吉西他宾 (GEM) 产品的卷标建议的静脉注射剂量为1,000或1,250mg/m²。详细地说,GEMZAR的给药以1,000mg/m²的剂量进行,对应于1,622mg/60kg的人类患者,等于27.03mg/kg,在21天为一周期的第1天及第8天或第1、8,及15天给药,或剂量为1,250mg/m²,相当于2,027mg/60kg的人类患者,等于33.78mg/kg,在28天为一周期的第1、8,及15天给药。

[0038] 举例而言,如实施例6所述,对人类癌症患者进行吉西他宾 (GEM) 口服给药,以试图决定最大耐受剂量 (MTD)。在这些实验中未确定最大耐受剂量 (MTD),因为在所研究的吉西他宾 (GEM) 剂量范围 (0-80mg) 中没有观察到剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity, DLT)。确定最大耐受剂量 (MTD) 的方法是众所周知的,技术人员可以容易地确定在GEMORAL制剂中口服给药的吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD)。实施例6所述的实验证明,在所用的给药方案中,该最大耐受剂量 (MTD) 大于80mg,表示为了本文所述的目的,该数值可作为最大耐受剂量 (MTD) 的(低)估计值。亦即,可以选择该剂量的一部分作为节拍式剂量。

[0039] 如本文所用,对个体的吉西他宾 (GEM) 口服制剂的“节拍式”给药是指向患有对吉西他宾 (GEM) 有反应的肿瘤的患者重复口服给予吉西他宾 (GEM) 制剂,每剂量的口服吉西他宾 (GEM) 制剂仅含有该个体的吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD) 的一分数,例如,吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD) 的二分之一、三分之一、四分之一、五分之一、六分之一、七分之一、十分之一、十二分之一、十五分之一,二十分之一,或四十分之一。用于计算这种剂量的最大耐受剂量 (MTD) 值可以是本领域对于类似个体报告的数值、对于这些类似个体(例如,第I期研究参与者)的类似物以经验确定的数值、通过与受对于不同的吉西他宾 (GEM) 有反应的肿瘤影响的个体的数值进行比较而估计的数值,或这些数值的组合。举例而言,在本文所述的带有异种移植人类肿瘤组织的小鼠的研究中,每隔一天给药10mg/kg的口服节拍式剂量,其剂量约为每三天给予类似的小鼠口服的吉西他宾 (GEM) 的最大耐受剂量 (MTD) 的

六分之一至十二分之一。

[0040] 在另一个具体实施例中,适合于根据本发明的节拍式给药的口服剂量,即口服摄入后,吉西他宾(GEM)制剂的剂量以生物可利用形式释放,小于该物种的吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)的一半,可通过使用最高知名的“安全”剂量的分数(如上述)来选择。因此,可以通过观察一或多种个体在这种情况下安全耐受的最高剂量来预估最大耐受剂量(MTD),且为了本文所述的目的可以使用最高安全耐受剂量作为最大耐受剂量(MTD)的估计值。举例而言,80mg剂量的吉西他宾(GEM),以GEMORAL制剂形式每周(在第1、3、5、8、10,以及12天)口服给药三次,被证实对于患有胆道癌晚期的人类患者(平均体重约60公斤)是安全的(参见实施例6;平均人类体重为60kg,80mg剂量相当于1.33mg/kg)。因此,例如,这种已知安全剂量的一分数可以用于在该患者群体代替最大耐受剂量(MTD)的节拍式口服给药。节拍式剂量应该在被治疗的肿瘤上表现出至少一些治疗效果。因此,例如,至少在节拍式剂量持续至少一个月后,只要能够观察到对肿瘤的至少一些最小治疗效果(例如,降低肿瘤生长速率或缩小肿瘤质量或体积)。

[0041] 在人类患者(平均体重约60kg)中,特别是患有例如乳腺、膀胱、胰腺、胆管,以及非小细胞肺肿瘤中的一种或多种的患者,根据本发明的吉西他宾(GEM)合适的口服剂量包括,例如,80mg的一分数,例如40、27、20、16、11、8、6.7、5.3或4.0mg,对应于1.33mg/kg的一分数,例如,0.67mg/kg、0.45mg/kg、0.33mg/kg、0.27mg/kg、0.18mg/kg、0.13mg/kg、0.11mg/kg、0.088mg/kg、0.067mg/kg。因此,提供用于治疗在一个体,较佳为一人类患者,体内的肿瘤,较佳为对吉西他宾(GEM)敏感的肿瘤,的吉西他宾(GEM),其中吉西他宾(GEM)以不超过50mg(0.83kg/mg)的剂量单位口服给药,较佳小于40mg(0.67kg/mg),更较佳小于20mg(0.33kg/mg)。于一较佳具体实施例中,吉西他宾(GEM)可以4至40mg(0.067mg/kg至0.67kg/mg)的剂量单位口服给药。在一些具体实施例中,吉西他宾(GEM)可以每个节拍式剂量不超过120mg(2.00mg/kg),不超过100mg(1.67mg/kg)或不超过80mg(1.33mg/kg)口服给药。这样的口服剂量可以重复给药,例如每2至4天。较佳为将吉西他宾(GEM)配制在如下所述的自乳化组合物中,较佳为(a)溶解于一亲水溶剂中的该吉西他宾(GEM);(b)一具有一亲水-亲油平衡值(HLB)值为自约8至约17且包括至少一界面活性剂的界面活性剂系统;以及(c)一与该吉西他宾(GEM)-溶剂溶液以及该界面活性剂系统兼容的亲水载体。较佳地,该组合物包含至少这种界面活性剂以及聚乙二醇(PEG),例如,如在实施例1的组合物中。较佳地,治疗持续至少二或三周,或至少一个月,1至6个月,甚至几年,例如,1至2年。在一特定的具体实施例中,该剂量以实施例6中所述的剂量方案给药。或者,可以通过确定所需剂量方案的最大耐受剂量(MTD)(或可作为最大耐受剂量(MTD)的低估值的无DLT剂量)(如在实施例6中对于其中概述的剂量方案所做的那样),并选择该最大耐受剂量(MTD)的一部分(或最高确定的无DLT剂量)作为所需方案的合适剂量,以确定吉西他宾(GEM)的合适的节拍式口服剂量。

[0042] 节拍式给药通常是指反复剂量给药,其通常在规定的时间进行,而无明显中断或“用药假期”,无限期或持续一段时间。如本文所用,吉西他宾(GEM)的“节拍式”口服给药代表以规则的、非中断的方案重复给予吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)的口服制剂。这样的行程可包括给药频率,例如每天三次、每日两次、每天(QD)、每隔一天(即,Q2D)、每三天(即,Q3D),每四天(即,Q4D)、每五天(即,Q5D)、每周、每周两次,或每周三次给药行程。给药行程可以维持长达一段时间,或者根据需要以及个体能够耐受的剂量。理想地,这样的节拍

式剂量给药可以在延长的期间,例如数月或数年(或无限期)中发挥抗肿瘤治疗作用(例如,减少、停止,或逆转肿瘤生长)。

[0043] 如本文所述,节拍式给药的口服吉西他宾(GEM)制剂的物理形式并非关键。可使用任何将吉西他宾(GEM)以生物可利用形式以本文所述的量及行程递送至该个体胃肠道的基本上任何口服剂形,例如美国公开的专利申请第2010/0273730号中描述的任何剂型。较佳地,口服吉西他宾(GEM)制剂以含有如美国公开的专利申请案第2010/0273730号中所述的材料的胶囊形式给药。作为一实例,这样的材料可具有实施例1的表中所述的组成物。

[0044] 将吉西他宾(GEM)口服制剂对一个体进行节拍式给药可,例如,通过给予含有全部剂量的单一胶囊或软胶囊、通过给予含有全部剂量的一部分的多个胶囊或软胶囊、通过给予片剂,或通过向该个体给予液体乳剂来实现。吉西他宾(GEM)的节拍式口服给药可作为单一疗法以治疗(例如,抑制生长、减小,或消除)肿瘤。吉西他宾(GEM)的节拍式口服给药还可另一种使用吉西他宾(GEM)或另一种抗肿瘤剂的抗肿瘤治疗之前,之后或重叠时作为辅助治疗来进行。举例而言,个体可以近吉西他宾(GEM)或另一种抗肿瘤剂的最大耐受剂量(MTD)(例如,>1/2最大耐受剂量(MTD))量治疗,且在停止治疗后,吉西他宾(GEM)的节拍式口服给药可以如本文所述方式进行。或者,吉西他宾(GEM)的节拍式口服给药可以在接近最大耐受剂量(MTD)治疗的同时开始,并持续超过其停止期间。作为另一种替代方案,可以进行吉西他宾(GEM)的节拍式口服给药,且在仅发生吉西他宾(GEM)的节拍式口服给药的一部分期间可以进行另一种抗肿瘤治疗。当作为辅助治疗进行吉西他宾(GEM)的节拍式口服给药时,另一种治疗可为涉及吉西他宾(GEM)或另一种抗肿瘤药物的口服给药的治疗方法,涉及吉西他宾(GEM)或另一种抗肿瘤剂的非口服给药(例如,静脉内或肿瘤内注射)的治疗方法,或非药物治疗方法(例如肿瘤切除手术)。

[0045] **自乳化口服医药组合物**

[0046] 本文所述的主题包括用于口服给药的吉西他宾(GEM)的自乳化医药(self-emulsifying pharmaceutical, SEP)组合物。除了吉西他宾(GEM)之外,自乳化医药(SEP)组合物还包括用于溶解吉西他宾(GEM)以形成吉西他宾(GEM)溶剂溶液的一种或多种溶剂。自乳化药物(SEP)组合物还包括界面活性剂系统。界面活性剂系统为一种或多种表现出亲水-亲油平衡(hydrophilic-lipophilic balance, HLB)值约为8至约17的界面活性剂。在自乳化医药(SEP)组合物中,将吉西他宾(GEM)溶剂溶液以及该界面活性剂系统与一种或多种亲水载体组合,该载体是与吉西他宾(GEM)溶剂溶液以及该界面活性剂系统兼容。当在口服自乳化医药(SEP)组合物中口服给药时,观察到吉西他宾(GEM)具有极佳的生物利用度。令人惊讶的是,以此口服给药的吉西他宾(GEM)的剂量可提供如本文所述的有益的肿瘤治疗反应。吉西他宾(GEM)的口服自乳化医药(SEP)组合物也具有良好的储存稳定性。

[0047] 据此,于一方面,本发明提供了一种用于施予人类的口服自乳化医药组合物,其包含:

[0048] (a)治疗有效量的吉西他宾(GEM)或吉西他宾(GEM)医药上可接受的盐类,其量为当以相同的(或基本相似)自乳化医药(SEP)组合物口服给药于人类时,吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD)的一分数(即,少于一半);

[0049] (b)能够溶解该药物或盐类以形成吉西他宾(GEM)溶剂溶液的一种或多种溶剂;

[0050] (c)包含一种或多种界面活性剂的界面活性剂系统,该界面活性剂系统表现出约8

至约17的亲水-亲油平衡值 (HLB) 值;以及

[0051] (d) 与吉西他宾 (GEM) - 溶剂溶液及该界面活性剂系统兼容的一种或多种亲水载体。

[0052] “自乳化”一词在本文中以与美国专利申请公开号2010/0273730中相同的含义使用。亦即,该术语用于描述一制剂,当该制剂与一水性介质接触时产生细油水乳液的制剂(例如当其在温和的机械搅拌下,如温和搅拌或旋转,与水在摄氏37度及1大气压下与水组合时)。较佳地,当该自乳化医药 (SEP) 组合物与这种水性介质接触时,形成平均粒度小于800nm(更佳小于400nm、200nm,或100nm,例如约10nm)的乳液。

[0053] 如本文所用,“治疗有效量”一词是指吉西他宾 (GEM) 的一剂量,该剂量在发挥一治疗效果中是有效的,特别是在通过胃肠 (gastrointestinal, GI) 道壁吸收到体内后的药物剂量,对施用该组合物的个体的对吉西他宾 (GEM) 敏感的肿瘤发挥可侦测到的治疗性抗肿瘤效果。本领域技术人员了解,包括在该组合物中的吉西他宾 (GEM) 的量因特定情况而异,包括但不限于,例如,个体的物种、大小、年龄以及状况。

[0054] 如本文所用,“医药上可接受的盐类”一词包括,但不限于,基本上保持吉西他宾 (GEM) 的生物学效力与性质的酸加成盐类。这种酸加成盐类可与无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸,以及有机酸,如醋酸、丙酸、丙酮酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、三氟乙酸等形成。

[0055] 在自乳化医药 (SEP) 组合物中,使用一种或多种溶剂来溶解吉西他宾 (GEM) 或吉西他宾 (GEM) 盐类以形成吉西他宾 (GEM) 溶剂溶液。较佳地,每种溶剂可以在小于100份(或30、10,或1份)溶剂中溶解约1份(重量)的吉西他宾 (GEM) 或盐类。合适的溶剂的实例包括水、乙醇、聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)、异丙醇 (isopropanol, IPA)、1,2-丙二醇 (propylene glycol)、甘油、醋酸,及其组合。举例而言,基于自乳化医药 (SEP) 组合物的重量,溶剂的量可为以约2.5%至约60% (w/w)。

[0056] 自乳化医药 (SEP) 组合物的界面活性剂系统包括一种或多种界面活性剂并具有约8至约17的HLB值。本领域已知HLB值是用于根据界面活性剂的亲水及亲油部分之间的平衡以排序界面活性剂;HLB值越高,界面活性剂的亲水性越高;HLB值越低,界面活性剂的亲水性越低。在自乳化医药 (SEP) 组合物中可使用具有约8至约17的HLB值的单一界面活性剂。或者,可使用高HLB界面活性剂与低HLB界面活性剂的组合。只要界面活性剂或界面活性剂组合表现出约8至约17的HLB值,界面活性剂的确切选择及特性就不是关键。适用的界面活性剂包括阳离子、阴离子及非离子界面活性剂。合适的界面活性剂的实例包括聚山梨醇酯、泊洛沙姆 (poloxamers)、油酰基聚氧乙烯甘油酯(如,以商品名LABRAFILTM M1944CS贩卖的那些)、亚油酰基聚氧乙烯甘油酯(如,LABRAFILTM M2125CS)、辛酰己酰基聚氧乙烯甘油酯(如,Labrasol)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(如,PEG 40氢化蓖麻油,以商品名CREMOPHORTM EL或CREMOPHORTM RH贩卖的那些)、聚氧乙烯烷基醚(如,以商品名BRIJTM 贩卖的那些)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(如,以商品名SPANSTM 贩卖的那些)、甘油单油酸酯(如,以商品名PECEOLTM 贩卖的那些)、甘油单油酸酯(如,以商品名MAISINETM 35-1贩卖的那些)、中链甘油三酸酯、聚甘油酯油酸酯(如,以商品名PLUROL OLEIQUETM CC497贩卖的那些)、月桂酰聚氧乙烯甘油酯(如,以商品名GELUCIRETM 44/14贩卖的那些)、硬脂酰聚氧乙烯甘油酯(如,以商品名

GELUCIRETM 50/13贩卖的那些)、丙二醇二辛酸钠(如,以商品名LABRAFACTM PG贩卖的那些)、丙二醇月桂酸酯(如,以商品名LAUROGLYCOLTM FCC贩卖的那些)、丙二醇单月桂酸酯(如,以商品名LAUROGLYCOLTM 90贩卖的那些),丙二醇辛酸酯(如,以商品名CAPRYOLTM PGMC贩卖的那些),以及丙二醇单辛酸酯(如,以商品名CAPRYOLTM 90贩卖的那些)。这些界面活性剂可以单独使用或组合使用,受本文所述的HLB特性的限制。更佳地,在自乳化医药(SEP)组合物中包括HLB值为约9至约13,更佳为约10至约12的界面活性剂。例如,自乳化医药(SEP)组合物可以包括聚山梨酯以及油酰基聚氧乙烯甘油酯的混合物以作为界面活性剂系统。界面活性剂系统的精确同一性及量并非关键,但基于自乳化医药(SEP)组合物的重量,系统较佳以约20%至约75% (w/w)的量存在。

[0057] 自乳化医药(SEP)组合物包括与吉西他宾(GEM)-溶剂溶液及界面活性剂系统兼容的一种或多种亲水载体。本文所用的“兼容性”是指亲水性载体可以与吉西他宾(GEM)-溶剂溶液及界面活性剂系统混合或分散,以形成稳定的均匀溶液而无需大量混合或其它加工。较佳地,每个亲水载体可与自乳化医药(SEP)组合物的其它组分组合,其用量使得1份吉西他宾(GEM)或吉西他宾(GEM)盐类与约10至10,000份(重量)的亲水载体均匀组合。合适的亲水载体的实例包括,聚山梨醇酯、乙醇、聚乙二醇(PEG,例如,PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1000、PEG2000、PEG3000、PEG4000、PEG6000,或PEG8000)、甘油、1,2-丙二醇、碳酸丙烯酯(PC),以及二甘醇单乙醚(如,以商品名TRANSCUTOLTM HP贩卖的那些)。基于自乳化医药(SEP)组合物的重量,亲水载体的量较佳为约2%至约60% (w/w)。

[0058] 自乳化医药(SEP)组合物可任选地包括其它组分,例如抗氧化剂(例如D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯,TPGS)。较佳将自乳化医药(SEP)组合物的pH值调节至pH高于吉西他宾(GEM)的解离常数(pKa)(即,高于pH 4.0),例如pH值为5-8。

[0059] 应选择(例如,依经验地)自乳化医药(SEP)组合物的成分及用量,以在储存期间表现出良好的稳定性,这特别是指在选定的存储期间,例如一个、三个、六个,或十二个月的期间,没有实质的相分离、材料沉淀、质地变化,或其中所含的吉西他宾(GEM)的降解。“吉西他宾(GEM)没有明显的降解”是指在保存于选定的期间内在组合物中变为无治疗活性的吉西他宾(GEM)的量小于原始量的约20%,较佳小于约10%。

[0060] 于一些具体实施例中,一种或多种溶剂及亲水载体特别一起以约25%至约65% (w/w),更特别是约40%至约60% (w/w),甚至更特别地约50% (w/w)的量呈现,基于本发明的医药组合物的重量。特定而言,在本发明的医药组合物,溶剂及亲水载体以约1:0.1至约1:9的重量比存在。更特定而言,若本发明的医药组合物为口服溶液的形式,则在本发明的医药组合物中,溶剂与亲水载体的重量比为约1:0.1至约1:2;且若本发明的医药组合物为胶囊形式,则在本发明的医药组合物中,溶剂与亲水载体的重量比约为1:1至约1:9。另一方面,亲水载体与界面活性剂系统特别一起以约50%至约95% (w/w),更特别地约65%至约85% (w/w),甚至更特别地约75% (w/w)的量呈现,基于本发明的医药组合物的重量。特定而言,亲水载体与界面活性剂系统以约1:0.3至约1:32.5,更特定地约1:1至约1:20,甚至更特定地约1:1.5重量比的比例存在于本发明的医药组合物中。

[0061] 于一具体实施例中,在本发明的医药组合物中,溶剂、亲水载体以及界面活性剂系统是以约2:3:4.5的重量比存在。

[0062] 于某一具体实施例中,本发明的自微乳化医药组合物包含吉西他宾或其医药上可

接受的盐类、水、甘油、PEG、聚山梨醇酯,以及油酰基聚氧乙烯甘油酯。在一特定实施例中,基于医药组合物的重量,吉西他宾以约2.00% (w/w)的量存在;基于医药组合物的重量,水的存在量为约20.00% (w/w);基于医药组合物的重量,甘油与PEG一起的存在量为约32.30% (w/w);且基于医药组合物的重量,聚山梨醇酯与油酰基聚氧乙烯甘油一起的存在量为约45.70% (w/w)。

[0063] 于某一具体实施例中,本发明的自乳化医药组合物包含吉西他宾或其医药上可接受的盐类、水、丙二醇、PEG、聚山梨醇酯,以及油酰基聚氧乙烯甘油酯。在一特定实施例中,基于医药组合物的重量,吉西他宾以约2.00% (w/w)的量存在;基于医药组合物的重量,水的存在量为约20.00% (w/w);基于医药组合物的重量,丙二醇与PEG一起的存在量为约32.30% (w/w);且基于医药组合物的重量,聚山梨醇酯与油酰基聚氧乙烯甘油酯一起的存在量为约45.70% (w/w)。

[0064] 于某一具体实施例中,本发明的自乳化医药组合物包含吉西他宾或其医药上可接受的盐类、水、甘油、PEG、聚山梨醇酯、油酰基聚氧乙烯甘油酯以及TPGS。于一特定实施例中,基于该医药组合物的重量,吉西他宾以约1.98% (w/w)的量存在;基于该医药组合物的重量,水的存在量为约19.8% (w/w);基于该医药组合物的重量,甘油与PEG一起的存在量为约31.98% (w/w);基于该医药组合物的重量,聚山梨醇酯及油酰基聚氧乙烯甘油一起的存在量为约45.25% (w/w);且基于该医药组合物的重量,TPGS的存在量为约0.99% (w/w)。

[0065] 本发明的医药组合物可以任何口服可接受的剂型口服给药,包括,但不限于,胶囊、片剂、粉末或包衣颗粒,其可视需要包含本领域已知的医药赋形剂,例如,黏合剂、填充剂、填充剂/黏合剂、吸附剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂及其类似物。

[0066] 在本发明的某些具体实施例中,将该医药组合物包封在密封的软或硬胶囊中。胶囊可为溶解在肠胃(GI)道的特定区域中的任何已知的类型,例如,在肠胃道的特定区域中释放其内容物。这种胶囊的实例为肠溶包衣的软的或硬的明胶胶囊。如已知的肠溶衣被涂覆有抵抗胃液溶解但在肠中分解的物质或物质的组合。

[0067] 本文所述的自乳化医药(SEP)组合物可以通过使用本技术领域通常使用的任何标准方法将吉西他宾(GEM)与一种或多种溶剂、一种或多种亲水载体,以及界面活性剂系统混合来制备。于一些具体实施例中,首先将吉西他宾(GEM)与一种或多种溶剂以及一种或多种亲水载体混合,然后与界面活性剂系统进一步混合。下面的实施例描述了制备的细节。

[0068] Innopharmax公司的美国专利申请公开号2010/0273730描述了吉西他宾(GEM)的自乳化医药(SEP)组合物(参见,例如,该公开的“制剂IV”),并且调节以提供节拍式剂量的这些制剂可以被用于本文所述的方法。

[0069] 实施例

[0070] 现参照以下实施例描述本发明的主题。这些实施例仅是为了说明的目的而提供的,且主题不限于这些实施例,而是包括本文提供的教导的结果的所有变化。

[0071] 在实施例中使用以下缩写:

[0072] “GEM”是指吉西他宾。

[0073] “5FU”是指5-氟尿嘧啶。

[0074] “Q3D”具有每三天的传统含义。

[0075] “Q2D”具有每两天的传统含义。

- [0076] “GEMORAL”是指如本文所述的配制用于口服给药的吉西他宾 (GEM) 的自乳化制剂。
- [0077] 实施例1
- [0078] GEMORAL的制备
- [0079] 本文所述的GEMORAL组合物具有以下组成份,表示为用于每单位剂量含有80mg吉西他宾 (GEM) 游离碱的制剂的每单位剂量的量:

材料	每 单 位 剂 量 的 量 (mg)	比 例 (%)
吉西他宾盐酸	91.36	2.00 %
甘油, USP	95.92	2.10 %
TWEEN® 80 (界面活性剂)	1473.57	32.30 %
PEG400 (聚乙二醇)	1379.48	30.20 %
LABRAFIL® M 1944 CS (界面活性剂)	613.91	13.40 %
水, USP 用于注射的无菌水	913.56	20.00 %
总计	4567.8	100.00 %

[0080] [0081] 本文所述的GEMORAL组合物制备如下。称量甘油与PEG400,并在一无盖容器中充分混合,使其在液体表面形成可见涡流。至少混合到组分不再各别区分。对该溶液,将指定量的吉西他宾 (GEM) HC1逐渐加入甘油/PEG400混合物中,同时继续混合约5分钟,并在加入后持续混合至少约15分钟。在连续混合的同时,通过加入5N NaOH将混合物的pH值调节至6.00±0.10。在继续搅拌的同时将水加入混合物中。继续搅拌10分钟,然后停止。在室温(约摄氏20度)下,使用大约为室温的试剂进行所有步骤,无需施加温度控制。

[0082] 在摄氏30度下将LABRAFIL®以及TWEEN® 80 (界面活性剂)结合并混合至呈现出均匀状,足以使得在液体表面形成可见涡流。在连续混合的同时,将含有吉西他宾 (GEM) HC1的混合物与界面活性剂混合物结合,并在将混合物的温度控制在摄氏30度时继续混合30分钟,然后混合停止,并将结合混合物 (GEMORAL组合物) 包装(例如,在小瓶中)并储存(例如,在摄氏20-25度)。

[0083] 对于一些实验,将GEMORAL组合物包装并储存在各自的小瓶中,每个小瓶中含有约4.6克GEMORAL组合物。对于其他实验,在使用前以批量储存大量的GEMORAL组合物。GEMORAL制剂适合包含在各种剂型中,包括软胶剂型的胶囊。例如,含有40mg吉西他宾 (GEM) (游离碱基) 的GEMORAL制剂的量可以单独引入或与其它赋形剂混合到用于口服给药的软胶囊中。

[0084] 为了制备用于本文所述的异种移植小鼠研究中使用的剂量溶液(1与0.3mg/ml基于游离碱的吉西他宾 (GEM)),将上述GEMORAL制剂置于室温(约摄氏25度),并与去离子水在室温下搅拌结合。

[0085] 为了制备10mg/kg吉西他宾 (GEM) 口服给药溶液,6.289克的1.6mg/kg GEMORAL溶液(通过以去离子水稀释80mg GEMORAL制剂制得,得到含有1.6mg/ml以游离碱基为基础的吉西他宾 (GEM) 的组合物)与10毫升容量瓶中的水合并。搅拌后,体积达到10.0毫升(以产生1mg吉西他宾 (GEM) /ml溶液),且在制备4小时内,基于个体小鼠体重将该溶液口服施予各异种移植小鼠。

[0086] 为了制备3mg/kg吉西他宾 (GEM) 口服剂型溶液, 将1.887克的1.6mg/kg GEMORAL溶液与10毫升容量瓶中的水混合。搅拌后, 体积达到10.0毫升 (以产生0.3mg吉西他宾 (GEM) / ml溶液), 并将该溶液在制备4小时内基于各个小鼠体重口服给予各异种移植小鼠。

[0087] 实施例2

[0088] 高剂量吉西他宾 (GEM) 注射及/或GEMORAL给药在人类胆管癌异种移植小鼠模型中的体内功效。

[0089] 本实施例描述了一项研究, 研究吉西他宾对被异种移植了来自人类患者的部分胆管癌的小鼠的影响。该异种移植小鼠接着以五种治疗方案之一进行治疗, 并观察结果。

[0090] 为了制备研究中使用的异种移植小鼠, 将获自人类患者的原发性人类胆管癌细胞的片段注射到“库存”雄性BALB/c裸鼠中。随后, 从“库存”小鼠收获肿瘤片段 (直径约2-3毫米), 皮下接种到其他雄性BALB/c裸鼠的右侧腹部。然后观察接种的小鼠的肿瘤发展, 且当其肿瘤体积达到约180立方毫米时, 选择40只这样的小鼠以含括在研究中 (通过将肿瘤长度乘以1/2 (肿瘤宽度平方) 来评估体积 (即, $L \times W^2/2$), 以卡尺测量长度及宽度)。将小鼠分成5组, 每组8只, 用于研究, 每组中的所有小鼠具有大致相同大小的肿瘤。首次给予小鼠药剂的日期被指定为该研究的“第1天”, 且该研究持续进行了76天。将小鼠分为第1、2、3、4, 及5组。各组小鼠进行相同的处理。

[0091] 在研究的第1、4、7, 以及10天 (即Q3D×4), 将第1组的小鼠以腹膜内注射60mg/kg的吉西他宾 (GEM), 此后不进一步治疗。

[0092] 在研究的第1、4、7, 以及10天 (即Q3D×4), 将第2组的小鼠腹膜内注射60mg/kg的吉西他宾 (GEM)。从研究的第13天开始, 直到研究结束时, 每隔一天 (即Q2D×32) 将在GEMORAL组合物中的10mg/kg吉西他宾 (GEM) 口服给予小鼠 (以下称为“10mg/kg GEMORAL”)。

[0093] 在研究的第1、4、7, 以及10天 (即Q3D×4), 第3组的小鼠以腹膜内注射60mg/kg的吉西他宾 (GEM)。从本研究的第1天开始, 直到研究结束时, 每隔一天 (即Q2D×38) 将10mg/kg GEMORAL口服给予小鼠。

[0094] 从本研究的第1天开始, 直到研究结束时, 每隔一天 (即Q2D×38) 将10mg/kg GEMORAL口服给予第4组小鼠。

[0095] 第5组小鼠为对照组, 未给予吉西他宾 (GEM)。在研究的第1、4、7, 以及10天 (即Q3D×4), 小鼠以腹膜内注射盐水。从本研究的第13天开始, 直到研究结束时, 每隔一天 (即Q2D×32) 将经蒸馏的去离子水口服给予小鼠。

[0096] 研究持续直至第76天为止, 观察各组小鼠的体重减轻的情形。针对第1组及第2组中的每组, 8只小鼠中的4只在第76天死亡 (“死亡”包括已死亡的小鼠且显示肿瘤大小>1000立方毫米的小鼠)。研究中使用的小鼠的存活率如图2所示。针对第3组, 8只小鼠中的6只在第10天死亡。针对第4组, 治疗耐受性良好, 所有小鼠存活至第76天 (在对照组第5组中, 相比之下, 所有小鼠约在第62天死亡)。

[0097] 如图1所示, 与第5组的对照小鼠相比, 来自第1、2、3, 以及4组中的每一组的小鼠表现出显著的肿瘤消退 (即抗肿瘤反应)。

[0098] 各种治疗对肿瘤体积的影响如图1所示。与载剂组 (第5组) 相比, 第1、2、3, 以及4组的小鼠显示出显著的抗肿瘤反应。与载剂处理相比, 在不同的研究天数上的反映出抗肿瘤反应的数值 (T/C%, 以对照组 {第5组} 中平均肿瘤体积与治疗组平均肿瘤体积的比值计算,

以百分比表示)如表1所示。在第14天时,第1组小鼠(即吉西他宾(GEM)的最大耐受剂量(MTD),60mg/kg Q3D×4;累积剂量=240mg/kg)显示出显著的抗肿瘤反应(T/C=52%)。在第14天时,第2组及第4组的小鼠表现出相似的反应(T/C值为58%及57%);值得注意的是,到第14天,第4组的吉西他宾(GEM)的累积剂量仅为第1组的25%。

[0099] 第1组中的动物在第1组中完成计划给药后(即在第11天之后)显示出显著的肿瘤生长。相反地,第2组及第4组的动物从第42至76天的肿瘤体积显示比第0天的原始肿瘤体积小。GEMORAL作为单一药剂或接着以吉西他宾(GEM)-最大耐受剂量(MTD)治疗后,与载剂治疗相比产生显著的抗肿瘤反应(T/C=3%,第2组及第4组,P<0.05,第76天)。此外,自第42至76天,第2组及第4组的肿瘤体积显示比最大耐受剂量(MTD)方案处理的小鼠(第1组)更加抑制肿瘤生长(p<0.05)。

[0100] 表1.治疗的抗肿瘤反应与源自患者的胆管癌异种移植植物。

组别	第14天		第42天		第73天		第76天	
	T/C, %	P						
[0101]	1	52	<0.001	22	0.002	46	0.018	49
	2	58	0.001	10	0.001	3	0.001	3
	3	31	0.002	7	0.025	1	0.007	3
	4	57	0.004	8	0.001	3	0.001	3
	5	-	-	-	-	-	-	-

[0102] 除了注射吉西他宾(GEM)外并接受GEMORAL的肿瘤异种移植小鼠(第2及3组),或单独接受GEMORAL的肿瘤异种移植小鼠(第4组),比单独接受注射吉西他宾(GEM)的小鼠(第1组)显示出更大程度的肿瘤消退。在研究前十天接受口服及注射吉西他宾(GEM)的小鼠比仅接受注射药物的小鼠显示出较高的死亡率(潜在的药物毒性作用)。直到研究结束时,仅接受口服吉西他宾(GEM)的小鼠的死亡率低于仅注射或口服加注射药物的小鼠的死亡率。

[0103] 这些结果显示,口服节拍式吉西他宾(GEM),与注射吉西他宾(GEM)一起或没有注射吉西他宾(GEM),可以有效地用于诱导至少胆管癌的消退。

[0104] 实施例3

[0105] 高剂量吉西他宾(GEM)注射及/或GEMORAL给药对人类胆管癌的第二异种移植小鼠模型中的体内功效。

[0106] 实施例3为一种研究,研究吉西他宾(GEM)对被异种移植了人类胆管癌细胞株HuCCT1细胞的小鼠的作用。该异种移植小鼠接着以五种治疗方案之一进行治疗,并在为期90天的研究中观察结果。

[0107] 为了制备本研究中使用的异种移植小鼠,将 1×10^6 个HuCCT1人类胆管癌细胞皮下移植到6周龄雄性BALB/c裸鼠的右侧。每周观察一次肿瘤生长,通过卡尺测量肿瘤体积为 $L \times W^2/2$ 。然后观察异种移植小鼠的肿瘤发展,当其肿瘤体积达到约124立方毫米时,选择了40只这样的小鼠以含括于本研究中。将小鼠分为5组,每组8只,用于研究。小鼠第一次给药的日期被指定为该研究的“第0天”,且该研究持续了90天。

[0108] 在研究的第0、3、6,以及9天(即Q3D×4),将第1组小鼠以腹膜内注射60mg/kg的吉西他宾(GEM),此后不进一步治疗。

[0109] 在研究的第0、3、6,以及9天(即Q3D×4),将第2组小鼠以腹膜内注射60mg/kg的吉

西他宾 (GEM)。从研究的第13天开始,直到研究结束,每隔一天(即Q2D×40)将在GEMORAL组合物中的10mg/kg吉西他宾 (GEM) (以下称为“10mg/kg GEMORAL”)以口服给予小鼠。

[0110] 在研究的第0、3、6,以及9天(即Q3D×4),将第3组小鼠以腹膜内注射60mg/kg的吉西他宾 (GEM)。从研究的第1天开始,直到研究结束,每隔一天(即Q2D×46)将10mg/kg GEMORAL以口服给予小鼠。

[0111] 从研究的第1天开始,直到研究结束,每隔一天(即Q2D×46)将10mg/kg GEMORAL口服给予第4组小鼠。

[0112] 第5组小鼠为对照组,未给予吉西他宾 (GEM)。在研究的第0、3、6,以及9天(即Q3D×4)对小鼠以腹膜内注射盐水。从研究的第13天开始,直到研究结束时,每隔一天(即Q2D×40)将经蒸馏的去离子水口服给予小鼠。

[0113] 研究持续到第90天,观察各组小鼠体重减轻的情形。在第3组中,所有小鼠在第12天失去超过20%的体重。所有其他治疗组(即,第1、2,以及4组)则能耐受该治疗,以如图4所示的存活率作为指标。使用Kaplan-Maier分析计算存活率,且在第90天的存活率为:第1组为50% (4/8只小鼠),第2组为87.5% (7/8只小鼠)、第3组为0% (0/8只小鼠),第4组为87.5% (7/8只小鼠),以及第5组为37.5% (3/8只小鼠)。第1、2、3、4,以及5组中小鼠的平均存活时间 (mean survival time, MST) 为69、>90、8、>90,以及79天,第2组及第4组小鼠的平均存活时间 (MSTs) 与载剂治疗小鼠 (第5组) 相比略有延长,第1、3、5组小鼠的平均存活时间 (MST) 差异无统计学意义。

[0114] 如图3所示,与第5组的对照小鼠相比,第1、2、3,以及4组中的每一组小鼠显示出显著的肿瘤消退(即抗肿瘤反应)。在不同研究日数中,反映抗肿瘤反应的数值,与载剂处理组 (T/C%) 相比列于表2。第1、2,以及4组的小鼠从第6天至第30天,从第6天至第90天,以及从第12天至第76天,分别显示出显著的抗肿瘤反应,且各组最大肿瘤生长抑制值分别为第1组在第27天为47%,第2组在37天为27%,第4组在第37天为36%。值得注意的是,到了第12天,第4组吉西他宾 (GEM) 的累积剂量仅为第1组的25%。

[0115] 表2. 治疗的抗肿瘤反应对HuCCT1胆管癌异种移植物。

组别	第 12 天		第 37 天		第 58 天		第 76 天		第 90 天		
	T/C, %	P									
[0116]	1	54	0.013	60	0.129	93	0.789	96	0.864	82	0.422
	2	49	0.008	27	0.007	38	<0.001	63	0.017	70	0.032
	3	28	0.038	18	-	24	-	46	-	59	-
	4	60	0.024	36	0.0158	44	0.001	67	0.043	86	0.155
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0117] 在本研究中,我们发现以腹膜内注射大约为最大耐受剂量 (MTD) 的吉西他宾 (GEM) 可显著抑制体内胆管癌肿瘤生长,无论是否与一起注射或在注射之后给予节拍式口服剂量的吉西他宾 (GEM);在没有吉西他宾 (GEM) 注射的情况下,口服节拍式吉西他宾 (GEM) 亦可显著抑制体内胆管癌肿瘤生长。然而,在吉西他宾 (GEM) 注射停止后,吉西他宾 (GEM) 注射没有继续表现出显著的抗肿瘤活性,如在第30天后在第1组的小鼠中观察到的肿瘤生长所示。肿瘤复发已知至少有时候会发生在临床化疗上,且这些数据似乎反映了这种经验。我们评估口服节拍式吉西他宾 (GEM) 结合胃肠外吉西他宾 (GEM) 治疗是否可以有较长时间的抑制肿

瘤生长。结果表明,至少在第34至58天时,相对于注射吉西他宾(GEM)单药治疗,口服节拍式吉西他宾(GEM)结合胃肠外吉西他宾(GEM)治疗显著延长肿瘤生长抑制。此外,口服节拍式吉西他宾(GEM)单一疗法(即第4组)或接着以肠胃外吉西他宾(GEM)治疗(即第2组),与载体处理组相比产生显著的抗肿瘤活性,直到分别至少在第76天及第90天。此外,口服节拍式吉西他宾(GEM)单药治疗,不论是作为单一疗法或接着以胃肠外吉西他宾(GEM)治疗,与载体治疗组相比显著延长了存活时间。

[0118] 总之,本实施例中显示的结果表明,口服节拍式吉西他宾(GEM)单一疗法,不论是作为单一疗法或接着以胃肠外吉西他宾(GEM)治疗,可抑制HuCCT1胆管癌肿瘤生长并体内延长的存活时间,这表明这些疗法可提供至少对于胆管癌和其他对吉西他宾(GEM)敏感的肿瘤的一种新的治疗方法。

[0119] 实施例4

[0120] 高剂量吉西他宾(GEM)注射及/或GEMORAL给药对人类胰腺癌的异种移植小鼠模型中的体内功效

[0121] 实施例4为一种研究,研究吉西他宾(GEM)对被异种移植了人类胰腺癌细胞株CFPAC-1细胞的小鼠的作用。该异种移植小鼠接着以六种治疗方案之一进行治疗,并在为期91天的研究中观察结果。

[0122] 为了制备本研究中使用的异种移植小鼠,将 1×10^6 个人类CFPAC-1胰腺癌细胞皮下移植到6周龄雄性BALB/c裸鼠的右侧。每周观察一次肿瘤生长,通过卡尺测量肿瘤体积为 $L \times W^2/2$ 。然后观察异种移植小鼠的肿瘤发展,当其肿瘤体积达到约141立方毫米时,选择48只这样的小鼠含括在本研究中。将小鼠分成6组,每组8只,用于研究。小鼠第一次给药的日期被指定为研究的“第0天”,研究持续了91天。

[0123] 第1组小鼠在第0天及之后每三天直到第66天(即Q3D×23)以腹膜内注射120mg/kg的吉西他宾(GEM),此后不进一步治疗。

[0124] 在研究的第0、3、6,以及9天(即Q3D×4),将第2组的小鼠以腹膜内注射120mg/kg的吉西他宾(GEM)。从研究的第12天开始,每隔一天(即Q2D×28)直到第66天,将在GEMORAL组合物中10mg/kg吉西他宾(GEM)(以下称为“10mg/kg GEMORAL”)口服给予小鼠;之后不再进一步治疗小鼠。

[0125] 在研究的第0、3、6,以及9天(即Q3D×4),将第3组小鼠以腹膜内注射120mg/kg的吉西他宾(GEM)。从研究的第12天开始,直到第66天,每天(即QD×55)将在GEMORAL组合物中的3mg/kg吉西他宾(GEM)(以下称为“3mg/kg GEMORAL”)以口服给予小鼠;之后不再进一步治疗小鼠。

[0126] 在研究的第0天开始,直到研究结束时,第4组的小鼠每天(即QD×92)口服3mg/kg GEMORAL。

[0127] 在研究的第0天开始,直到研究结束时,第5组的小鼠每隔一天(即Q2D×46)口服10mg/kg GEMORAL。

[0128] 第6组小鼠为对照组,未给予吉西他宾(GEM)。在研究的第0、3、6,以及9天(即Q3D×4)对小鼠以腹膜内注射盐水。从研究的第13天开始,直到研究结束时,每隔一天(即Q2D×28)将经蒸馏的去离子水口服给予小鼠。

[0129] 研究持续到第91天。研究中使用的小鼠的存活率如图6所示。使用Kaplan-Maier分

析评估存活率(“死亡”包括已死亡的小鼠且显示肿瘤大小>2500立方毫米的小鼠)。第1、2、3、4、5,以及6组小鼠的MST分别为>91、>91、>91、53.5、91、60天。与载剂处理(第6组)相比,第1、2、3,以及5组小鼠的MST略微延长。第4组及载剂组(第6组)小鼠的MST差异无统计学意义。

[0130] 每组中的小鼠的肿瘤生长如图5所示。与载剂处理(第6组)相比,第1、2、3、4,以及5组中的每一组小鼠从第14天到第91天显示出显著的抗肿瘤反应。各组观察到的最大抗肿瘤反应在:第1组小鼠在第81天(T/C 0%),第2组小鼠在第39天(T/C 0.8%),第3组小鼠在第67天(T/C0%),第4组小鼠在第74天(T/C 0.1%),以及第5组小鼠在第77天(T/C3%)。此外,与载剂处理组(第6组)小鼠的肿瘤体积相比,治疗1-2周后,各治疗组的小鼠均呈现肿瘤消退。在几组治疗组中的至少一些小鼠是无肿瘤的:第1组小鼠在第44-91天(在第91天6/8只小鼠无肿瘤),第2组小鼠在第32-91天(在第91天6/8只小鼠无肿瘤),第3组小鼠在第28-91天(在第91天5/8只小鼠无肿瘤),以及第4组小鼠在第39-91天(在第91天2/8只小鼠无肿瘤)。

[0131] 一些小鼠显示部分反应率,表示观察到肿瘤体积(相对于亲本肿瘤体积)至少降低30%。这些小鼠的比例在第3组中为13%(1/8小鼠),第4组中为25%(2/8小鼠),第5组中为38%(3/8小鼠)。

[0132] 在本研究中,我们发现口服节拍式给药吉西他宾(GEM)、腹膜内注射近最大耐受剂量(MTD)的吉西他宾(GEM),以及这些疗法的组合表现出对异种移植入小鼠的人类胰腺癌细胞株的体内功效。这些数据表示这些治疗可用于治疗人类的胰腺癌。

[0133] 实施例5

[0134] 5-氟尿嘧啶注射后接着施用GEMORAL对异种移植人类胰腺癌的小鼠模型的体内功效。

[0135] 使用5-氟尿嘧啶(5FU)注射的胰腺癌单一疗法是已知的。然而,一些胰腺肿瘤对5FU治疗没有反应(或没有强烈反应)。我们以使用异种移植模型来研究以口服节拍式施用吉西他宾(GEM)作为二线治疗在5FU非反应性胰腺肿瘤中的效果。

[0136] 为了制备本研究中使用的异种移植小鼠,将 1×10^6 个人类CFPAC-1胰腺癌细胞皮下移植到6周龄雄性BALB/c裸鼠的右侧。每周观察一次肿瘤生长,通过卡尺测量肿瘤体积为 $L \times W^2/2$,当肿瘤体积达到约131立方毫米时,选择小鼠包括在研究中。将小鼠分成四组,每组6-8只小鼠进行研究。小鼠第一次给药的日期被指定为该研究的“第0天”,并且继续研究112天。

[0137] 在研究的第0天开始,直到研究结束,第1组小鼠每隔一天(即Q2D×56)口服施用10mg/kg GEMORAL。

[0138] 第2组小鼠以20mg/kg 5FU每周三次进行腹膜注射,从第0天开始并继续进行至研究的前9周。从研究的第63天开始,直到研究结束,每隔一天(即Q2D×25)将10mg/kg GEMORAL口服给予小鼠。

[0139] 第3组的小鼠以20mg/kg的5FU每周三次进行腹膜内注射,从第0天开始并继续进行至研究的前3周。从研究的第21天开始,直到研究结束,每隔一天(即Q2D×46)将10mg/kg GEMORAL口服给予小鼠。

[0140] 第4组的小鼠为对照组,未给予5FU或吉西他宾(GEM)。在研究的第0、3、6,以及9天(即Q3D×4)腹膜内注射盐水。从研究的第13天开始,直到研究结束,每隔一天(即Q2D×51)

将经蒸馏的去离子水口服给予小鼠。

[0141] 研究持续至第112天。研究中使用的小鼠的存活率如图8所示，并使用Kaplan-Maier分析进行评估存活率（“死亡”包括已经死亡的小鼠以及显示肿瘤大小>2500立方毫米的小鼠）。第1、2、3，以及4组中小鼠的MST分别为>112、>112、>112，以及60天。与载剂处理（第4组）相比，第1、2，以及3组中的小鼠的MST略微延长。

[0142] 各组中小鼠的肿瘤生长如图7所示。第1、2，以及3组每一组中的小鼠与载剂处理（第4组）相比显示出显著的抗肿瘤反应，第1组为第11-112天，第2组为第74-112天，第3组为第32-112天。各组观察到最大抗肿瘤反应在：第1组小鼠为第77天（T/C 3%），第2组小鼠为第105天（T/C39%），第3组小鼠为第112天（T/C 8%）。

[0143] 在第2组及第3组的小鼠中没有观察到因为5FU治疗而造成的显著抗肿瘤反应。然而，在开始GEMORAL给药后不久可观察到因为口服节拍式吉西他宾（GEM）的抗肿瘤反应（具有显著不同于载剂治疗小鼠的抗肿瘤反应，至少第2组在第74天开始，第3组在第32天开始）。

[0144] 在第112天时，第3组的其中一只小鼠无肿瘤。

[0145] 这些结果表示，口服节拍式吉西他宾（GEM）给药可作为5FU治疗的胰腺癌的二线治疗，或用于对5FU治疗无反应的这类癌症的初级治疗。

[0146] 实施例6

[0147] 测定在人类患者体内节拍式剂量选择的GEMORAL的最大耐受剂量（MTD）

[0148] 剂量递增研究在3至6名人类患者（平均体重约60公斤）的连续群组中进行，以试图确定在GEMORAL制剂中口服给药的吉西他宾（GEM）的最大耐受剂量（MTD）。在所研究的剂量范围内，GEMORAL未观察到DLT。这些实验显示，在GEMORAL制剂中口服给药的吉西他宾（GEM）的最大耐受剂量（MTD）在所研究的给药方案中大于80mg剂量（相当于1.33mg/kg）。

[0149] 在这些研究的第一阶段中，将GEMORAL以剂量为2、5、10、20、30、40、50、60、70、80mg吉西他宾（GEM）之一者（表现在吉西他宾（GEM）游离碱基的基础上）口服给予个别人类患者（相当于0.033mg/kg、0.083mg/kg、0.17mg/kg、0.33mg/kg、0.50mg/kg、0.67mg/kg、0.83mg/kg、1.00mg/kg、1.17mg/kg、1.33mg/kg）。在21天研究周期的第1、3、5、8、10，以及12天（即总共6个剂量）下，向每位患者口服给药所选择的剂量。在每群组中，个体对给药方案的耐受性良好。对于任何剂量组，任何患者都未产生DLT。因此，最大耐受剂量（MTD）未被鉴定出来，但可确定80mg为该给药方案的安全剂量。

[0150] 评估一种GEMORAL的开放性、多中心研究，该研究为在晚期胆道癌患者中在初级化疗后施用GEMORAL，或GEMORAL与化疗结合施用。本研究包含2个部分：剂量递增阶段（第1部分）以及剂量扩张阶段（第2部分）。

[0151] 在第1部分及第2部分中，符合条件的患者将在21天周期的第1、3、5、8、10、12、15、17，以及19天被指定以软胶囊剂型口服GEMORAL（每个周期9个剂量）。周期之间不会有差距，即下一个周期将在上一周期的第21天之后的隔天立即开始（即第二个周期开始为总体的第22天），但不允许进行连续两天施用剂量；每一剂量之间至少隔有一天。

[0152] 第1部分：剂量递增阶段（阶段1b）

[0153] 研究的第1部分将按照预定剂量含量的3+3剂量递增方案。将有3至6名患者的连续群体，每组患者每群体增加剂量为40mg（0.67mg/kg）、80mg（1.33mg/kg），以及120mg

(2.00mg/kg)。不会有组内患者剂量升高的情形。周期1(21天)被定义为剂量限制毒性(dose limiting toxicity, DLT)评估期。若在剂量升高至120mg (2.00mg/kg)后未确定最大耐受剂量(MTD),则也可评估100mg (1.67mg/kg)的中间剂量含量。若评估中间剂量含量,最多可以该剂量含量登记6名额外的患者。

[0154] 第2部分:剂量扩张阶段(阶段2)

[0155] 测试的最高剂量含量的GEMORAL软胶囊剂型,其中群体中经历DLT的六名患者中少于两名的剂量含量将在本研究的第二部分中扩大。此外,由于第1部分中选择的最高剂量含量可能导致治疗期间的累积毒性,所以下列最低剂量含量低于第1部分评估的最高剂量含量,其中6名经历DLT的患者中的至少两名患者也将在第2部分扩大进行评估。若在研究的第一部分没有确定最大耐受剂量(MTD),则第2部分使用的两个剂量含量将为120mg (2.00mg/kg)以及80mg (1.33mg/kg),或者若在第1部分中评估了100mg (1.67mg/kg)的中等剂量,则第2部分使用的两个剂量含量将为120mg (2.00mg/kg)以及100mg (1.67mg/kg)。

[0156] 本文引用的每个专利、专利申请案及出版物的公开内容皆通过引用方式整体并入本文。

[0157] 虽然已经参考特定具体实施例而公开本发明的主题,但显而易见的是,本领域技术人员可以设计出其它具体实施例及变型,而不脱离本文所述的主题的真实精神和范围。所附申请专利范围包括所有这些具体实施例及等同变化。

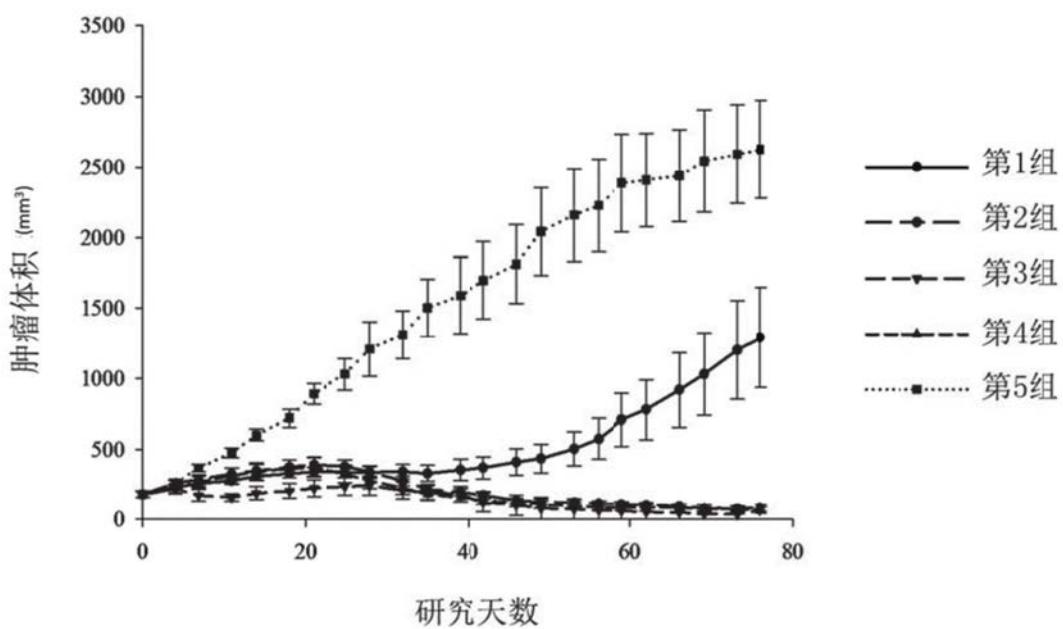


图1

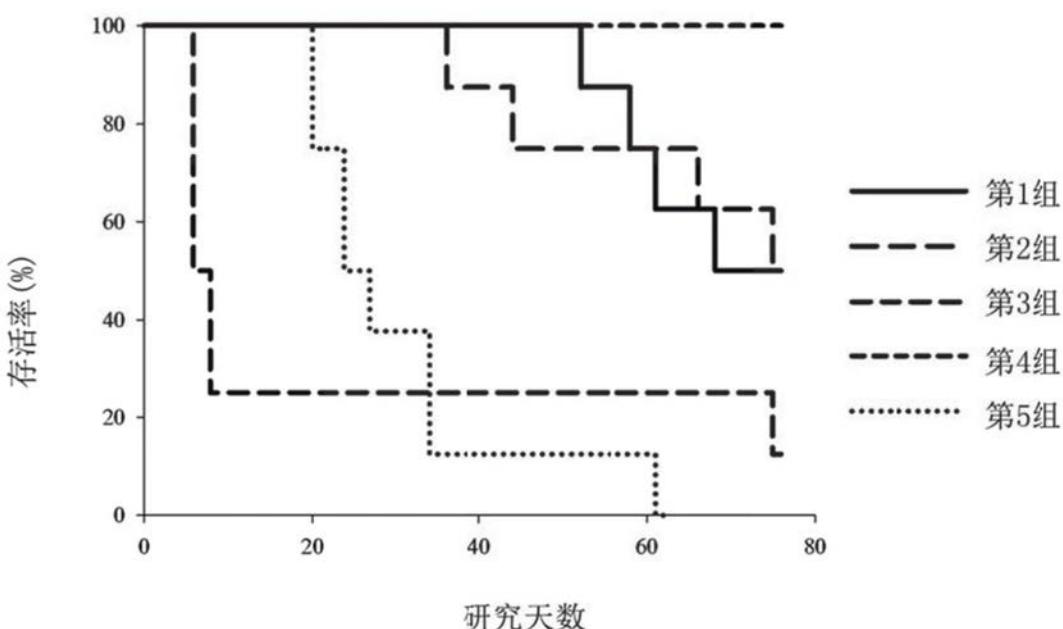


图2

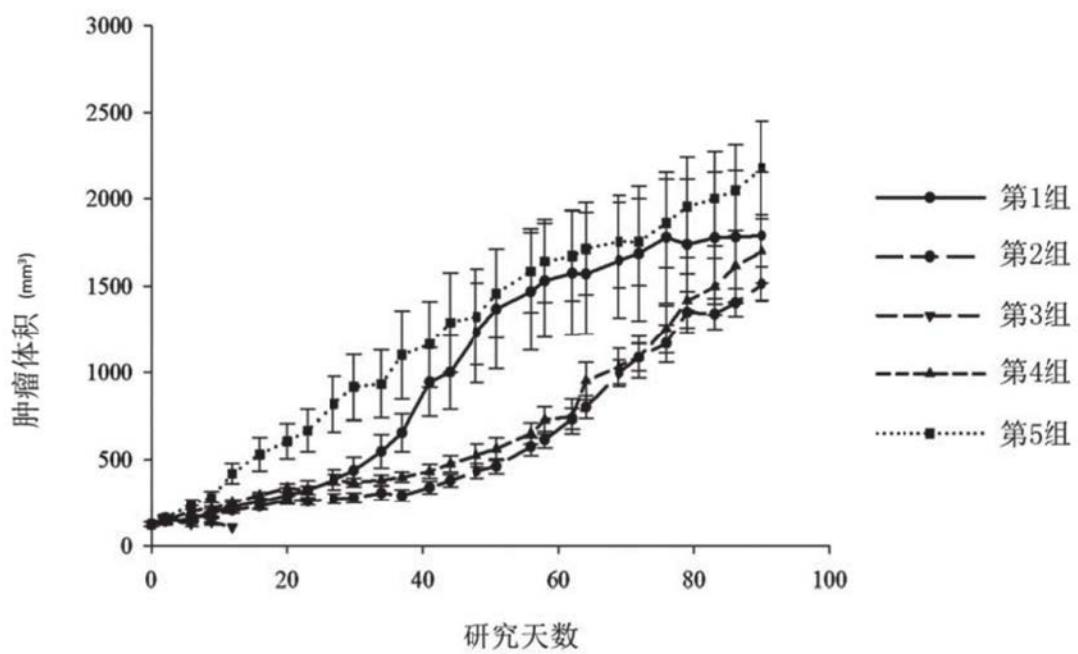


图3

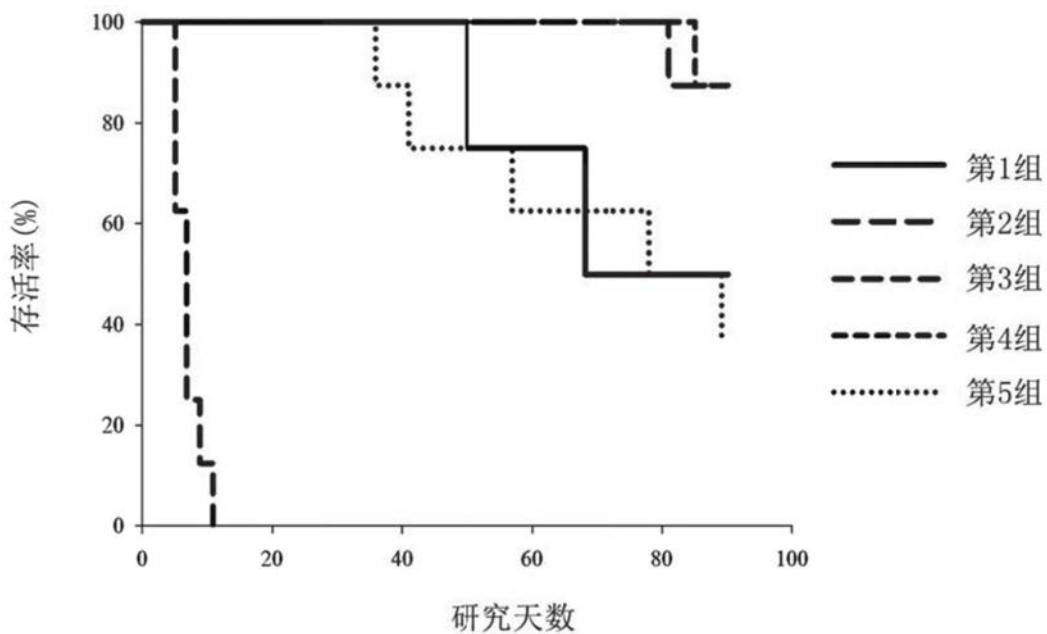


图4

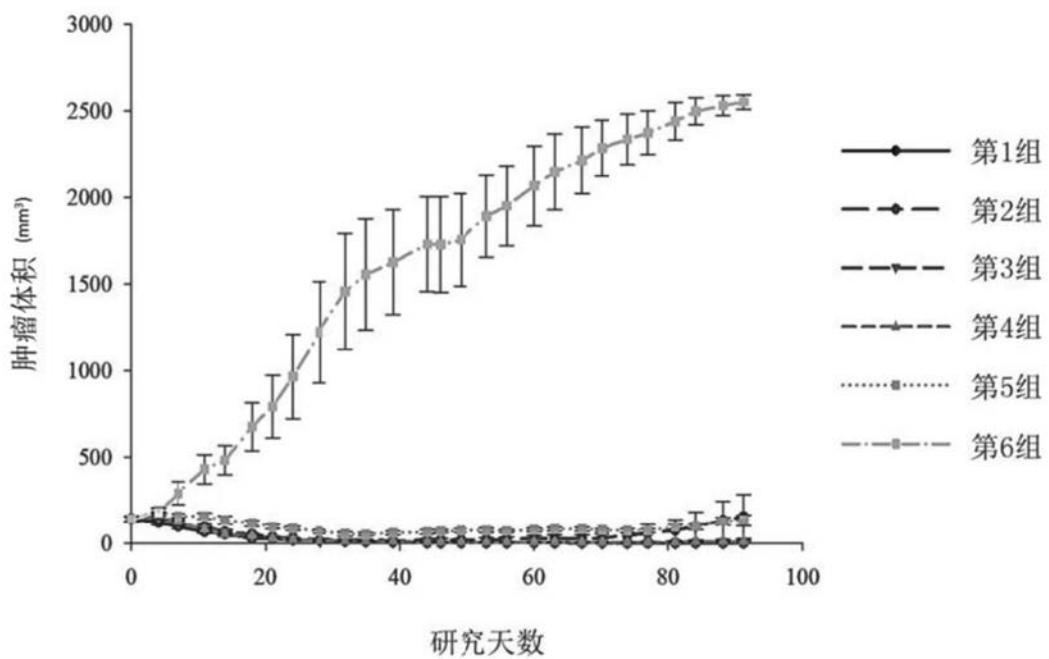


图5

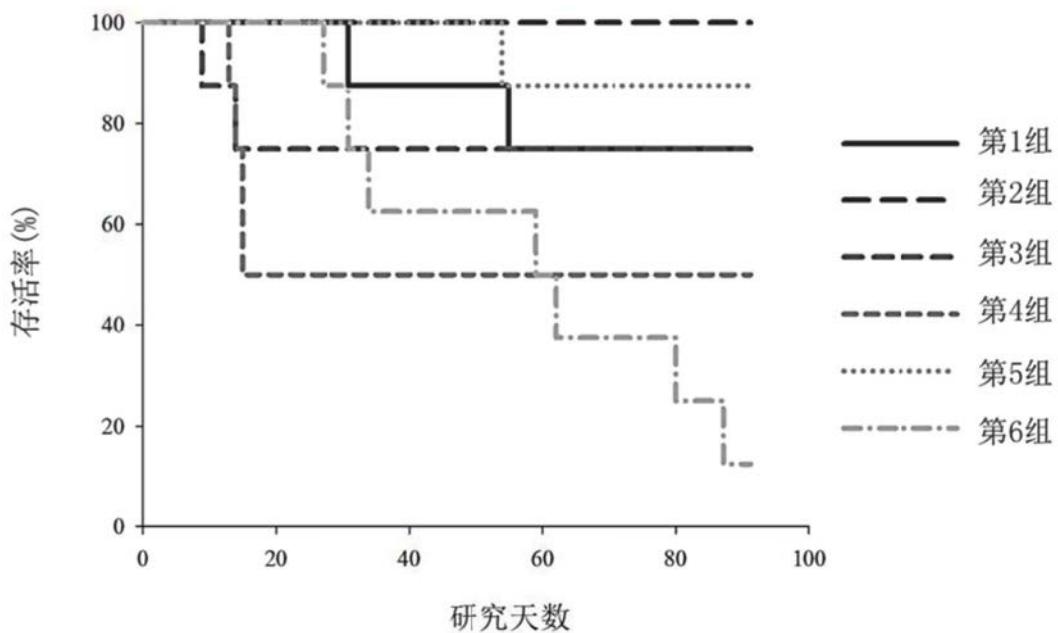


图6

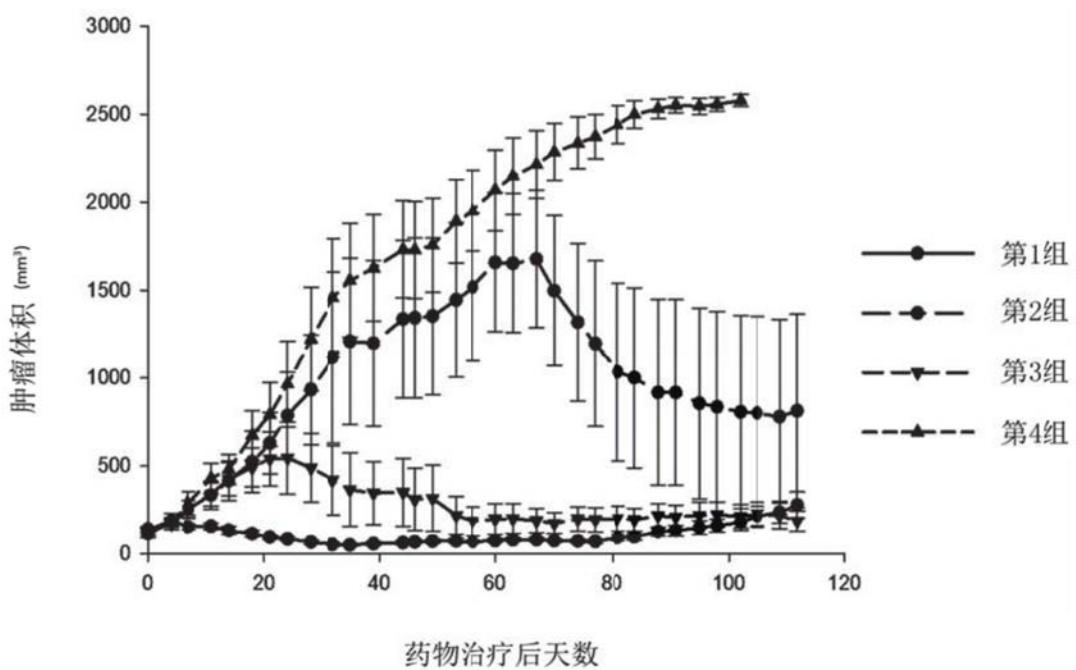


图7

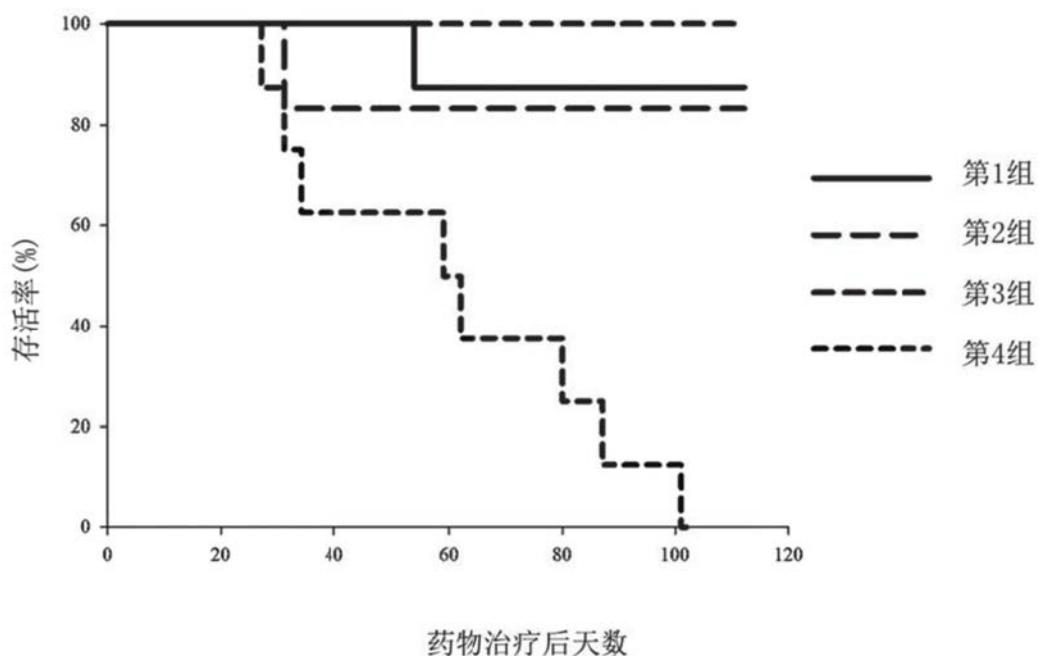


图8