



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111787922 A

(43) 申请公布日 2020.10.16

(21) 申请号 201980015321.X

(22) 申请日 2019.01.09

(30) 优先权数据

62/615,848 2018.01.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.08.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/012886 2019.01.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/139977 EN 2019.07.18

(71) 申请人 卫材 R&D 管理有限公司

地址 日本东京

(72) 发明人 阿南德·瑟瓦拉 P·史密斯

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

代理人 康健 王思琪

(51) Int.Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图2页

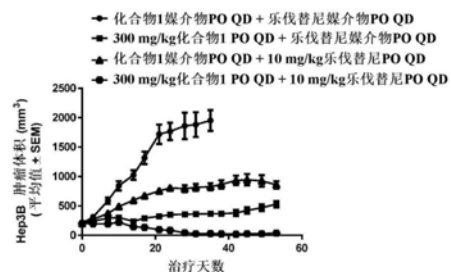
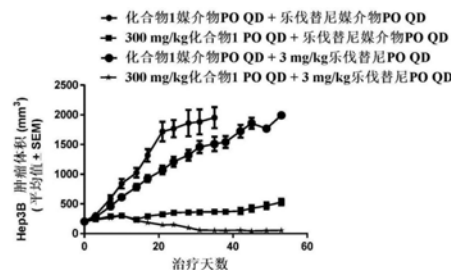
(54) 发明名称

用于治疗肝细胞癌的组合疗法

(57) 摘要

本文提供可用于治疗肝细胞癌的组合疗法。

所述组合包含FGFR4抑制剂和乐伐替尼。



1. 一种治疗有需要的患者肝细胞癌的方法,其包括向所述患者施用N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和4-[3-氯-4-(N'-环丙基脒基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐的组合。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐以50mg至600mg的日剂量施用。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐以200mg至400mg的日剂量施用。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐以300mg的日剂量施用。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述4-[3-氯-4-(N'-环丙基脒基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐以8mg的日剂量施用。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述4-[3-氯-4-(N'-环丙基脒基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐以12mg的日剂量施用。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和所述4-[3-氯-4-(N'-环丙基脒基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐被作为分开的制剂施用。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和所述4-[3-氯-4-(N'-环丙基脒基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐被作为单个制剂施用。

9. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和所述4-[3-氯-4-(N'-环丙基脒基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐被依次施用。

10. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和所述4-[3-氯-4-(N'-环丙基脒基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐被同时施用。

11. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺是游离碱形式。

12. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的药学上可接受的盐是N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脒基)嘧啶-4-基)氨基)-

5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的盐酸盐形式。

13. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的药学上可接受的盐是4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的甲磺酸盐。

14. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的药学上可接受的盐是N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的盐酸盐形式,并且其中4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的药学上可接受的盐是4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的甲磺酸盐。

15. 一种药物制剂,其包含N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐、4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

16. 根据权利要求15所述的药物制剂,其包含N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的游离碱形式。

17. 根据权利要求15所述的药物制剂,其中所述N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的药学上可接受的盐是N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的盐酸盐形式。

18. 根据权利要求15所述的药物制剂,其中4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的药学上可接受的盐是4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的甲磺酸盐。

19. 根据权利要求15所述的药物制剂,其中N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的药学上可接受的盐是N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的盐酸盐形式,并且其中4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的药学上可接受的盐是4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的甲磺酸盐。

20. N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的组合用于治疗肝细胞癌的用途。

21. N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺的组合用于制备用以治疗肝细胞癌的药剂的用途。

用于治疗肝细胞癌的组合疗法

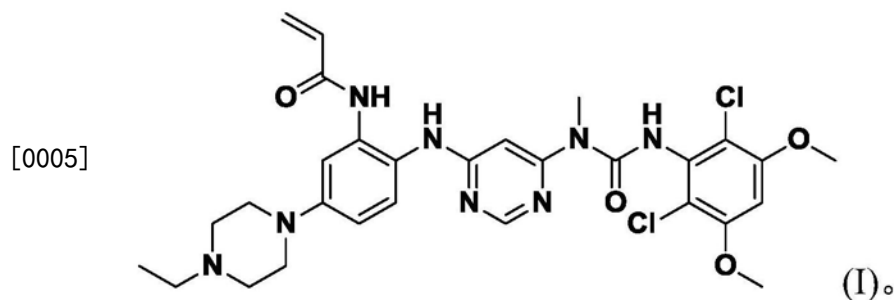
[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年1月10日提交的美国临时专利申请第62/615,848号的权益。该申请以引用方式并入,如同在此完全重写一样。

背景技术

[0003] 肝癌是任何类型癌症中第二大死亡原因,也是世界范围内第16大常见死亡原因(Llovet JM等人,2015“Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era.”Nat.Rev.Clin Oncology 12,408-424)。肝细胞癌(HCC)占有原发性肝癌的高达90%(Llovet JM等人,2015)。

[0004] 化合物1是一种选择性、口服生物可利用的小分子FGFR4抑制剂,其结构如式I所示,化学名称为N-(2-((6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基脲基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺:



[0006] 化合物1及其合成报道于2015年4月23日公布的PCT国际申请公开号W02015/057938中。该文献通过引用并入本文中。

[0007] 乐伐替尼(lenvatinib) (4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺)是一种受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,其抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体VEGFR1(FLT1)、VEGFR2(KDR)和VEGFR3(FLT4)的激酶活性。乐伐替尼还抑制其他RTK,此类RTK除了正常的细胞功能之外,还与致病性血管生成、肿瘤生长和癌症进展有关,包括成纤维细胞生长因子(FGF)受体FGFR1、2、3和4;血小板衍生生长因子受体α(PDGFRα)、KIT和RET。乐伐替尼报道于美国专利第7,253,286号;第7,612,208号;及第9,006,256号中;所有这些专利以引用方式并入本文中。

[0008] 尽管HCC的治疗取得了进展,但提供HCC的替代治疗将是有用的,包括对其HCC可能对当前治疗方案有抗性、对当前治疗方案响应弱不良或不完全响应的患者进行治疗。

发明内容

[0009] 实施方案提供在需要治疗肝细胞癌(HCC)的患者中的包含有效量的化合物1和有效量的乐伐替尼的组合疗法。本文提供的组合疗法可导致HCC细胞生存力的协同降低,并且可导致需要治疗的患者HCC的肿瘤生长抑制。

[0010] 简要附图说明

[0011] 图1显示了化合物1和乐伐替尼在肝细胞癌的Hep3B异种移植物模型中的抗肿瘤效

果。化合物1和乐伐替尼均口服施用(PO),每日一次(QD),持续53天。数据表示肿瘤体积的平均值 $\pm$ SEM。

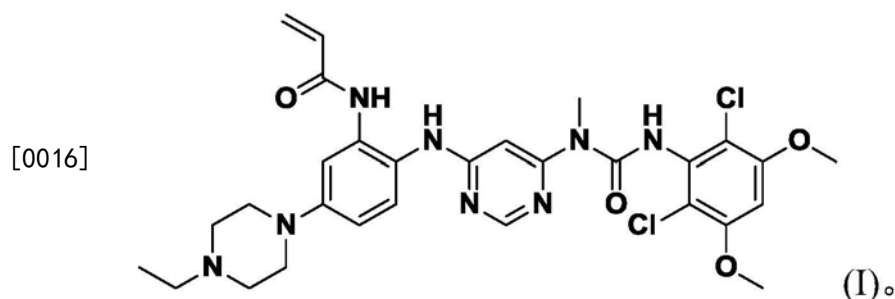
[0012] 图2显示了实施例2中报告的PDX异种移植物体内研究的结果。

具体实施方式

[0013] 本文提供可用于治疗肝细胞癌(HCC)的组合疗法。在一些实施方案中,组合疗法包括施用化合物1和乐伐替尼的组合。

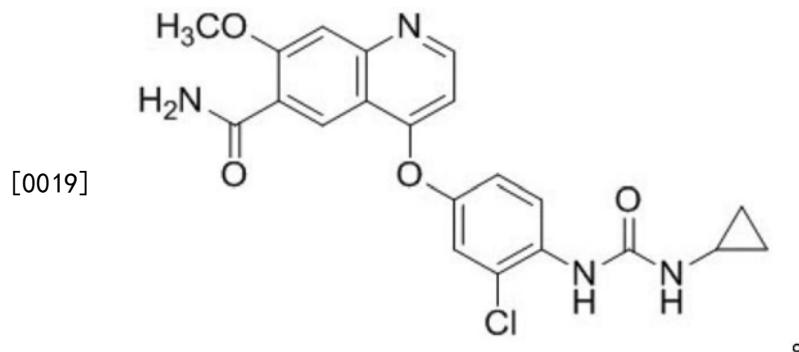
[0014] 本文提供治疗剂的组合和施用该治疗剂的组合来治疗肝细胞癌的方法。本文所用的“治疗剂的组合”和类似术语是指两种类型治疗剂的组合:(1)化合物1和/或化合物1的药理活性代谢物、盐、溶剂合物和外消旋物,以及(2)乐伐替尼和/或乐伐替尼的药理活性代谢物、盐、溶剂合物和外消旋物。药理活性代谢物包括那些无活性但在施用后在体内转化为药理活性形式的代谢物。

[0015] 化合物1是一种选择性、口服生物可利用的小分子FGFR4抑制剂,其结构如式I所示:

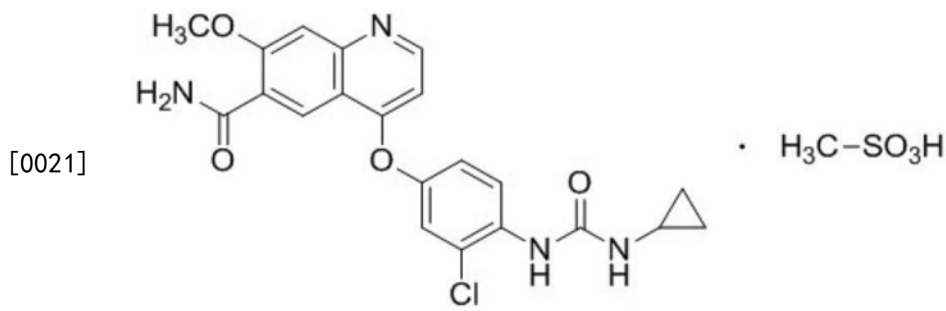


[0017] 化合物1及其合成报道于2015年4月23日公布的PCT国际申请公开号W02015/057938中。该文献通过引用并入本文中。

[0018] 乐伐替尼(4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺)是一种受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,其抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体VEGFR1(FLT1)、VEGFR2(KDR)和VEGFR3(FLT4)的激酶活性。乐伐替尼还抑制其他RTK,此类RTK除了涉及正常的细胞功能之外,还与致病性血管生成、肿瘤生长和癌症进展有关,包括成纤维细胞生长因子(FGF)受体FGFR1、2、3和4;血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α)、KIT和RET。乐伐替尼具有以下结构:



[0020] 来自Eisai公司称为LENVIMA®的乐伐替尼的甲磺酸盐,即4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺甲磺酸盐具有以下结构:



[0022] 乐伐替尼报道于美国专利第7,253,286号;第7,612,208号;及第9,006,256号中;所有这些专利以引用方式并入本文中。

[0023] 治疗剂组合的施用包括施用在单一制剂或单位剂型中的组合的个别治疗剂,但同时单独施用所述组合的个别治疗剂,或者通过任何合适的途径依次施用组合的个别治疗剂。组合的个别治疗剂的剂量可能需要与组合中的一种药剂相比,更频繁地施用另一种药剂。因此,为了允许适当的施用,包装的药物产品可含有一种或多种含有药剂组合的剂型,以及一种或多种含有药剂组合中的一种药剂但不含组合中的其它一种或多种药剂的剂型。

[0024] 治疗剂可含有一个或多个不对称元素,例如立体中心或立体轴,例如不对称碳原子,使得化合物可以以不同的立体异构形式存在。这些化合物可以是例如外消旋物或旋光形式。对于具有两个或更多个不对称元素的化合物,这些化合物还可以是非对映异构体的混合物。对于具有不对称中心的化合物,应当理解的是,包括所有的光学异构体及其混合物。此外,具有碳-碳双键的化合物可以Z-形式和E-形式存在;化合物的所有异构体形式都包括在本发明中。在这些情况下,单一对映异构体(旋光形式)可以通过不对称合成、从光学纯前体合成或通过外消旋物的拆分获得。外消旋物的拆分也可以通过例如常规方法完成,例如在拆分剂存在下的结晶,或使用例如手性HPLC柱的色谱法。

[0025] 本文所述的组合可包括其中化合物1和乐伐替尼中的一种或多种作为药学上可接受的盐或游离碱施用的实施方案。没有要求两种化合物以相同的药学上可接受的盐施用,但它们可以如此。在特定实施方案中,化合物1作为盐酸盐施用,而乐伐替尼作为甲磺酸盐施用。

[0026] 本文所用的“药学上可接受的盐”是指本公开中化合物的酸加成盐或碱加成盐。药学上可接受的盐是任何保持母体化合物的活性且在其施用环境中不会对其施用个体产生任何不适当的有害或不良影响的盐。药学上可接受的盐包括但不限于金属络合物以及无机酸和羧酸的盐。药学上可接受的盐还包括金属盐,例如铝盐、钙盐、铁盐、镁盐、锰盐和复盐。此外,药学上可接受的盐包括但不限于酸式盐,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、烷基磺酸盐、芳基磺酸盐、醋氧乙基盐(axetil)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolic)、乙磺酸盐(esyl)、乙烷磺酸盐(esylic)、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐(gluceptic)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、羟乙酰基氨苯肿酸盐(glycolylarsanilic)、环己磺酸盐(hexamic)、己基间苯二酸盐(hexylresorcinoic)、海巴酸盐(hydrabamic)、氢溴酸盐、氢氯酸盐、氢碘酸盐、羟基萘甲酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、粘康酸盐(muconic)、萘磺酸盐(napsylic)、硝酸盐、草酸盐、对-硝基甲磺酸盐、巴莫

酸盐、泛酸盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、邻苯二甲酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、对氨基苯磺酸盐、磺酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclic)、甲苯磺酸盐等。

[0027] 实施方案可包括化合物1的盐酸盐。药学上可接受的盐可以衍生自氨基酸,包括但不限于半胱氨酸。制备盐形式化合物的方法是本领域技术人员已知的(例如,参见Stahl等人,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,Wiley-VCH;Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002;Berge等人,J.Pharm.Sci.66:1,1977)。

[0028] 治疗剂组合(例如化合物1和乐伐替尼)的“有效量”是与基线HCC相比足以提供可观察到的治疗益处的量。

[0029] 本文所述的活性剂可以与药学上可接受的载体组合,以提供其药物制剂。载体和制剂的具体选择取决于组合物预期的具体施用途。

[0030] 本文所用的“药学上可接受的载体”是指不会破坏与其一起配制的化合物的药理学活性的无毒的载体、佐剂或媒介物。可用于本发明组合物的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物包括但不限于山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙二醇和羊毛脂。

[0031] 本发明的组合物可适用于肠胃外、口服、吸入喷雾、局部、直肠、鼻腔、口腔、阴道或植入储库施用等。在一些实施方案中,制剂包含来自天然或非天然来源的成分。在一些实施方案中,制剂或载体可以无菌形式提供。无菌载体的非限制性实例包括无内毒素水或无热原水。

[0032] 本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内以及颅内注射或输注技术。在特定实施方案中,化合物通过静脉内、口服、皮下或肌内施用来施用。本发明组合物的无菌注射形式可以是水性或油性混悬液。这些混悬液可以根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂以及助悬剂来配制。无菌注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液。可采用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油常用作溶剂或悬浮介质。

[0033] 为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,天然的药学上可接受的油例如橄榄油或蓖麻油也是如此,尤其是聚氧乙烯化形式。这些油溶液或混悬液还可含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或通常用于配制药学上可接受的剂型(包括乳液和混悬液)的类似分散剂。其它常用的表面活性剂,例如Tween、Span和常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型的其它乳化剂也可用于配制目的。

[0034] 对于口服施用,化合物或盐可以可接受的口服剂型提供,包括但不限于胶囊、片剂、水性混悬液或溶液。就口服用片剂而言,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。也可以加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服需要水性混悬液时,活性成分可以与乳化剂和助悬剂组合。如果需要,也可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。此外,还可以加入防腐剂。药学上可接受的防腐剂的合适实例包括但不限于各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如溶剂,例如乙醇、丙二醇、苯甲醇、氯丁醇、季

铵盐和对羟基苯甲酸酯(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯等)。

[0035] “立即释放”意在包括常规释放,其中药物在施用后立即开始释放。本文所用的术语“立即释放”包括允许药物溶出在胃肠内容物中,无意延迟或延长药物的溶出或吸收的剂型。目标是药物在施用后迅速释放,例如,在溶出试验中开始溶出后大约30分钟内可释放至少80%的药物。

[0036] “持续释放”或“延长释放”包括药物释放时间进程和/或位置特征经选择以实现常规剂型例如溶液或立即释放剂型所没有提供的治疗或便利目的的剂型。

[0037] 术语“稳态”是指给定活性剂或活性剂组合的血浆水平已经达到等于或高于给定活性剂的最低有效治疗水平且低于给定活性剂的最低毒性血浆水平的水平,并且随后的活性剂剂量使其保持在该水平。

[0038] 本文所用的术语“单一制剂”是指配制成向患者递送有效量的两种治疗剂的单一载体或媒介物。单一媒介物被设计成递送有效量的每种药剂以及任何药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,媒介物是片剂、胶囊、丸剂或贴剂。

[0039] 术语“单位剂量”在本文中用来指以一种剂型向所治疗的患者同时施用两种药剂。在一些实施方案中,单位剂量是单一制剂。在某些实施方案中,单位剂量包括一种或多种媒介物,使得每种媒介物包含有效量的至少一种药剂(乐伐替尼或化合物1)以及药学上可接受的载体和赋形剂。在一些实施方案中,单位剂量是同时向患者施用的一种或多种片剂、胶囊、丸剂或贴剂。

[0040] 本文所用的术语“剂量范围”是指指定药剂量的可接受变化的上限和下限。通常,可以向正在接受治疗的患者施用特定范围内任何量的药剂剂量。

[0041] 术语“治疗”在本文中用来指减轻、减少或缓和个体疾病的至少一种症状。例如,就HCC而言,术语“治疗”可以指阻滞、延迟发作(即疾病或疾病症状的临床表现之前的时期)和/或降低疾病症状发展或恶化的风险。术语“保护”在本文中用来指预防、延迟或治疗(或全部,视情况而定)个体疾病症状的发展或持续或加重。

[0042] 术语“个体”旨在包括能够患HCC或受HCC侵袭的动物。个体的实例包括哺乳动物,例如人、狗、牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔、大鼠和转基因非人动物。在某些实施方案中,个体是人,例如患有HCC、具有患HCC风险或潜在地能够患HCC的人。

[0043] 术语“约”或“近似”通常指给定值或范围的20%以内,更优选10%以内,最优选仍在5%以内。或者,特别是在生物系统中,术语“约”是指近似在给定值的对数(即一个数量级)内,优选在给定值的两倍内。

[0044] 除非本文另外指明或者上下文明显矛盾,否则在描述本发明的上下文中(尤其在下文权利要求书的上下文中),所用术语“一(a)”和“一(an)”和“所述(the)”以及类似指示物应当理解为涵盖单数与复数二者。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应理解为开放式术语(即,意味着“包括但不限于”)。除非本文另外指明,否则本文叙述的值的范围仅仅打算作为个别地表示此范围内的每一单独值的简化方法,并且每一单独值都被并入本说明书中,就如同其在本文中被个别地叙述一样。

[0045] 本文所用的术语“协同效应”是指两种药剂,例如化合物1和乐伐替尼的作用所产生的效应例如减缓HCC病的进展大于单独施用的每种药物的效应的简单相加。可以例如使

用合适的方法来计算协同效应,例如Sigmoid-Emax方程(Holford,N.H.G.和Scheiner,L.B.,Clin.Pharmacokinet.6:429-453(1981))、Loewe加和性方程(Loewe,S和Muischnek,H.,Arch.Exp.Pathol Pharmacol.114:313-326(1926))和中效方程(median-effect equation)(Chou,T.C.和Talalay,P.,Adv.Enzyme Regul.22:27-55(1984))。上述每个方程都可以应用于实验数据,以生成相应的图表来帮助评估药物组合的效应。与上述方程相关的相应图表分别是浓度-效应曲线、等效线图解曲线和组合指数曲线。

[0046] 在一些实施方案中,向患有肝细胞癌的个体提供治疗,所述肝细胞癌具有改变的FGFR4和/或FGF19(成纤维细胞生长因子19)状态。

[0047] 在一些实施方案中,治疗可以包括分析含有所述肝细胞癌细胞的生物样品中的FGFR4和/或FGF19状态或结合分析含有所述肝细胞癌细胞的生物样品中的FGFR4和/或FGF19状态来进行,并且如果所述肝细胞癌表现出FGFR4和/或FGF19改变,则用治疗有效量的本文所述的治疗组合来治疗个体。

[0048] 为了更全面地理解本文所述的实施方案,阐述了以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明目的,不应被解释为限制。

[0049] 治疗方法

[0050] 本文提供可用于治疗HCC的组合疗法。如下所述,本文提供的组合可以具有许多优点。

[0051] 本文公开的组合的一个优点是化合物1和乐伐替尼的组合对肿瘤生长抑制的治疗和HCC的治疗的意想不到的协同效应。

[0052] 在一些实施方案中,本文提供含有化合物1和乐伐替尼的组合的单一药物制剂。本文提供的优点是与用单一剂量任一种药物的治疗相比,达成了HCC治疗的协同效应。当以单一单位剂量或单一制剂提供药物时,HCC患者的“药丸负担”不会增加。

[0053] 如上所述,在一个方面,本文提供可用于治疗、预防哺乳动物HCC、阻滞、延迟哺乳动物HCC的发作和/或降低哺乳动物HCC的发展风险、或逆转哺乳动物HCC的药物组合,包括向所述哺乳动物施用组合疗法,所述组合疗法包含有效量的化合物1和有效量的乐伐替尼。

[0054] 在一些实施方案中,待治疗的个体(例如,患者)被确定为对一种或多种HCC治疗(例如,化合物1)无反应或具有耐药性。在其它实施方案中,待治疗的个体对化合物1治疗剂有反应,但施用乐伐替尼可改善治疗。例如,向患者施用化合物1(例如,每天50mg-600mg,每天200mg-400mg,或每天300mg),持续一段时间,例如超过一天、超过两天、超过三天、超过一周、超过一个月等。此后,可以将乐伐替尼与化合物1组合施用于该患者。

[0055] 乐伐替尼的量可以变化。例如,乐伐替尼可以以8mg/天或12mg/天的量施用。日剂量可以是持续14至21天或更长时间的循环方案的一部分。日剂量可以单次剂量或多次剂量施用。

[0056] 本领域技术人员意识到活性药物的有效剂量可能低于实际施用量。因此,本文提供达到治疗剂量所需的剂量。

[0057] 在各种实施方案中,本文提供通过向患有HCC的个体施用有效量的化合物1和乐伐替尼来治疗HCC的方法。药剂组合的量对治疗HCC是有效的。在一个实施方案中,药剂组合具有协同效应。在一个实施方案中,即使以特定剂量单独施用的一种或多种药剂是有效的,当以每种药剂的相同剂量组合施用时,治疗会更有效。例如,在一个实施方案中,化合物1和乐

伐替尼的组合比单独施用任一种药剂更有效。

[0058] 剂量

[0059] 用于治疗HCC的药剂组合的最佳剂量可以使用已知方法根据经验为每个个体确定,并且将取决于多种因素,包括药剂的活性;个体的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间和途径;以及个体正在服用的其它药物。可以使用本领域众所周知的常规测试和程序来确定最佳剂量。

[0060] 对于本发明的组合疗法,化合物1的日剂量在50mg至600mg的范围内。在一些实施方案中,化合物1的日剂量最高600mg。在某些实施方案中,化合物1的日剂量最高400mg。在各种实施方案中,化合物1的日剂量最高300mg。在某些实施方案中,化合物1的日剂量为200mg至400mg。在一个实施方案中,日剂量为300mg。

[0061] 在某些实施方案中,乐伐替尼的日剂量为8mg。在某些实施方案中,乐伐替尼的日剂量为12mg。在某些实施方案中,乐伐替尼的日剂量为7mg至13mg。在某些实施方案中,乐伐替尼的日剂量为8mg至12mg。

[0062] 可以选择施用时间,使得两种药物在早上或晚上同时、单独或依次施用。或者,一种药物可以在早上施用,而另一种药物可以在晚上施用。在某些实施方案中,两种药物可以作为单个片剂、胶囊、丸剂、贴剂或胶冻剂制剂,每天一次,在早上或晚上施用。

[0063] 可与载体材料组合以产生单一剂型的药剂组合的量将根据所治疗的个体和具体施用方式而变化。在一些实施方案中,含有本文所述药剂组合的单位剂型将含有当药剂单独施用时通常施用的组合中每种药剂的量。

[0064] 药物制剂和施用途径

[0065] 本文提供包含用于治疗HCC的药剂组合的药物制剂。药物制剂可以另外包含载体或赋形剂、稳定剂、调味剂和/或着色剂。

[0066] 药剂组合可以使用本领域技术人员已知的多种施用途径施用。施用途径包括口服施用。在某些实施方案中,包含药剂组合的药物制剂可以液体、糖浆、片剂、胶囊、粉末、喷洒剂、咀嚼片或可溶解圆片的形式口服。或者,本发明的药物制剂可以静脉内或透皮施用。本领域技术人员已知其它施用途径(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro A.R.编辑,第20版,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.)。

[0067] 在一些实施方案中,化合物1和乐伐替尼被配制成糊剂、胶冻剂或混悬液。例如,药物以药物颗粒、微囊化颗粒或药物-聚合物颗粒的形式溶解、截留或悬浮在凝胶状溶液或半固体中。口服胶冻剂制剂的一个优点是,更容易向吞咽片剂、胶囊或丸剂有困难的患者施用药物。在某些实施方案中,两种药剂被充分混合并悬浮在合适的介质中以形成糊剂或凝胶。可以任选地混合其它剂以在口服施用期间提供风味。用覆盆子和甜味剂调味的花生酱或海藻酸盐是许多合适的掩味剂的实例。在各种实施方案中,糊剂或胶冻剂也可以用本领域已知的用于局部施用的合适粘合剂或赋形剂配制。

[0068] 制备片剂、胶囊或丸剂形式的持续释放制剂的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,持续释放制剂通过用聚合物,优选水不溶性聚合物涂覆药物的活性成分来制备。例如,在制药领域用作持续释放包衣剂、肠溶包衣剂或胃溶包衣剂的水不溶性聚合物。水不溶性聚合物可包括例如乙基纤维素、纯化虫胶、白色虫胶、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物RS、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、乙酸邻

苯二甲酸纤维素、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物S、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E或聚乙烯醇缩乙醛二乙基氨基乙酸酯。

[0069] 水不溶性聚合物的类型、取代度和分子量可取决于活性成分在水或醇中的溶解度、所需的持续释放水平等。水不溶性聚合物可以单独使用,也可以组合使用。还可以掺入氢化油、硬脂酸或十六烷醇作为包衣助剂,以及中链甘油三酯、三醋精、柠檬酸三乙酯或十六烷醇作为增塑剂。

[0070] 在一些实施方案中,持续释放制剂是基质型片剂或颗粒。活性成分可以涂覆有多达三种不同类型的聚合物。这三种不同类型的聚合物可包括:1) 水不溶性聚合物,例如乙基纤维素;2) 不依赖于pH的胶凝聚合物,例如羟丙基甲基纤维素;和3) 依赖于pH的胶凝聚合物,例如海藻酸钠。这三种不同类型的聚合物可以一起用于降低药物的释放速率。

[0071] 剂型:释放性质

[0072] 持续释放制剂可以达到一定程度的持续效果。然而,活性成分的暴露和/或生物利用度可以基于多种因素而变化,例如吸收窗口、制剂中使用的载体或赋形剂、制剂的递送模式和/或活性成分通过患者胃肠道的转运时间。

[0073] 组合疗法可含有至少一个用于执行持续释放功能的持续释放部分和一个用于执行立即释放功能的立即释放部分。在某些实施方案中,当组合疗法为单一剂型时,它可以呈以下形式:由构成持续释放部分的持续释放颗粒和构成立即释放部分的立即释放颗粒的混合物形成的片剂、通过用持续释放颗粒和立即释放颗粒填充胶囊而获得的胶囊制剂、或者其中构成立即释放部分的外层形成在构成持续释放部分的内核上的压制包衣片剂。然而,对上述实施方案没有限制。

[0074] 此外,对组合物或立即释放部分或持续释放部分中每种药物的容纳状态没有特别限制;化合物1可以均匀地分散在组合物、立即释放部分或持续释放部分中,或者可以仅包含在组合物的一部分、立即释放部分或持续释放部分中,或者可以包含成具有浓度梯度。

[0075] 根据本发明的组合物中的持续释放部分可含有至少一种用于控制药物释放的不依赖于pH的聚合物物质或依赖于pH的聚合物物质。

[0076] 本文所用的不依赖于pH的聚合物物质可包括电荷状态在胃肠道中通常发现的pH条件,特别是pH 1至pH 8下几乎不变的聚合物物质。这意味着例如聚合物物质不具有电荷状态随pH而变化的官能团,例如碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧酸基团。注意,不依赖于pH的聚合物物质可出于赋予根据本发明的组合物持续释放的功能而包含在内,但是也可以出于另一目的而包含在内。此外,本发明中使用的不依赖于pH的聚合物物质可以是不溶于水的,或者可以在水中溶胀或在水中溶解而形成凝胶。

[0077] 水不溶性的不依赖于pH的聚合物物质的实例包括但不限于纤维素醚、纤维素酯和甲基丙烯酸-丙烯酸共聚物(商品名Eudragit,由Rohm GmbH&Co.KG,Darmstadt,Germany制造)。实例包括但不限于纤维素烷基醚,例如乙基纤维素(商品名Ethocel,由Dow Chemical Company,USA制造)、乙基甲基纤维素、乙基丙基纤维素或异丙基纤维素和丁基纤维素;纤维素芳烷基醚,例如苄基纤维素;纤维素氰烷基醚,例如氰乙基纤维素;纤维素有机酸酯,例如乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素或丁酸纤维素,以及乙酸丙酸纤维素;丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(商品名Eudragit NE,由Rohm GmbH&Co.KG,Darmstadt,Germany制造)和甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物RS(商品名Eudragit RL、Eudragit RS)。对于本发

明的水不溶性聚合物的平均粒径没有特别限制,但通常该平均粒径越小,性能越好,平均粒径优选为0.1-100 μm ,更优选为1-50 μm ,特别优选为3-15 μm ,最优选为5-15 μm 。此外,水溶性或水溶胀性的不依赖于pH的聚合物物质的实例包括但不限于聚环氧乙烷(商品名Polyox,由Dow Chemical Company制造,分子量为100,000至7,000,000)、低取代羟丙基纤维素(商品名L-HPC,由Shin-Etsu Chemical, Japan制造)、羟丙基纤维素(商品名HPC,由Nippon Soda, Co., Ltd, Japan制造)、羟丙基甲基纤维素(商品名Metolose 60SH、65SH、90SH,由Shin-Etsu Chemical, Japan制造)和甲基纤维素(商品名Metolose SM,由Shin-Etsu Chemical, Japan制造)。

[0078] 在一些实施方案中,组合物中可以含有单一的不依赖于pH的聚合物物质,或者可以含有多种不依赖于pH的聚合物物质。如果在本文所述的实施方案中使用,不依赖于pH的聚合物物质可以是水不溶性聚合物物质,更优选乙基纤维素、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(商品名Eudragit NE)或甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物RS(商品名Eudragit RL、Eudragit RS)。特别优选乙基纤维素和甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物RS中的至少一种。最优选乙基纤维素。对组合物中所含的不依赖于pH的聚合物物质的量没有特别限制;该量可以根据例如控制药物持续释放的目的适当调整。

[0079] 可用于本文所述的实施方案中的依赖于pH的聚合物物质可以是电荷状态在胃肠道中通常发现的pH条件,特别是pH 1至pH 8下变化的聚合物物质。这意味着例如聚合物物质具有电荷状态随pH而变化的官能团,例如碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧酸基团。依赖于pH的聚合物物质的依赖于pH的官能团优选是酸性官能团,依赖于pH的聚合物物质最优选具有羧酸基团。

[0080] 本发明中使用的依赖于pH的聚合物物质可以是不溶于水的,或者可以在水中溶胀或在水中溶解而形成凝胶。用于本发明的依赖于pH的聚合物物质的实例包括但不限于肠溶性聚合物物质。肠溶性聚合物物质的实例包括但不限于甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit L100、Eudragit S100,由Rohm GmbH&Co.KG, Darmstadt, Germany制造)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55、Eudragit L30D-55,由Rohm GmbH&Co.KG, Darmstadt, Germany制造)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HP-55、HP-50,由Shin-Etsu Chemical, Japan制造)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(AQOAT,由Shin-Etsu Chemical, Japan制造)、羧甲基乙基纤维素(CMEC,由Freund Corporation, Japan制造)和乙酸邻苯二甲酸纤维素。

[0081] 在水中溶胀或在水中溶解而形成凝胶的依赖于pH的聚合物物质的实例包括但不限于海藻酸、果胶、羧乙烯基聚合物和羧甲基纤维素。在本发明中,组合物中可以含有单一的依赖于pH的聚合物物质,或者可以含有多种依赖于pH的聚合物物质。用于本发明的依赖于pH的聚合物物质优选为肠溶性聚合物物质,更优选甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,特别优选甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。

[0082] 当在根据本发明的组合物的制造过程中使用依赖于pH的聚合物物质时,可以原样使用粉末型或颗粒型的市售产品,或者其中依赖于pH的聚合物物质已经预先分散在溶剂中的悬浮型产品,或者这种市售产品可以分散在水或有机溶剂中使用。依赖于pH的聚合物物质的粒径越小,性能越好,依赖于pH的聚合物物质优选为粉末型。在甲基丙烯酸-丙烯酸乙

酯共聚物的情况下,一个实例是Eudragit L100-55。对于本发明的依赖于pH的聚合物物质的平均粒径没有特别限制,但平均粒径优选为0.05-100 μm ,更优选为0.05-70 μm ,最优选为0.05-50 μm 。此外,对依赖于pH的聚合物物质的量没有特别限制,例如,在肠溶性聚合物物质的情况下,基于100重量份的组合物,该量通常为0.1-90重量份,优选1-70重量份,更优选5-60重量份,特别优选10-50重量份。

[0083] 根据本文所述的实施方案的组合法还可以根据需要含有任何各种添加剂,例如任何各种药理学上可接受的载体,例如稀释剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂,以及防腐剂、着色剂、甜味剂、增塑剂、薄膜包衣剂等。稀释剂的实例包括但不限于乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、淀粉、预胶化淀粉、结晶纤维素、轻质硅酸酐、合成硅酸铝、偏硅酸镁铝等。润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、硬脂酰富马酸钠等。粘合剂的实例包括但不限于羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。崩解剂的实例包括但不限于羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等。防腐剂的实例包括但不限于对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢乙酸、山梨酸等。着色剂的优选实例包括但不限于水不溶性色淀颜料、天然颜料(例如 β -胡萝卜素、叶绿素、氧化铁红)、氧化铁黄、氧化铁红、氧化铁黑等。甜味剂的优选实例包括但不限于糖精钠、甘草酸二钾、阿斯巴甜、甜叶菊等。增塑剂的实例包括但不限于甘油脂肪酸酯、柠檬酸三乙酯、丙二醇、聚乙二醇等。薄膜包衣剂的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等。

[0084] 制造方法

[0085] 为了制造本文所述的实施方案,可以使用单一常规方法或常规方法的组合。例如,当制造作为持续释放部分或立即释放部分的含药颗粒时,造粒是主要操作,但该操作可以与其它操作组合,例如混合、干燥、筛分和分类。作为造粒方法,可以使用例如向粉末中加入粘合剂和溶剂并进行造粒的湿造粒方法、压缩粉末并进行造粒的干造粒方法、加入加热熔融的粘合剂并进行加热和造粒的熔融造粒方法等。

[0086] 此外,根据造粒方法,可以使用诸如以下操作方法:使用行星式混合器、螺杆混合器等混合造粒方法、使用Henschel混合器、Super混合器等的高速混合造粒方法、使用圆筒式造粒机、旋转造粒机、螺杆挤出造粒机、颗粒磨型造粒机等挤出造粒方法、湿式高剪切造粒方法、流化床造粒方法、压缩造粒方法、粉碎造粒方法或喷雾造粒方法。造粒后,可以使用干燥器、流化床等进行干燥,粉碎和筛分,以获得供使用的颗粒或细颗粒。此外,当制备根据本发明的组合物时,可以使用造粒溶剂。对这种造粒溶剂没有特别限制,该造粒溶剂可以是水或各种有机溶剂中的任何一种,例如水、低级醇例如甲醇或乙醇、酮例如丙酮或甲基乙基酮、二氯甲烷或其混合物。

[0087] 对于实施方案中所含的持续释放颗粒,将至少一种药物和至少一种选自不依赖于pH的聚合物物质和依赖于pH的聚合物物质的聚合物物质混合在一起,根据需要加入稀释剂和粘合剂,并进行造粒以获得颗粒物质。使用厢式干燥器、流化床干燥器等干燥获得的颗粒物质,并使用研磨机或振荡器进行筛分,由此可以获得持续释放颗粒。或者,作为本发明中制造持续释放颗粒的方法,可以使用干式压实机例如辊压机或击压压片机(slug tabletting machine)加入至少一种药物、至少一种选自不依赖于pH的聚合物物质和依赖于pH的聚合物物质的聚合物物质,以及根据需要加入稀释剂和粘合剂,并在混合的同时进

行压缩成型,然后通过粉碎至合适的尺寸进行造粒。使用这种造粒机制备的颗粒物质可以原样用作根据本发明的颗粒或细颗粒,或者可以使用动力磨、辊式造粒机、高速研磨机(rotor speed mill)等进一步粉碎,并筛分以获得持续释放颗粒。注意,立即释放颗粒也可以如持续释放颗粒这般来制造。

[0088] 压缩成型产品可以使用单一常规方法或常规方法的组合制造成含持续释放部分或立即释放部分的药物,或本文所述的组合物。例如,使用至少一种药物、至少一种选自不依赖于pH的聚合物物质和依赖于pH的聚合物物质的聚合物物质、稀释剂例如甘露醇或乳糖、粘合剂例如聚乙烯吡咯烷酮或结晶纤维素、崩解剂例如羧甲基纤维素钠或交聚维酮以及润滑剂例如硬脂酸镁或滑石,并使用普通方法进行压片,由此可以获得压缩成型产品。在这种情况下,压片是制造压缩成型产品的方法中的主要操作,但该操作可以与其它操作组合,例如混合、干燥、糖衣形成和包衣。

[0089] 压片方法的实例包括但不限于直接压缩成型,其中将至少一种药物和药理学上可接受的添加剂混合在一起,然后使用压片机将混合物直接压缩成型成片剂,以及干颗粒压制或湿颗粒压制,其中根据本发明的持续释放颗粒或立即释放颗粒在根据需要加入润滑剂或崩解剂后进行压缩成型。对于用于压缩成型的压片机没有特别限制;例如,可以使用单冲头压片机、旋转压片机或压涂压片机(press-coated tableting machine)。

[0090] 根据本文实施方案的含药物的持续释放颗粒或立即释放颗粒,或压缩成型产品可以颗粒或片剂的形式作为组合物使用,但也可以进行进一步加工以制造组合物。例如,压缩成型产品或颗粒可以使用膜基材料例如乙基纤维素、酪蛋白、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸共聚物L、乙酸邻苯二甲酸纤维素、虫胶等施加薄膜包衣,或者使用含有蔗糖、糖醇、阿拉伯树胶粉末、滑石等的糖衣液体施加糖衣,从而制成薄膜包衣片剂或糖衣片剂。该涂覆技术中的一种溶剂可以是纯净水,但是也可以使用有机溶剂,例如醇、酮、醚或氯化烃,或者它们的混合物。例如,乙醇、丙酮、二氯甲烷等可以用作有机溶剂。此外,作为涂覆设备,可以使用通常用于制造药物的涂覆技术中的设备,实例包括其中通过喷射涂覆液等进行涂覆的喷雾涂覆设备,以及用于分层的转子流化床造粒机。

[0091] 在制造胶囊制剂的情况下,胶囊制剂可以通过使用自动胶囊填充机将如上所述的持续释放颗粒或立即释放颗粒或者微型片剂填充到硬明胶胶囊或HPMC胶囊中来制造。或者,在按管施用制剂或在服用时与水等混合使用的无水糖浆的情况下,如上所述的持续释放颗粒或立即释放颗粒可以与增稠剂或分散剂混合以分散这些颗粒,然后将混合物制成颗粒或片剂。此外,可以使用水和选自分散剂、乳化剂、增稠剂、防腐剂、pH调节剂、甜味剂、调味剂、芳香剂等物质制成液体或胶冻剂。然而,关于其它制造方法,对上述内容没有限制。

[0092] 为了更全面地理解本文所述的实施方案,阐述了以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明目的,不应被解释为限制。

[0093] 实施例

[0094] 材料和方法

[0095] 化合物和药物

[0096] 化合物1是H3 Biomedicine正在开发的一种选择性、口服生物可利用的小分子FGFR4抑制剂。乐伐替尼是FDA批准的多受体酪氨酸抑制剂。乐伐替尼作为甲磺酸盐施用,而化合物1作为游离碱施用。

[0097] 测试的细胞系

[0098] 所用细胞系Hep3B(也称为HEP3B.1-7)来源于美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC),证实没有分枝杆菌污染,并通过9个标记的短串联重复分析证实同一性。

[0099] Hep3B异种移植物的产生

[0100] 对于人肝细胞癌细胞系Hep3B异种移植物,Hep3B细胞在含有10%FBS的RPMI1640培养基中于37℃下在5%CO₂气氛中培养,并保持在指数生长期。收获时,用PBS洗涤细胞,与0.25%胰蛋白酶-EDTA孵育,并悬浮在含有10%FBS的RPMI1640培养基的1:1混合物中。为了制备最终浓度为 5×10^7 个细胞/mL的接种物,将细胞旋转并重新悬浮在RPMI1640和Matrigel(Corning)中。为了产生异种移植物,将0.1mL接种物皮下注射到约8周龄的重18-20g的BALB/c nu/nu雌性小鼠的右肋腹区中,得到 5×10^6 个细胞/小鼠的最终浓度。

[0101] LIX125患者来源的异种移植物(PDX)的产生

[0102] 将来自ChemPartner(shangpharma.com)的人原发性肝细胞模型LIX125植入雌性重症联合免疫缺陷(SCID)小鼠中。当肿瘤在小鼠体内发展时,将小鼠处死,并将切除的肿瘤植入雌性NU/NU小鼠中,用于肿瘤保存、组织学诊断和体内功效研究。将实体肿瘤组织的坏死成分去除,切成10-15mg的块,并混合。将3-5块与15-30mL Matrigel混合,并植入6-8周龄的重18-20g的雌性NU/NU免疫受损小鼠的肋腹中。本研究中使用的所有原发性肿瘤在体内已经经历了3至5次传代,并且在连续移植过程中保持了每种肿瘤的组织学。

[0103] 给药和抗肿瘤活性的测定

[0104] 当平均肿瘤体积(TV)达到约170mm³时(植入后10天),基于TV选择小鼠,并将其分成多个治疗组,每组8只动物。单独口服(PO)化合物1(对于Hep3B为300mg/kg,对于LIX125为500mg/kg)或与乐伐替尼媒介物(对照)或乐伐替尼(10mg/kg或3mg/kg)组合进行治疗,每日施用一次(QD)。其它组包括用乐伐替尼(10mg/kg或3mg/kg)与化合物1媒介物的组合进行治疗。(乐伐替尼媒介物包括在其中施用乐伐替尼;但不含任何乐伐替尼的媒介物。同样,化合物1媒介物包括在其中施用化合物1;但不含任何化合物1的媒介物。)

[0105] 根据施用前的个体小鼠体重(BW)计算施用体积(0.1mL/10g体重)。每天测量体重,并且每周测量两次肿瘤。与第1天的体重相比体重减轻超过20%或带有最大直径>2,000mm的肿瘤的小鼠立即实施安乐死,以防止动物遭受任何疼痛和痛苦。

[0106] 根据下式计算肿瘤体积(TV, mm³): $TV = \text{长度} \times \text{宽度}^2 \times 0.5$ 长度:肿瘤的最大直径(mm) 宽度:垂直于长度的直径(mm)。根据下式计算肿瘤生长抑制%(TGI): 肿瘤生长抑制%(TGI) = $[(\text{第X天的平均对照TV} - \text{第X天的治疗TV}) / (\text{第X天的平均对照TV})] \times 100$, 其中第X天是治疗中的任一天。治疗的抗肿瘤效果、部分消退(PR)和完全消退(CR)、稳定疾病(SD)和进展性疾病(PD)定义如下:

[0107] PD:3次连续测量大于起始体积的120%,或者3次连续测量相对于最佳反应增加;
SD:3次连续测量大于起始体积的50%且小于起始体积的120%;PR:3次连续测量小于起始体积的50%;CR:3次连续测量小于30mm³。

[0108] 统计分析

[0109] 数据表示肿瘤体积的平均值±SEM(N=8)。通过多重非配对t检验来分析组间TV的差异,使用Holm-Sidak方法确定显著性。使用GraphPad Prism第7版(GraphPad Software,

La Jolla, CA) 进行统计分析。

[0110] 结果

[0111] 实施例1:Hep3B细胞异种移植物体内研究

[0112] 为了确定乐伐替尼是否增强化合物1所产生的肿瘤生长抑制(TGI), Hep3B细胞系作为异种移植物在雌性裸免疫受损小鼠中生长。荷瘤小鼠每天口服以下各项进行治疗, 持续53天: (a) 作为单一药剂的300mg/kg化合物1与乐伐替尼媒介物; (b) (i) 作为单一药剂的10mg/kg乐伐替尼与化合物1媒介物; (b) (ii) 作为单一药剂的3mg/kg乐伐替尼与化合物1媒介物; (c) (i) 300mg/kg化合物1和10mg/kg乐伐替尼的组合; 或(c) (ii) 300mg/kg化合物1和3mg/kg乐伐替尼的组合。结果示于图1中。

[0113] 与媒介物对照相比, 300mg/kg的单一药剂化合物1达成肿瘤生长抑制, TGI为81% ($P<0.00001$)。与媒介物对照相比, 10mg/kg的作为单一药剂的乐伐替尼抑制肿瘤生长, TGI为58% ($P<0.00005$)。与媒介物对照相比, 3mg/kg的作为单一药剂的乐伐替尼在该Hep3B模型中抑制肿瘤生长, TGI为23% ($P>0.05$)。与单一药剂组相比, 300mg/kg化合物1和10mg/kg乐伐替尼的组合增强肿瘤生长抑制, TGI为98%。 ($P<0.00001$)。与单一药剂组相比, 300mg/kg化合物1和3mg/kg乐伐替尼的组合也增强肿瘤生长抑制, TGI为97%。 ($P<0.00001$)。这些数据证明乐伐替尼可以增强化合物1的抗肿瘤效果。

[0114] 在该模型中, 用化合物1作为单一药剂进行治疗引起2/8SD和6/8PD。在该模型中, 用10mg/kg乐伐替尼作为单一药剂进行治疗引起8/8PD。在该模型中, 3mg/kg乐伐替尼作为单一药剂进行治疗引起8/8PD。在该模型中, 用化合物1与10mg/kg乐伐替尼的组合进行治疗引起4/8CR和4/8SD。在该模型中, 用化合物1与3mg/kg乐伐替尼的组合进行治疗引起3/8CR和5/8SD。

[0115] 基于体重测量和常规临床观察, 所有组合给药组都良好耐受。

[0116] 实施例2:PDX异种移植物体内研究

[0117] 细胞系的维持

[0118] 为了确定乐伐替尼是否增强化合物1在PDX模型中所产生的肿瘤生长抑制(TGI), 给NU/NU雌性小鼠在右肋腹皮下接种LIX125的片段, 它是一种肝细胞癌患者来源的异种移植物(PDX)模型。当LIX125肿瘤体积为100-300mm³时, 将动物随机分成六个不同组, 每组八只动物。

[0119] 荷瘤小鼠每天口服以下各项进行治疗, 持续32天: (a) 作为单一药剂的500mg/kg化合物1与乐伐替尼媒介物; (b) (i) 作为单一药剂的10mg/kg乐伐替尼与化合物1媒介物; (b) (ii) 作为单一药剂的3mg/kg乐伐替尼与化合物1媒介物; (c) (i) 500mg/kg化合物1和10mg/kg乐伐替尼的组合; 或(c) (ii) 500mg/kg化合物1和3mg/kg乐伐替尼的组合; (d) 化合物1媒介物和乐伐替尼媒介物。结果示于图2中。

[0120] 与媒介物对照相比, 作为单一药剂的乐伐替尼在10mg/kg剂量下显著抑制肿瘤生长但在3mg/kg剂量下并不如此(分别地, $p<0.0007$ 和 $p>0.05$), TGI分别为72%和44%。与媒介物对照相比, 500mg/kg的单一药剂化合物1未显著抑制肿瘤生长($p>0.05$), TGI为60%。

[0121] 与单独500mg/kg化合物1相比, 500mg/kg化合物1和10mg/kg乐伐替尼的组合显著增强肿瘤生长抑制($p<0.005$), TGI为94%。该组合使得3/8动物为SD, 4/8动物为PR, 1/8动物为PD。与单独500mg/kg化合物1相比, 500mg/kg化合物1和3mg/kg乐伐替尼的组合未显著增

强肿瘤生长抑制 ($p > 0.05$), TGI 为 78%。该组合使得 2/8 动物为 SD, 6/8 动物为 PD。通常, 该组合是良好耐受的。

[0122] 与乐伐替尼可增强 HCC 模型中化合物 1 的效果的观点一致, 更多 HCC 患者来源模型中的附加测试显示在 4/6 模型中有所增强。本文提及的所有 PDX 模型都是表达 FGF19 的。

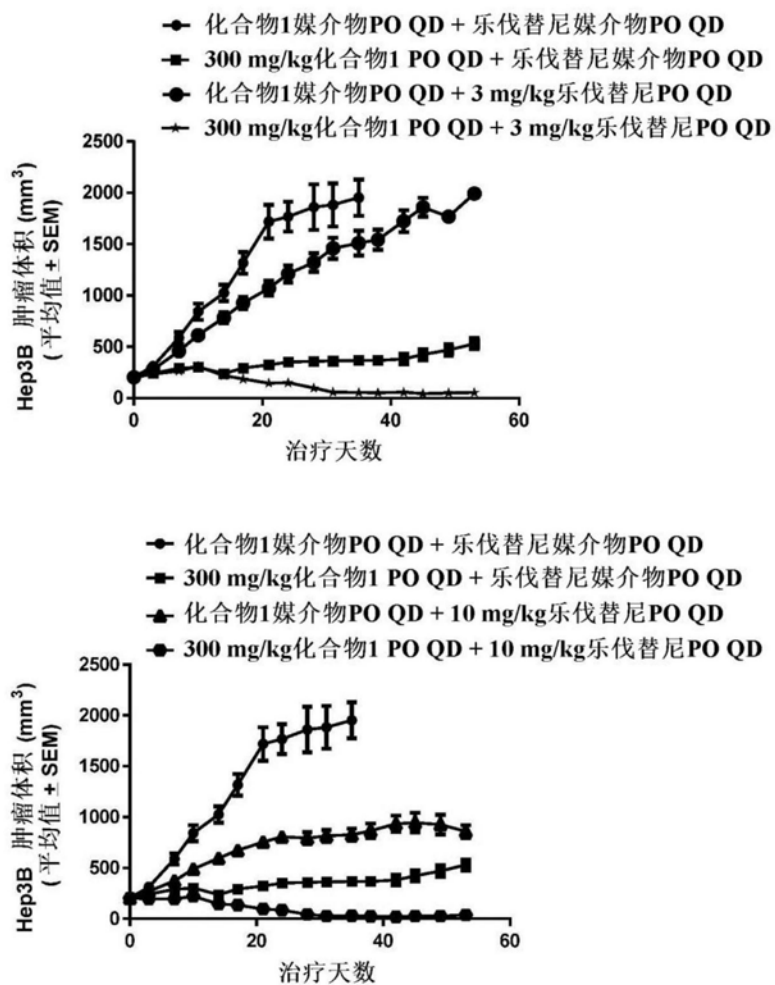


图1

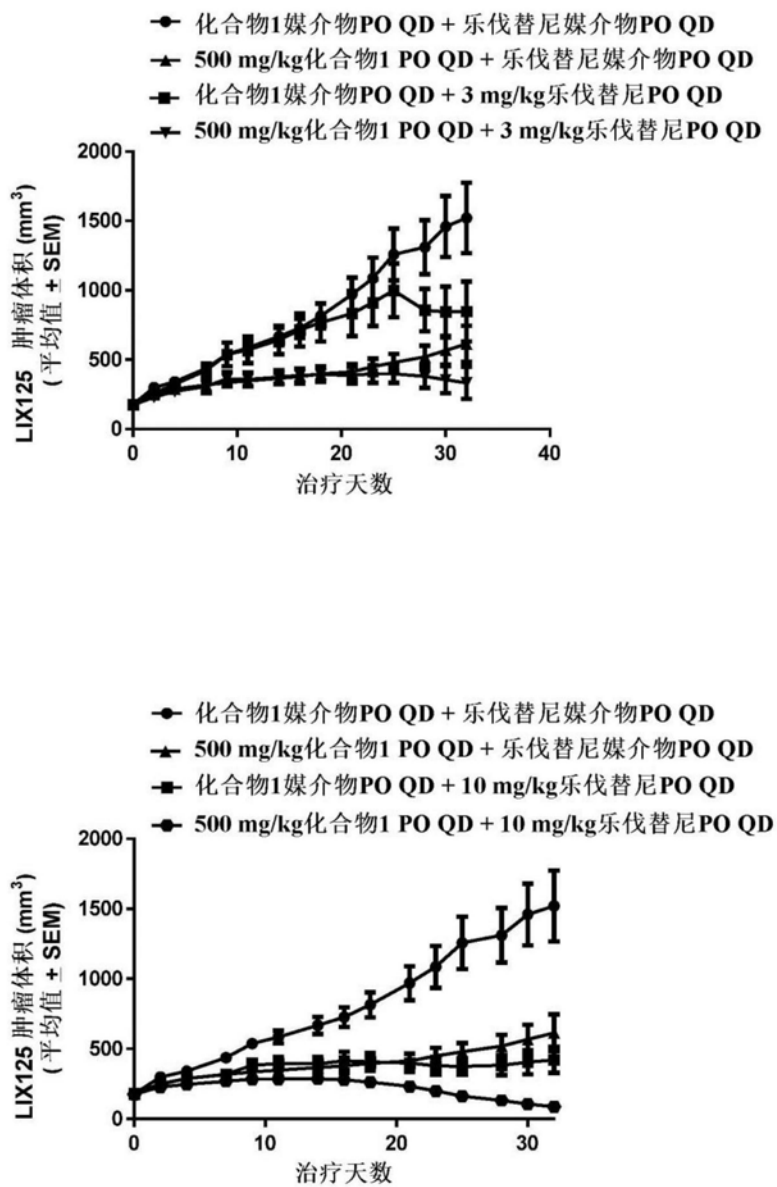


图2