



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101903028 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 05

(21) 申请号 200880122127. 3

A61K 31/20(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 12. 18

A61K 31/23(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/517(2006. 01)

61/008, 129 2007. 12. 19 US

A61P 35/00(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010. 06. 18

CN 1633286 A, 2005. 06. 29,

CN 1753665 A, 2006. 03. 29,

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CA2008/002190 2008. 12. 18

审查员 张丽芳

(87) PCT申请的公布数据

W02009/076761 EN 2009. 06. 25

(73) 专利权人 普罗米蒂克生物科学公司

地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 L·加农 L·格瑞特 C·彭尼

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陈文青

(51) Int. Cl.

A61K 31/7068(2006. 01)

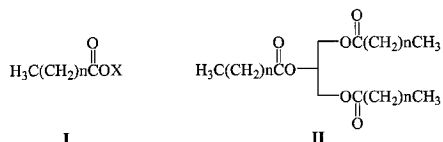
权利要求书1页 说明书12页 附图4页

(54) 发明名称

与吉西他滨组合用于治疗胰腺癌的中等链长脂肪酸、盐类及三酸甘油酯

(57) 摘要

本发明涉及使用式 I 的中等链长脂肪酸、式 2(其中 n = 6-10) 的三酸甘油酯, 或其盐类, 或它们的混合物与吉西他滨和任选的厄洛替尼的组合在治疗病人胰腺癌中的用途。中等链长脂肪酸 / 三酸甘油酯的例子包括癸酸、癸酸钠、甘油三癸酸酯、月桂酸、月桂酸钠和甘油三月桂酸酯。



1. 选自癸酸钠、月桂酸钠、三癸酸甘油酯或三月桂酸甘油酯的化合物与吉西他滨的组合在制备用于治疗病人胰腺癌的药物中的用途。
2. 如权利要求 1 所述的用途,其中所述的化合物是癸酸钠。
3. 如权利要求 1 所述的用途,其中所述的化合物是月桂酸钠。
4. 如权利要求 1 所述的用途,其中所述的化合物是三癸酸甘油酯。
5. 如权利要求 1 所述的用途,其中所述的化合物是三月桂酸甘油酯。

与吉西他滨组合用于治疗胰腺癌的中等链长脂肪酸、盐类 及三酸甘油酯

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求了于 2007 年 12 月 19 日提出申请号 61/008, 129 的美国申请的优先权, 其内容在此完整地并入本案, 作为参考。

发明领域

[0003] 本发明涉及癌症的治疗。更特定地, 本发明涉及用于治疗病人胰腺癌的方法、化合物及组合物。

[0004] 发明背景

[0005] 癌症指超过一百种的临床上不同形式的疾病。身体的几乎每一个组织都可能发生癌症, 及有些组织甚至可能发生数种类型的癌症。癌症的特征在于细胞的异常生长, 其可侵入原发组织或扩散至其它部位。事实上, 一特定癌症的严重性或其恶性程度, 根据癌细胞的侵入倾向及扩散能力而定。即, 对于人类不同的癌症 (如癌 (carcinomas)) 而言, 它们自一原发部位或肿瘤扩散与转移至全身的能力亦显著不同。诚然, 肿瘤转移才会不利于癌症病人的存活。外科医师可切除原发性肿瘤, 但已经转移的癌症通常已扩散到太多部位, 而无法适用外科手术疗法。为成功地转移, 癌细胞必需脱离其原始位置, 入侵一血管或淋巴管, 随着循环而到达一个新的部位, 发展成肿瘤。

[0006] 十二种主要的癌症为前列腺癌、乳癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、非何杰金氏 (Hodgkin) 淋巴瘤、子宫癌、黑色素细胞癌、肾脏癌、白血病、卵巢癌及胰腺癌。一般而言, 用于治疗转移性癌症的疗法有四种类型: 手术、放射疗法、化学疗法及免疫疗法。手术可用于切除原发性肿瘤和 / 或通过切除例如堵塞胃肠道的一转移肿瘤而改善生活质量。当难以利用手术方式切除整个肿瘤时, 放射疗法亦可用于治疗一原发性肿瘤, 和 / 或用于治疗皮肤及 / 或淋巴结转移。数种化疗药物可用于治疗癌症, 治疗方法最常采用这些药物的组合, 主要是为了解决抗药现象。即, 随时间而产生的生化作用, 从而使得在歼灭癌症之前, 该癌症对一特定的化疗药物已无反应或变得难以控制。免疫疗法大部分局限于使用细胞因子或治疗用癌症疫苗。这类疗法的成效亦有限。使用细胞因子治疗受到毒性危及生命的限制。使用癌症疫苗治疗的作用最初似乎深具潜力, 但肿瘤通常通过改变疫苗所反应的表型抗原的表现作用, 经常随着时间而产生免疫耐受性。诚然, 上述用于治疗癌症的四种疗法皆具有严重的限制: 手术 (无法完全切除广泛的转移); 放射疗法 (无法选择性地将辐射输送至癌细胞); 化学疗法 (无法在快速增生的正常细胞存在下而选择性地杀死癌细胞); 及免疫疗法 (如上述)。因为该原因, 目前仍在探索其它新的治疗方法 (如激酶抑制剂、抗血管新生剂、基因疗法), 但相对而言, 这类疗法仍处于婴儿期。因此, 仍需要有效 (如缩小肿瘤尺寸或减少转移扩散) 及毒性较低的新颖化合物 (如一种无细胞毒性的化疗药物), 它们可单独使用或与标准化疗药物组合使用, 以用于治疗包括胰腺癌的癌症。

[0007] 胰腺癌是一种胰腺内的恶性肿瘤。胰腺或胰脏是位于胃后方的一个大型的细长腺体。胰脏的外部分泌或外分泌含有处理 (分解) 食物所需的消化性酵素。一种内部分泌或

内分泌—胰岛素由胰脏的 β 细胞所制造；而另一种内分泌—高血糖素 (glucagon) 则由胰脏的 α 细胞所制造。胰岛素降低血糖量，而升糖素增加血糖。胰脏的外分泌与内分泌细胞形成截然不同类型的肿瘤。外分泌肿瘤构成最常见的胰腺癌类型。虽然可能发生良性（非癌性）囊肿与良性肿瘤（囊腺瘤），大部分的胰脏外分泌肿瘤为恶性，其中约 95% 为腺癌。一般而言，被诊断出罹患胰腺癌的病人预后不佳，主要因为该癌症在原发性肿瘤转移之前通常并无征状。自诊断出癌症的中值存活时间约为 3 至 6 个月，而五年存活率显著低于 5%。

[0008] 胰腺癌的治疗根据疾病分期或范围而定。激进的胰十二指肠切除术是目前唯一的治愈机会，特别是对于极小型疾病而言。虽然化学疗法改善患有局部晚期疾病的病人的存活率，但整体效应不大。同时，无法手术切除型局部晚期胰腺癌的手术或放射性疗法，并未显著延长存活时间。胰腺癌病人在转移（如首次诊断出癌症）发生后，存活超过一年的机率约为 3%。当以细胞毒性药物吉西他滨 (gemcitabine) (Gemzar™) 治疗时，该存活率升高至 18%，而吉西他滨是胰腺癌的标准第一线疗法。吉西他滨 (gemcitabine) 是一种经邻位二氟取代的 (vicinol difluorinesubstituted) 脱氧胞嘧啶类似物，其作用为一种抗代谢型化疗药物。有鉴于此，吉西他滨受到上所提及的一般化疗药物的二项显著限制：因在癌细胞与快速分化的正常细胞之间缺乏专一性而引发毒性，及最终产生抗药性。最近，业已许可，厄洛替尼 (erlotinib) (Tarceva™) 与吉西他滨组合用于治疗转移性胰腺癌。然而，胰腺癌病人的一年存活率，仅自单独以吉西他滨 (gemcitabine) 治疗时的 18%，升高至组合使用吉西他滨 (gemcitabine) 与厄洛替尼 (erlotinib) 时的 24%。厄洛替尼是表皮生长因子受体酪氨酸激酶的一种低分子量合成抑制剂，及因而属于上所提及的激酶抑制剂的较新药物类型。然而，如同细胞毒性药物，激酶抑制剂因无法分辨癌细胞与快速分化的正常细胞而具有高毒性，长期使用易产生抗药性。

[0009] 鉴于上述情形，强烈需要治疗癌症的新方法，其中须增进化疗药物的功效及降低其毒性。更具体地，需要用于转移性胰腺癌的疗法，因为转移性胰腺癌的预后不佳，而且仅存在少数的治疗选项，包括使用随时间丧失其功效的高毒性药物。因而急需新的方法，例如包含一新颖药物组合的一种新颖疗法，其在造成有限毒性的同时产生超乎预期的功效（如缩小肿瘤尺寸或减少转移扩散），以显著改善胰腺癌病人在其它情况下的悲惨结果。

[0010] 本申请人知道下列参考文献可能暗示中等链长脂肪酸与抗肿瘤活性之间的关连：Tolnai 等，“Can. J. Biochem. Physiol.” 第 39 期第 713-719 页，1961 年；Tolnai 等，“Can. J. Biochem. Physiol.” 第 40 期第 1367-1373 页，1962 年；Tolnai 等，“Can. J. Biochem.” 第 44 期第 979-981 页，1966 年；Nishikawa 等，“Chem. Pharm. Bull. Tokyo” 第 24 期第 387-393 页，1976 年；Burton 等，“Am. J. Clin. Nutr.” 第 53 期第 10825-10865 页，1991 年；第 5, 081, 105 号美国专利；Colquhoun 等，“Gen. Pharmac.” 第 30 期第 191-194 页，1998 年；及 Falconer 等，“Br. J. Cancer” 第 69 期第 826-832 页，1994 年。然而，在本发明之前，仍未知中等链长脂肪酸、其金属盐类或三酸甘油酯可有效用于治疗胰腺癌。

[0011] 本发明通过提供用于治疗病人的胰腺癌的新颖方法、化合物及组合物，而解决了以上所提及的常用市售的化疗剂的两项限制，即药物毒性与抗药性。

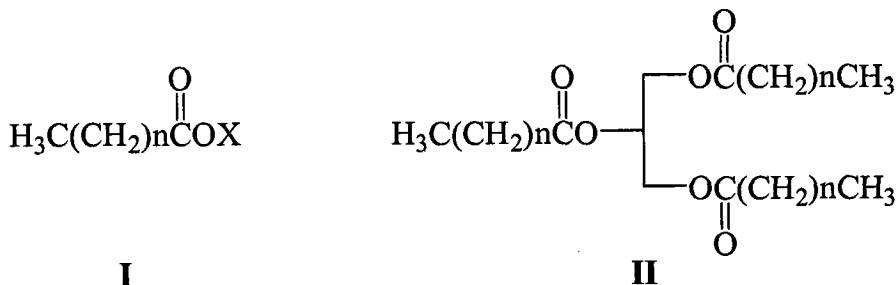
[0012] 本发明的其它特征将从下述描述、附图和说明中得以明了。

发明概要

[0013] 本发明涉及用于治疗人类胰腺癌的化合物、组合物及疗法。本发明的特定方面涉及使用中等链长脂肪酸、其盐类、其三酸甘油酯或其混合物来治疗胰腺癌。

[0014] 本发明的一特定方面涉及由化学式 I 或化学式 II 所代表的化合物：

[0015]



[0016] 其中 n 为 6 至 10, X 为氢、金属性单阳离子平衡离子或双阳离子平衡离子；

[0017] 与 (i) 吉西他滨 (gemcitabine) 或与 (ii) 吉西他滨 (gemcitabine) 及厄洛替尼 (erlotinib) 组合用于治疗病人的胰腺癌。

[0018] 本发明的另一相关方面涉及由如上所界定的化学式 I 或化学式 II 所代表的化合物在制造药物中的用途, 该药物与 (i) 吉西他滨 (gemcitabine) 或与 (ii) 吉西他滨 (gemcitabine) 及厄洛替尼 (erlotinib) 组合用于治疗病人的胰腺癌。

[0019] 本发明涉及一种化疗组合物, 它包含由如上所界定的化学式 I 或化学式 II 所代表的化合物及药学上可接受的赋形剂, 其中该组合物与 (i) 吉西他滨 (gemcitabine) 或与 (ii) 吉西他滨 (gemcitabine) 及厄洛替尼 (erlotinib) 组合用于治疗病人的胰腺癌。

[0020] 本发明另有关于一种治疗胰腺癌的方法, 该方法包括对于需要的病人给予与 (i) 吉西他滨 (gemcitabine) 或与 (ii) 吉西他滨 (gemcitabine) 及厄洛替尼 (erlotinib) 组合使用的药学有效量的式 I 或式 II 所代表的化合物。在一技术方案中, 由式 I 或式 II 所代表的化合物给药与吉西他滨 (gemcitabine) 的给药同时进行, 或者与吉西他滨 (gemcitabine) 及厄洛替尼 (erlotinib) 的给药同时进行。在另一实施方案中, 由式 I 或式 II 所代表的化合物的给药在吉西他滨 (gemcitabine) 的治疗周期开始之前, 或在吉西他滨 (gemcitabine) 与厄洛替尼 (erlotinib) 的治疗周期开始之前进行。由式 I 或式 II 所代表的化合物的给药有利地在该病人被诊断出胰腺癌之际即开始。

[0021] 在一些实施方案中, 式 I 或式 II 中的 n 为 10、8 或 6。该金属单阳离子平衡离子或双阳离子平衡离子可选自钠、钾、钙与镁。该化合物较佳为式 I 化合物, 其中 X 为钠或钾。式 I 或式 II 所代表的化合物的特定实施例包括但不限于: 癸酸、月桂酸、癸酸钠、月桂酸钠、三癸酸甘油酯 (三癸精) 及三月桂酸甘油酯 (三月桂精)。

[0022] 在较佳实施例中, 中等链长脂肪酸诸如癸酸及 / 或月桂酸与化学治疗剂诸如吉西他滨 (gemcitabine)、厄洛替尼 (erlotinib) 或二者组合用于治疗胰腺癌。根据本发明的这些方面, 组合使用中等链长脂肪酸、其盐类或三酸甘油酯与第一线治疗药物吉西他滨 (gemcitabine), 能提供更显著有效的胰腺癌治疗作用。根据本发明的特定方面, 中等链长脂肪酸、其盐类或三酸甘油酯展现对抗胰腺癌显著的抗肿瘤活性, 其与吉西他滨 (gemcitabine) 的抗肿瘤活性具有协同效果, 而提供一较佳的预后。

[0023] 所属技术领域的技术人员从下列说明、权利要求与其中的通则, 将明了本发明的

其它方面。

附图简介

[0024] 为使得本发明容易被了解,通过附图和实施例来描述本发明的实施方案。

[0025] 图 1 是一线图,其显示口服给予癸酸钠与吉西他滨 (gemcitabine) 对于小鼠中的同基因 Panc02 胰脏肿瘤生长的影响。

[0026] 图 2 是一线图,其显示口服给予癸酸钠及癸酸钠与吉西他滨 (gemcitabine) 的组合对于小鼠中的同基因 Panc02 胰脏肿瘤生长的影响。

[0027] 图 3 是一线图,其显示口服给予癸酸钠与低于治疗剂量的吉西他滨 (gemcitabine) (腹膜内注射,25 毫克 / 公斤) 对于小鼠中的同基因 Panc02 肿瘤体积的影响。

[0028] 图 4 是一线图,其显示口服给予癸酸钠与低于治疗剂量的吉西他滨 (gemcitabine) (腹膜内注射,50 毫克 / 公斤) 对于小鼠中的同基因 Panc02 肿瘤体积的影响。

[0029] 图 5 是一线图,其显示与吉西他滨 (gemcitabine) 组合口服给予的癸酸钠对于患有常位同基因 Panc02 胰脏肿瘤的小鼠存活率的影响。

[0030] 图 6 是一线图,其显示口服给予十二烷酸钠与吉西他滨 (gemcitabine) 对于小鼠中同基因 Panc02 胰脏肿瘤生长的影响。

[0031] 图 7 是一线图,其显示与吉西他滨 (gemcitabine) 组合口服给予的三癸精对于患有常位同基因 Panc02 胰脏肿瘤的小鼠存活率的影响。

[0032] 特定实施方案的描述

[0033] 一种治疗胰腺癌的新颖方法基于对化合物的发现,已知该化合物相对无毒性,但具有先前未知的抗胰腺癌活性;或者将这类化合物与吉西他滨 (gemcitabine) 组合时,在减少肿瘤尺寸及 / 或转移扩散方面具高度功效。与吉西他滨 (gemcitabine) 一起给药的中等链长脂肪酸、其盐类或三酸甘油酯符合适用于治疗胰腺癌的化合物协同组合的需求。即,中等链长脂肪酸化合物与吉西他滨 (gemcitabine) 的组合展现协同的抗癌活性,而提供用于治疗难以治疗的侵袭性癌即胰腺癌的一种具潜力的双管齐下方法。该双管齐下方法系自使用具有二种不同的作用机制的二种化合物的事实;无细胞毒性的中等链长脂肪酸、其盐类或三酸甘油酯与一种细胞毒性药物吉西他滨 (gemcitabine) 组合使用。

[0034] 本发明因此解决了常用的市售化疗剂的两项重大限制,即药物毒性与抗药性。因为中等链长脂肪酸、其盐类或三酸甘油酯的毒性显著低于包括吉西他滨 (gemcitabine) 在内的标准化疗药物,该方法、化合物及组合物应可减弱化疗药物抗性,特别在用于病人的胰腺癌的治疗上。

[0035] 中等链长脂肪酸指含有 8 至 12 个碳原子的脂肪酸。因此,含有双数碳原子的中等链长脂肪酸为 C8(八烷酸或辛酸)、C10(十烷酸或癸酸)及 C12(十二烷酸或月桂酸)脂肪酸。已知这类脂肪酸是极为无毒性的化合物,尤其相较于化疗药物诸如吉西他滨 (gemcitabine) 或激酶抑制剂诸如厄洛替尼 (erlotinib) 而言。例如,默克索引 (The Merck Index) 第 11 版第 266 页 (1989 年) 报道了辛酸的 LD₅₀(口服,大鼠)为 10.08 克 / 公斤,这基本上不是一种毒性化合物。事实上,依据美国联邦规章汇编 (CFR) 第 184 部份,美国食

品药物管理局 (US Food and Drug Administration) 已核准将辛酸列为 GRAS 等级 (普遍认为安全)。相似地,依据第 172 部份 (CFR),游离脂肪酸 (如辛酸、癸酸、月桂酸) 及其金属盐类被认为是安全的食品添加剂。如 Dimitrijevic 等 (J. Pharm. Pharmacol. 第 53 期第 149-154 页 (2001 年)) 述及,日本与瑞典已核准癸酸钠作为人类直肠用药的吸收增进剂的用途。另外,已证实中等链长脂肪酸的三酸甘油酯 (如三分子的中等链长脂肪酸被一分子的甘油酯化) 可供人类安全使用之相对无毒性化合物。

[0036] 如上述,一些参考文献可能暗示中等链长脂肪酸与抗肿瘤活性之间的关连。然而,该等参考文献并未教导当具有化学式 I 或化学式 II 的化合物与吉西他滨 (gemcitabine) 或与吉西他滨 (gemcitabine) 及厄洛替尼 (erlotinib) 组合使用时,可展现协同的抗肿瘤活性,特别是对抗侵袭性癌诸如胰腺癌。诚然,在本发明之前仍未知诸如辛酸、癸酸、月桂酸的中等链长脂肪酸、其金属盐类或三酸甘油酯可有效用于治疗胰腺癌。该项发现完全超乎预期,因为并无前例显示当单独使用一种相对无毒性的化合物 (如癸酸、月桂酸) 时,可在哺乳类动物中展现对抗胰腺癌的显著的抗肿瘤活性;及之后当与吉西他滨 (gemcitabine) 一起使用时,可展现协同的活性 (如辛酸、癸酸、月桂酸)。中等链长脂肪酸化合物未曾与显著抗癌活性相关连,可由未曾报导以这类化合物成功地进行癌症临床试验的事实获得进一步证实。

[0037] 虽然本发明涵盖具有 8 至 12 个碳原子的中等链长脂肪酸、其金属盐类 (如钠、钾、钙、镁盐类及其它生物相容的土金属)、其三酸甘油酯类及中等链长脂肪酸与甘油的三酯类,所属技术领域的技术人员将了解,特定的结构修饰属于本发明的范围内。例如,中等链长脂肪酸的三酸甘油酯的类似物就构成了一个显而易见的实施例,其中甘油用丝氨酸醇替换,因而中等链长脂肪酸的二个分子与丝氨酸醇的二个羟基酯化,中等链长脂肪酸的第三个分子通过一酰胺键而与丝氨酸醇的氨基官能团连接。相同地,中等链长脂肪酸的二酸甘油酯与单酸甘油酯亦提供其它显而易见的实施例,其中分别将中等链长脂肪酸的二个分子与一个分子与甘油酯化。最后,所属技术领域的技术人员将了解中等链长三酸甘油酯混合物 (如不同比例的 C8 与 C10 脂肪酸甘油酯的混合物) 商品,亦构成显而易见的实施例。这类中等链长三酸甘油酯的商品化混合物的一个实施例是由美国康乃迪克州法明顿 (Farmington) 阿特梅营养 (Ultimate Nutrition Inc.) 股份有限公司所制造的产品 "Premium MCT Gold™"。该产品含有 67% 三辛精与 33% 三癸精。

[0038] 在化学疗法中,虽然中等链长脂肪酸、其金属盐类或三酸甘油酯可能以原有的化学制品形式单独给药或与吉西他滨 (gemcitabine) 或者与吉西他滨 (gemcitabine) 及厄洛替尼 (erlotinib) 一起给药,亦同样可能以药制剂或组合物形式来存在这些活性药学成份。这些组合物包括但不限于:固体、液体、油类、乳剂、凝胶、气雾剂、吸入剂、胶囊、丸剂、贴剂及栓剂。

[0039] 通过掺入一般所用的任一种赋形剂而形成一种无毒性组合物,该赋形剂是诸如但不限于:甘露糖醇、乳糖、海藻糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素、羧甲基纤维素、纤维素、葡萄糖、蔗糖、明胶、甘油、碳酸镁、柠檬酸钠、乙酸钠、氯化钠、磷酸钠及甘氨酸。所有方法包括将活性药学成份与载体结合的步骤,该载体构成一或多种次要成份。

[0040] 本文使用的术语“药学上可接受的”一词指药物、药剂、惰性成份等,该词述及适合与人类组织接触,不引起过度的毒性、不相容、不稳定、刺激作用、过敏反应等,及具有合理

的效益 / 风险比。较佳指经联邦或州政府主管机关核准或可获得核准或者列于美国药典或其它公认的药典中的用于动物及更详细地用于人类的化合物或组合物。“药学上可接受的赋形剂”一词指与化合物一起给药的物质（如稀释剂、佐剂、赋形剂或载体），该物质不会干扰本发明化合物，包括但不限于诸如癸酸或月桂酸的中等链长脂肪酸、其金属盐类或三酸甘油酯，的生理作用。“药学组合物”一词指至少一种化合物及至少一种药学上可接受的赋形剂，所述的化合物是与该赋形剂一起对病人给药。

[0041] 在一些实施方案中，任一疾病或病症的“治疗”或“治疗作用”指改善至少一种疾病或病症（亦即停止或减低该疾病之发展或其至少一种临床症状）。在特定实施例中，“治疗”或“治疗作用”指改善该病人可察觉或不可察觉的至少一种体检参数。在特定实施方案中，“治疗”或“治疗作用”指在身体方面（如稳定一种可察觉的症状）、在生理方面（如稳定一体检参数）或二者，抑制该疾病或病症。在特定实施方案中，“治疗”或“治疗作用”指延迟该疾病或病症的发作。在一些实施方案中，“治疗”或“治疗作用”一词更详细地指癌症，包括但不限于胰腺癌，及涵盖治疗或改善癌症相关病变或病况功效的任一象征，包括但不限于：减缓肿瘤生长、缩小肿瘤尺寸、降低癌细胞增生作用、阻止或减少转移作用、增加罹癌病人的预期寿命或存活率、减少给予病人的毒性化疗药物等。“治疗”或“治疗作用”一词包括在一哺乳类动物中，对于在原发性肿瘤位置（胰脏）或转移至另一器官的现有的胰腺癌的任一疗法，及该癌症的预防疗法（如预防自胰脏转移至其它器官）。在此所指的治疗扩及癌症及更详细地确定的胰腺癌的预防疗法。因此，本发明的化合物与组合物的使用，例如可在手术切除原发性肿瘤之后，在手术之前或在激进的化学疗法之前，或甚至在病人处于缓解期间。

[0042] 可通过所属技术领域的技术人员已知的方法（默克索引 (Merck Index)，美国纽泽西州罗威 (Rahway) 的默克 (Merck) 公司），使用癸酸或月桂酸、其盐类或三酸甘油酯及药学上可接受的载体，而配制本发明的癸酸或月桂酸、其盐类或三酸甘油酯。

[0043] 在一个较佳实施方案中，该药学组合物为用于口服、舌下、直肠、局部给药或吸入（鼻用喷剂）、肌内、皮内、皮下或静脉内给药的任一适宜的组合物形式用于治疗胰腺癌。

[0044] 本发明提供用于治疗前述疾病的方法，它包括对于需要的个体，较佳地为人类个体，给予治疗有效量的本发明化合物或包含该化合物的组合物。将了解在治疗作用中，本发明的组合物的所需用量将依给药途径、所治疗的胰腺癌的范围或分期、病人的年龄与状况而异，及最终将由看诊医师决定。本文使用的“治疗有效量”或“药学有效量”指给药至病人以用于治疗疾病的化合物量为足以达成该疾病的治疗作用的量。该“治疗有效量”将依化合物、疾病及其严重程度、患有待治疗或预防的疾病病人年龄、体重等而异。从小鼠体内研究观察（如在所附实施例中观察），与标准的癌症疗法相比，该化合物相对地不具毒性，因而与标准的癌症疗法相比容许作为更自由的预防性用途。在组合疗法中，所给予的化合物剂量最终将由肿瘤科医师决定。然而一般而言，在组合疗法中，中等链长三酸甘油酯、其金属盐类或三酸甘油酯的剂量将介于每日约 10 毫克 / 公斤至 90 毫克 / 公斤的范围。该范围更佳介于每日 30 毫克 / 公斤至 60 毫克 / 公斤之间。所需的剂量可以单一剂量呈现，或为间隔适当时间服用的分开剂量，例如视需要每日服用二个、三个或多个剂量，以达成或产生治疗该病人的胰腺癌的作用。

[0045] 在另一实施方案中，该药学组合物的形式适用于肠、黏膜（包括舌下、肺及直肠）

或非经肠（包括肌内、皮内、皮下及静脉内）给药。在适宜的情况下，该制剂可便利地以分离的剂量单位呈现，及可通过制药领域中所熟知的任一方法进行制备。所有方法都包括将活性药学成份与液态载体或细散的固态载体或二者结合的步骤，然后视需要将产物制成所需要的形式。若需要，可采用适于持续释出活性药学成份的上述制剂。该技术领域公知的缓释制剂包括生物相容的聚合物（如避免造成胃不舒适的活性药学成份的肠溶膜衣）、脂质体、快速注射剂或连续输注剂。

[0046] 在特定实施方案中，依据本发明的化合物与组合物，可与至少一种的其它化疗药物并用于组合疗法中。在特定实施方案中，本发明的化合物的给药可与另一化疗药物的给药同时进行。在特定实施方案中，本发明的化合物的给药可在另一化疗药物的给药作用之前或之后进行。所述的至少一种的其它化疗药物可有效用于治疗相同或不同的疾病、病症或病况（如胰腺癌）。本发明的方法包括给予本发明的一或多种化合物或药学组合物及一或多种的其它化疗药物，前提在于该组合给药作用不会抑制本发明的一或多种化合物的治疗功效及 / 或不会产生不利的组合效应。

[0047] 在特定实施方案中，本发明的组合物的给药可与另一化疗药物的给药同时进行，另一化疗药物可为同一药学组合物的部份或位于一种含有本发明的化合物的不同组合物中。在特定实施方案中，本发明的化合物的给药可在另一化疗药物的给药之前或之后。在组合疗法的特定实施方案中，该组合疗法包括交替给予本发明的组合物及包括另一化疗药物的组合物，以将与一特定药物相关联的不利的副作用降至最低。当本发明的化合物与可能产生包括但不限于毒性的不利副作用之另一化疗药物同时给药时，该化疗药物有利地以低于引发不利副作用的阈值的剂量给药。

[0048] 在特定实施方案中，药学组合物可进一步包括用于增进、调控及 / 或控制释出作用、生物利用度、治疗功效、治疗强度、稳定性等的物质。例如，为增进本发明化合物的治疗功效，该化合物可与用于增加化合物自胃肠道的吸收作用或扩散作用或抑制药物在全身循环中的降解作用的一种或多种活性剂共同给药。在特定实施方案中，本发明的至少一种化合物可与活性剂共同给药，该活性剂具有增进具有式 I 或式 II 的化合物（如癸酸、月桂酸、癸酸钠、月桂酸钠、三癸酸甘油酯（三癸精）及三月桂酸甘油酯（三月桂精））的治疗功效的药学效应。

[0049] 例如，依据适用于化学疗法的本发明的一个特定实施方案，癸酸或月桂酸、其盐类或三酸甘油酯的给药可在该化学疗法之前、期间或之后（如在吉西他滨 (gemcitabine) 及 / 或厄洛替尼 (erlotinib) 或任一种可适用于治疗胰腺癌的其它细胞毒性剂的给药作用之前、期间或之后）。

[0050] 所属技术领域的技术人员将了解或通过常规实验即可确定与本文所述的特定方法、实施方案、权利要求及实施例的等同物。这些等同视为属于本发明的范围内，及涵盖于在此所附的权利要求范围。本申请所引用的所有参考文献、批准的专利及公开专利申请的内容，在此并入本案以为参考数据。进一步通过下列实施例说明本发明，不应将这些实施例解释作另外的限制。

实施例

[0051] 下列所述的实施例提供本发明的特定代表性化合物的例示性用途。同时提供用于

分析本发明的化合物的体外细胞毒性与体内功效的例示性方法。

[0052] 实施例 1:在胰腺癌细胞上分析的化合物的体外细胞毒性

[0053] 进行该分析来测定本发明的化合物对于细胞的细胞毒性效应。在 RPMI-1640 调节的培养基 (RPMI-1640 conditioned media) 中,在化合物存在或不存在下,培养 Panc02 细胞。在培养 24 小时之后,添加 50 微升的 3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-2,5-二苯基-2H-溴化四唑鎓 (MTT; 2 毫克 / 毫升),再培养 4 小时。将上清液弃置,添加 100 微升的二甲基亚砜 (DMSO)。用 ELISA Tecan Sunrise™ 平皿读数器读取 570nm 处的吸收率。对照组由没有化合物的细胞构成,称作 100%活细胞。使用 Prism 软件测定 IC₅₀。表 1 显示该化合物在 24 小时的细胞培养中对于胰腺癌细胞 (Panc02) 的影响 (IC₅₀)。

[0054] 第 1 表:在 24 小时细胞培养中所选择化合物对胰腺 (Panc02) 癌细胞的细胞毒性效应

[0055]

化合物	IC ₅₀ (mM)
癸酸	0.63
癸酸钠	0.52
十二烷酸钠	0.15

[0056] 可了解所测试的三种化合物都具有抗 Panc02 细胞的抗肿瘤活性。

[0057] 实施例 2:在 Panc02 小鼠胰腺癌模式中确认与吉西他滨 (gemcitabine) 组合的癸酸钠的抗肿瘤功效

[0058] 同基因 Panc02 是从 NCI (0507232) 取得的一种胰腺癌肿瘤细胞株。Panc02 细胞对于 Ki-Ras、p53、HerNEU 及 CDK 为阳性。Panc02 在含有 10%胎牛血清的 RPMI-1640 中生长。在第 0 天,在 6 至 8 周大的 C57BL/6 小鼠皮内注射 50 微升的 7.5×10^5 Panc02 活细胞,以产生局部肿瘤。通过人工触诊方式连续观察动物是否发生肿瘤。然后每天口服给予赋形剂 (负对照组) 或癸酸钠及在第 21、28、35 及 42 天在腹膜内注射吉西他滨 (gemcitabine) (50 毫克 / 公斤) 来处理小鼠。在第 36 至 50 天之间牺牲小鼠。以测径器测量二维直径,使用方程式 $0.4(a \times b^2)$ 其中“a”为主要肿瘤直径而“b”为次要垂直直径,而得系列肿瘤体积。一般而言,在植入后 3 至 5 天,即可触摸到肿瘤。所报导的肿瘤生长百分比为在一特定天数的胰脏肿瘤生长相对于在以中等链长脂肪酸或钠盐或三酸甘油酯或赋形剂 (对照组) 治疗第一天所观察到的生长的百分比。T/C 系界定为:治疗后的肿瘤生长 (%) / 对照组肿瘤生长 (%)。

[0059] 图 1 说明口服给予癸酸钠 (100 毫克 / 公斤) 与吉西他滨 (gemcitabine) (静脉内注射,50 毫克 / 公斤) 在胰脏 Panc02 癌中的抗肿瘤功效。自第 27 至 34 天,吉西他滨 (gemcitabine) 引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用,而 T/C 为 55 至 78%。自第 23 至 44 天,癸酸钠引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用,而 T/C 为 26%至 58%。该抑制作用可与给予吉西他滨 (gemcitabine) 所观察到的类比。

[0060] 图 2 显示口服给予癸酸钠 (100、200 及 400 毫克 / 公斤) 及组合给予吉西他滨 (gemcitabine) (静脉内注射) 与癸酸钠 (口服) 在胰脏 Panc02 癌中的抗肿瘤功效。自第 23

至 37 天,吉西他滨 (gemcitabine) 引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用。在第 23、25 及 37 天观察到 $T/C < 40\%$ 。癸酸钠以一剂量依赖方式引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用。自第 23 至 37 天,当以 400 毫克 / 公斤的癸酸钠浓度使用时,在肿瘤生长抑制作用方面观察到相较于对照组的显著的 p 值 ($p < 0.05$)。在第 23 与 25 天观察到 $T/C < 40\%$ 。自第 23 至 37 天,组合疗法 (吉西他滨 (gemcitabine)+400 毫克 / 公斤的癸酸钠) 在肿瘤生长抑制作用方面引发显著的 p 值 ($p < 0.05$) 及 $T/C < 40\%$ 。相较于单独给予吉西他滨 (gemcitabine),组合疗法在第 23、25 天及第 30 至 39 天所引发的肿瘤生长抑制作用是显著的 ($p < 0.05$)。小鼠在第 37 天牺牲。

[0061] 图 2 显示与单独给予吉西他滨 (gemcitabine) 相比,在吉西他滨 (gemcitabine)、标准药物及癸酸钠的组合中观察到显著的抗肿瘤作用。而且,该显著的抗癌作用为吉西他滨 (gemcitabine) 与癸酸钠之间之出乎意料或协同的效应的结果,因为若无协同活性,则无法观察到统计学意义。另外,使用较高浓度的吉西他滨 (gemcitabine) 无法重现该活性,因为观察到致命性。

[0062] 图 3 说明自第 21 至 32 天,与低于治疗剂量的吉西他滨 (gemcitabine) (25 毫克 / 公斤) 组合的癸酸钠在胰脏 Panc02 癌中的抗肿瘤效应。在第 39 天,25 毫克 / 公斤的吉西他滨 (gemcitabine) 引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用,但没有治疗活性 ($T/C > 40$)。自第 25 至 44 天,癸酸钠与 25 毫克 / 公斤的吉西他滨 (gemcitabine) 的组合引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用,且第 25 与 28 天的 $T/C < 40$ 。此外,自第 25 至 32 天,与单独给予吉西他滨 (gemcitabine) 相比,组合疗法 (癸酸钠 +25 毫克 / 公斤的吉西他滨 (gemcitabine)) 所引发的肿瘤生长抑制作用是显著的 ($p < 0.05$)。该数据清楚地显示自第 25 至 32 天的吉西他滨 (gemcitabine) 与癸酸钠之间的协同活性。

[0063] 不同于图 1 和 2 中所述的实施例,单独以 PBI-1402 或吉西他滨 (gemcitabine) 治疗的动物,并未在治疗早期展现抗癌活性。在该实验 (图 3) 中缺乏活性,可能反映在第 36 天之前的肿瘤生长作用较不具侵袭性,接着自第 36 至 45 天呈现指数生长,此时吉西他滨 (gemcitabine) 展现抗癌活性。

[0064] 图 4 说明自第 21 至 36 天,与低于治疗剂量的吉西他滨 (gemcitabine) (10 毫克 / 公斤) 组合的癸酸钠在胰腺 Panc02 癌中的抗肿瘤效应。在第 41 天,10 毫克 / 公斤的吉西他滨 (gemcitabine) 引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用,未观察到 $T/C < 40$ 。在第 25、32 及自第 39 至 44 天,癸酸钠与 10 毫克 / 公斤的吉西他滨 (gemcitabine) 的组合引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用,第 25 天的 $T/C < 40$ 。而且,自第 25 至 36 天,与单独给予吉西他滨 (gemcitabine) 相比,组合疗法 (癸酸钠 +10 毫克 / 公斤的吉西他滨 (gemcitabine)) 所引发的肿瘤生长抑制作用是显著的 ($p < 0.05$)。该数据清楚地显示自第 25 至 36 天之吉西他滨 (gemcitabine) 与癸酸钠之间的协同活性。

[0065] 不同于图 1、2 中所述的实施例,单独以 PBI-1402 或吉西他滨 (gemcitabine) 治疗的动物并未在治疗早期展现抗癌活性。在该实验 (图 4) 中缺乏活性,可能反映在第 36 天之前的肿瘤生长作用较不具侵袭性,接着自第 36 至 45 天呈现指数生长,此时吉西他滨 (gemcitabine) 展现抗癌活性。

[0066] 实施例 3: 在 Panc02 小鼠常位 (orthotopic) 胰腺癌模式中确认与吉西他滨 (gemcitabine) 组合的癸酸钠的抗肿瘤功效

[0067] 在第0天,在6至8周大的C57BL/6小鼠胰脏上,注射50微升的 1×10^6 Panc02活细胞,以产生常位肿瘤。然后每天口服给予赋形剂(负对照组)或癸酸钠及每周一次(第1、8、15天等)在腹膜内注射吉西他滨(gemcitabine)(50毫克/公斤),而处理小鼠。实验终点(死亡)界定为小鼠因腹水肿而腹部膨胀或出现濒死行为的时点,此时将动物安乐死及加以检查。

[0068] 在胰脏上常位注射Panc02细胞之后,所有动物皆长出可触知的肿瘤。小鼠产生腹水肿及腹腔转移作用。转移作用大部分在肝脏、胆管、脾脏、横膈及肠系膜观察到。图5显示在常位胰腺Panc2癌模式中,与单独给予吉西他滨(gemcitabine)相比的与吉西他滨(gemcitabine)(静脉内注射)组合的口服给予的癸酸钠(200毫克/公斤)的抗肿瘤功效。相较于领受赋形剂(对照组)的小鼠,经吉西他滨(gemcitabine)治疗及经吉西他滨(gemcitabine)与癸酸钠的组合物治疗的小鼠显示存活较久。经吉西他滨(gemcitabine)治疗的小鼠的中值存活时间为71天,相较于对照组小鼠的48天。经吉西他滨(gemcitabine)治疗的小鼠若曾接受过癸酸钠,则其中值存活时间为88天。

[0069] 表2说明对照组相对于治疗组的小鼠存活百分比。在第58天,在对照组中并无小鼠存活,而吉西他滨(gemcitabine)治疗组及吉西他滨(gemcitabine)+癸酸钠治疗组的存活率分别为86%与75%。自第72至87天,组合疗法(吉西他滨(gemcitabine)+癸酸钠)的治疗作用所引发的小鼠存活率近乎单独给予吉西他滨(gemcitabine)者的二倍。在第92天,在吉西他滨(gemcitabine)治疗组的所有小鼠皆已死亡,而在吉西他滨(gemcitabine)+癸酸钠治疗组中观察到25%存活率。在组合疗法中所剩下的小鼠,在治疗100天之后仍然存活。

[0070] 表2:与吉西他滨(gemcitabine)组合的口服给药的癸酸钠对于小鼠存活率的影响

[0071]

天数	组别	存活%
58	对照组	0
	吉西他滨(gemcitabine)	86
	吉西他滨(gemcitabine)+癸酸钠	75
72	对照组	0
	吉西他滨(gemcitabine)	42
	吉西他滨(gemcitabine)+癸酸钠	75
83	对照组	0
	吉西他滨(gemcitabine)	28
	吉西他滨(gemcitabine)+癸酸钠	50
87	对照组	0
	吉西他滨(gemcitabine)	14
	吉西他滨(gemcitabine)+癸酸钠	25

92	对照组	0
	吉西他滨 (gemcitabine)	0
	吉西他滨 (gemcitabine)+ 癸酸钠	25

[0072] **实施例 4**:在 Panc02 小鼠胰腺癌模式中确认与吉西他滨 (gemcitabine) 组合的十二烷酸钠的抗肿瘤功效

[0073] 如实施例 2 所述,测定十二烷酸钠与吉西他滨 (gemcitabine) 在胰腺 Panc02 癌中的作用。

[0074] 图 6 说明口服给予十二烷酸钠 (200 毫克 / 公斤) 与吉西他滨 (gemcitabine) (静脉内注射, 50 毫克 / 公斤) 在胰腺 Panc02 癌中的抗肿瘤功效。在第 44 天, 吉西他滨 (gemcitabine) 引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用, 而 T/C 为 64% 至 77%。在第 44 天, 十二烷酸钠引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用, 而 T/C 为 64% 至 74%。自第 16 至 44 天, 组合疗法 (吉西他滨 (gemcitabine)+200 毫克 / 公斤的十二烷酸钠) 引发显著 ($p < 0.05$) 的肿瘤生长抑制作用, 及 T/C $< 40\%$ 。

[0075] 图 6 显示相较于单独给予吉西他滨 (gemcitabine), 在吉西他滨 (gemcitabine)、标准药物及十二烷酸钠的组合观察到显著的抗肿瘤作用。而且, 该显著的抗癌作用为吉西他滨 (gemcitabine) 与十二烷酸钠之间的出乎意料或协同的效应的结果, 因为若无协同的活性, 则无法观察到统计学意义。另外, 使用较高浓度的吉西他滨 (gemcitabine) 无法重现该活性, 因为观察到致命性。

[0076] **实施例 5**:在 Panc02 小鼠常位胰腺癌模式中确认与吉西他滨 (gemcitabine) 组合的三癸精的抗肿瘤功效

[0077] 如实施例 3 所述,测定吉西他滨 (gemcitabine) 及与吉西他滨 (gemcitabine) 组合的三癸精在常位胰脏 Panc02 癌中的作用。

[0078] 图 7 显示在常位胰脏 Panc2 癌模式中, 相较于单独给予吉西他滨 (gemcitabine), 与吉西他滨 (gemcitabine) (静脉内注射, 50 毫克 / 公) 组合口服给予的三癸精 (600 毫克 / 公斤) 的抗肿瘤功效。相较于接受赋形剂 (对照组) 的小鼠, 经吉西他滨 (gemcitabine) 治疗及经吉西他滨 (gemcitabine) 与三癸精的组合治疗的小鼠显示存活较久。经吉西他滨 (gemcitabine) 治疗的小鼠的中值存活时间为 53.5 天, 相较于对照组小鼠的 52 天。经吉西他滨 (gemcitabine) 治疗的小鼠若曾接受三癸精, 则其中值存活时间为 64 天。

[0079] 本文所用的所有技术与科学词汇所具有的含义与所属技术领域的技术人员所普遍了解的含义相同。为方便起见, 提供在此所用的一些词汇的含义。

[0080] 在此并入本案以为参考的公开物、专利及专利申请中的词汇定义若与本说明书所述的词汇定义相抵触, 则以本说明书中的定义为准。在此所用的段落标题仅为了编排之目的, 而不应解释为限制所揭露之标的。

[0081] 应了解单数形式的“一 (a)”、“一 (an)”及“该 (the)”包括复数的涉及对象, 除非内容中清楚地表明其它的方式。因此, 例如, 所提及的一种含有“一化合物”的组合物为包含二或多种化合物的混合物。亦应了解“或”一词的使用一般包括“及 / 或”的含义, 除非内容中清楚地表明其它的方式。

[0082] 所有与本发明的权利要求和它们的法律等同范围里的修饰和替代都应涵盖于本

发明的范围内。使用接续词“包括”或“包含”的权利要求容许将其它组分纳入权利要求的范围；本发明也使用接续词词组“基本上由……组成”（即容许将不实质性影响本发明运作的其它组分纳入本发明的权利要求范围内）及接续词“由…组成”（即仅容许权利要求范围中所列的组份和一般与本发明相关联的杂质或无关紧要的活性）的这类权利要求范围加以说明，而非使用“包括”一词。本发明的权利要求范围可使用三种接续词中的任一者。

[0083] 应了解本说明书中的一个组成部分不应解释为对于本发明要求的权利要求范围的限制，除非其明确地陈述于权利要求范围中。因此，权利要求范围是决定所赋予的法律保护范围的基础，而非被误解为从权利要求中读到的来自说明书的限制。形成对比的是，现有技术被明确地从本发明中排除，其排除程度为本发明会被预期得到或破坏本发明新颖性的特定实施方案。

[0084] 此外，除非明确说明其在权利要求中的关系（如在一产物权利要求中的组份排列或在一方法权利要求中的步骤顺序，除非明确如此限定，所述的排列和顺序并非是该权利要求的限定内容），在一项权利要求的限定之间并无预期存在的特定关系。在此所披露的个别组份的所有可能的组合及重新排列都视为本发明的部份；相同地，对于本发明说明的概念也视为本发明的部份。

[0085] 所属技术领域的技术人员从上述说明应明了，本发明可以其它特定形式实施而不偏离其精神或实质特性。所述实施例应仅视为说明性而非限制性，因为授予本发明的法律保护范围将由所附的权利要求范围所显示而并非由本说明书所限定。

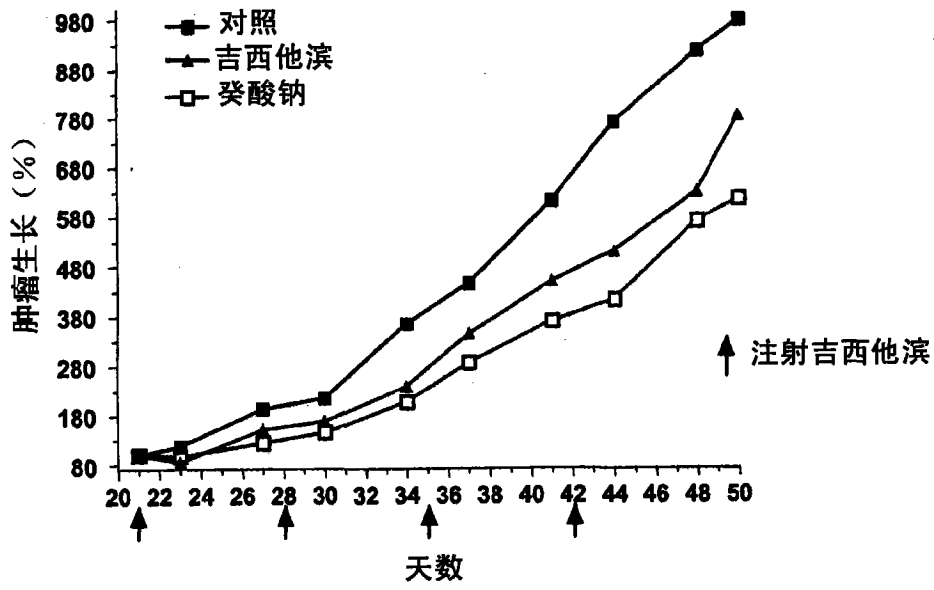


图 1

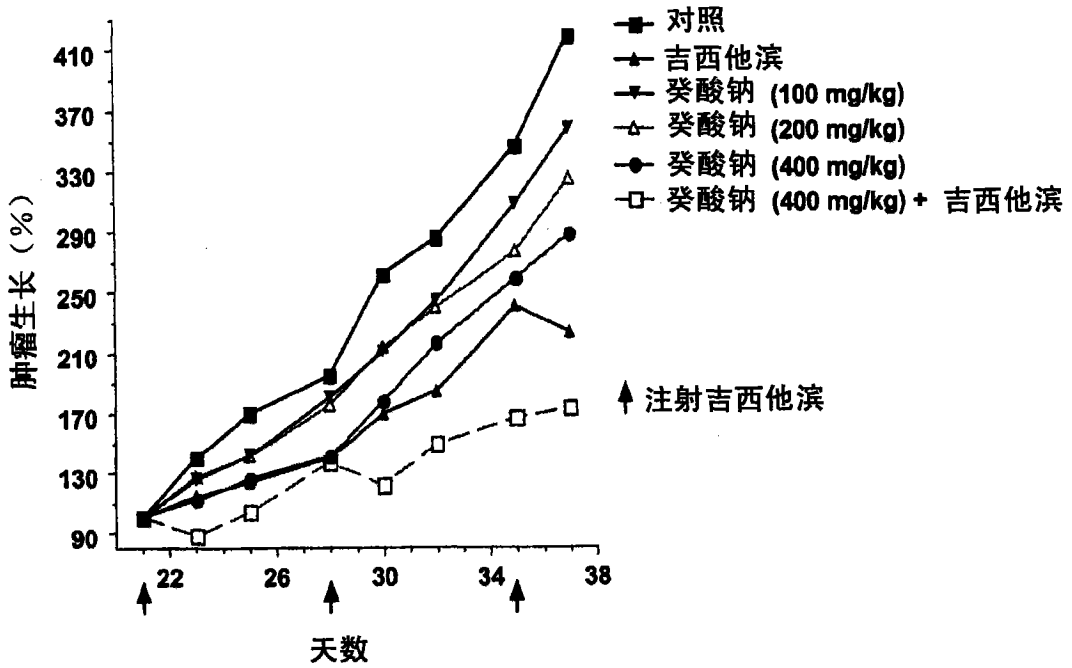


图 2

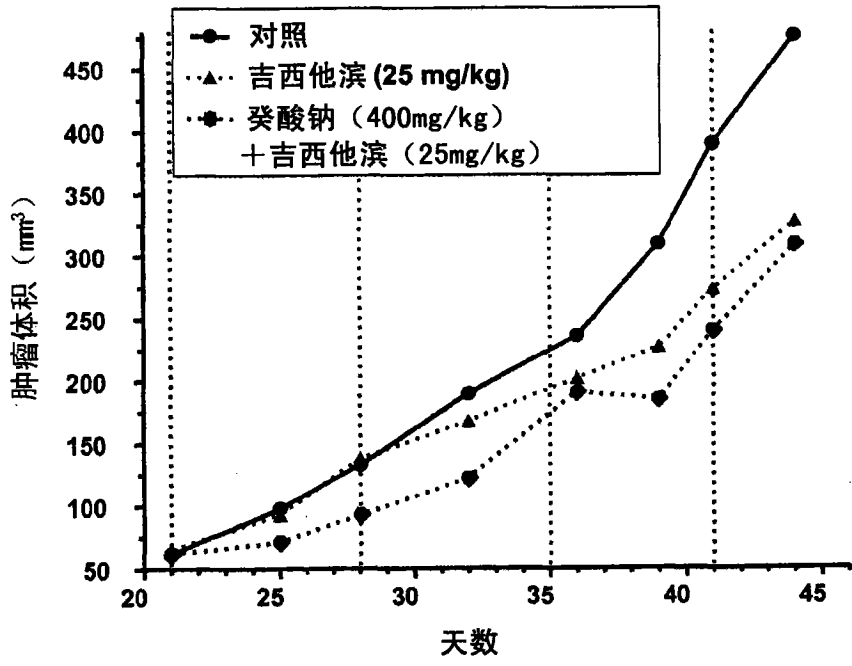


图 3

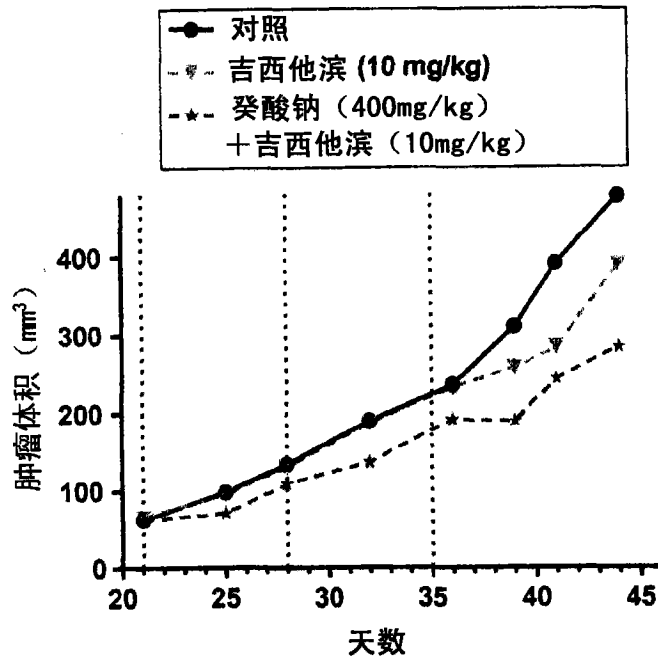


图 4

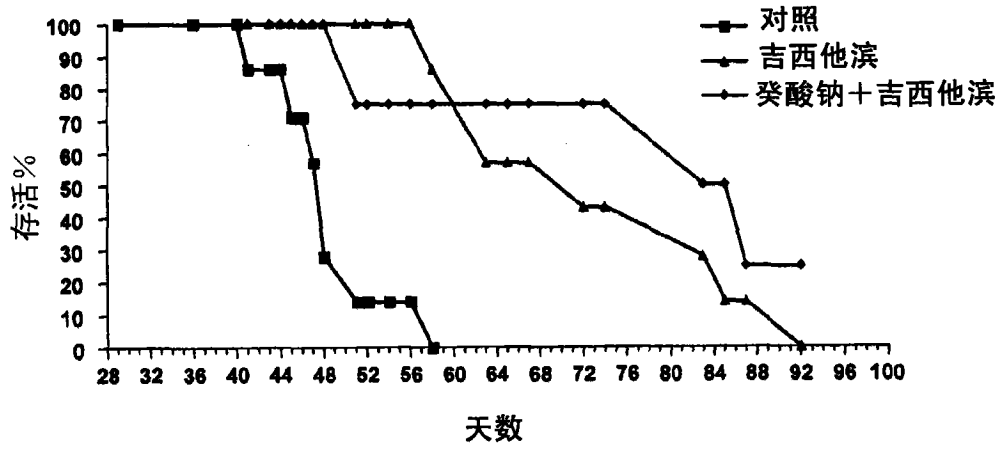


图 5

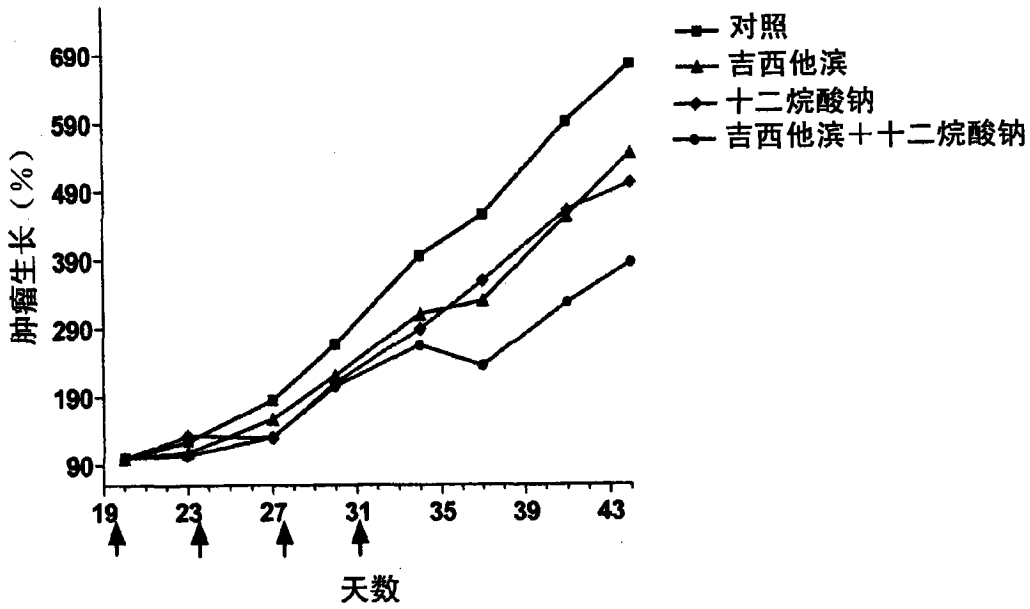


图 6

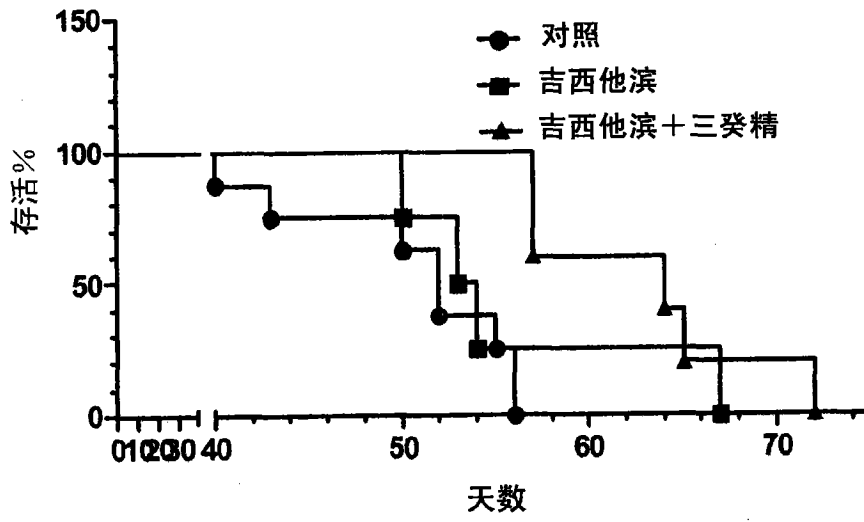


图 7