



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113382717 A

(43) 申请公布日 2021. 09. 10

(21) 申请号 202080012207.4

(22) 申请日 2020.02.11

(30) 优先权数据

62/804,235 2019.02.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/051073 2020.02.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/165755 EN 2020.08.20

(71) 申请人 鲁特里斯制药有限公司

地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 诺阿·舍拉赫

诺阿·洛文顿-施皮尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 张晓影

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

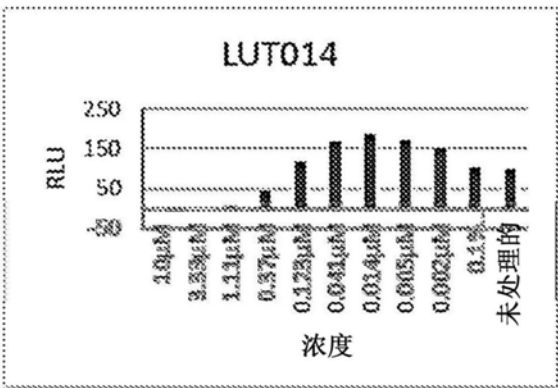
权利要求书3页 说明书12页 附图2页

(54) 发明名称

局部BRAF抑制剂组合物用于治疗放射性皮炎的用途

(57) 摘要

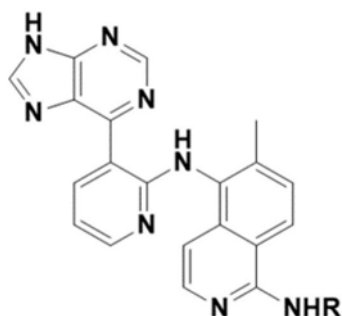
本发明公开了治疗、预防和/或减轻由放射疗法引起的放射性皮炎的方法,通过向需要其的受试者施用包含治疗或预防有效量的至少一种本发明的BRaf抑制剂的局部组合物,因此治疗、预防和/或减轻放射性皮炎的效果。



1. 包含治疗和/或预防有效剂量的至少一种BRaf抑制剂或其组合和药学上可接受的载体或赋形剂的局部组合物用于通过向需要其的受试者局部施用来治疗、预防或减轻放射性皮炎的用途。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物包含治疗和/或预防有效剂量的至少一种BRaf抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂,所述至少一种BRaf抑制剂选自: BAY43-9006 (索拉非尼)、LGX818 (康奈非尼)、PLX4032 (维罗非尼)、GSK2118436 (达拉菲尼)、ARQ736、ARQ680、AZ628、C-1、C-15、C-19、CA、CEP-32496、GDC-0879、NMS-P186、NMS-P349、NMS-P383、NMS-P396、NMS-P730、PLX3603 (R05212054)、PLX4720 (二氟苯基磺胺)、PF-04880594、PLX4734、RAF265、R04987655、SB590885、ZM336372、BMS908662、WYE-130600、TAK632、MLN 2480、XL281,

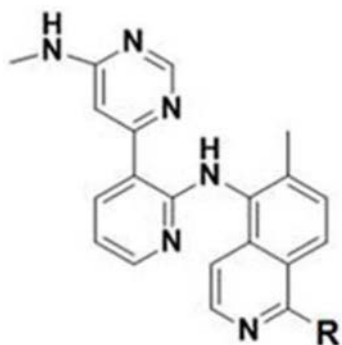
式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



(I),

其中R选自由以下组成的组: 对氯苯基、3-乙炔基苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟-4-碘苯基、4-氯-3-(三氟甲基)苯基、3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,5-二羟基苯基、苯基-3-磺酰胺或3-(三氟甲基)苯基;

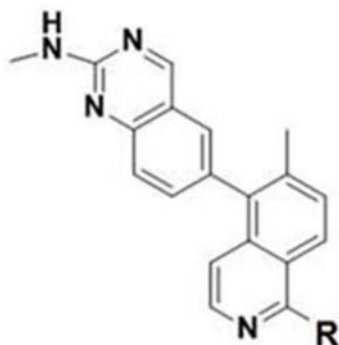
式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



(II),

其中R是NHR1,其中R1是2-氟-4-碘苯基;

式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



(III),

其中R是NHR₁,其中R₁是3-乙炔基苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟-4-碘苯基或4-氯-3-(三氟甲基)苯基;

或其组合。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述BRaf抑制剂是式(I)的化合物并且其中R是3-(三氟甲氧基)苯基。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述BRaf抑制剂抑制BRaf的活性并增加细胞增殖。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物被配制用于局部施用。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述组合物为凝胶、水凝胶、软膏、乳膏、糊剂、泡沫、喷雾剂、洗剂、液体或皮肤贴剂的形式。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的用途,其中所述组合物中的所述BRaf抑制剂以所述组合物总重量的1%w/w至5%w/w的浓度存在。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的用途,其中所述组合物中的所述BRaf抑制剂以所述组合物总重量的0.1%w/w至10%w/w的浓度存在。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述用途降低放射性皮炎的严重程度或预防放射性皮炎升级。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途将皮肤不良反应的严重程度从4级降低至3、2、1或0级,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE) 5.0版或根据放射治疗协作组(RTOG)分级量表定义的。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途将皮肤不良反应的严重程度从3级降低至2、1或0级,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE) 5.0版或相应的RTOG分级定义的。

12. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途将皮肤不良反应的严重程度从2级降低至1或0级,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE) 5.0版或相应的RTOG分级定义的。

13. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途将皮肤不良反应的严重程度从1级降低至0级,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE) 5.0版或相应的RTOG分级定义的。

14. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途预防皮肤不良反应从0级升级到1、2、3或4级,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应的RTOG分级定义的。

15. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途预防皮肤不良反应从1级升级到2、3或4级,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应的RTOG分级定义的。

16. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途预防皮肤不良反应从2级升级到3或4级,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应的RTOG分级定义的。

17. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途预防皮肤不良反应从3级升级到4级,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应的RTOG分级定义的。

局部BRAF抑制剂组合物用于治疗放射性皮炎的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年2月12日提交的美国临时专利申请序列号62/804,235的优先权,其全部内容通过其整体引用结合在此。

技术领域

[0003] 本发明涉及治疗放射性皮炎(radiation dermatitis,辐射性皮炎)的方法,通过向需要其的受试者施用包含治疗和/或预防有效量的至少一种BRaf抑制剂或其组合和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。

背景技术

[0004] 放射疗法(RT)仍然是癌症治疗的重要组成部分,近50%的癌症患者在其生病过程中某个时候接受RT。在接受RT的那些人中,多达95%的人可能会经历某种形式的放射性皮炎或放射诱导的皮肤损伤。放射性皮炎可表现为急性红斑和脱屑(desquamation,脱皮),或表现为慢性效应包括皮肤萎缩、毛细血管扩张和纤维化。这些皮肤变化是RT特征和患者内在危险因素结合的结果。虽然减少放射总剂量和使用先进的放射传输模式可能有助于减轻放射效应对皮肤的严重程度,但放射性皮炎仍然是RT最常见的副作用之一。这种情况可能影响患者在治疗期间和治疗后的生活质量。如果严重,则存在限制放射剂量或中断治疗计划的风险,这可能会对治疗效果产生不利影响。因此,在治疗期间和治疗后管理放射诱导的皮肤损伤是癌症护理的重要方面。尽管放射传输取得了技术进步,并且人们对皮肤反应的管理越来越感兴趣,但在放射性皮炎的管理方面并没有黄金标准(gold standard)。

[0005] 对于某些良性病症,放射性皮炎可能是放射疗法的副作用。

[0006] 本领域还需要开发新的预防和治疗方法,以帮助减轻在治疗过程中和放射结束后由放射引起的放射性皮炎。

[0007] BRaf是一种蛋白激酶,参与调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导通路和细胞增殖。BRaf中的突变可以诱导组成型信号传导通过MAPK通路,这可能导致不受控制的细胞增殖和恶性肿瘤。

[0008] 已证明使用BRaf抑制剂与抑制MAPK信号传导有关,如可以通过抑制或降低磷酸化ERK的水平确定的,ERK是BRaf的下游效应器。然而,已经进一步观察到,矛盾的是,BRaf抑制剂可以在BRAF野生型细胞中诱导激活MAPK信号传导的相反效果并诱导细胞增殖(N.Shelach,美国专利申请号20180369247)。

发明内容

[0009] 本公开提供了通过向需要其的受试者施用包含局部预防和/或治疗有效量的至少一种如本文定义的第A-D组的BRaf抑制剂的组合物来治疗放射性皮炎的方法。本公开还提供了包含第A-D组的BRaf抑制剂的组合物和使用本公开的局部BRaf抑制剂和组合物治疗由放射疗法诱导的皮肤不良反应的方法。

附图说明

- [0010] 图1-描绘了化合物C-1对MIA PaCa细胞增殖的影响。
- [0011] 图2-描绘了化合物维罗非尼对MIA PaCa细胞增殖的影响。
- [0012] 图3-描绘了化合物LUT-012对MIA PaCa细胞增殖的影响。
- [0013] 图4-描绘了化合物LUT-013对MIA PaCa细胞增殖的影响。
- [0014] 图5-描绘了化合物LUT-014对MIA PaCa细胞增殖的影响。
- [0015] 图6-描绘了化合物LUT-015对MIA PaCa细胞增殖的影响。

具体实施方式

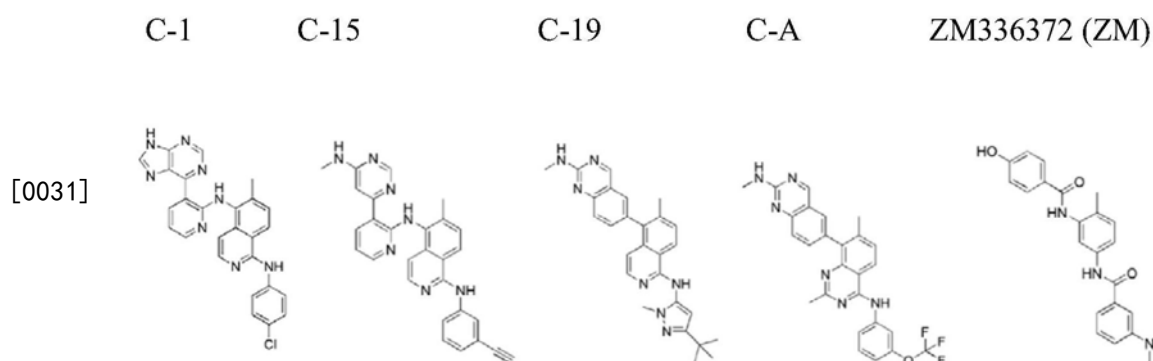
- [0016] 本文提供了使用本公开的局部BRaf抑制剂和组合物治疗放射性皮炎的方法。
- [0017] 放射性皮炎又称辐射性皮炎、X射线皮炎、放射性皮肤损伤或放射性烧伤,是大多数用于癌症治疗的放射疗法的副作用。其症状包括发红、发痒、剥落、脱皮、酸痛、起泡、纤维化、结疤和皮肤溃疡。这些都是严重的症状,其可能会对患者继续治疗的意愿和他/她的生活质量产生不利影响。
- [0018] 放射性皮炎会在放射疗法过程结束后持续,因此之后需要继续治疗。
- [0019] 有几种已知的治疗放射性皮炎的方法:皮肤润肤剂、皮质类固醇、水基敷料(water-based dressing)、可注射氨磷汀和银基敷料/软膏以及用于继发性皮肤感染的抗生素。在上述已知的治疗方法中,氨磷汀可能是最有效的,但可注射的施用方式是缺点。
- [0020] 基于众所周知的矛盾效应的机制论点,发明人想到局部BRaf抑制剂可用于治疗放射性皮炎。
- [0021] N.Shelach在标题为“Use of BRaf Inhibitors for Treating Cutaneous Reactions”的共同未决专利申请PCT/IL2017/050301中表明,这种MAPK的反常激活可用于治疗由EGFR或PI3K抑制剂治疗诱导的皮肤不良反应。
- [0022] 不希望受理论束缚,本发明人推测相同机制的不同方面可用于利用局部BRaf抑制剂治疗放射性皮炎。这可能是由于BRaf抑制剂对细胞增殖的积极影响(参见实施例1)。
- [0023] 已证明在BRaf突变细胞中使用BRaf抑制剂与抑制细胞增殖有关,细胞增殖是BRaf和MAPK的下游效应器。
- [0024] 然而,已经观察到,BRaf抑制剂可以反常地诱导激活MAPK信号传导和诱导BRaf野生型细胞的细胞增殖的相反效果。反常的MAPK激活的潜在机制归因于野生型BRaf和c-Raf的二聚化以及未抑制的Raf蛋白的反式激活,这导致随后的MAPK通路激活和细胞增殖。
- [0025] Carnahan J.et al. (Mol.Cancer Ther.9 (8) August 2010) 证明选择性的且有效的Raf抑制剂可以反常地刺激正常细胞增殖。Smith A.L.等人, J.Med.Chem.2009, 52, 6189-6192公开的一系列口服生物可利用激酶抑制剂显示出有效的生化活性。例如,系列(C-1)的化合物1显示出显著的效力(^{WT} B-Raf K_i = 1nmol/L, V600EB-Raf K_i = 1nmol/L, 和C-Raf K_i = 0.3nmol/L)。
- [0026] Carnahan等人发现,在具有野生型B-Raf和突变K-ras的细胞中,暴露于Raf抑制剂导致丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导的剂量依赖性和持续反常激活。BRaf抑制导致进入细胞周期和增强的增殖。
- [0027] 在一些实施方案中,提供了一种治疗、预防或减轻放射性皮炎的方法,通过向需要

其的受试者施用包含治疗和/或预防有效量的至少一种BRaf抑制剂或其组合和药学上可接受的载体或赋形剂的局部组合物。

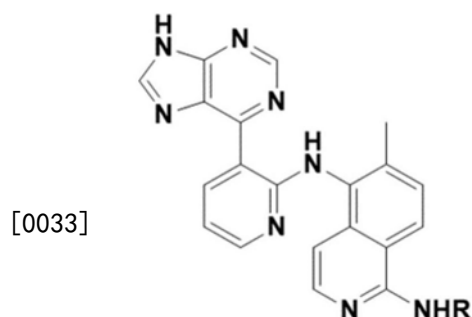
[0028] 本发明组合物中使用的至少一种BRaf抑制剂属于若干结构和官能组A-D。

[0029] A. 可商购的BRaf抑制剂, 选自BAY43-9006 (索拉非尼)、LGX818 (康奈非尼)、PLX4032 (维罗非尼)、GSK2118436 (达拉菲尼)、ARQ736、ARQ680、AZ628、C-1、C-15、C-19、C-A、CEP-32496、GDC-0879、NMS-P186、NMS-P349、NMS-P383、NMS-P396、NMS-P730、PLX3603 (R05212054)、PLX4720 (二氟苯基磺胺)、PF-04880594、PLX4734、RAF265、R04987655、SB590885、ZM336372、BMS908662、WYE-130600、TAK632、MLN 2480、XL281。

[0030] 例如, 在Carnahan等人 (Mol. Cancer Ther. 2010 Aug; 9 (8) : 2399-410) 和Smith et. al. (J. Med. Chem., 2009, 52 (20), pp 6189-619) 中公开了C-1、C-15、C-19、C-A、C-A和ZM336372, 并且包含以下分子结构:



[0032] B. 式 (I) 的BRaf抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

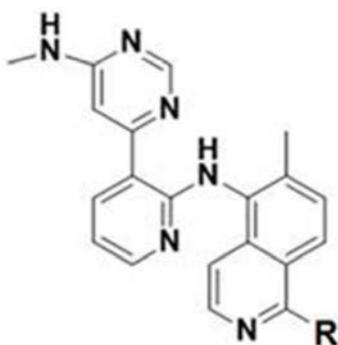


(I) ,

[0034] 其中R选自由以下组成的组: 对氯苯基、3-乙炔基苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟-4-碘苯基、4-氯-3-(三氟甲基)苯基、3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,5-二羟基苯基、苯基-3-磺酰胺或3-(三氟甲基)苯基;

[0035] C. 式 (II) 的BRaf抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0036]

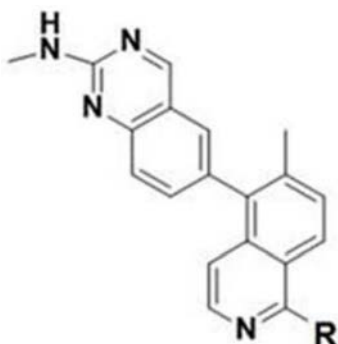


(II),

[0037] 其中R是NHRI,其中R1是2-氟-4-碘苯基;

[0038] D. 式 (III) 的BRAF抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0039]



(III)

[0040] 其中R是NHR1,其中R1是3-乙炔基苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟-4-碘苯基或4-氯-3-(三氟甲基)苯基;

[0041] 或其组合;和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0042] 出色的BRAF抑制剂是式 (I) 的化合物,其中R是3-(三氟甲氧基)苯基。

[0043] 式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物公开于国际公开号W02019/026065,Shelach N中。

[0044] 在一些实施方案中,本公开的化合物增加细胞增殖。

[0045] 组合物

[0046] 在一些实施方案中,本文提供了包含上述第A-D组的至少一种BRAF抑制剂的药物组合物。

[0047] 在一些其他实施方案中,基于组合物的总重量,上述药物组合物可包含约0.1%w/w至约1%w/w的第A-D组的至少一种BRAF抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其组合。例如,基于组合物的总重量,药物组合物可包含约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%或1%w/w、包括其间的值 and 范围的本文公开的第A-D组的至少一种BRAF抑制剂。

[0048] 在一些实施方案中,基于组合物的总重量,药物组合物可包含约0.1%至约0.2%、约0.1%至约0.3%、约0.1%至约0.4%、约0.1%至约0.5%、约0.1%至约0.6%、约0.1%至

约0.7%、约0.1%至约0.8%、约0.2%至约0.9%、约0.2%至约1%、约0.25%至约0.5%、约0.25%至约0.7%、约0.25%至约0.8%、约0.5%至约0.75%或约0.5%至约1%w/w、包括其间的值和范围的本文公开的任何BRaf抑制剂。

[0049] 在一些其他实施方案中,基于组合物的总重量,上述药物组合物可包含约1%w/w至约5%w/w的第A-D组的至少一种BRaf抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其组合。例如,药物组合物可包含约1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%或5%w/w、包括其间的值和范围的本文公开的第A-D组的任何BRaf抑制剂。

[0050] 在一些实施方案中,基于组合物总重量,药物组合物可包含约1%至约3%、约1%至约4%、约1.5%至约5%、约1.5%至约4.5%、约1.5%至约3.5%、约1.5%至约3%、约2%至约5%、约2%至约4.5%、约2%至约4%、约2.5%至约5%、约2.5%至约4.5%、约2.5%至约4%、约3%至约5%或约3.5%至约5%w/w,包括其间的值和范围的本文公开的任何BRaf抑制剂。

[0051] 在一些其他实施方案中,基于组合物的总重量,药物组合物可包含约5%w/w至约10%w/w的第A-D组的BRaf抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其组合。例如,药物组合物可包含约5%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%、6%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%、6.9%、7%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%、7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、9%、9.1%、9.2%、9.3%、9.4%、9.5%、9.6%、9.7%、9.8%、9.9%或10%w/w、包括其间的值和范围的本文公开的第A-D组的任何BRaf抑制剂。

[0052] 在一些其他实施方案中,基于组合物的总重量,药物组合物可包含约5%至约9%、约5%至约8.5%、约5%至约8%、约5%至约7.5%、约5%至约7%、约6%至约10%、约6%至约9%、约6%至约8.5%、约6%至约8%、约7%至约10%、约7%至约9.5%、约7%至约8.5%、约7.5%至约10%、约8%至约10%w/w、包括其间的值和范围的本文公开的任何BRaf抑制剂。

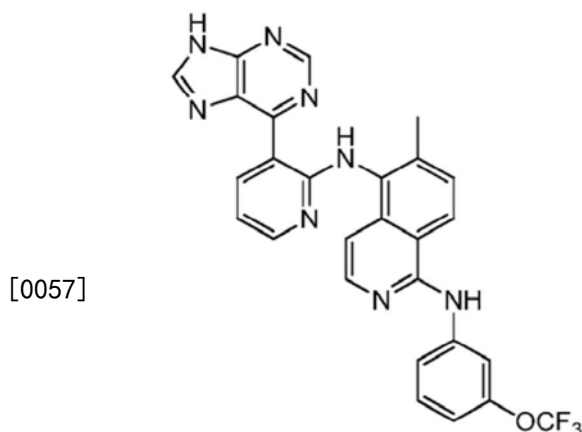
[0053] 在一些其他实施方案中,基于组合物的总重量,药物组合物可包含约1%至约10%、约1%至约8%、约1%至约7%、约2%至约8%、约2%至约7%、约2%至约6%、约2.5%至约7.5%、约2.5%至约5.5%、约3%至约8%、约3%至约7%、约4%至约8%、约4%至约7%、约4.5%至约7.5%、约4.5%至约7%或约4.5%至约6.5%w/w,包括其间的值和范围的本文公开的任何BRaf抑制剂。

[0054] 在一些实施方案中,包含本文公开的任何一种化合物的药物组合物被配制用于局部施用。局部施用包括将组合物局部应用于受放射性皮炎影响或将通过放射疗法治疗的受试者的皮肤区域。

[0055] 在一些实施方案中,本文提供的是局部药物组合物,其包含第A-D组的至少一种BRaf抑制剂或其药学上可接受的盐或其溶剂化物,或其组合,以及药学上可接受的载体或赋形剂。用于局部施用的组合物(局部组合物)可以是凝胶、水凝胶、软膏、乳膏、糊剂、泡沫、喷雾剂、洗剂、液体或皮肤贴剂的形式,并且可以本文描述的任何量包含任何公开的化合

物。

[0056] 在一些实施方案中,局部药物组合物以本文公开的任何量包含下式的BRAF抑制剂(代号LUT014)和药学上可接受的载体或赋形剂:



LUT014。

[0058] 在一些实施方案中,本文提供了一种局部药物组合物,其包含本文公开的任何w/w%量的LUT014和药学上可接受的载体或赋形剂。包含LUT014的局部组合物可以配制为选自软膏、乳膏、糊剂、凝胶、水凝胶、泡沫、喷雾剂、洗剂、液体和皮肤贴剂的剂型。

[0059] 另一种局部剂型是糊剂。糊剂是坚硬的半固体局部剂型,含有高比例的细粉状固体,如淀粉、氧化锌、碳酸钙和滑石。糊剂的另一种组分是基质,其可以是烃、吸收成分、水可混溶的成分或水溶性成分。糊剂比软膏更不油腻。

[0060] 可用于本公开的局部组合物可配制成溶液。此类组合物可包含润肤剂,优选含有约1%至约50%的润肤剂。如本文所用,术语“润肤剂”是指用于预防或缓解干燥以及用于保护皮肤的材料。许多合适的润肤剂是已知的并且可以用于本公开。例如,Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol.1, pp.32-43 (1972) 和 International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 编辑Wenninger和McEwen, 第1656-61、1626和1654-55页 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 7th Edition, 1997) (以下称为“ICI手册”) 包含许多合适材料的实例。

[0061] 可以由这种溶液制备洗剂。洗剂通常包含约1%至约20% (例如,约5%至约10%) 的润肤剂和约50%至约90% (例如,约60%至约80%) 的水。

[0062] 可由溶液配制的另一种类型的产品是乳膏(cream)。乳膏通常包含约5%至约50% (例如,约10%至约20%) 的润肤剂和约45%至约85% (例如,约50%至约75%) 的水。

[0063] 可以由溶液配制的另一种类型的产品是软膏(ointment)。软膏可以包含动物油或植物油或半固体烃的简单基质。软膏可包含约2%至约10%的润肤剂加上约0.1%至约2%的增稠剂。可在Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol.1, pp.72-73 (1972) 和ICI Handbook, pp.1693-1697中找到本文有用的增稠剂或增粘剂的更完整公开。

[0064] 可用于本公开的局部组合物可配制成乳液。如果用于局部组合物的载体是乳液,则约1%至约10% (例如,约2%至约5%) 的载体包含乳化剂。乳化剂可以是非离子的、阴离

子的或阳离子的。合适的乳化剂公开于例如McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pp.317-324 (1986) 和ICI Handbook, pp.1673-1686。

[0065] 洗剂和乳膏可以配制成乳液。这类洗剂和乳膏可包含0.5%至约5%的乳化剂。乳膏可包含约1%至约20% (例如, 约5%至约10%) 的润肤剂; 约20%至约80% (例如, 30%至约70%) 的水; 和约1%至约10% (例如, 约2%至约5%) 的乳化剂。

[0066] 本公开的局部组合物还可以配制成凝胶 (例如, 使用合适的胶凝剂的水性、醇、醇/水或油凝胶)。用于水性凝胶的合适胶凝剂包括但不限于天然树胶、丙烯酸和丙烯酸酯聚合物和共聚物以及纤维素衍生物 (例如, 羟甲基纤维素和羟丙基纤维素)。用于油的合适胶凝剂包括但不限于氢化丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物和氢化乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物。凝胶组合物可包含约0.1重量%至5重量%的此类胶凝剂。

[0067] 除上述载体和赋形剂外, 可以将其他润肤剂和表面活性剂掺入局部组合物中, 包括三油酸甘油酯、乙酰化蔗糖二硬脂酸酯、三油酸脱水山梨糖醇酯、单硬脂酸聚氧乙烯 (1) 酯、单油酸甘油酯、二硬脂酸蔗糖酯、单硬脂酸聚乙二醇 (50) 酯、辛基苯氧基聚 (乙烯氧基) 乙醇、五异硬脂酸十甘油酯、倍半油酸脱水山梨糖醇酯、羟基化羊毛脂、羊毛脂、二异硬脂酸三甘油酯、聚氧乙烯 (2) 油基醚、硬脂酰-2-乳酸钙、倍半硬脂酸甲基葡萄糖苷酯、单棕榈酸脱水山梨糖醇酯、甲氧基聚乙二醇-22/十二烷基甘醇共聚物 (Elfacos E200)、聚乙二醇-45/十二烷基甘醇共聚物 (Elfacos St9)、聚乙二醇400二硬脂酸酯和羊毛脂衍生的甾醇提取物、硬脂酸乙二醇酯和硬脂酸甘油酯; 醇类, 例如鲸蜡醇和羊毛脂醇; 肉豆蔻酸酯, 例如肉豆蔻酸异丙酯; 棕榈酸鲸蜡醇酯; 胆固醇; 硬脂酸; 丙二醇; 甘油、山梨糖醇等。

[0068] 方法

[0069] 本文提供了治疗、预防和/或改善称为放射性皮炎的放射疗法的副作用的方法。

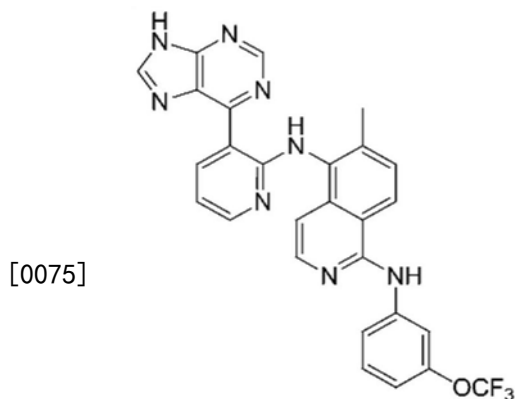
[0070] 在一些实施方案中, 放射性皮炎是由放射疗法引起的皮肤病或皮肤不良反应。

[0071] 在一些实施方案中, 本文提供了一种在需要其的受试者中用于治疗、改善和/或预防由放射疗法引起的放射性皮炎的方法, 包括施用治疗和/或预防有效量的包含第A-D组的至少一种BRaf抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。

[0072] 在一些实施方案中, 本文提供了在需要其的受试者中用于治疗、改善和/或预防由放射疗法引起的放射性皮炎的方法, 包括施用治疗和/或预防有效量的包含第A组的至少一种BRaf抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。

[0073] 在一些实施方案中, 本文提供了在需要其的受试者中用于治疗、改善和/或预防由放射疗法引起的放射性皮炎的方法, 包括施用治疗和/或预防有效量的包含第B组的至少一种BRaf抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。

[0074] 在一些实施方案中, 本文提供了在需要其的受试者中用于治疗、改善和/或预防由放射疗法引起的放射性皮炎的方法, 包括施用治疗和/或预防有效量的组合物, 该组合物包含本文公开的任何w/w%量的第B组 (式 (I)), 其中R是3- (三氟甲氧基) 苯基, 代号LUT014) 的至少一种BRaf抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂。



LUT014

[0076] 在一些实施方案中,本文提供了在需要其的受试者中用于治疗、改善和/或预防由放射疗法引起的放射性皮炎的方法,包括施用治疗和/或预防有效量的包含第C组的至少一种BRaf抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。

[0077] 在一些实施方案中,本文提供了在需要其的受试者中用于治疗、改善和/或预防由放射疗法引起的放射性皮炎的方法,包括施用治疗和/或预防有效量的包含第D组的至少一种BRaf抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。

[0078] 在一些实施方案中,受试者是哺乳动物,例如人、狗和/或猫。

[0079] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用治疗和/或预防有效量的本公开的化合物/组合物。

[0080] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用约0.1mg/天至约1mg/天的一种或多种本公开的化合物。在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用约0.1mg/天、约0.2mg/天、约0.3mg/天、约0.4mg/天、约0.5mg/天、约0.6mg/天、约0.7mg/天、约0.8mg/天、约0.9mg/天或约1mg/天,包括其间的值和范围的本公开的一种或多种化合物。在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用约0.1mg/天至约0.5mg/天、约0.2mg/天至约0.8mg/天、约0.2mg/天至约0.5mg/天、或约0.5mg/天至约1mg/天,包括其间的值和范围的本公开的一种或多种化合物。

[0081] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用约1mg/天至约5mg/天的一种或多种本公开的化合物。在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用约1mg/天、1.5mg/天、2mg/天、2.5mg/天、3mg/天、3.5mg/天、4mg/天、4.5mg/天或5mg/天,包括其间的值和范围的本公开的一种或多种化合物。

[0082] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用约5mg/天至约10mg/天的一种或多种本公开的化合物。在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用约5mg/天、约5.5mg/天、约6mg/天、约6.5mg/天、约7mg/天、约7.5mg/天、约8mg/天、约8.5mg/天、约9mg/天、约9.5mg/天或约10mg/天,包括其间的值和范围的本公开的一种或多种化合物。

[0083] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括局部施用约1mg/天至约10mg/天、约1mg/天至约8mg/天、约2mg/天至约8mg/天、约2.5mg/天至约7.5mg/天、约3mg/天至约8mg/天、约3mg/天至约6mg/天或约4mg/天至约8mg/天、包括其间的值和范围的本公开的一种或多种化

合物。

[0084] 在一些实施方案中,施用的化合物的量取决于化合物的性质、施用方式和/或皮肤反应的严重程度。需要施用给患者的预防和/或治疗有效量可以通过本领域已知的剂量范围临床研究来确定。

[0085] 在一些实施方案中,本文公开的方法降低放射性皮炎反应的严重性。

[0086] 最常用的皮肤不良反应严重程度分级系统是放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表和美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准 (CTCAE) 5.0版,该标准识别以下所示6个等级。

[0087] 放射性皮炎 (Dermatitis radiation, 皮炎放射): (转载自CTCEA第5版第72页)

[0088] 0级-无变化

[0089] 1级-微弱的红斑或干性脱屑

[0090] 2级-中度至重度红斑;斑片状湿性脱屑;主要局限于皮肤皱褶和折痕;中度水肿。

[0091] 3级-除皮肤皱褶和折痕外区域出现湿性脱屑;轻微外伤或擦伤诱导的出血。

[0092] 4级-危及生命的后果;全层真皮的皮肤坏死或溃疡;涉及部位自发性出血;指明的皮肤移植。

[0093] 5级-死亡

[0094] 放射性皮炎的RTOG分级量表:

[0095] 0级-无变化

[0096] 1级-微弱的红斑;干性脱皮;脱毛;出汗减少

[0097] 2级-脆弱 (tender) 或明亮的红斑;中度水肿;斑片状湿性脱屑

[0098] 3级-除皮肤皱褶外区域的湿性脱屑;凹陷性水肿

[0099] 4级-溃疡;出血;坏死

[0100] 5级-死亡

[0101] 在一些实施方案中,本文公开的方法将皮肤不良反应的严重程度从4级降低至3、2、1或0级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表定义的。

[0102] 在一些实施方案中,本文公开的方法将皮肤不良反应的严重程度从3级降低至2、1或0级,如由NCI-CTCAE 5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表定义的。

[0103] 在一些实施方案中,本文公开的方法将皮肤不良反应的严重程度从2级降低至1级或0级,如由NCI-CTCAE 5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表定义的。

[0104] 在一些实施方案中,本文公开的方法将皮肤不良反应的严重程度从1级降低至0级,如由NCI-CTCAE 5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表定义的。

[0105] 在一些实施方案中,本文公开的方法部分或完全防止皮肤不良反应的发展。

[0106] 在一些实施方案中,本文公开的方法部分或完全防止如NCI-CTCAE5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表所定义的4级、3级、2级或1级皮肤不良反应的发展。

[0107] 在一些实施方案中,本文公开的方法防止皮肤不良反应的升级。例如,在一些实施方案中,本文公开的方法预防皮肤不良反应从0级升级到1、2、3或4级,如由NCI-CTCAE 5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表定义的。

[0108] 在另一个实施方案中,本文公开的方法预防皮肤不良反应从1级升级到2、3或4级,

如由NCI-CTCAE 5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表定义的。

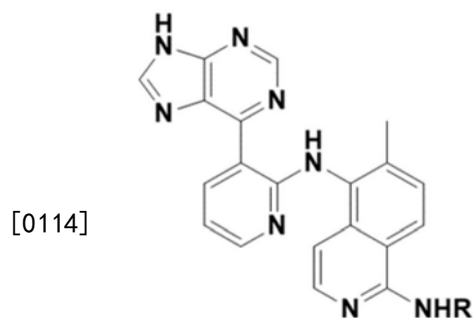
[0109] 在另一个实施方案中,本文公开的方法预防皮肤不良反应从2级升级到3或4级,如由NCI-CTCAE 5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表定义的。

[0110] 在另一个实施方案中,本文公开的方法预防皮肤不良反应从3级升级到4级,如由NCI-CTCAE 5.0版或根据放射治疗协作组 (RTOG) 分级量表定义的。

[0111] 在一些实施方案中,提供了包含治疗和/或预防有效剂量的至少一种BRaf抑制剂或其组合和药学上可接受的载体或赋形剂的局部组合物用于通过向需要其的受试者局部施用来治疗、预防或减轻放射性皮炎的用途。

[0112] 在一些实施方案中,提供了上述用途,其中所述组合物包含治疗和/或预防有效剂量的至少一种BRaf抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂,至少一种BRaf抑制剂选自: BAY43-9006 (索拉非尼)、LGX818 (康奈非尼)、PLX4032 (维罗非尼)、GSK2118436 (达拉菲尼)、ARQ736、ARQ680、AZ628、C-1、C-15、C-19、C-A、CEP-32496、GDC-0879、NMS-P186、NMS-P349、NMS-P383、NMS-P396、NMS-P730、PLX3603 (R05212054)、PLX4720 (二氟苯基磺胺)、PF-04880594、PLX4734、RAF265、R04987655、SB590885、ZM336372、BMS908662、WYE-130600、TAK632、MLN 2480、XL281、

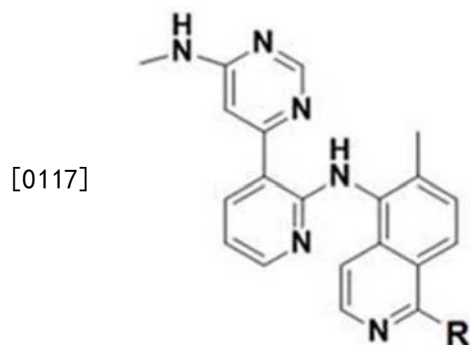
[0113] 式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



(I),

[0115] 其中R选自由以下组成的组:对氯苯基、3-乙炔基苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟-4-碘苯基、4-氯-3-(三氟甲基)苯基、3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,5-二羟基苯基、苯基3-磺酰胺或3-(三氟甲基)苯基;

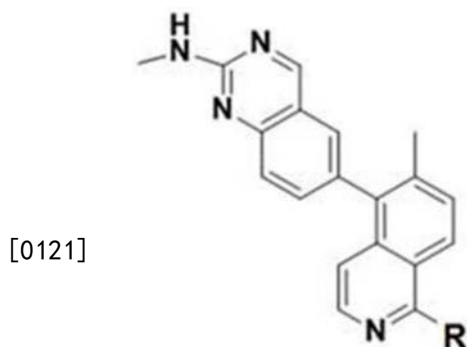
[0116] 式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0118] (II),

[0119] 其中R是NHR1,其中R1是2-氟-4-碘苯基;

[0120] 式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



(III),

[0122] 其中R是NHR₁,其中R₁是3-乙炔基苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟-4-碘苯基或4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基;

[0123] 或其组合。

[0124] 在一些实施方案中,提供了上述用途,其中BRaf抑制剂是式(I)的化合物并且其中R是3-(三氟甲氧基)苯基。在一些实施方案中,提供了上述实施方案中任一项的用途,其中BRaf抑制剂抑制BRaf的活性并增加细胞增殖。

[0125] 在一些实施方案中,提供了包含治疗和/或预防有效剂量的至少一种BRaf抑制剂或其组合和药学上可接受的载体或赋形剂的本公开的局部组合物用于通过向需要其的受试者局部施用来治疗、预防或减轻放射性皮炎的用途,其中所组合物被配制用于局部施用。

[0126] 在一些实施方案中,提供了上述用途,其中局部组合物为凝胶、水凝胶、软膏、乳膏、糊剂、泡沫、喷雾剂、洗剂、液体或皮肤贴剂的形式。

[0127] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中组合物中的BRaf抑制剂以组合物总重量的1%w/w至5%w/w的浓度存在。

[0128] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中组合物中的BRaf抑制剂以组合物总重量的0.1%w/w至10%w/w的浓度存在。

[0129] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途降低放射性皮炎的严重性或预防其升级。

[0130] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途将皮肤不良反应的严重程度从4级降低至3、2、1或0级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE) 5.0版或根据放射治疗协作组(RTOG)分级量表定义的。

[0131] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途将皮肤不良反应的严重程度从3级降低至2、1或0级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE) 5.0版或相应RTOG分级定义的。

[0132] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途将皮肤不良反应的严重程度从2级降低至1或0级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE) 5.0版或相应RTOG分级定义的。

[0133] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途将皮肤不

不良反应的严重程度从1级降低至0级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应RTOG分级定义的。

[0134] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途预防皮肤不良反应从0级升级到1、2、3或4级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应RTOG分级定义的。

[0135] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途预防皮肤不良反应从1级升级到2、3或4级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应RTOG分级定义的。

[0136] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途预防皮肤不良反应从2级升级到3或4级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应RTOG分级定义的。

[0137] 在一些实施方案中,提供了本公开的任一种组合物的用途,其中该用途预防皮肤不良反应从3级升级到4级,如美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0版或相应RTOG分级定义的。

[0138] 实施例

[0139] 实施例1

[0140] 化合物-LUT012、LUT013、LUT014、LUT015、LUT016、LUT017、LUT-019、LUT020、C-1和维罗非尼对MIA PaCa细胞增殖的影响

[0141] 在本实施例中,研究了化合物对MIA PaCa2 K-ras细胞增殖的影响。预期诱导ERK磷酸化的化合物还会诱导Mia PaCa细胞的增殖。

[0142] 在37℃、5%CO₂下将细胞在96孔板中以5000个细胞/孔接种在饥饿培养基中持续24小时。以0.002μM至10μM范围的不同浓度添加测试化合物。对照是未经处理的细胞和0.1%DMSO的溶媒(vehicle,载体)。将细胞在37℃、5%CO₂下温育72小时,然后使用ATPlite增殖试剂盒(Perkin-Elmer)测试增殖。每个结果代表6个孔的平均值。结果表示为与DMSO对照相比过度增殖的百分比。

[0143] 将提供最高增殖的化合物的浓度与DMSO比较。DMSO计算为100%。在72小时后,与DMSO对照相比,由C-1诱导的增殖%为30%,LUT013为173%,LUT014为116%,LUT015为29%,LUT016为110%,LUT017为174%,LUT012为20%,LUT019为7%,且LUT020为12%。与DMSO相比,维罗非尼显示出12%的增殖(参见图1-6)。

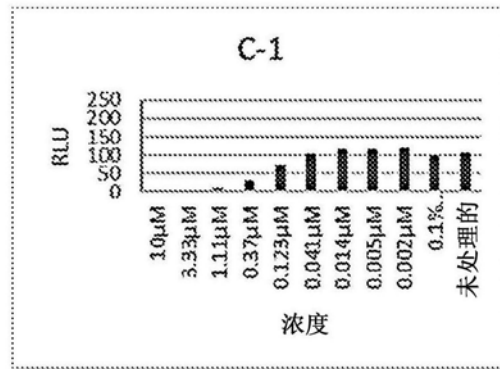


图1

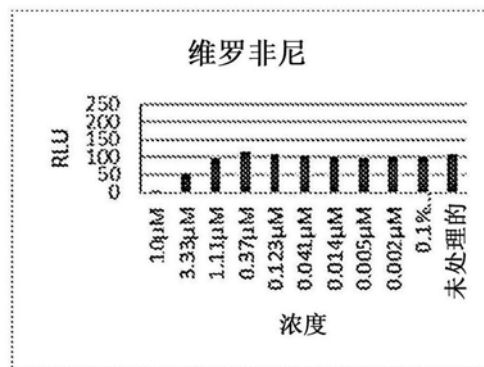


图2

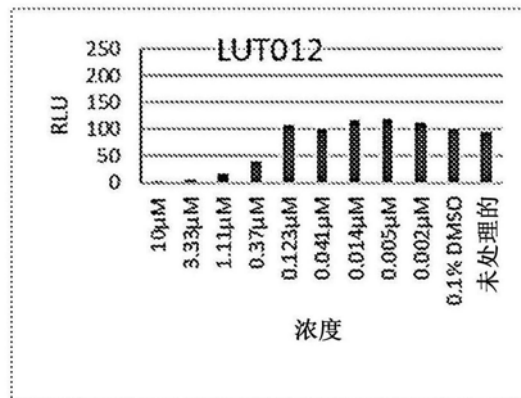


图3

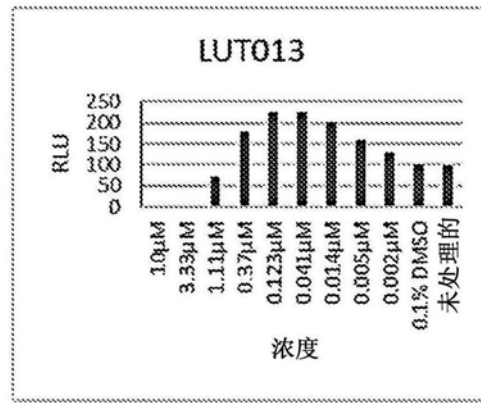


图4

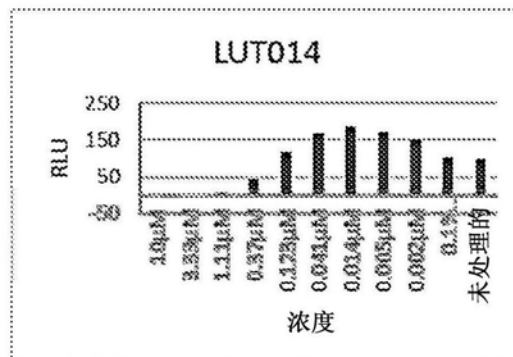


图5

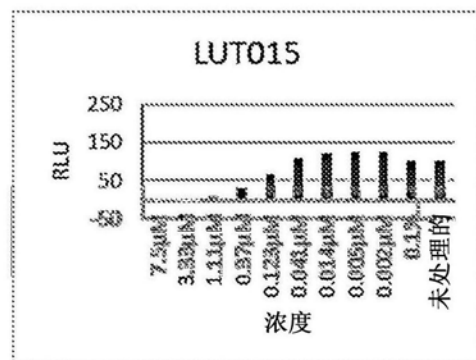


图6