



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102648279 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201080057133. 2

(22) 申请日 2010. 10. 15

(30) 优先权数据

61/279091 2009. 10. 16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/052836 2010. 10. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/047256 EN 2011. 04. 21

(73) 专利权人 杜克大学

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 H. 赫维茨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 徐晶 杨思捷

(51) Int. Cl.

C12N 15/09(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2002028237 A1 , 2002. 03. 07,

US 2009197922 A1 , 2009. 08. 06,

CL Colglazier et al.. Severe refractory  
fingertip ulcerations in a patient

with scleroderma: successful treatment  
with sildenafil. 《The journal of  
rheumatology》. 2005, 第 32 卷 (第 12 期),  
Joan D. Webster-Gandy et al..  
almar-plantar erythrodysesthesia(PPE): A  
literature review with commentary on  
experience in a cancer centre. 《European  
Jouranl of Oncology Nursing》. 2007,  
KangWook Lee et al.. Sildenafil  
attenuates renal injury in an experimental  
model of rat cisplatin-induced  
nephrotoxicity. 《Toxicology》. 2008, 第 257 卷

审查员 郝佳

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

用于治疗药物诱发的手足综合征的组合物与  
方法

(57) 摘要

本发明提供了治疗、改善或预防有需要的患  
者的手足综合征的方法, 包括给予所述患者治疗  
有效量的磷酸二酯酶抑制剂。

1. 磷酸二酯酶抑制剂在制备用于治疗掌-跖感觉丧失性红斑综合征 (PPE) 的药物中的用途,所述磷酸二酯酶抑制剂选自西地那非、枸橼酸西地那非、洛地那非、米罗那非、阿伐那非、他达那非、伐地那非、乌地那非及其任何组合。

2. 磷酸二酯酶抑制剂在制备用于改善掌-跖感觉丧失性红斑综合征 (PPE) 的药物中的用途,所述磷酸二酯酶抑制剂选自西地那非、枸橼酸西地那非、洛地那非、米罗那非、阿伐那非、他达那非、伐地那非、乌地那非及其任何组合。

3. 磷酸二酯酶抑制剂在制备用于预防掌-跖感觉丧失性红斑综合征 (PPE) 的药物中的用途,所述磷酸二酯酶抑制剂选自西地那非、枸橼酸西地那非、洛地那非、米罗那非、阿伐那非、他达那非、伐地那非、乌地那非及其任何组合。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中 PPE 与药物摄入有关。

5. 根据权利要求 4 的用途,其中所述摄入的药物是与 PPE 有关的药物。

6. 根据权利要求 5 的用途,其中所述与 PPE 有关的药物选自化学治疗药物、抗癌药物、抗血管再生药物、抗感染药物、抗-VEGF 药物,及其任何组合。

7. 根据权利要求 6 的用途,其中所述抗癌药物是抗肿瘤药物。

8. 根据权利要求 4 的用途,其中所述摄入的药物选自索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、linifanib、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、氟尿苷、阿糖胞苷、多柔比星、柔红霉素、伊达比星、伊立替康、托泊替康、脂质体两性霉素 B、白细胞介素-2 及其任何组合。

9. 根据权利要求 8 的用途,其中所述阿糖胞苷是脂质体阿糖胞苷。

10. 根据权利要求 8 的用途,其中所述多柔比星是脂质体多柔比星。

11. 根据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述磷酸二酯酶抑制剂经局部给予所述患者。

12. 根据权利要求 1-3 的任一项的用途,其中所述磷酸二酯酶抑制剂经口服给予所述患者。

13. 包含磷酸二酯酶抑制剂的药用组合物在制备治疗和 / 或预防 PPE 的药剂盒中的用途,所述磷酸二酯酶抑制剂选自西地那非、枸橼酸西地那非、洛地那非、米罗那非、阿伐那非、他达那非、伐地那非、乌地那非及其任何组合,所述试剂盒包含用法说明书。

14. 根据权利要求 13 的用途,其中所述磷酸二酯酶抑制剂被配制为用于局部给药。

## 用于治疗药物诱发的手足综合症的组合物与方法

[0001] 优先权声明

[0002] 本发明依据 35U. S. C. § 119(e) 要求在 2009 年 10 月 16 日提交的美国临时申请系列号 61/279, 091 的权益, 其全部内容通过引用结合到本文中。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及使用磷酸二酯酶抑制剂治疗药物诱发的手 / 足综合征 (drug induced hand/foot syndrome) 的组合物和方法。

[0004] 发明背景

[0005] 掌 - 跖感觉丧失性红斑综合征 (Palmar-plantar erythrodysesthesia, PPE), 也被称为手 - 足综合征 (HFS), 是一种经常性皮肤中毒, 其中手心和脚底组织发红、疼痛并增厚, 并可能伴随着皮肤起泡和脱皮。

[0006] PPE 与很多常用的抗癌剂有关, 特别是 VEGF- 激酶抑制剂索拉非尼 (Nexavar™) 和舒尼替尼 (Sutent™), 注射用 (infusional) 氟尿嘧啶 (5-FU), 卡培他滨 (Xeloda™), 和脂质体 (liposomal) 多柔比星 (Doxil™)。全球每年有超过 40, 000 的患者都是用这些药物治疗。PPE 是使这些抗癌药剂量保持 (dose holding)、剂量减少和 / 或治疗中止的大多数普遍原因之一。PPE 的每个等级 (1-3 级) 的发生频率在施用舒尼替尼、索拉菲尼、卡培他滨及脂质体多柔比星 (1-4) 时分别高达 21%、30%、54% 和 51%。发生严重 PPE (3 级) 的频率对于舒尼替尼可见于最多 5% 的患者, 对于索拉菲尼为最多 8%, 对于卡培他滨为最多 17% 及对于脂质体多柔比星为最多 24% (1-7)。因此, PPE 表现出严重的毒性, 不仅是因为它直接带来的痛苦, 而且还因为该毒性往往会限制其他有效的抗癌疗法的潜在效益。

[0007] 当前对治疗 PPE 的护理标准仅仅包括润肤剂的使用和相关的抗癌治疗的中止或减少剂量。迫切需要基于更有效的机制治疗 PPE。

[0008] 本发明通过提供治疗患者的 PPE 和 / 或与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状的组合物和方法, 克服了先有技术的缺点。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供了治疗、改善, 和 / 或预防患者的以 PPE (例如药物诱发型 PPE) 为特征的病症的组合物和方法。

[0011] 本发明的一个方面提供一种治疗患者 (例如有需要的患者) 的 PPE 的方法, 该方法包含、包括, 或基本包括给予该患者有效量的磷酸二酯酶抑制剂, 从而治疗患者的 PPE。

[0012] 本发明的另一方面提供一种改善患者 (例如有需要的患者) 的 PPE 的方法, 该方法包含、包括, 或基本包括给予所述患者有效地改善患者的 PPE 的量的磷酸二酯酶抑制剂。

[0013] 本发明的另一方面提供一种预防患者 (例如有需要的患者) 的 PPE 的方法, 该方法包含、包括, 或基本包括给予所述患者有效量的磷酸二酯酶抑制剂, 从而预防患者的 PPE。

[0014] 在本发明某些实施方案中, 所述 PPE 是药物诱发的。

[0015] 本发明的一个另外的方面提供一种治疗患者 (例如有需要的患者) 的与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状的方法, 该方法包含、包括或基本包括给予该患者有效量的磷

酸二酯酶抑制剂,从而治疗患者的与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状。

[0016] 本发明进一步的方面提供一种改善患者(例如有需要的患者)的与药物毒性有关的反应、障碍或症状的方法,该方法包含、包括或基本包括给予所述患者有效量的磷酸二酯酶抑制剂,从而改善患者的与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状。

[0017] 本发明还有的另外一个方面提供一种预防患者(例如有需要的患者)的与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状的方法。该方法包含、包括或基本包括给予所述患者有效量的磷酸二酯酶抑制剂,从而预防患者身上与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状。

[0018] 此外,在此提供了磷酸二酯酶抑制剂在治疗、改善和 / 或预防患者(例如有需要的患者)的 PPE 和 / 或与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状中的应用。

[0019] 在此进一步提供磷酸二酯酶抑制剂在制备用于治疗、改善和 / 或预防患者(例如有需要的患者)的 PPE 和 / 或与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状的药物中的应用。

[0020] 发明详述

[0021] 为了促进对本发明原理的理解,现在将对示例性实施方案进行参照,并使用特定的语言来描述实施方案。然而,通常正如涉及本公开的技术领域的技术人员所预期的,要明白本公开的范围不会因为一般在此说明的对本发明所作的此类变更及进一步的修改而由此受到限制。

[0022] 文章中的在此所用的“一”“一个”和“该”指的是一个或多个(即至少一个)本文中符合语法的对象。举例来说,“要素”指的是至少一个要素并可能包括多个要素(例如多数或大多数要素)。

[0023] 正如在此所用,术语“和 / 或”指的是并包括了任何一个以及一个或多个列出的相关项目之间所有可能的组合,以及在描述必择其一(“或”)时不包括各种组合。

[0024] 正如此处所用的术语“约”,在参照一种可测量的值诸如质量、剂量、时间、温度等量值使用时,意欲包含指定数量的 20%、10%、5%、1%、0.5% 或甚至 0.1% 的变化。

[0025] 正如此处所用的,“一个或多个”可以指一、二、三、四、五、六、七、八、九、十或者更多个,直至达到任一数值。

[0026] 除非另外定义,在此用到的全部技术术语通常具有与本公开所属技术领域内一般技术人员通常所理解相同意义。

[0027] 正如在此所用的,术语“受试者”和“患者”在这里可交换使用,并都是指人类或非人类动物。术语“非人类动物”包括所有的脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,诸如非人类的灵长目动物、羊、狗、猪、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物、啮齿动物(例如小鼠、大鼠等)等。在特定实施方案中,本发明所述的患者是人类患者。

[0028] 本发明所述的药物可以是但不限于化疗药物、抗癌药物、抗肿瘤药物、抗血管生成药物、抗感染药物、脂质体药物、脂质体抗真菌药物、抗血管上皮生长因子(anti-VEGF)药、涉及 PPE 的药物,和 / 或任何其他目前已知或之后鉴定的药物,所述药物是已知的或被认为与 PPE 和 / 或与药物毒性的反应、病症、障碍和 / 或症状,和它们的任何组合有关。正如在此所述的,“与 PPE 有关的”药物可以是任何已知的或被认为产生和 / 或恶化 PPE 的症状的,单独和 / 或与其他药物组合的药物。正如此处所述的,与药物毒性有关的药物可以是任何已知或被认为是产生和 / 或恶化与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状的,单独和 / 或与其他药物组合的药物。

[0029] 在一些实施方案中,在给予更低剂量和 / 或给予不同于静脉注射和 / 或给予缺少其他涉及 PPE 和 / 或在此描述的其他反应、障碍和 / 或症状的药物时,本发明的药物可以是可与 PPE 和 / 或其他在此描述的反应、障碍和 / 或症状无关的药物,但是在给予较高剂量和 / 或通过静脉注射来给药 (例如连续的静脉注射) 和 / 或施用其他与 PPE 和 / 或在此描述的反应、障碍和 / 或症状相关的药物时,则变得与 PPE 和 / 或其他在此描述的反应、障碍和 / 或症状有关。

[0030] PPE 的临床症状和诊断 PPE 的方法是本领域已知的。PPE 的症状包括但不限于发红、触痛、干燥、灼烧感、生疮、溃疡、肿胀、脱皮、皮肤开裂、起泡、麻木、刺痛、增厚、硬化和痛苦的外表、起病、发展和 / 或恶化 (例如加重)。

[0031] 药物毒性的临床症状和涉及药物毒性的反应和 / 或障碍的诊断方法都是本领域已知的。本发明中的与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状包括但不限于疲劳、偏头痛、胃肠道毒性 (如腹泻、肠炎、结肠炎、瘘管 / 胃肠道穿孔等)、小肠和 / 或其他器官 (如鼻中隔、气管、肺癌等) 的穿孔或瘘管形成、异常或延迟伤口愈合、出血 (例如从轻微到严重的粘膜出血 (例如鼻出血、痔疮), 咯血、上消化道出血、肿瘤出血等)、肾毒性 (例如蛋白尿、肾炎综合征、由于肾血流动力学的变化或肾小球或肾小管血液流动和 / 或渗透率、肾小球损伤等所致的肾功能不全)、抗血管内皮生长因子 (anti-VEGF) 毒性、抗血管生成毒性、心血管并发症、动脉血栓栓塞事件 (例如心肌梗塞、心绞痛、心肌缺血、脑血管事件、短暂性局部缺血事件、中风、脑缺血等)、脑血管并发症等,包括它们之间的任一组合的出现、起病、发展和 / 或恶化 (例如加重),正如本领域已知的。

[0032] 在此描述的反应、障碍和症状可能是单独的放射治疗或者和其他本领域已知的药物治疗组合的结果。因此,可以在此所述的方法中使用本发明的磷酸二酯酶抑制剂来治疗、改善和 / 或预防涉及辐射的反应、障碍和 / 或症状。

[0033] 涉及 PPE 和 / 或与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状的药物的非限定性实例包括索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、linifanib、贝伐单抗、5- 氟尿嘧啶、卡培他滨、氟尿苷、阿糖胞苷、脂质体阿糖胞苷、多柔比星、柔红霉素、伊达比星、脂质体多柔比星、伊立替康 (irinotecan)、拓扑替康、脂质体两性霉素 B (例如两性霉素 B 脂质体注射剂; 抗真菌药 (Fungisome), 两性霉素 B 粉针剂 (Amphotec)、Abelcet、Ampholip)、白细胞介素 2 (IL-2)、伊达比星及其任何组合。本发明药物的其它非限定性实例包括紫杉醇纳米粒注射混悬液、抗雌激素药、蒽环霉素、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、博来霉素、白消安、carbexataxel、卡铂、顺铂、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、阿糖胞苷, 达卡巴嗪、多西他赛、去氧氟尿苷、表柔比星、埃坡霉素、依托泊苷、吉西他滨、羟基脲、伊马替尼、干扰素、氮芥、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、米托蒽醌、奥克赛铂、紫杉醇、培美曲塞、维甲酸、泰索帝、它莫西芬、替尼泊苷、塞替派、硫鸟嘌呤、戊柔比星、长春花碱、长春新碱、长春地辛, 长春瑞滨, 以及任何其他现在已知或后来鉴定的与 PPE 有关和 / 或与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状的药物,包括它们的任何组合。本发明的组合的非限定性实例包括: 1) 贝伐单抗和 5 - 氟尿嘧啶, 2) 贝伐单抗和卡培他滨, 3) 奥克赛铂和 5 - 氟尿嘧啶。

[0034] 本发明的磷酸二酯酶抑制剂 (例如磷酸二酯酶 5 型 (PDE-5) 抑制剂) 的非限定性实例包括西地那非、西地那非柠檬酸盐、洛地那非、米罗那非 (mirodenafil)、阿伐那非、他达那非、伐地那非, 乌地那非, 及其任何组合。

[0035] 本发明所述的方法中,磷酸二酯酶抑制剂可以通过任何合适的方式给予所述患者,诸如局部施用、口服和/或胃肠外给药。局部施用可以用来治疗或预防 PPE 和/或与药物毒性有关的反应、障碍和/或症状。口服和/或胃肠外(例如,静脉)给药不仅是用来治疗或预防 PPE,在一些实施方案中还可治疗或预防与本发明的药物使用有关的全身毒性反应和/或相关症状。

[0036] 为了局部地施用磷酸二酯酶抑制剂,可以使用在约 0.0001%-约 20% 范围内的剂量。例如,在一些实施方案中,可使用约 0.005%-约 5% 范围内的剂量,在一些实施方案中,可以使用约 0.05% 至约 2% 范围内的剂量。对于口服或胃肠外给予磷酸二酯酶抑制剂,可以使用约 1 微克-约 500 毫克范围内的剂量。例如,在一些实施方案中可以施用约 0.5 毫克-约 100 毫克范围内的剂量,在一些实施方案中,可以施用约 1 毫克至约 50 毫克范围内的剂量。可以每天给药一次或多次、每周一次或多次、也可以每个月一次或多次等,这些都是按照本领域已知的临床参数来指示的。

[0037] 各种局部用制剂都是合理的。所述制剂可包括各种浓度的霜剂和软膏剂。局部用制剂可以通过使用包埋入贴片 (patches) 和/或其他被覆涂层 (coverings) 的药物来实施。本发明的霜剂的非限定性实例包括 amanty1 霜剂和冷霜(例如油、蜡和水的乳剂)。

[0038] 在典型的实施方案中,一种应用是针对与本发明的药物(例如化疗药物和/或抗血管再生剂)有关的皮肤血管毒性的。该方法的直接扩展是治疗短期或长期辐射诱发的中毒,其被认为是与辐射诱发的血管损伤有关。粘膜炎(包括直肠炎、阴道炎、膀胱炎)的治疗也可能用其他局部递药方式,包括局部施用的溶液剂或糊剂进行。

[0039] “有此需求的患者”或“有需要的患者”是一种已知或疑似具有或正在发展 PPE 和/或与其他药物毒性和/或涉及辐射有关的障碍和/或症状,或者是处于发生如此处描述的 PPE 和/或涉及其他药物毒性或辐射的障碍和/或症状的危险中的患者。在典型的实施方案中,本发明的患者还可包括先前未知也未怀疑患有 PPE 和/或涉及其他药物毒性或涉及辐射的障碍和/或症状的或者是需要治疗 PPE 和/或涉及其他药物毒性和/或涉及辐射的障碍和/或症状的患者。

[0040] 本发明的患者也为已知患有 PPE 和/或涉及其他药物毒性的障碍和/或症状或者是被认为处于患有或发生 PPE 和/或与其他药物毒性相关的障碍和/或症状的危险中的患者。在特定实施方案中,依据本发明的有需要的患者是接受了一种或多种涉及 PPE 和/或其他药物毒性相关的障碍和/或症状的药物的患者,同样在此描述的药物都是本领域已知的。在本发明一些实施方案中,患者是被诊断患有或疑似具有癌症的患者,以及正在经受癌症治疗的患者。在一些实施方案中,患者是被诊断患有或疑似患有这样的障碍或病症的患者,即所述障碍或病症用涉及 PPE 或在此描述的涉及其他毒性的反应,障碍或症状的药物来治疗是适合的,以及正给予或将给予其本发明的药物的患者。本发明的患者也可以是被诊断患有或疑似患有为辐射治疗的适应症的障碍的患者,以及将要或已经接受辐射治疗的患者。

[0041] 在具体实施方案中,可以给予本发明的患者本发明的组合物,即使并不知道或者尚未怀疑该患者患有 PPE 和/或涉及其他药物毒性或涉及辐射的障碍或症状(例如预防性地)。

[0042] 用本发明的方法和组合物将要治疗、改善和/或预防与药物毒性有关的反应、障

碍和 / 或症状都在此描述 ( 见以上第 17 段和在此提供的实施例部分的第 55 段 ), 且也是本领域已知的。这样的反应、障碍和 / 或症状可连同 PPE 的症状或在无 PPE 的症状的情况下存在于本发明的患者 ( 例如有需要的患者 ) 中。给予患者一种或多种磷酸二酯酶抑制剂可以通过任何合适的途径 ( 例如, 口服以治疗全身反应、障碍和 / 或症状 ) 以及局部地给药 ( 例如, 局部给药以治疗粘膜表面诸如嘴巴、膀胱、阴道、肠等 )。例如, 可以同时局部和全身 ( 例如口服 ) 给予患者一种或多种磷酸二酯酶抑制剂来治疗、改善和 / 或预防患者的 PPE 和 / 或与其他药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状。

[0043] 因此, 本发明进一步提供一种治疗、改善和 / 或预防患者 ( 例如有需要的患者 ) 的涉及药物毒性和 / 涉及辐射的反应、障碍和 / 或症状的方法。包括给予所述患者有效量的磷酸二酯酶抑制剂, 从而治疗、改善和 / 或预防患者的与药物毒性相关和 / 或与辐射相关的反应、障碍和 / 或症状。

[0044] 在进一步的实施方案中, 本发明提供了通过给予有需要的患者在此所描述的有效量的磷酸二酯酶抑制剂来治疗、改善和 / 或预防在此描述的障碍、病症和 / 或症状的方法, 所述症状并非药物诱导的毒性 ( 例如, 疲劳、偏头疼、胃肠毒性 ( 例如腹泻、肠炎、结肠炎、瘘管 / 肠胃穿孔等 ), 肠和 / 或其他器官 ( 例如鼻中隔、气管、肺等 ) 的穿孔或瘘管变形, 异常或延迟的伤口愈合、出血 ( 例如从轻微到严重的粘膜出血 ( 例如鼻血、痔疮 ), 咯血、上消化道出血、肿瘤出血等、肾毒性 ( 如因为肾血流动力学或肾小球或肾小管血流和 / 或渗透性肾小球损害等而引起的蛋白尿、肾病综合征、肾功能不全 )、抗血管内皮生长因子 ( 抗 VEGF ) 毒性、抗血管生成毒性、心血管并发症、动脉血栓栓塞事件 ( 如心肌梗塞、心绞痛、心脏缺血、脑血管意外、短暂性脑缺血事件、中风、脑缺血等 ), 脑血管并发症等, 包括它们之间的任何组合, 如应为本领域已知的 )。

[0045] 应用到涉及血管功能异常的其他疾病中也是可能的, 包括异常的伤口愈合的状况, 诸如褥疮和其他压力性溃疡和郁血性溃疡, 和涉及糖尿病和周围血管疾病的受累及异常的伤口愈合的状况。相关的应用将包括将磷酸二酯酶抑制剂包埋到其他局部实施的临床材料中, 诸如绷带和缝合材料。有可能局部给予或包埋的磷酸二酯酶抑制剂还可增进伤口愈合的速度、强度或美观程度。

[0046] 正如此处所用, 术语“病症”和“涉及的病症”指的是那些涉及炎症和 / 或血管病理的病症。在一些实施方案中, 所述病症包括了涉及药物诸如化疗药物、抗血管再生药物和 / 或其他具有抗血管副作用的药物的炎症和 / 或血管障碍。这样的障碍包括但不限于 PPE 和 / 或与药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状。

[0047] 在此所用的术语“给药”或“给予”意在包括局部、胃肠外和 / 或口服给予, 所有这些给药途径都在此描述。胃肠外给予包括但不限于静脉注射、皮下注射和 / 或肌肉注射给予 ( 例如骨骼肌给予 )。在本发明的方法中, 本发明的磷酸二酯酶抑制剂可以单独给予和 / 或同时和一种或多种其它化合物一起给予。在一些实施方案中, 所述化合物可以以任何顺序连续施用。应当注意到, 给药的 actual 方法和顺序将根据特别是所使用的化合物的具体制剂、所使用的一种或多种其他化合物的特定配方而变化。在给定的一系列病症下, 给予本发明的化合物的最佳方法和顺序可以由本领域中的技术人员采用常规技术和依据在此提出的信息而定。

[0048] 术语“给药”或“给予”还可以指, 但不限于于口腔、舌下、颊、经鼻、经皮、直肠、肌

肉、静脉、室内、鞘膜内、皮下的途径。在特定的实施方案中，术语“给予”指的是局部给予（即，将化合物施加到患者的皮肤 / 真皮表面上）。局部给予的使用将容许潜在的更高的局部浓度，从而提高活性和 / 或降低了全身中毒的危险。依照规范的临床实践，该化合物可以给予的剂量将产生有效的有利影响而不引起过度的有害或麻烦的副作用，即与给药有关的效益胜过有害影响。

[0049] 正如还在此所用的术语“治疗”“医治”或“处理”指的是给予罹患疾患、障碍、疾病或病症的患者以调节作用的任何类型的活动，例如可以是有益的和 / 或有疗效的作用，包括例如患者病情的好转（例如一种或多种症状），障碍、疾病或病症进度的延缓、疾病、障碍或病症发作的延迟，和 / 或疾患、障碍、疾病或病症的临床参数的改变等，如将为本领域已知的。

[0050] “有效量”或“治疗有效量”指的是本发明的化合物或组合物足以产生期望的效果（其可以是治疗效果和 / 或有益的效果）的量。所述有效的量将随着患者的年龄、一般状况、治疗病症的严重性、给予的具体药物、疗程、任何共同治疗的性质、所用的药学上可接受的载体、以及在本领域技术人员的知识和专长范围内的因素而改变。视情况而定，有效量或治疗有效量在任何个体病例中都是由本领域内的一般技术人员通过参照相关文本和文献和 / 或利用日常试验而确定的（见例如，Remington, 制药科学与实践 (*The Science and Practice of Pharmac*) (最新版本)）。

[0051] 正如在此所用的，术语“改善”指的是获得更好，或者更能耐受的病症的能力，诸如 PPE 和 / 或其它药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状。术语“预防”指的是抑制病症的能力，例如阻止 PPE 和 / 或其它药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状发生或存在，以及延缓或减少其发作。

[0052] 本发明的化合物及其药用组合物，可以按此处所描述的给予患者以达到预防和 / 或治疗的目的。

[0053] 在治疗应用中，给予已经患有 PPE 和 / 或其他药物毒性相关的反应、障碍和 / 或症状的患者磷酸二酯酶抑制剂。那些处于反应或障碍的潜伏期或急性期的患者可以用一种或多种磷酸二酯酶抑制剂进行单独治疗或者与其他治疗联合进行，如在适当时，为本领域中技术人员所知的一样。

[0054] 而且，在治疗应用中，给予所述患者足够量的磷酸二酯酶抑制剂以有效地治疗、或至少部分抑制、减少和 / 或降低 PPE 的症状和 / 或并发症和 / 或其他药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状。足以完成这一点的量被定义为“有效剂量”或“治疗有效剂量”。对该应用中的有效的量将部分取决于所使用的化合物、给药方式、所治疗疾病的阶段和严重度、患者体重和一般健康状况，以及开具处方的医师的判断。

[0055] 更进一步，可以预防性地使用本发明的组合物和方法来预防、治疗、减少和 / 或改善涉及药物诱导的毒性的病症，诸如 PPE 和 / 或其他药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状。有效量如在本文中所述。此外，如果需要，本领域中的普通技术人员也会知道如何调整或改变预防性治疗。

[0056] 可以在疾病的第一个体征或 PPE 的症状（例如手和 / 或脚的红、肿、疼痛等）的检测和 / 或在此描述的与其他药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状时开始治疗性给药。治疗性给药可在病症或 PPE 的任何体征或症状和 / 或其他药物毒性相关的反应、障碍和 / 或

症状出现之前开始。这样的治疗性给药将在有需要的患者中进行,例如将要给予一种或多种与 PPE 和 / 或其他药物毒性相关的反应、障碍和 / 或症状有关的药物的患者。因此,磷酸二酯酶抑制剂可以在给予与 PPE 和 / 或其他药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状相关的药物给予之前或者与之同时给予,但应在 PPE 的症状和 / 或其他药物毒性有关的反应、障碍和 / 或症状的发作之前给予。

[0057] 意欲将治疗和 / 预防性治疗的药用组合物用于粘膜(口腔、鼻腔、直肠、尿道、阴道、气管等)、胃肠外、局部或局限性给予(注意粘膜给药与局部给药不同,因为粘膜给药指的是将化合物应用到粘膜的表面上,诸如呼吸道、胃肠道、生殖道等的表面)。

[0058] 在特定实施方案中,所述药用组合物是局部施用的,例如施加在皮肤上的受影响区(例如手心和 / 或脚底处)。其他的局部给药可应用在气道粘膜表面上,诸如小滴地施用到鼻面上或者将雾化颗粒通过吸入给予到鼻面或者其他呼吸道表面;或者到皮肤例如为了治疗在此描述的伤口或伤疤。因此,本发明提供用于局部(粘膜或非粘膜)或胃肠外给药的组合物,其可包含溶解或悬浮于药学上可接受载体中的本发明化合物(例如磷酸二酯酶抑制剂),诸如药用组合物的液态载体。在一些实施方案中,药用组合物可包括白蛋白、脂质体、纳米粒子等,如本领域中已知的。

[0059] 在一些实施方案中,药用组合物可以局部施用。可以使用各种水性载体,例如水、缓冲水、0.9%的盐水、0.3%的甘氨酸、玻璃酸等。这些组合物可通过常见的、熟知的杀菌技术来杀菌或者可过滤灭菌。可将生成的组合物进行包装以原样使用,或者冻干,给药之前将冻干的制剂与无菌溶液合并。如果需要,该组合物可包含药学上可接受的接近于生理状况的辅助物质,诸如缓冲剂、张力调节剂、湿润剂等,例如醋酸钠、乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、山梨醇酐单月桂酸酯、油酸三乙醇胺等。作为选择,依据本公开的药用组合物也可以是干粉制剂。

[0060] 本发明进一步的实施方案包括用于治疗 and / 或预防 PPE 和 / 或其他药物毒性相关的反应、障碍和 / 或症状的药剂盒,其包含包括磷酸二酯酶抑制剂的药用组合物和使用说明书,用于治疗 and / 或预防 PPE 和 / 或其他药物毒性相关的反应、障碍和 / 或症状。在本发明的药剂盒的一些实施方案中,磷酸二酯酶抑制剂可配制成局部施用。

[0061] 正如本领域技术人员所明白的,有数个用于本发明要求保护的每一方面的实施方案和要素,在此预先考虑了不同要素的所有组合,因此在此例示的特殊组合将不视为限制要求保护的本发明的范围。假如在一种组合中可获得的要素组有效的要素组中去除或增加特定的要素,则该要素组将被视为结合了这样一种变化。

## 实施例

[0062] 采用局部用西地那非治疗四位患有 PPE 的患者,两个患有涉及卡培他滨的 PPE,两个患有涉及舒尼替尼的 PPE。在所有三个患者中,他们涉及 PPE 的症状由于局部用西地那非的治疗而有显著的改善。这最初的临床经验是在正式临床试验内容以外的,因为没有可供使用的此类临床试验。开始这种治疗也是因为这些患者对于他们的癌症没有可替代的治疗剂,并因为阻止或进一步减少他们的抗癌治疗剂而可能危害到其获得加强的临床效益。

[0063] 第一个患者同时具有转移性胰腺癌和轻度雷诺氏综合征史。用卡培他滨的治疗引起轻微的反应,但 2-3 级的 PPE 和她的雷诺氏综合征的突发会让她变得复杂,导致手指尖上

痛苦的溃疡。钙通道阻滞剂失效后,将 2% 的局部用西地那非施加到溃疡上,在一周内患者的痛苦以及手指溃疡的大小和深度都有显著的改善。重要的是,溃疡邻近的 PPE 也得到了改善。然后将局部用西地那非施加到 PPE 有重大改善的一只手的整个掌心处。在另一只手的手掌和脚底经过治疗后也会看到相似的改善。

[0064] 第二个患者是一个患有转移性结肠癌的妇女,她对卡培他滨、奥沙利铂和贝伐单抗有很大的抗肿瘤反应。然而,她的治疗会被 2-3 级持续的 PPE 所复杂化,尽管剂量受到了控制并减少。将患者转到灌注 5FU 加伊立替康和贝伐单抗的治疗方案,这也涉及到这个患者的 2-3 级的 PPE。5FU 的施用是根据手足综合症的严重性和持续性控制的。将局部用西地那非只施加到左手上。该患者注意到,在第八天如所显示的其左手疼痛和发红被改善。到第 72 天为止,两只手的手足综合症都已经消退。

[0065] 第三个患者是具有难以用伊马替尼治疗的胃肠间质瘤 (GIST) 的男士,其正在用舒尼替尼治疗。尽管对舒尼替尼的反应是满意的,他经受了 3 级涉及舒尼替尼的 PPE,这就需要保持频繁的给药和减少剂量。每天用 3 次 2% 的局部西地那非对他进行治疗。为了确保在给定的定制制剂的潜在重大费用内的行动,这个患者仅仅将局部用西地那非应用到他的左手上。他没有经受副作用,诸如头痛、胸痛、头晕,并在治疗的这个月中不会有自发的勃起。在仅仅 3 个剂量 (1 天) 之后,他发现其手上的触痛和发红有了改善。4 周以后,发红有了明显的好转,疼痛已经消退;多个水泡、开裂和麻木起茧全部都已经从根本上完全消退。改善是“犹如每时每刻 (day and night) 感觉到的”。右手有着所有这些并发症。这些是足够严重的以致该患者因为皮肤增厚并且疼痛而难以在身体上将他的手缩回一半以上。他的左手是完全灵活的。在给两只手都用药后,他能够在多个月内第一次握手并握拳而不会很艰难也不感到疼痛,并且他在他的教会合唱队中重新弹起了他的吉他。这个患者后来每周施用一次 1% 的局部用西地那非。此外,这个患者经历了舒尼替尼诱导的肠胃毒性 (肠炎、腹泻),其用口服西地那非来治疗以便全身吸收。开始的剂量是每天口服 50mg 的西地那非。这在一天以内很快地改善了他的肠胃毒性和它的手足综合症。此后根据需要使用更低的剂量,包括每周给予一次或两次四分之一的药片 (50mg 大小)。

[0066] 第四个患者是一个患有转移性血管肉瘤的妇女,用舒尼替尼对她治疗已经超过四年。她的治疗因 3 级的 PPE 而复杂化,需要每隔一天将她的舒尼替尼从每天给予 50mg 减少到 12.5mg (即每周三次,例如周一-周三-周五)。由于肿瘤在低剂量舒尼替尼时发展,她的舒尼替尼剂量增加到每天 37.5mg (每周 7 天),这引起她的 PPE 复发。在她开始用 2% 的局部用西地那非 (冷霜基) 仅对其右手和右脚治疗时,她的手足综合症为 1 级。右手和右脚在 1-2 周内有了明显的改善。未经治疗的手和脚继续恶化。值得注意的是,该患者的肿瘤在给予更高剂量的仅仅一个月后显示了对更高剂量舒尼替尼的响应的迹象。

[0067] 因为这些患者中的每一个开始仅仅只有一个待治疗的受影响皮肤区域,随后是治疗其他同样受影响的区域,每个患者能够作为他/她自身的对照。这些患者中的每一个都没有经历局部或全身性副作用。而且,没有患者在对治疗其癌症的响应上有任何意见或负面影响。

[0068] 总之,已知的 PPE 的病理生理学和这四个案例表明局部用西地那非可以改善 PPE 的严重程度。口服给药也可以引起全身中毒的改善。

[0069] 对本领域技术人员而言,在此描述的方法和组合物的变化和修改毫无疑问地对他

们都将是一种提示。相应地,前文的描述应当被视为说明性的而不是限制意义。

[0070] 在这个说明书中提及的任何专利或出版物表明了本发明所属领域中技术人员的水平。这些专利和出版物通过引用结合到本文中,其程度如同每篇单个出版物通过引用被特别地和分别地结合到本文中一样。

[0071] 在本领域中的技术人员将很容易地领会到,本发明较好地适应于实施所述目标并获得提及到的结果和优势,以及在此固有的那些结果和优势。本发明的实施例以及在此描述的方法、过程、治疗方法、分子和特定化合物都是目前示例性实施方案的代表且不打算作为对本发明范围的限制。对本领域技术人员而言,其中的变化和其他用途将会出现,这些变化和用途包含在本发明的精神范围之内,如由下面提供的权利要求书的范围所限定的一样。

[0072] 参考文献

[0073] 1. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Sorafenib Prescribing Information. 2009.

[0074] 2. Hoffman La Roche Laboratories Inc. Capecitabine Prescribing Information. 2006.

[0075] 3. Ortho Biotech. Doxil Prescribing Information. 2007.

[0076] 4. Pfizer Labs. Sunitinib malate Prescribing Information. 2009.

[0077] 5. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. "Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome)" *Ann Oncol*. 2007; 18(7):1159-64.

[0078] 6. Walko CM, Lindley C. "Capecitabine: a review" *Clin Ther*. 2005; 27(1):23-44.

[0079] 7. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. "Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib" *Oncologist* 2008;13(9):1001-11.