(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119698276 A
(43)申请公布日 2025.03.25

(21)申请号 202380055748.9
(22)申请日 2023.06.07
(30)优先权数据
63/366,004 2022.06.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/024759 2023.06.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/239821 EN 2023.12.14
(71)申请人 蓝腾制药公司
地址 美国德克萨斯州
(72)发明人 基肖尔·巴蒂亚 建利·周
(74)专利代理机构 中国商标专利事务所有限公司 11234
专利代理师 桑丽茹
(51)Int.Cl.
A61K 31/17(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)

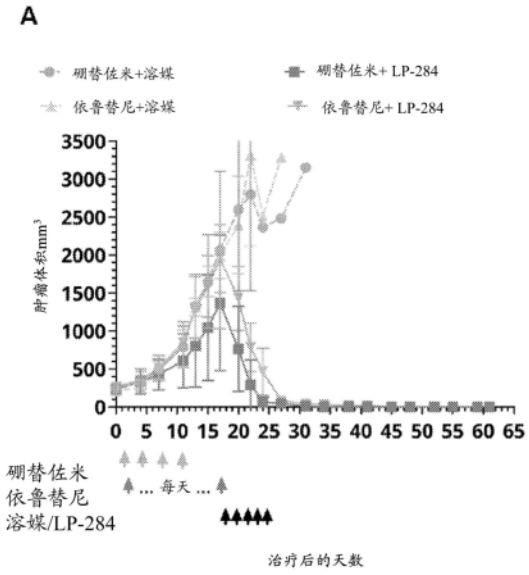
权利要求书3页 说明书14页 附图4页

(54)发明名称

用酰基富烯与依鲁替尼或硼替佐米的组合治疗癌症

(57)摘要

一种治疗癌症的方法包括以下物质的组合：治疗有效量的隐杯伞素或其隐杯伞素类似物、其衍生物或药学上可接受的盐；以及治疗有效量的硼替佐米、依鲁替尼或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐。本文包括此组合的组合物和试剂盒。该癌症对于硼替佐米和/或依鲁替尼可能是难治性的。



CN 119698276 A

1.一种治疗癌症的方法,所述方法包括向需要治疗的受试者施用组合,所述组合包含:

a.治疗有效量的隐杯伞素或其隐杯伞素类似物、其衍生物或药学上可接受的盐;以及

b.治疗有效量的硼替佐米或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐,

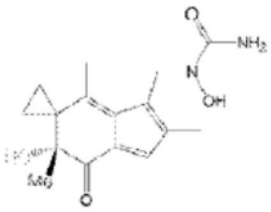
其中所述受试者患有复发性癌症和/或难治性癌症;并且所述受试者先前已经用硼替佐米治疗;并且在所述癌症是难治性的以及对硼替佐米有抗性之后,用所述组合治疗所述受试者。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者随后在中止用硼替佐米治疗后超过约1个月复发。

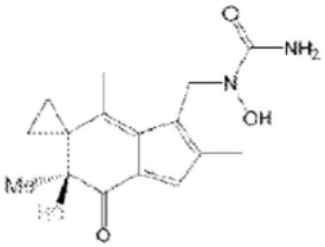
3.根据权利要求1所述的方法,其中所述隐杯伞素类似物是酰基富烯。

4.根据权利要求1所述的方法,其中所述隐杯伞素类似物是羟基脲甲基酰基富烯。

5.根据权利要求1所述的方法,其中所述隐杯伞素类似物具有以下结构:



6.根据权利要求1所述的方法,其中所述隐杯伞素类似物具有以下结构:



7.根据权利要求1所述的方法,其中所述隐杯伞素类似物是伊洛福芬。

8.根据权利要求1所述的方法,其中所述硼替佐米在至少两轮硼替佐米治疗之后施用。

9.根据权利要求1所述的方法,其中所述硼替佐米或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物与所述隐杯伞素或隐杯伞素类似物用于单独、同时或相继使用或施用。

10.根据权利要求1所述的方法,其中所述硼替佐米以每天160mg至440mg的剂量施用。

11.根据权利要求1所述的方法,其中所述活性剂单独施用。

12.根据权利要求1所述的方法,其中所述活性剂每天施用。

13.根据权利要求1所述的方法,其中所述活性剂相继施用。

14.根据权利要求1所述的方法,其中所述活性剂作为共制剂施用。

15.根据权利要求1所述的方法,其中隐杯伞素或其类似物施用在硼替佐米施用之前、期间或之后。

16.根据权利要求1所述的方法,所述方法还包括在所述隐杯伞素和/或施用所述硼替佐米之前、期间或之后向所述受试者施用放射疗法、化学疗法,对所述受试者进行手术。

17.根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症是MCL。

18.根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者是动物。

19.根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者或哺乳动物是人类。

20.根据权利要求2或3所述的方法,所述方法还包括在用羟基脲甲基酰基富烯治疗之前、之后或期间使所述受试者接受放射疗法。

21.根据权利要求1所述的方法,所述方法还包括施用选自由顺铂、紫杉醇和其他可用疗法组成的组的附加治疗剂。

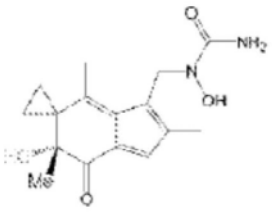
22.根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症包括实体瘤。

23.根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症是淋巴瘤、白血病或黑素瘤。

24.一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的隐杯伞素或其隐杯伞素类似物、其衍生物或药学上可接受的盐;以及治疗有效量的依鲁替尼或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐。

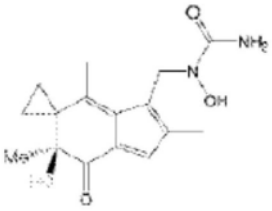
25.根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物是羟基脲甲基酰基富烯。

26.根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物具有以下结构:



。

27.根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物具有以下结构:



。

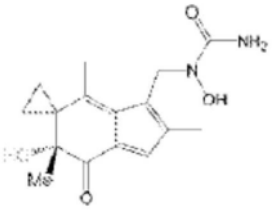
28.根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物是伊洛福芬。

29.一种用于治疗受试者的癌症的试剂盒,所述试剂盒包括治疗有效量的隐杯伞素或其隐杯伞素类似物、其衍生物或药学上可接受的盐;

以及治疗有效量的依鲁替尼或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐,其中所述受试者患有复发性癌症和/或难治性癌症;并且所述受试者先前已经用所述依鲁替尼治疗;并且在所述癌症是难治性的以及对依鲁替尼有抗性之后,用所述组合治疗所述受试者。

30.根据权利要求29所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物是羟基脲甲基酰基富烯。

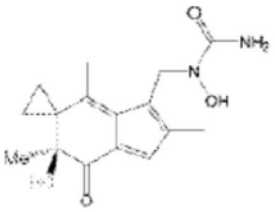
31.根据权利要求29所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物具有以下结构:



。

32.根据权利要求30所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物是伊洛福芬。

33.根据权利要求30所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物具有以下结构:



。

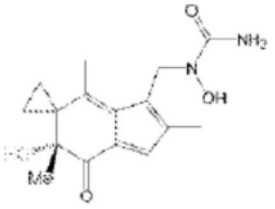
34.一种治疗癌症的方法,所述方法包括向需要治疗的受试者施用活性剂的组合,所述活性剂的组合包含:

治疗有效量的隐杯伞素或其隐杯伞素类似物、其衍生物或药学上可接受的盐;以及

治疗有效量的依鲁替尼或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐,其中所述受试者患有复发性癌症和/或难治性癌症;并且所述受试者先前已经用依鲁替尼治疗;并且在所述癌症是难治性的以及对依鲁替尼有抗性之后,用所述组合治疗所述受试者。

35.根据权利要求30所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物是羟基脲甲基酰基富烯。

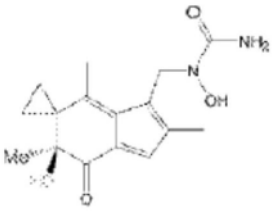
36.根据权利要求30所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物具有以下结构:



。

37.根据权利要求30所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物是伊洛福芬。

38.根据权利要求30所述的药物组合物,其中所述隐杯伞素类似物具有以下结构:



。

用酰基富烯与依鲁替尼或硼替佐米的组合治疗癌症

技术领域

[0001] 本申请涉及癌症治疗,并且更具体地,本申请涉及使用包括依鲁替尼和/或硼替佐米或其衍生物的组合疗法的癌症治疗。更具体地,组合治疗可用于治疗先前用依鲁替尼和/或硼替佐米治疗的难治性或复发性受试者的癌症。

背景技术

[0002] 癌症是人类最常见的死因之一。用于患有晚期癌症的患者的治疗策略的发展已经显著改善了总体生存。然而,对抗癌剂的抗性是不可避免的,并且晚期癌症的预后仍然很差。癌症耐药性有几个潜在来源,包括药物转运蛋白的改变、细胞凋亡的抑制、线粒体改变、DNA损伤修复的促进、自噬、上皮-间充质转变和癌症干细胞(CSC)。考虑这些机制的适当策略是治愈癌症所必需的。

[0003] 癌症的组合疗法已经变得更加普遍,这部分是由于通过多种途径攻击疾病的可见优势。尽管在过去的几十年中已经鉴定了许多有效的组合疗法;但鉴于每年由癌症引起的持续大量的死亡,一直需要鉴定用于抗癌治疗的有效治疗方案。

[0004] 因此,始终需要改进的方法来治疗癌症。

发明内容

[0005] 本申请公开了以下发现:与由单独的酰基富烯(acylfulvene)或依鲁替尼和/或硼替佐米治疗所提供的效果相比,用隐杯伞素(illudin)或隐杯伞素类似物(例如,酰基富烯)和依鲁替尼和/或硼替佐米(或其衍生物)的组合来治疗受试者的癌症具有更大的效果。

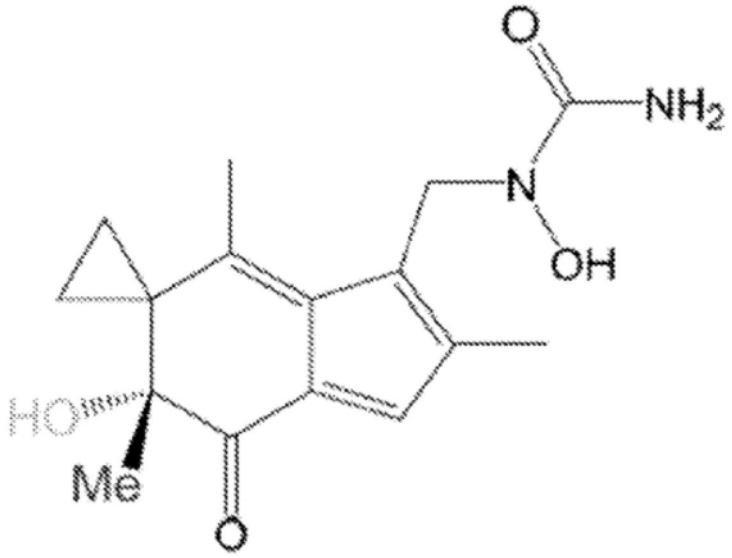
[0006] 本申请的一个方面包括用于治疗癌症的组合疗法。在实施方案中,该疗法包括施用活性剂的组合,该活性剂的组合包含隐杯伞素或隐杯伞素类似物(例如,酰基富烯)和依鲁替尼和/或硼替佐米。该方法包括向需要治疗的受试者施用活性剂的组合,该活性剂的组合具有治疗有效量的隐杯伞素或其隐杯伞素类似物、其衍生物或药学上可接受的盐;以及治疗有效量的依鲁替尼和/或硼替佐米或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐。该受试者可患有复发性癌症和/或难治性癌症。该受试者可能先前已经用依鲁替尼和/或硼替佐米治疗。在癌症是难治性的以及对依鲁替尼和/或硼替佐米有抗性之后,可以用该组合治疗受试者。

[0007] 一个方面包括一种方法,其中受试者随后在中止用伊鲁替尼和/或硼替佐米治疗后超过约1个月、2个月、3个月、4个月或更长时间复发。

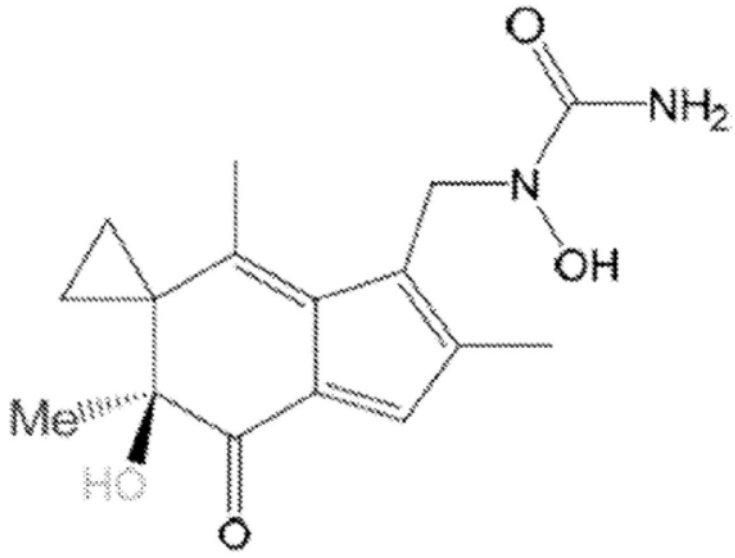
[0008] 另一个方面包括一种方法,其中隐杯伞素类似物是酰基富烯。

[0009] 另一个方面包括一种方法,其中隐杯伞素类似物是羟脲甲基酰基富烯。

[0010] 另一个方面包括一种方法,其中隐杯伞素类似物具有以下结构:

[0011] 

[0012] 另一个方面包括一种方法,其中隐杯伞素类似物具有以下结构:

[0013] 

[0014] 另一个方面包括一种方法,其中隐杯伞素类似物是伊洛福芬。

[0015] 本申请的另一个方面提供了药物组合物,其包含以治疗或预防癌症(主要是那些先前已经用伊鲁替尼和/或硼替佐米治疗的癌症)的剂量与药学上合适的载体或赋形剂混合的隐杯伞素或隐杯伞素类似物(例如,酰基富烯)和依鲁替尼和/或硼替佐米或其药学上可接受的盐。药物组合物还可以与其他治疗剂或治疗形式同时、相继或交替地组合施用。

[0016] 本申请的另一个方面包括包含酰基富烯的疗法,该酰基富烯是(+)-羟基脲甲基酰基富烯。

[0017] 本申请的另一个方面包括治疗癌症,该癌症可包括实体瘤和血液恶性肿瘤。肿瘤诸如但不限于增殖性或赘生性疾病,诸如癌、肉瘤或混合型癌症,包括乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、前列腺癌或脑癌,间皮瘤、卵巢癌、肺癌或胰腺癌可作为治疗的靶标。

附图说明

[0018] 图1示出在用依鲁替尼和/或硼替佐米治疗数天之后,癌细胞变成难治性的并且复发;

[0019] 图2A示出在LP-284组中肿瘤体积迅速减小;

[0020] 图2B示出代表性照片,该照片示出在切换溶媒/对照治疗之后小鼠中的大肿瘤(上图)和在转换到LP-284治疗之后小鼠中接近完全的肿瘤消退(下图);并且

[0021] 图2C示出Kaplan-Meier生存曲线,该曲线证明LP-284拯救组的延长生存。

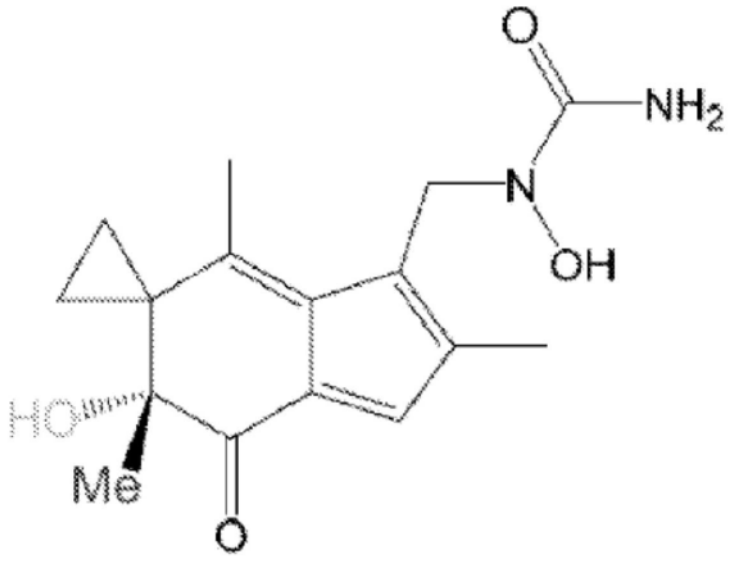
具体实施方式

[0022] 本申请提供了用于治疗实体癌和血癌的组合疗法。在实施方案中,该疗法包括主要是例如向患有复发性或难治性癌症并且已经用伊鲁替尼和/或硼替佐米治疗的那些施用包括隐杯伞素或隐杯伞素类似物(例如,酰基富烯)和伊鲁替尼和/或硼替佐米的组合。在其他实施方案中,该疗法包括施用其他疗法的组合。在其它实施方案中,该组合疗法可用于治疗实体癌(例如,肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌和膀胱癌)、成胶质细胞瘤和非典型畸胎样横纹肌样瘤和肾细胞癌)的生化发生或复发。在其它实施方案中,该疗法包括可用于治疗血癌的生化发生和复发的组合疗法,其中向患者施用治疗有效量的酰基富烯(例如,羟基脲甲基酰基富烯)或其盐和依鲁替尼和/或硼替佐米。在某些实施方案中,该组合可提供对淋巴瘤的治疗,诸如套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma;MCL)和双打击淋巴瘤(double-hit lymphoma;DHL)。在多发性骨髓瘤(MM)中,在骨髓中的浆细胞的过度生长会排挤正常的造血细胞。

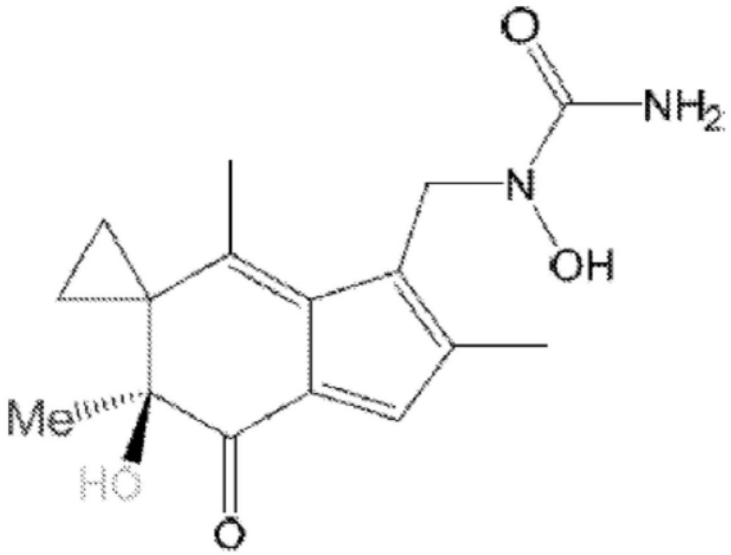
[0023] 隐杯伞素或酰基富烯

[0024] 在一个实施方案中,本申请包括使用隐杯伞素或隐杯伞素类似物(例如,酰基富烯)。酰基富烯是隐杯伞素的一类细胞毒性半合成衍生物,隐杯伞素是可以从杰克灯笼蘑菇(jack o'lantern mushroom)(奥尔类脐菇(Omphalotus olearius))中提取的天然产物。通过用酸处理(反向普林斯反应(Prins reaction)从倍半萜烯隐杯伞素S衍生的酰基富烯的反应性远低于隐杯伞素S。

[0025] 在一个示例中,酰基富烯是(-)-羟基脲甲基酰基富烯(由Lantern Pharma Inc命名为LP-184),其使光负向偏移,如下所示:

[0026] 

[0027] 在另一个示例中,酰基富烯是(+)-羟基脲甲基酰基富烯(由Lantern Pharma Inc.命名为LP-284),其使光正向偏移,如下所示:

[0028] 

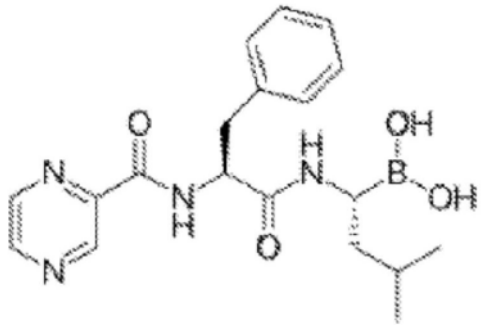
[0029] (+)-羟基脲甲基酰基富烯和(-)-羟基脲甲基酰基富烯是对映体并且现在是公知的。

[0030] 在另一个示例中,酰基富烯是伊洛福芬。

[0031] 硼替佐米

[0032] 硼替佐米是一类称为抗肿瘤药剂的药物。其通过杀死癌细胞发挥作用。以品牌名称Velcade等出售的硼替佐米是一种用于治疗多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤的抗癌药物。

[0033] 硼替佐米([(1R)-3-甲基-1-({(2S)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]丙酰基}氨基)丁基]硼酸)是具有以下所示结构的蛋白酶体抑制剂。硼替佐米可以从Janssen获得。术语"硼替佐米"包括其药学上可接受的盐、其溶剂化物和水合物。

[0034] 

[0035] 硼替佐米的稳定液体药物组合物描述于WO2016/166653中,并且任何此类组合物均可用于本发明的方法、组合物和用途。

[0036] 在一些实施方案中,包含硼替佐米的组合物是"即用型"制剂,其含有溶解或增溶形式的硼替佐米,并且旨在原样使用或在静脉稀释剂中进一步稀释后使用。在优选的实施方案中,包含硼替佐米的药物组合物被配制用于肠胃外施用,例如注射或输注。

[0037] 硼替佐米可以任何合适的药物形式施用。例如,硼替佐米可以作为包含硼替佐米或其盐、溶剂化物或水合物连同药理学上(或药学上)可接受的赋形剂的药物组合物来提供。

[0038] 合适的溶剂可以选自水性和非水性溶剂,诸如但不限于甘油、乙醇、正丙醇、正丁醇、异丙醇、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、乙腈、二氯甲烷、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、环己烷、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮

(DMT)、丙酮、四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、碳酸亚丙酯(PC)、二甲基异山梨醇、水以及它们的混合物。优选的溶剂是乙醇、甘油和水。

[0039] 用于本发明的硼替佐米制剂可包含稳定剂,诸如糖和氨基酸。合适的稳定剂包括葡萄糖、海藻糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨醇、精氨酸、甘氨酸、脯氨酸、甲硫氨酸、赖氨酸等。

[0040] 用于本发明的硼替佐米制剂可包含螯合剂。合适的螯合剂包括DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)、EDTA(乙二胺四乙酸)、ODDA(1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7)、TTT A(1,7,13-三氮杂-4,10,16-三氧杂环十八烷-N,N′,N″-三乙酸)、DOTRP(四乙二醇-1,5,9-三氮杂环十二烷-N,N′,N″-三(亚甲基膦酸)、EGTA(乙二醇-双(对氨乙基醚)-四乙酸)等。

[0041] 用于本发明的硼替佐米制剂还可以含有一种或多种抗氧化剂。合适的抗氧化剂包括但不限于单硫代甘油、抗坏血酸、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、L-半胱氨酸、巯基乙酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、葡糖酸、硫代二丙酸等。最优选的抗氧化剂是单硫代甘油。

[0042] 施用用于治疗癌症的硼替佐米和附加药物的组合的最优选方面是皮下或静脉注射形式的硼替佐米。

[0043] 将根据本发明使用的硼替佐米注射剂宜为水溶性硼酸酯的形式;最优选的酯是甘露糖醇硼酸酯。

[0044] 硼酸酯制剂,优选地甘露糖醇酯,通常是无菌干粉制剂的形式。粉末通常是冷冻干燥的粉末。在施用前将粉末溶解在无菌水中,通常是无菌等渗氯化钠水溶液。

[0045] 用于本发明的硼替佐米制剂可以任选地含有其它药学上可接受的佐剂,诸如缓冲剂、pH调节剂、防腐剂、张力调节剂等。除非另行指出,否则上文列出的溶剂、稳定剂、螯合剂和抗氧化剂的列表也可用于包含本文所述其它细胞毒性剂的药物组合物中。

[0046] 上述基于硼替佐米的制剂可优选地包含甘露糖醇,并且可在氮气气氛下在注射小瓶中或在预填充注射器中提供。

[0047] 包括依鲁替尼及其药学上可接受的盐的Bruton酪氨酸激酶(BTK)化合物

[0048] 在一些实施方案中,本文所述的Btk抑制剂化合物对Btk和在酪氨酸激酶的氨基酸序列位置中具有半胱氨酸残基的激酶具有选择性,该氨基酸序列位置与Btk中的半胱氨酸481的氨基酸序列位置同源。Btk抑制剂化合物可与Btk的Cys 481形成共价键(例如,经由迈克尔反应)。

[0049] 在一些实施方案中,Btk抑制剂是(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(即,PCI-32765/依鲁替尼)

[0050] 另一个实施方案包括一种药物组合物,其具有治疗有效量的隐杯伞素或其隐杯伞素类似物、其衍生物或药学上可接受的盐;以及治疗有效量的依鲁替尼和/或硼替佐米或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐。隐杯伞素类似物可以是羟基脲甲基酰基富烯。

[0051] 在另一个实施方案中,用于治疗受试者的癌症的试剂盒包括治疗有效量的隐杯伞素或其隐杯伞素类似物、其衍生物或药学上可接受的盐;以及治疗有效量的依鲁替尼和/或硼替佐米或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐:

[0052] 在另一个实施方案中,第二治疗剂是一种或多种选自喜树碱衍生物、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、埃博霉素(epothilone)B、5-FU、吉西他滨(gemcitabine)、奥沙利铂(oxaliplatin)、顺铂(cisplatinum)、卡铂(carboplatin)、美法

仑(melphalam)、达卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、阿霉素(doxorubicin)、伊马替尼(imatinib)、埃罗替尼(erlotinib)、贝伐单抗(bevacizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)和Raf激酶抑制剂的化疗剂。

[0053] 在另一个实施方案中,第二治疗剂是一种或多种选自紫杉醇或顺铂的化疗剂。

[0054] 术语"组合疗法"可包括或包括将上述治疗剂与其他生物活性成分和非药物疗法(例如,手术或放射疗法)进一步组合施用。当组合疗法进一步包括非药物治疗时,非药物治疗可以在任何合适的时间进行,只要实现来自治疗剂和非药物治疗的组合的共同作用的有益效果即可。例如,在适当的情况下,当非药物治疗暂时从治疗剂的施用中移除时,可能数天或甚至数周或数月,仍然实现有益的效果。

[0055] 在另一个方面,本文的组合物或组合疗法或其药学上可接受的盐或溶剂化物可与放射疗法组合施用。放射疗法也可以与本发明的组合物和本文所述的另一种化疗剂组合施用,作为多药剂疗法的部分。

[0056] 组合疗法可以通过施用两种或更多种药剂来实现,例如,酰基富烯、依鲁替尼和/或硼替佐米和一种或多种其它治疗剂,它们中的每一种单独配制和施用,或者通过在单一制剂中施用两种或更多种药剂来实现。组合疗法还涵盖其他组合。例如,两种药剂可以一起配制并与含有第三药剂的单独制剂结合施用。尽管组合疗法中的两种或更多种药剂可以同时施用,但它们不是必须的。例如,第一药剂(或药剂组合)的施用可以在第二药剂(或药剂组合)的施用之前数分钟、数小时、数天或数周。因此,两种或更多种药剂可在彼此间隔数分钟内或在彼此间隔1小时、2小时、3小时、6小时、9小时、12小时、15小时、18小时或24小时内或在彼昆间隔1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、12天、14天内或在彼此间隔2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周或10周内施用。在一些情况下,甚至更长的间隔也是可能的。尽管在许多情况下期望在组合疗法中使用的两种或更多种药剂同时存在于患者体内,但这不是必须的。

[0057] 组合疗法的方法可以或应当产生协同效果,其中化合物或其他治疗剂的组合的效果大于由任何化合物或其他治疗剂作为单一药剂施用产生的效果的总和。协同效果也可以是通过施用任何化合物或其他治疗剂作为单一药剂所不能实现的效果。协同效果可包括但不限于通过减小肿瘤大小、抑制肿瘤生长或增加受试者生存来治疗癌症的效果。协同效果还可包括降低癌细胞活力、诱导癌细胞死亡和抑制或延迟癌细胞生长。

[0058] 如本领域技术人员所认识到的,治疗有效剂量可变化,这取决于所治疗的疾病、疾病的严重程度、施用途径、患者的年龄和总体健康状况、赋形剂的使用、与其他治疗性治疗共同使用的可能性(诸如使用其他药剂)以及治疗医师的判断。例如,选择有效剂量的指南可通过参考酰基富烯或羟基脲甲基酰基富烯的处方信息或其期刊讨论来确定。

[0059] 本文所用的术语"有效量"是指减轻疾病或病症的至少一种或多种症状所需的药剂的量,并且涉及足以提供所需效果的药物组合物的量。因此,术语"治疗有效量"是指当施用于典型受试者时足以提供特定效果的药剂的量。有效量可以是足以减少对依鲁替尼和/或硼替佐米有响应的疾病的症状的量。对于癌症疗法,体内功效可例如通过评估存活持续时间、疾病进展时间(TTP)、应答率(RR)、应答持续时间和/或生活质量来测量。如本领域的技术人员所认识到的,有效量可以取决于施用途径、赋形剂的使用以及与其他药剂的共同使用而变化。在各种情况下,本文所用的有效量还将包括足以延缓疾病症状的发展、改变疾

病症状的进程(例如但不限于,减缓疾病症状的进展)或逆转疾病症状的量。因此,指定确切的"有效量"通常是不可行的。然而,对于任何给定情况,本领域普通技术人员仅使用常规实验即可确定适当的"有效量"。

[0060] 根据本文所述方法施用药剂的剂量范围取决于例如药剂的形式、其效力以及本文所述病症的症状、标志物或指标需要降低的程度,例如肿瘤生长所需的百分比减少。剂量不应太大,以免引起不良副作用。通常,剂量将随着患者的年龄、病症和性别而变化,并且可由本领域技术人员确定。在出现任何并发症的情况下,剂量也可由个体医师调整。

[0061] 本文所用的术语"治疗有效量"是指治疗、改善或预防所鉴定的疾病或病症,或表现出可检测的治疗或抑制效果的药剂的量。该效果可通过本领域已知的任何测定方法检测。用于受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康状况;病症的性质和程度;以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合。对于给定情况的治疗有效量可通过临床医生的技能和判断范围内的常规实验来确定。在一个优选的方面,待治疗的疾病或病症是癌症。在另一个方面,待治疗的疾病或病症是细胞增殖性病症。

[0062] 熟练的临床医生可确定本文所述的药剂在例如本文所述的病症的治疗中的功效,或诱导如本文所述的应答(例如,实体瘤或血癌)的功效。然而,治疗被认为是"有效的治疗",如本文所使用的术语,如果本文所述病症的一种或多种体征或症状以有益的方式改变,其他临床上可接受的症状得到改善,或甚至减轻,或在根据本文所述方法治疗后,例如至少10%诱导了期望应答。例如,可通过测量根据本文所述的方法治疗的病症的标志物、指标、症状和/或发生率,或任何其他合适的可测量参数,例如肿瘤大小和/或生长速率,来评估功效。功效还可通过住院治疗或需要药物干预(即疾病的进展停止)来评估个体恶化的失败来测量功效。测量这些指标的方法是本领域技术人员已知的和/或在本文中有所描述。治疗包括对个体或动物(一些非限制性示例包括人类或动物)疾病的任何治疗,并且包括:(1)抑制疾病,例如防止症状恶化(例如,疼痛或炎症);或(2)减轻疾病的严重程度,例如,使症状好转。用于治疗疾病的有效量是指当施用有需要的受试者时,足以导致对该疾病进行有效治疗的量,如该术语在本文中所定义的。药剂的功效可通过评估病症或期望应答的物理指标来确定。本领域技术人员完全有能力通过测量此类参数中的任何一个参数或参数的任何组合来监测施用和/或治疗的功效。可在本文所述的病症的动物模型中评估功效,例如在小鼠模型中治疗血癌。当使用实验动物模型时,当观察到标志物(例如肿瘤大小和/或生长率)的统计学显著变化时,证明治疗的功效。在一些实施方案中,治疗有效量的羟基脲甲基-酰基富烯、酰基富烯、伊洛福芬或其药学上可接受的盐选自由以下组成的组:0.5mg/天、1mg/天、2.5mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、30mg/天、60mg/天、90mg/天、120mg/天、150mg/天、180mg/天、210mg/天、240mg/天、270mg/天、300mg/天、360mg/天、400mg/天、440mg/天、480mg/天、520mg/天、580mg/天、600mg/天、620mg/天、640mg/天、680mg/天和720mg/天。

[0063] 应针对有需要的个体的需求来调整施用剂量。例如,依鲁替尼和/或硼替佐米的施用剂量为1mg至120mg(以母体化合物计),优选地1mg至80mg(以母体化合物计),并且施用频率为一天两次(BID);依鲁替尼和/或硼替佐米的施用剂量为1mg至120mg至240mg(以母体化合物计),优选地60mg至120mg(以母体化合物计),并且施用频率为一天一次(QD)。在一些情况下,应用上述剂量范围的下限更合适,而在其它情况下,可以使用更高的剂量而不会引起

有害的副作用。

[0064] 依鲁替尼的典型剂量取决于所治疗的医学病症。在大多数情况下,成人患者的起始剂量为420mg,每天一次,而对于儿科患者,起始剂量可在160mg至440mg的范围内,取决于他们的身高和体重。然而,可以基于个体患者的响应和耐受性来调整剂量。

[0065] 术语"治疗"被使用并包括治疗性治疗和预防性治疗(降低发展的可能性)。这两个术语都表示降低、抑制、减弱、减少、阻止或稳定疾病(例如,本文描述的疾病或病症)的发展或进展、减轻疾病的严重程度或改善与疾病相关的症状。

[0066] 硼替佐米的典型剂量取决于所治疗的医学状况和患者的体重。对于多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤,推荐剂量为1.3mg/m2,一周两次,持续两周,然后是10天休息周期。该21天的循环重复多达八个循环。然而,可以基于个体对治疗的响应和耐受性来调整剂量。

[0067] 药物组合物可以与施用说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0068] 本发明的组合物能够进一步形成盐。本发明的组合物每分子可形成超过一种盐,例如一盐、二盐、三盐。所有这些形式也涵盖在所要求保护的发明的范围内。

[0069] 如本文所用,"药学上可接受的盐"是指本发明化合物的衍生物,其中通过制备其酸或碱盐来使母体化合物改性。药学上可接受的盐的示例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的无机或有机酸盐、酸性残基(诸如羧酸)的碱金属或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,此类常规无毒盐包括但不限于衍生自无机酸和有机酸的那些无毒盐,这些无机酸和有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙烷磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇酰对氨基苯胂酸、已基间苯二酚酸、海巴明酸(hydrabamic)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸(napsylic)、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、次乙酸(subacetic)、琥珀酸、氨基磺酸、磺胺酸、硫酸、单宁酸、酒石酸、甲苯磺酸,以及常见的氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0070] 药学上可接受的盐的其它示例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本发明还涵盖当母体化合物中的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)取代时形成的盐;或与有机碱(诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、N-甲基葡糖胺等)配位。

[0071] 应当理解,所有提及的药学上可接受的盐包括相同盐的溶剂加成形式(溶剂化物)。

[0072] 如本文所用,术语"选择性地"意指倾向于在一个群体中比在另一个群体中以更高的频率发生。比较的群体可以是细胞群体。优选地,如果事件在群体A中发生的频率是群体B的两倍以上,则该事件相对于群体B在群体A中选择性地发生。如果事件在群体A中发生的频率是五倍以上,则该事件选择性地发生。如果事件在群体A中发生的频率是群体B的十倍以上;更优选地,五十倍以上;甚至更优选地,100倍以上;并且最优选地,1000倍以上,则该事件选择性地发生。例如,如果细胞死亡在癌细胞中的发生频率是正常细胞的两倍以上,则认

为细胞死亡在癌细胞中选择性发生。

[0073] 该组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物经口、经鼻、经皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外施用。在一个实施方案中,经口施用该化合物。本领域技术人员将认识到某些施用途径的优点。

[0074] 根据多种因素来选择使用化合物的给药方案,这些因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状况;待治疗的病症的严重程度;施用途径;患者的肾和肝功能;以及所采用的特定化合物或其盐。普通熟练的医生或兽医可以容易地确定并开出预防、对抗或阻止病症进展所需的药物有效量的处方。

[0075] 所公开的本发明化合物的配制和施用技术可见于Remington:the Science and Practice of Pharmacy,第19增刊版,MackPublishing Co.,Easton,Pa.(1995)中。在一个实施方案中,本文所述的化合物和其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制剂中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂以及无菌水溶液或有机溶液。这些化合物将以足以提供本文所述的范围内的所需剂量的量存在于此类药物组合物中。

[0076] 除非另有说明,否则本文所用的所有百分比和比率均以重量计。本发明的其他特征和优点从不同的示例中显而易见。所提供的实施例说明了可用于实施本发明的不同组分和方法。这些示例不限制所要求保护的发明。基于本发明的公开内容,本领域技术人员可以鉴定和使用可用于实施本发明的其他组分和方法。

[0077] 如本文所用,"有需要的受试者"是具有癌前病症的受试者。优选地,有需要的受试者患有癌症。"受试者"包括哺乳动物。哺乳动物可以是例如任何哺乳动物,例如人类、灵长类动物、鸟、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。优选地,哺乳动物是人类。本发明的受试者包括已经被诊断患有癌症或癌前病症、具有癌症或癌前病症的症状或处于发展癌症或癌前病症的风险下的任何人类受试者。

[0078] 有此需要的受试者可患有难治性或抗性癌症。"难治性或抗性癌症"是指对治疗无反应的癌症。癌症在治疗开始时可能是抗性的,或者在治疗期间可能变得抗性。在一些实施方案中,有需要的受试者在最近疗法的缓解后癌症复发。在一些实施方案中,有需要的受试者接受用于癌症治疗的所有已知有效疗法并且均失败。在一些实施方案中,有需要的受试者接受至少一种先前疗法。在某些实施方案中,先前疗法是单一疗法。在某些实施方案中,先前疗法是组合疗法。

[0079] "复发性癌症"是先前已经治疗的癌症,并且作为该治疗的结果,受试者完全或部分康复(即,称受试者处于缓解状态),但是在中止治疗之后,癌症复发或恶化。换句话说,复发性癌症是在治疗有效并且受试者完全或部分康复一段时间后,已经对治疗有抗性的癌症。通常,在患有多发性骨髓瘤的患者中,抗性和难治性疾病的发展在多轮治疗之后发生。此外,当癌细胞发生突变或使绕过药物的作用机制的信令通路交替时,依鲁替尼可能会变得难治,导致治疗抗性。这可能发生在治疗的不同阶段处,并且可能根据正在治疗的癌症类型和患者对药物的个体响应而变化。

[0080] 在一些实施方案中,有需要的受试者可能由于先前疗法而患有继发性癌症。"继发性癌症"是指由于以前的致癌疗法(诸如化学治疗)而产生的癌症。

[0081] 癌症是可引起几乎任何体征或症状的一组疾病。体征和症状将取决于癌症的位

置、癌症的大小以及其对附近器官或结构的影响程度。如果癌症扩散(转移),则症状可能出现在身体的不同部位。

[0082] 治疗癌症可使肿瘤大小减小。肿瘤大小的减小也可称为"肿瘤消退"。优选地,治疗之后,肿瘤大小相对于其治疗前的大小减小5%或更多;更优选地,肿瘤大小减小10%或更多;更优选地,减小20%或更多;更优选地,减小30%或更多;更优选地,减小40%或更多;甚至更优选地,减小50%或更多;并且最优选地,减小大于75%或更多。肿瘤大小可通过任何可重复的测量手段来测量。肿瘤大小可作为肿瘤的直径来测量。

[0083] 治疗癌症使肿瘤数量和大小减小。优选地,治疗之后,肿瘤数量或大小相对于治疗前的数量减小5%或更多;更优选地,肿瘤数量或大小减小10%或更多;更优选地,减小20%或更多;更优选地,减小30%或更多;更优选地,减小40%或更多;甚至更优选地,减小50%或更多;并且最优选地,减小大于75%。肿瘤数量可通过任何可重复的测量手段来测量。肿瘤数量可通过计数肉眼可见的或在指定放大倍数下可见的肿瘤来测量。优选地,指定的放大倍数是2×、3×、4×、5×、10×或50×。

[0084] 治疗癌症可使远离原发性肿瘤部位的其他组织或器官中转移性病变数量减少。优选地,治疗之后,转移性病灶的数量相对于治疗前的数量减小5%或更多;更优选地,转移性病灶的数量减小10%或更多;更优选地,减小20%或更多;更优选地,减小30%或更多;更优选地,减小40%或更多;甚至更优选地,减小50%或更多;并且最优选地,减小大于75%。转移性病变数量可通过任何可重复的测量手段来测量。转移性病变数量可通过计数肉眼可见的或在指定放大倍数下可见的肿瘤来测量。优选地,指定的放大倍数是2×、3×、4×、5×、10×或50×。

[0085] 治疗癌症可使经治疗的受试者群体与仅接受载体的群体相比,平均生存时间增加。优选地,平均生存时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体平均生存时间的增加可通过任何可重复的手段来测量。群体的平均生存时间的增加可例如通过计算群体在开始用活性化合物治疗后的平均生存期来测量。群体的平均生存时间的增加也可例如通过计算群体在完成用活性化合物的第一轮治疗后的平均生存期来测量。

[0086] 治疗癌症可使经治疗的受试者群体与未治疗的受试者群体相比,平均生存时间增加。优选地,平均生存时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体平均生存时间的增加可通过任何可重复的手段来测量。群体的平均生存时间的增加可例如通过计算群体在开始用活性化合物治疗后的平均生存期来测量。群体的平均生存时间的增加也可例如通过计算群体在完成用活性化合物的第一轮治疗后的平均生存期来测量。

[0087] 治疗癌症可使经治疗的受试者群体与接受用不是本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物进行的单一疗法的群体相比,平均生存时间增加。优选地,平均生存时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体平均生存时间的增加可通过任何可重复的手段来测量。群体的平均生存时间的增加可例如通过计算群体在开始用活性化合物治疗后的平均生存期来测量。群体的平均生存时间的增加也可例如通过计算群体在完成用活性化合物的第一轮治疗后的平均生存期来测量。

[0088] 治疗癌症可使经治疗的受试者群体与仅接受载体的群体相比,死亡率降低。治疗癌症可使经治疗的受试者群体与未经治疗的群体相比,死亡率降低。治疗癌症可使经治疗的受试者群体与接受用不是本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物进行的单一疗法的群体相比,死亡率降低。优选地,死亡率降低超过2%;更优选地,超过5%;更优选地,超过10%;并且最优选地,超过25%。经治疗的受试者群体的死亡率的降低可通过任何可重复的手段来测量。群体死亡率的降低可例如通过计算群体在开始用活性化合物治疗后每单位时间疾病相关死亡的平均数量来测量。群体死亡率的降低还可例如通过计算群体在完成用活性化合物的第一轮治疗后每单位时间疾病相关死亡的平均数量来测量。

[0089] 治疗癌症可使肿瘤生长速率降低。优选地,治疗之后,肿瘤生长速率相对于治疗前的数量减小至少5%;更优选地,肿瘤生长速率减小至少10%;更优选地,减小至少20%;更优选地,减小至少30%;更优选地,减小至少40%;更优选地,减小至少50%;甚至更优选地,减小至少50%;并且最优选地,减小至少75%。肿瘤生长速率可通过任何可重复的测量手段来测量。肿瘤生长速率可根据每单位时间肿瘤直径的变化来测量。

[0090] 治疗癌症可使肿瘤再生减少。优选地,在治疗之后,肿瘤再生少于5%;更优选地,肿瘤再生少于10%;更优选地,少于20%更优选地,少于30%;更优选地,少于40%;更优选地,少于50%;甚至更优选地,少于50%;并且最优选地,少于75%。肿瘤再生可通过任何可重复的测量手段来测量。肿瘤再生例如通过在治疗后先前肿瘤缩小之后测量肿瘤直径的增加来测量。治疗停止后肿瘤不再复发表明肿瘤再生减少。

[0091] 治疗或预防细胞增殖性病症可使细胞增殖速率减小。优选地,在治疗之后,细胞增殖速率减小至少5%;更优选地,至少10%;更优选地,至少20%;更优选地,至少30%;更优选地,至少40%;更优选地,至少50%;甚至更优选地,至少50%;并且最优选地,至少75%。细胞增殖速率可通过任何可重复的测量手段来测量。细胞增殖速率通过例如测量每单位时间组织样品中分裂细胞的数量来测量。

[0092] 治疗或预防细胞增殖性病症可使增殖细胞比例减小。优选地,在治疗之后,增殖细胞的比例减小至少5%;更优选地,至少10%;更优选地,至少20%;更优选地,至少30%;更优选地,至少40%;更优选地,至少50%;甚至更优选地,至少50%,并且最优选地,至少75%。增殖细胞比例可通过任何可重复的测量手段来测量。优选地,增殖细胞比例例如通过相对于组织样品中非分裂细胞的数量定量分裂细胞的数量来测量。增殖细胞比例可以等于有丝分裂指数。

[0093] 治疗或预防细胞增殖性病症可使细胞增殖的面积或区域的大小减小。优选地,在治疗之后,细胞增殖的区域或区的大小相对于其在治疗前的大小减小至少5%;更优选地,减小至少10%;更优选地,减小至少20%;更优选地,减小至少30%;更优选地,减小至少40%;更优选地,减小至少50%;甚至更优选地,减小至少50%;并且最优选地,减小至少75%。细胞增殖的面积或区域的大小可通过任何可重复的测量手段来测量。细胞增殖的面积或区域的大小可测量为细胞增殖的面积或区域的直径或宽度。

[0094] 治疗或预防细胞增殖性病症可使具有异常外观或形态的细胞的数量或比例降低。优选地,在治疗之后,具有异常形态的细胞的数量相对于其在治疗前的大小减小至少5%;更优选地,减小至少10%;更优选地,减小至少20%;更优选地,减小至少30%;更优选地,减小至少40%;更优选地,减小至少50%;甚至更优选地,减小至少50%;并且最优选地,减小

至少75％。异常细胞外观或形态可通过任何可重复的测量手段来测量。异常的细胞形态可通过显微镜测量,例如使用倒置组织培养显微镜测量。异常的细胞形态可呈现核多态性的形式。

[0095] 将本发明的组合物施用给有需要的细胞或受试者可导致调节(即,刺激或抑制)感兴趣的蛋白质甲基转移酶的活性。

[0096] 治疗癌症或细胞增殖性病症可导致细胞死亡,并且优选地,细胞死亡导致群体中细胞数量减少至少10％。更优选地,细胞死亡意指减少至少20％;更优选地,减少至少30％;更优选地,减少至少40％;更优选地,减少至少50％;更优选地,减少至少75％。群体中的细胞数量可通过任何可重复的手段测量。可通过荧光活化细胞分选术(FACS)、免疫荧光显微镜和光学显微镜测量群体中的细胞数量。测量细胞死亡的方法如Li等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA.100(5):2674-8,2003中所示。在一个方面,细胞死亡通过凋亡发生。

[0097] 优选地,有效量的本发明组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物对正常细胞不是显著细胞毒性的。如果以治疗有效量施用化合物不会在超过10％的正常细胞中诱导细胞死亡,则治疗有效量的化合物对正常细胞不是显著细胞毒性的。如果以治疗有效量施用化合物不会在超过10％的正常细胞中诱导细胞死亡,则治疗有效量的化合物不会显著影响正常细胞的活力。在一个方面,细胞死亡通过凋亡发生。

[0098] 使细胞与本发明的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触可选择性地诱导或活化癌细胞中的细胞死亡。向有需要的受试者施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可选择性地诱导或活化癌细胞中的细胞死亡。使细胞与本发明的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触可选择性地诱导受细胞增殖性病症影响的一个或多个细胞中的细胞死亡。优选地,向有需要的受试者施用本发明的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物选择性地诱导受细胞增殖性病症影响的一个或多个细胞中的细胞死亡。

[0099] 本发明涉及通过向有需要的受试者施用本发明的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物来治疗或预防癌症的方法,其中施用本发明的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物导致以下的一种或多种:通过在细胞周期的一个或多个阶段(例如,G1、G1/S、G2/M)中积累细胞或诱导细胞衰老或促进肿瘤细胞分化来防止癌细胞增殖;通过细胞毒性、坏死或凋亡促进癌细胞中的细胞死亡,而在正常细胞中没有显著量的细胞死亡,在动物中的抗肿瘤活性具有至少2的治疗指数。如本文所用,"治疗指数"是最大耐受剂量除以有效剂量。

[0100] 术语"试剂盒"是指如上定义的组合伴侣可独立给药或通过使用具有不同量组合伴侣的不同固定组合给药,即同时或在不同时间点给药。成套试剂盒(kit of parts)的各部分然后可以例如同时或按时间顺序交错施用,即对于成套试剂盒的任何部分在不同的时间点并以相同或不同的时间间隔施用。在组合制剂中待施用的组合伴侣的总量的比率可以变化。组合伴侣可以通过相同途径或通过不同途径施用。

[0101] 本领域技术人员可以参考通用参考文本来详细描述本文所讨论的已知技术或等效技术。当然,在制备或使用本发明的一个方面时也可以参考这些文本。

[0102] 实施例

[0103] 为了更有效地理解本文公开的公开内容,下面提供了实施例。应当理解,这些实施

例仅用于说明的目的,不应被解释为以任何方式限制本公开。

[0104] 实施例1

[0105] LP-284和依鲁替尼和/或硼替佐米对MCL异种移植肿瘤生长的影响示于图1和图2A中。在图中箭头所示的日期,用溶媒、LP-284(2mg/kg或4mg/kg,i.v.)、硼替佐米(1mg/kg,i.p.)或依鲁替尼(50mg/kg,p.o.)治疗JeKo-1MCL细胞系衍生的异种移植小鼠(n=8/组)。在治疗开始之后每2至4天测量肿瘤体积。图1示出在治疗数天之后,癌细胞变成难治性的并且复发。低剂量LP-284、依鲁替尼和/或硼替佐米治疗在最初控制肿瘤中的细胞生长后各自导致难治性癌症。

[0106] 如同一研究中的图2A和图2C所示,LP-284能够几乎完全消除那些大至2000mm3且对于硼替佐米或依鲁替尼是难治性的淋巴瘤(图2A)。这两种药物存在许多抗性机制,诸如蛋白酶体亚基的突变和失调、BTK突变、NF-KB上调和细胞生存通路。这些结果表明LP-284治疗挽救了对于硼替佐米或依鲁替尼是难治性的患者的治疗计划。

[0107] 实施例2

[0108] 图2A、图2B和图2C示出利用硼替佐米或伊鲁替尼的LP-284减少硼替佐米难治性和伊鲁替尼难治性MCL异种移植肿瘤。在如图2A所示的剂量方案下,JeKo-1MCL异种移植肿瘤对于硼替佐米和依鲁替尼是难治性的,导致在第17天肿瘤体积为约2000mm3。用一个周期的4mg/kg LP-284或溶媒(盐水)替代这两种药物。基于小鼠肿瘤大小将硼替佐米和依鲁替尼难治性小鼠分为两组,每组四只小鼠,然后用LP-284或溶媒治疗。尽管溶媒治疗的肿瘤持续扩张直至所有小鼠死亡或由于肿瘤大小过大而被处死,但一个周期的4mg/kg LP-284导致几乎完全的肿瘤消退(图2A和图2B)。此外,在这些硼替佐米或伊鲁替尼预治疗的难治性异种移植小鼠中,LP-284导致比溶媒长约两倍的生存期($p<0.001$)(图2C)。在治疗结束(EOT)时,在任何治疗组中均没有观察到显著的体重减轻(单尾T检验,$p>0.05$)。

[0109] LP-284拯救硼替佐米和依鲁替尼难治性MCL异种移植小鼠。用硼替佐米(1mg/kg,i.p.)或依鲁替尼(50mg/kg,p.o.)治疗JeKo-1MCL细胞系衍生的异种移植小鼠,直到第16天肿瘤大小达到约2000mm3。然后将每个治疗组进一步分离成两个子组(n=4/子组),其中一个子组用溶媒治疗,而另一个子组用4mg/kg LP-284(i.v.)治疗,如图中箭头所指示。图2A示出在LP-284组中肿瘤体积迅速减小。图2B示出代表性照片,该照片示出在切换溶媒治疗之后小鼠中的大肿瘤(上图)和在转换到LP-284治疗之后小鼠中接近完全的肿瘤消退(下图)。图2C示出Kaplan-Meier生存曲线,该曲线指示LP-284拯救组的延长生存。

[0110] 方法学

[0111] 体内动物研究

[0112] 通过Envigo(项目17003F)获得五周大的NOD.Scid小鼠。给小鼠喂予Teklad辐照(灭菌)的小鼠饮食,并且用来自Envigo(Indianapolis,IN)的Teklad辐照(灭菌)的玉米芯垫料固定。将小鼠圈养在来自Animal Care Systems,Inc.(Centennial,CO)的一次性笼中的具有过滤空气供应的Optimice圆盘传送带无菌区中。使用27克针将总共$1x10^7$个细胞JeKo-1细胞皮下注射到每只动物的右后胁腹中。在第1天、第3天、第5天、第7天、第9天、第17天、第19天、第21天、第23天、第25天静脉注射施用溶媒(盐水)、4mg/kg或2mg/kg LP-284。在第1天至第16天每天口服施用50mg/kg依鲁替尼。在第1天、第4天、第7天、第10天腹膜内注射施用1mg/kg硼替佐米。在第17天、第19天、第21天、第23天、第25天用溶媒或4mg/kg LP-284

静脉内进一步治疗依鲁替尼和硼替佐米组。使用卡尺在两个维度上测量肿瘤,并且使用下式计算体积:

[0113] 肿瘤体积(mm^3)=w2×1/2

[0114] 其中w=肿瘤的宽度,并且1=肿瘤的长度,以mm计。对于该研究,将卡尺与肿瘤边缘对准(卡尺不挤压肿瘤)。

[0115] 虽然上面已经讨论了多个示例性方面和实施方案,但是本领域技术人员将认识到其某些修改、置换、添加和子组合。因此,以下所附权利要求书和此后的权利要求旨在被解释为包括如在它们的真实精神和范围内的所有这样的修改、置换、添加和子组合。

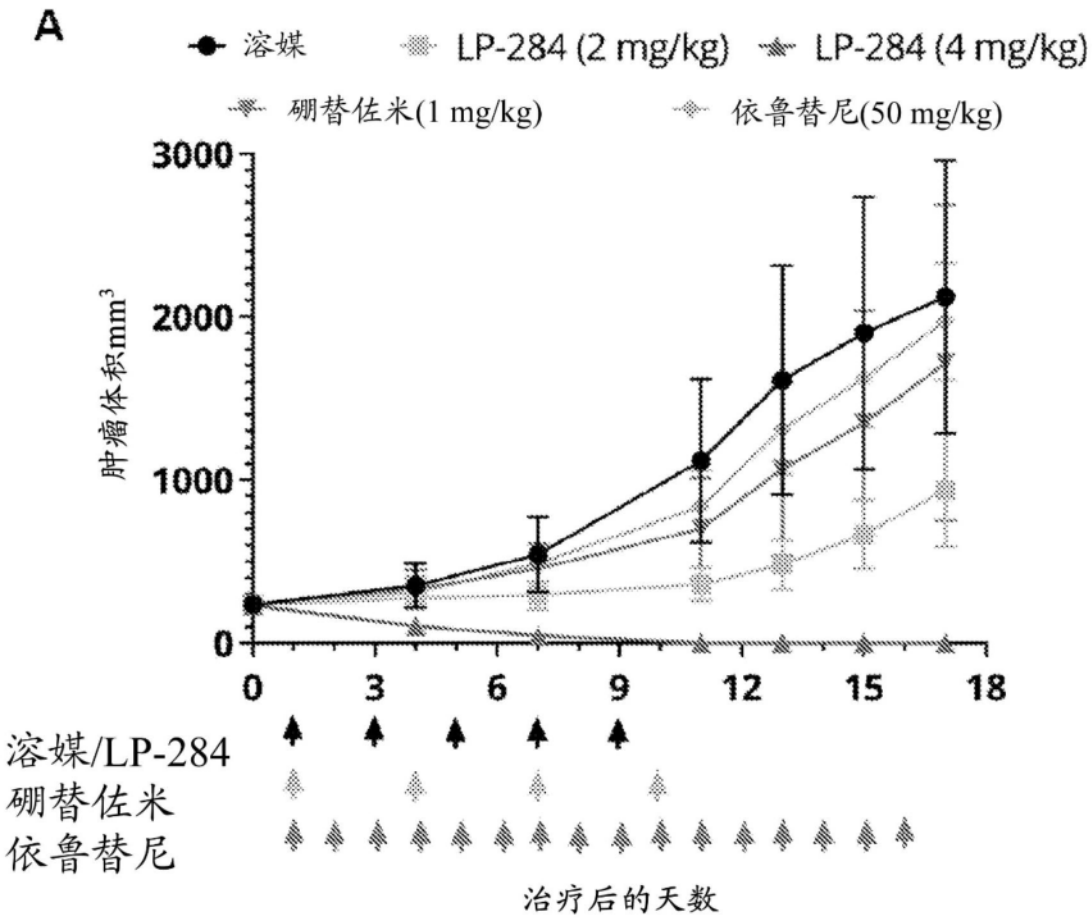

A
溶媒
LP-284 (2 mg/kg)
LP-284 (4 mg/kg)
硼替佐米(1 mg/kg)
依鲁替尼(50 mg/kg)
肿瘤体积mm3
3000
2000
1000
0
0
3
6
9
12
15
18
溶媒/LP-284
硼替佐米
依鲁替尼
治疗后的天数

图1

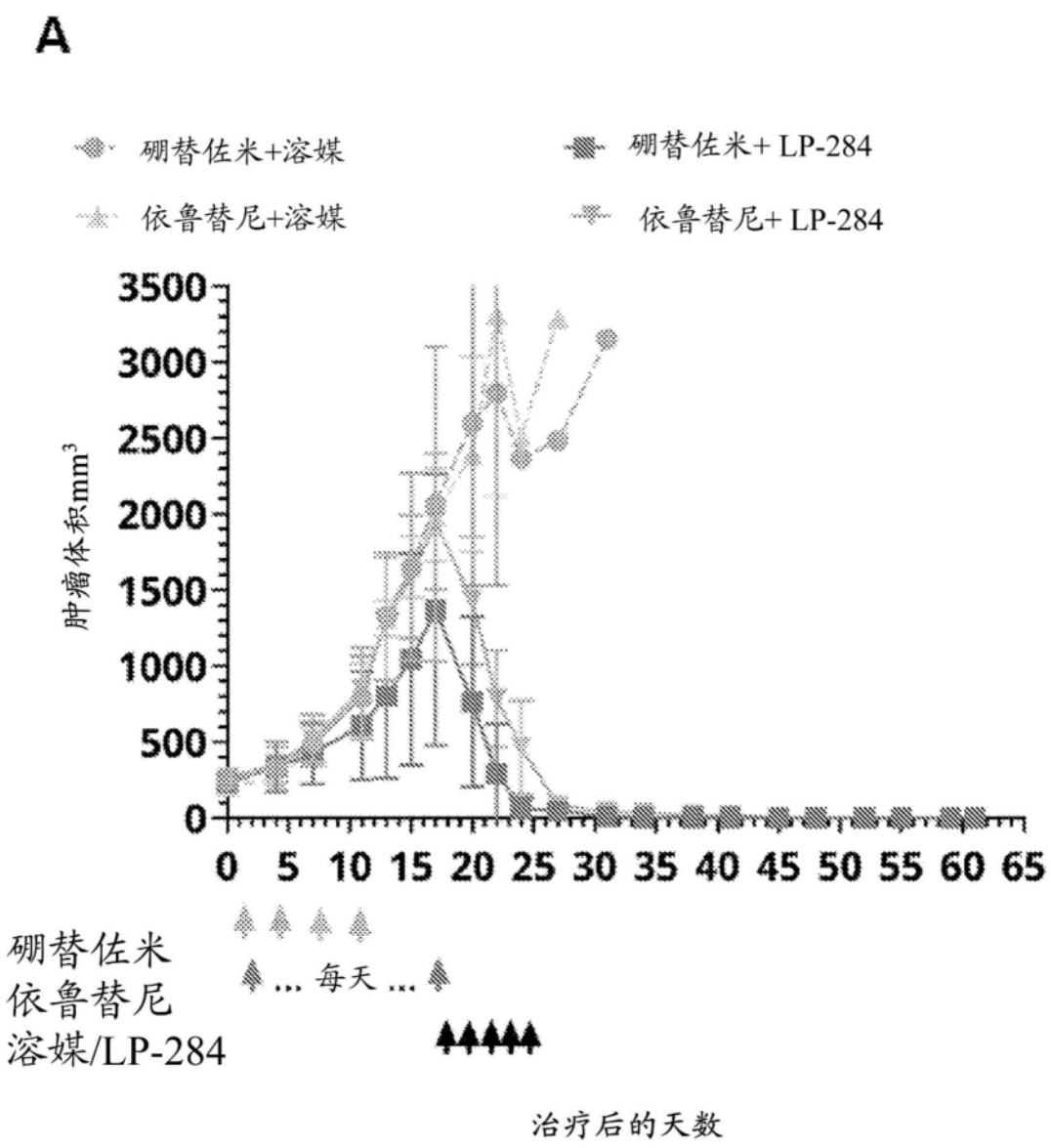

A
硼替佐米+溶媒
硼替佐米+ LP-284
依鲁替尼+溶媒
依鲁替尼+ LP-284
肿瘤体积mm3
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
硼替佐米
依鲁替尼
溶媒/LP-284
... 每天 ...
治疗后的天数

图2A

B

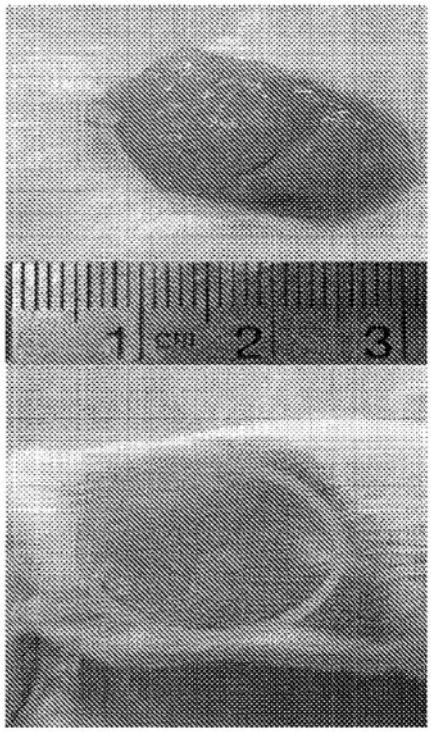


图2B

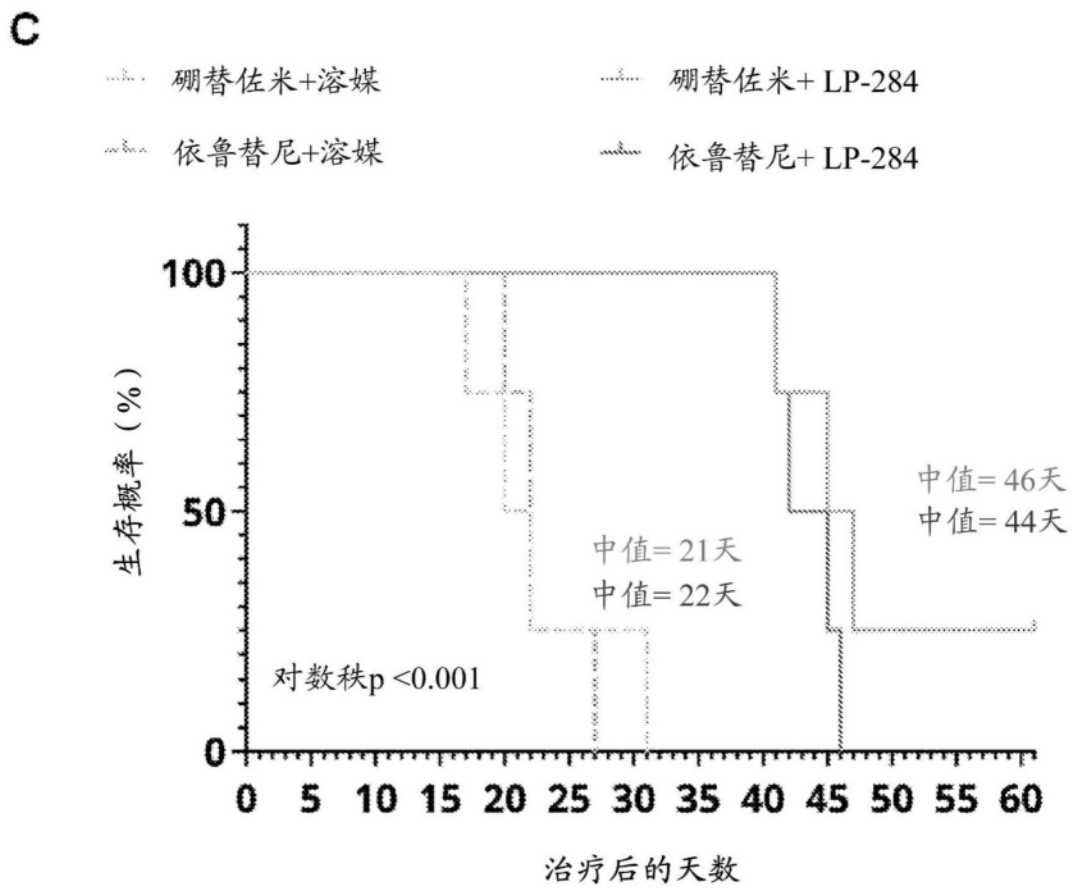

C
硼替佐米+溶媒
硼替佐米+ LP-284
依鲁替尼+溶媒
依鲁替尼+ LP-284
生存概率（%）
100
50
0
中值= 46天
中值= 44天
中值= 21天
中值= 22天
对数秩p <0.001
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
治疗后的天数

图2C