



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114599374 A

(43) 申请公布日 2022. 06. 07

(21) 申请号 202080061033.0

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22) 申请日 2020.07.01

专利代理师 杨宏军

(30) 优先权数据

62/869,389 2019.07.01 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/7084 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 45/06 (2006.01)

2022.02.28

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/040515 2020.07.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/003279 EN 2021.01.07

(71) 申请人 卫材R&D管理有限公司

地址 日本东京都

(72) 发明人 姜蓉嵘 V·迪克西特

权利要求书5页 说明书23页 附图6页

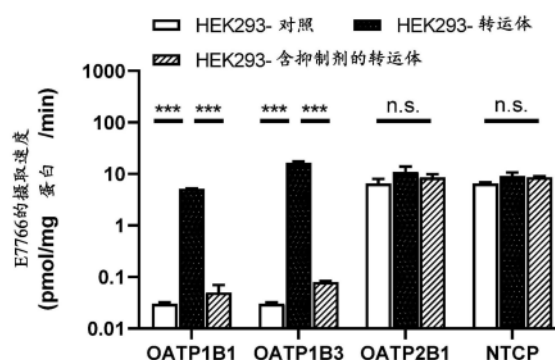
(54) 发明名称

用于增强抗癌化合物E7766的治疗依从性的系统

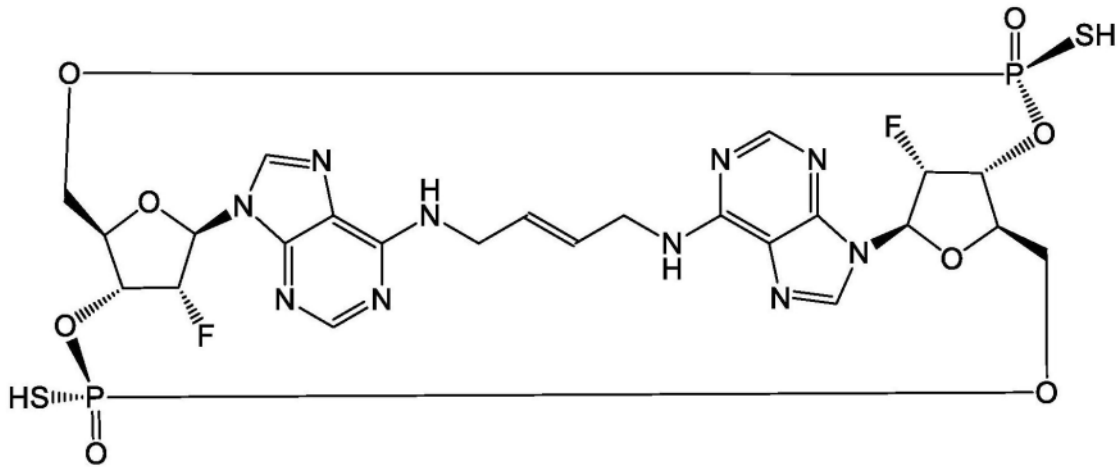
(57) 摘要

报告了用于减少用药错误并增强患有癌症的个体的治疗依从性的系统。对于可能与OATP抑制剂组合的抗癌治疗性化合物1 (E7766) 的剂量, 实施例提供了关于药物-药物相互作用的信息。

A



1. 一种用于减少用药错误并增强患有癌症的个体的治疗依从性的系统,该系统包含:
至少一个容器,所述容器包括一定量的包含E7766或其药学上可接受的盐的药物组合物



(E7766);

以及

至少一项所述容器随附的建议,所述建议包含含有关于药物-药物相互作用的信息的处方信息,其中,该关于药物-药物相互作用的信息包含指示以下的信息:对于接受有机阴离子转运多肽抑制剂治疗的个体,施用该药物组合物导致药物-药物相互作用。

2. 如权利要求1所述的系统,其中该有机阴离子转运多肽抑制剂抑制选自以下的有机阴离子转运多肽:OATP1B1、OATP1B3、以及OATP1B1和OATP1B3的组合。

3. 如权利要求1所述的系统,其中该关于药物-药物相互作用的信息指示该药物组合物和该OATP1B1抑制剂或OATP1B3抑制剂中的一者应以减少的量施用。

4. 如权利要求3所述的系统,其中所述药物组合物的剂量减少5%-75%。

5. 如权利要求3所述的系统,其中所述药物组合物的剂量减少10%-50%。

6. 如权利要求3所述的系统,其中所述药物组合物的剂量减少20%-40%。

7. 如权利要求3所述的系统,其中所述药物组合物的剂量减少约30%。

8. 如权利要求3所述的系统,其中所述OATP抑制剂的剂量减少5%-75%。

9. 如权利要求3所述的系统,其中所述OATP抑制剂的剂量减少10%-50%。

10. 如权利要求3所述的系统,其中所述OATP抑制剂的剂量减少20%-40%。

11. 如权利要求3所述的系统,其中所述OATP抑制剂的剂量减少约30%。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的系统,其中该有机阴离子转运多肽抑制剂选自由以下组成的组:非马沙坦、克拉霉素、利福平、氯吡格雷、艾司利卡西平、CP-778875、艾沙康唑、伊曲康唑、奥比他韦、阿那匹韦、波普瑞韦、达卡他韦、达萨布韦、艾尔巴韦、法达瑞韦、格卡瑞韦、格拉瑞韦、来特莫韦、奥比他韦、帕利瑞韦、派仑他韦、甲氧苄啶、利托那韦、西咪匹韦、索非布韦、特拉匹韦、维帕他韦、伏西瑞韦、洛匹那韦、培西替尼、槲皮素、替拉那韦、二甲双胍、地尔硫卓、沙卡布曲、缬沙坦、呋塞米、吉非罗齐、伊卢多啉、环孢素、他克莫司、艾曲波帕、葡萄柚汁、熊脱氧胆酸、奶蓟(水飞蓟)、恩曲他滨、替诺福韦、维色隆(GSK1605786)、替米沙坦、表没食子儿茶素没食子酸酯、依泽替米贝、氨氯地平、奥贝胆酸、 ω -3羧酸、艾代拉里

斯、黄芩苷、恩格列净、艾格列韦和可比司他。

13. 如权利要求1所述的系统,其中该关于药物-药物相互作用的信息指示该有机阴离子转运多肽和该药物组合物不应共同施用。

14. 一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括当所述患者还没有被施用OATP1B1或OATP1B3抑制剂的药物时,向所述患者施用E7766或其药学上可接受的盐。

15. 一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括当所述患者正在被施用的OATP1B1或OATP1B3抑制剂的量低于在不存在E7766或其药学上可接受的盐的施用的情况下所述患者将被施用的OATP1B1或OATP1B3抑制剂的量时,向所述患者施用E7766或其药学上可接受的盐。

16. 一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括向正在被施用一定量的OATP1B1或OATP1B3抑制剂的药物的患者施用E7766或其药学上可接受的盐,该方法包括向所述患者施用如下量的E7766或其药学上可接受的盐,该量低于在不存在OATP1B1抑制剂或OATP1B3抑制剂的施用的情况下所述患者将被施用的E7766或其药学上可接受的盐的量。

17. 如权利要求16所述的方法,其中所述减少包括减少选自由以下组成的组的E7766或其药学上可接受的盐的量:5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、和95%。

18. 如权利要求16所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少1天后施用。

19. 如权利要求18所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少2天后施用。

20. 如权利要求19所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少3天后施用。

21. 如权利要求20所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少4天后施用。

22. 如权利要求21所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少5天或至少6天后施用。

23. 如权利要求22所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少7天后施用。

24. 如权利要求23所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少2周后施用。

25. 如权利要求24所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少3周后施用。

26. 如权利要求25所述的方法,其中该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少1个月后施用。

27. 如权利要求14-26中任一项所述的方法,其中所述药物选自由以下组成的组:非马沙坦、克拉霉素、利福平、氯吡格雷、艾司利卡西平、CP-778875、艾沙康唑、伊曲康唑、奥比他韦、阿那匹韦、波普瑞韦、达卡他韦、达萨布韦、艾尔巴韦、法达瑞韦、格卡瑞韦、格拉瑞韦、来

特莫韦、奥比他韦、帕利瑞韦、派仑他韦、甲氧苄啶、利托那韦、西咪匹韦、索非布韦、特拉匹韦、维帕他韦、伏西瑞韦、洛匹那韦、培西替尼、槲皮素、替拉那韦、二甲双胍、地尔硫卓、沙卡布曲、缬沙坦、呋塞米、吉非罗齐、伊卢多琳、环孢素、他克莫司、艾曲波帕、葡萄柚汁、熊脱氧胆酸、奶蓟(水飞蓟)、恩曲他滨、替诺福韦、维色隆(GSK1605786)、替米沙坦、表没食子儿茶素没食子酸酯、依泽替米贝、氨氯地平、奥贝胆酸、 ω -3羧酸、艾代拉里斯、黄芩苷、恩格列净、艾格列韦和可比司他。

28. 一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括监测E7766或其药学上可接受的盐对所述患者的暴露,并将所述暴露维持至低于12,800 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

29. 一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括如果该患者正在被施用OATP1B1或OATP1B3抑制剂,则监测所述患者的E7766或其药学上可接受的盐的暴露,并将所述暴露维持至低于12,800 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

30. 如权利要求28或权利要求29所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于9,600 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

31. 如权利要求30所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于6,400 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

32. 如权利要求31所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于3,200 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

33. 如权利要求32所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于2,400 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

34. 如权利要求33所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于2,000 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

35. 如权利要求34所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于1,750 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

36. 如权利要求35所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于1,600 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

37. 如权利要求36所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于1,200 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

38. 如权利要求37所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于800 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

39. 如权利要求38所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于600 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

40. 如权利要求39所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于300 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

41. 如权利要求40所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于150 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

42. 如权利要求41所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于75 μ g E7766或其药

学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

43. 如权利要求42所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于50 μ g E7766或其药理学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

44. 如权利要求43所述的方法,该方法包括将所述暴露维持至低于25 μ g E7766或其药理学上可接受的盐/100kg患者体重的值。

45. 如权利要求28-44中任一项所述的方法,其中所述暴露通过对所述患者的血液中E7766或其药理学上可接受的盐的存在进行定量来监测。

46. 如权利要求45所述的方法,其中所述维持包括减少E7766或其药理学上可接受的盐的剂量。

47. 如权利要求46所述的方法,其中所述减少包括减少选自由以下组成的组的E7766或其药理学上可接受的盐的剂量:5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、和95%。

48. 如权利要求45所述的方法,其中所述暴露是从所述患者的血浆中评价的。

49. 如权利要求1-48中任一项所述的方法,其中E7766的所述药理学上可接受的盐是E7766的二铵盐。

50. 一种在选择用于E7766或其药理学上可接受的盐治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括向所述患者施用E7766或其药理学上可接受的盐,其中所述患者未接受过有机阴离子转运多肽(OATP)抑制剂治疗。

51. 一种在选择用于E7766或其药理学上可接受的盐治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括向所述患者施用E7766或其药理学上可接受的盐,其中所述患者先前已接受过OATP抑制剂或仍然正在接受OATP抑制剂,并伴随所述OATP抑制剂的停止或减少施用以消除相关的不良事件或减少相关的不良事件的频率。

52. 一种在选择用于E7766或其药理学上可接受的盐治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括向所述患者施用E7766或其药理学上可接受的盐,其中所述患者先前已接受过OATP抑制剂或仍然正在接受OATP抑制剂,并伴随所述E7766或其药理学上可接受的盐的停止或减少施用以消除或减少相关的不良事件。

53. 如权利要求50-52中任一项所述的方法,其中该OATP选自由以下组成的组:非马沙坦、克拉霉素、利福平、氯吡格雷、艾司利卡西平、CP-778875、艾沙康唑、伊曲康唑、奥比他韦、阿那匹韦、波普瑞韦、达卡他韦、达萨布韦、艾尔巴韦、法达瑞韦、格卡瑞韦、格拉瑞韦、来特莫韦、奥比他韦、帕利瑞韦、派仑他韦、甲氧苄啶、利托那韦、西咪匹韦、索非布韦、特拉匹韦、维帕他韦、伏西瑞韦、洛匹那韦、培西替尼、槲皮素、替拉那韦、二甲双胍、地尔硫卓、沙卡布曲、缬沙坦、呋塞米、吉非罗齐、伊卢多啉、环孢素、他克莫司、艾曲波帕、葡萄柚汁、熊脱氧胆酸、奶蓟(水飞蓟)、恩曲他滨、替诺福韦、维色隆(GSK1605786)、替米沙坦、表没食子儿茶素没食子酸酯、依泽替米贝、氨氯地平、奥贝胆酸、 ω -3羧酸、艾代拉里斯、黄芩苷、恩格列净、艾格列韦和可比司他。

54. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药理学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少1天后施用。

55. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药理学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少2天后施用。

56. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少3天后施用。

57. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少4天后施用。

58. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少5天后施用。

59. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少6天后施用。

60. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少7天后施用。

61. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少2周后施用。

62. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少3周后施用。

63. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少1个月后施用。

64. 如权利要求50-53中任一项所述的方法,其中所述患者仍然正在接受该OATP抑制剂。

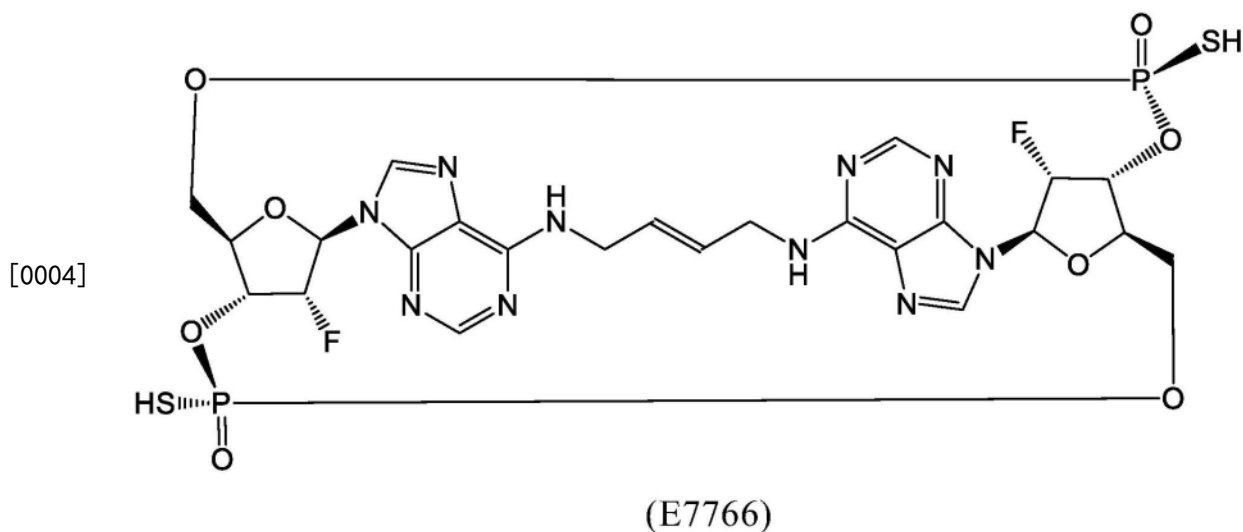
用于增强抗癌化合物E7766的治疗依从性的系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年7月1日提交的美国临时专利申请号62/869,389的权益。该申请通过援引并入,如同在本文完整重写一样。

背景技术

[0003] 了解药物开发中新化学实体的清除机制和动力学对于确保患者安全且有效地暴露于新化学实体并避免与其他药物共同施用可能引起的临床不良相互作用很重要。化合物1是下文所示的E7766的二铵盐,已报告其用于在治疗癌症中使用。参见例如美国专利号10,246,480,将其通过援引并入本文。



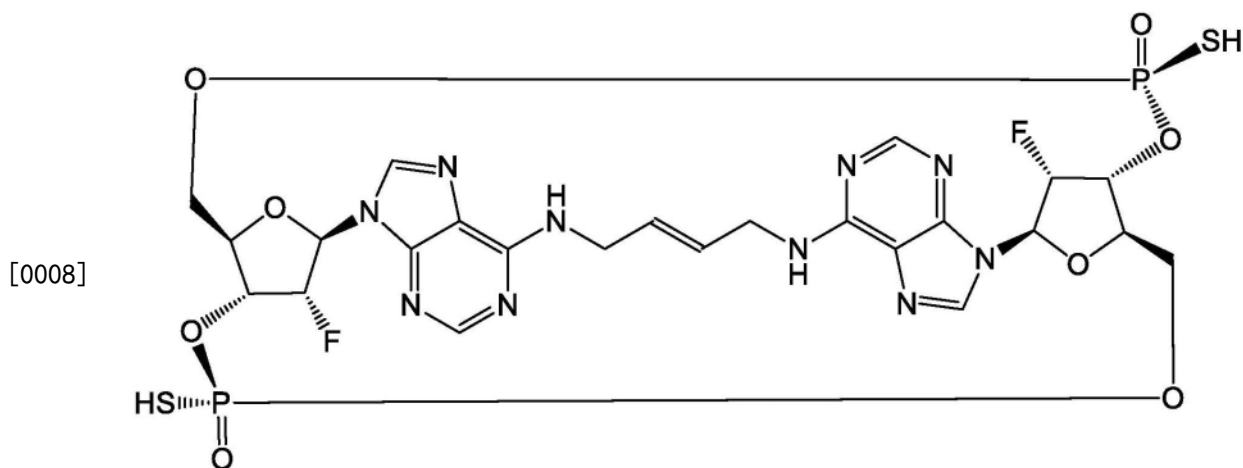
[0005] E7766也称为(1R,3R,15E,28R,29R,30R,31R,34R,36R,39S,41R)-29,41-二氟-34,39-双(磺酰基)-2,33,35,38,40,42-六氧杂-4,6,9,11,13,18,20,22,25,27-十氮杂-34 λ^5 ,39 λ^5 -二磷八环[28.6.4.1^{3,36}.1^{28,31}.0^{4,8}.0^{7,12}.0^{19,24}.0^{23,27}]四十二烷-5,7,9,11,15,19,21,23,25-壬烯-34,39-二酮。如果该化学名称与上文给出的结构之间存在任何差异,则以上文给出的结构为准。

发明内容

[0006] 为了协助临床试验准备,我们已采用临床前模型来测量化合物1在单独的和潜在受到药物-药物相互作用影响的情况下的清除率。虽然不希望受理论的束缚,但基于我们对该化合物的审查,我们得出了以下结论:该化合物具有低LogP(<1)、低渗透性(<1x10⁻⁶cm/sec)、在3-4之间的pKa和>600的MW。这将导致化合物1根据扩展清除分类系统(Extended Clearance Classification System)被分类为3B类。该类中的化合物主要通过主动摄取、然后在胆汁或尿液中消除而被清除。

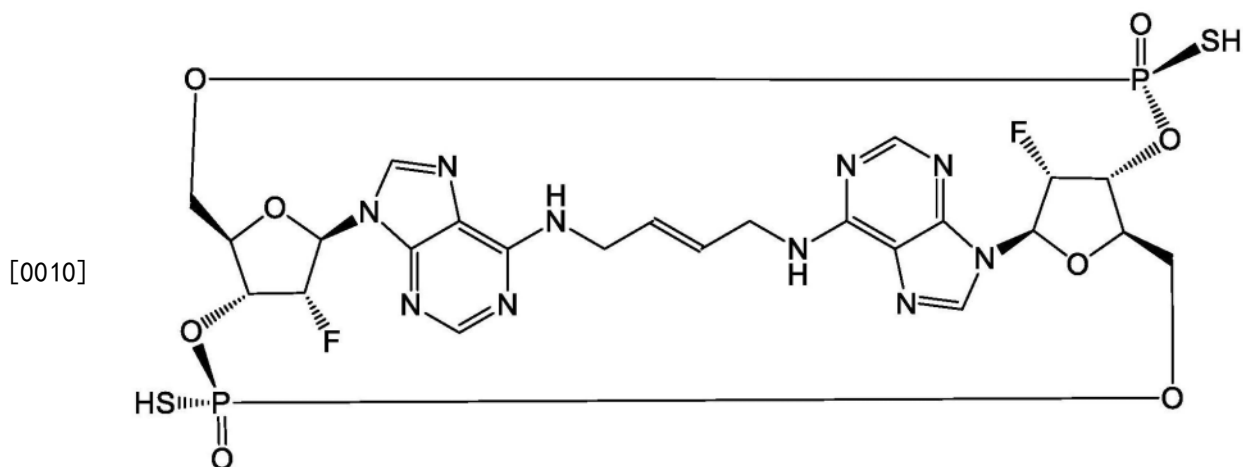
[0007] E7766如下所示。化合物1是E7766的二铵盐,其分子量为780.7,测量的pKa为3.41,测量的LogD为1.31,PSA为200,溶解度为150 μ mol/L,Papp值为0.36x10⁶cm/s,并且属于使用Varma等人,Pharm Res[药学研究](2015)32:3785-3802(将其通过援引并入本文)中报告的

量表中的ECCS 3B类。在本文报告的这些实例中,使用了化合物1,即二铵盐。典型地,不同的批次用于不同的研究。



(E7766)

[0009] 实施例提供了一种用于减少用药错误并增强患有癌症的个体的治疗依从性的系统,该系统包含至少一个容器,所述容器包括一定量的包含E7766或其药学上可接受的盐的药物组合物。



(E7766);

[0011] 以及至少一项所述容器随附的建议,所述建议包含含有关于潜在的药物-药物相互作用的信息的处方信息,其中,该关于潜在的药物-药物相互作用的信息包含指示以下的信息:施用该药物组合物导致对接受有机阴离子转运多肽抑制剂治疗的个体产生的影响可能不同于对未接受有机阴离子转运多肽抑制剂的个体的预期影响。在另外的实施例中,该有机阴离子转运多肽抑制剂抑制选自以下的有机阴离子转运多肽:OATP1B1、OATP1B3、以及OATP1B1和OATP1B3的组合。

[0012] 在另外的实施例中,对“OATP”的引用仅限于OATP1B1和/或OATP1B3抑制剂。

[0013] 在另外的实施例中,该关于潜在的药物-药物相互作用的信息指示该有机阴离子转运多肽抑制剂和该药物组合物不应共同施用。在另外的实施例中,该关于潜在的药物-药物相互作用的信息指示该有机阴离子转运多肽抑制剂和该药物组合物中的一者或两者应以比施用任一者而无另一者时低的剂量和/或低的频率施用。

[0014] 在一些实施例中,该药物组合物的剂量减少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或95%。在另外的实施例中,该药物组合物的剂量减少5%-75%;减少10%-50%;或减少20%-40%。在一些实施例中,该OATP抑制剂的剂量减少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或95%。在另外的实施例中,该OATP抑制剂的剂量减少5%-75%;减少10%-50%;或减少20%-40%。

[0015] 在上述系统的另外的实施例中,该有机阴离子转运多肽抑制剂选自自由以下组成的组:非马沙坦、克拉霉素、利福平、氯吡格雷、艾司利卡西平、CP-778875、艾沙康唑、伊曲康唑、奥比他韦、阿那匹韦、波普瑞韦、达卡他韦、达萨布韦、艾尔巴韦、法达瑞韦(faldaprevir)、格卡瑞韦、格拉瑞韦、来特莫韦、奥比他韦、帕利瑞韦、派仑他韦、甲氧苄啶、利托那韦、西咪匹韦、索非布韦、特拉匹韦、维帕他韦、伏西瑞韦、洛匹那韦、培西替尼、槲皮素、替拉那韦、二甲双胍、地尔硫卓、沙卡布曲、缬沙坦、呋塞米、吉非罗齐、伊卢多琳、环孢素、他克莫司、艾曲波帕、葡萄柚汁、熊脱氧胆酸、奶蓟(水飞蓟(*Silybum marianum*))、恩曲他滨、替诺福韦、维色隆(vercirnon)(GSK1605786)、替米沙坦、表没食子儿茶素没食子酸酯、依泽替米贝、氨氯地平、奥贝胆酸、 ω -3羧酸、艾代拉里斯(idelalisib)、黄芩苷、恩格列净、艾格列韦(elvitegravir)和可比司他(cobicistat)。

[0016] 另外的实施例提供了一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括当所述患者还没有被施用OATP1B1或OATP1B3抑制剂的药物时,向所述患者施用E7766或其药学上可接受的盐。

[0017] 另外的实施例提供了一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括当所述患者正在被施用的OATP1B1或OATP1B3抑制剂的药物的量低于在不存在E7766或其药学上可接受的盐的施用的情况下所述患者将被施用的OATP1B1或OATP1B3抑制剂的量时,向所述患者施用E7766或其药学上可接受的盐。

[0018] 另外的实施例提供了一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括向正在被施用一定量的OATP1B1或OATP1B3抑制剂的药物的患者施用E7766或其药学上可接受的盐,该方法包括向所述患者施用如下量的E7766或其药学上可接受的盐,该量低于在不存在OATP1B1抑制剂或OATP1B3抑制剂的施用的情况下所述患者将被施用的E7766或其药学上可接受的盐的量。

[0019] 在一些实施例中,该E7766或其药学上可接受的盐在施用所述药物后至少1天后、施用所述药物后至少2天后、施用所述药物后至少3天后、施用所述药物后至少4天后、施用所述药物后至少5天后、施用所述药物后至少6天后、施用所述药物后至少7天后、施用所述药物后至少2周后、施用所述药物后至少3周后、或施用所述药物后至少1个月后施用。

[0020] 在本文报告的方法的实施例中,所述药物可以选自自由以下组成的组:非马沙坦、克拉霉素、利福平、氯吡格雷、艾司利卡西平、CP-778875、艾沙康唑、伊曲康唑、奥比他韦、阿那匹韦、波普瑞韦、达卡他韦、达萨布韦、艾尔巴韦、法达瑞韦、格卡瑞韦、格拉瑞韦、来特莫韦、奥比他韦、帕利瑞韦、派仑他韦、甲氧苄啶、利托那韦、西咪匹韦、索非布韦、特拉匹韦、维帕他韦、伏西瑞韦、洛匹那韦、培西替尼、槲皮素、替拉那韦、二甲双胍、地尔硫卓、沙卡布曲、缬沙坦、呋塞米、吉非罗齐、伊卢多琳、环孢素、他克莫司、艾曲波帕、葡萄柚汁、熊脱氧胆酸、奶

藜(水飞藜)、恩曲他滨、替诺福韦、维色隆(GSK1605786)、替米沙坦、表没食子儿茶素没食子酸酯、依泽替米贝、氨氯地平、奥贝胆酸、 ω -3羧酸、艾代拉里斯、黄芩苷、恩格列净、艾格列韦和可比司他。

[0021] 另外的实施例提供了一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中预防E7766或其药学上可接受的盐的过度暴露的方法,该方法包括监测E7766或其药学上可接受的盐对所述患者的暴露,并将所述暴露维持至低于12,800 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于9,600 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于6,400 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于3,200 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于2,400 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于2,000 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于1,750 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于1,600 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于1,200 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于800 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于600 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于300 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于150 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于75 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、将所述暴露维持至低于50 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值、或将所述暴露维持至低于25 μ g E7766或其药学上可接受的盐/100kg患者体重的值。在一些实施例中,如在本段中引用的E7766或其药学上可接受的盐的暴露在施用OATP1B1抑制剂和/或OATP1B3抑制剂的患者中进行。

[0022] 在一些方法中,该维持步骤包括降低E7766或其药学上可接受的盐的剂量。这可以减少例如先前的值的5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或95%。

[0023] 在一些方法中,所述暴露通过对所述患者的血液中E7766或其药学上可接受的盐的存在进行定量来监测。在一些方法中,所述暴露是从所述患者的血浆中评价的。

[0024] 另外的实施例提供了如本文阐述的系统或方法,其中E7766的所述药学上可接受的盐是E7766的二铵盐。

[0025] 另外的实施例提供了一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括向所述患者施用E7766或其药学上可接受的盐,其中所述患者未接受过有机阴离子转运多肽(OATP)抑制剂治疗。

[0026] 另外的实施例提供了一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括向所述患者施用E7766或其药学上可接受的盐,其中所述患者先前已接受过OATP抑制剂或仍然正在接受OATP抑制剂,并伴随所述OATP抑制剂的停止或减少施用以消除相关的不良事件或减少相关的不良事件的频率。

[0027] 仍另外的实施例提供了一种在选择用于E7766或其药学上可接受的盐治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括向所述患者施用E7766或其药学上可接受的盐,其中所述患者先前已接受过OATP抑制剂或仍然正在接受OATP抑制剂,并伴随所述E7766或其药学上可

接受的盐的停止或减少施用以消除或减少相关的不良事件。

[0028] 在一些实施例中,该OATP抑制剂选自自由以下组成的组:非马沙坦、克拉霉素、利福平、氯吡格雷、艾司利卡西平、CP-778875、艾沙康唑、伊曲康唑、奥比他韦、阿那匹韦、波普瑞韦、达卡他韦、达萨布韦、艾尔巴韦、法达瑞韦、格卡瑞韦、格拉瑞韦、来特莫韦、奥比他韦、帕利瑞韦、派仑他韦、甲氧苄啶、利托那韦、西咪匹韦、索非布韦、特拉匹韦、维帕他韦、伏西瑞韦、洛匹那韦、培西替尼、槲皮素、替拉那韦、二甲双胍、地尔硫卓、沙卡布曲、缬沙坦、呋塞米、吉非罗齐、伊卢多琳、环孢素、他克莫司、艾曲波帕、葡萄柚汁、熊脱氧胆酸、奶蓟(水飞蓟)、恩曲他滨、替诺福韦、维色隆(GSK1605786)、替米沙坦、表没食子儿茶素没食子酸酯、依泽替米贝、氨氯地平、奥贝胆酸、 ω -3羧酸、艾代拉里斯、黄芩苷、恩格列净、艾格列韦和可比司他。

[0029] 在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少1天后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少2天后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少3天后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少4天后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少5天后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少6天后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少7天后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少2周后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少3周后施用。在一些实施例中,E7766或其药学上可接受的盐在施用该OATP抑制剂后至少1个月后施用。在一些实施例中,该患者仍然正在接受该OATP抑制剂。在如上文引用的实施例中,该OATP抑制剂典型地是OATP1B1和/或OATP1B3。

附图说明

[0030] 图1A至图1D示出了化合物1的体外肝胆转运体表型分析和动力学研究的结果。

[0031] 图2A至图2C示出了与或不与利福平((7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S,19E,21Z)-2,15,17,27,29-五羟基-11-甲氧基-3,7,12,14,16,18,22-七甲基-26-{(E)-[(4-甲基哌嗪-1-基)亚氨基]甲基}-6,23-二氧化-8,30-二氧杂-24-氮杂四环[23.3.1.14,7.05,28]三十碳-1(28),2,4,9,19,21,25(29),26-八烯-13-基乙酸酯)共同给药的化合物1的体内PK特性和消除。

[0032] 图3A示出了OATP1B1/1B3转运的分数;图3B和图3C示出了与或不与利福平共同施用的化合物1的模拟肝脏和血浆浓度。图3D示出了使用利福平时,具有或不具有相互作用的化合物1的正弦摄取清除率的平均值随时间的变化。使用通过Simcyp™建模开发的PBPK模型进行模拟。

[0033] 图4A示出了在夹心培养的人肝细胞(SCHH)中,化合物1的肝摄取随时间的变化。图4B示出了暴露20分钟后SCHH中化合物1的胆汁外排。

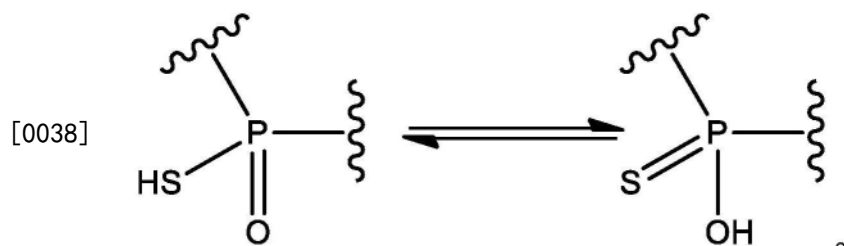
[0034] 图5示出了静脉内施用化合物1以及共同施用化合物1和利福平后野生型小鼠的肝脏中化合物1的AUC。

具体实施方式

[0035] 我们研究了化合物1在体外系统以及体内临床前物种中的药代动力学和处置。在胆管插管的大鼠和狗中的药代动力学表明,化合物1主要未改变地排泄在胆汁中(>80%)并且在较低程度上排泄在尿液中(<20%)。人肝细胞摄取研究示出了温度依赖性主动摄取,该摄取可被利福平抑制但不能被四乙基铵抑制,这表明有机阴离子转运多肽(OATP)参与了化合物1的消除。使用过表达人OATP1B1和OATP1B3的HEK293细胞进行的另外的研究证实,化合物1是OATP1B1和OATP1B3的底物。

[0036] 在表达多药耐药相关蛋白2(MRP2)的囊泡中进行的体外研究表明,化合物1是胆汁外排转运体MRP2的底物。还在人源化OATP1B1/1B3、Oatp1a/1b敲除或野生型小鼠中评估了化合物1的药代动力学。在野生型小鼠中,在利福平存在下观察到化合物1的血浆暴露增加(5.4倍),而在野生型小鼠中,在利福平存在或不存在下化合物1的肝脏暴露相当。在人源化OATP1B1/1B3小鼠中,在利福平存在下,化合物1的血浆浓度增加4.5倍。这些临床前结果预测OATP介导的肝摄取是化合物1清除中的限速步骤,并且这些临床前结果也预测临床中OATP的抑制将导致化合物1的全身性暴露显著升高。

[0037] 本领域技术人员将认识到,在与这些磷原子(P_1, P_2)结合的取代基具有单键和双键两者的情况下,它们可容易地发生互变异构化。例如,这些化合物可在平衡时互变异构化。下面示出一个实例:



[0039] 此类互变异构体应被视为在权利要求的范围内。给定化合物的任一互变异构体的结构表示将代表相同的化合物。

[0040] 治疗方法

[0041] 在一些实施例中,向需要治疗的患者施用E7766或药学上可接受的盐。在一些实施例中,将施用的化合物作为 NH_4 盐、游离酸、或其药学上可接受的盐提供。在一些实施例中,将化合物作为 NH_4 盐提供。当将E7766作为 NH_4 盐提供时,该化合物被称为化合物1。

[0042] 剂量

[0043] 用于癌症治疗的最佳剂量可以使用已知的方法根据经验针对每个个体确定,并将取决于多种因素,包括药剂的活性;该个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用的时间和途径;以及该个体正在服用的其他药物。可使用本领域熟知的常规测试和程序确立最佳剂量。上述化合物可通过任何适当的途径施用。

[0044] 如本文所用的“药物-药物相互作用”是指当两种或更多种药物共同施用时可发生的药代动力学或药效学效应。当药物单独施用(即,在其他药物不存在的情况下),典型地不会产生此类效应。药代动力学药物-药物相互作用效应的非限制性实例可包括例如一种或两种共同施用的药物的吸收、分布、代谢或排泄的变化。药效学药物-药物相互作用效应的非限制性实例可包括例如一种药物在蛋白质(或受体)结合位点处干扰(例如,竞争地或

变构地)另一药物,或通过结合在相关的生物学途径中的蛋白质(或受体)间接干扰。药物-药物相互作用的非限制性实例可包括预期的副作用、非预期的副作用、临床不良事件和禁忌症,所有这些均可在潜在参与药物-药物相互作用的这些药物的施用期间进行管理。

[0045] 如本文所用的“药学上可接受的盐”是指本披露中的这些化合物的酸加成盐或碱加成盐。药学上可接受的盐是保留母体化合物的活性并且不会对其施用的受试者和在其施用的上下文中赋予任何过度有害或不希望的效应的任何盐。药学上可接受的盐包括但不限于无机酸和羧酸两者的金属络合物和盐。药学上可接受的盐还包括金属盐,如铝盐、钙盐、铁盐、镁盐、锰盐和络合盐。此外,药学上可接受的盐包括但不限于,酸性盐如乙酸盐、天冬氨酸盐、烷基磺酸盐、芳基磺酸盐、醋氧乙(axetil)盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、双硫酸(bisulfuric)盐、双酒石酸盐(bitartaric)、丁酸盐、依地酸钙盐、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(edisylic)盐、十二烷基磺酸(estolic)盐、乙磺酰(esyl)盐、乙磺酸(esylic)盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸(gluceptic)盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、羟乙酰基对氨基苯磺酸(glycolylarsanilic)盐、环乙磺酸(hexamic)盐、己基雷锁辛酸(hexylresorcinoic)盐、海巴酸(hydrabamic)盐、氢溴酸盐、盐酸盐、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(muconic)盐、萘磺酸(napsylic)盐、硝酸盐、草酸盐、对硝基甲磺酸盐、扑酸(pamoic)盐、泛酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、邻苯二甲酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、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(teoclic)盐、甲苯磺酸盐等。也可以制备钠盐和钾盐。

[0046] 实施例可以是E7766的二铵盐。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。生产作为盐的化合物的方法是本领域技术人员已知的(参见例如Stahl等人, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use [药用盐手册: 特性、选择和使用], Wiley-VCH [威利-VCH出版社]; Verlag Helvetica Chimica Acta [瑞士化学学报], 苏黎世, 2002; Berge等人, J. Pharm. Sci. [药物科学杂志] 66:1, 1977)。

[0047] 治疗剂的“有效量”或“治疗有效量”是与受试者或患者中未治疗的癌症相比足以提供可观察到的治疗益处的量。

[0048] 本文报告的活性剂可以与药学上可接受的载剂组合以提供其药物配制品。载剂和配制品的特定选择将取决于该组合物所预期的特定施用途径。

[0049] 如本文所用的“药学上可接受的载剂”是指不破坏与其一起配制的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒介物。可以在本发明的组合物中使用的药学上可接受的载剂、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、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0050] 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、口腔、阴道、囊内(intravesicular)、膀胱内(intravesical)、肿瘤内或植入储液囊施用等。在一些实施例中,该配制品包含来自天然或非天然来源的成分。在一些实施例中,该配制品或载剂可以无菌形式提供。无菌载剂的非限制性实例包括无内毒素水或无热原水。可通过囊内、膀胱内或肿瘤内施用来施用组合物。

[0051] 如本文所用的术语“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、病灶内和颅内注射或输注技术。在特定的实施例中,这些组合物通过静脉内、口服、皮下或通过肌内施用来施用。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。可以根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制这些悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液。可接受的媒介物和溶剂中可使用的水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外,常规地使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0052] 出于这个目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸及其甘油酯衍生物可用于制备可注射剂,天然的药学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油、尤其是它们的聚氧乙烯化的形式也是如此。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或通常用于配制药学上可接受的剂型(包括乳剂和悬浮液)的类似分散剂。出于配制的目的,也可以使用其他常用的表面活性剂,如吐温(Tween)、Span和通常用于制造药学上可接受的固体、液体、或其他剂型的其他乳化剂。

[0053] 对于口服施用,可以以可接受的口服剂型(包括但不限于胶囊剂、片剂、水性悬浮液或溶液)提供化合物或盐。在用于口服使用的片剂的情况下,通常使用的载剂包括乳糖和玉米淀粉。还可以添加润滑剂,如硬脂酸镁。对于胶囊剂形式的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当需要口服使用水性悬浮液时,活性成分可以与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,也可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。此外,还可以添加防腐剂。药学上可接受的防腐剂的合适的实例包括但不限于各种抗菌剂和抗真菌剂,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(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)。

[0054] “立即释放”意指包括常规释放,其中药物在施用后立即开始释放。如本文所用,术语“立即释放”包括在没有延迟或延长药物的溶解或吸收的意图下,允许药物在胃肠道内容物中溶解的剂型。目的是使药物在施用后快速释放,例如,在溶解测试中在溶解开始后大约30分钟内可能释放至少80%的药物。

[0055] “持续释放”或“延长释放”包括选择药物释放时程和/或位置特征以达到常规剂型(如溶液或立即释放剂型)未提供的治疗或便利目的的剂型。

[0056] 术语“稳态”意指已达到给定活性剂的血浆水平,并且该血浆水平在活性剂的后续剂量中维持在给定活性剂的以下水平:等于或高于最低有效治疗水平并且低于的最低血浆毒性水平。

[0057] 如本文所用的术语“剂量范围”是指指定药剂的量的可接受变化的上限和下限。典型地,可以向经历治疗的患者施用指定范围内的任何量的药剂的剂量。

[0058] 本文使用的术语“治疗”意指减缓、减轻或缓解受试者的疾病的至少一种症状。例如,关于癌症,术语“治疗”可意指停滞、延迟发作(即,在疾病或疾病的症状临床表现之前的时间段)和/或降低癌症症状发展或恶化的风险。本文使用术语“保护”意指在受试者中预防、延迟或治疗(或所有,如适用)癌症症状的发展或持续或加重。

[0059] 术语“受试者”或“患者”旨在包括能够患有或患上癌症的动物。受试者或患者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。在某些实施例中,该受试者是人,例如,患有癌症、有患癌症风险、或潜在地能够患癌症的

人。

[0060] 如本文所用的“建议”可包括作为监管批准药物产品一部分的文件,包括但不限于产品标签或产品说明书。这种文件可包括例如以药物相互作用、临床药理学、剂量和施用、警告和注意事项、禁忌症、或黑框警告部分中的一者或多者对患者或处方医师进行的说明、注意事项或警告。

[0061] 术语“约”或“大约”通常意指在给定的值或范围的20%以内,更优选地在10%以内,并且最优选地仍在5%以内。可替代地,尤其是在生物学系统中,术语“约”意指大约在对数(即,数量级)内,优选地在给定值的两倍内。

[0062] 在描述本发明的上下文中(尤其是在以下权利要求的上下文中),术语“一个/一种(a,an)”以及“该/这些”和类似的指代对象的使用应被解释为涵盖单数和复数,除非本文另外指示或明显地与上下文矛盾。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应解释为开放式术语(即,意指“包括但不限于”)。除非本文另外指示,否则本文数值范围的叙述仅旨在用作单独指示落入该范围内的每个独立数值的速记方法,并且将每个独立数值并入说明书中,就如同它是单独在本文叙述一样。

[0063] 可以使用本文披露的一种或多种化合物治疗的示例性细胞增殖性障碍包括但不限于癌症、癌前期病症或癌前病症、以及体内组织和器官中的转移性病灶。细胞增殖性障碍可包括过度增生、化生、和异型增生。

[0064] 本文披露的化合物或其药学上可接受的盐可用于在相对于大的群体发展癌症的风险增加的受试者中治疗或预防细胞增殖性障碍,或治疗或预防癌症,或用于鉴定出于此类目的的合适的候选者。

[0065] 药物配制品和施用途径

[0066] 本文提供了用于治疗癌症的、包含E7766或其药学上可接受的盐的药物配制品。这些药物配制品可额外地包含载剂或赋形剂、稳定剂、调味剂、和/或着色剂。

[0067] 可以使用本领域技术人员已知的各种施用途径施用E7766或其药学上可接受的盐。施用途径包括口服施用、肿瘤内施用、膀胱内施用、和囊内施用。在某些实施例中,包含该化合物或其药学上可接受的盐的药物配制品可以液体、糖浆、片剂、胶囊、粉末、撒药、咀嚼片、或可溶解片的形式口服。可替代地,本发明的药物配制品可以静脉内或经皮施用。本领域技术人员已知额外的施用途径(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],Gennaro A.R.编辑,第20版,Mack Publishing Co.[马克出版公司],宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,Pa.))。

[0068] 在一些实施例中,该化合物或药学上可接受的盐配制为糊剂、胶冻剂、或悬浮液。例如,将药物以药物颗粒、微囊化颗粒、或药物-聚合物颗粒的形式溶解、封装或悬浮在胶状溶液或半固体中。口服胶冻配制品的优点是,对于吞咽片剂、胶囊或丸剂有困难的患者,更容易施用药物。在某些实施例中,将该化合物充分混合并悬浮在适当的介质中以形成糊剂或凝胶。口服施用期间,可任选地混合额外的药剂以提供风味。用树莓和甜味剂调味的花生酱或藻酸盐是许多合适的掩味剂的实例。在各个实施例中,该糊剂或胶冻剂也可以用本领域已知的合适的粘合剂或赋形剂配制用于局部施用。

[0069] 以片剂、胶囊剂或丸剂形式制备持续释放配制品的方法是本领域已知的。在一些实施例中,该持续释放配制品通过用聚合物(优选地水不溶性聚合物)包衣药物的活性成分

制备。例如,在制药领域中用作持续释放包衣剂、肠溶包衣剂、或胃包衣剂的水不溶性聚合物。该水不溶性聚合物可以包括例如乙基纤维素、纯化虫胶、白色虫胶、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、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、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E、或聚乙烯醇缩乙醛二乙基氨基乙酸酯。

[0070] 该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。这些水不溶性聚合物可单独使用或组合使用。可进一步并入氢化油、硬脂酸、或鲸蜡醇作为包衣助剂,以及中链甘油三酯、三醋酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、或鲸蜡醇作为增塑剂。

[0071] 在一些实施例中,该持续释放配制品是基质型片剂或颗粒剂。该活性成分可用多达3种不同类型的聚合物包衣。这三种不同类型的聚合物可包括:1) 水不溶性聚合物,如乙基纤维素;2) 非pH依赖性凝胶聚合物,如羟丙基甲基纤维素;以及3) pH依赖性凝胶聚合物,如海藻酸钠。这三种不同类型的聚合物可以一起使用,以减弱这些药物的释放速率。

[0072] 肿瘤内剂量和方案

[0073] 在肿瘤内施用的实施例中,E7766或其药学上可接受的盐以多个周期向患者施用,每个周期持续3周。E7766或其药学上可接受的盐在诱导周期(周期1)的第1、8和15天施用;并在每个后续维持周期(周期2和后面的周期)的第1天施用。每次施用的总剂量可以是25μg、50μg、75μg、150μg、300μg、600μg、1200μg、或1750μg。施用的剂量可在以下剂量范围之一内:75μg-1750μg、75μg-1200μg、75μg-600μg、75μg-300μg、75μg-150μg、150μg-1750μg、150μg-1200μg、150μg-600μg、150μg-300μg、300μg-1750μg、300μg-1200μg、300μg-600μg、1200μg-1750μg、75μg-200μg、75μg-150μg、或100μg-150μg。

[0074] 在实施例中,将E7766或其药学上可接受的盐作为固体或浓缩液提供,并在生理盐水中稀释至最终体积1mL用于肿瘤内施用。

[0075] 在实施例中,将E7766或其药学上可接受的盐作为肿瘤内施用提供,用于治疗乳腺癌(包括三阴性乳腺癌(TNBC)、结肠癌、结直肠癌、胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、淋巴瘤、黑色素瘤、前列腺癌、胰腺癌、肾癌、或其他实体瘤。

[0076] 囊内或膀胱内剂量和方案

[0077] 在囊内施用的实施例或膀胱内施用的实施例中,E7766或其药学上可接受的盐首先以诱导周期(周期1)向患者施用,该周期持续6周。在该诱导周期中,E7766或其药学上可接受的盐在第1、8、15、22、29和36天施用。后续维持周期(周期2和后面的周期)的启动如下表1中所指出:

[0078] 表1

[0079]

周期(周编号/月编号)	周期内施用的天数
周期2(第13周,第3个月)	1、8和15
周期3(第26周,第6个月)	1、8和15
周期4(第52周,第12个月)	1、8和15
周期5(第78周,第18个月)	1、8和15
周期6(第104周,第24个月)	1、8和15

[0080] 每次施用的总剂量可以是600μg、800μg、1,600μg、2000μg、2,400μg、3,200μg、6,

400 μ g、9600 μ g、或12,800 μ g。施用的剂量可在以下剂量范围之一内：800 μ g至12,800 μ g、800 μ g至9,600 μ g、800 μ g至6,400 μ g、800 μ g至3,200 μ g、800 μ g至2,400 μ g、800 μ g至2,000 μ g、800 μ g至1,600 μ g、1,600 μ g至12,800 μ g、1,600 μ g至9,600 μ g、1,600 μ g至6,400 μ g、1,600 μ g至3,200 μ g、1,600 μ g至2,400 μ g、1,600 μ g至2,000 μ g、2,000 μ g至12,800 μ g、2,000 μ g至9,600 μ g、2,000 μ g至6,400 μ g、2,000 μ g至3,200 μ g、2,000 μ g至2,400 μ g、2,400 μ g至12,800 μ g、2,400 μ g至9,600 μ g、2,400 μ g至6,400 μ g、2,400 μ g至3,200 μ g、3,200 μ g至12,800 μ g、3,200 μ g至9,600 μ g、3,200 μ g至6,400 μ g、6,400 μ g至12,800 μ g、6,400 μ g至9,600 μ g、或9,600 μ g至12,800 μ g。在另一实施例中，将E7766或其药学上可接受的盐作为固体或浓缩液提供，并在生理盐水中稀释至最终体积25mL用于囊内施用。在另一实施例中，将E7766或其药学上可接受的盐作为固体或浓缩液提供，并在生理盐水中稀释至最终体积25mL用于膀胱内施用。

[0081] 在实施例中，将E7766或其药学上可接受的盐作为囊内施用提供，用于治疗癌症（包括肌层浸润性和非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC，包括对卡介苗（BGC）疗法无应答的NMIBC）、膀胱移行细胞癌、伴或不伴原位癌（CIS）的Ta或T1乳头状疾病、和膀胱肿瘤）。在实施例中，将E7766或其药学上可接受的盐作为膀胱内施用提供，用于治疗膀胱癌（包括肌层浸润性和非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC，包括对卡介苗（BGC）疗法无应答的NMIBC）、膀胱移行细胞癌、伴或不伴原位癌（CIS）的Ta或T1乳头状疾病、和膀胱肿瘤）。

[0082] 剂型：释放特性

[0083] 持续释放配制品可达到一定程度的持续效果。然而，活性成分的暴露和/或生物利用度可基于多种因素而变化，如例如，吸收窗、配制品中使用的载剂或赋形剂、配制品的递送方式、和/或活性成分通过患者胃肠道的通过时间。

[0084] 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。在某些实施例中，当该疗法为单一剂型时，其可以是以下形式：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获得的胶囊制剂；或压制包衣片，其中在构成持续释放部分的内核上形成构成立即释放部分的外层。然而，不限于上述实施例。

[0085] 此外，对于在组合物中或在立即释放部分或持续释放部分中的药物的封闭状态无特定限制；该化合物可均匀地分散在该组合物、立即释放部分或持续释放部分中，或可仅在该组合物的一部分、立即释放部分或持续释放部分中含有该化合物，或可以以导致浓度梯度的形式含有该化合物。

[0086] 根据本发明的组合物中的持续释放部分可以含有用于控制药物释放的至少一种非pH依赖性聚物质或pH依赖性聚物质。

[0087] 本文中使用的非pH依赖性聚物质可包含通常在胃肠道中发现的pH条件下（具体地是从pH 1至pH 8）电荷状态几乎不变化的聚物质。例如，这意味着聚物质不具有电荷状态根据pH而变化的官能团，如碱性官能团（如氨基基团）或酸性官能团（如羧酸基团）。请注意，可以包括该非pH依赖性聚物质，用于给予根据本发明的组合物持续释放功能；但也可以包括该非pH依赖性聚物质，用于其他目的。此外，本发明中使用的非pH依赖性聚物质可以是水不溶性的，或者可以在水中膨胀或溶于水以形成凝胶。

[0088] 水不溶性非pH依赖性聚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,由德国达姆施塔特(Darmstadt)的罗姆股份两合公司(Rohm GmbH&Co.KG)制造)。实例包括但不限于纤维素烷基醚,如乙基纤维素(商品名Ethocel,由美国陶氏化学公司(Dow Chemical Company)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,如苄基纤维素;纤维素氰基烷基醚,如氰乙基纤维素;纤维素有机酸酯,如醋酸纤维素丁酸酯、醋酸纤维素、丙酸纤维素或丁酸纤维素、和醋酸纤维素丙酸酯;丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(商品名Eudragit NE,德国达姆施塔特的罗姆股份两合公司制造)、以及氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS(商品名Eudragit RL、Eudragit RS)。

[0089] 对本发明中使用的水不溶性聚合物的平均粒径无特定限制,但通常该平均粒径越低,性能越好,该平均粒径优选地是从0.1至100 μm ,更优选地是从1至50 μm ,特别优选地是从3至15 μm ,最优选地是从5至15 μm 。此外,水溶性或水溶胀的非pH依赖性聚合物质的实例包括但不限于聚环氧乙烷(商品名Polyox,由陶氏化学公司(Dow Chemical Company)制造,分子量为100,000至7,000,000)、低取代的羟丙基纤维素(商品名L-HPC,由日本的信越化学工业株式会社(Shin-Etsu Chemical)制造)、羟丙基纤维素(商品名HPC,由日本的曹达株式会社(Nippon Soda,Co.,Ltd)制造)、羟丙基甲基纤维素(商品名Metolose 60SH、65SH、90SH,由日本的信越化学工业株式会社制造)、和甲基纤维素(商品名Metolose SM,由日本的信越化学工业株式会社制造)。

[0090] 在一些实施例中,该组合中可含有单种非pH依赖性聚合物质,或者可含有多种非pH依赖性聚合物质。如果在本文报告的实施例中,该非pH依赖性聚合物质可以是水不溶性聚合物质,更优选地是乙基纤维素、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(商品名Eudragit NE)、或氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS(商品名Eudragit RL、Eudragit RS)。特别优选的是乙基纤维素和氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS中的至少一种。最优选的是乙基纤维素。对该组合中包含的非pH依赖性聚合物质的量无特定限制;可根据控制持续的药物释放等目的酌情调整该量。

[0091] 可在本文报告的实施例中使用的pH依赖性聚合物质可以是通常在胃肠道中发现的pH条件下(具体地是从pH 1至pH 8)电荷状态变化的聚合物质。例如,这意味着聚合物质具有电荷状态根据pH而变化的官能团,如碱性官能团(如氨基基团)或酸性官能团(如羧酸基团)。该pH依赖性聚合物质的pH依赖性官能团优选地是酸性官能团,该pH依赖性聚合物质最优选地具有羧酸基团。

[0092] 本发明中使用的pH依赖性聚合物质可以是水不溶性的,或者可以在水中膨胀或溶于水以形成凝胶。本发明中使用的pH依赖性聚合物质的实例包括但不限于肠道聚合物质。肠道聚合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,由德国达姆施塔特的罗姆股份两合公司制造)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55、Eudragit L30D-55,由德国达姆施塔特的罗姆股份两合公司制造)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55、HP-50,由日本的信越化学工业株式会社制造)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(AQOAT,由日本的信越化学工业株式会社制造)、羧甲基乙基纤维素(CMEC,由日本的富仁德产业株式会社(Freund Corporation)制造)、和邻苯二甲酸乙酸纤维素。

[0093] 在水中膨胀或溶于水以形成凝胶的pH依赖性聚合物质包括但不限于海藻酸、果

胶、羧乙烯聚合物、和羧甲基纤维素。在本发明中,该组合物中可含有单种pH依赖性聚合物,或者可含有多种pH依赖性聚合物。本发明中使用的pH依赖性聚合物优选地是肠道聚合物,更优选地是甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、或乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,特别优选地是甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。

[0094] 当在根据本发明的组合物的制造过程中使用pH依赖性聚合物时,可以按原样使用可商购的粉末型或颗粒型产品、或已预先将pH依赖性聚合物分散在溶剂中的悬浮型产品,或者这种可商购的产品可以分散在水或有机溶剂中使用。该pH依赖性聚合物的粒径越小,性能越好,该pH依赖性聚合物优选地是粉末型。在甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的情况下,实例是Eudragit L100-55。对本发明中使用的pH依赖性聚合物的平均粒径无特定限制,但该平均粒径优选地是从0.05至100 μm ,更优选地是从0.05至70 μm ,最优选地是从0.05至50 μm 。此外,对该pH依赖性聚合物的量没有特定限制,例如,在肠道聚合物的情况下,基于100重量份的组合物,该量通常是从0.1至90重量份,优选地从1至70重量份,更优选地从5至60重量份,特别优选地从10至50重量份。

[0095] 按照需要,根据本文报告的实施例的疗法可进一步含有各种添加剂中的任一种,如各种药理学上可接受的载剂中的任一种,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、偏硅酸铝酸镁等。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、低取代的羟丙基纤维素等。

[0096] 防腐剂的实例包括但不限于对氧苯甲酸酯、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、红氧化铁)、黄氧化铁、红氧化铁、黑氧化铁等。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。

[0097] 制造方法

[0098] 为了制造如本文报告的实施例,可以使用单一的传统方法、或传统方法的组合。例如,当制造作为持续释放部分或立即释放部分的含药物颗粒时,制粒是主要的操作,但这可以与其他操作组合,如混合、干燥、筛分、和分类。作为制粒方法,例如,可以使用湿法制粒方法,其中向粉末添加粘合剂和溶剂并进行制粒;干法制粒方法,其中将粉末压缩并进行制粒;熔融制粒方法,其中添加在加热时熔化的粘合剂并进行加热和制粒;或类似方法。

[0099] 此外,根据制粒方法,可以使用操作方法,如使用行星式混合器、螺杆混合器等的混合制粒方法,使用Henschel混合器、Super混合器等的高速混合制粒方法,使用圆柱形制粒机、旋转制粒机、螺杆挤出制粒机、球磨型制粒机等挤出制粒方法、湿法高剪切制粒方法、流化床制粒方法、压缩制粒方法、粉碎制粒方法、或喷雾制粒方法。制粒后,可使用干燥器、流化床等进行干燥,进行裂解和筛分,以获得颗粒或细颗粒供使用。此外,制备根据本发

明的组合物时可使用制粒溶剂。对这种制粒溶剂无特定限制,该制粒溶剂可以是水或各种有机溶剂中的任一种,例如水、低级醇(如甲醇或乙醇)、酮(如丙酮或甲基乙基酮)、二氯甲烷、或他们的混合物。

[0100] 对于实施例中含有的持续释放颗粒,将至少一种药物以及选自非pH依赖性聚合物和pH依赖性聚合物的至少一者混合在一起,必要时添加稀释剂和粘合剂,并进行制粒以获得颗粒物。使用托盘干燥器、流化床干燥器等干燥所获得的颗粒物,并使用研磨机或振荡器进行筛分,从而可获得持续释放的颗粒。可替代地,作为本发明中制造持续释放颗粒的方法,可以使用干法压实机(如碾压机或塞式压片机)添加至少一种药物、选自非pH依赖性聚合物和pH依赖性聚合物中的至少一者,以及必要时的稀释剂和粘合剂,并在混合的同时进行压缩成型,并且然后通过裂解至合适的尺寸进行制粒。使用这种制粒机制备的颗粒物,根据本发明可以作为颗粒或细颗粒使用,或者可以使用动力研磨机、辊式制粒机、转子转速研磨机等进一步裂解,并筛分以获得持续释放颗粒。请注意,立即释放颗粒也可以如针对这些持续释放颗粒一样制造。

[0101] 可以使用单一常规方法、或常规方法的组合将压缩成型产品制造为含药物持续释放部分或立即释放部分,或制造为本文报告的组合物。例如,使用至少一种药物、选自非pH依赖性聚合物和pH依赖性聚合物中的至少一者、稀释剂(如甘露醇或乳糖)、粘合剂(如聚乙烯吡咯烷酮或结晶纤维素)、崩解剂(如羧甲基纤维素钠或交联聚维酮)、和润滑剂(如硬脂酸镁或滑石),并采用普通方法进行压片,从而可获得压缩成型产品。在这种情况下,压片是制造该压缩成型产品的方法中的主要操作,但这可与其他操作组合,如混合、干燥、糖衣形成、和包衣。

[0102] 用于压片的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,并且然后使用压片机将该混合物直接压缩成型为片剂;以及干颗粒压缩或湿颗粒压缩,其中根据本发明的持续释放颗粒或立即释放颗粒在必要时添加润滑剂或崩解剂后进行压缩成型。对该压缩成型中使用的压片机无特定限制;例如,可以使用单冲压压片机、旋转压片机、或压包压片机。

[0103] 根据本文实施例的含药物持续释放颗粒或立即释放颗粒、或压缩成型产品可以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该组合物。例如,该压缩成型产品或颗粒可以使用薄膜基材如乙基纤维素、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、邻苯二甲酸乙酸纤维素、虫胶等进行薄膜包衣,或者使用含有蔗糖、糖醇、阿拉伯胶粉、滑石等的含糖液体进行糖包衣,从而生产薄膜包衣片剂或糖包衣片剂。该包衣技术中的一种溶剂可以是纯化水,但也可以使用有机溶剂,如醇、酮、醚或氯化烃、或其混合物。例如,乙醇、丙酮、二氯甲烷等可以用作有机溶剂。此外,作为包衣装置,可以使用通常用于包衣技术中用于制造药物的装置,实例包括通过将包衣液等进行喷雾而包衣的喷雾包衣装置、以及用于分层的转子流化床制粒机。

[0104] 在制造胶囊制剂的情况下,可以通过使用自动胶囊填充机将如上的持续释放颗粒或立即释放颗粒或微型片剂填充到硬明胶胶囊或HPMC胶囊中来制造胶囊制剂。可替代地,在用于按管施用的制剂或服用时与水等混合使用的干糖浆的情况下,如上的持续释放颗粒或立即释放颗粒可与增稠剂或分散剂混合以使这些颗粒分散,然后将该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、

香精等物质制成液体或胶冻剂。然而,对于其他制造方法,对于以上所述没有限制。

[0105] 如下文更详细地报告,体内和体外机制实验确定了:1) 化合物1的全身性清除中的速率确定步骤;2) 参与化合物1的摄取和胆汁清除的转运体的相对贡献;和3) 在人体中与OATP1B1/1B3相关的潜在药物-药物相互作用。

[0106] 在胆管插管大鼠和狗以及OATP1B1/1B3人源化小鼠中研究了化合物1的体内药代动力学和处置。使用转染的细胞系和囊泡进行化合物1的转运体表型分析。还在夹心培养的人肝细胞中确定了化合物1的胆汁排泄和摄取清除。计算机模拟建模,特别是simCYP™,也用于生理药代动力学(PBPK)建模和临床药物-药物相互作用(DDI)预测。应用PBPK建模在临床上评价与OATP抑制剂的潜在药物-药物相互作用。

[0107] 基于此处报告的研究,E7766或其药学上可接受的盐、以及特别地化合物1可引起与OATP抑制剂的潜在药物-药物相互作用。这些OATP抑制剂可以是OATP1B1抑制剂和/或OATP1B3抑制剂。OATP抑制剂与E7766或其药学上可接受的盐的共同施用可改变用于E7766或其药学上可接受的盐的施用和/或OATP抑制剂的施用的剂量和时间表,或可完全避免共同施用。

[0108] 可与E7766或其药学上可接受的盐具有潜在的药物-药物相互作用的OATP抑制剂可包括例如但不限于:非马沙坦、克拉霉素、利福平、氯吡格雷、艾司利卡西平、CP-778875、艾沙康唑、伊曲康唑、奥比他韦、阿那匹韦、波普瑞韦、达卡他韦、达萨布韦、艾尔巴韦、法达瑞韦、格卡瑞韦、格拉瑞韦、来特莫韦、奥比他韦、帕利瑞韦、派仑他韦、甲氧苄啶、利托那韦、西咪匹韦、索非布韦、特拉匹韦、维帕他韦、伏西瑞韦、洛匹那韦、培西替尼、槲皮素、替拉那韦、二甲双胍、地尔硫卓、沙卡布曲、缬沙坦、呋塞米、吉非罗齐、伊卢多啉、环孢素、他克莫司、艾曲波帕、葡萄柚汁、熊脱氧胆酸、奶蓿(水飞蓟)、恩曲他滨、替诺福韦、维色隆(GSK1605786)、替米沙坦、表没食子儿茶素没食子酸酯、依泽替米贝、氨氯地平、奥贝胆酸、 ω -3羧酸、艾代拉里斯、黄芩苷、恩格列净、艾格列韦和可比司他。大体上,OATP抑制剂在Karlgren,等人,“Classification of Inhibitors of Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptides (OATPs):Influence of Protein Expression on Drug-Drug Interactions[肝有机阴离子转运多肽(OATP)抑制剂的分类:蛋白质表达对药物-药物相互作用的影响],”J Med Chem[药物化学杂志],2012年5月24日;55(10):4740-4763中报告,将该文献通过援引并入本文。

[0109] 披露了提供E7766或其药学上可接受的盐与至少一种OATP抑制剂的潜在药物-药物相互作用的信息的系统。通过与E7766或其药学上可接受的盐或包含E7766或其药学上可接受的盐的药物组合物并行提供该信息,可以管理潜在的药物-药物相互作用(包括可能的临床不良事件)。例如,可以通过改变用于OATP抑制剂和/或E7766或其药学上可接受的盐的剂量、类型、或时间表,或通过停止E7766或其药学上可接受的盐或OATP抑制剂的施用来进行管理。

[0110] 在一些实施例中,通过减少施用的OATP抑制剂的量和/或该OATP抑制剂的施用频率来管理潜在的药物-药物相互作用。在一些实施例中,通过减少施用的E7766或其药学上可接受的盐或包含E7766或其药学上可接受的盐的药物组合物的量和/或通过减少E7766或其药学上可接受的盐或包含E7766或其药学上可接受的盐的药物组合物的施用频率来管理潜在的药物-药物相互作用。

[0111] 为了能够更充分地理解本文所述的实施例,阐述了以下实例。应理解的是,这些实例仅出于说明性目的而不应解释为限制。

[0112] 实例

[0113] 方法和材料

[0114] 化合物1在无菌磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中配制,用于大鼠和狗研究;并在0.5%0.1N HCl、5%DMSO、10%EtOH、84.5%盐水中配制,用于在WT和人源化小鼠中的研究。在0.5%0.1N HCl、5%DMSO、10%EtOH、84.5%盐水中配制利福平。空白尿液和胆汁、以及含有肝素钠作为抗凝剂的血浆购自生物再生公司 (BioreclamationIVT) (韦斯特伯里 (Westbury), 纽约)。空白粪便获自购自查尔斯河实验室 (Charles River Laboratories) (威尔明顿, 马萨诸塞州) 的大鼠。

[0115] 用于分析生物基质中化合物1的质谱和HPLC条件在下面示出。

分析物	化合物 1
色谱设置:	
柱类型	Waters XBridge 寡核苷酸 BEH C18 柱, 130Å, 2.5 μm (4.6 mm 内径 × 50 mm 长度)
流动相	A: 在 95 : 5 H ₂ O : MeOH (v : v) 中的 2 mmol/L 碳酸氢铵 B: 在 95 : 5 MeOH : H ₂ O (v : v) 中的 2 mmol/L 碳酸氢铵

HPLC 梯度	时间 (min)	流速 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	A%	B%
	0.0	500	100	0
	0.3	500	100	0
	3.0	500	0	100
	5.0	500	0	100
	5.2	500	100	0
	9.0	500	100	0
注射体积	10 μL			
保留时间	大约 3.90 min			
质谱仪设置:				
前体离子 (m/z)	372.4 (M-2H) ²⁻			
产物离子 (m/z)	186.5			
[0117] 去簇电压 (V)	-65			
碰撞能量 (V)	-38			
CXP (V)	-12			
入口电压 (V)	-10			
停留时间 (ms)	300			
CAD	10			
气帘气体	20			
气体 1	60			
气体 2	80			
离子喷雾电压 (V)	-4500			
温度 ($^{\circ}\text{C}$)	550			
Q1 分辨率	单元			
Q3 分辨率	单元			
CEM (V)	2300			
偏转器	75			

[0118] 实例1:大鼠和狗中的药代动力学

[0119] 给予雄性胆管插管的比格狗或Sprague Dawley大鼠 (n=3) 单次静脉内 (IV) 剂量

的化合物1。采集这些狗的血浆、尿液和胆汁样品,并采集大鼠的血液、尿液、胆汁和粪便样品直到给药后48小时。采集后将血液样品保持在湿冰上,直至离心分离血浆。在给药后0至4、4至8、8至24、和24至48小时的间隔处将尿液样品采集到湿冰上的收集管中。在给药后0至4、4至8、8至24、和24至48小时的间隔处将胆汁样品采集到经由冰袋冷却的收集管中。在0-24小时的间隔内采集大鼠的粪便样品。将所有样品转移到适当标记的管中,并在-70℃下储存,直至运输至生物分析机构。使用LC-MS/MS分析所有样品,并使用非房室分析用Phoenix WinNonlin确定化合物1的药代动力学参数。

[0120] 表2示出了分别静脉内施用1mg/kg或0.075mg/kg后,胆管插管大鼠或狗的胆汁、尿液、或粪便中排泄的施用剂量的百分比(%Ae)。数据示出为平均值±SD。NC表示未采集。

[0121] 表2

物种	%Ae,胆汁	%Ae,尿液	%Ae,粪便
大鼠	92.1±7.3	13.7±2.8	0.4±0.2
狗	87.9±30.5	5.0±4.4	NC

[0123] 实例2:基因敲除、人源化和野生型小鼠中的药代动力学:

[0124] 年龄匹配的Oatp1a/1b簇敲除、在Oatp1a/1b敲除背景下人源化的OATP1B1或OATP1B3敲入小鼠、和野生型FVB雄性小鼠购自塔康生物科学公司(Taconic Biosciences)(哈德逊,纽约,美国)。研究时小鼠在8与10周龄之间(22-34g)。化合物1以0.5mg/kg的剂量与媒介物或利福平(30mg/kg)共同施用而施用。在0.083、0.25、0.5、1、1.5、3、6小时采集血液和肝脏样品。通过离心从血液样品中分离血浆。所有样品均在-80℃下储存,直至进行生物分析。

[0125] 经由静脉内施用向WT、人源化和KO小鼠给药化合物1。在6小时内采集这些动物的血液、尿液、和粪便。采集血斑并在适当的样品圆内排出FTA™ DMPK-B DBS卡(通用医疗生命科学公司(GE Healthcare,Life Sciences),Whatman™)。还在与利福平共同施用后评估了化合物1在WT动物中的药代动力学。还采集了WT动物的肝脏样品,并冷冻直至分析。使用LC-MS/MS分析所有样品,并使用非房室分析用Phoenix WinNonlin确定化合物1的药代动力学参数。

[0126] 化合物1在Oatp1b2敲除和OATP1B人源化小鼠中的体内PK

[0127] 图2A至2C示出了化合物1在与和与Oatp/OATP抑制剂利福平共同给药的情况下在不同小鼠模型中的体内PK特性和消除。图2A示出了化合物1以及与利福平的共同给药在野生型小鼠中的PK特性。图2B示出了化合物1以及与利福平的共同给药在OATP1B人源化小鼠中的PK特性。图2C示出了化合物1排泄到图2A和图2B小鼠的尿液和粪便中。

[0128] 基于这些结果,我们注意到Oatp/OATP抑制剂利福平与化合物1的共同给药使化合物1的全身性暴露增加了4.5倍,同时使胆汁排泄降低了66%-79%。这表明转运体介导的摄取对于化合物1的清除以及对于化合物1的处置是速度确定性的。

[0129] 另外的回顾(在图5中示出)示出了,与利福平共同施用后,野生型小鼠IV施用后肝脏中化合物1的AUC(曲线下面积、或生物利用度)无显著变化。在利福平存在下,化合物1的K_p(肝脏/血浆)值减少了5倍。在利福平存在下,化合物1的C_{max}增加了约2倍。

[0130] 实例3:使用夹心培养的人肝细胞测定评价摄取和胆汁排泄:

[0131] 在从一名供体JEL制备的夹心培养的人肝细胞(SCHH)中评价了化合物1的肝脏摄

取和肝胆处置。为了评估肝摄取,将化合物1孵育1、5和10分钟,并将溶液收集并在-80℃下冷冻,直至处理用于生物分析。然后用冰冷的Plus (+) 缓冲液洗涤这些孔三次,并在-80℃下冷冻,直至处理用于生物分析。使用B-CLEAR®技术在SCHH中评估化合物1的胆汁排泄。简言之,分别移除细胞培养基,并用温Plus (+) 或Minus (-) 缓冲液洗涤肝细胞两次以维持或破坏紧密连接。移除洗涤溶液,并用新鲜的Plus (+) 缓冲液或Minus (-) 缓冲液替代。将这些肝细胞在37℃下调节10分钟。移除这些调节溶液,并用化合物1的给药溶液替代。孵育20分钟后,收集这些溶液并在-80℃下冷冻,直至处理用于生物分析。然后用冰冷的Plus (+) 缓冲液洗涤这些孔三次。将这些板在-80℃下冷冻,直至处理用于生物分析。根据以下公式计算胆汁排泄指数 (BEI) :

$$[0132] \quad BEI = 100 \times \frac{\text{胆汁累积}}{\text{总累积 Plus (+) 缓冲液}}$$

[0133] 在4℃下孵育后,37℃下化合物1的肝摄取显著减少至<7.7%。这些结果表明,化合物1的肝摄取主要由主动摄取机制介导。暴露1至5分钟后,在从0.3至1μM剂量水平下,化合物1的肝摄取大约是剂量成比例性的。然而,在浓度为10μM时,这种剂量成比例性丧失,表明在浓度>1μM时,肝摄取饱和。在整个评估的浓度范围内,化合物1的胆汁排泄指数 (BEI) 范围为从70.9%至86.2%,表明该化合物的胆汁外排率高。结果在图4A和图4B中示出。

[0134] 实例4:体外肝胆转运体表型分析-过表达的细胞或囊泡中的转运的评价:

[0135] 使表达OATP2B1、NTCP的TransportoCells™ (康宁公司 (Corning), 纽约, 美国), 以及用含有OATP1B1 cDNA或OATP1B3cDNA的载体或空载体稳定转染的HEK293-FT细胞在用10%胎牛血清和2mmol/L丁酸钠 (仅用于NTCP) 强化的达尔伯克氏改良的伊格尔培养基 (Dulbeco's modified Eagle's medium) 中在37℃和5%CO₂的加湿培养箱中生长。在90%融合时收获细胞,并且然后在转运体测定前24h接种于聚-D-赖氨酸包被的24孔中。洗涤细胞两次,并用200μL预热的Krebs-Henseleit缓冲液预孵育。预孵育后,在存在或不存在100μmol · L⁻¹的抑制剂 (OATP2B1为利福霉素SV, NTCP为曲格列酮, OATP1B1和OATP1B3为利福霉素) 的情况下,将细胞与3或10μmol · L⁻¹的化合物1一起孵育。通过在指定时间从这些孔中吸出缓冲液终止转运反应。用200μL冰冷的Krebs-Henseleit缓冲液洗涤三次后,裂解这些细胞,并通过LC-MS/MS分析所得细胞裂解物。

[0136] 在线性摄取下,在0.25-100μmol · L⁻¹的浓度范围内经由OATP1B1和OATP1B3进行化合物1的浓度依赖性摄取。所有实验均一式三份进行。

[0137] 为了研究化合物1与肝外排 (ABC) 转运体的相互作用,用囊泡摄取缓冲液 (针对BCRP, 47mmol · L⁻¹ MOPs-Tris、65mmol · L⁻¹ KCl、7mmol · L⁻¹ MgCl₂、pH 7.4; 针对MRP2, 47mmol · L⁻¹ MOPs-Tris、2.5mmol · L⁻¹ GSH、65mmol · L⁻¹ KCl、7mmol · L⁻¹ MgCl₂、pH 7.4; 以及针对BSEP, 10mmol · L⁻¹ HEPES-Tris、100mmol · L⁻¹ KNO₃、12.5mmol · L⁻¹ Mg (NO₃)₂、和50mmol · L⁻¹ 蔗糖、pH 7.4) 在37℃预孵育表达BCRP、BSEP、MRP2的TransportoCells™膜囊泡和对照载体囊泡10分钟。在存在或不存在抑制剂 (针对BCRP为3μmol · L⁻¹的新生霉素 (Novobioncin), 针对MRP2为100μmol · L⁻¹的MK-571, 并且针对BSEP为20μmol · L⁻¹的酮康唑) 的情况下通过添加预热的25mmol/L MgATP、3μmol · L⁻¹的化合物1

启动转运。在指定时间通过添加200 μ L冰冷的囊泡摄取缓冲液终止转运。然后使用multi-screen HTS真空歧管快速过滤全部内容物,随后洗涤5次并过滤。允许板完全干燥,然后置于96孔接收板上。向各测定孔中添加50 μ L洗脱溶液(含有内标物的75%甲醇),随后以2000rpm离心5分钟。再重复一次裂解和离心程序,以使化合物提取最大化。合并两次离心得到的样品,并通过LC-MS/MS进行分析。所有实验均一式三份进行。

[0138] 图1A至图1D示出了化合物1的体外肝胆转运体表型分析研究的结果。图1(A)示出了在表达SLC转运体的HEK293细胞上评价的化合物1的摄取;图1(B)示出了在表达ABC转运体的膜囊泡上评价的化合物1的转运;图1(C)示出了OATP1B1介导的化合物1的摄取的动力学曲线拟合和米-曼氏(Michaelis-menten)参数;并且图(D)示出了OATP1B3介导的化合物1的摄取的动力学曲线拟合和米-曼氏参数。图1A至图1D中示出的结果表明,SLC转运体OATP1B1和OATP1B3、以及ABC转运体MRP2负责化合物1的肝摄取和后续胆汁外排。

[0139] 实例5:预测临床上OATP1B介导的化合物1的药物-药物相互作用的PBPK建模

[0140] 使用SimcypTM计算机模拟自下而上的PBPK建模进行PBPK建模。PBPK建模表明,如果化合物1与OATP1B的抑制剂共同施用,则可发生全身性暴露和肝暴露的变化。此外,由于OATP1B3而非OATP1B1在化合物1肝胆清除中作出主要贡献,由于PATP1B1的多态性,化合物1的肝胆清除不太可能发生PK改变。

[0141] 图4A示出了化合物1转运至肝脏的平均转运分数(ft%)。图3B示出了与或不与利福平相互作用的化合物1的肝内浓度的平均值随时间的变化。图3C示出了与或不与利福平相互作用的化合物1的血浆中的全身性浓度的平均值随时间的变化。图4D示出了与或不与利福平相互作用的化合物1的正弦摄取清除率的平均值随时间的变化。使用SimcypTM软件版本17.0.0。SimcypTM参数在下表3中示出。

[0142] 表3

化合物信息			
化合物名称	化合物 1	清除类型	酶动力学
版本号	不适用	主动摄取到肝细胞中	1.000
分子类型	小分子	CL R (L/h)	2.000
途径	iv	摄取转运	
剂量单位	剂量(mg)	器官/组织	肝脏
[0143] 剂量	1.000	模型	PerL
开始日	1.000	CL _{PD} (mL/min/10 ⁶ 个细胞)	0.00013
开始时间	9h0m	器官/组织	肝脏
给药方案	单次剂量	Jmax (pmol/min/百万个细胞), OATP1B1	8.34
		Km (μ M), OATP1B1	2.200

[0144]

物理化学和血液结合		fuinc, OATP1B1	1.000
分子量 (g/mol)	746.000	针对 OATP1B1 的 RAF/REF	0.070
log P	1.310	Jmax (pmol/min/百万个细胞), OATP1B3	24.39
化合物类型	单质子酸	Km (μ M), OATP1B3	4.000
pKa 1	3.410	fuinc, OATP1B3	1.000
B/P	0.550	针对 OATP1B3 的 RAF/REF	0.800
血细胞比容	45.000	外排 CLint, T (μ L/min/百万个细胞)	2.000
fu	0.500	fuinc	1.000
参考结合组分	HSA	系统	使用者
蛋白参考浓度 (g/L)	45.000	针对外排的 RAF/REF	1.000
结合至脂蛋白%	0.000		
结合至脂蛋白% (CV%)	0.000	抑制剂的化合物名称*	SV-利福平-SD
分布模型	完整的 PBPK 模型	版本号	17.0.0
Vss 输入类型	预测的	分子类型	小分子
Vss (L/kg)	0.637	途径	输注
预测方法	方法 2 (Rodgers 等人)	剂量单位	剂量 (mg)
log Po: w	1.310	推注剂量	0.000
logP vo: w 输入类型	预测的	推注给药方案	单次剂量
logP vo: w 预测方法	Hansch	输注剂量	600.000

logP vo: w Hansch a	1.115	输注持续时间 (h)	0.500
logP vo: w Hansch b	-1.350	开始日	1.000
logP vo: w	0.111	开始时间	9h0m
化合物类型	单质子酸	给药方案	多剂量
pKa 1	3.410	剂量间隔 (h)	24.000
Kp 标量	4.000	剂量的数目	1.000
试验设计			
使用群体代表	否		
群体大小	100.000		
试验的数目	10.000		
受试者的数目/试验	10.000		
群体名称	模拟健康志愿者		
[0145] 版本号	17.0.0		
最小年龄 (岁)	20.000		
最大年龄 (岁)	50.000		
女性的比例	0.500		
修正个别试验设计	否		
餐食状态	禁食		
PKPD 参数	开		
PKPD 特性	开		
开始日/时间	第 1 天, 09:00		
结束日/时间	第 2 天, 09:00		
研究持续时间 (h)	24.000		
Sub: 途径	iv		
Inh 1: 途径	输注		

[0146] *将利福平的

[0147] simCYP内置工作区

[0148] “SV-利福平-SD”和

[0149] 并入的参数用于DDI

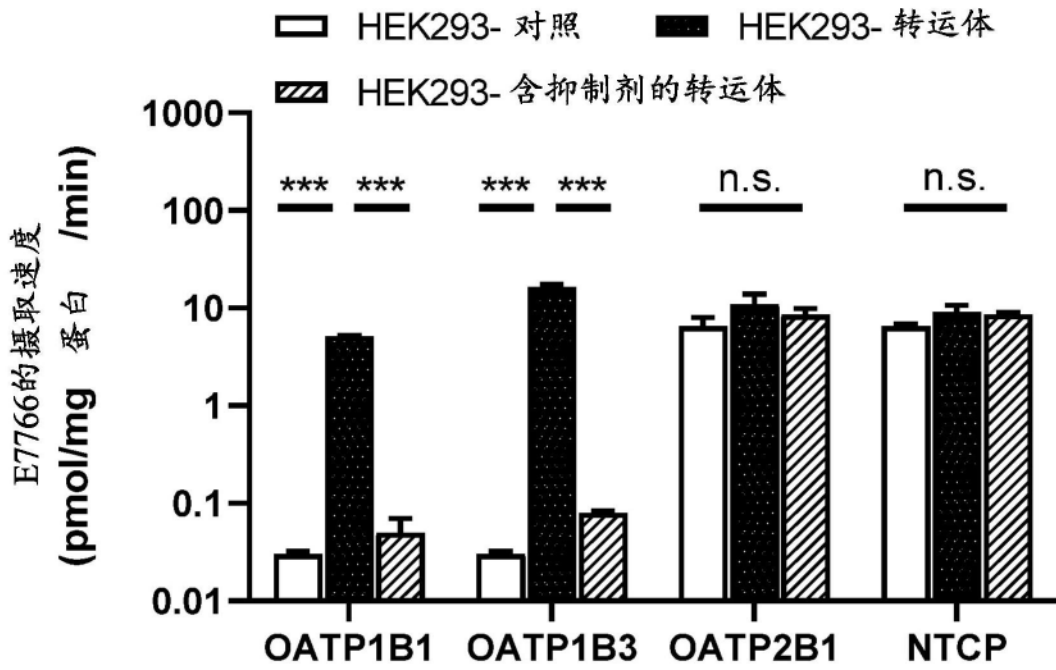
[0150] 模拟

[0151] 总结

[0152] 胆管插管大鼠中的药代动力学示出了化合物1主要未改变地排泄在胆汁中 (>80%) 并且在较低的程度排泄在尿液中 (<20%)。使用夹心培养的人肝细胞进行的研究示

出了温度依赖性主动摄取,随后排泄到胆汁囊中。另外的体外研究证实,化合物1是人OATP1B1、OATP1B3、和外排转运体MRP2的底物。在人源化OATP1B1/1B3小鼠中,在利福平存在下,化合物1的血浆暴露增加了4.5倍。表型分析研究示出了OATP1B3在化合物1的肝胆清除中超过OATP1B1的主要贡献。因此,OATP1B1多态性不太可能导致全身性暴露的变化。PBPK建模和模拟表明,当与OATP1B1/1B3的抑制剂共同给药时,化合物1的全身性暴露潜在地升高两倍。

A



B

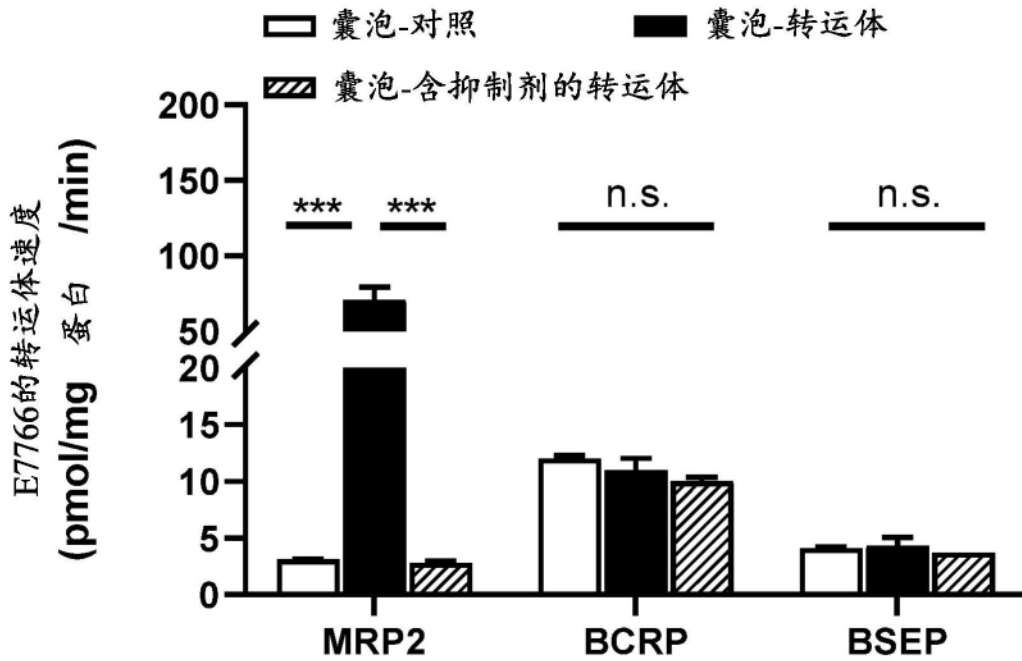
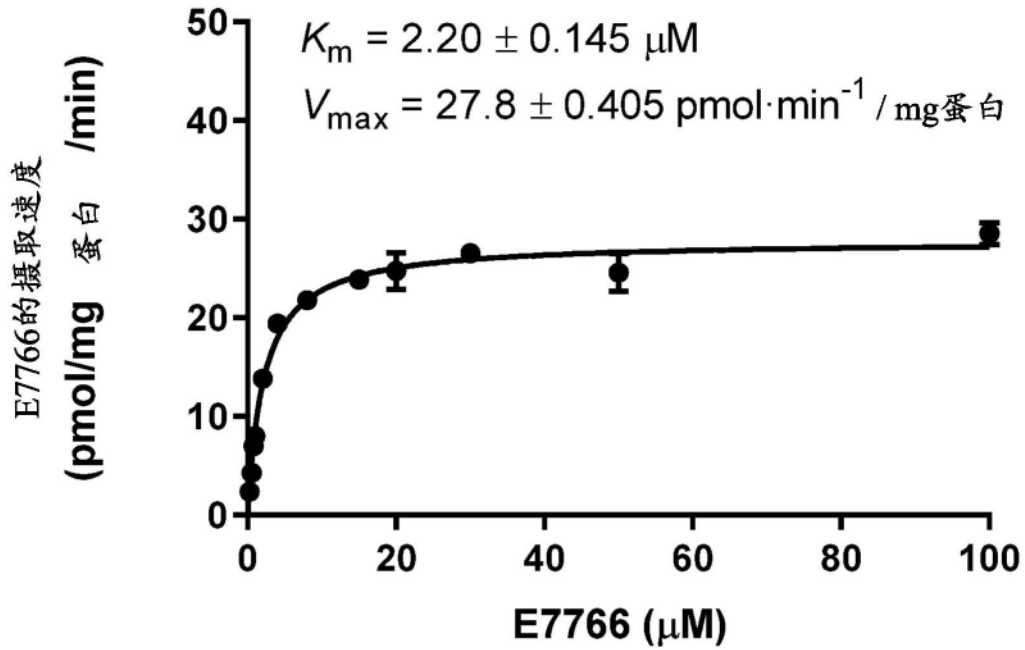


图1A和图1B

C

OATP1B1 特异的E7766的摄取



D

OATP1B3 特异的E7766的摄取

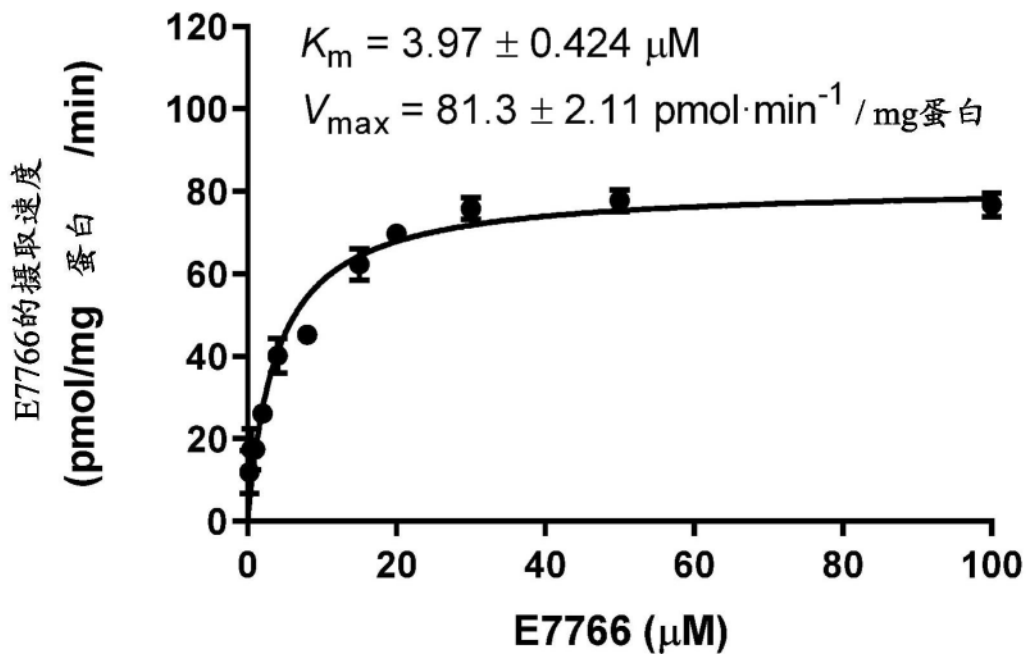


图1C和图1D

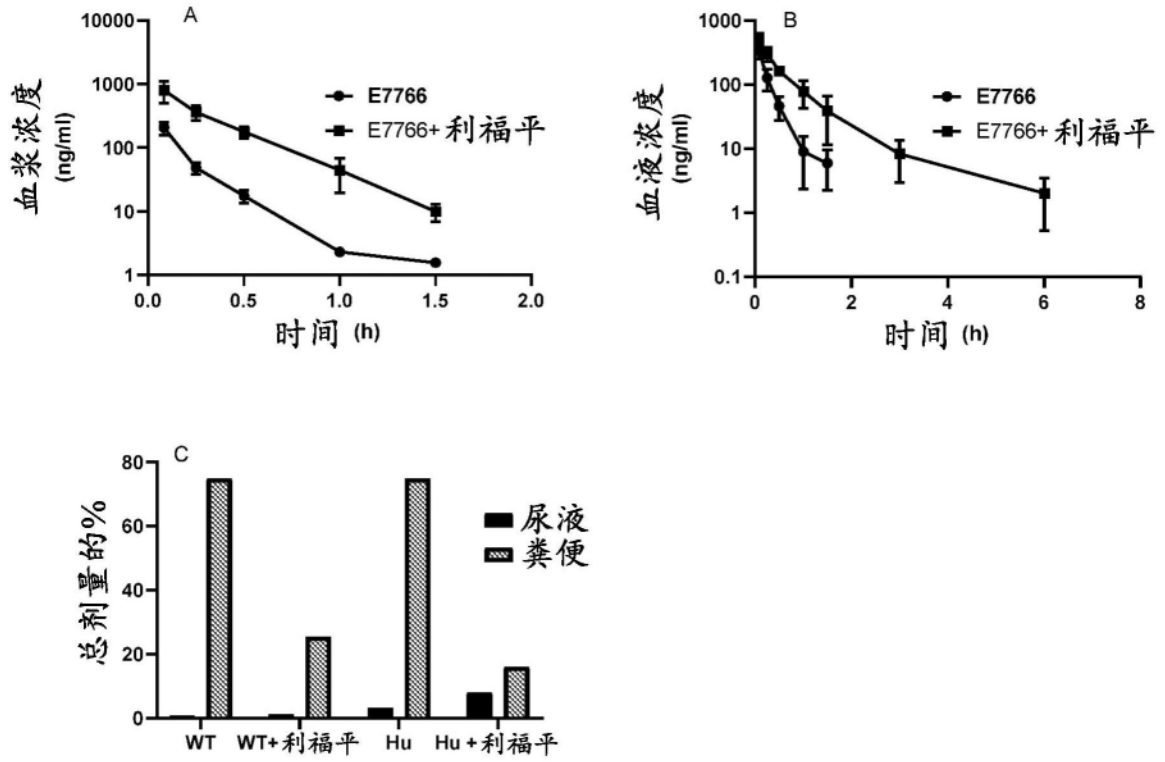


图2A至图2C

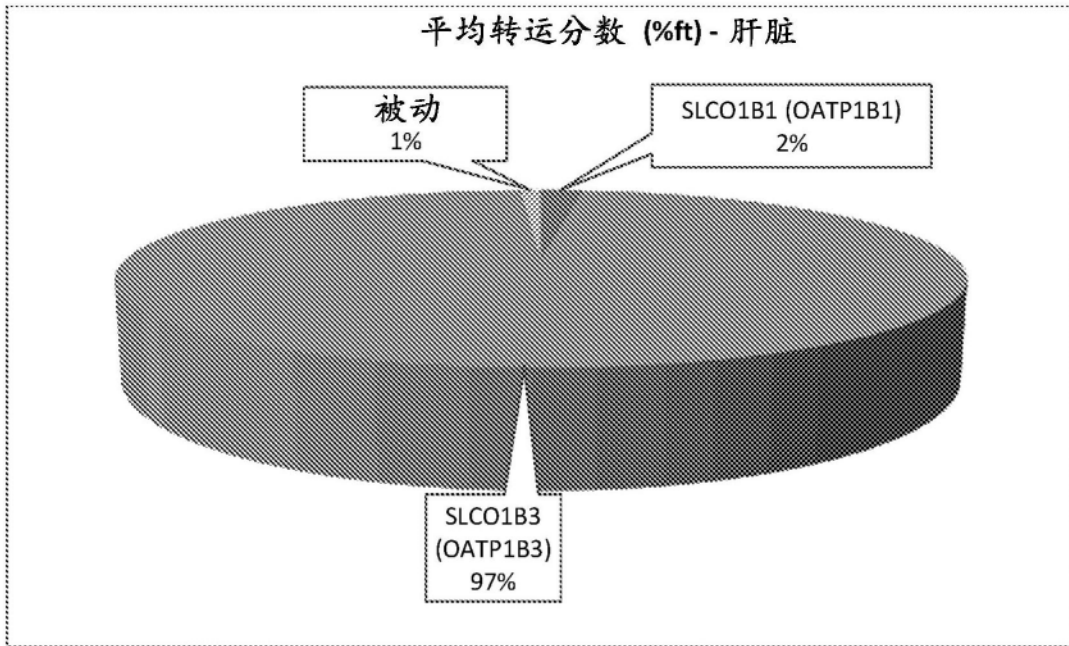


图3A

使用SV-利福平-SD时具有和不具有相互作用的化合物1-VD的肝内浓度的平均值随时间的变化

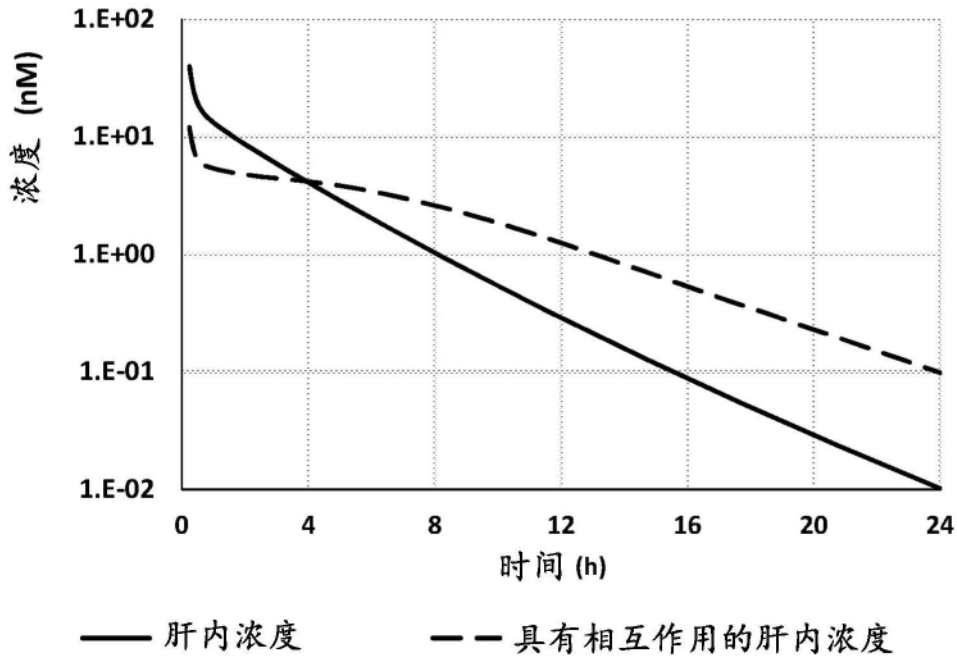


图3B

使用SV-利福平-SD时具有和不具有相互作用的化合物1-VD的血浆中的全身性浓度的平均值随时间的变化

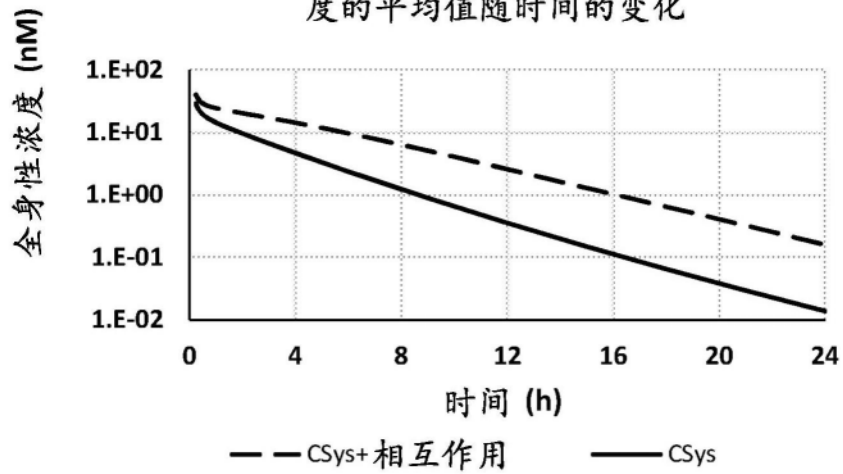


图3C

使用SV-利福平-SD时具有和不具有相互作用的化合物1-VD的正弦摄取清除率的平均值

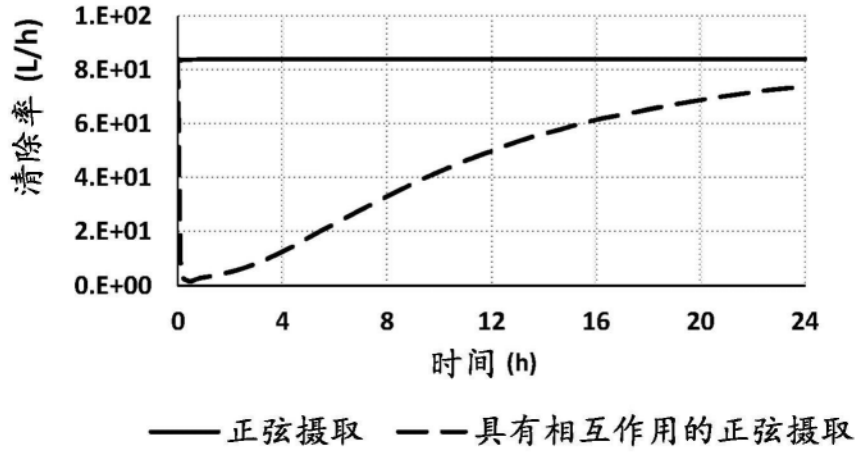


图3D

E7766随时间的肝摄取

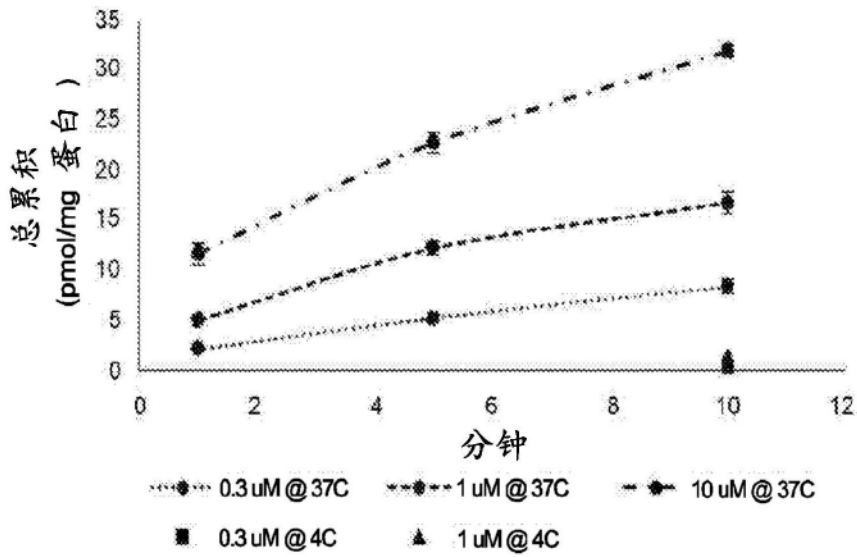


图4A

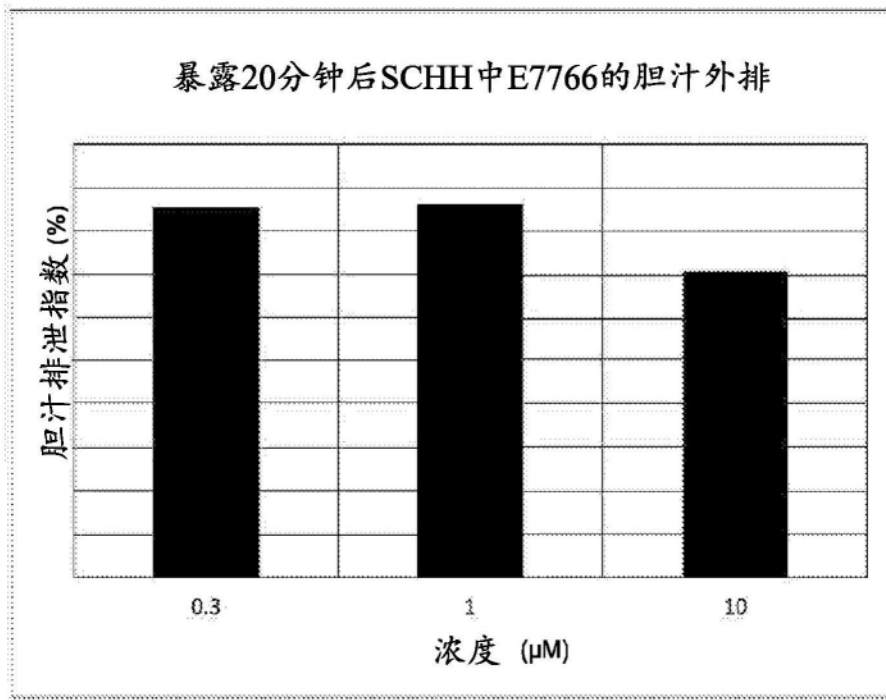


图4B

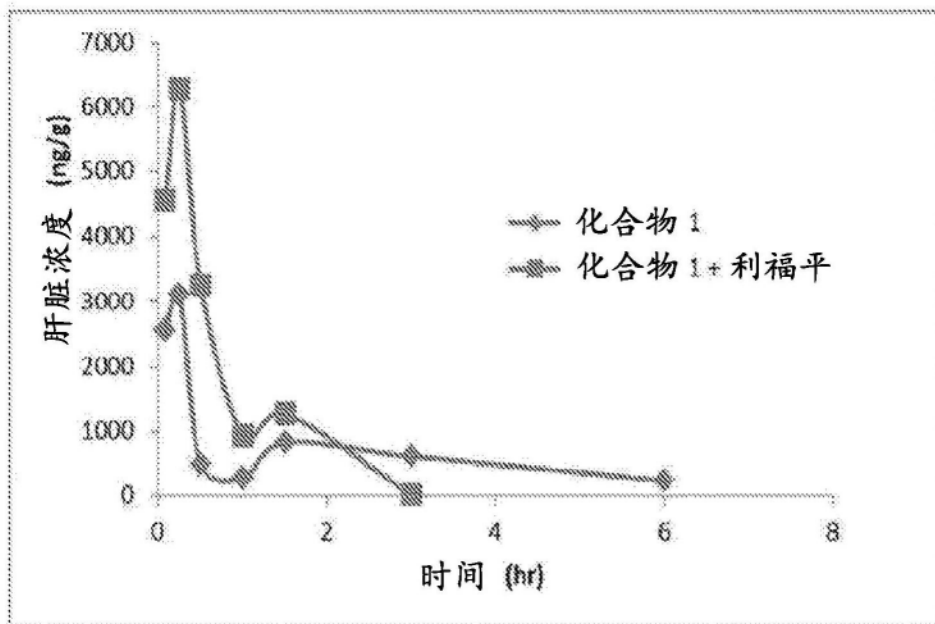


图5