[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/415
A61K 31/34

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01811513.6

[43] 公开日 2003 年 8 月 20 日

[11] 公开号 CN 1437470A

[22] 申请日 2001.6.20 [21] 申请号 01811513.6
[30] 优先权
[32] 2000. 6.20 [33] US [31] 60/212,685
[86] 国际申请 PCT/US01/19593 2001.6.20
[87] 国际公布 WO01/97806 英 2001.12.27
[85] 进入国家阶段日期 2002.12.20
[71] 申请人 阿瑟·L·赫布斯特
地址 美国伊利诺斯
共同申请人 拉尔夫·魏克塞尔鲍姆
[72] 发明人 阿瑟·L·赫布斯特
拉尔夫·魏克塞尔鲍姆
[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司
代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 2 页

[54] 发明名称 COX－2 抑制剂和放射治疗副作用的预防

[57] 摘要

本发明公开了一种减少受试对象放射治疗有害副作用的一般方法，该受试对象正经受用于治疗癌症的放射治疗。 该方法是给受试对象施用副作用减少量的一种或多种选择性环加氧酶－2(COX－2)抑制剂。

ISSN1008-4274

1. 一种在经受放射治疗的受试对象中减少放射治疗的一种或多种有害副作用的方法，其包括给所述受试对象施用副作用减少量的选择性的环加氧酶-2 抑制剂。

2. 权利要求 1 的方法，其中环加氧酶-2 抑制剂是罗弗可喜。

3. 权利要求 1 的方法，其中环加氧酶-2 抑制剂是赛利可喜。

4. 权利要求 1 的方法，其中减少的副作用包括辐射对尿道或胃肠道的急性粘膜效应。

5. 权利要求 1 的方法，其中减少的副作用包括疲劳。

6. 权利要求 1 的方法，其中减少的副作用包括选自腹泻、直肠出血、直肠炎和乙状结肠炎的障碍。

7. 权利要求 1 的方法，其中减少的副作用包括尿频、前列腺炎或膀胱炎。

8. 权利要求 1 的方法，其中针对骨盆外进行放射治疗。

9. 权利要求 1 的方法，其中减少的副作用包括皮炎。

COX-2 抑制剂和放射治疗副作用的预防

优先权声明

本申请要求2000年6月20日提交的美国临时专利申请60/212685的优先权。

发明领域

本发明涉及减少与癌症患者放射治疗有关的副作用的方法。

发明背景

放射治疗的急性作用是迅速分裂的细胞更新系统中断的结果。在骨盆中，这些作用会显示为急性放射直肠炎、膀胱炎、前列腺炎以及皮肤炎。目前，仅仅 FDA 批准适于急性放射作用的介入是使用一种含硫氢基的化合物(WR-2721) Ethiol，据报道可减少头癌和颈癌放射治疗之后的口干燥。然而，Ethiol 不会限制急性粘膜效应，并且存在 Ethiol 实际上保护肿瘤的担心。此外，甚至接受有限范围放射治疗的患者可能产生疲劳，这会限制他们耐受治疗的能力或者每天进行活动的能力。

Hallahan DE 等在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 (11): 4897-901 (1994)中鉴别信号通道，其包括人细胞中磷酯酶 A2 和蛋白激酶 C 的活化，它赋予 x-射线诱导α肿瘤坏死因子(TNFα)基因。磷酯酶 A2 参与花生酸酯的生产，其是前列腺素合成途径的一部分。近来，已经鉴别出合成前列腺素的两种同工酶。第一种是 COX-1，其具有管家生理功能的组成型酶。第二种是 COX-2，其由不同炎性刺激物、肿瘤蛋白和生长因子诱导。已知 COX-2 促进癌发生以及已确定肿瘤的生长，并且在高百分比的普通人癌症中上调。因此，COX-2 是预防以及治疗介入的目标。

发明概述

本发明提供减少与放射治疗有关的副作用的方法，包括给经受放射治疗的癌症患者施用环加氧酶-2(COX-2)抑制剂。COX-2 抑制剂通过阻滞 COX-2 蛋白的诱导，抑制放射的急性粘膜效应以及伴发的疲劳。

减少的副作用包括放射对尿道和胃肠道的急性粘膜效应，疲劳，腹泻、直肠出血、直肠炎或乙状结肠炎、尿频、前列腺炎或膀胱炎，或者皮炎。

一项实施方案中，施用的 COX-2 抑制剂是罗弗可喜(rofecoxib)。另一实施方案中，施用的 COX-2 抑制剂是赛利可喜(celecoxib)。

一项实施方案中，引起副作用的放射治疗涉及骨盆的外侧。另一项实施方案中，引起副作用的放射治疗涉及骨盆区。

发明详述

图 1 是测定疲劳的会见表(FACT-An/疲劳得分指标)。

图 2 是测定疲劳的会见表(FACIT-疲劳标度)。

发明详述

本发明源自在骨盆放射治疗前列腺癌期间进行的观察。我们的临床观察表明 COX-2 抑制剂 Celebrex®(Celacoxib, Searle)和 Vioxx®(Rofecoxib, Merck)的使用减少了放射的急性粘膜效应，尤其是对尿道和胃肠道的急性粘膜效应，以及减少了放射治疗期间伴发的疲劳。

给予接受骨盆放射治疗的患者的 COX-2 抑制剂能减少腹泻和直肠出血的频率以及与直肠炎和乙状结肠炎有关的症状。这些 COX-2 抑制剂的给药能减少尿频和通常与男性的前列腺炎和两性个体的膀

胱炎有关的症状。最后，这些 COX-2 抑制剂在放射治疗期间给药能减少通常由接受放射的患者感受的疲劳，后一益处适于接受任何部位治疗的患者，包括那些骨盆之外的患者。

COX-2 抑制剂减少了放射治疗的急性副作用。这些副作用是胃肠道和血液学毒性。这些副作用包括膀胱炎、直肠炎、前列腺炎、肺炎以及由腹泻和其它胃肠道症状包括恶心和呕吐所反映出的大小肠刺激。另外，可保护放射治疗的粘膜效应免遭放射治疗副作用，它包括皮肤炎、食道炎、口腔和上气管粘膜炎和在身体部位间(intergenous)区可见的皮肤炎，这些区域包括乳房/腋褶、外阴/阴道褶和腹部大的皮肤褶区。与局部和大照射野放射疗法有关的疲劳可由 COX-2 抑制减少。

此外，COX-2 抑制剂业已显示加强放射疗法的抗肿瘤作用，并且不像 Ethiol，不会产生辐射防护的担心。在放射疗法治疗期间和治疗后立即给予 COX-2 抑制剂可增强患者良好状态和能量，并且也可限制放射疗法的急性效应。Cox-2 抑制剂可代替皮质类固醇对一些辐射肺炎的中间形式进行治疗。

背景。Hallahan DE 等在"Membrane-derived second messenger regulates x-raymediated tumor necdrosis factor alpha gene induction." Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 (11): 4897-901 (1994)中鉴别信号通道，其涉及人细胞中的磷酯酶 A2 和蛋白激酶的活化，它赋予 x-射线诱导α肿瘤坏死因子(TNFα)基因。用电离辐射或 H_2O_2 对人细胞的治疗与花生四烯酸有关。磷酯酶 A2 的抑制废除辐射介导的花生酸酯生成以及随后蛋白激酶 C 的激活和α肿瘤坏死因子基因表达。Hallahan 表明电离辐射介导的人细胞基因表达部分受核外信号转导调节。

产生的花生四烯酸由 COX-2 代谢成各种代谢产物，它们是炎症细胞的化学引诱剂。

随后，Steinauer KK 等在"Radiation induces up regulation of Cox-2 protein in prostate cancer cells." Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 48 (2): 325-8 (2000)中研究伽马照射对 PC-3 细胞中的环加氧酶-2(COX-2)表达及其酶活性的影响。在含或不含 COX-2 抑制剂 NS-398 的对照和照射细胞中量化细胞周期再分配、生存能力和凋亡。Steinauer 观察到增加照射量之后，COX-2 内剂量依赖性增加。照射细胞内前列腺素(PGE (2))水平高于对照组，同时含 NS-398 条件下的照射细胞具有减少的 PGE (2)水平。Steinauer 发现在含或不含 NS-398 条件下照射的细胞之间的细胞周期分配或者凋亡无差异。因此，COX-2 蛋白在照射之后是上调和酶活性的，导致 PGE (2)水平升高。这种效应可由 NS-398 抑制，它对于 COX-2 抑制剂和放射治疗组合的治疗具有临床意义。

已经报道了细胞和动物暴露于电离辐射之后促炎细胞因子 TNFα 和 IL-1 的诱导。O'Brien-Ladner A 等，Radiat. Res. 136(1):37-41(1993)。环加氧酶抑制剂阻滞这些细胞因子的产生也是已知的。请参阅，Van Der Meeren A 等，Radiat. Res. 155 (6) 858-65 (2001)。

建议的作用机理；试验。我们建议炎症反应部分介导电离辐射的急性粘膜的肠、皮肤、肺、前列腺和膀胱效应。另外我们建议辐射诱导疲劳的成分由炎症反应介导，并且如放射治疗期间增加的急性期反应蛋白来反映。

我们试验 COX-2 抑制剂在小鼠局部放射治疗之后是否抑制 TNFα生成。TNFα生成在研究期间(辐射之后 24 小时)未受抑制。

因此，COX-2 抑制剂通过直接抑制 COX-2 和非间接地通过抑制一类细胞因子，介导它们抗辐射诱导的炎症反应。从而，抗炎症效应不受一种细胞因子作用的限制。放射治疗的某些长期效应，纤维质生成、粘连和小量的坏死，可通过减少放射治疗的炎症效应抑制或减弱。

实用性。前列腺癌辐射的副作用包括急性泌尿副作用(参见, Chou 等, Int. J : Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47: 115 (2001); Dearnaly 等, Lancet 358: 267 (1999); O'Sullivan 等, Clin. Oncol. 12: 217 (2000))。急性泌尿副作用可以是 GRI 水平(夜尿症频率约治疗前的 2 倍，排尿困难紧急不需要药物)或者 GRII 水平(夜尿症频率小于每小时，排尿困难需要药物)。一般而言，30-40%的患者在 GRI 水平患病，20-30%的患者在 GRII 水平患病。共有 50-60%的患者具有这些作用，它们延续时间持续大约 6 个月。一些患者患有更严重的 GRIII 或 IV。

许多癌症患者处于患有放射治疗的副作用的风险中。下表 1 显示世界范围的癌症发生数(Globocan, 2000), 其中的每种都能由放射疗法治疗。

表 1
世界范围癌症发生数

癌症类型	北美病例	北欧病例	西欧病例
乳房	202, 044	54, 551	115, 308
宫颈	14,845	6,049	13,282
子宫	35,960	9,440	19,214
前列腺	211,950	37,046	84,856
肺			
男性	119,664	19,336	75,350
女性	85, 944	18,063	18,183
结肠直肠			
男性	83,777	26,409	61,128
女性	80,896	24,953	58,255
头&颈			
男性	13,731	3,746	17,026
女性	8, 914	1, 980	5, 119
总计	857, 725	201, 573	467, 721
北美和欧洲总计			1,527,019

由于获得 25%－75%的副作用减少，本发明的方法对患病人群提供实质的益处。表 2 提供每组(治疗和对照)同样样本量的估计。

表 2

样本量例子

	副作用流行=60%	副作用流行=75%
预计减少=25%	60-->45%	75-->57%
α = 0.05		
乘方= 0. 8	186	110
乘方= 0.9	244	144
α = 0.01		
乘方= 0. 8	271	159
乘方= 0.9	341	199
预计减少=50%	60-->30%	75-->37.5%
α = 0.05		
乘方= 0. 8	49	323
乘方= 0.9	63	40
α = 0.01		
乘方= 0. 8	70	45
乘方= 0.9	86	55
预计减少=75%	60-->15%	75-->19%
α = 0.05		
乘方= 0. 8	22	15
乘方= 0.9	27	18
α = 0.01		
乘方= 0. 8	30	21
乘方= 0.9	37	25
备注：所有计算针对双面试验		

COX-2 抑制剂。COX-2 抑制剂是本领域已知和公开的，例如美国专利 6,245,797，6,242,493，6,235,764，6,231,888，6,222,048，6,211,210，6,211,189，6,197,826，6,136,831，6,133,292，6,071,954，6,057,319，6,046,217，6,004,950，5,994,379，5,968,958，5,925,631，5,861,419，5,817,700，5,789,413，5,733,909，5,710,140，5,698,584，5,691,374，5,639,780，5,604,253，5,550,142，5,536,752 和 5,521,213，这些内容本文一并参考。特异的 COX-2 抑制剂比其它通常使用的 NSAIDS 具有更少的副作用，它抑制 COX-1 又抑制 COX-2。环加氧酶-2 的选择性抑制剂会具有类似于常规非甾体抗炎药的抗炎、解热和镇痛性质，此外会抑制激素诱导的子宫收缩并具有可能的抗癌作用，但是会具有减少了的诱导某些基于该机理的副作用的能力。尤其是这样的化合物会具有减效的胃肠道毒性，减效的肾脏副作用，减效的出血时间和在阿斯匹林敏感的气喘受试对象中可能减小的诱导哮喘发作的能力。美国专利 6,222,048。两种具体的 COX-2 抑制剂是 COX-2 抑制剂, Celebrex®(Celacoxib, Searle)和 Vioxx®(Rofecoxib, Merck)。

COX-2 抑制剂给药。COX-2 抑制剂的给药是现有技术已知的，并且例如公开在美国专利 6,245,797，6,242,493，6,235,764，6,231,888，6,222,048，6,211,210，6,211,189，6,197,826，6,136,831，6,133,292，6,071,954，6,057,319，6,046,217，6,004,950，5,994,379，5,968,958，5,925,631，5,861,419，5,817,700，5,789,413，5,733,909，5,710,140，5,698,584，5,691,374，5,639,780，5,604,253，5,550,142，5,536,752 和 5,521,213 中，它们的内容本文一并参考。对于治疗，COX-2 抑制剂可以以含有常规无毒可药用载体、佐剂和赋形剂的剂量单位制剂，口服、局部、肠胃外、吸入喷雾或直肠给药。含有 COX-2 抑制剂的药物组合物可以是适于口腔服用的形式，例如，片剂、锭剂、糖锭、水或油悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊，或者糖浆或酏剂。用于口服的 COX-2 抑制剂的组合物可按照本领域生产药物组合物已知的任何方法制备，这类组合物可含有一种或多种选自下组的药剂，增甜剂、香味剂、着色剂和防腐剂，以便提供药学上

精致和可口的制剂。片剂含有与无毒可药用的适于制备片剂的赋形剂相混合的活性组分。给药指南参见有关 Celacoxib 或 Rofecoxib 给药的美国食品和药品批文。COX-2 抑制剂优选以每天大约 0.01 至 200 mg/kg 患者体重的剂量给药，优选大约 0.1 至 100 mg/kg 体重。

同样，美国专利 6,231,888 提供了 COX-2 抑制剂的结肠运输或择优代谢的方法。

COX-2 抑制剂效力。通过会见和检查患者易于测定本发明的方法的效力。夜尿症和排尿困难紧急的减少(例如，患者由水平 GR II 至 GRI，或从 GR I 至正常的改善)用作确定对患者有效的治疗。更一般地说，采用标准检验(参见，图 1 和图 2)对患者人群中患者改善指标的分析可用于确定本发明的方法通常是有效的。

同样，采用患者血液中急性期反应指示标记物与未治疗患者和对照人群相比的减少可以分析本发明的方法的效力。Cengiz M 等已在 Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49 (4): 1093-6 (2001)中显示急性期反应特征在于大量肝脏合成蛋白的血浆浓度的变化，其中之一是 C-反应蛋白(CRP)。血浆分布图中这些变化的存在成为红细胞沉降速率(ESR)变化的基础。放射治疗期间 CRP 水平和 ESR 升高，它们中的一个升高与急性和晚辐射发病有关。与骨盆辐射的患者相比，这种升高在经骨盆-主动脉旁照射野辐射的患者中更突出。同样地，指示标记物是 RM3/1-阳性巨噬细胞的升高，如 Handschel J 等在 J. Pathol. 193 (2): 242-7 (2001)中对辐射诱导的口腔粘膜炎所示。

采用 Speight JL 等在 Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48 (5): 14617 (2000)中所述的分析方法，通过试验与未治疗患者和对照人群相比患者(男性)前列腺体积，分析本发明方法的效力。同样，采用 Hovdenak N 等在 Int. J : Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48 (4): 1111-7 (2000)中的方法测量直肠毒性。采用 Freeman SL 等在 Int. J. Radiat. Biol. 77 (3) 389-95 (2001)中的方法可测量肠的炎症反应。

此外，可在动物模型中试验本发明的方法，例如 Kang S 等在 J. Korean Med. Sci. 15 (6): 682-9 (2000)中辐射诱导的直肠炎大鼠模型。

在随同的以上说明书中阐明了本发明的一项或多项实施方案的细节。尽管类似或等同于本文描述的那些方案的任何方法和物质可用于本发明的实践或试验，现已描述了优选的方法和物质。本发明其它的特征、目的和优点在说明书和权利要求书是明显的。在详细说明书和附加的权利要求书中，单一形式包括复数指示物，除非上下文另外清楚地指明。除了另外说明之外，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属的技术领域普通技术人员通常理解相同的含义。本说明书引用的所有专利和公开本文一并参考。

前面已经介绍的说明书仅仅是举例说明目的，并不意于限制本发明至公开的精确形式，而是由至此附加的权利要求限制。

FACIT疲劳标度(第4版)

以下是其它具有所谓疾病的人认为是重要的陈述列表。通过对每行的一个(1)数字划圈,指明过去7天期间每个陈述适合你的真实程度

		一点也不	很少	稍微	相当多	非常
HI7	我感到疲劳	0	1	2	3	4
HI12	我感到浑身虚弱	0	1	2	3	4
An1	我感到倦怠("精疲力竭")	0	1	2	3	4
An2	我感到累	0	1	2	3	4
An3	由于我累了,开始做事时有困难	0	1	2	3	4
An4	由于我累了,完成任务有困难	0	1	2	3	4
An5	我有力量	0	1	2	3	4
An7	我能做我通常的活动	0	1	2	3	4
An8	白天我需要睡觉	0	1	2	3	4
An12	我太累了以致不能进食	0	1	2	3	4
An14	做我通常的活动我需要帮助	0	1	2	3	4
An15	我失败了,由于太累以致不能做想做的事情	0	1	2	3	4
An16	由于我累了,不得不限制我的社会活动	0	1	2	3	4

图1

FACT-An/疲劳得分指标(第4版)

说明:

1.在"反应项"栏记录回答。如果缺少,标记为X。
2.如指明的进行逆转,得到"得分项"。
3.由副标度内的项目数目乘得分项的总和,接着除以回答项目的数目。这产生副标度得分。
4.加上副标度得分以导出总分。
5.对于处理缺失数据准则,请参考FACT手册概括的记分或给药步骤。

项目# 得分	逆转		反应项	疲劳项得分	非疲劳项
HI7	4	-	_____	=_____	
HI12	4	-	_____	=_____	
An1	4	-	_____	=_____	
An2	4	-	_____	=_____	
An3	4	-	_____	=_____	
An4	4	-	_____	=_____	
An5	0	+	_____	=_____	
An6	4	-	_____		=_____
An7	0	+	_____	=_____	
An8	4	-	_____	=_____	
An9	4	-	_____		=_____
An10	4	-	_____		=_____
B1	4	-	_____		=_____
An11	4	-	_____		=_____
An12	4	-	_____	=_____	
BL4	0	+	_____		=_____
An13	0	+	_____		=_____
An14	4	-	_____	=_____	
An15	4	-	_____	=_____	
An16	4	-	_____	=_____	

总项目得分　　疲劳项 (13)=[___]　　非疲劳项 (7) = [___]

疲劳副标度总分
(13项疲劳项之和[___])×(13)+(回答项数[___]) ⟹ [___]

非疲劳副标度总分
(7项非疲劳项之和[___])×(7)+(回答项数[___]) ⟹ [___]

贫血副标度总分
(疲劳副标度总分)+(非疲劳标度总分) ⟹ [___]

FACT-贫血总分是FACT-G和贫血副标度的和 ⟹ [___]
FACT-疲劳总分是FACT-G和疲劳副标度之和 ⟹ [___]

图2