



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117357534 A

(43) 申请公布日 2024.01.09

(21) 申请号 202311591773.7

A61K 45/06 (2006.01)

(22) 申请日 2023.11.27

A61P 35/00 (2006.01)

(71) 申请人 中国人民解放军海军军医大学第三附属医院

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

地址 200438 上海市杨浦区长海路225号

(72) 发明人 石洁 程树群 孙居仙 刘畅  
毛菲菲

(74) 专利代理机构 北京中和立达知识产权代理有限公司 11756

专利代理师 郑茹

(51) Int. Cl.

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/203 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

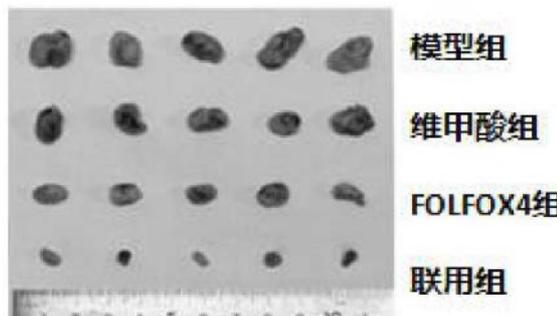
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

包含维甲酸的药物组合物在制备治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物中的用途

(57) 摘要

本发明属于医药领域,具体涉及包含维甲酸的药物组合物在制备治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物中的用途。所述药物组合物包含FOLF0X4化疗方案和维甲酸,所述FOLF0X4化疗方案是治疗肝细胞癌伴腹腔转移的主要活性成分,所述维甲酸是用于增强所述FOLF0X4化疗方案治疗肝细胞癌伴腹腔转移的辅助成分。所述FOLF0X4化疗方案由奥沙利铂、5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成。本发明药物组合物在治疗肝细胞癌伴腹腔转移方面,效果显著优于同等剂量的FOLF0X4化疗方案和维甲酸单独用药,这表明将这两者联用后,具有显著的协同增效作用,临床应用前景良好。



1. 一种用于治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物组合物,其特征在于:所述药物组合物包含FOLF0X4化疗方案和维甲酸,所述FOLF0X4化疗方案是治疗肝细胞癌伴腹腔转移的主要活性成分,所述维甲酸是用于增强所述FOLF0X4化疗方案治疗肝细胞癌伴腹腔转移的辅助成分。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于:以重量比例计,所述FOLF0X4化疗方案与所述维甲酸的用量比例是1-10:7。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其特征在于:以重量比例计,所述FOLF0X4化疗方案与所述维甲酸的用量比例是4-6:7。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于:所述FOLF0X4化疗方案由奥沙利铂、5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于:以重量比例计,奥沙利铂:5-氟尿嘧啶:亚叶酸钙=1:1-10:1-10。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其特征在于:以重量比例计,奥沙利铂:5-氟尿嘧啶:亚叶酸钙=1:5-10:1-5。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于:所述药物组合物还包含具有护肝作用的其他药物。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于:所述具有护肝作用的其他药物为五味子、葛根素、水飞蓟素、还原性谷胱甘肽、谷氨酰胺或维生素D中的一种或多种。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物,其特征在于:通过将所述药物组合物中的各种活性成分联用,在治疗肝细胞癌伴腹腔转移方面具有显著的协同增效作用。

10. 权利要求1至9中任一项所述的药物组合物在制备治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物中的用途。

## 包含维甲酸的药物组合物在制备治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物中的用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及包含维甲酸的药物组合物在制备治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物中的用途。

### 背景技术

[0002] 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)近年来在我国癌症发生率及死亡率中稳居前列。该疾病起病隐匿,80%左右的患者发现时已被诊断为中晚期,失去根治性治疗机会。虽然手术切除是首选治疗方法,但只有约15%的HCC患者符合此类干预的条件,而约70%的那些患者在5年内会经历复发,且一旦合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus,PVTT)或远处转移(extrahepatic metastasis,EHM),中位生存期只有3-6个月。

[0003] 目前,用于治疗HCC的药物疗法非常有限,前有研究表明,肝癌干细胞在肝癌复发转移中起到重要作用。HCC的系统治疗方案如免疫治疗、靶向治疗或静脉化疗从总体上看存在效果不尽如人意,以及治疗毒副作用明显等问题。甲苯磺酸索拉非尼(来自Bayer的Nexavar;一种多激酶抑制剂,其发挥抗增殖作用(RAF1、BRAF和KIT)、抗血管生成作用(血管内皮生长因子受体[VEGFR]和血小板衍生的生长因子受体[PDGFRB])和促凋亡作用)和甲磺酸乐伐替尼(来自Merck的Lenvima;VEGFR 1-3的多激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1-4、RET、KIT和PDGFRa)是唯一被批准用于不能通过手术切除的晚期HCC一线系统治疗的药物。二线疗法包括多激酶抑制剂如瑞戈非尼(regorafenib)和卡博替尼(cabozantinib)、抗VEGFR2 mAb、雷莫芦单抗(ramucirumab)和免疫检查点抑制剂(抗PD-1mAb)、纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab)。尽管免疫治疗和靶向疗法可能在一定程度上显示出针对HCC的显著有效性,但是临床上表现出的耐药性以及价格昂贵等问题,均是患者在用药过程中不得不面对的问题。另外,临床上没有针对HCC的特异性化疗方案,通常是采用针对消化系统肿瘤的通用化疗方案,并且化疗方案一般都存在疗效差和全身毒性高的问题,在临床应用过程中经常会出现因为患者无法承受化疗的不良反应,而导致无法完成完整的周期性治疗的问题。因此,寻找一种高效、低毒、价格低廉且不易出现耐药的HCC治疗方案或药物组合物是临床上迫切需要且尚未满足的需求。

[0004] 维甲酸(Retinoic acid)又名全反式维甲酸(all-trans-Retinoic acid,ATRA)、维A酸、维A甲酸等,化学名称为(13E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酸,分子式为 $C_{20}H_{28}O_2$ ,主要是维生素A酸的衍生物,为维生素A在体内的中间代谢产物,是维持生长发育不可缺少的物质。其具有很强的诱导细胞分化及免疫调节作用,是目前国内治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia,APL)、骨髓异常增生等血液恶性疾病的临床首选药物,同时在皮肤病、实体肿瘤及血管相关疾病等临床其他领域也有较好的应用。

[0005] 维甲酸作为一种诱导分化剂,将其临床用于晚期肝癌的治疗有一定的效果。此前的研究表明,维甲酸可以诱导分化 $CD133^+$ 肝癌干细胞,提升肝癌细胞对细胞毒性药物的敏

感性,进而增强治疗的疗效。但是,造成HCC患者预后和生存率不佳的主要问题是HCC导致的腹腔转移和远端转移,而此前尚未有维甲酸与其他药物联用是否能够显著减少肝细胞癌伴腹腔转移的研究。本发明人在开展临床研究的过程中,意外地发现维甲酸联合静脉FOLFOX4(奥沙利铂/5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙)化疗对于肝癌伴腹腔转移的患者均有良好的效果。

[0006] 基于上述发现,本发明人提供了一种包含维甲酸的高效、低毒、价格低廉且不易出现耐药的治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物组合物的新用途。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的是为治疗肝细胞癌伴腹腔转移的患者提供一种包含维甲酸的高效、低毒、价格低廉且不易出现耐药的治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物组合物,为临床上能够安全、有效、方便、经济地治疗肝细胞癌伴腹腔转移提供一种新思路。

[0008] 具体地,通过以下几个方面的技术方案实现了本发明:

[0009] 在第一个方面中,本发明提供了一种用于治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物组合物,所述药物组合物包含FOLFOX4化疗方案和维甲酸,所述FOLFOX4化疗方案是治疗肝细胞癌伴腹腔转移的主要活性成分,所述维甲酸是用于增强所述FOLFOX4化疗方案治疗肝细胞癌伴腹腔转移的辅助成分。

[0010] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,以重量比例计,所述FOLFOX4化疗方案与所述维甲酸的用量比例是1-10:7。

[0011] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,以重量比例计,所述FOLFOX4化疗方案与所述维甲酸的用量比例是4-6:7。

[0012] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,以重量比例计,所述FOLFOX4化疗方案与所述维甲酸的用量比例是5:7。

[0013] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,所述FOLFOX4化疗方案由奥沙利铂、5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成。

[0014] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,以重量比例计,奥沙利铂:5-氟尿嘧啶:亚叶酸钙=1:1-10:1-10。

[0015] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,以重量比例计,奥沙利铂:5-氟尿嘧啶:亚叶酸钙=1:5-10:1-5。

[0016] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,以重量比例计,奥沙利铂:5-氟尿嘧啶:亚叶酸钙=1:6.5:2.5。

[0017] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,所述药物组合物还包含具有护肝作用的其他药物。

[0018] 优选地,所述具有护肝作用的其他药物为五味子、葛根素、水飞蓟素、还原性谷胱甘肽、谷氨酰胺或维生素D中的一种或多种。

[0019] 作为可选的方式,在上述药物组合物中,通过将所述药物组合物中的各种活性成分联用,在治疗肝细胞癌伴腹腔转移方面具有显著的协同增效作用。

[0020] 在第二个方面中,本发明提供了上述第一个方面所述的药物组合物在制备治疗肝细胞癌伴腹腔转移的药物中的用途。

[0021] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具

体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一赘述。

[0022] 本发明相对于现有技术,具有以下有益效果:

[0023] 本发明结合申请人在研究和开发维甲酸方面的优势,筛选出一种在治疗肝癌伴腹腔转移方面具有协同增效作用的药物组合物,显著增强了FOLF0X4化疗方案治疗肝细胞癌伴腹腔转移的作用,显著增加使用此类药物的安全性和患者的用药依从性。

#### 附图说明

[0024] 图1:实施例1中实验结束时剥离的各组小鼠肿瘤照片。

[0025] 图2:实施例1中实验结束时各组小鼠的平均肿瘤重量。

[0026] 图3:实施例2中研究期间和实验结束时各组小鼠活体成像监测情况。

[0027] 图4:肝细胞癌伴腹腔转移代表性患者病例治疗前后的影像学检查结果。

#### 具体实施方式

[0028] 本发明人在对维甲酸治疗晚期肝癌机制的深入研究中,通过大量筛选,首次发现通过将FOLF0X4化疗方案与维甲酸联合使用,能够显著增FOLF0X4化疗方案治疗肝细胞癌伴腹腔转移的作用。在此基础上完成了本发明。

[0029] 如本文所用,“肝癌伴腹腔转移”是指晚期肝细胞癌伴腹腔转移。

[0030] 如本文所用,“辅助成分”通常指不具有或几乎不具有目标药理活性,但是能够增强主要活性成分目标药理活性的物质。本发明的目标药理活性主要是治疗肝细胞癌伴腹腔转移的作用。

[0031] 如本文所用,本发明药物组合物中的维甲酸和FOLF0X4化疗方案在不同药物制剂中施用。维甲酸和FOLF0X4化疗方案的剂型是不同的,并且,维甲酸和FOLF0X4化疗方案可以同时或顺序施用。

[0032] 在上文所述的医药用途中,对于“维甲酸”和“FOLF0X4化疗方案”的给药时间、给药次数和给药频率等等,需要根据病情的具体诊断结果而定,这在本领域技术人员掌握的技术范围之内。

[0033] 例如,将对小鼠或大鼠的治疗方案应用于人体上,所有药物对人的有效剂量可以通过该药物对小鼠或大鼠的有效剂量进行换算,这对于本领域的普通技术人员而言也是容易实现的。

[0034] 下面参照具体的实施例对本发明做进一步说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅用于解释本发明,并不用于限定本发明的范围。

[0035] 实施例中未注明具体技术或条件者,按照本领域内的文献所描述的技术或条件,或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可通过正规渠道购买得到的常规产品。

[0036] 下面实施例中的实验方法,如无特殊说明,均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料,如无特殊说明,均为市售产品。

[0037] 除非另外说明,否则本发明中涉及的百分比和份数均为重量百分比和重量份数。

[0038] 实施例1:FOLF0X4联合维甲酸对Hub7皮下移植瘤生长的抑制作用

[0039] 1.1实验材料和方法

[0040] 本研究通过肝癌细胞系Huh7 (购自ATCC) 构建皮下移植瘤模型检测FOLFOX4联合维甲酸对Hub7皮下移植瘤生长的抑制作用。

[0041] 将 $2 \times 10^6$ 个Huh7肝癌细胞注射到3-4周龄NSG小鼠的右侧腹股沟皮下,待皮下肿瘤生长到约 $200\text{mm}^3$ 时,将小鼠随机分成4组:模型组、维甲酸组、FOLFOX4组和联用组,每组5只。

[0042] 给药方案如下所示:

[0043] (1) 模型组:每周一次腹腔注射5%葡萄糖,每日一次灌胃给予生理盐水;

[0044] (2) 维甲酸组:每日一次灌胃给予维甲酸,20mg/kg;

[0045] (3) FOLFOX4组:每周一次腹腔注射给予FOLFOX4方案,其中,奥沙利铂10mg/kg、5-Fu 65mg/kg、亚叶酸25mg/kg;

[0046] (4) 联用组:每日一次灌胃给予维甲酸,20mg/kg,每周一次腹腔注射给予FOLFOX4方案,其中,奥沙利铂10mg/kg、5-Fu 65mg/kg、亚叶酸25mg/kg。

[0047] 以上方案连续给药6周。

[0048] 每三天监测一次小鼠的体重和用卡尺测量肿瘤尺寸,用公式 $V = (\text{长} \times \text{宽的平方}) / 2$ 计算肿瘤的体积,长和宽分别是最大纵径和横径,可以通过绘制肿瘤体积曲线监测肿瘤变化趋势。

[0049] 在6周给药后实验结束时,将小鼠安乐死,并剥离小鼠的肿瘤进行拍照。

[0050] 实验数据通过Graphpad Prism 8.0软件进行统计学分析,实验数据结果用平均值 $\pm$ SD表示,数据统计学涉及t检验或单因素方差分析(ANOVA)统计方法, $p < 0.05$ 为数据的差异具有统计学意义。

[0051] 1.2实验结果

[0052] 实验结束时剥离的各组小鼠肿瘤照片如图1所示。各组小鼠的平均肿瘤重量如图2所示。实验结果表明,与模型组相比,维甲酸组和FOLFOX4组均能够显著降低实验动物的肿瘤重量,且FOLFOX4方案对肿瘤的抑制作用优于维甲酸。当将FOLFOX4方案与维甲酸联用时,联用组对实验动物肿瘤的抑制作用将变得更加显著,联用组动物的肿瘤重量与FOLFOX4方案组相比存在显著性差异( $p < 0.001$ )。上述结果提示,FOLFOX4方案与维甲酸联合使用对于Hub7皮下移植瘤生长产生了协同增效的抑制作用。

[0053] 实施例2:FOLFOX4联合维甲酸对Hub7腹腔转移瘤的抑制作用

[0054] 2.1实验材料和方法

[0055] 本研究通过表达荧光素酶的Huh7细胞构建腹腔转移瘤模型,观察FOLFOX4联合维甲酸对肝癌腹腔转移瘤生长的抑制作用。在本研究中,在0天将 $1 \times 10^6$ 个Huh7肝癌细胞腹腔注射到NSG小鼠中,第14天通过小动物活体成像仪(BLI)显示腹腔肿瘤模型构建成功。然后,将实验动物随机分成4组,模型组、维甲酸组、FOLFOX4组和联用组,每组5只。

[0056] 给药方案如下所示:

[0057] (1) 模型组:每周一次腹腔注射5%葡萄糖,每日一次灌胃给予生理盐水;

[0058] (2) 维甲酸组:每日一次灌胃给予维甲酸,20mg/kg;

[0059] (3) FOLFOX4组:每周一次腹腔注射给予FOLFOX4方案,其中,奥沙利铂10mg/kg、5-Fu 65mg/kg、亚叶酸25mg/kg;

[0060] (4) 联用组:每日一次灌胃给予维甲酸,20mg/kg,每周一次腹腔注射给予FOLFOX4方

案,其中,奥沙利铂10mg/kg、5-Fu 65mg/kg、亚叶酸25mg/kg。

[0061] 以上方案连续给药7周。

[0062] 研究期间定期和实验结束时对小鼠进行活体成像监测。

[0063] 实验数据通过Graphpad Prism 8.0软件进行统计学分析,实验数据结果用平均值±SD表示,数据统计学涉及t检验或单因素方差分析(ANOVA)统计方法,p<0.05为数据的差异具有统计学意义。

[0064] 2.2实验结果

[0065] 研究期间和实验结束时各组小鼠活体成像监测情况如图3所示。研究结束时,各组小鼠的荧光ROI值如表1所示。实验结果表明,与模型组相比,FOLFOX4方案单独使用时对Hub7腹腔转移瘤的抑制作用较弱,维甲酸单独使用时对Hub7腹腔转移瘤具有一定的抑制作用(p<0.01)。但是,当将FOLFOX4方案与维甲酸联用时,联用组能够显著抑制Hub7腹腔转移瘤。联用组的实验结果与模型组和维甲酸单用组相比均存在显著差异(分别为p<0.001和p<0.001)。上述结果提示,FOLFOX4方案与维甲酸联合使用对于Hub7腹腔转移瘤的生长产生了协同增效的抑制作用。

[0066] 表1:研究结束时各组小鼠的荧光ROI值(平均值±SD)

组别	荧光 ROI 值 ( ×10 <sup>5</sup> ) ( p/sec/cm <sup>2</sup> /sr )
模型组	10.81
维甲酸组	6.27**
FOLFOX4 组	9.14
联用组	1.25***, ##

[0068] 注:与模型组比较,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001;与维甲酸组比较,##p<0.01。

[0069] 实施例3:肝细胞癌伴腹腔转移的代表性病例

[0070] 患者倪某(来自临床试验合作研发单位上海东方肝胆外科医院肝外科),男,67岁,肝癌术后发现腹腔多发转移。遂使用ATRA+FOLFOX4方案6次,腹腔转移灶消失。肝细胞癌伴腹腔转移代表性患者病例治疗前后的影像学检查结果如图1所示。

[0071] 联合治疗方案如下所示:

[0072] 化疗用法:

[0073] 奥沙利铂85mg/m<sup>2</sup>(第一天),亚叶酸钙200mg/m<sup>2</sup>(第一天),5-FU 400mg/m<sup>2</sup>(第一天),5-FU 600mg/m<sup>2</sup>(持续40小时)。

[0074] 维甲酸用法:

[0075] 20mg口服3次/日,化疗前3天开始服用,连服5天。

[0076] 显然,本领域的技术人员可以对本发明进行各种改动和变型而不脱离本发明的精神和范围。这样,倘若本发明的这些修改和变型属于本发明权利要求及其等同技术的范围

之内,则本发明也意图包含这些改动和变型在内。

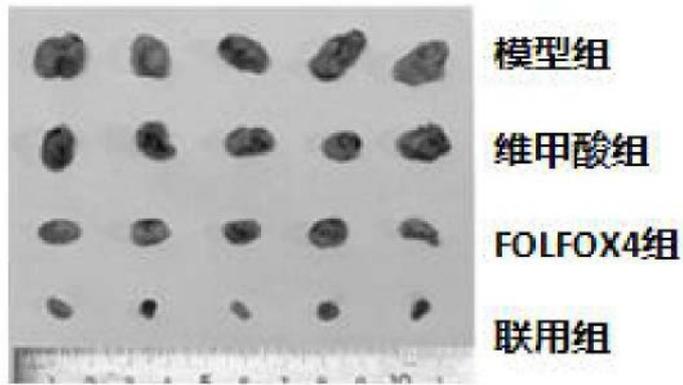


图1

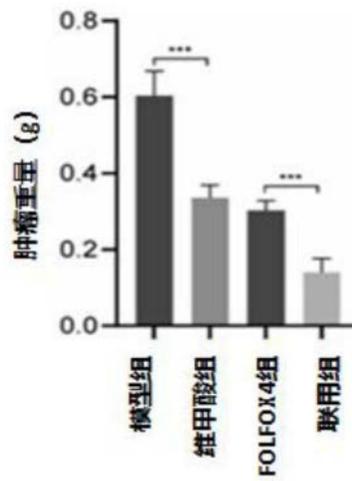


图2

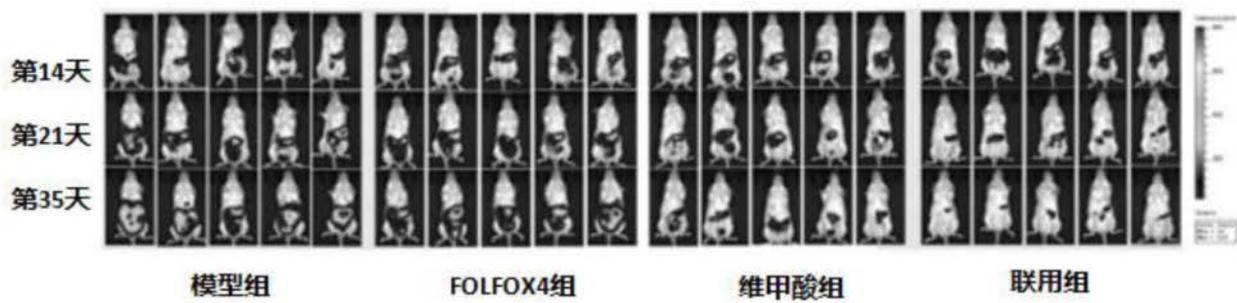


图3

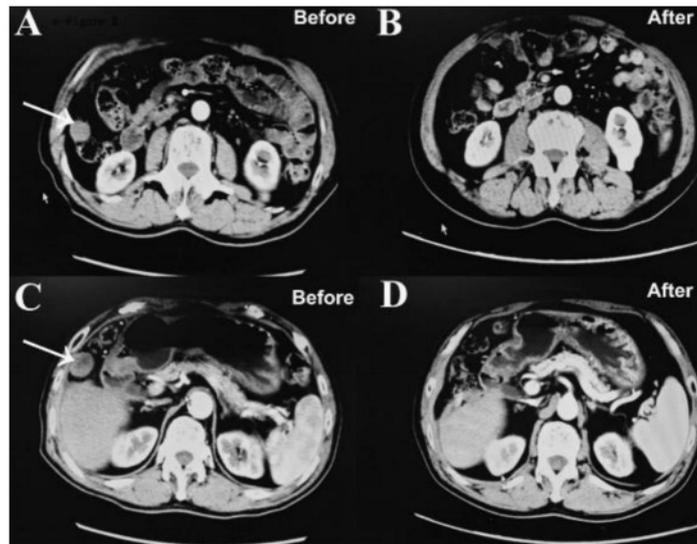


图4