



(10) 授权公告号 CN 110381952 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 20

(21) 申请号 201880008939.9

(22) 申请日 2018.01.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110381952 A

(43) 申请公布日 2019.10.25

(30) 优先权数据
62/443,416 2017.01.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.07.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/012490 2018.01.05

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/129257 EN 2018.07.12

(73) 专利权人 弗斯普拉廷治疗有限公司
地址 美国纽约州

(72) 发明人 M·普赖斯 T·埃姆斯

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

专利代理师 黄琳娟

(51) Int.Cl.
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 33/243 (2019.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C01C 1/02 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103037859 A, 2013.04.10
US 2006173185 A1, 2006.08.03
US 2013064902 A1, 2013.03.14
Rathindra N. Bose等. Absence of
Activation of DNA Repair Genes and
Excellent Efficacy of Phosphaplatins
against Human Ovarian Cancers:
Implications To Treat Resistant Cancers.
《J. Med. Chem.》. 2015, (第58期), 第8387-8401
页.

审查员 陈典

权利要求书1页 说明书13页 附图11页

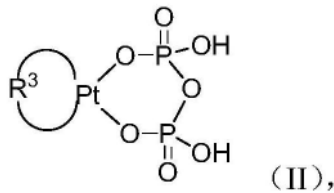
(54) 发明名称

作为治疗剂用于治疗骨癌或血癌的磷铂化合物

(57) 摘要

本发明公开了一种(焦磷酸)铂(II)或(焦磷酸)铂(IV)络合物(“磷铂化合物”),尤其是(R, R)-1,2-环己烷二胺-(二氢焦磷酸)铂(II)(或“PT-112”)作为治疗剂用于治疗骨癌和血癌或转移到骨的癌症的用途及其方法。

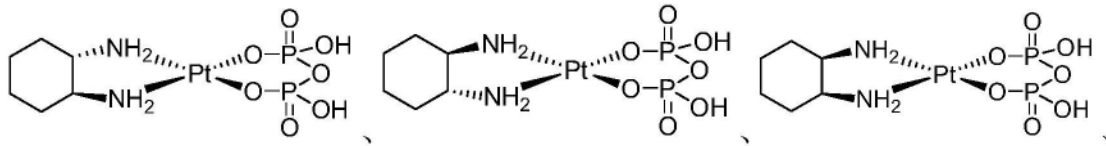
1. 磷铂化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗多发性骨髓瘤或白血病或者转移到骨的癌症的药物中的用途,所述磷铂化合物具有式II的结构:



其中R³选自1,2-乙二胺或环己烷-1,2-二胺。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中R³为环己烷-1,2-二胺。

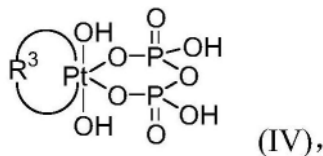
3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述磷铂化合物选自由以下组成的组:



其药学上可接受的盐和混合物。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述磷铂化合物是(R,R)-1,2-环己烷二胺-(二氢焦磷酸)铂或其药学上可接受的盐。

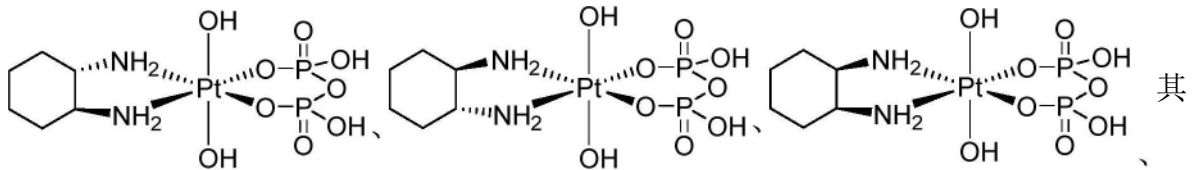
5. 磷铂化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗多发性骨髓瘤或白血病或者转移到骨的癌症的药物中的用途,该磷铂化合物具有IV的结构:



其中R³选自1,2-乙二胺或环己烷-1,2-二胺。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中R³为环己烷-1,2-二胺。

7. 根据权利要求5所述的用途,其中所述磷铂化合物选自由以下组成的组:



药学上可接受的盐和混合物。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中施用包括静脉内注射或腹膜内注射。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中接受试者的体重计,所述磷铂化合物的剂量在1mg/Kg至200mg/Kg的范围内。

10. 磷铂化合物或其药学上可接受的盐和第二抗癌剂的组合物在制备用于治疗多发性骨髓瘤或白血病或转移到骨的癌症的药物中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述第二抗癌剂选自由以下组成的组:烷化剂、糖皮质激素、免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂。

12. (R,R)-1,2-环己烷二胺-(二氢焦磷酸)铂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗多发性骨髓瘤或白血病或转移到骨的癌症的药物中的用途。

作为治疗剂用于治疗骨癌或血癌的磷铂化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求于2017年1月6日提交的美国临时申请号62/443,416的权益,所述美国临时申请通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及磷铂化合物作为治疗剂用于治疗骨癌或血癌的用途及其方法。

背景技术

[0004] 骨由类骨质(硬)、软骨(坚韧且具有弹性)和纤维(丝状)组织以及骨髓元素构成。骨癌可以开始于身体的任何骨和任何类型的骨组织中。如果发现得早,则可以通过手术去除肿瘤和癌细胞从而治疗骨癌,尤其是如果肿瘤和癌细胞尚未扩散并且可以去除干净,则这将是理想的。更常见的是,治疗需要将外科手术与其它如干细胞移植、化学疗法、放射疗法等治疗相结合。原则上,用于治疗骨癌的靶向化疗要求化疗剂在全身施用后积聚在癌性骨组织中。加上骨癌种类繁多,这种要求使得骨癌疗法的开发成为一项具有挑战性的任务。

[0005] 血液(或血)癌与骨癌密切相关,因为它开始于如骨髓等造血组织或者免疫系统的细胞。血液癌的实例是白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。特别地,多发性骨髓瘤——一种特征为恶性浆细胞在骨髓微环境中的克隆增殖、血液或尿液中的单克隆蛋白和相关器官功能障碍的肿瘤浆细胞病状——约占肿瘤疾病的1%和血液癌的13%。(Palumbo, A. 和 Anderson, K.; “多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma)”, 《新英格兰医学期刊 (N. Engl. J. Med.)》, 2011, 364 (11): 1046-1060)。尽管已经开发了用于多发性骨髓瘤的治疗,包括烷化剂、糖皮质激素、免疫调节药物 (IMiD) 和蛋白酶体抑制剂,参见Chesi, M. 等人, 《血液 (Blood)》, 2012, 120 (2), 376-385, 但是多发性骨髓瘤仍然被认为是致命的B细胞恶性肿瘤。US 2013/0281377A1。

[0006] 虽然如顺铂、卡铂和奥沙利铂等基于铂的抗肿瘤剂没有烷基,但由于其效果与烷化抗肿瘤剂相似,因此它们有时被称为“类烷化 (alkylating-like)”。Cruet-Hennequart, S. 等人, 《DNA修复 (Amst.) (DNA Repair (Amst.))》, 2008, 7 (4): 582-596。它们已被用于治疗如卵巢癌、睾丸癌、小细胞肺癌和结肠直肠癌等各种癌症。

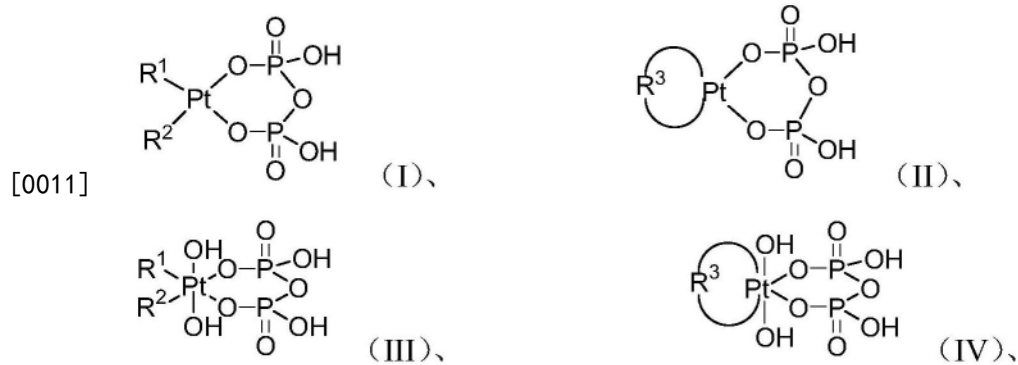
[0007] 在R. Bose的美国专利第7,700,649号和第8,034,964号中都公开了新一类的基于铂的抗肿瘤剂(即,“磷铂”络合物(因为它们含有焦磷酸盐基团))在不依赖于共价结合DNA的情况下起到抗癌剂的作用。因此,已发现它们在治疗各种顺铂和卡铂抗性癌症方面是有效的。这些磷铂化合物在它们的组合物内含有焦磷酸盐部分,我们设想其可以使这些抗癌药剂选择性地靶向起源于、存在于或转移到骨的癌症。

[0008] 这种疾病的实例包括具有转移到骨的倾向的前列腺或其它实体瘤癌,以及起源于骨的多发性骨髓瘤或其它血液恶性肿瘤。

发明内容

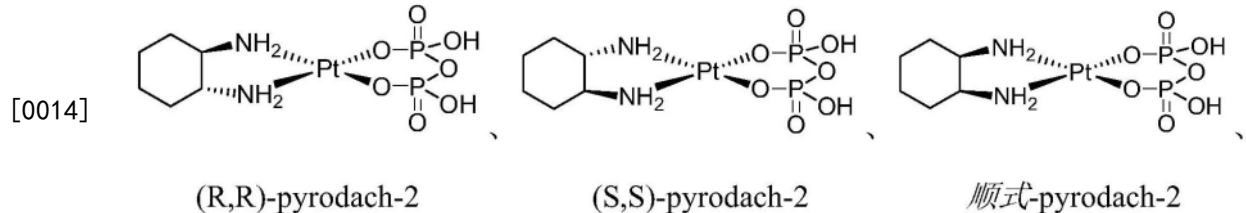
[0009] 本申请基于以下惊人的发现公开了一种使用磷铂化合物治疗骨癌或血癌或转移到骨的癌症的方法：这些焦磷酸(pyrophosphato)-铂络合物可以在经过治疗的小鼠的骨组织中积聚并且可以有效地降低已建立的多发性骨髓瘤小鼠模型中的M峰(M-spike)水平。

[0010] 所述方法包括以下或基本上由以下组成：向患有骨癌或血癌的受试者施用治疗有效量的任一种根据式I至IV中的化合物：



[0012] 或其药学上可接受的盐或组合物，其中R¹和R²各自独立地选自NH₃、取代或未取代的脂肪族胺和取代或未取代的芳香族胺；并且其中R³选自取代或未取代的脂肪族二胺和取代或未取代的芳香族二胺。

[0013] 在一些优选的实施例中，所述磷铂化合物是1,2-环己烷二胺-(二氢焦磷酸)铂(II) (“pyrodach-2”)，该1,2-环己烷二胺-(二氢焦磷酸)铂(II) (“pyrodach-2”)具有选自以下组成的组的式的结构：



[0015] 它们分别是反式-(R,R)-1,2-环己烷二胺(焦磷酸)铂(II) (“(R,R)-pyrodach-2”)、反式-(S,S)-1,2-环己烷二胺(焦磷酸)铂(II) (“(S,S)-pyrodach-2”)和顺式-1,2-环己烷二胺(焦磷酸)铂(II) (“顺式-pyrodach-2”)。

[0016] 在另一个方面，本发明包含本文中公开的磷铂化合物中的任何磷铂化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗骨癌或血癌或转移到骨的癌症的药物中的用途。

[0017] 鉴于以下的附图、描述和权利要求，本发明的其它方面和优点将被更好地理解。

附图说明

[0018] 图1展示了用(R,R)-pyrodach-2治疗的转基因Vκ*Myc小鼠中M峰水平的变化；

[0019] 图2A和2B展示了用(R,R)-pyrodach-2治疗的小鼠中的(A)存活率和(B)M峰水平的变化；

[0020] 图3展示了用(R,R)-pyrodach-2治疗的小鼠的筛选区域(白色条)在24小时后的ICP-MS成像；

[0021] 图4展示了在T24小时对经过治疗的小鼠的肝中的铂的检测(原始数据)；

[0022] 图5展示了用于进行ICP-MS成像以检测小鼠中的铂的经过治疗的小鼠的三个剖面；

[0023] 图6展示了通过将校准标准定点于肝控制组织切片上而获得的良好Pt线性；

[0024] 图7示出了基于在T45分钟剖面1处对经过治疗的小鼠中的铂的LA-ICP-MS分析的定量成像图；

[0025] 图8示出了基于在T45分钟剖面2处对经过治疗的小鼠中的铂的LA-ICP-MS分析的定量成像图；

[0026] 图9示出了基于在T45分钟剖面3处对经过治疗的小鼠中的铂的LA-ICP-MS分析的定量成像图；

[0027] 图10示出了基于在T24小时剖面1处对经过治疗的小鼠中的铂的LA-ICP-MS分析的定量成像图；

[0028] 图11示出了基于在含骨分段中在T45分钟处对经过治疗的小鼠中的铂的LA-ICP-MS分析的定量成像图；

[0029] 图12示出了在患有mCRPC的患者中的(R,R)-pyrodach-2诱导的PSA减少；

[0030] 图13示出了在患有mCRPC的患者中的(R,R)-pyrodach-2诱导的血清碱性磷酸酶减少；

[0031] 图14示出了在患有转移性基底细胞癌的患者中的转移性骨疾病部位处的(R,R)-pyrodach-2诱导的SUV信号降低。

具体实施方式

[0032] 本发明基于以下惊人的发现：除了其它组织之外，向小鼠施用的磷铂络合物可以积聚在小鼠的骨组织中；并且所述络合物可以用于有效治疗如多发性骨髓瘤等骨/血癌，如在经证明的小鼠模型中所示的，并且可以用于治疗转移到骨组织的癌症。

[0033] 一方面，本发明提供了一种治疗受试者的骨癌或血癌的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的具有式I或II的结构磷铂化合物：



[0035] 或其药学上可接受的盐，其中R¹和R²各自独立地选自NH₃、取代或未取代的脂肪族胺和取代或未取代的芳香族胺；并且其中R³选自取代或未取代的脂肪族二胺和取代或未取代的芳香族二胺。

[0036] 所述骨癌或血癌可以选自骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文肿瘤(Ewing tumor)、恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、纤维肉瘤(成纤维细胞肉瘤)、巨细胞瘤、脊索瘤、梭形细胞肉瘤、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、白血病、儿童急性髓性白血病(AML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、毛细胞白血病、幼年型髓单核细胞白血病(JMML)、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、骨髓增生性肿瘤、真性红细胞增多症和血小板增多症等。

[0037] 在一些实施例中，所述骨癌或血癌选自骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文肿瘤、恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、纤维肉瘤、巨细胞瘤、脊索瘤、梭形细胞肉瘤、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴

[0057] 在一些实施例中,所述第二抗癌剂选自由以下组成的组:烷化剂、糖皮质激素、免疫调节药物(IMiD)和蛋白酶体抑制剂。

[0058] 在另一个方面,本发明包含本文中公开的磷铂化合物中的任何磷铂化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗骨癌或血癌或转移到骨的癌症的药物中的用途。在一些实施例中,所述磷铂化合物选自由以下组成的组:(R,R)-pyrodach-2、(S,S)-pyrodach-2和顺式-pyrodach-2。在一些实施例中,所述磷铂化合物选自由以下组成的组:(R,R)-pyrodach-4、(S,S)-pyrodach-4和顺式-pyrodach-4。在优选的实施例中,所述磷铂化合物是(R,R)-pyrodach-2(或“PT-112”)。

[0059] 本文在对本发明的描述中使用的术语仅用于描述特定实施例,并不旨在限制本发明。如本文中所使用的,除非上下文另外明确指示,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”也旨在包括复数形式,并且反之亦然。

[0060] 如本文所使用的,术语“约”旨在意指多达指示值的 $\pm 10\%$ 。说明书或权利要求中提到的任何范围应理解为包含范围本身以及其中包含的任何范围,包含两个端点。

[0061] 如本文所使用的,术语“受试者”或“患者”通常是指哺乳动物,包括人和诸如狗、猫、马等动物。

[0062] 术语“组合物”、“药学组合物”或“药学上可接受的组合物”意味着包括磷铂化合物和至少一种选自载体、稀释剂、佐剂和媒剂(vehicle)的药学上可接受的成分的组合物,如本领域已知的,所述药学上可接受的成分通常指惰性、无毒、固体或液体填料、稀释剂或不与磷铂络合物反应的封装材料。

[0063] 磷铂化合物、其药学盐或络合物可以以多种方式施用,例如,口服;皮下或肠胃外施用,包括静脉内、动脉内、肌肉内、腹膜内、扁桃体内和鼻内施用;以及鞘内和输注技术。可以以可注射制剂向患者施用包括磷铂的药理学制剂,所述磷铂含有如各种媒剂、佐剂、添加剂和稀释剂等任何相容的载体。参见例如,WO 2017/176880,其通过引用整体并入本文。当肠胃外施用时,它们通常以单位剂量可注射形式(例如,溶液、悬浮液、乳化液)进行配制。适用于注射的药理学制剂包含无菌水溶液或分散液以及用于重组到无菌可注射溶液或分散液中的无菌粉末。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水;乙醇;多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等);其合适的混合物和植物油。如所期望的,可以通过将磷铂络合物结合到所需量的具有一种或多种其它成分的适当溶剂中来制备无菌可注射溶液。

[0064] 本公开旨在涵盖可以对患有任何骨癌或血癌的受试者产生治疗益处的任何剂量的磷铂化合物,但是按受试者的体重计,公开了1mg/Kg至200mg/Kg的范围通常是优选的。

[0065] 可以使用本发明治疗的骨癌或血癌包括但不限于如各种肉瘤等开始于骨本身的原发性骨癌;起源于其它类型的癌症的继发性(或转移性)骨癌;良性(非癌)骨肿瘤;以及开始于骨髓的造血细胞的癌症,所述癌症也称为“血癌”。骨肉瘤(也称为骨原性肉瘤)是最常见的原发性骨癌。该癌症开始于骨细胞并且最常在上臂、腿或骨盆的骨中发生。软骨肉瘤是软骨细胞癌,可以在有软骨的任何地方发生,最常在如骨盆、腿骨或臂骨等骨中发生,偶尔也会在气管、喉和胸壁中发生。其它部位是肩胛(肩胛骨)、肋骨或颅骨。在显微镜下软骨肉瘤具有显著不同的各种类型的特征。例如,去分化软骨肉瘤最初是典型的软骨肉瘤,但随后肿瘤的一些部分变成如高级别肉瘤(如高级别形式的恶性纤维组织细胞瘤、骨肉瘤或纤维肉瘤)的细胞等细胞。透明细胞软骨肉瘤是罕见的,其生长缓慢,并且很少扩散到身体的其

它部位,除非它们已经在原始位置复发过几次。间充质软骨肉瘤可以快速生长,但和尤文肿瘤一样,其对放疗和化疗敏感。

[0066] 尤文肿瘤(也称为尤文肉瘤)是另一种常见的原发性骨癌,尤其在儿童、青少年和年轻人中发生。大多数尤文肿瘤在骨中发生,但它们可以开始于其它组织和器官。该癌症最常见的部位是骨盆、胸壁(如肋骨或肩胛)、以及腿部或手臂的长骨。

[0067] 恶性纤维组织细胞瘤(MFH)通常开始于软组织(如韧带、肌腱、脂肪和肌肉等结缔组织),又名多形性未分化肉瘤。当MFH发生在骨中时,其通常会影响到腿部(通常在膝盖周围)或手臂。MFH主要倾向于局部生长,但也可以扩散到如肺等远处部位。

[0068] 纤维肉瘤是另一种类型的癌症,其在软组织中比在骨中更常发生,通常影响腿部、手臂和下颌的骨。

[0069] 骨巨细胞瘤是一类原发性骨肿瘤,具有良性形式和恶性形式,更常见的是良性的。骨巨细胞瘤通常影响年轻人和中年人的腿骨或臂骨并且通常不会扩散到远处部位,但倾向于在外科手术后在其开始处复发。

[0070] 脊索瘤是原发性骨肿瘤,通常发生在颅骨和脊柱骨的基部并且通常不会扩散到身体的其它部位,但如果未完全切除,则通常会在同一区域复发。淋巴结、肺和肝是继发性肿瘤扩散的最常见区域。

[0071] 梭形细胞肉瘤与骨肉瘤非常类似,但不会产生称为类骨质的物质。梭形细胞肉瘤有若干类型,包括未分化骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、纤维肉瘤和平滑肌肉瘤。

[0072] 有时被称为“骨癌”的其它种类的癌症开始于骨髓的造血细胞,而不是骨本身。开始于骨髓并且导致骨肿瘤的最常见的癌症被称为多发性骨髓瘤。开始于骨髓的另一种癌症是白血病,但它通常被认为是血癌而不是骨癌。有时,更常开始于淋巴结的淋巴瘤可以开始于骨髓。非霍奇金淋巴瘤通常在淋巴结中发生,但有时开始于骨。霍奇金淋巴瘤在淋巴系统中从被称为淋巴细胞的细胞发展而来,其特点是存在被称为里德-斯泰伯格氏细胞(Reed-Sternberg cell)(或B淋巴细胞)的异常淋巴细胞。

[0073] 软骨的良性(非癌)肿瘤比恶性肿瘤更常见。所述肿瘤被称为内生软骨瘤。具有软骨的另一类良性肿瘤是由软骨覆盖的骨凸出,被称为骨软骨瘤。这些良性肿瘤很少转变为癌症。患有这些肿瘤中的多种肿瘤的人患癌的可能性略高,但这种情况仍然不常见。良性肿瘤不会扩散到其它组织和器官并且因此通常不会危及生命。良性肿瘤通常通过外科手术治愈。良性骨肿瘤的类型包括但不限于骨样骨瘤、成骨细胞瘤、骨软骨瘤、内生软骨瘤和软骨粘液样纤维瘤。

[0074] 本文公开的治疗方法还可以用于其它罕见的血液系统癌症或疾病,例如,儿童急性髓性白血病(AML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、毛细胞白血病、幼年型髓单核细胞白血病(JMML)、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、骨髓增生性肿瘤、真性红细胞增多症以及血小板增多症。

[0075] 本文提及的“骨癌”还包括实体肿瘤癌的转移性病灶,所述转移性病灶从其它地方扩散到骨,如乳腺癌、前列腺癌和肺癌,在这些群中,这些转移的比率非常高(在转移群中,估计分别为70%、90%和40%)。这些类型的癌症的细胞看起来或表现得不像骨癌细胞,即使它们是骨中的病灶。因为这些癌细胞仍表现得像原始癌细胞,所以它们通常仍需要用于原始癌的药物来进行治疗。因为已经证明本文公开的磷铂络合物是用于如前所公开的各种

类型的癌症的有效治疗剂,参见例如,美国专利第7,700,649号、第8,034,964号和US 2013/0064902A1,所以当用于治疗所有那些其它癌症时,它们可以用于治疗或预防转移性骨癌。因此,如本文所使用的,短语“转移到骨的癌症”指的是已经转移或扩散到骨结构的任何类型的癌症,包括但不限于乳腺癌、前列腺癌和肺癌。

[0076] 在一些实施例中,本发明的方法可优选地与其它疗法结合使用,例如,干细胞移植、与其它抗癌药物一起使用的化学疗法和/或放射疗法。

[0077] 以下非限制性实例进一步说明本发明的某些方面。

[0078] 实例

[0079] 实例1

[0080] 针对多发性骨髓瘤细胞系的R,R-pyrodach-2的测定

[0081] 在两个多发性骨髓瘤细胞系RPMI 8226和MM1R上检测化合物反式-(R,R)-1,2-环己烷二胺-(二氢焦磷酸)铂(II) (“R,R-pyrodach-2”)。发现针对细胞系RPMI 8226和MM1R的R,R-pyrodach-2的IC₅₀值分别为2.90 μ M和2.78 μ M,这表明了所述化合物的效力和活性。

[0082] 实例2

[0083] 在多发性骨髓瘤小鼠模型上检测R,R-pyrodach-2

[0084] 背景

[0085] 在多发性骨髓瘤小鼠模型,特别是Vk*MYC小鼠,上检测反式-pyrodach-2化合物,据报道,所述模型是预测药物在未经治疗和复发性MM中的临床活性的可靠临床前模型(Chesi, M. 等人,《癌细胞(Cancer Cell)》,2008, 23, 167-180; Chesi, M. 等人,《血液(Blood)》,2012, 120(2): 376-385)。另外,在移植了更具侵入性的硼替佐米抗性Vk12598细胞系和多药抗性Vk12653细胞系的小鼠中检测反式-pyrodach-2化合物,所述Vk12598和Vk12653细胞系二者均由Vk*MYC小鼠产生。

[0086] 材料和方法

[0087] 新生Vk*MYC小鼠成长到一岁或一岁以上,并且监测M峰水平。在主要的M峰的浓度达到介于约10g/L与约70g/L之间的水平(通过密度测定法估计,将M峰与白蛋白进行比较)之后,小鼠是开始药物治疗的候选对象。分别以100mg/kg或67mg/kg (R,R)-pyrodach-2的浓度每周两次(n=2)或三次(n=1)对引入研究的小鼠进行给药,施用在磷酸盐缓冲溶液中制备后通过IP注射进行。每周测量M峰水平,并且将治疗后的测量结果与治疗前的基线测量结果进行比较并将其归一化到后者。治疗两周后停止给药。

[0088] 另外,将Vk12598可移植细胞系移植到小鼠体内,并且小鼠接收媒剂(n=11)或62.5mg/kg的(R,R)-pyrodach-2(n=12)。同样,用媒剂(n=10)或者62.5mg/kg的(R,R)-pyrodach-2(n=10)对移植有Vk12653可移植细胞系的小鼠进行治疗。通过IP注射每周两次地对移植有Vk12598的小鼠和移植有Vk12653的小鼠二者进行治疗,持续两周,并且分别通过存活率和M峰水平对所述小鼠进行监测。

[0089] 结果

[0090] 图1中示出了来自新生Vk*MYC小鼠的结果,所述图展示了在2周时间点处,用(R,R)-pyrodach-2进行的治疗导致M峰降低>50%,超过了指示在所述模型中测试的药剂在人类MM患者中的稳健活性(robust activity)的统计相关活性阈值。此时停止治疗,并且M峰水平继续下降,持续1-2周(参见图1中的“PT-112最佳应答”),在治疗中断后11天,观察到最

低M峰,其为基线的19%。这些结果与通过用经批准的MM SoC药剂进行的治疗产生的结果相当或优于后者。

[0091] 图2示出了来自移植有Vk12598的小鼠(A)和移植有Vk12653的小鼠(B)的结果。相比于载体对照组(其中所有小鼠到21天死亡),在移植有Vk12598的小鼠的情况下,用(R,R)-pyrodach-2进行的治疗导致存活率和持久的完全应答的数量显著增加,持续超过六个月。另外,与媒剂对照组相比,在移植有Vk12653的小鼠中,用(R,R)-pyrodach-2进行的治疗使M峰水平在统计上显著降低。

[0092] 结论

[0093] 当每周施予两次或三次时,(R,R)-Pyrodach-2在Vk*MYC小鼠模型中耐受性良好。两种剂量在治疗两周后均有效地将M峰水平降低到低于50%。另外,(R,R)-Pyrodach-2治疗在Vk12598小鼠和Vk12653小鼠二者中均具有活性,如分别通过存活率增加和对M峰水平升高的抑制所指示的。综合起来,并且鉴于该模型中的前期工作显示了Vk*MYC模型中的活性与人类患者中的临床活性之间的相关性,这些数据表明(R,R)-pyrodach-2将有效治疗患有多发性骨髓瘤的人类患者。

[0094] 实例3

[0095] 对铂在R,R-pyrodach-2治疗的小鼠中的分布的测定

[0096] 材料和方法

[0097] 以90mg/kg的浓度对五只CD-1小鼠静脉内(IV)施予(R,R)-pyrodach-2,并且对另外一只小鼠施予媒剂(磷酸盐缓冲液)。给药后,在不同时间点(45分钟、3小时、12小时、24小时和72小时)对(R,R)-pyrodach-2治疗的小鼠进行安乐死,并且在给药后45分钟对对照小鼠进行安乐死。随后,将尸体在-70°C下快速冷冻。制备对照45分钟和24小时小鼠的全身矢状面横截面的载玻片。然后,使用激光烧蚀电感耦合等离子体质谱(Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry,LA-ICP-MS)扫描载玻片,以获得整个全身横截面中Pt((R,R)-pyrodach-2)的原子组分)的浓度。从相邻位置制备另外的载玻片并且对其进行苏木精和伊红(hematoxylin&eosin,H&E)染色以将Pt信号映射到不同的器官和组织。

[0098] 结果

[0099] 观察到的是,在经过处理的切片中,在T45分钟和T24小时时,在安装到氧化铟锡(ITO)载玻片上的组织切片中很好地检测到Pt(表1)。图3示出了用(R,R)-pyrodach-2治疗的小鼠的筛选区域(白色条)在24小时后的LA-ICP-MS图像,并且图4示出了在T24小时时对经过治疗的肝中的铂的检测。

[0100] 表1检测器官中的铂(以计数计,如果空白则未呈现)

器官	对照 45 分钟	经过治疗 45 分钟	经过治疗 24 小时
肾		345000	
肝	2	360000	28000
[0101] 脂肪	1	49000	
肠		21000	26000
皮肤	3.8	81000	32000
胃	1400	5000	4400

[0102] 结论

[0103] 在不同器官中,在两个经过治疗的组织中均观察到良好的Pt检测,其超过如在IUPAC金皮书(gold book)中限定的分别为 $k=3$ 和 $k=10$ 的检测极限和定量极限。

[0104] 对照动物的每个器官中的Pt水平比所暴露动物中的对应器官中的Pt水平低统计上显著的水平。

[0105] LA-ICP-MS成像

[0106] 目的

[0107] 为了通过以涵盖以下动物的不同剖面中的全部切片的 $150\mu\text{m}$ 的空间分辨率对小鼠全身切片进行LA-ICP-MS成像来检测铂元素(Pt):经过治疗45分钟、经过治疗24小时和对照45分钟(每只动物3种切片水平)。

[0108] 方案

[0109] 在3个不同的剖面中用低温恒温器以 $20\mu\text{m}$ 的厚度对小鼠进行切片并且将切片安装到ITO载玻片上。参见图5。

[0110] • 水平1:矢状剖面穿过小鼠左眼的左侧

[0111] • 水平2:左眼的右侧处的第2矢状面穿过大量的主要器官。

[0112] • 水平3:第3切片水平处于动物的矢状中线面中。

[0113] 将目标区域限定为:

[0114] • 优先水平1:骨(脊柱、骨盆、肋骨、股骨)、肝、肾。

[0115] • 优先水平2:肺、脾、心脏、脑、甲状腺、胸腺。

[0116] 将载玻片冷冻干燥30分钟,然后在 -80°C 下储存直至进一步使用。在ICP-MS成像之前,将载玻片在室温下真空干燥30分钟。还收集了较高分辨率的图像,所述图像集中于含骨的区域。

[0117] 分析

[0118] 通过LA-ICP-MS 2D对组织切片进行分析。

[0119] 结果

[0120] 在具有6个非零最低浓度的 $10-5000\text{nM}$ 浓度范围内执行校准以构建校准曲线。观察到通过将校准标准定点于肝对照组织切片上获得的良好Pt线性(图6)。

[0121] 表2中列出了来自ICP-MS成像的分布和定量结果。图7、8、9中分别示出了在T45分

钟小鼠剖面1、2、3中的铂的ICP-MS成像结果。图10示出了来自T24小时时间点的横截面,并且图11示出了来自T45分钟的不同含骨的区域的高分辨率图像。注意:在所述组织切片中的一些组织切片中观察到的“扩散(spreading)”效应是烧蚀细胞内的材料的洗脱效应(washout effect),而并非是由于铂的离域产生。这种情况在用于集中区域的每个LA-ICP-MS系统上发生,在所述集中区域中,所述系统可以实现每50毫秒1-2个数量级的信号下降。

[0122] 在对照样品中,检测到非常少的Pt (~100nM),在肠和胃中检测到低水平的Pt。在T=45分钟时,Pt最明显地集中在骨中(>200 μ M),但是在如肾、肺和肝等其它位置中也检测到了显著的量。在T=24小时时,最高的Pt信号来自骨组织,尽管浓度(<3 μ M)低于在T45分钟时观察到的浓度。

[0123] 表2通过ICP-MS成像得到的分布和定量结果

	剖面	ROI	空间分辨率(μ m)	C (μ M)	C(μ g/g)*
[0124]	1	股骨	150	74.5	14.5
		肾		143.8	28.1
		肋骨		63.8	12.4
		脾		8.7	1.7
		白色脂肪		10.9	2.1

[0125]	2	脑		2.3	0.4
		肠内容物		5.8	1.1
		颌		36.6	7.1
		肾		49.3	9.6
		肝		9.4	1.8
		肺		25.0	4.9
		皮肤		14.8	2.9
		脊柱		66.6	13.0
	3	颅		26.9	5.2
		心脏		8.8	1.7
		脊柱		53.6	10.5
		胸腺		8.3	1.6
		未知		975.6	190.3
		脑		2.2	0.4
	高空间分辨率	1	肾	50	219.8
骶软骨盘			20	244.6	47.7
2		肝	40	12.5	2.4
		肺	50	30.0	5.9
		肋骨	50	85.5	16.7
3		脑	50	1.8	0.4
		颅	50	135.3	26.4
		颌	50	69.9	13.6
	脊柱	30	257.0	50.1	

[0126] 结论

[0127] 在其它靶组织中，(R,R)-pyrodach-2 (或(R,R)-pyrodach-2源性的Pt) 在很长一段时间内以非常高的浓度明显地集中在骨区室中，我们假设这种情况的原因是分子的焦磷酸盐含量。在已经在若干不同的癌细胞系(包括对来那度胺、地塞米松和/或硼替佐米具有抗性的白血病和多发性骨髓瘤细胞系)上检测了(R,R)-pyrodach-2的体外实验中，通常很低的微摩尔浓度足以杀死癌细胞。因此，这些骨组织暴露于(R,R)-pyrodach-2 (或源性Pt) 的浓度远远高于诱导癌细胞死亡通常所需的浓度。这或许可以解释多发性骨髓瘤Vk*MYC小鼠模型中(R,R)-pyrodach-2的高活性，并且表明(R,R)-pyrodach-2在对抗局限于骨的癌症方面特别有效。

[0128] 实例4

- [0129] R,R-pyrodach-2在患有转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的患者中的临床活性
- [0130] 前列腺特异性抗原(PSA)的下降
- [0131] 背景
- [0132] 在正在进行的I期实体肿瘤剂量递增研究中,以200mg/m²的剂量向患有mCRPC的63岁患者施予R,R-pyrodach-2(PT-112),给药在28天周期的第1天、第8天和第15天进行。
- [0133] 结果
- [0134] 经过很大程度预先治疗的该转移性患者在治疗开始后经历了PSA急剧下降。在不到一个完整的治疗周期后,PSA的下降为约80%。图12中示出了来自该患者的PSA测量结果。
- [0135] 结论
- [0136] R,R-pyrodach-2在患有mCRPC的该患者中具有高活性。可以通过转移性骨疾病部位处的高药物浓度来部分地解释所述活性。
- [0137] 血清碱性磷酸酶水平的下降
- [0138] 背景
- [0139] 在正在进行的I期实体肿瘤剂量递增研究中,以250mg/m²的剂量向患有mCRPC的71岁患者施予R,R-pyrodach-2(PT-112),给药在28天周期的第1天、第8天和第15天进行。所述患者在参加研究时的血清碱性磷酸酶水平很高,这是转移性骨疾病的迹象。
- [0140] 结果
- [0141] 在治疗开始时,患者经历了血清碱性磷酸酶水平的快速下降,这是癌性骨病灶处的抗癌药物活性的迹象。图13示出了来自该患者的碱性磷酸酶测量结果。对这些测量结果进行细分以验证源于骨(相对于肝)的结果的比例。骨比例代表绝大部分的结果,验证了与该患者的转移性骨疾病的关系。
- [0142] 结论
- [0143] R,R-pyrodach-2在患有mCRPC的该患者中具有高活性,如通过血清碱性磷酸酶水平的急剧下降所指示的。该实例充当R,R-pyrodach-2对存在于骨中或骨上的癌症的活性的另外证据。
- [0144] 实例5
- [0145] R,R-pyrodach-2在患有转移性基底细胞癌(mBCC)的患者的骨疾病部位处的临床活性
- [0146] 背景
- [0147] 在正在进行的I期实体肿瘤剂量递增研究中,以150mg/m²的剂量向患有mBCC的63岁患者施予R,R-pyrodach-2(PT-112),给药在28天周期的第1天、第8天和第15天进行。
- [0148] 结果
- [0149] 在两个治疗周期后,正电子发射断层扫描(PET)成像显示,骶骨右侧处的转移性骨部位处的信号强度明显降低,如通过标准更新值(SUV)在两个治疗周期后从基线处的10.2下降到3.8所指示的。在图14中绘制了基线PET图像和周期后PET图像。
- [0150] 结论
- [0151] R,R-pyrodach-2在该骨疾病部位处显示出高活性,这支持了R,R-pyrodach-2在治疗存在于骨组织中或骨组织上的癌症方面特别有效并具有活性的论据。另外,虽然在该试验中尚未确定最大耐受剂量(MTD),但是150mg/m²的剂量远远低于被认为是安全的最高剂

量 $360\text{mg}/\text{m}^2$,从而表明在耐受性非常好的剂量下,可以发生骨疾病部位处的这些抗癌效果。

[0152] 对前述非限制性实例和实施例进行了描述以说明本发明的某些方面。本领域的技术人员将理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行各种改变或修改。本文提及的所有参考文献均通过引用整体并入。

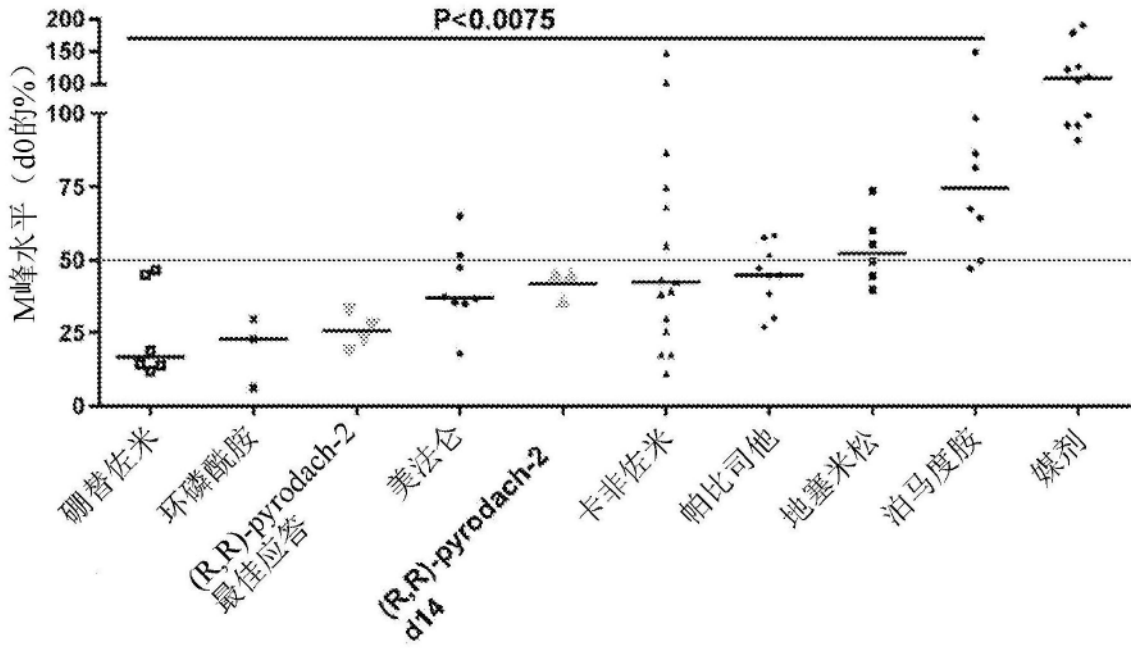


图1

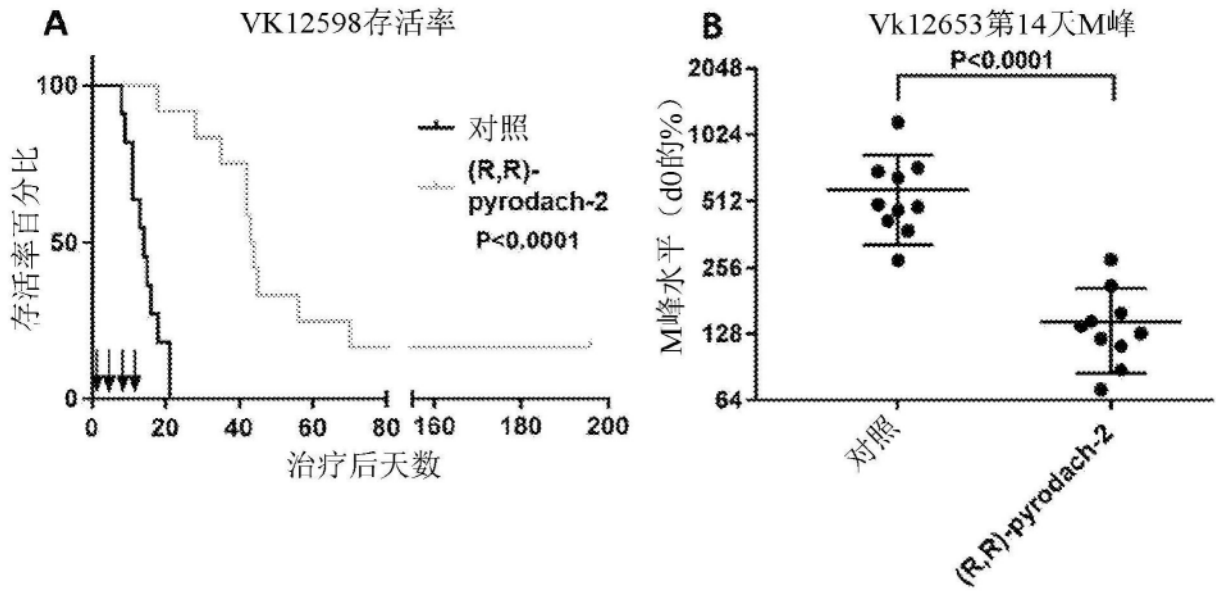


图2A和2B

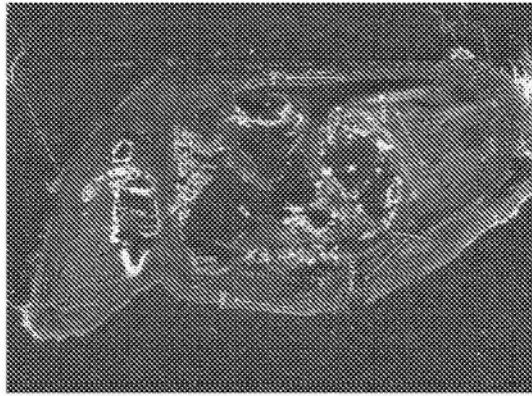


图3

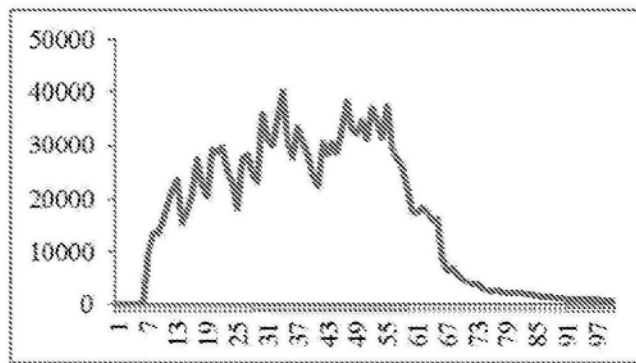


图4

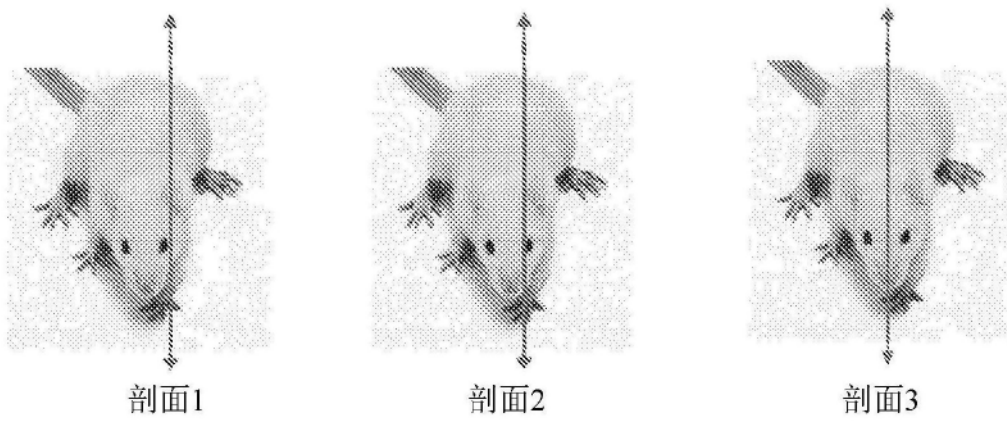


图5

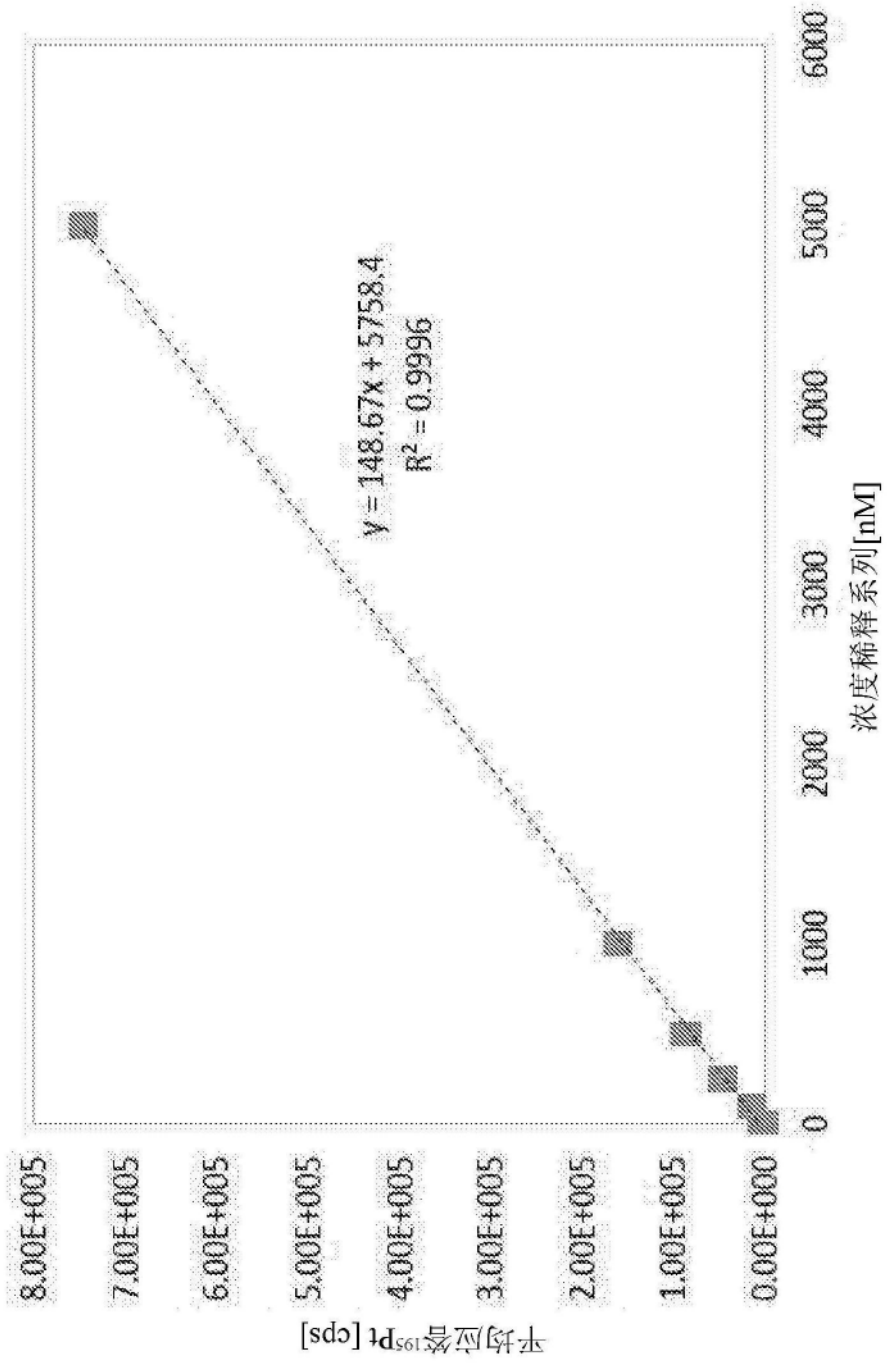


图6

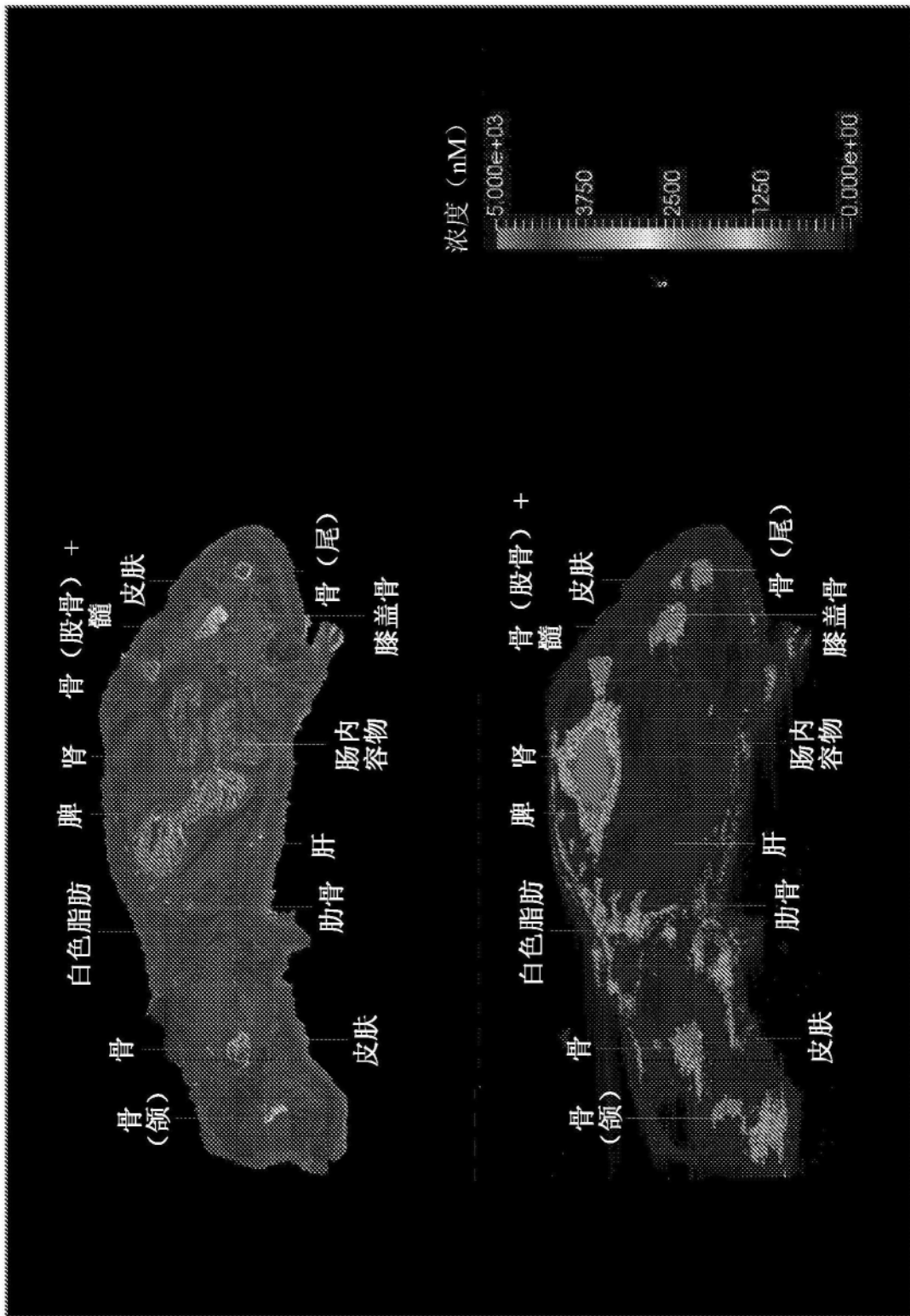


图7

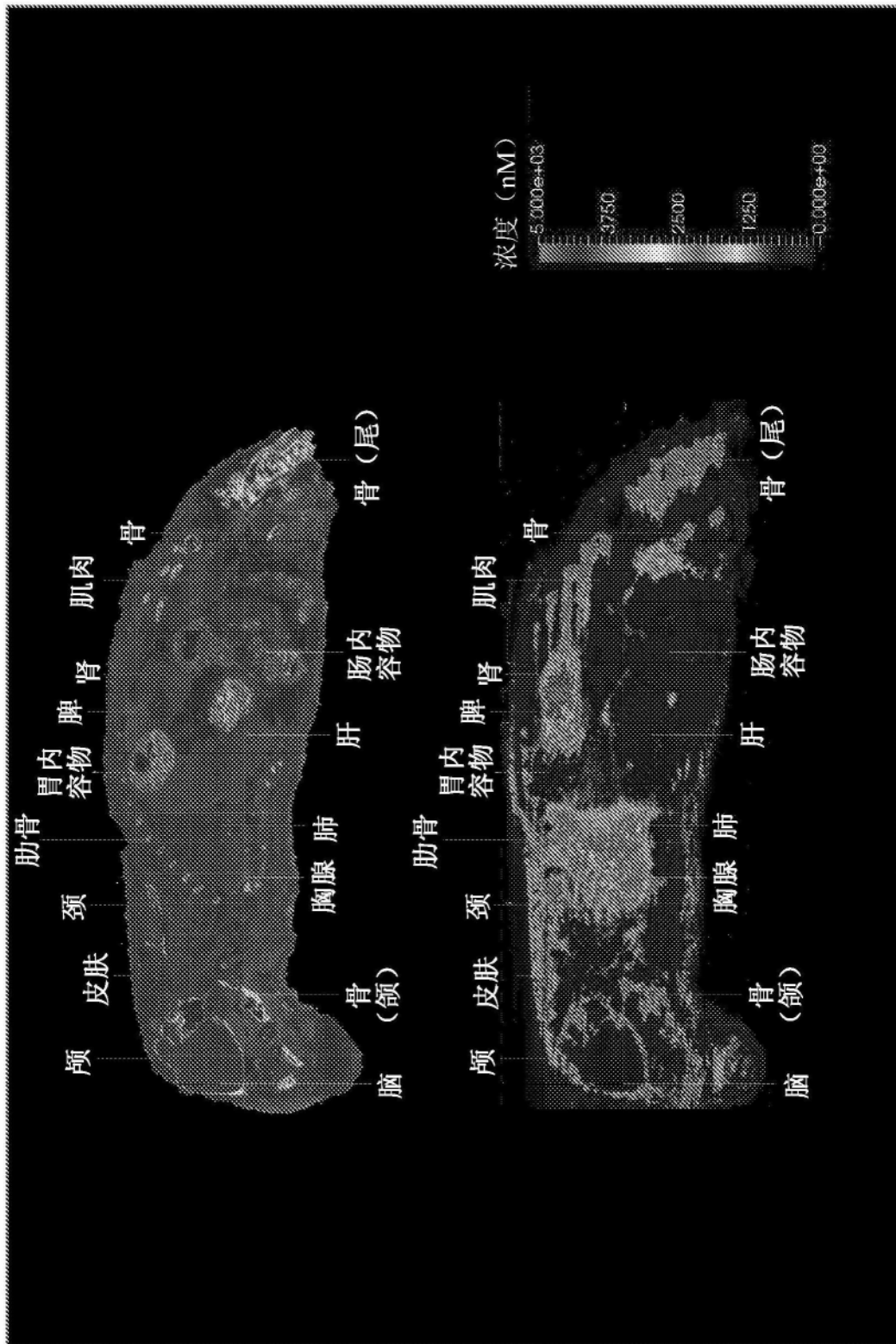


图8

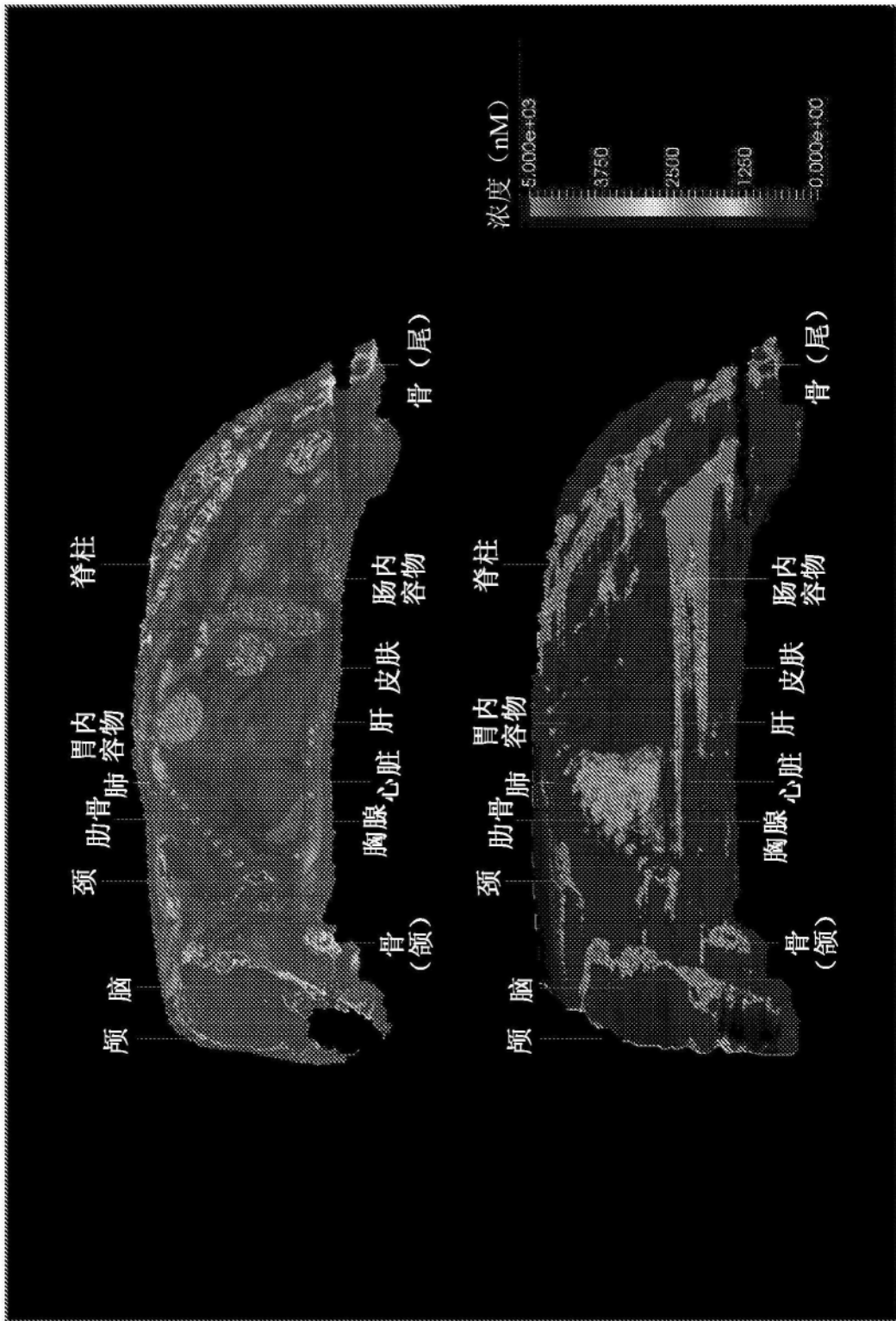


图9

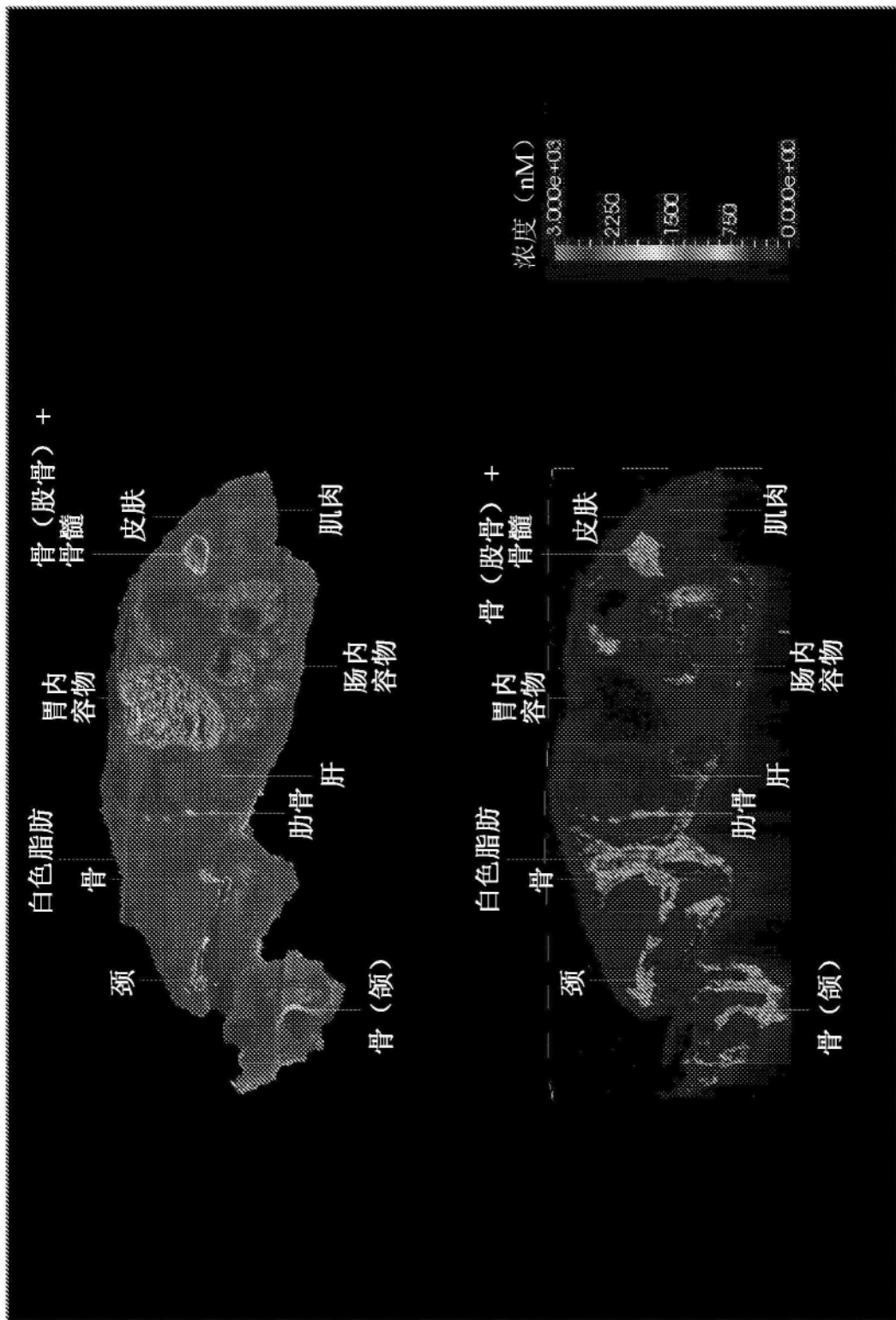


图10

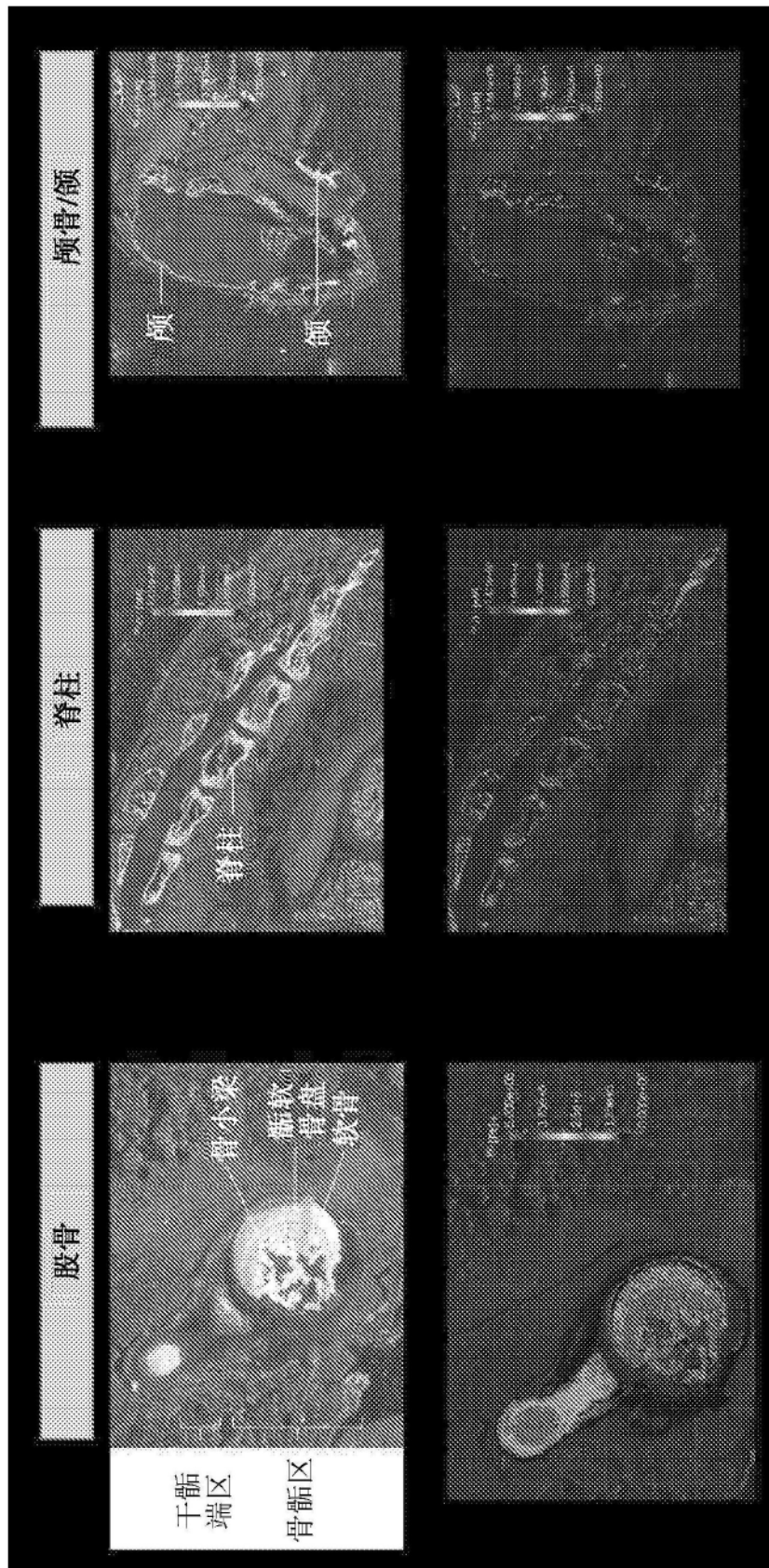


图11

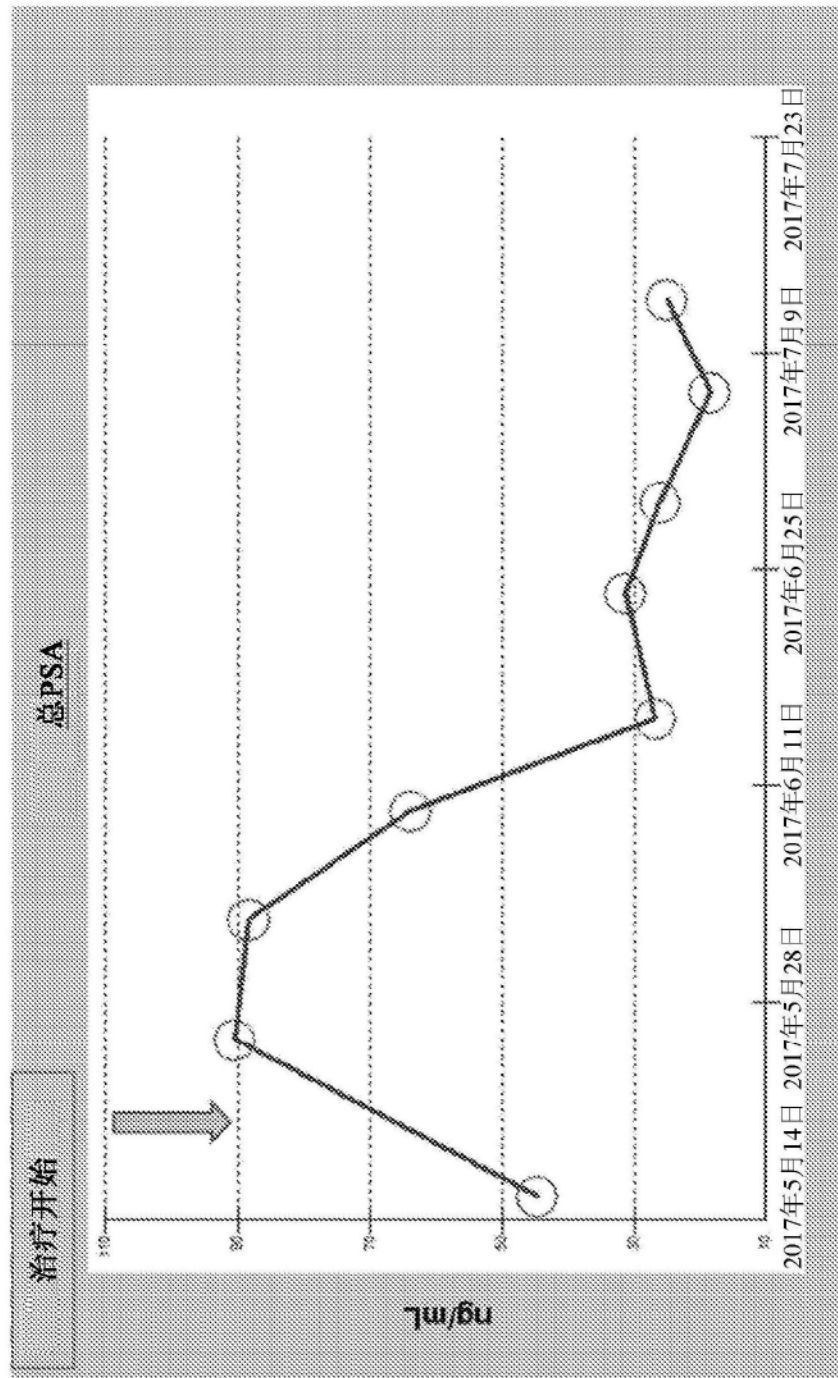


图12

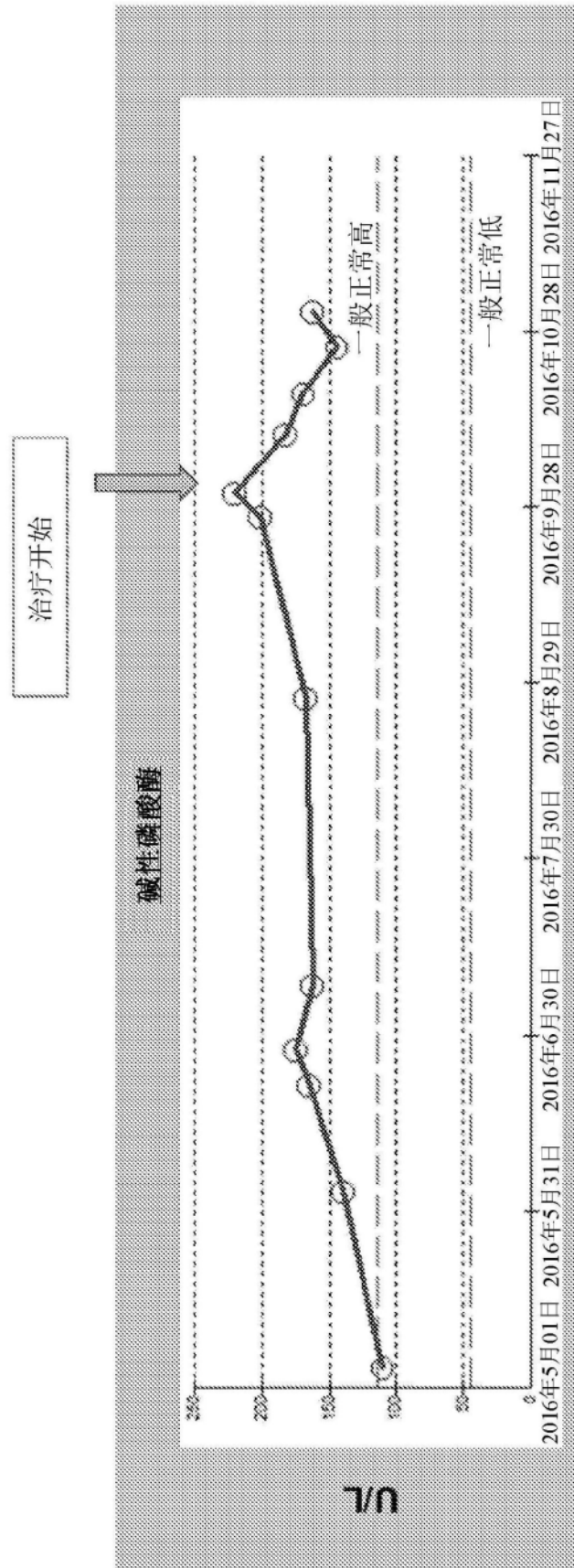


图13

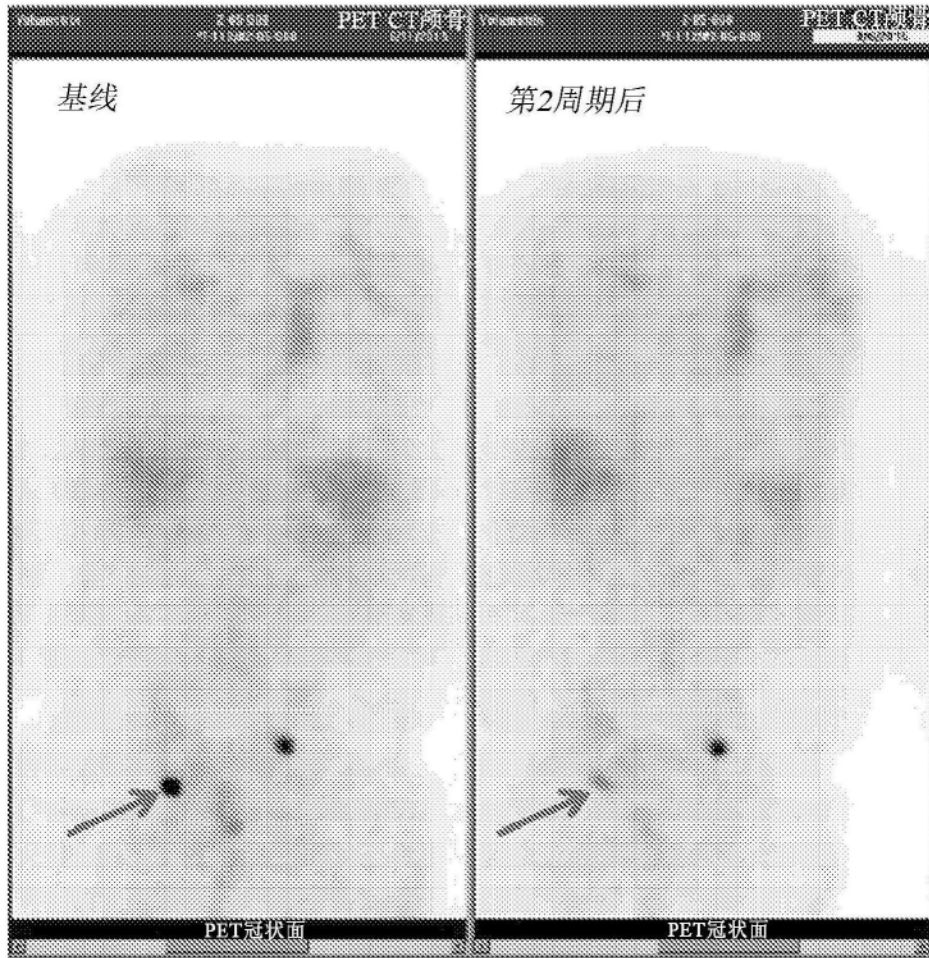


图14