



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118236371 A

(43) 申请公布日 2024.06.25

(21) 申请号 202410255228.9

A61K 35/14 (2015.01)

(22) 申请日 2017.01.11

A61K 45/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/277,236 2016.01.11 US

A61K 47/18 (2017.01)

(62) 分案原申请数据

201780016491.0 2017.01.11

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

(71) 申请人 埃皮辛特瑞柯斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 布莱恩·T·奥兰斯基

简·塞森斯基 斯科特·卡罗恩

(74) 专利代理机构 北京市立方律师事务所

11330

专利代理人 杨剑

(51) Int.Cl.

A61K 31/397 (2006.01)

权利要求书6页 说明书16页

(54) 发明名称

2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮静脉施用的组合物和方法

(57) 摘要

本发明提供2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)静脉施用的组合物和方法,包括包含自体全血和ABDNAZ的制剂,可通过静脉施用向患者快速施用,在施用部位无任何明显疼痛。

1. 一种向癌症患者静脉施用ABDNAZ制剂以治疗癌症的方法,包括向所需患者静脉施用治疗有效量的ABDNAZ制剂以治疗癌症,所述制剂包含全血、ABDNAZ和抗凝血剂。
2. 如权利要求1中所述的方法,其中所述全血是自体全血。
3. 如权利要求1或2中所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂以至少5mL/小时的速度向患者静脉内施用。
4. 如权利要求1或2中所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂以至少10mL/小时的速度向患者静脉内施用。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。
6. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是脑癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、胃癌、睾丸癌癌症、或子宫癌。
7. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是脑癌。
8. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌。
9. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是胆管癌或肺癌。
10. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是白血病或淋巴瘤。
11. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是B细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。
12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中由于静脉内施用ABDNAZ制剂,患者在静脉内施用ABDNAZ制剂的部位感受的任何疼痛不超过2级。
13. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中由于静脉内施用ABDNAZ制剂,患者在静脉内施用ABDNAZ制剂的部位感受的任何疼痛不超过1级。
14. 一种向患者快速静脉内施用ABDNAZ制剂同时使患者所感受的注射部位疼痛最小化的方法,包括以至少10mL/小时的速度向患者静脉施用包含全血、ABDNAZ和抗凝血剂的ABDNAZ制剂,其中由于静脉内施用ABDNAZ制剂,患者在ABDNAZ制剂静脉内施用部位感受的任何疼痛不超过2级。
15. 如权利要求14中所述的方法,其中由于静脉内施用ABDNAZ制剂,患者在ABDNAZ制剂静脉内施用的部位感受的任何疼痛不超过1级。
16. 如权利要求14或15中所述的方法,其中所述患者患有癌症。
17. 如权利要求16中所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。
18. 如权利要求16中所述的方法,其中所述癌症是脑癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、胃癌、睾丸癌癌症、或子宫癌。
19. 如权利要求16中所述的方法,其中所述癌症是脑癌。
20. 如权利要求16中所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌。
21. 如权利要求16中所述的方法,其中所述癌症是胆管癌或肺癌。
22. 如权利要求16中所述的方法,其中所述癌症是白血病或淋巴瘤。
23. 如权利要求16中所述的方法,其中所述癌症是B细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。
24. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂以至少30mL/小时的速度向患者静脉内施用。

25. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂以至少60mL/小时的速度向患者静脉内施用。

26. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂以至少90mL/小时的速度向患者静脉内施用。

27. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂以至少120mL/小时的速度向患者静脉内施用。

28. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂以至少200mL/小时的速度向患者静脉内施用。

29. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中ABDNAZ制剂以至少300mL/小时的速度向患者静脉内施用。

30. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为10 μ g/mL的ABDNAZ。

31. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为20 μ g/mL的ABDNAZ。

32. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为50 μ g/mL的ABDNAZ。

33. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为100 μ g/mL的ABDNAZ。

34. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为150 μ g/mL的ABDNAZ。

35. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约1mg/mL范围内的ABDNAZ。

36. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约0.5mg/mL范围内的ABDNAZ。

37. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约250 μ g/mL范围内的ABDNAZ。

38. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂包含浓度在约20 μ g/mL至约200 μ g/mL范围内的ABDNAZ。

39. 如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂基本上由全血、ABDNAZ和抗凝血剂组成。

40. 如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂,以及水、聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中任选的一种以上组成。

41. 如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂,以及水、具有约200g/mol至约600g/mol的平均分子量的聚乙二醇、和N,N-二甲基乙酰胺中任选的一种以上组成。

42. 如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂、水、具有约200g/mol至约600g/mol的平均分子量的聚乙二醇、和N,N-二甲基乙酰胺组成。

43. 如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝

血剂,以及水、具有约400g/mol的平均分子量的聚乙二醇、和N,N-二甲基乙酰胺中任选的一种以上组成。

44. 如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂、水、具有约400g/mol的平均分子量的聚乙二醇、和N,N-二甲基乙酰胺组成。

45. 如权利要求1-44中任一项所述的方法,其中所述抗凝剂包含肝素与柠檬酸盐中的一种以上。

46. 如权利要求1-44中任一项所述的方法,其中所述抗凝剂是一种包含碱金属柠檬酸盐、葡萄糖和水的溶液。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述抗凝剂在ABDNAZ制剂中的存在量为约重量比0.1%至约重量比15%的范围。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少30%。

49. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少60%。

50. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少75%。

51. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少90%。

52. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中全血构成ABDNAZ制剂重量比的约60%至重量比的约99%。

53. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中全血构成ABDNAZ制剂重量比的约70%至重量比的约95%。

54. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中全血构成ABDNAZ制剂重量比的约75%至重量比的约90%。

55. 如权利要求1-54中任一项所述的方法,其中在ABDNAZ制剂中存在约90mL至约110mL的全血。

56. 如权利要求1-54中任一项所述的方法,其中在ABDNAZ制剂中存在约95mL至约105mL的全血。

57. 如权利要求1-54中任一项所述的方法,其中在ABDNAZ制剂中存在约100mL的全血。

58. 如权利要求1-54中任一项所述的方法,其中在ABDNAZ制剂中存在约10mL至约20mL的全血。

59. 如权利要求1-54中任一项所述的方法,其中在ABDNAZ制剂中存在约10mL的全血。

60. 如权利要求1-59中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂的体积在约50mL至约200mL的范围内。

61. 如权利要求1-59中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂的体积在约75mL至约150mL的范围内。

62. 如权利要求1-59中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂的体积在约90mL至约140mL的范围内。

63. 如权利要求1-59中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂的体积在约100mL至约

140mL的范围内。

64. 如权利要求1-59中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂的体积在约100mL至约120mL的范围内。

65. 如权利要求1-59中任一项所述的方法,其中所述ABDNAZ制剂的体积在约10mL至约20mL的范围内。

66. 如权利要求1-65中任一项所述的方法,其中在所述ABDNAZ制剂形成后约1小时内开始静脉内施用ABDNAZ制剂。

67. 如权利要求1-65中任一项所述的方法,其中在所述ABDNAZ制剂形成后约30分钟内开始静脉内施用ABDNAZ制剂。

68. 如权利要求1-65中任一项所述的方法,其中在所述ABDNAZ制剂形成后约20分钟内开始静脉内施用ABDNAZ制剂。

69. 如权利要求1-68中任一项所述的方法,其中在所述ABDNAZ制剂形成后约6小时内开始静脉内施用ABDNAZ制剂。

70. 如权利要求1-68中任一项所述的方法,其中在所述ABDNAZ制剂形成后约4小时内开始静脉内施用ABDNAZ制剂。

71. 如权利要求1-70中任一项所述的方法,还包括从患者获得全血的等分试样,然后使用所述等分试样制备给患者施用的ABDNAZ制剂。

72. 如权利要求1-71中任一项所述的方法,其中所述静脉内施用为中心静脉施用。

73. 如权利要求1-71中任一项所述的方法,其中所述静脉内施用为外周静脉施用。

74. 如权利要求1-73中任一项所述的方法,其中所述患者是成人。

75. 如权利要求1-73中任一项所述的方法,其中所述患者是儿童。

76. 如权利要求1-75中任一项所述的方法,其中所述患者不贫血或血容量无减少。

77. 如权利要求1-75中任一项所述的方法,其中所述患者至少有95%的平均日间血容量。

78. 一种用于向患者静脉内施用的含ABDNAZ的静脉制剂,包含:

- a. 占制剂至少60%体积比的全血;
- b. 制剂中浓度为约0.4μL/mL至约30μL/mL的聚乙二醇;
- c. 制剂中浓度为约0.2μL/mL至约15μL/mL的N,N-二甲基乙酰胺;
- d. 制剂中浓度至少为10μg/mL的ABDNAZ;
- e. 水;以及
- f. 抗凝血剂。

79. 如权利要求78中所述的静脉制剂,其中,所述制剂的基本组成为:

- a. 占制剂至少60%体积比的全血;
- b. 制剂中浓度从约0.4μL/mL至约30μL/mL的聚乙二醇;
- c. 制剂中浓度从约0.2μL/mL至约15μL/mL的N,N-二甲基乙酰胺;
- d. 制剂中浓度至少为10μg/mL的ABDNAZ;
- e. 水;以及
- f. 抗凝血剂。

80. 如权利要求78中所述的静脉制剂,其中,所述制剂的组成为:

- a. 占制剂至少60%体积比的全血；
- b. 制剂中浓度从约0.4 μ L/mL至约30 μ L/mL的聚乙二醇；
- c. 制剂中浓度从约0.2 μ L/mL至约15 μ L/mL的N,N-二甲基乙酰胺；
- d. 制剂中浓度至少为10 μ g/mL的ABDNAZ；
- e. 水；以及
- f. 抗凝血剂。

81. 如权利要求78-81中任一项所述的静脉制剂，其中所述聚乙二醇是一种平均分子量在约200g/mol至约600g/mol范围内的聚乙二醇。

82. 如权利要求78-81中任一项所述的静脉制剂，其中所述聚乙二醇是一种平均分子量为约400g/mol的聚乙二醇。

83. 如权利要求78-82中任一项所述的静脉制剂，其中所述抗凝血剂包含肝素与柠檬酸盐中的一种以上。

84. 如权利要求78-82中任一项所述的静脉制剂，其中所述抗凝血剂是一种包含碱金属柠檬酸盐、葡萄糖和水的溶液。

85. 如权利要求78-84中任一项所述的静脉制剂，其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为20 μ g/mL的ABDNAZ。

86. 如权利要求78-84中任一项所述的静脉制剂，其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为50 μ g/mL的ABDNAZ。

87. 如权利要求78-84中任一项所述的静脉制剂，其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为100 μ g/mL的ABDNAZ。

88. 如权利要求78-84中任一项所述的静脉制剂，其中所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为150 μ g/mL的ABDNAZ。

89. 如权利要求78-84中任一项所述的静脉制剂，其中所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约1mg/mL范围内的ABDNAZ。

90. 如权利要求78-84中任一项所述的静脉制剂，其中所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约0.5mg/mL范围内的ABDNAZ。

91. 如权利要求78-84中任一项所述的静脉制剂，其中所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约250 μ g/mL范围内的ABDNAZ。

92. 如权利要求78-84中任一项所述的静脉制剂，其中所述ABDNAZ制剂包含浓度在约20 μ g/mL至约200 μ g/mL范围内的ABDNAZ。

93. 如权利要求78-92中任一项所述的静脉制剂，其中所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少60%。

94. 如权利要求78-92中任一项所述的静脉制剂，其中所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少75%。

95. 如权利要求78-92中任一项所述的静脉制剂，其中所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少90%。

96. 如权利要求78-92中任一项所述的静脉制剂，其中所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约60%至重量比的约99%。

97. 如权利要求78-92中任一项所述的静脉制剂，其中所述全血构成ABDNAZ制剂重量比

的约70%至重量比的约95%。

98. 如权利要求78-92中任一项所述的静脉制剂,其中所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约75%至重量比的约90%。

99. 如权利要求78-98中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂中的全血有约90mL至约110mL。

100. 如权利要求78-98中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂中的全血有约95mL至约105mL。

101. 如权利要求78-98中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂中的全血有约100mL。

102. 如权利要求78-98中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂中的全血有约10mL至约20mL。

103. 如权利要求78-102中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂是体积在约50mL至约200mL范围内的单位剂量的形式。

104. 如权利要求78-102中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂是体积在约75mL至约150mL范围内的单位剂量形式。

105. 如权利要求78-102中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂是体积在约90mL至约140mL范围内的单位剂量形式。

106. 如权利要求78-102中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂是体积在约100mL至约140mL范围内的单位剂量形式。

107. 如权利要求78-102中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂是体积在约100mL至约120mL范围内的单位剂量形式。

108. 如权利要求78-102中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂是体积在约10mL至约30mL范围内的单位剂量形式。

109. 如权利要求78-108中任一项所述的静脉制剂,其中所述聚乙二醇在制剂中存在的浓度为0.4μL/mL至约4μL/mL。

110. 如权利要求78-108中任一项所述的静脉制剂,其中所述N,N-二甲基乙酰胺在制剂中存在的浓度为0.2μL/mL至约2μL/mL。

111. 如权利要求78-110中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂的表征特征是由于以10mL/小时至50mL/小时范围内的速度向患者静脉施用ABDNAZ制剂而患者在静脉施用部位感受的任何疼痛不超过2级。

112. 如权利要求78-111中任一项所述的静脉制剂,其中所述制剂的表征特征是由于以10mL/小时至50mL/小时范围内的速度向患者静脉施用ABDNAZ制剂而患者在静脉施用部位感受的任何疼痛不超过1级。

2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮静脉施用的组合物和方法

[0001] 本申请是申请号为201780016491.0、申请日为2017年01月11日、发明名称为“2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮静脉施用的组合物和方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2016年1月11日提交的美国临时申请序列号62/277,236的权益和优先权,其全部内容通过引用整体并入本文所述。

技术领域

[0004] 本发明提供2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)静脉内施用的组合物和方法,包括包含自体全血和ABDNAZ的制剂,可通过静脉内施用向患者快速施用,在施用部位无明显疼痛。

背景技术

[0005] 癌症是一种显著的健康问题,尽管在检测和治疗该疾病中已经取得了许多进展。影响大量患者的主要癌症类型包括前列腺癌、乳腺癌和肺癌。前列腺癌是男性最常见的癌症,其在50岁以上男性的发病率为30%。此外,临床证据表明,人类前列腺癌有转移到骨的倾向,并且该疾病似乎不可避免地从雄激素依赖性进展到雄激素难治状态,导致患者死亡率增加。乳腺癌仍然是女性死亡的主要原因。它的累积风险相对较高;某些报告表明,在美国,大约有八名妇女中有一人在85岁时会发展出某种类型的乳腺癌。同样,肺癌是癌症相关死亡的主要原因,并且非小细胞肺癌(NSCLC)占这些病例的约80%。

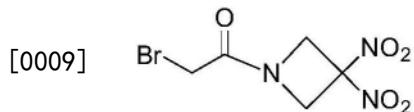
[0006] 癌症患者的治疗选择通常包括手术、放疗、化疗、激素治疗或其组合。所述化合物ABDNAZ,例如美国专利号7,507,842、8,299,053和8,927,527,已在多个临床试验中研究用于治疗癌症。ABDNAZ通常被配制为水、二甲基乙酰胺和聚(乙二醇)的混合物用于静脉施用给患有癌症的患者。在临床试验中,通过静脉内施用接受前述ABDNAZ混合物的患者诉说由于ABDNAZ混合物而在施用部位造成的显著疼痛。因为ABDNAZ混合物而在施用部位造成的显著疼痛要求医务人员降低向患者施用ABDNAZ混合物的速度,有时要求施用时间长达8小时。在某些情况下,当在施用ABDNAZ的同一天ABDNAZ与放疗联合使用时,长时间的施用时间和缓慢的施用速率可限制ABDNAZ的量。

[0007] 本发明提供一种包含ABDNAZ的新型制剂,可通过静脉施用向患者快速施用,在施用部位无明显疼痛,并具有本文下述其他优点。

发明内容

[0008] 本发明提供静脉内施用2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)的组合物和方法,包括包含自体全血和ABDNAZ的制剂,其可通过静脉施用向患者快速施用,在施用部位无明显疼痛。该组合物和方法提供了进一步的优点,即该制剂的快速施用不会导

致由于施用导致的静脉施用部位的任何显著疼痛。该ABDNAZ化合物具有以下化学结构：



[0010] 所述ABDNAZ制剂包含全血(优选为自体全血),ABDNAZ和抗凝血剂。所述制剂和方法特别适用于向癌症患者施用ABDNAZ。所述ABDNAZ制剂可以以至少5mL/小时、10mL/小时、30mL/小时,或更高速度的速度向患者静脉施用。快速的施用可降低为治疗癌症施用治疗有效量的ABDNAZ所需的时间,并在当患者接受放射治疗的同一天需要给患者施用大剂量的ABDNAZ时具有特殊的优势。该方法可进一步根据患者在给予ABDNAZ制剂的部位感受的疼痛的强度来表征,其中患者所感受的任何疼痛的强度都很小。已被普遍描述的本发明在下面的方面和实施例中以及在详细描述中会被更详细地进行说明。

[0011] 本发明一方面提供一种向癌症患者静脉施用ABDNAZ制剂的方法以治疗癌症。所述方法包括向所需受试者静脉施用治疗有效量的本文所述的ABDNAZ制剂(例如包含全血,ABDNAZ和抗凝血剂的制剂)以治疗癌症。所述ABDNAZ制剂可以以如至少5mL/小时或至少10mL/小时的速度施用。该方法提供了可以快速施用ABDNAZ而在给予ABDNAZ制剂的部位不引起不适当的疼痛的优势,而且任何这样的疼痛可以根据例如,任何这样的疼痛不大于1级疼痛的特征来表征。

[0012] 本发明另一方面提供了一种快速向患者静脉施用ABDNAZ制剂同时最小化患者所感受的注射部位疼痛的方法,其中该方法包括以例如至少10mL/小时的速度向患者静脉施用本文所述ABDNAZ制剂(诸如包含全血、ABDNAZ和抗凝血剂的制剂),其中患者在ABDNAZ制剂静脉内施用部位因为静脉注射ABDNAZ制剂感受的任何疼痛不超过2级。所述ABDNAZ制剂可根据制剂中ABDNAZ的浓度进一步表征,如制剂中含有至少10 μ g/mL、至少20 μ g/mL、至少50 μ g/mL、至少100 μ g/mL、或至少150 μ g/mL的ABDNAZ。

[0013] 本发明另一方面提供了一种快速向患者静脉施用ABDNAZ制剂的方法,其中所述制剂包含:(a)至少为制剂60% V/V量的全血;(b)制剂中浓度从约0.4 μ L/mL至约30 μ L/mL的聚乙二醇;(c)制剂中浓度从约0.2 μ L/mL至约15 μ L/mL的N,N-二甲基乙酰胺;(d)制剂中浓度至少为10 μ g/mL的ABDNAZ;(e)水;以及(f)抗凝血剂。静脉制剂适用于本文所述的方法,并且提供能够通过静脉施用快速给患者施用而不引起施用部位任何明显疼痛的优点。

[0014] 本发明另一方面提供了一种快速向患有癌症的患者静脉内施用ABDNAZ制剂以治疗癌症的试剂盒。所述试剂盒包含:(i)一种包含ABDNAZ的制剂,以及(ii)根据本文所述步骤向患有癌症的患者静脉内施用ABDNAZ制剂以治疗癌症的说明书。所述试剂盒的一项益处是其提供了一种ABDNAZ制剂,可通过静脉施用快速向患者施用而不在施用部位引起任何显著疼痛。

[0015] 本发明另一方面提供了一种快速向患者静脉施用ABDNAZ制剂同时最小化患者感受的注射部位疼痛的试剂盒。所述试剂盒包含:(i)一种包含ABDNAZ的制剂,以及(ii)根据本文所述步骤向患者静脉内施用ABDNAZ制剂同时最小化患者感受的注射部位疼痛的说明书。

具体实施方式

[0016] 本发明提供2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)静脉施用的组合物和方法,包括包含自体全血和ABDNAZ的制剂,可通过静脉施用向患者快速施用,在施用部位无明显疼痛。该组合物和方法提供了进一步的优点,即该制剂的快速施用不会导致由于施用导致的静脉施用部位的任何显著疼痛。

[0017] 所述ABDNAZ制剂包含全血(优选为自体全血),ABDNAZ和抗凝血剂。所述制剂和方法特别适用于向癌症患者施用ABDNAZ。所述ABDNAZ制剂可以入至少5mL/小时、10mL/小时、30mL/小时,或更高速度的速度向患者静脉施用。快速的施用可降低为治疗癌症施用治疗有效量的ABDNAZ所需的时间,并在当患者接受放射治疗的同一天需要给患者施用大剂量的ABDNAZ时具有特殊的优势。该方法可进一步根据患者在给予ABDNAZ制剂的部位感受的疼痛的强度来表征,其中患者所感受的任何疼痛的强度都很小。以下章节中阐述了本发明的各个方面;然而,在一个特定的部分中描述的本发明的方面不限于任何特定的部分。

[0018] I.治疗方法

[0019] 本发明提供2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙酮(ABDNAZ)静脉施用的方法。所述方法可向患者更快施用ABDNAZ并且避免由于ABDNAZ在施用部位引起的任何实质性疼痛。下面部分描述了所述方法的各种特征。这些部分为方便起见进行安排,并且在一个部分中的信息不限于该部分,而是可以应用到其他部分。

[0020] 第一种方法

[0021] 本发明一方面提供一种向癌症患者静脉施用ABDNAZ制剂以治疗癌症的方法。所述方法包括向所需受试者静脉施用治疗有效量的包含全血,ABDNAZ和抗凝血剂的ABDNAZ制剂以治疗癌症。全血优选为自体全血。

[0022] 所述方法可以进一步根据向患者静脉施用ABDNAZ制剂的速度进行表征。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂以至少5mL/小时的速度向患者静脉施用。在某些实施例中,其中所述ABDNAZ制剂以至少10mL/小时的速度向患者静脉施用。

[0023] 上述方法的一项益处是其显著减少了患者在施用ABDNAZ部位感受的疼痛量。因此,在某些实施例中,该方法的特征是患者在ABDNAZ制剂静脉施用部位由于静脉注射ABDNAZ制剂感受的任何疼痛不超过2级。在某些其他实施例中,患者在ABDNAZ制剂静脉施用部位由于静脉注射ABDNAZ制剂感受的任何疼痛不超过1级。

[0024] 第二种方法

[0025] 本发明另一方面提供了一种向患者静脉施用ABDNAZ制剂同时最小化患者所感受的注射部位疼痛的方法。所述方法包括以至少3mL/小时的速度向患者静脉施用包含全血、ABDNAZ和抗凝血剂的制剂的ABDNAZ制剂,其中患者在ABDNAZ制剂静脉施用部位由于静脉注射ABDNAZ制剂感受的任何疼痛不超过2级。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂以至少5mL/小时的速度向患者静脉施用。

[0026] 第三种方法

[0027] 本发明另一方面提供了一种向患者静脉施用ABDNAZ制剂同时最小化患者所感受的注射部位疼痛的方法。所述方法包括以至少10mL/小时的速度向患者静脉施用包含全血、ABDNAZ和抗凝血剂的制剂的ABDNAZ制剂,其中患者在ABDNAZ制剂静脉施用部位由于静脉注射ABDNAZ制剂感受的任何疼痛不超过2级。

[0028] 上述方法的一项益处是其显著减少了患者在施用ABDNAZ部位感受的疼痛量。因此,在某些实施例中,该方法的特征是患者在ABDNAZ制剂静脉施用部位由于静脉注射ABDNAZ制剂感受的任何疼痛不超过1级。

[0029] 在某些实施例中,患者患有癌症。

[0030] 第四种方法

[0031] 本发明另一方面提供了一种向患者静脉施用ABDNAZ制剂同时最小化患者所感受的注射部位疼痛的方法。所述方法包括以至少3mL/小时的速度向患者静脉施用包含ABDNAZ、抗凝血剂和选自红细胞,血浆和全血的血液产品的ABDNAZ制剂,该方法的进一步特征在于,患者在ABDNAZ制剂静脉施用部位由于静脉注射ABDNAZ制剂感受的任何疼痛不超过2级。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂以至少5mL/小时或至少10mL/小时的速度向患者静脉施用。在某些实施例中,血液产品为红细胞。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含红细胞群,例如所述ABDNAZ制剂包含占ABDNAZ制剂体积至少2%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或45%的红细胞。

[0032] 第一、第二、第三和第四种方法的示例性特征

[0033] 上述方法还可以通过附加特征来进一步表征,例如所述ABDNAZ制剂的施用速度、ABDNAZ制剂中ABDNAZ的浓度、ABDNAZ制剂中组成的特性、ABDNAZ制剂中全血的量、向患者施用的ABDNAZ制剂体积、以及下面更详细描述的其他特征。

[0034] 制剂的输注率

[0035] 所述方法可以进一步根据向患者静脉施用ABDNAZ制剂的速度进行表征。因此,在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂以至少30mL/小时的速度向患者静脉施用。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂以至少60mL/小时的速度向患者静脉施用。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂以至少90mL/小时的速度向患者静脉施用。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂以至少120mL/小时的速度向患者静脉施用。在其他实施例中,所述ABDNAZ制剂以至少150mL/小时、180mL/小时、210mL/小时、240mL/小时、270mL/小时、300mL/小时、330mL/小时或360mL/小时的速度向患者静脉施用。在其他实施例中,所述ABDNAZ制剂以从约100mL/小时至约150mL/小时、从约150mL/小时至约200mL/小时、从约180mL/小时至约220mL/小时、从约200mL/小时至约250mL/小时、从约250mL/小时至约300mL/小时、从约275mL/小时至约325mL/小时或从约300mL/小时至约350mL/小时范围内的速度向患者静脉施用。

[0036] ABDNAZ制剂中ABDNAZ的浓度

[0037] 所述方法可根据制剂中ABDNAZ的浓度进一步表征。因此,在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为10 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为20 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为50 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为100 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度至少为150 μ g/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约1mg/mL范围内的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约0.5mg/mL范围内的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度在约10 μ g/mL至约250 μ g/mL范围内的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度在约20 μ g/mL至约200 μ g/mL范围内的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度在约200 μ g/mL至约750 μ g/mL范围内的ABDNAZ。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂包含浓度

在约200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约700 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或约600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约700 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内的ABDNAZ。

[0038] 更具体的示例性ABDNAZ制剂

[0039] 可用于该方法的更具体的示例性ABDNAZ制剂包括,例如,含有全血、ABDNAZ、抗凝血剂以及水、聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中任选的一种以上。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂基本上由全血、ABDNAZ和抗凝血剂组成。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂,以及水、聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中任选的一种以上组成。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂,以及水、具有约200g/mol至约600g/mol的平均分子量的聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中任选的一种以上组成。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂、水、具有约200g/mol至约600g/mol的平均分子量的聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺组成。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂,以及水、具有约400g/mol的平均分子量的聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺中任选的一种以上组成。在某些实施例中,所述ABDNAZ制剂由全血、ABDNAZ、抗凝血剂、水、具有约400g/mol的平均分子量的聚乙二醇和N,N-二甲基乙酰胺组成。

[0040] 抗凝血剂

[0041] 所述方法可根据抗凝血剂的特性和/或量进一步表征。因此,在某些实施例中,所述抗凝血剂包含肝素与柠檬酸盐中的一种以上。在某些实施例中,所述抗凝血剂是一种包含碱金属柠檬酸盐、葡萄糖和水的溶液。在某些实施例中,存在于ABDNAZ制剂中的抗凝血剂的量为约重量比0.1%至约重量比15%的范围。在某些实施例中,存在于ABDNAZ制剂中的抗凝血剂的量为约重量比1%至约重量比10%的范围。在某些实施例中,存在于ABDNAZ制剂中的抗凝血剂的量为约重量比2%至约重量比8%的范围。

[0042] 制剂中全血的量

[0043] 所述方法可根据ABDNAZ制剂中全血的量进一步表征。因此,在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少30%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少40%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少50%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少60%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约75%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少90%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约60%至重量比的约99%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约70%至重量比的约95%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约75%至重量比的约90%。在某些实施例中,ABDNAZ制剂中的全血有约5mL至约10mL,ABDNAZ制剂中的全血有约10mL至约15mL,ABDNAZ制剂中的全血有约9mL至约11mL,ABDNAZ制剂中的全血有约10mL至约20mL,ABDNAZ制剂中的全血有约20mL至约30mL,ABDNAZ制剂中的全血有约30mL至约50mL,ABDNAZ制剂中的全血有约50mL至约70mL,ABDNAZ制剂中的全血有约70mL至约90mL。在某些实施例中,ABDNAZ制剂中的全血有约90mL至约110mL。在某些实施例中,ABDNAZ制剂中的全血有约95mL至约105mL。在某些实施例中,ABDNAZ制剂中的全血有约100mL。

[0044] 向患者施用的ABDNAZ制剂的体积

[0045] 所述方法可根据向患者施用的ABDNAZ制剂的体积进一步表征。因此,在某些实施例中,ABDNAZ制剂的体积在约10mL至约200mL的范围内。在某些实施例中,ABDNAZ制剂的体

积在约10mL至约15mL、约15mL至约20mL、约20mL至约30mL或约30mL至约50mL的范围内。在某些实施例中,ABDNAZ制剂的体积在约50mL至约200mL的范围内。在某些实施例中,ABDNAZ制剂的体积在约75mL至约150mL的范围内。在某些实施例中,ABDNAZ制剂的体积在约90mL至约140mL的范围内。在某些实施例中,ABDNAZ制剂的体积在约100mL至约140mL的范围内。在某些实施例中,ABDNAZ制剂的体积在约100mL至约120mL的范围内。

[0046] 向患者施用的ABDNAZ制剂的时间线

[0047] 所述方法可根据向患者施用的ABDNAZ制剂的时间线进一步表征。因此,在某些实施例中,在ABDNAZ制剂形成后约1小时内开始静脉施用ABDNAZ制剂。在某些实施例中,在ABDNAZ制剂形成后约30分钟内开始静脉施用ABDNAZ制剂。在某些实施例中,在ABDNAZ制剂形成后约20分钟内开始静脉施用ABDNAZ制剂。在某些实施例中,在ABDNAZ制剂形成后约6小时内完成静脉施用ABDNAZ制剂。在某些实施例中,在ABDNAZ制剂形成后约4小时内完成静脉施用ABDNAZ制剂。

[0048] 所述方法可以选择进一步包括从患者获得全血的等分试样 (aliquot), 然后使用所述等分试样制备给患者施用的ABDNAZ制剂。

[0049] ABDNAZ制剂全血的获得

[0050] 所述方法可根据向患者施用的ABDNAZ制剂的部位进一步表征。在某些实施例中,静脉内施用为中心静脉内施用。在某些实施例中,静脉内施用为外周静脉内施用。

[0051] ABDNAZ的施用剂量

[0052] 基于以 m^2 测量的患者表面积,根据向患者施用的ABDNAZ毫克数提供ABDNAZ的示例性剂量。在某些实施例中,向患者施用的ABDNAZ剂量为从约1mg/ m^2 至约2mg/ m^2 、约2mg/ m^2 至约4mg/ m^2 、约4mg/ m^2 至约6mg/ m^2 、约6mg/ m^2 至约8mg/ m^2 、约8mg/ m^2 至约10mg/ m^2 、约10mg/ m^2 至约12mg/ m^2 、约12mg/ m^2 至约14mg/ m^2 、约14mg/ m^2 至约16mg/ m^2 、约16mg/ m^2 至约18mg/ m^2 、约18mg/ m^2 至约20mg/ m^2 、约20mg/ m^2 至约25mg/ m^2 、约25mg/ m^2 至约30mg/ m^2 、约30mg/ m^2 至约35mg/ m^2 、约35mg/ m^2 至约40mg/ m^2 、约40mg/ m^2 至约45mg/ m^2 、约45mg/ m^2 至约50mg/ m^2 、约50mg/ m^2 至约60mg/ m^2 或约60mg/ m^2 至约75mg/ m^2 。

[0053] 向患者施用的ABDNAZ的剂量可根据ABDNAZ的量和递送方式如静脉输注进一步表征。因此,在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约1mg/ m^2 至约90mg/ m^2 的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约1mg/ m^2 至约10mg/ m^2 的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约1mg/ m^2 至约2.5mg/ m^2 的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约2.5mg/ m^2 至约5mg/ m^2 的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约5mg/ m^2 至约10mg/ m^2 的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约5mg/ m^2 至约7mg/ m^2 的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约8mg/ m^2 至约9mg/ m^2 的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约10mg/ m^2 至约20mg/ m^2 的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约1mg/ m^2 至约1.5mg/ m^2 、约1.5mg/ m^2 至约2mg/ m^2 、约2mg/ m^2 至约2.5mg/ m^2 、约2.5mg/ m^2 至约3mg/ m^2 、约3mg/ m^2 至约3.5mg/

m^2 、约 $3.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $4.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $4.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $5.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $5.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $6.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $6.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $7\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $7\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $7.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $7.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $8.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $8.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $9\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $9\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $9.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $9.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $16\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $16\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $35\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $35\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 或约 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 范围内的量的ABDNAZ。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的单一剂量提供从约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 的量的ABDNAZ。

[0054] 在更具体的实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的提供约 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ 的量的ABDNAZ的每个剂量。在某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的提供约 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 的量的ABDNAZ的每个剂量。某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的提供约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 的量的ABDNAZ的每个剂量。某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的提供约 $8.4\text{mg}/\text{m}^2$ 的量的ABDNAZ的每个剂量。某些实施例中,通过静脉输注向患者施用的包含ABDNAZ的制剂的提供约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $2\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $3.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $4.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $5.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $6.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $7\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $7.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $8.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $9\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $9.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $16\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $35\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 或约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的量的ABDNAZ的每个剂量。

[0055] 静脉施用部位任意疼痛的程度

[0056] 所述方法可根据由于静脉施用ABDNAZ制剂,患者在静脉施用ABDNAZ制剂部位感受的任何疼痛的程度进一步表征。因此,在某些实施例中,由于静脉施用ABDNAZ制剂,患者在静脉施用ABDNAZ制剂部位感受的任何疼痛不超过2级。在某些实施例中,由于静脉施用ABDNAZ制剂,患者在静脉施用ABDNAZ制剂部位感受的任何疼痛不超过1级。评估疼痛的等级尺度是领域认可的,范围从0到5,0没有疼痛,5是剧烈疼痛。疼痛等级的一般描述见下表。

[0057]	疼痛等级	一般描述
0		无疼痛
1		几乎觉察不到的疼痛
2		轻微疼痛
3		中度疼痛
4		非常疼痛
5		剧烈疼痛,很难承受超过5分钟

[0058] 癌症类型

[0059] 当向癌症患者施用ABDNAZ制剂以治疗癌症时,所述方法可根据治疗的癌症类型进一步表征。例如,在某些实施例中,癌症是实体瘤。在某些实施例中,癌症是脑癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、胃癌、睾丸癌癌症或子宫癌。在某些实施例中,癌症是脑癌。在某些实施例中,癌症是结直肠癌。在某些实施例中,癌症是胆管癌或肺癌。

[0060] 在某些实施例中,癌症是肺癌。在某些实施例中,癌症是小细胞肺癌。在某些其他

实施方案中,癌症是非小细胞肺癌。在某些实施例中,癌症是白血病或淋巴瘤。在某些实施例中,癌症是B细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

[0061] 治疗的额外示例性癌症包括,例如,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、白血病、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、胃癌、睾丸癌和子宫癌。在其他实施例中,癌症是血管化肿瘤、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、肉瘤(例如血管肉瘤或软骨肉瘤)、喉癌、腮腺癌、胆道癌、甲状腺癌、肢端雀斑样黑素瘤、光化性角化病、急性淋性白血病、急性髓性白血病、腺样囊性癌、腺瘤、腺肉瘤、腺鳞癌、肛管癌、肛门癌、肛门直肠癌、星形细胞瘤、前庭大腺癌、基底细胞癌、胆道癌、骨癌、骨髓癌、支气管癌、支气管腺癌、类癌、肝外胆管癌、软骨肉瘤、脉络丛乳头状瘤/癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞白血病、透明细胞癌、结缔组织癌、囊腺瘤、消化系统癌、十二指肠癌、内分泌系统癌、内胚窦瘤、子宫内膜增生、子宫内膜间质肉瘤、子宫内膜样腺癌、内皮细胞癌、室管膜癌、上皮细胞癌、Ewing肉瘤、眼眶癌、女性生殖器癌、局灶性结节增生、胆囊癌、胃窦癌、胃底癌、促胃液素瘤、胶质母细胞瘤、胰高血糖素瘤、心脏癌症(heart cancer)、血管母细胞瘤、血管内皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝胆管癌,肝细胞癌,霍奇金病、回肠癌、胰岛素瘤、肠上皮瘤、上皮间鳞状细胞瘤、肝内胆管癌、浸润性鳞状细胞癌、空肠癌、关节癌、卡波西氏肉瘤、盆腔癌、大细胞癌、大肠癌、平滑肌肉瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌、恶性黑色素瘤、恶性间皮瘤、成神经管细胞瘤、髓母细胞瘤、脑膜癌、间皮瘤、转移癌、口腔癌、粘液表皮样癌、多发性骨髓瘤、肌肉癌、鼻腔癌、神经系统癌、神经上皮性腺癌、结节性黑色素瘤、非上皮性皮肤癌、非霍奇金淋巴瘤、燕麦细胞癌、少突胶质细胞癌、口腔癌、骨肉瘤、乳头状浆液性腺癌、阴茎癌、咽癌、垂体瘤、浆细胞瘤、假肉瘤、肺母细胞瘤、直肠癌、肾细胞癌、呼吸系统癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、浆液性癌、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞癌、小肠癌、平滑肌癌、软组织癌、生长抑素分泌性肿瘤、脊柱癌、鳞状细胞癌、横纹肌肉瘤、间皮癌、浅表性黑素瘤、T细胞白血病、舌癌、未分化癌、输尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿系统肿瘤、子宫颈癌、子宫体癌、葡萄膜黑色素瘤、阴道癌、疣状癌、子宫癌、外阴癌、高分化癌或肾母细胞瘤。

[0062] 抗癌作用的表征

[0063] 当向癌症患者施用ABDNAZ制剂以治疗癌症时,所述治疗方法可根据治疗的抗癌效果进一步表征,例如(i)减少患者中至少一个肿瘤的尺寸,和/或(ii)减少患者的肿瘤数目。

[0064] 因此,在某些实施例中,所述治疗方法可通过患者中至少一个肿瘤的至少20%的尺寸的减少来表征。在某些实施例中,患者中至少一个肿瘤的有至少35%的尺寸的减少。在某些实施例中,患者中至少一个肿瘤的有至少50%的尺寸的减少。在某些实施例中,患者中至少一个肿瘤的有至少60%、70%、80%或90%的尺寸的减少。在某些实施例中,患者中至少一个肿瘤的有约5%-50%、10%-50%、20%-50%、5%-75%、10%-75%、20%-75%或50%-90%的尺寸的减少。

[0065] 当治疗的癌症是脑转移瘤时,所述方法可通过脑转移瘤的数量和/或尺寸的减少来进一步表征。在某些实施例中,患者中脑转移瘤的数量有至少20%的减少。在某些实施例中,患者中脑转移瘤的数量有至少35%的减少。在其他实施例中,患者中脑转移瘤的数量有至少50%的减少。在某些实施例中,患者中脑转移瘤的数量有至少60%、70%、80%或90%的减少。在其他某些实施例中,患者中脑转移瘤的数量有约5%-50%、10%-50%、

[0066] 20%-50%、5%-75%、10%-75%、20%-75%或50%-90%的减少。

[0067] 治疗的患者

[0068] 所述治疗方法可通过治疗的患者来进一步表征。在某些实施例中，患者是成年人。在某些实施例中，患者是儿童。

[0069] 在某些实施例中，患者不贫血或血容量无减少。在某些实施例中，患者至少有95%的平均日间血容量。

[0070] ABDNAZ的形式

[0071] 在某些实施例中，可向患者施用药理学可接受的ABDNAZ盐。

[0072] III. 更具体的示例性ABDNAZ制剂

[0073] 一种更具体的示例性ABDNAZ制剂是一种用以向患者静脉施用的含ABDNAZ的静脉制剂，包含：

[0074] a. 占制剂至少60%体积比的全血；

[0075] b. 制剂中浓度从约0.4μL/mL至约30μL/mL的聚乙二醇；

[0076] c. 制剂中浓度从约0.2μL/mL至约15μL/mL的N,N-二甲基乙酰胺；

[0077] d. 制剂中浓度至少为10μg/mL的ABDNAZ；

[0078] e. 水；以及

[0079] f. 抗凝血剂。

[0080] 另一种更具体的示例性制剂是一种制剂，其基本由以下组成：

[0081] a. 占制剂至少60%体积比的全血；

[0082] b. 制剂中浓度从约0.4μL/mL至约30μL/mL的聚乙二醇；

[0083] c. 制剂中浓度从约0.2μL/mL至约15μL/mL的N,N-二甲基乙酰胺；

[0084] d. 制剂中浓度至少为10μg/mL的ABDNAZ；

[0085] e. 水；以及

[0086] f. 抗凝血剂。

[0087] 另一种更具体的示例性制剂是一种制剂，其由以下组成：

[0088] a. 占制剂至少60%体积比的全血；

[0089] b. 制剂中浓度从约0.4μL/mL至约30μL/mL的聚乙二醇；

[0090] c. 制剂中浓度从约0.2μL/mL至约15μL/mL的N,N-二甲基乙酰胺；

[0091] d. 制剂中浓度至少为10μg/mL的ABDNAZ；

[0092] e. 水；以及

[0093] f. 抗凝血剂。

[0094] 另一种更具体的示例性制剂是一种用于向患者静脉施用的包含ABDNAZ的静脉制剂，包含：

[0095] a. 占制剂至少30%体积比的血产品(例如红细胞、血浆或全血)

[0096] b. 可选的制剂中浓度从约0.4μL/mL至约30μL/mL的聚乙二醇；

[0097] c. 可选的制剂中浓度从约0.2μL/mL至约15μL/mL的N,N-二甲基乙酰胺；

[0098] d. 制剂中浓度至少为10μg/mL的ABDNAZ；

[0099] e. 可选的水；以及

[0100] f. 可选的抗凝血剂。

[0101] 另一种更具体的示例性制剂是一种用于向患者静脉施用的包含ABDNAZ的静脉制剂,包含:

[0102] a.占制剂至少30%体积比的全血;

[0103] b.聚乙二醇(例如制剂中浓度为约0.4μL/mL至约30μL/mL);

[0104] c.N,N-二甲基乙酰胺(例如制剂中浓度为约0.2μL/mL至约15μL/mL);

[0105] d.制剂中浓度至少为10μg/mL的ABDNAZ;

[0106] e.水;以及

[0107] f.抗凝血剂。

[0108] 另一种更具体的示例性制剂是一种制剂,其基本由以下组成为:

[0109] a.占制剂至少30%体积比的全血;

[0110] b.聚乙二醇(例如制剂中浓度为约0.4μL/mL至约30μL/mL);

[0111] c.N,N-二甲基乙酰胺(例如制剂中浓度为约0.2μL/mL至约15μL/mL);

[0112] d.制剂中浓度至少为10μg/mL的ABDNAZ;

[0113] e.水;以及

[0114] f.抗凝血剂。

[0115] 静脉制剂的示例性特征

[0116] 所述静脉制剂可根据例如聚乙二醇的特性、抗凝血剂、ABDNAZ的浓度、全血的量和以下本文描述的其他特征来表征。

[0117] 聚乙二醇

[0118] 所述制剂可根据ABDNAZ制剂中聚乙二醇的特性来进一步表征。因此,在某些实施例中,所述聚乙二醇是一种平均分子量在约200g/mol至约600g/mol范围内的聚乙二醇。在某些实施例中,所述聚乙二醇是一种平均分子量为约400g/mol的聚乙二醇。

[0119] 在某些实施例中,所述聚乙二醇在制剂中存在的浓度为0.4μL/mL至约4μL/mL。在某些实施例中,所述N,N-二甲基乙酰胺在制剂中存在的浓度为0.2μL/mL至约2μL/mL。

[0120] 抗凝血剂

[0121] 所述制剂可根据ABDNAZ制剂中抗凝血剂的特性来进一步表征。因此,在某些实施例中,所述抗凝血剂包含肝素与柠檬酸盐中的一种以上。在某些实施例中,所述抗凝血剂是一种包含碱金属柠檬酸盐、葡萄糖和水的溶液。

[0122] ABDNAZ的浓度

[0123] 所述制剂可根据ABDNAZ制剂中ABDNAZ的浓度来进一步表征。因此,在某些实施例中,ABDNAZ制剂包含浓度至少为20μg/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,ABDNAZ制剂包含浓度至少为50μg/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,ABDNAZ制剂包含浓度至少为100μg/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,ABDNAZ制剂包含浓度至少为150μg/mL的ABDNAZ。在某些实施例中,ABDNAZ制剂包含浓度在约10μg/mL至约1mg/mL范围内的ABDNAZ。在某些实施例中,ABDNAZ制剂包含浓度在约10μg/mL至约0.5mg/mL范围内的ABDNAZ。在某些实施例中,ABDNAZ制剂包含浓度在约10μg/mL至约250μg/mL范围内的ABDNAZ。在某些实施例中,ABDNAZ制剂包含浓度在约20μg/mL至约200μg/mL范围内的ABDNAZ。

[0124] 全血的量

[0125] 所述制剂可根据ABDNAZ制剂中全血的量来进一步表征。因此,在某些实施例中,所

述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少30%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少40%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少50%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的至少75%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约60%至重量比的约99%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约70%至重量比的约95%。在某些实施例中,所述全血构成ABDNAZ制剂重量比的约75%至重量比的约90%。在某些实施例中,ABDNAZ制剂中的全血有约90mL至约110mL。在某些实施例中,ABDNAZ制剂中的全血有约95mL至约105mL。在某些实施例中,ABDNAZ制剂中的全血有约100mL。

[0126] 静脉制剂的单位剂量形式

[0127] 所述制剂可根据ABDNAZ制剂的单位剂量的体积来进一步表征。因此,在某些实施例中,所述制剂是单位剂量的形式,其体积为约10mL至约200mL范围内。在某些实施例中,所述制剂是单位剂量的形式,其体积为约10mL至约15mL、约15mL至约20mL、约20mL至约30mL、约30mL至约40mL或约40mL至约50mL的范围内。在某些实施例中,所述制剂是单位剂量的形式,其体积为约50mL至约200mL范围内。在某些实施例中,所述制剂是单位剂量的形式,其体积为约75mL至约150mL范围内。在某些实施例中,所述制剂是单位剂量的形式,其体积为约90mL至约140mL范围内。在某些实施例中,所述制剂是单位剂量的形式,其体积为约100mL至约140mL范围内。在某些实施例中,所述制剂是单位剂量的形式,其体积为约100mL至约120mL范围内。

[0128] 向患者静脉施用时疼痛效果的表征

[0129] 所述制剂可根据向患者静脉施用ABDNAZ制剂时患者感受的疼痛强度来进一步表征。因此,在某些实施例中,所述制剂表征的特征是由于以10mL/小时至50mL/小时范围内的速度向患者静脉施用ABDNAZ制剂患者在静脉施用部位感受的任何疼痛不超过2级。在某些实施例中,其中所述制剂表征的特征是由于以10mL/小时至50mL/小时范围内的速度向患者静脉施用ABDNAZ制剂患者在静脉施用部位感受的任何疼痛不超过1级。

[0130] 上述说明描述了本发明的多个方面和实施例。本专利申请具体考虑了各方面和实施例的所有组合和排列。

[0131] 用于医疗应用的试剂盒

[0132] 本发明另一方面提供了一种向癌症患者静脉施用ABDNAZ制剂以治疗癌症的试剂盒。所述试剂盒包括: (i) 一种包含ABDNAZ的制剂,以及 (ii) 根据本文所述步骤向癌症患者静脉施用ABDNAZ制剂以治疗癌症的说明书。

[0133] 本发明另一方面提供了一种快速向患者静脉施用ABDNAZ同时最小化患者感受的注射部位疼痛的试剂盒。所述试剂盒包含: (i) 一种包含ABDNAZ的制剂,以及 (ii) 根据本文所述步骤向患者静脉施用ABDNAZ制剂同时最小化患者感受的注射部位疼痛的说明书。

[0134] V. 定义

[0135] 为了便于理解本发明,下面定义了一些术语和短语。

[0136] 本文所用术语“一个(a)”和“一个(an)”指“一个或多个”并包括复数,除非文中不适用。

[0137] 本文所用术语“患者”指用发明的方法治疗的生物。该生物优选哺乳动物(例如鼠科动物、猿科动物、马科动物、牛科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物等),更优选人。

[0138] 本文所用术语“有效量”指足以产生益处或期望结果的化合物(例如本发明的化合物)的量。有效量可以一个以上施用、应用或剂量中施用,而不限于定制剂或施用途径。

[0139] 本文所用术语“治疗”包括导致病症、疾病、失调等的例如减轻、减少、调节、改善或消除的任何效果,或改善其症状。

[0140] 本文所用术语“缓解”和“缓解中”指减少病症严重程度,例如,将严重程度降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0141] 本文所用术语“药物组合物”指活性剂与惰性或活性载体的组合,使组合物特别适用于体内或离体的诊断或治疗用途。

[0142] 本文所用术语“药物学可接受载体”指任何标准药物学载体,例如磷酸缓冲盐溶液、水、乳液(例如油/水或水/油乳液)和各种类型的润湿剂。该组合物也可包括稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和佐剂的实例,参见,例如,马丁,雷明顿的制药科学,第十五版,麦克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿[1975]。

[0143] 本文所用术语“药物学可接受盐”指本发明化合物的任何药物学可接受的盐(例如酸或碱),其向受试者施用时可提供本发明化合物或其活性代谢物或残留物。如本领域技术人员所知,本发明化合物的“盐”可能来自无机或有机酸和碱。酸的示例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲基磺酸、乙烷磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘二磺酸、苯磺酸等。其他酸,例如草酸,虽然自己不是药物学上可接受的,可以作为中间体制备作为获得本发明化合物及其药物学可接受酸加成盐的盐。

[0144] 碱的示例包括但不限于碱金属(例如钠)的氧化物、碱土金属(例如镁)的氢氧化物、氨和公式为 NW_4^+ 的化合物,其中W是C₁₋₄烷基等。

[0145] 盐的示例包括但不限于:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、氟庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐等。其他盐的示例包括与合适的阳离子如Na⁺、NH₄⁺和NW₄⁺(其中W是C₁₋₄烷基)复合的本发明化合物的阴离子等。

[0146] 用于治疗用途,预期本发明的化合物的盐为药物学可接受的。然而,也可以使用非药物学可接受的酸的盐,例如,用于制备和纯化在药物学可接受的化合物。

[0147] 本文所用术语“约”当指一个可测量值(例如重量、时间和剂量)时意思是包含其变化,如特定值的±10%、±5%、±1%,或±0.1%。

[0148] 在整个说明书中,当组合物被描述为具有,包括或包含特定组分,或者其中方法和方法被描述为具有,包括或包含特定步骤时,预期另有本发明的组合物,其基本上由所述组分组成或由所述组分组成,并且存在根据本发明的工艺和方法,其基本上由所述处理步骤组成或由所述处理步骤组成。

[0149] 一般而言,除非另有说明,指定百分比的组合物均以重量计。此外,如果变量没有附带定义,那么由变量的先前定义控制。

[0150] 实施例

[0151] 通过参考以下实施例将更容易理解现在一般性描述的本发明,所述实施例仅用于说明本发明的某些方面和实施方案的目的,并不意图限制本发明。

[0152] 实施例1-联合全血、ABDNAZ和抗凝血剂形成的ABDNAZ制剂的静脉内施用

[0153] 作为临床试验的一部分,十二名成人患者静脉内施用了一种ABDNAZ制剂,该制剂通过组合全血、ABDNAZ (4mg)、抗凝血剂和某些其他如下文更详细描述的材料形成。ABDNAZ制剂在初始流速为5mL/分钟的情况下进行静脉施用。如果病人可以忍受的话,该程序允许增加流速。没有患者报告在注射部位感受到疼痛。下面提供了实验步骤和结果的进一步描述。

[0154] 第一部分-实验步骤

[0155] 作为临床试验的一部分,十二名成人患者静脉施用了一种ABDNAZ制剂。所述静脉施用为中心静脉施用。

[0156] (1) 抽出约100mL患者的血液,然后与1 mL等份的ACD-A溶液(其是一种含有柠檬酸钠的抗凝溶液,例如可从Citra实验室的商业商业获得)混合,产生1号溶液。

[0157] (2) 混合1号溶液和4mL包含ABDNAZ (4mg)、具有平均分子量为400g/mol (6%重量比)的聚乙二醇、二甲基乙酰胺(3%重量比)和注射用水,以产生ABDNAZ制剂。

[0158] ABDNAZ制剂通过无菌过滤器并以5mL/分钟的初始流速给患者静脉施用。如果患者能够耐受,流速可以增加。在5mL/分钟的输液速率下,可以在大约23分钟内静脉施用具有115mL体积的ABDNAZ制剂。

[0159] 第二部分-结果

[0160] 没有患者报告在注射部位感受到疼痛。

[0161] 实施例2-包含ABDNAZ、PEG-400\二甲基乙酰胺和水的ABDNAZ制剂的静脉施用

[0162] 作为一期临床研究的一部分,向二十五名人类患者静脉施用ABDNAZ水溶液。所述水溶液包含ABDNAZ (2mg/mL)、具有平均分子量为400g/mol (6%重量比)的聚乙二醇、二甲基乙酰胺(3%重量比)和注射用水。给患者施用一定体积的ABDNAZ水溶液,足以递送10mg/m²、16.7mg/m²、24.6mg/m²、33mg/m²、55mg/m²或83mg/m²的ABDNAZ剂量。84%的患者由于ABDNAZ水溶液的施用在注射部位而感受到疼痛。第一例患者接受ABDNAZ水溶液中心静脉施用20分钟,以递送10mg/m²剂量的ABDNAZ,感受到了注射部位疼痛和鼻咽烧灼感,因疼痛强度非常高,病人自愿退出研究。此后,使用前静脉或前臂区域的外周静脉施用,并用更长的持续时间进行施用(例如,从2小时到8小时不等,同时以3.5mL/小时的速度施用,根据患者耐受输液的能力,可以在0.5mL/小时的增量中上调或下调)。下面提供实验步骤和结果的进一步描述。

[0163] 第一部分-实验步骤

[0164] 在这个开放式、人类、剂量递增一期研究中,使用3+3剂量递增设计来评估ABDNAZ的安全性、耐受性和药代动力学。患者来自美国加利福尼亚州拉霍亚加利福尼亚大学-圣地亚哥摩尔癌症中心和美国田纳西州纳什维尔莎拉-康娜研究所。符合条件的患者为18岁或以上,有经组织学证实不存在标准治愈性治疗的晚期实体肿瘤。所有患者的表现状态为2或更少,估计寿命至少为12周,以及有充足的实验室参数(绝对中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^6$ 细胞每L、血小板计数 $\geq 7.5 \times 10^6$ 细胞每L、血红蛋白 ≥ 90 g/L、血清总胆红素 $\leq 427.5 \mu\text{mol/L}$ 、天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶浓度 \leq 正常上限的2.5倍【ULN; <肝

浸润ULN的5倍】，以及肌酐清除率 $>50\text{mL每分钟}$ ）。以前的抗肿瘤治疗必须在干预开始前至少6周停止，患者不能显示以前治疗的残留副作用。患者在接受ABDNAZ时需要进行有效的避孕。所有患者均有可评估的疾病。主要排除标准包括低白蛋白血症（白蛋白 $<30\text{g/L}$ ）、活动性脑转移（尽管有稳定脑转移患者）、妊娠或哺乳、任何其他可能影响依从性或端点评估的临床显著疾病或精神障碍，以及同时使用任何其他研究药物。

[0165] 治疗开始前16天内在临床点进行筛查评估，包括心电图、尿液分析、改良的博格呼吸困难评估、脉搏血氧饱和度和放射摄影肿瘤测量。在第一次施用16天内进行病史、体格检查、妊娠试验、表现状态、全血计数、综合血清化学和尿液分析。

[0166] 该议定书由Moore's癌症中心和Sarah Cannon研究所的研究审查委员会审查和批准。所有程序均按照《赫尔辛基宣言》确立的原则进行。患者在入院前给予所有的临床和研究方面的书面知情同意，这是根据国家和机构指南进行的。所述水溶液包含ABDNAZ (2mg)、具有平均分子量为400g/mol (6%重量比) 的聚乙二醇、二甲基乙酰胺 (3%重量比) 和注射用水。

[0167] 向患者静脉施用ABDNAZ的水溶液。给患者施用一定体积的ABDNAZ水溶液，足以递送 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $16.7\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $24.6\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $33\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $55\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $83\text{mg}/\text{m}^2$ 的ABDNAZ剂量。三例患者在剂量递增前给予剂量为 $10\text{mg}/\text{m}$ 的ABDNAZ (至 $16.7\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $24.6\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $33\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $55\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $83\text{mg}/\text{m}^2$)，每剂量组至少三例，在剂量递增前允许2周观察期。输注持续时间滴定到患者的耐受性并且在剂量组和患者之间变化。然而，对于 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量组中的第一位患者，ABDNAZ的水溶液在20分钟内集中施用，感受到了注射部位疼痛和鼻咽烧灼感，因疼痛强度非常高，病人自愿退出研究。此后，使用前静脉或前臂区域的外周静脉施用，并用更长的持续时间进行施用（例如，从2小时到8小时不等，同时以 $3.5\text{mL}/\text{小时}$ 的速度施用，根据患者耐受输液的能力，可以在 $0.5\text{mL}/\text{小时}$ 的增量中上调或下调）。外周静脉施用有更好的耐受性；大多数患者在前臂表现出明显的剂量依赖性血管舒张和短暂的轻度至中度疼痛。对于一些剂量最高组 ($83\text{mg}/\text{m}^2$) 的患者，我们不得不将ABDNAZ的总剂量和递送分成两周的方案。因为局部施用疼痛，三名在最高剂量组的患者和一名在倒数第二剂量组的患者 ($55\text{mg}/\text{m}^2$) 需要剂量减少至 $33\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0168] 第二部分-结果

[0169] 注射部位（主要是1级和2级）的疼痛是21名 (84%) 患者经历与治疗相关的最常见的不良事件。其他常见的ABDNAZ相关不良事件包括手臂肿胀或水肿 (8例 [32%] 患者) 和静脉硬化 (7例 [28%] 患者)。与来自ABDNAZ的输注疼痛管理相关的时间限制导致最大可行剂量为 $83\text{mg}/\text{m}^2$ 。研究期间观察到的ABDNAZ相关不良事件列于下表中。

不良事件	10 mg/m ² ABDNAZ 剂量(n=6)			16.7 mg/m ² ABDNAZ 剂量(n=3)			24.6 mg/m ² ABDNAZ 剂量(n=3)			33 mg/m ² ABDNAZ 剂量(n=4)			55 mg/m ² ABDNAZ 剂量(n=3)			83 mg/m ² ABDNAZ 剂量(n=6)		
	1-2 级	3 级	1-2 级	3 级	1-2 级	3 级	1-2 级	3 级	1-2 级	3 级	1-2 级	3 级	1-2 级	3 级	1-2 级	3 级		
注射部位疼痛	4 (67%)	0	3 (100%)	0	1 (33%)	0	3 (75%)	1 (25%)	3 (100%)	0	3 (100%)	0	6 (100%)	0	6 (100%)	0		
手臂肿胀或水肿	0	0	1 (33%)	0	0	0	1 (25%)	0	2 (67%)	0	2 (67%)	0	4 (67%)	0	4 (67%)	0		
静脉硬化	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (33%)	0	1 (33%)	0	5 (83%)	0	5 (83%)	0		
呼吸困难或喘息	1 (17%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (33%)	0	1 (33%)	0	3 (50%)	0	3 (50%)	0		
口腔刺痛或灼烧	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (67%)	0	2 (67%)	0	2 (33%)	0	2 (33%)	0		

[0170]

[0171] 通过引用并入

[0172] 本文引用的每个专利文献和科学文献的全部公开内容通过引用并入本文用于所

有目的。

[0173] 等效

[0174] 本发明可以在不脱离其基本特征的情况下以其他具体形式实施。因此,前述实施例被认为是说明性的,而不是对本文所述的本发明的限制。本发明的范围由所附权利要求书而不是由前述说明书表示,并且意在将落入权利要求书的等同物的含义和范围内的所有改变包括在其中。