



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119792555 A

(43) 申请公布日 2025.04.11

(21) 申请号 202510138513.7

A61K 31/337 (2006.01)

(22) 申请日 2019.10.23

A61P 35/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

102018000009731 2018.10.25 IT

(62) 分案原申请数据

201980064603.9 2019.10.23

(71) 申请人 费迪亚医药股份公司

地址 意大利

(72) 发明人 G·墨斯科尼 D·贾贝斯

C·皮佐卡罗

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 袁志明

(51) Int. Cl.

A61K 47/61 (2017.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

用于治疗非肌层浸润性膀胱癌的紫杉醇-透明质酸缀合物

(57) 摘要

本申请公开了用于治疗非肌层浸润性膀胱癌的紫杉醇-透明质酸缀合物,描述了药物组合,其基本上由与药理学上可接受的稀释剂/赋形剂联合在一起的紫杉醇前药组成,用于通过膀胱内滴注治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),根据每周600mg所述前药的单次剂量,或每周等于总计1200mg的两次剂量,持续治疗连续12周或6周。通过在透明质酸和化疗药物之间引入间隔物(4-溴丁酸),根据透明质酸(HA)和紫杉醇的分子之间的间接合成方法来制备所使用的紫杉醇前药。

1. 药物组合物,其基本上由与药学上可接受的稀释剂/赋形剂联合在一起的紫杉醇前药组成,用于通过膀胱内滴注治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),特别是膀胱原位上皮癌(CIS),且优选地用于治疗对用卡介苗(BCG)治疗无反应或难治的CIS,其中所述药物组合物被施用如下:

c. 每周600mg的单次剂量,持续治疗12周,或

d. 每周总计1,200mg所述组合物的每周两次剂量,持续治疗6周,

其中紫杉醇前药由借助于4-溴丁酸的紫杉醇和透明质酸之间的缀合物组成,所述HA通过HA的羧基与4-溴丁酸间隔物之间的酯键间接结合到紫杉醇,4-溴丁酸间隔物又通过其羧基用酯键结合到紫杉醇的C2'上碳的羟基基团,衍生度在18-21%重量/重量的范围内,优选20%w/w。

2. 根据权利要求1的药物组合物,其用于治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),特别是膀胱原位上皮癌(CIS),且优选地用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的CIS,其中紫杉醇-HA前药由紫杉醇和透明质酸之间的化学缀合物组成,衍生度等于20%重量/重量。

3. 根据权利要求1-2中任意一项的药物组合物,其用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的膀胱原位上皮癌(CIS)。

4. 根据权利要求1-3中任意一项的药物组合物,其中所述药物组合物以每周600mg的单次剂量被施用,持续治疗12周。

5. 根据权利要求1-3中任意一项的药物组合物,其中所述药物组合物以每周总计1,200mg组合物的每周两次剂量被施用,持续治疗6周。

6. 根据权利要求4的药物组合物,其用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的膀胱原位上皮癌(CIS),其中所述前药由紫杉醇和HA之间的化学缀合物组成,所述HA具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量。

7. 根据权利要求6应用的药物组合物,其中紫杉醇-HA前药由紫杉醇和透明质酸之间的化学缀合物组成,衍生度等于20%重量/重量。

8. 根据权利要求5应用的药物组合物,用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的膀胱原位上皮癌(CIS),其中所述前药由紫杉醇和HA之间的化学缀合物组成,所述HA具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量。

9. 根据权利要求6应用的药物组合物,其中紫杉醇-HA前药由紫杉醇和透明质酸之间的化学缀合物组成,衍生度等于20%重量/重量。

10. 根据前述权利要求中任意一项的药物组合物,其中在含有5%葡萄糖的无菌等渗水中配制紫杉醇前药。

用于治疗非肌层浸润性膀胱癌的紫杉醇-透明质酸缀合物

[0001] 本申请是申请号为201980064603.9、申请日为2019年10月23日、发明名称为“用于治疗非肌层浸润性膀胱癌的紫杉醇-透明质酸缀合物”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及医药领域,具体涉及用于治疗膀胱肿瘤的紫杉醇-透明质酸缀合物。

背景技术

[0003] 膀胱恶性肿瘤通常由其上皮组织形成,且因此是上皮癌(carcinoma)。仅在极少数情况下,膀胱癌的起源不同,且因此它属于黑色素瘤、淋巴瘤或肉瘤的类别。大多数膀胱肿瘤是过渡性(或膀胱上皮性)上皮癌,因为它们起源于过渡性上皮。鳞状细胞膀胱上皮癌和腺上皮癌要罕见得多。

[0004] 侵入逼尿肌的肿瘤被称为肌层浸润性上皮癌(MIBC),因为它倾向于通过蔓延到淋巴结或其他器官而转移,但是,新诊断的患者中约75-85%具有非肌层浸润性膀胱上皮癌(NMIBC),其被分类为:

[0005] -Ta,局限于粘膜表面的乳头状上皮癌(NMIBC的约70%);

[0006] -T1,穿过粘膜的乳头状上皮癌(NMIBC的约20%);

[0007] -CIS(原位上皮癌),局限于粘膜的扁平肿瘤,通常多病灶(NMIBC的约10%),高度间变,被认为是肌层浸润性上皮癌的前体。

[0008] 膀胱癌最常见的症状是血尿(尿中有血液),在78.3%的患者中,它是肉眼看得见的宏观血尿或肉眼可见的血尿。还可能在具有影响下尿路非特异性症状的患者中看到上皮癌嫌疑,这与其排尿困难(尿液排出困难)的频率和尿刺激的增加有关。这些症状在具有关于乳头状肿瘤的CIS的患者中更为频繁,在所有情况下,他们建议需要泌尿学评估。缺乏特异性肿瘤标志物和血尿出现的变异性是低估该肿瘤的主要原因。诊断确认是使用经尿道活组织检查的组织学检查获得的。

[0009] 膀胱癌的治疗标准是经尿道切除膀胱肿瘤(TURBT)。内窥镜手术后可以进行以下治疗:

[0010] -对于NMIBC:膀胱内滴注化疗药物(诸如,例如丝裂霉素C)或免疫疗法(诸如卡介苗(BCG))。用BCG治疗目前是用原位于原位上皮癌的最佳疗法。这些滴注的目的是阻止以30-60%的频率出现并且需要患者监控至少5年的复发。

[0011] -对于MIBC:通常与化疗相结合的膀胱切除术和放射疗法。

[0012] 根治性膀胱切除术是外科手术,其包括移除膀胱以及可能的其他骨盆器官。

[0013] 从组织学检查获得的用于疾病复发和进展的风险分类允许下面所定义的辅助治疗的机会:

[0014] -处于低复发风险的患者经受TURBT以移除所有可见的病变,随后(外科手术后最初几个小时内)他们接受围手术期单次剂量的膀胱内化疗;

[0015] -处于中度复发风险和低进展风险的患者经受围手术期单次剂量的膀胱内化疗的

施用,然后进行基于膀胱内化疗或免疫疗法滴注 (BCG) 的辅助疗法;

[0016] -处于高进展风险的患者(尤其是具有CIS的患者)总是经受用BCG膀胱内辅助疗法,但是高百分比的患者对此治疗获得了抗性。对于对BCG无反应或难治的患者,因此剩下的唯一治疗选择是根治性膀胱切除术,同时进行泌尿衍化,否则上皮癌朝浸润形式演变。

[0017] BCG是耐受性差的药物,其可以产生不同的副作用,诸如前列腺炎,睾丸炎,关节炎,罕见地还产生尿道阻塞。对BCG无反应的患者是无法从该疗法中受益的患者,他/她通常属于先前已经被BCG治疗但随后对相同疗法不再有反应的患者群,而被定义为难治的患者是对于患者药物的毒性作用远远超过益处的那些患者。

[0018] 由于高复发率,膀胱癌的治疗是最昂贵的治疗之一,因此其需要用定期检查(膀胱镜检查,血液和尿液试验)的强化监测策略。

[0019] 尤其,非肌层浸润性肿瘤(NMIBC)的管理要比浸润性肿瘤(MIBC)的管理更昂贵,这特别由于局部复发率高,除了化疗药物或免疫疗法药物的膀胱内滴注周期外,还涉及重复的切除术干预和对照试验;最后应该指出的是,在对用BCG治疗无反应的CIS的情况下,剩下的唯一治疗选择是根治性膀胱切除术,这是对患者的生活质量产生重要影响的非常侵入性干预。

[0020] 在意大利,用于这种疾病管理的年度费用占整个健康支出的7%,因为膀胱癌是按发病率西方世界的第五癌症,且是泌尿道肿瘤中的第二肿瘤,在前列腺上皮癌之后。

[0021] 紫杉醇(泰素®)是抗肿瘤剂(Huizing MT等人,Cancer Inv.,1995,13:381-404),其通过作用于细胞的细胞骨架系统的微管组织,阻止有丝分裂期间正常的组织再生,发挥其抗增殖作用。(Manfredi JJ等人,J Cell Biol,1982,94:688-696)。

[0022] 紫杉醇的主要治疗适应症是晚期乳腺癌,肺癌,对标准化疗治疗有抗性的卵巢癌,膀胱癌,前列腺癌和子宫内膜的治疗。由于其高亲脂性,这种化疗药物的施用产生了许多问题,但是由于其功效,它当然还是用于局部治疗膀胱癌的候选药物;然而,用于膀胱滴注的高浓度药物引起紫杉醇穿透膀胱上皮,导致该药物的显著系统性、毒性吸收。

[0023] 目前用在正常临床方案中用于紫杉醇施用的增溶溶剂是聚氧乙烯醚(35)蓖麻油EL(Cremophor EL),但是其引起多种超敏现象。

[0024] 近年来,为了克服由紫杉醇在聚氧乙烯醚(35)蓖麻油中配制而引起的问题,已经进行了许多实验尝试,其用于既使紫杉醇溶于水,又定义新的施用方法。例如,已经进行尝试将上述抗癌剂包封在由聚合物壁组成的微球、脂质体和纳米囊中,所述聚合物壁由可生物降解的共聚物(诸如聚乳酸或聚磷酸酯)和不可生物降解的共聚物(诸如乙烯-醋酸乙烯酯)形成。

[0025] 还进行了尝试通过在有机溶剂中使紫杉醇与磷脂酰胆碱/胆汁盐共沉淀来制备胶束(Nuijen B等人,Researchal New Drugs,2001,19:143-153)。

[0026] 进行了各种尝试来用环糊精增溶上述药物,但是新制剂没有得到期望的结果(Nuijen B等人,Researchal New Drugs,2001,19:143-153)。

[0027] 还已知使用PEG(聚乙二醇)用于通过其酯化使上述化疗药物衍生化,然而该新分子证明具有极高的水溶性,但稳定性有限。

[0028] 最后,通过将紫杉醇与血清白蛋白(HSA)缀合开发了紫杉醇释放系统:发现紫杉醇-HSA缀合物具有极高的水溶性,能够携带多达30个化疗药物的分子,但体外实验显示与

紫杉醇本身相比具有较低的抗肿瘤功效 (Nuijen B等人, Researchal New Drugs, 2001, 19: 143-153)。

[0029] 最近还合成了紫杉醇与用通过酰胺键结合到HA的羧基上的酰肼分子衍生的透明质酸(HA)的缀合物(Luo Y等人, Biomacromolecules. 2000, 1(2): 208-218)。

[0030] 紫杉醇和HA之间的键允许药物直接到达肿瘤细胞膜的表面, 所述细胞的特征在于HA受体CD44的过度表达。因此, 与HA缀合的紫杉醇证明能够特异性结合到肿瘤细胞的CD44, 允许其进入细胞胞质, 由于药物/HA键的水解, 在细胞胞质中其被活化。这种选择性的药物转运机制被称为“靶向”靶细胞。

[0031] HA是由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰基-D-葡萄糖胺的残基交替组成的杂多糖。它是具有分子量范围从50,000到 13×10^6 Da(取决于获得它的来源和所使用的制备方法)的线性链状聚合物。它天然存在于细胞周围的凝胶中, 在脊椎动物生物体的结缔组织的基本物质中(它代表其中的主要组分之一), 在关节的滑液中, 在玻璃体液中和在脐带中。

发明内容

[0032] 本发明描述了药物组合物, 其基本上由与药理学上可接受的稀释剂/赋形剂联合在一起的紫杉醇前药组成, 用于根据治疗方案通过膀胱内滴注治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC), 所述治疗方案包括施用每周600mg所述前药的单次剂量, 或每周等于总计1200mg的两次剂量, 持续治疗12周或6周。

[0033] 通过在透明质酸和化疗药物之间引入间隔物(4-溴丁酸), 根据透明质酸(HA)和紫杉醇的分子之间的间接合成方法制备了所使用的紫杉醇前药。

[0034] 本发明提出克服上述现有技术的缺点, 并且涉及药物组合物, 其基本上由与药理学上可接受的稀释剂/赋形剂联合在一起的紫杉醇前药组成, 用于根据治疗方案通过膀胱内滴注治疗非浸润性膀胱癌, 所述治疗方案包括施用每周600mg所述前药的单次剂量, 或每周等于总计1200mg的两次剂量, 持续治疗12周(在600mg作为单次剂量的情况下)或6周(在1200mg作为两次剂量的情况下)。

[0035] 通过在透明质酸和化疗药物之间引入间隔物(4-溴丁酸), 根据透明质酸(HA)和紫杉醇的分子之间的间接合成方法制备了在上述治疗方案中使用的紫杉醇前药。在EP 2045270中描述了这种合成, 其指出与HA的缀合使紫杉醇可溶: 因此, 其施用可以发生而没有多种超敏性现象, 所述超敏性现象通常因为存在聚氧乙烯醚(35)蓖麻油EL而出现在药物使用期间, 聚氧乙烯醚(35)蓖麻油EL是当前在用于施用作为脂溶性药物的紫杉醇的正常临床方案中使用的增溶溶剂。

具体实施方式

[0036] 本发明涉及药物组合物, 其由与药理学上可接受的稀释剂/赋形剂联合在一起的紫杉醇前药组成, 用于通过膀胱内滴注治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC), 特别是膀胱原位上皮癌(CIS), 且优选地用于治疗对用卡介苗(BCG)治疗无反应或难治的CIS, 其中所述药物组合物被施用如下:

[0037] a. 每周600mg的单次剂量, 持续治疗12周, 或

[0038] b. 每周总计1,200mg组合物的每周两次剂量, 持续治疗6周,

[0039] 其中紫杉醇前药由紫杉醇和透明质酸之间通过4-溴丁酸的化学缀合物组成,所述HA通过HA的羧基与4-溴丁酸间隔物之间的酯键间接结合到紫杉醇,4-溴丁酸间隔物又通过其羧基用酯键结合到紫杉醇的C2'上碳的羟基,衍生度在18-21%重量/重量的范围内,优选等于20%w/w。

[0040] 根据本发明应用的药物组合物优选用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的CIS,且紫杉醇-HA前药由紫杉醇和透明质酸之间的化学缀合物组成,衍生度在18-21%重量/重量的范围内。

[0041] 根据本发明应用的药物组合物优选用于治疗非肌层浸润性膀胱上皮癌(NMIBC),特别是膀胱原位上皮癌(CIS),且优选地用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的CIS,且紫杉醇-HA前药由紫杉醇和透明质酸之间的化学缀合物组成,衍生度等于20%重量/重量。

[0042] 根据本发明医用的药物组合物甚至更优选地用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的膀胱原位上皮癌(CIS)。

[0043] 在优选的实施方案中,根据本发明应用的药物组合物用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的膀胱原位上皮癌(CIS),其中所述药物组合物以每周600mg的单次剂量,持续治疗12周被施用,且所述前药由紫杉醇和HA之间的化学缀合物组成,所述HA具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量,优选衍生度等于20%重量/重量。

[0044] 在进一步优选的实施方案中,根据本发明应用的药物组合物用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的膀胱原位上皮癌(CIS),其中所述药物组合物以每周总计1,200mg组合物的每周两次剂量被施用,持续治疗6周,且其中所述前药由紫杉醇和HA之间的化学缀合物组成,所述HA具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量,优选衍生度等于20%w/w。

[0045] 在根据本发明应用的药物组合物中,优选在含有5%葡萄糖的无菌等渗水中配制紫杉醇前药。

[0046] 因此,本发明涉及药物组合物,其由与药理学上可接受的稀释剂/赋形剂联合在一起的紫杉醇前药组成,用于通过膀胱内滴注治疗膀胱癌,其中所述药物组合物被施用如下(即在膀胱中被滴注):

[0047] • 每周600mg的单次剂量,持续治疗12周,或

[0048] • 每周总计1,200mg组合物(即600mg+600mg)的每周两次剂量(即用两次膀胱内滴注),持续治疗6周,

[0049] 其中所述紫杉醇前药(在下文中被定义为紫杉醇-HA前药或简称为前药)由紫杉醇和透明质酸之间通过4-溴丁酸的化学缀合物组成,衍生度在18%-21%重量/重量(w/w)的范围内,优选等于20%w/w,其中膀胱癌是非肌层浸润性上皮癌(NMIBC),特别是膀胱原位上皮癌(CIS),优选地用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的CIS。

[0050] 在本说明书中,通过上述前药的衍生度,申请人意图定义紫杉醇与紫杉醇-HA前药重量的重量百分比,因此,100mg具有从18%到21%w/w范围的衍生度的所述前药根据所显示的衍生度将含有18mg,19mg,20mg或21mg上述紫杉醇化疗药物:因此,为进一步阐明,20%w/w衍生度每100mg前药含有20mg紫杉醇。

[0051] 然而,对本领域技术人员显而易见的是,在所述工业合成方法结束时,总是可以存在分子之间的重量比的小变化,因此,申请人随后描述并要求保护上述前药的从18%到21%w/w范围的衍生范围,意图要求保护包含±1%的所有书面百分比值:例如,因此20%w/

w的度应被理解为20% ± 1%。

[0052] 在上述治疗方案中使用的紫杉醇-HA前药是通过在酸透明质酸和上述化疗药物之间引入4-溴丁酸分子作为间隔物,根据透明质酸和紫杉醇分子之间的间接合成方法(在EP2045270中描述)制备的,且在下文中将其概括如下:

[0053] 间隔物的羧基基团被活化剂(诸如,例如碳二亚胺)活化,并因此使其适合用于紫杉醇C2'上碳的羟基官能的酯化;因此在间隔物和紫杉醇之间形成的键是酯型键。随后通过在水环境中与HA的TBA(四丁基铵)盐直接接触,获得HA的羧基与所述间隔物(即4-溴丁酸)的溴的亲核取代。以此方式,也在这种情况下,在HA和先前结合到紫杉醇的间隔物之间产生酯键;可替代地,HA羧基与间隔物的溴之间的亲核取代可以在间隔物自身结合到紫杉类(taxanic)组分之前发生。

[0054] 简而言之,申请人要求保护的紫杉醇-HA前药在上述多糖的羧基与间隔物之间具有酯键,间隔物又通过其羧基结合(再次用酯键)到紫杉醇的C2'上碳的羟基基团。

[0055] 用于合成紫杉醇-HA前药的HA可以从任何来源获得,例如通过从公鸡鸡冠中提取(例如,根据EP0138572或W02018020458),或通过技术手段(例如,根据EP2614088或EP2614087),或优选通过发酵(例如根据EP0716688),且具有范围从400到 3×10^6 Da,特别是从400到 1×10^6 Da,甚至更特别是从160,000到230,000Da的重均分子量(重均分子量是指通过“特性黏度”法计算的重均分子量(Terbojevich等人,Carbohydr Res,1986,363-377))。

[0056] 申请人描述和要求保护的具有范围从18%到21%w/w的衍生度的紫杉醇-HA前药优选由具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量的发酵来源的HA制备;具有20%w/w的度的前药是优选的,再次由具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量的发酵来源的HA制备,因此600mg上述紫杉醇-HA前药含有120mg紫杉醇化疗药物。

[0057] 因此,用于非肌层浸润性膀胱癌治疗中的本申请人要求保护的紫杉醇-HA前药具有在HA的羧基和4-溴丁酸间隔物之间的酯键,4-溴丁酸间隔物又通过其羧基用酯键结合到紫杉醇的C2'上碳的羟基基团,衍生度在从18%到21%w/w的范围;用于在下文中描述的体内试验中的前药由具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量的发酵来源的HA制备,且具有20%w/w的衍生度。

[0058] 所描述和要求保护的紫杉醇-HA前药与药理学上可接受的稀释剂/赋形剂一起被制备为药物组合物;所述前药优选在含有5%葡萄糖的无菌等渗水中制备,以便获得作为基本上由前药本身组成的无菌和等渗水溶液的该组合物。

[0059] 实施例

[0060] 具有20%w/w的衍生度的紫杉醇-HA前药的制备实施例

[0061] 用紫杉醇制备HA酯衍生物(用于该合成的HA具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量),羧基的酯化度为20%w/w:

[0062] 将185.2mg 4-溴丁酸,254.6mg EDC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)和32.4mg DMAP(4-二甲基氨基吡啶)添加到溶解在15ml的二氯甲烷中的308.7mg紫杉醇中。随后将水添加到该溶液中:收集与水相(含有溴化物残留物)分离的有机相,而除去水相。在10°C下将25ml的N-庚烷添加到所获得的有机溶液中,获得中间体产物的结晶,然后通过过滤分离并且随后干燥。以这种方式,获得了301mg的干燥中间体产物。将164mg该中间体添加到溶解在26ml NMP中的566mg HA-TBA(与四丁基铵的HA盐)的溶液中。在38°C下反应2天后,向

溶液中添加1ml饱和溴化钠。1小时后,缓慢滴加乙醇。然后将获得的产物在纯乙醇中沉淀,并在乙醇-水(8.5/1.5)中洗涤,用100%乙醇再次洗涤,然后在40°C下干燥。通过HPLC分析对产物进行分析,以控制所制备的前药的实际衍生度和纯度。

[0063] 在下文所描述的临床试验中,申请人证明了在具有对BCG无反应或难治的CIS的患者中通过膀胱内滴注20%的前药(如上所描述)的治疗如何引起20位所治疗的患者中的15位的CIS上皮癌完全消退,从而将其从根治性膀胱切除术中剔除,否则为避免该上皮癌朝其转移形式进展,所述根治性膀胱切除术是必需的,所述患者,所述治疗以每周600mg的剂量单次施用,持续治疗12周。

[0064] 临床试验

[0065] 目标:

[0066] 1. 评估通过膀胱内静脉滴注基本上由紫杉醇-HA前药组成的药物组合物以每周600mg的单次剂量,连续12周被施用对NMIBC膀胱癌,特别是对BCG无反应或难治的原位上皮癌(CIS)的治疗方法的有效性,其中所述前药具有20%w/w的衍生度;通过在治疗结束时膀胱的膀胱镜检查以及用其膀胱上皮的细胞学检查的膀胱粘膜的相对活组织检查执行这项评价。“具有完全阳性反应的患者”(CR)被定义为在12次滴注结束时具有用细胞学活组织检查组织检查阴性和相对膀胱镜检查阴性,即在粘膜的整个厚度中不存在或检测不到肿瘤细胞的患者;

[0067] 2. 通过不仅分析/记录在治疗期间和治疗结束时出现的所有不良事件,而且评价在施用前药后紫杉醇的可能系统吸收,来评估用所述前药治疗的安全性和耐受性。为此,患者定期受到血液学分析以及尿液分析和医学检查。

[0068] 紫杉醇-HA前药的药物组合物的制备

[0069] 最终药物形式被呈现为用于膀胱内滴注的溶液,其由600mg前面所描述的紫杉醇-HA前药组成,在50ml含有2.5mg葡萄糖的无菌等渗水中制备(因此,前药在5%葡萄糖中制备)。

[0070] 该葡萄糖溶液中前药的终浓度为12mg/ml。

[0071] 治疗

[0072] 在试验结束时,招募了20位具有对BCG无反应或难治的CIS的患者,即那些为用于根治性膀胱切除术的候选者的患者,因为用卡介苗治疗患者并未导致对该免疫疗法的任何阳性反应。根据所描述和要求保护的方案治疗他们,即通过用每周600mg紫杉醇-HA前药(前面所描述)的单次剂量膀胱内滴注,持续治疗12周。通过膀胱内导管将含有前药的在葡萄糖溶液缓慢注入膀胱(5分钟内),然后药物在膀胱中的停留时间为120分钟;在该治疗期间,指导患者每30分钟交替转向其右侧和左侧,以确保组合物完全接触在膀胱的整个内表面上。

[0073] 迅速地将任何不良事件报告给执行定期检查的医生。在试验开始时和在每次滴注结束时都采集血液样品,以评价紫杉醇的系统吸收。在试验结束时,每位患者均经受了用膀胱镜检查的医学检查和用膀胱上皮细胞学检查的膀胱粘膜活组织检查、血液学样品和尿液分析,用于最终的临床评价。

[0074] 结果

[0075] 1. 评价对BCG无反应或难治的CIS的治疗方法的有效性:

[0076] 20位所治疗的患者中的15位被分类为具有完全阳性反应的患者,且因此定义了

CR:因此,该结果显示了75%的所治疗的患者(都是用于根治性膀胱切除术以减少肿瘤从NMIBC转变为MIBC的风险的潜在候选者)如何为CR,因为他们对于内镜检查和活组织检查分析均为阴性的患者,因为他们在粘膜和膀胱上皮的细胞学检查后在膀胱水平上均未检测到任何肿瘤细胞。

[0077] 2. 评估用该前药治疗的安全性和耐受性:

[0078] 所治疗的患者用于评价紫杉醇的可能系统吸收的血液分析没有产生可量化的药物值;此外,没有不良事件被报告为“严重”,在所报告的患者中定期测量的血液学和临床值也没有任何显著的变化,他们的生命体征没有改变。

[0079] 该临床试验明确地证明了发明治疗方法目的的功效,因为它允许具有对用BCG治疗无反应或难治的CIS的患者避免根治性膀胱切除术。

[0080] 对于本专利申请,申请人描述并要求保护药物组合物,其基本上由与药理学上可接受的稀释剂/赋形剂联合在一起的前药紫杉醇-HA组成,用于通过膀胱内滴注治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),特别是膀胱原位上皮癌(CIS),优选地用于治疗对用BCG治疗无反应或难治的CIS,其中所述药物组合物被施用如下:

[0081] • 每周600mg的单次剂量,持续治疗12周,或

[0082] • 每周总计1,200mg组合物(即600mg+600mg)的每周两次剂量,持续治疗6周,

[0083] 其中所述前药由紫杉醇和HA之间的化学缀合物组成,HA优选具有范围从160,000到230,000Da的重均分子量,其中所述HA通过HA的羧基与4-溴丁酸间隔物之间的酯键间接结合到紫杉醇,4-溴丁酸间隔物又通过其羧基用酯键结合到紫杉醇的C2'上碳的羟基基团,衍生度在18-21%重量/重量(被定义为紫杉醇的重量与紫杉醇-HA前药的重量的百分比)的范围内,且优选等于20%w/w。