



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111182907 B

(45) 授权公告日 2023. 01. 06

(21) 申请号 201880064390.5

(22) 申请日 2018.09.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111182907 A

(43) 申请公布日 2020.05.19

(30) 优先权数据
17306182.1 2017.09.13 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.04.01

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/074778 2018.09.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/053142 EN 2019.03.21

(73) 专利权人 ABIVAX公司
地址 法国巴黎

(72) 发明人 桑德琳·克拉伯 迪迪埃·席勒
哈特穆特·埃里希
菲利普·波莱蒂

(74) 专利代理机构 北京鸿德海业知识产权代理
有限公司 11412

专利代理师 王再芊

(51) Int.Cl.
A61K 31/7032 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102215864 A, 2011.10.12
CN 101917985 A, 2010.12.15
Josianne Nitcheu Tefit等. Efficacy of
ABX196, a new NKT agonist, in
prophylactic human vaccination.《Vaccine》
.2014,第32卷(第46期),
Tomoe Higuchi. A possible mechanism of
intravesical BCG therapy for human
bladder carcinoma: involvement of innate
effector cells for the inhibition of
tumor growth.《Cancer Immunol Immunother》
.2009,第58卷(第8期),

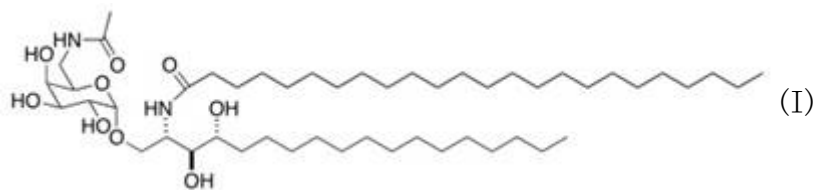
审查员 张茜

权利要求书1页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称
用于治疗膀胱癌的ABX196

(57) 摘要
本发明涉及用于治疗膀胱癌的化合物
ABX196和包含它的药物组合物。

1. 一种具有式 (I) 的化合物ABX196:



或其药学上可接受的盐之一的用途,用于制造用于治疗膀胱癌的药物,其中所述用途不包括施用其他化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原。

2. 根据权利要求1所述的用途,

其中所述膀胱癌选自由以下组成的组:膀胱移行细胞癌、膀胱鳞状细胞癌和膀胱腺癌。

3. 根据权利要求2所述的用途,

其中所述膀胱癌是膀胱移行细胞癌。

4. 根据权利要求1所述的用途,

其中所述膀胱癌是浅表性或侵袭性癌症。

5. 根据权利要求1所述的用途

其中在所述膀胱癌的治疗中,所述化合物ABX196通过膀胱内或静脉内施用。

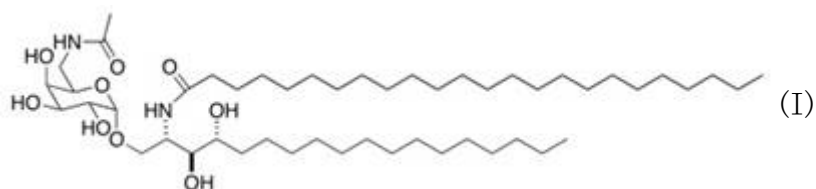
6. 根据权利要求1所述的用途,

其中所述膀胱癌的治疗进一步包括外科手术和/或放射疗法。

7. 根据权利要求1所述的用途,

其中与治疗前的肿瘤体积相比,用所述化合物ABX196治疗后膀胱肿瘤的体积减小了。

8. 一种药物组合物的用途,所述药物组合物不包含其他化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原,其包含具有式 (I) 的化合物ABX196:



和一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于制造用于治疗膀胱癌的药物。

用于治疗膀胱癌的ABX196

【技术领域】

[0001] 本发明涉及用于治疗膀胱癌的化合物ABX196和包含它的药物组合物。

【背景技术】

[0002] 尽管多年的研究和治疗取得了进展,但癌症仍是死亡的主要原因。具体地,膀胱癌是男性中最常见的癌症之一。2014年,美国估计有696440人患有膀胱癌。

[0003] 膀胱是腹部下部的一个中空器官,其储存尿液直到排出体外。在膀胱癌中,恶性(肿瘤)细胞在膀胱组织中形成。膀胱癌的体征和症状包括尿中带血(血尿)、排尿时疼痛、尿频和下背痛。已知的是,吸烟和频繁的膀胱感染可能影响膀胱癌的风险。

[0004] 诊断通常通过膀胱镜检查和组织活检来进行。

[0005] 最常见的膀胱癌类型是移行细胞癌,其代表90%的膀胱癌,并且影响排列在膀胱内部的尿路上皮细胞。尿路上皮细胞是移行细胞,其在膀胱充满时能够改变形状和拉伸。这种类型的癌症也称为尿路上皮癌。其他类型的膀胱癌包括鳞状细胞癌(始于膀胱内壁的薄而扁平的细胞的癌症)和腺癌(始于制造和释放粘液和其他液体的细胞的癌症)。

[0006] 膀胱癌的治疗取决于癌症的分期。其可以包括外科手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法或它们的组合。

[0007] 目前存在两种类型可以用于治疗膀胱癌的化学疗法:膀胱内化学疗法或全身化学疗法。

[0008] 在膀胱内化学疗法中,药物通过已插入尿道的导管递送到膀胱中。局部治疗仅破坏与化学疗法组合物接触的浅表肿瘤细胞。全身化学疗法通常是静脉注射或口服给予。膀胱癌最常见的化学疗法方案是组合疗法,如:

[0009] -顺铂和吉西他滨;

[0010] -卡铂和吉西他滨;

[0011] -MVAC疗法,其组合了4种药物:甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素和顺铂。

[0012] 膀胱癌的标准免疫疗法是一种叫做卡介苗(BCG)的牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)活减毒株。BCG通过导管直接放入膀胱中。BCG附着到膀胱内壁,并刺激免疫系统破坏肿瘤。

[0013] 然而,仍然非常需要新的膀胱癌疗法,特别是化学疗法和/或免疫疗法。

[0014] 具体地,需要用于治疗膀胱癌的改进的化学疗法。

【发明内容】

[0015] 本发明的目的是提供膀胱癌,更具体地说是膀胱移行细胞癌的一种治疗。

[0016] 本发明的目的是提供一种可用于治疗膀胱癌的抗肿瘤化合物。

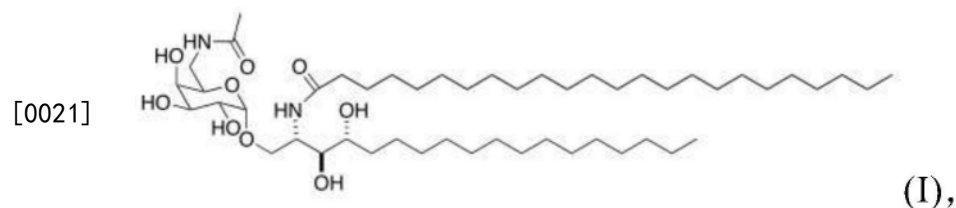
[0017] 本发明的另一个目的是提供膀胱癌的一种有效治疗,特别是提供一种减少肿瘤体积的治疗。

[0018] 本发明的目的是提供膀胱癌的一种治疗,其不是化学治疗剂和/或免疫治疗剂的

组合。

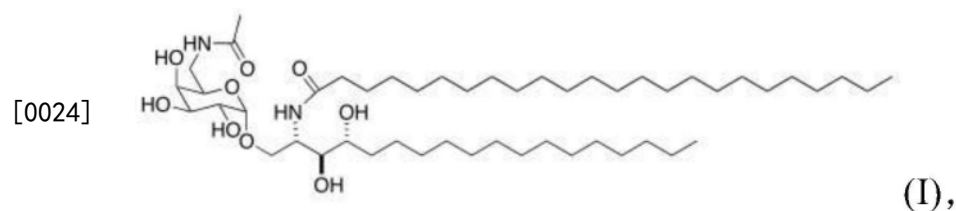
[0019] 本发明的目的是提供一种药物组合物,其可用于单独或与外科手术和/或放射疗法组合治疗膀胱癌。

[0020] 因此,本发明涉及一种具有下式 (I) 的化合物ABX196:



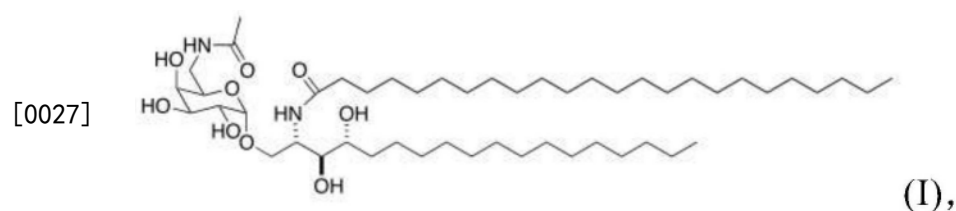
[0022] 或其药学上可接受的盐之一,用于治疗膀胱癌的方法中。

[0023] 更具体地,本发明涉及一种具有式 (I) 的化合物ABX196:



[0025] 或其药学上可接受的盐之一,用于治疗膀胱癌的方法中,其中所述方法不包括施用其他化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原。

[0026] 发明人惊奇地发现,特定的NKT激动剂,即具有式 (I) 的 α -半乳糖神经酰胺衍生物ABX196



[0028] 具有抗膀胱癌的抗肿瘤活性,尤其是单独使用时。

[0029] “单独使用”可以意指ABX196不与其他化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原组合使用。

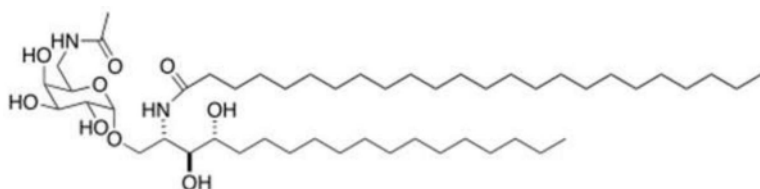
[0030] 更具体地,当单独使用时,化合物ABX196令人惊讶地允许膀胱肿瘤体积的减小或减少。这种在不使用其他化学治疗和/或免疫治疗剂和/或抗原的情况下获得的抗肿瘤活性非常有意义。具体地,用这种治疗可以避免另一种化学治疗剂和/或免疫治疗剂的副作用。因此,患者对治疗的耐受性和依从性可以得到改善。

【具体实施方式】

[0031] ABX196

[0032] 根据本发明使用的具有式 (I) 的化合物ABX196

[0033]



(I)

[0034] 是已知能刺激NKT(自然杀伤T)细胞的 α -半乳糖神经酰胺衍生物。根据本发明,化合物ABX196也指其药学上可接受的盐之一。术语“药学上可接受的盐”是指保持ABX196的生物学有效性和特性的盐,并且其不是生物学或其他方面不希望的。对于药学上可接受的盐的综述,参见Berge等人((1977) J.Pharm.Sd,第66卷,1)。

[0035] 如上所述,根据本发明,ABX196可以单独用于膀胱癌的治疗。“单独”可以意指在膀胱癌的治疗中不使用或不与ABX196一起施用其他化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原;同时或分开(即与ABX196组合)。在特定的实施方案中,ABX196不用作疫苗佐剂。

[0036] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物不包含其他化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原。在另一个实施方案中,所述药物组合物不包含或不是疫苗组合物。

[0037] 然而,ABX196可以与外科手术和/或放射疗法组合用于治疗膀胱癌。

[0038] 化学治疗剂

[0039] 如本文所用,术语“化学治疗剂”是指用于抗癌化学疗法的任何细胞生长抑制化合物或细胞毒性化合物,并且其不同于如上定义的ABX196。

[0040] 此类化学治疗剂是技术人员熟知的,并且包括例如:

[0041] -烷化剂,包括氮芥,如环磷酰胺、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、苯丁酸氮芥和氨法仑;亚乙基胺和甲基三聚氰胺,如噻替帕;甲基胍衍生物,如甲基胍;烷基磺酸盐,如白消安;亚硝基脲,如卡莫司汀或洛莫司汀;三氮烯,如达卡巴嗪和替莫唑胺;铂配位络合物,如顺铂、卡铂和奥沙利铂;

[0042] -抗代谢物,包括叶酸类似物,如甲氨蝶呤;嘧啶类似物,如氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨和卡培他滨;嘌呤类似物,如巯嘌呤、喷司他丁、克拉屈滨和氟达拉滨;

[0043] -长春花生物碱,如长春碱、长春瑞滨和长春新碱;

[0044] -紫杉烷,如紫杉醇和多西他赛;

[0045] -表鬼臼毒素,如依托泊苷和替尼泊苷;

[0046] -喜树碱,如拓扑替康和伊立替康;

[0047] -抗癌抗生素,如更生霉素、柔红霉素、阿霉素、普卡霉素(plicomycin)和表阿霉素;

[0048] -蒽二酮类,如米托蒽醌、丝裂霉素和博来霉素;

[0049] -有丝分裂抑制剂,如多拉司他汀;

[0050] -酶,如左旋门冬酰胺酶;

[0051] -取代的脲,如羟基脲;

[0052] -分化剂,如维甲酸;

[0053] -蛋白激酶抑制剂,如伊马替尼或替莫唑胺;

[0054] -蛋白酶体抑制剂,如吉非替尼和硼替佐米;

[0055] -激素和拮抗剂,包括肾上腺皮质抑制剂,如氨鲁米特;肾上腺皮质类固醇,如强的松;孕激素,如醋酸甲地孕酮和甲羟孕酮;雌激素,如己烯雌酚;抗雌激素,如他莫昔芬、艾多

昔芬、屈洛昔芬、秦噪昔芬、曲沃昔芬、ICI 182、780、EM-800和托瑞米芬；芳香酶抑制剂，如阿那曲唑、来曲唑和依西美坦；雄激素，如丙酸睾酮；抗雄激素，如氟他胺；和促性腺激素释放剂，如亮丙瑞林。

[0056] “化学治疗剂”可以意指选自阿霉素、环磷酰胺、表阿霉素、伊达比星、米托蒽醌和奥沙利铂组成的组的化合物。

[0057] 在优选的实施方案中，ABX196因此不与多柔比星组合用于如上定义的膀胱癌的治疗。在另一个优选的实施方案中，ABX196不与选自以下组成的组的化学治疗剂组合用于如上定义的膀胱癌的治疗：顺铂、卡铂、吉西他滨、甲氨蝶呤、长春碱和多柔比星。

[0058] 术语“化学治疗剂”可能指配制在药物组合物中的化合物，所述药物组合物可以进一步包含药学上可接受的赋形剂。

[0059] 免疫治疗剂

[0060] 如本文所用，术语“免疫治疗剂”是指抗癌剂，其通过启动新的或增强现有的针对癌细胞的免疫响应（如靶向肿瘤抗原的抗体或淋巴细胞）来介导抗肿瘤作用，并且其不同于如上定义的ABX196。

[0061] 免疫治疗剂可以基于其（再）激活宿主免疫系统对抗恶性细胞的能力分为“主动”或“被动”。

[0062] “抗体”可以是天然的或常规的抗体，其中两条重链通过二硫键相互连接，并且每条重链通过二硫键与轻链连接。如本文所用，术语“抗体”表示常规抗体及其片段，以及单结构域抗体及其片段，特别是单结构域抗体的可变重链，以及嵌合抗体、人源化抗体、双特异性抗体或多特异性抗体。

[0063] 如本文所用，抗体还包括“单结构域抗体”，其是其互补决定区是单结构域多肽的一部分的抗体。单结构域抗体的例子包括重链抗体、天然缺乏轻链的抗体、源自常规四链抗体的单结构域抗体、工程化单结构域抗体。单结构域抗体可以源自任何物种，包括但不限于小鼠、人、骆驼、美洲驼、山羊、兔和牛。单结构域抗体可以是天然存在的单结构域抗体，称为缺乏轻链的重链抗体，如由骆驼科物种（例如骆驼、单峰骆驼、美洲驼、羊驼和骆马）产生的那些抗体。

[0064] 这些缺乏轻链的单结构域抗体的可变重链在本领域中被称为“VHH”或“纳米抗体”。与常规的VH结构域相似，VHH含有4个FR和3个CDR。

[0065] 如本文所用的术语“单克隆抗体”或“mAb”是指针对特定抗原的单个氨基酸组合物的抗体分子。

[0066] 单克隆抗体可以由单克隆的B细胞或杂交瘤产生，但也可以是重组的，即通过蛋白质工程产生。

[0067] 术语“嵌合抗体”是指含有来自一种抗体的一个或多个区和来自一种或多种其他抗体的一个或多个区的工程化抗体。具体地，嵌合抗体包含源自非人动物的抗体的VH结构域和VL结构域，以及另一种抗体，特别是人抗体的CH结构域和CL结构域。作为非人动物，可以使用任何动物，如小鼠、大鼠、仓鼠、兔等。嵌合抗体还可以表示对至少两种不同抗原具有特异性的多特异性抗体。在一个实施方案中，嵌合抗体具有小鼠来源的可变结构域和人来源的恒定结构域。

[0068] 术语“人源化抗体”是指最初全部或部分是非人来源的抗体，并且其已经被修饰以

替代某些氨基酸,特别是在重链和轻链的框架区域中,以便避免或最小化人的免疫响应。人源化抗体的恒定结构域在大多数情况下是人CH和CL结构域。在一个实施方案中,人源化抗体具有人来源的恒定结构域。

[0069] (常规)抗体的“片段”包括完整抗体的一部分,特别是完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的例子包括Fv、Fab、F(ab')₂、Fab'、dsFv、(dsFv)₂、scFv、sc(Fv)₂、双抗体、由抗体片段形成的双特异性和多特异性抗体。常规抗体的片段也可以是单结构域抗体,如重链抗体或VHH。

[0070] 术语“Fab”表示具有约50000Da的分子量和抗原结合活性的抗体片段,其中在通过用蛋白酶(木瓜酶)处理IgG获得的片段中,约一半的H链的N-末端侧和整个L链通过二硫键结合在一起。

[0071] 术语“F(ab')₂”是指具有约100000Da的分子量和抗原结合活性的抗体片段,在通过用蛋白酶(胃蛋白酶)处理IgG获得的片段中,所述抗原结合活性略大于通过铰链区二硫键结合的Fab。

[0072] 术语“Fab”是指具有约50000Da的分子量和抗原结合活性的抗体片段,其通过切割F(ab')₂片段的铰链区的二硫键获得。

[0073] 单链Fv(“scFv”)多肽是共价连接的VH:VL异二聚体,其通常从包括通过编码肽的接头连接的编码VH和VL的基因的基因融合体表达。人scFv片段包括保持适当构象的CDR,特别是通过使用基因重组技术。二价和多价抗体片段可以通过单价scFv的缔合自发形成,或者可以通过由肽接头如二价sc(Fv)₂偶联单价scFv而产生。

[0074] “dsFv”是由二硫键稳定的VH:VL异二聚体。

[0075] “(dsFv)₂”表示由肽接头偶联的两个dsFv。

[0076] 术语“双特异性抗体”或“BsAb”表示将两种抗体的抗原结合位点组合在单个分子中的抗体。因此,BsAb能够同时结合两种不同的抗原。

[0077] 术语“多特异性抗体”表示将两种或更多种抗体的抗原结合位点组合在单个分子中的抗体。

[0078] 术语“双抗体”是指具有两个抗原结合位点的小抗体片段,所述片段包含于同一多肽链(VH-VL)中与轻链可变结构域(VL)连接的重链可变结构域(VH)。通过使用太短而不允许在相同链上的两个结构域之间配对的接头,迫使结构域与另一链的互补结构域配对并产生两个抗原结合位点。

[0079] “免疫治疗剂”可以意指单克隆抗体或其片段,特别是选自由以下组成的组的片段Fv、Fab、F(ab')₂、Fab'、dsFv、(dsFv)₂、scFv、sc(Fv)₂双抗体和VHH。

[0080] “免疫治疗剂”可能优选地意指单克隆抗体。

[0081] 免疫治疗剂可以是抗体,特别是单克隆抗体,其对选自由以下组成的组的肿瘤抗原具有特异性:Her2/neu、EGFR、VEGF、CD20、CD52、CD33、TACE、组织蛋白酶S、uPA、uPAR、PD-1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3、claudin-3、claudin-4、BMCA和CTLA4。免疫治疗剂可以是抗体,特别是单克隆抗体,对PD-1具有特异性。在一个实施方案中,免疫治疗剂是选自由以下组成的组的抗体:抗PD-1、抗CTLA-4、抗PD-L1、抗GITR、抗CD38、抗4-1BB、抗OX40、抗LAG3和抗TIM-3。免疫治疗剂具体地可以是单克隆抗PD1抗体。

[0082] 对肿瘤抗原具有特异性的单克隆抗体的例子是技术人员熟知的,并且包括利妥昔

单抗、曲妥珠单抗(赫塞汀)、阿仑单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐单抗、伊匹单抗、纳武单抗(也称为MBS-936558、MDX-1106或ONO-4538抗PD-1抗体)、派姆单抗(也称为MK-3475抗PD-1抗体)、匹地利珠单抗(也称为CT-011抗PD-1抗体)、BMS-936559抗PD-L1抗体、MPDL3280A抗PD-L1抗体、MEDI4736抗PD-L1抗体、MSB0010718C抗PD-L1抗体、D1(A12)抗TACE抗体、A9抗TACE抗体、Fsn0503h抗组织蛋白酶S抗体、ATN-658抗uPAR抗体或J6M0抗BMCA抗体。

[0083] “免疫治疗剂”可以意指选自由以下组成的组的化合物:纳武单抗、派姆单抗和匹地利珠单抗。

[0084] 在优选的实施方案中,ABX196因此不与单克隆抗PD1抗体或BCG(优选单克隆抗PD1抗体)组合用于如上定义的膀胱癌的治疗。

[0085] 免疫治疗剂还可以是包含如上定义的单克隆抗体和如上“化疗剂”一节中定义的化疗剂的缀合物。

[0086] 在另一个实施方案中,免疫治疗剂是过继转移的T细胞。

[0087] 术语“过继细胞转移”是指基于细胞的抗癌免疫疗法的变体,其通常包括(1)循环或肿瘤浸润淋巴细胞的收集,(2)它们的离体选择/修饰/扩增/活化和(3)它们对患者的(再)施用,最常见的是在淋巴消耗预处理之后并与免疫刺激剂组合。

[0088] 可以将免疫治疗剂配制在药物组合物中,所述药物组合物可以进一步包含如以下定义的药学上可接受的赋形剂。

[0089] 抗原

[0090] 如本文所用的术语“抗原”是指能够被抗体或抗体样结合蛋白结合的分子。所述术语进一步指能够在动物中用于产生抗体的分子,所述抗体能够结合所述抗原的表位。靶抗原可以具有一个或多个表位。

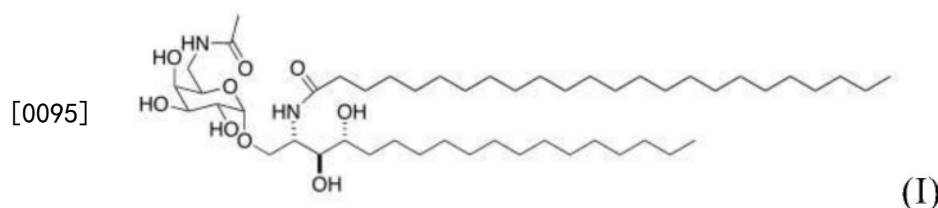
[0091] 优选地,“抗原”意指“肿瘤抗原”,其是在肿瘤组织中专门表达、与之相关或过度表达的抗原。示例性肿瘤抗原包括但不限于5- α -还原酶、 α -甲胎蛋白(AFP)、AM-1、APC、APRIL、B黑素瘤抗原基因(BAGE)、 β -连环蛋白、Bcl12、Bcr-Abl、Brachyury、CA-125、半胱天冬酶-8(CASP-8,也称为FLICE)、组织蛋白酶S、CD19、CD20、CD21/补体受体2(CR2)、CD22/BL-CAM、CD23/Fc ϵ RII、CD33、CD35/补体受体1(CRT)、CD44/PGP-1、CD45/白细胞共同抗原(LCA)、CD46/膜辅因子蛋白(MCP)、CD52/CAMPATH-1、CD55/衰变加速因子(DAF)、CD59/保护素、CDC27、CDK4、癌胚抗原(CEA)、c-myc、环氧合酶2(cox-2)、在大肠癌基因中缺失(DCC)、DcR3、E6/E7、CGFR、EMBP、Dna78、法呢基转移酶、成纤维细胞生长因子8a(FGF8a)、成纤维细胞生长因子8b(FGF8b)、FLK-1/KDR、叶酸受体、G250、G黑色素瘤抗原基因家族(GAGE家族)、胃泌素17、胃泌素释放激素、神经节苷脂2(GD2)/神经节苷脂3(GD3)/神经节苷脂-单唾液酸2(GM2)、促性腺激素释放激素(GnRH)、UDP-GlcNAc:R₁Man(α 1-6)R₂[GlcNAc对Man(α 1-6)] β 1,6-N-乙酰氨基葡萄糖氨基转移酶V(GnTV)、GP1、gp100/Pme1-17、gp-100-in4、gp15、gp75/酪氨酸相关蛋白1(gp75/TRP-1)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、乙酰肝素酶、Her2/neu、EGFR、人乳腺肿瘤病毒(HMTV)、70kD热休克蛋白(HSP70)、人端粒酶逆转录酶(hTERT)、胰岛素样生长因子受体1(IGFR-1)、白介素13受体(IL-13R)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、Ki67、KIAA0205、K-ras、H-ras、N-ras、KSA、LKLR-FUT、黑色素瘤抗原编码家族(MAGE家族,至少包括MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3和MAGE-4)、乳腺珠蛋白、MAP17、被T细胞1识别的Melan-A/黑色素瘤抗原(MART-1)、间皮素、MIC A/B、MT-MMP、粘蛋白、睾丸特异性抗原NY-ESO-1、骨粘连蛋白、

p15、P170/MDR1、p53、p97/黑素转铁蛋白、PAI-1、血小板衍生生长因子(PDGF)、PRAME、probasin、progenipointin、前列腺特异性抗原(PSA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、前列腺酸性磷酸酶(PAP)、RAGE-1、Rb、RCAS1、SART-1、SSX家族、STAT3、STn、TAG-72、转化生长因子- α (TGF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、uPA、uPAR、TNF- α 转化酶(TACE)、胸腺素- β -15、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TP1、TRP-2、酪氨酸酶、血管内皮生长因子(VEGF)、ZAG、p16INK4、PD-1、PD-L1、PD-L2、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3、claudin-3、claudin-4、BMCA和谷胱甘肽S-转移酶(GST)。

[0092] 优选地,化合物ABX196单独使用,不与抗原组合使用,优选地不与肿瘤抗原(如由黑素瘤癌细胞表达的抗原,例如TRP-2)组合使用。

[0093] 药物组合物

[0094] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含如上所述使用的具有式(I)的化合物ABX196:



[0096] 和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0097] 在本发明上下文中使用的药物组合物可以进一步包含药学上可接受的赋形剂。

[0098] “药学上”或“药学上可接受的”是指视情况而定当向哺乳动物,尤其是人施用时不产生副作用、过敏或其他不利反应的分子实体和组合物。药学上可接受的载体或赋形剂是指无毒固体、半固体或液态填充剂、稀释剂、包囊材料或任何类型的配制助剂。

[0099] 在本发明上下文中使用的药物组合物可以通过技术人员熟知的任何合适的途径施用。如技术人员所理解的,药物组合物可以被适当地配制成与预期的施用途径相容。合适的施用途径的例子包括胃肠外,例如静脉内、真皮内、皮下、肌内、腹膜内、口服(例如颊、吸入、鼻和肺喷雾)、真皮内、透皮(局部)、透粘膜、眼内和直肠施用。

[0100] 优选地,在本发明上下文中使用的ABX196或药物组合物通过静脉内、膀胱内(即局部在膀胱内)或瘤内施用。

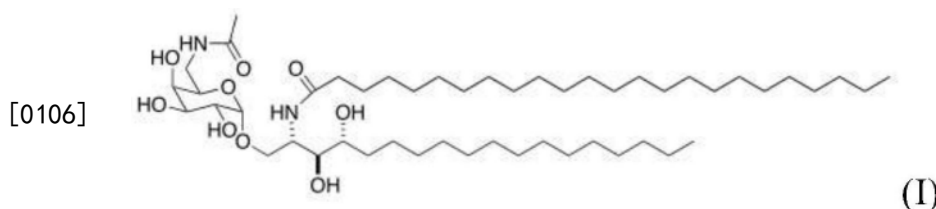
[0101] 在一个实施方案中,在本发明上下文中使用的ABX196或药物组合物通过膀胱内(即局部在膀胱内)或静脉内施用。

[0102] 在本发明上下文中使用的ABX 196或药物组合物可以向有需要的患者施用一次或多次。

[0103] 在本发明上下文中使用的药物组合物可以以至少0.2 μ g/患者的化合物ABX196的剂量递送。在一个实施方案中,在本发明上下文中使用的药物组合物可以以至少3ng/kg,例如3ng/kg至5ng/kg的化合物ABX196的剂量递送。有效剂量还将取决于施用途径而改变。

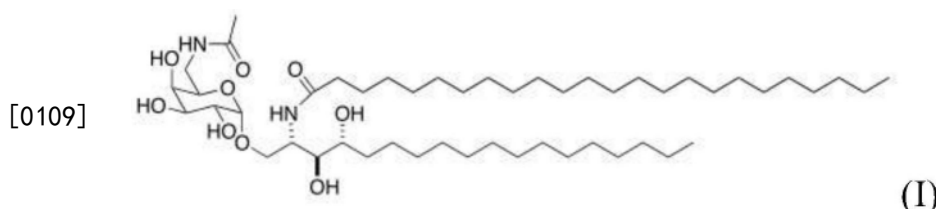
[0104] 治疗方法

[0105] 本发明还涉及一种如上定义的治疗膀胱癌的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如上定义的具有式(I)的化合物ABX196。



[0107] 在特定的实施方案中,所述方法不包括施用如上定义的其他化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原。

[0108] 本发明还涉及具有式 (I) 的化合物ABX196的用途,



[0110] 其用于制造治疗膀胱癌的药物。在特定的实施方案中,所述用途不包括施用如上定义的其他化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原。

[0111] 膀胱癌

[0112] 在一个实施方案中,膀胱癌选自由以下组成的组:膀胱移行细胞癌、膀胱鳞状细胞癌和膀胱腺癌,优选膀胱移行细胞癌。

[0113] 移行细胞癌可以是低度或高度的。“低度移行细胞癌”可以意指在治疗后复发的膀胱癌(复发性癌症)。“高度移行细胞癌”可以意指在治疗后复发并扩散到膀胱肌肉层至身体其他部位,并最终扩散到淋巴结的膀胱癌。

[0114] 在另一个实施方案中,膀胱癌是浅表性或侵袭性癌症。

[0115] “浅表性膀胱癌”意指膀胱癌位于膀胱内层时。

[0116] “侵袭性或浸润性癌症”意指通过膀胱内衬扩散并侵入膀胱肌壁和/或扩散到附近器官和/或淋巴结的膀胱癌。

[0117] 在特定的实施方案中,膀胱癌选自具有以下阶段之一的膀胱癌:

[0118] -阶段0a:此癌症阶段仅在膀胱内层的表面上发现。这种类型的膀胱癌也称为非侵袭性乳头状尿路上皮癌(Ta,N0,M0)。

[0119] -阶段0is:此阶段的癌症,也称为扁平癌,仅在膀胱的内层上发现,并且是高度分级的(Tis,N0,M0)。

[0120] -阶段I:癌症已通过膀胱内层生长到固有层(T1,N0,M0)。

[0121] -阶段II:癌症已经扩散到膀胱的厚肌壁内。它也被称为侵袭性癌症或肌肉侵袭性癌症(T2,N0,M0)。

[0122] -阶段III:癌症已经扩散到整个肌肉壁,到达膀胱周围组织的脂肪层。它还可能扩散到男性的前列腺或女性的子宫和阴道(T3或T4a,N0,M0)。

[0123] -阶段IV:这些病状中的任一种:

[0124] ➤肿瘤已经扩散到骨盆壁或腹壁,但没有扩散到淋巴结或身体的其他部位(T4b,N0,M0)。

[0125] ➤肿瘤已经扩散到一个或多个区域淋巴结,但没有扩散到身体的其他部位(任何T,

N1-3,M0)。

[0126] ➤肿瘤可能已经或可能没有扩散到淋巴结,但已经扩散到身体的其他部位(任何T,任何N,M1)。

[0127] 在特定的实施方案中,根据本发明的用途,与治疗前的膀胱肿瘤体积相比,用化合物ABX196治疗后的膀胱肿瘤体积减小了。

[0128] 在另一个特定的实施方案中,根据本发明的用途,与用另一种化学治疗剂和/或免疫治疗剂和/或抗原,优选另一种免疫治疗剂如抗PD1抗体治疗后的膀胱肿瘤体积相比,用化合物ABX196治疗后的膀胱肿瘤体积减小了。

[0129] 在另一个特定的实施方案中,根据本发明的用途,用化合物ABX196治疗后的膀胱肿瘤体积减小了,或与用BCG治疗后的膀胱肿瘤体积相同,优选持续相同的治疗持续时间。

[0130] 在一个实施方案中,根据本发明的用途,与用对照治疗后的膀胱肿瘤体积相比,用化合物ABX196治疗后的膀胱肿瘤体积减小了。优选地,用对照进行的所述治疗是指用媒介物(即不含抗肿瘤剂的组合物)、免疫治疗剂或化学治疗剂向肿瘤膀胱施用的治疗,优选地在相同的治疗持续时间内施用。在一个实施方案中,“膀胱肿瘤体积”是指“膀胱肿瘤体积”。

[0131] 在一个实施方案中,化合物ABX196的T/C比(%)在50%和60%之间,例如为约54%,并且优选地低于或等于42%。

[0132] 百分比治疗/对照比率(T/C(%))可以通过将中位治疗肿瘤体积除以中位对照肿瘤体积并乘以100来计算。例如,在施用ABX196后获得中位治疗肿瘤体积,并且在施用ABX196媒介物后获得中位对照肿瘤体积,同时评估所述肿瘤体积。

[0133] 在特定的实施方案中,所述膀胱癌的治疗进一步包括外科手术和/或放射疗法。

[0134] “外科手术”可以意指经尿道膀胱肿瘤切除术(仅切除肿瘤)或者部分或完全膀胱切除术(切除部分或全部膀胱)。

[0135] “放射疗法”可以意指使用高能x射线或其他粒子来破坏癌细胞。可以使用植入物进行放射疗法。放射疗法方案通常包括在一段时间内进行特定次数的治疗。

[0136] 所有上述实施方案都适用于如上定义的ABX196的用途,或如上定义的药物组合物的用途,或根据本发明的治疗方法。

[0137] 根据本发明,术语“患者”、“受试者”或“有需要的受试者”是指患有或可能患有膀胱癌的人或非人哺乳动物。

[0138] 在本发明的上下文中,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指逆转、减轻、抑制或预防这种术语适用的病症或病状,或这种病症或病状的一种或多种症状。

[0139] “治疗有效量”的本发明化合物意指足够量的化合物ABX196以适用于任何药物治疗的合理的效益/风险比治疗膀胱癌(例如,限制生长或减缓或阻断肿瘤转移)。然而,应理解的是,本发明化合物的日总剂量将通过主治医生在正确医学判断的范围内进行决定。任何具体受试者的具体治疗有效剂量水平将取决于各种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合;受试者年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的具体化合物的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域中熟知的类似因素。例如,在本领域的技术内适宜在低于实现所希望治疗作用所需要的剂量的水平下开始化合物的剂量,并且逐渐地增加剂量直到实现所希望作用。

[0140] 更具体地,如本文所用的术语“膀胱癌的治疗”包括以下特征中的至少一个:减轻与膀胱癌相关的症状、减少癌性肿瘤的范围(例如,减少肿瘤生长)、稳定癌性肿瘤的状态(例如,抑制肿瘤生长)、防止癌症的进一步扩散(例如,转移)、防止癌症的发生或复发、延迟或延缓癌症的进展(例如减少肿瘤的生长)或改善癌症的状态(例如减少肿瘤大小或体积)。

【附图说明】

[0141] 本发明将进一步由以下附图和实施例进行说明。

[0142] 图1示出了肿瘤诱导后平均膀胱肿瘤体积随时间的变化,取决于不同的测试治疗。

[0143] 图2示出了肿瘤诱导后第23天的肿瘤生长抑制(T/C%),取决于不同的测试治疗。

[0144] 【实施例】

[0145] 实施例1:化合物ABX196的抗肿瘤活性

[0146] 研究目的

[0147] 本研究的目的是确定ABX196或抗PD-1抗体在MBT2同基因异位模型中单独全身施用的抗肿瘤活性,并且特别是评估这些药物治疗已确定的皮下肿瘤的能力。

[0148] 材料和方法

[0149] 1. 产品

[0150] 抗PD-1抗体(参考:BE0146,BioXcell;克隆:RMP1-14,反应性:小鼠;同种型:大鼠IgG2a;储存条件:+4℃)。根据制造商的建议,在磷酸盐缓冲盐水(PBS)或其他合适的媒介物中制备抗PD-1抗体。以10mg/kg的剂量施用抗PD-1抗体。将抗PD-1抗体注射到小鼠的腹腔内(腹腔内,IP)。以10mL/kg/adm的剂量体积施用抗PD-1抗体。

[0151] 将ABX196以250μg/mL的溶液形式提供,并且以每只小鼠100ng的剂量施用。通过静脉途径在小鼠尾静脉中注射ABX196(IV,大剂量)。以100μL的固定剂量体积(即对于一只体重为20g的小鼠为大约5mL/kg/adm)施用ABX196。

[0152] 2. 癌细胞系

[0153] 表1:癌细胞系

[0154]	细胞系	类型	特异性	来源
	MBT-2	膀胱癌	小鼠	ATCC ^a

[0155] □鼠MBT-2细胞系源自C3H/HeJ小鼠中致癌物诱导的膀胱肿瘤。MBT-2细胞系从凯特琳癌症中心(美国纽约州(New York,USA))的Cozzi博士获得。

[0156] 使肿瘤细胞在潮湿的空气(5%CO₂,95%空气)中于37℃下生长成单层。培养基是RPMI 1640,其含有2mM的L-谷氨酰胺(参考:BE12-702F,Lonza,Verviers,Belgium),补充有10%胎牛血清(参考:3302,Lonza)。使肿瘤细胞附着到塑料烧瓶。对于实验用途,在不含钙或镁的Hanks'培养基(参考:BE10-543F,Lonza)中,通过用胰蛋白酶-维尔烯(参考:BE02-007E,Lonza)处理5分钟从培养瓶分离肿瘤细胞,并通过添加完全培养基进行中和。

[0157] 对细胞进行计数,并通过0.25%台盼蓝排除试验评估其生存力。

[0158] 3. 动物

[0159] 从杰克森实验室(缅因州巴尔港(Bar Harbor,Maine))获得68(六十八)只6-7周龄的健康雌性C3H/HeJ(C3H/HeO_uJ)小鼠,用于MBT-2模型。

[0160] 4. 在动物中诱导MBT-2肿瘤

[0161] 通过在68只雌性动物的右侧皮下注射200 μ L RPMI 1640中的 1×10^6 个细胞来诱导MBT-2肿瘤。

[0162] 5. 治疗时间表

[0163] 当肿瘤达到80-120mm³的平均体积时(本实验的第13天),治疗开始。使用Vivo Manager[®]软件(Biosystemes,Couternon,France)将MBT-2模型的68只小鼠根据它们各自的肿瘤体积随机分成4组,每组(一组未示出)12只动物。进行统计检验(方差分析,ANOVA)以检验各组之间的同质性。

[0164] 如下选择治疗时间表:

[0165] 来自第1组的动物接受IV注射的ABX196媒介物和IP注射的抗PD-1抗体媒介物,

[0166] 来自第2组的动物接受IV注射的100ng ABX 196,

[0167] 来自第3组的动物每周接受两次抗PD-1抗体的施用,

[0168] 治疗时间表总结在下表2中。

[0169] 表2:治疗时间表

[0170]	组别	动物的数目	治疗	剂量 (mg/kg/adm)	施用途径	治疗时间表
[0171]	1	12	媒介物 ABX196 媒介物 抗 PD-1 Ab	-	IV	Q1Dx1
				-	IP	TWx2
	2	12	ABX196	100 ng	IV	Q1Dx1
	3	12	抗 PD-1 Ab	10 mg/kg	IP	TWx2

[0172] -*:在第一次IV施用ABX196(伴随施用)后立即开始抗PD-1Ab的IP注射。

[0173] 结果

[0174] 1. 肿瘤体积:

[0175] 结果在图1中给出,其示出了肿瘤诱导后(肿瘤攻击后)平均肿瘤体积随时间的变化。这些结果表明ABX196比抗PD-1抗体更有效地减少肿瘤体积。

[0176] 2. 肿瘤生长抑制:

[0177] 如下表3所示地评估肿瘤生长抑制的统计分析。

[0178] 表3:各组间在第20天肿瘤生长的统计分析

[0179] 单向ANOVA检验;p值=0,0226(*);两两Bonferroni多重比较检验

	媒介物	ABX196	抗 PD-1
[0180]	媒介物	*	ns
	ABX196	*	ns
	抗 PD-1	ns	

[0181] Ns:无意义的;p值<0,05*

[0182] 将肿瘤生长抑制 (T/C) 定义为治疗组与对照组的中值肿瘤体积之比。最佳值是反映所实现的最大肿瘤生长抑制的最小T/C比。在图2中观察到,ABX196比抗PD-1抗体更有效地抑制肿瘤生长。对应的T/C (%) 值在以下表4中给出。

[0183] 表4:T/C (%) 值

	ABX196	抗 PD-1
[0184] T/C (%)	54	93

[0185] 实施例2:膀胱癌标准护理的对比研究

[0186] 目的:在OT模型中比较ABX196与BCG疫苗(标准护理)

[0187] 方案步骤为:

[0188] -体外扩增MBT-2肿瘤细胞系;

[0189] -在小鼠体内原位注射肿瘤细胞;

[0190] -基于体重对小鼠进行随机分组(4组,12只小鼠/组);

[0191] -治疗准备;

[0192] -按照以下时间表对各组小鼠进行治疗:

组别	动物的数目	治疗	剂量 (mg/kg/adm)	施用途径	治疗时间表
[0193] 1	12	未治疗的	-	-	-
2	12	ABX196		IV	Q1Dx1
3	12	抗 PD-1 Ab	10	IP	TWx2
4	12	BCG	1.35	灌输	Q7Dx3

[0194] -每周两次监测小鼠体重;

[0195] -每天监测小鼠的行为和存活情况;并且

[0196] -在首次注射ABX196后12-18小时收集所有小鼠的血液(用于血清制备)。

[0197] 实施例3:ABX196、抗PD-1靶向抗体和BCG对携带原位mbt-2肿瘤细胞的小鼠的抗肿瘤活性研究

[0198] 1.动物和动物护理:

[0199] 购买105只C3H小鼠并在SPF条件下关在笼子里6周。

[0200] 2.抗肿瘤活性研究:

- [0201] 方案步骤为：
- [0202] -体外扩增MBT-2肿瘤细胞系；
- [0203] -在小鼠体内原位注射肿瘤细胞；
- [0204] -基于体重对小鼠进行随机分组(7组,12只小鼠/组,总共84只小鼠)；并且
- [0205] -按照以下时间表对小鼠进行治疗：

组别	动物的数目	治疗	剂量 (mg/kg/inj)	途径	治疗时间表
1	12	未治疗的	-	-	-
2	12	ABX196	待定	IV	Q1Dx1
3	12	抗 PD-1 Ab	10	IP	TWx2
4	12	BCG	1.35	灌输	Q7Dx3
5	12	ABX196	待定	IV	Q1Dx1

[0206]

[0207]

		抗 PD-1 Ab	10	IP	TWx2
6	12	ABX196	待定	IV	Q10Dx2
		抗 PD-1 Ab	10	IP	TWx2
7	12	ABX196	待定	IV	Q10Dx2
		BCG	1.35	灌输	Q7Dx3

- [0208] *Q1Dx1=一次施用
- [0209] TWx2=每周两次
- [0210] Q7Dx3=每7天注射1次,x3
- [0211] Q10Dx2:每10天注射2次。

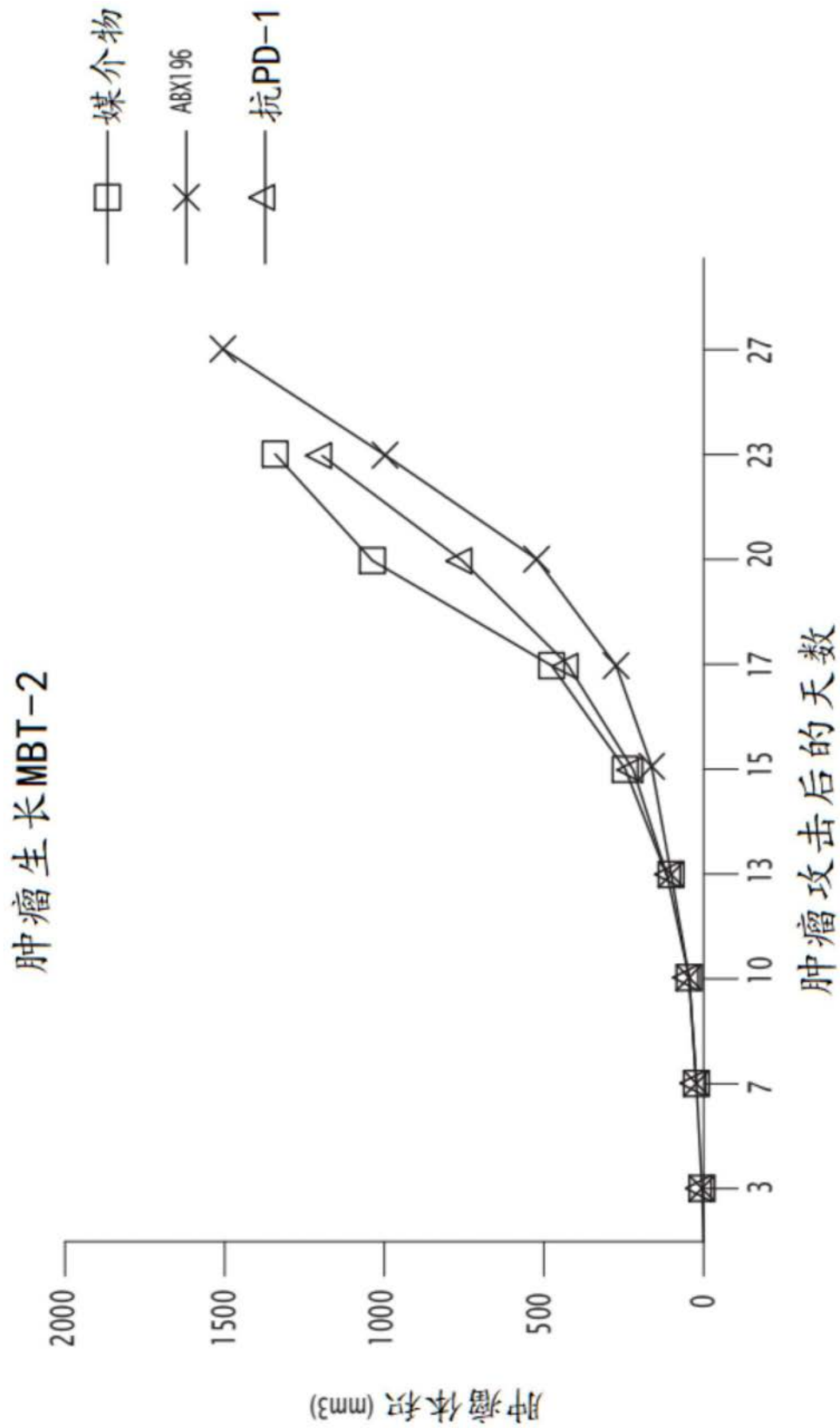


图1

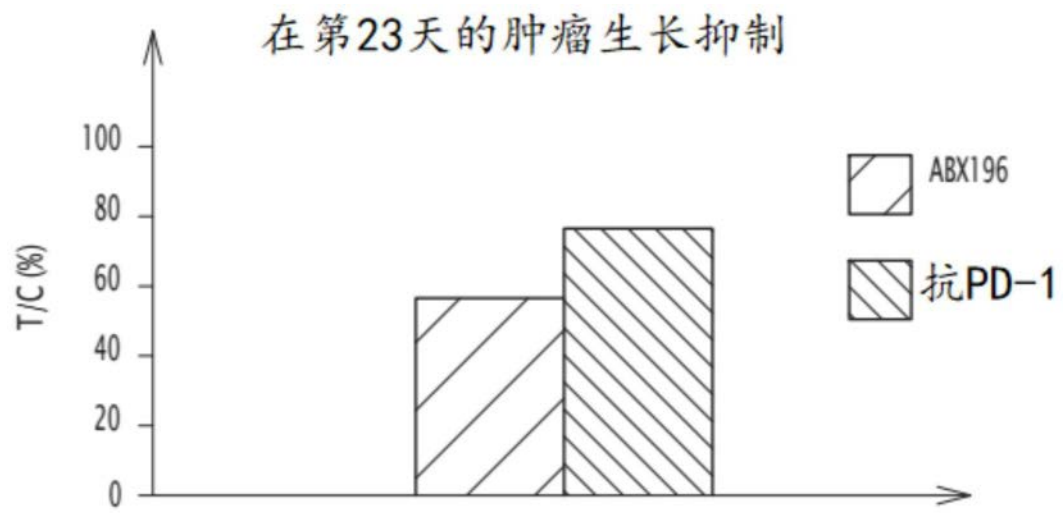


图2