



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103221042 B

(45) 授权公告日 2016.02.10

(21) 申请号 201180038029.3

(22) 申请日 2011.05.20

(30) 优先权数据

61/396,800 2010.06.02 US

61/449,513 2011.03.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.02.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/037449 2011.05.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/153009 EN 2011.12.08

(73) 专利权人 阿布拉克斯生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 N·P·德塞 P·孙雄

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51) Int. Cl.

A61K 31/337(2006.01)

A61K 47/42(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

(56) 对比文件

D. C. Smith. A phase II trial of neoadjuvant ABI-007, carboplatin, and gemcitabine(ACG) in patients with locally advanced carcinoma of the bladder.《Journal of Clinical Oncology. 2011 Genitourinary Cancers Symposium》.2011, 第29卷(第7期), 244.

S. S. Sridhar 等. A phase II study of single-agent nab-paclitaxel as second-line therapy in patient with metastatic urothelial carcinoma.《2010 Genitourinary Cancers Symposium 文摘集》.2010, 279.

审查员 周倩

权利要求书2页 说明书38页 附图4页

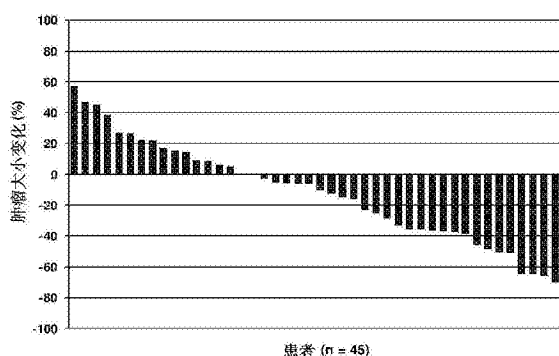
(54) 发明名称

治疗膀胱癌的方法

(57) 摘要

本发明通过施用包括纳米颗粒的组合物提供用于治疗包含转移性膀胱癌和非肌肉浸润性膀胱癌在内的膀胱癌的方法和组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。

肿瘤应答



1. 适合囊内施用的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物在制备用于治疗有需要的个体中的非肌肉浸润性或铂 - 难治疗的膀胱癌的药物中的用途。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述紫杉烷是紫杉醇。

3. 根据权利要求 2 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有不大于 200nm 的平均直径。

4. 根据权利要求 3 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有小于 200nm 的平均直径。

5. 根据权利要求 4 所述的用途,其中所述纳米颗粒中的所述紫杉烷涂覆有白蛋白。

6. 根据权利要求 5 所述的用途,其中所述个体是人。

7. 根据权利要求 6 所述的用途,其中所述白蛋白是人白蛋白。

8. 根据权利要求 6 所述的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。

9. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述膀胱癌对于用 BCG、丝裂霉素 C 或干扰素的治疗是难治疗的。

10. 根据权利要求 9 所述的用途,其中所述紫杉烷是紫杉醇。

11. 根据权利要求 10 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有不大于 200nm 的平均直径。

12. 根据权利要求 11 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有小于 200nm 的平均直径。

13. 根据权利要求 12 所述的用途,其中所述纳米颗粒中的所述紫杉烷涂覆有白蛋白。

14. 根据权利要求 13 所述的用途,其中所述个体是人。

15. 根据权利要求 14 所述的用途,其中所述白蛋白是人白蛋白。

16. 根据权利要求 14 所述的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。

17. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述膀胱癌是非肌肉浸润性膀胱癌。

18. 根据权利要求 17 所述的用途,其中所述紫杉烷是紫杉醇。

19. 根据权利要求 18 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有不大于 200nm 的平均直径。

20. 根据权利要求 19 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有小于 200nm 的平均直径。

21. 根据权利要求 20 所述的用途,其中所述纳米颗粒中的所述紫杉烷涂覆有白蛋白。

22. 根据权利要求 21 所述的用途,其中所述个体是人。

23. 根据权利要求 22 所述的用途,其中所述白蛋白是人白蛋白。

24. 根据权利要求 22 所述的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。

25. 根据权利要求 17 所述的用途,其中所述膀胱癌对于用 BCG、丝裂霉素 C 或干扰素的治疗是难治疗的。

26. 根据权利要求 25 所述的用途,其中所述紫杉烷是紫杉醇。

27. 根据权利要求 26 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有不大于 200nm 的平均直径。

28. 根据权利要求 27 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有小于 200nm 的平均直径。

29. 根据权利要求 28 所述的用途,其中所述纳米颗粒中的所述紫杉烷涂覆有白蛋白。
30. 根据权利要求 29 所述的用途,其中所述个体是人。
31. 根据权利要求 30 所述的用途,其中所述白蛋白是人白蛋白。
32. 根据权利要求 30 所述的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。
33. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述膀胱癌是铂 - 难治疗的膀胱癌。
34. 根据权利要求 33 所述的用途,其中所述紫杉烷是紫杉醇。
35. 根据权利要求 34 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有不大于 200nm 的平均直径。
36. 根据权利要求 35 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有小于 200nm 的平均直径。
37. 根据权利要求 36 所述的用途,其中所述纳米颗粒中的所述紫杉烷涂覆有白蛋白。
38. 根据权利要求 37 所述的用途,其中所述个体是人。
39. 根据权利要求 38 所述的用途,其中所述白蛋白是人白蛋白。
40. 根据权利要求 38 所述的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。
41. 根据权利要求 33 所述的用途,其中所述铂 - 难治疗的膀胱癌是转移性膀胱癌。
42. 根据权利要求 41 所述的用途,其中所述紫杉烷是紫杉醇。
43. 根据权利要求 42 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有不大于 200nm 的平均直径。
44. 根据权利要求 43 所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有小于 200nm 的平均直径。
45. 根据权利要求 44 所述的用途,其中所述纳米颗粒中的所述紫杉烷涂覆有白蛋白。
46. 根据权利要求 45 所述的用途,其中所述个体是人。
47. 根据权利要求 46 所述的用途,其中所述白蛋白是人白蛋白。
48. 根据权利要求 46 所述的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。
49. 根据权利要求 1-48 任一项所述的用途,其中所述膀胱癌是泌尿道上皮癌。
50. 根据权利要求 49 所述的用途,其中所述膀胱癌是高等级膀胱癌。
51. 根据权利要求 1-48 任一项所述的用途,其中所述膀胱癌是高等级膀胱癌。

治疗膀胱癌的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2010 年 6 月 2 日提交的美国临时专利申请号 61/396,800, 和于 2011 年 3 月 4 日提交的美国临时专利申请号 61/449,513 的优先权权益, 其内容在此通过引用全文并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及通过施用包括纳米颗粒的组合物用于治疗膀胱癌的方法和组合物, 所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。

背景技术

[0004] 膀胱癌为北美第五种最常见的癌症。非肌肉浸润性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer) 难于治疗, 并且接受输注膀胱药物 (膀胱内药剂) 的上达 50% 的患者将经历癌症复发。针对标准膀胱内疗法已经失败的患有高等级 (grade) 非肌肉浸润性膀胱癌的患者典型第二线治疗是手术去除整个膀胱——膀胱切除术。然而, 很多患者是差的外科手术候选人或拒绝该选择。美国癌症学会估计在 2009 年美国大约 70,980 人被诊断患有膀胱癌, 并且大约 18,170 死于该疾病。膀胱癌在美国的患病数超过 500,000 人。

[0005] 转移性膀胱癌使用基于铂的药剂进行治疗。尽管最初对于基于顺铂的化疗方案敏感, 但晚期或转移性疾病的长期控制率保持小于 5%。目前没有针对先前用基于铂的方案治疗的转移性泌尿道上皮癌症的标准第二线化疗。在该背景下, 通常使用紫杉醇和多西紫杉醇 (docetaxel), 尽管总应答率小于 20%。

[0006] 膀胱癌的复发率也对膀胱癌治疗提供另外的挑战。例如, 用 BCG (卡介苗) 治疗非肌肉浸润性膀胱癌的上达 50% 的患者将在五年内经历复发。BCG 治疗的重复过程导致上达 80% 失效率。对目前第二线膀胱内疗法的应答率平均小于 20%。

[0007] 紫杉烷 (诸如紫杉醇和多西紫杉醇) 是一类二萜药物, 其具有对多种人类癌症的抗肿瘤活性。紫杉醇最初从紫杉树的树皮中分离, 并且已知通过干扰微管破裂的正常功能而起作用。紫杉醇结合至微管蛋白的 β 亚单位——微管的构造块, 引起微管结构的超稳定。所得紫杉醇 / 微管结构不能拆散, 由此阻止有丝分裂并抑制血管发生。

[0008] 基于白蛋白的纳米颗粒组合物已经被开发为药物递送系统, 用于递送基本上水不溶性药物诸如紫杉烷。见例如, 美国专利号 5,916,596 ;6,506,405 ;6,749,868 和 6,537,579, 和美国专利公布号 2005/0004002 和 2007/0082838。基于白蛋白的纳米颗粒技术利用蛋白质白蛋白的天然性质运输和递送基本上水不溶性药物至疾病位置。这些纳米颗粒容易被并入身体本身的运输过程并能利用肿瘤对白蛋白的吸引, 使纳米颗粒中更高浓度的活性药物递送至靶位置。另外, 基于白蛋白的纳米颗粒技术通过避免在给药过程中对有毒化学药品如溶剂的需要, 提供了提高药物的溶解性的能力, 从而通过消除与溶剂有关的副作用潜在地提高了安全性。

[0009] 本文参考的所有公布、专利、专利申请和公布的专利申请的公开内容在此通过引

用全文并入。

发明内容

[0010] 在一些实施方式中,本发明提供治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(在下文中也称为“纳米颗粒组合物”或“紫杉烷纳米颗粒组合物”)。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,紫杉烷为多西紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白为人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(或多西紫杉醇)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均粒度不大于大约 200nm(诸如小于大约 200nm)。在一些实施方式中,组合物包括紫杉醇的白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂(Nab-紫杉醇(Abraxane®))。在一些实施方式中,组合物为 Nab-紫杉醇(Abraxane®)。

[0011] 因此,例如,在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白,其中紫杉烷涂覆有白蛋白。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白,其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均粒度不大于大约 200nm(诸如小于大约 200nm)。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白,其中紫杉烷涂覆有白蛋白,并且其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均粒度不大于大约 200nm(诸如小于大约 200nm)。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的包括 Nab-紫杉醇的组合物。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的 Nab-紫杉醇。

[0012] 在一些实施方式中,组合物静脉内施用。在一些实施方式中,组合物囊内(intravesicularly)施用。

[0013] 也提供了用于治疗膀胱癌的联合疗法的方法。因此,例如,在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;和(b)有效量的一种其他药剂。纳米颗粒组合物和其他药剂可同时或相继施用。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他药剂同时施用。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,紫杉烷为多西紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白为人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(或多西紫杉醇)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均粒度不大于大约 200nm。在一些实施方式中,组合物包括紫杉醇的白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂(Nab-紫杉醇(Abraxane®))。在一些实施方式中,组合物为 Nab-紫杉醇(Abraxane®)。

[0014] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;和(b)有效量的基于铂的药剂(诸如卡铂)。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;和(b)有效量的抗代谢物(诸如核苷类似物,例如吉西他滨)。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒

的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;(b)有效量的基于铂的药剂(诸如卡铂);和(c)有效量的抗代谢物(诸如核苷类似物,例如吉西他滨)。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,该方法在新辅助情况(neoadjuvant setting)中实行。

[0015] 可用本文描述的方法治疗的膀胱癌包括但不限于转移性膀胱癌、非肌肉浸润性膀胱癌或对于标准疗法(诸如BCG)难治疗的或在标准疗法后复发的膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为BCG-难治疗的非肌肉浸润性膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为铂-难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为铂-难治疗的转移性泌尿道上皮癌。在一些实施方式中,治疗为第一线治疗。在一些实施方式中,治疗为第二线治疗。

[0016] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括囊内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的非肌肉浸润性膀胱癌的方法,包括囊内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,个体已经从膀胱癌的早期疗法进展。在一些实施方式中,个体对于膀胱癌的早期疗法是难治疗(refactory)的。在一些实施方式中,个体患有复发的膀胱癌。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的BCG-难治疗的非肌肉浸润性膀胱癌的方法,包括囊内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物的量为大约100mg至大约600mg,包括例如大约150至大约500mg(诸如大约500mg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物每周施用。

[0017] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括静脉内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的转移性膀胱癌(诸如转移性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,膀胱癌为铂-难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为铂-难治疗的转移性泌尿道上皮癌。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物的量为大约150至大约350mg/m²,诸如大约260至大约300mg/m²。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物每三周施用一次。

[0018] 本文描述的方法可用于任何一种或多种以下目的:减轻膀胱癌的一种或多种症状、延迟膀胱癌的进展、缩小膀胱癌患者中的肿瘤大小、抑制膀胱癌肿瘤生长、延长总存活、延长无病存活、延长膀胱疾病进展时间、阻止或延迟膀胱癌转移、降低(诸如辐射(eradiating))预存在的膀胱癌转移、降低预存在的膀胱癌转移的发生率或负担、阻止膀胱癌复发。

[0019] 也提供的是可用于本文描述方法的组合物(诸如药物组合物)、药品、试剂盒和单位剂量。

[0020] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,膀胱癌为非肌肉浸润性膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌对于用BCG、丝裂霉素C或

干扰素的治疗是难治疗的。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合囊内施用。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合以大约 150mg 至大约 500mg 的剂量施用。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合每周施用一次。

[0021] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌(诸如铂-难治疗的转移性膀胱癌)的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒组合静脉内施用。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合以大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合每三周施用一次。

[0022] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的膀胱癌的方法,包括同时施用给个体 (a) 有效量的包括纳米颗粒的组合,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;(b) 有效量的基于铂的药剂;和 (c) 有效量的抗代谢物。在一些实施方式中,膀胱癌为铂-难治疗的膀胱癌。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,癌症为局部晚期膀胱癌。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,癌症为肌肉浸润性膀胱癌。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合静脉内施用。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合以大约 $260\text{--}300\text{mg}/\text{m}^2$ 施用。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,基于铂的药剂为卡铂。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,抗代谢物为吉西他滨。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,卡铂以大约 5AUC 静脉内施用。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,吉西他滨以大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。

[0023] 在根据以上三段中实施方式的任一个的一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。

[0024] 在根据以上四段中实施方式的任一个的一些实施方式中,组合中的纳米颗粒具有不大于大约 200nm 的平均直径(诸如小于大约 200nm 的平均直径)。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷涂覆有白蛋白。在根据本段落中任何实施方式的一些实施方式中,膀胱癌为泌尿道上皮癌。

[0025] 在根据以上五段中实施方式的任一个的一些实施方式中,膀胱癌为高等级膀胱癌。

[0026] 本发明的这些和其他的方面和优点将根据随后的详细描述和所附权利要求变得显而易见。应理解本文描述的多种实施方式的一种、一些或所有性质可被组合以形成本发明的其他实施方式。

附图简介

[0027] 图 1 显示了用 Abraxane® 治疗的 45 例铂-难治疗的膀胱癌患者中的肿瘤大小变化的百分比。

[0028] 图 2 显示了用 Abraxane® 治疗的铂-难治疗的膀胱癌患者的 Kaplan Meier 无进展存活图。

[0029] 图 3 显示了用 Abraxane® 治疗的铂-难治疗的膀胱癌患者的 Kaplan Meier 总存活图。

[0030] 图 4 显示了影响用Abraxane®治疗的铂 - 难治疗的膀胱癌患者的总存活的预后因素的作用。

[0031] 发明详述

[0032] 本发明提供通过施用包括纳米颗粒的组合物用于治疗膀胱癌的方法和组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。

[0033] 我们已经发现包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括白蛋白和紫杉烷,即, Nab- 紫杉醇,对于治疗膀胱癌是高度有效的。例如,在 18 位先前用卡介苗 (BCG) 治疗失败的患者的研究中,发现在用 Nab- 紫杉醇通过膀胱内 (intravesical) 给药的 12 周的治疗后,28% 显示了完全应答。在治疗铂 - 难治疗的第二线转移性泌尿道上皮癌的 Nab- 紫杉醇的 II 阶段研究中,Nab- 紫杉醇显示产生 33% 的应答率和 58% 的临床益处,代表至今报道的最高应答率之一的为第二线 UC 情况。在患有转移性泌尿道上皮癌的患者中作为第二线疗法的静脉内施用的 Nab- 紫杉醇的 II 阶段研究中, Nab- 紫杉醇也显示 44%(13/29) 的总应答率和 76%(22/29) 的疾病控制率。Nab- 紫杉醇因此特别可用于治疗包含非浸润性和转移性膀胱癌两者的膀胱癌。

[0034] 因此,本申请提供治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。

[0035] 也提供的是可用于本文描述的方法的组合物(诸如药物组合物)、药品、试剂盒和单位剂量。

[0036] 定义

[0037] 如本文使用,“治疗”或“正在治疗”是用于获得包括临床结果的有益或期望结果的方法。为了本发明的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于下列中的一种或多种:减轻一种或多种由疾病产生的症状、减小疾病的程度、稳定疾病(例如,防止或延迟疾病的恶化)、防止或延迟疾病的扩散(例如,转移)、防止或延迟疾病的复发、降低疾病复发率、延迟或减慢疾病的进展、改善疾病状态、提供疾病的缓解(部分或全部)、减少治疗疾病所需的一种或多种其它药物的剂量、延迟疾病的进展、提高生活质量和/或延长存活。“治疗”还包括的是膀胱癌的病理因果的减少。本发明的方法考虑治疗的这些方面的任何一种或多种。

[0038] 术语“个体”指哺乳动物,并且包括但不限于人、牛、马、猫、犬、啮齿动物或灵长类动物。

[0039] 如本文使用,“处于危险下”的个体是处于发展膀胱癌的危险下的个体。个体“处于危险下”可能具有或可能不具有可检测的疾病,并且在本文所述治疗方法之前可能具有或可能不具有显示的可检测的疾病。“处于危险下”表示个体具有一个或多个所谓的危险度系数,其是本文所述的与膀胱癌的发展有关的可测量参数。具有这些危险度系数中的一个或多个的个体比没有这些危险度系数(一个或多个)的个体具有更高的发展癌症的可能性。

[0040] “辅助情况 (adjuvant setting)”指其中个体已经具有膀胱癌病史的临床情况,并且通常(但是未必)已应答治疗,所述治疗包括但不限于外科手术(例如,外科切除术)、放射治疗和化学疗法。但是,由于他们的膀胱癌的病史,这些个体被认为处于发展疾病的危险下。在“辅助情况”中的治疗或给药指治疗的后续模式。危险的程度(例如,当辅助情况中的个体被认为“高风险”或“低风险”时)取决于几个因素,最通常取决于第一次治疗时的疾病的程度。

[0041] “新辅助情况 (neoadjuvant setting)”指其中在主要 / 确定性治疗之前执行该方法的临床情况。

[0042] 如本文使用,“延迟”膀胱癌的发展指推迟、阻碍、减慢、延缓、稳定和 / 或延期疾病的发展。该延迟可以是不同的时间长度,其取决于疾病的病史和 / 或被治疗的个体。如对于本领域技术人员明显的,充分或显著的延迟可实际上包括预防,因为个体未发展疾病。“延迟”膀胱癌发展的方法是当与未使用该方法比较时在给定时期内降低疾病发展的可能性和 / 或在给定时期内降低疾病的程度的方法。这种比较一般基于临床研究,使用统计上显著数量的对象。膀胱癌发展可以是使用标准方法可检测的,包括但不限于计算机轴向 X 线断层照相术 (CAT Scan)、磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging) (MRI)、超声、凝固试验、动脉造影、活组织检查、尿细胞学和膀胱镜检查。发展还可指最初可能是不可检测的膀胱癌进展并且包括发生、复发和发病。

[0043] 如本文使用,“联合疗法”指第一药剂连同另一药剂施用。“连同”指除了一种治疗形式以外还施用另一种治疗形式,如除了施用其它药剂以外还将本文所述的纳米颗粒组合物施用至同一个体。因此,“连同”指在将一种治疗形式递送至个体之前、之中或之后施用其他治疗形式。

[0044] 本文使用的术语“有效量”指足以治疗特定的紊乱、病症或疾病——如改善、减轻、减少和 / 或延迟一种或多种它的症状——的化合物或组合物的量。关于膀胱癌,有效量包括足以引起瘤收缩和 / 或降低瘤的生长速率 (如抑制瘤生长) 或阻止或延缓膀胱癌中其它不期望的细胞增殖的量。在一些实施方式中,有效量是足以延迟膀胱癌的发展的量。在一些实施方式中,有效量是足以阻止或延迟复发的量。在一些实施方式中,有效量是足以降低个体中复发率的量。有效量可在一次或多次给药中施用。在膀胱癌的情况中,有效量的药物或组合物可以: (i) 减少膀胱癌细胞的数量; (ii) 减小瘤大小; (iii) 在某些程度上抑制、延缓、减缓并且优选停止膀胱癌细胞渗透至周围器官; (iv) 抑制 (即,在某些程度上减慢并且优选停止) 瘤转移; (v) 抑制瘤生长; (vi) 防止或延迟瘤的出现和 / 或复发; (vii) 降低肿瘤复发率和 / 或 (viii) 在某些程度上减轻一种或多种与膀胱癌有关的症状。

[0045] 如本文使用,术语“同步施用”指联合疗法中的第一疗法和第二疗法以不多于大约 15 分钟的时间间隔施用,如不多于大约 10 分钟、5 分钟或 1 分钟中的任一个。当同时施用第一和第二疗法时,第一和第二疗法可包含于同一组合物 (例如,包括第一和第二疗法的组合物) 中或独立组合物 (例如,第一疗法在一个组合物中而第二疗法包含于另一组合物中) 中。

[0046] 如本文使用,术语“顺序施用”指联合疗法中的第一疗法和第二疗法以多于大约 15 分钟的时间间隔施用,如多于大约 20 分钟、30 分钟、40 分钟、50 分钟、60 分钟或更多分钟中的任一个。可首先施用第一疗法或第二疗法。第一和第二疗法包含于独立组合物中,其可包含于相同或不同的包装或试剂盒中。

[0047] 如本文使用,术语“同时施用”指联合疗法中的第一疗法的施用和第二疗法的施用彼此重叠。

[0048] 如本文使用,“药学上可接受的”或“药学上相容的”指生物学上或其它方面不是不期望的物质,例如,该物质可结合至施用给患者的药物组合物中,而不引起任何显著的不期望的生物效应或与其中包含它的组合物的任何其它组分以有害的方式相互作用。优选地,

药上可接受的载体或赋形剂满足毒理学和制造测试的要求标准和 / 或包括于由美国食物和药物管理局制作的非活性成分指南 (Inactive Ingredient Guide) 中。

[0049] 应当理解,本文所述发明的各方面和实施方式包括“由各方面和实施方式组成”和 / 或“基本上由各方面和实施方式组成”。

[0050] 本文提及“大约”值或参数包括 (并且描述) 涉及那个值或参数本身的变化。例如,提及“大约 X”的描述包括“X”的描述。。

[0051] 如本文和所附权利要求使用,单数形式“一个”、“一种”、“或”和“该”包括复数的指代物,除非上下文以其它方式明确指示。

[0052] 治疗膀胱癌的方法

[0053] 本发明提供了治疗个体 (例如,人) 中的膀胱癌的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。

[0054] 在一些实施方式中,该方法包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白,其中纳米颗粒中的紫杉烷涂覆有白蛋白。在一些实施方式中,该方法包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉醇和白蛋白 (诸如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉醇涂覆有白蛋白。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均粒度不大于大约 200nm (诸如小于大约 200nm)。在一些实施方式中,组合物包括 Nab-紫杉醇。在一些实施方式中,组合物为 Nab-紫杉醇。

[0055] 在一些实施方式中,膀胱癌为低等级膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为高等级膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为浸润性的。在一些实施方式中,膀胱癌为非浸润性的。在一些实施方式中,膀胱癌为非肌肉浸润性的。

[0056] 在一些实施方式中,膀胱癌为移行细胞癌或泌尿道上皮癌 (诸如转移性泌尿道上皮癌),其包括但不限于乳头瘤和扁平癌 (flat carcinomas)。在一些实施方式中,膀胱癌为转移性泌尿道上皮癌。在一些实施方式中,膀胱癌为膀胱的泌尿道上皮癌。在一些实施方式中,膀胱癌为输尿管的泌尿道上皮癌。在一些实施方式中,膀胱癌为尿道的泌尿道上皮癌。在一些实施方式中,膀胱癌为肾盂的泌尿道上皮癌。

[0057] 在一些实施方式中,膀胱癌为鳞状细胞癌。在一些实施方式中,膀胱癌为非鳞状细胞癌。在一些实施方式中,膀胱癌为腺癌。在一些实施方式中,膀胱癌为小细胞癌。

[0058] 在一些实施方式中,膀胱癌为早期膀胱癌、非转移性膀胱癌、非浸润性膀胱癌、非肌肉浸润性膀胱癌、原发性膀胱癌、晚期膀胱癌、局部晚期膀胱癌 (诸如不可切除的局部晚期膀胱癌)、转移性膀胱癌、缓解期膀胱癌、进展性膀胱癌或复发膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为局部可切除的、局部不可切除的或不可切除的。在一些实施方式中,膀胱癌为对于标准的膀胱内输注 (膀胱内的) 疗法而言已经是难治疗的高等级、非肌肉浸润性癌症。

[0059] 本文提供的方法可用于治疗已经诊断患有膀胱癌或怀疑患有膀胱癌的个体 (例如,人)。在一些实施方式中,个体为人。在一些实施方式中,个体为至少大约 35、40、45、50、55、60、65、70、75、80 或 85 岁中的任一个。在一些实施方式中,个体为雄性。在一些实施方式中,个体为雌性。在一些实施方式中,个体已经拒绝手术。在一些实施方式中,个体在医学上为不能手术治疗的。在一些实施方式中,个体处于 Ta、Tis、T1、T2、T3a、T3b 或 T4 的临床阶段。

[0060] 在一些实施方式中,在一种或多种标准疗法后,个体患有复发膀胱癌(诸如处于Ta、Tis、T1、T2、T3a、T3b或T4的临床阶段的膀胱癌)。在一些实施方式中,标准疗法为BCG。在一些实施方式中,标准疗法为丝裂霉素C。在一些实施方式中,标准疗法为干扰素。在一些实施方式中,标准疗法在囊内施用。在一些实施方式中,在用基于铂的药剂(诸如卡铂)治疗后,个体患有复发膀胱癌(诸如处于Ta、Tis、T1、T2、T3a、T3b或T4的临床阶段的膀胱癌)。

[0061] 在一些实施方式中,个体对于一种或多种标准疗法而言是难治疗的。在一些实施方式中,标准疗法为BCG。在一些实施方式中,标准疗法为丝裂霉素C。在一些实施方式中,标准疗法在囊内施用。在一些实施方式中,标准疗法为干扰素。在一些实施方式中,在用基于铂的药剂(诸如卡铂)治疗后,个体患有复发膀胱癌(诸如处于Ta、Tis、T1、T2、T3a、T3b或T4的临床阶段的膀胱癌)。

[0062] 在一些实施方式中,个体患有早期的膀胱癌、非转移性膀胱癌、原发性膀胱癌、晚期膀胱癌、局部晚期膀胱癌,例如转移性膀胱癌、缓解期膀胱癌、进展性膀胱癌或复发膀胱癌。在一些实施方式中,个体对用其他药剂(诸如紫杉烷的非纳米颗粒制剂,例如Taxol®或Taxotere®、基于铂的药剂、BCG、丝裂霉素C或干扰素)治疗膀胱癌是抗性的。在一些实施方式中,个体最初对用其他药剂(诸如紫杉烷的非纳米颗粒制剂,例如Taxol®或Taxotere®、基于铂的药剂或BCG)的膀胱癌的治疗有应答,但在治疗后进展。

[0063] 在一些实施方式中,个体为显示与膀胱癌有关的一种或多种症状的人。在一些实施方式中,个体处于膀胱癌早期。在一些实施方式中,个体处于膀胱癌的晚期。在实施方式的一些中,个体对形成膀胱癌是遗传上或以其他方式倾向性的(例如,具有危险度系数)。在一些实施方式中,处于患膀胱癌危险下的个体包含,例如,具有已经经历膀胱癌的亲属的那些,和通过遗传或生物化学标记的分析确定其危险的那些。在一些实施方式中,个体对SPARC表达(例如基于IHC标准)呈阳性。在一些实施方式中,个体对SPARC表达呈阴性。在一些实施方式中,个体具有FGFR2中的突变。在一些实施方式中,个体具有p53中的突变。在一些实施方式中,个体具有MIB-1中的突变。在一些实施方式中,个体具有FEZ1/LZTS1、PTEN、CDKN2A/MTS1/P6、CDKN2B/INK4B/P15、TSC1、DBCCR1、HRAS1、ERBB2和NF1中的突变。

[0064] 在一些实施方式中,个体具有部分或完全的单体性(诸如单体性9)。在一些实施方式中,个体具有染色体11p中的缺失。在一些实施方式中,个体具有染色体13q中的缺失。在一些实施方式中,个体具有染色体17p中的缺失。在一些实施方式中,个体具有染色体1p中的缺失。在一些实施方式中,个体为8p12-22的染色体丢失。

[0065] 在一些实施方式中,个体过表达p73、c-myc或细胞周期蛋白D1。

[0066] 本文提供的方法可在辅助情况中实践。在一些实施方式中,该方法在新辅助情况中实践,即,该方法可在主要/确定性疗法前进行。在一些实施方式中,该方法用于治疗先前已经被治疗的个体。本文提供的治疗方法中的任一种可用于治疗先前没有被治疗的个体。在一些实施方式中,该方法被用作第一线疗法。在一些实施方式中,该方法被用作第二线疗法。

[0067] 本文描述的方法可用于膀胱癌治疗的多个方面。在一些实施方式中,提供了抑制个体中膀胱癌细胞增殖(诸如膀胱癌肿瘤生长)的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,至少大约

10%(包括例如至少大约 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90% 或 100% 中的任一个)的细胞增殖被抑制。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药施用。

[0068] 在一些实施方式中,提供了抑制个体中膀胱癌肿瘤转移的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,至少大约 10%(包括例如至少大约 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90% 或 100% 中的任一个)的转移被抑制。在一些实施方式中,提供了抑制转移到淋巴结的方法。在一些实施方式中,提供了抑制转移到肺的方法。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药施用。

[0069] 在一些实施方式中,提供了降低(诸如辐射)个体中预存在的膀胱癌肿瘤转移(诸如肺转移或转移到淋巴结)的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,降低了至少大约 10%(包括例如至少大约 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90% 或 100% 中的任一个)的转移。在一些实施方式中,提供了降低转移到淋巴结的方法。在一些实施方式中,提供了降低转移到肺的方法。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药施用。

[0070] 在一些实施方式中,提供了降低个体中预存在的膀胱癌肿瘤转移(诸如肺转移或转移到淋巴结)的发生率或负担的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药施用。

[0071] 在一些实施方式中,提供了降低个体中膀胱癌肿瘤大小的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,肿瘤大小降低至少大约 10%(包括例如至少大约 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90% 或 100% 中的任一个)。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药施用。

[0072] 在一些实施方式中,提供了延长个体中膀胱癌的疾病进展的时间的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,该方法延长疾病进展的时间至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 周中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药施用。

[0073] 在一些实施方式中,提供了延长患有膀胱癌的个体存活的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,该方法延长个体存活至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18 或 24 个月中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药施用。

[0074] 在一些实施方式中,提供了减轻患有膀胱癌的个体中的一种或多种症状的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药施用。

[0075] 在一些实施方式中,施用包括纳米颗粒的组合物方法连同另一种药剂的给药进

行,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。

[0076] 在一些实施方式中,除了纳米颗粒组合物中的紫杉烷,施用两种或多种化疗剂。这两种或多种化疗剂可(但不是必须)属于不同类的化疗剂。

[0077] 也提供包括纳米颗粒的药物组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(诸如人血清白蛋白),用于本文描述的治疗膀胱癌的方法中的任一种。

[0078] 施用纳米颗粒组合物的剂量和方法

[0079] 施用给个体(诸如人)的紫杉烷纳米颗粒组合物的剂量可根据具体组合物、给药模式和治疗的膀胱癌类型变化。在一些实施方式中,组合物的量有效引起目标应答(objective response)(如部分应答或全部应答)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物的量足以在个体中引起全部应答。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物的量足以在个体中引起部分应答。在一些实施方式中,施用的紫杉烷纳米颗粒组合物的量(例如当单独施用)足以在用紫杉烷纳米颗粒组合物治疗的个体群中产生多于大约 20%、30%、40%、50%、60%或 64% 中的任一个的总应答率。可例如基于 RECIST 水平、膀胱镜检查(有或没有活组织检查)、活组织检查、细胞学和 CT 成像,确定个体对本文描述的治疗方法的应答。

[0080] 在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物的量足以在个体中产生阴性活组织检查。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物的量足以产生基于尿细胞学的应答(部分或完全)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物的量足以产生阴性活组织检查和基于尿细胞学的应答(部分或完全)两者。

[0081] 在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物的量不足以引起全身性毒性,诸如第 2、3 或 4 级全身性毒性,诸如血尿、排尿困难、尿潴留、尿频/尿急或膀胱痉挛。

[0082] 在一些实施方式中,组合物的量足以延长个体的无进展存活。在一些实施方式中,组合物的量足以延长个体的总存活。在一些实施方式中,组合物的量(例如当单独施用)足以在用紫杉烷纳米颗粒组合物治疗的个体群中产生多于大约 50%、60%、70%或 77% 中的任一个的临床益处。

[0083] 在一些实施方式中,与治疗前在同一对象中的相应的瘤大小、膀胱癌细胞的数量或瘤生长速率相比或与在未接受治疗的其它对象中的相应活性相比,组合物的量是足以降低瘤的大小、减少癌细胞的数量或降低瘤的生长速率至少大约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 100% 中的任一个的量。标准方法可用于测量该效果大小,如用纯化酶的体外测定、基于细胞的测定、动物模型或人类测试。

[0084] 在一些实施方式中,当组合物施用给个体时,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的量在引起毒物作用(即,在临床上可接受的毒性水平以上的作用)的水平以下或处于潜在的副作用可被控制或耐受的水平。

[0085] 在一些实施方式中,组合物的量接近遵循同样给药方案的组合物的最大耐受量(MTD)。在一些实施方式中,组合物的量多于 MTD 的大约 80%、90%、95%或 98% 中的任一个。

[0086] 在一些实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的量包括在以下范围的任一个中:大约 0.1mg 至大约 1000mg、大约 0.1mg 至大约 2.5mg、大约 0.5 至大约 5mg、大约 5 至大约 10mg、大约 10 至大约 15mg、大约 15 至大约 20mg、大约 20 至大约 25mg、大约 20 至大约 50mg、大约 25 至大约 50mg、大约 50 至大约 75mg、大约 50 至大约 100mg、大约 75 至大约 100mg、大约 100 至大约 125mg、大约 125 至大约 150mg、大约 150 至大约 175mg、大约 175 至大

约 200mg、大约 200 至大约 225mg、大约 225 至大约 250mg、大约 250 至大约 300mg、大约 300 至大约 350mg、大约 350 至大约 400mg、大约 400 至大约 450mg、或大约 450 至大约 500mg、大约 500mg 至大约 600mg、大约 600mg 至大约 700mg、大约 700mg 至大约 800mg、大约 800mg 至大约 900mg 或大约 900mg 至大约 1000mg。在一些实施方式中,有效量的组合物(例如,单位剂型)中紫杉烷(例如,紫杉醇)的量处于大约 5mg 至大约 500mg 的范围中,诸如大约 30mg 至大约 300mg 或大约 50mg 至大约 200mg。在一些实施方式中,有效量组合物(例如,单位剂型)中紫杉烷(例如,紫杉醇)的量处于大约 150mg 至大约 500mg 的范围中,包括例如大约 150mg、大约 225mg、大约 250mg、大约 300mg、大约 325mg、大约 350mg、大约 375mg、大约 400mg、大约 425mg、大约 450mg、大约 475mg 或大约 500mg。在一些实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度是稀(大约 0.1mg/ml)或浓的(大约 100mg/ml),包括例如大约 0.1 至大约 50mg/ml、大约 0.1 至大约 20mg/ml、大约 1 至大约 10mg/ml、大约 2mg/ml 至大约 8mg/ml、大约 4 至大约 6mg/ml 或大约 5mg/ml 中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度为至少大约 0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml 或 50mg/ml 中的任一个。

[0087] 纳米颗粒组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的示例性有效量包括但不限于至少大约 25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m²或 1080mg/m²中的任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在多种实施方式中,组合物包括小于大约 350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m²或 30mg/m²中的任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)每次给药量小于大约 25mg/m²、22mg/m²、20mg/m²、18mg/m²、15mg/m²、14mg/m²、13mg/m²、12mg/m²、11mg/m²、10mg/m²、9mg/m²、8mg/m²、7mg/m²、6mg/m²、5mg/m²、4mg/m²、3mg/m²、2mg/m²或 1mg/m²中的任一个。在一些实施方式中,组合物中有效量的紫杉烷(例如,紫杉醇)包括在以下范围的任一个中:大约 1 至大约 5mg/m²、大约 5 至大约 10mg/m²、大约 10 至大约 25mg/m²、大约 25 至大约 50mg/m²、大约 50 至大约 75mg/m²、大约 75 至大约 100mg/m²、大约 100 至大约 125mg/m²、大约 125 至大约 150mg/m²、大约 150 至大约 175mg/m²、大约 175 至大约 200mg/m²、大约 200 至大约 225mg/m²、大约 225 至大约 250mg/m²、大约 250 至大约 300mg/m²、大约 300 至大约 350mg/m²或大约 350 至大约 400mg/m²。在一些实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量为大约 5 至大约 300mg/m²,诸如大约 100 至大约 150mg/m²、大约 120mg/m²、大约 130mg/m²或大约 140mg/m²。

[0088] 在以上方面的任一个的一些实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量包括至少大约 1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg 或 60mg/kg 中的任一个。在多种实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量包括小于大约 350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg 或 1mg/kg 中的任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。

[0089] 施用纳米颗粒组合物的示例性给药频率包括但不限于每天、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天、每周不间断、四周中取三周、每三周一次、每两周一次或三周中取两周。在一些实施方式中,大约每两周一次、每三周一次、每四周一次、每六周一次或每八周一次施用组合物。在一些实施方式中,至少大约一周 1 次、2 次、3 次、4 次、5 次、6 次或 7 次(即,每天)中的任一个施用组合物。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔小于大约 6 个月、3 个月、1 个月、20 天、15 天、14 天、13 天、12 天、11 天、10 天、9 天、8 天、7 天、6 天、5 天、4 天、3 天、2 天或 1 天中的任一个。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔多于大约 1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、8 个月或 12 个月中的任一个。在一些实施方式中,在给药计划中没有间断。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔不多于大约一周。

[0090] 在一些实施方式中,给药频率是每两天一次进行一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次和十一次。在一些实施方式中,给药频率是每两天一次进行五次。在一些实施方式中,在至少十天的时期内施用紫杉烷(例如,紫杉醇),其中每次给药之间的间隔不多于大约两天,并且其中每次给药时的紫杉烷(例如,紫杉醇)的剂量是大约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、大约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、大约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、如大约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0091] 可在一段延长的时段内延长组合物的施用,如从大约一个月至大约七年。在一些实施方式中,在至少大约 2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、7 个月、8 个月、9 个月、10 个月、11 个月、12 个月、18 个月、24 个月、30 个月、36 个月、48 个月、60 个月、72 个月或 84 个月中的任一个的时段内施用组合物。

[0092] 在一些实施方式中,当在三周计划给予时纳米颗粒组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)的剂量可以在 $5\text{--}400\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内,或当在每周计划给予时可以在 $5\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内(如 $80\text{--}150\text{mg}/\text{m}^2$, 例如 $100\text{--}120\text{mg}/\text{m}^2$)。例如,紫杉烷(例如,紫杉醇)的量在三周计划时是大约 60 至大约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ (例如,大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$)。

[0093] 用于施用纳米颗粒组合物(例如,紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物)的其它示例性给药计划包括但不限于每周不间断 $100\text{mg}/\text{m}^2$;四周中取三周每周 $75\text{mg}/\text{m}^2$;四周中取三周每周 $100\text{mg}/\text{m}^2$;四周中取三周每周 $125\text{mg}/\text{m}^2$;三周中取两周每周 $125\text{mg}/\text{m}^2$;每周不间断 $130\text{mg}/\text{m}^2$;每两周一次 $175\text{mg}/\text{m}^2$;每两周一次 $260\text{mg}/\text{m}^2$;每三周一次 $260\text{mg}/\text{m}^2$;每三周 $180\text{--}300\text{mg}/\text{m}^2$;每周不间断 $60\text{--}175\text{mg}/\text{m}^2$;每周两次 $20\text{--}150\text{mg}/\text{m}^2$;和每周两次 $150\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ 。可基于给药医师的判断在治疗过程中调整组合物的给药频率。

[0094] 在一些实施方式中,治疗个体至少大约一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个治疗周期中的任一个。

[0095] 本文所述的组合物允许在短于大约 24 小时的输注时间内将组合物输注至个体。例如,在一些实施方式中,在小于大约 24 小时、12 小时、8 小时、5 小时、3 小时、2 小时、1 小时、30 分钟、20 分钟或 10 分钟中的任一个的输注期内施用组合物。在一些实施方式中,在大约 30 分钟的输注期内施用组合物。

[0096] 纳米颗粒组合物中紫杉烷(在一些实施方式中紫杉醇)的其他示例性剂量包括但不限于大约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $160\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $210\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $220\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 中的任一个。例如,当在三周计划给予时,纳米颗粒组合物中的紫杉醇的剂量可以在大约 $100\text{--}400\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内,或当

在每周计划给予时,在大约 50-250mg/m²的范围内。

[0097] 可通过各种途径将纳米颗粒组合物施用至个体(如人),所述途径包括例如静脉内、动脉内、腹膜内、肺内、经口、吸入、囊内、肌肉、气管内、皮下、眼内、鞘内、经粘膜和经皮。在一些实施方式中,可使用组合物的持续连续释放制剂。在一些实施方式中,静脉内施用组合物。在一些实施方式中,囊内施用组合物。在一些实施方式中,动脉内施用组合物。在一些实施方式中,腹膜内施用组合物。

[0098] 示例性实施方式

[0099] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体有效量的包括 Nab- 紫杉醇的组合物。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体有效量的 Nab- 紫杉醇。

[0100] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括在囊内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括在囊内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括在囊内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括在囊内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括在囊内施用给个体有效量的包括 Nab- 紫杉醇的组合物。在一些实施方式中,提供了治疗个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括在囊内施用给个体有效量的 Nab- 紫杉醇。

[0101] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中转移性膀胱癌(诸如转移性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,提供了治疗个体中转移性膀胱癌(诸如转移性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷。在一些实施方式中,提供了治疗个体中转移性膀胱癌(诸如转移性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中转移性膀胱癌(诸如转移性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内

施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中转移性膀胱癌(诸如转移性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用给个体有效量的包括 Nab- 紫杉醇的组合物。在一些实施方式中,提供了治疗个体中转移性膀胱癌(诸如转移性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用给个体有效量的 Nab- 紫杉醇。在一些实施方式中,治疗为第二线治疗。

[0102] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(诸如静脉内施用)给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(诸如静脉内施用)给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(诸如静脉内施用)给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(诸如静脉内施用)给个体有效量的包括 Nab- 紫杉醇的组合物。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(诸如静脉内施用)给个体有效量的 Nab- 紫杉醇。

[0103] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷并具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给

个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 包括 Nab- 紫杉醇的组合物。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的 Nab- 紫杉醇。在一些实施方式中,组合物每三周施用一次。在一些实施方式中,组合物四周施用三次。

[0104] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白,其中组合物每三周一次静脉内施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷,其中组合物每三周一次静脉内施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白并具有不大于大约 200nm 的平均直径,其中组合物每三周一次静脉内施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉烷并具有不大于大约 200nm 的平均直径,其中组合物每三周一次静脉内施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的 Nab- 紫杉醇的组合物,其中组合物每三周一次静脉内施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中铂-难治疗的膀胱癌(诸如转移性铂-难治疗的膀胱癌,例如转移性铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的 Nab- 紫杉醇,其中组合物每三周一次静脉内施用。

[0105] 在一些实施方式中,提供了降低个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤大小的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如, Nab- 紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物囊内施用。在一些实施方式中,组合物静脉内施用。在一些实施方式中,膀胱癌为转移性膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为铂-难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中,膀胱癌为转移性铂-难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物(例如 Nab- 紫杉醇)作为第二线治疗施用。在一些实施方式中,大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的纳米颗粒组合物(例如 Nab- 紫杉醇)静脉内施用给个体。在一些实施方式中,提供了降低个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤大小的方法,其中膀胱癌为铂-难治疗的膀胱癌,包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如, Nab- 紫杉醇)。在一些实施方式中,提供了降低个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤大小的方法,其中膀胱癌为铂-难治疗的转移性膀胱癌,包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m² (诸如大约 260mg/m²) 的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包

括紫杉烷和白蛋白（例如，Nab- 紫杉醇）。

[0106] 在一些实施方式中，提供了延长个体中膀胱癌（诸如泌尿道上皮癌）的疾病进展的时间的方法，包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（例如，Nab- 紫杉醇）。在一些实施方式中，组合物囊内施用。在一些实施方式中，组合物静脉内施用。在一些实施方式中，膀胱癌为转移性膀胱癌。在一些实施方式中，膀胱癌为铂- 难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中，膀胱癌为转移性铂- 难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物（例如 Nab- 紫杉醇）作为第二线治疗施用。在一些实施方式中，大约 100 至大约 300mg/m²（诸如大约 260mg/m²）的纳米颗粒组合物（例如 Nab- 紫杉醇）静脉内施用给个体。在一些实施方式中，提供了延长个体中的铂- 难治疗的膀胱癌（诸如铂- 难治疗的泌尿道上皮癌）的疾病进展的时间的方法，包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²（诸如大约 260mg/m²）的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（例如，Nab- 紫杉醇）。在一些实施方式中，提供了延长个体中铂- 难治疗的转移性膀胱癌（诸如铂- 难治疗的转移性泌尿道上皮癌）的疾病进展的时间的方法，包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²（诸如大约 260mg/m²）的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（例如，Nab- 紫杉醇）。

[0107] 在一些实施方式中，提供了延长患有膀胱癌（诸如泌尿道上皮癌）的个体的存活的方法，包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（例如，Nab- 紫杉醇）。在一些实施方式中，组合物囊内施用。在一些实施方式中，组合物静脉内施用。在一些实施方式中，膀胱癌为转移性膀胱癌。在一些实施方式中，膀胱癌为铂- 难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中，膀胱癌为转移性铂- 难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物（例如 Nab- 紫杉醇）作为第二线治疗施用。在一些实施方式中，大约 100 至大约 300mg/m²（诸如大约 260mg/m²）的纳米颗粒组合物（例如 Nab- 紫杉醇）静脉内施用给个体。在一些实施方式中，提供了延长患有铂- 难治疗的膀胱癌（诸如铂- 难治疗的泌尿道上皮癌）的个体的存活的方法，包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²（诸如大约 260mg/m²）的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（例如，Nab- 紫杉醇）。在一些实施方式中，提供了延长患有铂- 难治疗的转移性膀胱癌（诸如铂- 难治疗的转移性泌尿道上皮癌）的个体的存活的方法，包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²（诸如大约 260mg/m²）的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（例如，Nab- 紫杉醇）。

[0108] 在一些实施方式中，提供了抑制个体中膀胱癌（诸如泌尿道上皮癌）细胞增殖（诸如膀胱癌肿瘤生长）的方法，包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（例如，Nab- 紫杉醇）。在一些实施方式中，组合物囊内施用。在一些实施方式中，组合物静脉内施用。在一些实施方式中，膀胱癌为转移性膀胱癌。在一些实施方式中，膀胱癌为铂- 难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中，膀胱癌为转移性铂- 难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物（例如 Nab- 紫杉醇）作为第二线治疗施用。在一些实施方式中，大约 100 至大约 300mg/m²（诸如大约 260mg/m²）的纳米颗粒组合物（例如 Nab- 紫杉醇）静脉内施用给个体。在一些实施方式中，提供了抑制个体中铂- 难治疗的膀胱癌（诸如铂- 难治疗的泌尿道上皮癌）细胞增殖（诸如膀胱癌肿瘤生长）的方法，包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²（诸如大约 260mg/m²）的包括纳米颗粒

的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供了抑制个体中铂-难治疗的转移性膀胱癌(诸如铂-难治疗的转移性泌尿道上皮癌)细胞增殖(诸如膀胱癌肿瘤生长)的方法,包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)。

[0109] 在一些实施方式中,提供了抑制个体中膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤转移的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物在囊内施用。在一些实施方式中,组合物静脉内施用。在一些实施方式中,膀胱癌为转移性铂-难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物(例如 Nab-紫杉醇)作为第二线治疗施用。在一些实施方式中,大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)静脉内施用给个体。在一些实施方式中,提供了抑制个体膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤转移的方法,其中膀胱癌为转移性铂-难治疗的膀胱癌,包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)。

[0110] 在一些实施方式中,提供了降低(诸如辐射)个体中预存在的膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤转移(诸如肺转移或转移到淋巴结)的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物囊内施用。在一些实施方式中,组合物静脉内施用。在一些实施方式中,膀胱癌为转移性铂-难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物(例如 Nab-紫杉醇)作为第二线治疗施用。在一些实施方式中,大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的纳米颗粒组合物(例如 Nab-紫杉醇)静脉内施用给个体。在一些实施方式中,提供了降低(诸如辐射)个体中预存在的膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤转移(诸如肺转移或对转移到淋巴结)的方法,其中膀胱癌为转移性铂-难治疗的膀胱癌,包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)。

[0111] 在一些实施方式中,提供了降低个体中预存在膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤转移(诸如肺转移或对转移到淋巴结)的发生率或负担的方法,包括施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物囊内施用。在一些实施方式中,组合物静脉内施用。在一些实施方式中,膀胱癌为转移性铂-难治疗的膀胱癌。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物(例如 Nab-紫杉醇)作为第二线治疗施用。在一些实施方式中,大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的纳米颗粒组合物(例如 Nab-紫杉醇)静脉内施用给个体。在一些实施方式中,提供了降低个体中预存在膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)肿瘤转移(诸如肺转移或转移到淋巴结)的发生率或负担的方法,其中膀胱癌为转移性铂-难治疗的膀胱癌,包括静脉内施用给个体大约 100 至大约 300mg/m²(诸如大约 260mg/m²)的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(例如,Nab-紫杉醇)。

[0112] 联合疗法的给药模式

[0113] 以上章节中描述的给药方案应用于单一疗法和联合疗法情况两者。联合治疗方法

的给药模式进一步在以下进行描述。

[0114] 在一些实施方式中,同步地施用纳米颗粒组合物和其它药剂。当同步地施用药物时,纳米颗粒中的药物和其它药剂可包含于同样的组合物(例如,包括纳米颗粒和其它药剂的组合物)中或独立的组合物中(例如,纳米颗粒包含于一种组合物中而其它药剂包含于另一组合物中)。

[0115] 在一些实施方式中,顺序地施用纳米颗粒组合物和其它药剂。可首先施用纳米颗粒组合物或其它药剂。纳米颗粒组合物和其它药剂包含于独立的组合物中,组合物可包含于相同或不同的包装中。

[0116] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其它药剂的施用是同时的,即,纳米颗粒组合物的给药时段和其它药剂的给药时段彼此重叠。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他药剂的给药是非同时的。

[0117] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;和(b)有效量的基于铂的药剂(诸如卡铂)。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;和(b)有效量的基于铂的药剂(诸如卡铂)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和基于铂的药剂的给药是同时的。在一些实施方式中,该方法在新辅助情况中实行。

[0118] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;和(b)有效量的抗代谢物(诸如核苷类似物,例如吉西他滨)。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);和(b)有效量的抗代谢物(诸如核苷类似物,例如吉西他滨)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和抗代谢物的给药是同时的。在一些实施方式中,该方法在新辅助情况中实行。

[0119] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白;(b)有效量的基于铂的药剂(诸如卡铂);和(c)有效量的抗代谢物(诸如核苷类似物,例如吉西他滨)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物、基于铂的药剂和抗代谢物的给药是同时的。在一些实施方式中,该方法在新辅助情况中实行。

[0120] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物、卡铂和吉西他滨的给药是同时的。

[0121] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌(诸如泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述

纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) 有效量的卡铂；和(c) 有效量的吉西他滨，其中该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌（诸如泌尿道上皮癌）的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体(a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) 有效量的卡铂；和(c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌（诸如泌尿道上皮癌）的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体(a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和(c) 大约 800-1000mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌（诸如泌尿道上皮癌）的方法，包括施用（例如同时施用）给个体(a) 大约 260mg/m²的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和(c) 大约 800-1000mg/m²的吉西他滨，其中该方法在新辅助情况中实行。

[0122] 在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌（诸如局部晚期泌尿道上皮癌）的方法，包括施用（例如同时施用）给个体(a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) 有效量的卡铂；和(c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌（诸如局部晚期泌尿道上皮癌）的方法，包括施用（例如同时施用）给个体(a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) 有效量的卡铂；和(c) 有效量的吉西他滨，其中该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌（诸如局部晚期泌尿道上皮癌）的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体(a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) 有效量的卡铂；和(c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌（诸如局部晚期泌尿道上皮癌）的方法，包括施用（例如同时施用）给个体(a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和(c) 大约 800-1000mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌（诸如局部晚期泌尿道上皮癌）的方法，包括施用（例如同时施用）给个体(a) 大约 260mg/m²的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如Abraxane®）；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和(c) 大约 800-1000mg/m²的吉西他滨，其中该方法在新辅助情况中实行。

[0123] 在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌（诸如

铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌(诸如铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨,其中该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌(诸如铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌(诸如铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨,其中该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌(诸如铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)大约260mg/m²的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)AUC大约5-6的卡铂;和(c)大约800-1000mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌(诸如铂-难治疗的泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)大约260mg/m²的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)AUC大约5-6的卡铂;和(c)大约800-1000mg/m²的吉西他滨,其中该方法在新辅助情况中实行。

[0124] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌(诸如肌肉浸润性泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌(诸如肌肉浸润性泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨,其中该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌(诸如肌肉浸润性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌(诸如肌肉浸润性泌尿道上皮癌)的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨,其中该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌(诸如肌肉浸润性泌尿道上皮癌)的方法,包括施用(例如同时施用)给个体(a)大约260mg/m²的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如Abraxane®);(b)AUC大约5-6的卡铂;和(c)大约800-1000mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中,提

供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌（诸如肌肉浸润性泌尿道上皮癌）的方法，包括施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨，其中该方法在新辅助情况中实行。

[0125] 在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法，包括施用（例如同时施用）给个体 (a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇（诸如 **Abraxane®**）；(b) 有效量的卡铂；和 (c) 有效量的吉西他滨，其中该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了在新辅助情况中治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了在新辅助情况中治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 在每个周期的第 1 天，大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) 在每个周期的第 1 天，AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 在每个周期的第 1 和 8 天，大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 在每个周期的第 1 天，大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) 在每个周期的第 1 天，AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 在每个周期的第 1 和 8 天，大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了在新辅助情况中治疗有需要的个体中的局部晚期膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 在每个周期的第 1 天，大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) 在每个周期的第 1 天，AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 在每个周期的第 1 和 8 天，大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。

[0126] 在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了在新辅助情况中治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5-6 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌的方法，包括静脉内施用（例如同时施用）给个体 (a) 大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**；(b) AUC 大约 5 的卡铂；和 (c) 大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了在新辅助情

况中治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如,同时施用)给个体(a)大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5 的卡铂;和(c)大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)在每个周期的第1天,大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) 在每个周期的第1天, AUC 大约 5-6 的卡铂;和(c) 在每个周期的第1和8天,大约 $800-1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在新辅助情况中治疗有需要的个体中的铂-难治疗的膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a) 在每个周期的第1天,大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) 在每个周期的第1天, AUC 大约 5-6 的卡铂;和(c) 在每个周期的第1和8天,大约 $800-1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。

[0127] 在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5-6 的卡铂;和(c)大约 $800-1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在新辅助情况中治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5-6 的卡铂;和(c)大约 $800-1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5 的卡铂;和(c)大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a)大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5 的卡铂;和(c)大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在新辅助情况中治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如,同时施用)给个体(a)大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5 的卡铂;和(c)大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a) 在每个周期的第1天,大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) 在每个周期的第1天, AUC 大约 5-6 的卡铂;和(c) 在每个周期的第1和8天,大约 $800-1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在新辅助情况中治疗有需要的个体中的肌肉浸润性膀胱癌的方法,包括静脉内施用(例如同时施用)给个体(a) 在每个周期的第1天,大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) 在每个周期的第1天, AUC 大约 5-6 的卡铂;和(c) 在每个周期的第1和8天,大约 $800-1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。

[0128] 在一些实施方式中,提供了降低患有膀胱癌的个体中的肿瘤大小的方法,包括施用(例如,同时施用)给个体(a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如 **Abraxane®**); (b) 有效量的卡铂;和(c)有效量的吉西他滨,其中该方法在新辅助情况中实行。在一些实施方式中,提供了降低患有膀胱癌的个体中的肿瘤大小的方法,包括静脉内施用(例如,同时施用)给个体(a)大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5-6 的卡铂;和(c)大约 $800-1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了降低患有局部晚期膀胱癌的个体中的肿瘤大小的方法,包括静脉内施用(例如,同时施用)给个体(a)大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5-6 的卡铂;和(c)大约 $800-1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在新辅助情况中降低患有局部晚期膀胱癌的个体中的肿瘤大小的方法,包括静脉内施用(例如,同时施用)给个体

(a) 大约 260mg/m²的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5-6 的卡铂 ;和 (c) 大约 800-1000mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了降低患有膀胱癌的个体中的肿瘤大小的方法,包括静脉内施用(例如,同时施用)给个体 (a) 大约 260mg/m²的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5 的卡铂 ;和 (c) 大约 800mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了降低患有局部晚期膀胱癌的个体中的肿瘤大小的方法,包括静脉内施用(例如,同时施用)给个体 (a) 大约 260mg/m²的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5 的卡铂 ;和 (c) 大约 800mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在新辅助情况中降低患有局部晚期膀胱癌的个体中的肿瘤大小的方法,包括静脉内施用(例如,同时施用)给个体 (a) 大约 260mg/m²的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5 的卡铂 ;和 (c) 大约 800mg/m²的吉西他滨。

[0129] 也提供的是包括纳米颗粒组合物、基于铂的药剂和抗代谢物的药物组合物、试剂盒和药品。例如,在一些实施方式中,提供了用于治疗膀胱癌的药物组合物(或药品),包括 (a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如 **Abraxane®**); (b) 有效量的卡铂 ;和 (c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了试剂盒,其包括 (a) 有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括涂覆有白蛋白的紫杉醇(诸如 **Abraxane®**); (b) 有效量的卡铂 ;和 (c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,该试剂盒进一步包括用于治疗膀胱癌的说明书。

[0130] 在一些实施方式中,提供了用于治疗膀胱癌的药物组合物(或药品),其包括 (a) 大约 260mg/m²的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5-6 的卡铂 ;和 (c) 大约 800-1000mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了试剂盒,其包括 (a) 大约 260mg/m²的 **Abraxane®**; (b) AUC 大约 5-6 的卡铂 ;和 (c) 大约 800-1000mg/m²的吉西他滨。在一些实施方式中,该试剂盒进一步包括用于治疗膀胱癌(例如,局部晚期膀胱癌 ;在新辅助情况中的局部晚期膀胱癌)的说明书。

[0131] 纳米颗粒组合物

[0132] 本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,所述纳米颗粒包括紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人血清白蛋白)(在不同实施方式中,基本上由紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人血清白蛋白)组成)。弱水溶性药物(诸如紫杉烷)的纳米颗粒已经在以下中公开:例如,美国专利号 5,916,596 ;6,506,405 ;6,749,868,和 6,537,579,同时也在美国专利公布号 2005/0004002、2006/0263434 和 2007/0082838 中 ;PCT 专利申请 W008/137148,其中的每一篇都通过引用全文并入。

[0133] 在一些实施方式中,组合物包括具有不大于大约 1000 纳米 (nm) 的平均或中值直径的纳米颗粒,诸如不大于大约 900、800、700、600、500、400、300、200 和 100nm 中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中值直径不大于大约 200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中值直径不大于大约 150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中值直径不大于大约 100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中值直径大约 20 至大约 400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中值直径大约 40 至大约 200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒为可无菌过滤的。

[0134] 在一些实施方式中,本文描述的组合物中的纳米颗粒具有不大于大约 200nm 的平均直径,包括例如不大于大约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 中的任一个。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的至少大约 50%(例如至少大

约 60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 中的任一个) 具有不大于大约 200nm 的直径, 包括例如不大于大约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 中的任一个。在一些实施方式中, 组合物中的纳米颗粒的至少大约 50% (例如至少 60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 中的任一个) 落入大约 20 至大约 400nm 的范围内, 包括例如大约 20 至大约 200nm、大约 40 至大约 200nm、大约 30 至大约 180nm, 和大约 40 至大约 150、大约 50 至大约 120 和大约 60 至大约 100nm 中的任一个。

[0135] 在一些实施方式中, 白蛋白具有可形成二硫键的硫氢基 (sulfhydryl)。在一些实施方式中, 组合物的纳米颗粒部分中的白蛋白的至少大约 5% (包括例如至少大约 10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 中的任一个) 被交联 (例如通过一个或多个二硫键交联)。

[0136] 在一些实施方式中, 纳米颗粒包括涂覆有白蛋白 (例如, 人血清白蛋白) 的紫杉烷 (诸如紫杉醇)。在一些实施方式中, 组合物包括纳米颗粒和非纳米颗粒形式两种的紫杉烷, 其中组合物中紫杉烷的至少大约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 中的任一个为纳米颗粒形式。在一些实施方式中, 纳米颗粒中的紫杉烷按重量计占纳米颗粒的多于大约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 中的任一个。在一些实施方式中, 纳米颗粒具有非聚合的基体。在一些实施方式中, 纳米颗粒包括基本上没有聚合的材料 (如聚合的基体) 的紫杉烷核心。

[0137] 在一些实施方式中, 组合物包括组合物的纳米颗粒和非纳米颗粒部分中的白蛋白, 其中组合物中的白蛋白的至少大约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 中的任一个在组合物的非纳米颗粒部分中。

[0138] 在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物中白蛋白 (诸如人血清白蛋白) 和紫杉烷的重量比为大约 18:1 或更小, 诸如大约 15:1 或更小, 例如大约 10:1 或更小。在一些实施方式中, 组合物中白蛋白 (诸如人血清白蛋白) 和紫杉烷的重量比落入大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 13:1、大约 4:1 至大约 12:1、大约 5:1 至大约 10:1 中的任一个的范围内。在一些实施方式中, 组合物的纳米颗粒部分中的白蛋白和紫杉烷的重量比为大约 1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:15 或更小中的任一个。在一些实施方式中, 组合物中白蛋白 (诸如人血清白蛋白) 和紫杉烷的重量比为以下中的任一个: 大约 1:1 至大约 18:1、大约 1:1 至大约 15:1、大约 1:1 至大约 12:1、大约 1:1 至大约 10:1、大约 1:1 至大约 9:1、大约 1:1 至大约 8:1、大约 1:1 至大约 7:1、大约 1:1 至大约 6:1、大约 1:1 至大约 5:1、大约 1:1 至大约 4:1、大约 1:1 至大约 3:1、大约 1:1 至大约 2:1、大约 1:1 至大约 1:1。

[0139] 在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物包括以上特性中的一种或多种。

[0140] 本文所述的纳米颗粒可在干燥制剂 (如冻干组合物) 中存在或悬浮于生物相容性介质中。适合的生物相容性介质包括但不限于水、缓冲水性介质、盐水、缓冲盐水、任选地氨基酸的缓冲液、任选地蛋白质的缓冲液、任选地糖的缓冲液、任选地维生素的缓冲液、任选地合成聚合物的缓冲液、含脂质的乳状液等。

[0141] 在一些实施方式中, 药学上可接受的载体包括人血清白蛋白。人血清白蛋白 (HSA) 是高度可溶的 $M_r 65K$ 的球状蛋白并且由 585 个氨基酸组成。HSA 是血浆中最丰富的蛋白质并且占人类血浆的胶体渗透压的 70-80%。HSA 的氨基酸序列包含总计 17 个二硫桥、一个游离硫羟 (Cys34) 和单一色氨酸 (Trp214)。已经表明静脉内使用 HSA 溶液用于

预防和治疗低血容量休克（参见，例如，Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)）和 Houser 等人, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816(1980)）并且连同交换输液治疗新生儿胆红素过多症（参见，例如，Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)）。考虑其它白蛋白，如牛血清白蛋白。使用这种非人类白蛋白可能是适当的，例如，在非人哺乳动物如兽医学类（包括家庭宠物和农业环境）中使用这些组合物的情况中。

[0142] 人血清白蛋白 (HSA) 具有多个疏水结合位点（总计八个用于脂肪酸——HSA 的内源性配体）并且结合不同组的紫杉烷，特别是中性和带负电荷的疏水化合物（Goodman 等人, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York(1996)）。已经提出两个高亲和结合位点在 HSA 的子域 IIA 和 IIIA 中，它们是高度延展的疏水口袋，在起极性配位特征的连接点作用的表面附近具有带电荷的赖氨酸和精氨酸残基（参见，例如，Fehske 等人, Biochem. Pharmacol., 30, 687-92(198a), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99(1999) ;Kragh-Hansen, Dan. MedBull., 1441, 131-40(1990) ;Curry 等人, Nat. Struct. Biol., 5, 827-35(1998) ;Sugio 等人, Protein. Eng., 12, 439-46(1999) ;He 等人, Nature, 358, 209-15(199b) 和 Carter 等人, Adv. Protein. Chem., 45, 153-203(1994)）。已经显示紫杉醇和丙泊酚 (propofol) 结合 HSA(参见，例如，Paal 等人, Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91(200a) ;Purcell 等人, Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8(2000) ;Altmayer 等人, Arzneimittelforschung, 45, 1053-6(1995) 和 Garrido 等人, Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., 41, 308-12(1994)）。另外，已经显示多西紫杉醇结合至人类血浆蛋白质（参见，例如，Urien 等人, Invest. New Drugs, 14(b), 147-51(1996)）。

[0143] 组合物中的白蛋白（如人血清白蛋白）通常用作紫杉烷的载体，即，与不包含白蛋白的组合物比较，组合物中的白蛋白使得紫杉烷更容易悬浮于水性介质中或有助于维持悬浮。这可避免使用溶解紫杉烷的有毒溶剂（或表面活性剂），并且因此可减少将紫杉烷施用于个体（如人）的一种或多种副作用。因此，在一些实施方式中，本文所述的组合物基本上没有（比如没有）表面活性剂如 Cremophor（包括 **Cremophor EL**[®] (BASF)）。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物基本上没有（比如没有）表面活性剂。当将纳米颗粒组合物施用于个体时，如果组合物中的 Cremophor 或表面活性剂的量不足以在个体中引起一种或多种副作用，则组合物“基本上没有 Cremophor”或“基本上没有表面活性剂”。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含小于大约 20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5% 或 1% 中的任一个的有机溶剂或表面活性剂。

[0144] 本文所述的组合物中的白蛋白的量将取决于组合物中的其它组分而变化。在一些实施方式中，组合物以足以在水混悬液中稳定紫杉烷的量包括白蛋白，例如，以稳定的胶悬体（如稳定的纳米颗粒的悬浮液）的形式。在一些实施方式中，白蛋白为降低水性介质中的紫杉烷的沉降速率的量。对于包含颗粒的组合物，白蛋白的量也取决于紫杉烷的纳米颗粒的大小和密度。

[0145] 如果紫杉烷保持悬浮于水性介质中（如没有可见的沉淀或沉积）一段长的时段如至少大约 0.1 小时、0.2 小时、0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时、24 小时、36 小时、48 小时、60 小时或

72 小时中的任一个,则紫杉烷被“稳定”于水混悬液中。悬浮液通常但是未必适合于施用至个体(如人)。悬浮液的稳定性通常(但是未必)在储存温度(如室温(如 20-25℃)或冷冻条件(如 4℃))下评估。例如,如果在制备悬浮液之后的大约 15 分钟,悬浮液不具有对于肉眼可见的或当在 1000 倍的光学显微镜下可见的絮凝或颗粒结块,则悬浮液在储存温度下是稳定的。还可在加速测试条件下如高于大约 40℃ 的温度下评估稳定性。

[0146] 在一些实施方式中,白蛋白以足以在某些浓度下在水混悬液中稳定紫杉烷的量存在。例如,组合物中的紫杉烷的浓度是大约 0.1 至大约 100mg/ml,包括例如大约 0.1 至大约 50mg/ml、大约 0.1 至大约 20mg/ml、大约 1 至大约 10mg/ml、大约 2mg/ml 至大约 8mg/ml、大约 4 至大约 6mg/ml、大约 5mg/ml 中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷的浓度是至少大约 1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml 和 50mg/ml 中的任一个。在一些实施方式中,白蛋白以避免使用表面活性剂(如 Cremophor)的量存在,以使组合物不含或基本上不含表面活性剂(如 Cremophor)。

[0147] 在一些实施方式中,液体形式的组合物包括从大约 0.1% 至大约 50%(w/v)(例如大约 0.5%(w/v)、大约 5%(w/v)、大约 10%(w/v)、大约 15%(w/v)、大约 20%(w/v)、大约 30%(w/v)、大约 40%(w/v) 或大约 50%(w/v)) 的白蛋白。在一些实施方式中,液体形式的组合物包括大约 0.5% 至大约 5%(w/v) 的白蛋白。

[0148] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的白蛋白例如白蛋白与紫杉烷的重量比是这样的,使得足量的紫杉烷结合至细胞或通过细胞运输。尽管对于不同的白蛋白和紫杉烷的结合将必须优化白蛋白与紫杉烷的重量比,但通常白蛋白例如白蛋白与紫杉烷的重量比(w/w)是大约 0.01:1 至大约 100:1、大约 0.02:1 至大约 50:1、大约 0.05:1 至大约 20:1、大约 0.1:1 至大约 20:1、大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1 或大约 9:1。在一些实施方式中,白蛋白与紫杉烷的重量比是大约 18:1 或更少、15:1 或更少、14:1 或更少、13:1 或更少、12:1 或更少、11:1 或更少、10:1 或更少、9:1 或更少、8:1 或更少、7:1 或更少、6:1 或更少、5:1 或更少、4:1 或更少和 3:1 或更少中的任一个。在一些实施方式中,组合物中的白蛋白(如人血清白蛋白)与紫杉烷的重量比是下列中的任一个:大约 1:1 至大约 18:1、大约 1:1 至大约 15:1、大约 1:1 至大约 12:1、大约 1:1 至大约 10:1、大约 1:1 至大约 9:1、大约 1:1 至大约 8:1、大约 1:1 至大约 7:1、大约 1:1 至大约 6:1、大约 1:1 至大约 5:1、大约 1:1 至大约 4:1、大约 1:1 至大约 3:1、大约 1:1 至大约 2:1、大约 1:1 至大约 1:1。

[0149] 在一些实施方式中,白蛋白允许组合物施用至个体(如人)而没有显著的副作用。在一些实施方式中,白蛋白(如人血清白蛋白)以有效减少将紫杉烷施用至人类的一种或多种副作用的量。术语“减少施用紫杉烷的一种或多种副作用”指减少、减轻、消除或避免一种或多种由紫杉烷引起的不期望的作用,以及由用于递送紫杉烷的递送载体(如使紫杉烷适合于输注的溶剂)引起的副作用。这种副作用包括例如骨髓抑制、神经毒性、高敏性、发炎、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激、周围神经病、嗜中性白血球低下发烧、过敏反应、静脉血栓形成、外渗及其组合。但是,这些副作用仅仅是例证性的,并且可减少与紫杉烷有关的其它副作用或副作用的组合。

[0150] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括 Abraxane[®] (Nab-紫杉醇)。在一些实

施方式中,纳米颗粒组合物是Abraxane[®] (Nab- 紫杉醇)。Abraxane[®]是通过人白蛋白 USP 稳定的紫杉醇的制剂,其可分散于直接可注入的生理溶液中。当分散于合适的水性介质如 0.9% 的氯化钠注射液或 5% 的葡萄糖注射液中时,Abraxane[®]形成稳定的紫杉醇的胶悬体。胶悬体中的纳米颗粒的平均颗粒大小是大约 130 纳米。因为 HSA 自由地溶于水中,Abraxane[®]可在范围从稀 (0.1mg/ml 的紫杉醇)至浓 (20mg/ml 的紫杉醇)的宽范围浓度内重构,包括例如大约 2mg/ml 至大约 8mg/ml、大约 5mg/ml。

[0151] 制造纳米颗粒组合物的方法是本领域内已知的。例如,含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒可在高剪切力(例如,超声处理、高压均化等)的条件下制备。这些方法在例如美国专利号 5,916,596 ;6,506,405 ;6,749,868,和 6,537,579 中公开,并且也在美国专利公布号 2005/0004002、2007/0082838、2006/0263434 和 PCT 申请 W008/137148 中公开。

[0152] 简言之,将紫杉烷(如紫杉醇)溶解于有机溶剂中,并且溶液可被添加至白蛋白溶液中。将混合物进行高压均化。然后,可通过蒸发将有机溶剂去除。获得的分散体可被进一步冻干。合适的有机溶剂包括例如酮、酯、醚、氯化溶剂和本领域内已知的其它溶剂。例如,有机溶剂可以是二氯甲烷或三氯甲烷/乙醇(例如以 1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1 或 9:1 的比率)。

[0153] 纳米颗粒组合物中的其他组分

[0154] 本文所述的纳米颗粒可存在于包括其它药剂、赋形剂或稳定剂的组合物中。例如,为了通过增加纳米颗粒的负 ζ 电势增加稳定性,可添加某些带负电荷的组分。这类带负电荷的组分包括但不限于胆汁酸的胆汁盐,所述胆汁酸包括甘氨酸胆酸、胆酸、鹅胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸鹅胆酸、牛磺鹅胆酸、石胆酸(lithocholic acid)、熊脱氧胆酸、脱氢胆酸等;磷脂,包括基于卵磷脂(蛋黄)的磷脂,其包括下列卵磷脂:棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、棕榈酰亚油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰亚油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰花生酰磷脂酰胆碱(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)和二棕榈酰磷脂酰胆碱。其它磷脂包括 L- α -二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、氢化大豆卵磷脂(HSPC)以及其它相关的化合物。带负电荷的表面活性剂或乳化剂也适合作为添加剂,例如胆固醇硫酸钠(sodium cholesteryl sulfate)等。

[0155] 在一些实施方式中,该组合物适于施用给人类。在一些实施方式中,组合物适于施用给哺乳动物,如在兽医学情况中的家庭宠物和农用动物。存在各种各样的适合的纳米颗粒组合物的制剂(参见,例如,美国专利号 5,916,596 和 6,096,331)。下列制剂和方法仅仅是例证性的并且绝不是限制性的。适于口服给药的制剂可由以下组成(a)液体溶液,如有效量的溶解于稀释剂如水、盐水或橘子汁中的化合物,(b)胶囊、囊剂或片剂,每种包含预定量的为固体或颗粒的活性成分,(c)在适当的液体中的悬浮液和(d)合适的乳状液。片剂形式可包括以下的一种或多种:乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶状二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂、调味剂和药学上相容的赋形剂。锭剂形式可包括在香料中的活性成分,香料通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶,以及在惰性基质(base)中包括活性成分的软锭剂,惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶、乳状液、凝胶等,除了活性成分以外,它们还包含本领域内已知的赋形剂。

[0156] 合适的载体、赋形剂和稀释剂的实例包括但不限于乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁和矿物油。此外，制剂可包括润滑剂、湿润剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、增甜剂或调味剂。

[0157] 适于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性的等渗无菌注射液，其可包含抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液相容的溶质以及可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂的水性和非水性的无菌悬浮液。制剂可在单位剂量或多剂量密闭式容器如安瓿和管形瓶中存在，并且可储存于冷冻干燥的（冻干的）条件中，仅需要就在使用前加入无菌液体赋形剂例如水以进行注射。临时的注射液和悬浮液可由先前所述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。可注射的制剂是优选的。

[0158] 在一些实施方式中，组合物被配制成为具有大约 4.5 至大约 9.0 的 pH 范围，包括例如大约 5.0 至大约 8.0、大约 6.5 至大约 7.5 和大约 6.5 至大约 7.0 中的任一个的 pH 范围。在一些实施方式中，组合物的 pH 被配制成为不小于大约 6，包括例如不小于大约 6.5、7 或 8 中的任一个（如大约 8）。还可通过加入合适的张度调节剂如丙三醇将组合物制备为与血液是等渗的。

[0159] 试剂盒、药品和组合物

[0160] 本发明还提供用于本文所述任何方法中的试剂盒、药物、组合物和单位剂型。

[0161] 本发明的试剂盒包括一个或多个容器，其包括含紫杉烷的纳米颗粒组合物（或单位剂型和 / 或制品）和 / 或另一药剂（如本文所述的药剂），并且在一些实施方式中，进一步包括根据本文所述的任何方法的使用说明书。试剂盒可进一步包括适于治疗的个体的选择说明。提供于本发明的试剂盒中的说明书一般是在标签或包装插页（例如，包括于试剂盒内的纸张）上的书面说明，但是机器可读的说明书（例如，负载于磁存储盘或光存储盘上的说明书）也是可接受的。

[0162] 例如，在一些实施方式中，试剂盒包括 a) 包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（诸如人血清白蛋白），和 b) 用于施用纳米颗粒组合物治疗膀胱癌的说明书。在一些实施方式中，试剂盒包括：a) 包括纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白（诸如人血清白蛋白），b) 有效量的一种其他药剂，其中一种其他药剂抑制微管拆散，和 c) 用于施用（诸如囊内或静脉内施用）纳米颗粒组合物和其他药剂治疗膀胱癌的说明书。纳米颗粒和其它药剂可存在于独立的容器中或单个容器中。例如，试剂盒可包括一个明确的组合物，或两种或更多种组合物，其中一种组合物包括纳米颗粒，并且一种组合物包括另一药剂。

[0163] 本发明的试剂盒在合适的包装内。合适的包装包括但不限于管形瓶、瓶子、罐、柔软包装（例如，密封的聚酯薄膜（Mylar）或塑料袋）等。任选地，试剂盒可提供其它组份如缓冲液和解释性信息。因此，本申请还提供制品，其包括管形瓶（如密封的管形瓶）、瓶子、罐、柔软包装等。

[0164] 涉及纳米颗粒组合物的使用的说明书通常包括用于预期治疗的剂量、给药计划和给药途径的信息。容器可以是单位剂量、大包装（例如，多剂量包装）或亚单位剂量。例如，可提供试剂盒，其包含本文公开的足够剂量的紫杉烷（如紫杉烷）以提供有效治疗个体一

段长时期,如一周、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更多中的任一个。试剂盒还可包括紫杉烷和药物组合物的多单位剂量以及使用说明书,并且以足以储存和用于制药——例如医院药房和混合制药——的量包装。

[0165] 还提供可用于本文所述方法的药物、组合物和单位剂型。在一些实施方式中,提供用于治疗膀胱癌的药物(或组合物),其包括纳米颗粒,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,提供用于连同另一药剂治疗膀胱癌的药物(或组合物或单位剂型),其包括纳米颗粒,所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白),其中所述其它药剂抑制微管拆散。在一些实施方式中,提供用于治疗膀胱癌的药物(或组合物或单位剂型),其包括纳米颗粒——所述纳米颗粒包括紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)——和至少一种其它药剂,其中所述其它药剂抑制微管拆散。

[0166] 本领域技术人员将认识到数个实施方式在本发明的范围和精神内是可能的。现在将参照下列非限制性的实施例更详细地描述本发明。下列实施例进一步阐明本发明,但是,当然,不应当解释为以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0167] 实施例 1. 在治疗 BCG- 难治疗的非肌肉浸润性膀胱癌中,结合纳米颗粒白蛋白的紫杉醇的囊内给药的 I 阶段试验

[0168] 该实施例说明当囊内施用, Nab- 紫杉醇在治疗非肌肉浸润性膀胱癌中的活性。

[0169] 合格标准

[0170] 包括的标准包括复发的高等级 (HG) Ta、T1 和 Tis 移行细胞癌,标准膀胱内疗法(包含 BCG、丝裂霉素 C 或干扰素)的至少一种现有方案无效。患者是由于医学并存病或拒绝膀胱切除术而不能手术治疗的。

[0171] 药物施用

[0172] 以 5mg/ml 在 0.9% 氯化钠中重构的 Nab- 紫杉醇经无菌插管术囊内施用,每周一次,持续 6 周,停留时间为 2 小时。起始剂量为 150mg,使用剂量扩大模型,直到达到 500mg/100ml 的最大可递送剂量 (MDD)。在排尿 (voiding) 后,用高压液体色谱,监测 Nab- 紫杉醇的血清水平 2 小时。

[0173] 治疗评价

[0174] 初级终点 (primary end point) 为剂量限制的毒性 (NCI 普通毒性标准,第 3 和 4 等级毒性) 和 MDD;次级终点 (secondary endpoint) 为应答率。效力通过利用具有活组织检查的细胞检查 (cytосcopy)、细胞学和 CT 成像评估。毒性根据 NCICTC3.0 等级。全身性剂量限制的毒性 (DLT) 被定义为第 2、3、4 等级全身性毒性。局部 DLT 被定义为第 3 和 4 等级,血尿、排尿困难、尿潴留、尿频 / 尿急或膀胱痉挛。重复评估利用膀胱镜检查、活组织检查和尿细胞学在距第一次滴注 12 周时进行。

[0175] 表 1 显示了根据 Fabonacci 剂量扩大设计的第 I 阶段剂量扩大(三位患者在每种剂量下进行治疗)。

[0176] 表 1

[0177]

剂量水平	Nab-紫杉醇 (mg)	最终体积 (mL)	浓度(mg/ml)
D0	150	30	5.00
D1	225	45	5.00
D2	300	60	5.00
D3	375	75	5.00
D4	450	90	5.00
D5	500	100	5.00

[0178] 表 2 显示了患者人口统计学 (患者数 =18)。

[0179] 表 2

[0180]

特性	患者
平均年龄(范围)	71(56-84)
性别	
男性	13
女性	5
包括	
拒绝手术	16
在医学上不能手术治疗	2
ECOG 状态	18
0	
临床阶段	
Ta	3
Tis	9
T1	6
利用 BCG 的现有疗法	18

[0181] 表 3 通过 15 位完成患者 (所有毒性都为第 1 等级) 中的剂量水平显示了治疗相关的 NCICTC 毒性

[0182] 表 3

[0183]

	150mg	225mg	300mg	375mg	450mg	500mg
排尿困难	0	1	1	1	0	2
尿潴留	1	0	0	1	0	0
尿频	0	1	0	0	0	1
血尿	1	0	0	1	0	1

[0184] 18 位患者中的 12 位 (56%) 经历第 1 等级局部毒性, 排尿困难是最普遍的。没有遇到第 2、3 或 4 等级药物相关局部毒性, 并且在剂量和毒性之间没有明显的相关性。在 108 次膀胱内滴注法后, 没有发生全身性毒性。

[0185] 上至 375mg 剂量, 没有 Nab- 紫杉醇的全身性吸收。在治疗的 18 位患者中, Nab- 紫杉醇的血清水平在 17/18 患者中是不可检测的 (<10ng/ml)。一位患者在 450mg 剂量下具有 16.8ng/ml, 其比在标准静脉内给药后检测的平均血清水平低三个数量级。没有发生归因于 Nab- 紫杉醇给药的第 2 等级或更大的毒性。

[0186] 表 4 显示了 12 周膀胱镜检查 and 活组织检查的个体临床结果。

[0187] 表 4

[0188]

患者#	剂量(mg)	试验前阶段 (pretrial stage)	应答	复发的阶段
1	150	T1	完全	
4	225	Tis	完全	
5	225	T1	完全	
6	225	Ta	完全	
10	375	T1	完全	
2	150	Tis	无	Tis
3	150	Ta, Tis	无	Ta, Tis
7	300	Ta, Tis	无	Ta
8	300	Tis	无	T1, Tis
9	300	Ta, Tis	无	T1
11	375	Tis	无	(无活组织检查)*
12	375	T1	无	T2
13	450	T1, Tis	无	Ta, Tis
14	450	Tis	无	Tis
15	450	Ta	无	Tis
16	500	Ta	无	Ta
17	500	T1, Tis	无	T1, Tis
18	500	Tis	无	Tis

[0189] * 患者在患有可见的乳突疾病后经历膀胱切除术,而没有膀胱内检镜的活组织检查。

[0190] 18 位评估的患者中的 5 位具有完全应答(阴性活组织检查和尿细胞学)。在 13 位复发的患者中,1 位患者在治疗后评估中具有阶段进展的证据。

[0191] 该实验说明膀胱内 Nab- 紫杉醇具有最小的局部毒性和全身性吸收,并对于治疗难治疗的非肌肉浸润性膀胱癌产生有利的应答率。

[0192] 实施例 2. 在患有转移性泌尿道上皮癌的患者中作为第二线疗法的单一药剂 Nab- 紫杉醇的 II 阶段研究

[0193] 该实验说明在针对转移性疾病的第一线基于顺铂的治疗失效的患有转移性泌尿道上皮癌的患者中 Nab- 紫杉醇的效果。

[0194] 在第一线基于铂的化疗中或之后进展的患有膀胱、输尿管或肾盂的不可切除的局部晚期或转移性泌尿道上皮癌的患者参加该开放式、两阶段、多中心的临床试验。关键的合格标准包含用占主导的移行细胞组织学可测量的疾病、ECOG 性能状态 0-2 和足够的器官功能。用现有紫杉烷针对转移性疾病治疗的患者,预存在的神经病 $\geq$ 第 1 等级或未受控脑转移或其他疾病被排除。

[0195] 关键的包括

[0196] 年龄 $\geq$ 18 岁

[0197] ECOG 性能状态 $\leq$ 2

[0198] 局部晚期或转移性疾病

[0199] 组织学证实的移行细胞癌(如果 TCC 为主要组分,允许混合的组织学)

[0200] 必须已经接受用于转移性/复发疾病的包含铂的一种现有化疗剂(至少一个周期)

- [0201] 如果患者在上一次剂量的 12 个月内进展,新辅助疗法或辅助化疗考虑第一线
- [0202] 没有用于转移性疾病的现有紫杉烷
- [0203] 如果从上一次剂量开始 >12 个月,则在辅助或新辅助情况中允许现有紫杉烷
- [0204] 关键的排除
- [0205] 针对转移性疾病的现有紫杉烷 (或从新辅助或辅助紫杉烷 □ 12 个月)
- [0206] 通过 NCI-CTC 标准,预存在的外围神经病 □ 1。
- [0207] 怀孕或哺乳女性。
- [0208] 未受控的脑或柔脑膜转移 (如果用于那种指示的已知的损害和药物例如甾类两者都是稳定的,则允许治疗的脑转移)。
- [0209] 严重的或并发的疾病
- [0210] II-IV 级充血性心力衰竭史。
- [0211] 除了皮肤的基底细胞癌或宫颈原位癌或偶见 (incidental) 的前列腺癌 (T1a, Gleason<7PSA<10ng/ml) 或在参加前 <5 年的任何其他肿瘤外的其他恶性肿瘤。
- [0212] 研究疗法或辐射疗法 <30 天更早
- [0213] 不利用恰当避孕药物的患者
- [0214] 治疗
- [0215] Nab- 紫杉醇(Abraxane®) 260-300mg/m², 静脉内每 3 周一次, 30 分钟。无最大周期数, 患者可进行治疗直到疾病进展、不可接受的毒性和 / 或自愿退出。不需要术前用药。
- [0216] 评估
- [0217] 临床评估、CBC 和生物化学在基线上并且在每个周期前进行, 用 CT 扫描胸部、腹部和骨盆, 每 2 个周期进行重复。
- [0218] 预治疗 : 获得和评估在研究登记的 7 天内的病史、体检、常规血液工作, 在研究登记的 28 天内的 CT 胸部、腹部、骨盆和骨扫描 (如果碱性磷酸酶或骨痛升高) 和脑成像 (如临床指示的)。
- [0219] 在治疗中 : 评估病史, 体检, 常规血液工作——每三周一次 (q3wks), CT 胸部、腹部和骨盆——每两月一次 (q2months)。
- [0220] 终点
- [0221] 初级终点为 RECIST (实体瘤应答评价新标准) 定义的目标应答。有应答的患者具有在证明应答后至少一个月进行证实性 CT 扫描。第二终点是应答持久性、疾病控制率 (稳定的疾病 ≥ 16 周, PR 或 CR)、PFS、总存活、安全性和耐药性。
- [0222] 研究设计
- [0223] 如果应答率 >20%, 则 Nab- 紫杉醇值得进一步研究。
- [0224] 两阶段设计 : 为了测试 $P \leq 0.050$ 的零假设对 $P \geq 0.200$ 的可选方案具有 26.66 的期望样本大小和 0.717 的提前终止的可能性。
- [0225] 如果是无效的, 具有 0.046 可能性推断它是 (该数值 = 0.050 的目标)。如果是有效的, 具有 0.098 可能性推断它不是 (针对该数值 = 0.100 的目标)。
- [0226] 两阶段设计
- [0227] 阶段 1 : 21 位患者。如果 >1 位, 应答进入阶段 2。
- [0228] 阶段 2 : 增加另外 20 位患者。

[0229] 假定 10-15% 退出率,则总增加值将为 48-50 位患者。

[0230] 人口统计学和增加

[0231] 表 5 显示了患者人口统计学。

[0232] 表 5

[0233]

总患者数		50*
平均年龄 (范围)		67 (42-88)
性别	M:F	32:6
性能状态 (PS)	0, 1:2	13:18.6
组织学	TCC: 混合的	30:2
平均周期 / 患者		4 (1-12)
剂量降低		12/38=32%

[0234] * 不是所有患者在实验时都是可评估的。

[0235] 初步应答第 1 阶段

[0236] 表 6 显示了用 Nab- 紫杉醇治疗的患者的初步应答。

[0237] 表 6

[0238]

最好的目标应答	29 位可评估的患者	%
CR	1	3% (CI 0.09-17.8%)
部分应答	12	41% (CI 23.5-61%)
稳定的疾病	9	31% (CI 15.3-50.8%)
CR+PR+SD	22	76% (CI 56.5-89.7%)
进展性疾病	7	24% (CI 10.3-43.5%)

[0239] 在 24 个月时间期间,对该第二线转移性 TCC 研究的增加值是很快的 (50 位患者 /5 个机构)。Nab- 紫杉醇通常是良好耐受的,并且显示 44% (13/29) 的初步 ORR 和 76% (22/29) 的疾病控制率 (CR+PR+SD)。

[0240] 实施例 3A :在铂 - 难治疗的第二线转移性泌尿道上皮癌 (UC) 中单一药剂 Nab- 紫杉醇的第 II 阶段研究。

[0241] 在该多机构第 II 阶段研究中, Nab- 紫杉醇作为单一药剂的效力和耐药性在患有铂 - 难治疗的转移性 UC 的患者中进行评估。

[0242] 方法

[0243] 具有可测量的 UC, 或第一线基于铂的化疗中或之后进展的患者参加该两阶段试验。ABI-007 以 $260\text{mg}/\text{m}^2$ IV 每 3 周一次 (q3weekly) 给予, 直到进展。每个周期进行临床评估、CBC 和血液化学, 每 2 个周期进行重新进行 (restage) CT 扫描。

[0244] 结果

[0245] 具有以下基线特性的 48 位患者参加: 男性: 女性为 40:8; 平均年龄 68; ECOG 性能状态 0:1:2:15:24:8。递送 248 个周期, 其具有 5.5 周期 / 患者的平均值, 17/48 位患者 (35%) 要求剂量降低。最频繁的不利事件 (AE) 为秃顶 (12%)、疲劳 (12%)、疼痛 (12%)、神经病 (9%) 和恶心 (4%)。最频繁的等级 3+AE 为疼痛 (45%)、高血压 (14%)、疲劳 (8%)、关节僵硬 (5%)、神经病 (4%) 和虚弱 (4%)。

[0246] 四十位患者对于应答是可评估的: 1 位 (2.5%) 具有完全应答 (CR), 11 位 (28%) 具有部分应答 (PR), 9 位 (23%) 具有稳定的疾病 (SD) 和 20 (49%) 具有进展性疾病。1 位患者对于应答是不可评估的, 7 位患者对于评估来说太早期了。

[0247] 单一药剂 ABI-007 是良好耐受的, 具有 33% (12/36) 的应答率 (CR+PR) 和 58% (21/36) 的临床有效率 (CR+PR+SD), 代表第二线 UC 情况中目前最高报告的应答率之一。

[0248] 实施例 3B: 在铂 - 难治疗的第二线转移性泌尿道上皮癌 (UC) 中单一药剂 Nab- 紫杉醇的第 II 阶段研究。

[0249] 该研究的初级目标是利用第二线 UC 患者中 Nab- 紫杉醇的肿瘤应答率 (ORR) 来评估效力。次级目标是评估疾病控制率 (DCR)、无进展存活 (PFS)、总存活 (OS) 和安全性及耐药性。

[0250] 方法

[0251] 在第一线基于铂的化疗中或之后进展的患有可测量的疾病和 0-2 的性能状态的患者参加该两 - 阶段试验。Nab- 紫杉醇以 $260\text{mg}/\text{m}^2$ IV 每三周一次提供直到进展、不能忍受的毒性或自愿退出。每三周进行身体和血液测试, 每 2 个周期进行胸部 / 腹部 / 骨盆的 CT 扫描。

[0252] 关键的包括标准

[0253] 组织学证实的泌尿道的 TCC

[0254] 可测量的远端或不可切除的局部疾病

[0255] 进展中或 ≤ 1 年的基于铂的化疗

[0256] 性能状态 0-2

[0257] 肾功能 ($\text{GFR} > 40\text{ml}/\text{min}$)

[0258] 没有接受紫杉烷治疗

[0259] 结果

[0260] 48 患者参加, 并且他们主要的基线特性和治疗暴露在表 7A 和 7B 中概括。图 1 显示了 45 位患者中肿瘤大小变化的百分比。15 位患者 (32%) 达到部分应答 (PR), 并且在 10 位患者 (21%) 中观察到稳定的疾病 (SD), 这产生 25 位患者 (53%) 的疾病控制率 ($\text{DCR} = \text{PR} + \text{SD}$)。22 位患者 (47%) 具有疾病进展, 并且 1 位患者是不可评估的 (表 8)。

[0261] 表 7A: 在基线的主要特性和治疗暴露

[0262]

N	48
年龄	66(39-88)
性别	男性: 40 女性: 8
性能状态	PS 0 16 位患者 1 24 位患者 2 8 位患者
组织学	TCC: 43 混合的: 2 缺失的: 3
血红蛋白(g/L)	120(范围 86-155)
内脏/骨转移	是: 73%, 否: 27%
距上一次化疗的平均时间	5.2 个月(范围 0.69-49 个月)
现有铂应答	是: 53%, 否: 47%
周期的平均数	6.0 个周期
平均(范围)	1-15 个周期
剂量降低*	16/48(33%)

[0263] * 大多数通常是由于疲劳或神经病

[0264] 表 7B

[0265]

最好的目标应答	47*可评估的 n(%)	95% CI
部分应答	15(32%)	19.09% - 47.12%
稳定的疾病	10(21%)	10.70% - 35.66%
疾病控制率(PR+SD)	25(53%)	38.08% - 67.89%
进展性疾病	22(47%)	32.11% - 61.92%

[0266] *1 位患者是不可评估的

[0267] 作为次级目标, 评估无进展存活 (PFS) 和总存活 (OS)。无进展存活为 6 个月 (95%CI3.9-8.5 个月; 图 2), 总存活 (OS) 为 10.8 (94%CI5.8-16.9 个月; 图 3)。另外, 评估影响总存活的预后因素。血红蛋白 $\geq 100\text{g/L}$ 、性能状态 (PS) ≤ 1 、距化疗大于 5 个月和存在疾病控制显示了对总存活的正影响 (图 4)。最普遍的总毒性、毒性 3+ 和终止治疗的原因在表 8 至 10 中概括。

[0268] 表 8 :最普遍的总毒性

[0269]

不利事件	总共 1380 次 发生 n(%)	等级 3+ n(%)
秃顶	177(13%)	-
疲劳	171(12%)	11(6%)
疼痛	170(12%)	46(27%)
神经病	132(10%)	5(1%)
呼吸困难	45(3%)	3(7%)
水肿	44(3%)	-
流感样症状	39(3%)	-
腹泻	36(3%)	-
厌食	35(3%)	1(3%)

[0270] 表 9 :毒性等级 3+

[0271]

总共 107 个事件 (7.8%)	n	%
-------------------	---	---

疼痛	46	43%
疲劳	11	10%
高血压	7	7%
关节僵硬	7	7%
神经病	5	5%
虚弱	5	5%
呼吸困难	3	3%

[0272] 表 10 :不再治疗的原因

[0273]

原因	n (%)
进展性疾病	25 (56%)
毒性 *	9 (16%)
同意退出	7 (11%)
死亡	2 (4%)
目标损害的辐射	1 (2%)
间发病	1 (2%)
其他	3 (9%)

[0274] *7 位是由于周期 3 (2)、6、7、9、10、14 中的神经病

[0275] 结论

[0276] 总的来说,Nab- 紫杉醇是良好耐受的,并且在第二线 UC 中显示最高的单一药剂应答率。在该研究中,ORR 为 32%,DCR 为 53%。无进展存活为 6 个月,总存活为 10.8 个月。主要的毒性为疲劳、疼痛和神经病。此外,PS 状态、血红蛋白水平、距上一次化疗的时间和实现疾病控制的能力已经作为总存活的重要预后标记出现。

[0277] 实施例 4A :在具有局部晚期膀胱癌的患者中新辅助 ABI-007、卡铂和吉西他滨 (ACG) 的第 II 阶段试验。

[0278] 在患有局部晚期膀胱癌的患者中研究 ABI-007、卡铂和吉西他滨联合疗法。初级研究终点为在膀胱切除术中具有 pCR 的患者部分比例。

[0279] 方法

[0280] 合格的患者患有 T₂₋₄, N₀, M₀或 T_{任何}, N₁₋₃, M₀膀胱癌,具有 ECOG PS0-1,足够的骨髓 (粒细胞数>1,500/mm³,血小板>100,000/mm³,和血红蛋白>9.0g/dl)、肝脏 (转氨酶<2.5×

正常的上限,碱性磷酸酶 $<2.5 \times$ 正常的上限,和胆红素 $<1.5\text{mg/dl}$ 和肾功能 (血清肌酸酐 $<2.0\text{mg/dl}$ 和 / 或肌酸酐清除率 $>40\text{ml/min}$)。患者在第 1 天用静脉内 ABI-007260 mg/m^2 和卡铂 (曲线下的目标面积 =5) 治疗,并在第 1 和 8 天用吉西他滨 800 mg/m^2 治疗,然后在三个周期治疗后进行根治性膀胱切除术。

[0281] 结果

[0282] 至今已经有 27 位患者参加。通过临床分期,20 位患者患有 T2 疾病、5 位患有 T3、2 位患有 T4 疾病和 2 位患有结肿大 (nodal enlargement)。所有患者对于毒性都是可评估的,22 位患者对于应答是可评估的。三位患者由于剂量计划改变排除应答评估,1 位患者由于拒绝膀胱切除术排除和 1 位患者由于从研究中退出排除。25/27 的患者接受了全部三个周期 (78 个总周期),对于毒性,在 26 个周期中剂量降低。所有的患者都患有短暂的第 3-4 等级嗜中性白血球减少症,17 位患者接受非格司亭,但仅两位患有发热的嗜中性白血球减少症。在膀胱切除术下,六位患者具有 pCR,另外 5 位具有残余的原位癌 (CIS) 和 1 位具有 T₁ 疾病。54% 的可评估的患者在膀胱切除术下没有肌肉浸润性疾病。

[0283] 结论

[0284] 新辅助 ACG 在膀胱癌中是有活性的,pCR 率接近 30% 和接近一样多的患者患有 CIS 但没有残余的浸润性疾病。骨髓毒性是显著但可处理的。

[0285] 实施例 4B:在具有局部晚期膀胱癌的患者中新辅助 ABI-007、卡铂和吉西他滨 (ACG) 的第 II 阶段试验。

[0286] 具有极小极大 (Minimax) 两-阶段增加值设计的该开放式研究的初级目标是在具有肌肉浸润性泌尿道上皮癌的患者中三周期的新辅助 ACG 后,估计病理完全应答率 (pCR)。

[0287] 合格标准

[0288] T₂₋₄, N₀, M₀ 或 T_{任何}, N₁₋₃, M₀ 膀胱癌

[0289] ECOG PS0-1

[0290] 血液学:粒细胞数 $>1,500/\text{mm}^3$,血小板数 $>100,000/\text{mm}^3$,和血红蛋白 $>9.0\text{g/dl}$

[0291] 肝脏:AST 和 ALT $<2.5 \times \text{ULN}$,碱性磷酸酶 $<2.5 \times \text{ULN}$,和胆红素 $\leq 1.5\text{mg/dl}$

[0292] 肾脏:肌酸酐 $\leq 2.0\text{mg/dl}$ 和 / 或肌酸酐清除率 $>40\text{ml/min}$

[0293] 方法

[0294] 患者用在第 1 天 30min IV 输注给予的 ABI-007260 mg/m^2 和 15min IV 输注给予的卡铂 (曲线下的目标面积 =5) 治疗,并且用在第 1 和 8 天 30min IV 输注给予的吉西他滨 800 mg/m^2 治疗。

[0295] 结果

[0296] 至今已经有 27 位患者参加,并且他们的基线特性在表 11 中概括。25/27 患者接受了全部三周期的治疗 (78 个总周期),在 26 个周期中剂量降低。所有的患者都患有第 3-4 等级嗜中性白血球减少症,17 位患者接受 GCSF (非尔司亭)。2 位患者患有发热嗜中性白血球减少症的发作。其他普遍的毒性为秃顶 (27) 和神经病 (5)。6 位患者显示了病理完全应答 (27% 的可评估的患者) 和 5 位患者具有残余的原位癌 (pCIS),1 位患者具有 pT₁。11/22 患者 (50%) 没有残余的肌肉浸润性疾病。

[0297] 表 11:

[0298]

参加的(N)	27
可评估的(N)	22*
平均年龄(范围)	66(38-82)
男性/女性	21/6
性能状态(ECOG)	
0	16
1	11

[0299]

临床阶段	
T2N0	18
T2N1	1
T2N2	1
T3N0	5
T4N0	2

[0300] *3 位计划改变, 1 位拒绝的膀胱切除术, 1 位退出

[0301] 结论

[0302] ACG 是良好耐受的, 短暂的嗜中性白血球减少症作为最普遍的毒性。

[0303] 至今在 27% 的可评估的患者中观察到病理完全应答。在 50% 的患者中没有发现残余的肌肉浸润性疾病。

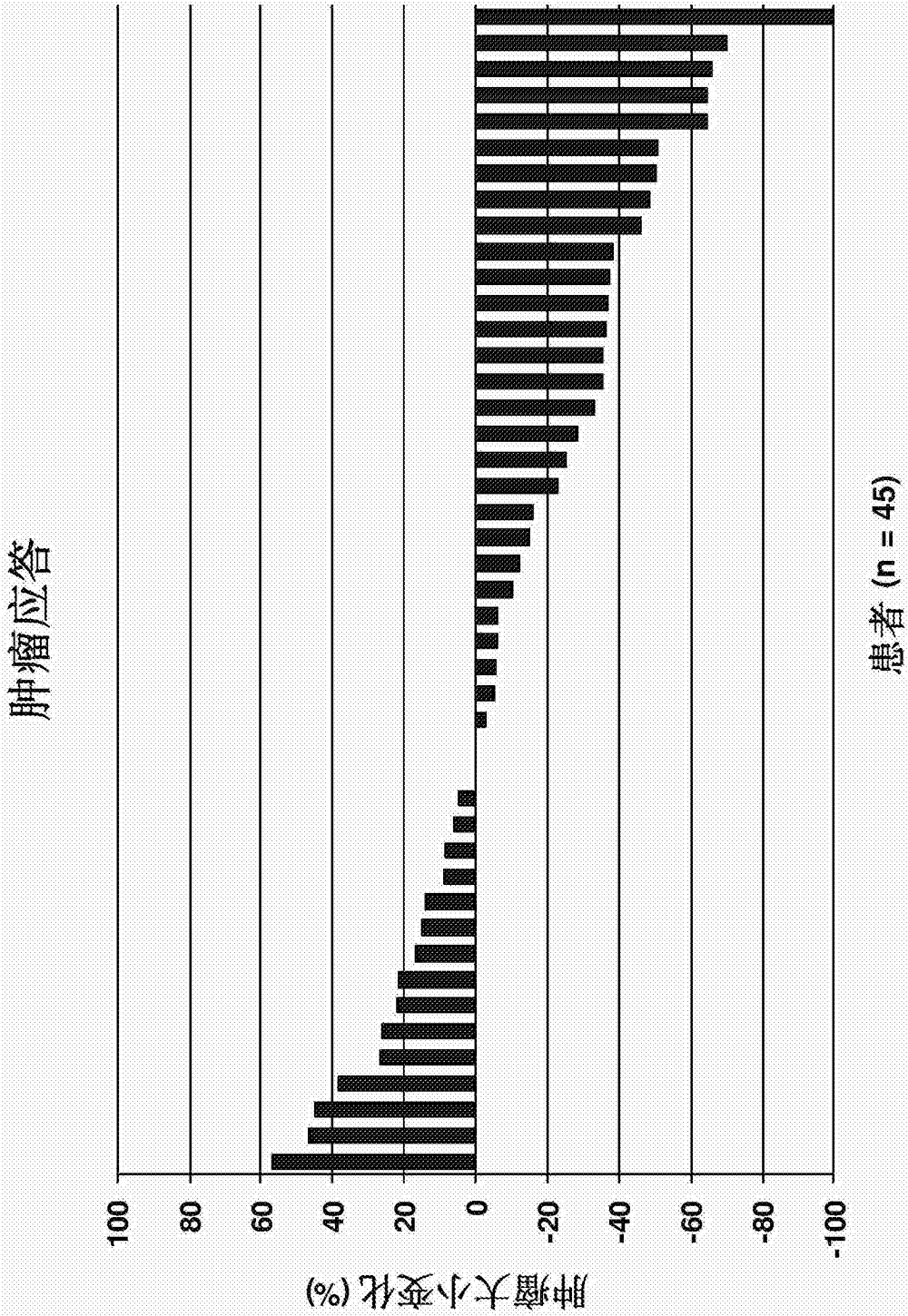


图 1

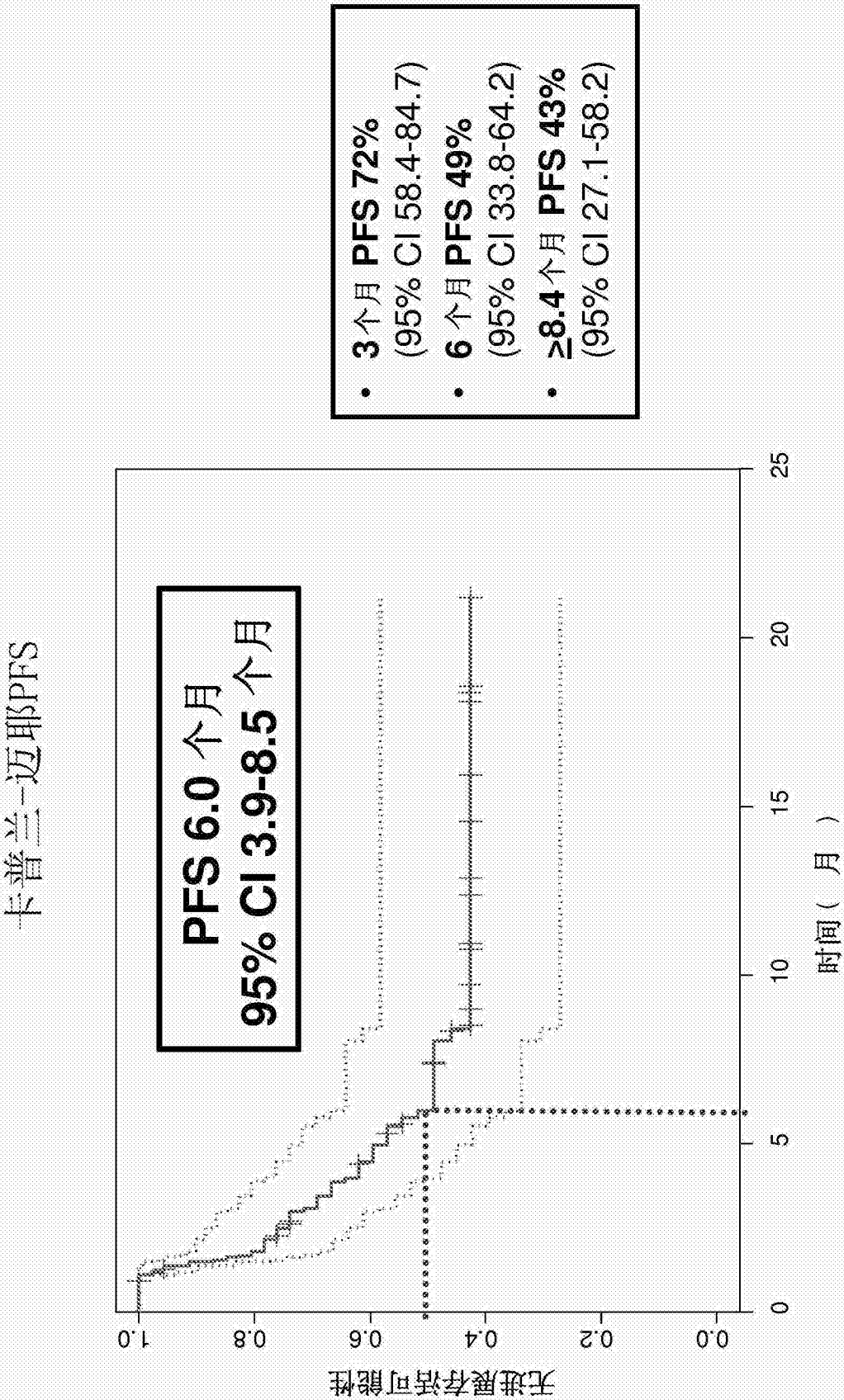


图 2

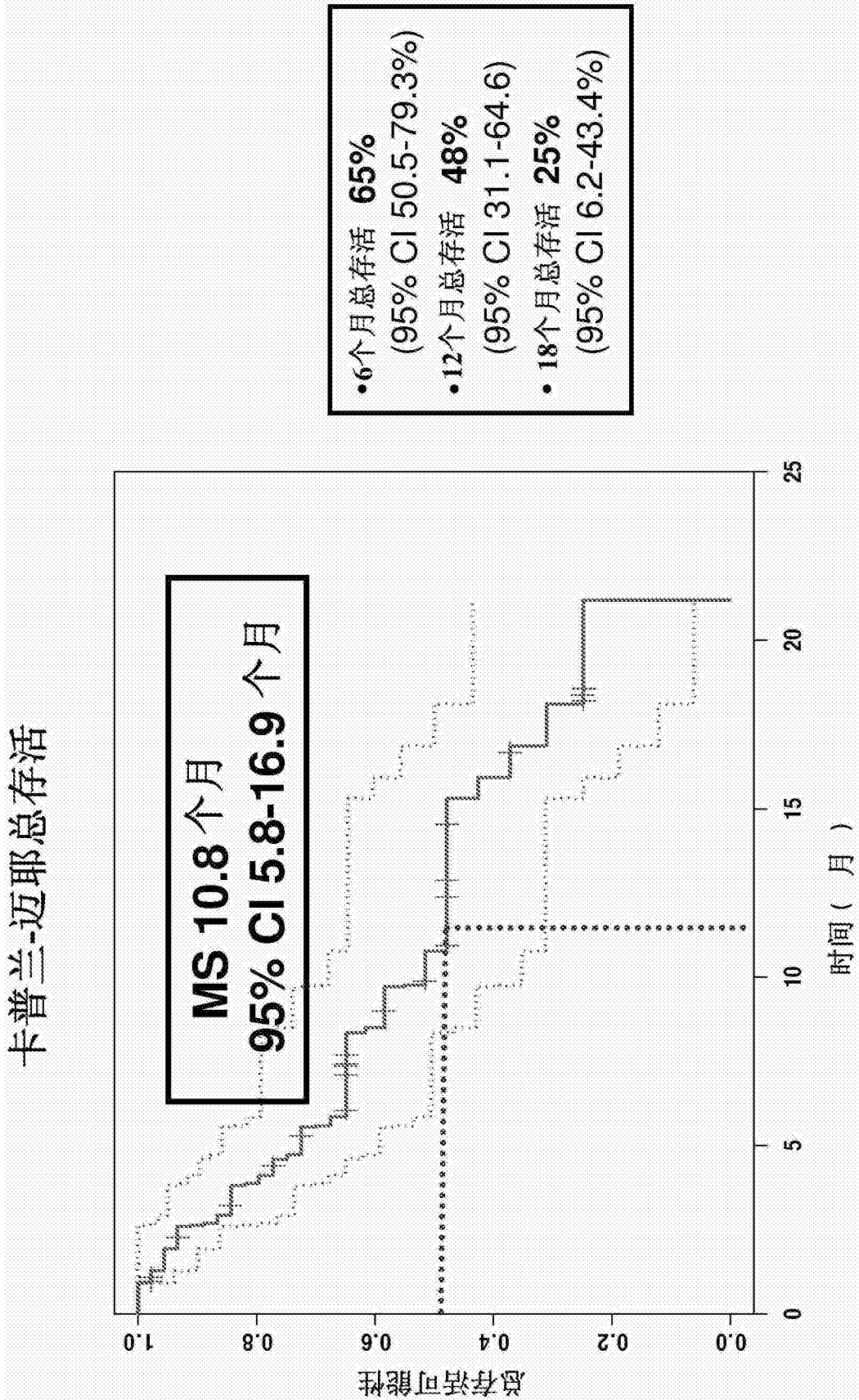


图 3

影响总生存的预后因素

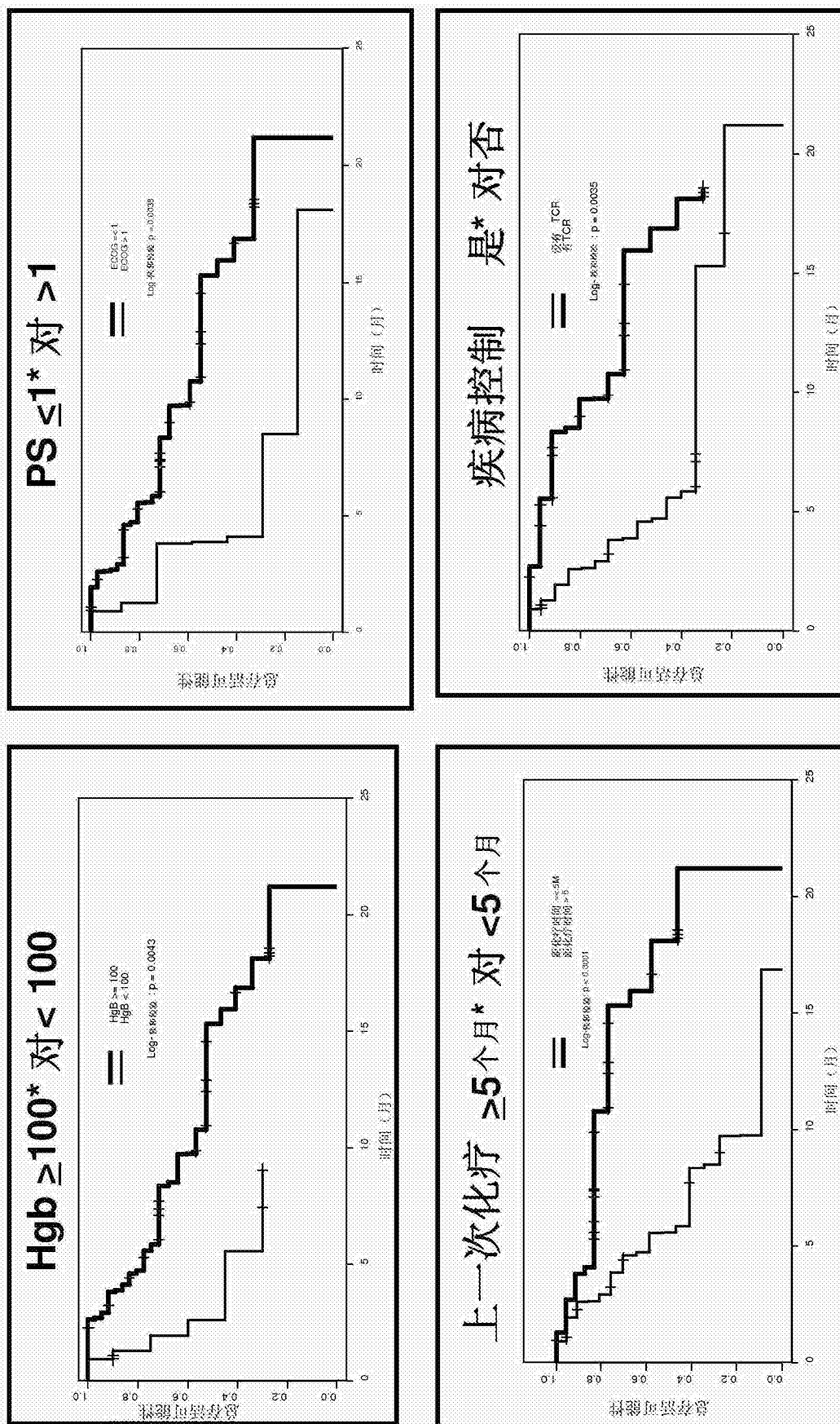


图 4