



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106924219 A

(43)申请公布日 2017.07.07

(21)申请号 201710218910.0

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2011.05.20

A61K 9/51(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/337(2006.01)

61/351,846 2010.06.04 US

A61K 47/42(2017.01)

61/377,035 2010.08.25 US

A61P 35/00(2006.01)

61/446,932 2011.02.25 US

(62)分案原申请数据

201180036861.X 2011.05.20

(71)申请人 阿布拉科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·德赛 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 王永伟 丁秀云

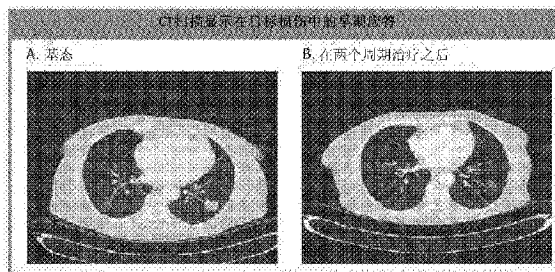
权利要求书1页 说明书58页 附图3页

(54)发明名称

治疗胰腺癌的方法

(57)摘要

本发明提供用于在先前已经治疗过胰腺癌(例如,基于吉西他滨的治疗)的个体中通过给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物治疗胰腺癌的方法和组合物。本发明还提供治疗胰腺癌的联合治疗方法(例如,在先前已经治疗过胰腺癌的个体中),包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和另一药剂。



1. 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在需要其的个体中治疗耐受性、复发性或难治的胰腺癌的药物中的用途。
2. 权利要求1所述的用途,其中在开始给予所述个体包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物时在先治疗已经停止至少6个月。
3. 权利要求2所述的用途,其中所述在先治疗是基于吉西他滨的治疗。
4. 权利要求3所述的用途,其中所述基于吉西他滨的治疗进一步包括厄洛替尼。
5. 权利要求3所述的用途,其中所述基于吉西他滨的治疗是单一疗法。
6. 权利要求1-5任一项所述的用途,其中所述紫杉烷是紫杉醇。
7. 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在需要其的个体中治疗耐受性、复发性或难治的胰腺癌的药物中的用途,其中所述个体在基于吉西他滨的治疗后已进展,并且其中所述治疗与有效量的另一剂组合。
8. 权利要求7所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物和所述另一剂同步地或顺序地给予。
9. 权利要求7所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物和所述另一剂同时地给予。
10. 权利要求7所述的用途,其中所述另一剂选自5-氟尿嘧啶、厄洛替尼、吉非替尼、马马司他、伊立替康、替吡法尼、培美曲塞、依沙替康、卡培他滨、雷替曲塞、西妥昔单抗、贝伐单抗、硼替佐米、纳巴霉素、凡德他尼和吉西他滨。

## 治疗胰腺癌的方法

[0001] 本申请是发明名称为“治疗胰腺癌的方法”、申请号为“201180036861.X (PCT/US2011/037462)”、申请日为2011年5月20日的申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2010年6月4日提交的美国临时专利申请61/351,846、2010年8月25日提交的美国临时专利申请61/377,035和2011年2月25日提交的美国临时专利申请61/446,932的优先权权益,藉此每一篇的内容通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及通过作为二线疗法给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物治疗个体中胰腺癌的方法和组合物。

[0005] 背景

[0006] 胰腺癌在所有癌症中是具有最高死亡率中的一种,并且在美国是成人癌症死亡的第四种最常见原因,每年估计有42,470个病例。参见Nieto等人,The Oncologist,13:562-576 (2008);和Cancer Facts和Figures,American Cancer Society (2009)。在美国每年胰腺癌占有所有新诊断出的癌症的大约3%。但是,几乎两倍于该数目的癌症患者,大约6%,死于胰腺癌。参见Cancer Facts和Figures,American Cancer Society (2009)。胰腺癌的高死亡率是诊断时转移性疾病的高发病率的结果。因此,仅5%-15%的患者是存在具有适于切除手术的肿瘤的人选。参见Nieto等人,The Oncologist,13:562-576 (2008)。

[0007] 用于治疗胰腺癌的标准的一线疗法是吉西他滨(gemcitabine) (例如,GEMZAR<sup>®</sup>),其在1996年由美国食物和药物管理局(“FDA”)核准。在具有局部晚期胰腺癌的126位患者的临床研究(用吉西他滨治疗63位)中,就总存活率中值(吉西他滨的5.7个月对5-FU的4.2个月)、疾病进展的平均时间(吉西他滨的2.1个月对5-FU的0.9个月)以及临床有益应答方面而言,显示吉西他滨优于5-氟尿嘧啶(5-FU)。但是,尽管自从吉西他滨在1996年核准,它已成为治疗胰腺癌的标准治标疗法,但是在胰腺癌治疗上已经很少改进。对于结合的胰腺癌的所有阶段,在1996年和2004年之间对于胰腺癌的5年相对存活率是5%,大幅度地低于其它癌症的存活率。参见American Cancer Society, Surveillance and Health Policy Research (2009)。

[0008] 已经进行多项研究,但是未能确定用于通过联合吉西他滨与第二药剂治疗胰腺癌的改进治疗法。确定有效联合治疗法的失败尝试的唯一例外是吉西他滨和厄洛替尼(erlotinib)的联合(例如,TARCEVA<sup>®</sup>)。参见Moore等人,J.Clin.Oncol.25:1960-1966 (2007)。吉西他滨/厄洛替尼联合比吉西他滨单一疗法提高了总存活率中值(6.4个月对6.0个月)和无进展存活中值(3.8个月对3.5个月)。参见同上。基于这种非常有限的总存活和无进展存活上的提高(分别为0.4和0.3个月),FDA在2005年批准吉西他滨/厄洛替尼联合。尽管吉西他滨/厄洛替尼联合被批准,但是因为与吉西他滨/厄洛替尼联合有关的副作用和存活比起吉西他滨单一疗法的极小提高,它还未广泛用作治疗胰腺癌的护理标准。参见Nieto等人,The Oncologist,13:562-576 (2008)。

[0009] 到目前为止,还没有确立胰腺癌二线疗法的标准指导。与最好的支持疗法比较支持使用二线疗法的数据是缺乏的。以药物毒性为代价,二线疗法的益处似乎是有限的。Almhanna等人,2008,Oncology,Vol.22,No.10。

[0010] 已经在耐受吉西他滨的胰腺癌患者中作为二线疗法研究了紫杉烷。在小型研究中,在具有复发性疾病的18位患者中每周的太平洋紫杉醇治疗产生6%的应答率和17.5周的总存活率中值。Almhanna等人,Oncology,22:10(2008)。在使用多西紫杉醇和吉非替尼(gefitinib)的联合的两个小型研究中,总存活率中值是大约12周。卡培他滨还与多西紫杉醇联合,具有1%至12%范围的应答率和13周的总存活率中值。在15位患者的研究中,多西紫杉醇与丝裂霉素和伊立替康(irinotecan)的联合没有产生应答并且总存活率中值是24周。在这些研究中的任何一个中没有报道临床益处。Almhanna等人,Oncology,22:10(2008)。

[0011] 在I/II期研究中发现白蛋白结合的太平洋紫杉醇(例如,ABRAXANE®)联合吉西他滨在晚期胰腺癌中很好地被耐受并且显示抗瘤活性的迹象。参见,例如,美国专利申请2006/0263434;Maitra等人,Mol.Cancer Ther.8(12Suppl):C246(2009);Loehr等人,J.of Clinical Oncology 27(15S)(5月20日增刊):200,Abstract No.4526(2009),Von Hoff等人,J.of Clinical Oncology 27(15S)(5月20日增刊),Abstract No.4525(2009);和Kim等人,Proc.Amer.Assoc.Cancer Res.,46,Abstract No.1440(2005)。

[0012] 本文提及的所有出版物、专利、专利申请和出版的专利申请的公开内容据此通过引用以其整体并入本文。

[0013] 发明简述

[0014] 在一些实施方式中,本发明提供在有需要的个体中治疗胰腺癌(如晚期胰腺癌)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物(下文中也称为“纳米颗粒组合物”或“紫杉烷纳米颗粒组合物”) (或由给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物组成或基本由给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物组成),其中所述个体已经被先前治疗过胰腺癌(下文中也称为“在先治疗”)。

[0015] 在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨(“基于吉西他滨的治疗”)。在一些实施方式中,在先治疗是吉西他滨单一疗法。在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨和厄洛替尼。在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨和卡培他滨。在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨和5-FU。在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨、厄洛替尼、卡培他滨和/或5-FU。在一些实施方式中,在先治疗是吉西他滨辅助疗法。在一些实施方式中,在先治疗是吉西他滨新辅助疗法。

[0016] 在一些实施方式中,个体在治疗时在在先治疗后已经进展。例如,个体在用在先治疗治疗后的的大约1个月、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个月或12个月中的任一个内已经进展。在一些实施方式中,个体对于在先治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体具有复发性胰腺癌,即,个体最初对于用在在先治疗的治疗应答,但是在停止在先治疗后的大约6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、24个月或36个月中的任一个之后发展胰腺癌。

[0017] 虽然以下说明将在在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)后已经进展的个体描述为

示例性实施方式,但应理解,本文说明也适用于对于在先治疗耐受或难治的个体、不适于继续在先治疗的个体(例如由于未能应答和/或由于毒性)、在在先治疗后具有复发性胰腺病的个体、对于在先治疗未应答的个体、展示较少期望程度的应答性的个体和/或展示增强的应答性的个体。本文所述方法包括用于治疗胰腺癌的所有二线疗法,其涉及给予包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。本文所述方法还包括用于治疗胰腺癌的所有三线疗法,其涉及给予包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。

[0018] 因此,在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌(如晚期胰腺癌)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物(或由给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物组成或基本由给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物组成),其中个体在在先治疗后已经进展(例如在开始在先治疗后的大约3个月、6个月、9个月或12个月中的任一个之后进展)。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇(其与术语“ABRAXANE®”交换使用))。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。

[0019] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中个体在在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)后已进展。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括Nab-太平洋紫杉醇的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的Nab-太平洋紫杉醇,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。

[0020] 在一些实施方式中,静脉内给予组合物。在一些实施方式中,动脉内给予组合物。在一些实施方式中,腹膜内给予组合物。

[0021] 在一些实施方式中,与治疗前的血清CA19-9(碳水化合物抗原19-9)水平相比,在给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物的个体中的血清CA19-9水平减少至少大约50%(如至少大约60%、70%、80%、90%、95%中的任一个)。

[0022] 在一些实施方式中,提供了治疗具有局部晚期的、不可切除的或转移性胰管癌的个体的方法,其中个体在基于吉西他滨的治疗的6个月内(如在大约5个月、4个月、3个月、2个月、1个月中的任一个内)已经进展,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(如包括白蛋白和太平洋紫杉醇的纳米颗粒,例如ABRAXANE®)。在一些实施方式中,在100mg/m<sup>2</sup>的剂量下每周给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,四周中取三周进行给予。

[0023] 还提供了用于治疗胰腺癌的联合治疗方法。因而,例如,在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的另一药剂。在一些实施方式中,个体在在先治疗后已经进展(例如在开始在先治疗后的大约3个月、6个月、9个月、或12个月中的任一个之后进展)。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,同步地或顺序地给予纳米颗粒组合物和其它药剂。在一些实施方式中,同时地给予纳米颗粒组合物和其它药剂。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,紫杉烷是多西紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm。在一些实施方式中,组合物包括太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®))。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。

[0024] 在任何与联合疗法有关的上述实施方式的一些实施方式中,其它药剂不是吉西他滨。在一些实施方式中,其它药剂不是铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。

[0025] 在任何与联合疗法有关的上述实施方式的一些实施方式中,其它药剂是抗代谢剂、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂)、基质金属蛋白酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、铂基药剂、治疗用抗体、法尼基转移酶抑制剂、抗血管生成剂(anti-angiogenic agent)和大环内酯。在一些实施方式中,其它药剂是凡德他尼(vandetanib)、5-氟尿嘧啶、厄洛替尼、吉非替尼、马马司他(marimastat)、伊立替康、替吡法尼(tipifarnib)、培美曲塞(pemetrexed)、依沙替康(exatecan)、卡培他滨、雷替曲塞(raltitrexed)、西妥昔单抗(cetuximab)、贝伐单抗(bevacizumab)、硼替佐米(bortezomib)、纳巴霉素(rapamycin)或吉西他滨。

[0026] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的厄洛替尼,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。

[0027] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的VEGFR2和EGFR的抑制剂(下文称为“VEGFR/EGFR抑制剂”)。

[0028] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体

(a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的凡德他尼。在一些实施方式中,个体先前未治疗胰腺癌。在一些实施方式中,个体已经被先前治疗过胰腺癌。在一些实施方式中,个体对基于吉西他滨的治疗已经无效。

[0029] 可用本文所述方法治疗的胰腺癌包括但不限于外分泌胰腺癌和内分泌胰腺癌。外分泌胰腺癌包括但不限于腺癌、腺泡细胞癌、腺鳞癌、粘液癌、具有破骨细胞状巨细胞的未分化癌、肝样癌、胰管内乳头状粘液性肿瘤 (intraductal papillary-mucinous neoplasms)、粘液性囊性肿瘤 (mucinous cystic neoplasms)、胰胚细胞瘤 (pancreatoblastomas)、浆液性囊腺瘤 (serous cystadenomas)、印戒细胞癌、实性假乳头状肿瘤 (solid and pseudopapillary tumors)、胰管癌和未分化癌。在一些实施方式中,外分泌胰腺癌是胰管癌。

[0030] 内分泌胰腺癌包括但不限于胰岛素瘤 (insulinomas) 和胰高血糖素瘤 (glucagonomas)。

[0031] 在一些实施方式中,胰腺癌是早期胰腺癌、非转移性胰腺癌、原发性胰腺癌、切除的胰腺癌、晚期胰腺癌、局部晚期胰腺癌、转移性胰腺癌、不可切除的胰腺癌、缓解期胰腺癌、复发性胰腺癌、辅助情况中的胰腺癌或新辅助情况中的胰腺癌中的任一种。在一些实施方式中,胰腺癌是局部晚期胰腺癌、不可切除的胰腺癌或转移性胰管癌。在一些实施方式中,胰腺癌耐受基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,胰腺癌对于基于吉西他滨的治疗是难治性的。

[0032] 本文所述方法可用于下列目的中的任何一种或多种:减轻胰腺癌的一种或多种症状、延缓胰腺癌的进展、收缩胰腺癌肿瘤大小、分裂(如破坏)胰腺癌基质、抑制胰腺癌肿瘤生长、延长总存活、延长无病存活、延长胰腺癌疾病进展的时间、防止或延缓胰腺癌肿瘤转移、减少(如根除)先前存在的胰腺癌肿瘤转移、减少先前存在的胰腺癌肿瘤转移的发病率或负担、防止胰腺癌的复发和/或改进胰腺癌的临床益处。

[0033] 还提供可用于本文所述方法的组合物(如药物组合物)、药物、试剂盒和单位剂量。

[0034] 本文提供的是在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已经进展。在一些实施方式中,进展在小于大约12个月内。在一些实施方式中,基于吉西他滨的治疗进一步包括厄洛替尼。在一些实施方式中,基于吉西他滨的治疗是单一疗法。

[0035] 本文提供的是在有需要的个体中治疗耐受性或难治性胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,当开始给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物时,在先治疗已经停止至少6个月。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,基于吉西他滨的治疗进一步包括厄洛替尼。在一些实施方式中,基于吉西他滨的治疗是单一疗法。

[0036] 本文提供的是在有需要的个体中治疗复发性胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,当开始给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物时,在先治疗已经停止至少6个月。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,基于吉西他滨的治疗进一步包括厄洛替尼。在一些实施方式中,基于吉西他滨的治疗是单一疗法。

[0037] 本文提供的是在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的

包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的另一药剂,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,同步地或顺序地给予纳米颗粒组合物和其它药剂。在一些实施方式中,同时地给予纳米颗粒组合物和其它药剂。在一些实施方式中,其它药剂选自5-氟尿嘧啶、厄洛替尼、吉非替尼、马马司他、伊立替康、替吡法尼、培美曲塞、依沙替康、卡培他滨、雷替曲塞、西妥昔单抗、贝伐单抗、硼替佐米、纳巴霉素、凡德他尼和吉西他滨。

[0038] 本文提供的是在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,和(b)有效量的凡德他尼。在一些实施方式中,同步地或顺序地给予纳米颗粒组合物和凡德他尼。在一些实施方式中,同时地给予纳米颗粒组合物和凡德他尼。

[0039] 在本文公开实施方式中的任何一个中,胰腺癌是外分泌胰腺癌或内分泌胰腺癌。在本文公开实施方式中的任何一个中,外分泌胰腺癌是胰管癌。在本文公开实施方式中的任何一个中,胰腺癌是局部晚期胰腺癌、不可切除的胰腺癌或转移性胰管癌。在本文公开实施方式中的任何一个中,肠胃外给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在本文公开实施方式中的任何一个中,静脉内或动脉内给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在本文公开实施方式中的任何一个中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在本文公开实施方式中的任何一个中,组合物中的纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径。在本文公开实施方式中的任何一个中,组合物中的纳米颗粒具有小于大约200nm的平均直径。在本文公开实施方式中的任何一个中,纳米颗粒中的紫杉烷用白蛋白涂覆。在本文公开实施方式中的任何一个中,个体是人。在本文公开实施方式中的任何一个中,与治疗前的血清CA19-9(碳水化合物抗原19-9)水平比较,个体中的血清CA19-9水平降低至少大约50%。

[0040] 本发明的这些和其它方面以及优势将由随后的详述和所附权利要求变得清楚。应当理解,可结合本文所述各种实施方式的性质的一个、一些或全部以形成本发明的实施方式。

[0041] 附图简述

[0042] 图1显示在基态水平的目标损伤中和在用太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(即,Nab-太平洋紫杉醇)治疗2个周期后的早期应答。

[0043] 图2是在III和IV期胰腺癌患者中用Nab-太平洋紫杉醇治疗后显示无进展存活(图2A)和总存活(图2B)的卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)存活曲线。

[0044] 图3是SPARC(富含半胱氨酸的分泌型蛋白质) IHC(免疫组织化学)和PFS(无进展存活)之间的相互关系。SD:稳定疾病;PR:部分应答。

[0045] 图4是两个不同胰腺癌患者的SPARC免疫组织化学。

[0046] 发明详述

[0047] 本发明提供用于通过给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物作为二线疗法在个体(例如,先前已经治疗过胰腺癌的个体)中治疗胰腺癌(如晚期胰腺癌)的方法和组合物。方法可以是单一疗法或联合疗法。

[0048] 在基于吉西他滨的治疗后进展的具有局部晚期、不可切除的或转移性胰管癌的患者群中的II期试验中,我们已经发现太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂即Nab-太平洋紫杉醇在大约37%的治疗的患者中提供临床益处(部分应答或疾病稳定),以及大约



21%的患者在治疗后保持至少6个月。还发现与在具有进行性疾病的患者中大约18%的降低比较,在具有稳定疾病或部分应答的患者中血清CA19-9水平降低大约52%。

[0049] 在一方面,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌(如晚期胰腺癌)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体已经被先前治疗过胰腺癌。

[0050] 在另一方面,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌(如晚期胰腺癌)的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的另一药剂,其中个体已经被先前治疗过胰腺癌。

[0051] 在另一方面,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌(如晚期胰腺癌)的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的凡德他尼。在一些实施方式中,个体已经被先前治疗过胰腺癌。在一些实施方式中,个体未被先前治疗过胰腺癌。

[0052] 还提供了用于本文所述方法的组合物(如药物组合物)、药物、试剂盒和单位剂量。

[0053] 定义

[0054] 如本文使用,“治疗”或“正治疗”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的一种或多种:减轻由疾病产生的一种或多种症状、减小疾病的程度、稳定疾病(例如,防止或延缓疾病的恶化)、防止或延缓疾病的蔓延(例如,转移)、防止或延缓疾病的复发、延迟或减缓疾病的进展、改善疾病状态、提供疾病的缓解(部分或全部)、减少一种或多种被需要治疗疾病的其它药物的剂量、延缓疾病的进展、增加或改进生活质量、增加增重和/或延长存活率。同样由“治疗”包括的是胰腺癌的病理结果。本发明的方法考虑治疗的这些方面中的任何一种或多种。

[0055] 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。

[0056] 本文使用的“在先治疗”指不同于给予纳米颗粒组合物的方法并且在给予纳米颗粒组合物的方法之前开始的治疗方法。在先治疗通常但不一定不包括给予紫杉烷纳米颗粒组合物。应当理解,在先治疗可包括一些与本文所述方法相同的治疗药剂(一种或多种)。

[0057] 如本文使用,“处于危险下”的个体是处于发展胰腺癌的危险下的个体。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,其是本文所述的与胰腺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。

[0058] “辅助情况”指其中个体具有胰腺癌的病史并且通常(但是不是必须的)对治疗已经有应答的临床情况,其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,由于他们的胰腺癌病史,这些个体被认为处于疾病发展的危险下。在“辅助情况”中的治疗或给药指治疗的后续模型。危险的程度(例如,当处于辅助情况中的个体被认为“高危险”或“低危险”)取决于几个因素,大多数通常地当首先治疗时的疾病的程度。

[0059] “新辅助情况(新辅助情况)”指其中在主要/确定性治疗之前执行该方法的临床情况。

[0060] 如本文使用,“延缓”胰腺癌的发展指推迟、阻碍、减慢、延迟、稳定和/或延期疾病

的发展。该延缓可以是不同的时间长度,其取决于被治疗的疾病和/或个体的病史。如对于本领域技术人员明显的,充分或显著的延缓可实际上包括预防,因为个体未发展疾病。“延缓”胰腺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。胰腺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化X线断层摄影术(CT扫描,例如螺旋CT扫描)、超声内窥镜(EUS)、内窥镜逆行胆胰造影术(ERCP)、腹腔镜或活组织检查(例如,穿皮针活组织检查或细针抽吸(fine needle aspiration))。发展还可指最初可能是不可检测的胰腺癌进展并且包括复发。

[0061] 如本文使用,“联合治疗”指第一药剂连同另一药剂给予。“连同”指除了一种治疗形式以外还给予另一种治疗形式,如除了给予其它药剂以外还将本文所述的纳米颗粒组合物给予至同一个体。同样地,“连同”指在将一种治疗形式递送至个体之前、之中或之后给予其他治疗形式。

[0062] 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/或延缓一种或多种它的症状——的化合物或组合物的量。关于胰腺癌,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)或阻止或延缓胰腺癌中其它不期望的细胞增殖的量。在一些实施方式中,有效量是足以延缓胰腺癌的发展的量。在一些实施方式中,有效量是足以阻止或延缓复发的量。有效量可在一次或多次给药中给予。在胰腺癌的情况下,有效量的药物或组合物可以:(i)减少胰腺癌细胞的数量;(ii)减小瘤大小;(iii)某些程度上抑制、延迟、减缓并且优选停止胰腺癌细胞渗透至周围器官;(iv)抑制(即,某种程度上减慢并且优选停止)瘤转移;(v)抑制瘤生长;(vi)防止或延缓瘤的出现和/或复发;(vii)某种程度上减轻一种或多种与胰腺癌有关的症状;和/或(viii)分裂(如破坏)胰腺癌基质。

[0063] 如本文使用的术语“同步给予”指联合治疗中的第一治疗和第二治疗以不多于大约15分钟的时间间隔给予,如不多于大约10分钟、5分钟或1分钟中的任一个。当同步给予第一和第二治疗时,第一和第二治疗可包含于同一组合物(例如,包括第一和第二治疗的组合物)中或独立组合物中(例如,第一治疗在一个组合物中而第二治疗包含于另一组合物中)。

[0064] 如本文使用,术语“顺序给予”指联合治疗中第一治疗和第二治疗以多于大约15分钟的时间间隔给予,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。可首先给予第一治疗或第二治疗。第一和第二治疗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。

[0065] 如本文使用,术语“同时给予”指联合治疗中第一治疗的给予和第二治疗的给予彼此重叠。

[0066] 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,该物质可结合至给予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,药学上可接受的载体或赋形剂满足毒物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。

[0067] 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“基本由各方面和实施方式组成”。

[0068] 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。

[0069] 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。

[0070] 在根据马库斯组或其它可选物分组描述本发明的方面或实施方式的情况下,本发明不仅包括作为整体列出的这个组,而且个别地包括组的每个成员和主要组的所有可能子组,并且还包括组成员中的一个或多个不存在的主要组。本发明还考虑在所要求保护的发明中明确排除一个或多个的任何组成员。

[0071] 治疗胰腺癌的方法

[0072] 本发明提供在个体(如人)中治疗胰腺癌(如晚期胰腺癌)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体已经被先前治疗过胰腺癌(也称为“在先治疗”)。

[0073] 本发明还提供在个体(如人)中治疗胰腺癌(如晚期胰腺癌)的方法,包括给予个体 a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 b) 有效量的另一药剂,其中个体已经被先前治疗过胰腺癌。

[0074] 应理解,以下提及并描述治疗胰腺癌的方法是例证性的,并且该描述同于适用于并且包括使用联合疗法治疗胰腺癌的方法。另外,虽然以下说明描述了在在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)后已经进展的个体作为示例性实施方式,但应理解,本文的说明也适用于对在在先治疗耐受或难治的个体、不适于继续在在先治疗的个体(例如由于未能应答和/或由于毒性)、在先治疗后具有复发性胰腺病的个体、对于在先治疗无应答的个体、展示较少期望程度的应答性的个体和/或展示增强应答性的个体。如本文使用,应答性可由CA19-9水平、RECIST、CT扫描、活组织检查、免疫组织化学等确定。本文所述方法包括涉及给予包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗胰腺癌的所有二线疗法。本文所述方法还包括涉及给予包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗胰腺癌的所有三线疗法。

[0075] 在一些实施方式中,在治疗时个体在在先治疗后已经进展。例如,个体在用在在先治疗的治疗后的大约1个月、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个月或12个月中的任一个内已经进展。在一些实施方式中,个体对于在先治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体不适于继续在在先治疗(例如由于未能应答和/或由于毒性)。在一些实施方式中,个体未能应答在先治疗。在一些实施方式中,个体对于在先治疗无应答。在一些实施方式中,个体部分应答在先治疗。在一些实施方式中,个体展示较少期望程度的应答性。在一些实施方式中,个体展示增强应答性。在一些实施方式中,个体具有复发性胰腺癌,即,个体最初应答用在在先治疗的治疗,但是在停止在先治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后发展胰腺癌。

[0076] 在一些实施方式中,当开始本发明的方法时,在先治疗已经停止(例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,当开始本发明的方法时,在先治疗未停止。

[0077] 在一些实施方式中,方法进一步包括选择用于治疗的患者的步骤。例如,在一些实施方式中,提供了在已经用在在先治疗治疗的个体中治疗胰腺癌的方法,方法包括:a) 确定个

体是否在在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)后已经进展,和b)将有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物给予至个体。在一些实施方式中,提供了在已经用在先治疗治疗的个体中治疗胰腺癌的方法,方法包括:a)选择对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)无应答的个体,和b)将有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物给予至个体。在一些实施方式中,提供了在已经用在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)治疗的个体中治疗胰腺癌的方法,方法包括将有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物给予至个体,其中基于个体在在先治疗后已经进展的确定,选择所述个体用于治疗。在一些实施方式中,提供了在已经用在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)治疗的个体中治疗胰腺癌的方法,方法包括将有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物给予至个体,其中基于对于在先治疗的非应答性选择所述个体。

[0078] 在一些实施方式中,提供了在已经用在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)治疗的个体中治疗胰腺癌的方法,方法包括:a)确定个体是否适于在先治疗的继续治疗(例如由于缺乏应答性和/或毒性);和b)将有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物给予至个体。在一些实施方式中,提供了在已经用在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)治疗的个体中治疗胰腺癌的方法,方法包括将有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物给予至个体,其中基于个体不适于在先治疗的继续治疗(例如由于缺乏应答性和/或毒性)的确定,选择所述个体。如果个体展示较不期望应答性或展示与在先治疗有关的不期望症状,个体也可能不适于在先治疗的继续治疗。

[0079] 在一些实施方式中,提供了在已经用在先治疗治疗的个体中治疗胰腺癌的方法,方法包括:a)确定个体是否对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)是耐受的或难治的;和b)将有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物给予至个体。在一些实施方式中,提供了在已经用在先治疗治疗的个体中治疗胰腺癌的方法,方法包括将有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物给予至个体,其中基于个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)耐受或难治的确定,选择所述个体。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。

[0080] 在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨(“基于吉西他滨的治疗”)。在一些实施方式中,在先治疗是吉西他滨单一疗法。在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨和厄洛替尼。在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨和卡培他滨。在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨和5-FU。在一些实施方式中,在先治疗包括给予吉西他滨、厄洛替尼、卡培他滨和/或5-FU。在一些实施方式中,在先治疗是吉西他滨辅助疗法。在一些实施方式中,在先治疗是吉西他滨新辅助疗法。在一些实施方式中,在先治疗包括手术。

[0081] 在一些实施方式中,本文所述方法包括连同一种或多种用于在先治疗中的同样药剂给予紫杉烷纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,本文所述方法包括连同未用于在先治疗中的药剂(一种或多种)给予紫杉烷纳米颗粒组合物。

[0082] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷用白蛋白涂覆,其中个体在在先治疗后已进展(例如在开始在先治疗后的大约3个月、6个月、9个月或12个月中的任一个之后进展)。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一

些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®))。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0083] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中个体对于在先治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®))。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0084] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中个体未能应答在先治疗。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®))。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0085] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中个体对于在先治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂

基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**))。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0086] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止在先治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**))。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0087] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,在先治疗已经停止(例如,停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**))。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0088] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中个体在在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)后已进展。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗

粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体在基于吉西他滨的治疗后已经进展。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括Nab-太平洋紫杉醇的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的Nab-太平洋紫杉醇,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0089] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)是耐受的或难治的。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)是耐受的或难治的。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)是耐受的或难治的。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括Nab-太平洋紫杉醇的组合物,其中个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)是耐受的或难治的。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的Nab-太平洋紫杉醇,其中个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)是耐受的或难治的。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0090] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中个体未能应答在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体未能应答在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体未能应答在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)。在一些实施方式中,提供了

在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括Nab-太平洋紫杉醇的组合物,其中个体未能应答在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的Nab-太平洋紫杉醇,其中个体未能应答在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0091] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体对于在先治疗展示较不期望程度的应答性(如基于吉西他滨的治疗)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括Nab-太平洋紫杉醇的组合物,其中个体对于在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的Nab-太平洋紫杉醇,其中个体对于在先治疗展示较不期望程度的应答性(如基于吉西他滨的治疗)。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0092] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括Nab-太平洋紫杉醇的组合物,其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的Nab-太平洋紫杉醇,其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0093] 在一些实施方式中,方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,并且其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)已经停止(例如,停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)已经停止(例如,停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷用白蛋白涂覆,其中纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm),其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)已经停止(例如,停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括Nab-太平洋紫杉醇的组合物,其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)已经停止(例如,停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的Nab-太平洋紫杉醇,其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)已经停止(例如,停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,方法不包括给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法包括连同纳米颗粒组合物给予吉西他滨。在一些实施方式中,方法不包括给予铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0094] 在一些实施方式中,给予本发明组合物的个体中的血清CA 19-9水平显著下降。在

一些实施方式中,与治疗前的血清CA 19-9水平比较,给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物的个体中的血清CA 19-9水平降低至少大约20% (包括例如至少大约20%、30%、40%、50%、52%、53%、55%、57%、59%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个)。在一些实施方式中,与治疗前的血清CA 19-9水平相比,给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物的个体中的血清CA 19-9水平降低至少大约50%。

[0095] 在一些实施方式中,方法用于治疗具有局部晚期的、不可切除的或转移性胰腺癌的个体,其中个体在基于吉西他滨的治疗的6个月内(如在大约5个月、4个月、3个月、2个月、1个月中的任一个内)已经进展,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(如包括白蛋白和太平洋紫杉醇的纳米颗粒,例如ABRAXANE®)。在一些实施方式中,在100mg/m<sup>2</sup>的剂量下每周给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,四周中取三周进行给予。

[0096] 在一些实施方式中,胰腺癌是外分泌胰腺癌或内分泌胰腺癌。外分泌胰腺癌包括但不限于腺癌、腺泡细胞癌、腺鳞癌、粘液癌、具有破骨细胞状巨细胞的未分化癌、肝样癌、胰管内乳头状粘液性肿瘤、粘液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasms)、胰胚细胞瘤、浆液性囊腺瘤、印戒细胞癌、实性假乳头状肿瘤、胰管癌和未分化癌。在一些实施方式中,外分泌胰腺癌是胰管癌。

[0097] 内分泌胰腺癌包括但不限于胰岛素瘤和胰高血糖素瘤。

[0098] 在一些实施方式中,胰腺癌是早期胰腺癌、非转移性胰腺癌、原发性胰腺癌、晚期胰腺癌、局部晚期胰腺癌、转移性胰腺癌、不可切除的胰腺癌、缓解期胰腺癌或复发性胰腺癌。在一些实施方式中,胰腺癌是局部晚期胰腺癌、不可切除的胰腺癌或转移性胰腺癌。在一些实施方式中,胰腺癌耐受基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,胰腺癌对于基于吉西他滨的治疗是难治性的。在一些实施方式中,胰腺癌是可切除的(即,允许完全外科手术去除的限于一部分胰腺或已经刚刚扩散超出胰腺的瘤)或局部晚期的(不可切除的)(即,局部瘤由于肿瘤的局部血管侵害或侵袭可能是不可切除的)。在一些实施方式中,根据美国癌症联合委员会(AJCC) TNM分类,胰腺癌是0期肿瘤(肿瘤限于胰管细胞的顶层并且还未侵入更深的组织,并且肿瘤还未扩散到胰腺的外面(例如,原位胰腺癌或胰腺上皮内瘤变III)、IA期肿瘤(肿瘤限于胰腺并且尺寸小于2cm,并且未扩散至附近的淋巴结或不同的位置)、IB期肿瘤(肿瘤限于胰腺并且尺寸大于2cm,并且未扩散至附近的淋巴结或远的位置)、IIA期肿瘤(肿瘤在胰腺外面生长,但未进入大血管,并且未扩散至附近的淋巴结或远的位置)、IIB期(肿瘤限于胰腺或在胰腺外面生长,但是未进入附近的大血管或主神经,并且已扩散至附近的淋巴结,但是没有到达远的位置)、III期(肿瘤在胰腺外生长进入附近的大血管或主神经,并且可能或可能没有扩散至附近的淋巴结。还没有扩散至远的位置)、或IV期肿瘤(癌已经扩散至远的位置)。

[0099] 本文提供的方法可用于治疗已诊断具有胰腺癌并且在先治疗(例如,基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-氟尿嘧啶的治疗)后已经进展的个体(例如,人)。在一些实施方式中,个体耐受用基于吉西他滨的治疗(例如,吉西他滨单一疗法或吉西他滨联合疗法)的胰腺癌治疗并且在治疗后已经进展(例如,胰腺癌是难治性的)。在一些实施方式中,个体最初应答用基于吉西他滨的治疗(例如,吉西他滨单一疗法或吉西他滨联合疗法)的胰腺癌治疗,但是在治疗后进行进展。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式

中,个体是至少大约30岁、35岁、40岁、45岁、50岁、55岁、60岁、65岁、70岁、75岁、80岁或85岁中的任一个。在一些实施方式中,个体具有胰腺癌的家庭史(例如,至少2个受胰腺癌影响而没有累积其它癌症或家族病的一级亲属)。在一些实施方式中,个体具有一种或多种遗传胰腺癌综合症,包括但不限于BRCA2突变、家族性非典型多痣黑素瘤(familial atypical multiple mole melanoma) (FAMMM)、普-杰二氏综合征和遗传性胰腺炎。在一些实施方式中,个体是长期吸烟者(例如,大于10年、15年或20年)。在一些实施方式中,患者具有成年发作糖尿病(adult-onset diabetes)。在一些实施方式中,个体是雄性。在一些实施方式中,个体是雌性。在一些实施方式中,个体具有早期胰腺癌、非转移性胰腺癌、原发性胰腺癌、切除的胰腺癌、晚期胰腺癌、局部晚期胰腺癌、转移性胰腺癌、不可切除的胰腺癌、缓解期胰腺癌或复发性胰腺癌。在一些实施方式中,根据AJCC(美国癌症联合委员会)TNM分期标准,个体具有0期、IA期、IB期、IIA期、IIB期、III期或IV期胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有ECOG/WHO/Zubrod分数为0(无症状)、1(有症状,但是完全能走动)、2(有症状,在白天<50%在床上)、3(有症状,>50%在床上,但是没有卧床不起)或4(卧床不起)。在一些实施方式中,个体具有单一损伤表现(at presentation)。在一些实施方式中,个体具有多个损伤表现。

[0100] 在一些实施方式中,个体是具有一种或多种与胰腺癌有关的症状的人。在一些实施方式中,个体处于胰腺癌的早期。在一些实施方式中,个体处于胰腺癌的晚期。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,个体遗传上或以其它方式倾向(例如,具有危险因子)发展胰腺癌。这些危险因子包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、在先胰腺癌历史、遗传胰腺癌综合症(例如,BRCA2突变、家族性非典型多痣黑素瘤、普-杰二氏综合征、遗传性胰腺炎)的存在、基因(例如,家族胰腺癌)考虑因素和环境暴露。在一些实施方式中,处于胰腺癌风险下的个体包括,例如,具有至少2个已经经历胰腺癌而没有累积其它癌症或家族病的一级亲属的那些个体,及其风险通过分析基因或生物化学标记(例如,BRCA2、p16、STK11/LKB1或PRSS1基因)确定的那些个体。在一些实施方式中,个体对于SPARC表达是阳性的(例如基于IHC标准)。在一些实施方式中,个体对于SPARC表达是阴性的。

[0101] 本文提供的方法可在辅助情况中实践。在一些实施方式中,方法在新辅助情况中实践,即,方法可在主要/确定性治疗前执行。

[0102] 本文所述方法可用于胰腺癌治疗的各个方面。在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌细胞增殖(如胰腺癌肿瘤生长)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,抑制至少大约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。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0103] 在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌肿瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,抑制至少大约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,提供了抑制转移至一个或多个淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0104] 在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌肿瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,抑制至少大约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,提供了抑制转移至一个或多个淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0105] 在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌肿瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,抑制至少大约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,提供了抑制转移至一个或多个淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0106] 在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌肿瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,抑制至少大约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,提供了抑制转移至一个或多个淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0107] 在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌肿瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,抑制至少大约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,提供了抑制转移至一个或多个淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0108] 在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌肿瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如,停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,抑制至少大约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,提供了抑制转移至一个或多个淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0109] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少(如根除)先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,减少至少大约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,提供减少转移至淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫

杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0110] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少(如根除)先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,减少至少大约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,提供减少转移至淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0111] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少(如根除)先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,减少至少大约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,提供减少转移至淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0112] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少(如根除)先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,减少至少大约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,提供减少转移至淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,减少至少大约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,提供减少转移至淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0113] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少(如根除)先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,减少至少大约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,提供减少转移至淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0114] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少(如根除)先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,减少至少大约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,提供减少转移至淋巴结的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在

一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0115] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的发病率或负担的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0116] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的发病率或负担的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0117] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的发病率或负担的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0118] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的发病率或负担的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0119] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的发病率或负担的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0120] 在一些实施方式中,提供了在个体中减少先前存在的胰腺癌肿瘤转移(如转移至淋巴结)的发病率或负担的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如,停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0121] 在一些实施方式中,提供了在个体中减小胰腺癌肿瘤大小的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,减少肿瘤大小至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0122] 在一些实施方式中,提供了在个体中减小胰腺癌肿瘤大小的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨

的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,减少肿瘤大小至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0123] 在一些实施方式中,提供了在个体中减小胰腺癌肿瘤大小的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,减少肿瘤大小至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0124] 在一些实施方式中,提供了在个体中减小胰腺癌肿瘤大小的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,减少肿瘤大小至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0125] 在一些实施方式中,提供了在个体中减小胰腺癌肿瘤大小的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,减少肿瘤大小至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0126] 在一些实施方式中,提供了在个体中减小胰腺癌肿瘤大小的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,减少肿瘤大小至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0127] 在一些实施方式中,提供了在个体中延长胰腺癌的疾病进展的时间(例如,无进展存活)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,该方法延长疾病进展的时间至少1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周中的任一个。在一些实施方式中,该方法延长疾病进展的时间至少1.0个月、1.2个月、1.4个月、1.6个月、1.8个月、2.0个

月、2.2个月、2.4个月、2.6个月、2.8个月、3.0个月、3.2个月、3.4个月、3.6个月、3.8个月、4.0个月、4.2个月、4.4个月、4.6个月、4.8个月、5.0个月、5.2个月、5.4个月、5.6个月、5.8个月、6.0个月、6.2个月、6.4个月、6.6个月、6.8个月、7.0个月、7.2个月、7.4个月、7.6个月、7.8个月、8.0个月、8.2个月、8.4个月、8.6个月、8.8个月、9.0个月、9.2个月、9.4个月、9.6个月、9.8个月、10.0个月、10.2个月、10.4个月、10.6个月、10.8个月、11.0个月、11.2个月、11.4个月、11.6个月、11.8个月、12.0个月、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、21个月、22个月、23个月、24个月、30个月、36个月、42个月、48个月、54个月、60个月、66个月或72个月中的任一个。在一些实施方式中，紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中，通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0128] 在一些实施方式中，提供了延长具有胰腺癌的个体的总存活的方法，包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物，其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中，该方法延长个体的存活至少1.0个月、1.2个月、1.4个月、1.6个月、1.8个月、2.0个月、2.2个月、2.4个月、2.6个月、2.8个月、3.0个月、3.2个月、3.4个月、3.6个月、3.8个月、4.0个月、4.2个月、4.4个月、4.6个月、4.8个月、5.0个月、5.2个月、5.4个月、5.6个月、5.8个月、6.0个月、6.2个月、6.4个月、6.6个月、6.8个月、7.0个月、7.2个月、7.4个月、7.6个月、7.8个月、8.0个月、8.2个月、8.4个月、8.6个月、8.8个月、9.0个月、9.2个月、9.4个月、9.6个月、9.8个月、10.0个月、10.2个月、10.4个月、10.6个月、10.8个月、11.0个月、11.2个月、11.4个月、11.6个月、11.8个月、12.0个月、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、21个月、22个月、23个月、24个月、30个月、36个月、42个月、48个月、54个月、60个月、66个月或72个月中的任一个。在一些实施方式中，紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中，通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0129] 在一些实施方式中，提供了分裂(如破坏)具有胰腺癌的个体的胰腺癌基质的方法，包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物，其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中，胰腺癌基质分裂或破坏至少大约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，紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中，通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中，个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中，个体具有原发性胰腺癌。

[0130] 在一些实施方式中，提供了分裂(如破坏)具有胰腺癌的个体的胰腺癌基质的方法，包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物，并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中，分裂或破坏胰腺癌基质至少大约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，紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中，通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中，个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中，个体具有原发性胰腺癌。

[0131] 在一些实施方式中，提供了分裂(如破坏)具有胰腺癌的个体的胰腺癌基质的方法，包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物，并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中，分裂或破坏胰腺癌基质至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0132] 在一些实施方式中,提供了分裂(如破坏)具有胰腺癌的个体的胰腺癌基质的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,分裂或破坏胰腺癌基质至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0133] 在一些实施方式中,提供了分裂(如破坏)具有胰腺癌的个体的胰腺癌基质的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,分裂或破坏胰腺癌基质至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0134] 在一些实施方式中,提供了分裂(如破坏)具有胰腺癌的个体的胰腺癌基质的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,并且其中当开始将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,分裂或破坏胰腺癌基质至少大约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,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0135] 在一些实施方式中,提供了改进具有胰腺癌的个体的一个或多个临床益处的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。临床益处包括但不限于改进的/更好的生活质量、改进的/更好的胰腺癌的症状控制和增加的增重。在一些实施方式中,个体具有改进的生活质量、改进的症状控制和增加的增重。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0136] 在一些实施方式中,提供了在具有胰腺癌的个体中减轻一种或多种症状的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予组合物中纳米颗粒内的紫杉烷。

[0137] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的

包括ABRAXANE®的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展,并且其中在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如大约100mg/m<sup>2</sup>)下每周或四周中取三周每周给予ABRAXANE®。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0138] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括ABRAXANE®的组合物,其中在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如大约100mg/m<sup>2</sup>)下每周或四周中取三周每周给予ABRAXANE®,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0139] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括ABRAXANE®的组合物,其中在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如大约100mg/m<sup>2</sup>)下每周或四周中取三周每周给予ABRAXANE®,并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0140] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括ABRAXANE®的组合物,其中在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如大约100mg/m<sup>2</sup>)下每周或四周中取三周每周给予ABRAXANE®,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0141] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括ABRAXANE®的组合物,其中在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如大约100mg/m<sup>2</sup>)下每周或四周中取三周每周给予ABRAXANE®,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0142] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括ABRAXANE®的组合物,其中在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如大约100mg/m<sup>2</sup>)下每周或四周中取三周每周给予ABRAXANE®,并且其中当开始将有效量的包括ABRAXANE®的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0143] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括ABRAXANE®的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展,并且其中在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如,大约260mg/m<sup>2</sup>)下每三周一次给予

ABRAXANE®。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0144] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE®的组合物,其中在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如,大约260mg/m<sup>2</sup>)下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0145] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE®的组合物,其中在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如,大约260mg/m<sup>2</sup>)下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0146] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE®的组合物,其中在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如,大约260mg/m<sup>2</sup>)下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0147] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE®的组合物,其中在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如,大约260mg/m<sup>2</sup>)下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0148] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE®的组合物,其中在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如,大约260mg/m<sup>2</sup>)下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中当开始将有效量的包括 ABRAXANE®的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0149] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE®的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展,并且其中在大约150mg/m<sup>2</sup>的剂量下每周或四周中取三周每周给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0150] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的

包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量下每周或四周中取三周每周给予 ABRAXANE®,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0151] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量下每周或四周中取三周每周给予 ABRAXANE®,并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0152] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量下每周或四周中取三周每周给予 ABRAXANE®,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0153] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量下每周或四周中取三周每周给予 ABRAXANE®,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0154] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量下每周或四周中取三周每周给予 ABRAXANE®,并且其中当开始将有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0155] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展,并且其中在大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量下每三周一次给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0156] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0157] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约  $260\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中个体未应答基于吉西他滨的治疗。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0158] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约  $260\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0159] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约  $260\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0160] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物,其中在大约  $260\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量下每三周一次给予 ABRAXANE®,并且其中当开始将有效量的包括 ABRAXANE® 的组合物给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,通过静脉内给药给予 ABRAXANE®。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0161] 应当理解,该章节中所述实施方式中的任一个适用于“联合疗法的方法”章节中提供的实施方式。例如,在一些实施方式中,提供了在具有胰腺癌的个体中减轻多种症状中的一种的方法,包括给予个体:a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,和 b)有效量的另一药剂,其中其它药剂不是吉西他滨,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展,并且其中同时地给予纳米颗粒组合物和其它药剂。联合疗法的方法

[0162] 在一些实施方式中,在个体中连同另一药剂的给予执行给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,个体未被先前治疗过胰腺癌。在一些实施方式中,个体已经被先前治疗过胰腺癌。

[0163] 在一些实施方式中,连同另一药剂的给予执行给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;例如,在先前已经治疗过胰腺癌的个体中。

[0164] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的另一药剂,其中个体在在先治疗后已进展(例如在开始在先治疗后的大约3个月、6个月、9个月或12个月中的任一个之后进展)。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替

尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其它药剂在治疗胰腺癌上具有协同作用。在一些实施方式中,其它药剂使胰腺癌细胞对用纳米颗粒组合物的治疗敏感。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0165] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的另一药剂,并且其中个体对于在先治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其它药剂在治疗胰腺癌上具有协同作用。在一些实施方式中,其它药剂使胰腺癌细胞对用纳米颗粒组合物的治疗敏感。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0166] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的另一药剂,并且其中个体未能应答在先治疗。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其它药剂在治疗胰腺癌上具有协同作用。在一些实施方式中,其它药剂使胰腺癌细胞对用纳米颗粒组合物的治疗敏感。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0167] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的另一药剂,并且其中个体对于在先治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其它药剂在治疗胰腺癌上具有协同作用。在一些实施方式中,其它药剂使胰腺癌细胞对用纳米颗粒组合物的治疗敏感。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0168] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体

(a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的另一药剂,并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止在先治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**)。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其它药剂在治疗胰腺癌上具有协同作用。在一些实施方式中,其它药剂使胰腺癌细胞对用纳米颗粒组合物的治疗敏感。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0169] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的另一药剂,并且其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的另一药剂给予至个体时,在先治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,在先治疗是基于吉西他滨的治疗、基于厄洛替尼的治疗或基于5-FU的治疗。在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均粒径不大于大约200nm(如小于大约200nm)。在一些实施方式中,组合物包括Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**)。在一些实施方式中,组合物是Nab-太平洋紫杉醇(**ABRAXANE®**)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其它药剂在治疗胰腺癌上具有协同作用。在一些实施方式中,其它药剂使胰腺癌细胞对用纳米颗粒组合物的治疗敏感。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0170] 在一些实施方式中,在用本发明的纳米颗粒组合物和其它药剂给药的个体中的血清CA 19-9水平显著降低。在一些实施方式中,与治疗前的血清CA 19-9水平相比,血清CA 19-9水平降低至少大约20%(包括例如至少大约20%、30%、40%、50%、52%、53%、55%、57%、59%、60%、70%、80%、90%或100%中的大约任一个)。在一些实施方式中,与治疗前的血清CA 19-9水平相比,血清CA 19-9水平降低至少大约50%。

[0171] 在一些实施方式中,其它药剂不是吉西他滨。在一些实施方式中,其它药剂不是铂基药剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,方法不包括给予hedgehog信号通路的抑制剂(hedgehog抑制剂)。

[0172] 在一些实施方式中,其它药剂是抗代谢剂、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂)、基质金属蛋白酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、铂基药剂、治疗用抗体、法尼基转移酶抑制剂、抗血管生成剂和大环内酯。

[0173] 在一些实施方式中,化疗药剂是选自下列中的任一种(并且在一些实施方式中,选自下列):凡德他尼(例如,Zactima™)、5-氟尿嘧啶(例如,**CARAC®**或**EFUDEX®**)、厄洛替尼(例如,**TARCEVA®**)、吉非替尼(**IRESSA®**)、马马司他、顺铂、卡铂、沙铂(satraplatin)、伊立替康(例如,**CAMTOSAR®**)、替吡法尼(例如,ZARNESTRA™)、奥沙利

铂(oxaliplatin) (例如, ELOXATIN®)、培美曲塞(例如, ALIMTA®)、依沙替康、卡培他滨(例如, XELODA®)、雷替曲塞(例如, TOMUDEX®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)、贝伐单抗(例如, AVASTIN®)、硼替佐米(例如, VELCADE®)、纳巴霉素或吉西他滨。在一些实施方式中, 化疗药剂是选自下列中的任一种(并且在一些实施方式中, 选自): 5-氟尿嘧啶(例如, CARAC®或EFUDEX®)、厄洛替尼(例如, TARCEVA®)、吉非替尼(IRESSA®)、马马司他、伊立替康(例如, CAMTOSAR®)、替吡法尼(例如, ZARNESTRA™)、培美曲塞(例如, ALIMTA®)、依沙替康、卡培他滨(例如, XELODA®)、雷替曲塞(例如, TOMUDEX®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)、贝伐单抗(例如, AVASTIN®)、硼替佐米(例如, VELCADE®)、纳巴霉素或吉西他滨。

[0174] 在一些实施方式中, 其它化疗药剂是抗代谢剂。抗代谢剂是结构上类似于代谢物但是不能以生产性方式被身体使用的药剂。许多抗代谢剂干扰核酸、RNA和DNA的产生。例如, 抗代谢物可以是核苷类似物, 其包括但不限于5-氟尿嘧啶(例如, CARAC®或EFUDEX®)、吉西他滨(GEMZAR®)、培美曲塞(例如, ALIMTA®)、雷替曲塞(例如, TOMUDEX®)和卡培他滨(例如, XELODA®)。因而, 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和(b)有效量的抗代谢剂, 其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 抗代谢物是5-氟尿嘧啶、培美曲塞、雷替曲塞、吉西他滨或卡培他滨。在一些实施方式中, 抗代谢剂不是吉西他滨。

[0175] 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和(b)有效量的抗代谢剂, 并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 抗代谢物是5-氟尿嘧啶、培美曲塞、雷替曲塞、吉西他滨或卡培他滨。在一些实施方式中, 抗代谢剂不是吉西他滨。

[0176] 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和(b)有效量的抗代谢剂, 并且其中个体具有复发性胰腺癌(例如, 在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后, 个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 抗代谢物是5-氟尿嘧啶、培美曲塞、雷替曲塞、吉西他滨或卡培他滨。在一些实施方式中, 抗代谢剂不是吉西他滨。

[0177] 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和(b)有效量的抗代谢剂, 并且其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的抗代谢剂给予至个体时, 基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 抗代谢物是5-氟尿嘧



啶、培美曲塞、雷替曲塞、吉西他滨或卡培他滨。在一些实施方式中，抗代谢剂不是吉西他滨。

[0178] 在一些实施方式中，其它化疗药剂是酪氨酸激酶（例如，EGFR）抑制剂。合适的酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于凡德他尼（例如，Zactima™）、厄洛替尼（例如，TARCEVA®）和吉非替尼（IRESSA®）。因而，在一些实施方式中，提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法，包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和 (b) 有效量的酪氨酸激酶抑制剂，其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中，个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中，个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中，酪氨酸激酶抑制剂是凡德他尼、厄洛替尼或吉非替尼。

[0179] 在一些实施方式中，提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法，包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和 (b) 有效量的酪氨酸激酶抑制剂，并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中，个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中，个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中，酪氨酸激酶抑制剂是凡德他尼、厄洛替尼或吉非替尼。

[0180] 在一些实施方式中，提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法，包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和 (b) 有效量的酪氨酸激酶抑制剂，并且其中个体具有复发性胰腺癌（例如，在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后，个体发展胰腺癌）。在一些实施方式中，个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中，个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中，酪氨酸激酶抑制剂是凡德他尼、厄洛替尼或吉非替尼。

[0181] 在一些实施方式中，提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法，包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和 (b) 有效量的酪氨酸激酶抑制剂，并且其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的酪氨酸激酶抑制剂给予至个体时，基于吉西他滨的治疗已经停止（例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月）。在一些实施方式中，个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中，个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中，酪氨酸激酶抑制剂是凡德他尼、厄洛替尼或吉非替尼。

[0182] 在一些实施方式中，其它化疗药剂是基质金属蛋白酶抑制剂。合适的基质金属蛋白酶抑制剂包括但不限于马马司他。因而，在一些实施方式中，提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法，包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和 (b) 有效量的基质金属蛋白酶抑制剂，其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中，个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中，个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中，基质金属蛋白酶抑制剂是马马司他。

[0183] 在一些实施方式中，提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法，包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和 (b) 有效量的基质金属蛋白酶抑制剂，其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中，个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中，个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中，基质金属蛋白酶抑制剂是马马司他。

[0184] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的基质金属蛋白酶抑制剂,其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,基质金属蛋白酶抑制剂是马马司他。

[0185] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的基质金属蛋白酶抑制剂,其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的基质金属蛋白酶抑制剂给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,基质金属蛋白酶抑制剂是马马司他。

[0186] 在一些实施方式中,其它化疗药剂是拓扑异构酶抑制剂。合适的拓扑异构酶抑制剂包括但不限于伊立替康(例如,CAMTOSAR®)。因而,在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的拓扑异构酶抑制剂,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,拓扑异构酶抑制剂是伊立替康。

[0187] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的拓扑异构酶抑制剂,其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,拓扑异构酶抑制剂是伊立替康。

[0188] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的拓扑异构酶抑制剂,其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,拓扑异构酶抑制剂是伊立替康。

[0189] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的拓扑异构酶抑制剂,其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的拓扑异构酶抑制剂给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,拓扑异构酶抑制剂是伊立替康。

[0190] 在一些实施方式中,其它化疗药剂是蛋白酶体抑制剂。合适的蛋白酶体抑制剂包括但不限于硼替佐米(例如,VELCADE®)。因而,在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的蛋白酶体抑制剂,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

[0191] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的蛋白酶体抑制剂,其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

[0192] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的蛋白酶体抑制剂,其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

[0193] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的蛋白酶体抑制剂,其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的蛋白酶体抑制剂给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

[0194] 在一些实施方式中,其它化疗药剂是铂基药剂。合适的铂基药剂包括但不限于卡铂、顺铂、奥沙利铂(例如,ELOXATIN®)和沙铂。因而,在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的铂基药剂,并且其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,铂基药剂是卡铂、顺铂、奥沙利铂或沙铂。在一些实施方式中,铂基药剂不是卡铂、顺铂、奥沙利铂或沙铂。

[0195] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的铂基药剂,并且其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,铂基药剂是卡铂、顺铂、奥沙利铂或沙铂。在一些实施方式中,铂基药剂不是卡铂、顺铂、奥沙利铂或沙铂。

[0196] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的铂基药剂,并

且其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,铂基药剂是卡铂、顺铂、奥沙利铂或沙铂。在一些实施方式中,铂基药剂不是卡铂、顺铂、奥沙利铂或沙铂。

[0197] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的铂基药剂,并且其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的铂基药剂给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,铂基药剂是卡铂、顺铂、奥沙利铂或沙铂。在一些实施方式中,铂基药剂不是卡铂、顺铂、奥沙利铂或沙铂。

[0198] 在一些实施方式中,其它化疗药剂是治疗用抗体。合适的治疗用抗体包括但不限于抗-VEGF抗体(如贝伐单抗(例如, **AVASTIN®**))和抗-HER2抗体(如西妥昔单抗(例如, **ERBITUX®**))。因而,在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的治疗用抗体,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,治疗用抗体是贝伐单抗或西妥昔单抗。

[0199] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的治疗用抗体,其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,治疗用抗体是贝伐单抗或西妥昔单抗。

[0200] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的治疗用抗体,其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,治疗用抗体是贝伐单抗或西妥昔单抗。

[0201] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的治疗用抗体,其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的治疗用抗体给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,治疗用抗体是贝伐单抗或西妥昔单抗。

[0202] 在一些实施方式中,其它化疗药剂是法尼基转移酶抑制剂。合适的法尼基转移酶

抑制剂包括但不限于替吡法尼 (例如, ZARNESTRA™)。因而, 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和 (b) 有效量的法尼基转移酶抑制剂, 其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 法尼基转移酶抑制剂是替吡法尼。

[0203] 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和 (b) 有效量的法尼基转移酶抑制剂, 其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 法尼基转移酶抑制剂是替吡法尼。

[0204] 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和 (b) 有效量的法尼基转移酶抑制剂, 其中个体具有复发性胰腺癌 (例如, 在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后, 个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 法尼基转移酶抑制剂是替吡法尼。

[0205] 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和 (b) 有效量的法尼基转移酶抑制剂, 其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的法尼基转移酶抑制剂给予至个体时, 基于吉西他滨的治疗已经停止 (例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 法尼基转移酶抑制剂是替吡法尼。

[0206] 在一些实施方式中, 其它化疗药剂是hedgehog信号通路的抑制剂 (hedgehog抑制剂)。合适的hedgehog抑制剂包括但不限于vismodegib和环巴胺 (cyclopamide)。因而, 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和 (b) 有效量的hedgehog抑制剂, 其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, hedgehog抑制剂是vismodegib。在一些实施方式中, hedgehog抑制剂是环巴胺。

[0207] 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和 (b) 有效量的hedgehog抑制剂, 其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中, 个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中, hedgehog抑制剂是vismodegib。在一些实施方式中, hedgehog抑制剂是环巴胺。

[0208] 在一些实施方式中, 提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法, 包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和 (b) 有效量的hedgehog抑制剂, 其中个体具有复发性胰腺癌 (例如, 在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,hedgehog抑制剂是vismodegib。在一些实施方式中,hedgehog抑制剂是环巴胺。

[0209] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的hedgehog抑制剂,其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的hedgehog抑制剂给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,hedgehog抑制剂是vismodegib。在一些实施方式中,hedgehog抑制剂是环巴胺。

[0210] 在一些实施方式中,其它化疗药剂是抗血管生成剂。抗血管生成剂可以是自然产生的或非自然产生的。在一些实施方式中,化疗药剂是合成的抗血管生成肽。在一些实施方式中,抗血管生成剂不同于抗-VEGF抗体(如贝伐单抗(例如,AVASTIN®))。因而,在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的抗血管生成剂,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0211] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的抗血管生成剂,其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0212] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的抗血管生成剂,其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0213] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的抗血管生成剂,其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的抗血管生成剂给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。

[0214] 在一些实施方式中,其它化疗药剂是大环内酯如纳巴霉素。因而,在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体 (a) 有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和 (b) 有效量的大环内酯,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,大环内酯是纳巴霉素。

[0215] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的大环内酯,其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,大环内酯是纳巴霉素。

[0216] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的大环内酯,其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,大环内酯是纳巴霉素。

[0217] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的大环内酯,其中当将有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的大环内酯给予至个体时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,大环内酯是纳巴霉素。

[0218] 本文所述的其它药剂可以是药剂本身、其药学上可接受的盐和其药学上可接受的酯以及立体异构体、对映体、消旋混合物等。可给予一种或多种所述其它药剂以及包含药剂(一种或多种)的药物组合物,其中药物组合物包括药学上可接受的载体媒介物或类似物。

[0219] 在一些实施方式中,除了纳米颗粒组合物中的紫杉烷以外还给予两种或更多种化学疗法药剂。这些两种或更多种化学疗法药剂可以(但是不必)属于不同类别的化学疗法药剂。本文提供了这些组合的实例。也考虑其它组合。

[0220] 因而,例如,在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,b)有效量的5-氟尿嘧啶,和c)有效量的厄洛替尼,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,个体具有非转移性胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有原发性胰腺癌。在一些实施方式中,个体对于在先治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止在先治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌)。在一些实施方式中,当开始本发明的方法时,在先治疗已经停止(例如停止了至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。

[0221] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷(如太平洋紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒的组合物,和(b)有效量的VEGFR/EGFR抑制剂。

[0222] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷(如太平洋紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒的组合物,和(b)有效量的凡德他尼。

[0223] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体

(a) 有效量的包括含有用白蛋白涂覆的紫杉烷(如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒的组合物,和  
(b) 有效量的VEGFR/EGFR抑制剂。

[0224] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体  
(a) 有效量的包括含有用白蛋白涂覆的紫杉烷(如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒的组合物,和  
(b) 有效量的凡德他尼。

[0225] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体  
(a) 有效量的包括含有用白蛋白涂覆的紫杉烷(如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒的组合物,和  
(b) 有效量的VEGFR/EGFR抑制剂;其中组合物的纳米颗粒具有不大于大约200nm(如小于大约200nm)的平均直径。

[0226] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体  
(a) 有效量的包括含有用白蛋白涂覆的紫杉烷(如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒的组合物,和  
(b) 有效量的凡德他尼;其中组合物的纳米颗粒具有不大于大约200nm(如小于大约200nm)的平均直径。

[0227] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体  
(a) 有效量的ABRAXANE®,和(b) 有效量的VEGFR/EGFR抑制剂。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括(a) 静脉内给予个体有效量的ABRAXANE®,和(b) 口服给予个体有效量的VEGFR/EGFR抑制剂。

[0228] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体  
(a) 有效量的ABRAXANE®,和(b) 有效量的凡德他尼。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括(a) 静脉内给予个体有效量的ABRAXANE®,和(b) 口服给予有效量的凡德他尼。

[0229] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体  
(a) 有效量的ABRAXANE,和(b) 有效量的凡德他尼;其中在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如大约100mg/m<sup>2</sup>)下给予ABRAXANE®(例如每周或四周中取三周每周),并且其中在大约100mg至大约300mg范围的剂量(如大约300mg)下每日给予凡德他尼。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括(a) 静脉内给予个体有效量的ABRAXANE,和(b) 口服给予个体有效量的凡德他尼;其中在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>范围的剂量(例如大约100mg/m<sup>2</sup>)下给予ABRAXANE®(例如每周或四周中取三周每周),并且其中在大约100mg至大约300mg范围的剂量(如大约300mg)下每日给予凡德他尼。

[0230] 在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括给予个体  
(a) 有效量的ABRAXANE®,和(b) 有效量的凡德他尼;其中在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>的剂量(例如大约260mg/m<sup>2</sup>)下给予ABRAXANE(例如每三周一次),并且其中在大约100mg至大约300mg范围的剂量(例如大约300mg)下每日给予凡德他尼。在一些实施方式中,提供了在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法,包括(a) 静脉内给予个体有效量的ABRAXANE®,和(b) 口服给予个体有效量的凡德他尼;其中在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>的剂量(例如大约260mg/m<sup>2</sup>)下给予ABRAXANE(例如每三周一次),并且其中在大约100mg至大约300mg范围的剂量(例如大约300mg)下每日给予凡德他尼。

[0231] 在一些实施方式中,同步地或顺序地给予纳米颗粒组合物和VEGFR/EGFR抑制剂(如凡德他尼)。在一些实施方式中,同时地给予纳米颗粒组合物和VEGFR/EGFR抑制剂(如凡



德他尼)。在一些实施方式中,该治疗的至少一个(包括例如2、3、4、5、6或更多个)治疗周期包括纳米颗粒组合物和VEGFR/EGFR抑制剂(如凡德他尼)的给予。

[0232] 用纳米颗粒组合物和VEGFR/EGFR的联合治疗方法用于治疗具有胰腺癌的个体,包括先前已经治疗过胰腺癌的个体和先前未治疗过胰腺癌的个体。在一些实施方式中,个体先前未治疗胰腺癌。在一些实施方式中,个体先前已经治疗过胰腺癌。在一些实施方式中,个体在在先治疗(如基于吉西他滨的治疗)后已经进展。在一些实施方式中,个体对于在先治疗是耐受的或难治的。在一些实施方式中,个体不适于继续在先治疗(例如由于未能应答和/或由于毒性)。在一些实施方式中,个体在在先治疗后具有复发性胰腺病。在一些实施方式中,个体对于在先治疗无应答。在一些实施方式中,个体对于在先治疗展示较不期望程度的应答性。在一些实施方式中,个体对于在先治疗展示增强的应答性。

[0233] 还提供包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒的药物组合物,其用于本文所述任一种治疗胰腺癌的方法。

[0234] 应当理解,本文(如以上“治疗胰腺癌的方法”章节)所述任一种治疗胰腺癌的方法适用于联合治疗的描述并且包括联合治疗的描述。在一些实施方式中,与通常用于个体治疗的量相比,更低量的每种药理学活性化合物被用作联合治疗的一部分。在一些实施方式中,使用联合治疗与通过仅使用单独化合物中的任一个相比,获得相同或更大的治疗益处。在一些实施方式中,与通常用于个体治疗的量相比,在联合治疗中使用更少量(例如,更低剂量或更少频次的给药计划)的药理学活性化合物,获得相同或更大的治疗益处。例如,少量药理学活性化合物的使用可引起一种或多种与化合物有关的副作用的数量、严重度、频率或持续时间上的减少。

[0235] 在上述任一种的方法的一些实施方式中,在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,进展在小于大约12个月内。在一些实施方式中,基于吉西他滨的治疗进一步包括厄洛替尼。在一些实施方式中,基于吉西他滨的治疗是单一疗法。

[0236] 在上述任一种的方法的一些实施方式中,在有需要的个体中治疗胰腺癌的方法包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的另一药剂,其中个体在基于吉西他滨的治疗后已进展。在一些实施方式中,可同步地或顺序地给予纳米颗粒组合物和其它药剂。在一些实施方式中,同时地给予纳米颗粒组合物和其它药剂。在一些实施方式中,其它药剂选自凡德他尼、5-氟尿嘧啶、厄洛替尼、吉非替尼、马马司他、伊立替康、替吡法尼、培美曲塞、依沙替康、卡培他滨、雷替曲塞、西妥昔单抗、贝伐单抗、硼替佐米、纳巴霉素和吉西他滨。在一些实施方式中,其它药剂是凡德他尼,并且个体未接受胰腺癌的先前治疗。

[0237] 在上述任一种的方法的一些实施方式中,胰腺癌是外分泌胰腺癌或内分泌胰腺癌。在一些实施方式中,外分泌胰腺癌是胰管癌。在一些实施方式中,胰腺癌是局部晚期胰腺癌、不可切除的胰腺癌或转移性胰管癌。

[0238] 在上述任一种的方法的一些实施方式中,肠胃外给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,静脉内或动脉内给予包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物。

[0239] 在上述任一种的方法的一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒具有小于大约200nm的平均直径。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷用白蛋白涂覆。

[0240] 在上述任一种的方法的一些实施方式中,个体是人。

[0241] 在上述任一种的方法的一些实施方式中,与治疗前的血清CA19-9(碳水化合物抗原19-9)水平相比,个体中的血清CA19-9水平减少至少大约50%。

[0242] 以下进一步提供本文所述方法的给药法。

[0243] 给予纳米颗粒组合物的剂量和方法

[0244] 给予至个体(如人)的紫杉烷纳米颗粒组合物的剂量可随着具体组合物、给药模式和待治疗的胰腺癌的类型变化。在一些实施方式中,组合物的量有效引起客观应答(objective response)(如部分应答、全部应答或稳定的疾病)。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,紫杉烷纳米颗粒组合物的量足以在个体中引起稳定的疾病(即,胰腺癌)。在一些实施方式中,给予的紫杉烷纳米颗粒组合物的量(例如当单独给予时)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25%、30%、32%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、50%、60%、65%或70%中任一个的总应答率。可例如基于RECIST水平,确定个体对于本文所述方法的治疗的应答。

[0245] 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(例如当单独给予时)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25%、30%、32%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、50%、60%、65%或70%中任一个的临床益处。

[0246] 在一些实施方式中,与治疗前在同一对象中相应的瘤大小、胰腺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、第一治疗、第二治疗或联合治疗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。

[0247] 在一些实施方式中,当组合物被给予至个体时,组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)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。

[0248] 在一些实施方式中,组合物的量接近遵循同样给药法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。

[0249] 在一些实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量被包括于下列范围中的任何一个内:大约0.1mg至大约500mg、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。在一些实施方式中,有效量的组合物(例如,单位剂型)中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量在大约5mg至大约500mg的范围内,如大约30mg至大约300mg或大约50mg至大约200mg。在一些实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的浓度是稀释的(大约0.1mg/ml)或是浓缩的(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,太平洋紫杉醇)的浓度是至少大约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。

[0250] 纳米颗粒组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的例证性的有效量包括但不限于至少大约25mg/m<sup>2</sup>、30mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、60mg/m<sup>2</sup>、75mg/m<sup>2</sup>、80mg/m<sup>2</sup>、90mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、120mg/m<sup>2</sup>、125mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>、160mg/m<sup>2</sup>、175mg/m<sup>2</sup>、180mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、210mg/m<sup>2</sup>、220mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、260mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、350mg/m<sup>2</sup>、400mg/m<sup>2</sup>、500mg/m<sup>2</sup>、540mg/m<sup>2</sup>、750mg/m<sup>2</sup>、1000mg/m<sup>2</sup>或1080mg/m<sup>2</sup>的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)中的任一个。在各种实施方式中,组合物包括小于大约350mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>、120mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、90mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>或30mg/m<sup>2</sup>的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)中的任一个。在一些实施方式中,每次给予的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量小于大约25mg/m<sup>2</sup>、22mg/m<sup>2</sup>、20mg/m<sup>2</sup>、18mg/m<sup>2</sup>、15mg/m<sup>2</sup>、14mg/m<sup>2</sup>、13mg/m<sup>2</sup>、12mg/m<sup>2</sup>、11mg/m<sup>2</sup>、10mg/m<sup>2</sup>、9mg/m<sup>2</sup>、8mg/m<sup>2</sup>、7mg/m<sup>2</sup>、6mg/m<sup>2</sup>、5mg/m<sup>2</sup>、4mg/m<sup>2</sup>、3mg/m<sup>2</sup>、2mg/m<sup>2</sup>或1mg/m<sup>2</sup>中的任一个。在一些实施方式中,有效量的组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)被包括于下列范围中的任何一个内:大约1至大约5mg/m<sup>2</sup>、大约5至大约10mg/m<sup>2</sup>、大约10至大约25mg/m<sup>2</sup>、大约25至大约50mg/m<sup>2</sup>、大约50至大约75mg/m<sup>2</sup>、大约75至大约100mg/m<sup>2</sup>、大约100至大约125mg/m<sup>2</sup>、大约125至大约150mg/m<sup>2</sup>、大约150至大约175mg/m<sup>2</sup>、大约175至大约200mg/m<sup>2</sup>、大约200至大约225mg/m<sup>2</sup>、大约225至大约250mg/m<sup>2</sup>、大约250至大约300mg/m<sup>2</sup>、大约300至大约350mg/m<sup>2</sup>或大约350至大约400mg/m<sup>2</sup>。在一些实施方式中,有效量的组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)为大约5至大约300mg/m<sup>2</sup>,如大约100至大约150mg/m<sup>2</sup>、大约120mg/m<sup>2</sup>、大约130mg/m<sup>2</sup>或大约140mg/m<sup>2</sup>。在一些实施方式中,有效量的组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)为大约100mg/m<sup>2</sup>。

[0251] 在任何以上方面的一些实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)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。在各种实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)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的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)中的任一个。

[0252] 在一些实施方式中,组合物中有效量的太平洋紫杉醇是在28天周期的第1天、第8天和第15天给予至少大约2mg/kg、2.5mg/kg、2.7mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg或10mg/kg中的任一个。在一些实施方式中,组合物中有效量的太平洋紫杉醇是在28天周期的第1天、第8天和第15天给予大约2.7mg/kg。在一些实施方式中,在30分钟内静脉内给予组合物。

[0253] 给予纳米颗粒组合物的例证性的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给予组合物。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)中的任一个给予组合物。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、28天、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。

[0254] 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给予紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇),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,太平洋紫杉醇)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 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0255] 在一些实施方式中,在28天周期的第1天、第8天和第15天给予紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇),其中每次给予时的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的剂量为大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,在28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内静脉内给予紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇),其中每次给予时的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的剂量为大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。

[0256] 可在一段延长的时段内延长组合物的给予,如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给予组合物。

[0257] 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,太平洋紫杉醇)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,太平洋紫杉醇)的量在四周计划时是大约 $60$ 至大约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ (例如,大约 $260\text{mg}/\text{m}^2$ )。

[0258] 用于给予纳米颗粒组合物(例如,太平洋紫杉醇/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。

[0259] 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。

[0260] 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给予组合物。在一些实施方式中,在大约30分钟的输注期内给予组合物。

[0261] 纳米颗粒组合物中的紫杉烷(在一些实施方式中为太平洋紫杉醇)的其它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太平洋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 $50\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。

[0262] 可通过各种途径将纳米颗粒组合物给予至个体(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,静脉内给予组合物。在一些实施方式中,动脉内给予组合物。在一些实施方式中,腹膜内给予组合物。

[0263] 联合疗法的给药模式

[0264] 以上章节中所述的给药法适用于单一疗法和联合疗法情形。以下进一步描述联合治疗方法的给药模式。

[0265] 在一些实施方式中,同步地给予纳米颗粒组合物和其它药剂(包括本文所述的具体的化学疗法药剂)。当同步地给予药物时,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)。

[0266] 在一些实施方式中,顺序地给予纳米颗粒组合物和其它药剂。可首先给予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。

[0267] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其它药剂的给予是同时的,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,在给予其它药剂之前将纳米颗粒组合物给予至少一个周期(例如,至少2个周期、3个周期或4个周期中的任一个)。在一些实施方式中,将其它药剂给予至少一周、两周、三周或四周中的任一个。在一些实施方式中,在大约同时(例如,在1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天中的任一个内)开始纳米颗粒组合物和其它药剂的给予。在一些实施方式中,在大约同时(例如,在1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天中的任一个)终止纳米颗粒组合物和其它药剂的给予。在一些实施方式中,在终止纳米颗粒组合物的给予之后,其它药剂的给予继续(例如大约1个月、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个月或12个月中的任一个)。在一些实施方式中,在开始纳米颗粒组合物的给予之后(例如在大约1个月、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个月或12个月中的任一个之后)开始其它药剂的给予。在一些实施方式中,在大约同时,开始和终止纳米颗粒组合物和其它药剂的给予。在一些实施方式中,在大约同时,开始纳米颗粒组合物和其它药剂的给予,并且在终止纳米颗粒组合物的给予之后,其它药剂的给予继续(例如大约1个月、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个月或12个月中的任一个)。在一些实施方式中,在大约同时停止纳米颗粒组合物和其它药剂的给予,并且在开始纳米颗粒组合物的给予之后(例如在大约1个月、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个月或12个月中的任一个之后),开始其它药剂的给予。

[0268] 在一些实施方式中,给予纳米颗粒组合物和其它药剂是非同时的。例如,在一些实施方式中,在给予其它药剂之前,终止纳米颗粒组合物的给予。在一些实施方式中,在给予纳米颗粒组合物之前,终止其它药剂的给予。这两种非同时的给予之间的时段可以在大约两周至八周的范围,如大约四周。

[0269] 可基于给药医师的判断在治疗过程中调整包含药物的纳米颗粒组合物和其它药剂的给药频率。当单独给药时,可在不同给药频率或间隔下给予包含药物的纳米颗粒组合物和其它药剂。例如,可每周给予包含药物的纳米颗粒组合物,同时可或多或少频率地给予化学疗法药剂。在一些实施方式中,可使用包含药物的纳米颗粒组合物和/或化学疗法药剂的持续连续释放制剂。各种制剂和用于完成持续释放的装置是本领域内已知的。还可使用本文所述的给药配置的联合。

[0270] 可使用同样的给药途径或不同的给药途径给予纳米颗粒组合物和其它药剂。在一些实施方式(对于同步给药和顺序给药)中,在预定比率下给予纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其它药剂。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其它药剂按重量计的比率为大约1比1。在一些实施方式中,重量比可以在大约0.001至大约1以及大约1000至大约1之间,或大约0.01至大约1以及100至大约1之间。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其它药剂按重量计的比小于大约100:1、50:1、30:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1和1:1中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其它药剂按重量计的比多于大约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、30:1、50:1、100:1中的任一个。可考虑其它比率。

[0271] 紫杉烷和/或其它药剂所需的剂量可以(但是未必)低于当单独给予每种药剂时正常所需的剂量。因此,在一些实施方式中,给予纳米颗粒组合物中的药物和/或其它药剂的亚治疗量。“亚治疗量”或“亚治疗水平”指小于治疗量的量,即,小于当单独给予纳米颗粒组合物中的药物和/或其它药剂时正常使用的量。可在给定的给药下给予的量和/或在给定的时段内给予的量(减少的频率)的方面反映该减少。

[0272] 在一些实施方式中,给予足够的化学疗法药剂,以便使实现同样程度的治疗所需的纳米颗粒组合物中的药物的正常剂量减少至少大约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一个。在一些实施方式中,给予足够的纳米颗粒组合物中的药物,以便使实现同样程度的治疗所需的其它药剂的正常剂量减少至少大约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一个。

[0273] 在一些实施方式中,与单独给予时每个的相应正常剂量相比,减少了纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其它药剂的剂量。在一些实施方式中,以亚治疗即降低的水平给予纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其它药剂。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和/或其它药剂的剂量基本上小于确定的最大中毒剂量(MTD)。例如,纳米颗粒组合物和/或其它药剂的剂量小于MTD的大约50%、40%、30%、20%或10%。

[0274] 可使用本文所述的给药配置的联合。本文所述的联合治疗方法可单独执行或连同另一疗法如化学疗法、放射治疗、外科手术、激素疗法、基因疗法、免疫疗法、化学免疫疗法、基于肝动脉的治疗、冷冻疗法、超声波疗法、肝脏移植、局部消融治疗、射频消融治疗、光动力疗法(photodynamic therapy)等执行。此外,具有发展胰腺癌的更大风险的人可接受治疗以抑制或和/或延缓疾病的发展。

[0275] 可通过各种途径将本文所述的其它药剂给予至个体(如人),所述途径如肠胃外,包括静脉内、动脉内、腹膜内、肺内、经口、吸入、囊内、肌肉、气管内、皮下、眼内、鞘内或经皮。在一些实施方式中,静脉内给予其它药剂。在一些实施方式中,口服给予纳米颗粒组合物。

[0276] 其它药剂的给药频率可与纳米颗粒组合物的给药频率相同或不同。以上提供了示例性的频率。作为进一步的实例,可一天三次、一天两次、每天一次、一周六次、一周五次、一周四次、一周三次、一周四次、一周三次、一周两次、每周一次给予其它药剂。在一些实施方式中,每天两次或每天三次给予其它药剂。其它药剂的示例性的量包括但不限于下列范围中的任一个: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。例如,可在大约1mg/kg至大约200mg/kg的剂量(包括例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)下给予其它药剂。

[0277] 在一些实施方式中,其它药剂是凡德他尼。在一些实施方式中,有效量的凡德他尼为大约100mg、大约100mg至大约200mg、大约200mg、大约200mg至大约300mg、大约300mg。在一些实施方式中,口服给予凡德他尼。在一些实施方式中,每天给予凡德他尼。在一些实施方式中,每天给予凡德他尼,持续28天周期的三周。

[0278] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷的有效量在大约45mg/m<sup>2</sup>至大约350mg/m<sup>2</sup>之间,并且其它药剂的有效量是大约1mg/kg至大约200mg/kg(包括例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷的有效量在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约350mg/m<sup>2</sup>之间,并且其它药剂的有效量是大约1mg/kg至大约200mg/kg(包括例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷的有效量在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>之间,并且其它药剂的有效量是大约1mg/kg至大约200mg/kg(包括例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷的有效量在大约150mg/m<sup>2</sup>至大约350mg/m<sup>2</sup>之间,并且其它药剂的有效量是大约1mg/kg至大约200mg/kg(包括例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至

大约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中的紫杉烷的有效量在大约80mg/m<sup>2</sup>至大约150mg/m<sup>2</sup>之间,并且其它药剂的有效量是大约1mg/kg至大约200mg/kg(包括例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的有效量是大约100mg/m<sup>2</sup>。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中的紫杉烷的有效量在大约170mg/m<sup>2</sup>至大约200mg/m<sup>2</sup>之间,并且其它药剂的有效量是大约1mg/kg至大约200mg/kg(包括例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中的紫杉烷的有效量在大约200mg/m<sup>2</sup>至大约350mg/m<sup>2</sup>之间,并且其它药剂的有效量是大约1mg/kg至大约200mg/kg(包括例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的有效量是大约260mg/m<sup>2</sup>。在任一种以上方法中的一些实施方式中,其它药剂的有效量是大约20-30mg/kg、大约30-40mg/kg、大约40-50mg/kg、大约50-60mg/kg、大约60-70mg/kg、大约70-80mg/kg、大约80-100mg/kg或大约100-120mg/kg。

[0279] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的有效量在大约30mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>之间,并且其它药剂的有效量在大约100mg/m<sup>2</sup>至大约5000mg/m<sup>2</sup>之间。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的有效量是大约30mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、75mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、125mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>、175mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、225mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、275mg/m<sup>2</sup>或300mg/m<sup>2</sup>中的任一个,并且其它药剂的有效量是大约100mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、400mg/m<sup>2</sup>、500mg/m<sup>2</sup>、600mg/m<sup>2</sup>、700mg/m<sup>2</sup>、800mg/m<sup>2</sup>、900mg/m<sup>2</sup>、1000mg/m<sup>2</sup>、1250mg/m<sup>2</sup>、1500mg/m<sup>2</sup>、1750mg/m<sup>2</sup>、2000mg/m<sup>2</sup>、2250mg/m<sup>2</sup>、2500mg/m<sup>2</sup>、2750mg/m<sup>2</sup>、3000mg/m<sup>2</sup>、3250mg/m<sup>2</sup>、3500mg/m<sup>2</sup>、3750mg/m<sup>2</sup>、4000mg/m<sup>2</sup>、4250mg/m<sup>2</sup>、4500mg/m<sup>2</sup>、4750mg/m<sup>2</sup>或5000mg/m<sup>2</sup>中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒组合为大约30mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>,并且其它药剂的有效量为大约100mg/m<sup>2</sup>至大约5000mg/m<sup>2</sup>,其中将纳米颗粒组合和其它药剂都每周给予至先前已经治疗过胰腺癌的个体。在一些实施方式中,纳米颗粒组合为大约30mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>,并且其它药剂的有效量为大约100mg/m<sup>2</sup>至大约5000mg/m<sup>2</sup>,其中在小于每周的频率下将纳米颗粒组合和其它药剂都给予至先前已经治疗过胰腺癌的个体。在一些实施方式中,纳米颗粒组合为大约30mg/m<sup>2</sup>至大约300mg/m<sup>2</sup>,并且其它药剂的有效量为大约100mg/m<sup>2</sup>至大约5000mg/m<sup>2</sup>,其中在28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内将纳米颗粒组合和其它药剂静脉内都给予至先前已经治疗过胰腺癌的个体(例如,在基于吉西他滨的治疗后已经进展的个体)。

[0280] 在一些实施方式中,其它药剂的合适剂量大约为在临床治疗中已经采用的那些剂量,其中所述其它药剂被单独给予或连同其它药剂给予。

[0281] 纳米颗粒组合



[0282] 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(如太平洋紫杉醇)和白蛋白(如人血清白蛋白)(在不同实施方式中,主要由紫杉烷(如太平洋紫杉醇)和白蛋白(如人血清白蛋白)组成)。弱水溶性药物(如紫杉烷)的纳米颗粒已经在例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868和6,537,579;7,820,788和美国专利公开号2006/0263434和2007/0082838中公开;PCT专利申请W008/137148中公开,其中的每一篇通过引用以其整体并入。

[0283] 在一些实施方式中,组合物包括具有不大于大约1000纳米(nm)的平均直径或均直径的纳米颗粒,如不大于大约900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径是大约20nm至大约400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径是大约40至大约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒是可无菌过滤的。

[0284] 在一些实施方式中,本文所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190nm、180nm、170nm、160nm、150nm、140nm、130nm、120nm、110nm、100nm、90nm、80nm、70nm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190nm、180nm、170nm、160nm、150nm、140nm、130nm、120nm、110nm、100nm、90nm、80nm、70nm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20nm至大约400nm的范围内,包括例如大约20nm至大约200nm、大约40nm至大约200nm、大约30nm至大约180nm以及大约40nm至大约150,大约50nm至大约120nm和大约60nm至大约100nm中的任一个。

[0285] 在一些实施方式中,白蛋白具有可形成二硫键的巯氢基。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)。

[0286] 在一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白(例如,人血清白蛋白)涂覆的紫杉烷(如太平洋紫杉醇)。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的紫杉烷,其中组合物中的紫杉烷的至少大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个是纳米颗粒形式的。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)的紫杉烷的核心。

[0287] 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%中的任一个是组合物的非纳米颗粒部分。

[0288] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的白蛋白(如人血清白蛋白)和紫杉烷的重量比为大约18:1或更少,如大约15:1或更少,例如大约10:1或更少。在一些实施方式中,组

合物中的白蛋白(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是大约1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:15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)和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。

[0289] 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。

[0290] 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。

[0291] 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(Cys 34)和单一色氨酸(Trp 214)。已经表明静脉内使用HSA溶液用于预防和低血容量休克(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))。可考虑其它白蛋白,如牛血清白蛋白。这种非人类白蛋白的使用可能是适当的,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。

[0292] 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, 9<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill New York (1996))。两个高亲和结合位点已经提出在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. Med. Bull., 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))。已经显示太平洋紫杉醇和普鲁泊福(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))。

[0293] 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给予至个体(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)表面活性剂如克列莫佛(Cremophor)(包括Cremophor EL<sup>®</sup>(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给予至个体时,如果组合物中的克列莫佛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“基本上没有克列莫佛”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。

[0294] 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,白蛋白是以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,白蛋白的量还取决于紫杉烷的纳米颗粒的大小和密度。

[0295] 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给予至个体(如人)。悬浮液的稳定性通常(但是未必)在贮存温度(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分钟时,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,则悬浮液在贮存温度下是稳定的。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。

[0296] 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(如克列莫佛)的量存在,以使组合物没有或基本上没有表面活性剂(如克列莫佛)。

[0297] 在一些实施方式中,液体形式的组合物包括大约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,以液体形式的组合物包括大约0.5%至大约5% (w/v)的白蛋白。

[0298] 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。

[0299] 在一些实施方式中,白蛋白允许组合物给予至个体(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给予至人类的一种或多种副作用的量。术语“减少给予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不期望的由紫杉烷引起的作用,以及由用于递送紫杉烷的递送媒介物(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。

[0300] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括ABRAXANE<sup>®</sup> (Nab-太平洋紫杉醇)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是 ABRAXANE<sup>®</sup> (Nab-太平洋紫杉醇)。ABRAXANE<sup>®</sup>是通过人白蛋白USP稳定的太平洋紫杉醇的制剂,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<sup>®</sup>形成稳定的太平洋紫杉醇的胶悬体。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<sup>®</sup>可在从稀释(0.1mg/ml的太平洋紫杉醇)至浓缩(20mg/ml的太平洋紫杉醇)范围的宽范围的浓度内重构,包括例如大约2mg/ml至大约8mg/ml、大约5mg/ml。

[0301] 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(如太平洋紫杉醇)和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒可在高剪切力(例如,声波振荡、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;6,537,579;7,820,788中公开,并且还在美国专利公开号2007/0082838、2006/0263434和PCT申请W008/137148中公开。

[0302] 简而言之,将紫杉烷(如太平洋紫杉醇)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)。

[0303] 纳米颗粒组合物中的其它组分

[0304] 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 $\zeta$ 电势增加稳定性,可添加某些带负电荷的组分。这种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、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、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- $\alpha$ -二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰基磷脂酰基胆碱(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。

[0305] 在一些实施方式中,该组合物适于给予人类。在一些实施方式中,组合物适于给予哺乳动物,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、6,096,331;7,820,788)。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包括(a)液体溶液,如有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有效成分,(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有效成分,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)中包括有效成分的软锭剂,惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶、乳状液、凝胶等,除了有效成分以外,它们包含本领域内已知的赋形剂。

[0306] 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。

[0307] 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,仅需要在紧接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。

[0308] 在一些实施方式中,组合物被制成具有大约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。

[0309] 试剂盒、药物和组合物

[0310] 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。

[0311] 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。

[0312] 例如,在一些实施方式中,试剂盒包括a)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒的组合物,和b)在先前已经治疗过胰腺癌的(例如,在在先治疗后已经进展的)个体中给予纳米颗粒组合物用于治疗胰腺癌的说明书。在一些实施方式中,试剂盒包括a)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒的组合物,和b)在基于吉西他滨的治疗(例如,吉西他滨单一疗法或用吉西他滨和厄洛替尼、吉西他滨和卡培他滨或吉西他滨和5-FU的吉西他滨联合疗法)后已经进展的个体中给予纳米颗粒组合物用于治疗胰腺癌的说明书。在一些实施方式中,试剂盒包括a)包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如人血清白蛋白),b)有效量的另一药剂,和c)在先前已经治疗过胰腺癌的(例如,在在先治疗后已经进展的)个体中给予纳米颗粒组合物和其它药剂用于治疗胰腺癌的说明书。在一些实施方式中,试剂盒包括a)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒的组合物,b)有效量的另一药剂,和c)在基于吉西他滨的治疗(例如,吉西他滨单一疗法或用吉西他滨和厄洛替尼、吉西他滨和卡培他滨或吉西他滨和5-FU的吉西他滨联合疗法)后已经进展的个体中给予纳米颗粒组合物和其它药剂用于治疗胰腺癌的说明书。在一些实施方式中,在先治疗包括吉西他滨的给予(“基于吉西他滨的治疗”)。纳米颗粒和其它药剂可存在于分开的容器中或单个容器中。例如,试剂盒可包括一种独特的组合物,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。

[0313] 在一些实施方式中,试剂盒包括a)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒的组合物,b)有效量的VEGFR/EGFR抑制剂(如凡德他尼),和c)在个体中给予纳米颗粒组合物和VEGFR/EGFR抑制剂(如凡德他尼)用于治疗胰腺癌的说明书。纳米颗粒和VEGFR/EGFR抑制剂(如凡德他尼)可存在于分开的容器中或单个容器中。例如,试剂盒可包括一种独特的组合物,或两种或更多种组合物,其中一种组合物包括纳米颗粒和VEGFR/EGFR抑制剂(如凡德他尼)。

[0314] 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成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。

[0315] 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、10个月、11个月、12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。

[0316] 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,提供了用于在基于吉西他滨的治疗后已经进展的个体中治疗胰腺癌的药物(或组合物),其包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供了用于在个体中治疗胰腺癌的药物(或组合物),其中个体对基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的,

所述药物(或组合物)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供了用于在个体中治疗胰腺癌的药物(或组合物),其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌),所述药物(或组合物)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供用于在个体中治疗胰腺癌的药物(或组合物),其中当开始用包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒的药物治疗时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,提供用于在基于吉西他滨的治疗后已经进展的个体中连同另一药剂治疗胰腺癌的药物(或组合物或单位剂型),所述药物(或组合物或单位剂型)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供用于在个体中连同另一药剂治疗胰腺癌的药物(或组合物或单位剂型),其中个体对于基于吉西他滨的治疗是耐受的或难治的,所述药物(或组合物或单位剂型)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供用于在个体中连同另一药剂治疗胰腺癌的药物(或组合物或单位剂型),其中个体具有复发性胰腺癌(例如,在停止基于吉西他滨的治疗后的大约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、24个月或36个月中的大约任一个之后,个体发展胰腺癌),所述药物(或组合物或单位剂型)包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供用于在个体中连同另一药剂治疗胰腺癌的药物(或组合物或单位剂型),其中当开始用包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒的药物治疗时,基于吉西他滨的治疗已经停止(例如停止至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或10个月)。在一些实施方式中,提供用于治疗胰腺癌的药物(或组合物或单位剂型),其包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒以及另一药剂。在一些实施方式中,其它药剂不是吉西他滨。

[0317] 在一些实施方式中,提供用于治疗胰腺癌的药物(或组合物或单位剂型),其包括含有紫杉烷和白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒以及VEGFR/EGFR抑制剂(如凡德他尼)。

[0318] 实例——其意欲是本发明的纯粹示例性的并且因此不应当被认为以任何方式限制本发明——还描述和详述了以上讨论的发明的方面和实施方式。通过说明的方式而不是通过限制的方式提供了前述实例和详述。本说明书中引用的所有出版物、专利申请和专利通过引用并入本文,就如每个单独公开出版物、专利申请或专利明确地和分别地通过引用被并入。特别地,为了描述和公开可连同本发明使用的组合物和方法,本文引用的所有出版物通过引用明确地并入本文。虽然为了理解清楚的目的通过说明和实例在某些细节方面已经描述了前述发明,但是在不脱离所附权利要求的精神或范围的情况下可以做出某些改变和改进,这对于本领域普通技术人员而言根据本发明的教导是容易理解的。

## 实施例

[0319] 实施例1. 在基于吉西他滨的治疗后已经进展的具有晚期胰腺癌的患者中Nab-太平洋紫杉醇的II期试验

[0320] 该实施例证明Nab-太平洋紫杉醇在基于吉西他滨的治疗后已经进展的患者中被

良好地耐受并且提供临床益处。

#### [0321] 材料和方法

[0322] 在II期开放性标记试验中,基于吉西他滨的治疗的6个月内进展的具有局部晚期、不可切除的或转移性胰管癌 (ECOG PS 0-2) 的患者在28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内以100mg/m<sup>2</sup>静脉内接受nab-太平洋紫杉醇。患者至少18岁,具有良好的器官功能。在基态处以及每两个周期评估对照CT (计算机X线断层摄影术)。第一终点是6个月总存活 (OS)。第二终点是按照RECIST (实体瘤的应答评价标准) 标准的应答率、无进展存活 (PFS)、安全性和耐受性以及毒性情况。在基态处以及每两个周期测量CA19-9水平。还进行在获得的预处理肿瘤样品上的SPARC免疫组织化学。

#### [0323] 结果

[0324] 在得到的20位患者中,1位患者从未接受研究治疗并且从分析中排除。平均年龄是61岁,9位 (47%) 是男性,18位 (95%) 具有IV期疾病,并且15位 (79%) 具有0-1的ECOG PS (体力状态)。6个月OS (总存活) 是58% (95%CI 33%-76%) 并且平均OS是7.3个月 (95%CI 2.8-13.3)。平均PFS (无进展存活) 是1.6个月 (95%CI 1.5-3.4)。一位患者具有确认的部分应答 (PR), 并且6位 (32%) 具有稳定疾病 (SD) 作为他们的最好应答。其余12位患者 (63%) 在第一次应答评估时或之前具有进行性疾病 (PD)。五位患者以12.7个月 (9.6-16.3范围) 的平均随访活着,包括在治疗的第15周期时具有SD的一位患者。在2个周期后,相对于在具有PD的患者中的18%的降低,平均CA 19-9水平在具有SD或PR的患者中降低52%。还执行SPARC表达的相关研究。非血液毒性通常是轻微的,分别在63%、47%、37%和26%的患者中发生1或2级恶心、食欲不振、低钙血症和呕吐。3或4级嗜中性白细胞减少、粒细胞缺乏性发烧以及恶性贫血分别在32%、11%的患者中发生。没有3或5级神经病的情况。表1-6提供了详细的实验数据和结果。



[0325]

|   | N  | %         |
|---|----|-----------|
| <b>年龄(年)</b>                            |    |           |
| 均值(范围)                                  |    | 61(24-80) |
| <b>性别</b>                               |    |           |
| 女性                                      | 10 | 52.6      |
| 男性                                      | 9  | 47.4      |
| <b>期</b>                                |    |           |
| III                                     | 1  | 5.3       |
| IV                                      | 18 | 94.7      |
| <b>体力状态</b>                             |    |           |
| 0                                       | 3  | 15.8      |
| 1                                       | 12 | 63.2      |
| 2                                       | 4  | 21.1      |
| <b>其他治疗</b>                             |    |           |
| 在先辅助化放疗 (Prior adjuvant chemoradiation) | 5  | 26.3      |
| 任何后续研究化疗                                | 11 | 57.9      |
| <b>报告时的状态</b>                           |    |           |
| 已亡                                      | 15 | 78.9      |
| 活动的, 在研究中                               | 1  | 5.3       |
| 活的, 离开研究                                | 3  | 15.8      |

[0326] 表2: 按照RECIST标准的最好应答 (N=19)

[0327]

|              | N (%)     | 95%CI     |
|--------------|-----------|-----------|
| 部分应答 (PR)    | 1 (5.3)   | 0.1-26    |
| 稳定疾病 (SD)    | 6 (31.6)  | 12.6-56.6 |
| 临床益处 (PR+SD) | 7 (36.8)  | 16.3-61.6 |
| 进行性疾病 (PD)   | 12 (63.2) | 38.4-83.7 |

[0328]

| 时间点<br>(月) | 无进展存活<br>(95% CI)  | 总存活<br>(95% CI)  |
|------------|--------------------|------------------|
| 3          | 31.6%(12.9 – 52.2) | 73.7%(47.9-88.1) |
| 6          | 15.8%(3.9 – 34.9)  | 57.9%(33.2-76.3) |
| 9          | 5.3%(0.4 – 21.4)   | 47.4%(24.4-67.3) |
| 12         | 5.3(0.4 – 21.4)    | 36.8%(16.5-57.5) |
| 均值         | 1.6个月(1.5至3.4)     | 7.3个月(2.8至15.8)  |

[0329]

|                | N  | CA19-9降低> 50%的患者数目* |
|----------------|----|---------------------|
| <b>PR + SF</b> | 7  | 4(57.1%)            |
| <b>PD</b>      | 12 | 2(16.6%)            |

[0330] 表5: 在2个周期后的CA19-9和存活之间的关系 (N=19)

[0331]

|        | N  | PFS (95% CI)    | OS (95% CI)      |
|--------|----|-----------------|------------------|
| 降低<50% | 13 | 1.6个月 (9.5-1.9) | 6.9个月 (1.9-13.3) |
| 降低>50% | 6  | 2.7个月 (1.4-NA)  | 13.8个月 (2.8-NA)  |
| P值     |    |                 | 0.244            |

[0332]

|              | 1-2级, N(%) | 3-4级, N(%) |
|--------------|------------|------------|
| <b>血液的</b>   |            |            |
| 嗜中性白细胞减少症、   | 8(42.1)    | 5(26.3)    |
| 恶性贫血         | 11(57.9)   | 2(10.5)    |
| 血小板减少        | 1(5.2)     | 0          |
| 粒细胞缺乏性发烧     | 0          | 2(10.5)    |
| <b>非血液的</b>  |            |            |
| 疲劳           | 12(63.1)   | 0          |
| 恶心           | 12(63.1)   | 0          |
| 脱发(Alopecia) | 12(63.1)   | 0          |

[0333]

|      |         |         |
|------|---------|---------|
| 食欲不振 | 9(47.4) | 0       |
| 低钙血症 | 7(36.8) | (1(5.2) |
| 呕吐   | 5(26.3) | 0       |
| 神经病  | 3(15.8) | 0       |

[0334] 结论

[0335] Nab-太平洋紫杉醇在基于吉西他滨的治疗后已经进展的具有晚期胰腺癌的患者中被良好耐受。37%的在该II期试验中治疗的患者获取临床益处(部分应答或疾病稳定)并且21%保持治疗至少6个月,表明在该情况中Nab-太平洋紫杉醇具有抗瘤活性。存在CA19-9是临床益处、PFS和OS的预测值的趋势,但是这没有达到统计显著性。其它研究已经表明SPARC表达与对Nab-太平洋紫杉醇的更高应答率有关(Von Hoff等人,J.Clin.Oncol.27(155):4525(2009))。SPARC表达与应答或存活的相互关系在进一步研究中。

[0336] 实施例2.Nab-太平洋紫杉醇的两个不同计划的I期研究,其中在具有胰腺癌的患者中增加凡德他尼的剂量以及扩充

[0337] 该实施例报告Nab-太平洋紫杉醇的两个不同计划的I期研究,其中在具有胰腺癌的患者中增加凡德他尼的剂量以及扩充。第一目标是确定Nab-太平洋紫杉醇和凡德他尼的联合的最大耐受剂量(MTD)。第二目标是在具有胰腺癌的患者中评估初步功效。

[0338] 材料和方法

[0339] 患者被随机分到两组中的一组。组A的Nab-太平洋紫杉醇的剂量被固定在28天周期中的三周每周静脉内100mg/m<sup>2</sup>Nab-太平洋紫杉醇。组B的Nab-太平洋紫杉醇的剂量被固定在三周计划静脉内260mg/m<sup>2</sup>Nab-太平洋紫杉醇。对于每组以100mg、200mg或300mg的剂量每日经口将凡德他尼给予至患者。使用3+3设计。对于两组都计划以最大耐受剂量(MTD)扩充至15位患者。组A扩充限于基于吉西他滨的治疗失败的胰腺癌患者。两种单一核苷酸多态性SPARC rs1059829和SPARC rs3210714在25位患者中通过PCR-RFLP评估。

[0340] 结果

[0341] 在组A中在每个剂量水平下报告剂量限度毒性(DLT)的一个征候,包括在2位患者中的3级疹子和在1位患者中的4级嗜中性白细胞减少症(表7)。对于组B中的患者没有记录到DLT的征候。对于与每日给予300mg凡德他尼结合的四周中取三周每周静脉内给予的Nab-太平洋紫杉醇(组A),MTD是100mg/m<sup>2</sup>。对于结合每日给予300mg凡德他尼每三周静脉内给予的Nab-太平洋紫杉醇(组B),MTD是260mg/m<sup>2</sup>。治疗了29位具有胰腺癌的患者:9位来自组A(剂量扩大)、15位来自组A(剂量扩充)和5位来自组B。患者的平均年龄是62。16位男性和13位女性。组A的在先治疗的平均数量是2(1-4的范围)。22位具有胰腺癌的患者对于应答是可评估的:这些患者中的6位(27.5%)是部分应答者(PR),10位(45%)显示稳定疾病(SD)并且6位(27.5%)显示疾病进展。无进展存活中值(PFS)是5.3个月(95%CI:3.7-7.3)并且总存活中值(OS)是8.2个月(95%CI:6.2-11.5)。在SPARC中的SNP和临床结果之间没有发现统计学上显著的相关性。表7提供了3级和4级不利事件的总结。

[0342] 表7 不利事件

|        | <b>3 或 4 级毒性</b> | <b>组 A %</b> | <b>组 B %</b> |
|--------|------------------|--------------|--------------|
| [0343] | 嗜中性白细胞减少症        | 31           | 48           |
|        | 腹泻               | 13           | 12           |
|        | 白细胞减少            | 10           | 16           |
|        | 痤疮样皮疹            | 15           | 8            |
|        | 疲劳               | 10           | 4            |
|        | 高血压              | 5            | 12           |
|        | 延长的 QTC          | 5            | 8            |
|        | 血栓症              | 8            | 4            |
|        | 关节痛              | 5            | 4            |
|        | 肌肉疼痛             | 5            | 4            |
|        | 食欲不振             | 5            | 0            |
|        | [0344]           | 呼吸困难         | 5            |
| 恶心     |                  | 5            | 0            |
| 瘙痒症    |                  | 5            | 0            |

[0345] 结论

[0346] Nab-太平洋紫杉醇与凡德他尼的两种计划都是安全的并且被良好耐受。两组的MTD是最大计划剂量。

[0347] 虽然为了理解清楚的目的,已经通过说明和实施例在一些细节上描述了前述发明,但是实行某些较小改变和改进对于本领域技术人员而言是明显的。因此,该描述和实施例不应解释为限制本发明范围。

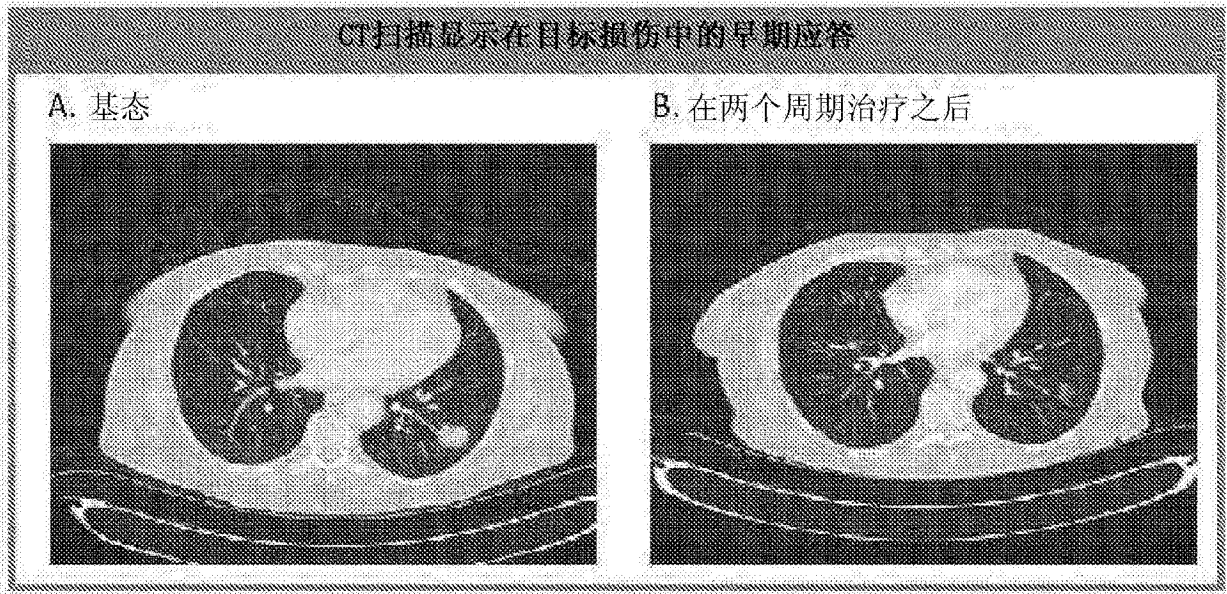


图1

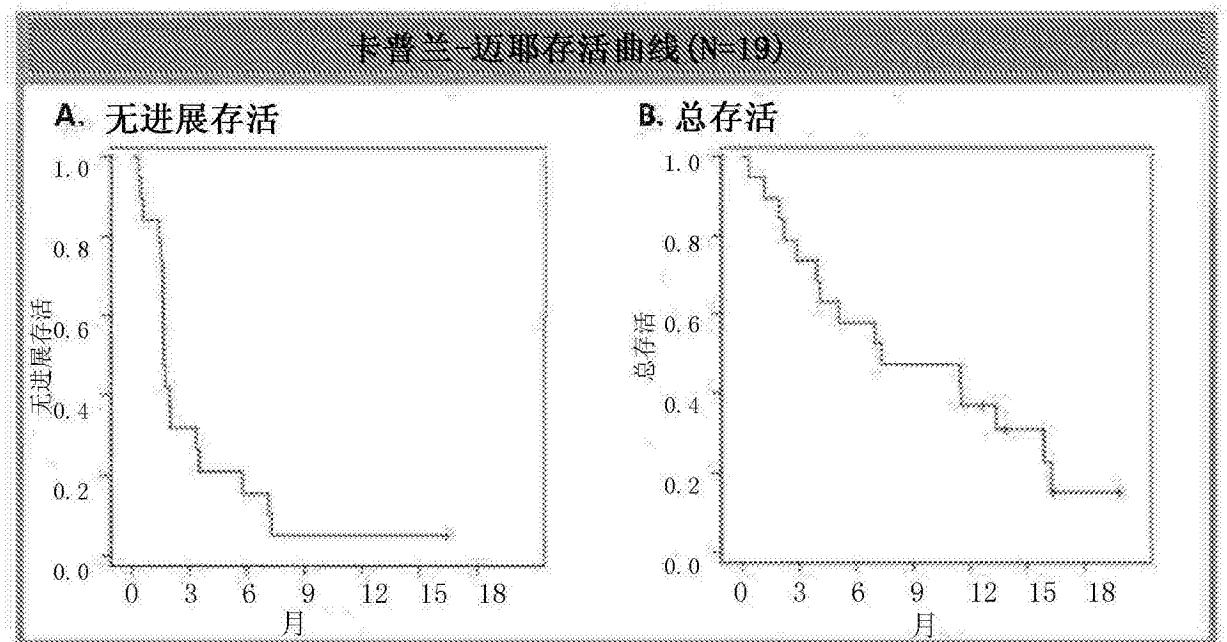


图2

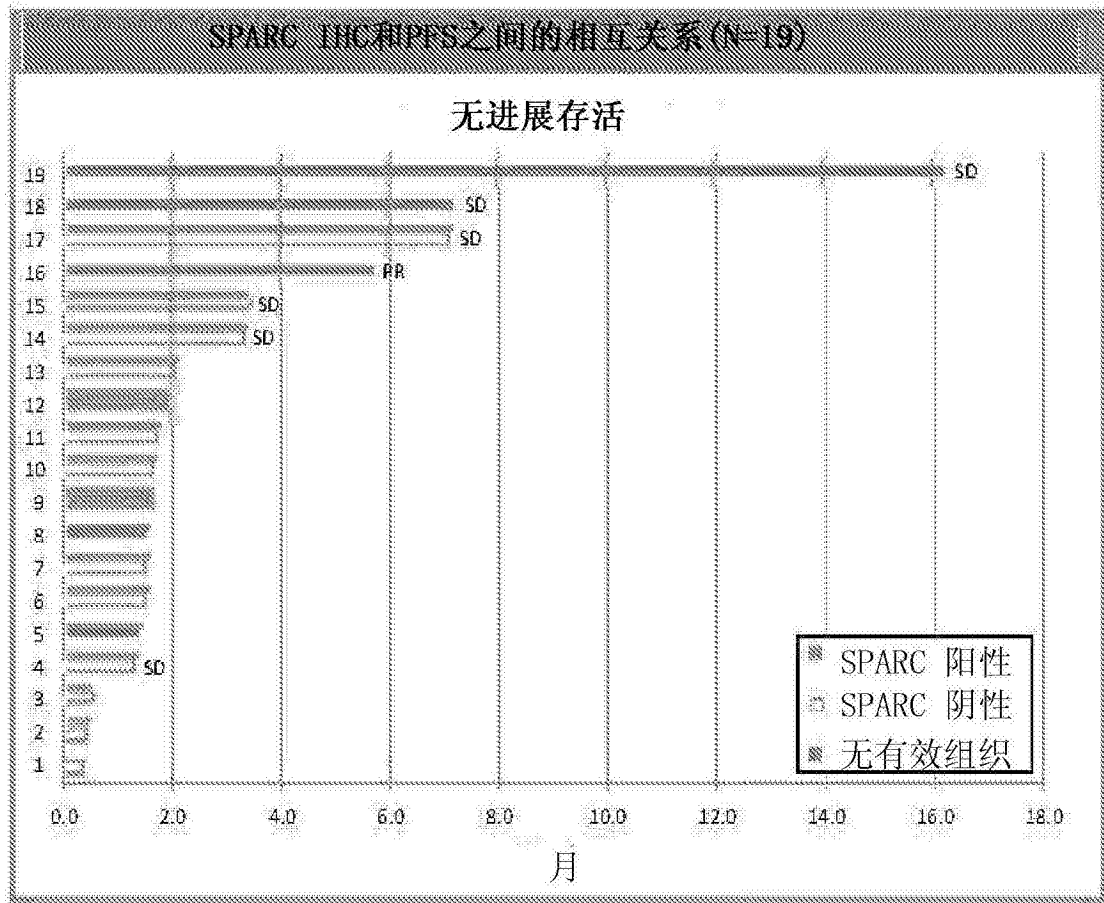


图3

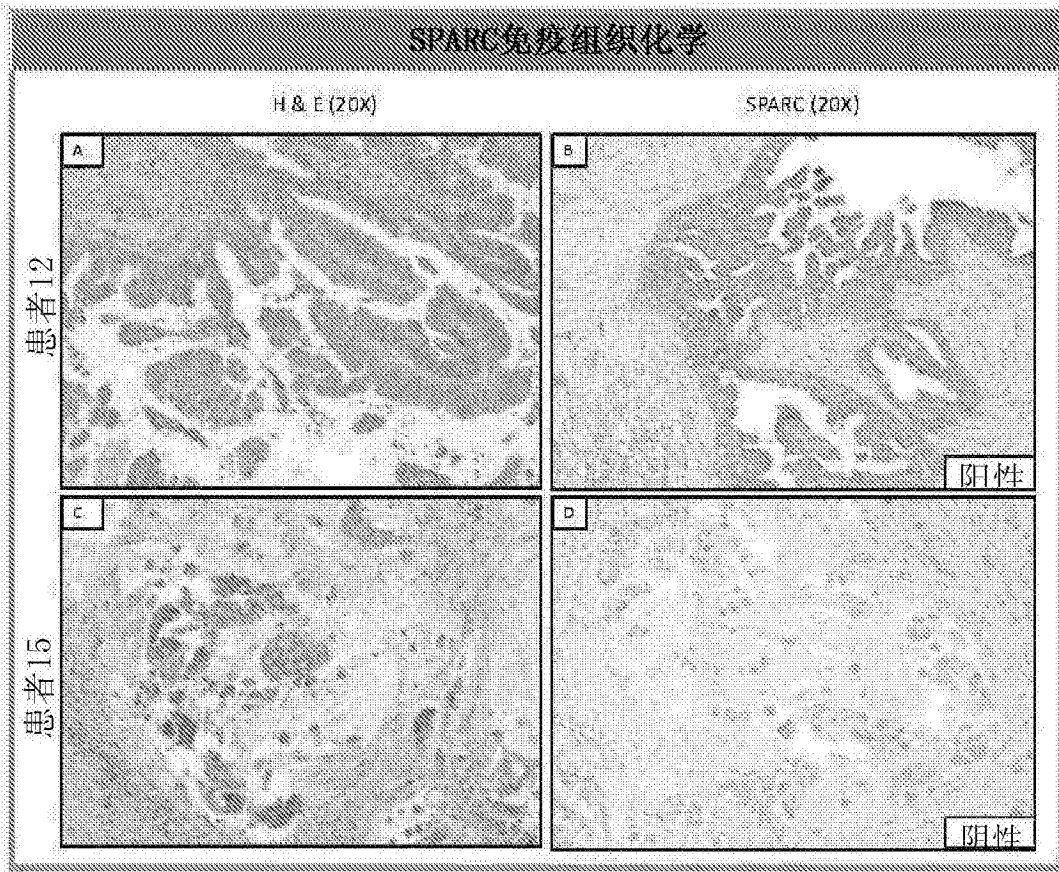


图4