



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105491999 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 13

(21) 申请号 201480042574. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 06. 27

A61K 9/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/337(2006. 01)

61/840, 950 2013. 06. 28 US

A61P 35/00(2006. 01)

61/871, 453 2013. 08. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 01. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/044617 2014. 06. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/210485 EN 2014. 12. 31

(71) 申请人 佰恩德治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 J·赖特

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 谭玮

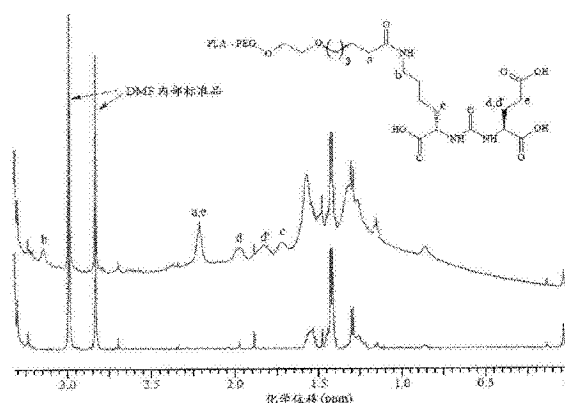
权利要求书4页 说明书23页 附图6页

(54) 发明名称

用于癌症治疗的多西他赛聚合纳米颗粒

(57) 摘要

本公开内容一般地涉及包含多西他赛的聚合纳米颗粒的悬浮液和组合物、以及使用公开的组合物在有此需要的患者中治疗多种癌症（包括难治的或抗药的癌症）的方法。



1. 一种在有此需要的患者中治疗实体瘤癌症的方法,所述方法包括给所述患者静脉内地施用有效量的治疗性纳米颗粒悬浮液,其包含:

多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:

多西他赛;

聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和

表面活性剂;和

水性悬浮介质,其中每周、每2周、每3周或每4周一次地将所述悬浮液施用给所述患者。

2. 一种在有此需要的患者中治疗实体瘤癌症的方法,所述方法包括给所述患者连续施用具有约35mg/m²至约45mg/m²的多西他赛的多西他赛纳米颗粒悬浮液一段时间,其中所述连续施用之后是休息期,其中所述多西他赛纳米颗粒悬浮液包含:

多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:

多西他赛;

聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和

表面活性剂;和

水性悬浮介质。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中将所述连续施用重复至少一次。

4. 根据权利要求2或3所述的方法,其中将所述多西他赛纳米颗粒悬浮液每周施用持续3周,随后是7天休息期。

5. 根据权利要求2-4中的任一项所述的方法,所述方法包括连续每周施用具有约40mg/m²的多西他赛的多西他赛纳米颗粒悬浮液持续3周。

6. 一种用于治疗人患者中的实体瘤癌症的方案,所述方案包括,在每月治疗周期中给所述患者递送治疗性纳米颗粒悬浮液,所述每月周期包括在所述周期中每周静脉内地施用第一剂包含约35mg/m²和约45mg/m²多西他赛的治疗性纳米颗粒悬浮液持续至少一周,随后是至少一周其中不施用治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述治疗性纳米颗粒悬浮液包含:

多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:

多西他赛;

聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约

20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和

表面活性剂;和

水性悬浮介质。

7.根据权利要求6所述的方案,其中所述每月周期包含3个每周剂量施用。

8.根据权利要求6所述的方案,其中将所述治疗性纳米颗粒悬浮液递送2-12个周期。

9.根据权利要求6所述的方案,其中所述每月周期是连续的。

10.根据权利要求1-9中的任一项所述的方法,其中所述实体瘤癌症是难治的或复发的癌症。

11.根据权利要求1-10中的任一项所述的方法,其中所述实体瘤癌症是以下的一种或多种:乳腺癌、前列腺癌、腺癌、非小细胞肺癌或卵巢癌。

12.根据权利要求1所述的方法,其中每周施用所述悬浮液。

13.根据权利要求1所述的方法,其中以约15mg/m²至50mg/m²或更多、或约30mg/m²至约50mg/m²或更多的多西他赛的剂量施用所述悬浮液。

14.根据权利要求1所述的方法,其中每周施用所述悬浮液持续3周,随后1周不治疗。

15.根据权利要求13所述的方法,其中以至少约40mg/m²的多西他赛的剂量每周一次地施用所述悬浮液。

16.根据权利要求1所述的方法,其中施用包括三个逐步增加剂量水平,其中每周1次将每种剂量水平施用给所述患者持续至少3周。

17.一种用于施用治疗性纳米颗粒悬浮液的剂量方案的试剂盒,其包括:

足够量的治疗性纳米颗粒悬浮液,以根据下述剂量方案施用所述治疗性纳米颗粒悬浮液:在前3周给患者每周1次地施用包含约30mg/m²至约40mg/m²、或35mg/m²至约45mg/m²、或约40mg/m²的多西他赛的剂量的治疗性纳米颗粒悬浮液;在第四周不给所述患者施用所述治疗性纳米颗粒悬浮液;和任选地重复所述剂量方案;和

任选的说明书,以根据所述剂量方案施用治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述治疗性纳米颗粒悬浮液包含:

多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:

多西他赛;

聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和

表面活性剂;和

水性悬浮介质。

18.一种治疗性纳米颗粒悬浮液,其包含:

治疗性多西他赛纳米颗粒和水性悬浮介质,其中所述悬浮液中多西他赛的浓度是约

4mg/mL至约6mg/mL;且其中所述治疗性多西他赛纳米颗粒各自包含:

多西他赛;

聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和

表面活性剂。

19.根据权利要求18所述的治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述悬浮液具有以下浓度:

约4.25至约5.75mg/mL的多西他赛;

约46mg/mL的聚乳酸-聚乙二醇共聚物;

约1.2mg/mL的靶向聚合物;和

约3mg/mL的表面活性剂。

20.根据权利要求18或19所述的治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述表面活性剂是聚山梨酯80。

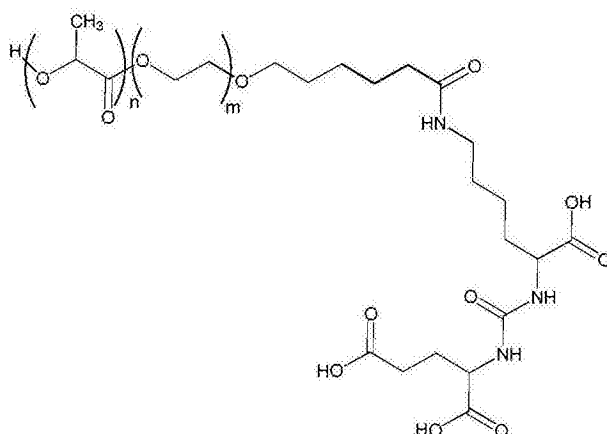
21.根据权利要求18-20中的任一项所述的治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述水性悬浮介质包含蔗糖。

22.根据权利要求18-21中的任一项所述的治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述水性悬浮介质是约32重量%的蔗糖和约68重量%的水。

23.根据权利要求18-22中的任一项所述的治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述悬浮液具有约5mg/mL的多西他赛的浓度。

24.根据权利要求18-23中的任一项所述的治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述悬浮液具有小于约25%的游离多西他赛浓度。

25.根据权利要求18-24中的任一项所述的治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述靶向聚合物由下式表示:



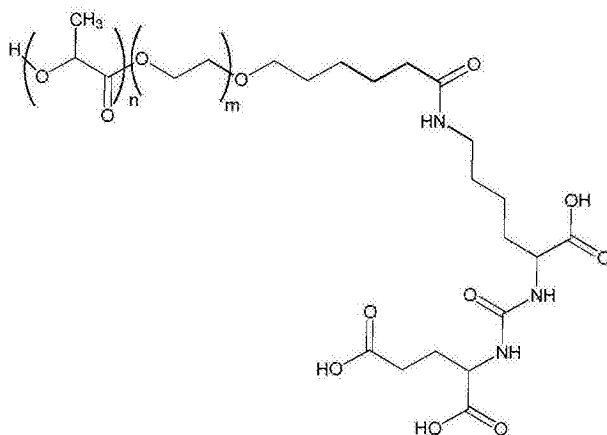
其中n是约280,且m是约115。

26.一种治疗性纳米颗粒,其包含:

约9-10重量%的多西他赛;

约80至约90重量%的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物,其中所述聚乳酸-聚乙二醇共聚物

包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇；和约2至约3重量%的由下式表示的靶向部分：



其中n是约200至约350，且m是约110至约120。

27. 根据权利要求26所述的治疗性纳米颗粒，其中n是约280，且m是约115。

28. 根据权利要求26或27所述的治疗性纳米颗粒，所述治疗性纳米颗粒具有约70nm至约130nm的直径。

29. 根据权利要求26-28中的任一项所述的治疗性纳米颗粒，所述治疗性纳米颗粒具有约100nm的直径。

30. 根据权利要求26-29中的任一项所述的治疗性纳米颗粒，其中所述纳米颗粒进一步包含约5至约6重量%的聚山梨酯80。

31. 根据权利要求26-30中的任一项所述的治疗性纳米颗粒，所述治疗性纳米颗粒具有约83重量%的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物。

用于癌症治疗的多西他赛聚合纳米颗粒

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年6月28日提交的美国临时专利申请号61/840,950和2013年8月29日提交的美国临时专利申请号61/871,453的权益和优先权,它们中的每一篇特此通过引用整体并入。

[0003] 背景

[0004] 在医学文献中详细描述了多种癌症。例子包括膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌(包括结肠直肠癌)、食管癌、头颈癌、前列腺癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、黑色素瘤、骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤(包括骨肉瘤)、皮肤癌(包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和血液学癌症。癌症的发病率继续随着一般群体老龄化和随着新癌症发展而攀升。但是,癌症的治疗选择是有限的。例如,许多癌症具有极少可利用的治疗选择,特别当一个或多个常规化疗疗程失败时。

[0005] 几乎所有的化疗剂是有毒的,且化疗会造成显著的和经常危险的副作用,包括严重的恶心、骨髓抑郁和免疫抑制。另外,即使对于化疗剂的组合施用,许多肿瘤细胞是抗性的,或发展出对所述化疗剂的抗性。实际上,对在治疗方中使用的特定化疗剂具有抗性的那些细胞经常被证实对其它药物具有抗性,尽管那些药剂的作用机制不同于在具体治疗中使用的药物的作用机制。该现象被称作多效药物(pleiotropic drug)或多药抗药性。因为抗药性,许多癌症被证实是标准化疗治疗方案难治的。

[0006] 包含活性药物且例如靶向特定组织或细胞类型或靶向具体患病组织但是不靶向正常组织的治疗剂可能减小没有被靶向的身体组织中的药物的量,且可能是更有效的和更低毒的。当治疗诸如癌症(其中希望细胞毒剂量的药物递送至癌细胞而不杀伤周围的癌性组织)的病症时,这是特别重要的。有效的药物靶向作用可以减少在抗癌治疗中常见的不希望的和有时威胁生命的副作用。此外,这种治疗剂可以允许药物到达某些它们以其它方式不能到达的组织。

[0007] 提供控制释放和/或靶向疗法的治疗剂也必须能够递送有效量的药物,所述药物在其它纳米颗粒递送系统中是公知的限制。例如,它可以解决下述问题:制备纳米颗粒系统(含有适当量的药物相关的各纳米颗粒),同时保持所述纳米颗粒的尺寸足够小,从而具有有利的递送特性。

[0008] 因此,存在对纳米颗粒治疗剂和制备这样的纳米颗粒的方法的需求,其能够递送治疗水平的药物(例如,较高水平的药物)以治疗疾病诸如癌症,同时也减少患者副作用,特别当施用有效治疗所必需的较高水平时。非常需要安全且有效的治疗、预防和管理癌症和其它疾病和病症的方法,特别对于标准治疗(诸如外科手术、辐射疗法、化学疗法和激素疗法)难治的疾病,同时减少或避免与常规疗法有关的毒性和/或副作用。

发明内容

[0009] 本公开内容一般地涉及包含多西他赛的聚合纳米颗粒的悬浮液和组合物、以及使用公开的组合物在有此需要的患者中治疗多种癌症(包括难治的或抗药的癌症)的方法。

[0010] 在一个方面,提供了在有此需要的患者中治疗癌症或难治癌症的方法。所述方法包括给所述患者静脉内地施用有效量的治疗性纳米颗粒悬浮液,所述悬浮液包含:

[0011] 多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:

[0012] 多西他赛;

[0013] 聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

[0014] 包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和

[0015] 表面活性剂;和

[0016] 水性悬浮介质,其中每周、每2周、每3周或每4周1次地施用所述悬浮液。

[0017] 在某些实施方案中,预见到的方法包括每周1次地给所述患者施用公开的悬浮液,例如,以约15mg/m²至50mg/m²或更多、或约30mg/m²至约50mg/m²或更多的多西他赛的剂量(例如周剂量)。

[0018] 在一个特定实施方案中,与每3周施用所述悬浮液相比,当每周施用公开的悬浮液时,多西他赛的累积最大耐受剂量更大。例如,在某些实施方案中,当每3周施用时,多西他赛的累积最大耐受剂量是约60mg/m²。在其它实施方案中,当每周施用时,多西他赛的累积最大耐受剂量是约120mg/m²或更多、或约40mg/m²×3或更多。

[0019] 在某些实施方案中,每周施用预见到的悬浮液持续3周,随后1周不治疗。例如,本文提供了一种在有此需要的患者中治疗实体瘤癌症的方法,所述方法包括,给所述患者连续施用具有约35mg/m²至约45mg/m²的多西他赛(例如40mg/m²)的多西他赛纳米颗粒悬浮液一段时间,其中所述连续施用之后是休息期,其中所述多西他赛纳米颗粒悬浮液包含:

[0020] 多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:多西他赛;聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和表面活性剂;和水性悬浮介质。例如,可以将所述连续施用重复至少一次。在某些实施方案中,可以每周施用所述多西他赛纳米颗粒悬浮液持续3周(例如,每周连续施用具有约40mg/m²的多西他赛的多西他赛纳米颗粒悬浮液持续3周),随后是7天休息期。

[0021] 本文提供了一种用于治疗人患者中的实体瘤癌症的方案,所述方案包括,在每月治疗周期中给所述患者递送治疗性纳米颗粒悬浮液,所述每月周期包括在所述周期中每周静脉内地施用第一剂包含约35mg/m²和约45mg/m²多西他赛的治疗性纳米颗粒悬浮液持续至少一周,随后是至少一周其中不施用治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述治疗性纳米颗粒悬浮液包含:多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:多西他赛;聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,

其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和表面活性剂;和水性悬浮介质。例如,每月周期包括3个每周剂量施用。

[0022] 在某些实施方案中,通过公开的方法和治疗性纳米颗粒治疗的癌症是以下至少一种:乳腺癌、前列腺癌、腺癌、非小细胞肺癌或卵巢癌。

[0023] 在某些实施方案中,以约40mg/m²的多西他赛的剂量每周一次地施用预见到的悬浮液。

[0024] 在某些实施方案中,每周一次地施用预见到的悬浮液持续3周,且其中在第四周中不施用所述悬浮液。

[0025] 在某些实施方案中,预见到的悬浮液的一个月治疗周期包括以40mg/m²每周治疗一次持续3周和一周不治疗。

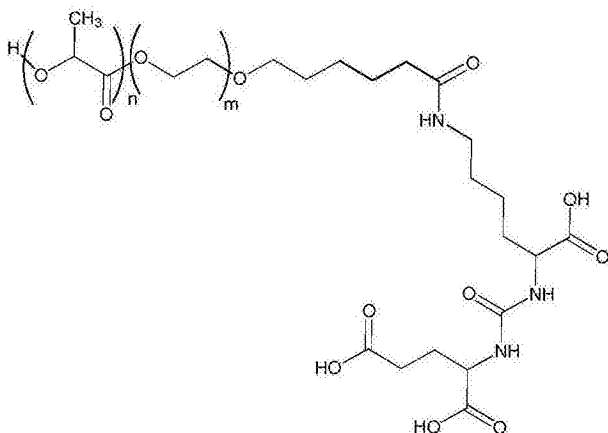
[0026] 在某些实施方案中,多西他赛的平均每周剂量是30mg/m²。

[0027] 在另一个方面,提供了一种治疗性纳米颗粒。所述治疗性纳米颗粒包含:

[0028] 约9-10重量%的多西他赛;

[0029] 约80至约90重量%的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物,其中所述聚乳酸-聚乙二醇共聚物包含具有约15-20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约4至约6kDa的数均分子量的聚乙二醇;和

[0030] 约2至约3重量%的由下式表示的靶向部分:



[0031]

[0032] 其中n是约200至约350,且m是约110至约120。在某些实施方案中,n是约280,且m是约115。

[0033] 在某些实施方案中,预见到的治疗性纳米颗粒具有约70nm至约130nm的直径。例如,在某些实施方案中,预见到的治疗性纳米颗粒具有约100nm的直径。

[0034] 在某些实施方案中,预见到的治疗性纳米颗粒进一步包含约5至约6重量%的表面活性剂。例如,在某些实施方案中,所述表面活性剂是聚山梨酯80。

[0035] 在某些实施方案中,预见到的治疗性纳米颗粒具有约83重量%的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物。

[0036] 在某些实施方案中,预见到的纳米颗粒的聚乳酸-聚乙二醇共聚物包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇。

[0037] 在另一个方面,提供了一种治疗性纳米颗粒悬浮液。所述治疗性纳米颗粒悬浮液包含:

[0038] 多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:

[0039] 多西他赛;

[0040] 聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

[0041] 包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和

[0042] 表面活性剂;和

[0043] 水性悬浮介质。这样的公开的治疗性纳米颗粒悬浮液可以包括以下浓度:

[0044] 约4.25至约5.75mg/mL的多西他赛;

[0045] 约46mg/mL的聚乳酸-聚乙二醇共聚物;

[0046] 约1.2mg/mL的靶向聚合物;和

[0047] 约3mg/mL的表面活性剂。

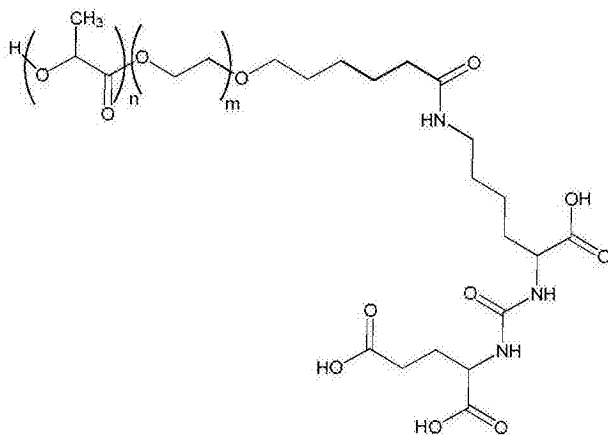
[0048] 在某些实施方案中,预见到的悬浮液中的表面活性剂是聚山梨酯80。

[0049] 在某些实施方案中,预见到的悬浮液的水性悬浮介质包含蔗糖。例如,在某些实施方案中,所述水性悬浮介质是约32重量%的蔗糖和约68重量%的水。

[0050] 在某些实施方案中,预见到的治疗性纳米颗粒悬浮液具有约5mg/mL的多西他赛的浓度。

[0051] 在某些实施方案中,预见到的治疗性纳米颗粒悬浮液具有小于约25%的游离多西他赛浓度。

[0052] 在某些实施方案中,预见到的治疗性纳米颗粒的靶向聚合物由下式表示:



[0053]

[0054] 其中n是约280,且m是约115。

附图说明

[0055] 图1A-1C描绘了公开的靶向聚合物的一个示例性合成方案。

[0056] 图2是用于形成公开的纳米颗粒的乳状液方法的程序框图。

[0057] 图3A和3B显示了公开的乳状液方法的流程图。图3A显示了颗粒形成和硬化(上游加工),图3B显示了颗粒后处理和纯化(下游加工)。

[0058] 图4显示了具有多西他赛和聚合物配体的公开的纳米颗粒(顶波谱)以及不具有聚合物配体的颗粒(底波谱)的¹H NMR谱(对于每种样品,DMF内部标准品浓度=300μM)。

具体实施方式

[0059] 本公开内容一般地涉及包含多西他赛的聚合纳米颗粒的悬浮液和组合物、以及使用公开的组合物在有此需要的患者中治疗多种癌症(包括难治的或抗药的癌症)的方法。

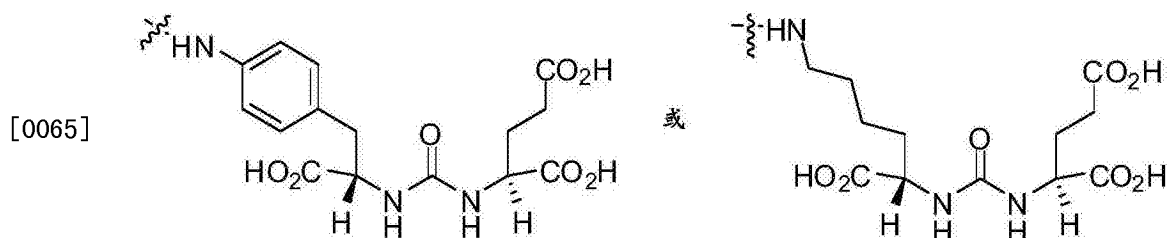
[0060] 公开的纳米颗粒可以包括约0.2至约35重量%、约3至约40重量%、约5至约12重量%、约9至约11重量%、约9至约10重量%、或约9.5重量%的活性剂,诸如抗肿瘤剂,例如紫杉烷剂(例如多西他赛)。例如,无水多西他赛[(2R,3S)-N-羧基-3-苯基异丝氨酸,N-叔丁酯,13-酯和5-20-环氧-1,2,4,7,10,13-六羟基紫杉(tax)-11-烯-9-酮4-乙酸酯2-苯甲酸酯]可以形成公开的纳米颗粒的一部分,并且是白色至几乎白色的粉末,实际上不溶于水,且在甲醇中在10mg/mL的浓度具有 -37.5° 至 -42.5° 的比旋光度。无水多西他赛的化学式是 $C_{43}H_{53}NO_{14}$ 。无水多西他赛的分子量是807.9g/mol。所述活性剂或药物可以是治疗剂诸如抗肿瘤剂诸如mTor抑制剂(例如,西罗莫司、坦罗莫司或依维莫司)、长春花生物碱诸如长春新碱、二萜衍生物或紫杉烷诸如紫杉醇(或它的衍生物诸如DHA-紫杉醇或PG-紫杉醇)。

[0061] 公开的纳米颗粒包含PLA-PEG和包含缀合至(即共价地结合至)PSMA配体(诸如本文中公开)的PLA-PEG的靶向聚合物,其中所述PLA-PEG可以经由PEG通过亚烷基(例如,亚戊基)接头结合至配体。聚-L-乳酸、聚-D-乳酸、聚-D,L-乳酸、聚-L-丙交酯、聚-D-丙交酯和聚-D,L-丙交酯在本文中被共同地称作“PLA”。在某些实施方案中,公开的纳米颗粒包含约10至约99重量%的生物相容的二嵌段聚乳酸-聚乙二醇。

[0062] 本文中公开的颗粒包含聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物(PLA-PEG)和包含聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物的靶向聚合物或部分。预见到,任一个PLA-PEG部分的PEG部分可以封端和/或包含端基,例如,当PEG是或不是缀合至配体时。例如,PEG可以终止于或包括羟基、甲氧基或其它烷氧基、甲基或其它烷基、芳基(或亚烷基或亚苯基,例如亚丁基、亚甲基、亚戊基,其当是例如靶向聚合物的一部分时,可以通过酰胺键结合至PSMA靶向部分。

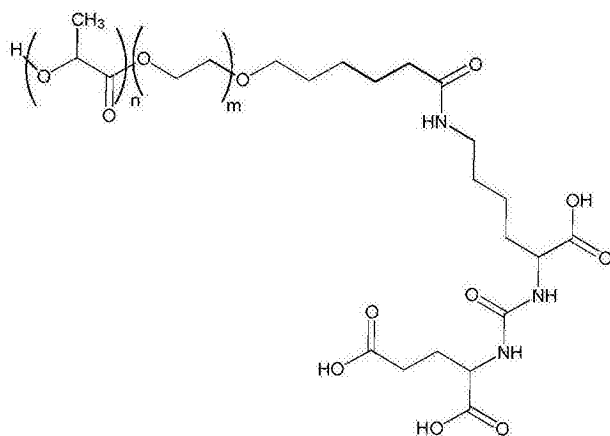
[0063] 公开的治疗性纳米颗粒可以包括靶向部分或靶向聚合物。在某些实施方案中,低分子量配体诸如低分子量PSMA配体缀合至PLA-PEG聚合物,且所述纳米颗粒包含某种比例的配体-缀合的聚合物(例如,PLA-PEG-配体)和非官能化聚合物(例如PLA-PEG)。所述配体缀合的聚合物可以是聚乳酸-聚乙二醇聚合物,其中所述聚乳酸具有约15kDa至约25kDa(例如,约20kDa)的数均分子量,且所述聚乙二醇具有约5kDa的数均分子量且具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸。

[0064] 预见到的缀合至PLA-PEG以形成例如靶向聚合物的配体可以包括:



[0066] 例如,公开的纳米颗粒可以包括由下式表示的靶向部分:

[0067]



[0068] 其中n是约200至约350,且m是约105至约125,或n是约250至约300,且m是约110至约120,或n是约280,且m是约115。

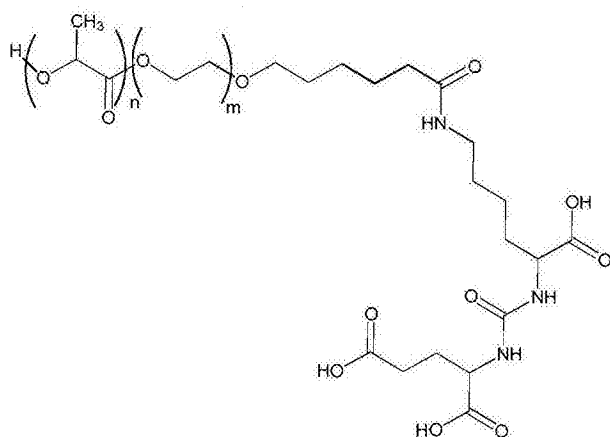
[0069] 例如,本文提供了一种治疗性纳米颗粒,其包含:

[0070] 约8-11重量%、或约9-10重量%、或约9至约11重量%、例如约9.5重量%的多西他赛;

[0071] 约80至约90重量%的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物(或约75至约90重量%的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物,或约80至约87重量%例如约82、83、84或85重量%的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物),其中所述聚乳酸-聚乙二醇共聚物包含具有约15-20kDa(例如约16kDa)的数均分子量的聚乳酸和具有约4至约6kDa(例如约5kDa)的数均分子量的聚乙二醇,和

[0072] 由下式表示的靶向部分,例如约1至约3重量%、或约2至约3重量%的靶向部分:

[0073]



[0074] 其中n是约200至约350,且m是约110至约120,例如,n是约280,且m是约115。

[0075] 预见到的治疗性纳米颗粒可能具有约70nm至约130nm、约80nm至约120nm的直径,例如约100nm的直径。

[0076] 公开的纳米颗粒可能进一步包含表面活性剂或其它赋形剂,例如可以包括约5至约6重量%的表面活性剂诸如聚山梨酯80。

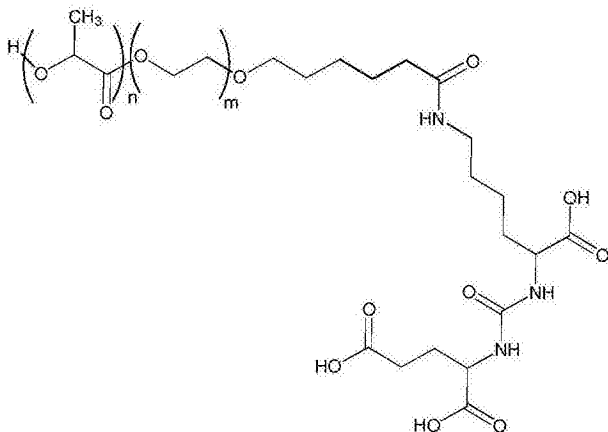
[0077] 在一个具体实施方案中,提供了治疗性纳米颗粒,其包含:

[0078] 约9-10重量%的多西他赛;

[0079] 约83至约84重量%的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物,其中所述聚乳酸-聚乙二醇共聚物包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

[0080] 约5至约6重量%的表面活性剂(例如聚山梨酯80),和

[0081] 约2至约3重量%的由下式表示的靶向部分：



[0082]

[0083] 其中n是约280,且m是约115。

[0084] 公开的纳米颗粒可以是稳定的(例如保留基本上所有的活性剂),例如在可能含有糖的溶液中,在室温或在25°C稳定至少约3天、约4天或至少约5天。

[0085] 在某些实施方案中,公开的纳米颗粒还可以包含脂肪醇,其可以增加药物释放速率。例如,公开的纳米颗粒可以包含C₈-C₃₀醇诸如鲸蜡醇、辛烷醇、硬脂醇、花生醇、docosanol或octasanol。

[0086] 纳米颗粒可以具有控释性质,例如,可以能够将一定量的活性剂递送至患者,例如,至患者中的特定部位,经历延长的时间段,例如经历1天、1周或更多。在某些实施方案中,公开的纳米颗粒基本上立即释放(例如经历约1分钟至约30分钟)小于约2%、小于约5%或小于约10%的活性剂(例如紫杉烷),例如当在室温和/或在37°C放在磷酸盐缓冲溶液中时。

[0087] 可以通过本领域已知的任何方式将本发明的药物组合物施用给患者,所述方式包括口服和胃肠外(例如静脉内)途径。本文中使用的术语“患者”或“受试者”表示人类以及非人类,包括、例如,哺乳动物、禽类、爬行动物、两栖动物和鱼。例如,所述非人类可以是哺乳动物(例如,啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、灵长类动物或猪)。在某些实施方案中,非肠道途径是合乎需要的,因为它们会避免与存在于消化道中的消化酶接触。根据这样的实施方案,可以通过注射(例如,静脉内、皮下或肌肉内、腹膜内注射)、直肠地、阴道地、局部地(作为粉剂、乳膏剂、软膏剂或滴剂)或通过吸入(作为喷雾剂)来施用本发明组合物。

[0088] 在一个特定实施方案中,将本文中公开的纳米颗粒全身性地(例如,通过静脉内输注或注射)施用给有此需要的受试者。

[0089] 在某些实施方案中,提供了一种治疗性组合物,其包含在水性组合物中的多个公开的纳米颗粒。例如,这样的组合物可以包含在介质中的公开的纳米颗粒,所述介质包含约30至约40重量%的二糖(例如蔗糖,或例如约32重量%的蔗糖)和平衡水(例如约68重量%的水)。

[0090] 例如,本文提供了一种治疗性纳米颗粒悬浮液,其包含:

[0091] 多个治疗性纳米颗粒,每个基本上包含:

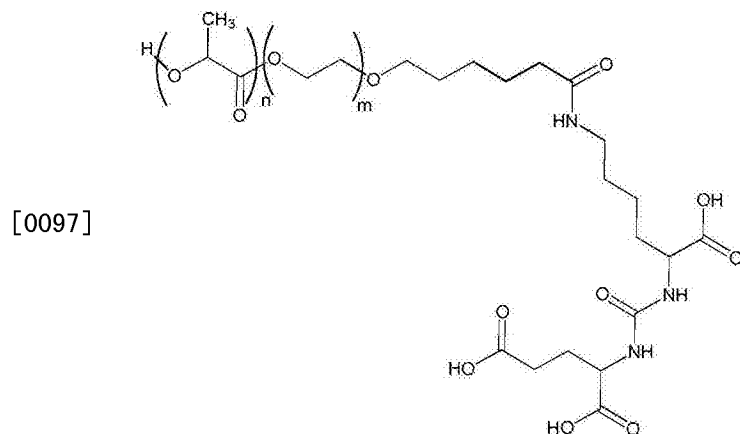
[0092] 多西他赛;

[0093] 聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物,其包含具有约15-20kDa或约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约4-6kDa或约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

[0094] 包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物含有具有约15至约25kDa或约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约4-6kDa或约5kDa的数均分子量且具有亚戊基端基的聚乙二醇,其中所述靶向聚合物的聚乙二醇的亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和表面活性剂;和

[0095] 水性悬浮介质。

[0096] 在某些实施方案中,所述靶向聚合物可以由下式表示:



[0098] 其中n是约280,且m是约115。

[0099] 这样的公开的治疗性纳米颗粒悬浮液可以包含以下浓度:约4.25至约5.75mg/mL的多西他赛;约40-50mg/mL、或约45至约47mg/mL、或约46mg/mL的聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物;约1至约2mg/mL、或约1.1至约1.3或约1.2mg/mL的靶向聚合物;和约2-4mg/mL或约3mg/mL表面活性剂(例如聚山梨酯80)。

[0100] 在某些实施方案中,所述水性悬浮介质包含蔗糖,例如约30-35重量%或约32重量%的蔗糖。在一个实施方案中,所述水性悬浮介质包含约68重量%的水。

[0101] 公开的治疗性纳米颗粒悬浮液可以具有约4mg/mL至约6mg/mL例如约5mg/mL的多西他赛的浓度。在某些实施方案中,预见到的治疗性纳米颗粒悬浮液可以具有小于约20%或小于约25%的游离多西他赛浓度,例如基本上未结合悬浮液的纳米颗粒或未被悬浮液的纳米颗粒封装的多西他赛。

[0102] 在某些实施方案中,根据本发明的靶向颗粒可以用于治疗、减轻、改善、解除有此需要的患者或受试者的癌症,延迟所述癌症的发作,抑制所述癌症的进展,减轻所述癌症的严重程度,和/或降低所述癌症的发病率。在某些实施方案中,本发明的纳米颗粒或组合物可以用于治疗实体瘤,例如,癌症和/或癌细胞。在某些实施方案中,公开的纳米颗粒和组合物可以用于治疗有此需要的受试者中的任何癌症,其中PSMA在癌细胞表面上或在肿瘤新脉管系统中表达,包括前列腺或非前列腺实体瘤的新脉管系统。PSMA相关的适应症的例子包括、但不限于前列腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、结肠直肠癌和胶质母细胞瘤。所述受试者可以是人或非人动物。受试者的例子包括、但不限于哺乳动物诸如狗、猫、马、驴、兔、牛、猪、绵羊、山羊、大鼠、小鼠、豚鼠、仓鼠、灵长类动物、人等。

[0103] 术语“癌症”包括恶化前的以及恶性的癌症。癌症包括、但不限于前列腺癌、胃癌、结肠直肠癌、皮肤癌(例如,黑素瘤或基底细胞癌)、肺癌、乳腺癌、头和颈的癌症、支气管癌、胰腺癌、膀胱癌、脑或中枢神经系统癌症、周围神经系统癌症、食管癌、口腔或咽的癌症、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠或盲肠癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉

瘤、血液组织的癌症等。“癌细胞”可以呈肿瘤的形式,单独存在于受试者体内(例如,白血病细胞),或是从癌症衍生出的细胞系。

[0104] 癌症可以与多种物理症状有关。癌症的症状一般取决于肿瘤的类型和位置。例如,肺癌可以导致咳嗽、呼吸短促和胸痛,而结肠癌常常导致腹泻、便秘和便血。但是,仅举几个例子,下述症状常常通常与许多癌症相关:发烧、寒战、盗汗、咳嗽、呼吸困难、重量减轻、食欲缺乏、厌食、恶心、呕吐、腹泻、贫血、黄疸、肝肿大、咯血、疲劳、全身乏力、认知功能障碍、抑郁、激素紊乱、嗜中性粒细胞减少症、疼痛、未愈合、淋巴结肿大、周围神经病变和性功能障碍。

[0105] 在本发明的一个方面,提供了一种用于治疗癌症(例如前列腺或乳腺癌)的方法。在某些实施方案中,癌症的治疗包括:以实现期望的结果所必需的这样的量和时间,给有此需要的受试者施用治疗有效量的公开的颗粒或组合物。在本发明的某些实施方案中,本发明的靶向颗粒的“治疗有效量”是这样的量:其有效地治疗、缓解、改善、缓和癌症的一种或多种症状或特征,延缓所述症状或特征的发作,抑制所述症状或特征的进展,减轻所述症状或特征的严重程度,和/或降低所述症状或特征的发生率。

[0106] 在某些实施方案中,使用本文提供的化合物和治疗方法可以治疗、预防或管理的癌症包括、但不限于膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌(包括结肠直肠癌)、食管癌、头颈癌、白血病、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、淋巴瘤、黑素瘤、骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤(包括骨肉瘤)、皮肤癌(包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和子宫癌。预见到的方法包括治疗遭受癌症诸如肾癌、外阴癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、肝胆癌、胰腺癌、睾丸癌、子宫癌、肾癌、腺癌、胃食管癌、乳腺癌、泌尿道上皮癌、黑素瘤和/或壶腹(ampullary)癌的患者。所述癌症可以是复发的或难治的或对另一种治疗具有抗性。

[0107] 例如,所述癌症可以是膀胱癌(包括加速的膀胱癌或转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性的乳腺癌;雌激素受体阴性的乳腺癌;HER-2阳性的乳腺癌;HER-2阴性的乳腺癌;黄体酮受体阳性的乳腺癌;黄体酮受体阴性的乳腺癌;雌激素受体阴性的、HER-2阴性的和黄体酮受体阴性的乳腺癌(即,三阴性乳腺癌);炎症性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,移行细胞癌)、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌、肺腺癌和鳞状细胞癌)、泌尿生殖道癌(例如卵巢癌(包括输卵管癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、肾癌和输尿管癌、淋巴系统癌、直肠癌)、喉癌、胰腺癌(包括外分泌性胰腺癌)、食管癌、胃癌、胆囊癌、甲状腺癌、皮肤癌(包括鳞状细胞癌)、脑癌(包括多形性胶质母细胞瘤)、头颈癌(例如,不明原发灶头颈癌)和软组织癌(例如,卡波西氏肉瘤(例如,AIDS相关的卡波西氏肉瘤)、平滑肌肉瘤、血管肉瘤和组织细胞瘤)。癌症包括乳腺癌(例如,转移性或局部晚期乳腺癌)、前列腺癌(例如激素难治的前列腺癌)、肾细胞癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌和鳞状细胞癌,例如不可切除的、局部晚期的或转移性的非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌和鳞状细胞癌)、胰腺癌、胃癌(例如,转移性胃腺癌)、结肠直肠癌、直肠癌、头颈部的鳞状细胞癌、淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤)、肾细胞癌、泌尿道上皮癌、软组织肉瘤(例如,卡波西氏肉瘤(例如,AIDS相关的卡波西氏肉瘤)、平滑肌肉瘤、血管肉瘤和组织细胞瘤)、神经胶质瘤、骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)、黑素瘤(例如,晚期或转移性黑素瘤)、生殖细胞肿瘤、卵巢癌(例如,晚期卵巢癌,例如,晚期输卵管或腹膜癌)和胃

肠癌。

[0108] 在一个实施方案中,所述癌症对超过一种化疗剂具有抗性,例如,所述癌症是多药抗性癌症。在一个实施方案中,所述癌症对基于铂的药剂、烷化剂、蒽环类和长春花生物碱中的一种或多种具有抗性。在一个实施方案中,所述癌症对基于铂的药剂、烷化剂、紫杉烷和长春花生物碱中的一种或多种具有抗性。

[0109] 在一个实施方案中,将所述组合物与一种或多种另外的抗癌剂(例如,化疗剂,例如,一种化疗剂或本文描述的多种化疗剂的组合,和辐射)联合施用。

[0110] 例如,本文提供了一种在有此需要的患者中治疗癌症或难治癌症的方法,所述方法包括给所述患者静脉内地施用有效量的公开的纳米颗粒悬浮液。示例性的癌症或难治癌症包括上面的那些,和例如,乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和/或胃食管癌。在某些实施方案中,提供了一种治疗难治癌症(诸如难治的胃食管癌或乳腺癌)的方法,其中所述患者在施用公开的纳米颗粒悬浮液之前已经先用第一线方案和任选的第二线和/或第三线治疗剂治疗过,用或未用先前的辐射治疗。例如,提供了治疗多种癌症的方法,其中所述患者以前已经经历过辐射治疗、和/或泰素(以溶液形式)和/或泰索帝、和/或阿霉素®和/或环磷酰胺和/或卡铂的方案、和/或第二线治疗剂例如5-FU、亚叶酸、奥沙利铂(oxaplatin)、和/或GI152。

[0111] 在某些实施方案中,预见到的方法包括每周、每2周、每3周或每4周(例如,每周)一次地施用公开的纳米颗粒或悬浮液。在某些实施方案中,可以每周施用所述悬浮液持续1、2或3周,随后1周不治疗或更久不治疗。可以以约15mg/m²至50mg/m²或更多、或约30mg/m²至约50mg/m²或更多的多西他赛的剂量施用公开的悬浮液,例如具有约5mg/mL的量的多西他赛。

[0112] 在某些实施方案中,与每3周施用相同悬浮液相比,当每周施用公开的悬浮液时,多西他赛的累积最大耐受剂量更大。例如,当每3周施用公开的悬浮液时,多西他赛的累积最大耐受剂量可以是约60mg/m²,与此相比,当每周施用相同的公开的悬浮液时,多西他赛的累积最大耐受剂量是约120mg/m²或更多、或约40mg/m² x 3或更多。在一个实施方案中,公开的悬浮液的每周定量施用会导致多西他赛向患者的平均每周暴露的50%增加。

[0113] 在某些实施方案中,以递增剂量或相同剂量的多西他赛施用公开的悬浮液,例如基于每周。在某些实施方案中,所述递增剂量至少包括第一剂量水平和第二剂量水平。在某些实施方案中,所述递增剂量至少包括第一剂量水平、第二剂量水平和第三剂量水平。在某些实施方案中,所述剂量进一步包括第四剂量水平。在某些实施方案中,所述剂量包括第一剂量水平、第二剂量水平、第三剂量水平、第四剂量水平和第五剂量水平。在某些实施方案中,预见到6、7、8、9和10种剂量水平。

[0114] 在某些实施方案中,每种剂量水平不超过下一个紧邻剂量水平的67%,或不超过50%。在某些实施方案中,每种剂量水平不超过下一个紧邻剂量水平的33%。在某些实施方案中,每种剂量水平不超过下一个紧邻剂量水平的20%。在某些实施方案中,剂量水平被1/2个对数单元隔开。在某些实施方案中,剂量水平被1个对数单元隔开。在其它实施方案中,所述剂量水平相同。

[0115] 在某些实施方案中,施用给患者的第一剂量水平(例如,通过公开的纳米颗粒悬浮液的剂量中存在的多西他赛来测量)是约1mg/m²至约40mg/m²、或约3.5mg/m²至约40mg/m²、或约10mg/m²至约30mg/m²。可以例如在患者的定量施用方案的第一周中施用这样的第一剂量水平。在某些实施方案中,第二剂量水平(例如在患者的定量施用方案的第二周中施用)

是约7mg/m²至约40mg/m²、或约15mg/m²至约30mg/m²。在某些实施方案中,所述第三剂量水平是约15mg/m²至约40mg/m²、或约15mg/m²至约45mg/m²。在其它实施方案中,每种剂量水平对于每次施用而言是相同的,例如约15mg/m²至约45mg/m²,或约例如每周一次地施用,例如,持续3周。

[0116] 在某些实施方案中,在21或28个周期中将所述第一、第二和第三剂量水平施用给受试者,例如,对于前3周且一周无给药方案,每种剂量水平升高或保持恒定。在某些实施方案中,将第一、第二或第三剂量水平施用给受试者,例如每周施用持续约1至约4、5或6周。

[0117] 在某些实施方案中,将第一剂量水平施用给受试者1周(例如在第1周一次,例如在第1天),将第二剂量水平施用给受试者1周(例如在第2周一次,例如在第8天),和将第三剂量水平施用给受试者1周(例如在第3周一次,例如在第15天)。在某些实施方案中,所述第一、第二和第三剂量水平是大约相同的,例如约15mg/m²至约45mg/m²,例如约40mg/m²。在一个示例性实施方案中,在第4周不施用剂量。

[0118] 在某些实施方案中,将第一剂量水平施用给受试者2周,将第二剂量水平施用给受试者2周,和将第三剂量水平施用给受试者2周。

[0119] 例如,本文提供了一种在有此需要的患者中治疗实体瘤癌症的方法,所述方法包括,在一段时间内给所述患者连续施用多西他赛纳米颗粒悬浮液,例如公开的纳米颗粒悬浮液,例如具有约35mg/m²至约45mg/m²的多西他赛(例如,每周施用一个剂量,持续例如1、2、3、4周或更多周),其中所述连续施用之后是休息期(例如1周、2周、3周或更久)。这样的连续施用可以重复至少一次、两次、三次、四次或更多次。例如,可以每周施用多西他赛纳米颗粒悬浮液持续3周,随后是7天休息期。这样的方法可以包括,连续每周施用具有约40mg/m²的多西他赛的多西他赛纳米颗粒悬浮液持续3周,随后是1周不施用公开的组合物的停止时段。

[0120] 本文还提供了一种用于治疗人患者中的实体瘤癌症的方案,所述方案包括,在每月治疗周期中给所述患者递送公开的治疗性纳米颗粒悬浮液,所述每月周期包括在所述周期中每周静脉内地施用第一剂包含例如约35mg/m²和约45mg/m²多西他赛的治疗性纳米颗粒悬浮液持续至少一周,随后是至少一周其中不施用治疗性纳米颗粒悬浮液。

[0121] 本文还提供了一种用于施用治疗性纳米颗粒悬浮液的剂量方案的试剂盒,其包括:

[0122] 足够量的治疗性纳米颗粒悬浮液,以根据下述剂量方案施用所述治疗性纳米颗粒悬浮液:在前3周给患者每周1次地施用包含约30mg/m²至约40mg/m²、或35mg/m²至约45mg/m²、或约20mg/m²至约60mg/m²、或约40mg/m²的多西他赛的剂量的治疗性纳米颗粒悬浮液;在第四周不给所述患者施用所述治疗性纳米颗粒悬浮液;和任选地重复所述剂量方案;和

[0123] 任选的说明书,以根据所述剂量方案施用治疗性纳米颗粒悬浮液,其中所述治疗性纳米颗粒悬浮液包含:

[0124] 多个治疗性纳米颗粒,所述颗粒包含:

[0125] 多西他赛;

[0126] 聚乳酸-聚乙二醇共聚物,其包含具有约16kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇;

[0127] 包含聚乳酸-聚乙二醇聚合物的靶向聚合物,所述聚乳酸-聚乙二醇聚合物包含具

有约20kDa的数均分子量的聚乳酸和具有约5kDa的数均分子量的聚乙二醇,所述聚乙二醇具有亚戊基端基,其中所述亚戊基端基通过酰胺键缀合至部分S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸;和

[0128] 表面活性剂;和

[0129] 水性悬浮介质。

[0130] 现在一般地描述本发明,通过参考下述实施例将更容易地理解本发明,所述实施例仅仅为了举例说明本发明的某些方面和实施方案的目的而包含,且无意以任何方式限制本发明。

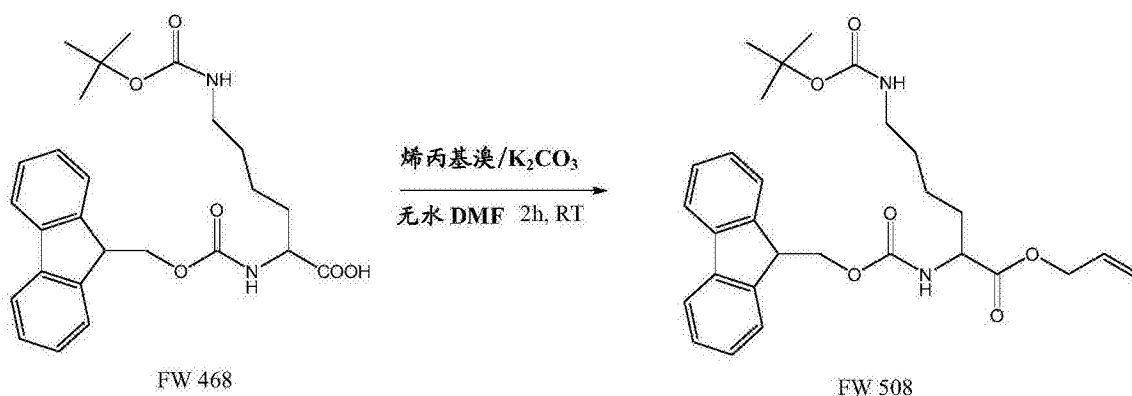
[0131] 实施例

[0132] 现在一般地描述本发明,通过参考下述实施例将更容易理解本发明,下述实施例仅仅为了某些方面和实施方案的例证目的而被包括,并且无意以任何方式限制本发明。

[0133] 实施例1:低分子量PSMA配体(GL2)的合成

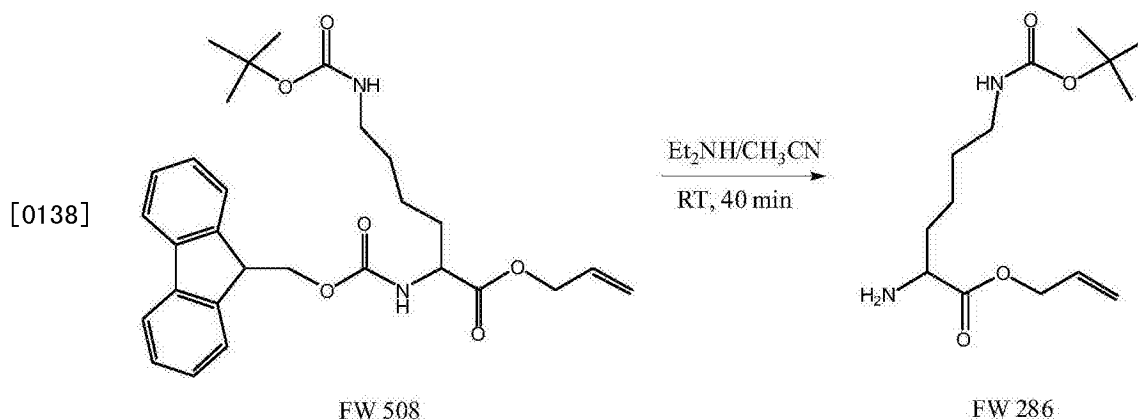
[0134] 方案1.

[0135]



[0136] 将5g(10.67mmol)起始化合物溶解在150mL无水DMF中。向该溶液中加入烯丙基溴(6.3mL,72mmol)和K₂CO₃(1.47g,10.67mmol)。将反应物搅拌2h,除去溶剂,将粗制物质溶解在AcOEt中,并用H₂O洗涤至pH中性。将有机相用MgSO₄(无水)干燥并蒸发得到5.15g(95%)物质。(在CH₂Cl₂:MeOH 20:1中的TLC,R_f=0.9,起始化合物R_f=0.1,用茚三酮和紫外线显影)。

[0137] 方案2.

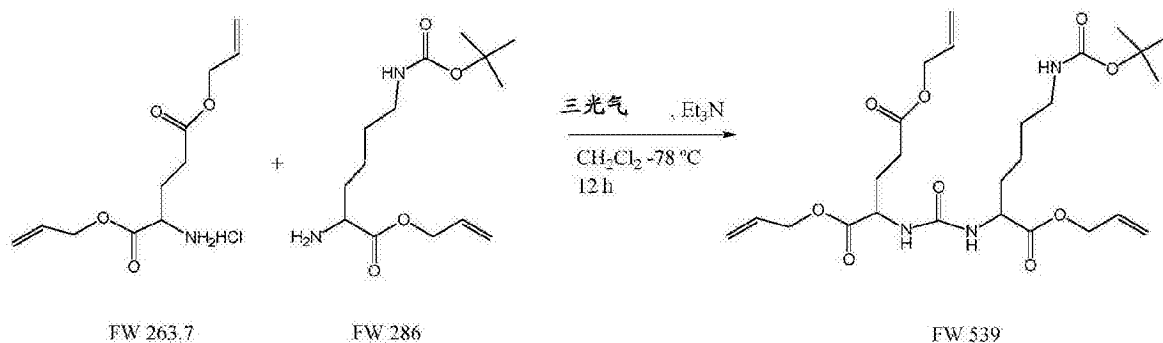


[0139] 向所述化合物(5.15g,10.13mmol)在CH₃CN(50mL)中的溶液中,加入Et₂NH(20mL,0.19mol)。将反应物在室温搅拌40min。除去溶剂,并通过柱色谱法(己烷:AcOEt 3:2)纯化

化合物,得到2.6g(90%)。(在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 10:1中的TLC, $R_f=0.4$,用茚三酮显影(所述化合物具有紫色)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ 5.95–5.85(m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 5.36–5.24(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 4.62–4.60(m, 3H, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2, \text{NHBoc}$), 3.46(t, 1H, $\text{CH}(\text{Lys})$), 3.11–3.07(m, 2H, CH_2NHBoc), 1.79(bs, 2H, NH_2), 1.79–1.43(m, 6H, $3\text{CH}_2(\text{Lys})$), 1.43(s, 9H, Boc)。

[0140] 方案3.

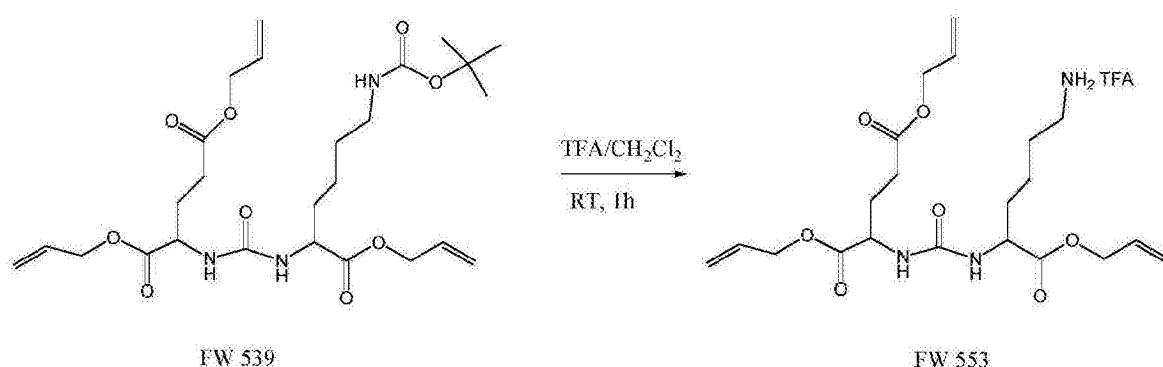
[0141]



[0142] 在 -78°C 向谷氨酸二烯丙酯(3.96g, 15mmol)和三光气(1.47g, 4.95mmol)在 CH_2Cl_2 (143mL)中的搅拌溶液中加入 Et_3N (6.4mL, 46mmol)在 CH_2Cl_2 (28mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌1.5h。然后在 -78°C 加入赖氨酸衍生物(2.6g, 9.09mmol)在 CH_2Cl_2 (36mL)中的溶液,并将反应物在室温搅拌12h。将溶液用 CH_2Cl_2 稀释,用 H_2O 洗涤2次,经 MgSO_4 (无水)干燥,并通过柱色谱法(己烷: AcOEt 3:1 $\rightarrow$ 2:1 $\rightarrow$ AcOEt)纯化,得到4g(82%)(在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 20:1中的TLC, $R_f=0.3$,用茚三酮显影)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ 5.97–5.84(m, 3H, $3-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 5.50(bt, 2H, 2NH脲), 5.36–5.20(m, 6H, $3-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 4.81(bs, 1H, NHBoc), 4.68–4.40(m, 8H, $3-\text{CH}_2\text{CHCH}_2, \text{CH}(\text{Lys}), \text{CH}(\text{glu})$), 3.09–3.05(m, 2H, CH_2NHBoc), 2.52–2.39(m, 2H, $\text{CH}_2(\text{glu.})$), 2.25–2.14和2.02–1.92(2m, 2H, $\text{CH}_2(\text{glu.})$), 1.87–1.64(m, 4H, $2\text{CH}_2(\text{Lys})$), 1.51–1.35(m, 2H, $\text{CH}_2(\text{Lys})$), 1.44(s, 9H, Boc)。

[0143] 方案4.

[0144]

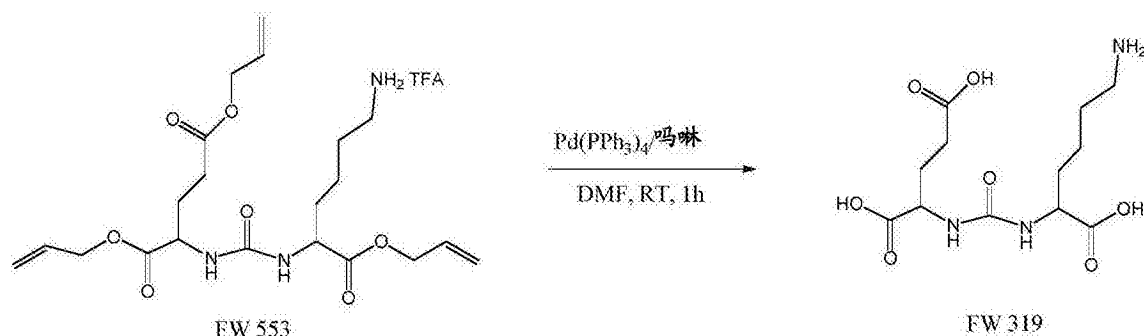


[0145] 在 0°C 向所述化合物(4g, 7.42mmol)在无水 CH_2Cl_2 (40mL)中的溶液中加入TFA (9mL)。将反应物在室温搅拌1h。在真空下除去溶剂直到完全干燥,得到4.1g(定量)。(在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 20:1中的TLC, $R_f=0.1$,用茚三酮显影)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ 6.27–6.16 (2d, 2H, 2NH脲), 5.96–5.82(m, 3H, $3-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 5.35–5.20(m, 6H, $3-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 4.61–4.55 (m, 6H, $3-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 4.46–4.41(m, 2H, $\text{CH}(\text{Lys}), \text{CH}(\text{glu})$), 2.99(m, 2H, CH_2NHBoc), 2.46(m, 2H, $\text{CH}_2(\text{glu.})$), 2.23–2.11和2.01–1.88(2m, 2H, $\text{CH}_2(\text{glu.})$), 1.88–1.67(m, 4H, $2\text{CH}_2(\text{Lys})$),

1.45(m, 2H, CH₂(Lys))。

[0146] 方案5.

[0147]

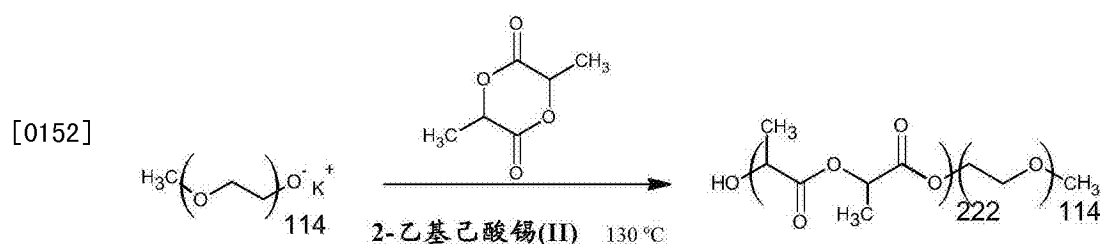


[0148] 在氩气下在0℃向所述化合物(2g, 3.6mmol)在DMF(无水)(62mL)中的溶液中加入Pd(PPh₃)₄(0.7g, 0.6mmol)和吗啉(5.4mL, 60.7mmol)。将反应物在室温搅拌1h。除去溶剂。将粗产物用CH₂Cl₂洗涤2次, 然后溶解在H₂O中。向该溶液中加入稀NaOH溶液(0.01N), 直到pH是高碱性。在减压下除去溶剂。将固体再次用CH₂Cl₂、AcOEt和MeOH-CH₂Cl₂(1:1)的混合物洗涤, 溶解在H₂O中, 并用Amberlite IR-120H⁺树脂中和。将溶剂蒸发, 并将所述化合物用MeOH沉淀, 得到1g(87%)GL2。¹H-NMR(D₂O, 300MHz)δ4.07(m, 2H, CH(Lys), CH(glu)), 2.98(m, 2H, CH₂NH₂), 2.36(m, 2H, CH₂(glu.)), 2.08-2.00(m, 1H, CH₂(glu.)), 1.93-1.60(m, 5H, CH₂(glu.), 2CH₂(Lys)), 1.41(m, 2H, CH₂(Lys))。Mass ESI: 320.47[M+H⁺], 342.42[M+Na⁺]。

[0149] 实施例2: PLA-PEG的制备

[0150] 所述合成通过d, l-丙交酯与作为大引发剂(macro-initiator)的α-羟基-ω-甲氧基聚乙二醇的开环聚合来完成, 并使用2-乙基己酸锡(II)作为催化剂在高温进行, 如下所示(PEG Mn ≈ 5,000Da; PLAMn ≈ 16,000Da; PEG-PLA Mn ≈ 21,000Da)。

[0151] 方案6.



[0153] 如下纯化聚合物: 将所述聚合物溶解在二氯甲烷中, 并使它在己烷和乙醚的混合物中沉淀。将从该步骤回收的聚合物在烘箱中干燥。

[0154] 实施例3: PLA-PEG-配体制备

[0155] 在图1A-1C中显示的合成开始于Fmoc、Boc赖氨酸如下向Fmoc、Boc、烯丙基赖氨酸的转化: 使Fmoc、Boc赖氨酸与烯丙基溴和碳酸钾在二甲基甲酰胺中反应, 随后用二乙胺在乙腈中的溶液处理。然后使Boc、烯丙基赖氨酸与三光气和谷氨酸二烯丙酯反应, 随后用三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 以形成化合物“GL2P”。

[0156] 然后通过加入羟基-PEG-甲酸以及EDC和NHS, 将GL2P中的赖氨酸的侧链胺聚乙二醇化。GL2P与PEG的缀合是通过酰胺键。该得到的化合物的结构被标记为“HO-PEG-GL2P”。在聚乙二醇化以后, 使用d, l-丙交酯与作为引发剂的HO-PEG-GL2P中的羟基的开环聚合(ROP)

将聚丙交酯嵌段共聚物经由酯键连接至HO-PEG-GL2P,从而产生“PLA-PEG-GL2P”。使用2-乙基己酸锡(II)作为开环聚合的催化剂。

[0157] 最后,使用吗啉和四(三苯基膦)钼(作为催化剂)在二氯甲烷中除去PLA-PEG-GL2P上的烯丙基,得到终产物PLA-PEG-配体。通过在30/70%(v/v)乙醚/己烷中沉淀,纯化最终的化合物。

[0158] 实施例4:纳米颗粒制备-乳状液方法

[0159] 形成由多西他赛(DTXL)和聚合物(同聚物、共聚物和与配体的共聚物)的混合物组成的有机相。将有机相与水相以大约1:5比例(油相:水相)混合,其中所述水相由表面活性剂和一些溶解的溶剂组成。为了达到高药物负载,使用在有机相中的约30%固体。图2、3A和3B图示了以下方法。

[0160] 通过在简单混合下组合两个相或通过使用转子定子匀浆器,形成初步的粗制乳状液。转子/定子产生均匀的乳状溶液,而搅拌棒产生可见的较大粗制乳状液。观察到,搅拌棒方法产生附着于进料容器侧壁的显著油相微滴,从而提示,尽管粗制乳状液大小不是对于质量而言至关重要的过程参数,应当使它适当地微小,以便避免收率损失或相分离。因此,使用转子定子作为粗制乳状液形成的标准方法,尽管高速混合器可以在较大规模上是合适的。

[0161] 然后通过使用高压匀浆器使初步乳状液形成细乳状液。粗制乳状液的大小不会显著地影响连续穿过(103)匀浆器M-110-EH以后的颗粒尺寸。

[0162] 发现匀浆器进料压力对得到的颗粒尺寸具有显著影响。在气动和电动M-110EH匀浆器上,发现降低进料压力也会降低颗粒尺寸。因此,为M-110EH使用的标准操作压力是每个相互作用腔室4000-5000psi,这是在所述单元上的最小加工压力。M-110EH也具有一个或两个相互作用腔室的选择。与更少限制性的200 μ m Z-腔室串联的限制性Y-腔室成为标准。发现当除去Y-腔室并用空腔室替换时会实际上减小颗粒尺寸。此外,除去Y-腔室会在加工过程中显著地增加乳状液的流速。

[0163] 2-3次穿过以后,颗粒尺寸没有显著减小,并且连续穿过甚至可以造成颗粒尺寸增加。安慰剂有机相由50:5016.5/5PLA/PEG:8.2PLA的25.5%聚合物原液组成。将有机相用标准水相以5:10:W乳化,并进行多个谨慎穿过,在每次穿过以后淬灭乳状液的小部分。指示的规模代表制剂的总固体。

[0164] 规模对颗粒尺寸的影响表现出惊人的规模依赖性。趋势表明,在2-10g批大小范围内,较大的批产生较小的颗粒。已经证实,当考虑大于10g规模批次时,会消除该规模依赖性。在油相中使用的固体的量是约30%。对于安慰剂批次,%固体的值代表该%固体的药物存在于20%w/w标准品中。

[0165] 表A总结了乳化过程参数。

[0166] 表A.

[0167]

参数	值	观察结果
粗制乳状液形成	转子定子匀浆器	粗制乳状液尺寸不会影响最终的颗粒尺寸,但是大粗制乳状液可以在进料容器中造成增加的油相保留
匀浆器进料压力	每个腔室 4000-5000 psi	较低的压力会减小颗粒尺寸
相互作用腔室	2x200 μ m Z-腔室	200 μ m Z-腔室产生最小的颗粒尺寸,并允许最高匀浆器处理量
匀浆器穿过次数	2-3 次穿过	研究已经证实,颗粒尺寸在 2 次谨慎穿过以后没有显著减小,且尺寸在连续穿过后可以增加
水相 [胆酸钠]	0.1%	[胆酸钠]可以有效地改变颗粒尺寸;为给定的过程和制剂优化值
W:O 比例	5:1	在没有显著颗粒尺寸增加的情况下的最低比例是~5:1
在油相中的 [固体]	30%	增加的过程效率,增加的药物封装,可工作的粘度

[0168] 然后通过混合在混合下在给定的温度加入去离子水中来淬灭细乳状液。在淬灭单元操作中,在搅拌下将乳状液加入冷的水性淬灭液(quench)中。这用于萃取油相溶剂的大部分,为下游过滤有效地硬化纳米颗粒。冷却淬灭液会显著地改善药物封装。淬灭液:乳状液比例是大约5:1。

[0169] 将35%(重量%)吐温80的溶液加入淬灭液中以达到总计大约2%吐温80。将乳状液淬灭以后,加入充当药物增溶剂的吐温-80的溶液,从而允许在过滤过程中有效地除去未封装的药物。表B指示了每个淬灭过程参数。

[0170] 表B:总结性淬灭过程参数。

[0171]

参数	值	观察结果
最初淬灭温度	< 5 $^{\circ}$ C	低温产生较高的药物封装
[吐温-80]溶液	35%	可以制备并容易地分散在淬灭液中的最高浓度
吐温-80:药物比例	25:1	有效地除去未封装的药物所需的吐温-80的最小量
Q:E 比例	5:1	当保持高药物封装时的最小 Q:E 比例
淬灭保持/加工温度	$\leq 5^{\circ}$ C(对于当前	在淬灭保持时间和最初浓缩步骤中防止显著药物渗漏的温度

[0172]

参数	值	观察结果
	的 5:1 Q:E 比例, 25:1 吐温-80:药 物比例)	

[0173] 温度必须用足够稀的悬浮液(足够低的溶剂浓度)保持足够冷以保持低于颗粒的 T_g 。如果Q:E比例不够高,那么较高浓度的溶剂会塑化颗粒和允许药物渗漏。相反,较冷的温度允许在低Q:E比例(至~3:1)的高药物封装,从而使得更有效地运行该过程成为可能。

[0174] 然后将纳米颗粒通过切向流过滤过程分离以浓缩纳米颗粒悬浮液并将溶剂、游离药物和药物增溶剂从淬灭溶液缓冲液交换进水中。使用具有300的分子量截止值(MWCO)的再生纤维素膜。

[0175] 执行恒定体积渗滤(DF)以除去淬灭溶剂、游离药物和吐温-80。为了执行恒定体积DF,将缓冲液以与滤液除去相同的速率加入渗余物容器中。TFF操作的过程参数总结在表C中。错流速度表示溶液穿过进料通道和经过膜的流动速度。这种流动会提供扫除可以污染膜和限制滤液流动的分子的力。跨膜压力是驱动可渗透的分子穿过膜的力。

[0176] 表C:TFF参数

[0177]

参数	优化的值	效果
膜材料	再生纤维素-粗筛膜	在 RC 和 PES 之间没有性能差异,但是溶剂相容性对于 RC 而言是优良的。
分子量截止	300 kDa	NP 特征没有差异(即残余物之间)。用 500kDa 膜观察到通量率的增加,但是在 RC 中不可得到 500 kDa
错流速度	11 L/min/m ²	较高错流速度导致较高通量
跨膜压力	20 psid	开放通道膜具有在 10-30 psid 之间的最大通量率。粗通道膜具有最大通量率和最小 TMP (~20 psid)。
用于渗滤的纳米颗粒悬浮液的浓度	30 mg/ml	基于通量率和处理量,对于开放通道 TFF 膜而言,渗滤在[NP] ~50 mg/ml 是最有效的。对于粗通道膜,在开始缓冲液中在~30 mg/ml 优化通量率。
渗滤体积的数目	≥15 (基于通量增加)	需要约 15 个渗滤体积来有效地除去吐温-80。通过过程中控制确定渗滤的终点(通量增加平台)。
膜面积	~1 m ² /kg	膜大小基于预期的通量率和需要的体积。

[0178] 然后在后处理过程中将过滤的纳米颗粒浆热循环至高温。封装的药物的小部分(通常5-10%)在它首次暴露于25°C以后非常快速地从纳米颗粒释放。因为该现象,在整个后处理过程中保持较冷的批料易于在递送或解冻贮存的任何部分中形成游离药物或药物晶体。通过将在后处理过程中将纳米颗粒浆暴露于高温,该“松散地封装的”药物可以被除去和以药物负载的小下降为代价改善产品稳定性。表D总结了25°C处理的2个实施例。其它实验已经证实,所述产物在~2-4个渗滤体积以后将它暴露于25°C是足够稳定的,没有损失大部分封装的药物。使用5个渗滤体积作为25°C处理之前的冷处理的量。

[0179] 表D:

[0180]

		批 A	批 B
药物负载	冷后处理	11.3%	9.7%
	25°C后处理 ¹	8.7-9.1%	9.0-9.9%
稳定性 ²	冷后处理	< 1 天	< 1 天
	25°C后处理 ¹	5-7 天	2-7 天
体外爆发 ³	冷后处理	~10%	未进行
	25°C后处理 ¹	~2%	

[0181] ¹25°C后处理子批在至少5个渗滤体积以后暴露于25°C不同的时间段。报告了范围,因为存在多个25°C暴露子批。

[0182] ²稳定性数据代表了在浆中形成晶体(通过显微术可见)之前在10-50mg/ml纳米颗粒浓度保持在25°C的终产物的时间

[0183] ³体外爆发代表了在第一时间点(基本上立即)释放的药物

[0184] 过滤过程以后,使纳米颗粒悬浮液穿过灭菌级过滤器(0.2μm绝对)。使用预过滤器保护灭菌级过滤器,以便使用对于该过程而言合理的过滤面积/时间。将值总结在表E中。

[0185] 表E:

[0186]

参数	O 值	效果
纳米颗粒悬浮液浓度	50 mg/ml	收率损失在较高[NP]时较高,但是在 50 mg/ml 过滤的能力会避免过滤以后无菌浓缩的需要。
过滤流速	~1.3 L/min/m ²	过滤性随着流速增加而下降

[0187] 所述过滤串是Ertel Alsop Micromedia XL深度过滤器M953P膜(0.2μm标称);具有Seitz EKSP深度过滤器介质的Pall SUPRACap(0.1-0.3μm标称);Pall Life Sciences Supor EKV 0.65/0.2微米灭菌级PES过滤器。

[0188] 可以使用0.2m²的过滤表面积/千克纳米颗粒(对于深度过滤器)和1.3m²的过滤表面积/千克纳米颗粒(对于灭菌级过滤器)。

[0189] 实施例5:纳米颗粒悬浮液

[0190] 制备纳米颗粒悬浮液(“组合物A”),其是用于静脉内施用的无菌的、水性的、颗粒悬浮液,含有物理封装在由可生物降解的和生物相容的聚合物PLA-PEG和PLA-PEG-GL组成的聚合物基质中的多西他赛。所述颗粒悬浮于水性蔗糖溶液中。

[0191] 所述PLA-PEG-GL聚合物是组合物A的PSMA靶向组分。所述聚合物是用S,S-2-{3-[1-羧基-5-氨基-戊基]-脲基}-戊二酸(GL)末端官能化的PLA-PEG,所述GL是包含通过脲键偶联的L-谷氨酸和L-赖氨酸的异源二聚体。所述GL部分通过与赖氨酸侧链胺的酰胺键连接至PEG末端。所述PEG段(数均分子量,5,000Da)通过酯键连接至PLA(20,000Da)。GL的分子量是319Da。

[0192] 聚(D,L-丙交酯-b-乙二醇)(PLA-PEG)是一种生物相容的二嵌段共聚物,其组分被批准在药物产品和医疗装置中用于人用途。PLA-PEG的式是HO(C₃H₄O₂)_y-(C₂H₄O)_zCH₃。PLA的数均分子量是16,000Da,PEG的数均分子量是5,000Da,且PLA-PEG的数均分子量是21,000Da。

[0193] 在组合物A的制备中使用的组分以字母顺序呈现在表F中,且如在实施例4中所述执行制备。

[0194] 表F.

[0195]

组分	作用	每瓶的标称量	3-KG 批的用量
苯甲醇	加工助剂	无	2.07 kg
无水多西他赛	活性药物成分	50 mg	600 g
乙酸乙酯	加工助剂	无	6.73 kg
PLA-PEG	药物封装、药物释放表面性能	460mg	2.34 kg
PLA-PEG-GL ^a	PSMA 靶向	12 mg	60 g
聚山梨酯 80	加工助剂	30 mg	18.6 kg
胆酸钠	加工助剂	无	75 g
蔗糖	冷冻保护剂	3.42 g	12 kg
注射用水(WFI)	介质	7.43 g	2,000 kg

[0196] ^a用于配制药物产品的PLA-PEG-GL的量是2.5mol%的PLA-PEG和PLA-PEG-GL。

[0197] 具有纳米颗粒的最终组合物(组合物A)呈现在表G中。将纳米颗粒包装在30-mL透明玻璃管形瓶中,所述管形瓶含有10mL(11.4g)多西他赛浓度为5mg/mL的悬浮液。

[0198] 表G-组合物A.

[0199]

组分	作用	标称浓度
颗粒组分		
多西他赛	活性药物成分	5mg/mL
PLA-PEG	药物封装、药物释放表面性能	46 mg/mL
PLA-PEG-GL	PSMA 靶向	1.2 mg/mL
聚山梨酯 80	加工助剂	3 mg/mL
悬浮于介质组分中		
蔗糖	冷冻保护剂	悬浮介质的 32 重量%
注射用水	介质	悬浮介质的 68 重量%

[0200] 实施例6:通过 ζ 电位确定表面电荷

[0201] 使用稀盐溶液(1mM KCl或NaCl)作为分散剂,测量实施例5的纳米颗粒悬浮液的 ζ 电位。在具有35mW固态激光器(在660nm)的Brookhaven ZetaPALS仪器上在25°C进行测量。软件(ZetaPALS 2.5版)使用Smoluchowski模型来计算 ζ 电位(Hosokawa等人,2007)。结果表明,公开的纳米颗粒的表面电荷是弱阴性的,具有大约-10至-15mV的 ζ 电位。用0-10%PLA-PEG-GL配制的颗粒都表现出在-10至-15mV之间的 ζ 电位,从而指示在组合物A的纳米颗粒中使用的低水平的GL靶向配体的存在没有强烈地影响表面电荷。

[0202] 实施例7:通过 ^1H NMR光谱法进行纳米颗粒表面GL分析

[0203] 使用 ^1H NMR光谱法评价GL配体在实施例5的颗粒的颗粒表面处的存在。GL浓度接近常规NMR方法的检测限。为了提高用于观察表面配体的方法的灵敏度,使用600-MHz波谱仪获取NMR谱。如下制备样品:使用离心过滤用D₂O交换颗粒贮存溶液(30%的蔗糖在水中的溶液),并将悬浮液浓缩至100mg/mL的颗粒浓度。由于它们与GL的相关峰相比明显更大的尺寸,使用预饱和技术抑制来自PEG和残余H₂O的信号。图4显示了实施例6的组合物A纳米颗粒以及由PLA-PEG和多西他赛组成、但是不含PLA-PEG-GL的组合物A-样纳米颗粒的波谱。指示了分配给GL配体质子的较好解析的共振。配体-相关的共振的检测表明,GL配体存在于颗粒表面上。

[0204] 实施例8:每3周1次(Q3W)定量施用

[0205] 使用实施例5的纳米颗粒悬浮液进行了标签公开、安全性、药代动力学和药效动力学剂量递增研究。通过静脉内(IV)输注将纳米颗粒施用给具有晚期或转移性癌症的患者。该研究评估当在21-天计划的第1天每3周1次(Q3W)通过静脉内施用时所述组合物的剂量限制毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD)。该研究还试图表征按照每3周1次计划在静脉内输注以后组合物A的药代动力学,以使用实体瘤中的应答评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST 1.1版)成像评价来评估化合物A的抗肿瘤活性的初步证据,并评估血清肿瘤标志物的变化,所述血清肿瘤标志物包括PSA、CA 125、CA 15-3和CA 27.29或CA 19-9。

[0206] 将患者招募进剂量组群以在21-天计划的第1天(每3周1次)接受组合物A的静脉内剂量(如在实施例5中)。向下一个剂量水平的升高依赖于在施用给每个组群内的患者的第一个周期中观察到的DLT的发生率。升高剂量,直到达到MTD^{Q3W}。

[0207] 每个患者在周期1的第1天接受一剂组合物A。将周期定义为21天。在每个另外周期的第1天用组合物A再次治疗患者,直到他们由于医学观察结果或管理考虑而中断研究。用皮质类固醇和抗组胺药预处理患者。

[0208] 从 $3.5\text{mg}/\text{m}^2$ (基于多西他赛的量)开始升高剂量,直到达到MTD^{Q3W}。将MTD定义为不满足DLT的定義的最高剂量水平。将DLT剂量水平定义为在该剂量组的最多6位患者内的两位或更多位患者中经历DLT时的最低剂量水平。

[0209] 继续每个剂量水平1位患者的加速升高,直到患者在他或她的第一治疗周期中具有 ≥ 2 级毒性。除非 ≥ 2 级毒性与疾病进展明显相关,否则终止加速阶段,并开始非加速阶段。在触发向非加速设计转换的剂量和在每个后续剂量水平,获得最少3位可评价的患者。在加速阶段中,在下一个较高剂量水平没有招募患者,直到将在当前较低剂量水平的患者观察至少21天(结束周期1)。

[0210] 在非加速阶段中,如果3位患者中的1位具有DLT,将该组群扩大至最多6位患者。如果6位患者中的仅1位具有DLT,继续剂量递增。如果2位患者具有DLT,停止剂量递增。认为在6位患者中的2位具有DLT时的剂量水平比MTD高至少1个剂量水平。然后通过治疗至多6位患者来更充分地评价下一个较低剂量。如果2位或更多患者在该较低剂量水平具有DLT,继续不增加(de-escalation),直到鉴别出这样的剂量水平:在此水平,在该剂量水平招募的最初6位患者中没有或仅1位具有DLT。这被鉴别为MTD^{Q3W}。鉴别出MTD(在该剂量水平招募的最初6位患者中没有或仅1位具有DLT时的剂量水平)以后,招募共计12位患者(即另外6位患者)以进一步表征不利事件和药代动力学。

[0211] 下述表H解释了在每3周1次试验中使用的剂量递增方案。

[0212] 表H。

[0213]

剂量递增(改进的 Fibonacci 设计)		
剂量水平	从先前剂量水平的%增加	组合物 A
1	--	$3.5\text{ mg}/\text{m}^2$
2	100%	$7\text{ mg}/\text{m}^2$
3	114%	$15\text{ mg}/\text{m}^2$
4	100%	$30\text{ mg}/\text{m}^2$
5	100%	$60\text{ mg}/\text{m}^2$
6	25%	$75\text{ mg}/\text{m}^2$
7	20%	$90\text{ mg}/\text{m}^2$
8	22%	$110\text{ mg}/\text{m}^2$

[0214] 剂量组接受在21-天计划的第1天(每3周1次)施用的递增剂量的组合物经历60分钟的静脉内输注(在0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液中)。患者接受用皮质类固醇和抗组胺药的标准预先用药。如通过在21-天计划的第1天(Q3W)每3周1次静脉内施用的,确定MTD为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0215] 实施例9:每周1次(Q1W)定量施用

[0216] 进行了实施例5的悬浮液的标签公开、安全性、药代动力学和药效动力学剂量递增研究。通过静脉内(IV)输注将组合物A中的纳米颗粒施用给具有晚期或转移性癌症的患者。进行该研究以评估当在28-天计划的第1、8和15天每周1次(Q1W)通过静脉内施用化合物A的剂量限制毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD)。该研究还试图表征按照每周1次计划在静脉

内输注以后所述组合物的药代动力学,以使用实体瘤中的应答评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST 1.1版)成像评价来评估所述组合物的抗肿瘤活性的初步证据,并评估血清肿瘤标志物的变化,所述血清肿瘤标志物包括PSA、CA 125、CA 15-3和CA 27.29或CA 19-9。

[0217] 每个患者在周期1的第1、8和15天接受一剂组合物A。将周期定义为28天。在每个另外周期的第1、8和15天用组合物A治疗患者,直到他们中断研究。用皮质类固醇和抗组胺药预处理患者。

[0218] 在试验中使用的开始剂量是15mg/m²,其对应于在28-天时段内45mg/m²的累积剂量。然后给患者施用后续逐步增加至25、30、35和40-mg/m²剂量水平。

[0219] 在每种剂量水平治疗最少3位患者。如果3位患者中的1位具有DLT,将该组群扩大至最多6位患者。如果6位患者中的仅1位具有DLT,继续剂量递增。如果2位患者具有DLT,停止剂量递增。认为在6位患者中的2位具有DLT时的剂量水平比MTD高至少1个剂量水平。然后通过治疗至多6位患者来更充分地评价下一个较低剂量。如果2位或更多患者在该较低剂量水平具有DLT,继续不增加(de-escalation),直到鉴别出这样的剂量水平:在此水平,在该剂量水平招募的最初6位患者中没有或仅1位具有DLT。这被鉴别为MTD^{Q1W}。

[0220] 下述表I解释了在Q1W试验中使用的剂量递增方案。

[0221] 表I.

[0222]

剂量水平	从先前剂量水平的%增加	组合物A剂量(基于多西他赛量)
1	--	15 mg/m ²
2	67%	25 mg/m ²
3	20%	30 mg/m ²
4	17%	35 mg/m ²
5	14%	40 mg/m ²
6	12.5%	45 mg/m ²

[0223] 剂量组接受在28-天计划的第1、8和15天每周一次地(Q1W)施用的递增剂量的组合物A经历60分钟的静脉内输注(在250mL 0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液中)。患者接受以下标准预先用药:在输注前1小时口服施用8mg地塞米松,或在输注前静脉内施用8mg地塞米松。表J提供了关于患者群体的信息,且表K提供了关于患者的具体癌症的信息(PD:进行性疾病;SD:稳定疾病)。

[0224] 表J.

[0225]

特征	患者的数目
总患者	20
在周期1中可评价剂量限制毒性	18
性别:男/女	11/9
年龄中位值(范围),y	61(38-78)

[0226] 表K.

[0227]	癌症诊断	剂量水平 (mg/m ²)	接受的周期	应答
	肾癌	15	C2	PD
	外阴癌	15	C1	PD
	NSCLC	15	C2	PD
	肝胆癌	25	C2	PD
	胰腺癌	25	C1	PD
	睾丸癌	25	C1	PD
	子宫癌	30	C1	PD
	肾癌	30	C2	PD
	腺癌(未知)	30	C2	PD
	胃食管癌	30	C3+	SD/uPR (↓33%)
	乳腺癌	30	C3+	SD (↓8%)
	NSCLC	35	C2	PD
	间皮瘤	35	C2+	
	NSCLC	35	C1+	
	胰腺癌	35	C1	PD
	子宫癌	35	C1+	
	泌尿道上皮癌	40	C1+	
	黑素瘤	40	C1+	
	肝胆癌	40	C1+	
	壶腹癌	40	C1+	

[0228] 在试验中招募的一位罹患胃食管癌的患者对30mg/m²剂量的组合物A有应答。该患者先前已经用以下方案治疗过：泰素和卡铂的第一线方案，G1152、5-FU、亚叶酸、奥沙利铂和雷莫芦单抗的第二线方案，和CPT111的第三线方案。相同患者已经经历靶向胃食管连接部的辐射治疗。第二位罹患乳腺癌的患者也对30mg/m²剂量的组合物A有应答。该患者先前已经用以下方案治疗过：**泰索帝®**、**阿霉素®**和环磷酰胺的第一线方案，和他莫昔芬的第二线方案。该患者没有先前暴露于辐射疗法。

[0229] 实施例10

[0230] 设计了使用实施例5的纳米颗粒悬浮液的标签公开、安全性、药代动力学和药效动力学剂量递增研究。通过静脉内(IV)输注将纳米颗粒施用给具有晚期或转移性癌症的患者。该研究考虑当在28-天计划的第1、8和15天每周1次地静脉内施用时的所述组合物。该研究还试图表征按照每周3次用药/1周停药计划在静脉内输注以后组合物A的药代动力学，以使用实体瘤中的应答评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1版)成像评价来评估化合物A的抗肿瘤活性的初步证据，并评估血清肿瘤标志物的变化，所述血清肿瘤标志物包括PSA、CA 125、CA 15-3和CA 27.29或CA 19-9。将患者招募进剂量组群中以在21-天计划的第1天(每3周1次)接受组合物A的静脉内剂量(如在实施例5中)。

[0231] 每位患者在周期1的第1天经由组合物A接受一剂(40mg/m²)多西他赛。将周期定义为21天(或含有7天停药的28天)。可以用皮质类固醇和抗组胺药预先治疗患者。

[0232] 当以3周每周用药/1周停药以40mg/m²的多西他赛的剂量施用纳米颗粒组合物时，组合物A在患者中的施用可以导致更少的嗜中性粒细胞减少症，例如与每3周1次施用60mg/m²的多西他赛相比。每周施用可以允许更大的药物暴露，这可能对效力具有积极影响。

[0233] 等同方案

[0234] 本领域技术人员会认识到或仅仅使用例行实验就能够确定许多与本文所述的本发明的具体实施方案等效的方案。这样的等同方案意图由下述权利要求涵盖。

[0235] 通过引用并入

[0236] 在本文中引用的所有专利、公开的专利申请、网站和其它参考文献的整个内容特此通过引用明确地整体并入本文。

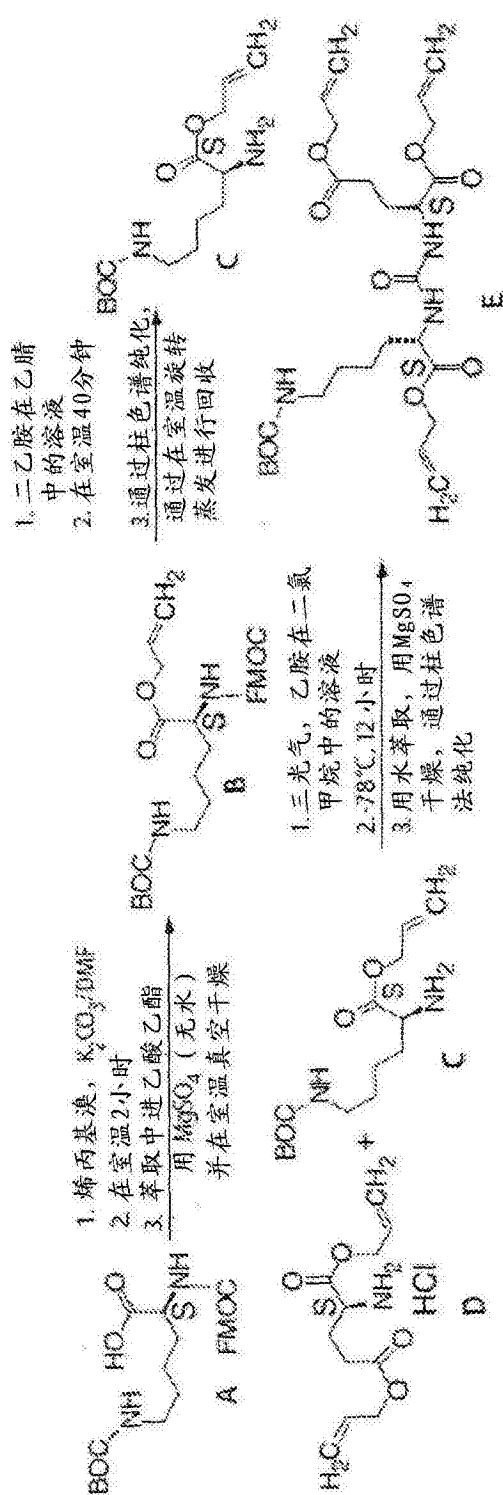


图1A

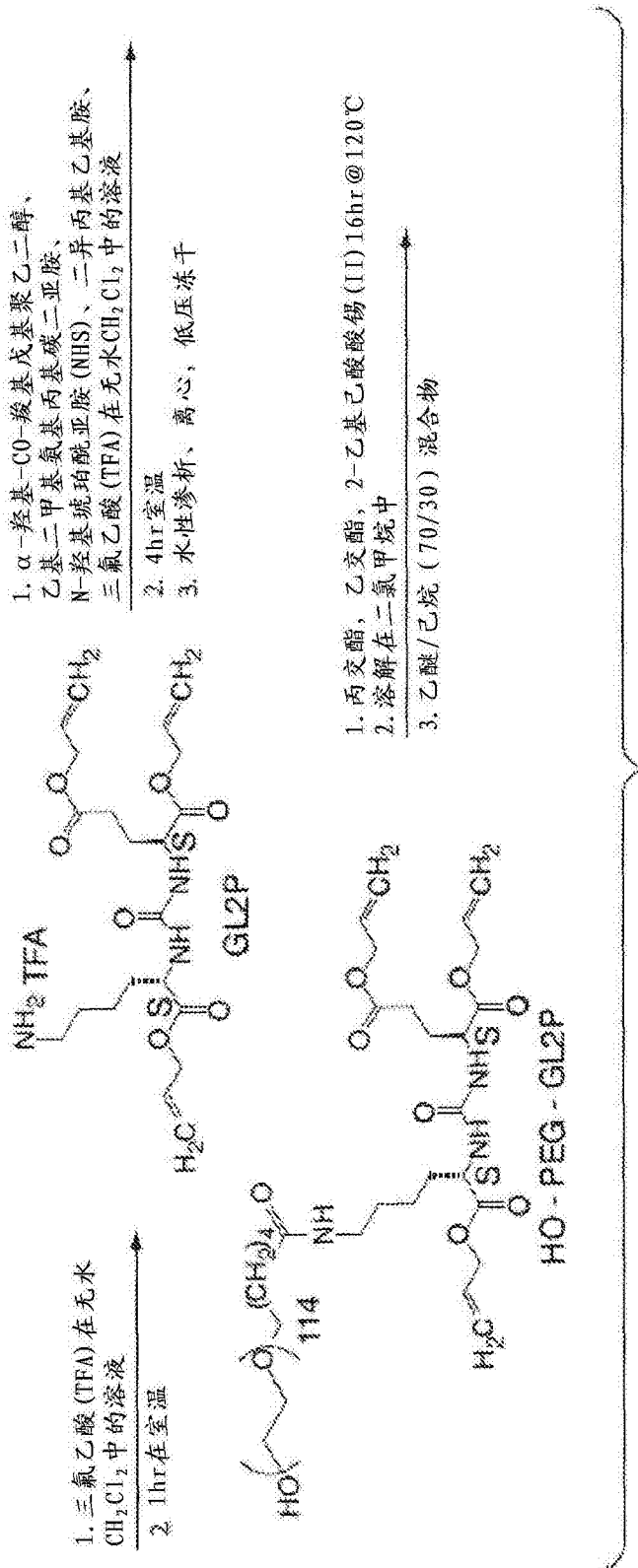


图1B

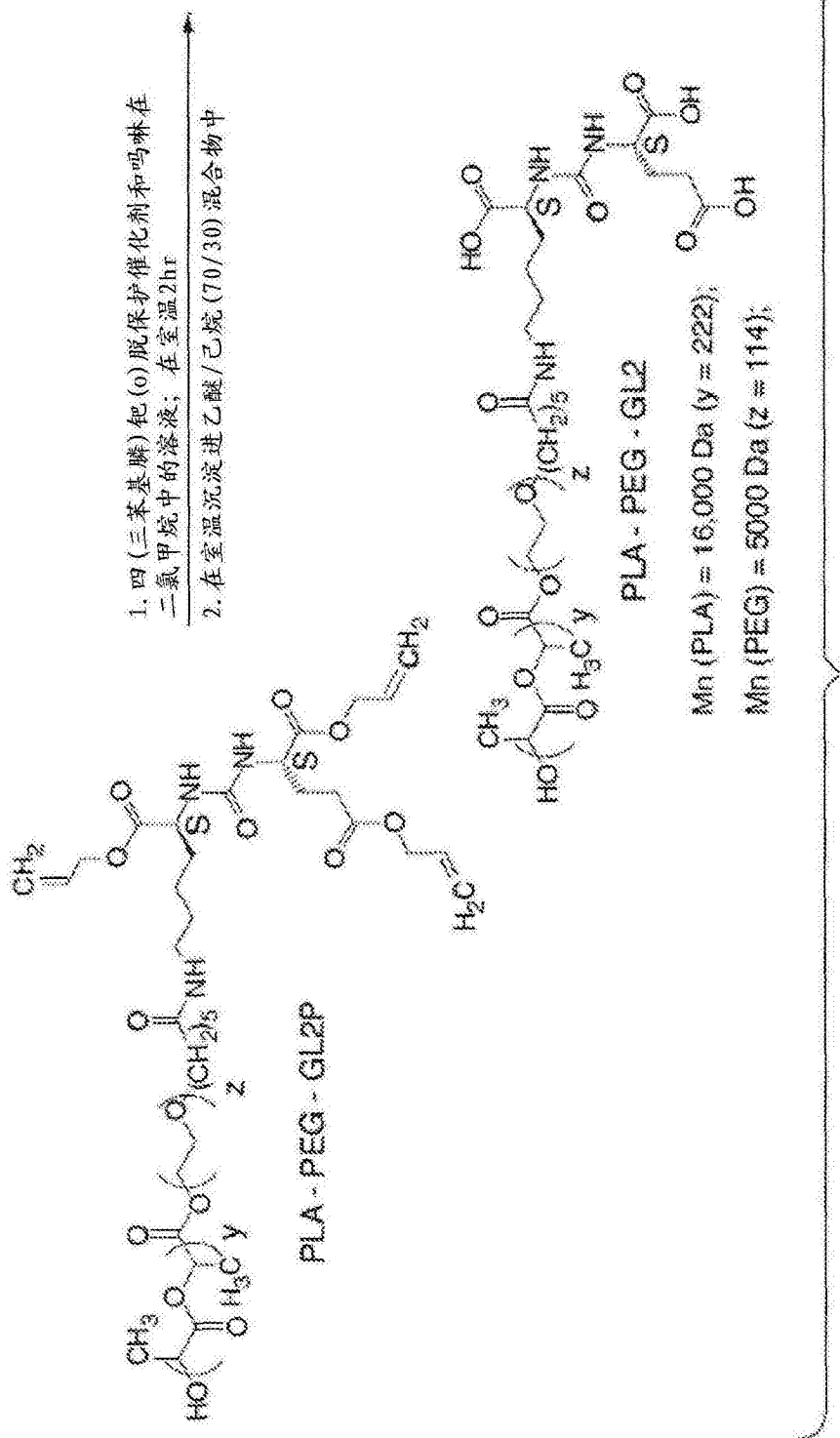


图1C

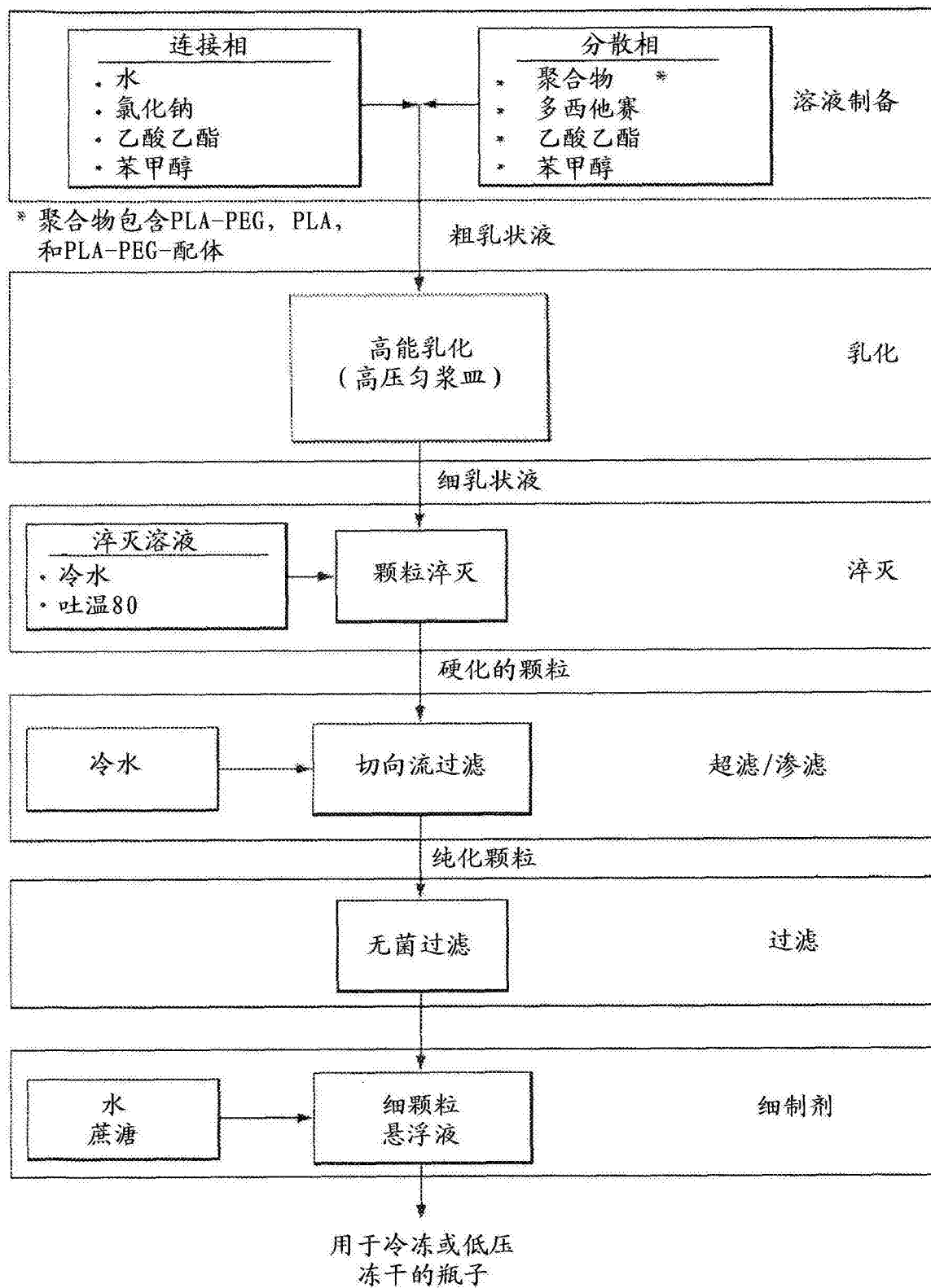


图2

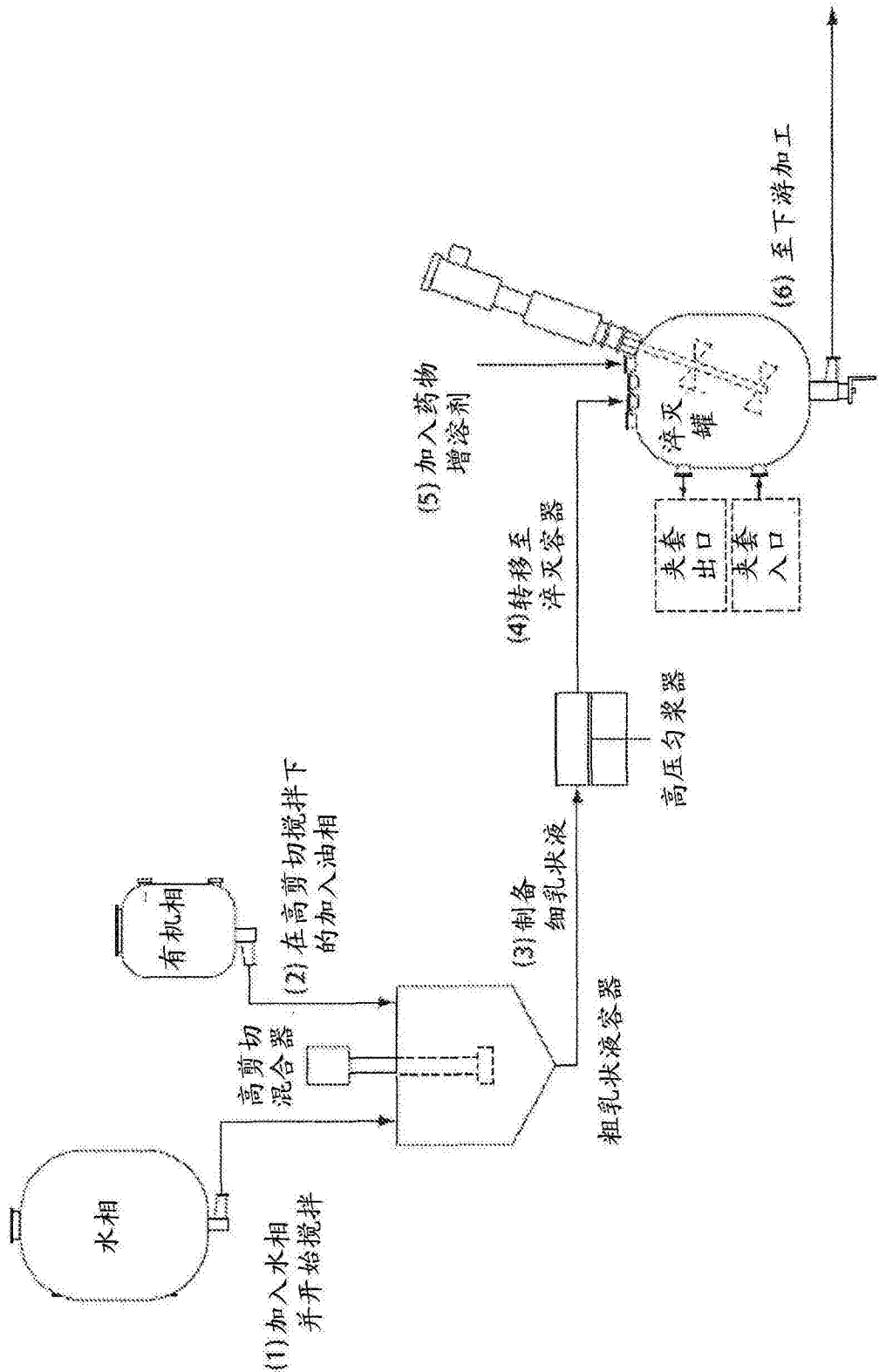


图3A

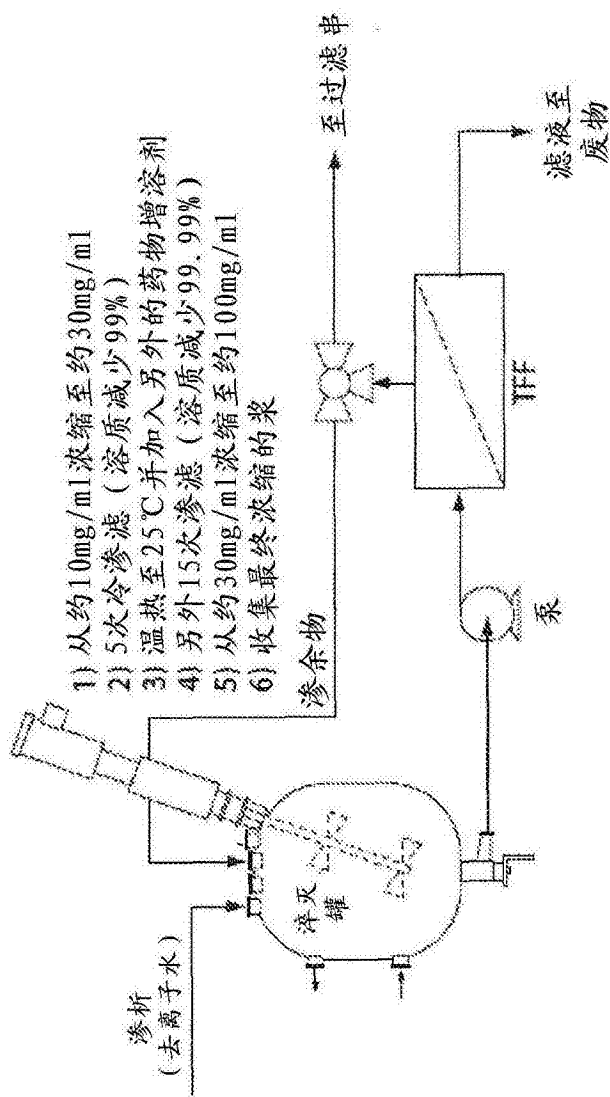


图3B

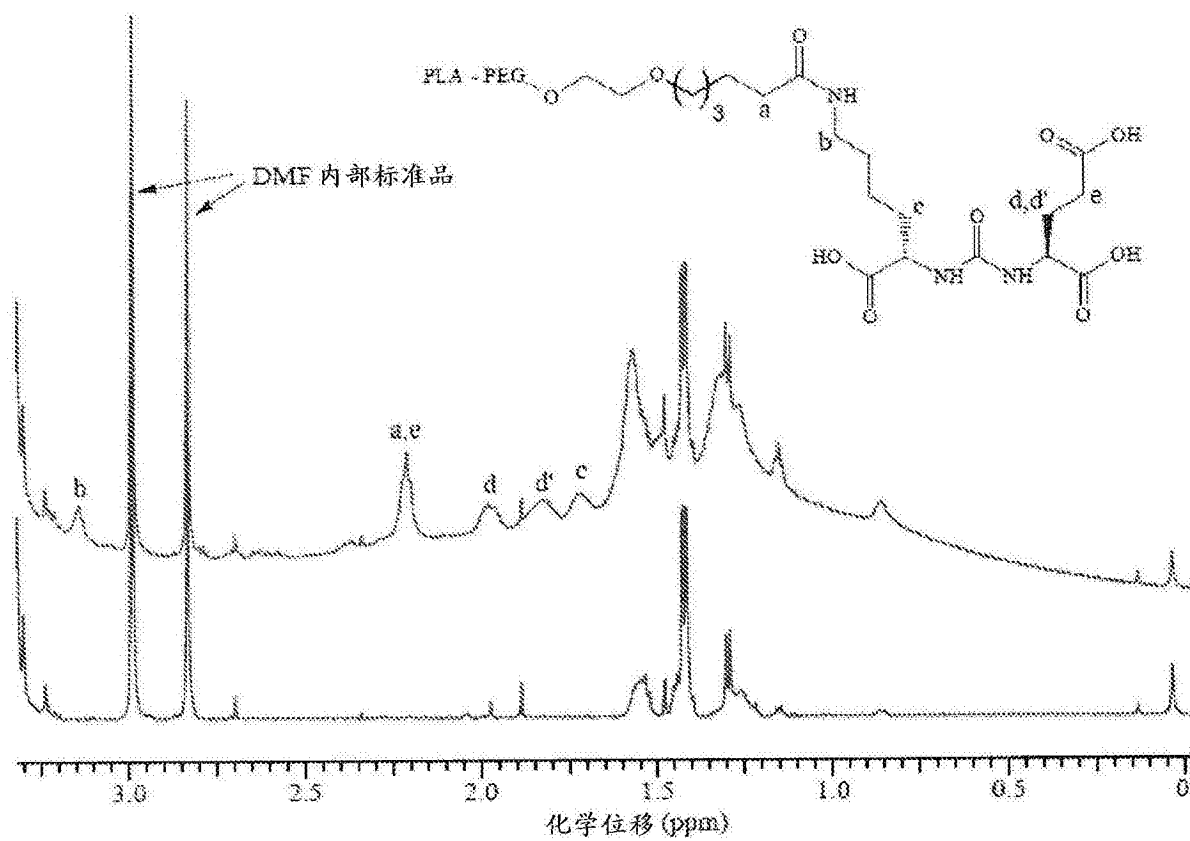


图4