202128154

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202128154 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109137502 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/436 (2006.01)* *A61K38/38 (2006.01)*
A61K9/10 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/10/28 美國 62/927,047
2019/11/15 美國 62/936,212

(71)申請人：美商亞伯辛生物科學有限責任公司 (美國) ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (US)
美國

(72)發明人：德賽 尼爾 P DESAI, NEIL P. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：78 項 圖式數：11 共 462 頁

(54)名稱

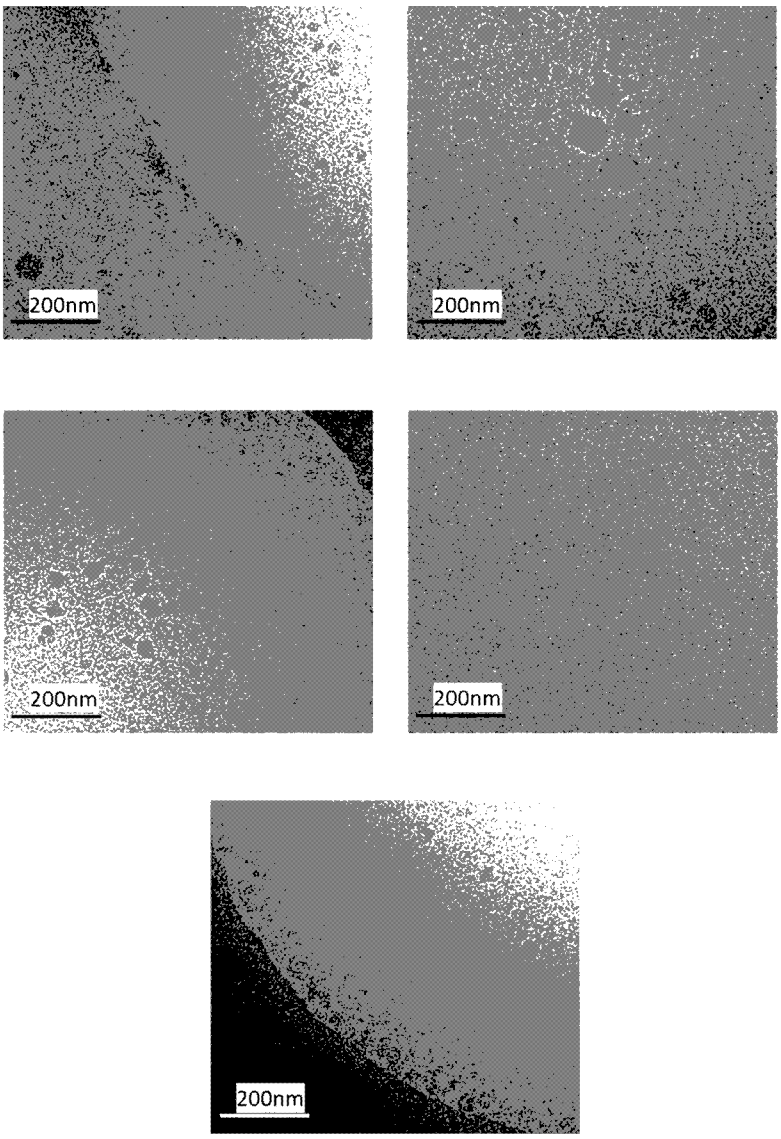
蛋白素及雷帕黴素(RAPAMYCIN)之醫藥組合物

(57)摘要

本發明提供包含包括蛋白素及雷帕黴素之奈米粒子的組合物(諸如醫藥組合物)，及此類組合物之商業批。該等組合物(諸如醫藥組合物)具有特定物理化學特徵且尤其適用於治療諸如癌症之疾病。亦提供製造該等組合物(諸如醫藥組合物)之方法及使用該等組合物(諸如醫藥組合物)之方法。

The present invention provides compositions (such as pharmaceutical compositions), and commercial batches of such compositions, comprising nanoparticles comprising albumin and rapamycin. The compositions (such as pharmaceutical compositions) have specific physicochemical characteristics and are particularly suitable for use in treating diseases such as cancer. Also provided are methods of making and methods of using the compositions (such as pharmaceutical compositions).

指定代表圖：



【圖1】

202128154

【發明摘要】

【中文發明名稱】

蛋白素及雷帕黴素(RAPAMYCIN)之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ALBUMIN AND RAPAMYCIN

【中文】

本發明提供包含包括蛋白素及雷帕黴素之奈米粒子的組合物(諸如醫藥組合物)，及此類組合物之商業批。該等組合物(諸如醫藥組合物)具有特定物理化學特徵且尤其適用於治療諸如癌症之疾病。亦提供製造該等組合物(諸如醫藥組合物)之方法及使用該等組合物(諸如醫藥組合物)之方法。

【英文】

The present invention provides compositions (such as pharmaceutical compositions), and commercial batches of such compositions, comprising nanoparticles comprising albumin and rapamycin. The compositions (such as pharmaceutical compositions) have specific physicochemical characteristics and are particularly suitable for use in treating diseases such as cancer. Also provided are methods of making and methods of using the compositions (such as pharmaceutical compositions).

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

蛋白素及雷帕黴素(RAPAMYCIN)之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ALBUMIN AND RAPAMYCIN

【技術領域】

【0001】 本文描述含有具有蛋白素及雷帕黴素(rapamycin)之奈米粒子的組合物，及含有蛋白素及雷帕黴素之乳液。進一步描述製造此類組合物及乳液及/或控制此類組合物及乳液之品質的方法。

【先前技術】

【0002】 哺乳動物雷帕黴素目標(mammalian target of rapamycin；mTOR)為保守絲胺酸/蘇胺酸激酶，其充當細胞中信號傳導之中央樞紐以整合胞內及胞外信號且調節細胞生長及穩態。mTOR路徑活化與細胞增生及存活相關，而mTOR信號傳導之抑制導致發炎及細胞死亡。mTOR信號傳導路徑失調已在數目逐漸增加之人類疾病，包括癌症及自體免疫病症中涉及。因此，mTOR抑制劑已廣泛應用於治療多樣病理病況，諸如實體腫瘤、血液科惡性疾病、器官移植、再狹窄及類風濕性關節炎。

【0003】 雷帕黴素，亦稱為西羅莫司(sirolimus) (INN/USAN)，係用於預防器官移植之排斥反應的免疫抑制劑藥物；其尤其適用於腎臟移植。雷帕黴素溶離支架(Rapamycin-eluting stent)在美國批准用於治療冠狀動脈再狹窄。另外，已在各種細胞株及動物模型中證明雷帕黴素為腫瘤生長之有效抑制劑。其他利莫司(limus)藥物，諸如雷帕黴素類似物，已

經設計以改良雷帕黴素之藥物動力學及藥效動力學特性。舉例而言，坦羅莫司(temsirolimus)在美國及歐洲批准用於治療腎細胞癌。依維莫司(Everolimus)在美國批准用於治療晚期乳癌、胰臟神經內分泌腫瘤、晚期腎細胞癌及與結節性硬化症相關的室管膜下巨細胞星狀瘤(subependymal giant cell astrocytoma；SEGA)。雷帕黴素之作用模式為結合細胞溶質蛋白FK結合蛋白12 (FKBP12)，且雷帕黴素-FKBP12複合體繼而藉由直接結合至mTOR複合體1 (mTORC1)抑制mTOR路徑。

【0004】 已開發出作為用於遞送實質上水不溶性藥物之藥物遞送系統的基於蛋白素之奈米粒子組合物。參見例如US 5,916,596、6,506,405、6,749,868、6,537,579、7,820,788及7,923,536。以商標名ABRAXANE®銷售之奈米粒子蛋白素結合型太平洋紫杉醇(Nab-paclitaxel)，一種太平洋紫杉醇之蛋白素穩定化奈米粒子調配物，在美國及各個其他國家批准用於治療轉移性乳癌、胰臟癌及肺癌。

【0005】 本文所提及之所有公開案、專利、專利申請案及公開專利申請案的揭示內容在此以全文引用之方式併入本文中。

【發明內容】

【0006】 本文描述含有雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子組合物、醫藥組合物及乳液，以及此類奈米粒子組合物、醫藥組合物及乳液之商業批。亦描述製造此類奈米粒子組合物、醫藥組合物及乳液之方法，以及使用此類奈米粒子組合物、醫藥組合物(包括例如用於治療癌症)及乳液之方法。另外，本文描述用於評定醫藥組合物對於在人類個體中使用之適合性的方法，以及用於加工鑑別為適合於在人類個體中使用之醫藥組合物(及此類醫藥組合物之商業批)的方法。

【0007】 奈米粒子組合物之參數，諸如本文所描述之參數可用於確保在組合物製造期間的一致性。奈米粒子含有雷帕黴素，一種已知在癌症療法中具有功效之藥物，且該藥物之可預測釋放對可靠治療而言很重要。預期經一致製造之奈米粒子具有一致藥物釋放曲線。製造方案的變化，諸如在商業批生產期間按比例擴大，會引起奈米粒子組合物之物理及功能參數的變化。本文描述奈米粒子組合物之商業批及用於製造奈米粒子組合物之商業批的乳液之商業批，其中對於此類商業批，物理及功能參數已確定。

【0008】 本文所描述之奈米粒子組合物可包括(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子包含包括雷帕黴素之核心及包括蛋白素之塗層。

【0009】 在奈米粒子組合物，或此種奈米粒子組合物之商業批中，當藉由對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，組合物中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，組合物中蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，且組合物中蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。在組合物之奈米粒子部分中，當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，使奈米粒子再懸浮於生理食鹽水中，且對再懸浮的奈米粒子進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，奈米粒子部分中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子部分中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米

粒子部分中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素形式。在組合物之非奈米粒子部分中，當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，且對非奈米粒子部分進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，且非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。奈米粒子組合物之特徵可進一步為組合物中開環雷帕黴素(seco-rapamycin)與雷帕黴素之總和的少於3重量%呈開環雷帕黴素形式。

【0010】 在奈米粒子組合物或奈米粒子組合物之商業批的另一特徵化中，當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子部分中呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比時，奈米粒子部分中蛋白素之約42%至約60%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式。當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子部分中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素之百分比時，奈米粒子部分中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子部分中呈單體蛋白素或二聚蛋白素形式之蛋白素之百分比時，奈米粒子部分中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式或奈米粒子部分中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式。對於非奈米粒子部分，當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，且對非奈米粒子部分

進行尺寸排阻層析來測定非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及/或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比時，非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4%呈寡聚蛋白素形式，及/或非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式。在組合物整體中，當藉由對組合物進行尺寸排阻層析來測定組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及/或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的百分比時，總蛋白素組合物之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，組合物中總蛋白素之約0.3%至約3%呈寡聚蛋白素形式，及/或組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式。奈米粒子組合物之特徵可進一步為組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的少於3重量%呈開環雷帕黴素形式。

【0011】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子部分中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子部分中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子部分中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二

聚蛋白素形式。在一些實施例中，聚合蛋白素、二聚蛋白素或單體蛋白素之百分比使用尺寸排阻層析測定。

【0012】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子之體積加權平均粒度為約200 nm或更小。在一些實施例中，奈米粒子之體積加權平均粒度為約50 nm至約200 nm。在一些實施例中，奈米粒子之Z平均粒度為約200 nm或更小。在一些實施例中，奈米粒子之Z平均粒度為約50 nm至約200 nm。

【0013】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子之多分散性指數小於0.2。在一些實施例中，奈米粒子之多分散性指數為約0.03至約0.2。在一些實施例中，奈米粒子之粒度分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)為約0.8至約1.2。

【0014】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子部分中蛋白素之重量百分比為約25%至約45%。在一些實施例中，奈米粒子部分中雷帕黴素之重量百分比為約55%至約75%。在一些實施例中，奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4。

【0015】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。

【0016】 在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。

【0017】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物，諸如粉末。在一些實施例中，奈米粒子已自經乾燥之組合物再懸浮。

【0018】在奈米粒子組合物之一些實施例中，組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於奈米粒子部分中之蛋白素的濃度為約1 mg/mL至約5 mg/mL。在一些實施例中，奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL。在一些實施例中，組合物中處於奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL。

【0019】在奈米粒子組合物之一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度(osmolality)為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。

【0020】在奈米粒子組合物之一些實施例中，組合物在25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，組合物在4℃下保持穩定至少24小時。

【0021】在奈米粒子組合物之一些實施例中，組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含低於5 μg/mL氯仿。在一些實施例中，組合物包含氯仿。

【0022】在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV。

【0023】在奈米粒子組合物之一些實施例中，如由藉由X射線繞射量測組合物之凍乾形式的結晶度所測定，組合物具有非晶形態。在一些實

施例中，如藉由將奈米粒子自組合物分離，凍乾經分離奈米粒子，且藉由X射線繞射量測經分離且凍乾之奈米粒子的結晶度所測定，奈米粒子具有非晶形態。

【0024】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，如藉由拉曼(Raman)光譜學、偏光顯微術、差示掃描量熱法(DSC)、調幅式差示掃描量熱法(mDSC)、傅立葉(Fourier)變換紅外(FTIR)光譜學或核磁共振(NMR)波譜學所測定，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。

【0025】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子部分中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之蛋白素相互作用。

【0026】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子之至少一部分為非球形。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之至少20%為非球形。

【0027】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，相比於奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子組合物在奈米粒子中包含少於約3%開環雷帕黴素。在一些實施例中，相比於奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子組合物在奈米粒子中包含多於約0.2%開環雷帕黴素。

【0028】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子組合物中雷帕黴素之約3%或更少為游離雷帕黴素。

【0029】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，蛋白素為人類蛋白素。

【0030】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的。

【0031】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子組合物已藉

由過濾滅菌。

【0032】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器內。在一些實施例中，密封容器為密封小瓶或密封袋。

【0033】 在奈米粒子組合物之一些實施例中，奈米粒子組合物為醫藥組合物。

【0034】 本文亦描述乳液(例如，商業批中之乳液)，其包含：包含奈米液滴之分散有機相，該等奈米液滴包含溶解於包含氯仿及第三丁醇之有機溶劑中之雷帕黴素；及包含蛋白素之連續水相。

【0035】 在乳液之一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約10%至約50%第三丁醇。在一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約50%至約90%氯仿。在一些實施例中，有機溶劑以約1:1至約9:1之體積比包含氯仿及第三丁醇。

【0036】 在乳液之一些實施例中，有機相中雷帕黴素之濃度為約20 mg/mL至約500 mg/mL。在一些實施例中，乳液中雷帕黴素之濃度為約2 mg/mL至約50 mg/mL。在一些實施例中，水相中蛋白素之濃度為約10 mg/mL至約200 mg/mL。在一些實施例中，乳液中蛋白素之濃度為約8 mg/mL至約200 mg/mL。

【0037】 在乳液之一些實施例中，乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。

【0038】 在乳液之一些實施例中，奈米液滴之Z平均粒度為約200 nm或更小。在一些實施例中，奈米液滴之Z平均粒度為約50 nm至約200 nm。

【0039】 在乳液之一些實施例中，在4℃下儲存乳液約4小時之後，

奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0040】 在乳液之一些實施例中，蛋白素為人類蛋白素。

【0041】 本文亦描述一種製造奈米粒子懸浮液之方法。該方法可包括自乳液移除有機溶劑以製造奈米粒子懸浮液，乳液包含：包含奈米液滴之分散有機相，該等奈米液滴包含溶解於包含氯仿及第三丁醇之有機溶劑中之雷帕黴素；及包含蛋白素之連續水相。在一些實施例中，使用攪拌膜蒸發器或旋轉蒸發器移除有機溶劑。蒸發器可為連續蒸發器或分批蒸發器。連續蒸發器為進料流及產物流連續且其濃度在向進料流之輸入一致之情況下保持大體恆定的蒸發器。分批蒸發器為進料流及產物流不連續的蒸發器。在一些實施例中，用連續蒸發器移除有機溶劑。在一些實施例中，用分批蒸發器移除有機溶劑。在一些實施例中，該方法進一步包含藉由使有機相及水相均質化形成乳液。

【0042】 在製造奈米粒子懸浮液之一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約10%至約50%第三丁醇。在一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約50%至約90%氯仿。在一些實施例中，有機溶劑以約1:1至約9:1之體積比包含氯仿及第三丁醇。在一些實施例中，有機相中雷帕黴素之濃度為約20 mg/mL至約500 mg/mL。在一些實施例中，乳液中雷帕黴素之濃度為約2 mg/mL至約50 mg/mL。在一些實施例中，水相中蛋白素之濃度為約10 mg/mL至約200 mg/mL。在一些實施例中，乳液中蛋白素之濃度為約8 mg/mL至約200 mg/mL。在一些實施例中，乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。在一些實施例中，奈米液滴之Z平均粒度為約200 nm或更小。在一些實施例中，奈米液滴之Z平均粒度為約50 nm至約200 nm。在一些實施例中，蛋白素為人類蛋白素。

【0043】 在製造奈米粒子懸浮液之一些實施例中，將乳液在約2℃與約8℃之間儲存，隨後移除有機溶劑。在一些實施例中，將乳液儲存約4小時或約24小時。

【0044】 在製造奈米粒子懸浮液之一些實施例中，該方法進一步包含過濾有機相、水相或兩者，之後形成乳液。

【0045】 在製造奈米粒子懸浮液之一些實施例中，使用高壓均質機使有機相及水相均質化。

【0046】 在製造奈米粒子懸浮液之一些實施例中，該方法進一步包含將包含蛋白素之溶液添加至奈米粒子懸浮液中。在一些實施例中，添加包含蛋白素之溶液將奈米粒子懸浮液中蛋白素與雷帕黴素之重量比調節為在約1:1與約10:1之間。

【0047】 在製造奈米粒子懸浮液之一些實施例中，該方法進一步包含過濾奈米粒子懸浮液。

【0048】 在製造奈米粒子懸浮液之一些實施例中，該方法進一步包含凍乾奈米粒子懸浮液。在製造奈米粒子懸浮液之一些實施例中，該方法進一步包含將奈米粒子懸浮液添加至一或多個小瓶中。在一些實施例中，該方法包含在將奈米粒子懸浮液添加至一或多個小瓶之後凍乾奈米粒子懸浮液。

【0049】 本文亦描述一種評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途之適合性的方法，其中醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含量測醫藥組合物之品質控制參數；及評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中在品質控制臨限內之品質控制參數量測值指示醫

藥組合物對於醫療用途之適合性。在一些實施例中，該方法進一步包含將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，其中品質控制參數包含奈米粒子或非奈米粒子部分之品質控制參數。在一些實施例中，奈米粒子包含包括雷帕黴素之核心及包括蛋白素之塗層。品質控制參數可為本文針對奈米粒子組合物所描述之多種參數之任一者或組合，例如藉由本文所描述之對應方法所評定。

【0050】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在奈米粒子部分中之總蛋白素中，奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在奈米粒子部分中之總蛋白素中，奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約70%至約85%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0051】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在奈米粒子部分中之總蛋白素中，奈米粒子部分中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在奈米粒子部分中之總蛋白素中，奈米粒子部分中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約5%至約15%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0052】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在奈米粒子部分中之總蛋白素中，奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在奈米粒子部分中之總蛋白素中，奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約9%至約20%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0053】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈聚合蛋白

素形式之蛋白素的重量百分比；且在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約0.5%至約5%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0054】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約80%至約95%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0055】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約4%至約15%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0056】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約0.5%至約5%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0057】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約80%至約95%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0058】在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約4%至約15%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0059】在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，聚合蛋白素、二聚蛋白素或單體蛋白素之百分比使用尺寸排阻層析測定。

【0060】在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子之體積加權平均粒度；且奈米粒子之體積加權平均粒度為約200 nm或更小指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0061】在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子之體積加權平均粒度；且奈米粒子之體積加權平均粒度為約50 nm至約200 nm指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0062】在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子之Z平均粒度；且奈米粒子之Z平均粒度為約200 nm或更小指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0063】在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子之Z平均粒度；且Z平均粒度為約50 nm至約200 nm指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0064】在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子之多分散性指數；且奈米粒子之多分散性指數小於0.3指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0065】在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參

數包含奈米粒子之多分散性指數；且奈米粒子之多分散性指數為約0.03至約0.3指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0066】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子之粒度分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)；且奈米粒子之粒度分佈跨度為約1.2或更小指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0067】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子部分中蛋白素之重量百分比；且奈米粒子部分中蛋白素之重量百分比為約25%至約45%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0068】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子部分中雷帕黴素之重量百分比；且奈米粒子部分中雷帕黴素之重量百分比為約55%至約75%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0069】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比；且奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0070】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比；且組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0071】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的百分比；且組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的百分比為約95%或更高指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0072】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物中處於奈米粒子部分中之雷帕黴素的百分比；且組合物中處於奈米粒子部分中之雷帕黴素的百分比為約98%或更高指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0073】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。

【0074】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，醫藥組合物自經乾燥之奈米粒子組合物，諸如粉末復原。

【0075】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物中蛋白素之濃度；且組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0076】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度；且組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0077】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物中處於奈米粒子部分中之蛋白素的濃度；且組合物中處於奈米粒子部分中之蛋白素的濃度為約1.8 mg/mL至約15 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0078】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物中雷帕黴素之濃度；且組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0079】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參

數包含組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；且組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0080】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物中處於奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；且組合物中處於奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0081】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物之滲透重量莫耳濃度；且組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOSm/kg至約350 mOSm/kg指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0082】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物之黏度；且組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0083】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物之穩定性；且組合物在25℃下保持穩定至少24小時指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0084】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物之穩定性；且組合物在4℃下保持穩定至少24小時指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0085】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物之pH；且組合物之pH為約6.0至約7.5指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0086】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，組合物使用第三丁醇製得，且其中品質控制參數包含第三丁醇之濃度；且第三丁醇之濃度低於10 μg/mL第三丁醇指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0087】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，組合物使用氯仿製得，且其中：品質控制參數包含氯仿之濃度；且第三丁醇之濃度低於5 μg/mL氯仿指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0088】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子之ζ電位；且奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0089】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物之形態，其中形態係由藉由X射線繞射量測組合物之凍乾形式的結晶度來量測；且組合物之非晶形態指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0090】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物之形態，其中形態係藉由將奈米粒子自組合物分離，凍乾經分離奈米粒子，且藉由X射線繞射量測經分離且凍乾之奈米粒子的結晶度來量測；且組合物之非晶形態指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0091】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含組合物之形態，其中形態係藉由拉曼光譜學差示掃描量熱法(DSC)、調幅式差示掃描量熱法(mDSC)、傅立葉變換紅外(FTIR)光譜學或核磁共振(NMR)波譜學來量測；且組合物之非晶形態指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0092】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參

數包含奈米粒子部分中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子部分中之蛋白素的相互作用；且鑑別出的奈米粒子部分中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子部分中之蛋白素的相互作用指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0093】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含為非球形之奈米粒子的部分；且鑑別出奈米粒子之至少一部分為非球形指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0094】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含為非球形之奈米粒子的部分；且鑑別出奈米粒子之至少20%為非球形指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0095】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子部分中相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，開環雷帕黴素之百分比；且奈米粒子部分中相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，開環雷帕黴素之百分比為少於2.5%開環雷帕黴素指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0096】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，品質控制參數包含醫藥組合物中作為游離雷帕黴素之雷帕黴素的百分比；且醫藥組合物中作為游離雷帕黴素之雷帕黴素的百分比低於3%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0097】 在評定醫藥組合物之適合性之一些實施例中，蛋白素為人類蛋白素。

【0098】 本文亦提供一種放行醫藥組合物之商業批的方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：使用商業批之樣品評定醫藥組合

物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，及若醫藥組合物適合於醫療用途，則放行商業批。

【0099】 本文進一步提供一種加工醫藥組合物之樣品以驗證樣品適合於在人類個體中之醫療用途的方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：自商業批獲得樣品；及使用商業批之樣品評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性。

【0100】 亦描述一種製備醫藥組合物以供放行之方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性；將醫藥組合物鑑別適合於在人類個體中之醫療用途；及包裝醫藥組合物以供放行。在一些實施例中，包裝醫藥組合物包含凍乾醫藥組合物。在一些實施例中，包裝醫藥組合物包含將醫藥組合物填充於容器中。在一些實施例中，該方法包含密封容器。

【圖式簡單說明】

【0101】 **圖1**描繪11號批次(左上)、1號批次(右上)、3號批次(左中)、單獨的人類蛋白素(右中)或2號批次(下)在52,000×放大率(0.21奈米/像素)下之Cryo-TEM影像。

【0102】 **圖2**描繪11號批次在21,000×放大率下之Cryo-TEM影像，帶有觀測到具有非均一內部密度之不規則形狀粒子(下方箭頭)、具有均一密度之球形粒子(左上箭頭)及小圓形粒子(右上箭頭)。

【0103】 **圖3**描繪1號批次在21,000×放大率下之Cryo-TEM影像，帶有觀測到具有非均一內部密度之不規則形狀粒子(上方箭頭)、具有均一密

度之球形粒子(下方箭頭)及小圓形粒子(中間箭頭)。

【0104】 **圖4**描繪如藉由尺寸排阻層析(SEC)所量測之包含雷帕黴素及蛋白素之醫藥組合物(在5℃下儲存12個月之後的1號批次)的代表性層析。層析上指示對應於單體、二聚物、聚合物及寡聚物的峰(其可藉由適合技術，諸如質譜法鑑別)。

【0105】 **圖5**描繪來自包含包括雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子之醫藥組合物的復原懸浮液，隨雷帕黴素濃度而變之光散射強度(kcps)。當懸浮液稀釋至低於雷帕黴素溶解度之濃度時，奈米粒子完全崩解且溶解(參見圖上左側7-8個資料點)。然而，當懸浮液稀釋至高於雷帕黴素溶解度之濃度時，奈米粒子僅部分崩解且溶解，且觀測到光散射(參見圖上右側4-5個資料點)。光散射強度隨高於雷帕黴素溶解點(在0.9%生理食鹽水溶液中計算為16.1 ± 1.8 μg/ml)之雷帕黴素濃度提高線性提高。

【0106】 **圖6**描繪在5 μg/ml (頂線)或25 μg/ml (底線)雷帕黴素濃度下，包含包括雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子的醫藥組合物(2號批次；在復原之前在5℃下儲存32個月)之復原懸浮液的溶解曲線。

【0107】 **圖7**描繪在5 μg/ml (頂線)或25 μg/ml (底線)雷帕黴素濃度下，包含包括雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子的醫藥組合物(2號批次；在復原之前在25℃/60% RH下儲存32個月)之復原懸浮液的溶解曲線。

【0108】 **圖8**描繪在5 μg/ml (頂線)或25 μg/ml (底線)雷帕黴素濃度下，包含包括雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子的醫藥組合物(4號批次)之復原懸浮液的溶解曲線。

【0109】 **圖9**描繪雷帕黴素奈米粒子藥品中總人類蛋白素之寡聚概況的SEC-UV層析圖。標記為「聚合物」之峰對應於除寡聚物外之蛋白素

聚合物。

【0110】 **圖10**描繪雷帕黴素奈米粒子藥品中人類蛋白素之非奈米粒子部分之寡聚概況的SEC-UV層析圖。標記為「聚合物」之峰對應於除寡聚物外之蛋白素聚合物。

【0111】 **圖11**描繪雷帕黴素奈米粒子藥品中人類蛋白素之奈米粒子部分之寡聚概況的SEC-UV層析圖。標記為「聚合物」之峰對應於除寡聚物外之蛋白素聚合物。

【實施方式】

【0112】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2019年10月28日申請之美國臨時申請案第62/927,047號；及2019年11月15日申請之美國臨時申請案第62/936,212號的優先權；出於所有目的該等申請案各自以引用之方式併入本文中。

【0113】 本文描述包括蛋白素及雷帕黴素之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)，或奈米粒子組合物之商業批。奈米粒子包括在奈米粒子中彼此締合之蛋白素及雷帕黴素。舉例而言，奈米粒子可包括包含蛋白素之塗層，及包含雷帕黴素之核心。組合物可進一步包括非奈米粒子部分，其包括不包括於奈米粒子部分內之蛋白素及雷帕黴素。亦即，組合物可在組合物之奈米粒子部分中包括奈米粒子結合之蛋白素及奈米粒子結合之雷帕黴素，且在組合物之非奈米粒子部分中包括非奈米粒子蛋白素及非奈米粒子雷帕黴素。如本文所用，「在奈米粒子中」與「在奈米粒子部分中」同義使用。

【0114】 本文進一步描述穩定乳液，其包括分散於含有蛋白素之連

續水相中的含有有機溶劑及雷帕黴素之有機相奈米液滴。乳液可用於例如藉由根據本文所描述之製造方法自乳液移除有機溶劑來製造奈米粒子組合物。

【0115】 另外，本文描述用於醫藥調配物之品質控制製程，其可用於確保醫藥組合物適合於在人類個體中之醫療用途。舉例而言，可使醫藥組合物經歷品質控制製程，隨後放行醫藥組合物之商業批，此幫助確保醫藥組合物之安全性及功效。該製程可包括量測組合物之品質控制參數(亦即，指示組合物對於醫療用途之適合性的組合物之獨特特徵)，且將品質控制參數量測值與品質控制臨限進行比較。若參數量測值在臨限內，則比較指示醫藥組合物適合於在人類個體中之醫療用途。

【0116】 本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)，或奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之商業批對於以下中之任何一或多者(以任何組合)可具有獨特特徵：(1)奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物外之聚合物)的百分比；(2)組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物外之聚合物)的百分比；(3)組合物中總蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物中總蛋白素之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物外之聚合物)的百分比；(4)奈米粒子之粒度概況，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子中為蛋白素之部分(例如重量百分比)及/或奈米粒子中為雷帕黴素之部分(例如重量百分比)；(6)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素

之重量比；(8)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比(9)組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比；(10)相比於組合物中之總雷帕黴素，奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素部分(例如重量百分比)；(11)相比於組合物中之總蛋白素，非奈米粒子部分中(或奈米粒子中)之蛋白素部分(例如重量百分比)；(12)組合物中蛋白素之濃度；(13)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度；(14)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之濃度；(15)組合物中雷帕黴素之濃度；(16)組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度；(17)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)雷帕黴素之濃度；(18)組合物之滲透重量莫耳濃度；(19)組合物之黏度；(20)組合物之pH；(21)組合物中奈米粒子之穩定性；(22)組合物中殘餘溶劑之量；(23)組合物中奈米粒子之ζ電位；(24)奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態；(25)奈米粒子之粒子形態，諸如形狀、球度、塗層厚度及/或表面與體積比率；(26)相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素之重量百分比；(27)組合物中蛋白素穩定劑(諸如辛酸衍生物，例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)之存在、百分比或濃度；(28)過濾之後雷帕黴素之回收率；(29)奈米粒子之試管內釋放動力學；及/或(30)組合物中處於組合物之非奈米粒子部分中且不結合至蛋白素之總雷帕黴素部分。上文所論述之物理化學參數可影響基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)的藥物釋放及遞送，且因此構成組合物之獨特特性。

【0117】 本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)，或奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之商業批對於以下中之任何一或多者(以任何組合)可具有獨特特徵：(1)奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀

態，諸如奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或聚合物(例如三聚物)的百分比；(2)組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或三聚物的百分比；(3)組合物中總蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物中總蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或三聚物的百分比；(4)奈米粒子之粒度概況，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子中為蛋白素之部分(例如重量百分比)及/或奈米粒子中為雷帕黴素之部分(例如重量百分比)；(6)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(8)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比(9)組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比；(10)相比於組合物中之總雷帕黴素，奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素部分(例如重量百分比)；(11)相比於組合物中之總蛋白素，非奈米粒子部分中(或奈米粒子中)之蛋白素部分(例如重量百分比)；(12)組合物中蛋白素之濃度；(13)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度；(14)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之濃度；(15)組合物中雷帕黴素之濃度；(16)組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度；(17)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)之雷帕黴素濃度；(18)組合物之滲透重量莫耳濃度；(19)組合物之黏度；(20)組合物之pH；(21)組合物中奈米粒子之穩定性；(22)組合物中殘餘溶劑之量；(23)組合物中奈米粒子之ζ電位；(24)奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態；(25)奈米粒子之粒子形態，諸如形狀、球度、塗層厚度及/或表面與體積比率；(26)相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素之重量百分比；(27)組合物中蛋白素穩定劑(諸如辛酸衍生物，

例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)之存在、百分比或濃度；(28)過濾之後雷帕黴素之回收率；(29)奈米粒子之試管內釋放動力學；及/或(30)組合物中處於組合物之非奈米粒子部分中且不結合至蛋白素之總雷帕黴素部分。上文所論述之物理化學參數可影響基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)的藥物釋放及遞送，且因此構成組合物之獨特特性。

【0118】 本文所描述之乳液(諸如商業批中之乳液)包括分散於含有蛋白素之連續水相中的含有有機溶劑(諸如氯仿及/或第三丁醇或其他)及雷帕黴素之有機相奈米液滴。此類乳液對於以下中任何一或多者(以任何組合)可具有獨特特徵：(1)有機相中之有機溶劑混合物中給定溶劑之百分比(例如體積百分比)；(2)有機相中之有機溶劑混合物中兩種或更多種溶劑之相對比；(3)有機相中雷帕黴素之濃度；(4)乳液中雷帕黴素之濃度；(5)乳液之水相中蛋白素之濃度；(6)乳液中蛋白素之濃度；(7)乳液中有機相之相分率；及/或(8)奈米液滴之粒度概況，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈。

【0119】 本文所揭示之組合物(諸如醫藥組合物)，或奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之商業批適用於治療各種疾病，諸如癌症。因此，本文進一步提供使用此類組合物(諸如醫藥組合物)以便治療包括癌症之疾病的方法。亦提供包含本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)且用於本文所描述之方法的套組、商業批、醫藥及劑型。

【0120】 本文所提供之某些例示性實施例揭示醫藥組合物。應理解，此等為例示性組合物，且此等描述同樣適用於且描述如本文所提供之本發明之其他組合物，諸如具有此等例示性實施例中所定義之特徵中之任

一者的組合物。

【0121】 在本申請案通篇，基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物的特徵及特性經描述且界定。在某些實施例中，此等特徵及特性亦描述為品質控制參數。貫穿此等描述，組合物可呈組合物之製造批次形式。應理解，對批次之樣品(例如包含複數個小瓶之批次的單個小瓶)的評定可用於評定在整個製造批次中之組合物的特徵或特性。可替代地，在一些實施例中，可評定製造批次之複數個樣品且對結果求平均以評定整個批次之特定特徵或特性。除非另外說明，否則對「組合物」、「醫藥組合物」及/或「商業批」或其類似者的參考包括對組合物、醫藥組合物、商業批或其類似者之製造批次的參考。

定義

【0122】 如本文及所附申請專利範圍中所用，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一」、「或」及「該」包括複數個參考物。

【0123】 本文中對「約」一值或參數之參考包括(且描述)針對該值或參數本身之變化形式。舉例而言，參考「約X」之描述包括「X」之描述。此外，本文所用之術語「約X-Y」與「約X至約Y」具有相同含義。另外，在任何數字系列之前使用「約」包括「約」該系列中所述數字中之各者。舉例而言，參考「約X、Y或Z」之描述意欲描述「約X、約Y或約Z」。

【0124】 「蛋白素二聚物」或「二聚蛋白素」係指具有且僅具有兩個蛋白素單元之蛋白素物種。

【0125】 「蛋白素單體」或「單體蛋白素」係指具有且僅具有一個蛋白素單元之蛋白素物種。

【0126】「蛋白素聚合物」或「聚合蛋白素」係指分子量比蛋白素單體及蛋白素二聚物高的蛋白素物種。

【0127】「蛋白素三聚物」或「三聚蛋白素」係指具有且僅具有三個蛋白素單元之蛋白素物種。

【0128】「蛋白素寡聚物」係指較低分子量聚合蛋白素物種，其與在與蛋白素二聚物及較高分子量聚合蛋白素物種相關之峰之間觀測到的基於UV吸光度之尺寸排阻層析峰相關。圖9至圖11示出例示性尺寸排阻層析圖，其中峰針對單體、二聚物、寡聚物及聚合物(除寡聚物外)經標記。

【0129】「游離雷帕黴素」用於描述組合物中不處於奈米粒子中且未結合至組合物之非奈米粒子部分中之蛋白素的雷帕黴素。

【0130】描述為「在奈米粒子中」之材料係指材料以任何組態作為奈米粒子之一部分。材料可因此塗佈於奈米粒子之表面上、在奈米粒子之核心內或嵌入奈米粒子內或其混合。描述為在組合物之「非奈米粒子部分中」的材料係指組合物中不「在奈米粒子中」之材料。

【0131】術語「個體」係指哺乳動物且包括但不限於人類、牛、馬、貓、犬、嚙齒動物或靈長類動物。

【0132】術語「奈米粒子」在本文中用以指固體粒子。術語「奈米液滴」用以指液體粒子，例如在水包油或其他乳液的情形下。

【0133】應理解，本文所描述之態樣及實施例包括「組成」及/或「基本上由……組成」態樣及實施例。

【0134】應理解，對組合物中相對百分比之參考假定組合物中所有組分之合併總百分比總計為100。應進一步瞭解，可向上或向下調節一或多種組分之相對百分比，使得組合物中組分之百分比合併為總計100，其

限制條件為任何特定組分之百分比不落在該組分之指定範圍限值之外。

基於蛋白素之奈米粒子組合物

【0135】 本文所描述之奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包括(a)包括雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包括雷帕黴素及蛋白素之非奈米粒子部分。奈米粒子之雷帕黴素及蛋白素在奈米粒子中彼此締合。舉例而言，奈米粒子可包括具有蛋白素之塗層，且包圍包含雷帕黴素之核心。在組合物之非奈米粒子部分中，雷帕黴素及蛋白素可或可不彼此締合(亦即，雷帕黴素可與蛋白素處於可逆結合平衡)，但不以形成奈米粒子的方式彼此締合。奈米粒子之蛋白素可進一步與組合物之非奈米粒子部分中之蛋白素區分；例如奈米粒子中蛋白素之寡聚概況可不同於組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之寡聚概況。

【0136】 奈米粒子之蛋白素與奈米粒子之雷帕黴素締合，使得奈米粒子懸浮液具有高濃度雷帕黴素，其允許組合物用作用於治療某些疾病，諸如癌症的醫藥組合物。所製造之奈米粒子(其可例如使用本文所描述之方法製得)可經調配、過濾或以其他方式加工以獲得醫藥組合物，其可適合於在人類個體中之醫療用途。

【0137】 本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)，或奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之商業批對於以下中之任何一或多者(以任何組合)可具有獨特特徵：(1)奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物外之聚合物)的百分比；(2)組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡

聚物外之聚合物)的百分比；(3)組合物中總蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物中總蛋白素之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物外之聚合物)的百分比；(4)奈米粒子之粒度概況，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子中為蛋白素之部分(例如重量百分比)及/或奈米粒子中為雷帕黴素之部分(例如重量百分比)；(6)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(8)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比(9)組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比；(10)相比於組合物中之總雷帕黴素，奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素部分(例如重量百分比)；(11)相比於組合物中之總蛋白素，非奈米粒子部分中(或奈米粒子中)之蛋白素部分(例如重量百分比)；(12)組合物中蛋白素之濃度；(13)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度；(14)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之濃度；(15)組合物中雷帕黴素之濃度；(16)組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度；(17)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)雷帕黴素之濃度；(18)組合物之滲透重量莫耳濃度；(19)組合物之黏度；(20)組合物之pH；(21)組合物中奈米粒子之穩定性；(22)組合物中殘餘溶劑之量；(23)組合物中奈米粒子之ζ電位；(24)奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態；(25)奈米粒子之粒子形態，諸如形狀、球度、塗層厚度及/或表面與體積比率；(26)相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素之重量百分比；(27)組合物中蛋白素穩定劑(諸如辛酸鈉及/或N-乙醯色胺酸鹽)之存在、百分比或濃度；(28)過濾之後雷帕黴素之回收率；(29)奈米粒子之試管內釋放動力學；及/或(30)組合物中處於組合物之非奈米粒子部分中且不結合至蛋白素之總雷帕黴素部分。

【0138】本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)，或奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之商業批對於以下中之任何一或多者(以任何組合)可具有獨特特徵：(1)奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或三聚物的百分比；(2)組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或三聚物的百分比；(3)組合物中總蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物中總蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或三聚物的百分比；(4)奈米粒子之粒度概況，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子中為蛋白素之部分(例如重量百分比)及/或奈米粒子中為雷帕黴素之部分(例如重量百分比)；(6)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(8)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比(9)組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比；(10)相比於組合物中之總雷帕黴素，奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素部分(例如重量百分比)；(11)相比於組合物中之總蛋白素，非奈米粒子部分中(或奈米粒子中)之蛋白素部分(例如重量百分比)；(12)組合物中蛋白素之濃度；(13)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度；(14)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之濃度；(15)組合物中雷帕黴素之濃度；(16)組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度；(17)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)之雷帕黴素濃度；(18)組合物之滲透重量莫耳濃度；(19)組合物之黏度；(20)組合物之pH；(21)組合物中奈米粒子之穩定性；(22)組合物中殘餘溶劑之量；(23)組合物中奈米粒子之ζ電位；(24)奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態；(25)奈米粒子之粒

子形態，諸如形狀、球度、塗層厚度及/或表面與體積比率；(26)相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素之重量百分比；(27)組合物中蛋白素穩定劑(諸如辛酸衍生物，例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)之存在、百分比或濃度；(28)過濾之後雷帕黴素之回收率；(29)奈米粒子之試管內釋放動力學；及/或(30)組合物中處於組合物之非奈米粒子部分中且不結合至蛋白素之總雷帕黴素部分。

【0139】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)組合物中總蛋白素之約80%至約95% (或如本文進一步提供)呈單體蛋白素形式；(2)組合物中總蛋白素之約4%至約15% (或如本文進一步提供)呈二聚蛋白素形式；(3)組合物中總蛋白素之約0.5%至約5% (或如本文進一步提供)呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；(4)組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1 (或如本文進一步提供)；(5)組合物中總雷帕黴素之約90%或更多(或如本文進一步提供)處於奈米粒子中；(6)組合物中總蛋白素之約90%或更多(或如本文進一步提供)處於奈米粒子之非奈米粒子部分中；(7)組合物以低於約10 μg/mL或低於約10 ppm (或如本文進一步提供)之濃度包含第三丁醇；(8)組合物以低於約5 μg/mL或低於約5 ppm (或如本文進一步提供)之濃度包含氯仿；(9)組合物包含蛋白素穩定劑(諸如辛酸衍生物，例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)；(10)組合物中雷帕黴素之至少約80%或較多(或如本文進一步提供)可在用0.2微米過濾器過濾組合物之後回收；(11)組合物保持穩定至少24小時；及/或(12)組合物中總雷帕黴素之少於約5%處於組合物之非奈米粒子部分中且未結合至組合物之非

奈米粒子部分中之蛋白素。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且奈米粒子組合物可具有以下獨特特徵中之一或多者(除先前所描述之獨特特徵中之任一者之外或替代先前所描述之獨特特徵中之任一者)：(1)組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL (或如本文進一步提供)；(2)組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL (或如本文進一步提供，諸如約1 mg/mL至約7 mg/mL)；(3)組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg (或如本文另外提供)；(4)組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP (或如本文另外提供)；及/或(5)組合物之pH為約6.0至約7.5 (或如本文另外提供)。

【0140】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)組合物中總蛋白素之約80%至約95% (或如本文進一步提供)呈單體蛋白素形式；(2)組合物中總蛋白素之約4%至約15% (或如本文進一步提供)呈二聚蛋白素形式；(3)組合物中總蛋白素之約0.3%至約3%呈寡聚蛋白素形式；(4)組合物中總蛋白素之約2%至約7% (或如本文進一步提供)呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；(5)組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1 (或如本文進一步提供)；(6)組合物中總雷帕黴素之約90%或更多(或如本文進一步提供)處於奈米粒子中；(7)組合物中總蛋白素之約90%或更多(或如本文進一步提供)處於奈米粒子之非奈米粒子部分中；(8)組合物以低於約10 μg/mL或低於約10 ppm (或如本文進一步提供)之濃度包含第三丁醇；(9)組合物以低於約5 μg/mL或低於約5 ppm (或如本文進一步提供)之濃度包含氯仿；(10)組合物包含蛋白素穩定劑(諸如辛酸衍生物，例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)；(11)組合物中雷帕黴素之至少

約80%或較多(或如本文進一步提供)可在用0.2微米過濾器過濾組合物之後回收；(12)組合物保持穩定至少24小時；及/或(13)組合物中總雷帕黴素之少於約5%處於組合物之非奈米粒子部分中且未結合至組合物之非奈米粒子部分中之蛋白素。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且奈米粒子組合物可具有以下獨特特徵中之一或多者(除先前所描述之獨特特徵中之任一者之外或替代先前所描述之獨特特徵中之任一者)：(1)組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL (或如本文進一步提供)；(2)組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL (或如本文進一步提供，諸如約1 mg/mL至約7 mg/mL)；(3)組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg (或如本文另外提供)；(4)組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP (或如本文另外提供)；及/或(5)組合物之pH為約6.0至約7.5 (或如本文另外提供)。

【0141】 在一些實施例中，組合物之奈米粒子，或商業批之組合物的奈米粒子具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)奈米粒子中蛋白素之約70%至約85% (或如本文另外提供)呈蛋白素單體形式；(2)奈米粒子中蛋白素之約9%至約20% (或如本文另外提供)呈蛋白素二聚物形式；(3)奈米粒子中蛋白素之約5%至約15% (或如本文另外提供)呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式；(4)奈米粒子之體積加權平均粒度及/或Z平均粒度為約200 nm或更小(或如本文另外提供，諸如在約50 nm與約200 nm之間)；(5)奈米粒子之多分散性指數小於約0.2 (或如本文另外提供，諸如在約0.03與約0.2之間)；(6)粒度分佈跨度($(Dv_{95}-Dv_5)/Dv_{50}$)為約0.8至約1.2 (或如本文另外提供)；(7)按重量計，奈米粒子為約25%至約45%蛋白素(或如本文另外提供)；(8)按重量計，奈米粒子為約55%至約75%雷帕黴素(或如本文

另外提供)；(9)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4 (或如本文另外提供)；(10)組合物中奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV (或如本文另外提供)；(11)奈米粒子具有非晶形態；(12)奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態；(13)奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之蛋白素相互作用；(14)組合物中奈米粒子之至少一部分(諸如至少20%，或如本文另外提供)為非球形；及/或(15)相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子包含少於約2.5%開環雷帕黴素(或如本文另外提供，諸如在約0.2%與約2.5%之間)。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且在一些實施例中，奈米粒子懸浮液中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度為約1.8 mg/mL至約3 mg/mL (或如本文另外提供)。

【0142】 在一些實施例中，組合物之奈米粒子，或商業批之組合物的奈米粒子具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)奈米粒子中蛋白素之約25%至約50% (或如本文另外提供)呈蛋白素單體形式；(2)奈米粒子中蛋白素之約5%至約16% (或如本文另外提供)呈蛋白素二聚物形式；(3)奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5% (或如本文另外提供)呈蛋白素寡聚物形式；(4)奈米粒子中蛋白素之約42%至約60% (或如本文另外提供)呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式；(5)奈米粒子之體積加權平均粒度及/或Z平均粒度為約200 nm或更小(或如本文另外提供，諸如在約50 nm與約200 nm之間)；(6)奈米粒子之多分散性指數小於約0.2 (或如本文另外提供，諸如在約0.03與約0.2之間)；(7)粒度分佈跨度($(Dv_{95}-Dv_5)/Dv_{50}$)為約0.8至約1.2 (或如本文另外提供)；(8)按重量計，奈米粒子為約25%至約45%蛋白素(或如本文另外提供)；(9)按重量計，奈米粒子為約55%至約75%雷帕黴

素(或如本文另外提供)；(10)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4 (或如本文另外提供)；(11)組合物中奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV (或如本文另外提供)；(12)奈米粒子具有非晶形態；(13)奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態；(14)奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之蛋白素相互作用；(15)組合物中奈米粒子之至少一部分(諸如至少20%，或如本文另外提供)為非球形；及/或(16)相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子包含少於約2.5%開環雷帕黴素(或如本文另外提供，諸如在約0.2%與約2.5%之間)。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且在一些實施例中，奈米粒子懸浮液中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度為約1.8 mg/mL至約3 mg/mL (或如本文另外提供)。

【0143】 在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分，或商業批之組合物的非奈米粒子部分具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95% (或如本文另外提供)呈蛋白素單體形式；(2)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約5%至約14% (或如本文另外提供)呈蛋白素二聚物形式；及/或(3)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約1%至約5% (或如本文另外提供)呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且奈米粒子懸浮液之非奈米粒子部分可具有以下獨特特徵中之一或多者(除先前所描述之獨特特徵中之任一者之外或替代先前所描述之獨特特徵中之任一者)：(1)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度在約30 mg/mL與約100 mg/mL之間(或如本文另外提供)；及/或(2)非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL (或如本文另外提供)。

【0144】 在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分，或商業批之組合物的非奈米粒子部分具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95% (或如本文另外提供)呈蛋白素單體形式；(2)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14% (或如本文另外提供)呈蛋白素二聚物形式；及/或(3)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4% (或如本文另外提供)呈寡聚物形式；(4)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3% (或如本文另外提供)呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且奈米粒子懸浮液之非奈米粒子部分可具有以下獨特特徵中之一或多者(除先前所描述之獨特特徵中之任一者之外或替代先前所描述之獨特特徵中之任一者)：(1)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度在約30 mg/mL與約100 mg/mL之間(或如本文另外提供)；及/或(2)非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL (或如本文另外提供)。

【0145】 本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)，或商業批之組合物(諸如醫藥組合物)可呈液體形式(例如呈奈米粒子懸浮液形式)或粉末形式。舉例而言，在一些實施例中，組合物為液體奈米粒子懸浮液(例如，在凍乾之前)。在一些實施例中，組合物為復原懸浮液(例如在水溶液，諸如生理食鹽水溶液中)。在一些實施例中，組合物經乾燥，諸如凍乾。凍乾組合物為大體上白色或略微黃色凍乾餅狀物，其可破碎成鬆散粉末及/或復原成水性懸浮液。在一些實施例中，組合物為無菌的。在一些實施例中，組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶(例如玻璃小瓶)或密封袋內。

【0146】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之

商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0147】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，及

(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0148】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之

商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0149】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之

商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0150】在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0151】在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。

在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0152】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒

子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0153】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施

例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0154】在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4

℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0155】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約42%至約62%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子

組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0156】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之

蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0157】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例

中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0158】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些

實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0159】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素

形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0160】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白

素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0161】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。

在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0162】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中

奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0163】在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮

液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0164】在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，

組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0165】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處

於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0166】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單

體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0167】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白

素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0168】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒

子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0169】在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷

帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0170】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約65% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100

mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0171】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約65% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施

例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0172】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白

素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0173】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之

核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例

中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0174】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約

30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0175】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈

米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0176】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約

85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL(諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁

醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0177】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實

施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0178】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中

之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0179】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之

非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0180】在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25

℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0181】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體

蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0182】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃

度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約3%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0183】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45%

(按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約3%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組

合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0184】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約3%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例

中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0185】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之

非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約3%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5

μg/mL氯仿。

【0186】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於3% (諸如約0.2%至約3%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度

為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0187】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於3% (諸如約0.2%至約3%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物

中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0188】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素

之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於3% (諸如約0.2%至約3%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或

密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0189】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於3% (諸如約0.2%至約3%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈聚合蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組

合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0190】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白

素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0191】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子

組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0192】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚

蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0193】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白

素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0194】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中

奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0195】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之

商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或

包含低於5 μg/mL氯仿。

【0196】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如

密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0197】在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例

中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0198】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約

6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0199】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子

組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0200】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米

粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0201】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕

黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0202】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分

中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0203】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例

中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0204】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之

核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋

內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0205】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一

些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0206】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子

組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0207】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一

些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0208】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或

更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0209】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總

蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0210】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子

組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0211】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總

蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0212】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米

粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或

包含低於5 μg/mL氯仿。

【0213】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下

保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0214】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中

總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0215】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約62%至約68% (按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中

蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0216】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約62%至約68% (按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白

素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0217】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中按重量計蛋白素

佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如

密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0218】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約62%至約68% (按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35

cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0219】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形

式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0220】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約62%至約68% (按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約

100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0221】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約62%至約68% (按重量計)雷帕黴素及約32%至約38%

(按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷

帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0222】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約

95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0223】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約62%至約68% (按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約1%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合

物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0224】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的

奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約1%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例

中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0225】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含約62%至約68% (按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於1% (諸如約0.5%至約1%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子

部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0226】 在一些實施例中，奈米粒子組合物，或奈米粒子組合物之商業批包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中

開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於1% (諸如約0.5%至約1%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中非奈米粒子部分之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或奈米粒子組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

組合物中蛋白素之寡聚狀態

【0227】 本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)，或奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之商業批中的蛋白素可具有一系列寡聚形式及概況。如本文所用，寡聚概況係指總組合物、組合物之奈米粒子及/或組合物之非奈米粒子部分中蛋白素單體、二聚物及/或聚合物(包括蛋白素之三聚物及/或寡聚物)的相對比例。任何給定蛋白素物種可呈蛋白素單體、蛋白素二聚物或蛋白素聚合物(包括蛋白素之三聚物及/或寡聚物)形式。組合物、組合物之奈米粒子或非奈米粒子部分中之蛋白素可處於此等寡聚態中之一者。奈米粒子相關(諸如在奈米粒子內或塗佈奈米粒子)蛋白素之寡聚物概況可影響粒子穩定性、溶解度、溶解速率及活體內分佈，且因此影響組合物對於醫藥應用之適合性。此外，因為與蛋白素單體相比，交聯蛋白素(例如蛋白素二聚物、三聚物、寡聚物、聚合物及除寡聚物外之聚合物)的蛋白素-雷帕黴素結合更大，所以奈米粒子上蛋白素之寡聚狀態亦可影響基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物的活體內行為。

【0228】 奈米粒子中蛋白素之寡聚概況可不同於組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之寡聚概況。舉例而言，與奈米粒子相比，組合物之非奈米粒子部分中單體蛋白素之部分可能更大；與組合物之非奈米粒子部分相比，奈米粒子中二聚蛋白素之部分可能更大；及/或與組合物之非奈米粒子部分相比，奈米粒子中聚合(包括三聚及/或寡聚蛋白素)蛋白素之部分可能更大。

【0229】 可使用尺寸排阻層析測定奈米粒子組合物(或奈米粒子組合物組分，諸如組合物之奈米粒子或非奈米粒子部分)之寡聚概況。偵測器(諸如UV吸收偵測器或多角度光散射(MALS)偵測器)可聯接至尺寸排阻管柱以偵測自尺寸排阻管柱溶離之蛋白素物種。在單體、二聚物及三聚物物

種自尺寸排阻管柱溶離時，MALS可對其進行有效區分。舉例而言，可藉由使用移動相(例如生理食鹽水移動相)之尺寸排阻層析對奈米粒子組合物進行分析，且可使用MALS偵測器來測定組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素形式的蛋白素之百分比(亦即，作為單體、二聚及三聚蛋白素物種之總和的一部分)。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)類似地測定奈米粒子組合物之獨立組分(亦即，奈米粒子或非奈米粒子部分)的蛋白素概況。可自分離的奈米粒子傾析非奈米粒子部分且對其進行使用移動相(例如生理食鹽水移動相)之尺寸排阻層析，且可使用MALS偵測器來測定組合物之非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素形式的蛋白素之百分比(亦即，作為單體、二聚及三聚蛋白素物種之總和的一部分)。可使奈米粒子再懸浮(例如在生理食鹽水中)且對再懸浮的奈米粒子進行使用移動相(例如生理食鹽水移動相)之尺寸排阻層析，且可使用MALS偵測器來測定奈米粒子中呈單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素形式的蛋白素之百分比(亦即，作為單體、二聚及三聚蛋白素物種之總和的一部分)。在對再懸浮奈米粒子進行尺寸排阻層析時，奈米粒子中蛋白素之一部分自再懸浮奈米粒子解離且作為奈米粒子中蛋白素之寡聚概況的代理；完整奈米粒子及未解離蛋白素可在移動相空隙體積中流動通過尺寸排阻管柱且不視為蛋白素概況分析之一部分。

【0230】 亦可或替代地使用聯接至UV吸收偵測器之尺寸排阻層析(例如，使用移動相，其可含有含可混溶有機溶劑，諸如7.5%甲醇的水性緩衝液)來測定呈單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素的百分比，測定奈米粒子組合物(或組分，諸如非奈米粒子部分或奈米粒子)的蛋白素寡聚概況。舉例而言，可對奈米

粒子組合物進行使用移動相(例如於水性緩衝液中之7.5%甲醇)之尺寸排阻層析，且可使用UV吸收偵測器來測定組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)類似地測定奈米粒子組合物之獨立組分(亦即，奈米粒子或非奈米粒子部分)的蛋白素概況。可自分離的奈米粒子傾析非奈米粒子部分且對其進行使用移動相(例如於水性緩衝液中之7.5%甲醇)之尺寸排阻層析，且可使用UV吸收偵測器來測定組合物之非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比。可使奈米粒子溶解(例如在大體積之生理食鹽水或甲醇與生理食鹽水之混合物中)且對溶解奈米粒子進行使用移動相(例如於水性緩衝液中之7.5%甲醇)之尺寸排阻層析，且可使用UV吸收偵測器來測定組合物之奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比。

【0231】在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%(諸如約80-83%、約83-86%、約86-89%、約89-92%或約92-95%，或此類範圍之組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素中約有約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%中之任一者呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約4%至約15%(諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%呈蛋白素二聚

物形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%（諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-4%、約4-4.5%或約4.5-5%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，且組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，且組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。組合物中相比於總蛋白素之單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比可測定為組合物中總單體蛋白素、二聚蛋白素及聚合(或三聚)蛋白素之總和的百分比。可藉由對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之尺寸排阻層析(SEC)來量測組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比。

【0232】 在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物

中總蛋白素之約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中總蛋白素之約83%至約92%呈單體蛋白素形式；奈米粒子組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式；且奈米粒子組合物中總蛋白素之約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。

【0233】在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%(諸如約80-83%、約83-86%、約86-89%、約89-92%或約92-95%，或此類範圍之組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素中約有約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%中之任一者呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約4%至約15%(諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約0.3%至約3%(諸如0.3-1%、1-2%或約2-3%，或此類範圍之組合)呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約0.3%、1%、2%或3%呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約2%至約7%(諸如約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-4%、約4-4.5%、約4.5-5%、約5-5.5%、約5.5-6%、約6-6.5%或約6.5-7%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%或7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白

素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，且組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，且組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，組合物中總蛋白素之約0.3%至約3%呈蛋白素寡聚物形式，且組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。組合物中相比於總蛋白素之單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比可測定為組合物中總單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之總和的百分比。可藉由溶解奈米粒子且對組合物進行與UV偵測器聯接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的尺寸排阻層析(SEC)來量測組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比。

【0234】 在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%至約85% (諸如約70-72%、約72-74%、約74-76%、約76-78%、約78-80%、約80-82%或約82-85%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%、

71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%或85%呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子部分中蛋白素之約9%至約20% (諸如約9-11%、約11-13%、約13-15%、約15-17%或約17-20%，或此類範圍之任何組合)呈二聚物形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約15% (諸如約5-7%、約7-9%、約9-11%、約11-13%或約13-15%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈蛋白素單體形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈蛋白素單體形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈蛋白素二聚物形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈蛋白素單體形式，組合物之奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈蛋白素二聚物形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比可測定為奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白

素及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之總和的百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)，使奈米粒子再懸浮(例如在水溶液，諸如生理食鹽水中)，且對再懸浮的奈米粒子進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之尺寸排阻層析(SEC)，量測奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比。

【0235】 在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式；奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式；且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。

【0236】 在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%(諸如約25-30%、約30-35%、約35-40%、約40-45%或約45-50%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子部分中蛋白素之約5%至約16% (諸如約5-7%、約7-9%、約9-11%、約11-13%、約13-15%或約15-16%，或此類範圍之任何組合)呈二聚物形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、

13%、14%或15%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子部分中蛋白素之約1%至約4.5% (諸如約1-2%、約2-3%、約3-4%或約4-4.5%，或此類範圍之任何組合)呈寡聚物形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約1%、約1.5%、約2%、約2.5%、約3%、約3.5%、約4%或約4.5%呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約42%至約60% (諸如約42-45%、約45-48%、約48-51%、約51-54%、約54-57%或約57-60%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約25-50%呈蛋白素單體形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈蛋白素單體形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈蛋白素二聚物形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈蛋白素單體形式，組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈蛋白素二聚物形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈蛋白素單體形式，組合物之奈米粒子中蛋白素之約

5%至約16%呈蛋白素二聚物形式，組合物之奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈蛋白素寡聚物形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比可測定為奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之總和的百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)，溶解奈米粒子，且對再懸浮的奈米粒子進行與UV偵測器聯接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的尺寸排阻層析(SEC)，量測奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比。

【0237】 在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95% (諸如約80%至約82%、約82%至約84%、約84%至約86%、約86%至約88%、約88%至約90%、約90%至約92%或約90%至約93%中之任一者，或此類範圍之組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%中之任一者呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14% (諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%或14%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5% (諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-

4%、約4-4.5%或約4.5-5%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比可測定為非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之總和的百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)，且對非奈米粒子部分進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之尺寸排阻層析(SEC)，量測非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比。

【0238】 在一些實施例中，奈米粒子組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組

合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約83%至約92%呈單體蛋白素形式；奈米粒子組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式；且奈米粒子組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。

【0239】 在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95% (諸如約80%至約82%、約82%至約84%、約84%至約86%、約86%至約88%、約88%至約90%、約90%至約92%或約90%至約93%中之任一者，或此類範圍之組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%中之任一者呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14% (諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%或14%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4% (諸如約0.5-1%、約1-2%、約2-3%或約3-4%，或此類範圍之組合)呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%或4%呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3% (諸如約

0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%或約2.5-3%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%或3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4%呈蛋白素寡聚物形式，且組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比可測定為非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之總和的百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例

如藉由離心)，且對上清液(亦即，非奈米粒子部分)進行與UV偵測器聯接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的尺寸排阻層析(SEC)，量測單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比。

【0240】在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約85% (諸如少於約85%、84%、83%、82%、81%、80%、79%、78%、77%、76%、75%、74%、73%、72%或71%)呈單體形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約20% (諸如少於約20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%或9%中之任一者)呈二聚物形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約15% (諸如少於約15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%或6%中之任一者)呈聚合物(或三聚物)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約85%呈單體形式，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約20%呈二聚物形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約15%呈聚合物形式。

【0241】在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約50% (諸如少於約50%、49%、48%、47%、46%、45%、44%、43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%或25%)呈單體形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之少於約16% (諸如少於約16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%或8%中之任一者)呈二聚物形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之少於4.5% (諸如少於約4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5%或1%中之任一者)呈寡聚物形式。在一些實施例

中，奈米粒子中蛋白素之少於約60% (諸如少於約60%、59%、58%、57%、56%、55%、54%、53%、52%、51%、50%、49%、48%、47%、46%或45%中之任一者)呈聚合物(除寡聚物外)形式。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約50%呈單體形式，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約16%呈二聚物形式，組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約4.5%呈寡聚物形式，且組合物之奈米粒子中蛋白素之少於約60%呈聚合物(除寡聚物外)形式。

【0242】 在一些實施例中，在儲存後(諸如在約25℃下儲存約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者之後)，本文所描述之組合物中之總蛋白素、組合物之奈米粒子中之蛋白素及/或組合物之非奈米粒子部分中之蛋白素的寡聚狀態不實質上改變。在一些實施例中，在儲存期之後，組合物、組合物之奈米粒子及/或組合物之非奈米粒子部分中蛋白素單體之百分比不增加超過約1%、5%、10%、15%、20%或25%中之任一者。在一些實施例中，在儲存期之後，組合物、組合物之奈米粒子及/或組合物之非奈米粒子部分中蛋白素二聚物之百分比不增加超過約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%中之任一者。在一些實施例中，在儲存期之後，組合物、組合物之奈米粒子及/或組合物之非奈米粒子部分中蛋白素聚合物之百分比不增加超過約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%中之任一者。在一些實施例中，在儲存期之後，組合物、組合物之奈米粒子及/或組合物之非奈米粒子部分中蛋白素單體之百分比不減少超過約1%、5%、10%、15%、20%或25%中之任一者。在一些實施例中，在儲存期之後，組合物、組合物之奈米粒子及/或組合

物之非奈米粒子部分中蛋白素二聚物之百分比不減少超過約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%中之任一者。在一些實施例中，在儲存期之後，組合物、組合物之奈米粒子及/或組合物之非奈米粒子部分中蛋白素聚合物之百分比不減少超過約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%中之任一者。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。在一些實施例中，藉由在凍乾之前及復原之後評定組合物來測定寡聚概況之穩定性，其中儲存期在凍乾之後但在復原之前。

【0243】 組合物中蛋白素之寡聚狀態可藉由任何適合手段測定，包括藉由尺寸排阻層析，諸如凝膠滲透層析、聚丙烯醯胺凝膠電泳(諸如十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳，SDS-PAGE)，或此項技術中已知的其他方法。舉例而言，可藉由例如超速離心或凝膠過濾層析，藉由將組合物中奈米粒子中之蛋白素與不與奈米粒子締合之游離蛋白素(亦即，非奈米粒子部分中之蛋白素)分離，測定奈米粒子及/或非奈米粒子部分的寡聚狀態。藉由例如尺寸排阻層析分析蛋白素之後續方法可用於測定奈米粒子上呈單體、二聚物及/或聚合物(包括三聚物)形式之蛋白素的量。可基於在經歷層析(諸如尺寸排阻層析)時蛋白素之不同滯留時間而判定蛋白素的不同類別。可例如藉由滲透層析證實組分之分佈。

【0244】 在一些實施例中，尺寸排阻層析之分離範圍為約10,000至

約500,000道爾頓。在一些實施例中，尺寸排阻層析利用TSKgel G3000 SWXL管柱運作。在一些實施例中，尺寸排阻層析利用TOSOH TSKgel G3000 SWXL，7.8×300 mm，5 μm管柱或等效者運作。在一些實施例中，尺寸排阻層析利用BioSep-S3000管柱運作。在一些實施例中，尺寸排阻層析以約1毫升/分鐘之流動速率運作。在一些實施例中，尺寸排阻層析在環境溫度下運作。在一些實施例中，尺寸排阻層析利用TOSOH TSKgel G3000 SWXL，7.8×300 mm，5 μm管柱或等效者，以約1毫升/分鐘之流動速率在室溫下運作。

【0245】 在一些實施例中，可藉由將奈米粒子中單體蛋白素之量與奈米粒子中蛋白素之總量進行比較，測定奈米粒子中呈單體形式之蛋白素的百分比。在一些實施例中，可藉由將奈米粒子中二聚蛋白素之量與奈米粒子中蛋白素之總量進行比較，測定奈米粒子中呈蛋白素二聚物形式之蛋白素的百分比。在一些實施例中，可藉由將奈米粒子中聚合蛋白素之量與奈米粒子中蛋白素之總量進行比較，測定奈米粒子中呈蛋白素聚合物形式之蛋白素的百分比。

【0246】 在例示性方法中，總組合物、奈米粒子及非奈米粒子部分中單體、二聚及三聚蛋白素之百分比分別測定為總組合物、奈米粒子及非粒子部分中單體、二聚及三聚蛋白素之總和的百分比。藉由對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之尺寸排阻層析(SEC)來量測總組合物中單體、二聚及三聚蛋白素的百分比。為測定奈米粒子及非奈米粒子部分中單體、二聚及三聚蛋白素之百分比，首先藉由離心將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，形成奈米粒子部分(亦即，沈澱物)及非奈米粒子部分(亦即，上清液)。為測定奈米粒子部分

中單體、二聚及三聚蛋白素之百分比，使沈澱物再懸浮於水溶液，諸如生理食鹽水中，且對其進行與MALS偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之SEC。為測定非奈米粒子部分中單體、二聚及三聚蛋白素之百分比，對上清液進行與MALS偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之SEC。

【0247】 在例示性方法中，總組合物、奈米粒子及非奈米粒子部分中單體、二聚及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之百分比分別測定為總組合物、奈米粒子及非粒子部分中單體、二聚及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之總和的百分比。藉由對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之尺寸排阻層析(SEC)來量測總組合物中單體、二聚及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比。為測定奈米粒子及非奈米粒子部分中單體、二聚及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之百分比，首先藉由離心將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，形成奈米粒子部分(亦即，沈澱物)及非奈米粒子部分(亦即，上清液)。為測定奈米粒子部分中單體、二聚及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之百分比，使沈澱物再懸浮於水溶液，諸如生理食鹽水中，且對其進行與MALS偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之SEC。為測定非奈米粒子部分中單體、二聚及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之百分比，對上清液進行與MALS偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之SEC。

【0248】 在例示性方法中，總組合物、奈米粒子及非奈米粒子部分中單體、二聚、寡聚及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之百分比分別測定為總組合物、奈米粒子及非奈米粒子部分中單體、二聚、寡聚及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之總和的百分比。藉由對組合物進行與UV偵測器聯

接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的尺寸排阻層析(SEC)來量測總組合物中單體、二聚、寡聚及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比。為測定奈米粒子及非奈米粒子部分中單體、二聚、寡聚及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之百分比，首先藉由離心將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，形成奈米粒子部分(亦即，沈澱物)及非奈米粒子部分(亦即，上清液)。為測定奈米粒子中單體、二聚、寡聚及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之百分比，將沈澱物中之奈米粒子溶解且隨後對其進行與UV偵測器聯接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的SEC。為測定非奈米粒子部分中單體、二聚、寡聚及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之百分比，對上清液進行與UV偵測器聯接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的SEC。

粒度

【0249】 本文所描述之基於蛋白素之雷帕黴素組合物(諸如醫藥組合物)中的奈米粒子可具有特定粒度範圍。粒度影響奈米粒子之溶解速率，控制奈米粒子之溶解度，且促成奈米粒子之功能行為。本文所描述之組合物可具有確定的奈米粒子之粒度分佈。粒度及/或粒度分佈可根據此項技術中之已知方法測定。粒度及/或分佈可基於例如體積加權平均粒度或粒度分佈，或Z平均平均粒度或粒度分佈。

【0250】 體積分佈會引起組合物中奈米粒子體積之較大比例由具有較高直徑之奈米粒子涵蓋，即使特定大小範圍(亦即，特定「分組」)內粒子之數量類似。為確保分析中僅包括含藥物蛋白素-雷帕黴素奈米粒子，在測定體積加權粒度或分佈時可排除由小圓形粒子及/或大蛋白素聚集體

涵蓋之體積。舉例而言，在一些實施例中，對組合物中奈米粒子之粒度，諸如平均體積加權粒度的評定排除最長尺寸中直徑小於20 nm的粒子。在一些實施例中，對組合物中奈米粒子之粒度，諸如平均體積加權粒度的評定排除最長尺寸中直徑大於200 nm的粒子。

【0251】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)中奈米粒子之體積加權平均粒度小於約200 nm，諸如在約50 nm與約200 nm之間。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度可為約200 nm或更小、約190 nm或更小、約180 nm或更小、約170 nm或更小、約160 nm或更小、約150 nm或更小、約140 nm或更小、約130 nm或更小、約120 nm或更小、約110 nm或更小、約100 nm或更小、約90 nm或更小、約80 nm或更小、約70 nm或更小或約60 nm。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之平均體積加權粒度為約60-70 nm、約70-80 nm、約80-90 nm、約90-100 nm、約100-110 nm、約110-120 nm、約120-130 nm、約130-140 nm、約140-150 nm、約150-160 nm、約160-180 nm、約180-190 nm、約190-200 nm、約200-210 nm、約210-220 nm或約220-230 nm。

【0252】 在一些實施例中，奈米粒子之體積加權平均粒度為約90-100 nm。

【0253】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)中奈米粒子之Z平均粒度小於約200 nm，諸如在約50 nm與約200 nm之間。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之Z平均粒度可為約200 nm或更小、約190 nm或更小、約180 nm或更小、約170 nm或更小、約160 nm或更小、約150 nm或更小、約140 nm或更小、約130 nm或更小、約120 nm或更小、約110 nm或更小、約100 nm或更小、約90 nm或更小、約80 nm或更小、約70 nm或

更小或約60 nm。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之Z平均粒度為約60-70 nm、約70-80 nm、約80-90 nm、約90-100 nm、約100-110 nm、約110-120 nm、約120-130 nm、約130-140 nm、約140-150 nm、約150-160 nm、約160-180 nm、約180-190 nm、約190-200 nm、約200-210 nm、約210-220 nm或約220-230 nm。

【0254】 在一些實施例中，奈米粒子之Z平均粒度為約85 nm至約95 nm。

【0255】 在一些實施例中，組合物中奈米粒子體積之5%由粒度小於約65 nm，諸如小於約60 nm、55 nm、50 nm或45 nm中之任一者的奈米粒子涵蓋。在一些實施例中，組合物中奈米粒子體積之95%由粒度小於約180 nm，諸如小於約175 nm、170 nm、165 nm、160 nm、155 nm、150 nm、145 nm、140 nm、135 nm或130 nm中之任一者的奈米粒子涵蓋。在一些實施例中，組合物中奈米粒子體積之95%由粒度大於約45 nm，諸如大於約50 nm、55 nm、60 nm或65 nm中之任一者的奈米粒子涵蓋。

【0256】 奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之生理化學特徵部分取決於粒度跨度。粒度分佈之分佈可由多分散性指數(亦稱為「分散度」)進一步定義。多分散性指數(PDI)描述奈米粒子之大小分佈不均勻性的程度。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之多分散性指數小於約0.3。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之多分散性指數小於約0.3、0.25、0.2、0.15、0.1或0.05中之任一者。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之多分散性指數為約0.03-0.05、0.05-0.07、0.07-0.09、0.09-0.11、0.11-0.13、0.13-0.15、0.15-0.17、0.17-0.2、0.2-0.25、0.25-0.3、0.05-0.09、0.09-0.13、0.13-0.17、0.17-0.25、0.06-0.08、0.08-0.12、0.12-

0.16、0.16-0.18、0.18-0.22、0.22-0.28、0.28-0.3、0.06-0.12、0.12-0.18、0.18-0.3、0.05-0.1、0.1-0.15、0.15-0.2或0.2-0.3中之任一者。在一些實施例中，奈米粒子之多分散性指數為約0.14至約0.16。

【0257】 參數($(Dv_{95}-Dv_5)/Dv_{50}$)描述奈米粒子之粒度的分佈跨度。Dv_{50}係指體積加權中值粒徑。Dv_{95}係指一粒徑，其中所有奈米粒子之體積的95%含於直徑較小之奈米粒子中。Dv_5係指一粒徑，其中所有奈米粒子之體積的5%含於直徑較小之奈米粒子中。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之大小分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)為約0.8至約1.5。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之大小分佈跨度($(Dv_{95}-Dv_5)/Dv_{50}$)為約0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7或1.8中之任一者。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之大小分佈跨度($(Dv_{95}-Dv_5)/Dv_{50}$)為約0.7-0.8、0.8-0.9、0.9-1、1-1.1、1.1-1.2、1.2-1.3、1.3-1.4、0.8-1.0、0.9-1.1、1.0-1.2、1.1-1.3、1.2-1.4、1.3-1.5、0.7-1.0、0.8-1.1、0.9-1.2、1.0-1.3、1.1-1.4、1.2-1.5、0.7-1.1、0.8-1.2、0.9-1.3、1.0-1.4、1.1-1.5、0.7-1.2、0.8-1.3、0.9-1.4、0.9-1.5、0.7-1.3、0.8-1.4、0.9-1.5或1.0-1.6中之任一者。在一些實施例中，Dv95、Dv5及/或Dv50之計算排除最長尺寸中直徑小於20 nm之粒子。在一些實施例中，Dv95、Dv5及/或Dv50之計算排除最長尺寸中直徑大於200 nm之粒子。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之大小分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)為約0.8至約1.2。

【0258】 應理解，完美球體之形狀可由單一值，亦即半徑或直徑描述。在一些實施例中，奈米粒子之半徑直徑表示為奈米粒子之最長尺寸中的半徑或直徑。在一些實施例中，奈米粒子之半徑或直徑表示為奈米粒子之複數個尺寸的平均值。

【0259】 在一些實施例中，藉由動態光散射法來測定粒度。在一些實施例中，藉由使用雷射繞射技術得到的體積加權算術平均粒徑(D4,3)來測定粒度。在一些實施例中，藉由圓盤離心法來測定粒度。在一些實施例中，藉由可調電阻脈衝感測(TRPS)來測定粒度。在一些實施例中，藉由雷射繞射偏振強度微分散射(LD-PIDS)來測定粒度。LD-PIDS尤其適合於測定在次微米級大小範圍內之奈米粒子的大小。在一些實施例中，藉由蔗糖梯度離心來測定粒度。在一些實施例中，藉由分析離心來測定粒度。

奈米粒子中蛋白素之重量百分比

【0260】 本文所描述之組合物的奈米粒子包括奈米粒子中(諸如奈米粒子之塗層中)的蛋白素。在一些實施例中，按重量計，組合物中之奈米粒子為約25%至約45%蛋白素。在一些實施例中，按重量計，組合物之奈米粒子為約25-26%、約26-27%、約27-28%、約28-29%、約29-30%、約30-31%、約31-32%、約32-33%、約33-34%、約34-35%、約35-36%、約36-37%、約37-38%、約38-39%、約39-40%、約40-41%、約41-42%、約42-43%、約43-44%或約44-45% (或此類範圍之任何組合)蛋白素。在一些實施例中，按重量計，組合物之奈米粒子包含約25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%蛋白素。

【0261】 在一些實施例中，按重量計，奈米粒子包含約32%至約38%蛋白素。

【0262】 奈米粒子中蛋白素之重量百分比(亦即作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比)係指相比於奈米粒子之乾重的蛋白素重量。一般而言，為測定奈米粒子中蛋白素之重量百分比，測定奈米粒子中蛋白素之量及奈

米粒子之總乾重。可藉由例如層析，諸如尺寸排阻層析，或分光光度量測來測定奈米粒子中蛋白素之量。在一些實施例中，藉由例如超速離心或凝膠過濾層析，藉由將組合物中之奈米粒子與不在奈米粒子中締合之游離蛋白素分離(亦即，不含組合物之非奈米粒子部分中的蛋白素)，測定奈米粒子中蛋白素之量。藉由例如反相層析或尺寸排阻層析後接分光光度量測分析奈米粒子中之蛋白素的後續方法可用於測定奈米粒子中蛋白素之量。

【0263】 在一些實施例中，藉由將奈米粒子中蛋白素之量與奈米粒子中雷帕黴素之量相加來測定奈米粒子部分之總乾重。可藉由例如層析，諸如反相高效液相層析(RP-HPLC)，分光光度量測或質譜量測來測定奈米粒子部分中雷帕黴素之量。在一些實施例中，藉由例如超速離心或凝膠過濾層析，藉由分離組合物之奈米粒子來測定奈米粒子中雷帕黴素之量。藉由例如RP-HPLC後接分光光度量測或質譜量測分析奈米粒子中之雷帕黴素的後續方法可用於測定奈米粒子中雷帕黴素之量。

【0264】 在一些實施例中，使用奈米粒子部分中蛋白素之量及奈米粒子部分中雷帕黴素之量來測定奈米粒子之總重量。因此，在一些實施例中，奈米粒子之乾重應理解為排除不為雷帕黴素或蛋白素的任何物質。奈米粒子部分中蛋白素之重量百分比可根據奈米粒子中蛋白素之量及奈米粒子部分之總乾重計算。

奈米粒子中雷帕黴素之重量百分比

【0265】 本文所描述之組合物的奈米粒子包括奈米粒子中(諸如奈米粒子之核心中)的雷帕黴素。在一些實施例中，按重量計，組合物中之奈米粒子為約50%至約80% (諸如約50-52%、約52-54%、約54-56%、約56-58%、 約58-60%、 約60-62%、 約62-64%、 約64-66%、 約66-68%、 約

68-70%、約70-72%、約72-74%、約74-76%、約76-78%或約78-80%)雷帕黴素。在一些實施例中，按重量計，組合物中之奈米粒子為約50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、59%或80%雷帕黴素。

【0266】 在一些實施例中，按重量計，奈米粒子包含約62%至約68%雷帕黴素。

【0267】 奈米粒子中雷帕黴素之重量百分比(亦即奈米粒子中為雷帕黴素之重量百分比)係指相比於奈米粒子之乾重的雷帕黴素重量。一般而言，為測定奈米粒子中雷帕黴素之重量百分比，測定奈米粒子中雷帕黴素之量及奈米粒子之總乾重。可藉由本文所描述或此項技術中已知的技術中之任一者，諸如HPLC (例如反相HPLC)測定奈米粒子中雷帕黴素之量。

【0268】 在一些實施例中，使用奈米粒子部分中蛋白素之量及奈米粒子中雷帕黴素之量來測定奈米粒子之總重量。因此，在一些實施例中，奈米粒子之乾重應理解為排除不為雷帕黴素或蛋白素的任何物質。奈米粒子中雷帕黴素之重量百分比可根據奈米粒子中雷帕黴素之量及奈米粒子之總乾重計算。

蛋白素與雷帕黴素之重量比

【0269】 本文所描述之組合物之奈米粒子包括雷帕黴素及蛋白素，雷帕黴素及蛋白素可以一重量比存在於奈米粒子中。奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比藉由將奈米粒子中蛋白素之重量與奈米粒子中雷帕黴素之量進行比較來測定。奈米粒子中蛋白素之量及奈米粒子中雷帕黴素之量可如本文所論述測定，且此類方法可包括將奈米粒子與組合物之非奈米粒

子部分分離。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4 (諸如約1:1至約1:1.5、約1:1.5至約1:2、約1:2至約1:2.5、約1.25至約1:3、約1:3至約1:3.5或約1:3.5至約1:4，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1、約1:1.5、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5或約1:4。

【0270】 在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約32:68至約38:62。

【0271】 在一些實施例中，在儲存後(諸如在約25℃下儲存約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者之後)，組合物之奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比不實質上改變。在一些實施例中，在儲存期之後，組合物之奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比不增加超過約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%中之任一者。在一些實施例中，組合物之奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比不減少超過約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%中之任一者。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。在一些實施例中，藉由在凍乾之前及復原之後評定組合物來測定穩定性，其中儲存期在凍乾之後但在復原之前。

【0272】 亦可測定本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)中蛋白素

與雷帕黴素之重量比。在一些實施例中，組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比為約1:1至約12:1 (諸如約1:1至約2:1、約2:1至約3:1、約3:1至約4:1、約4:1至約5:1、約5:1至約6:1、約6:1至約7:1、約7:1至約8:1、約8:1至約9:1或約9:1至約10:1，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比為約1:1、約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1、約10:1、約11:1或約12:1。

【0273】 在一些實施例中，為測定組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比，測定組合物之奈米粒子中蛋白素量、非奈米粒子部分中蛋白素之量、奈米粒子中雷帕黴素之量及非奈米粒子部分中雷帕黴素之量。如本文所論述，可在分離組合物中之奈米粒子之後，藉由例如層析，諸如尺寸排阻層析，或分光光度量測來測定奈米粒子部分中蛋白素之量。在一些實施例中，例如在將奈米粒子與組合物之非奈米粒子部分分離(諸如藉由超速離心以使奈米粒子沈澱或凝膠過濾層析)之後，可藉由本文針對測定不處於奈米粒子部分中之蛋白素之量所論述的類似方法測定所得上清液中蛋白素之量。可藉由例如層析，諸如RP-HPLC，分光光度量測，或質譜量測來測定奈米粒子部分中雷帕黴素之量。在一些實施例中，例如在將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由超速離心以使奈米粒子沈澱或凝膠過濾層析)之後，可藉由上文針對測定不處於奈米粒子部分中之雷帕黴素之量所論述的類似方法測定所得上清液中雷帕黴素之量。

蛋白素濃度

【0274】 組合物(諸如醫藥組合物)包括可存在於組合物之奈米粒子及組合物之非奈米粒子部分兩者中的蛋白素。有可能測定組合物中蛋白素之濃度、組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度及/或組合物中處於奈

米粒子中之蛋白素的濃度。

【0275】 組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度係指給定全部組合物之體積，處於組合物之奈米粒子中的蛋白素之量。亦即，藉由排除組合物之非奈米粒子部分中之蛋白素且使用所評定之組合物的體積計算濃度來測定組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度。舉例而言，在以20 mL注射液包含100 mg雷帕黴素及800 mg蛋白素之醫藥組合物中，將奈米粒子自組合物分離且評定奈米粒子中蛋白素之毫克數量。隨後，組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度理解為20 mL體積中奈米粒子部分中之蛋白素的評定毫克值。在一些實施例中，組合物呈經乾燥形式，諸如凍乾形式。在經乾燥(諸如凍乾)形式之情況下，濃度由經乾燥之組合物待復原為的體積評定。

【0276】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL (例如約30-35 mg/mL、約35-40 mg/mL、約40-45 mg/mL、約45-50 mg/mL、約50-55 mg/mL、約55-60 mg/mL、約60-65 mg/mL、約65-70 mg/mL、約70-75 mg/mL、約75-80 mg/mL、約80-85 mg/mL、約85-90 mg/mL、約90-95 mg/mL、約或約95-100 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL、約50 mg/mL、約55 mg/mL、約60 mg/mL、約65 mg/mL、約70 mg/mL、約75 mg/mL、約80 mg/mL、約85 mg/mL、約90 mg/mL、約95 mg/mL或約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物中蛋白素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (例如約1 mg/mL至約5 mg/mL、約5 mg/mL至約10 mg/mL、約10 mg/mL至約20 mg/mL、約20 mg/mL至約30 mg/mL、約30-35

mg/mL、約35-40 mg/mL、約40-45 mg/mL、約45-50 mg/mL、約50-55 mg/mL、約55-60 mg/mL、約60-65 mg/mL、約65-70 mg/mL、約70-75 mg/mL、約75-80 mg/mL、約80-85 mg/mL、約85-90 mg/mL、約90-95 mg/mL、約或約95-100 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物呈經乾燥形式，諸如凍乾形式。在經乾燥(諸如凍乾)形式之情況下，濃度由經乾燥之組合物待復原為的體積評定。

【0277】 在一些實施例中，組合物中蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。

【0278】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL (例如約30-35 mg/mL、約35-40 mg/mL、約40-45 mg/mL、約45-50 mg/mL、約50-55 mg/mL、約55-60 mg/mL、約60-65 mg/mL、約65-70 mg/mL、約70-75 mg/mL、約75-80 mg/mL、約80-85 mg/mL、約85-90 mg/mL、約90-95 mg/mL、約或約95-100 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度為約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL、約50 mg/mL、約55 mg/mL、約60 mg/mL、約65 mg/mL、約70 mg/mL、約75 mg/mL、約80 mg/mL、約85 mg/mL、約90 mg/mL、約95 mg/mL或約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物呈經乾燥形式，諸如凍乾形式。在經乾燥(諸如凍乾)形式之情況下，濃度由經乾燥之組合物待復原為的體積評定。

【0279】 在一些實施例中，奈米粒子組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。

【0280】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)中處於組合物

之奈米粒子中之蛋白素的濃度為約1 mg/mL至約10 mg/mL (諸如約1-1.2 mg/mL、約1.2-1.5 mg/mL、約1.5-1.8 mg/mL、約1.8-2 mg/L、約2-2.5 mg/mL、約2.5-3 mg/mL、約3-3.5 mg/mL、約3.5-4 mg/mL、約4-4.5 mg/mL或約4.5-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約8-9 mg/mL或約9-10 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)中處於組合物之奈米粒子中之蛋白素的濃度為約1 mg/mL、約1.2 mg/mL、約1.5 mg/mL、約1.8 mg/mL、約2 mg/mL、約2.5 mg/mL、約3 mg/mL、約3.5 mg/mL、約4 mg/mL、約4.5 mg/mL或約5 mg/mL。

【0281】 在一些實施例中，組合物中處於組合物之奈米粒子中之蛋白素的濃度為約2.2 mg/mL至約2.6 mg/mL。

【0282】 在所描述之實施例中之任一者中，組合物，無論總組合物、組合物之奈米粒子還是非奈米粒子部分中蛋白素之濃度可藉由任何適合之方法評定。在一些實施例中，在將奈米粒子部分與非奈米粒子部分分離之後評定濃度。在一些實施例中，藉由尺寸排阻層析來測定蛋白素之濃度。

雷帕黴素濃度

【0283】 組合物(諸如醫藥組合物)包括可存在於組合物之奈米粒子及組合物之非奈米粒子部分兩者中的雷帕黴素。有可能測定組合物中雷帕黴素之濃度、組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度及/或組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度。

【0284】 雷帕黴素可採取反式雷帕黴素或順式雷帕黴素的形式。如熟習此項技術者應理解，本文所論述之雷帕黴素濃度係指雷帕黴素之順式

及反式形式的總和。

【0285】 在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1-5 mg/mL、約5-10 mg/mL、約10-15 mg/mL、約15-20 mg/mL、約20-25 mg/mL、約25-30 mg/mL、約30-40 mg/mL、約40-50 mg/mL、約，約50-60 mg/mL、約60-70 mg/mL、約70-80 mg/mL、約80-90 mg/mL或約90-100 mg/mL，或此等範圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL (諸如約1-2 mg/mL、約2-3 mg/mL、約3-4 mg/mL、約4-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約8-9 mg/mL、約，約9-10 mg/mL、約10-11 mg/mL、約11-12 mg/mL、約13-14 mg/mL或約14-15 mg/mL，或此等範圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/ml、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、約10 mg/mL、約11 mg/mL、約12 mg/mL、約13 mg/mL、約14 mg/mL或約15 mg/mL。

【0286】 在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之濃度為約4 mg/mL至約6 mg/mL，諸如約5 mg/mL。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之濃度為約9 mg/mL至約11 mg/mL，諸如約10 mg/mL。

【0287】 在一些實施例中，組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1-5 mg/mL、約5-10 mg/mL、約10-15 mg/mL、約15-20 mg/mL、約20-25 mg/mL、約25-30 mg/mL、約30-40 mg/mL、約40-50 mg/mL、約，約50-60 mg/mL、約60-70 mg/mL、約70-80 mg/mL、約80-90 mg/mL或約90-100 mg/mL，或此等範

圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物中處於組合物之奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL (諸如約1-2 mg/mL、約2-3 mg/mL、約3-4 mg/mL、約4-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約8-9 mg/mL、約，約9-10 mg/mL、約10-11 mg/mL、約11-12 mg/mL、約13-14 mg/mL或約14-15 mg/mL，或此等範圍之任何組合)。在一些實施例中，組合物中處於組合物之奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/ml、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、約10 mg/mL、約11 mg/mL、約12 mg/mL、約13 mg/mL、約14 mg/mL或約15 mg/mL。

【0288】 在一些實施例中，組合物中處於組合物之奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約4 mg/mL至約6 mg/mL，諸如約5 mg/mL。在一些實施例中，組合物中處於組合物之奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約9 mg/mL至約11 mg/mL，諸如約10 mg/mL。

【0289】 在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度低於約55 μg/mL，諸如約1-5 μg/mL、約5-10 μg/mL、約10-15 μg/mL、約15-20 μg/mL、約20-25 μg/mL、約25-30 μg/mL、約30-35 μg/mL、約35-40 μg/mL、約40-45 μg/mL、約45-50 μg/mL或約50-55 μg/mL。

【0290】 在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度為約33 μg/mL至約39 μg/mL。

【0291】 在一些實施例中，組合物之奈米粒子中之雷帕黴素濃度藉由HPLC分析來測定。簡言之，例如藉由超速離心，例如在25℃下以50,000 rpm持續約40分鐘，或凝膠過濾層析，將組合物(諸如醫藥組合物)

之奈米粒子部分與組合物之非奈米粒子部分分離。移除上清液且將沈澱物用水輕緩洗滌兩次。隨後藉由音波處理將沈澱物分散於例如3.0 ml之50:50乙腈:水溶液體積中。進一步稀釋樣品以確保形成均質溶液。在配備有例如UV吸光度偵測器及用Phenomenex, Curosil PFP保護管柱(4.6 mm×30 mm，5 μm粒度)及Phenomenex, Curosil PFP分析管柱(4.6 mm×250 mm，5 μm粒度)設置的資料獲取系統的HPLC系統上分析樣品。在UV吸光度偵測器設定在228 nm下之情況下生成層析圖。使用與雷帕黴素標準物之分析的比較來測定組合物之奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度。

【0292】 藉由相同體積原始樣品中之組合物之奈米粒子部分中雷帕黴素的量來測定奈米粒子中之雷帕黴素濃度。在經乾燥(諸如凍乾)組合物之情況下，奈米粒子部分中(諸如在奈米粒子中)之雷帕黴素濃度藉由組合物待復原為的體積測定。

奈米粒子及非奈米粒子部分中蛋白素及雷帕黴素之分佈

【0293】 本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)在奈米粒子部分及非奈米粒子部分兩者中含有蛋白素。類似地，奈米粒子組合物包含在奈米粒子部分及非奈米粒子部分兩者中之雷帕黴素。奈米粒子及非奈米粒子部分中總蛋白素及總雷帕黴素之分佈可為奈米粒子組合物的區別性特徵。

【0294】 在一些實施例中，組合物中總雷帕黴素之約85%或更多(諸如約90%或更多、約95%或更多、約97%或更多、約97.5%或更多、約98%或更多、約98.5%或更多、約99%或更多或約99.5%或更多)處於奈米粒子中。舉例而言，在一些實施例中，組合物中總雷帕黴素(按重量計)之約85-90%、約90-95%、約95-97%、約97-97.5%、約97.5-98%、約98-

98.5%、約98.5-99%、約99-99.5%或約99.5-99.9% (或此類範圍之任何組合)處於奈米粒子中。在一些實施例中，組合物中總雷帕黴素(按重量計)之約85%至約95%處於奈米粒子中。在一些實施例中，組合物中總雷帕黴素(按重量計)之少於約95%處於奈米粒子中。組合物中不處於奈米粒子中之雷帕黴素的餘量處於組合物之非奈米粒子部分中。

【0295】 在一些實施例中，組合物中總雷帕黴素(按重量計)之多於約98%處於奈米粒子中。

【0296】 可藉由反相高效液相層析(RP-HPLC)或其他適合之方法測定組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比。舉例而言，可例如藉由超速離心或凝膠過濾層析首先將奈米粒子與非奈米粒子部分分離。隨後，接著可藉由用定量RP-HPLC方法分析測定奈米粒子中雷帕黴素之量。接著可將自經分離奈米粒子量測之雷帕黴素之量與組合物中總雷帕黴素之量進行比較，以計算組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比。在一些實施例中，可藉由量測不與奈米粒子締合之雷帕黴素的量來測定奈米粒子中雷帕黴素之量。舉例而言，在超速離心以使奈米粒子沈澱之後，可藉由RP-HPLC方法分析所得上清液中雷帕黴素之量以測定溶液中(亦即，不與奈米粒子締合，諸如非奈米粒子部分)之雷帕黴素的量。可使用自上清液量測之雷帕黴素之量及組合物中總雷帕黴素之量來計算組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比。

【0297】 在一些實施例中，組合物中總蛋白素(按重量計)之約80%或更多(諸如約85%或更多、約90%或更多、約95%或更多、約97%或更多、約97.5%或更多、約98%或更多、約98.5%或更多、約99%或更多或約99.5%或更多)處於組合物之非奈米粒子部分中。舉例而言，在一些實施

例中，組合物中總蛋白素(按重量計)之約80-90%、約85-90%、約90-95%、約95-97%、約97-97.5%、約97.5-98%、約98-98.5%、約98.5-99%、約99-99.5%或約99.5-99.9% (或此類範圍之任何組合)處於組合物之非奈米粒子部分中。組合物中不處於組合物之非奈米粒子部分中之總蛋白素的餘量處於組合物之奈米粒子中。

【0298】 在一些實施例中，組合物中總蛋白素(按重量計)之約95%或更多處於組合物之非奈米粒子部分中。

【0299】 可藉由尺寸排阻層析或其他適合之方法，藉由分析蛋白素含量由與奈米粒子部分分離之奈米粒子測定奈米粒子中蛋白素之數量。可藉由使用類似尺寸排阻層析方法或其他適合之方法分析上清液來測定非奈米粒子部分中之蛋白素。

未結合雷帕黴素之部分

【0300】 組合物之非奈米粒子部分中之雷帕黴素可以可逆結合組合物之非奈米粒子部分中之蛋白素。因此，非奈米粒子部分中之雷帕黴素可視為處於兩種狀態：結合雷帕黴素(其結合至非奈米粒子部分中之蛋白素)及游離雷帕黴素(其不結合至蛋白素)。此等雷帕黴素狀態係在處於奈米粒子中之雷帕黴素外，但並非在非奈米粒子部分中。本文所提供之組合物(諸如醫藥組合物)在非奈米粒子部分中可具有低百分比之游離雷帕黴素(亦即，未結合至蛋白素)。在一些實施例中，在儲存期之後或凍乾及後續復原組合物之後，組合物之非奈米粒子部分中游離蛋白素之量穩定。

【0301】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)中總雷帕黴素之約5%或更少(諸如約4%或更少、約3%或更少、約2.5%或更少、約2%或更少、約1.5%或更少、約1%或更少、約0.5%或更少、約0.2%或更少、約

0.1%或更少、約0.05%或更少、約0.01%或更少或約0.005%或更少)為游離雷帕黴素。在一些實施例中，組合物中總雷帕黴素之約0.001%至約5%(諸如約0.001-0.01%、約0.01-0.05%、約0.05-0.1%約0.1-0.2%、約0.2-0.5%、約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-4%或約4-5%)為游離雷帕黴素。

【0302】 在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之少於約1%為游離雷帕黴素。

【0303】 在一些實施例中，在儲存期之後，組合物(諸如醫藥組合物)中游離雷帕黴素之百分比不增加超過約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%，或超過約100%。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。在一些實施例中，藉由在凍乾之前及復原之後評定組合物來測定組合物(諸如醫藥組合物)中游離雷帕黴素之百分比的變化，其中儲存期在凍乾之後但在復原之前。

【0304】 可如貫穿本申請案所描述評定組合物中雷帕黴素之濃度。為測定組合物中游離雷帕黴素之百分比，在一些實施例中，可首先將組合物之奈米粒子與組合物之非奈米粒子部分分離。經分離之非奈米粒子部分可包括游離(非蛋白素結合)雷帕黴素及結合雷帕黴素(蛋白素結合雷帕黴素)兩者。在一些實施例中，可使用尺寸排阻層析以將游離雷帕黴素與非

奈米粒子部分中之結合雷帕黴素分離。在一些實施例中，藉由離心過濾器單元，諸如MICROCON®、AMICON®或類似器件在上清液中將游離雷帕黴素與結合雷帕黴素分離。在一些實施例中，藉由具有10 kDa過濾器之離心過濾器單元在上清液中將游離雷帕黴素與結合雷帕黴素分離。在一些實施例中，藉由評定相比於離心過濾器單元之保留物中之雷帕黴素及組合物之奈米粒子部分中之雷帕黴素，離心過濾器單元之流過物中雷帕黴素之量來測定游離雷帕黴素相比於組合物中結合雷帕黴素的比例。

奈米粒子形態

【0305】 在一些實施例中，組合物之奈米粒子具有某些形態屬性。基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)中奈米粒子之形態可影響粒子溶解度、溶解速率及崩解動力學。奈米粒子之溶解速率與藥物在人體內之可用性相關。習知實驗室規模製程歸因於較慢蒸發速率及較溫和的條件將提供主要為球形的粒子。與先前觀測到之情況相比，組合物之奈米粒子的球度降低，且形狀較不規則。本文所描述之奈米粒子組合物提高的不規則性及降低的球度部分歸因於較快蒸發條件。與球形的奈米粒子相比，具有不規則形狀之奈米粒子的表面積與體積比率較大。增加的表面積將改變溶解曲線，使奈米粒子在適當條件下快速溶解。

【0306】 在一些實施例中，組合物包含具有不規則形狀(亦即，非球形形狀)之奈米粒子。在一些實施例中，組合物包含具有非光滑表面之奈米粒子。在一些實施例中，組合物包含具有不規則形狀且具有非光滑表面之奈米粒子。在一些實施例中，組合物包含具有高度皺度之奈米粒子。在一些實施例中，組合物包含具有不規則形狀且具有高度皺度之奈米粒子。在一些實施例中，組合物包含奈米粒子，其中如藉由低溫穿透電子顯微術

(低溫TEM)所量測，該等奈米粒子上之蛋白素塗層的厚度為約3奈米至約7奈米。在一些實施例中，組合物包含奈米粒子，其具有不規則形狀，且如藉由低溫TEM所量測，蛋白素塗層的厚度為約5至約7奈米。在一些實施例中，組合物包含奈米粒子，如藉由低溫TEM所量測，該等奈米粒子之蛋白素塗層的厚度為約3 nm、4 nm、5 nm、5.5 nm、6 nm、6.5 nm、7 nm、8 nm或9 nm中之任一者。在一些實施例中，組合物包含奈米粒子，如藉由低溫TEM所量測，該等奈米粒子之蛋白素塗層的厚度為約3-4 nm、4-5 nm、5-6 nm、6-7 nm、7-8 nm、8-9 nm、3-5 nm、5-7 nm、7-9 nm、5-5.5 nm、5.5-6 nm、6-6.5 nm、6.5-7 nm、4.5-5.5 nm、5.5-6.5 nm、6.5-7.5 nm、5-6.5 nm或5.5-7 nm奈米。

【0307】 在一些實施例中，組合物包含具有不規則形狀之奈米粒子且包含為球形的奈米粒子。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之約20%或更多(諸如約20%或更多、約25%或更多、約30%或更多、約35%或更多、約40%或更多、約45%或更多、約50%或更多、約55%或更多或約60%或更多)為非球形(諸如不規則形狀)。評定奈米粒子為球形或非球形(諸如不規則形狀)在此項技術中得到理解且可由藉由諸如低溫TEM之適合技術檢查奈米粒子組合物之樣品母體來測定。

【0308】 可另外或替代地基於穿過奈米粒子之半徑的差異界定奈米粒子之形態。舉例而言，若奈米粒子之半徑改變約10%或更多(諸如約15%或更多、約20%或更多或約25%或更多)，則奈米粒子可視為不規則形狀。應理解，奈米粒子組合物之樣品母體將包含例如蛋白素之小、規則形狀粒子。此等粒子不包括於針對球度或形態之奈米粒子樣品評定中。因此，在一些實施例中，藉由僅觀測在約20 nm與約200 nm之間的粒子來測

定非球形(諸如不規則形狀)及球形奈米粒子的百分比。

【0309】 可藉由顯微法，諸如低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)測定組合物中奈米粒子之形狀(諸如形態)。可藉由適合之顯微法，諸如低溫TEM量測奈米粒子上蛋白素塗層之厚度。舉例而言，在組合物復原之後可使組合物快速冷卻至低溫，形成復原組合物之玻璃狀形式，其隨後可進行分析。組合物之奈米粒子在低溫TEM樣品製備及影像記錄期間保持其原生結構。在一些實施例中，低溫TEM記錄組合物之奈米粒子的原生結構。可例如藉由觀測奈米粒子組合物之低溫TEM影像來評定奈米粒子之形狀。在圖3中，舉例而言，下方箭頭指向球形粒子，且上方箭頭指向非球形(或不規則形狀)粒子。在一些實施例中，可藉由在低溫TEM影像上沿與奈米粒子中心相交之最長尺寸畫一條穿過奈米粒子的線，且在低溫TEM影像上沿與奈米粒子中心相交之最短尺寸畫一條穿過同一奈米粒子的線，評定奈米粒子為非球形(諸如不規則形狀)。若沿較長尺寸之線顯著長於沿較短尺寸之線，則將奈米粒子評定為非球形(諸如不規則形狀)。若最短粒子尺寸與最長粒子尺寸之比率小於0.9，則奈米粒子視為非球形。

【0310】 在例示性方法中，藉由影像分析軟體，諸如MIPAR分析低溫TEM影像。首先，將影像載入系統且按照低溫TEM比例尺校準比例尺。用中值及標準差濾鏡渲染影像以便進行過程粒子鑑別。應用濾鏡之後，鑑別出奈米粒子輪廓。針對解析度、粒子輪廓之厚度及粒子之間的分離調節該應用以最佳化粒子鑑別。在生成分開粒子之可接受影像之後，計算面積、卡尺直徑(奈米粒子之最大直徑)及最小直徑。計算最小直徑與最大直徑之比率以生成粒子球性如何的百分比。比率1將指示完美球體或圓形橫截面，且小於1之比率指示逐漸為非球形之奈米粒子。最短直徑與最

長直徑之比率小於0.9的奈米粒子評定為非球形(諸如不規則形狀)。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之大於約10% (諸如大於10%、約15%、約20%或約25%、約30%)為不規則形狀或非球形，其中當特定奈米粒子之最大直徑與最小直徑之比率小於0.9時，奈米粒子為不規則形狀或非球形。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之大於約20%為非球形，其中當特定奈米粒子之最大直徑與最小直徑之比率小於0.9時，奈米粒子非球形。在一些實施例中，奈米粒子組合物中奈米粒子之最大直徑與最小直徑的平均比率小於0.9 (諸如小於約0.9、小於約0.85或小於約0.80)。

【0311】 在一些實施例中，可基於奈米粒子之所量測參數，包括奈米粒子之蛋白素與雷帕黴素比計算奈米粒子上蛋白素塗層之厚度。

【0312】 在一些實施例中，組合物中奈米粒子之平均表面積與體積比率大於約$\frac{6}{\bar{d}}$，其中$\bar{d}$為奈米粒子之平均直徑(亦即與奈米粒子具有相同粒度之完美球體的表面與體積比率)。在一些實施例中，奈米粒子之表面與體積比率大於約為約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、3、4或5倍$\frac{6}{\bar{d}}$中之任一者。奈米粒子之表面與體積比率與奈米粒子之平均直徑(且因此半徑)相關。如本文所用，「奈米粒子之直徑」係指與奈米粒子具有相同體積或重量之球體的直徑。「奈米粒子之平均直徑」為組合物中所有奈米粒子之直徑的平均值。可例如藉由顯微法，諸如低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)、原子力顯微術或傅立葉變換紅外光譜學來測定奈米粒子之表面與體積比率。

【0313】 在一些實施例中，組合物之奈米粒子具有非晶形(亦即，非結晶形態)。可在乾燥奈米粒子中測定組合物之奈米粒子的非晶形態。舉例而言，可將奈米粒子與組合物之非奈米粒子部分分離，且乾燥經分離之

奈米粒子。在一些實施例中，組合物自身可具有非晶形態。舉例而言，組合物整體上可經乾燥(例如藉由凍乾組合物)且組合物之形態經測定為非晶形(亦即，非結晶)。可例如藉由X射線繞射測定奈米粒子及/或組合物之結晶度。

奈米粒子中之雷帕黴素與蛋白素相互作用

【0314】 組合物之奈米粒子中與雷帕黴素締合之蛋白素可展現某些經空間相互作用。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與蛋白素相互作用(例如經由蛋白素之芳族環)。可例如藉由相比於游離雷帕黴素之雷帕黴素乙烯基鏈的化學環境變化來測定此相互作用。舉例而言，可藉由NMR波譜學來偵測雷帕黴素乙烯基鏈質子之化學位移。

表面電位

【0315】 粒子表面電位，諸如ζ電位，可在懸浮於液體中時對阻止粒子聚集起重要作用。舉例而言，ζ電位量值較高之奈米粒子群體可歸因於粒子之間提高的靜電排斥及因此減少的聚集而具有改良的穩定性。

【0316】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)中奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV。在一些實施例中，組合物之奈米粒子之ζ電位為約-36 mV。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之ζ電位為約-50 mV、-49 mV、-48 mV、-47 mV、-46 mV、-45 mV、-44 mV、-43 mV、-42 mV、-41 mV、-40 mV、-39 mV、-38 mV、-37 mV、-36 mV、-35 mV、-34 mV、-33 mV、-32 mV、-31 mV、-30 mV、-29 mV、-28 mV、-27 mV、-26 mV或-25 mV中之任一者。在一些實施例中，組合物中奈米粒子之ζ電位為約-50 mV至約-45 mV、約-40 mV至約-35 mV、約-35 mV至約-30 mV、約-30 mV至約-25 mV、約-44 mV至約-42 mV、約-42 mV

至約-40 mV、約-40 mV至約-38 mV、約-38 mV至約-36 mV、約-36 mV至約-34 mV、約-34 mV至約-32 mV、約-32 mV至約-30 mV、約-30 mV至約-28 mV、約-45 mV至約-42 mV、約-42 mV至約-39 mV、約-39 mV至約-36 mV、約-36 mV至約-33 mV、約-33 mV至約-30 mV、約-30 mV至約-27 mV、約-44 mV至約-40 mV、約-40 mV至約-36 mV、約-36 mV至約-32 mV、約-32 mV至約-28 mV、約-45 mV至約-35 mV、約-35 mV至約-25 mV、約-45 mV至約-25 mV或約-40 mV至約-30 mV中之任一者，或此類範圍之任何組合。

【0317】在一些實施例中，奈米粒子之ζ電位為約-33 mV至約-39 mV。

【0318】在一些實施例中，在儲存後(諸如在約25℃下儲存約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者之後)，奈米粒子之ζ電位不實質上改變。在一些實施例中，在儲存期之後，奈米粒子之ζ電位的量值不提高超過約為約1 mV、2 mV、3 mV、4 mV、5 mV、6 mV、7 mV、8 mV、9 mV或10 mV中之任一者。在一些實施例中，奈米粒子之ζ電位的量值不降低超過約為約1 mV、2 mV、3 mV、4 mV、5 mV、6 mV、7 mV、8 mV、9 mV或10 mV中之任一者。在一些實施例中，在儲存期之後，奈米粒子之ζ電位的絕對量值在約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%中之任一者內。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約

15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。在一些實施例中，藉由在凍乾之前及復原之後評定組合物來測定ζ電位之變化，其中儲存期在凍乾之後但在復原之前。

【0319】 可藉由例如微量電泳法、電泳光散射或動態電泳移動性之技術測定奈米粒子之ζ電位。在一些實施例中，可藉由可調電阻脈衝感測(TRPS)來測定奈米粒子之ζ電位。

雷帕黴素結晶度

【0320】 組合物(諸如醫藥組合物)之奈米粒子中之雷帕黴素可為非晶形(亦即，非結晶)。用於測定奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態的方法可例如藉由拉曼光譜學、偏光顯微術、差示掃描量熱法(DSC)、調幅式差示掃描量熱法(mDSC)、傅立葉變換紅外(FTIR)光譜學或核磁共振(NMR)波譜學測定。在一些實施例中，將奈米粒子與組合物之非奈米粒子部分分離以量測奈米粒子中之雷帕黴素。

【0321】 在一些實施例中，在儲存期之後(諸如在約25℃下儲存約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者之後)，組合物之奈米粒子中之雷帕黴素為非結晶或非晶形。在一些實施例中，雷帕黴素緊接在復原之後為非結晶。在一些實施例中，雷帕黴素緊接在以凍乾形式儲存期間之後復原後為非結晶。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物

以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。

【0322】 奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態可藉由諸如x射線繞射及/或偏光顯微術之技術測定。在一些實施例中，使用拉曼光譜學來測定雷帕黴素之結晶狀態。在一些實施例中，藉由例如超速離心或凝膠滲透層析將奈米粒子與非奈米粒子部分分離。接著可藉由例如凍乾對經分離之奈米粒子進行乾燥。藉由x射線繞射對奈米粒子進行後續分析可測定奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態。奈米粒子中之非結晶或非晶形雷帕黴素將展現寬散射暈，指示非晶形材料(例如非結晶)。奈米粒子中之結晶雷帕黴素將展現大量明確界定的散射峰。

【0323】 對奈米粒子之懸浮液進行偏光顯微術亦可用於測定奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態。可用光學顯微鏡進行雙折射測試以測定奈米粒子中之雷帕黴素為結晶抑或非結晶。不存在雙折射指示雷帕黴素保持非晶形。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態可藉由x射線繞射及偏光顯微術測試兩者評定。

【0324】 在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由拉曼光譜學評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由二階諧波產生顯微術評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由X射線粉末繞射評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由差示掃描量熱法評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由熱解重量分析評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由一或多種選自由以下組成之群的技術評定：X射線繞射、X射線粉末繞射、光學顯微術、偏光顯微術、拉曼光譜學、二階諧波產生顯微術、差示掃描量熱法及熱解重量分析。評定奈米粒子中雷帕黴素

之結晶狀態的所描述方法中之任一者具有偵測限。舉例而言，若方法之偵測限為約1%，則若雷帕黴素之少於1%為結晶，則分析將不會偵測到結晶雷帕黴素且組合物將評定為非晶形。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由偵測限為約1%結晶雷帕黴素或更小的方法評定。在一些實施例中，若奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由偵測限為約1%結晶雷帕黴素或更小的方法評定，且該方法未偵測到結晶雷帕黴素，則雷帕黴素評定為非晶形。

【0325】 在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由定性測定雷帕黴素之一或多種晶形的存在來評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由定性測定雷帕黴素之兩種晶形來評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由定量測定雷帕黴素之一或多種晶形的存在來評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由定量測定雷帕黴素之兩種晶形來評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由定性且定量測定雷帕黴素之一或多種晶形來評定。在一些實施例中，奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態藉由定性且定量測定雷帕黴素之兩種晶形來評定。

奈米粒子組合物之雜質及降解產物

【0326】 雷帕黴素含有可自發產生開環降解物之巨環內酯環。雷帕黴素之常見開環降解物為開環雷帕黴素。雷帕黴素之開環衍生物可展現實質上改變或降低之生理效應，例如降低之免疫抑制活性及損失mTOR結合。雷帕黴素降解物之濃度，諸如開環雷帕黴素之濃度，或雷帕黴素降解物之形成速率，諸如開環雷帕黴素之形成速率可影響組合物之存放期及/或其作為醫藥組合物之適合性。本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)的

商業批可尤其傾於形成雷帕黴素降解產物。商業批之生產涉及較長生產時間，其可導致形成額外雷帕黴素降解產物。

【0327】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)中雷帕黴素降解物與雷帕黴素之總和的約3%或更少(諸如約2.5%或更少、約2%或更少、約1.5%或更少、約1%或更少或約0.5%或更少)為雷帕黴素降解物。在一些實施例中，組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的約3%或更少(諸如約2.5%或更少、約2%或更少、約1.5%或更少、約1%或更少或約0.5%或更少)為開環雷帕黴素。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素降解物與雷帕黴素之總和的約0.1-3% (諸如約0.1-0.2%、約0.2-0.3%、約0.3-0.4%、約0.4-0.5%、約0.5-0.7%、約0.7-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%或2.5-3%，或此類範圍之任何組合)為雷帕黴素降解物。在一些實施例中，組合物實質上不含雷帕黴素降解產物。在一些實施例中，組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的約0.1-3% (諸如約0.1-0.2%、約0.2-0.3%、約0.3-0.4%、約0.4-0.5%、約0.5-0.7%、約0.7-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%或2.5-3%，或此類範圍之任何組合)為開環雷帕黴素。在一些實施例中，組合物實質上不含開環雷帕黴素。在一些實施例中，自凍乾組合物之前的時間點至緊接復原組合物之後，開環雷帕黴素之濃度實質上未改變。

【0328】 在一些實施例中，按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於1%開環雷帕黴素。

【0329】 在一些實施例中，按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為約0.5%至約1%開環雷帕黴素。

【0330】 在一些實施例中，在儲存後(諸如在約25℃下儲存約1個

月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者之後)，相比於組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的開環雷帕黴素濃度不實質上改變。在一些實施例中，在儲存期之後，相比於組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的開環雷帕黴素濃度不提高超過約為約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%中之任一者。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。在一些實施例中，藉由在凍乾之前及復原之後評定組合物來測定相比於組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的開環雷帕黴素濃度之變化，其中儲存期在凍乾之後但在復原之前。

【0331】 雷帕黴素之量可藉由上文所描述之方法測定。開環雷帕黴素之量可藉由已知方法，包括例如層析，諸如反相高效液相層析(RP-HPLC)，分光光度量測或質譜量測來測定。

【0332】 奈米粒子組合物可包括其他雜質，諸如脯胺醯基雷帕黴素、14-表-雷帕黴素、雷帕黴素醛或其他個別疏水性小分子雜質。此等雜質可使用RP-HPLC偵測且及視情況定量。較佳地(除上文所論述之開環雷帕黴素之外)，無單一雜質佔組合物中雷帕黴素之重量的大於1%、大於0.8%、大於0.6%、大於0.4%、大於0.3%或大於0.2%。在一些實施例中，雷帕黴素雜質(包括開環雷帕黴素)之總和佔組合物中雷帕黴素之總量的小

於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%。

過濾之後雷帕黴素之回收率

【0333】 過濾之後，諸如0.2微米過濾之後雷帕黴素的損失係對與較大奈米粒子，諸如大於200 nm個別奈米粒子之奈米粒子相關的雷帕黴素質量分率的量度。與粒度確定技術相比，此量度可能對大奈米粒子分率較敏感。本文所描述之基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物在一些實施例中在用0.2微米過濾器過濾之後具有高雷帕黴素回收率。

【0334】 在一些實施例中，在0.2微米過濾(例如在形成奈米粒子之後或緊接在復原之後)之後，組合物(諸如醫藥組合物)之雷帕黴素回收率為約80%或更高、約81%或更高、約82%或更高、約83%或更高、約84%或更高、約85%或更高、約86%或更高、約87%或更高、約88%或更高、約89%或更高、約90%或更高、約91%或更高、約92%或更高、約93%或更高、約94%或更高、約95%或更高、約96%或更高、約97%或更高、約98%或更高、約99%或更高、約99.5%或更高，約或更高。在一些實施例中，在0.2微米過濾(例如在形成奈米粒子之後或緊接在復原之後)之後，組合物之雷帕黴素回收率為約80-85%、約85-90%、約90-95%、約95-98%、約98-99%、約99%-99.5%或約99.5%-100%。

【0335】 在一些實施例中，在儲存期(例如在約25℃下儲存1個月，或在諸如40℃之加速儲存條件下1個月)之後，在0.2微米過濾之後，組合物之雷帕黴素回收率為至少約80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%或更高中之任一者。在一些實施例中，在儲存期之後，在0.2微米過濾之後，組合物之雷帕黴素回收率為約80-85%、85-90%、90-95%、95-98%、80-90%、90-98%、85-95%、85-98%、80-95%、80-98%、98-

99%、99%-99.5%或99.5%-100%中之任一者。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。

【0336】 可藉由量測通過0.2微米過濾器之組合物中雷帕黴素的量來測定在0.2微米過濾之後組合物中雷帕黴素之回收率。在一些實施例中，可藉由如本文所描述之RP-HPLC技術或任何其他適合之方法來量測雷帕黴素之量。在一些實施例中，為測定回收率，將在0.2微米過濾之後繼續存在於組合物中之雷帕黴素的量與在過濾之前組合物中雷帕黴素之總量進行比較。在一些實施例中，在高溫下儲存組合物，例如在約40℃下至少約24小時之後評定回收率。

試管內釋放動力學

【0337】 本文所描述之基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物在一些實施例中具有特定試管內釋放動力學行為。可使用試管內釋放動力學分析估計雷帕黴素自基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物的釋放速率。在此分析中，藉由粒子濃度降低後隨時間推移之DLS量測粒度及由粒子散射之光的強度。在一些實施例中，藉由將醫藥組合物稀釋於0.9%生理食鹽水溶液中來測定釋放動力學。在一些實施例中，藉由藉由將醫藥組合物稀釋於5%人類蛋白素溶液中來測定釋放動力學。

【0338】 在一些實施例中，藉由使用UV吸收溶解方法來測定試管內釋放動力學。在一些實施例中，試管內釋放動力學分析量測緊接粒子濃

度降低之一段時間內組合物的吸光度。在一些實施例中，使用UV-Vis分光光度計來量測組合物之吸光度。在一些實施例中，使用配備有295 nm止透濾光片之UV-Vis分光光度計來量測組合物之吸光度。在一些實施例中，組合物之吸光度在340 nm下量測。在一些實施例中，如藉由雷帕黴素之濃度所量測，組合物稀釋至25 μg/ml。在一些實施例中，如藉由雷帕黴素之濃度所量測，組合物稀釋至5 μg/ml。

【0339】 在一些實施例中，使用動態光散射方法測定試管內釋放。在一些實施例中，試管內釋放動力學分析量測緊接粒子濃度降低之一段時間內由組合物散射之光的強度。在一些實施例中，使用動態光散射裝置來量測組合物之光散射強度，其中自奈米粒子釋放之雷帕黴素的濃度根據散射光之強度計算。在一些實施例中，散射光之強度以173°之散射角量測。

【0340】 在一些實施例中，如藉由雷帕黴素濃度所量測，以5 μg/ml於0.9%氯化鈉溶液中之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)的釋放雷帕黴素百分比之平均值在約1分鐘後為約100%。在一些實施例中，如藉由雷帕黴素濃度所量測，以25 μg/ml於0.9%氯化鈉溶液中之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)的釋放雷帕黴素百分比之平均值在約1分鐘後為約30%。在一些實施例中，在0.9%氯化鈉溶液中復原之後，雷帕黴素之溶解度為約10-20 μg/ml。在一些實施例中，在0.9%氯化鈉溶液中復原之後，雷帕黴素之溶解度為約16.1 μg/ml。

物理穩定性

【0341】 在一些實施例中，本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)物理穩定。在一些實施例中，奈米粒子緊接在復原之後物理穩定。在一些實施例中，在儲存(例如在室溫下、在冷凍條件下或在加速儲

存條件下(例如在約40℃下)儲存)後，奈米粒子物理穩定至少約6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或更多小時中之任一者。在一些實施例中，在儲存後，奈米粒子物理穩定至少約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，藉由組合物之一或多種特徵或特性，諸如貫穿本申請案所描述之組合物的特徵或特性中之任一者的量測值之變化量值來測定穩定性。

【0342】 可藉由數種技術，包括但不限於目視檢查(諸如視覺外觀、可見形狀、可見球度、視覺色彩、可見顆粒物質)、顯微術成像及效力損失來分析醫藥組合物中奈米粒子之穩定性。在一些實施例中，沈降指示穩定性損失。沈降可藉由目視檢查及/或顯微術(諸如交叉偏振顯微術)來評定。可使用顯微術來測定聚集沈降粒子之大小。在一些實施例中，醫藥組合物之穩定性可藉由奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態來評定。在一些實施例中，含結晶雷帕黴素之奈米粒子的存在增加指示穩定性損失。在一些實施例中，醫藥組合物之穩定性可藉由在0.2 μm過濾組合物之後效力損失來評定。在一些實施例中，效力損失指示穩定性損失。在一些實施例中，在0.2 μm過濾組合物(諸如醫藥組合物)之後針對組合物評定試管內效力損失。在一些實施例中，在0.2 μm過濾組合物(諸如醫藥組合物)之後針對組合物評定活體內效力損失。在一些實施例中，在加速儲存期之後，例如在約40℃下約24小時之後評定穩定性量測值。在一些實施例中，在儲存期之後評定穩定性量測值。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之

任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。在一些實施例中，藉由在凍乾之前及復原之後評定組合物來測定穩定性，其中儲存期在凍乾之後但在復原之前。

【0343】 在一些實施例中，醫藥組合物不展示可見顆粒物質(例如緊接在復原之後)。在一些實施例中，在儲存(例如在室溫下、在冷凍條件下或在加速儲存條件下(例如在約40℃下)儲存)後，醫藥組合物不展示可見顆粒物質至少約6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或更多小時中之任一者。在一些實施例中，在約5℃下儲存8小時接著在約25℃下儲存8小時之後，或在約25℃下儲存約24小時之後，醫藥組合物不展示可見顆粒物質。

【0344】 在一些實施例中，醫藥組合物不展示沈降(例如緊接在復原之後)。在一些實施例中，在儲存(例如在室溫下、在冷凍條件下或在加速儲存條件下(例如在約40℃下)儲存)後，醫藥組合物不展示沈降至少約6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或更多小時中之任一者。在一些實施例中，在約5℃下儲存8小時接著在約25℃下儲存8小時之後，或在約25℃下儲存約24小時之後，醫藥組合物不展示沈降。

【0345】 在一些實施例中，醫藥組合物展示奈米粒子中雷帕黴素無結晶性(例如藉由偏光顯微術) (例如緊接在復原之後)。在一些實施例中，在儲存(例如在室溫下、在冷凍條件下或在加速儲存條件下(例如在約40℃下)儲存)後，醫藥組合物展示奈米粒子中雷帕黴素無結晶性(例如藉由偏光顯微術)至少約6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或更多小時中之任一者。在一些實施例中，在約5℃下儲存8小時接著在約25℃下儲存8小時之後，或在約25℃下儲存約24小時之後，醫藥組合物展

示奈米粒子中雷帕黴素無結晶性(例如藉由偏光顯微術)。

【0346】 在一些實施例中，在0.2微米過濾(例如緊接在復原之後)之後，醫藥組合物不展示效力損失(例如藉由試管內或活體內測試)。在一些實施例中，在儲存(例如在室溫下、在冷凍條件下或在加速儲存條件下(例如在約40℃下)儲存)後，醫藥組合物不展示效力損失(例如藉由試管內或活體內測試)至少約6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或更多小時中之任一者。在一些實施例中，在約5℃下儲存8小時接著在約25℃下儲存8小時之後，或在約25℃下儲存約24小時之後，醫藥組合物不展示效力損失(例如藉由試管內或活體內測試)。

【0347】 在一些實施例中，醫藥組合物保持穩定持續儲存期且穩定性藉由不具有組合物之一或多種所量測特性中之任一者的統計顯著變化來評定，該等特性諸如總組合物之寡聚概況；組合物之奈米粒子部分的寡聚概況；組合物中奈米粒子之體積加權粒度；組合物之奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比；奈米粒子之形態，諸如奈米粒子之球度；按重量計，相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的開環雷帕黴素之百分比；奈米粒子之表面電位，諸如ζ電位；或組合物之奈米粒子及/或非奈米粒子部分中蛋白素及/或雷帕黴素的分佈。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。在一些實施例中，藉由在凍乾之前及復原之後評定組合物來測定穩定性，其中儲存期在凍乾之後但在復原之前。

滲透重量莫耳濃度

【0348】相比於血液或組織滲透重量莫耳濃度的注射液之等張性，或替代地，高滲壓程度可影響組合物在注射後之醫藥特性。在一些實施例中，本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)的滲透重量莫耳濃度為約280 mOsm/kg至約400 mOSm/kg、約280 mOsm/kg至約300 mOsm/kg、約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg (諸如約300-310 mOsm/kg、約310-320 mOsm/kg、約320-330 mOsm/kg、約330-340 mOsm/kg或約340-350 mOsm/kg，或此類範圍之任何組合)，或約350 mOsm/kg至約400 mOsm/kg。在一些實施例中，緊接在復原之後，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度在約280 mOsm/kg至約400 mOSm/kg、約280 mOsm/kg至約300 mOsm/kg、約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg (諸如約300-310 mOsm/kg、約310-320 mOsm/kg、約320-330 mOsm/kg、約330-340 mOsm/kg或約340-350 mOsm/kg，或此類範圍之任何組合)，或約350 mOsm/kg至約400 mOsm/kg之間。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg、326 mOsm/kg、327 mOsm/kg、328 mOsm/kg、329 mOsm/kg、330 mOsm/kg、331 mOsm/kg、332 mOsm/kg、333 mOsm/kg、334 mOsm/kg、335 mOsm/kg、336 mOsm/kg、337 mOsm/kg、338 mOsm/kg、339 mOsm/kg、340 mOsm/kg、341 mOsm/kg、342 mOsm/kg、343 mOsm/kg、344 mOsm/kg、345 mOsm/kg、346 mOsm/kg、347 mOsm/kg或348 mOsm/kg。

【0349】在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約280 mOsm/kg至約400 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃

度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。

【0350】 可藉由數種方法，包括例如藉由使用蒸氣壓下降滲透計、膜滲透計或凝固點下降滲透計分析組合物(諸如醫藥組合物)之滲透重量莫耳濃度。

【0351】 在一些實施例中，在儲存後(諸如在約25℃下儲存約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者之後)，組合物之滲透重量莫耳濃度不實質上改變。在一些實施例中，在儲存期間，組合物之滲透重量莫耳濃度不改變大於約5 mOsm/kg、10 mOsm/kg、15 mOsm/kg、20 mOsm/kg、25 mOsm/kg、30 mOsm/kg、35 mOsm/kg、40 mOsm/kg、45 mOsm/kg或50 mOsm/kg中之任一者。在一些實施例中，在儲存期之後，組合物之滲透重量莫耳濃度的變化小於約50 mOsm/kg、45 mOsm/kg、40 mOsm/kg、35 mOsm/kg、30 mOsm/kg、25 mOsm/kg、20 mOsm/kg、15 mOsm/kg、10 mOsm/kg或5 mOsm/kg中之任一者。在一些實施例中，儲存期為約1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月或36個月中之任一者。在一些實施例中，儲存期係在約為約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃中之任一者之溫度下。在一些實施例中，組合物以經乾燥形式，諸如凍乾形式儲存。在一些實施例中，藉由在凍乾之前及復原之後評定組合物來測定滲透重量莫耳濃度之變化，其中儲存期在凍乾之後但在復原之前。

黏度

【0352】 高濃度組合物，諸如醫藥組合物可展現高黏度，其對於醫藥目的而言可能不合乎需要。高黏度可影響投藥、注射器抽取及注射特

性。在一些實施例中，本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)的黏度在約1.20厘泊(cP)至約1.50 cP之間(諸如約1.20-1.25 cP、約1.25-1.30 cP、約1.30-1.35 cP、約1.35-1.40 cP、約1.40-1.45 cP或約1.45-1.50 cP，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，在儲存(例如在室溫下、在冷凍條件下或在加速儲存條件下(例如在約40℃下)儲存)後，組合物之黏度為約1.20 cP至約1.50 cP (諸如約1.20-1.25 cP、約1.25-1.30 cP、約1.30-1.35 cP、約1.35-1.40 cP、約1.40-1.45 cP或約1.45-1.50 cP，或此類範圍之任何組合)，持續至少約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月或更多個月中之任一者。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.25 cP、1.26 cP、1.27 cP、1.28 cP、1.29 cP、1.30 cP、1.31 cP、1.32 cP、1.33 cP、1.34 cP、1.35 cP、1.36 cP、1.37 cP、1.38 cP、1.39 cP、1.40 cP、1.41 cP、1.42 cP、1.43 cP、1.44 cP或1.45厘泊。在一些實施例中，在組合物之經乾燥形式(諸如凍乾形式)復原之後評定黏度。在一些實施例中，以用於個體內注射之組合物體積評定黏度。在一些實施例中，在室溫下，諸如在約20℃與約27℃之間評定黏度。在一些實施例中，在室溫，諸如約20℃、約22℃、約25℃或約27℃下評定黏度。

【0353】 在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，在室溫，諸如約20℃、約22℃、約25℃或約27℃下評定黏度。

【0354】 可藉由數種適合之方法，包括例如藉由使用黏度計及/或流變儀分析組合物(諸如醫藥組合物)之黏度(諸如動態黏度)。

【0355】 在一些實施例中，藉由添加適合之張力調節劑，諸如甘油使得組合物(諸如醫藥組合物)與血液等張。

組合物pH

【0356】 在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)經調配為pH在約4.5至約9.0範圍內，例如pH範圍為約4.5-5.0、約5.0-5.5、約5.5-6.0、約6.0-6.5、約6.5-7.0、約7.0-7.5、約7.5-8.0、約8.0-8.5或約8.5-9.0中之任一者，或此類範圍之任何組合。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)之pH為經調配為不低於約6，包括例如不低於約6.5、7或8中之任一者。在一些實施例中，組合物之pH經調配為約4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9或9.0。

【0357】 在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。

【0358】 可將醫藥學上可接受之緩衝劑、酸或鹼添加至組合物中以獲得所需pH。

經乾燥之組合物及復原

【0359】 含有奈米粒子之液體組合物或醫藥組合物可經乾燥，例如藉由凍乾。接著可藉由將水性液體(諸如生理食鹽水溶液)添加至經乾燥之組合物中，且混合組合物以使奈米粒子再懸浮來復原乾燥粉末或餅狀物。經乾燥之組合物一般具有白色或黃色外觀，且在復原後變為白色或黃色半透明懸浮液。

【0360】 經乾燥之組合物較佳具有按重量計約5%或更小含水量，諸如按重量計約4%或更小、約3%或更小、約2%或更小或約1%或更小含水量。

【0361】 組合物中奈米粒子之形態，以及包括粒度之其他特性可影響經乾燥(諸如凍乾)之組合物的復原時間。復原時間由水溶液(諸如氯化鈉溶液)添加至經乾燥/凍乾之組合物中直至無剩餘經乾燥之材料繼續存在的時間測定，其中若材料在5分鐘之後未完全溶解，則對其進行輕緩混合。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)具有特定復原時間。在一些實施例中，在添加適合之溶液之後，組合物在少於20分鐘、少於18分鐘、少於16分鐘、少於14分鐘、少於12分鐘、少於10分鐘、少於9分鐘、少於8分鐘、少於7分鐘或少於6分鐘內復原。在一些實施例中，在添加適合之溶液之後，組合物在約5分鐘與約20分鐘之間或在約5分鐘與約14分鐘之間，諸如約5-7分鐘、約7-9分鐘、約9-12分鐘或約12-14分鐘或約5、6、7、8、9、10、11、12、13或14分鐘中之任一者內復原。在一些實施例中，藉由將生理食鹽水溶液，諸如0.9%生理食鹽水添加至凍乾餅狀物中且量測在輕緩攪拌之情況下組合物復原之時間來評定復原時間。

【0362】 在藉由肉眼(亦即，無顯微鏡或用於放大檢查之其他器件的情況下)觀測時，復原組合物應不含或基本上不含可見顆粒。復原組合物可視情況藉由顯微術檢驗，顯微術可用於測定組合物中非奈米粒子之粒子的數目(例如直徑為約10 μm或更大之粒子的數目，或直徑為約25 μm或更大之粒子的數目)。在一些實施例中，組合物之直徑為約10 μm或更大之粒子的密度為每20 mL組合物樣品不超過約5000、不超過約4000、不超過約3000、不超過約2000或不超過約1000、約100至約6000、約100至約500、約500至約1000、約1000至約2000、約2000至約3000、約3000至約4000或約4000至約5000個粒子。在一些實施例中，組合物之直徑為約25 μm或更大之粒子的密度為每20 mL組合物樣品不超過約500、不超過約

400、不超過約300、不超過約200或不超過約100、約10至約600、約10至約50、約50至約100、約100至約200、約200至約300、約300至約400或約400至約500個粒子。

組合物中之蛋白素穩定劑

【0363】本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)在各種實施例中包含載體蛋白(亦即，蛋白素，諸如人類蛋白素)之穩定劑。蛋白素穩定劑之存在可改良存放期、穩定性(諸如例如藉由阻止蛋白素聚合維持組合物中蛋白素之寡聚概況)，可充當防腐劑及醫藥應用所需要之組合物的其他特性。蛋白素穩定劑，諸如辛酸衍生物(例如辛酸鈉)之存在亦可幫助形成雷帕黴素-奈米粒子複合體。在一些實施例中，蛋白素穩定劑選自胺基酸、胺基酸鹽、胺基酸衍生物、脂肪酸、脂肪酸鹽、脂肪酸衍生物、糖、多元醇及滲壓劑中之一或多者。在一些實施例中，蛋白素穩定劑包含辛酸鹽或辛酸衍生物，例如辛酸鈉。在一些實施例中，蛋白素穩定劑包含乙醯色胺酸鈉或色胺酸。在一些實施例中，蛋白素穩定劑包含辛酸鈉及乙醯色胺酸鈉。在一些實施例中，組合物包含約0.05 mM至約500 mM蛋白素穩定劑，諸如約0.05-0.1 mM、約0.1-0.2 mM、約0.2-0.5 mM、約0.5-1 mM、約1-2.5 mM、約2.5-5 mM、約5-10 mM、約10-25 mM、約25-50 mM、約50-100 mM、約100-150 mM、約150-200 mM、約200-250 mM、約250 mM-300 mM、約300-400 mM或約400-500 mM，或此類範圍之任何組合的蛋白素穩定劑。在一些實施例中，組合物包含在約0.05 mM與約500 mM之間的辛酸衍生物，例如辛酸鈉(諸如約0.05-0.1 mM、約0.1-0.2 mM、約0.2-0.5 mM、約0.5-1 mM、約1-2.5 mM、約2.5-5 mM、約5-10 mM、約10-25 mM、約25-50 mM、約50-100 mM、約100-150 mM、約

150-200 mM、約200-250 mM、約250 mM-300 mM、約300-400 mM或約400-500 mM辛酸衍生物，例如辛酸鈉)。在一些實施例中，組合物包含約0.05 mM至約500 mM色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽(諸如約0.05-0.1 mM、約0.1-0.2 mM、約0.2-0.5 mM、約0.5-1 mM、約1-2.5 mM、約2.5-5 mM、約5-10 mM、約10-25 mM、約25-50 mM、約50-100 mM、約100-150 mM、約150-200 mM、約200-250 mM、約250 mM-300 mM、約300-400 mM或約400-500 mM色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)。

奈米粒子組合物中有機溶劑之濃度

【0364】本文所描述之奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)可使用一或多種有機溶劑製備，有機溶劑在製造製程期間一般自乳液移除。因為有機溶劑可能具有毒性，所以組合物對於醫藥應用之適合性可部分取決於自最終組合物充分移除有機溶劑。組合物(諸如醫藥組合物)可展現不同特性及特徵(包括貫穿本申請案所描述之彼等)，視自乳液移除一或多種有機溶劑之方法及移除程度而定。舉例而言，藉由蒸發自乳液移除一或多種有機溶劑可影響所得奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之特性及特徵，視蒸發步驟之嚴格度(亦即，(多種)剩餘有機溶劑之程度)而定。因此，在一些實施例中，本文描述組合物(諸如醫藥組合物)，其包含有機溶劑，諸如乙醇、甲醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇、氯仿或其他及其任何組合之濃度。舉例而言，在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含氯仿/乙醇、氯仿/第三丁醇或氯仿/異丙醇。

【0365】在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約400 μg/ml總有機溶劑，諸如低於約400 μg/ml、380 μg/ml、360 μg/ml、340 μg/ml、320 μg/ml、300 μg/ml、280 μg/ml、260 μg/ml、

240 μg/ml、220 μg/ml、200 μg/ml、180 μg/ml、160 μg/ml、140 μg/ml、120 μg/ml、100 μg/ml、80 μg/ml、60 μg/ml、40 μg/ml或20 μg/ml中之任一者的總有機溶劑。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約20-100 μg/ml、約100-200 μg/ml、約200-300 μg/ml或約300-400 μg/ml (或此類範圍之組合)的總有機溶劑。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約400 ppm總有機溶劑，諸如低於約400 ppm、380 ppm、360 ppm、340 ppm、320 ppm、300 ppm、280 ppm、260 ppm、240 ppm、220 ppm、200 ppm、180 ppm、160 ppm、140 ppm、120 ppm、100 ppm、80 ppm、60 ppm、40 ppm、20 ppm、10 ppm、5 ppm或1 ppm中之任一者的總有機溶劑。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約0.1-1 ppm、約1-5 ppm、約5-10 ppm、約10-20 ppm、約20-100 ppm、約100-200 ppm、約200-300 ppm或約300-400 ppm (或此類範圍之組合)的總有機溶劑。在一些實施例中，組合物實質上不含有機溶劑。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約20 μg/ml總有機溶劑，諸如低於約20 μg/ml、19 μg/ml、18 μg/ml、17 μg/ml、16 μg/ml、15 μg/ml、14 μg/ml、13 μg/ml、12 μg/ml、11 μg/ml、10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的總有機溶劑。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約1-5 μg/ml、約5-10 μg/ml、約10-15 μg/ml、約15-20 μg/ml (或此類範圍之組合)的總有機溶劑。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約20 ppm總有機溶劑，諸如低於約20 ppm、19 ppm、18 ppm、17 ppm、16 ppm、15 ppm、14 ppm、13 ppm、12 ppm、11 ppm、10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、

6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的總有機溶劑。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約0.1-1 ppm、約1-5 ppm、約5-10 ppm、約10-15 ppm、約15-20 ppm (或此類範圍之組合)的總有機溶劑。在一些實施例中，組合物實質上不含有機溶劑。

【0366】 在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約60 μg/ml氯仿，諸如低於約60 μg/ml、55 μg/ml、50 μg/ml、45 μg/ml、40 μg/ml、35 μg/ml、30 μg/ml、25 μg/ml、20 μg/ml或15 μg/ml中之任一者的氯仿。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約15-30 μg/ml、約30-45 μg/ml或約45-60 μg/ml中之任一者的氯仿。在一些實施例中，組合物包含低於約60 ppm氯仿，諸如低於約60 ppm、55 ppm、50 ppm、45 ppm、40 ppm、35 ppm、30 ppm、25 ppm、20 ppm、15 ppm、10 ppm、5 pp或1 ppm中之任一者的氯仿。在一些實施例中，組合物包含約0.1-1 ppm、約1-5 ppm、約5-10 ppm、約1-15 ppm、約15-30 ppm、約30-45 ppm或約45-60 ppm中之任一者的氯仿。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)實質上不含氯仿。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約10 μg/ml氯仿，諸如低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的氯仿。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約1-2 μg/ml、約2-5 μg/ml或約5-10 μg/ml中之任一者的氯仿。在一些實施例中，組合物包含低於約10 ppm氯仿，諸如低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的氯仿。在一些實施例中，組合物包含約1-2 ppm、約2-5 ppm或約5-10 ppm中之任一者的氯仿。在一些實施例中，奈

米粒子組合物(諸如醫藥組合物)實質上不含氯仿。

【0367】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於60 μg/mL或低於60 ppm氯仿。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於5 μg/mL或低於5 ppm氯仿。

【0368】 在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約60 μg/ml乙醇，諸如低於約60 μg/ml、55 μg/ml、50 μg/ml、45 μg/ml、40 μg/ml、35 μg/ml、30 μg/ml、25 μg/ml、20 μg/ml或15 μg/ml中之任一者的乙醇。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約15-30 μg/ml、約30-45 μg/ml或約45-60 μg/ml中之任一者的乙醇。在一些實施例中，組合物包含低於約60 ppm乙醇，諸如低於約60 ppm、55 ppm、50 ppm、45 ppm、40 ppm、35 ppm、30 ppm、25 ppm、20 ppm或15 ppm中之任一者的乙醇。在一些實施例中，組合物包含約15-30 ppm、約30-45 ppm或約45-60 ppm中之任一者的乙醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)實質上不含乙醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約10 μg/ml乙醇，諸如低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的乙醇。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約1-2 μg/ml、約2-5 μg/ml或約5-10 μg/ml中之任一者的乙醇。在一些實施例中，組合物包含低於約10 ppm乙醇，諸如低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的乙醇。在一些實施例中，組合物包含約1-2 ppm、約2-5 ppm或約5-10 ppm中之任一者的乙醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)實質上不含乙醇。

【0369】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於60 μg/mL乙醇或低於60 ppm乙醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於5 μg/mL或低於5 ppm乙醇。

【0370】 在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約60 μg/ml異丙醇，諸如低於約60 μg/ml、55 μg/ml、50 μg/ml、45 μg/ml、40 μg/ml、35 μg/ml、30 μg/ml、25 μg/ml、20 μg/ml或15 μg/ml中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約15-30 μg/ml、約30-45 μg/ml或約45-60 μg/ml中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，組合物包含低於約60 ppm異丙醇，諸如低於約60 ppm、55 ppm、50 ppm、45 ppm、40 ppm、35 ppm、30 ppm、25 ppm、20 ppm或15 ppm中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，組合物包含約15-30 ppm、約30-45 ppm或約45-60 ppm中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)實質上不含異丙醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約10 μg/ml異丙醇，諸如低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約1-2 μg/ml、約2-5 μg/ml或約5-10 μg/ml中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，組合物包含低於約10 ppm異丙醇，諸如低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，組合物包含約1-2 ppm、約2-5 ppm或約5-10 ppm中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)實質上不含異丙醇。

【0371】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於60 μg/mL或低

於60 ppm異丙醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於5 μg/mL或低於5 ppm異丙醇。

【0372】 在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約250 μg/ml第三丁醇，諸如低於約250 μg/ml、225 μg/ml、200 μg/ml、175 μg/ml、150 μg/ml、125 μg/ml、100 μg/ml、75 μg/ml、50 μg/ml或25 μg/ml中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約25-50 μg/ml、約50-150 μg/ml或約150-250 μg/ml中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含低於約250 ppm第三丁醇，諸如低於約250 ppm、225 ppm、200 ppm、175 ppm、150 ppm、125 ppm、100 ppm、75 ppm、50 ppm或25 ppm中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含約25-50 ppm、約50-150 ppm或約150-300 ppm中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)實質上不含第三丁醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)包含低於約10 μg/ml第三丁醇，諸如低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包含約1-2 μg/ml、約2-5 μg/ml或約5-10 μg/ml中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含低於約10 ppm第三丁醇，諸如低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含約1-2 ppm、約2-5 ppm或約5-10 ppm中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)實質上不含第三丁醇。

【0373】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於250 μg/mL或

低於250 ppm第三丁醇。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含低於10 μg/mL或低於10 ppm第三丁醇。

組合物中之其他組分

【0374】 在一些實施例中，本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)亦包括用於本文所描述之治療方法、投藥方法及給藥方案，呈足以顯著抑制(例如延遲、減少、減慢及/或阻止)組合物(諸如醫藥組合物)中微生物生長之量的抗微生物劑(例如除雷帕黴素之外的藥劑)。例示性微生物劑及微生物劑使用之變化形式揭示於US 2007/0117744 A1中(諸如其中[0036]至[0058]段中所描述)，其內容以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，抗微生物劑為螯合劑，諸如EDTA、依地酸鹽(edetate)、檸檬酸鹽、噴替酸鹽(pentetate)、緩血酸胺、山梨酸鹽、抗壞血酸鹽、其衍生物或其混合物。在一些實施例中，抗微生物劑為多齒螯合劑。在一些實施例中，抗微生物劑為非螯合劑，諸如亞硫酸鹽、苯甲酸、苯甲醇、氯丁醇及對羥基苯甲酸酯中之任一者。在一些實施例中，本文所描述之治療方法、投藥方法及給藥方案中不含有或使用除上文所論述之紫杉烷外的抗微生物劑。

【0375】 在一些實施例中，本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)包括糖。例示性糖及糖使用之變化形式揭示於US 2007/0117744 A1中(諸如其中[0084]至[0090]段中所描述)，其內容以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，糖充當復原增強劑，其使得與不存在糖之情況下凍乾組合物將進行的溶解相比，凍乾組合物較快速地溶解或懸浮於水及/或水溶液中。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)為藉由復原或再懸浮乾燥組合物而獲得之液體(例如水性)組合物。在一些實施例中，組合物

(諸如醫藥組合物)中糖之濃度大於約50 mg/ml。在一些實施例中，糖呈相比於不含糖之組合物(諸如醫藥組合物)，有效提高醫藥組合物中雷帕黴素之穩定性的量。在一些實施例中，糖呈相比於不含糖之組合物(諸如醫藥組合物)，有效改良組合物(諸如醫藥組合物)之可過濾性的量。

【0376】 本文所描述之含糖組合物(諸如醫藥組合物)可進一步包含一或多種抗微生物劑，諸如本文或US 2007/0117744 A1中所描述抗微生物劑。除一或多種糖之外，其他復原增強劑(諸如US 2005/0152979 A1中所描述之彼等，該專利以全文引用之方式併入本文中)亦可添加至組合物(諸如醫藥組合物)中。

醫藥組合物

【0377】 本文所描述之組合物可用作醫藥組合物，或可調配成醫藥組合物。舉例而言，可藉由將奈米粒子組合物與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、穩定劑及/或此項技術中已知的用於本文所描述之治療方法、投藥方法及給藥方案之其他藥劑組合，將本文所描述之前驅奈米粒子組合物調配成醫藥組合物。

【0378】 為藉由提高奈米粒子之負ζ電位來提高穩定性，可添加某些帶負電組分。此類帶負電組分包括但不限於膽汁鹽、膽汁酸、甘膽酸、膽酸、鵝去氧膽酸、牛膽酸、鵝去氧甘膽酸、牛磺鵝去氧膽酸、石膽酸、熊去氧膽酸、去氫膽酸及其他；磷脂，包括基於卵磷脂(蛋黃)之磷脂，其包括以下磷脂醯膽鹼：棕櫚醯油醯基磷脂醯膽鹼、棕櫚醯亞油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯亞油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯花生醯基磷脂醯膽鹼及二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼。其他磷脂包括L-α-二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼(DMPC)、二油醯基磷脂醯膽鹼(DOPC)、二硬脂醯基

磷脂醯膽鹼(DSPC)、氫化大豆磷脂醯膽鹼(HSPC)及其他相關化合物。帶負電界面活性劑或乳化劑亦適用作添加劑，例如膽固醇硫酸酯鈉鹽及其類似物。

【0379】 適合之醫藥載劑包括無菌水；生理食鹽水；右旋糖；右旋糖水溶液或生理食鹽水溶液；每莫耳蓖麻油合併約30至約35莫耳環氧乙烷之蓖麻油與環氧乙烷縮合產物；液體酸；低碳數烷醇；油，諸如玉米油；花生油、芝麻油及其類似物，以及乳化劑，諸如脂肪酸單或二甘油酯，或磷脂，例如卵磷脂及其類似物；二醇；聚伸烷二醇；在懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉存在下之水性介質；海藻酸鈉；聚(乙烯基氫吡咯酮)；及其類似物，單獨或與適合之分散劑，諸如卵磷脂一起；聚氧乙烯硬脂酸酯；及其類似物。載劑亦可含有佐劑，諸如保持穩定、潤濕、乳化劑及其類似物連同穿透增強劑。最終形式可為無菌的且亦可能能夠容易地通過諸如空心針之注射器件。可藉由適當溶劑或賦形劑選擇達成且維持適當黏度。此外，可利用諸如卵磷脂之分子或顆粒塗層的使用、分散液中粒度之適當選擇或具有界面活性劑特性之材料的使用。

【0380】 本文所描述之醫藥組合物可包括其他藥劑、賦形劑或穩定劑以改良組合物之特性。適合之賦形劑及稀釋劑之實例包括但不限於乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、生理食鹽水溶液、糖漿、甲基纖維素、羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸鎂及礦物油。調配物可另外包括潤滑劑、潤濕劑、乳化及懸浮劑、防腐劑、甜味劑或調味劑。乳化劑之實例包括諸如生育酚聚乙二醇丁二酸酯及其類似物的生育酚酯、PLURONIC®、基於聚氧

乙烯化合物之乳化劑、斯潘(Span) 80及相關化合物及此項技術中已知且批准用於動物或人類劑型之其他乳化劑。組合物(諸如醫藥組合物)可經調配以便藉由採用此項技術中熟知的程序向患者投與之後，提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0381】 在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95% (諸如約80-83%、約83-86%、約86-89%、約89-92%或約92-95%，或此類範圍之組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素中約有約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%中之任一者呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15% (諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約0.5%至約5% (諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-4%、約4-4.5%或約4.5-5%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，

醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。醫藥組合物中相比於總蛋白素之單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比可測定為醫藥組合物中總單體蛋白素、二聚蛋白素及聚合(或三聚)蛋白素之總和的百分比。可藉由對醫藥組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之尺寸排阻層析(SEC)來量測醫藥組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比。

【0382】 在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約83%至約92%呈單體蛋白素形式；醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式；且醫藥組合物中總蛋白素之約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。

【0383】 在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95% (諸如約80-83%、約83-86%、約86-89%、約89-92%或約92-95%，或此類範圍之組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，組合物中總蛋白素中約有約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%中之任一者呈蛋白素

單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15% (諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約0.3%至約3% (諸如約0.3-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%或約2.5-3%，或此類範圍之組合)呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約0.3%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%或3%呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約2%、3%、4%、5%、6%或7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈蛋白素二聚物形式，醫藥組合物中總

蛋白素之約0.3%至約3%呈蛋白素寡聚物形式，且醫藥組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。可藉由溶解奈米粒子且對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的尺寸排阻層析(SEC)來量測醫藥組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比。

【0384】 在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%(諸如約70-72%、約72-74%、約74-76%、約76-78%、約78-80%、約80-82%或約82-85%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%或85%呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子部分中蛋白素之約9%至約20% (諸如約9-11%、約11-13%、約13-15%、約15-17%或約17-20%，或此類範圍之任何組合)呈二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約15% (諸如約5-7%、約7-9%、約9-11%、約11-13%或約13-15%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素

之約9%至約20%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。醫藥組合物之奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比可測定為醫藥組合物之奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之總和的百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)，使奈米粒子再懸浮(例如在水溶液，諸如生理食鹽水中)，且對再懸浮的奈米粒子進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之尺寸排阻層析(SEC)，量測醫藥組合物之奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比。

【0385】 在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式；奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式；且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合

蛋白素(或三聚蛋白素)形式。

【0386】在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%至約50% (諸如約25-28%、約28-31%、約31-34%、約34-37%、約37-40%、約40-43%、約43-46%、約46-48%或約48-50%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子部分中蛋白素之約5%至約16% (諸如約5-7%、約7-9%、約9-11%、約11-13%、約13-15%或約15-16，或此類範圍之任何組合)呈二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%或16%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子部分中蛋白素之約1%至約4.5% (諸如約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-4%或約4-4.5%，或此類範圍之任何組合)呈寡聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%或4.5%呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60% (諸如約42-45%、約45-48%、約48-51%、約51-54%、約54-57%或約57-60%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或60%呈蛋白素聚合

物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈蛋白素聚合物(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈蛋白素二聚物形式，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈蛋白素寡聚物形式，且醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。醫藥組合物之奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比可測定為醫藥組合物之奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之總和的百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)，溶解奈米粒子，且對再懸浮的奈米粒子進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的尺寸排阻層析(SEC)，量測醫藥組合物之奈米粒子中單體蛋白素、

二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比。

【0387】 在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95% (諸如約80%至約82%、約82%至約84%、約84%至約86%、約86%至約88%、約88%至約90%、約90%至約92%或約90%至約93%中之任一者，或此類範圍之組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%中之任一者呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14% (諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%或14%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5% (諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-4%、約4-4.5%或約4.5-5%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。

在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈蛋白素聚合物(或蛋白素三聚物)形式。醫藥組合物之非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比可測定為醫藥組合物之非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素及聚合蛋白素(或三聚蛋白素)之總和的百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)，且對非奈米粒子部分進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用水性移動相(諸如生理食鹽水)之尺寸排阻層析(SEC)，量測醫藥組合物之非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素(或三聚蛋白素)的百分比。

【0388】 在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約83%至約92%呈單體蛋白素形式；醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式；且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。

【0389】在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95% (諸如約80%至約82%、約82%至約84%、約84%至約86%、約86%至約88%、約88%至約90%、約90%至約92%或約90%至約93%中之任一者，或此類範圍之組合)呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%中之任一者呈蛋白素單體形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14% (諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%或14%呈蛋白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4% (諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%或約3.5-4%，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%或4%呈蛋白素寡聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3% (諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%或約2.5-3%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%或3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋

白素二聚物形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈蛋白素單體形式，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈蛋白素二聚物形式，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4%呈蛋白素寡聚物形式，且醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈蛋白素聚合物(除蛋白素寡聚物外)形式。醫藥組合物之非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比可測定為醫藥組合物之非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)之總和的百分比。可藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離(例如藉由離心)，且對上清液(亦即，非奈米粒子部分)進行與UV偵測器聯接、使用含有水性部分及可混溶有機部分之移動相(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)的尺寸排阻層析(SEC)，量測單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)的百分比。

【0390】在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度小於約200 nm，諸如在約50 nm與約200 nm之間。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度可為約200 nm或更小、約190 nm或更小、約180 nm或更小、約170 nm或更小、約160 nm或更小、約150 nm或更小、約140 nm或更小、約130 nm或更小、約120 nm或更小、約110 nm或更小、約100 nm或更小、約90 nm或更小、約80 nm或更小、約70 nm或更小或約60 nm。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之平均體積加權粒度為約60-70 nm、約70-80 nm、約80-90 nm、約90-100 nm、約100-110 nm、約110-120 nm、約120-130 nm、約130-140 nm、約140-150 nm、約150-160 nm、約160-180 nm、約180-190 nm、約190-200 nm、約200-210 nm、約210-220 nm或約220-230 nm。

【0391】在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度為約90-100 nm。

【0392】在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度小於約200 nm，諸如在約50 nm與約200 nm之間。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度可為約200 nm或更小、約190 nm或更小、約180 nm或更小、約170 nm或更小、約160 nm或更小、約150 nm或更小、約140 nm或更小、約130 nm或更小、約120 nm或更小、約110 nm或更小、約100 nm或更小、約90 nm或更小、約80 nm或更小、約70 nm或更小或約60 nm。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度為約60-70 nm、約70-80 nm、約80-90 nm、約90-100 nm、約100-110 nm、約110-120 nm、約120-130 nm、約130-140 nm、約140-150 nm、約150-160 nm、約160-180 nm、約180-190 nm、約190-200 nm、約200-210 nm、約

210-220 nm或約220-230 nm。

【0393】 在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度為約85 nm至約95 nm。

【0394】 在一些實施例中，醫藥組合物中之奈米粒子的多分散性指數小於約0.3。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之多分散性指數小於約0.3、0.25、0.2、0.15、0.1或0.05中之任一者。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之多分散性指數為約0.03-0.05、0.05-0.07、0.07-0.09、0.09-0.11、0.11-0.13、0.13-0.15、0.15-0.17、0.17-0.2、0.2-0.25、0.25-0.3、0.05-0.09、0.09-0.13、0.13-0.17、0.17-0.25、0.06-0.08、0.08-0.12、0.12-0.16、0.16-0.18、0.18-0.22、0.22-0.28、0.28-0.3、0.06-0.12、0.12-0.18、0.18-0.3、0.05-0.1、0.1-0.15、0.15-0.2或0.2-0.3中之任一者。

【0395】 在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之多分散性指數為約0.14至約0.16。

【0396】 在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之大小分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)為約1.5或更小，諸如約0.8至約1.5。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之大小分佈跨度($(Dv_{95}-Dv_5)/Dv_{50}$)為約0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7或1.8中之任一者。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之大小分佈跨度($(Dv_{95}-Dv_5)/Dv_{50}$)為 約0.7-0.8、0.8-0.9、0.9-1、1-1.1、1.1-1.2、1.2-1.3、1.3-1.4、0.8-1.0、0.9-1.1、1.0-1.2、1.1-1.3、1.2-1.4、1.3-1.5、0.7-1.0、0.8-1.1、0.9-1.2、1.0-1.3、1.1-1.4、1.2-1.5、0.7-1.1、0.8-1.2、0.9-1.3、1.0-1.4、1.1-1.5、0.7-1.2、0.8-1.3、0.9-1.4、0.9-1.5、0.7-1.3、0.8-1.4、

0.9-1.5或1.0-1.6中之任一者。在一些實施例中，Dv95、Dv5及/或Dv50之計算排除最長尺寸中直徑小於20 nm之粒子。在一些實施例中，Dv_{95}、Dv_5及/或Dv_{50}之計算排除最長尺寸中直徑大於200 nm之粒子。

【0397】 在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之大小分佈跨度$((D_v95-D_v5)/D_v50)$為約0.8至約1.2。

【0398】 在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物中之奈米粒子為約25%至約45%蛋白素。在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物之奈米粒子為約25-26%、約26-27%、約27-28%、約28-29%、約29-30%、約30-31%、約31-32%、約32-33%、約33-34%、約34-35%、約35-36%、約36-37%、約37-38%、約38-39%、約39-40%、約40-41%、約41-42%、約42-43%、約43-44%或約44-45% (或此類範圍之任何組合)蛋白素。在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物中之奈米粒子包含約25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%蛋白素。

【0399】 在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物中之奈米粒子包含約32%至約38%蛋白素。

【0400】 在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物中之奈米粒子為約50%至約80% (諸如約50-52%、約52-54%、約54-56%、約56-58%、約58-60%、約60-62%、約62-64%、約64-66%、約66-68%、約68-70%、約70-72%、約72-74%、約74-76%、約76-78%或約78-80%，或此類範圍之組合)雷帕黴素。在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物中之奈米粒子為約50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、

71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、59%或80%雷 帕 黴素。

【0401】 在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物中之奈米粒子包含約62%至約68%雷帕黴素。

【0402】 在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素的重量比為約1:1至約1:4 (諸如約1:1至約1:1.5、約1:1.5至約1:2、約1:2至約1:2.5、約1.25至約1:3、約1:3至約1:3.5或約1:3.5至約1:4，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1、約1:1.5、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5或約1:4。

【0403】 在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約32:68至約38:62。

【0404】 在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比為約1:1至約12:1 (諸如約1:1至約2:1、約2:1至約3:1、約3:1至約4:1、約4:1至約5:1、約5:1至約6:1、約6:1至約7:1、約7:1至約8:1、約8:1至約9:1或約9:1至約10:1，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比為約1:1、約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1、約10:1、約11:1或約12:1。

【0405】 在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比為約8:1。

【0406】 在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL (例如約30-35 mg/mL、約35-40 mg/mL、約40-45

mg/mL、約45-50 mg/mL、約50-55 mg/mL、約55-60 mg/mL、約60-65 mg/mL、約65-70 mg/mL、約70-75 mg/mL、約75-80 mg/mL、約80-85 mg/mL、約85-90 mg/mL、約90-95 mg/mL、約或約95-100 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL、約50 mg/mL、約55 mg/mL、約60 mg/mL、約65 mg/mL、約70 mg/mL、約75 mg/mL、約80 mg/mL、約85 mg/mL、約90 mg/mL、約95 mg/mL或約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物呈經乾燥形式，諸如凍乾形式。在經乾燥(諸如凍乾)形式之情況下，濃度由經乾燥之組合物待復原為的體積評定。

【0407】在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。

【0408】在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL (例如約30-35 mg/mL、約35-40 mg/mL、約40-45 mg/mL、約45-50 mg/mL、約50-55 mg/mL、約55-60 mg/mL、約60-65 mg/mL、約65-70 mg/mL、約70-75 mg/mL、約75-80 mg/mL、約80-85 mg/mL、約85-90 mg/mL、約90-95 mg/mL、約或約95-100 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度為約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL、約50 mg/mL、約55 mg/mL、約60 mg/mL、約65 mg/mL、約70 mg/mL、約75 mg/mL、約80 mg/mL、約85 mg/mL、約90 mg/mL、約95 mg/mL或約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物呈經乾燥形式，諸如凍乾形式。在經乾燥(諸如凍乾)形式之情況下，濃度由經乾燥之組合物待復原為的體積評定。

【0409】在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。

【0410】在一些實施例中，醫藥組合物中處於醫藥組合物之奈米粒子中之蛋白素的濃度為約1 mg/mL至約10 mg/mL (諸如約1-1.2 mg/mL、約1.2-1.5 mg/mL、約1.5-1.8 mg/mL、約1.8-2 mg/L、約2-2.5 mg/mL、約2.5-3 mg/mL、約3-3.5 mg/mL、約3.5-4 mg/mL、約4-4.5 mg/mL或約4.5-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約8-9 mg/mL或約9-10 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥組合物中處於醫藥組合物之奈米粒子中之蛋白素的濃度為約1 mg/mL、約1.2 mg/mL、約1.5 mg/mL、約1.8 mg/mL、約2 mg/mL、約2.5 mg/mL、約3 mg/mL、約3.5 mg/mL、約4 mg/mL、約4.5 mg/mL或約5 mg/mL。

【0411】在一些實施例中，醫藥組合物中處於組合物之奈米粒子中之蛋白素的濃度為約2.2 mg/mL至約2.6 mg/mL。

【0412】在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL (諸如約1-2 mg/mL、約2-3 mg/mL、約3-4 mg/mL、約4-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約8-9 mg/mL、約，約9-10 mg/mL、約10-11 mg/mL、約11-12 mg/mL、約13-14 mg/mL或約14-15 mg/mL，或此等範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/ml、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、約10 mg/mL、約11 mg/mL、約12 mg/mL、約13 mg/mL、約14 mg/mL或約15 mg/mL。

【0413】在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約4 mg/mL至約6 mg/mL，諸如約5 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約9 mg/mL至約11 mg/mL，諸如約10 mg/mL。

【0414】在一些實施例中，醫藥組合物中處於醫藥組合物之奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL (諸如約1-2 mg/mL、約2-3 mg/mL、約3-4 mg/mL、約4-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約8-9 mg/mL、約，約9-10 mg/mL、約10-11 mg/mL、約11-12 mg/mL、約13-14 mg/mL或約14-15 mg/mL，或此等範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥組合物中處於組合物之奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/ml、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、約10 mg/mL、約11 mg/mL、約12 mg/mL、約13 mg/mL、約14 mg/mL或約15 mg/mL。

【0415】在一些實施例中，醫藥組合物中處於醫藥組合物之奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約4 mg/mL至約6 mg/mL，諸如約5 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物中處於醫藥組合物之奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約9 mg/mL至約11 mg/mL，諸如約10 mg/mL。

【0416】在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度低於約55 μg/mL，諸如約1-5 μg/mL、約5-10 μg/mL、約10-15 μg/mL、約15-20 μg/mL、約20-25 μg/mL、約25-30 μg/mL、約30-35 μg/mL、約35-40 μg/mL、約40-45 μg/mL、約45-50 μg/mL或約50-55 μg/mL (或此類範圍之組合)。

【0417】在一些實施例中，醫藥組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴

素之濃度為約33 μg/mL至約39 μg/mL。

【0418】 在一些實施例中，醫藥組合物中總雷帕黴素之約85%或更多(諸如約90%或更多、約95%或更多、約97%或更多、約97.5%或更多、約98%或更多、約98.5%或更多、約99%或更多或約99.5%或更多)處於奈米粒子中。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物中總雷帕黴素之約85-90%、 約90-95%、 約95-97%、 約97-97.5%、 約97.5-98%、 約98-98.5%、約98.5-99%、約99-99.5%或約99.5-99.9% (或此類範圍之任何組合)處於奈米粒子中。醫藥組合物中不處於奈米粒子中之雷帕黴素的餘量處於醫藥組合物之非奈米粒子部分中。

【0419】 在一些實施例中，醫藥組合物中總雷帕黴素之多於約98%處於奈米粒子中。

【0420】 在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80%或更多(諸如約85%或更多、約90%或更多、約95%或更多、約97%或更多、約97.5%或更多、約98%或更多、約98.5%或更多、約99%或更多或約99.5%或更多)處於醫藥組合物之非奈米粒子部分中。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約80-90%、約85-90%、約90-95%、約95-97%、 約97-97.5%、 約97.5-98%、 約98-98.5%、 約98.5-99%、 約99-99.5%或約99.5-99.9% (或此類範圍之任何組合)處於醫藥組合物之非奈米粒子部分中。醫藥組合物中不處於醫藥組合物之非奈米粒子部分中之總蛋白素的餘量處於醫藥組合物之奈米粒子中。

【0421】 在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約95%或更多處於組合物之非奈米粒子部分中。

【0422】 在一些實施例中，醫藥組合物中總雷帕黴素之約5%或更少

(諸如約4%或更少、約3%或更少、約2.5%或更少、約2%或更少、約1.5%或更少、約1%或更少、約0.5%或更少、約0.2%或更少、約0.1%或更少或約0.05%或更少)為游離雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中總雷帕黴素之約0.01%至約5%（諸如約0.01-0.05%、約0.05-0.1%、約0.1-0.2%、約0.2-0.5%、約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-4%或約4-5%)為游離雷帕黴素。

【0423】在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之少於約1%為游離雷帕黴素。

【0424】在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之約20%或更多(諸如約20%或更多、約25%或更多、約30%或更多、約35%或更多、約40%或更多、約45%或更多、約50%或更多、約55%或更多或約60%或更多)為非球形或不規則形狀。

【0425】在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV (諸如約-25 mV至約-30 mV、約-30 mV至約-35 mV、約-35 mV至約-40 mV、約-40 mV至約-45 mV或約-45 mV至約-50 mV，或此類範圍之任何組合。

【0426】在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之ζ電位為約-33 mV至約-39 mV。

【0427】在一些實施例中，如藉由NMR波譜學所測定，醫藥組合物之奈米粒子部分中雷帕黴素之乙烯基鏈與醫藥組合物之奈米粒子中之蛋白素相互作用。

【0428】在一些實施例中，醫藥組合物之奈米粒子中之雷帕黴素為非晶形(亦即，非結晶)。

【0429】 在一些實施例中，醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的約3%或更少(諸如約2.5%或更少、約2%或更少、約1.5%或更少、約1%或更少或約0.5%或更少)為開環雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的約0.1-3% (諸如約0.1-0.2%、 約0.2-0.3%、 約0.3-0.4%、 約0.4-0.5%、 約0.5-0.7%、 約0.7-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%或2.5-3%，或此類範圍之任何組合)為開環雷帕黴素。

【0430】 在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物之奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於1%開環雷帕黴素。在一些實施例中，按重量計，醫藥組合物之奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為約0.5%至約1%開環雷帕黴素。

【0431】 在一些實施例中，在0.2微米過濾(例如在形成奈米粒子之後或緊接在復原之後)之後，醫藥組合物之雷帕黴素回收率為約80%或更高、約81%或更高、約82%或更高、約83%或更高、約84%或更高、約85%或更高、約86%或更高、約87%或更高、約88%或更高、約89%或更高、約90%或更高、約91%或更高、約92%或更高、約93%或更高、約94%或更高、約95%或更高、約96%或更高、約97%或更高、約98%或更高、約99%或更高、約99.5%或更高，約或更高。在一些實施例中，在0.2微米過濾(例如在形成奈米粒子之後或緊接在復原之後)之後，醫藥組合物之雷帕黴素回收率為約80-85%、約85-90%、約90-95%、約95-98%、約98-99%、約99%-99.5%或約99.5%-100%。

【0432】 在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg (諸如約300-310 mOsm/kg、約310-320

mOsm/kg、 約320-330 mOsm/kg、 約330-340 mOsm/kg或 約340-350 mOsm/kg，或此類範圍之任何組合)。

【0433】 在一些實施例中，醫藥組合物之黏度在約1.20厘泊(cP)至約1.50 cP之間(諸如約1.20-1.25 cP、約1.25-1.30 cP、約1.30-1.35 cP、約1.35-1.40 cP、約1.40-1.45 cP或約1.45-1.50 cP，或此類範圍之任何組合)。

【0434】 在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。

【0435】 在一些實施例中，醫藥組合物之黏度在約1.20厘泊(cP)至約1.50 cP之間(諸如約1.20-1.25 cP、約1.25-1.30 cP、約1.30-1.35 cP、約1.35-1.40 cP、約1.40-1.45 cP或約1.45-1.50 cP，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，在室溫下，諸如在約20℃與約27℃之間評定黏度。在一些實施例中，在室溫，諸如約20℃、約22℃、約25℃或約27℃下評定黏度。

【0436】 在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，在室溫，諸如約20℃、約22℃、約25℃或約27℃下評定黏度。

【0437】 在一些實施例中，醫藥經調配為pH在約4.5至約9.0範圍內，例如pH範圍為約4.5-5.0、約5.0-5.5、約5.5-6.0、約6.0-6.5、約6.5-7.0、約7.0-7.5、約7.5-8.0、約8.0-8.5或約8.5-9.0中之任一者，或此類範圍之任何組合。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為經調配為不低於約6，包括例如不低於約6.5、7或8中之任一者。在一些實施例中，醫藥組合物之pH經調配為約4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、

5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9或9.0。

【0438】 在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.7至約6.8。

【0439】 在一些實施例中，醫藥組合物包含蛋白素穩定劑。在一些實施例中，蛋白素穩定劑選自胺基酸、胺基酸鹽、胺基酸衍生物、脂肪酸、脂肪酸鹽、脂肪酸衍生物、糖、多元醇及滲壓劑中之一或多者。在一些實施例中，蛋白素穩定劑包含辛酸鹽，例如辛酸衍生物，例如辛酸鈉。在一些實施例中，蛋白素穩定劑包含色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽或色胺酸。在一些實施例中，蛋白素穩定劑包含辛酸鈉及乙醯色胺酸鈉。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05 mM至約500 mM蛋白素穩定劑，諸如約0.05-0.1 mM、約0.1-0.2 mM、約0.2-0.5 mM、約0.5-1 mM、約1-2.5 mM、約2.5-5 mM、約5-10 mM、約10-25 mM、約25-50 mM、約50-100 mM、約100-150 mM、約150-200 mM、約200-250 mM、約250 mM-300 mM、約300-400 mM或約400-500 mM，或此類範圍之任何組合的蛋白素穩定劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含在約0.05 mM與約500 mM之間的辛酸衍生物，例如辛酸鈉(諸如約0.05-0.1 mM、約0.1-0.2 mM、約0.2-0.5 mM、約0.5-1 mM、約1-2.5 mM、約2.5-5 mM、約5-10 mM、約10-25 mM、約25-50 mM、約50-100 mM、約100-150 mM、約150-200 mM、約200-250 mM、約250 mM-300 mM、約300-400 mM或約400-500 mM辛酸衍生物，例如辛酸鈉)。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05 mM至約500 mM色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽(諸如約0.05-0.1 mM、約0.1-0.2 mM、約0.2-0.5 mM、約0.5-1 mM、約1-2.5

mM、約2.5-5 mM、約5-10 mM、約10-25 mM、約25-50 mM、約50-100 mM、約100-150 mM、約150-200 mM、約200-250 mM、約250 mM-300 mM、約300-400 mM或約400-500 mM色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)。

【0440】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約20 μg/ml總有機溶劑，諸如任何低於約20 μg/ml、19 μg/ml、18 μg/ml、17 μg/ml、16 μg/ml、15 μg/ml、14 μg/ml、13 μg/ml、12 μg/ml、11 μg/ml、10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的總有機溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-5 μg/ml、約5-10 μg/ml、約10-15 μg/ml、約15-20 μg/ml (或此類範圍之組合)的總有機溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約20 ppm總有機溶劑，諸如任何低於約20 ppm、19 ppm、18 ppm、17 ppm、16 ppm、15 ppm、14 ppm、13 ppm、12 ppm、11 ppm、10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的總有機溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-5 ppm、約5-10 ppm、約10-15 ppm、約15-20 ppm (或此類範圍之組合)的總有機溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物實質上不含有機溶劑。

【0441】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約10 μg/ml氯仿，諸如低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的氯仿。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-2 μg/ml、約2-5 μg/ml或約5-10 μg/ml中之任一者的氯仿。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約10 ppm氯仿，諸如低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3

ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的氯仿。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-2 ppm、約2-5 ppm或約5-10 ppm中之任一者的氯仿。在一些實施例中，醫藥組合物實質上不含氯仿。

【0442】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於5 μg/mL或低於5 ppm氯仿。

【0443】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約10 μg/ml乙醇，諸如低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的乙醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-2 μg/ml、約2-5 μg/ml或約5-10 μg/ml中之任一者的乙醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約10 ppm乙醇，諸如低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的乙醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-2 ppm、約2-5 ppm或約5-10 ppm中之任一者的乙醇。在一些實施例中，醫藥組合物實質上不含乙醇。

【0444】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於5 μg/mL或低於5 ppm乙醇。

【0445】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約10 μg/ml異丙醇，諸如低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-2 μg/ml、約2-5 μg/ml或約5-10 μg/ml中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約10 ppm異丙醇，諸如低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，醫

藥組合物包含約1-2 ppm、約2-5 ppm或約5-10 ppm中之任一者的異丙醇。在一些實施例中，醫藥組合物實質上不含異丙醇。

【0446】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於5 μg/mL或低於5 ppm異丙醇。

【0447】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約10 μg/ml第三丁醇，諸如低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-2 μg/ml、約2-5 μg/ml或約5-10 μg/ml中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於約10 ppm第三丁醇，諸如低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1-2 ppm、約2-5 ppm或約5-10 ppm中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，醫藥組合物實質上不含第三丁醇。

【0448】 在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL或低於10 ppm第三丁醇。

【0449】 在一些實施例中，醫藥組合物適合於向人類投與。在一些實施例中，醫藥組合物適合於藉由非經腸投藥向人類投與。適合於非經腸投藥之調配物包括水性及非水性等張無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得調配物與意欲接受者之血液相容的溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑。調配物可以單元劑量或多劑量密封容器，諸如安瓿及小瓶呈現，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，其緊接在使用之前僅需要添加本文所描述之治療方法、投藥方法及給藥方案的注射用無菌液體賦形劑(亦即，水)。

即用型注射溶液及懸浮液可由先前所描述之種類的無菌散劑、顆粒劑及錠劑製備。可注射調配物較佳。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)容納於單次用小瓶，諸如單次用密封小瓶中。在一些實施例中，各單次用小瓶含有約100 mg雷帕黴素。在一些實施例中，單次用小瓶含有約900 mg蛋白素。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)容納於多次用小瓶中。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)散裝容納於容器中。

【0450】 亦提供包含本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)及調配物之單位劑型。此等單位劑型可以單一或多個單位劑量儲存於適合包裝中且亦可進一步滅菌及密封。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)亦包括一或多種適用於治療癌症之其他化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)。在各種變化形式中，醫藥組合物中雷帕黴素之量包括於以下範圍中之任一者中：約5至約50 mg、約20至約50 mg、約50至約100 mg、約100至約125 mg、約125至約150 mg、約150至約175 mg、約175至約200 mg、約200至約225 mg、約225至約250 mg、約250至約300 mg、約300至約350 mg、約350至約400 mg、約400至約450 mg或約450至約500 mg。在一些實施例中，醫藥組合物(例如劑量或單位劑型)中雷帕黴素之量在約5 mg至約500 mg，諸如約30 mg至約300 mg或約50 mg至約200 mg範圍內。在一些實施例中，載劑適合於非經腸投藥(例如靜脈內投藥)。在一些實施例中，雷帕黴素為組合物中所含之用於治療癌症的唯一醫藥活性劑。

【0451】 單位劑型可與指示單位劑型中雷帕黴素之量的單位劑量標籤相關聯。單位劑量標籤可附連至含有單位劑型之醫藥組合物的容器(例如小瓶、袋或其他包裝)。單位劑量標籤可指示例如單位劑型含有呈以下中之任一者之量的雷帕黴素：5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30

mg、40 mg、50 mg、60 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg或500 mg。單位劑型中雷帕黴素之實際量可與單位劑量標籤略微不同。在一些實施例中，單位劑型中雷帕黴素之量與單位劑型相關聯之單位劑量標籤相差不超過約20%、不超過約15%、不超過約10%或不超過約5%。

【0452】 可使用雷帕黴素參考標準物測定含量均一性(亦即，單位劑量標籤上指定之單位劑型中雷帕黴素之量與單位劑型中雷帕黴素之量之間的差異)。參考標準物可藉由將量測量之雷帕黴素以預定濃度在溶劑中混合來製備。視情況，可以相同標稱雷帕黴素濃度使用兩種或更多種參考標準物，此可改良含量均一性量測之精確度。醫藥組合物例如藉由復原經乾燥之組合物或稀釋液體組合物來製備。分別使用HPLC (例如RP-HPLC)分析參考標準物(或在使用多種參考標準物時，多個參考標準物)及所製備之醫藥組合物，且將醫藥組合物可歸因於雷帕黴素之峰面積(例如順式雷帕黴素峰與反式雷帕黴素峰之總和)與參考標準物可歸因於雷帕黴素之峰面積(或在使用多種參考標準物時，平均峰面積)進行比較以測定比率，該比率可針對(多種)參考標準物之體積或標稱濃度的差異進行調節。在一些實施例中，單位劑量含有約700 mg至約1200 mg蛋白素，諸如約700 mg至約800 mg、約800 mg至約900 mg、約900 mg至約1000 mg、約1000 mg至約1100 mg或約1100 mg至約1200 mg蛋白素。在一些實施例中，單位劑量含有約75 mg至約125 mg (諸如約100 mg)雷帕黴素及約700 mg至約1200 mg蛋白素(諸如約700 mg至約800 mg、約800 mg至約900 mg、約900 mg至約1000 mg、約1000 mg至約1100 mg或約1100 mg至約1200 mg蛋白素)。

【0453】 在一些實施例中，提供用於治療癌症之劑型(例如單位劑型)，其包含本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)中之任一者。在一些實施例中，提供以適合包裝包含本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)、調配物及單元劑量，用於本文所描述之治療方法、投藥方法及給藥方案的製品。適用於本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)的包裝為此項技術中已知的，且包括例如小瓶(諸如密封小瓶)、器皿(諸如密封器皿)、安瓿、瓶、罐、軟質包裝(例如密封聚酯薄膜(Mylar)或塑膠袋)及其類似物。此等製品可進一步經滅菌及/或密封。

【0454】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組

合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0455】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合

物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0456】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。

在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0457】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥

組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0458】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合

物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0459】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實

施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0460】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中其中奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例

中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0461】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約

7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0462】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例

中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0463】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例

中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0464】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之

黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0465】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例

中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0466】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非

奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0467】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素

形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0468】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約

0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0469】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及

(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0470】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋

白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約62%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合

物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0471】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例

中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0472】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小

時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0473】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約55%至約75%(按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約7%呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.3%至約4%呈寡聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的

濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0474】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕

黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0475】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約

0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0476】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米

粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0477】在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約55%至約75%(按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實

施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0478】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子

部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0479】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約55%至約75% (按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中醫藥組合物中雷帕黴素之約3%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的

約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0480】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白

素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中醫藥組合物中雷帕黴素之約3%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5

μg/mL氯仿。

【0481】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約55%至約75%(按重量計)雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於3% (諸如約0.2%至約3%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80醫藥至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。

在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0482】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ζ電位為約-25 mV至約-50 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中醫藥組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於3% (諸如約0.2%至約3%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約0.5%至約5%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約80%至約95%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥

組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，醫藥組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0483】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實

施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0484】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單

體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0485】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中

非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0486】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實

施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0487】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%

呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0488】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中

蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0489】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)之奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部

分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0490】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約

12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0491】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0492】在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0493】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些

實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0494】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩

定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0495】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩

定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0496】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物

在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0497】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約

325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0498】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合

物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0499】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米

粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0500】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴

素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0501】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。

在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0502】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素

之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0503】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約62%至約68%(按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白

素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施

例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0504】在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實

施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0505】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約62%至約68%(按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕

黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0506】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子

部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0507】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約62%至約68%(按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋

白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0508】在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物

在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0509】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約62%至約68%(按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約1%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些

實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0510】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約1%或更少為游離雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白

素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0511】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含約62%至約68% (按重量計)雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)蛋白素(諸如人類蛋白素)，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，

奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於1% (諸如約0.5%至約1%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過

濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

【0512】 在一些實施例中，醫藥組合物包含(a)包含包括蛋白素(諸如人類蛋白素)之塗層及包括雷帕黴素之核心，Z平均粒度為約85 nm至約95 nm且ζ電位為約-33 mV至約-39 mV的奈米粒子，其中按重量計蛋白素佔奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素佔奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中蛋白素之約74%至約80%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約12%至約17%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約7%至約11%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式；及(b)包含蛋白素(諸如人類蛋白素)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和為少於1% (諸如約0.5%至約1%)開環雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約1.5%至約3%呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之約7%至約11%呈二聚蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中非奈米粒子部分中之蛋白素或總蛋白素的約83%至約92%呈單體蛋白素形式。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素之約95%或更多處於非奈米粒子部分中。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之約98%至約99.5%處於奈米粒子中。在一些實施例中，醫藥組合物

中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度或醫藥組合物中總蛋白素之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，醫藥組合物在4℃及/或25℃下保持穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。在一些實施例中，醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物為經乾燥之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，醫藥組合物容納於密封容器，諸如密封小瓶或密封袋內。在一些實施例中，醫藥組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇及/或包含低於5 μg/mL氯仿。

商業批

【0513】 本文在各種實施例中描述奈米粒子組合物或醫藥組合物之商業批。本文所用之「商業批」係指至少約20公克(以雷帕黴素之量計)之批量。商業批以大於實驗或試驗室規模批之規模生產。增加的規模與較長生產時間相關，包括較長步驟(諸如蒸發步驟)或較長的步驟之間的保持時間。

【0514】 本文所描述之商業批在一些實施例中包含奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)，其對於以下中之任何一或多者(以任何組合)可具有獨特特徵：(1)奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物外之聚合物)的百分比；(2)組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素

之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物外之聚合物)的百分比；(3)組合物中總蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物中總蛋白素之蛋白素單體、二聚物、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物外之聚合物)的百分比；(4)奈米粒子之粒度概況，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子中為蛋白素之部分(例如重量百分比)及/或奈米粒子中為雷帕黴素之部分(例如重量百分比)；(6)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(8)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比(9)組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比；(10)相比於組合物中之總雷帕黴素，奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素部分(例如重量百分比)；(11)相比於組合物中之總蛋白素，非奈米粒子部分中(或奈米粒子中)之蛋白素部分(例如重量百分比)；(12)組合物中蛋白素之濃度；(13)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度；(14)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之濃度；(15)組合物中雷帕黴素之濃度；(16)組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度；(17)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)雷帕黴素之濃度；(18)組合物之滲透重量莫耳濃度；(19)組合物之黏度；(20)組合物之pH；(21)組合物中奈米粒子之穩定性；(22)組合物中殘餘溶劑之量；(23)組合物中奈米粒子之ζ電位；(24)奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態；(25)奈米粒子之粒子形態，諸如形狀、球度、塗層厚度及/或表面與體積比率；(26)相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素之重量百分比；(27)組合物中蛋白素穩定劑(諸如辛酸衍生物，例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)之存在、百分比或濃度；(28)過濾之後雷帕黴素之回收率；(29)奈米粒子之試管內釋放動力

學；及/或(30)組合物中處於組合物之非奈米粒子部分中且不結合至蛋白素之總雷帕黴素部分。上文所論述之物理化學參數可影響基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)的藥物釋放及遞送，且因此構成商業批中組合物之獨特特性。

【0515】 本文所描述之商業批在一些實施例中包含奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)，其對於以下中之任何一或多者(以任何組合)可具有獨特特徵：(1)奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或三聚物的百分比；(2)組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物之非奈米粒子部分相關(諸如當中)蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或三聚物的百分比；(3)組合物中總蛋白素之寡聚狀態，諸如組合物中總蛋白素之蛋白素單體、二聚物及/或三聚物的百分比；(4)奈米粒子之粒度概況，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子中為蛋白素之部分(例如重量百分比)及/或奈米粒子中為雷帕黴素之部分(例如重量百分比)；(6)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(8)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素與雷帕黴素之重量比(9)組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比；(10)相比於組合物中之總雷帕黴素，奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素部分(例如重量百分比)；(11)相比於組合物中之總蛋白素，非奈米粒子部分中(或奈米粒子中)之蛋白素部分(例如重量百分比)；(12)組合物中蛋白素之濃度；(13)組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度；(14)組合物中奈米粒子相關(諸如當中)蛋白素之濃度；(15)組合物中雷帕黴素之濃度；(16)組合物之非奈米粒子部分中雷帕黴素之濃度；(17)組合

物中奈米粒子相關(諸如當中)之雷帕黴素濃度；(18)組合物之滲透重量莫耳濃度；(19)組合物之黏度；(20)組合物之pH；(21)組合物中奈米粒子之穩定性；(22)組合物中殘餘溶劑之量；(23)組合物中奈米粒子之ζ電位；(24)奈米粒子中雷帕黴素之結晶狀態；(25)奈米粒子之粒子形態，諸如形狀、球度、塗層厚度及/或表面與體積比率；(26)相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，奈米粒子中開環雷帕黴素之重量百分比；(27)組合物中蛋白素穩定劑(諸如辛酸衍生物，例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯色胺酸鹽)之存在、百分比或濃度；(28)過濾之後雷帕黴素之回收率；(29)奈米粒子之試管內釋放動力學；及/或(30)組合物中處於組合物之非奈米粒子部分中且不結合至蛋白素之總雷帕黴素部分。上文所論述之物理化學參數可影響基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)的藥物釋放及遞送，且因此構成商業批中組合物之獨特特性。

【0516】 在一些實施例中，商業批量為至少約以下中之任一者：30公克、40公克、50公克、60公克、70公克、80公克、90公克、100公克、150公克、200公克、250公克、300公克、350公克、400公克、450公克、500公克、550公克、600公克、650公克、700公克、750公克、800公克、850公克、900公克、1000公克、1500公克、2000公克、2500公克、3000公克、3500公克、4000公克、4500公克、5000公克或10000公克(以雷帕黴素之量計)。在一些實施例中，商業批包含複數個容器，諸如小瓶，該等容器包含本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)中之任一者。在一些實施例中，商業批包含至少約以下中之任一者：100個小瓶、150個小瓶、200個小瓶、250個小瓶、300個小瓶、350個小瓶、400個小瓶、

450個小瓶、500個小瓶、550個小瓶、600個小瓶、650個小瓶、700個小瓶、750個小瓶、800個小瓶、850個小瓶、900個小瓶、1000個小瓶、1500個小瓶、2000個小瓶、2500個小瓶、3000個小瓶、3500個小瓶、4000個小瓶、4500個小瓶、5000個小瓶、10000個小瓶、12000個小瓶、14000個小瓶、16000個小瓶、18000個小瓶、20000個小瓶、22000個小瓶、24000個小瓶、26000個小瓶、28000個小瓶、30000個小瓶、32000個小瓶、34000個小瓶、36000個小瓶、38000個小瓶、40000個小瓶、42000個小瓶、44000個小瓶、46000個小瓶、48000個小瓶或50000個小瓶。舉例而言，各小瓶含有約以下中之任一者：10 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，各小瓶含有約以下中之任一者：10 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg雷帕黴素。在一些實施例中，商業批中之醫藥組合物為液體懸浮液。在一些實施例中，商業批中之醫藥組合物呈經乾燥形式，諸如凍乾粉。

【0517】 因此，本申請案在一些實施例中提供組合物(諸如醫藥組合物)之商業批，其包含本文所描述之組合物或醫藥組合物中之任一者(在以上章節中查看更多細節)。舉例而言，在一些實施例中，提供醫藥組合物之商業批，其包含：a)包含與蛋白素締合(諸如經蛋白素塗佈)之雷帕黴素的奈米粒子，及b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分。商業批所含之組合物的特徵及特性貫穿本申請案描述且界定。可藉由評定商業批之樣品針對商業批評定作為品質控制參數之彼等特徵及特性。

套組

【0518】 本申請案亦提供包含本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)、調配物、單元劑量及製品，用於本文所描述之治療方法、投藥方法及給藥方案的套組。本文所描述之套組包括一或多個包含雷帕黴素醫藥組合物(調配物或單位劑型及/或製品)之容器，且在一些實施例中，進一步包含根據本文所描述之治療方法中之任一者的使用說明書。在各種實施例中，套組中雷帕黴素之量包括於以下範圍中之任一者中：約5 mg至約20 mg、約20 mg至約50 mg、約50 mg至約100 mg、約100 mg至約125 mg、約125 mg至約150 mg、約150 mg至約175 mg、約175 mg至約200 mg、約200 mg至約225 mg、約225 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約300 mg至約350 mg、約350 mg至約400 mg、約400 mg至約450 mg或約450 mg至約500 mg。在一些實施例中，套組中雷帕黴素之量在約5 mg至約500 mg，諸如約30 mg至約300 mg或約50 mg至約200 mg範圍內。在一些實施例中，套組包括一或多種其他化合物(例如一或多種除雷帕黴素外適用於癌症之化合物)。

【0519】 本文所描述之套組中所提供之說明書通常為標籤或藥品仿單(例如套組中所包括之紙張)上之書面說明書，但機器可讀指令(例如磁碟或光儲存碟上攜載之說明書)亦可接受。與醫藥組合物之用途相關的說明書大體上包括關於針對意欲治療之劑量、給藥排程及投藥途徑的資訊。套組可進一步包含對選擇適合個體或治療之描述。

【0520】 在一些實施例中，套組包含複數個劑量之醫藥組合物。在一些實施例中，套組中所提供之說明書描述評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途之適合性的方法，該等方法量測醫藥組合物之品質控制參數及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性來進行，其中在

品質控制臨限內之品質控制參數量測值指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。在一些實施例中，套組包含各自來自同一製造批次之複數個劑量的醫藥組合物，其中評定套組中醫藥組合物之樣品對於人類個體中之醫療用途的適合性允許評定套組所提供之所有醫藥組合物。

【0521】 本申請案亦提供套組，其包含本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物) (或單位劑型及/或製品)且可進一步包含關於組合物之使用方法，諸如本文進一步描述之用途的(多種)說明書。在一些實施例中，本文所描述之套組包含上文所描述之包裝。在其他變化形式中，本文所描述之套組包含上文所描述之包裝及包含緩衝劑之第二包裝。該套組可進一步包括根據商業及使用者觀點合乎需要的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭、注射器及帶有關於進行本文所描述之任何方法之說明書的藥品仿單。

【0522】 對於本文所描述之組合療法，套組可含有關於同時及/或依序投與第一及第二療法以便有效治療癌症的說明書。第一及第二療法可存在於獨立容器中或單一容器中。應理解，套組可包含一種獨特組合物或兩種或更多種組合物(諸如醫藥組合物)，其中一種組合物包含第一療法且一種組合物包含第二療法。

【0523】 亦可提供套組，其含有如本文所揭示足以長期(諸如一週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月或更長中之任一者)為個體提供有效治療的雷帕黴素劑量。套組亦可包括多個單位劑量之雷帕黴素、本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)及調配物及使用說明書，且以足以在藥房，例如醫院藥房及調製藥房中儲存及使用的量包裝。在一些實施例中，套組包含可復原、再懸浮或復

水以大體上形成包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子之穩定水性懸浮液的乾燥(例如凍乾)組合物。

【0524】 本文所描述之套組處於適合包裝中。適合之包裝包括但不限於小瓶、瓶、罐、軟質包裝(例如密封聚酯薄膜或塑膠袋)及其類似物。套組可視情況提供額外組分，諸如緩衝劑及解釋性資訊。

用於評定醫藥組合物對於醫療用途之適合性的品質控制方法

【0525】 本文所描述之組合物，包括醫藥組合物可使用品質控制製程來評定其對於在個體(諸如人類個體)中使用之適合性。使醫藥組合物經歷品質控制製程確保醫藥組合物對於在個體中之使用安全且有效。可量測一或多種品質控制參數且將其與對應品質控制臨限(其可為定性或定量的)進行比較。落入預定品質控制臨限內之品質控制參數量測值指示醫藥組合物適用於個體(諸如人類個體)。多個品質控制參數可(與對應品質控制臨限一起)使用，且落入對應品質控制臨限內之複數個品質控制參數指示醫藥組合物對於在個體(諸如人類個體)中使用之適合性。在一些實施例中，若一或多個品質控制參數落在一或多個品質控制臨限外，則表明醫藥組合物不適用於個體。

【0526】 在一些實施例中，評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途之適合性的方法包括量測醫藥組合物之一或多個品質控制參數，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中在(多個)品質控制臨限內之一或多個品質控制參數量測值指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。在一些實施例中，品質控制參數包含醫藥組合物、醫藥組合物中之奈米粒子及/或醫藥組合物之非奈米粒子部分的品質控制參數。在一些實施例中，測定至少一個品質控制參數包含測定一或多個(諸如2、3、4、

5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36個中之任一者)以下品質控制參數(在使用複數個品質控制參數時，以品質控制參數之任何組合)：(1)奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素的重量百分比；(2)奈米粒子中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素的重量百分比；(3)奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素的重量百分比；(4)非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素的重量百分比；(5)非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素的重量百分比；(6)非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素的重量百分比；(7)醫藥組合物中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素的重量百分比；(8)醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素的重量百分比；(9)醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素的重量百分比；(10)奈米粒子之體積加權平均粒度；(11)奈米粒子之Z平均粒度；(12)奈米粒子之多分散性指數；(13)奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)；(14)作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比；(15)作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比；(16)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(17)醫藥組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比；(18)醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比；(19)醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比；(20)醫藥組合物中蛋白素之濃度；(21)醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度；(22)醫藥組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃

度；(23)醫藥組合物中雷帕黴素之濃度；(24)醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；(25)醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度；(26)組合物之滲透重量莫耳濃度；(27)醫藥組合物之黏度；(28)醫藥組合物之穩定性；(29)醫藥組合物之pH；(30)醫藥組合物中第三丁醇之濃度；(31)醫藥組合物中氯仿之濃度；(32)奈米粒子之ζ電位；(33)醫藥組合物之形態(諸如醫藥組合物之凍乾形式及/或醫藥組合物中雷帕黴素之結晶度)；(34)奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中蛋白素之相互作用；(35)奈米粒子之球度(諸如非球形奈米粒子相對於球形奈米粒子之百分比)；(36)奈米粒子中相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，開環雷帕黴素之百分比；及/或(37)醫藥組合物中作為游離雷帕黴素之雷帕黴素部分。

【0527】 在一些實施例中，評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途之適合性的方法包括量測醫藥組合物之一或多個品質控制參數，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中在(多個)品質控制臨限內之一或多個品質控制參數量測值指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。在一些實施例中，品質控制參數包含醫藥組合物、醫藥組合物中之奈米粒子及/或醫藥組合物之非奈米粒子部分的品質控制參數。在一些實施例中，測定至少一個品質控制參數包含測定一或多個(諸如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36個中之任一者)以下品質控制參數(在使用複數個品質控制參數時，以品質控制參數之任何組合)：(1)奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素的重量百分比；(2)奈米粒子中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白

素外)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素的重量百分比；(3)奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素的重量百分比；(4)奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素的重量百分比；(5)非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素的重量百分比；(6)非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素的重量百分比；(7)非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素的重量百分比；(8)非奈米粒子部分中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素的重量百分比；(9)醫藥組合物中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素的重量百分比；(10)醫藥組合物中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素的重量百分比；(11)醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素的重量百分比；(12)醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素的重量百分比；(13)奈米粒子之體積加權平均粒度；(14)奈米粒子之Z平均粒度；(15)奈米粒子之多分散性指數；(16)奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)；(17)作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比；(18)作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比；(19)奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；(20)醫藥組合物中總蛋白素與總雷帕黴素之重量比；(21)醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比；(22)醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比；(23)醫藥組合物中蛋白素之濃度；(24)醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度；(25)醫藥組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度；(26)醫藥組合物中雷帕黴素之濃度；(27)醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素

的濃度；(28)醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度；(29)組合物之滲透重量莫耳濃度；(30)醫藥組合物之黏度；(31)醫藥組合物之穩定性；(32)醫藥組合物之pH；(33)醫藥組合物中第三丁醇之濃度；(34)醫藥組合物中氯仿之濃度；(35)奈米粒子之ζ電位；(36)醫藥組合物之形態(諸如醫藥組合物之凍乾形式及/或醫藥組合物中雷帕黴素之結晶度)；(37)奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中蛋白素之相互作用；(38)奈米粒子之球度(諸如非球形奈米粒子相對於球形奈米粒子之百分比)；(39)奈米粒子中相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和，按重量計，開環雷帕黴素之百分比；及/或(40)醫藥組合物中作為游離雷帕黴素之雷帕黴素部分。

【0528】 品質控制參數可使用本文所描述之方法或任何其他已知方法測定。在一些實施例中，品質控制製程包括測定醫藥組合物、醫藥組合物中之奈米粒子及/或醫藥組合物之非奈米粒子部分之品質控制參數的步驟。

【0529】 對於在人類個體中之醫療用途的適合性經評定之醫藥組合物可呈液體或粉末形式。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物為液體奈米粒子懸浮液(例如，在凍乾之前)。在一些實施例中，醫藥組合物為經復原之懸浮液(例如經凍乾及復原以形成水溶液，諸如生理食鹽水溶液之組合物)。在一些實施例中，醫藥組合物經凍乾。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的。在一些實施例中，醫藥組合物處於容器，諸如密封小瓶中。在一些實施例中，方法包含將奈米粒子與非奈米粒子部分分離。在一些實施例中，品質控制參數包含奈米粒子之品質控制參數。在一些實施例中，品質控制參數包含非奈米粒子部分之品質控制參數。在一些實施例

中，奈米粒子包含包括雷帕黴素之核心及包括蛋白素之塗層。在一些實施例中，蛋白素為人類蛋白素。

【0530】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素的約70%至約85%（諸如約70-72%、約72-74%、約74-76%、約76-78%、約78-80%、約80-82%或約82-85%中之任一者，或此類範圍之任何組合），或約70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%或85%呈蛋白素單體形式。

【0531】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子

中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素的約25%至約50%（諸如約25-30%、約30-35%、約35-40%、約40-45%或約45-50%中之任一者，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素單體形式。

【0532】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之奈米粒子中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔奈米

粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之奈米粒子中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，奈米粒子中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素的約5%至約15% (諸如約5-7%、約7-9%、約9-11%、約11-13%或約13-15%中之任一者，或此類範圍之任何組合)，或約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%呈蛋白素聚合物(或三聚蛋白素)形式。

【0533】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之奈米粒子中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之奈米粒子中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，奈米粒子中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔奈米

粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素的約42%至約60% (諸如約42-45%、約45-48%、約48-51%、約51-54%、約54-57%或約57-60%中之任一者，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(除寡聚蛋白素外)形式。

【0534】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素的約9%至約20% (諸如約9-11%、約11-13%、約13-15%、約15-17%或約17-20%，或此類範圍之任何組合)，或約9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%呈蛋白素二聚物形式。

【0535】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比。舉例

而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素的約5%至約16% (諸如約5-7%、約7-9%、約9-11%、約11-13%或約13-16%，或此類範圍之任何組合)呈蛋白素二聚物形式。

【0536】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中

總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素佔奈米粒子中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之奈米粒子中蛋白素的約1%至約4.5% (1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-4%或約4-4.5%，或此類範圍之任何組合)呈寡聚蛋白素形式。

【0537】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之非

奈米粒子部分中蛋白素的約0.5%至約5% (諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-4%、約4-4.5%或約4.5-5%，或此類範圍之組合)，或約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%呈蛋白素聚合物(或三聚蛋白素)形式。

【0538】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素的約0.5%至約3% (諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%或約2.5-3%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(除寡聚蛋白素外)形式。

【0539】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素的約80%至約95%(諸如約80%至約82%、約82%至約84%、約84%至約86%、約86%至約88%、約88%至約90%、約90%至約92%或約90%至約93%中之任一者，或此類範圍之組合)，或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%呈蛋白素單體形式。

【0540】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括

量測非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素的約4%至約15%(諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合)，或約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%或14%呈蛋白素二聚物形式。

【0541】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之醫藥組合物中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔醫藥組合物中

總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之醫藥組合物中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中呈聚合蛋白素(或三聚蛋白素)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物中總蛋白素的約0.5%至約5% (諸如約0.5-1%、約1-1.5%、約1.5-2%、約2-2.5%、約2.5-3%、約3-3.5%、約3.5-4%、約4-4.5%或約4.5-5%，或此類範圍之組合)，或約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%呈蛋白素聚合物(或三聚蛋白素)形式。

【0542】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之醫藥組合物中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之醫藥組合物中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白

素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中呈聚合蛋白素(除寡聚蛋白素外)形式之蛋白素佔非醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物中總蛋白素的約2%至約7% (諸如約2-3%、約3-4%、約4-5%、約5-6%或約6-7%，或此類範圍之組合)呈蛋白素聚合物(除寡聚蛋白素外)形式。

【0543】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素佔非醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物中總蛋白素的約80%至約95% (諸如約80-83%、約83-86%、約86-89%、約89-92%或約92-95%，或此類範圍之組合)，或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%呈蛋白素單體形式。

【0544】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限內之醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限外之醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔醫藥組合物中總蛋白素之重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素佔非奈米粒子部分中總蛋白素之重量百分比的品質控制臨限為醫藥組合物中總蛋白素的約4%至約15%（諸如約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%或約12-15%，或此類範圍之組合），或醫藥組合物中總蛋白素的約4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%呈蛋白素二聚物形式。

【0545】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子之體積加權平均粒度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子之體積加權平均粒度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度的品質控制臨限內之醫藥組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施

例中，落在醫藥組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度的品質控制臨限外之醫藥組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之體積加權平均粒度的品質控制臨限為約200 nm或更小、約180 nm或更小、約160 nm或更小、約140 nm或更小、約120 nm或更小、約50-200 nm、約60-70 nm、約70-80 nm、約80-90 nm、約90-100 nm、約100-110 nm、約110-120 nm、約120-130 nm、約130-140 nm、約140-150 nm、約150-160 nm、約160-180 nm、約180-190 nm、約190-200 nm，或此類範圍之任何組合。

【0546】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子之Z平均粒度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子之Z平均粒度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度的品質控制臨限內之醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度的品質控制臨限外之醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之Z平均粒度的品質控制臨限為約200 nm或更小、約180 nm或更小、約160 nm或更小、約140 nm或更小、約120 nm或更小、約50-200 nm、約60-70 nm、約70-80 nm、約80-90 nm、約90-100 nm、約100-110 nm、約110-120 nm、約120-130 nm、約130-140 nm、約140-150 nm、約150-160 nm、約160-180 nm、約180-190 nm、約190-200 nm，或此類範圍之任何組合。

【0547】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子之多分散性指數。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子之多分散性指數，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中奈米粒子之多分散性指數的品質控制臨限內之醫藥組合物中奈米粒子之多分散性指數量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中奈米粒子之多分散性指數的品質控制臨限外之醫藥組合物中奈米粒子之多分散性指數量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之多分散性指數的品質控制臨限為約0.3或更小、0.25或更小、0.2或更小、0.15或更小、0.15或更小、0.1或更小、0.05或更小、0.03-0.05、0.05-0.07、0.07-0.09、0.09-0.11、0.11-0.13、0.13-0.15、0.15-0.17、0.17-0.2、0.2-0.25、0.25-0.3、0.05-0.09、0.09-0.13、0.13-0.17、0.17-0.25、0.06-0.08、0.08-0.12、0.12-0.16、0.16-0.18、0.18-0.22、0.22-0.28、0.28-0.3、0.06-0.12、0.12-0.18、0.18-0.3、0.05-0.1、0.1-0.15、0.15-0.2或0.2-0.3，或此類範圍之任何組合。

【0548】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)的品質控制臨限內之醫藥組合物中奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在

一些實施例中，落在醫藥組合物中奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)的品質控制臨限外之醫藥組合物中奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之粒度分佈跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)的品質控制臨限為約1.5或更小，諸如約0.8至約1.5、0.8-0.9、0.9-1、1-1.1、1.1-1.2、1.2-1.3、1.3-1.4或0.2-0.3，或此類範圍之任何組合。

【0549】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比的品質控制臨限內之作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比的品質控制臨限外之作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，作為蛋白素之奈米粒子的重量百分比的品質控制臨限為按重量計約25%至約45%蛋白素，諸如按重量計約25-26%、約26-27%、約27-28%、約28-29%、約29-30%、約30-31%、約31-32%、約32-33%、約33-34%、約34-35%、約35-36%、約36-37%、約37-38%、約38-39%、約39-40%、約40-41%、約41-42%、約42-43%、約43-44%或約44-45% (或此類範圍之任何組合)蛋白素。

【0550】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性

的品質控制方法可包括量測作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比的品質控制臨限內之作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比的品質控制臨限外之作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，作為雷帕黴素之奈米粒子的重量百分比的品質控制臨限為按重量計約50%至約75%雷帕黴素，諸如按重量計約50-52%、約52-54%、約54-56%、約56-58%、約58-60%、約60-62%、約62-64%、約64-66%、約66-68%、約68-70%、約70-72%、約72-74%、約74-76%、約76-78%或約78-80% (或此類範圍之任何組合)雷帕黴素。

【0551】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比的品質控制臨限內之奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比的品質控制臨限外之奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比的品質控制臨限為約1:1至約1:4 (諸如約1:1至約1:1.5、約1:1.5至約1:2、約1:2至約1:2.5、約1.25至約1:3、約1:3至約1:3.5或約

1:3.5至約1:4，或此類範圍之任何組合)、約1:1、約1:1.5、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5或約1:4。

【0552】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比的品質控制臨限內之醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比的品質控制臨限外之醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比的品質控制臨限為約1:1至約12:1 (諸如約1:1至約2:1、約2:1至約3:1、約3:1至約4:1、約4:1至約5:1、約5:1至約6:1、約6:1至約7:1、約7:1至約8:1、約8:1至約9:1或約9:1至約10:1，或此類範圍之任何組合)、約1:1、約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1、約10:1、約11:1或約12:1。

【0553】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比的品質控制臨限內之醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在

一些實施例中，落在醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比的品質控制臨限外之醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之總蛋白素的百分比的品質控制臨限為醫藥組合物中總蛋白素之約80%或更高(諸如約85%或更高、約90%或更高、約95%或更高、約97%或更高、約97.5%或更高、約98%或更高、約98.5%或更高、約99%或更高或約99.5%或更高、約80-90%、約85-90%、 約90-95%、 約95-97%、 約97-97.5%、 約97.5-98%、 約98-98.5%、約98.5-99%、約99-99.5%或約99.5-99.9% (或此類範圍之任何組合))處於醫藥組合物之非奈米粒子部分中。

【0554】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比的品質控制臨限內之醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比的品質控制臨限外之醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素的百分比的品質控制臨限為醫藥組合物中總雷帕黴素之約85%或更高(諸如約90%或更高、約95%或更高、約97%或更高、約97.5%或更高、約98%或更高、約98.5%或更高、約99%或更高或約

99.5%或更高、約85-90%、約90-95%、約95-97%、約97-97.5%、約97.5-98%、約98-98.5%、約98.5-99%、約99-99.5%或約99.5-99.9% (或此類範圍之任何組合))處於奈米粒子中。

【0555】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中總蛋白素之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中總蛋白素之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中總蛋白素之濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中總蛋白素之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中總蛋白素之濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中總蛋白素之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之濃度的品質控制臨限為約30 mg/mL至約100 mg/mL (例如約30-35 mg/mL、約35-40 mg/mL、約40-45 mg/mL、約45-50 mg/mL、約50-55 mg/mL、約55-60 mg/mL、約60-65 mg/mL、約65-70 mg/mL、約70-75 mg/mL、約75-80 mg/mL、約80-85 mg/mL、約85-90 mg/mL、約90-95 mg/mL、約或約95-100 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。

【0556】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中總蛋白素之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中總蛋白素之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中總蛋白素之濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中總蛋白素之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中總蛋白素之濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中總蛋白素之濃度量測值指

示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中總蛋白素之濃度的品質控制臨限為約30 mg/mL至約100 mg/mL (例如約30-35 mg/mL、約35-40 mg/mL、約40-45 mg/mL、約45-50 mg/mL、約50-55 mg/mL、約55-60 mg/mL、約60-65 mg/mL、約65-70 mg/mL、約70-75 mg/mL、約75-80 mg/mL、約80-85 mg/mL、約85-90 mg/mL、約90-95 mg/mL、約或約95-100 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。

【0557】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測非奈米粒子部分中蛋白素之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入非奈米粒子部分中蛋白素之濃度的品質控制臨限內之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在非奈米粒子部分中蛋白素之濃度的品質控制臨限外之非奈米粒子部分中蛋白素之濃度指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，非奈米粒子部分中蛋白素之濃度的品質控制臨限為約30 mg/mL至約100 mg/mL (例如，約30-35 mg/mL、約35-40 mg/mL、約40-45 mg/mL、約45-50 mg/mL、約50-55 mg/mL、約55-60 mg/mL、約60-65 mg/mL、約65-70 mg/mL、約70-75 mg/mL、約75-80 mg/mL、約80-85 mg/mL、約85-90 mg/mL、約90-95 mg/mL、約或約95-100 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。

【0558】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中處於醫藥組合物之奈米粒子中之蛋白素的濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中處於奈米粒

子中之蛋白素的濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度的品質控制臨限為約1 mg/mL至約10 mg/mL (諸如約1-1.2 mg/mL、約1.2-1.5 mg/mL、約1.5-1.8 mg/mL、約1.8-2 mg/L、約2-2.5 mg/mL、約2.5-3 mg/mL、約3-3.5 mg/mL、約3.5-4 mg/mL、約4-4.5 mg/mL或約4.5-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約8-9 mg/mL或約9-10 mg/mL，或此類範圍之任何組合)。

【0559】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中總雷帕黴素之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中總之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中總雷帕黴素之濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中處於奈米粒子中之總雷帕黴素之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中總雷帕黴素之濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中總雷帕黴素之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中總雷帕黴素之濃度的品質控制臨限為約1 mg/mL至約15 mg/mL (諸如約1-2 mg/mL、約2-3 mg/mL、約3-4 mg/mL、約4-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約

8-9 mg/mL、約，約9-10 mg/mL、約10-11 mg/mL、約11-12 mg/mL、約13-14 mg/mL或約14-15 mg/mL，或此等範圍之任何組合)，約1 mg/ml、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、約10 mg/mL、約11 mg/mL、約12 mg/mL、約13 mg/mL、約14 mg/mL或約15 mg/mL。

【0560】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度的品質控制臨限低於約55 μg/mL，諸如約1-5 μg/mL、約5-10 μg/mL、約10-15 μg/mL、約15-20 μg/mL、約20-25 μg/mL、約25-30 μg/mL、約30-35 μg/mL、約35-40 μg/mL、約40-45 μg/mL、約45-50 μg/mL或約50-55 μg/mL (或此類範圍之組合)。

【0561】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕

黴素的濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度的品質控制臨限為約1 mg/mL至約15 mg/mL (諸如約1-2 mg/mL、約2-3 mg/mL、約3-4 mg/mL、約4-5 mg/mL、約5-6 mg/mL、約6-7 mg/mL、約7-8 mg/mL、約8-9 mg/mL、約，約9-10 mg/mL、約10-11 mg/mL、約11-12 mg/mL、約13-14 mg/mL或約14-15 mg/mL，或此等範圍之任何組合)。

【0562】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度的品質控制臨限為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg (諸如約300-310 mOsm/kg、約310-320 mOsm/kg、約320-330 mOsm/kg、約330-340 mOsm/kg或約340-350 mOsm/kg，或此類

範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度經調節以落入品質控制臨限內。

【0563】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物之黏度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物之黏度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物之黏度的品質控制臨限內之醫藥組合物之黏度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物之黏度的品質控制臨限外之醫藥組合物之黏度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度的品質控制臨限在約1.20厘泊(cP)至約1.50 cP之間(諸如約1.20-1.25 cP、約1.25-1.30 cP、約1.30-1.35 cP、約1.35-1.40 cP、約1.40-1.45 cP或約1.45-1.50 cP，或此類範圍之任何組合)。在一些實施例中，醫藥組合物之黏度經調節以落入品質控制臨限內。

【0564】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物之穩定性。醫藥組合物之穩定性可藉由將醫藥組合物在設定溫度下儲存一段時間，且觀測儲存期之前及之後的一或多個品質控制參數來測定。在儲存期間品質控制參數改變約20%或更小、約15%或更小、約10%或更小、約5%或更小或約2%或更小指示醫藥組合物穩定。設定溫度可為例如約2℃至約8℃、約15℃至約25℃或約25℃至約40℃，或約2℃、約4℃、約8℃、約15℃、約25℃、約30℃或約40℃。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物之穩定性，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中在儲存期間醫藥組合物之品質控制參數量測值改變約20%或更小、約15%或更小、約10%或更

小、約5%或更小或約2%或更小指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，品質控制參數量測值改變約2%或更大、約5%或更大、約10%或更大、約15%或更大或約20%或更大指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。

【0565】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物之pH。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物之pH，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物之pH的品質控制臨限內之醫藥組合物之pH量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物之pH的品質控制臨限外之醫藥組合物之pH量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物之pH的品質控制臨限為約4.5至約9.0，例如pH範圍為約4.5-5.0、約5.0-5.5、 約5.5-6.0、 約6.0-6.5、 約6.5-7.0、 約7.0-7.5、 約7.5-8.0、 約8.0-8.5或約8.5-9.0中之任一者(或此類範圍之任何組合)，或約4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9或9.0。在一些實施例中，醫藥組合物之pH經調節以落入品質控制臨限內。

【0566】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中有機溶劑之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中有機溶劑之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中有機溶劑之濃度

的品質控制臨限內之醫藥組合物中有機溶劑之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中有機溶劑之濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中有機溶劑之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中有機溶劑之濃度的品質控制臨限為低於約20 μg/ml、19 μg/ml、18 μg/ml、17 μg/ml、16 μg/ml、15 μg/ml、14 μg/ml、13 μg/ml、12 μg/ml、11 μg/ml、10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的總有機溶劑，或低於約20 ppm、19 ppm、18 ppm、17 ppm、16 ppm、15 ppm、14 ppm、13 ppm、12 ppm、11 ppm、10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的總有機溶劑。

【0567】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中氯仿之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中氯仿之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中氯仿之濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中氯仿之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中氯仿之濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中氯仿之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中氯仿之濃度的品質控制臨限為低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的氯仿，或低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的氯仿。

【0568】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中乙醇之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中乙醇之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中乙醇之濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中乙醇之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中乙醇之濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中乙醇之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中乙醇之濃度的品質控制臨限為低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的乙醇，或低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的乙醇。

【0569】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中異丙醇之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中異丙醇之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中異丙醇之濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中異丙醇之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中異丙醇之濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中異丙醇之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中異丙醇之濃度的品質控制臨限為低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的異丙醇，或低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4

ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的異丙醇。

【0570】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中第三丁醇之濃度。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中第三丁醇之濃度，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中第三丁醇之濃度的品質控制臨限內之醫藥組合物中第三丁醇之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中第三丁醇之濃度的品質控制臨限外之醫藥組合物中第三丁醇之濃度量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中第三丁醇之濃度的品質控制臨限為低於約10 μg/ml、9 μg/ml、8 μg/ml、7 μg/ml、6 μg/ml、5 μg/ml、4 μg/ml、3 μg/ml、2 μg/ml或1 μg/ml中之任一者的第三丁醇，或低於約10 ppm、9 ppm、8 ppm、7 ppm、6 ppm、5 ppm、4 ppm、3 ppm、2 ppm或1 ppm中之任一者的第三丁醇。

【0571】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為奈米粒子之ζ電位。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中奈米粒子之ζ電位，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入奈米粒子之ζ電位的品質控制臨限內之奈米粒子之ζ電位量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在奈米粒子之ζ電位的品質控制臨限外之奈米粒子之ζ電位量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中奈米粒子之ζ電位的品質控制臨限為約-25 mV至約-50 mV (諸如約-25 mV至約-30 mV、約-30 mV至約-35 mV、約-35 mV

至約-40 mV、約-40 mV至約-45 mV或約-45 mV至約-50 mV，或此類範圍之任何組合。

【0572】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物之經乾燥形式的結晶狀態。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括測定醫藥組合物之經乾燥形式的結晶狀態，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中醫藥組合物之經乾燥形式的結晶狀態為非晶形指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，所測定的醫藥組合物之經乾燥形式的結晶狀態為結晶性指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。

【0573】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物之奈米粒子中雷帕黴素的結晶狀態。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括測定醫藥組合物之奈米粒子中雷帕黴素的結晶狀態，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中醫藥組合物之奈米粒子中雷帕黴素的結晶狀態為非晶形指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，所測定的醫藥組合物之奈米粒子中雷帕黴素的結晶狀態為結晶性指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。

【0574】在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中蛋白素之相互作用。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括測定醫藥組合物之奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中蛋白素之相互作用，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中醫藥組合物之奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之蛋白素相互作用指示醫

藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，不存在醫藥組合物之奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中蛋白素之相互作用指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。

【0575】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中為非球形之奈米粒子部分。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中為非球形之奈米粒子部分，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中為非球形之奈米粒子部分的品質控制臨限內之醫藥組合物中為非球形之奈米粒子部分量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，落在醫藥組合物中為非球形之奈米粒子部分的品質控制臨限外之醫藥組合物中為非球形之奈米粒子部分量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中為非球形之奈米粒子部分的品質控制臨限為約20%或更多(諸如約20%或更多、約25%或更多、約30%或更多、約35%或更多、約40%或更多、約45%或更多、約50%或更多、約55%或更多或約60%或更多)。

【0576】 在一些實施例中，一或多個品質控制參數之一為醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中開環雷帕黴素的百分比。舉例而言，用於評定醫藥組合物之適合性的品質控制方法可包括量測醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中開環雷帕黴素的百分比，及評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性，其中落入醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中開環雷帕黴素的百分比的品質控制臨限內之醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中開環雷帕黴素的百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途的適合性。在一些實施例中，

落在醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中開環雷帕黴素的百分比的品質控制臨限外之醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中開環雷帕黴素的百分比量測值指示醫藥組合物對於個體中之醫療用途不適合。在一些實施例中，醫藥組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中開環雷帕黴素的百分比的品質控制臨限為約3%或更少(諸如約2.5%或更少、約2%或更少、約1.5%或更少、約1%或更少或約0.5%或更少)。

【0577】 本文所描述之品質控制方法適用於評定醫藥組合物對於個體，諸如人類個體中之醫療用途的適合性。如上文所論述，可將醫藥組合物鑑別為適合於個體中之醫療用途，或替代地鑑別為不適用於個體。

【0578】 鑑別為適用於人類個體之醫藥組合物可經放行，例如用於商業分銷。醫藥組合物可例如放行或分銷至批發商、藥房、醫師或患者。當將醫藥組合物鑑別為適用於個體時，可放行醫藥組合物之商業批，諸如本文所描述之商業批。在一些實施例中，在使用選自商業批之一或多種樣品評定醫藥組合物對於人類個體中之醫療用途的適合性之後，放行醫藥組合物之商業批。由於樣品代表商業批，因此假定當獲自商業批之樣品經測定為適用於個體時，商業批中之醫藥組合物適用於個體。

【0579】 在一些實施例中，生成醫藥組合物對於個體或人類個體中使用之適合性的記錄。可保留記錄，例如以在一段時間內監測製造品質控制。視情況將含有醫藥組合物之容器標記為適用於人類個體，例如準備放行或分銷。

【0580】 在一些實施例中，一旦已將醫藥組合物鑑別為適用於個體，則可製備醫藥組合物，例如以供放行或分銷。可例如藉由將醫藥組合物填充至較佳無菌之容器(諸如袋或小瓶)中來包裝醫藥組合物。在一些實

施例中，醫藥組合物經凍乾。在一些實施例中，將醫藥組合物填充至容器中，隨後凍乾醫藥組合物。在一些實施例中，一旦用醫藥組合物填充容器，則將容器密封。含適用於個體或人類個體之醫藥組合物的容器可經標記以指示醫藥組合物的適合性。

【0581】 若將醫藥組合物評定為不適合於人類個體中之醫療用途，則可處置醫藥組合物及/或將其用於研究目的。舉例而言，可藉由諸如藉由加熱、化學中和或其他適合之破壞使醫藥組合物失活來處置醫藥組合物。可進行記錄，指示所評定之醫藥組合物不適合於在個體或人類個體中使用，不過醫藥組合物可視情況用於非醫療用途或在非人類個體中使用。在一些實施例中，非醫療用途包含實驗室研究、試管內研究或動物研究中之任一者。在一些實施例中，醫藥組合物處於容器中且可進行與容器相關聯之記錄以指示醫藥組合物不適合於醫療用途或僅適合於非醫療用途。在一些實施例中，醫藥組合物處於容器中，且容器可經標記，使得容器之醫藥組合物內含物鑑別為不適合於個體中之醫療用途。

蛋白素及雷帕黴素之乳液

【0582】 可藉由例如根據本文進一步描述之方法自乳液移除有機溶劑來形成奈米粒子組合物。乳液包括包含溶解於有機溶劑中之雷帕黴素之奈米液滴的有機相，且奈米液滴分散於包含蛋白素之連續水相中。分散於連續水相中之有機相奈米液滴的其他乳液一般不穩定，因為奈米液滴隨時間推移聚結，產生較大奈米液滴。本文所提供之包括分散於包含蛋白素之連續水相中的包含溶解於有機溶劑中之雷帕黴素奈米液滴的分散有機相的乳液出人意料地穩定，其使得可藉由移除有機溶劑由乳液形成小固體奈米粒子。

【0583】在一些實施例中，有機溶劑為乙醇、甲醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇、氯仿或其他適合之有機溶劑中之一或多者。在一些實施例中，有機溶劑為兩種或更多種有機溶劑之混合物，諸如氯仿與丁醇之混合物、氯仿與異丙醇之混合物、氯仿與第三丁醇之混合物、甲醇與異丙醇之混合物、甲醇與丁醇之混合物或甲醇與第三丁醇之混合物。在一些實施例中，可以約1:1至約9:1 (諸如約1:1至約2:1、約2:1至約3:1、約3:1至約4:1、約4:1至約5:1、約5:1至約6:1、約6:1至約7:1、約7:1至約8:1或約8:1至約9:1，或此類範圍之任何組合)之比包括兩種或更多種有機溶劑。作為實例，在一些實施例中，有機溶劑以約1:1至約9:1 (諸如約1:1至約2:1、約2:1至約3:1、約3:1至約4:1、約4:1至約5:1、約5:1至約6:1、約6:1至約7:1、約7:1至約8:1或約8:1至約9:1，或此類範圍之任何組合)之比包含氯仿及第三丁醇。

【0584】在一些實施例中，以總體積計，乳液(諸如粗物質乳液或均質化乳液)包含約1%至約20% (諸如約1-2%、約2-4%、約4-6%、約6-8%、約8-10%、約10-12%、約12-15%或約15-20%，或此類範圍之任何組合)有機相。在一些實施例中，以總體積計，乳液包含約80%至約99% (諸如約80-85%、約85-88%、約88-90%、約90-92%、約92-94%、約94-96%、約96-98%或約98-99%，或此類範圍之任何組合)水相。

【0585】在一些實施例中，有機溶劑包含約20 mg/ml與約500 mg/ml之間的雷帕黴素，諸如約20-50 mg/ml、50-75 mg/ml、75-100 mg/ml、100-125 mg/ml、125-150 mg/ml、150-175 mg/ml、175-200 mg/ml、200-225 mg/ml、225-250 mg/ml、250-300 mg/ml、300-350 mg/ml、350-400 mg/ml或400-500 mg/ml中之任一者(或此類範圍之任何

組合)的雷帕黴素。在一些實施例中，乳液包含約2 mg/ml與約50 mg/ml之間的雷帕黴素，諸如約2-5 mg/ml、5-7.5 mg/ml、7.5-10 mg/ml、10-12.5 mg/ml、12.5-15 mg/ml、15-17.5 mg/ml、17.5-20 mg/ml、20-22.5 mg/ml、22.5-25 mg/ml、25-30 mg/ml、30-35 mg/ml、35-40 mg/ml或40-50 mg/ml中之任一者(或此類範圍之任何組合)的雷帕黴素。

【0586】 在一些實施例中，水相包含約在10 mg/ml與200 mg/ml之間的蛋白素，諸如約10-20 mg/ml、20-30 mg/ml、30-40 mg/ml、40-50 mg/ml、50-70 mg/ml、70-90 mg/ml、90-120 mg/ml 120-140 mg/ml、140-160 mg/ml、160-180 mg/ml或180-200 mg/ml中之任一者的蛋白素。在一些實施例中，乳液包含約在10 mg/ml與200 mg/ml之間的蛋白素，諸如約10-20 mg/ml、20-30 mg/ml、30-40 mg/ml、40-50 mg/ml、50-70 mg/ml、70-90 mg/ml、90-120 mg/ml 120-140 mg/ml、140-160 mg/ml、160-180 mg/ml或180-200 mg/ml中之任一者的蛋白素。

【0587】 乳液中之有機相奈米液滴的Z平均粒度可為約200 nm或更小，諸如約50-200 nm (約50-60 nm、約60-70 nm、約70-80 nm、約80-90 nm、約90-100 nm、約100-110 nm、約110-120 nm、約120-130 nm、約130-140 nm、約140-150 nm、約150-160 nm、約160-170 nm、約170-180 nm、約180-190 nm或約190-200 nm，或此類範圍之任何組合)。

【0588】 乳液相對穩定，且可在進一步加工以形成奈米粒子之前儲存一段時間。乳液之穩定性係指在一段時間內奈米液滴之Z平均粒度增加有限。舉例而言，在一些實施例中，在4℃下儲存4小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在4℃下儲存8小時之後，奈米液滴之粒度

的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在4℃下儲存12小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在4℃下儲存16小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在4℃下儲存24小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在10℃下儲存4小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在10℃下儲存8小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在10℃下儲存12小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在10℃下儲存16小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。在一些實施例中，在10℃下儲存24小時之後，奈米液滴之粒度的Z平均值增加少於5%、少於10%、少於15%、少於20%、少於25%或少於30%。

【0589】 在一些實施例中，乳液包含分散有機相，其包含包括溶解於包含氯仿及第三丁醇之有機溶劑中之雷帕黴素的奈米液滴；及包含蛋白素(諸如人類蛋白素)之連續水相。在一些實施例中，乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。在一些實施例中，在約4℃及/或約10℃下儲存乳液約4小時、約8小時、約12小時、約16小時及/或24小時之後，奈米液滴之

Z平均粒度不增加超過30%。

【0590】 在一些實施例中，乳液包含分散有機相，其包含包括溶解於包含約50%至約90%氯仿及約10%至約50%第三丁醇之有機溶劑中之雷帕黴素的奈米液滴；及包含蛋白素(諸如人類蛋白素)之連續水相。在一些實施例中，乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。在一些實施例中，在約4℃及/或約10℃下儲存乳液約4小時、約8小時、約12小時、約16小時及/或24小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0591】 在一些實施例中，乳液包含分散有機相，其包含包括溶解於包含約50%至約90%氯仿及約10%至約50%第三丁醇之有機溶劑中之約20 mg/mL至約500 mg/mL雷帕黴素的奈米液滴；及包含約10 mg/mL至約200 mg/mL蛋白素(諸如人類蛋白素)之連續水相。在一些實施例中，乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。在一些實施例中，在約4℃及/或約10℃下儲存乳液約4小時、約8小時、約12小時、約16小時及/或24小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0592】 在一些實施例中，乳液包含分散有機相，其包含包括溶解於包含氯仿及第三丁醇之有機溶劑中之雷帕黴素，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米液滴；及包含蛋白素(諸如人類蛋白素)之連續水相。在一些實施例中，乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。在一些實施例中，在約4℃及/或約10℃下儲存乳液約4小時、約8小時、約12小時、約16小時及/或24小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0593】 在一些實施例中，乳液包含分散有機相，其包含包括溶解於包含約50%至約90%氯仿及約10%至約50%第三丁醇之有機溶劑中之雷

帕黴素，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米液滴；及包含蛋白素(諸如人類蛋白素)之連續水相。在一些實施例中，乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。在一些實施例中，在約4℃及/或約10℃下儲存乳液約4小時、約8小時、約12小時、約16小時及/或24小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0594】 在一些實施例中，乳液包含分散有機相，其包含包括溶解於包含約50%至約90%氯仿及約10%至約50%第三丁醇之有機溶劑中之約20 mg/mL至約500 mg/mL雷帕黴素，Z平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)的奈米液滴；及包含約10 mg/mL至約200 mg/mL蛋白素(諸如人類蛋白素)之連續水相。在一些實施例中，乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。在一些實施例中，在約4℃及/或約10℃下儲存乳液約4小時、約8小時、約12小時、約16小時及/或24小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

製造蛋白素-雷帕黴素組合物之方法

【0595】 本文進一步描述製造雷帕黴素組合物(諸如醫藥組合物)之方法。可使用高剪切力及高壓力均質化，諸如音波處理、高壓力均質化或其類似方法形成細乳液，將細乳液進一步加工以獲得奈米粒子來製備含有雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子。類似高壓均質化方法揭示於例如美國專利第5,916,596號；美國專利第6,096,331號；美國專利第6,749,868號；美國專利第6,537,579號；國際申請公開案第WO 98/14174號；國際申請公開案第WO 99/00113號；國際申請公開案第WO 07/027941號；及國際申請公開案第WO 07/027819號中，不同之處在於雷帕黴素包括於乳液中。此等公開案之內容，尤其就含有載體蛋白之組合物(諸如醫藥組合物)的製造

方法而言以全文引用之方式併入本文中。

【0596】一般而言，為製造本文所描述之雷帕黴素醫藥組合物，將雷帕黴素溶解於有機溶劑中。適合之有機溶劑包括例如酮、酯、醚、氯化溶劑及此項技術中已知的其他溶劑。舉例而言，有機溶劑可為二氯甲烷/乙醇、氯仿/乙醇或氯仿/第三丁醇之混合物(例如比為約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中之任一者，或比為約3:7、5:7、4:6、5:5、6:5、8:5、9:5、9.5:5、5:3、7:3、6:4或9.5:0.5中之任一者)。在一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約10%與約50%之間的第三丁醇。在一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約10-15%、15-20%、20-25%、25-30%、30-35%、35-40%、40-45%或45-50%中之任一者，或此類範圍之任何組合的第三丁醇。在一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約50%與約90%之間的氯仿。在一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%中之任一者的氯仿。在一些實施例中，按體積計，有機溶劑包含約50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%、75-80%、80-85%或85-90%，或此類範圍之任何組合的氯仿。在一些實施例中，有機溶劑包含按體積計在約10%與約50%之間的第三丁醇及按體積計在約50%與約90%之間的氯仿。在一些實施例中，有機溶劑以約1:1至約1:9之體積比，諸如約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1及9:1中之任一者包含氯仿及第三丁醇。

【0597】將蛋白素(諸如重組蛋白素，例如本文所揭示之

NOVOZYME™重組蛋白素或INTRIVIA™重組蛋白素)溶解於水溶液(諸如水)中且與雷帕黴素溶液合併，形成粗乳液。對混合物進行高壓力均質化(例如使用Avestin、APV Gaulin、MICROFLUIDIZER™ (諸如來自Microfluidics, Stansted之MICROFLUIDIZER™處理器M-110EH)，或Ultra Turrax均質機)。乳液可經由高壓力均質機循環，持續約2至約100個之間的循環，諸如約5至約50個循環或約6至約20個循環(例如約6、8、10、12、14、16、18或20個循環中之任一者)。接著可藉由利用已知用於此目的之適合設備蒸發來移除有機溶劑，設備包括但不限於旋轉蒸發器、降膜式蒸發器、攪拌膜蒸發器、噴霧乾燥器及可以分批模式或連續操作來操作的類似設備。在一些實施例中，蒸發器為攪拌膜蒸發器。溶劑可減壓(諸如在約25 mm Hg、30 mm Hg、40 mm Hg、50 mm Hg、100 mm Hg、200 mm Hg或300 mm Hg中之任一者下)移除。用於減壓移除溶劑之時間量可基於調配物之體積而調整。舉例而言，對於按300 mL規模產生之調配物，溶劑可在約1至約300 mm Hg (例如約5-100 mm Hg、10-50 mm Hg、20-40 mm Hg或25 mm Hg中之任一者)下移除約5至約60分鐘(例如約7、8、9、10、11、12、13、14、15 16、18、20、25或30分鐘中之任一者)。所獲得之分散液可進一步經凍乾。

【0598】 因此，在一些實施例中，提供製造奈米粒子懸浮液之方法，該方法包含自乳液移除有機溶劑以製造奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，該方法進一步包含形成乳液。在一些實施例中，形成乳液包含將有機相與水相合併以形成乳液(諸如粗乳液)。在一些實施例中，該方法進一步包含使乳液(諸如粗乳液)均質化以形成乳液(諸如均質化乳液)。在一些實施例中，乳液包含包括奈米液滴之分散有機相，奈米液滴包含溶解於有

機溶劑中之雷帕黴素；及包含水及蛋白素之連續水相。

【0599】 在一些實施例中，以總體積計，乳液(諸如粗乳液或均質化乳液)包含約1%至約20%有機相。在一些實施例中，以總體積計，乳液包含約80%至約99%水相。在一些實施例中，有機相包含包括氯仿及第三丁醇之有機溶劑。在一些實施例中，有機溶劑包含在約20 mg/ml與約500 mg/ml之間的雷帕黴素，諸如約20-50 mg/ml、50-100 mg/ml、100-150 mg/ml、150-200 mg/ml、175-200 mg/ml、175-225 mg/ml、200-225 mg/ml、225-250 mg/ml、250-300 mg/ml、300-350 mg/ml或350-500 mg/ml中之任一者的雷帕黴素。在一些實施例中，水相包含約在10 mg/ml與200 mg/ml之間的蛋白素，諸如約10-20 mg/ml、20-40 mg/ml、40-60 mg/ml、60-80 mg/ml、80-100 mg/ml、100-120 mg/ml、120-140 mg/ml、140-160 mg/ml、160-180 mg/ml或180-200 mg/ml中之任一者的蛋白素。

【0600】 在一些實施例中，方法包含使用蒸發器移除有機溶劑。在一些實施例中，蒸發器為攪拌膜蒸發器。在一些實施例中，使用高壓均質機使有機相及水相均質化，隨後移除有機溶劑。在一些實施例中，使用高壓均質機與蒸發器以連續製程使有機相及水相均質化。

【0601】 在一些實施例中，方法進一步包含儲存乳液，例如在室溫以下之溫度下，諸如在約2℃與約20℃之間，包括約2℃與約8℃之間。在一些實施例中，方法進一步包含過濾有機相，之後形成乳液。在一些實施例中，方法進一步包含過濾水相，之後形成乳液。在一些實施例中，方法進一步包含過濾有機相及水相兩者，之後形成乳液。

【0602】 在一些實施例中，將包含有機溶劑及雷帕黴素之有機相與

包含蛋白素之水相合併形成包含奈米液滴之乳液，奈米液滴之Z平均粒度為約50 nm至約200 nm，諸如約50-70 nm、70-90 nm、90-110 nm、110-130 nm、130-150 nm、150-170 nm、170-190 nm、180-200 nm、50-80 nm、60-90 nm、70-100 nm、80-110 nm、110-140 nm、140-170 nm、170-200 nm、50-90 nm、60-100 nm、70-110 nm、80-120 nm、90-130 nm、100-140 nm、110-150 nm、120-160 nm、130-170 nm、140-180 nm、150-190 nm或160-200 nm中之任一者。在一些實施例中，將包含有機溶劑及雷帕黴素之有機相與包含蛋白素之水相合併形成包含奈米液滴之乳液，奈米液滴之Z平均粒度小於約200 nm，諸如約小於180 nm、160 nm、140 nm、120 nm、100 nm、80 nm或60 nm中之任一者。

【0603】 必要時，可將額外蛋白素溶液添加至分散液中以調節蛋白素與雷帕黴素比，或調節分散液中雷帕黴素之濃度。舉例而言，可添加蛋白素溶液(例如25 % w/v)以將蛋白素與雷帕黴素比調節至約18:1、15:1 14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7.5:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3.5:1、3:1或2.5:1中之任一者。在另一實例中，添加蛋白素溶液(例如25 % w/v)或另一溶液以將雷帕黴素之濃度調節至低於15 mg/ml，諸如約0.5 mg/ml、1.0 mg/ml、1.5 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml、5.5 mg/ml、6 mg/ml、6.5 mg/ml、7 mg/ml、7.5 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml或15 mg/ml中之任一者。在一些實施例中，添加蛋白素溶液或另一溶液以將雷帕黴素之濃度調節至約1-2 mg/ml、2-3 mg/ml、3-4 mg/ml、4-5 mg/ml、5-6 mg/ml、6-7 mg/ml、7-8 mg/ml、8-9 mg/ml、9-10 mg/ml、10-11 mg/ml、11-12 mg/ml、12-13 mg/ml、13-14 mg/ml、14-15 mg/ml、1-4 mg/ml、4-6 mg/ml、6-8 mg/ml、8-10

mg/ml、10-12 mg/ml、12-14 mg/ml、13-15 mg/ml、1-5 mg/ml、5-9 mg/ml、9-13 mg/ml、11-15 mg/ml、1-8 mg/ml或8-15 mg/ml中之任一者。可諸如經由1.2 μm、0.8 μm及0.2 μm過濾器中之一或多者或此項技術中已知的任何其他過濾器過濾分散液。所獲得之分散液可進一步經凍乾。醫藥組合物可使用分批製程或連續製程製得(例如大規模生產組合物(諸如醫藥組合物))。

【0604】 必要時，第二療法(例如一或多種適用於治療癌症之化合物)、抗微生物劑、糖及/或穩定劑亦可包括於組合物中。舉例而言，此額外藥劑可在雷帕黴素醫藥組合物製備期間與雷帕黴素及/或蛋白素摻合，或在雷帕黴素醫藥組合物製備之後添加。在一些實施例中，將藥劑與雷帕黴素醫藥組合物摻合，之後凍乾。在一些實施例中，將藥劑添加至凍乾雷帕黴素醫藥組合物中。在一些實施例中，當添加藥劑使組合物之pH改變時，一般(但不必定)將組合物(諸如醫藥組合物)之pH調節至所需pH。組合物(諸如醫藥組合物)之例示性pH值包括例如在約5至約8.5範圍內。在一些實施例中，將組合物(諸如醫藥組合物)之pH調節至不低於約6，包括例如不低於約6.5、7或8中之任一者(例如約8)。

治療疾病之方法

【0605】 本發明之醫藥組合物可用於治療與細胞增生或過度增生相關之疾病，諸如癌症。

【0606】 可藉由本文所描述之方法治療之癌症的實例包括但不限於乳癌(諸如轉移性乳癌)、肺癌(諸如非小細胞肺癌)、胰臟癌(諸如轉移性胰臟癌或局部晚期不可切除性胰臟癌)、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、前列腺癌、黑素瘤(諸如轉移性黑素瘤)、大腸癌、大腸直腸癌、卵巢癌、肝癌、

腎癌及胃癌。在一些實施例中，癌症為在輔助化學治療6個月內針對轉移性疾病或復發進行聯合化學治療失敗之後的乳癌。在一些實施例中，先前療法包括蒽環黴素治療。

【0607】 待藉由本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)治療之癌症包括但不限於癌、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病。可藉由本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)治療之癌症的實例包括但不限於鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌，包括鱗狀NSCLC)、腹膜癌、肝細胞癌、胃(gastric/stomach)癌(包括胃腸癌)、胰臟癌(諸如晚期胰臟癌)、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer) (諸如肝細胞癌)、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、大腸癌、黑素瘤、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎(kidney/renal)癌、前列腺癌(諸如晚期前列腺癌)、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、頭頸癌、大腸直腸癌、直腸癌、軟組織肉瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、B細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、小淋巴球性(SL) NHL、中級/濾泡NHL、中級瀰漫性NHL、高級免疫母細胞性NHL、高級淋巴母細胞性NHL、高級小型無裂隙細胞NHL、巨瘤症NHL、套細胞淋巴瘤、AIDS相關淋巴瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia))、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、骨髓瘤、毛細胞白血病、慢性骨髓母細胞性白血病及移植後淋巴增生病症(PTLD)，以及與母斑症、水腫(諸如與腦腫瘤相關之水腫)及梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)相關的異常血管增生。在一些實施例中，提供一種治療轉移性癌症(亦即，已自原發腫瘤轉移之癌症)之方法。在一些實施例中，提供一種減少細胞增生及/或細胞遷

移之方法。在一些實施例中，提供一種治療增生，例如會引起再狹窄之血管系統增生或會引起動脈或靜脈高壓之增生的方法。

【0608】 在一些實施例中，提供治療處於(多種)晚期之癌症的方法。在一些實施例中，提供治療乳癌(其可為HER2陽性或HER2陰性)之方法，乳癌包括例如晚期乳癌、IV期乳癌、局部晚期乳癌及轉移性乳癌。在一些實施例中，癌症為肺癌，包括例如非小細胞肺癌(NSCLC，諸如晚期NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC，諸如晚期SCLC)及晚期肺實體腫瘤惡性疾病。在一些實施例中，癌症為卵巢癌、頭頸癌、胃惡性疾病、黑素瘤(包括轉移性黑素瘤)、大腸直腸癌、胰臟癌及實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)。在一些實施例中，癌症為以下中之任一者(且在一些實施例中，選自由以下組成之群)：乳癌、大腸直腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡堡氏肉瘤、類癌、頭頸癌、黑素瘤、卵巢癌、間皮瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。

【0609】 在一些實施例中，待治療之癌症為乳癌，諸如轉移性乳癌。在一些實施例中，待治療之癌症為肺癌，諸如非小細胞肺癌，包括晚期非小細胞肺癌。在一些實施例中，待治療之癌症為胰臟癌，諸如早期胰臟癌或晚期或轉移性胰臟癌。在一些實施例中，待治療之癌症為黑素瘤，諸如III期或IV期黑素瘤。

【0610】 在一些實施例中，針對增生性疾病進行治療之個體已鑑別為患有一或多種本文所描述之病況。藉由熟習醫師鑑別如本文所描述之病況係此項技術中例行的(例如經由血液檢查、X射線、CT掃描、內視鏡

檢、活組織檢查、血管造影、CT-血管造影等)，且亦可能例如由於腫瘤生長、出血、潰爛、疼痛、淋巴結腫大、咳嗽、黃疸、腫脹、體重減輕、惡病質、出汗、貧血症、副腫瘤現象、血栓形成等受個體或其他人懷疑。在一些實施例中，個體經鑑別為易患一或多種如本文所描述之病況。個體之易感性可基於熟習此項技術者所瞭解之數種風險因素及/或診斷方法中之任何一或多者，包括但不限於基因剖析、家族史、病史(例如相關病況之出現)、生活方式或習慣。

【0611】 在一些實施例中，癌症為乳癌(諸如轉移性乳癌)。在一些實施例中，癌症為肺癌(諸如非小細胞肺癌(「NSCLC」)，例如局部晚期或轉移性NSCLC)。在一些實施例中，癌症為胰臟癌(諸如胰腺轉移性腺癌)。

【0612】 在一些實施例中，與治療之前同一個體中之對應症狀相比或與未接受方法及/或組合物(諸如醫藥組合物)之其他個體中之對應症狀相比，本文所用之方法及/或組合物(諸如醫藥組合物)使與增生性疾病(例如癌症)相關之一或多種症狀的嚴重程度降低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中之任一者。

【0613】 在一些實施例中，本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)與另一投藥模式或治療組合使用。舉例而言，在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)與吉西他濱(gemcitabine)組合使用(例如用於治療胰臟癌)。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)與卡鉑(carboplatin)組合使用(例如用於治療肺癌)。

給藥及投藥方法

【0614】 向個體(諸如人類)投與之醫藥組合物之量可隨特定組合

物、投藥方法及所治療之復發性癌症的特定類型而變化。該量應足以產生合乎需要之有益效果。舉例而言，在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)之量有效引起目標反應(諸如部分反應或完全反應)。在一些實施例中，醫藥組合物之量足以引起個體中之完全反應。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)之量足以引起個體中之部分反應。在一些實施例中，單獨投與之組合物(諸如醫藥組合物)之量足以在經組合物治療之個體群中產生超過約40%、50%、60%或64%中之任一者的整體反應率。個體對本文所描述之方法治療的反應可例如基於RECIST或CA-125水準來測定。舉例而言，當使用CA-125時，完全反應可定義為自治療前值返回至至少28天之正常範圍值。部分反應可定義為持續的自治療前值降低超過50%。

【0615】 在一些實施例中，醫藥組合物之量足以延長個體之無進展存活期(例如如藉由RECIST或CA-125改變所量測)。在一些實施例中，醫藥組合物之量足以延長個體之總存活期。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)之量足以在經組合物治療之個體群中產生超過約50%、60%、70%或77%中之任一者的臨床效益。

【0616】 在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之量在誘導毒理學效應(亦即，超過臨床可接受程度之毒性的效應)之量以下，或處於當向個體投與組合物(諸如醫藥組合物)時潛在副作用可控制或耐受之量。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)之量接近組合物(諸如醫藥組合物)遵循同一給藥方案之最大耐受劑量(MTD)。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)之量大於MTD之約80%、90%、95%或98%中之任一者。

【0617】 在一些實施例中，雷帕黴素及/或組合物之量為一量，與治療之前同一個體中之對應腫瘤大小、癌細胞數目或腫瘤生長速率相比或與

未接受治療之其他個體中之對應活性相比，該量足以減小腫瘤之大小、減少癌細胞之數目或降低腫瘤之生長速率至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中之任一者。標準方法可用於量測此效果之量值，諸如利用經純化酶之試管內分析、基於細胞之檢定、動物模型或人類測試。

【0618】在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之量包括於以下範圍中之任一者中：約0.5至約5 mg、約5至約10 mg、約10至約15 mg、約15至約20 mg、約20至約25 mg、約20至約50 mg、約25至約50 mg、約50至約75 mg、約50至約100 mg、約75至約100 mg、約100至約125 mg、約125至約150 mg、約150至約175 mg、約175至約200 mg、約200至約225 mg、約225至約250 mg、約250至約300 mg、約300至約350 mg、約350至約400 mg、約400至約450 mg或約450至約500 mg。在一些實施例中，醫藥組合物(例如單位劑型)中雷帕黴素之量在約5 mg至約500 mg，諸如約30 mg至約300 mg或約50 mg至約200 mg範圍內。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之濃度稀(約0.1 mg/ml)或濃(約100 mg/ml)，包括例如約0.1至約50 mg/ml、約0.1至約20 mg/ml、約1至約10 mg/ml、約2 mg/ml至約8 mg/ml、約4至約6 mg/ml或約5 mg/ml中之任一者。在一些實施例中，雷帕黴素之濃度為至少約0.5 mg/ml、1.3 mg/ml、1.5 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、40 mg/ml或50 mg/ml中之任一者。

【0619】醫藥組合物中雷帕黴素之例示性劑量包括但不限於約25 mg/m^2、30 mg/m^2、50 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、80 mg/m^2、90

mg/m^2、100 mg/m^2、120 mg/m^2、160 mg/m^2、175 mg/m^2、180 mg/m^2、200 mg/m^2、210 mg/m^2、220 mg/m^2、250 mg/m^2、260 mg/m^2、300 mg/m^2、350 mg/m^2、400 mg/m^2、500 mg/m^2、540 mg/m^2、750 mg/m^2、1000 mg/m^{2}或1080 mg/m^{2}中之任一者的雷帕黴素。在各種實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)包括少於約350 mg/m^2、300 mg/m^2、250 mg/m^2、200 mg/m^2、150 mg/m^2、120 mg/m^2、100 mg/m^2、90 mg/m^2、50 mg/m^{2}或30 mg/m^{2}中之任一者的雷帕黴素。在一些實施例中，每次投藥之雷帕黴素之量少於約25 mg/m^2、22 mg/m^2、20 mg/m^2、18 mg/m^2、15 mg/m^2、14 mg/m^2、13 mg/m^2、12 mg/m^2、11 mg/m^2、10 mg/m^2、9 mg/m^2、8 mg/m^2、7 mg/m^2、6 mg/m^2、5 mg/m^2、4 mg/m^2、3 mg/m^2、2 mg/m^{2}或1 mg/m^{2}中之任一者。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之量包括於以下範圍中之任一者中：約1至約5 mg/m^2、約5至約10 mg/m^2、約10至約25 mg/m^2、約25至約50 mg/m^2、約50至約75 mg/m^2、約75至約100 mg/m^2、約100至約125 mg/m^2、約125至約150 mg/m^2、約150至約175 mg/m^2、約175至約200 mg/m^2、約200至約225 mg/m^2、約225至約250 mg/m^2、約250至約300 mg/m^2、約300至約350 mg/m^{2}或約350至約400 mg/m^2。較佳地，醫藥組合物中雷帕黴素之劑量為約5至約300 mg/m^2，諸如約100至約150 mg/m^2、約120 mg/m^2、約130 mg/m^{2}或約140 mg/m^2。

【0620】在態樣以上中之任一者之一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之劑量包括至少約1 mg/kg、2.5 mg/kg、3.5 mg/kg、5 mg/kg、6.5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg或20 mg/kg中之任一者。在各種變化形式中，醫藥組合物中雷帕黴素之劑量包括少於約350 mg/kg、300 mg/kg、250 mg/kg、200 mg/kg、150 mg/kg、100 mg/kg、50 mg/kg、25

mg/kg、20 mg/kg、10 mg/kg、7.5 mg/kg、6.5 mg/kg、5 mg/kg、3.5 mg/kg、2.5 mg/kg、2 mg/kg、1.5 mg/kg或1 mg/kg中之任一者的雷帕黴素。在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之劑量包括少於約500 μg/kg、350 μg/kg、300 μg/kg、250 μg/kg、200 μg/kg、150 μg/kg、100 μg/kg、50 μg/kg、25 μg/kg、20 μg/kg、10 μg/kg、7.5 μg/kg、6.5 μg/kg、5 μg/kg、3.5 μg/kg、2.5 μg/kg、2 μg/kg、1.5 μg/kg、1 μg/kg或0.5 μg/kg中之任一者的雷帕黴素。

【0621】 例示性給藥頻率包括但不限於以下中之任一者：每週一次無中斷；在四週中之三週，每週一次；每三週一次；每兩週一次；在三週中之兩週，每週一次。在一些實施例中，約每2週一次、每3週一次、每4週一次、每6週一次或每8週一次投與組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，以至少約一週1×、2×、3×、4×、5×、6×或7×(亦即，每日)中之任一者投與組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每次投藥之間的間隔少於約6個月、3個月、1個月、20天、15天、12天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中之任一者。在一些實施例中，每次投藥之間的間隔多於約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、8個月或12個月中之任一者。在一些實施例中，給藥排程中不存在中斷。在一些實施例中，每次投藥之間的間隔不多於約一週。

【0622】 投與組合物(諸如醫藥組合物)可歷時延長時段，諸如約一個月至約七年。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)在至少約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84個月中之任一者的時段內投與。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)在至少一個月之時段內投與，其中每次投藥之間的間隔不多於約一

週，且其中每次投藥時雷帕黴素之劑量為約0.25 mg/m^{2}至約75 mg/m^2，諸如約0.25 mg/m^{2}至約25 mg/m^{2}或約25 mg/m^{2}至約50 mg/m^2。

【0623】 在一些實施例中，醫藥組合物中雷帕黴素之劑量可在以3週排程給出時在5-400 mg/m^{2}範圍內，或在以每週一次排程給出時在5-250 mg/m^{2}範圍內。舉例而言，雷帕黴素之量為約60至約300 mg/m^2 (例如約260 mg/m^2)。

【0624】 用於醫藥組合物之投藥的其他例示性給藥排程包括但不限於以下中之任一者：100 mg/m^2，每週一次，無中斷；75 mg/m^2，在四週中之3週，每週一次；100 mg/m^2，在4週中之3週，每週一次；125 mg/m^2，在4週中之3週，每週一次；125 mg/m^2，在3週中之2週，每週一次；130 mg/m^2，每週一次，無中斷；175 mg/m^2，每2週一次；260 mg/m^2，每2週一次；260 mg/m^2，每3週一次；180-300 mg/m^2，每三週；60-175 mg/m^2，每週一次，無中斷；20-150 mg/m^{2}一週兩次；及150-250 mg/m^{2}一週兩次。組合物(諸如醫藥組合物)之給藥頻率可基於投藥醫師之判斷在治療過程中調節。

【0625】 在一些實施例中，每三週以260 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每三週以220 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每三週以180 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每三週以200 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每三週以130 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。

【0626】 在一些實施例中，每4週在第1、8及15天以150 mg/m^{2}投與

(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每4週在第1、8及15天以125 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每4週在第1、8及15天以100 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每4週在第1、8及15天以75 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，每4週在第1、8及15天以50 mg/m^{2}投與(例如靜脈內)組合物(諸如醫藥組合物)。

【0627】 本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)使得可在短於約24小時之輸注時間內向個體輸注組合物(諸如醫藥組合物)。舉例而言，在一些實施例中，在少於約24小時、12小時、8小時、5小時、3小時、2小時、1小時、30分鐘、20分鐘或10分鐘中之任一者的輸注期內投與組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，在約30分鐘之輸注期內投與組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，在約30分鐘至約40分鐘之間的輸注期內投與組合物(諸如醫藥組合物)。

【0628】 在一些實施例中，本申請案提供一種藉由向個體(例如人類)非經腸投與有效量之本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)治療個體之癌症的方法。本申請案亦提供一種藉由向個體(例如人類)靜脈內、動脈內、肌肉內、皮下、吸入、經口、腹膜內、經鼻或氣管內投與有效量之雷帕黴素醫藥組合物治療個體之癌症的方法。在一些實施例中，投藥途徑為腹膜內。在一些實施例中，投藥途徑為靜脈內、動脈內、肌肉內或皮下。在各種變化形式中，每劑量投與約5 mg至約500 mg，諸如約30 mg至約300 mg或約50至約500 mg雷帕黴素。在一些實施例中，雷帕黴素為組合物中所含之用於治療癌症的唯一醫藥活性劑。

【0629】 本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)中之任一者可經由

各種途徑向個體(諸如人類)投與，包括例如靜脈內、動脈內、腹膜內、肺內、經口、吸入、囊泡內、肌肉內、氣管內、皮下、眼內、鞘內、經黏膜、經皮、瘤內、直接注射至血管壁、顱內或腔內。在一些實施例中，可使用組合物(諸如醫藥組合物)之持續連續釋放調配物。在本文所描述之一個變化形式中，本發明組合物(諸如醫藥組合物)之奈米粒子(諸如蛋白素奈米粒子)可藉由任何可接受之途徑投與，包括但不限於經口、肌肉內、經皮、靜脈內、經由吸入劑或其他氣流承載遞送系統及其類似者。

【0630】 在一些實施例中，基於蛋白素之雷帕黴素醫藥組合物可與第二治療化合物及/或第二療法一起投與。組合物(諸如醫藥組合物)及第二化合物之給藥頻率可基於投藥醫師之判斷在治療過程中調節。在一些實施例中，第一及第二療法同時、依序或並行投與。在分開投與時，醫藥組合物及第二化合物可以不同給藥頻率或間隔投與。舉例而言，組合物(諸如醫藥組合物)可每週投與一次，而第二化合物可較頻繁或較不頻繁地投與。在一些實施例中，可使用含雷帕黴素之奈米粒子及/或第二化合物的持續連續釋放調配物。用於達成持續釋放之各種調配物及器件係此項技術中已知的。可使用本文所描述之投藥組態之組合。

【0631】 在一些實施例中，癌症為乳癌(例如轉移性乳癌)，且組合物(諸如醫藥組合物)每三週一次以260 mg/m^{2}投與。

【0632】 在一些實施例中，癌症為胰臟癌(例如晚期胰臟癌，或胰臟腺癌)，且組合物(諸如醫藥組合物)在四週中之三週每週一次以125 mg/m^{2}投與。在一些實施例中，癌症為胰臟癌(例如晚期胰臟癌)，且組合物(諸如醫藥組合物)在四週中之三週每週一次以125 mg/m^{2}與吉西他濱以1000 mg/m^{2}組合投與。

【0633】 在一些實施例中，癌症為肺癌(例如非小細胞肺癌)，且組合物(諸如醫藥組合物)每週一次以100 mg/m^{2}投與。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如非小細胞肺癌)，且組合物(諸如醫藥組合物)每週一次，諸如在各三週週期之第1、8、15天以100 mg/m^{2}與卡鉑每三週一次，諸如在各三週週期之第1天以AUC=6毫克·分鐘/毫升組合投與。

節拍式療法方案

【0634】 本發明亦提供用於本文所描述之治療方法及投藥方法中之任一者的節拍式療法方案。例示性節拍式療法方案及節拍式療法方案之使用的變化形式在下文論述且揭示於US 2006/0263434 A1中(諸如其中[0138]至[0157]段中所描述)，其內容以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，醫藥組合物在至少一個月之時段內投與，其中每次投藥之間的間隔不超過約一週，且其中每次投藥時雷帕黴素之劑量為遵循傳統給藥方案之其最大耐受劑量的約0.25%至約25%。在一些實施例中，醫藥組合物在至少兩個月之時段內投與，其中每次投藥之間的間隔不超過約一週，且其中每次投藥時雷帕黴素之劑量為遵循傳統給藥方案之其最大耐受劑量的約1%至約20%。在一些實施例中，每次投藥之雷帕黴素之劑量低於最大耐受劑量之約25%、24%、23%、22%、20%、18%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%中之任一者。在一些實施例中，以至少約一週1×、2×、3×、4×、5×、6×或7×(亦即，每日)中之任一者投與任何醫藥組合物。在一些實施例中，每次投藥之間的間隔少於約6個月、3個月、1個月、20天、15天、12天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中之任一者。在一些實施例中，每次投藥之間的間隔多於約1個月、2個月、3

個月、4個月、5個月、6個月、8個月或12個月中之任一者。在一些實施例中，組合物(諸如醫藥組合物)在至少約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84個月中之任一者的時段內投與。

例示性實施例

【0635】 實施例1.一種奈米粒子組合物，其包含：(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分。

【0636】 實施例2.如實施例1之奈米粒子組合物，其中奈米粒子包含包括雷帕黴素之核心及包括蛋白素之塗層。

【0637】 實施例3.如實施例1或2之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式。

【0638】 實施例4.如實施例1至3中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素形式。

【0639】 實施例5.如實施例4之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈三聚蛋白素形式。

【0640】 實施例6.如實施例1至5中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式。

【0641】 實施例7.如實施例1至6中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈三聚蛋白素形式；奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素中之各者的百分比按奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之總和的百分比測定；且奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白

素之百分比係藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，使奈米粒子再懸浮於生理食鹽水中，且對再懸浮的奈米粒子進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定。

【0642】 實施例8.如實施例1至7中任一項之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。

【0643】 實施例9.如實施例8之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈三聚蛋白素形式。

【0644】 實施例10.如實施例1至9中任一項之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式。

【0645】 實施例11.如實施例1至10中任一項之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。

【0646】 實施例12.如實施例8至11中任一項之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，且非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈三聚蛋白素形式；非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素中之各者的百分比按非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之總和的百分比測定；且非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之百分比係藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，且對非奈米粒子部分進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定。

【0647】 實施例13.如實施例1至12中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。

【0648】 實施例14.如實施例1至13中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈三聚蛋白素形式。

【0649】 實施例15.如實施例1至14中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式。

【0650】 實施例16.如實施例1至15中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。

【0651】 實施例17.如實施例13至16中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，組合物中蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，且組合物中蛋白素之約0.5%至約5%呈三聚蛋白素形式；組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素中之各者的百分比按組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之總和的百分比測定；且組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之百分比係藉由對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定。

【0652】 實施例18.如實施例1或2之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式。

【0653】 實施例19.如實施例1、2及18中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式。

【0654】 實施例20.如實施例1、2、18及19中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。

【0655】 實施例21.如實施例1、2及18至20中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0656】 實施例22.如實施例18至21中任一項之奈米粒子組合物，其中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的百分比係藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定。

【0657】 實施例23.一種奈米粒子組合物，其包含：(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，如藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析所測定，奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0658】 實施例24.如實施例23之奈米粒子組合物，其中如藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析所測定，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。

【0659】 實施例25.如實施例23或24之奈米粒子組合物，其中如藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析所測定，奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式且奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式。

【0660】 實施例26.如實施例1、2及18至25中任一項之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式。

【0661】 實施例27.如實施例1、2及18至26中任一項之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式。

【0662】 實施例28.如實施例1、2及18至27中任一項之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4%呈寡聚蛋白素形式。

【0663】 實施例29.如實施例1、2及18至28中任一項之奈米粒子組合物，其中非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0664】 實施例30.如實施例26至29中任一項之奈米粒子組合物，其中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的百分比係藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，且對非奈米粒子部分進行尺寸排阻層析來測定。

【0665】 實施例31.如實施例1、2及18至30中任一項之奈米粒子組合物，其中總蛋白素組合物之約80%至約95%呈單體蛋白素形式。

【0666】 實施例32.如實施例1、2及18至31中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式。

【0667】 實施例33.如實施例1、2及18至32中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中總蛋白素之約0.3%至約3%呈寡聚蛋白素形式。

【0668】 實施例34.如實施例1、2及18至33中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0669】 實施例35.如實施例31至34中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的百分比係藉由對組合物進行尺寸排阻層析來測定。

【0670】 實施例36.一種奈米粒子組合物，其包含：(a)包含雷帕黴

素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，其中：奈米粒子中蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素形式；其中奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素中之各者的百分比按奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之總和的百分比測定；且奈米粒子中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之百分比係藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，使奈米粒子再懸浮於生理食鹽水中，且對再懸浮的奈米粒子進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定；且非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，且非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式；非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素中之各者的百分比按非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之總和的百分比測定；且非奈米粒子部分中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之百分比係藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，且對非奈米粒子部分進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定。

【0671】 實施例37.如實施例36之奈米粒子組合物，其中組合物中總蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，且組合物中總蛋白素之約0.5%至約5%呈三聚蛋白素形式；組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素中之各者的百分比按組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之總和的百

分比測定；且組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素及三聚蛋白素之百分比係藉由對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定。

【0672】 實施例38.如實施例1至37中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之體積加權平均粒度為約200 nm或更小。

【0673】 實施例39.如實施例1至38中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之體積加權平均粒度為約50 nm至約200 nm。

【0674】 實施例40.如實施例1至39中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之Z平均粒度為約200 nm或更小。

【0675】 實施例41.如實施例1至40中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之Z平均粒度為約50 nm至約200 nm。

【0676】 實施例42.如實施例1至41中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之多分散性指數小於0.2。

【0677】 實施例43.如實施例1至42中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之多分散性指數為約0.03至約0.2。

【0678】 實施例44.如實施例1至43中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之粒度分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)為約0.8至約1.2。

【0679】 實施例45.如實施例1至44中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素之重量百分比為約25%至約45%。

【0680】 實施例46.如實施例1至44中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中雷帕黴素之重量百分比為約55%至約75%。

【0681】 實施例47.如實施例1至46中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4。

【0682】 實施例48.如實施例1至47中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。

【0683】 實施例49.如實施例1至48中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中蛋白素之約90%或更多處於非奈米粒子部分中。

【0684】 實施例50.如實施例1至49中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中雷帕黴素之約90%或更多處於奈米粒子中。

【0685】 實施例51.如實施例1至50中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中雷帕黴素之約99%或更多處於奈米粒子中。

【0686】 實施例52.如實施例1至51中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中雷帕黴素之約99.9%或更多處於奈米粒子中。

【0687】 實施例53.如實施例1至52中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中雷帕黴素之約99.95%或更多處於奈米粒子中。

【0688】 實施例54.如實施例1至53中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約3%或更少為游離雷帕黴素。

【0689】 實施例55.如實施例1至54中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約1%或更少為游離雷帕黴素。

【0690】 實施例56.如實施例1至55中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約0.1%或更少為游離雷帕黴素。

【0691】 實施例57.如實施例1至56中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之約0.05%或更少為游離雷帕黴素。

【0692】 實施例58.如實施例1至57中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。

【0693】 實施例59.如實施例58之奈米粒子組合物，其中組合物中

蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。

【0694】 實施例60.如實施例58或59之奈米粒子組合物，其中組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。

【0695】 實施例61.如實施例58至60中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度為約1 mg/mL至約5 mg/mL。

【0696】 實施例62.如實施例58至61中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL。

【0697】 實施例63.如實施例58至62中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL。

【0698】 實施例64.如實施例58至63中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL。

【0699】 實施例65.如實施例58至64中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。

【0700】 實施例66.如實施例58至65中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。

【0701】 實施例67.如實施例58至66中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物在25℃下保持穩定至少24小時。

【0702】 實施例68.如實施例58至67中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物在4℃下保持穩定至少24小時。

【0703】 實施例69.如實施例58至68中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子已由經乾燥之組合物再懸浮。

【0704】 實施例70.如實施例58至69中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物之pH為約6.0至約7.5。

【0705】 實施例71.如實施例58至70中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物包含低於10 μg/mL第三丁醇。

【0706】 實施例72.如實施例58至71中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物包含第三丁醇。

【0707】 實施例73.如實施例58至72中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物包含低於5 μg/mL氯仿。

【0708】 實施例74.如實施例58至73中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物包含氯仿。

【0709】 實施例75.如實施例1至57中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物為經乾燥之組合物。

【0710】 實施例76.如實施例1至75中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV。

【0711】 實施例77.如實施例1至76中任一項之奈米粒子組合物，其中如由藉由X射線繞射量測組合物之凍乾形式的結晶度所測定，組合物具有非晶形態。

【0712】 實施例78.如實施例1至77中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由將奈米粒子自組合物分離，凍乾經分離奈米粒子，且藉由X射線繞射量測經分離且凍乾之奈米粒子的結晶度所測定，奈米粒子具有非晶形態。

【0713】 實施例79.如實施例1至77中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由拉曼光譜學、偏光顯微術、差示掃描量熱法(DSC)、調幅式差示掃描量熱法(mDSC)、傅立葉變換紅外(FTIR)光譜學或核磁共振(NMR)波譜學所測定，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。

【0714】 實施例80.如實施例1至79中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之蛋白素相互作用。

【0715】 實施例81.如實施例1至80中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之至少一部分為非球形。

【0716】 實施例82.如實施例1至81中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中奈米粒子之至少20%為非球形。

【0717】 實施例83.如實施例1至82中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子具有非光滑表面。

【0718】 實施例84.如實施例1至83中任一項之奈米粒子組合物，其中按奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的重量計，開環雷帕黴素少於3%。

【0719】 實施例85.如實施例1至84中任一項之奈米粒子組合物，其中按奈米粒子中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的重量計，開環雷帕黴素多於0.2%。

【0720】 實施例86.如實施例1至85中任一項之奈米粒子組合物，其中蛋白素為人類蛋白素。

【0721】 實施例87.如實施例1至86中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物為無菌的。

【0722】 實施例88.如實施例87之奈米粒子組合物，其中奈米粒子

組合物已藉由過濾滅菌。

【0723】 實施例89.如實施例1至88中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物容納於密封容器內。

【0724】 實施例90.如實施例89之奈米粒子組合物，其中密封容器為密封小瓶或密封袋。

【0725】 實施例91.如實施例1至90中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物為醫藥組合物。

【0726】 實施例92.一種乳液，其包含：包含奈米液滴之分散有機相，該等奈米液滴包含溶解於包含氯仿及第三丁醇之有機溶劑中之雷帕黴素；及包含蛋白素之連續水相。

【0727】 實施例93.如實施例92之乳液，其中按體積計，有機溶劑包含約10%至約50%第三丁醇。

【0728】 實施例94.如實施例92或93之乳液，其中按體積計，有機溶劑包含約50%至約90%氯仿。

【0729】 實施例95.如實施例92至94中任一項之乳液，其中有機溶劑以約1:1至約9:1之體積比包含氯仿及第三丁醇。

【0730】 實施例96.如實施例92至95中任一項之乳液，其中有機相中雷帕黴素之濃度為約20 mg/mL至約500 mg/mL。

【0731】 實施例97.如實施例92至96中任一項之乳液，其中乳液中雷帕黴素之濃度為約2 mg/mL至約50 mg/mL。

【0732】 實施例98.如實施例92至97中任一項之乳液，其中水相中蛋白素之濃度為約10 mg/mL至約200 mg/mL。

【0733】 實施例99.如實施例92至98中任一項之乳液，其中乳液中

蛋白素之濃度為約8 mg/mL至約200 mg/mL。

【0734】 實施例100.如實施例92至99中任一項之乳液，其中乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。

【0735】 實施例101.如實施例92至100中任一項之乳液，其中奈米液滴之Z平均粒度為約200 nm或更小。

【0736】 實施例102.如實施例92至101中任一項之乳液，其中奈米粒子之Z平均粒度為約50 nm至約200 nm。

【0737】 實施例103.如實施例92至102中任一項之乳液，其中在4℃下儲存乳液約4小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0738】 實施例105.如實施例92至104中任一項之乳液，其中在4℃下儲存乳液約24小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0739】 實施例106.如實施例92至105中任一項之乳液，其中蛋白素為人類蛋白素。

【0740】 實施例107.一種製造奈米粒子懸浮液之方法，其包含：自乳液移除有機溶劑以製造奈米粒子懸浮液，乳液包含：包含奈米液滴之分散有機相，該等奈米液滴包含溶解於包含氯仿及第三丁醇之有機溶劑中之雷帕黴素；及包含蛋白素之連續水相。

【0741】 實施例108.如實施例107之方法，其中有機溶劑使用攪拌膜蒸發器移除。

【0742】 實施例109.如實施例107之方法，其中有機溶劑使用旋轉蒸發器移除。

【0743】 實施例110.如實施例107至109中任一項之方法，其進一步包含藉由使有機相及水相均質化形成乳液。

【0744】 實施例111.如實施例107至110中任一項之方法，其中將乳液在約2℃與約8℃之間儲存，隨後移除有機溶劑。

【0745】 實施例112.如實施例111之方法，其中將乳液儲存約4小時或約24小時。

【0746】 實施例113.如實施例107至112中任一項之方法，其進一步包含過濾有機相、水相或兩者，之後形成乳液。

【0747】 實施例114.如實施例107至113中任一項之方法，其中有機相及水相使用高壓均質機均質化。

【0748】 實施例115.如實施例107至114中任一項之方法，其進一步包含將包含蛋白素之溶液添加至奈米粒子懸浮液中。

【0749】 實施例116.如實施例115之方法，其中添加包含蛋白素之溶液將奈米粒子懸浮液中蛋白素與雷帕黴素之重量比調節為在約1:1與約10:1之間。

【0750】 實施例117.如實施例107至116中任一項之方法，其進一步包含過濾奈米粒子懸浮液。

【0751】 實施例118.如實施例107至117中任一項之方法，其進一步包含凍乾奈米粒子懸浮液。

【0752】 實施例119.如實施例107至118中任一項之方法，其進一步包含將奈米粒子懸浮液添加至一或多個小瓶中。

【0753】 實施例120.如實施例119之方法，其進一步包含在將奈米粒子懸浮液添加至一或多個小瓶之後凍乾奈米粒子懸浮液。

【0754】 實施例121.如實施例107至120中任一項之方法，其中按體積計，有機溶劑包含約10%至約50%第三丁醇。

【0755】 實施例122.如實施例107至121中任一項之方法，其中按體積計，有機溶劑包含約50%至約90%氯仿。

【0756】 實施例123.如實施例107至122中任一項之方法，其中有機溶劑以約1:1至約9:1之體積比包含氯仿及第三丁醇。

【0757】 實施例124.如實施例107至123中任一項之方法，其中有機相中雷帕黴素之濃度為約20 mg/mL至約500 mg/mL。

【0758】 實施例125.如實施例107至124中任一項之方法，其中乳液中雷帕黴素之濃度為約2 mg/mL至約50 mg/mL。

【0759】 實施例126.如實施例107至125中任一項之方法，其中水相中蛋白素之濃度為約10 mg/mL至約200 mg/mL。

【0760】 實施例127.如實施例107至126中任一項之方法，其中乳液中蛋白素之濃度為約8 mg/mL至約200 mg/mL。

【0761】 實施例128.如實施例107至127中任一項之方法，其中乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。

【0762】 實施例129.如實施例107至128中任一項之方法，其中奈米液滴之Z平均粒度為約200 nm或更小。

【0763】 實施例130.如實施例107至129中任一項之方法，其中奈米粒子之Z平均粒度為約50 nm至約200 nm。

【0764】 實施例131.如實施例107至130中任一項之方法，其中蛋白素為人類蛋白素。

【0765】 實施例131.一種評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途之適合性的方法，其中醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包

含：量測醫藥組合物之品質控制參數；及評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中在品質控制臨限內之品質控制參數量測值指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0766】 實施例132.如實施例131之方法，其進一步包含將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，其中品質控制參數包含奈米粒子或非奈米粒子部分之品質控制參數。

【0767】 實施例133.如實施例131或132之方法，其中奈米粒子包含包括雷帕黴素之核心及包括蛋白素之塗層。

【0768】 實施例134.如實施例131至133中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在奈米粒子中之總蛋白素中，奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在奈米粒子中之總蛋白素中，奈米粒子中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約70%至約85%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0769】 實施例135.如實施例131至134中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在奈米粒子中之總蛋白素中，奈米粒子中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在奈米粒子中之總蛋白素中，奈米粒子中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約5%至約15%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0770】 實施例136.如實施例131至135中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在奈米粒子中之總蛋白素中，奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在奈米粒子中之總蛋白素中，奈米粒子中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約9%至約20%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0771】 實施例137.如實施例131至136中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約0.5%至約5%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0772】 實施例138.如實施例131至137中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約80%至約95%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0773】 實施例139.如實施例131至138中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在非奈米粒子部分中之總蛋白素中，非奈米粒子部分中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約4%至約15%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0774】 實施例140.如實施例131至138中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈聚合蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約0.5%至約5%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0775】 實施例141.如實施例131至140中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈單體蛋白

素形式之蛋白素的重量百分比為約80%至約95%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0776】 實施例142.如實施例131至141中任一項之方法，其中：品質控制參數包含在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比；且在組合物中之總蛋白素中，組合物中呈二聚蛋白素形式之蛋白素的重量百分比為約4%至約15%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0777】 實施例143.如實施例131至142中任一項之方法，其中聚合蛋白素、二聚蛋白素或單體蛋白素之百分比使用尺寸排阻層析測定。

【0778】 實施例144.如實施例131至143中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子之體積加權平均粒度；且奈米粒子之體積加權平均粒度為約200 nm或更小指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0779】 實施例145.如實施例131至144中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子之體積加權平均粒度；且奈米粒子之體積加權平均粒度為約50 nm至約200 nm指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0780】 實施例146.如實施例131至145中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子之Z平均粒度；且奈米粒子之Z平均粒度為約200 nm或更小指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0781】 實施例147.如實施例131至146中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子之Z平均粒度；且Z平均粒度為約50 nm至約200 nm指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0782】 實施例148.如實施例131至147中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子之多分散性指數；且奈米粒子之多分散性指數小

於0.3指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0783】 實施例149.如實施例131至148中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子之多分散性指數；且奈米粒子之多分散性指數為約0.03至約0.3指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0784】 實施例150.如實施例131至149中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子之粒度分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)；且奈米粒子之粒度分佈跨度為約1.2或更小指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0785】 實施例151.如實施例131至150中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子中蛋白素之重量百分比；且奈米粒子中蛋白素之重量百分比為約25%至約45%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0786】 實施例152.如實施例131至151中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子中雷帕黴素之重量百分比；且奈米粒子中雷帕黴素之重量百分比為約55%至約75%指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0787】 實施例153.如實施例131至152中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比；且奈米粒子中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0788】 實施例154.如實施例131至153中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比；且組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0789】 實施例155.如實施例131至154中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的百分比；且組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的百分比為約95%或更高指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0790】 實施例156.如實施例131至155中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的百分比；且組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的百分比為約98%或更高指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0791】 實施例157.如實施例131至156中任一項之方法，其中醫藥組合物為奈米粒子懸浮液。

【0792】 實施例158.如實施例131至157中任一項之方法，其中醫藥組合物自經乾燥之奈米粒子組合物復原。

【0793】 實施例159.如實施例131至158中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中蛋白素之濃度；且組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0794】 實施例160.如實施例131至159中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度；且組合物中處於非奈米粒子部分中之蛋白素的濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0795】 實施例161.如實施例131至160中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度；且組合物中處於奈米粒子中之蛋白素的濃度為約1.8 mg/mL至約15 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0796】 實施例162.如實施例131至161中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中雷帕黴素之濃度；且組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0797】 實施例163.如實施例131至162中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；且組合物中處於非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0798】 實施例164.如實施例131至163中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度；且組合物中處於奈米粒子中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0799】 實施例165.如實施例131至164中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物之滲透重量莫耳濃度；且組合物之滲透重量莫耳濃度為約300 mOSm/kg至約350 mOSm/kg指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0800】 實施例166.如實施例131至165中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物之黏度；且組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0801】 實施例167.如實施例131至166中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物之穩定性；且組合物在25℃下保持穩定至少24小時指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0802】 實施例168.如實施例131至167中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物之穩定性；且組合物在4℃下保持穩定至少24小時

指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0803】 實施例169.如實施例131至168中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物之pH；且組合物之pH為約6.0至約7.5指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0804】 實施例170.如實施例131至169中任一項之方法，其中組合物使用第三丁醇製得，且其中：品質控制參數包含第三丁醇之濃度；且第三丁醇之濃度低於10 μg/mL第三丁醇指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0805】 實施例171.如實施例131至170中任一項之方法，其中組合物使用氯仿製得，且其中：品質控制參數包含氯仿之濃度；且第三丁醇之濃度低於5 μg/mL氯仿指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0806】 實施例172.如實施例131至171中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子之ζ電位；且奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0807】 實施例173.如實施例131至172中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物之形態，其中形態係由藉由X射線繞射量測組合物之凍乾形式的結晶度來量測；且組合物之非晶形態指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0808】 實施例174.如實施例131至173中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物之形態，其中形態係藉由將奈米粒子自組合物分離，凍乾經分離奈米粒子，且藉由X射線繞射量測經分離且凍乾之奈米粒子的結晶度來量測；且組合物之非晶形態指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0809】 實施例175.如實施例131至174中任一項之方法，其中：品質控制參數包含組合物之形態，其中形態係藉由拉曼光譜學差示掃描量熱法(DSC)、調幅式差示掃描量熱法(mDSC)、傅立葉變換紅外(FTIR)光譜學或核磁共振(NMR)波譜學來量測；且組合物之非晶形態指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0810】 實施例176.如實施例131至175中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之蛋白素的相互作用；且鑑別出的奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之蛋白素的相互作用指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0811】 實施例177.如實施例131至176中任一項之方法，其中：品質控制參數包含非球形之奈米粒子之一部分；且鑑別出奈米粒子之至少一部分為非球形指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0812】 實施例178.如實施例131至177中任一項之方法，其中：品質控制參數包含非球形之奈米粒子之一部分；且鑑別出奈米粒子之至少20%為非球形指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0813】 實施例179.如實施例131至178中任一項之方法，其中：品質控制參數包含奈米粒子中相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的開環雷帕黴素之重量百分比；且奈米粒子中相比於開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的開環雷帕黴素之重量百分比為少於2.5%開環雷帕黴素指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0814】 實施例180.如實施例131至179中任一項之方法，其中：品質控制參數包含醫藥組合物中作為游離雷帕黴素之雷帕黴素的百分比；且醫藥組合物中作為游離雷帕黴素之雷帕黴素的百分比低於3%指示醫藥組

合物對於醫療用途之適合性。

【0815】 實施例181.如實施例131至180中任一項之方法，其中蛋白素為人類蛋白素。

【0816】 實施例182.如實施例131至181中任一項之方法，其中品質控制參數包含包括醫藥組合物之單位劑型中雷帕黴素的量，且其中雷帕黴素之量在與單位劑型相關聯之單位劑量標籤上所指示之雷帕黴素之量的10%內指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0817】 實施例183.一種放行醫藥組合物之商業批的方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：使用商業批之樣品評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中醫藥組合物之適合性根據如實施例131至182中任一項之方法評定；及若醫藥組合物適合於醫療用途，則放行商業批。

【0818】 實施例184.一種加工醫藥組合物之樣品以驗證樣品適合於在人類個體中之醫療用途的方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：自商業批獲得樣品；及使用商業批之樣品評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中醫藥組合物之適合性根據如實施例131至182中任一項之方法評定。

【0819】 實施例185.一種製備醫藥組合物以供放行之方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：根據如實施例131至182中任一項之方法評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性；將醫藥

組合物鑑別為適合於在人類個體中之醫療用途；及包裝醫藥組合物以供放行。

【0820】 實施例186.如實施例185之方法，其中包裝醫藥組合物包含凍乾醫藥組合物。

【0821】 實施例187.如實施例185或186之方法，其中包裝醫藥組合物包含將醫藥組合物填充於容器中。

【0822】 實施例188.如實施例187之方法，其包含密封容器。

【0823】 實施例189.如實施例91之奈米粒子組合物，其中醫藥組合物與指示醫藥組合物中雷帕黴素之量的單位劑量標籤相關聯，且其中醫藥組合物中雷帕黴素之量在單位劑量標籤上所指示之雷帕黴素之量的10%內。

【0824】 實施例190.一種奈米粒子組合物，其包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中當藉由對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，組合物中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，組合物中蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，且組合物中蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。

【0825】 實施例191.如實施例190之奈米粒子組合物，其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，使奈米粒子再懸浮於生理食鹽水中，且對再懸浮的奈米粒子進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定奈米粒子中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，奈米粒子中蛋白素之

約70%至約85%呈單體蛋白素形式，奈米粒子中蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且奈米粒子中蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素形式。

【0826】 實施例192.如實施例190或191之奈米粒子組合物，其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，且對非奈米粒子部分進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，且非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。

【0827】 實施例193.一種奈米粒子組合物，其包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子中呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比時，奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0828】 實施例194.如實施例193之奈米粒子組合物，其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素之百分比時，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。

【0829】 實施例195.如實施例193或194之奈米粒子組合物，其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米

粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子中呈單體蛋白素或二聚蛋白素形式之蛋白素之百分比時，奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式或奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式。

【0830】 實施例196.如實施例193至195中任一項之奈米粒子組合物，其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，且對非奈米粒子部分進行尺寸排阻層析來測定非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及/或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比時，非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4%呈寡聚蛋白素形式，及/或非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0831】 實施例197.如實施例193至196中任一項之奈米粒子組合物，其中當藉由對組合物進行尺寸排阻層析來測定組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及/或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的百分比時，總蛋白素組合物之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，組合物中總蛋白素之約0.3%至約3%呈寡聚蛋白素形式，及/或組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0832】 實施例198.如實施例190至197中任一項之奈米粒子組合物，其中按組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的重量計，開環雷帕黴素少於3%。

【0833】 實施例199.一種奈米粒子組合物，其包含：(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部

分，其中按該組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的重量計，開環雷帕黴素少於3%。

【0834】 實施例200.如實施例190至199中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中雷帕黴素之少於1%為游離雷帕黴素。

【0835】 實施例201.一種奈米粒子組合物，其包含：(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，其中組合物中雷帕黴素之少於1%為游離雷帕黴素。

【0836】 實施例202.如實施例190至201中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之體積加權平均粒度為約200 nm或更小。

【0837】 實施例203.如實施例190至202中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之Z平均粒度為約200 nm或更小。

【0838】 實施例204.如實施例190至203中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之多分散性指數小於0.3。

【0839】 實施例205.如實施例190至204中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之粒度分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)為約0.8至約1.2。

【0840】 實施例206.如實施例190至205中任一項之奈米粒子組合物，其中按重量計，奈米粒子為約25%至約45%蛋白素。

【0841】 實施例207.如實施例190至206中任一項之奈米粒子組合物，其中按重量計，奈米粒子為約55%至約75%雷帕黴素。

【0842】 實施例208.如實施例190至207中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中蛋白素與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。

【0843】 實施例209.如實施例190至208中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。

【0844】 實施例210.如實施例209之奈米粒子組合物，其中組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。

【0845】 實施例211.如實施例209或210之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL。

【0846】 實施例212.如實施例209至211中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物之滲透重量莫耳濃度為約280 mOsm/kg至約400 mOsm/kg。

【0847】 實施例213.如實施例209至212中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。

【0848】 實施例214.如實施例209至213中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物在25℃下保持穩定至少24小時。

【0849】 實施例215.如實施例209至214中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物在4℃下保持穩定至少24小時。

【0850】 實施例216.如實施例209至215中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子已由經乾燥之組合物再懸浮。

【0851】 實施例217.如實施例209至216中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物之pH為約6.0至約7.5。

【0852】 實施例218.如實施例190至217中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物為經乾燥之組合物。

【0853】 實施例219.如實施例190至218中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物包含低於250 ppm第三丁醇。

【0854】 實施例220.如實施例190至219中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物包含低於60 ppm氯仿。

【0855】 實施例221.如實施例190至220中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV。

【0856】 實施例222.如實施例190至221中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中雷帕黴素之少於1%為非晶形。

【0857】 實施例223.如實施例190至222中任一項之奈米粒子組合物，其中如由藉由X射線繞射量測組合物之凍乾形式的結晶度所測定，組合物具有非晶形態。

【0858】 實施例224.如實施例190至223中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由將奈米粒子自組合物分離，凍乾經分離奈米粒子，且藉由X射線繞射量測經分離且凍乾之奈米粒子的結晶度所測定，奈米粒子具有非晶形態。

【0859】 實施例225.如實施例190至224中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由拉曼光譜學、偏光顯微術、差示掃描量熱法(DSC)、調幅式差示掃描量熱法(mDSC)、傅立葉變換紅外(FTIR)光譜學或核磁共振(NMR)波譜學所測定，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。

【0860】 實施例226.如實施例190至225中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子中雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之蛋白素相互作用。

【0861】 實施例227.如實施例190至226中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)所測定，奈米粒子之至少一部分為非球形。

【0862】 實施例228.如實施例190至227中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)所測定，奈米粒子具有非

光滑表面。

【0863】 實施例229.如實施例190至228中任一項之奈米粒子組合物，其中蛋白素為人類蛋白素。

【0864】 實施例230.如實施例190至229中任一項之奈米粒子組合物，其中組合物中雷帕黴素之90%或更多處於奈米粒子中。

【0865】 實施例231.如實施例190至230中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物為無菌的。

【0866】 實施例232.如實施例190至231中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物包含辛酸鈉。

【0867】 實施例233.如實施例190至232中任一項之奈米粒子組合物，其中醫藥組合物與指示醫藥組合物中雷帕黴素之量的單位劑量標籤相關聯，且其中醫藥組合物中雷帕黴素之量在單位劑量標籤上所指示之雷帕黴素之量的10%內。

【0868】 實施例234.如實施例190至233中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物容納於密封容器內。

【0869】 實施例235.如實施例234之奈米粒子組合物，其中密封容器為密封小瓶或密封袋。

【0870】 實施例236.如實施例190至235中任一項之奈米粒子組合物，其中奈米粒子組合物為醫藥組合物。

【0871】 實施例237.一種如實施例190至236中任一項之奈米粒子組合物的商業批。

【0872】 實施例238.一種乳液之商業批，該乳液包含：包含奈米液滴之分散有機相，該等奈米液滴包含溶解於包含氯仿及第三丁醇之有機溶

劑中之雷帕黴素；及包含蛋白素之連續水相。

【0873】 實施例239.如實施例238之乳液，其中按體積計，有機溶劑包含約10%至約50%第三丁醇。

【0874】 實施例240.如實施例238或239之乳液，其中按體積計，有機溶劑包含約50%至約90%氯仿。

【0875】 實施例241.如實施例238至240中任一項之乳液，其中有機溶劑以約1:1至約9:1之體積比包含氯仿及第三丁醇。

【0876】 實施例242.如實施例238至241中任一項之乳液，其中有機相中雷帕黴素之濃度為約20 mg/mL至約500 mg/mL。

【0877】 實施例243.如實施例238至242中任一項之乳液，其中乳液中雷帕黴素之濃度為約2 mg/mL至約50 mg/mL。

【0878】 實施例244.如實施例238至243中任一項之乳液，其中水相中蛋白素之濃度為約10 mg/mL至約200 mg/mL。

【0879】 實施例245.如實施例238至244中任一項之乳液，其中乳液中蛋白素之濃度為約8 mg/mL至約200 mg/mL。

【0880】 實施例246.如實施例238至245中任一項之乳液，其中乳液中有機相之相分率為約1%至約20%。

【0881】 實施例247.如實施例238至246中任一項之乳液，其中奈米液滴之Z平均粒度為約200 nm或更小。

【0882】 實施例248.如實施例238至247中任一項之乳液，其中在4℃下儲存乳液約4小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0883】 實施例249.如實施例238至24中任一項之乳液，其中在4℃下儲存乳液約24小時之後，奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【0884】 實施例250.如實施例238至249中任一項之乳液，其中蛋白素為人類蛋白素。

【0885】 實施例251.一種製造奈米粒子懸浮液之商業批之方法，其包含自如實施例48至60中任一項之乳液之商業批移除有機溶劑以製造奈米粒子懸浮液。

【0886】 實施例252.如實施例251之方法，其中有機溶劑使用攪拌膜蒸發器移除。

【0887】 實施例253.如實施例251之方法，其中有機溶劑使用旋轉蒸發器移除。

【0888】 實施例254.如實施例251至253中任一項之方法，其進一步包含藉由使有機相及水相均質化形成乳液。

【0889】 實施例255.如實施例251至254中任一項之方法，其中將乳液在約2℃與約8℃之間儲存，隨後移除有機溶劑。

【0890】 實施例256.如實施例255之方法，其中將乳液儲存約4小時或約24小時。

【0891】 實施例257.一種評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途之適合性的方法，其中醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：量測醫藥組合物之品質控制參數；及評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中在品質控制臨限內之品質控制參數量測值指示醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【0892】 實施例258.如實施例257之方法，其中醫藥組合物之品質控制參數包含組合物中呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百

分比；且品質控制臨限包含當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素的百分比時，設定在約42%與約60%單體蛋白素內之範圍。

【0893】 實施例259.如實施例257之方法，其中醫藥組合物之品質控制參數包含組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素及聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比；且品質控制臨限包含當藉由對組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，設定在約80%與約95%單體蛋白素內之範圍，設定在約4%與約15%二聚蛋白素內之範圍，及設定在約0.5%與約5%聚合蛋白素內之範圍。

【0894】 實施例260.如實施例257之方法，其中醫藥組合物之品質控制參數包含組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中呈開環雷帕黴素形式的重量百分比；且品質控制臨限設定為按重量計3%開環雷帕黴素或更少。

【0895】 實施例261.如實施例257之方法，其中醫藥組合物之品質控制參數包含組合物中作為游離雷帕黴素之雷帕黴素的百分比；且品質控制臨限設定為組合物中雷帕黴素之1%或更少。

【0896】 實施例262.一種放行醫藥組合物之商業批的方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：使用商業批之樣品評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中醫藥組合物之適合性根據如實施例257之方法評定；及若醫藥組合物適合於醫療用途，則放行商業

批。

【0897】 實施例263.一種加工醫藥組合物之樣品以驗證樣品適合於在人類個體中之醫療用途的方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：自商業批獲得樣品；及使用商業批之樣品評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中醫藥組合物之適合性根據方法實施例257評定。

【0898】 實施例264.一種製備醫藥組合物以供放行之方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：根據如實施例257之方法評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性；將醫藥組合物鑑別為適合於在人類個體中之醫療用途；及包裝醫藥組合物以供放行。

【0899】 實施例265.一種醫藥組合物之商業批，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子中呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比時，奈米粒子中蛋白素之約42%至約60%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0900】 實施例266.如實施例265之商業批，其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素之百分比時，奈米粒子中蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。

【0901】 實施例267.如實施例265或266之商業批，其中當藉由將奈

米粒子與非奈米粒子部分分離，溶解奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定奈米粒子中呈單體蛋白素或二聚蛋白素形式之蛋白素之百分比時，奈米粒子中蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式且奈米粒子中蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式。

【0902】 實施例268.如實施例265至267中任一項之商業批，其中當藉由對組合物進行尺寸排阻層析來測定組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的百分比時，總蛋白素組合物之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，組合物中總蛋白素之約0.3%至約3%呈寡聚蛋白素形式，且組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0903】 實施例269.如實施例265至268中任一項之商業批，其中當藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離，且對非奈米粒子部分進行尺寸排阻層析來測定非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比時，非奈米粒子部分中蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約4%呈寡聚蛋白素形式，且非奈米粒子部分中蛋白素之約0.5%至約3%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【0904】 實施例270.如實施例265至269中任一項之商業批，其中按組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的重量計，開環雷帕黴素少於3%。

【0905】 實施例271.如實施例265至270中任一項之商業批，其中奈

米粒子之體積加權平均粒度為約200 nm或更小。

【0906】 實施例272.如實施例265至271中任一項之商業批，其中奈米粒子之Z平均粒度為約200 nm或更小。

【0907】 實施例273.如實施例265至272中任一項之商業批，其中奈米粒子之多分散性指數小於0.3。

【0908】 實施例274.如實施例265至273中任一項之商業批，其中奈米粒子之粒度分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)為約0.8至約1.2。

【0909】 實施例275.如實施例265至274中任一項之商業批，其中奈米粒子為按重量計約25%至約45%蛋白素及按重量計約55%至約75%雷帕黴素。

【0910】 實施例276.如實施例265至275中任一項之商業批，其中奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。

【0911】 實施例277.如實施例265至276中任一項之商業批，其中組合物中蛋白素之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。

【0912】 實施例278.如實施例265至277中任一項之商業批，其中奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL。

【0913】 實施例279.如實施例265至278中任一項之商業批，其中組合物之滲透重量莫耳濃度為約280 mOsm/kg至約400 mOsm/kg。

【0914】 實施例280.如實施例265至279中任一項之商業批，其中奈米粒子已由經乾燥之組合物再懸浮。

【0915】 實施例281.如實施例265至280中任一項之商業批，其中組合物為經乾燥之組合物。

【0916】 實施例282.如實施例265至281中任一項之商業批，其中組

合物包含低於250 ppm第三丁醇或低於60 ppm氯仿。

【0917】 實施例283.如實施例265至282中任一項之商業批，其中奈米粒子之ζ電位為約-25 mV至約-50 mV。

【0918】 實施例284.如實施例265至283中任一項之商業批，其中如藉由將奈米粒子自組合物分離，凍乾經分離奈米粒子，且藉由X射線繞射量測經分離且凍乾之奈米粒子的結晶度所測定，奈米粒子具有非晶形態。

【0919】 實施例285.如實施例265至284中任一項之商業批，其中如藉由拉曼光譜學、偏光顯微術、差示掃描量熱法(DSC)、調幅式差示掃描量熱法(mDSC)、傅立葉變換紅外(FTIR)光譜學或核磁共振(NMR)波譜學所測定，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態。

【0920】 實施例286.如實施例265至285中任一項之商業批，其中如藉由低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)所測定，奈米粒子之至少一部分為非球形。

【0921】 實施例287.如實施例265至286中任一項之商業批，其中如藉由低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)所測定，奈米粒子具有非光滑表面。

【0922】 實施例288.如實施例265至288中任一項之商業批，其中蛋白素為人類蛋白素。

【0923】 實施例289.如實施例265至288中任一項之商業批，其中組合物中雷帕黴素之90%或更多處於奈米粒子中。

【0924】 實施例290.如實施例265至289中任一項之商業批，其中奈米粒子組合物為無菌的。

【0925】 實施例291.如實施例265至290中任一項之商業批，其中奈米粒子組合物包含辛酸鈉。

【0926】 實施例292.如實施例265至291中任一項之商業批，其中醫藥組合物容納於複數個小瓶內，該等小瓶與指示各小瓶中雷帕黴素之量之單位劑量標籤相關聯，且其中小瓶中雷帕黴素之量在單位劑量標籤上所指示之雷帕黴素之量的10%內。

實例

【0927】 以下實例意欲純粹例示本發明且因此不應視為以任何方式限制本發明。呈現以下實例以便更充分說明實施例然而其決不應視為限制本申請案之廣泛範疇。儘管本文已展示且描述本申請案之某些實施例，但顯然此類實施例僅作為實例提供。熟習此項技術者可不背離本發明之精神及範疇之情況下想到大量變化形式、改變及取代。應理解，在實踐本文所描述之方法時可採用本文所描述之實施例的各種替代方案。

【0928】 對於以下實例，開發用於可注射懸浮液之雷帕黴素蛋白素結合型奈米粒子的醫藥組合物。醫藥組合物、藥品包含奈米粒子，其包含mTOR抑制劑雷帕黴素與人類蛋白素之複合物，且稱為蛋白素結合型西羅莫司、蛋白素結合型雷帕黴素及ABI-009中之任一者(亦即，「組合物」或「醫藥組合物」)。除非另外說明，否則對於以下實例中之大部分，以來自指定製造批次之凍乾粉(亦即，凍乾餅狀物)形式提供醫藥組合物。在以下實例中之一些中將來自醫藥組合物之各種批次的樣品在生產之後不久(臨床樣品)或指定儲存期之後(穩定性樣品)表徵且分析。除非另外說明，否則下文組合物或醫藥組合物係指來自此等生產批次之一的樣品。

實例1.雷帕黴素奈米粒子之X射線繞射(XRD)

【0929】 對醫藥組合物進行X射線繞射(XRD)分析。使用來自在5℃及25℃/60%相對濕度(RH)下儲存，儲存0至24個月之間及超過36個月之

後的醫藥組合物之數個批次的凍乾餅狀物進行評定。

【0930】 亦緊接在復原之後(零時間，*T0*)及復原後在5℃下儲存24小時之後(24小時時間；*T24小時*)對復原醫藥組合物進行XRD分析。用0.9%氯化鈉溶液復原醫藥組合物以產生如藉由雷帕黴素之濃度所量測，5 mg/ml醫藥組合物儲備溶液。舉例而言，自含有如藉由雷帕黴素之量所量測100 mg之凍乾醫藥組合物的小瓶開始，使用無菌注射器在最少1分鐘內將20 ml 0.9%氯化鈉緩慢注射至小瓶中。將0.9%氯化鈉之流量導向至小瓶之內壁上。隨後，使凍乾醫藥組合物靜置5分鐘且隨後將小瓶輕緩旋動或緩慢倒置至少2分鐘，直至發生醫藥組合物之完全溶解。將凍乾醫藥組合物以避免形成泡沫之方式復原。設置分光光度計，其中295 nm長波通濾光片置放於UV光源與比色管之間。將10 mm石英比色管被置放於預平衡至20℃之Agilent Cary 8454 UV-Vis分光光度計中同時以2000 rpm攪動。將適當體積之水轉移至比色管。將磁性攪拌棒添加至比色管底部。使分光光度計在一個小時(或較長時間)內平衡，直至340 nm信號穩定。隨後將適當體積之儲備復原醫藥組合物懸浮液添加至比色管中，以達成100 μg/ml之目標雷帕黴素濃度。緊接著混合懸浮液且將比色管加蓋。

【0931】 另外，對由凍乾人類蛋白素、結晶雷帕黴素、非晶形雷帕黴素構成之對照及含有於凍乾人類蛋白素中之1至10% (w/w)結晶雷帕黴素的物理混合物進行XRD分析。

【0932】 XRD分析中所使用之樣品及對照概述於以下表1中。

表1.用於XRD表徵之樣品及對照

樣品描述	批次號	穩定性間隔/儲存條件/材料資訊
對照1，凍乾人類蛋白素	HA-1	來自人類血清之蛋白素，凍乾粉，不含脂肪酸及球蛋白
對照2，結晶雷帕黴素	R-A	雷帕黴素藥物物質
對照3，非晶形雷帕黴素	R-B	溶解於適合有機溶劑中且與稀酸混合以形成不溶性沈澱之雷帕黴素藥物物質；沈澱經純化及乾燥以產生非晶形雷帕黴素
凍乾人類蛋白素與結晶雷帕黴素之物理混合物	N/A	含有於凍乾人類蛋白素中之1至10% (w/w)結晶雷帕黴素的物理混合物。注意：醫藥組合物中雷帕黴素百分比為大致10% (w/w)
醫藥組合物凍乾餅狀物	11號	在5℃下24個月
醫藥組合物凍乾餅狀物	2號	在25℃/60% RH下24個月及在5℃下超過36個月
醫藥組合物凍乾餅狀物	11號及3號	T0；在5℃下3個月；在25℃/60% RH下3個月；在5℃下6個月；及在25℃/60% RH下6個月
經分離之醫藥組合物之奈米粒子	12號	藉由以使得奈米粒子沈降而不與奈米粒子締合之蛋白素及/或雷帕黴素不顯著沈降的速度及持續時間進行超速離心分離的奈米粒子

【0933】 結晶雷帕黴素(對照2)之結晶度由XRD圖案中大量尖銳散射峰之存在證實，而非晶形雷帕黴素(對照3)在其圖譜中展現寬暈。凍乾人類蛋白素(對照1)亦具有非晶形結構，如XRD圖案中兩個寬散射峰所指示。在混合物中含有1至10% (w/w)雷帕黴素之凍乾人類蛋白素與結晶雷帕黴素之物理混合物的XRD圖案可描述為非晶形，具有獨特結晶峰。漫散射歸因於非晶形人類蛋白素且尖銳繞射峰歸因於結晶雷帕黴素。使用當前XRD方法可偵測凍乾人類蛋白素中低至1% w/w結晶雷帕黴素之結晶度。

【0934】 醫藥組合物(凍乾餅狀物，初始時間點)及對照之典型XRD

圖案證明醫藥組合物在本質上為非晶形，如兩個寬散射峰所指示。

【0935】 在5℃及25℃/60% RH下儲存至多3個月及24個月之後，醫藥組合物(凍乾餅狀物)之XRD圖案具有與在初始時間點獲得之XRD圖案相似的圖案，表明在儲存期間及在存放期期間藥品本質上仍為非晶形。

【0936】 測定經分離奈米粒子之XRD圖案。緊接在復原之後(*T0*)及在5℃下儲存復原懸浮液24小時之後(*T24小時*)，藉由超速離心分離奈米粒子。以使得奈米粒子沈降而不與奈米粒子締合之任何蛋白素及/或雷帕黴素不顯著沈降的速度及持續時間進行超速離心。將沈降奈米粒子與上清液分離且凍乾。

【0937】 經分離奈米粒子之X射線繞射圖展現指示非結晶材料之寬散射暈，且證實醫藥組合物奈米粒子為非晶形且在5℃下儲存復原懸浮液24小時之後仍為非晶形。

實例2.雷帕黴素奈米粒子之拉曼光譜學

【0938】 對對照及醫藥組合物之所選樣品(參見實例1之表1)進行拉曼光譜學分析。拉曼光譜學偵測引起分子內鍵極化度改變之分子內振動及旋轉模式。由於振動及旋轉狀態及頻率由分子之物理狀態改變，因此拉曼光譜視樣品之物理形式而不同。

【0939】 結晶雷帕黴素、非晶形雷帕黴素及凍乾人類蛋白素之拉曼光譜顯著不同。晶形中1630.4 cm^{-1}處之獨特峰顯著位移至非晶形中之1634.7 cm^{-1}，且晶形中所觀測到之峰中的許多不存在，例如1159.8 cm^{-1}、1115.9 cm^{-1}及1000.2 cm^{-1}處之峰。結晶雷帕黴素與非晶形雷帕黴素之拉曼光譜之間的此等差異使得可藉由拉曼光譜學在其物理狀態之間進行區分。凍乾人類蛋白素之拉曼光譜含有蛋白質所特有之數個峰，包括歸因於

苯丙胺酸側鏈中之芳族環的1003 cm^{-1}處之主要峰。

【0940】 分析與對照相比，醫藥組合物(凍乾餅狀物)之拉曼光譜。在醫藥組合物樣品中未觀測到結晶雷帕黴素中1630 cm^{-1}處之獨特峰。實際上，歸因於非晶形雷帕黴素之1634 cm^{-1}處之特徵峰及歸因於凍乾人類蛋白素之1003 cm^{-1}處之特徵峰存在於所有醫藥組合物樣品中。此等結果證明藥品中雷帕黴素在本質上為非晶形且因此醫藥組合物(凍乾餅狀物)不為蛋白素與雷帕黴素之物理混合物。

【0941】 在5℃下及在25℃/60% RH下儲存至多24個月之醫藥組合物(凍乾餅狀物)的拉曼光譜展示與初始時間(*T0*)時醫藥組合物(凍乾餅狀物)相似的圖案，表明在儲存期間雷帕黴素之非晶形性質保持不變。

【0942】 亦測定經分離奈米粒子之拉曼光譜。緊接在復原之後(*T0*)及在5℃下儲存復原懸浮液24小時之後(*T24小時*)，藉由超速離心分離奈米粒子。以使得奈米粒子沈降而不與奈米粒子締合之任何蛋白素及/或雷帕黴素不顯著沈降的速度及持續時間進行超速離心。將沈降奈米粒子與上清液分離(指定為*T0*時濕沈澱)且凍乾(指定為經乾燥之沈澱)。結果證明經分離奈米粒子(呈在藉由凍乾進行乾燥之前的濕沈澱物形式及凍乾之後的經乾燥沈澱物形式兩者)中之雷帕黴素在本質上為非晶形且在5℃下儲存復原懸浮液24小時之後仍為非晶形。

實例3.雷帕黴素奈米粒子之差示掃描量熱法(DSC)及熱解重量分析

【0943】 使用差示掃描量熱法(DSC)及熱解重量分析(TGA)對對照及醫藥組合物之所選樣品(參見實例1之表1)進行熱分析，以測定醫藥組合物凍乾產品之熱穩定性及分解溫度。進行調幅式差示掃描量熱法(mDSC)以測定經分離之醫藥組合物奈米粒子中雷帕黴素之物理狀態。

【0944】 結晶雷帕黴素之DSC展示179.0℃處之強吸熱峰(資料以2℃/分鐘獲得)，接著分解。藉由TGA量測之結晶雷帕黴素的分解溫度為178℃，類似於DSC結果。此表明在相同吸熱內觀測到藥物熔融及降解。此外，TGA中不具有低溫下任何重量損失表明雷帕黴素無水。

【0945】 凍乾人類蛋白素之DSC展示約80℃(峰點)處之寬吸熱峰，後接在180℃與190℃之間的溫度下開始的另一寬吸熱峰。TGA熱分析圖展示DSC中之初始吸熱最可能歸因於吸附水之損失(由大約6% w/w之重量損失指示)，而在180℃與190℃之間的溫度下開始的第二寬吸熱歸因於凍乾人類蛋白素之分解。

【0946】 在5℃及25℃/60% RH下儲存3個月及24個月之醫藥組合物(凍乾餅狀物)的DSC具有類似純凍乾人類蛋白素之熱曲線，展示約80℃(峰點)處之寬吸熱峰，後接在約180-190℃下開始的另一寬吸熱峰。10%結晶雷帕黴素(w/w)於凍乾人類蛋白素中之物理混合物展現歸因於人類蛋白素之約80℃處之吸熱峰及約180-190℃處之寬吸熱峰，且亦展現歸因於結晶雷帕黴素之約166℃處之熔融峰。由於所觀測到之醫藥組合物的行為類似於凍乾人類蛋白素本身之熱行為(亦即，不具有結晶雷帕黴素之熔融吸熱)，此充當醫藥組合物中雷帕黴素為非晶形之支持性證據。

【0947】 使用調幅式DSC (mDSC)來研究與非晶形雷帕黴素對照相比，來自復原藥品之經分離奈米粒子的熱行為及物理狀態。非晶形雷帕黴素之mDSC分析在大約84℃至87℃產生熱事件，其在分離成可逆及不可逆成分時指示事件為玻璃轉變，T_g中點為84℃。TGA亦展示非晶形雷帕黴素幾乎不損失水(亦即，少於1%)。

【0948】 對來自11號及3號批次(參見實例1之表1)之經分離奈米粒子

進行mDSC。用0.9%氯化鈉注射液復原醫藥組合物。緊接在復原之後(*T0*)及在5℃下儲存復原懸浮液24小時之後(*T24小時*)，藉由超速離心分離奈米粒子。以使得奈米粒子沈降而不與奈米粒子締合之任何蛋白素及/或雷帕黴素不顯著沈降的速度及持續時間進行超速離心。將沈降奈米粒子與上清液分離且凍乾。mDSC掃描(以5℃/分鐘斜變)展示在大約92℃處之清楚玻璃轉變溫度(T_g)，接著再結晶，熔融且最後降解。T_g之存在支持經分離奈米粒子中雷帕黴素為非晶形。然而，該溫度高於針對純非晶形雷帕黴素觀測到的在84℃至87℃之間的溫度。對於此觀測結果存在兩種可能解釋。第一，沈澱物中一定量之人類蛋白素的存在可充當抗塑化劑。第二，非晶形在水(其提高分子遷移率)存在下之結構鬆弛可引起隨後經乾燥之非晶形藥物的黏度提高，其引起較高T_g。

實例4.雷帕黴素奈米粒子之傅立葉變換紅外光譜學

【0949】 使用傅立葉變換紅外光譜學(FTIR)來研究人類蛋白素與雷帕黴素之間的相互作用。在研究中使用對照及醫藥組合物之所選樣品(參見實例1之表1)。醫藥組合物中雷帕黴素為大致10% (w/w)。此使得可將醫藥組合物之吸光度與相同百分比之雷帕黴素的物理混合物進行比較。

【0950】 結晶雷帕黴素之FTIR光譜展示在1632 cm^{-1}及1716 cm^{-1}處出現的1600-1750 cm^{-1}之間的兩個尖銳峰。第一峰對應於藥物之C=C伸縮帶而第二峰表示羰基伸縮段。亦在2930 cm^{-1}處觀測到峰，此係由於巨環基中烷基CH伸縮段之存在。在非晶形中，峰位移至較高波數，表明相對於晶形略微較弱之相互作用。峰亦顯著加寬，此係由於無序狀態下可獲得更大自由度。純凍乾人類蛋白素之FTIR光譜僅展示數個寬峰，主要峰在1643 cm^{-1}及1528 cm^{-1}處。

【0951】 相比於10% (w/w)結晶雷帕黴素於凍乾人類蛋白素中之物理混合物的FTIR光譜，醫藥組合物(凍乾餅狀物，含有大致10%雷帕黴素)之FTIR光譜不具有額外峰。然而，儘管物理混合物仍展現1716 cm^{-1}處之雷帕黴素特徵峰，但此峰在醫藥組合物光譜中不存在。由於可預期非晶形在1717 cm^{-1}處之至少一寬峰存在於藥品光譜中，因此完全不存在此峰表明藥物CO基團與人類蛋白素之酸基氫鍵結，其使伸縮峰位移至較低波數且與區域中之人類蛋白素峰重疊。亦存在人類蛋白素光譜中朝向較高波數發生之峰位移。不具有非晶形雷帕黴素1717 cm^{-1}處之特徵峰及人類蛋白素之伸縮峰位移指示引起蛋白質構形變化的兩種化合物之間的分子層級相互作用。人類蛋白素中1643 cm^{-1}及1528 cm^{-1}處之峰分別表示醯胺1及醯胺II帶，其中醯胺I基團對二級結構變化較敏感。此等峰之位移一般表示藥物與多肽之CO及CN基團的分子層級相互作用。因此，1643 cm^{-1}至1648 cm^{-1}峰位移將表示凍乾藥品中雷帕黴素與人類蛋白素之間的相互作用，其在物理混合物中未觀測到。

【0952】 自復原醫藥組合物分離之奈米粒子的FTIR光譜展示非晶形雷帕黴素之特徵峰以及匹配凍乾人類蛋白素之峰。相比於非晶形雷帕黴素對照，經分離奈米粒子中1644 cm^{-1}與1717 cm^{-1}處之峰的比率高得多，表明此樣品仍具有相當大量與藥物奈米粒子相互作用之人類蛋白素。

實例5.雷帕黴素奈米粒子之核磁共振波譜學

【0953】 對對照及醫藥組合物之所選樣品(參見實例1之表1)進行^{13}C固態NMR研究，以理解醫藥組合物藥品中雷帕黴素及人類蛋白素之物理狀態。

【0954】 結晶雷帕黴素與非晶形雷帕黴素之間的化學位移大體上彼

此一致；其例外之處在於低場羰基信號加寬超出220 ppm，其主要歸因於羰基之大化學屏蔽各向異性。自非晶形雷帕黴素之波譜觀測到的碳共振之寬線寬為呈非晶形之雷帕黴素所特有，且可在分析醫藥組合物中雷帕黴素之物理形式時用作參考。

【0955】 相比於非晶形雷帕黴素與凍乾人類蛋白素之波譜的總和，醫藥組合物(2號批次，含有大致10% w/w雷帕黴素)之波譜不展示額外峰。觀測結果表明醫藥組合物藥品中不形成額外共價鍵，且醫藥組合物藥品中雷帕黴素與人類蛋白素之間不發生化學相互作用。藉由比較用作對照之非晶形雷帕黴素與醫藥組合物的波譜，醫藥組合物中藥物信號(亦即，非晶形雷帕黴素)之譜形及化學位移相比於對照保持不變。醫藥組合物藥品中雷帕黴素之物理狀態證實為非晶形。

【0956】 藉由固態NMR分析醫藥組合物藥品之一系列穩定性樣品(來自初始時間點，在5℃與25℃/60% RH下之間儲存24個月及超過36個月)。NMR資料表明在各種穩定性儲存下在存放期(諸如24個月)內及超過存放期(超過36個月)，各波譜中之波譜特徵，諸如峰形狀及化學位移一致，且醫藥組合物藥品中雷帕黴素仍為非晶形。

【0957】 醫藥組合物(2號批次)與非晶形雷帕黴素之NMR波譜的比較展示雷帕黴素中羰基碳之低場位移及乙烯基碳之高場位移。在非晶形雷帕黴素之波譜中，兩個羰基碳出現在169 ppm；然而，其在醫藥組合物之波譜中未觀測到。咸信羰基碳低場位移且與人類蛋白素之羰基信號在175 ppm處重疊。此藉由量測且比較來自人類蛋白素、雷帕黴素及醫藥組合物之三個羰基信號的強度證實。169至175 ppm之低場位移主要歸因於雷帕黴素中羰基與人類蛋白素中胺基酸之N端之間的氫鍵結。類似結果亦見於

FTIR光譜中，其中在醫藥組合物藥品中未觀測到藥物羰基伸縮段，此係由於自1717 cm^{-1}至1649 cm^{-1}位移至較低波數且由蛋白素羰基峰(其自1643 cm^{-1}至1649 cm^{-1}位移至略微較高波數)遮蔽。另一方面，雷帕黴素中乙烯基碳在^{13}C NMR波譜中之高場位移(約2-3 ppm)表明與藥物物質自身相比，醫藥組合物中雷帕黴素乙烯基鏈的不同分子環境；且指示雷帕黴素乙烯基鏈與人類蛋白素之間亦存在相互作用。相互作用可能由經由雷帕黴素乙烯基鏈與人類蛋白素上芳族環之親脂性相互作用，或兩種分子之間的靜電相互作用引起。FTIR光譜中醯胺I及醯胺II峰之位移亦展示存在藥物與蛋白質之CO及CN基團的分子層級相互作用。

實例6.雷帕黴素奈米粒子之低溫穿透電子顯微術

【0958】 使用低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)來表徵醫藥組合物藥品中奈米粒子之形態、大小、形狀及內部結構。與諸如穿透電子顯微術(TEM)及掃描電子顯微術(SEM)之其他電子顯微術方法相比，低溫TEM之主要優點為奈米粒子可在其原生環境中在低溫下進行研究，其使得在樣品製備期間對復原藥品之擾動減至最小。

【0959】 研究醫藥組合物藥品之四個批次：1號批次、2號批次、3號批次及11號批次。另外，研究凍乾人類蛋白素用於比較。

【0960】 在研究點使用20 mL標準生理食鹽水(0.9% w/v NaCl)復原各樣品(亦即，各藥品樣品及凍乾人類蛋白素比較物)。對復原24小時內未經稀釋之樣品進行成像。

【0961】 將各樣品保藏於由400目銅柵格上多洞碳膜支撐的玻璃化冰中。藉由將3 μl滴之樣品懸浮液施加至經清潔柵格，用濾紙揩吸掉，且緊接著在液體乙烷中進行玻璃化製備各樣品。將柵格在液氮下儲存，直至

轉移至電子顯微鏡以便成像為止。

【0962】 使用配備有FEI Eagle 4k×4k CCD相機，在120 keV下操作之FEI Tecnai T12電子顯微鏡(序列號D1100)進行電子顯微術。使用將柵格維持在-170℃以下之溫度下的低溫台將玻璃狀冰柵格轉移至電子顯微鏡中。

【0963】 以多種比例尺獲取各柵格之影像以評定試樣之整體分佈。在較低放大率下鑑別潛在適用於成像之目標區域之後，以110,000×(0.10奈米/像素)、52,000×(0.21奈米/像素)及21,000×(0.50奈米/像素)之標稱放大率獲取高放大率影像。以-5 μm至-0.6 μm之標稱欠焦及約10-25 $e^-/Å^2$之電子劑量獲取影像。

【0964】 醫藥組合物之所有四批次的各放大率層級下的影像可比。所有醫藥組合物影像具有極小粒子之高背景，類似於復原人類蛋白素中所觀測到之彼等，其與針對蛋白素所預期的一致。

【0965】 對11號批次(圖2中帶標註之所選影像)及1號批次(圖3中帶標註之所選影像)進行更詳細的影像分析，且與單獨的人類蛋白素進行比較。在所選影像中，指示具有非均一內部密度之不規則形狀粒子(IS)、具有均一密度之球形粒子(SP)及小圓形粒子(SRP)。11號批次及1號批次之影像中所觀測到之小圓形粒子類似於整個僅蛋白素樣品中之小圓形粒子。

【0966】 一般而言，低溫TEM研究展現不管藥品之存放期差異如何，醫藥組合物之所有四個批次就其奈米粒子而言類似。

【0967】 樣品及僅人類蛋白素樣品中可見極小圓形緻密粒子，其分佈廣泛且直徑小於約6 nm (參見例如圖2及圖3)；此等粒子與針對人類蛋白素所預期的一致。

【0968】 醫藥組合物之11號批次樣品中可見顯示不均勻內部密度之不規則形狀粒子。亦存在內部密度似乎均一之球形至長方形粒子(參見圖1及圖2)。針對不規則粒子所觀測到之內部密度的變化可歸因於其特定形狀。粒子在其最長尺寸中大小範圍為約20至120 nm。

【0969】 樣品亦含有大量極小圓形緻密粒子，其分佈廣泛且直徑小於約6 nm (參見圖2)。小粒子類似於單獨的凍乾人類蛋白素樣品(經復原)中所觀測到之彼等。此等粒子可能為人類蛋白素。

【0970】 1號批次含有與11號批次類型相似的粒子(比較圖2與圖3)。兩種樣品之粒度範圍亦相似：在其最長尺寸中，1號批次為約20至100 nm且11號樣品批次為約20至120 nm。兩個批次樣品均含有大量極小圓形粒子，其分佈廣泛且類似於僅凍乾人類蛋白素樣品中所觀測到之彼等。此等粒子可能為人類蛋白素(參見圖2及圖3)。當比較兩種樣品之影像時，粒子形態不存在明顯差異。兩個批次均含有一定百分比之不規則形狀/非球形粒子。

實例7.雷帕黴素奈米粒子之粒度

【0971】 藉由偏振強度差異散射與雷射繞射之組合(PIDS-LD)評估包含經蛋白素塗佈之雷帕黴素之奈米粒子的醫藥組合物之平均粒度及大小分佈。醫藥組合物之批次、所測試之樣品以及測試結果概述於以下表2中。

表2.藉由PIDS-LD量測之雷帕黴素奈米粒子粒度的概述

批次號/樣品	粒度體積分佈(nm)		
	平均值	<5%	<95%
2號，放行	99	58	161
2號，6個月，25℃/60% RH	101	58	163
2號，36個月，5℃	98	58	158
1號，放行	100	58	161

1號，6個月，25℃/60% RH	102	58	169
1號，36個月，5℃	98	57	157
11號，放行	96	57	151
3號，放行	95	57	149
11號，6個月，25℃/60% RH	99	60	146
3號，6個月，25℃/60% RH	98	58	157
範圍(nm)	95-102	57-60	146-169

【0972】 測試展現所測試之所有臨床及穩定性批次之體積粒度分佈的第五百分位數(5%)及第九十五百分位數(95%)寬度為57 nm至169 nm。此等粒度與美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)奈米粒子定義一致(參見U.S. FDA Office of Policy, 「*Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology-Guidance for Industry*」, FDA-2010-D-0530 (2014年6月)；及U.S. FDA Center for Drug Evaluation and Research, 「*Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials-Guidance for Industry*」, FDA-2013-S-0610 (2017年12月))。

【0973】 體積粒度分佈之平均值為95 nm至100 nm。體積分佈之5%及95%分別為57 nm至60 nm及146 nm至169 nm。在5℃下儲存至多36個月及在25℃/60% RH下儲存至多6個月之後，醫藥組合物之奈米粒子維持其平均大小及大小分佈。所測試之批次之間不存在粒度及大小分佈之顯著差異，表明製造製程高度可再現。

【0974】 亦利用動態光散射(DLS)開發替代方法。DLS技術可能更適合於量測奈米粒子之大小及分佈。藉由DLS評估醫藥組合物之兩個最近批次的平均粒度及大小分佈。平均粒度(強度加權)報告為Z平均值(nm)且大小分佈係藉由多分散性指數(PDI)量測。DLS結果概述於以下表3中。包括PIDS-LD結果用於比較。

表3.藉由DLS量測之雷帕黴素奈米粒子粒度分佈			
批次號/儲存	Z平均值	PDI	藉由PIDS-LD量測之對應樣品平均粒度(nm)
11號，放行	90	0.15	96
11號，1個月，5℃	89	0.15	95
11號，3個月，5℃	93	0.16	96
11號，6個月，5℃	88	0.14	97
11號，1個月，5℃/60% RH	89	0.14	95
11號，3個月，25℃/60% RH	88	0.15	97
11號，6個月，25℃/60% RH	89	0.15	99
3號，放行	89	0.15	95
3號，1個月，5℃	90	0.15	95
3號，3個月，5℃	89	0.14	95
3號，6個月，5℃	89	0.15	98
3號，1個月，25℃/60% RH	90	0.15	97
3號，3個月，25℃/60% RH	89	0.15	95
3號，6個月，25℃/60% RH	87	0.14	98
範圍(nm)	87至93	0.14至0.16	95至99

【0975】 藉由DLS報告為Z平均值之強度加權粒度分佈的平均值為87 nm至93 nm。藉由PDI量測之粒度分佈為0.14至0.16。所測試之批次及所測試之穩定性樣品(不同時間點及儲存條件)之間不存在粒度及大小分佈之顯著差異。

實例8.雷帕黴素奈米粒子之ζ電位

【0976】 進行ζ電位測試以評估包含雷帕黴素及人類蛋白素之奈米粒子之醫藥組合物的奈米粒子表面電荷。選自1號、2號、3號及11號批次之樣品針對ζ電位進行測試。所測試之樣品及結果概述於以下表4中。

表4.雷帕黴素奈米粒子之ζ電位		
批次號	儲存條件	ζ電位(mV)
2號	在5℃下超過36個月	-37.9
1號	在5℃下超過36個月	-35.1
11號	初始	-38.3
11號	在5℃下6個月	-34.7
11號	在25℃/60% RH下6個月	-34.1
3號	初始	-36.4
3號	在5℃下6個月	-38.4
3號	在25℃/60% RH下6個月	-35.0
範圍		-34.1至38.4

【0977】 醫藥組合物之ζ電位為大致-36 mV。此可表明醫藥組合物之奈米粒子上的人類蛋白素層在奈米粒子上產生負電荷。奈米粒子上之負電荷藉由在奈米粒子之間產生斥力賦予靜電穩定，藉此阻止聚集。奈米粒子之ζ電位在儲存期間得到維持。

實例9.雷帕黴素奈米粒子之滲透重量莫耳濃度

【0978】 滲透壓根本上係關於涉及溶質擴散或流體經膜轉移的所有生物過程。應將正常人類血漿與非經腸投與之流體的重量莫耳滲透濃度之間的差異減至最小以減少投藥後之任何不適。正常人類血漿之滲透重量莫耳濃度為大致285 mOsm/kg。評估在0.9%氯化鈉中復原之後，醫藥組合物之所選批次樣品的滲透重量莫耳濃度。復原醫藥組合物之滲透重量莫耳濃度值範圍為325至337 mOsm/kg，在所評估之批次及儲存條件中未觀測到顯著差異。所測試之樣品及對應滲透重量莫耳濃度資料提供於以下表5中。

表5.雷帕黴素奈米粒子之滲透重量莫耳濃度

批次號	儲存條件	滲透重量莫耳濃度(mOsm/kg)
13號	初始	329
13號	在5℃下6個月	328
13號	在25℃/60% RH下6個月	325
13號	在5℃下36個月	327
13號	在25℃/60% RH下36個月	325
2號	初始	337
1號	初始	333
11號	初始	333
3號	初始	337
範圍(mOsm/kg)		325至337

實例10.雷帕黴素奈米粒子之黏度

【0979】 測定醫藥組合物藥品之流變特性動態黏度。測試選自醫藥組合物之批次的樣品。所測試之樣品及對應黏度資料提供於以下表6中。

表6.雷帕黴素奈米粒子之黏度		
批次號	儲存條件	黏度
2號	在5℃下超過36個月	1.30
1號	在5℃下36個月	1.34
11號	初始	1.31
3號	初始	1.30
11號	在5℃下6個月	1.31
3號	在5℃下6個月	1.33
11號	在25℃/60% RH下6個月	1.33
3號	在25℃/60% RH下6個月	1.33
範圍		1.30至1.34

【0980】 復原藥品之動態黏度在25℃下為1.30至1.34厘泊(cP)。復原藥品之動態黏度類似於水之動態黏度(在25℃下0.89 cP)。動態黏度之相似性使在醫藥組合物靜脈內(IV)投藥後可能引起的與產品流動性相關之任何不良效應的可能性降到最低。在所評估之批次及儲存條件中未觀測到黏度之顯著改變。

實例11.雷帕黴素奈米粒子藥品中人類蛋白素之寡聚物組成

【0981】 使用與UV偵測器聯接之尺寸排阻層析(SEC)分析醫藥組合物藥品中人類蛋白素之總寡聚物組成。將凍乾樣品在生理食鹽水中復原且在生理食鹽水中稀釋至0.18 mg/mL雷帕黴素。用0.10 M K_2HPO_4/7.5%甲醇移動相將稀釋樣品注射於SEC管柱上。樣品及組成資料概述於以下表7中。

表7.雷帕黴素奈米粒子藥品中人類蛋白素之組成				
批次號/儲存條件	人類蛋白素組成(%)			
	單體	二聚物	寡聚物	聚合物
13號，放行	91.40	4.58	0.62	3.47
2號，放行	90.06	4.94	0.63	4.37
2號，24個月，5℃	89.41	5.84	0.74	4.01
2號，36個月，5℃	88.02	6.99	0.91	4.08
1號，放行	90.88	4.08	0.52	4.53
1號，24個月，5℃	87.62	6.87	1.01	4.51
11號，放行	89.27	5.58	0.83	4.32

11號，6個月，5℃	88.81	6.11	0.63	4.45
3號，放行	89.97	4.96	0.82	4.25
3號，6個月，5℃	88.60	6.21	0.58	4.60
11號，6個月，25℃/60% RH	83.89	10.14	1.42	4.55
3號，6個月，25℃/60% RH	84.04	10.04	1.40	4.52

【0982】 來自1號批次之樣品層析圖描繪於圖4中。蛋白素單體、二聚物及聚合物鑑別為獨特峰(圖4中各峰之頂點由井號標識)。可藉由此項技術中熟知的任何適合手段，包括諸如MALDI-TOF-MS之質譜法測定寡聚物峰中蛋白素之分子量屬性。測試批次之製造製程中不存在顯著差異。資料證實製造製程產生人類蛋白素之總寡聚物組成概況一致的藥品。長期5℃儲存不引起寡聚物概況之顯著改變。然而，可觀測到在25℃/60% RH壓力條件下朝向較少單體的轉化。

實例12.對雷帕黴素奈米粒子藥品中與奈米粒子締合之雷帕黴素的分析

【0983】 將超速離心與HPLC分析聯合以測定來自醫藥組合物之復原懸浮液的上清液及經分離奈米粒子之雷帕黴素及人類蛋白素組成。

【0984】 超速離心技術與HPLC方法聯合使得可測定復原懸浮液之溶液(上清液)及奈米粒子(沈澱物)部分兩者中雷帕黴素及人類蛋白素之濃度。該技術以一離心速度及持續時間(50,000 rpm持續41分鐘)選擇性地使雷帕黴素奈米粒子沈降或沈澱，使得僅雷帕黴素奈米粒子以沈澱物形式沈降。

【0985】 在超速離心復原懸浮液之後，將上清液及奈米粒子部分移出且使用HPLC方法分析雷帕黴素及人類蛋白素。將4%人類蛋白素溶液以相同時間超速離心以充當系統適合性檢查，其符合各超速離心實驗之所有結果需求。

【0986】 總雷帕黴素之大於98%存在於奈米粒子(沈澱物)中且小於

2%存在於溶液(上清液)中。另一方面，蛋白素之大於95%存在於溶液(上清液)中且小於5%存在於奈米粒子(沈澱物)中。奈米粒子部分中奈米粒子中人類蛋白素與雷帕黴素之比為大致35:65 (w/w)。所測試之醫藥組合物樣品及分析之結果概述於以下表8中。

表8.雷帕黴素奈米粒子藥品中人類蛋白素之組成

樣品批次	上清液中之雷帕黴素(μg/ml)	沈澱物中之雷帕黴素(μg/ml)	上清液中之人類蛋白素(mg/ml)	沈澱中之人類蛋白素(mg/ml)	奈米粒子中人類蛋白素:雷帕黴素比(w%/w%)
2號，32個月/5℃	33.0	4452	38.0	2.4	35:65
2號，32個月，25℃/60% RH	38.2	4394	37.9	2.6	37:63
1號，16個月/5℃(臨床材料)	34.7	4551	37.8	2.5	35:65
1號，16個月/5℃	34.0	4719	38.4	2.4	33:67
11號，放行	46.9	4376	38.5	2.4	36:64
3號，放行	44.3	4407	37.3	2.3	35:65
11號，6個月/5℃	42.4	4386	38.9	2.5	36:64
3號，6個月/5℃	44.0	4364	37.2	2.3	34:66
11號，6個月/25℃/60% RH	33.0	4356	39.4	2.4	36:64
3號，6個月/25℃/60% RH	46.5	4361	37.4	2.2	34:66

實例13.雷帕黴素奈米粒子藥品中之溶解度及溶解動力學

【0987】 將醫藥組合物之復原懸浮液的稀釋樣品中之光散射強度的改變用作測定奈米粒子之試管內溶解或崩解的量度，其暗示雷帕黴素自醫藥組合物之奈米粒子的釋放。使用零時間及時間*t*時之光散射強度測定任何給定時間時經釋放之雷帕黴素的百分比。藉由Malvern Zetasizer Nano量測之光散射的強度係相對於存在於醫藥組合物中之奈米粒子的數目。若醫藥組合物之復原懸浮液之稀釋樣品中不存在奈米粒子，或若雷帕黴素自奈米粒子至溶液中之釋放百分比為100%，則光散射強度接近零。若雷帕

黴素自奈米粒子之釋放受溶解限度控制且復原懸浮液稀釋至溶解度範圍內之濃度，則奈米粒子應快速溶解，使得雷帕黴素容易自醫藥組合物之奈米粒子釋放，且光散射強度將接近零。

【0988】 在試管內釋放測試之前，藉由量測歸因於奈米粒子之散射光強度評估0.9%生理食鹽水中醫藥組合物之復原懸浮液中之雷帕黴素的溶解度。如圖5中所示出，當醫藥組合物之復原懸浮液稀釋至雷帕黴素溶解度以下之濃度時，奈米粒子完全崩解且溶解，且不展示濃度依賴性光散射。當懸浮液稀釋至雷帕黴素溶解度以上之濃度時，奈米粒子僅部分崩解且溶解，且觀測到光散射。光散射強度隨逐漸提高之雷帕黴素濃度線性提高，如由圖5最右四個資料點指示。雷帕黴素之溶解度測定為散射光之強度開始線性提高時的濃度。0.9%生理食鹽水中復原懸浮液中之雷帕黴素的溶解度測定為16.1 ± 1.8 μg/ml (平均值± 95% CI)

【0989】 基於復原懸浮液中雷帕黴素之溶解度，將懸浮液稀釋於0.9%生理食鹽水溶液中以達成兩種雷帕黴素濃度：大致5 μg/ml (溶解度以下)及25 μg/ml (溶解度以上)。

【0990】 使用量測由雷帕黴素奈米粒子濃度變化所引起之光散射強度變化的動態光散射(DLS)測定此等稀釋懸浮液之試管內奈米粒子溶解。藉由將樣品之光散射強度的實驗量測值除以由溶解度曲線預測之理論光散射強度來測定任何給定時間時保持未溶解之雷帕黴素奈米粒子的百分比。隨後藉由自100%減去未溶解之雷帕黴素奈米粒子的百分比得出任何給定時間時溶解之雷帕黴素奈米粒子的百分比。對於在5℃下儲存32個月之後或在25℃/60% RH下儲存32個月之後的2號批次，在圖6及圖7中描繪代表性溶解曲線，且對於復原之後的4號批次描繪代表性溶解曲線(圖8)。在批

次之間或在儲存條件之間未觀測到顯著差異。

【0991】 來自醫藥組合物之試管內釋放曲線之結果證明來自醫藥組合物之復原懸浮液的雷帕黴素奈米粒子溶解具有溶解度依賴性，各溶解曲線展示類似趨勢。當復原懸浮液中雷帕黴素之濃度大於報告溶解度範圍時，雷帕黴素藉由爆發自奈米粒子釋放，接著緩慢釋放，直至到達溶解限度，其後溶解停止。然而，當雷帕黴素之濃度在溶解度內時，溶解為瞬時的。

【0992】 奈米粒子之大致80%經溶解且因此雷帕黴素在獲得第一量測值之前溶解。歸因於極快速動力學，無法精確量測在(復原懸浮液之)樣品稀釋時溶解之奈米粒子及因此溶解之雷帕黴素的百分比測定。

實例14.蛋白素寡聚研究

【0993】 使用尺寸排阻層析伴隨多角度光散射及折射率偵測(SEC-MALS-RI)進行研究，以進一步表徵最終基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子產品中蛋白素之蛋白素寡聚物狀態。用20 ml生理食鹽水復原凍乾產品之製造批次(在雷帕黴素蛋白質結合粒子中包含100 mg雷帕黴素的小瓶)，得到5 mg/ml雷帕黴素。將樣品在Beckman Coulter Microfuge 22R離心機中在24℃下以14,000 rpm離心1小時。樣品可經等分及冷凍，但僅允許一個冷凍/解凍循環。用生理食鹽水中4 mg/ml濃度下的U.S.P. Albutein® 25%(批次號B3ALC00082)標準物測定標準化常數。用生理食鹽水移動相以1毫升/分鐘之流動速率將100 µl各樣品注射於BioSep-S3000 (< 7×10^5 Da；5 µm)管柱中。使用Wyatt DAWN HELEOS II及Wyatt Optilab T-rEX偵測器。在注射之前將奈米粒子樣品10倍稀釋於生理食鹽水中。測試復原儲備樣品、來自離心之沈澱物及來自離心之上清液。作為離心之對照，亦將樣

品再懸浮而不分離上清液以測試來自離心之寡聚物概況的穩定性。

【0994】 測試雷帕黴素蛋白質結合產品之以下批次：1號批次、2號批次、3號批次、8號批次、10號批次、14號批次及16號批次。在不離心之情況下(儲備液)或在離心之後(沈澱物及上清液)測試樣品。作為對照，亦在沈澱之後使樣品再懸浮，以證明沈澱不實質上改變寡聚物概況。

表9. SEC-MALS-RI寡聚物研究

樣品	單體(%)	二聚物(%)	三聚物(%)
1號批次離心之前	89.0	9.2	1.8
1號批次離心之後	88.3	9.6	2.3
1號批次沈澱物	77.0	13.5	9.5
1號批次上清液	89.3	9.2	1.5
2號批次離心之前	87.7	9.9	2.4
2號批次離心之後	87.8	9.9	2.3
2號批次沈澱物	74.1	15.2	10.6
2號批次上清液	88.9	9.3	1.7
3號批次離心之前	89.1	8.9	2.0
3號批次離心之後	89.2	8.8	2.0
3號批次沈澱物	80.0	12.4	7.6
3號批次上清液	90.1	8.4	1.5
8號批次離心之前	86.3	10.9	2.9
8號批次離心之後	ND	ND	ND
8號批次沈澱物	77.7	13.9	8.4
8號批次上清液	87.3	10.3	2.3
10號批次離心之前	89.1	8.8	2.1
10號批次離心之後	ND	ND	ND
10號批次沈澱物	74.0	15.5	10.5
10號批次上清液	89.9	8.4	1.7
14號批次離心之前	90.7	7.9	1.4
14號批次離心之後	ND	ND	ND
14號批次沈澱物	78.5	12.9	8.6
14號批次上清液	89.6	8.7	1.7
16號批次離心之前	89.1	8.8	2.1
16號批次離心之後	89.2	8.8	2.0
16號批次沈澱物	74.2	16.2	9.6
16號批次上清液	90.0	8.4	1.6

實例15.藥物釋放研究。

【0995】 使用穩定同位素示蹤劑超過濾分析(SITUA) (參見Skoczen

等人, *Stable Isotope Method to Measure Drug Release from Nanomedicines*, J. Control Release, 220(A):169-174 (2015)進行研究以分析來自一批醫藥組合物之12批次(1號至10號批次及14至15批次)的雷帕黴素藥物釋放。在10分鐘培育之後在10 μg/ml及500 μg/ml雷帕黴素下檢查藥物釋放。簡言之，將穩定、經同位素標記之雷帕黴素摻加至4.5%人類血清蛋白素中(稀釋於0.9%生理食鹽水中之25% Albutein HSA)。添加MeOH-溶劑雷帕黴素(作為對照)或在10 μg/ml或500 μg/ml下之各批次的新鮮復原樣品。在29℃下平衡10分鐘之後，將樣品之一部分取出且使用預熱至29℃之Vivacon® 10 kDa MWCO離心機裝置過濾。藉由LC-MS分析樣品及超濾液以測定普通雷帕黴素及經同位素標記之雷帕黴素的濃度。經同位素標記之雷帕黴素的可超濾部分表示游離未結合部分之量度。亦可計算囊封及未囊封奈米粒子部分。

表10.藥物釋放之批次比較

	10 μg/ml		500 μg/ml	
批次	平均釋放(%)	SD/% CV	平均釋放(%)	SD/% CV
自由雷帕黴素	97.2	5.0/5.1	18.3	2.1/11.8
1號批次	94.7	2.0/2.2	16.7	1.2/7.5
2號批次	89.8	3.4/3.8	15.6	0.6/3.8
3號批次	89.7	3.2/3.5	15.1	0.7/4.6
4號批次	107.5	1.5/1.4	23.3	1.0/4.3
5號批次	107.7	3.1/2.9	24.7	0.7/2.8
6號批次	104.5	3.4/3.3	23.2	2.0/8.7
7號批次	99.9	4.3/4.3	19.5	1.0/5.3
8號批次	96.0	2.2/2.3	18.5	0.8/4.6
9號批次	99.1	2.3/2.3	19.3	1.5/7.8
10號批次	100.6	9.0/8.9	15.4	2.1/13.6
14號批次	100.7	5.2/5.2	16.1	0.9/5.4
15號批次	106.3	2.5/2.4	17.7	1.1/5.9

【0996】 如表10中所概述，所有批次顯示在10 μg/ml下89-106%釋放計算值及在500 μg/ml下15-25%釋放，類似於游離藥物對照，支持溶解度依賴性藥物釋放且指示一致調配物。亦指示標準差及變異係數。

實例16.蛋白素結合雷帕黴素研究。

【0997】 雷帕黴素存在於基於蛋白素之雷帕黴素奈米粒子組合物之奈米粒子及非奈米粒子部分兩者中。進行研究以測定醫藥組合物之數個製造批中游離及未結合雷帕黴素及蛋白素的含量。將來自1號、2號及3號批次之醫藥組合物以5 mg/ml雷帕黴素之濃度復原。

【0998】 簡言之，對於各批，藉由在Microfuge 22R離心機中在24℃下以14,000 rpm離心1小時分離組合物之奈米粒子部分。將上清液分離且使用Microcon 10 kDa離心裝置(Millpore, MRCPRT010, RC)在24℃下以14,000 rpm離心1小時。隨後分析裝置中之保留物及來自裝置之濾液的雷帕黴素含量。

表11.游離雷帕黴素研究

樣品	總雷帕黴素 mg/ml	奈米粒子部分中之雷帕黴素(%)	非奈米粒子部分中之蛋白質結合雷帕黴素(%)	未結合雷帕黴素(%)	過濾器結合
1號批次	4.62 ± 0.07 (n=3)	87 ± 2 (n=5)	9.7 ± 0.7 (n=5)	0.02 ± 0.01 (n=5)	3.3 ± 1.1 (n=5)
2號批次	4.68 ± 0.09 (n=5)	86 ± 1 (n=5)	11.0 ± 0.5 (n=5)	0.02 ± 0.01 (n=5)	3.2 ± 0.3 (n=5)
3號批次	4.83 ± 0.09 (n=3)	92 ± 6 (n=5)	8.5 ± 1.1 (n=5)	0.02 ± 0.01 (n=5)	2.7 ± 0.6 (n=5)

【0999】 如表11中所概述，大部分雷帕黴素處於組合物之奈米粒子部分中。在非奈米粒子部分中之雷帕黴素中，大部分為蛋白質結合的，亦即與蛋白素締合，且因此發現於10 kDa離心機裝置之保留物中。來自上清液之雷帕黴素的一部分(在約2.7%與約3.3%之間)結合至離心機裝置之過濾器。在各製造批次之不同樣品之間以及各製造批次之間均未觀測到實質性差異，表明製造製程一致。

實例17.奈米粒子組合物之製造。

【1000】 此實例展現一種製造蛋白素/雷帕黴素奈米粒子組合物(諸

如醫藥組合物)之方法。

【1001】 製備乳液以形成蛋白素-雷帕黴素奈米粒子。藉由以不同比測試不同有機溶劑使乳液最佳化。包含氯仿及醇之有機相以6:4之氯仿:乙醇或氯仿:異丙醇比測試。氯仿及第三丁醇之有機相以6:4、9:1及7:3之氯仿:第三丁醇比測試。亦在存在或不存在0.6 M NaCl或10%蔗糖之情況下測試樣品。製備包含30 mg/ml人類蛋白素(HA)之水溶液。蛋白素含有穩定劑辛酸鈉(0.08 mM/g)及N-乙醯色胺酸鹽(0.08 mM/g)。將水溶液及各種有機溶液以96:4之水溶液:有機溶液之比在高剪力均質機中混合，形成粗乳液。將粗乳液饋入至與攪拌膜蒸發器聯接之高壓均質機中。將蒸發後(PE)懸浮液合併且保持在約2℃至約8℃下。保持及合併之後，分析PE之雷帕黴素(藉由RP-HPLC)及HA (藉由SEC-UV)。基於分析值，將PE懸浮液用20% HA溶液稀釋，得到約7 mg/ml雷帕黴素及56 mg/ml蛋白素之雷帕黴素濃縮液。針對粒度(在0.2 μm過濾之前及之後)及經由0.2 μm過濾器之可過濾性分析不同製備條件。結果概述於以下表10中。

表10.試驗室規模製造實驗。

樣品ID	溶劑	Z平均值(nm) (未經過濾)	Z平均值(nm) (經過濾)	0.2 μm可過濾性 (每次過濾毫升數)
樣品1	CHCl3:EtOH	193.5	175.8	7
樣品2	CHCl3:EtOH	195.9	171.2	4-5
樣品3	CHCl3:EtOH	178.6	159.9	7
樣品4	CHCl3:EtOH	154.7	135.9	10
樣品5	CHCl3:EtOH	183.6	169.1	10
樣品6	CHCl3:EtOH	194.9	179.1	7
樣品7	CHCl3:tBa	191.4	175.6	10
樣品8	CHCl3:IPA	199.7	178.8	7-8
樣品9	CHCl3:EtOH	212.5	189.5	7.5
樣品10	CHCl3:tBa	134.6	83.3	10
樣品11	CHCl3:tBa	155.1	138.2	12-15
樣品12	CHCl3:tBa	224.0	153.9	2-3
樣品13	CHCl3:EtOH	174.1	148.2	5-7

【1002】 樣品11展現基於每次過濾體積之最佳可過濾性及低平均粒

度。此外，與其他樣品相比，樣品11具有如藉由光學顯微鏡所測定之減少的纖維。

【1003】 使用樣品11之最佳化條件來製備醫藥組合物之商業批。商業批之稀釋PE經由0.2 μm過濾器過濾。將經過濾產物等分至大致5000-6000個去熱源小瓶中且用滅菌塞子塞住，得到各自包含約100 mg雷帕黴素及約800 mg蛋白素之凍乾餅狀物的最終產物的密封小瓶。在加塞之前，將各小瓶之氛圍用氮氣NF置換。各小瓶含有約0.068毫莫耳/小瓶辛酸鈉及N-乙醯色胺酸鹽中之各者，及僅痕量或不可偵測量之氯仿及第三丁醇。各小瓶可用20 ml 0.9% NaCl復原，得到5 mg/ml雷帕黴素之注射液。

實例18.醫藥組合物中雷帕黴素之含量均一性及鑑別的HPLC分析。

【1004】 開發HPLC分析以評定醫藥組合物中雷帕黴素之含量均一性及鑑別。分析使用反相等度HPLC伴隨UV偵測。藉由與外部雷帕黴素標準物比較實現藉由滯留時間比率(RTR)分析且鑑別雷帕黴素。一般而言，若醫藥組合物以經乾燥形式提供，則首先將其復原(至約5 mg/ml標稱雷帕黴素濃度)以形成懸浮液，且隨後稀釋(至約100 μg/ml標稱雷帕黴素濃度)以形成工作懸浮液。若醫藥組合物以懸浮液形式提供，則將其稀釋(至約100 μg/ml標稱雷帕黴素濃度)以形成工作懸浮液。隨後將醫藥組合物之稀釋工作懸浮液溶解於有機溶劑中以形成穩定樣品溶液(在約20 μg/ml標稱雷帕黴素濃度下)，之後立即進行分析。

【1005】 具體而言，為分析醫藥組合物之最終凍乾餅狀物，利用針頭藉由將水導引至小瓶內壁上(以避免發泡)用20 ml水復原醫藥組合物之凍乾餅狀物的標稱量之雷帕黴素(諸如以雷帕黴素質量計，含有100 mg標稱量之小瓶)。水注射完成之後，小瓶擱置5分鐘且隨後旋動及/或倒置小

瓶至少2分鐘，直至凍乾餅狀物完全溶解。隨後將組合物在乙腈及水中稀釋至20 μg/ml雷帕黴素之標稱濃度以便分析。

【1006】 為分析如實例17中所描述之製造製程期間的醫藥組合物，蒸發後(PE)懸浮液之樣品藉由將PE在水及乙腈中稀釋至20 μg/ml (以雷帕黴素計)之標稱濃度來製備。

【1007】 亦如實例17中所描述，藉由添加20% HA將PE懸浮液調節至7 mg/ml雷帕黴素之標稱濃度。隨後過濾此經調節之懸浮液以形成醫藥組合物之最終過濾(FF)形式。為分析FF，藉由將FF在水及乙腈中稀釋至20 μg/ml (以雷帕黴素計)之標稱濃度來製備樣品。

【1008】 由含1000 μg/ml雷帕黴素之乙腈的儲備參考標準物以80:20乙腈:水(v:v)中20 μg/ml雷帕黴素之標稱濃度製備雷帕黴素之工作參考標準溶液。

【1009】 以45 ± 3℃之管柱溫度使用Waters Atlantis dC-18，150×4.6 mm，3 μm管柱(USP L1)。流動速率為1.0毫升/分鐘，注射體積為10 μl，具有80:20甲醇:水(v:v)移動相。運作時間為14分鐘。乙腈用作洗滌溶劑。使用277 nm UV偵測。雷帕黴素之次要異構體順式雷帕黴素的滯留時間比主要異構體反式雷帕黴素長。

【1010】 藉由比較各樣品之反式雷帕黴素異構體峰的滯留時間除以雷帕黴素之參考標準物之反式雷帕黴素異構體峰的滯留時間計算滯留時間比率。若RTR落入接受範圍，諸如0.98-1.02內，則認為其可接受。藉由比較來自各樣品之總雷帕黴素峰面積(順式及反式雷帕黴素峰面積)除以雷帕黴素之參考標準物的總雷帕黴素峰面積來測定各樣品之含量均一性，其中雷帕黴素標準物之純度百分比已知。若各樣品之含量均一性落入接受範

圍內，則認為其可接受。

實例19.雷帕黴素降解產物之HPLC分析。

【1011】 需要專門鑑別降解產物開環雷帕黴素之方法。在開發製程期間，對於醫藥組合物之所有測試批，開環雷帕黴素為在長期儲存(例如在5℃下)及加速儲存(例如在25℃/60% RH下)兩者下偵測到的醫藥組合物中之唯一降解產物。然而，已知其他類雷帕黴素物種，且其可能由雷帕黴素生產期間的醱酵過程形成。用於醫藥組合物之先前HPLC方法將醱酵過程雜質雷帕黴素二醛與開環雷帕黴素共溶離。因此，開發RP-HPLC分析以評定醫藥組合物中之主要雷帕黴素降解產物開環雷帕黴素，且將開環雷帕黴素與雷帕黴素二醛拆分。

【1012】 改良方法為反相梯度HPLC伴隨UV偵測。藉由與外部雷帕黴素標準物比較實現藉由滯留時間比率(RTR)鑑別雷帕黴素。藉由層析圖上之面積%計算歷史上偵測到的雷帕黴素之唯一降解產物開環雷帕黴素。

【1013】 如實例18中所論述製備雷帕黴素標準物及樣品，以各自20 μg/ml標稱雷帕黴素濃度得到樣品溶液及參考標準物。

【1014】 以50 ± 2℃之管柱溫度使用Agilent Eclipse Plus C18，100×3 mm，1.8 μm管柱(USP L1)。流動速率為0.5毫升/分鐘，且注射體積為10 μl。第一移動相為45% 10 mM甲酸銨(0.05%甲酸，pH 3.5)及55%乙腈。第二移動相為乙腈。運作時間為42分鐘。兩個移動相之梯度概述於以下表11中。

表11. HPLC分析梯度。

時間(分鐘)	移動相1 (%)	移動相2 (%)
0	100	0
25	100	0
35	65	35
37	65	35
37.1	100	0
42	100	0

【1015】 使用此方法，拆分開環雷帕黴素(估算RRT：0.53)、順式雷帕黴素(估算RRT：1.15)及反式雷帕黴素(標準RRT設定為1.0)。人類蛋白素具有短滯留時間且自所有雷帕黴素峰完全拆分。未發現稀釋劑相關峰干擾雷帕黴素峰之拆分。

實例20.醫藥組合物之穩定性研究

【1016】 在36個月之過程中對醫藥組合物之1號批次進行穩定性研究。1號批次以凍乾餅狀物形式提供於透明小瓶中，各小瓶含有100 mg雷帕黴素及800 mg人類蛋白素之標稱量。藉由實例18中所描述之HPLC方法對雷帕黴素進行鑑別及定量(雷帕黴素分析)。最初(穩定性研究之第0月至第18月)藉由先前HPLC方法鑑別雷帕黴素雜質。然而，發現開環雷帕黴素與雷帕黴素二醛(雷帕黴素之醱酵過程雜質)共溶離，由此得出較高量之開環雷帕黴素。對於1號批次之穩定性研究的第24月及第36月，使用實例19中所描述之改良HPLC方法來拆分開環雷帕黴素。

【1017】 在0、1、3、6、9、12、18、24及36個月測試在5℃下儲存之1號批次的小瓶。在0、1、3及6個月測試在25℃/60% RH下儲存之1號批次的小瓶。

【1018】 為測試凍乾餅狀物之外觀，視覺檢驗餅狀物且若觀測到白色至黃色餅狀物則認為合格。若凍乾餅狀物完全復原成白色至黃色半透明懸浮液，不留下呈未溶解物質形式的凍乾餅狀物殘餘物，則認為懸浮液之完全性及懸浮液之外觀/視覺色彩可接受。在各種時間點，分析pH、顆粒物質(目視檢查)、顆粒物質(每小瓶≥ 10 μm及≥ 25 μm之總粒子的顯微計數)、粒度(平均值(體積分佈)、< 5% (體積分佈)及< 95% (體積分佈))、由儀器量測得到的懸浮液色彩(使用Hunter Labs Spectrocolorimeter以及

EasyMatchQC-ER Software來量測復原懸浮液之透射色彩；報告黃度係數D-1925)、滲透重量莫耳濃度、雷帕黴素含量(目標值%)、雜質(包括相比於開環雷帕黴素與順式/反式雷帕黴素之總和的開環雷帕黴素)、人類蛋白素(毫克/小瓶，藉由尺寸排阻方法利用TosoHass, QC-PAK GFC 300, 150 mm×7.8 mm管柱伴隨228 nm下UV偵測得到)、凍乾餅狀物之含水量(藉由電量卡爾費雪(Karl Fischer)滴定器Hydranal Coulomat AG電量滴定試劑得到)、容器閉合完整性(藉由將小瓶浸沒於含有鈰之溶液且藉由感應耦合式電漿光輻射光譜學(ICP-OES)量測注入的鈰得到)、無菌性(藉由USP <71>方法得到)及細菌內毒素(藉由USP <85>方法得到)。

【1019】 在5℃下儲存0個月(放行測試)、1個月、3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月及36個月之後，認為1號批次之凍乾餅狀物之外觀、懸浮液完全性(亦即，復原完全性)、懸浮液之外觀(灰白色半透明的外觀)及顆粒物質(視覺；基本上不含可見顆粒)均可接受。

【1020】 在5℃下儲存0個月(放行測試)、1個月、3個月、6個月、9個月、12個月及18個月之後的1號批次之其餘分析概述於以下表12中。在定量限制(0.05%)以下之雜質報告為「ND」。未在特定時間點進行之分析報告為「NT」。符合無菌性接受準則報告為「合格」。雷帕黴素報告為預期之百分比(預期值為每小瓶100 mg反式/順式雷帕黴素)。

表12. 5℃儲存之後1號批次之穩定性研究

測試	0個月	1個月	3個月	6個月	9個月	12個月	18個月
復原時間(分鐘:秒)	7:20	6:35	6:14	6:48	9:28	6:42	15:45
pH	6.7	6.8	6.7	6.8	6.8	6.8	6.9
儀器色彩	21	21	20	23	24	24	NT
滲透重量莫耳濃度(mOsm/kg)	333	NT	NT	NT	NT	NT	NT
雷帕黴素分析(%)	95.7	97.0	99.1	101.3	96.3	96.1	99.5
蛋白素分析(毫克/小瓶)	765	858	872	871	874	881	853
水(%)	0.3	NT	NT	NT	NT	0.5	NT

粒度(nm；體積分佈)	<5%	58	58	58	57	57	57	58
	<95%	161	160	161	157	153	155	159
	平均值	100	99	99	98	96	97	99
顆粒物質/小瓶(顯微術)	≥ 10 μm	20	27	21	51	22	16	21
	≥ 25 μm	6	9	6	11	8	7	8
雜質(%)	開環雷帕黴素	0.78	0.80	0.81	0.85	0.84	0.89	0.95
	脯胺醯基雷帕黴素	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	14-表雷帕黴素	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	雷帕黴素醛	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	RRT 0.68	0.05	0.06	0.06	0.08	0.05	0.07	0.06
	RRT 1.30	0.06	0.06	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06
	總計	0.89	0.92	0.94	0.99	0.95	1.02	1.07
無菌性		合格	NT	NT	NT	NT	合格	NT
細菌內毒素(EU/mg)		<0.24	NT	NT	NT	NT	<0.24	NT

【1021】 在24及36個月時之1號批次的其餘分析，包括用於完全拆分開環雷帕黴素之HPLC分析概述於以下表13中。

表13. 5℃儲存之後1號批次之穩定性結果

測試		24個月	36個月
復原時間(分鐘:秒)		5:56	7:59
pH		6.9	6.8
雷帕黴素分析(%)		100.3	98.4
蛋白素分析(毫克/小瓶)		837	847
水(%)		0.9	0.6
粒度(nm；體積分佈)	< 5%	57	57
	< 95%	156	157
	平均值	97	98
顆粒物質/小瓶(顯微術)	≥ 10 μm	10	11
	≥ 25 μm	3	5
雜質(%)	開環雷帕黴素	0.77	0.79
	未指定的其他降解產物	ND	ND
	總降解產物	0.77	0.79
無菌性		合格	合格
細菌內毒素(EU/mg)		< 0.24	符合

【1022】 對於在25℃/60% RH下儲存0個月(放行測試)、1個月、3個月及6個月之1號批次，認為1號批次之凍乾餅狀物之外觀、懸浮液完全性(亦即，復原完全性)、懸浮液之外觀(灰白色半透明的外觀)及顆粒物質(視覺；基本上不含可見顆粒)均可接受。

【1023】 在25℃/60%下儲存0個月(放行測試)、1個月、3個月及6個月之後的1號批次之其餘分析概述於以下表14中。在定量限制(0.05%)以下之雜質報告為「ND」。未在特定時間點進行之分析報告為「NT」。符合無菌性接受準則報告為「合格」。用於偵測25℃/60%儲存條件之雜質的HPLC方法不將開環雷帕黴素與雷帕黴素二醛拆分。因此，開環雷帕黴素報告值可能略微高於實際值。

表14. 25℃/60% RH儲存之後1號批次之穩定性結果。

測試		0個月	1個月	3個月	6個月
復原時間(分鐘:秒)		7:20	6:59	4:43	7:07
pH		6.7	6.8	6.7	6.8
儀器色彩		21	21	21	25
滲透重量莫耳濃度(mOsm/kg)		333	NT	NT	NT
雷帕黴素分析(%)		95.7	99.2	99.4	97.2
蛋白素分析(毫克/小瓶)		765	859	880	860
水(%)		0.3	NT	NT	0.5
粒度(nm；體積分佈)	<5%	58	58	58	58
	<95%	161	161	160	169
	平均值	100	99	99	102
顆粒物質/小瓶(顯微術)	≥ 10 µm	20	27	18	52
	≥ 25 µm	6	8	1	16
雜質(%)	開環雷帕黴素	0.78	0.98	1.09	1.21
	脯胺醯基雷帕黴素	ND	ND	ND	ND
	14-表雷帕黴素	ND	ND	ND	ND
	雷帕黴素醛	ND	ND	ND	ND
	RRT 0.68	0.05	0.06	0.06	0.08
	RRT 1.30	0.06	0.07	0.06	0.06
	總計	0.89	1.10	1.21	1.35
無菌性		合格	NT	NT	合格
細菌內毒素(EU/mg)		< 0.24	NT	NT	< 0.24

【1024】 在透明玻璃小瓶中在5℃下儲存至多36個月，及25℃/60% RH下6個月的所有量測時間點，1號批次始終符合穩定性之接受準則。遵循FDA ICH Q1E指南及分析之接受準則，在5℃下儲存時之1號批次的計劃存放期基於在36個月穩定性研究內獲得之資料計算為66個月。在5℃下儲存至多36個月之後，未注意到凍乾餅狀物或隨後復原之懸浮液之外觀的

顯著變化。

實例21.醫藥組合物之結晶度壓力測試。

【1025】 開發醫藥組合物之商業樣品的壓力測試以評定歸因於製造製程期間所使用之有機溶劑(亦即，用於製備雷帕黴素乳液之有機溶劑)的存在，醫藥組合物形成結晶雷帕黴素之似然度。認為不可能將溶劑直接注射至凍乾產品中，此係由於溶劑不會均勻分配在整個凍乾餅狀物中。實際上，將商業產品之小瓶在富氮環境中打開，且將含有氯仿及第三丁醇之微比色管在餅狀物上方懸浮於小瓶中。隨後再密封小瓶。一段時間之後，打開小瓶，且復原凍乾餅狀物。在樣品中偵測到可定量之量的氯仿及第三丁醇。使用USP35結晶度顯微術測試<776>，結果證明在經設計以促進結晶雷帕黴素形成之加速條件下，溶劑暴露樣品不展示結晶雷帕黴素之存在。

【1026】 另外，在約5℃下在環境濕度下儲存32個月或約25℃在約60%相對濕度下儲存32個月之後，使用結晶度之USP測試測試來自1號、2號、3號及11號批次之樣品。不存在復原之後的儲存批次樣品中結晶雷帕黴素超過偵測限的證據。此等資料表明用於製備雷帕黴素奈米粒子組合物之製造方法產生將雷帕黴素維持在非晶態之組合物。

實例22.試管內釋放研究樣品之動態光散射(DLS)分析。

【1027】 藉由DLS分析來自實例15之測試樣品(來自1號批次)的粒度來理解樣品中雷帕黴素之物理狀態。將樣品稀釋至5 μg/mL、10 μg/mL、100 μg/mL或500 μg/mL雷帕黴素。在製備之後零時間、30分鐘及2小時分析樣品。以下表中僅展示30分鐘結果，因為結果不歷經時間而改變。

【1028】 於溶劑及4.5%人類血清蛋白素中之100 μg/mL及500 μg/mL濃度雷帕黴素的目視檢查及DLS分析指示此等溶液立即沈澱。於溶

劑及4.5%人類血清蛋白素中之100 μg/mL及500 μg/mL濃度的雷帕黴素看起來不透明，且DLS分析展示沈澱藥物典型的微米大小粒子群(表17及表18)。

【1029】 相比之下，儘管4.5% HSA中500 μg/mL濃度之1號批次看起來不透明，但DLS分析展示約150 nm之均一粒度(表18)。在100 μg/mL下，4.5% HSA溶液中之1號批次看起來透明，且觀測到約110 nm及7 nm DLS群，表明1號批次粒子部分解離(表17)。在低於100 μg/mL之濃度下，4.5% HSA中之1號批次溶液透明且奈米粒子立即解離成7 nm之DLS群，與非奈米粒子相關蛋白素一致(表15及表16)。此等資料表明在100與500 μg/mL之間濃度下，奈米粒子在4.5% HSA中穩定。醫藥組合物奈米粒子在100及500 μg/mL之濃度下穩定，具有約120 nm之單一DLS群，而生理食鹽水中之溶劑雷帕黴素在相同100及500 μg/mL濃度下沈澱，觀測到微米大小DLS群(表17及表18)。

【1030】 來自5 μg/mL雷帕黴素試管內釋放實驗之結果在以下表15中展示(NR，未報告)。

表15.在5 μg/mL雷帕黴素下之試管內釋放的DLS大小結果。

樣品 (外觀)	5-15 nm (積分強度)	60-170 nm (積分強度)	200-500 nm (積分強度)	> 1000 nm (積分強度)
生理食鹽水中之醫藥組合物	13±3 (72±6)	139±55 (26±8)	NR	NR
HSA空白組	7.43±0.09 (48.9±0.4)	85±2 (51.1±0.4)	NR	NR
30分鐘時HSA中之醫藥組合物	7.0±0.1 (53.0±0.6)	71±1 (47.0±0.6)	NR	NR
生理食鹽水中之雷帕黴素	NR	115±9 (97±3)	NR	4438±751 (5±2)
HSA中之雷帕黴素	7.7±0.01 (53.0±0.2)	76.3±0.8 (47.0±0.2)	NR	NR

【1031】 來自10 μg/mL雷帕黴素試管內釋放實驗之結果在表16中展示(NR，未報告)。

表16.在10 μg/mL雷帕黴素下之試管內釋放的DLS大小結果。				
樣品 (外觀)	5-15 nm (積分強度)	60-170 nm (積分強度)	200-500 nm (積分強度)	> 1000 nm (積分強度)
生理食鹽水中之醫藥組合物	10±1 (64±2)	93±3 (36±2)	NR	NR
HSA空白組	7.43±0.09 (48.9±0.4)	85±2 (51.1±0.4)	NR	NR
30分鐘時HSA中之醫藥組合物	7.0±0.03 (52.3±0.3)	68.1±0.7 (47.7±0.3)	NR	NR
生理食鹽水中之雷帕黴素	NR	NR	214±22 (95±7)	2905±2516 (5±7)
HSA中之雷帕黴素	7.0±0.03 (51.9±0.06)	69±1 (48.1±0.06)	NR	NR

【1032】 來自100 μg/mL雷帕黴素試管內釋放實驗之結果在表17中展示(NR，未報告)。

表17.在100 μg/mL雷帕黴素下之試管內釋放的DLS大小結果。				
樣品 (外觀)	5-15 nm (積分強度)	60-170 nm (積分強度)	200-500 nm (積分強度)	> 1000 nm (積分強度)
生理食鹽水中之醫藥組合物	NR	115±3 (100±0)	NR	NR
HSA空白組	7.43±0.09 (48.9±0.4)	85±2 (51.1±0.4)	NR	NR
30分鐘時HSA中之醫藥組合物	NR	NR	NR	1378±106 (100±0)
生理食鹽水中之雷帕黴素	NR	NR	NR	1378±106 (100±0)
HSA中之雷帕黴素	8.5±0.1 (27.9±0.9)	166±4 (66±1)	NR	NR

【1033】 來自500 μg/mL雷帕黴素試管內釋放實驗之結果在表18中展示(NR，未報告)。

表18.在500 μg/mL雷帕黴素下之試管內釋放的DLS大小結果。				
樣品 (外觀)	5-15 nm (積分強度)	60-170 nm (積分強度)	200-500 nm (積分強度)	> 1000 nm (積分強度)
生理食鹽水中之醫藥組合物	NR	126±2 (100±0)	NR	NR
HSA空白組	7.43±0.09 (48.9±0.4)	85±2 (51.1±0.4)	NR	NR
30分鐘時HSA中之醫藥組合物	NR	142±1 (100±0)	NR	NR
生理食鹽水中之雷帕黴素	NR	NR	NR	4346±137 (100±0)
HSA中之雷帕黴素	NR	NR	471±19 (95±1)	4867±127 (5±1)

實例23.雷帕黴素奈米粒子藥品中人類蛋白素之寡聚物組成

【1034】 進行對醫藥組合物藥品中人類蛋白素之寡聚物概況的額外表徵。評定來自1號批次、2號批次、5號批次及15號批次之樣品。將來自各批次之凍乾樣品在生理食鹽水中復原，得到含大致5 mg/mL雷帕黴素之復原醫藥懸浮液。

【1035】 為評定總蛋白素寡聚概況，藉由使用水將各復原樣品懸浮液定量轉移至500 mL量瓶且隨後用水稀釋至體積，以1.8 mg/mL雷帕黴素之目標濃度製備儲備樣品懸浮液。將儲備樣品懸浮液在2-8℃下儲存。藉由用水將5.0 mL儲備樣品懸浮液稀釋至50 mL，以0.18 mg/mL之目標濃度製備工作樣品懸浮液。將工作樣品懸浮液在2-8℃下儲存。尺寸排阻層析與具有針對蛋白素之適當分離性能的管柱一起使用，伴隨228 nm下之UV偵測。移動相包含0.10 M K2HPO4/7.5%甲醇。對層析圖中之峰進行積分以測定組合物中不同寡聚物種及總蛋白素之組成。

【1036】 為測定組合物之奈米粒子部分及非奈米粒子部分的蛋白素寡聚概況，將4 mL之5 mg/mL雷帕黴素復原懸浮液轉移至超離心管中且以50,000 rpm離心41分鐘。在不擾動沈澱物之情況下使用微移液管分離上清液，且藉由SEC伴隨UV偵測器用如上包含0.10 M K2HPO4/7.5%甲醇之移動相分析上清液。用2-3 mL純化水小心洗滌沈澱物(奈米粒子部分)。傾析沖洗液。將2 mL乙醇添加至沈澱物中。隨後在水浴中音波處理乙醇中之沈澱物直至完全分散。藉由移液管將分散沈澱物轉移至新的超離心管中。添加額外3 mL乙醇且將管以10,000 rpm離心20分鐘。在離心之後，在不擾動沈澱物之情況下傾析上清液。將3 mL生理食鹽水添加至球粒中且使其溶解15分鐘。使用玻璃巴斯德吸管(Pasteur pipette)，將混合物轉移至

10 mL量瓶中。使用生理食鹽水以將剩餘材料轉移至10 mL量瓶中。將樣品用生理食鹽水稀釋至10 mL且進行音波處理直至完全溶解。藉由SEC伴隨UV偵測器用包含0.10 M K2HPO4/7.5%甲醇之移動相分析樣品，以測定奈米粒子部分之寡聚概況。

【1037】 1號、2號、5號及15號批次之總組合物、非奈米粒子部分及奈米粒子部分的寡聚概況概述於以下表16中。對於總蛋白素寡聚概況(圖9)、非奈米粒子寡聚概況(圖10)及奈米粒子寡聚概況(圖11)提供代表性層析圖。

表16.雷帕黴素奈米粒子藥品中人類蛋白素之組成

批次號/部分	人類蛋白素組成(%)			
	單體	二聚物	寡聚物	聚合物
1號批次/總	85.06	8.53	2.14	4.27
1號批次/非奈米粒子	89.23	8.16	1.77	0.83
1號批次/奈米粒子	36.99	10.96	3.47	48.58
2號批次/總	85.08	8.89	2.13	3.89
2號批次/非奈米粒子	89.01	8.52	1.72	0.75
2號批次/奈米粒子	38.5	11.23	3.72	46.55
5號批次/總	86.94	7.41	1.6	4.05
5號批次/非奈米粒子	90.38	6.99	1.59	1.04
5號批次/奈米粒子	39.13	10.34	2.93	47.60
15號批次/總	85.49	8.34	2.05	4.11
15號批次/非奈米粒子	89.13	8.09	1.86	0.92
15號批次/奈米粒子	38.56	9.72	2.65	49.07

實例24.雷帕黴素奈米粒子藥品之低溫TEM影像的影像分析。

【1038】 影像處理來自以上實例6之1號批次、2號批次、3號批次及11號批次之低溫TEM影像。使用MIPAR影像處理器。將影像載入電腦系統且按照各圖片中詳述之低溫TEM比例尺校準比例尺。用中值及標準差濾鏡渲染影像以便進行粗粒子鑑別。程式庫之其餘部分將初始影像與經過濾且渲染之影像進行比較，以拒絕不滿足經鑑別之奈米粒子之準則的特徵。在生成獨立粒子之可接受影像之後，將量測應用應用於「特徵」(經

鑑別之粒子)。選擇面積、測徑規直徑(亦即，特徵之最大直徑)及最小直徑。計算最小直徑與最大直徑之比率以生成粒子球性如何的百分比。拒絕容易識別為數個粒子之組合或空隙的特徵以確保計算具有代表性。比率1指示完美球體或圓形橫截面。出於分析目的，比率為0.9至小於1.0之粒子視為基本上球形。比率小於0.9之粒子視為不規則形狀或非球形。

【1039】 對於1號批次，對29個粒子進行軟體分析。58.6%之粒子的比率等於或大於0.9且41.4%之粒子的比率小於0.9。所計數之所有粒子的平均比率為0.87。

【1040】 對於2號批次，對71個粒子進行軟體分析。22.5%之粒子的比率等於或大於0.9且78.9%之粒子的比率小於0.9。所計數之所有粒子的平均比率為0.80。

【1041】 對於3號批次，對92個粒子進行軟體分析。19.6%之粒子的比率等於或大於0.9且80.4%之粒子的比率小於0.9。所計數之所有粒子的平均比率為0.78。

【1042】 對於11號批次，對115個粒子進行軟體分析。27.8%之粒子的比率等於或大於0.9且72.2%之粒子的比率小於0.9。所計數之所有粒子的平均比率為0.76。

實例25.高濃度下雷帕黴素奈米粒子藥品之復原。

【1043】 奈米粒子之復原懸浮液的穩定性歸因於粒子沈降或聚結可具有挑戰性。將含有在含有蛋白素之非奈米粒子部分中之雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子的奈米粒子組合物之樣品(100 mg雷帕黴素/小瓶)藉由復原在不同體積稀釋劑中復原，以便獲得5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL及25 mg/mL之一系列雷帕黴素最終標稱濃度。觀測且記錄凍乾

餅狀物進入溶液之時程、結塊存在或任何其他問題。

【1044】 濃度研究(使用不同體積稀釋劑復原)之結果展示產品可在高濃度下復原且產生穩定均勻懸浮液。此結果出人意料，因為高濃度之奈米粒子可容易聚集或聚結，導致不穩定性。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種奈米粒子組合物，其包含(a)包含雷帕黴素(rapamycin)及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分；

其中當藉由對該組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定該組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，該組合物中該蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，該組合物中該蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，且該組合物中該蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。

【請求項2】

如請求項1之奈米粒子組合物，其中當藉由將該等奈米粒子與該非奈米粒子部分分離，使該等奈米粒子再懸浮於生理食鹽水中，且對再懸浮的奈米粒子進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定該等奈米粒子中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，該等奈米粒子中該蛋白素之約70%至約85%呈單體蛋白素形式，該等奈米粒子中該蛋白素之約9%至約20%呈二聚蛋白素形式，且該等奈米粒子中該蛋白素之約5%至約15%呈聚合蛋白素形式。

【請求項3】

如請求項1或2之奈米粒子組合物，其中當藉由將該等奈米粒子與該非奈米粒子部分分離，且對該非奈米粒子部分進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測

定該非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，該非奈米粒子部分中該蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，該非奈米粒子部分中該蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，且該非奈米粒子部分中該蛋白素之約0.5%至約5%呈聚合蛋白素形式。

【請求項4】

一種奈米粒子組合物，其包含：(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分；

其中當藉由將該等奈米粒子與該非奈米粒子部分分離，溶解該等奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定該等奈米粒子中呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比時，該等奈米粒子中該蛋白素之約42%至約60%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【請求項5】

如請求項4之奈米粒子組合物，其中當藉由將該等奈米粒子與該非奈米粒子部分分離，溶解該等奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定該等奈米粒子中呈寡聚蛋白素形式之蛋白素之百分比時，該等奈米粒子中該蛋白素之約1%至約4.5%呈寡聚蛋白素形式。

【請求項6】

如請求項4或5之奈米粒子組合物，其中當藉由將該等奈米粒子與該非奈米粒子部分分離，溶解該等奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定該等奈米粒子中呈單體蛋白素或二聚蛋白素形式之蛋白素之百分比時，該等奈米粒子中該蛋白素之約25%至約50%呈單體蛋白素形式或該等奈米粒子中該蛋白素之約5%至約16%呈二聚蛋白素形式。

【請求項7】

如請求項4至6中任一項之奈米粒子組合物，其中當藉由將該等奈米粒子與該非奈米粒子部分分離，且對該非奈米粒子部分進行尺寸排阻層析來測定該非奈米粒子部分中呈單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及/或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比時，該非奈米粒子部分中該蛋白素之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，該非奈米粒子部分中該蛋白素之約4%至約14%呈二聚蛋白素形式，該非奈米粒子部分中該蛋白素之約0.5%至約4%呈寡聚蛋白素形式，及/或該非奈米粒子部分中該蛋白素之約0.5%至約3%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【請求項8】

如請求項4至7中任一項之奈米粒子組合物，其中當藉由對該組合物進行尺寸排阻層析來測定該組合物中單體蛋白素、二聚蛋白素、寡聚蛋白素及/或除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的百分比時，總蛋白素組合物之約80%至約95%呈單體蛋白素形式，該組合物中總蛋白素之約4%至約15%呈二聚蛋白素形式，該組合物中總蛋白素之約0.3%至約3%呈寡聚蛋白素形式，及/或該組合物中總蛋白素之約2%至約7%呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素的形式。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之奈米粒子組合物，其中按該組合物中開環雷帕黴素(seco-rapamycin)與雷帕黴素之總和的重量計，開環雷帕黴素係約0.2%至約3%。

【請求項10】

一種奈米粒子組合物，其包含：(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒

子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，其中按該組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和的重量計，開環雷帕黴素少於3%。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物中雷帕黴素之少於1%係游離雷帕黴素。

【請求項12】

一種奈米粒子組合物，其包含：(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，其中該組合物中該雷帕黴素之少於1%係游離雷帕黴素。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之奈米粒子組合物，其中該等奈米粒子之體積加權平均粒度係約200 nm或更小，或約150 nm或更小。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之奈米粒子組合物，其中該等奈米粒子之Z平均粒度係約200 nm或更小，或約150 nm或更小。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之奈米粒子組合物，其中該等奈米粒子之多分散性指數小於0.3。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之奈米粒子組合物，其中該等奈米粒子之粒度分佈跨度($(D_v95-D_v5)/D_v50$)係約0.8至約1.2。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之奈米粒子組合物，其中按重量計，該等奈

米粒子係約25%至約45%蛋白素。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之奈米粒子組合物，其中按重量計，該等奈米粒子係約55%至約75%雷帕黴素。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物中該蛋白素與該雷帕黴素之重量比係約1:1至約10:1。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之奈米粒子組合物，其中該奈米粒子組合物係奈米粒子懸浮液。

【請求項21】

如請求項20之奈米粒子組合物，其中該組合物中蛋白素之濃度係約1 mg/mL至約100 mg/mL。

【請求項22】

如請求項20之奈米粒子組合物，其中該組合物中蛋白素之濃度係約30 mg/mL至約100 mg/mL。

【請求項23】

如請求項20至22中任一項之奈米粒子組合物，其中該奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度係約1 mg/mL至約100 mg/mL。

【請求項24】

如請求項20至22中任一項之奈米粒子組合物，其中該奈米粒子組合物中雷帕黴素之濃度係約1 mg/mL至約50 mg/mL。

【請求項25】

如請求項20至24中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物之滲透重量莫耳濃度(osmolality)係約280 mOsm/kg至約400 mOsm/kg。

【請求項26】

如請求項20至25中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物之黏度係約1.2 cP至約1.5 cP。

【請求項27】

如請求項20至26中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物在25℃下保持穩定至少24小時。

【請求項28】

如請求項20至27中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物在4℃下保持穩定至少24小時。

【請求項29】

如請求項20至28中任一項之奈米粒子組合物，其中該等奈米粒子已由經乾燥之組合物再懸浮。

【請求項30】

如請求項20至29中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物之pH係約6.0至約7.5。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物係經乾燥之組合物。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物包含低於250 ppm第三丁醇。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之奈米粒子組合物，其中該組合物包含低於60 ppm氯仿。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之奈米粒子組合物，其中該等奈米粒子之ζ電位係約-25 mV至約-50 mV。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之奈米粒子組合物，其中如由藉由X射線繞射量測該組合物之凍乾形式的結晶度所測定，該組合物具有非晶形態。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由將該等奈米粒子自該組合物分離，凍乾經分離奈米粒子，且藉由X射線繞射量測經分離且凍乾之奈米粒子的結晶度所測定，該等奈米粒子具有非晶形態。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由拉曼(Raman)光譜學、偏光顯微術、差示掃描量熱法(DSC)、調幅式差示掃描量熱法(mDSC)、傅立葉(Fourier)變換紅外(FTIR)光譜學或核磁共振(NMR)波譜學所測定，該等奈米粒子中之該雷帕黴素具有非晶形態。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之奈米粒子組合物，其中該等奈米粒子中該雷帕黴素之乙烯基鏈與該等奈米粒子中之該蛋白素相互作用。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由低溫穿透電

子顯微術(低溫TEM)所測定，該等奈米粒子之至少一部分係非球形。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)所測定，該等奈米粒子之至少20%係非球形。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)所測定，該等奈米粒子之至少一部分具有非光滑表面。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之奈米粒子組合物，其中如藉由低溫穿透電子顯微術(低溫TEM)所測定，該等奈米粒子之至少20%具有非光滑表面。

【請求項43】

如請求項1至42中任一項之奈米粒子組合物，其中該蛋白素係人類蛋白素。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之奈米粒子組合物，其中按重量計，該組合物中該雷帕黴素之90%或更多處於該等奈米粒子中。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之奈米粒子組合物，其中該奈米粒子組合物係無菌的。

【請求項46】

如請求項1至45中任一項之奈米粒子組合物，其中該奈米粒子組合物包含辛酸衍生物及/或色胺酸衍生物。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之奈米粒子組合物，其中醫藥組合物與指示該醫藥組合物中雷帕黴素之量的單位劑量標籤相關聯，且其中該醫藥組合物中雷帕黴素之量在該單位劑量標籤上所指示之雷帕黴素之量的10%內。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之奈米粒子組合物，其中該奈米粒子組合物容納於密封容器內。

【請求項49】

如請求項48之奈米粒子組合物，其中該密封容器係密封小瓶或密封袋。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之奈米粒子組合物，其中該奈米粒子組合物係醫藥組合物。

【請求項51】

一種如請求項1至50中任一項之奈米粒子組合物的商業批。

【請求項52】

一種乳液之批，該乳液包含：

包含奈米液滴之分散有機相，該等奈米液滴包含溶解於包含氯仿及第三丁醇之有機溶劑中之雷帕黴素，及

包含蛋白素之連續水相；

其中該乳液之該批包含至少20公克雷帕黴素。

【請求項53】

如請求項52之乳液，其中按體積計，該有機溶劑包含約10%至約

50%第三丁醇。

【請求項54】

如請求項52或53之乳液，其中按體積計，該有機溶劑包含約50%至約90%氯仿。

【請求項55】

如請求項52至54中任一項之乳液，其中該有機溶劑以約1:1至約9:1之體積比包含氯仿及第三丁醇。

【請求項56】

如請求項52至55中任一項之乳液，其中該有機相中雷帕黴素之濃度係約20 mg/mL至約300 mg/mL。

【請求項57】

如請求項52至56中任一項之乳液，其中該乳液中雷帕黴素之濃度係約2 mg/mL至約50 mg/mL。

【請求項58】

如請求項52至57中任一項之乳液，其中該水相中蛋白素之濃度係約10 mg/mL至約200 mg/mL。

【請求項59】

如請求項52至58中任一項之乳液，其中該乳液中蛋白素之濃度係約8 mg/mL至約200 mg/mL。

【請求項60】

如請求項52至58中任一項之乳液，其中該乳液中該有機相之相分率係約1%至約20%。

【請求項61】

如請求項52至60中任一項之乳液，其中該等奈米液滴之Z平均粒度係約200 nm或更小。

【請求項62】

如請求項52至61中任一項之乳液，其中在4℃下儲存該乳液約4小時之後，該等奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【請求項63】

如請求項52至62中任一項之乳液，其中在4℃下儲存該乳液約24小時之後，該等奈米液滴之Z平均粒度不增加超過30%。

【請求項64】

如請求項52至63中任一項之乳液，其中該蛋白素係人類蛋白素。

【請求項65】

一種製造奈米粒子懸浮液之商業批的方法，其包含自如請求項52至64中任一項之乳液之批移除有機溶劑以製造該奈米粒子懸浮液。

【請求項66】

如請求項65之方法，其中該有機溶劑係使用攪拌膜蒸發器移除。

【請求項67】

如請求項66之方法，其中該有機溶劑係使用旋轉蒸發器移除。

【請求項68】

如請求項65至67中任一項之方法，其進一步包含藉由使該有機相及該水相均質化形成該乳液。

【請求項69】

如請求項65至68中任一項之方法，其中將該乳液在約2℃與約8℃之間儲存，隨後移除該有機溶劑。

【請求項70】

如請求項69之方法，其中將該乳液儲存約4小時或約24小時。

【請求項71】

一種評定醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途之適合性的方法，其中該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：

量測該醫藥組合物之品質控制參數；及

評定該醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中在品質控制臨限內之品質控制參數量測值指示該醫藥組合物對於醫療用途之適合性。

【請求項72】

如請求項71之方法，其中該醫藥組合物之該品質控制參數包含該組合物中呈除寡聚蛋白素外之聚合蛋白素形式的蛋白素之百分比；且該品質控制臨限包含當藉由將該等奈米粒子與該非奈米粒子部分分離，溶解該等奈米粒子，且對溶解的奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定該組合物中呈單體蛋白素形式之蛋白素的百分比時，設定在約42%與約60%單體蛋白素內之範圍。

【請求項73】

如請求項71之方法，其中該醫藥組合物之該品質控制參數包含該組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素及聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比；且該品質控制臨限包含當藉由對該組合物進行與多角度光散射(MALS)偵測器聯接、使用生理食鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)來測定該組合物中呈單體蛋白素、二聚蛋白素或聚合蛋白素形式之蛋白素的百分比時，設

定在約80%與約95%單體蛋白素內之範圍，設定在約4%與約15%二聚蛋白素內之範圍，及設定在約0.5%與約5%聚合蛋白素內之範圍。

【請求項74】

如請求項71之方法，其中該醫藥組合物之該品質控制參數包含該組合物中開環雷帕黴素與雷帕黴素之總和中呈開環雷帕黴素形式的重量百分比；且該品質控制臨限設定為按重量計3%開環雷帕黴素或更少。

【請求項75】

如請求項71之方法，其中該醫藥組合物之該品質控制參數包含該組合物中作為游離雷帕黴素之雷帕黴素的百分比；且該品質控制臨限設定為該組合物中該雷帕黴素之1%或更少。

【請求項76】

一種放行醫藥組合物之商業批的方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：

使用該商業批之樣品評定該醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中該醫藥組合物之適合性係根據如請求項71之方法評定；及

若該醫藥組合物適合於醫療用途，則放行該商業批。

【請求項77】

一種加工醫藥組合物之樣品以驗證該樣品適合於在人類個體中之醫療用途的方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：

自商業批獲得該樣品；及

使用該商業批之樣品評定該醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性，其中該醫藥組合物之適合性係根據方法請求項71評定。

【請求項78】

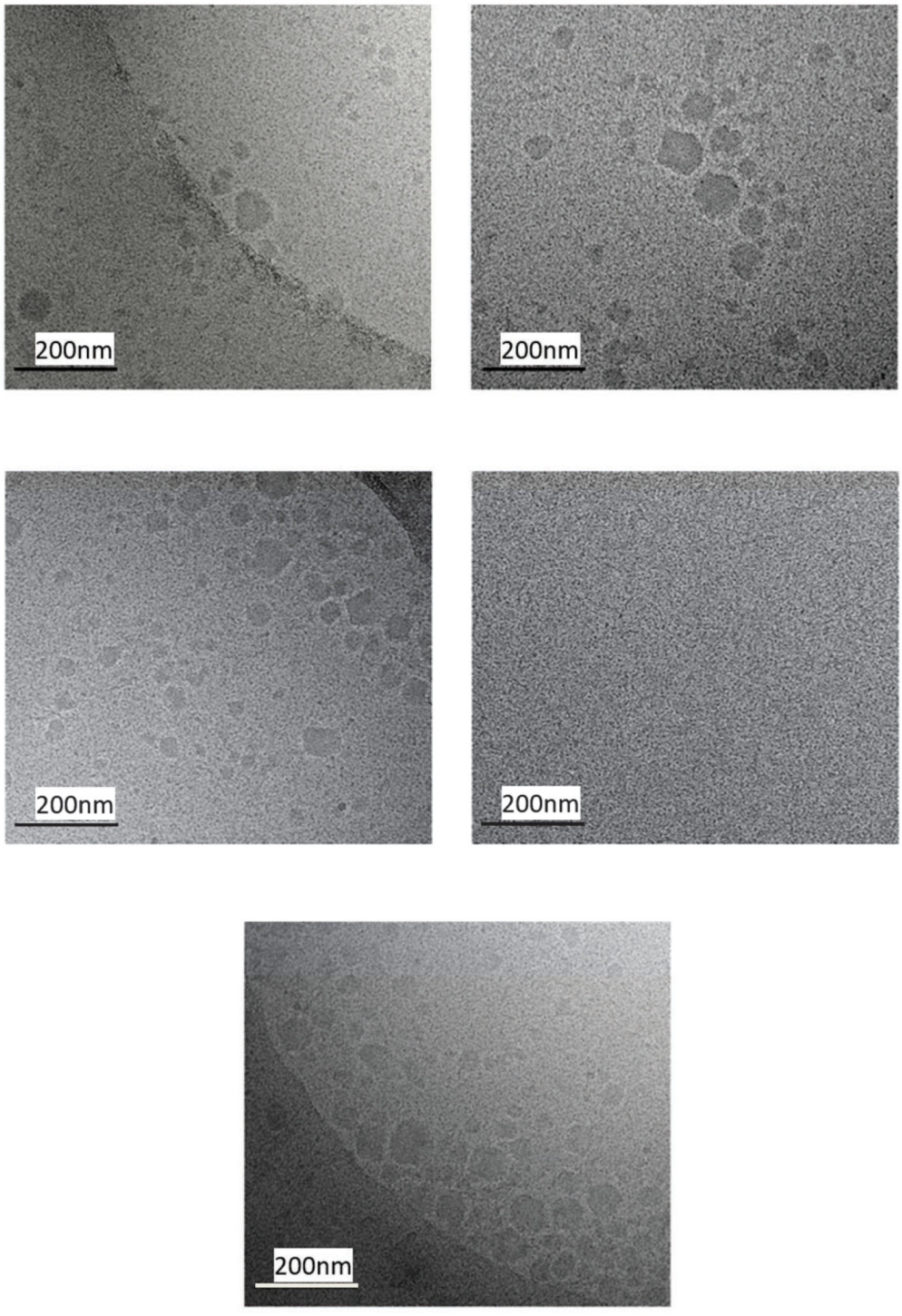
一種製備醫藥組合物以供放行之方法，該醫藥組合物包含(a)包含雷帕黴素及蛋白素之奈米粒子，及(b)包含蛋白素及雷帕黴素之非奈米粒子部分，該方法包含：

根據如請求項71之方法評定該醫藥組合物對於在人類個體中之醫療用途的適合性；

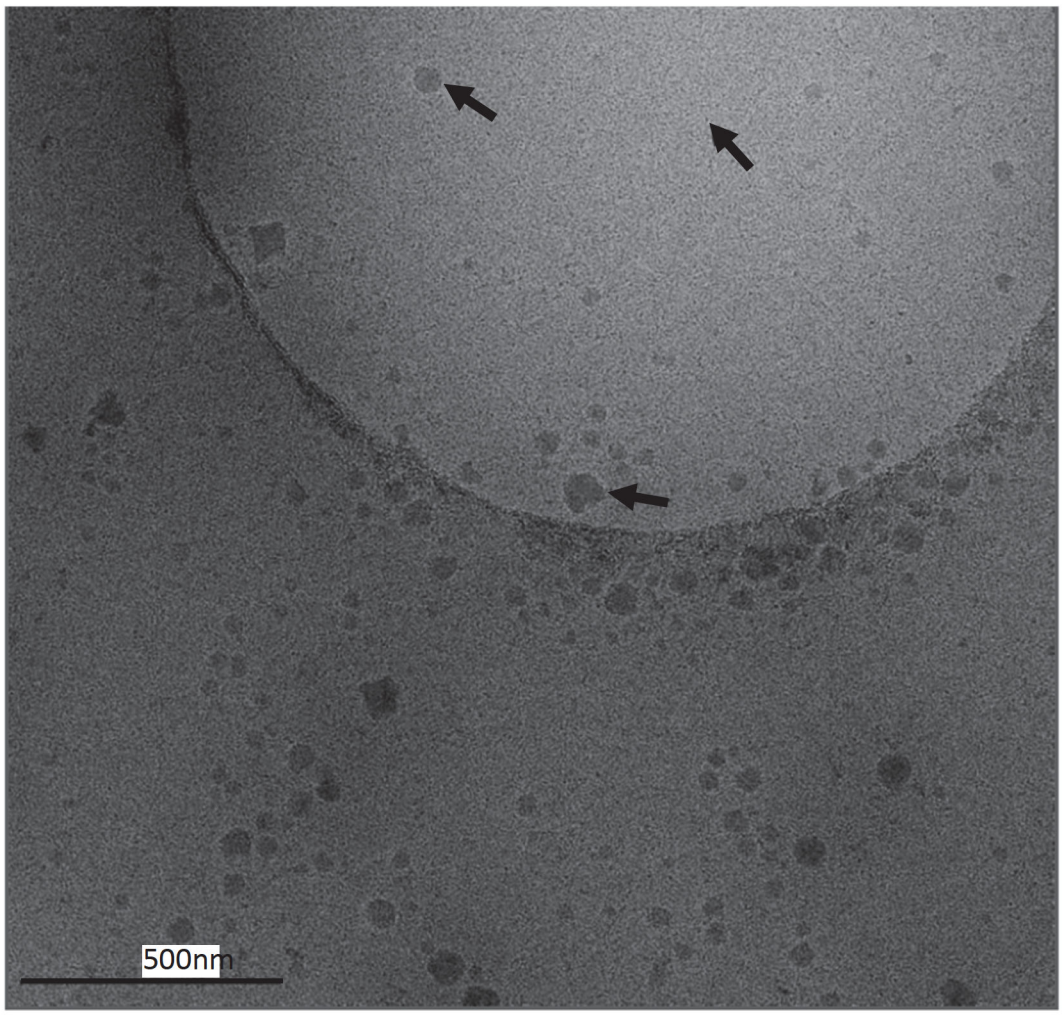
將該醫藥組合物鑑別為適合於在人類個體中之醫療用途；及

包裝該醫藥組合物以供放行。

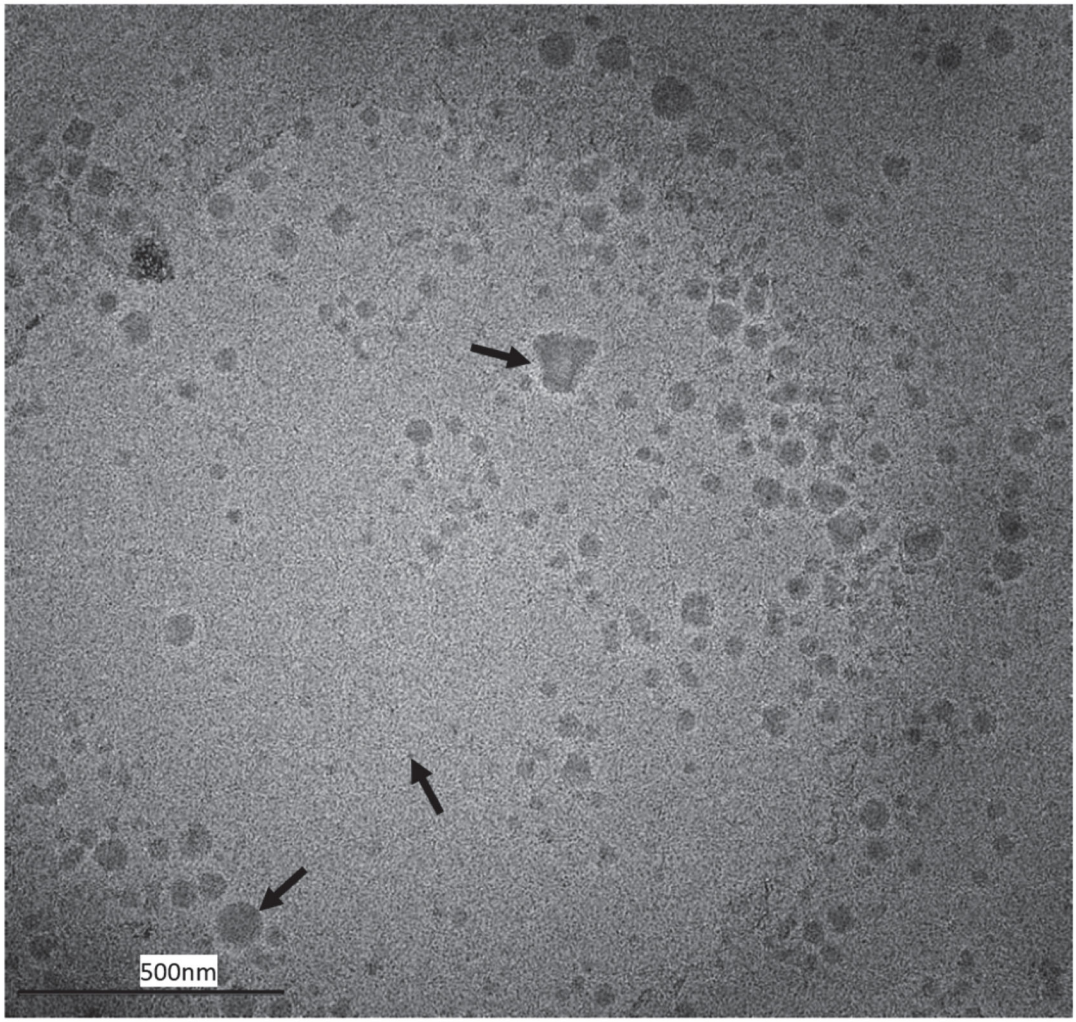
【發明圖式】



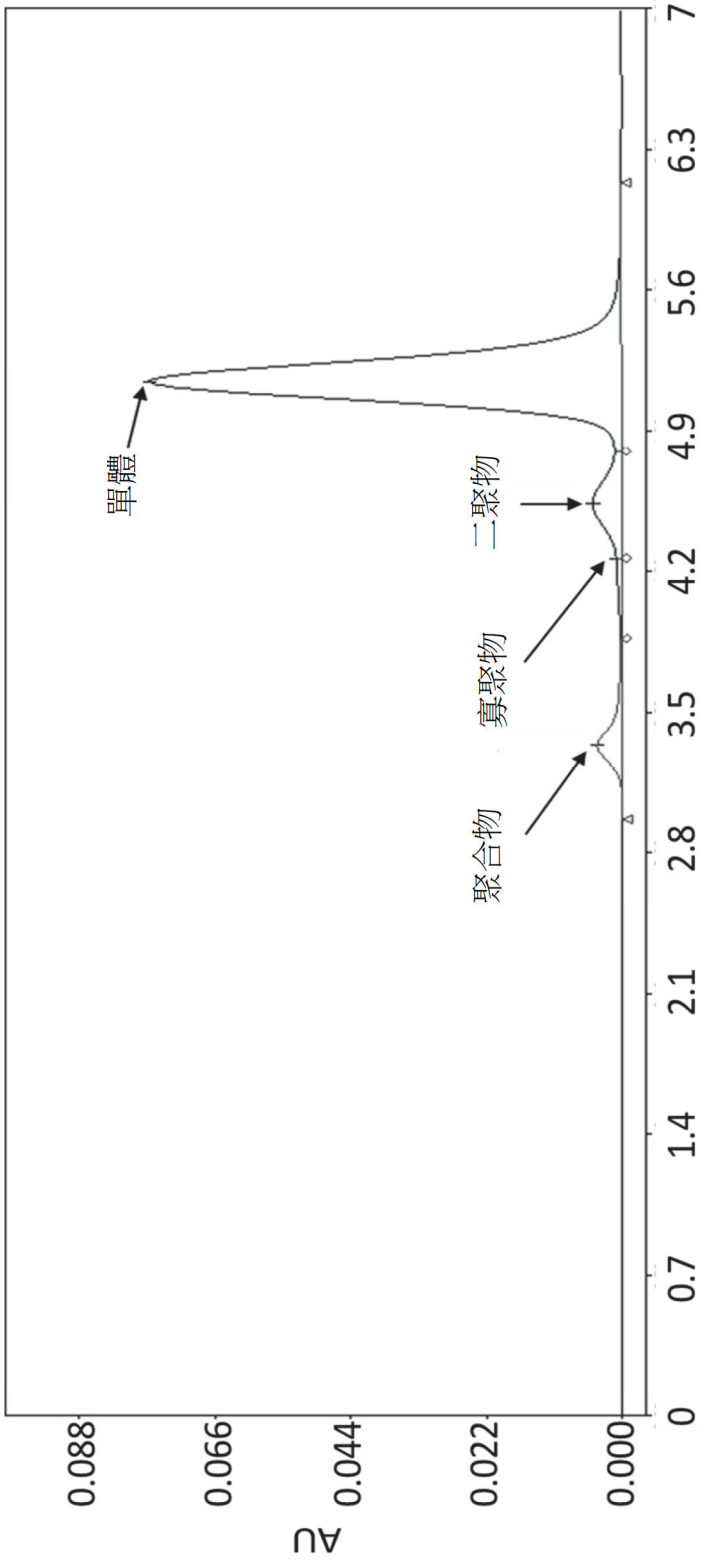
【圖1】



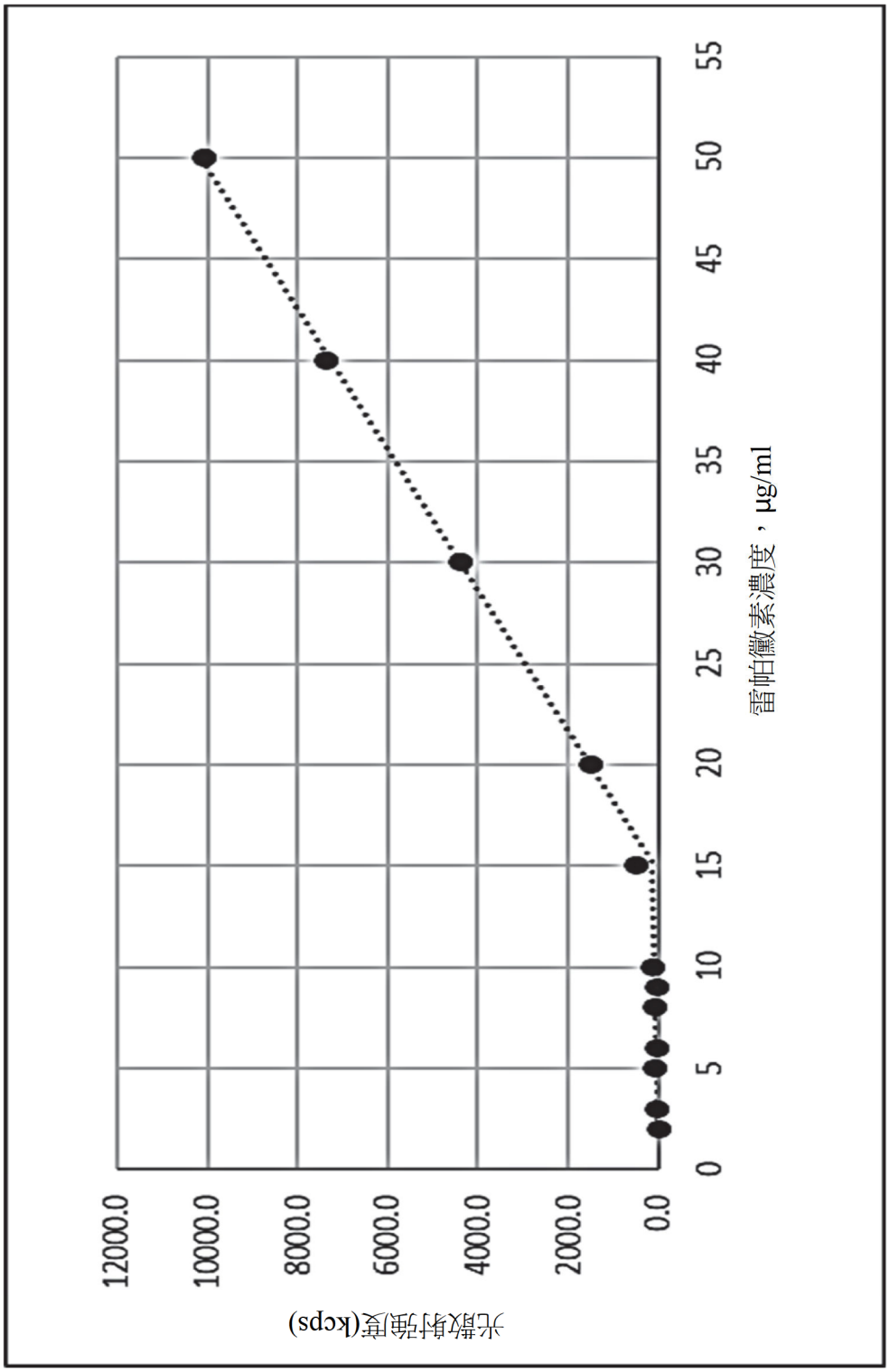
【圖2】



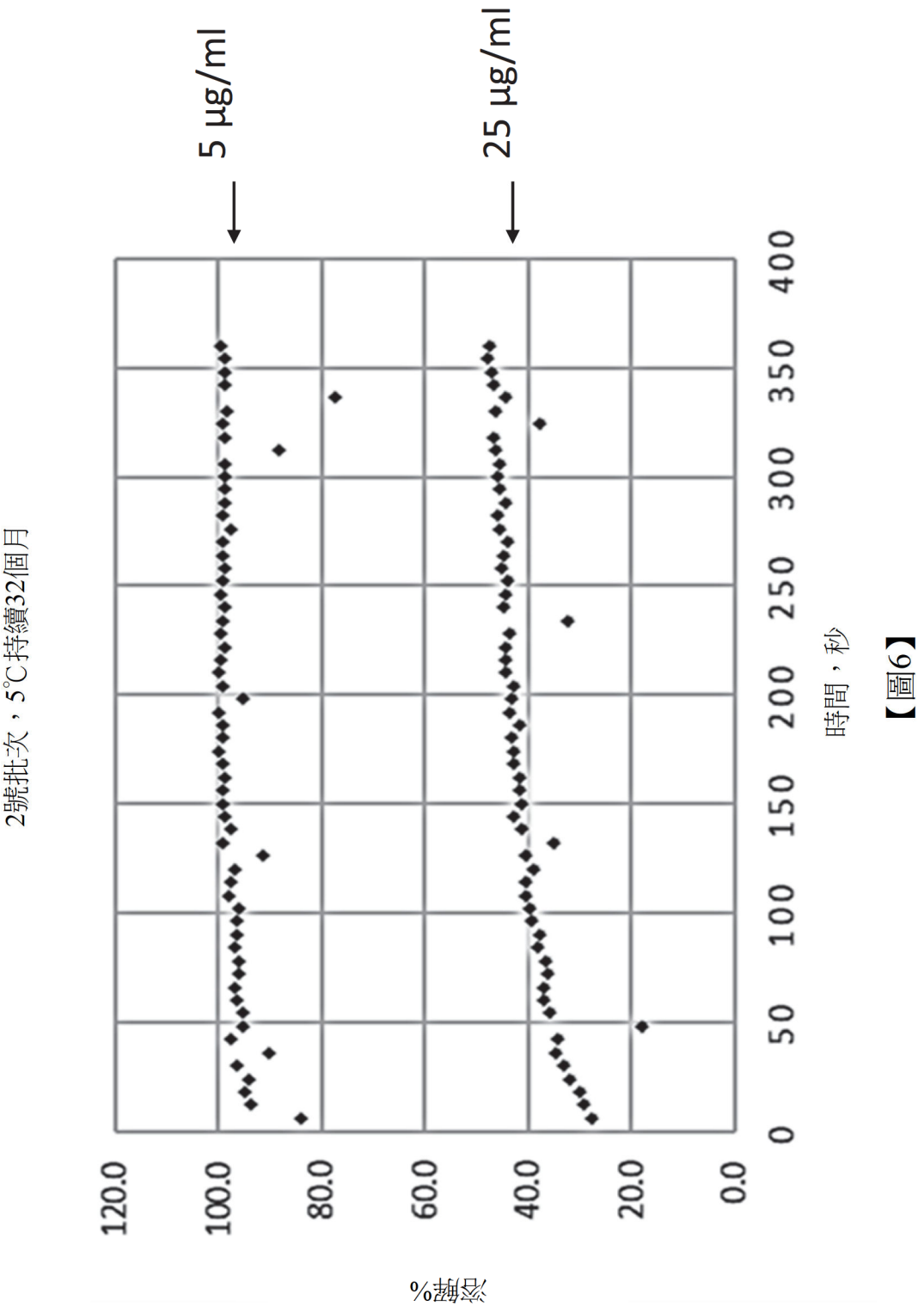
【圖3】


AU
0.088
0.066
0.044
0.022
0.000
0
0.7
1.4
2.1
2.8
3.5
4.2
4.9
5.6
6.3
7
分鐘
單體
二聚物
寡聚物
聚合物

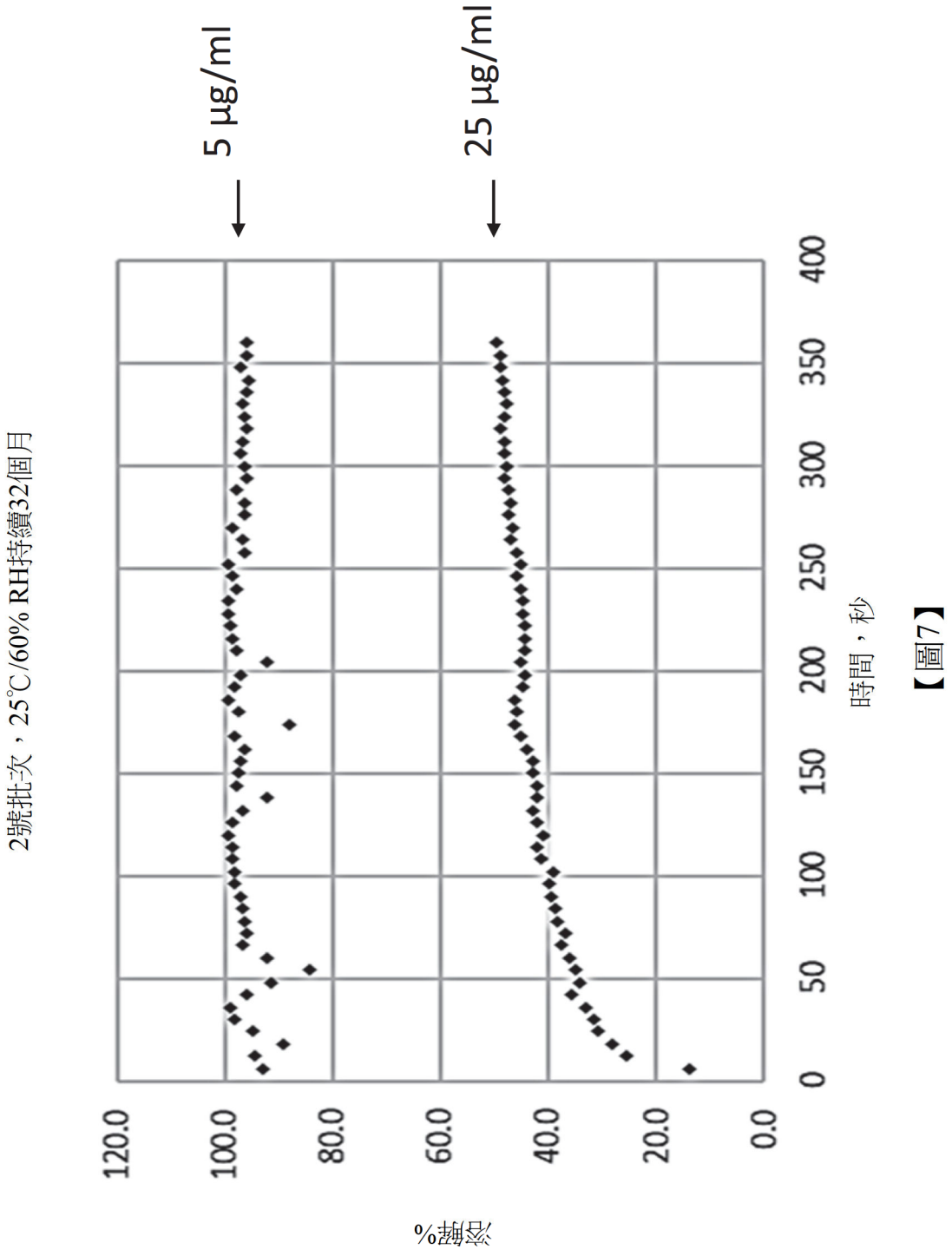
【圖4】


光散射強度(kcps)
12000.0
10000.0
8000.0
6000.0
4000.0
2000.0
0.0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
雷帕黴素濃度，μg/ml

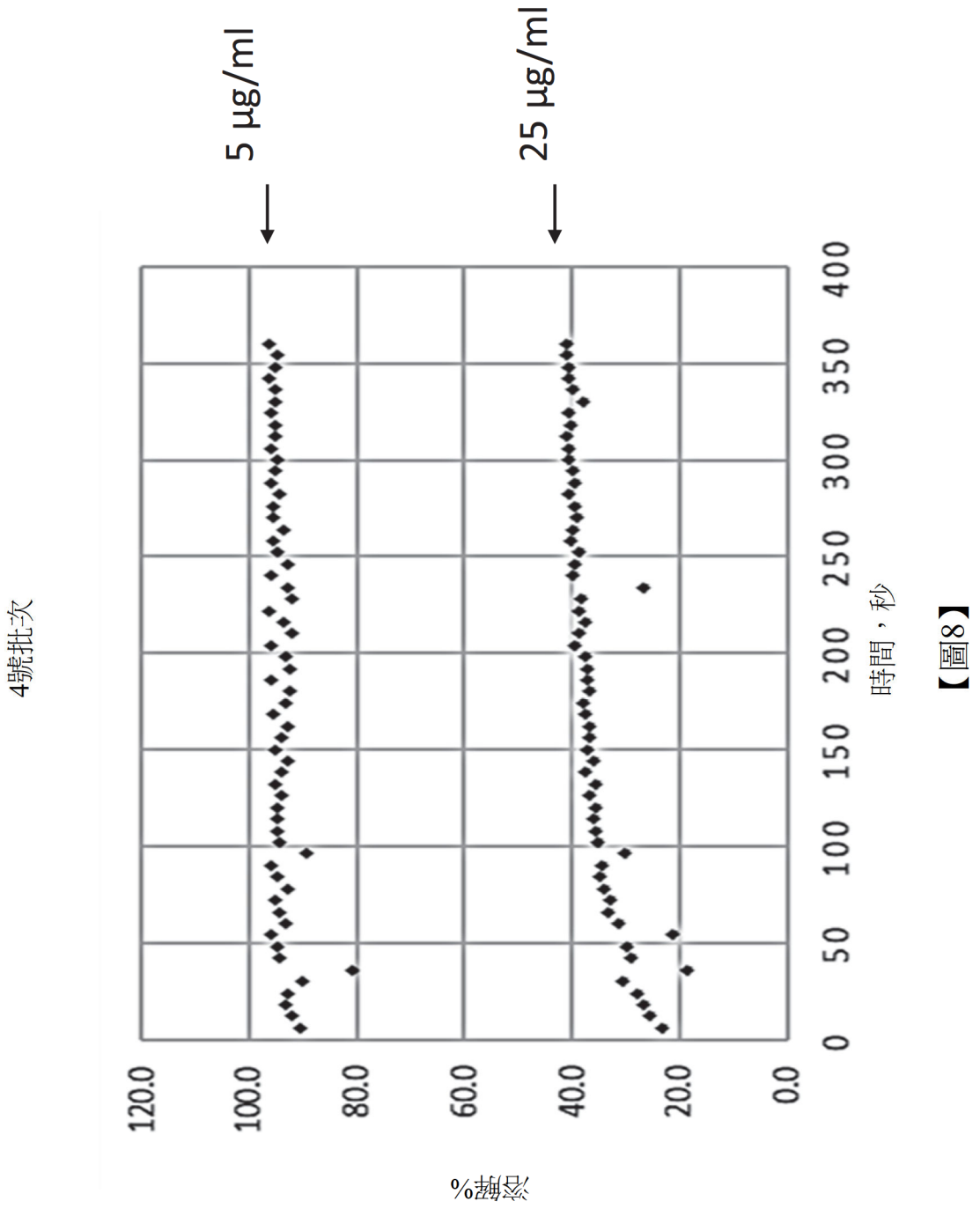
【圖5】


2號批次，5℃持續32個月
5 µg/ml
25 µg/ml
溶解%
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
50
100
150
200
250
300
350
400
時間，秒

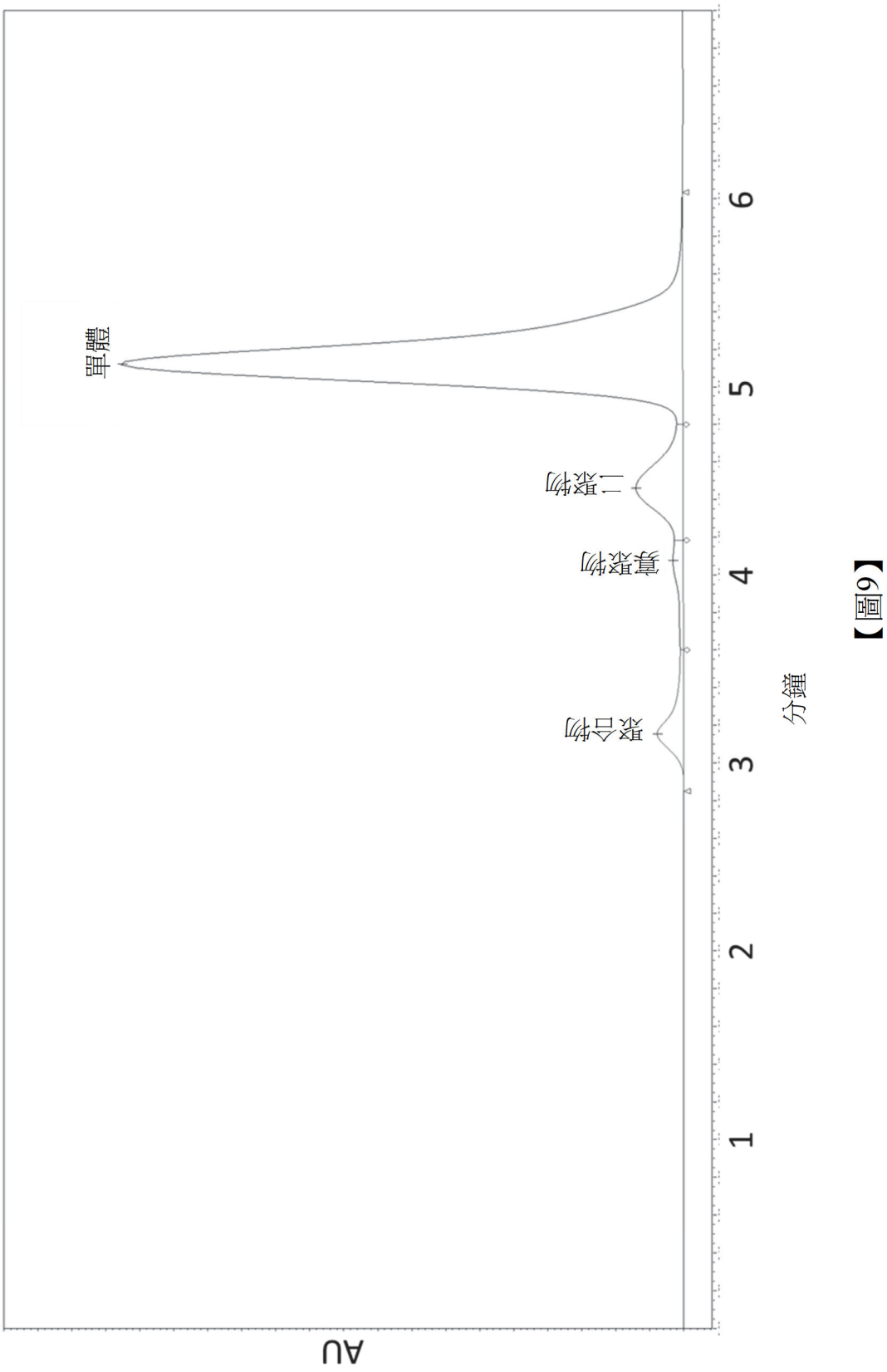
【圖6】


2號批次，25℃/60% RH持續32個月
5 µg/ml
25 µg/ml
溶解%
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
50
100
150
200
250
300
350
400
時間，秒

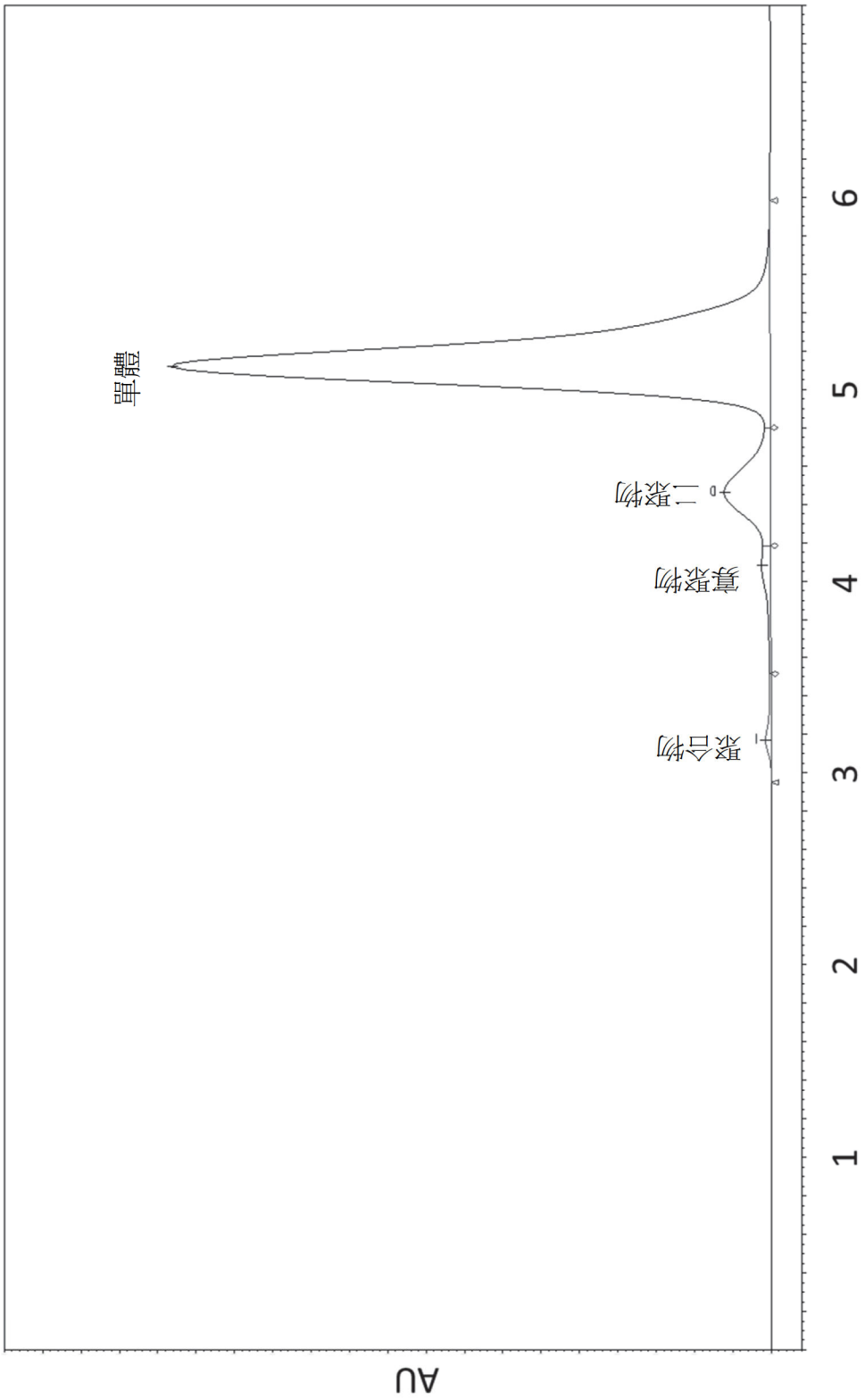
【圖7】


4號批次
5 µg/ml
25 µg/ml
溶解%
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
50
100
150
200
250
300
350
400
時間，秒

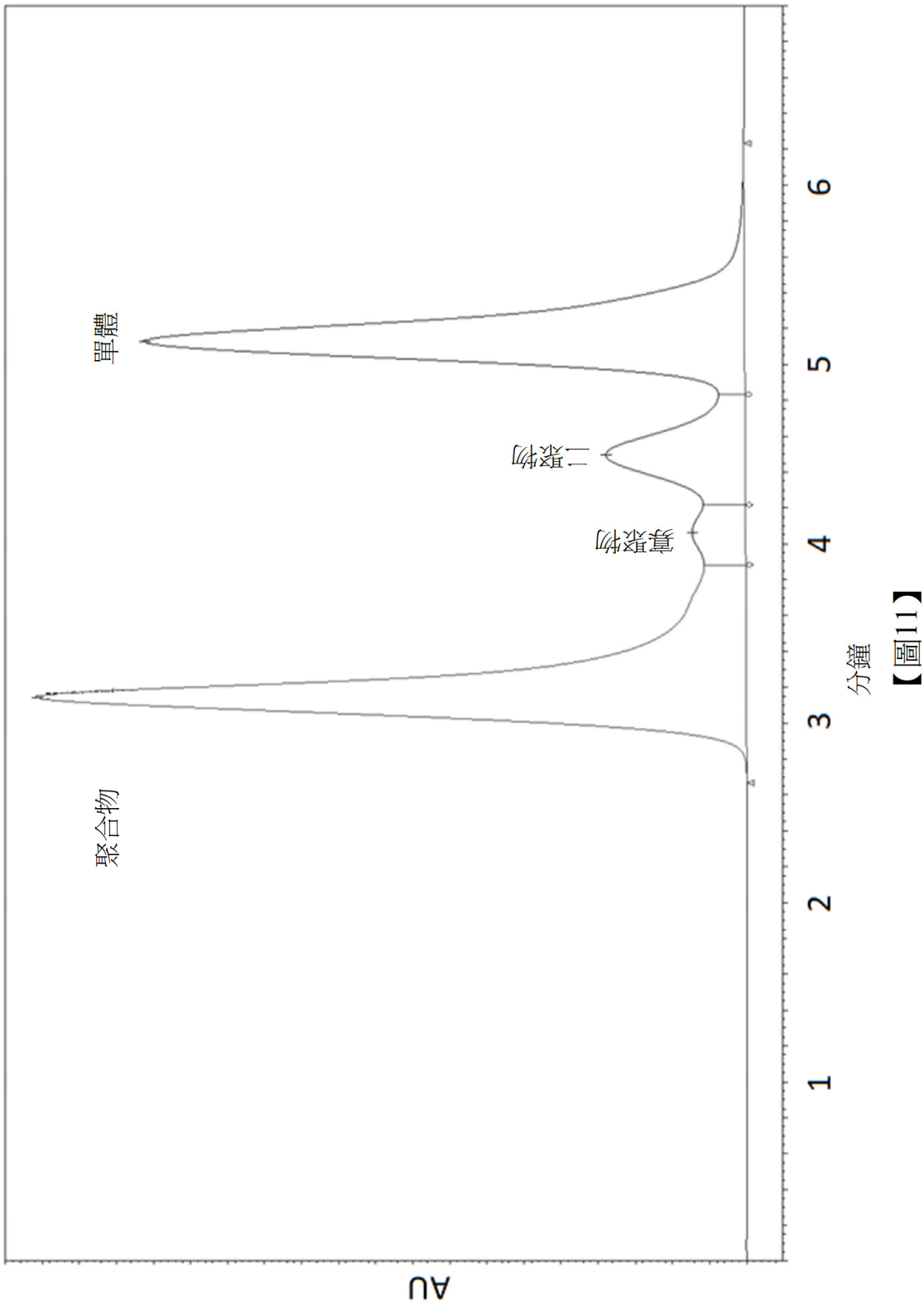
【圖8】



【圖9】



【圖10】



【圖11】