



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113795287 A

(43) 申请公布日 2021.12.14

(21) 申请号 202080034543.9

(22) 申请日 2020.03.18

(30) 优先权数据

62/820,838 2019.03.19 US

62/820,842 2019.03.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/023366 2020.03.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/191053 EN 2020.09.24

(71) 申请人 阿布拉科斯生物科学有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 N·P·德赛 侯世和

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 张全信

(51) Int.Cl.

A61M 5/19 (2006.01)

A61M 5/24 (2006.01)

A61M 5/28 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 47/42 (2017.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书37页 附图16页

(54) 发明名称

皮下施用包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒以治疗疾病

(57) 摘要

本发明提供了组合物和用于皮下施用组合物的装置,所述组合物包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒。本申请也提供通过向个体皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的组合物而治疗疾病的方法。

1. 一种治疗个体中的疾病的方法,其包括向所述个体皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物,其中所述药物组合物中所述mTOR抑制剂的量为每次施用药约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述药物组合物中所述mTOR抑制剂的量为约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述药物组合物中所述mTOR抑制剂的量为约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述药物组合物进一步包括糖。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述药物组合物每周施用一次或更少。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述药物组合物每周施用一次。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中所述药物组合物每三周施用两次。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述疾病是癌症。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述疾病是线粒体疾病。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述个体是人。

11. 一种将有效量的mTOR抑制剂递送至个体的靶组织的方法,所述方法包括皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述mTOR抑制剂是利莫斯药物。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述利莫斯药物是雷帕霉素。

14. 根据权利要求11-13中任一项所述的方法,其中所述药物组合物进一步包括糖。

15. 根据权利要求11-14中任一项所述的方法,其中所述药物组合物中所述mTOR抑制剂的量为约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

16. 根据权利要求11-15中任一项所述的方法,其中所述靶组织是所述个体的脑组织。

17. 一种适合于皮下施用至个体的药物组合物,其包括:a) 包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒,和b) 糖。

18. 根据权利要求17所述的药物组合物,其中所述糖选自藻酸盐、淀粉、乳糖、普鲁兰多糖、透明质酸、壳聚糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、N-乙酰葡萄糖胺、蔗糖、N-乙酰基-D-半乳糖胺、麦芽糖或海藻糖。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述糖是蔗糖。

20. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述糖是海藻糖。

21. 根据权利要求17-20中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物中mTOR抑制剂的浓度为至少约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 。

22. 根据权利要求17-21中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物中mTOR抑制剂的浓度为至少约 $50\text{mg}/\text{ml}$ 。

23. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法或根据权利要求17-22中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约 120nm 。

24. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法或根据权利要求17-23中任一项所述的药物组合物,其中所述纳米颗粒包括用所述白蛋白包被的mTOR抑制剂。

25. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法或根据权利要求17-24中任一项所述的药物组合物,其中所述白蛋白是人白蛋白。

26. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法或根据权利要求17-25中任一项所述的药物组合物,其中所述mTOR抑制剂是利莫斯药物。

27. 根据权利要求26所述的方法或药物组合物,其中所述mTOR抑制剂是雷帕霉素。

28. 一种用于向个体皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物的装置,所述装置包括:

a) 含有干燥形式的药物组合物的药物室,和含有重构溶液的溶液室;

b) 分离所述药物室和所述溶液室的可移除分隔件,其中所述分隔件的移除引起干燥的药物组合物和重构溶液的混合,从而形成重构的药物组合物。

29. 根据权利要求28所述的装置,其中所述装置是注射器,所述注射器包括固定到所述注射器的端部的注射针和能够将重构的药物组合物从所述注射器排出的推杆。

30. 根据权利要求28或权利要求29所述的装置,其中所述药物组合物进一步包括糖。

31. 根据权利要求28-30中任一项所述的装置,其中所述mTOR抑制剂是利莫斯药物。

32. 根据权利要求28-31中任一项所述的装置,其中所述mTOR抑制剂是雷帕霉素。

33. 一种包括根据权利要求28-32中任一项所述的装置的试剂盒,其用于治疗疾病。

34. 根据权利要求33所述的试剂盒,进一步包括使用所述试剂盒来治疗癌症或线粒体疾病的说明书。

皮下施用包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒以治疗疾病

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年3月19日提交的题为“皮下施用包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒以治疗疾病”的美国临时申请号62/820,842;和于2019年3月19日提交的题为“用于治疗肺高压的方法和组合物”的美国临时申请号62/820,838的优先权权益;出于所有目的,其中每一篇都通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及用于皮下施用包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的组合物和装置及其方法。本申请进一步涉及治疗个体的方法,其包括皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的组合物。

背景技术

[0004] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种蛋白激酶,已知可调节包括细胞存活、增殖、应激和代谢的各种细胞过程。mTOR的许多抑制剂,包括雷帕霉素,可有效地治疗包括某些癌症的各种疾病。许多mTOR抑制剂,比如雷帕霉素,已知水溶性差,因此需要赋形剂,比如表面活性剂和溶剂。这些赋形剂会引起刺激、炎症和功效降低,尤其是在肠胃外施用,比如皮下施用。

[0005] 因此,本领域需要改进的包含mTOR抑制剂的纳米颗粒制剂,该制剂在施用是稳定的和/或不会引起不可接受的毒理效应,比如在皮下施用。还需要开发包含mTOR抑制剂的纳米颗粒的制剂,该制剂是干燥的,比如冷冻干燥的,并且可以更容易地构成和/或递送。最后,本领域需要降低施用前对干燥组合物处理不当的风险。

[0006] 本文中提及的所有出版物、专利、专利申请和公布的专利申请的公开内容均通过引用整体并入本文。

发明内容

[0007] 本申请提供了治疗个体中的疾病的方法,其包括向个体皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物,其中药物组合物中mTOR抑制剂的量为每次施用约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。在一些实施方式中,药物组合物中mTOR抑制剂的量为每次施用约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。在一些实施方式中,药物组合物中mTOR抑制剂的量为约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0008] 在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,药物组合物进一步包括糖。

[0009] 在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,药物组合物每周施用一次或更少。在一些实施方式中,药物组合物每周施用一次。在一些实施方式中,药物组合物每三周施用两次。

[0010] 在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,疾病是癌症。在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,疾病是线粒体疾病。

[0011] 在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,个体是人。

[0012] 本申请也提供将有效量的mTOR抑制剂递送至个体的靶组织的方法,其包括皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,药物组合物进一步包括糖。在一些实施方式中,药物组合物为约0.1mg/m²至约10mg/m²的剂量。在一些实施方式中,靶组织是个体的脑组织。

[0013] 在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,药物组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约120nm。在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,纳米颗粒包括用白蛋白包被的mTOR抑制剂。在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,mTOR抑制剂是利莫斯药物。在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。

[0014] 本申请还提供了一种适合于皮下施用至个体的药物组合物,其包括:a) 包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒,和b) 糖。在一些实施方式中,糖选自藻酸盐、淀粉、乳糖、普鲁兰多糖、透明质酸、壳聚糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、N-乙酰葡糖胺、蔗糖、N-乙酰基-D-半乳糖胺、麦芽糖或海藻糖。在一些实施方式中,糖是蔗糖。在一些实施方式中,糖是海藻糖。在一些实施方式中,药物组合物中mTOR抑制剂的浓度为至少约5mg/ml。在一些实施方式中,药物组合物中mTOR抑制剂的浓度为至少约50mg/ml。在一些实施方式中,药物组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约120nm。在一些实施方式中,药物组合物中的纳米颗粒包括用白蛋白包被的mTOR抑制剂。在一些实施方式中,药物组合物中的白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,药物组合物中的mTOR抑制剂是利莫斯药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。

[0015] 本申请还提供了用于向个体皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物的装置,该装置包括a) 含有干燥形式的药物组合物的药物室,和含有重构溶液的溶液室;和b) 分离药物室和溶液室的可移除分隔件,其中分隔件的移除引起干燥的药物组合物和重构溶液的混合,从而形成重构的药物组合物。在一些实施方式中,该装置是注射器,注射器包括固定到注射器端部的注射针和能够将重构的药物组合物从注射器排出的推杆。在一些实施方式中,装置的药物组合物进一步包括糖。在装置的一些实施方式中,mTOR抑制剂是利莫斯药物。在装置的一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。

[0016] 本申请还提供了包括本文所述的任一种装置的试剂盒,其用于治疗疾病。在一些实施方式中,试剂盒进一步包括使用试剂盒来治疗癌症的说明书。在一些实施方式中,试剂盒进一步包括使用试剂盒来治疗线粒体疾病的说明书。

附图说明

[0017] 图1显示了在施用后0至24小时皮下(SC)或静脉内(IV)施用单剂量nab-雷帕霉素(ABI-009)后取自大鼠的全血样品中的雷帕霉素浓度。

[0018] 图2显示了在施用后0至168小时皮下(SC)或静脉内(IV)施用单剂量nab-雷帕霉素(ABI-009)后取自大鼠的全血样品中的雷帕霉素浓度。

[0019] 图3显示了在施用后0至24小时皮下(SC)或静脉内(IV)施用单剂量nab-雷帕霉素(ABI-009)后取自大鼠的全血样品中的雷帕霉素浓度。

[0020] 图4显示了在大鼠皮下(subQ)或静脉内(IV)施用单剂量nab-雷帕霉素(ABI-009)

后的生物利用度,如计算的曲线下面积(AUC)所示。

[0021] 图5显示在皮下(subQ)或静脉内(IV)施用单剂量nab-雷帕霉素(ABI-009)后24或168小时大鼠骨髓(上图)或脑(下图)中的雷帕霉素浓度。

[0022] 图6显示了皮下(subQ)或静脉内(IV)施用单剂量nab-雷帕霉素(ABI-009)后24或168小时大鼠心脏(上图)或肝脏(下图)中的雷帕霉素浓度。

[0023] 图7显示了在皮下(subQ)或静脉内(IV)施用单剂量nab-雷帕霉素(ABI-009)后24或168小时大鼠肺(上图)或胰腺(下图)中的雷帕霉素浓度。

[0024] 图8显示了以1.7mg/kg、9.5mg/kg或17mg/kg的剂量施用单次皮下给药nab-雷帕霉素(ABI-009)后24、72和120小时大鼠的脑或全血中的雷帕霉素浓度随着时间的比较。

[0025] 图9显示了对来自不同治疗组的大鼠的皮肤评估的组织病理学评分的比较。

[0026] 图10是来自第1组(0.9%盐水)的大鼠皮肤的代表性直方图。组织学病变仅限于皮下组织(SC)内混合炎症细胞(黑色箭头)的聚集。指示了真皮(D)和表皮(E)。

[0027] 图11是来自第2组(HSA在0.9%盐水中)大鼠皮肤的代表性直方图。在皮下(SC)内可以看到多灶性混合炎症细胞聚集体(黑色箭头)。表皮(E)和真皮(D)不显著。

[0028] 图12是来自第3组(ABI-009,1.7mg/kg)的大鼠皮肤的代表性直方图。在皮下组织(SC)中可以看到最小的混合炎症细胞浸润(黑色箭头)。指示了表皮(E)和真皮(D)。

[0029] 图13是来自第4组(ABI-009,5mg/kg)的大鼠皮肤的代表性直方图。皮下(SC)中存在分散的混合炎性细胞浸润(右箭头)和最小坏死部位(左箭头)。表皮(E)和真皮(D)不显著。

[0030] 图14是来自第4组(ABI-009,10mg/kg)的大鼠皮肤的代表性直方图。捕获皮下(SC)混合的炎症细胞浸润(右箭头)和坏死区域(左箭头)。表皮(E)和真皮(D)不显著。

[0031] 图15显示了以1.7mg/kg、5mg/kg或10mg/kg施用ABI-009的大鼠中通过血液的平均雷帕霉素水平。

[0032] 图16显示了在用盐水(第1组)、ABI-009(静脉途径;第2组)、雷帕尼(rapamune)(口服施用;第3组)和ABI-009(皮下途径;第4组)处理0-15天之后人肝细胞癌小鼠异种移植模型的肿瘤生长结果。

[0033] 图17显示在用盐水(第1组)、ABI-009(静脉途径;第2组)、雷帕尼(口服施用;第3组)和ABI-009(皮下途径;第4组)处理0-15天之后人肝细胞癌小鼠异种移植模型中小鼠的体重变化。

具体实施方式

[0034] 本文提供了用于皮下施用如本文所述的组合物的方法,比如包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在另一方面,本文提供了通过皮下施用包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒的组合物,将有效量的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)递送至靶组织,比如脑、骨髓、心脏、肝、肺或胰腺组织的方法。在另一方面,本文提供了维持mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的血液水平的方法,包括皮下施用包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒的组合物。

[0035] 本文还提供了治疗疾病的方法,包括皮下施用包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,疾病是癌症。在一些实施方式中,基

于具有mTOR激活畸变(aberration)选择患有癌症的个体进行治疗。在一些实施方式中,疾病是线粒体障碍。

[0036] 本文还提供了适合于皮下施用至个体的组合物,包括药物组合物,其包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒,和施用这种组合物的方法。在一方面,组合物可以包括用于增强干燥形式的组合物的溶解和/或增强组合物的稳定性的一种或多种试剂。该另外的一种或多种试剂可以包括糖。糖的存在量可以有效地提高溶解度,比如在将水溶液加入干燥形式的组合物之后的溶解速率,和/或促进组合物的稳定性。

[0037] 在另一方面,本文提供了用于皮下施用如本文描述的药物组合物的装置。该装置包括含有干燥形式的药物组合物的药物室和含有重构溶液的溶液室。装置进一步包括分离药物室和溶液室的可移除分隔件,其中分隔件的移除或致动引起或允许干燥的药物组合物和重构溶液的混合,从而形成重构的药物组合物。装置可以是注射器,其可以进一步包括推杆。在组合物重构之后,装置能够或可适应于能够将组合物皮下施用至个体。本文还提供了使用如本文描述的装置皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的组合物的方法。

[0038] 定义

[0039] 应当理解,本文描述的本发明的方面和实施方式包括“由……方面和实施方式组成”和/或“基本上由……方面和实施方式组成”。

[0040] 如本文所使用的,白蛋白可以与mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)“相关(associated)”,例如,组合物包括与白蛋白相关的mTOR抑制剂。“相关(association)”或“相关的(associated)”在本文中以一般意义使用并且指影响水性组合物中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的行为和/或特性的白蛋白。例如,如果与不含白蛋白的组合物相比,白蛋白使mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)更容易悬浮在水性介质中,则白蛋白和mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)被认为是“相关的”。作为另一个实例,如果白蛋白在水性悬浮液中使mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)稳定,则白蛋白和mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)相关。例如,白蛋白和mTOR抑制剂可以存在于颗粒或纳米颗粒中,这在本文中进一步描述。

[0041] 对“组合物”的一般提及可以包括本文所述的任何药物组合物。

[0042] 本文使用的术语“有效量(effective amount)”是指足以治疗特定障碍、病症或疾病比如改善、缓和、减轻和/或延迟其一种或多种症状的化合物或组合物的量。如本领域所理解的,“有效量”可以是一个或多个剂量,即可能需要单剂量或多剂量以达到期望的治疗终点。可以在施用一种或多种治疗剂的情况下考虑有效量,并且如果与一种或多种试剂联合则可以考虑以有效量给予纳米颗粒组合物(例如,包括雷帕霉素和白蛋白的组合物),可能取得或取得理想的或有益的结果。

[0043] 如本文所使用的,“nab”®代表纳米颗粒白蛋白结合,而“nab-雷帕霉素”是白蛋白稳定的雷帕霉素纳米颗粒制剂。Nab-雷帕霉素也称为nab-西罗莫司,先前已对其进行了描述。参见,例如,W02008/109163A1、W02014/151853、W02008/137148A2和W02012/149451A1,它们各自通过引用以其整体并入本文。

[0044] 如本文所使用的,“药学上可接受的”或“药理学上相容的”是指在生物学上或在其他方面不是不期望的材料,例如,该材料可以并入施用至患者的药物组合物中而不会与包含它的组合物的任何其他组分以有害方式引起任何显著的不期望的生物效应或相互作用。

药学上可接受的载体或赋形剂优选满足毒理学和生产测试的要求标准和/或包括在由美国食品和药物管理局编制的非活性成分指南中。

[0045] 如本文所使用的,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是一种获得有益的或期望的结果(包括临床结果)的方法。出于本发明的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于以下一种或多种:缓解由疾病引起的一种或多种症状、减轻疾病的程度、稳定疾病(例如,预防或延缓疾病的恶化)、预防或延缓疾病的传播(例如,转移)、预防或延缓疾病的复发、降低疾病的复发率、延缓或减缓疾病的进展、改善疾病状态、提供疾病的缓解(部分或全部)、减少治疗疾病所需的一种或多种其他药物的剂量、延缓疾病的进展、提高生活质量和/或延长存活期。在一些实施方式中,与治疗前同一受试者的相应症状相比或与未接受治疗的其他受试者的相应症状相比,治疗使与癌症相关的一种或多种症状的严重性降低至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一值。“治疗”还包括减少癌症的病理结果。本发明的方法考虑了这些治疗方面中的任一个或多个。

[0046] 术语“复发(recurrence)”、“再发(relapse)”或“再发(relapsed)”是指在临床评估疾病消失后癌症或疾病的复发。诊断远处转移或局部再发可以被认为复发。

[0047] 术语“难治性(refractory)”或“抗性(resistant)”是指对治疗没有反应的癌症或疾病。

[0048] 应当理解,本文描述的本发明的实施方式包括“由……实施方式组成”和/或“基本上由……实施方式组成”。

[0049] 此处提及“约”某个值或参数包括(并描述)针对该值或参数本身的变化。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0050] 如本文所使用的,提及“不是”某个值或参数通常意味着并描述“不同于”某个值或参数。例如,该方法不用于治疗X型癌症意味着该方法用于治疗X以外类型的癌症。

[0051] 本文和所附权利要求中使用的单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包括复数形式,除非上下文另有明确规定。

[0052] 皮下施用的方法

[0053] 本文提供了皮下施用组合物比如药物组合物的方法,该组合物包括mTOR抑制剂比如雷帕霉素和白蛋白。

[0054] 在一些实施方式中,提供了一种用于将有效量的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)递送至个体的靶组织比如脑、骨髓、心脏、肝脏、肺或胰腺组织的方法,该方法包括皮下施用包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒的组合物,比如药物组合物。在一些实施方式中,个体在靶组织比如脑中具有肿瘤。

[0055] 在一些实施方式中,提供了一种用于将有效量的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)递送至个体的脑的方法,该方法包括皮下施用包括纳米颗粒的组合物,比如药物组合物,该纳米颗粒包括mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白,其中向脑递送有效量的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的剂量为约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的任一值,以及其中的值和范围。

[0056] 在一些实施方式中,该方法包括维持个体中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的血液水平,该方法包括皮下施用包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒的组合物,比如药物组合物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的血液水平是 $1\text{ng}/$

ml、5ng/ml、10ng/ml、25ng/ml、50ng/ml、75ng/ml、100ng/ml、150ng/ml或200ng/ml中的至少任一个,以及其中的值和范围。在一些实施方式中,个体患有肿瘤。

[0057] 在一些实施方式中,本文提供了治疗个体中的疾病的方法,包括向个体皮下施用包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物。在一些实施方式中,药物组合物中mTOR抑制剂的量为每次施用约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$,比如约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。在示例性非限制性实施方式中,药物组合物中mTOR抑制剂的量为每次施用约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0058] 在一些实施方式中,组合物中mTOR抑制剂的量低于诱导毒理效应的水平(例如,高于临床可接受的毒性水平的效应)或当mTOR抑制剂纳米颗粒组合物皮下施用至个体时处于可以控制或耐受的潜在副作用的水平。在一些实施方式中,毒理效应是与药物组合物的皮下施用相关的皮疹。

[0059] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中mTOR抑制剂(比如,雷帕霉素)的浓度在约 $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 和约 $100\text{mg}/\text{ml}$ 之间,包括例如约 $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $50\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $50\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $40\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $10\text{mg}/\text{ml}$ 、或约 $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $100\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $50\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $40\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $7.5\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $100\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $7.5\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $50\text{mg}/\text{ml}$ 、约 $7.5\text{mg}/\text{ml}$ 至约 $40\text{mg}/\text{ml}$ 中的任一个,以及其中的值和范围。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的浓度为至少 $5\text{mg}/\text{ml}$ 、 $7.5\text{mg}/\text{ml}$ 、 $10\text{mg}/\text{ml}$ 或 $20\text{mg}/\text{ml}$ 中的任一个。

[0060] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的有效量在以下任一范围内:约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 10 至约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 10 至约 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 10 至约 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 20 至约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 20 至约 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 20 至约 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 30 至约 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 30 至约 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、或约 45 至约 $60\text{mg}/\text{m}^2$,每个都包括端点。在示例性非限制性实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的有效量在约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 和约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 之间。在另一个示例性非限制实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的有效量在约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,比如 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0061] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)的施用的给药频率包括但不限于每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次不间断、每四周三次(比如在28天周期的第1、8和15天)、每三周一次、每两周一次或每三周两次。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)以约每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次或每8周一次施用。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)以至少约每周1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次(即,每天一次)中的任一个施用。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔小于约6个月、3个月、1个月、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中的任一个。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔大于约1周、2周、3周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月或12个月中的任一个。在一些实施方式中,给药方案没有间断。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔不大于约一周。

[0062] mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)的施用可以

延长一段延长的时间,比如从约1个月到约7年。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)在至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84个月中的任一个的时间段内施用。

[0063] 任何所述组合物中的助剂和佐剂可以包括例如防腐剂、润湿剂、悬浮剂、加香剂、乳化剂和分散剂。对微生物作用的预防通常由各种抗菌剂和抗真菌剂提供,比如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。还可以包括等渗剂。可通过使用延迟吸收剂例如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。助剂还可以包括润湿剂、乳化剂、pH缓冲剂和抗氧化剂,例如柠檬酸、单月桂酸脱水山梨糖酯、油酸三乙醇胺、丁基化羟基甲苯等。

[0064] 根据任何给药方案比如上面讨论的示例性给药方案的治疗可以重复多个周期(比如1、2、3、4、5、6或更多个周期,比如约1-10个周期、1-7个周期、1-5个周期、1-4个周期、1-3个周期)。在一些实施方式中,根据特定给药方案的治疗重复至少两个、三个或更多个周期。在一些实施方式中,根据特定给药方案的治疗连续重复(即,无间隔)至少两个、三个或更多个周期。

[0065] 在一些实施方式中,两个相邻的周期之间存在间隔。在一些实施方式中,该间隔为至少约1、2、3或4周。在一些实施方式中,该间隔为至少约1、2、3、4、5、6个月或更长时间。在一些实施方式中,该间隔大约是允许个体体重增加的时间段(例如,在该间隔后个体的体重为开始治疗之前的体重的约或至少约90%、92%、95%、97%)。

[0066] 在一些实施方式中,药物组合物仅施用一次。

[0067] 皮下施用装置

[0068] 本申请表明,与静脉内施用相比,皮下施用包括mTOR抑制剂/白蛋白纳米颗粒的药物表现出更好的耐受性和生物利用度性质。在一些实施方式中,包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的组合物可以以干燥形式例如冷冻干燥形式储存。制备用于施用的干燥组合物需要与水溶液比如水重构。本申请的一个方面提供了一种装置,该装置包含接近重构溶液的稳定的、固定剂量的干燥组合物。该装置包括分隔件,通过有限的操作,该分隔件允许干燥组合物的可预测的和可再现的重构,然后使用该装置皮下施用该组合物。该装置通过例如减少组合物的处理时间、减少用户错误的机会以及确保重构过程的再现性和一致性来改进干燥组合物的处理。例如,通过取消将重构溶液手动添加到干燥的组合物中的步骤,并完全取消将重构的组合物装载到注射器中的步骤来获得这些优点。

[0069] 因此,本文提供了用于皮下施用组合物的装置,比如包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物。本文描述的装置特别适合于通过连续重构干燥形式的组合物然后施用该重构的组合物来皮下施用干燥形式的组合物。一方面,该装置包括含有干燥形式的药物组合物(例如本文描述的那些,诸如例如冷冻干燥形式的药物组合物)的药物室和含有重构溶液的溶液室。在另一方面,该装置包括分离药物室和溶液室的分隔件。分隔件的移除或分隔件的致动允许和/或引起干燥的药物组合物和重构溶液的混合,从而形成重构的药物组合物。重构的药物组合物可以适合于皮下施用至个体,例如人。在一些实施方式中,该装置是包括溶液室和药物室的注射器。在一些实施方式中,注射器进一步包括能够将重构溶液从装置中排出的推杆。在一些实施方式中,注射器还包括固定到注射器末端的适于皮下施用的注射针,比如皮下注射针。

[0070] 本文进一步提供了包含在装置内的用于皮下施用的组合物,其中该组合物包含冷

冻干燥形式的药物组合物,并且其中该装置包括含有重构溶液的溶液室和分离药物室(含有该药物组合物)和重构溶液的分隔件,其中分隔件的移除或致动允许和/或引起干燥的药物组合物和重构溶液的混合,从而形成重构的药物组合物。

[0071] 在一些实施方式中,该装置的分隔件可以包括防护装置(guard),该防护装置防止分隔件的意外移除或致动。在一些实施方式中,在移除或致动分隔件之前从装置移除防护装置。在一些实施方式中,致动该防护装置以允许移除或致动分隔件。

[0072] 在一些实施方式中,该装置是包括用于注射的合适针头的注射器。在一些实施方式中,该装置是适于与合适的针头连接以进行注射的注射器。压下注射器的推杆会导致重构的注射器通过针头排出。

[0073] 在一些实施方式中,提供了一种用于皮下施用药物组合物的装置,该药物组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒,该装置包括含有干燥形式的药物组合物的药物室、含有重构溶液的溶液室、分离药物室和溶液室的可移除分隔件,其中分隔件的移除引起干燥的药物组合物和重构溶液的混合,从而形成重构的药物组合物,其中纳米颗粒中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的剂量为约0.2mg至约100mg、约0.2mg至约10mg、约10mg至约20mg、约20mg至约30mg、约30mg至约40mg、约40mg至约50mg、约50mg至约60mg、约60mg至约70mg、约70mg至约80mg、约80mg至约90mg、约90mg至约100mg中的任一个,每个都包括端点。

[0074] 在一些实施方式中,提供了一种用于皮下施用包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒的药物组合物的装置,该药物组合物任选地包括糖,该装置包括含有干燥形式的药物组合物的药物室、含有重构溶液的溶液室、分离药物室和溶液室的可移除分隔件,其中分隔件的移除引起干燥的药物组合物和重构溶液的混合,从而形成重构的药物组合物,其中纳米颗粒中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的剂量为约0.2mg至约100mg、约0.2mg至约10mg、约10mg至约20mg、约20mg至约30mg、约30mg至约40mg、约40mg至约50mg、约50mg至约60mg、约60mg至约70mg、约70mg至约80mg、约80mg至约90mg、约90mg至约100mg中的任一个,每个都包括端点。在一些实施方式中,糖选自藻酸盐、淀粉、乳糖、普鲁兰多糖(pullulan)、透明质酸、壳聚糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、N-乙酰葡萄糖胺、蔗糖、N-乙酰基-D-半乳糖胺、麦芽糖或海藻糖。

[0075] 本文还提供了使用本文所述的装置皮下施用本文所述的组合物的方法。在一个非限制性示例性实施方式中,该组合物包含干燥形式的药物组合物,该药物组合物包括包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒。在一个非限制性示例性实施方式中,皮下施用的方法包括选择用于皮下施用药物组合物的个体、移除或致动分隔件、等待指定时间段以便干燥组合物和重构溶液形成重构药物组合物、以适当的角度将针头插入个体内、以适当的力压下推杆和从个体移除针头。

[0076] 待治疗的疾病

[0077] 本文所述的组合物、方法和装置可用于治疗个体比如人的一种或多种疾病。在一些实施方式中,疾病或疾病是肺动脉高压、中枢神经系统障碍、线粒体障碍或癌症中的一种或多种。

[0078] I. 肺高压

[0079] 肺高压(PH)是一种以肺动脉压升高为特征的综合征。PH在血液动力学上定义为收

缩期肺动脉压大于30mm Hg或评估平均肺动脉压大于25mm Hg。参见Zaiman等人, Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.33:425-31 (2005)。

[0080] 在根据本文所述的任一种方法的一些实施方式中,待治疗的一种或多种疾病包括肺高压。在一些实施方式中,肺高压是肺动脉高压(PAH)、特发性肺动脉高压(IPAH)、遗传性肺动脉高压(HPAH)、药物和毒素诱导的PAH、与结缔组织病变相关的PAH以及与先天性心脏缺陷相关的PAH中的任一种。

[0081] 在一些实施方式中,肺高压是严重的肺动脉高压。在一些实施方式中,肺高压是世界卫生组织[WHO]功能性II、III或IV级肺动脉高压。在一些实施方式中,肺高压是WHO功能性II级肺动脉高压。在一些实施方式中,肺高压是WHO功能性III级肺动脉高压。在一些实施方式中,肺高压是WHO功能性IV级肺动脉高压。

[0082] 中枢神经系统障碍

[0083] 中枢神经系统疾病,也称为中枢神经系统障碍,是影响共同形成中枢神经系统(CNS)的大脑或脊髓的结构或功能的一系列神经学障碍。

[0084] 在一些实施方式中,CNS障碍是神经胶质瘤。在一些实施方式中,CNS障碍是胶质母细胞瘤。在一些实施方式中,CNS障碍是癫痫症。在一些实施方式中,CNS障碍是皮质发育不良(例如,局灶性皮质发育不良)。在一些实施方式中,CNS障碍选自结节性硬化症、脑肿瘤、脆性X综合征、唐氏综合征、雷特综合征(Rett syndrome)、阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病。

[0085] 在一些实施方式中,CNS障碍是癫痫症。在一些实施方式中,个体经历了癫痫手术。在一些实施方式中,个体在癫痫手术后30天内有至少5次癫痫发作或在癫痫手术后没有一周无癫痫发作。在一些实施方式中,该方法进一步包括向个体施用有效量的抗癫痫剂。

[0086] 在一些实施方式中,CNS障碍是胶质母细胞瘤。在一些实施方式中,胶质母细胞瘤是复发性胶质母细胞瘤。在一些实施方式中,胶质母细胞瘤是新诊断的胶质母细胞瘤。在一些实施方式中,个体在纳米颗粒施用开始之前已经接受了新诊断的胶质母细胞瘤的手术切除。

[0087] 线粒体障碍

[0088] 线粒体是大多数真核细胞中存在的细胞器。除了产生ATP外,线粒体还参与其他细胞功能,如细胞稳态、信号通路和类固醇合成。

[0089] 可以用本文描述的方法治疗患有线粒体相关障碍(即,线粒体障碍)的个体,包括但不限于患有共济失调、肾脏障碍、肝脏障碍、代谢障碍、肌病、神经病变、脊髓病变、脑病变、氧化磷酸化障碍、衰老障碍、自闭症谱系障碍、慢性炎症障碍、糖尿病和脂肪酸氧化障碍的个体。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体患有线粒体DNA突变相关障碍。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体患有X染色体突变相关障碍。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体患有核DNA突变相关障碍。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体患有Leigh综合征,比如母系遗传的Leigh综合征。在一些实施方式中,Leigh综合征是婴儿型Leigh综合征、青少年型Leigh综合征或成人型Leigh综合征。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体患有MELAS综合征。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体患有NARP综合征。

[0090] 可以用本文所述的方法治疗患有代谢障碍的个体,包括但不限于与细胞葡萄糖消

耗相关的障碍(例如,一种或多种组织中异常高的细胞葡萄糖消耗)、与胰岛素抗性相关的障碍、低血糖、高胰岛素性低血糖、1型糖尿病、2型糖尿病和代谢综合征。

[0091] 本文所述的方法可用于以下任何一种或多种目的:缓解患有线粒体相关障碍的个体的一种或多种症状、减轻患有线粒体相关障碍的个体的一种或多种症状、预防患有线粒体相关障碍的个体的一种或多种症状、治疗患有线粒体相关障碍的个体的一种或多种症状、改善患有线粒体相关障碍的个体的一种或多种症状,以及延迟患有线粒体相关障碍的个体的一种或多种症状的发作。

[0092] 如本文所使用的,术语“线粒体相关障碍”和“线粒体障碍”是指由线粒体功能障碍引起的任何疾病或障碍。线粒体相关障碍可引起多种复杂的症状。线粒体相关障碍的症状包括,例如,肌肉无力、肌肉痉挛、癫痫发作、食物反流、学习障碍、耳聋、身材矮小、眼肌麻痹、糖尿病、心脏问题和中风样发作。线粒体相关障碍的症状严重程度从危及生命到几乎不明显。

[0093] 患有线粒体相关障碍的个体可基于基因型、表型表现和/或一种或多种症状被分类为线粒体相关障碍的一个或多个子集。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体具有以下一种或多种:共济失调、肾脏障碍、肝脏障碍、代谢障碍、肌病、神经病变、脊髓病变、脑病变、氧化磷酸化障碍、衰老障碍、自闭症谱系障碍、慢性炎症障碍或脂肪酸氧化障碍。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体具有以下一种或多种:共济失调、肾脏障碍、肝脏障碍、代谢障碍、肌病、神经病变、脊髓病变、脑病变或氧化磷酸化障碍。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体具有以下一种或多种:衰老障碍、自闭症谱系障碍、慢性炎症障碍、糖尿病或脂肪酸氧化障碍。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体至少患有共济失调。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体至少患有脊髓病变和脑病变。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体至少患有神经病变、脊髓病变和脑病变。在一些实施方式中,患有线粒体相关障碍的个体至少患有肌病和神经病变。

[0094] 治疗癌症的方法

[0095] 本文所述的方法可用于治疗患有癌症的个体,该个体在一个或多个基因(比如TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX或FAT1)处具有mTOR激活畸变。在一些实施方式中,存在治疗在TSC2处具有mTOR激活畸变的个体中的癌症的方法。基于在一个或多个基因(例如TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX或FAT1)处具有mTOR激活畸变,可以选择患有癌症的个体以通过本文所述的方法进行治疗。在一些实施方式中,基于在TSC2具有mTOR激活畸变来选择个体进行治疗。

[0096] 在一些实施方式中,可以通过本文所述的方法治疗个体中的癌症(例如晚期和/或恶性癌症,例如PEComa,例如晚期和/或恶性癌症,例如局部晚期不能手术的癌症,例如实体瘤),包括向个体皮下施用有效量的包括包含mTOR抑制剂和载体蛋白的纳米颗粒的组合物,其中基于在TSC2处具有mTOR激活畸变来选择个体进行治疗。在一些实施方式中,可以通过本文所述的方法治疗个体中的癌症(例如晚期和/或恶性癌症,例如PEComa,例如晚期和/或恶性癌症,例如局部晚期不能手术的癌症,例如实体瘤),包括向个体皮下施用有效量的包括包含mTOR抑制剂和载体蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体在TSC2处具有mTOR激活畸变。在一些实施方式中,TSC2处的mTOR激活畸变包括TSC2中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变和错义突变。在一些实施方式中,TSC2处的mTOR

激活畸变包括单核苷酸变体 (SNV)。在一些实施方式中, SNV 包含选自 C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G 的突变, 或缺失第 1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-5255 位的任一个或多个氨基酸。在一些实施方式中, TSC2 处的 mTOR 激活畸变包括 TSC2 的拷贝数变异。在一些实施方式中, TSC2 处的 mTOR 激活畸变是功能缺失突变。在一些实施方式中, TSC2 中的 mTOR 激活畸变包括 TSC2 的畸变表达水平。在一些实施方式中, TSC2 中的 mTOR 激活畸变包括由 TSC2 编码的蛋白质的畸变活性水平。在一些实施方式中, TSC2 中的 mTOR 激活畸变包括 TSC2 杂合性的丧失。在一些实施方式中, mTOR 抑制剂是利莫斯药物。在一些实施方式中, mTOR 抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中, mTOR 抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中, 载体蛋白是白蛋白 (例如人血清白蛋白)。在一些实施方式中, 每次施用的在组合物中 mTOR 抑制剂的剂量为约 0.1mg/m² 至约 100mg/m² (例如, 约 0.1mg/m² 至约 10mg/m²、约 10mg/m² 至约 50mg/m²、约 50mg/m² 至约 100mg/m²、约 75mg/m² 至约 100mg/m²)。在一些实施方式中, 该方法包括每周向个体皮下施用纳米颗粒组合物约两周, 然后休息约一周的时间。在一些实施方式中, 癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病 (LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞赘生物 (PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中, 癌症是 PEComa。在一些实施方式中, 无论癌症的性质如何, 基于具有 TSC2 畸变 (例如, TSC2 突变) 来选择个体进行治疗。在一些实施方式中, 个体不具有 TSC1 畸变 (例如, TSC1 突变)。

[0097] 在一些实施方式中, 提供了治疗个体中的癌症 (例如, 晚期和/或恶性癌症, 例如 PEComa, 例如, 晚期和/或恶性癌症, 例如局部晚期不能手术的癌症, 例如, 实体瘤) 的方法, 包括向个体皮下施用有效量的包括包含 mTOR 抑制剂和载体蛋白的纳米颗粒的组合物, 其中基于具有 TSC2 畸变 (例如, TSC2 突变) 来选择个体进行治疗。在一些实施方式中, 提供了治疗个体中的癌症 (例如晚期和/或恶性癌症, 例如 PEComa, 例如晚期和/或恶性癌症, 例如局部晚期不能手术的癌症, 例如实体瘤) 的方法, 包括向个体皮下施用有效量的包括包含 mTOR 抑制剂和载体蛋白的纳米颗粒的组合物, 其中基于 a) 具有 TSC2 畸变 (例如, TSC2 突变), 和 b) 具有 RPS6 畸变 (例如, RPS6 编码的蛋白质的畸变磷酸化水平 (例如, 残基 S235、S236、S240 和/或 S244 处的磷酸化)) 选择个体进行治疗。在一些实施方式中, 提供了治疗个体中的癌症 (例如晚期和/或恶性癌症, 例如 PEComa, 例如晚期和/或恶性癌症, 例如局部晚期不能手术的癌症, 例如实体瘤) 的方法, 包括向个体皮下施用有效量的包括包含 mTOR 抑制剂和载体蛋白的纳米颗粒的组合物, 其中基于 a) 具有 TSC2 畸变 (例如, TSC2 突变), 和 b) 不具有 TSC1 突变, 选择个体进行治疗。在一些实施方式中, 提供了治疗个体中的癌症 (例如晚期和/或恶性癌症, 例如 PEComa, 例如晚期和/或恶性癌症, 例如局部晚期不能手术的癌症, 例如实体瘤) 的方法, 包括向个体皮下施用有效量的包括包含 mTOR 抑制剂和载体蛋白的纳米颗粒的组合物, 其中基于 a) 具有 TSC2 畸变 (例如, TSC2 突变), b) 不具有 TSC1 突变, 和 c) 具有 RPS6 畸变 (例如, 由 RPS6 编码的蛋白质的畸变磷酸化水平) (例如, 残基 S235、S236、S240 和/或 S244 处的磷酸化), 选择个体进行治疗。在一些实施方式中, 在 RPS6 处的 mTOR 激活畸变包括磷酸化 S6 (pS6) 的阳性状态 (例如, 残基 S235、S236、S240 和/或 S244 处的磷酸化)。在一些实施方式中, 突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变和错义突变。在一些实施方式中, mTOR 抑制剂是利莫斯药物。在一些实施方式中, mTOR 抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,

mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(例如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,每次施用的在组合物中mTOR抑制剂的剂量为约0.1mg/m²至约100mg/m²(例如,约0.1mg/m²至约10mg/m²、约10mg/m²至约50mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,该方法包括每周向个体皮下施用纳米颗粒组合物约两周,然后休息约一周的时间。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞赘生物(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,基于具有TSC2畸变和RPS6畸变来选择个体进行治疗。

[0098] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的癌症(例如,晚期和/或恶性癌症,例如PEComa,例如,晚期和/或恶性癌症,例如局部晚期不能手术的癌症,例如,实体瘤)的方法,包括向个体皮下施用包括包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中基于a)具有TSC2畸变(例如TSC2突变),和b)具有由RPS6编码的蛋白质的畸变磷酸化水平(例如,残基S235、S236、S240和/或S244处的磷酸化)选择个体进行治疗,其中每次施用的在组合物中雷帕霉素或其衍生物的剂量是约0.1mg/m²至约100mg/m²(例如,约0.1mg/m²至约10mg/m²、约10mg/m²至约25mg/m²、约25mg/m²至约100mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²),并且其中组合物被每周一次皮下施用,持续约两周,然后休息约一周的时间。

[0099] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的癌症(例如,晚期和/或恶性癌症,例如PEComa,例如,晚期和/或恶性癌症,例如局部晚期不能手术的癌症,例如,实体瘤)的方法,包括向个体皮下施用包括包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中基于a)具有TSC2畸变(例如TSC2突变),b)不具有TSC1突变,和c)具有由RPS6编码的蛋白质的畸变磷酸化水平(例如,残基S235、S236、S240和/或S244处的磷酸化)选择个体进行治疗,其中每次施用的在组合物中雷帕霉素或其衍生物的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约25mg/m²至约100mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²),并且其中组合物被每周一次皮下施用,持续约两周,然后休息约一周的时间。

[0100] 在一些实施方式中,RPS6编码的蛋白质的畸变磷酸化水平是磷酸化S6(pS6)的阳性状态。在一些实施方式中,与参考组织相比,由RPS6编码的蛋白质的畸变磷酸化水平是癌症中增加的S6的磷酸化。在一些实施方式中,参考组织源自个体的非癌组织。在一些实施方式中,参考组织源自未患有癌症的另一个个体的相应组织。

[0101] 在一些实施方式中,提供了一种治疗患有不同癌症(例如晚期和/或恶性癌症,例如局部晚期不能手术的癌症,例如实体瘤)的个体群体的方法,包括向该个体群体皮下施用有效量的包括包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中每个个体具有TSC2畸变(例如,TSC2突变)。在一些实施方式中,个体不具有TSC1突变。

[0102] 在一些实施方式中,提供了基于患有携带TSC2突变的癌症来选择个体进行治疗的方法,其中治疗包括向个体皮下施用包括包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中任选地,每次施用的在组合物中雷帕霉素或其衍生物的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约25mg/m²至约100mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。

m²), 并且其中任选地该组合物被每周一次皮下施用, 持续约两周, 然后休息约一周的时间。在一些实施方式中, 个体不具有TSC1突变。

[0103] 通过本申请中考虑的方法治疗的癌症可以是在选自TSC1、TSC2、TP53、RB1、ATRX、FAT1、PTEN和RPS6的任何基因处具有一种或多种mTOR激活畸变的任何癌症, 和RPS6。在一些实施方式中, 癌症在选自TSC1、TSC2、TP53和RPS6的任一个基因处具有一种或多种mTOR激活畸变。在一些实施方式中, 癌症在RPS6处具有至少一种mTOR激活畸变并且在TSC1、TSC2或TP53处具有至少一种mTOR激活畸变。在一些实施方式中, 癌症在RPS6处具有至少一种mTOR激活畸变并且在TSC1或TSC2处具有至少一种mTOR激活畸变。

[0104] 在一些实施方式中, 癌症为实体瘤。在一些实施方式中, 癌症为血液学癌症。

[0105] 在一些实施方式中, 癌症是晚期的。在一些实施方式中, 癌症是恶性的。在一些实施方式中, 癌症是不能手术的局部晚期癌症。

[0106] 在一些实施方式中, 癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞赘生物(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

[0107] 在一些实施方式中, 癌症是PEComa。在一些实施方式中, 癌症是晚期PEComa。在一些实施方式中, 癌症是晚期和恶性PEComa。在一些实施方式中, PEComa是子宫原发性PEComa。在一些实施方式中, PEComa是腹膜后原发性PEComa。在一些实施方式中, PEComa是肾原发性PEComa。在一些实施方式中, PEComa是肺原发性PEComa。在一些实施方式中, PEComa是骨盆原发性PEComa。

[0108] TSC2也称为马铃薯球蛋白、结节性硬化症2蛋白、蛋白磷酸酶1调节亚基160、TSC4、PPP1R160和LAM。TSC2蛋白通过负调节mTORC1信号传导作为与TSC1复合物的一部分起作用。在一些实施方式中, 根据人类基因组的GRCh38.p2组装, 野生型TSC2基因的核酸序列通过Genbank登记号NC_000016.10鉴定, 从16号染色体正向链上的核苷酸2047936到核苷酸2088712。野生型TSC2基因包含42个外显子。TSC2基因的突变可发生在42个外显子的任一个或任何组合中, 或者发生在TSC2基因的任何内含子或非编码区。

[0109] 在一些实施方式中, 野生型TSC2蛋白的氨基酸序列由Genbank登记号NP_000539.2鉴定。在一些实施方式中, 野生型TSC2蛋白的氨基酸序列由Genbank登记号NP_001070651.1鉴定。在一些实施方式中, 野生型TSC2蛋白的氨基酸序列由Genbank登记号NP_001107854.1鉴定。

[0110] 在一些实施方式中, 编码野生型TSC2蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登记号NM_000548.3鉴定。在一些实施方式中, 编码野生型TSC2蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登记号NM_001077183.1鉴定。在一些实施方式中, 编码野生型TSC2蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登记号NM_001114382.1鉴定。

[0111] 在一些实施方式中, 基于在TSC2处具有mTOR激活畸变来选择个体进行治疗。在一些实施方式中, TSC2处的mTOR激活畸变包括TSC2的突变。在一些实施方式中, 突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变和错义突变。在一些实施方式中, TSC2处的mTOR激活畸变包括单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中, SNV包含选自C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G的突变, 或在第1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-5255位的任一个或多个氨基酸的缺失。

[0112] 在一些实施方式中,突变是两点突变。在一些实施方式中,TSC2处的mTOR激活畸变是功能缺失突变。在一些实施方式中,TSC2处的mTOR激活畸变包括纯合缺失。在一些实施方式中,TSC2的mTOR激活畸变包括TSC2的拷贝数变异。在一些实施方式中,TSC2处的mTOR激活畸变包括TSC2的畸变表达水平。在一些实施方式中,TSC2处的mTOR激活畸变包括由TSC2编码的蛋白质的畸变活性水平。

[0113] 核糖体蛋白S6 (RPS6) 也称为S6。核糖体是催化蛋白质合成的细胞器,由小的40S亚基和大的60S亚基组成。这些亚基一起由4种RNA和大约80种结构不同的蛋白质组成。该基因编码细胞质核糖体蛋白,该蛋白是40S亚基的组分。该蛋白质属于核糖体蛋白质的S6E家族。它是核糖体中蛋白激酶的主要底物,具有被不同蛋白激酶磷酸化的五个C端丝氨酸残基的子集。磷酸化由多种刺激物诱导,包括生长因子、肿瘤促进剂和有丝分裂原。在生长停滞时发生去磷酸化。蛋白质可以通过特定类别的mRNA的选择性翻译来控制细胞生长和增殖。这对于编码核糖体蛋白的基因是典型的,该基因的多个加工假基因分散在整个基因组中。

[0114] 在一些实施方式中,野生型RPS6基因的核酸序列通过Genbank登记号NC_000009.12鉴定,根据人基因组的GRCh38.p13组装,从9号染色体正向链上的核苷酸19375715到核苷酸19380236。野生型RPS6基因包括6个外显子。RPS6基因的突变可以发生在6个外显子的任一个或任何组合中,或者在RPS6基因的任何内含子或非编码区中。

[0115] 在一些实施方式中,野生型RPS6蛋白的氨基酸序列由Genbank登记号NM_001010.3鉴定。

[0116] 在一些实施方式中,基于在RPS6处具有mTOR激活畸变来选择个体进行治疗。在一些实施方式中,RPS6处的mTOR激活畸变包括由RPS6编码的蛋白质的畸变磷酸化水平(例如残基S235、S236、S240和/或S244处的磷酸化)。在一些实施方式中,由RPS6编码的蛋白质的畸变磷酸化水平是磷酸化S6 (pS6) 的阳性状态。在一些实施方式中,与参考组织相比,由RPS6编码的蛋白质的畸变磷酸化水平是癌症中增加的S6的磷酸化。在一些实施方式中,参考组织源自个体的非癌组织。在一些实施方式中,参考组织源自未患有癌症的另一个个体的相应组织。可以通过IHC染色与S6中的磷酸化残基结合的抗体(例如,仅当在Ser235和236磷酸化时检测核糖体蛋白S6的内源水平的抗体)评估磷酸化的S6的状态。在一些实施方式中,通过免疫组织化学评估RPS6的表达水平。在一些实施方式中,RPS6处的mTOR激活畸变包括RPS6的畸变表达水平。

[0117] mTOR抑制剂

[0118] 本文在一些实施方式中描述的方法包括皮下施用mTOR抑制剂的纳米颗粒组合物。mTOR为磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt(蛋白激酶B)通路下游的丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,和细胞存活、增殖、应激和代谢的关键调节因子。在许多人类癌症中已经发现mTOR通路失调,并且mTOR抑制作用对肿瘤的进展产生了实质性的抑制作用。

[0119] 雷帕霉素(mTOR)的哺乳动物靶标(还称为雷帕霉素或FK506结合蛋白12-雷帕霉素相关蛋白1(FRAP1)的机械靶标)是存在于两种不同的复合物mTOR复合物1(mTORC1)和mTOR复合物2(mTORC2)中的非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。mTORC1由mTOR、mTOR的调控相关蛋白(Raptor)、使哺乳动物致死的SEC13蛋白8(MLST8)、PRAS40和DEPTOR组成(Kim等人,(2002).Cell 110:163-75;Fang等人,(2001).Science 294(5548):1942-5)。mTORC1集成了四个主要的信号输入:营养素(比如氨基酸和磷脂酸)、生长因子(胰岛素)、能量和应激(比

如低氧和DNA损伤)。氨基酸可利用性经由涉及Rag和Ragulator (LAMTOR1-3)的通路信号传导至mTORC1,生长因子和激素(例如,胰岛素)经由Akt信号传导至mTORC1,其使TSC2失去活性,以预防mTORC1的抑制。可选地,低ATP水平导致TSC2的AMPK依赖性激活和raptor的磷酸化,以减少mTORC1信号蛋白。

[0120] 活性mTORC1具有许多下游生物学效应,包括通过下游靶标(4E-BP1和p70 S6激酶)的磷酸化进行mRNA的翻译、自噬的抑制(Atg13、ULK1)、核糖体生物发生以及转录激活,导致线粒体代谢或脂肪形成。因此,当条件有利时,mTORC1活性促进细胞生长,或者在应激下或条件不利时,mTORC1活性促进分解代谢过程。

[0121] mTORC2由mTOR、雷帕霉素不敏感的mTOR伴侣(RICTOR)、GBL和哺乳动物应激激活的蛋白激酶相互作用蛋白1(mSIN1)组成。与已经定义了许多上游信号和细胞功能的mTORC1(参见上文)相比,关于mTORC2生物学的了解相对较少。mTORC2通过刺激F-肌动蛋白应激纤维、桩蛋白、RhoA、Rac1、Cdc42和蛋白激酶Ca(PKCa)来调节细胞骨架组织。已经观察到,敲低mTORC2组分影响肌动蛋白聚合并扰乱细胞形态(Jacinto等人,(2004).*Nat. Cell Biol.* 6, 1122-1128; Sarbassov等人,(2004).*Curr. Biol.* 14, 1296-1302)。这表明mTORC2通过促进蛋白激酶Ca(PKCa)磷酸化、桩蛋白磷酸化及其重新定位至粘着斑以及RhoA和Rac1的GTP负载来控制肌动蛋白的细胞骨架。mTORC2调节这些过程的分子机制尚未确定。

[0122] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂是mTORC1的抑制剂。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是mTORC2的抑制剂。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是mTORC1和mTORC2二者的抑制剂。

[0123] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂为利莫斯药物。利莫斯药物的实例包括但不限于雷帕霉素、坦罗莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、地磷莫司(AP-23573)、地福莫司(MK-8669)、唑他莫司(ABT-578)、吡美莫司和他克莫司(FK-506)。在一些实施方式中,利莫斯药物选自坦罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、地磷莫司(AP-23573)、地福莫司(MK-8669)、唑他莫司(ABT-578)、吡美莫司和他克莫司(FK-506)。在一些实施方式中,mTOR抑制剂为mTOR激酶抑制剂,比如CC-115或CC-223。

[0124] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。雷帕霉素是大环内酯类抗生素,其与FKBP-12复合并通过结合mTORC1抑制mTOR通路。

[0125] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂选自雷帕霉素(西罗莫司)、BEZ235(NVP-BEZ235)、依维莫司(也称为RAD001、Zortress、Certican和Afinitor)、AZD8055、坦罗莫司(也称为CCI-779和Torisel)、CC-115、CC-223、PI-103、Ku-0063794、INK 128、AZD2014、NVP-BGT226、PF-04691502、CH5132799、GDC-0980(RG7422)、Torin 1、WAY-600、WYE-125132、WYE-687、GSK2126458、PF-05212384(PKI-587)、PP-121、OSI-027、Palomid529、PP242、XL765、GSK1059615、WYE-354和地磷莫司(也称为地福莫司)。

[0126] BEZ235(NVP-BEZ235)为咪唑基奎宁衍生物,其为mTORC1催化抑制剂(Roper J等人,*PLoS One*,2011,6(9),e25132)。依维莫司是雷帕霉素的40-0-(2-羟乙基)衍生物,并且结合亲环蛋白FKBP-12,并且该复合物也是mTORC1。AZD8055是抑制mTORC1(p70S6K和4E-BP1)磷酸化的小分子。坦罗莫司是与FK506结合蛋白形成复合物的小分子,并且当mTOR驻留在mTORC1复合物中时,阻止其激活。PI-103为抑制雷帕霉素敏感性(mTORC1)复合物的激活的小分子(Knight等人,(2006)*Cell*.125:733-47)。KU-0063794为以剂量依赖性和时间依赖性的方式抑制mTORC1在Ser2448处磷酸化的小分子。INK 128、AZD2014、NVP-BGT226、

CH5132799、WYE-687和分别是mTORC1的小分子抑制剂。PF-04691502抑制mTORC1活性。GDC-0980为抑制I类PI3激酶和TORC1的口服可生物利用的小分子。Torin 1是mTOR的有效小分子抑制剂。WAY-600是mTOR的有效的、ATP竞争性和选择性抑制剂。WYE-125132是mTORC1的ATP竞争性小分子抑制剂。GSK2126458是mTORC1的抑制剂。PKI-587是PI3K α 、PI3K γ 和mTOR的高效双重抑制剂。PP-121是PDGFR、Hck、mTOR、VEGFR2、Src和Abl的多靶标抑制剂。OSI-027是IC50分别为22nM和65nM的mTORC1和mTORC2的选择性和有效双重抑制剂。Palomid 529是对ABCB1/ABCG2缺乏亲和力并具有良好的脑渗透性的mTORC1的小分子抑制剂(Lin等人,(2013) Int J Cancer DOI:10.1002/ijc.28126 (在印刷前电子出版)。PP242为选择性mTOR抑制剂。XL765为mTOR/PI3k对mTOR、p110 α 、p110 β 、p110 γ 和p110 δ 的双重抑制剂。GSK1059615是PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、PI3K γ 和mTOR的新的和双重抑制剂。WYE-354抑制HEK293细胞(0.2 μ M-5 μ M)和HUVEC细胞(10nM-1 μ M)中的mTORC1。WYE-354是mTOR的有效的、特异性和ATP竞争性抑制剂。地福莫司(地磷莫司,AP23573,MK-8669)为选择性mTOR抑制剂。

[0127] 纳米颗粒组合物

[0128] 本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含(在各种实施方式中为基本上由……组成或由……组成)mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒。水溶性差的药物(比如大环内酯类)的纳米颗粒已在例如例如,US5916596 A; US6506405B1;US 6749868 B1、US 6537579 B1、US 7820788 B2和US 8911786 B2,以及US 2006/0263434A1、US 2007/0082838A1和W02008/137148A2中公开,其每一篇通过引用以其整体并入本文。

[0129] 本文描述了一种组合物,比如药物组合物,其包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒。mTOR抑制剂是选自抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的化合物的药剂。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素(也称为西罗莫司)或其类似物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是利莫斯药物,其包括雷帕霉素和其类似物。利莫斯药物的实例包括但不限于坦罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、地磷莫司(AP-23573)、地福莫司(deforolimus)(MK-8669)、唑他莫司(ABT-578)、吡美莫司和他克莫司(FK-506)。在一些实施方式中,利莫斯药物选自坦罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、地磷莫司(AP-23573)、地福莫司(MK-8669)、唑他莫司(ABT-578)、吡美莫司和他克莫司(FK-506)。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是mTOR激酶抑制剂,比如CC-115或CC-223。在一些实施方式中,mTOR抑制剂选自雷帕霉素(西罗莫司)、BEZ235(NVP-BEZ235)、依维莫司(也称为RAD001、Zortress、Certican和Afinitor)、AZD8055、坦罗莫司(也称为CCI-779和Torisel)、CC-115、CC-223、PI-103、Ku-0063794、INK 128、AZD2014、NVP-BGT226、PF-04691502、CH5132799、GDC-0980(RG7422)、Torin 1、WAY-600、WYE-125132、WYE-687、GSK2126458、PF-05212384(PKI-587)、PP-121、OSI-027、Palomid 529、PP242、XL765、GSK1059615、WYE-354和地磷莫司(也称为地福莫司)。

[0130] 在一些实施方式中,药物组合物进一步包括用于增强干燥形式的组合物的溶解和/或增强组合物的稳定性的一种试剂或多种试剂。在一些实施方式中,该另外的一种试剂或多种试剂包括糖。糖可以是但不限于单糖、二糖、多糖和其衍生物或改性物。糖可以是例如甘露醇、蔗糖、果糖、乳糖、麦芽糖、葡萄糖或海藻糖中的任一种。在一些实施方式中,该另外的一种试剂或多种试剂包括甘氨酸。因此,在一个方面中,本申请提供了适于皮下施用至个体的药物组合物,该药物组合物包括a)包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米

颗粒,和b)糖。

[0131] 在一些实施方式中,与不含糖的纳米颗粒组合物相比,糖以有效地增加组合物中纳米颗粒的稳定性的量存在。在一些实施方式中,与不含糖的组合物相比,糖的量可有效提高纳米颗粒组合物的过滤性。

[0132] 在一些实施方式中,糖以有效提高药物组合物的溶解度的量存在。在一些实施方式中,提高的溶解度包括在添加重构溶液之后干燥形式的纳米颗粒组合物的提高的溶解速率。

[0133] 在一些实施方式中,当纳米颗粒组合物在皮下施用,糖以降低施用后副作用的发生率或严重性的量存在。例如,在一些实施方式中,副作用是皮疹,并且组合物包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒,并且糖以降低在皮下施用纳米颗粒组合物之后皮疹的发生率的量存在。

[0134] 在一些实施方式中,药物组合物包括包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒,其中组合物中白蛋白与mTOR抑制剂的重量比为约0.01:1至约100:1。在一些实施方式中,组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒,其中组合物中白蛋白与mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比为约18:1或更低(包括例如约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约12:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1和约9:1中的任一个)。在一些实施方式中,组合物包括包含雷帕霉素或其衍生物以及白蛋白的纳米颗粒,其中组合物中白蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比为约18:1或更低(包括例如约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约12:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1和约9:1中的任一个)。

[0135] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)被白蛋白包被。

[0136] 在一些实施方式中,本文描述的颗粒(比如纳米颗粒)具有不大于约1000、900、800、700、600、500、400、300、200、150、120和100nm中的任一者的平均直径或均值直径。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或均值直径不大于约200nm。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或均值直径在约20nm至约400nm之间。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或均值直径在约40nm至约200nm之间。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,颗粒的平均均值直径小于或等于120nm。在一些实施方式中,颗粒的平均均值直径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,颗粒是可无菌过滤的。确定平均粒径的方法在本领域中是已知的,例如,动态光散射(DLS)已常规用于确定基于亚微米级的粒径。国际标准ISO22412粒径分析-动态光散射,国际标准化组织(ISO)2008和定义的动态光散射通用术语,马尔文仪器有限公司(Malvern Instruments Limited),2011年。在一些实施方式中,将粒径测量为组合物中的纳米颗粒的体积加权均值粒径(Dv50)。

[0137] 本文所述的组合物可以是mTOR抑制剂的稳定水性悬浮液,比如mTOR抑制剂浓度为约0.1至约200mg/ml、约0.1至约150mg/ml、约0.1至约100mg/ml、约0.1至约50mg/ml、约0.1至约20mg/ml、约1至约10mg/ml、约2mg/ml至约8mg/ml、约4至约6mg/ml和约5mg/ml中的任一个的稳定水性悬浮液。在一些实施方式中,mTOR抑制剂的浓度为至少约0.2mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、50mg/ml、100mg/ml、150mg/ml或200mg/ml中的任一个。

[0138] 在一些实施方式中,组合物是干燥的(比如冷冻干燥的)组合物,其可以被重构、再悬浮或再水合以形成通常包含mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒的稳定水性悬浮液。在一些实施方式中,组合物是通过重构或再悬浮干燥组合物获得的液体(比如水性)组合物。在一些实施方式中,组合物是可以干燥(比如冷冻干燥)的中间液体(比如水性)组合物。

[0139] 在一些实施方式中,包括mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)。在一些实施方式中,组合物包括纳米颗粒和非纳米颗粒形式(例如,溶液形式或可溶性白蛋白/纳米颗粒复合物的形式)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素),其中组合物中至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一者的mTOR抑制剂为纳米颗粒形式。在一些实施方式中,纳米颗粒中的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)构成大于按重量计纳米颗粒的约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一者。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合基质。在一些实施方式中,纳米颗粒包括基本上不含聚合材料(比如聚合基质)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的核。

[0140] 在一些实施方式中,组合物在该组合物的纳米颗粒和非纳米颗粒部分中均包括白蛋白,其中该组合物中至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一者的白蛋白在该组合物的非纳米颗粒部分中。

[0141] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)和mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比为约18:1或更小,比如约15:1或更小,例如约10:1或更小。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)和mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比落在约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约13:1、约4:1至约12:1、约5:1至约10:1中任一项的范围内。在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒部分中白蛋白和mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比为约1:2、1:3、1:4、1:5、1:9、1:10、1:15或更小中的任一者。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)和mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比为以下任一个:约1:1至约18:1、约1:1至约15:1、约1:1至约12:1、约1:1至约10:1、约1:1至约9:1、约1:1至约8:1、约1:1至约7:1、约1:1至约6:1、约1:1至约5:1、约1:1至约4:1、约1:1至约3:1、约1:1至约2:1、约1:1至约1:1。

[0142] 本文描述的纳米颗粒可以以干燥制剂(比如冷冻干燥组合物)存在或悬浮在生物相容性介质,比如重构溶液中。合适的生物相容性介质包括但不限于水、缓冲水性介质、盐水、缓冲盐水、氨基酸的任选的缓冲溶液、蛋白质的任选的缓冲溶液、糖的任选缓冲溶液、维生素的任选缓冲溶液、合成聚合物的任选缓冲溶液、含脂质的乳液等。

[0143] 在一些实施方式中,药学上可接受的载体包括白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。白蛋白可以是天然来源或合成制备的。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白或人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。

[0144] 人血清白蛋白(HSA)是 M_r 65K的高度可溶性球状蛋白,并且由585个氨基酸组成。HSA是血浆中最丰富的蛋白质,并且占人血浆胶体渗透压的70-80%。HSA的氨基酸序列总共包含17个二硫键、一个游离硫醇(Cys 34)和单个色氨酸(Trp 214)。已经表明静脉内使用HSA溶液可预防和治疗低血容量性休克(参见,例如,Tullis, JAMA, 237:355-360, 460-463, (1977)和Houser等人, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150:811-816 (1980))以及与交换输血一起用于治疗新生儿高胆红素血症(参见,例如,Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))。考虑了其他白蛋白,比如牛血清白蛋白。

此类非人白蛋白的使用可能是适当的,例如,在将这些组合物用于非人哺乳动物的情况下,比如兽医(包括家养宠物和农业环境)。人血清白蛋白(HSA)具有多个疏水结合位点(脂肪酸共有8个,是HSA的内源性配体),并结合了多组药物,尤其是中性和带负电荷的疏水化合物(Goodman等人,The Pharmacological Basis of Therapeutics,第9版,McGraw-Hill New York(1996))。在HSA的亚结构域IIA和IIIA中提出了两个高亲和力结合位点,它们是高度细长的疏水口袋,在表面附近带有带电的赖氨酸和精氨酸残基,它们充当极性配体特征的附着点(参见例如,Fehske等人Biochem.Pharmacol.,30,687-92(198a),Vorun,Dan.Med.Bull.,46,379-99(1999),Kragh-Hansen,Dan.Med.Bull.,1441,131-40(1990),Curry等人,Nat.Struct.Biol.,5,827-35(1998),Sugio等人,Protein.Eng.,12,439-46(1999),He等人,Nature,358,209-15(199b)和Carter等人,Adv.Protein.Chem.,45,153-203(1994))。已经显示雷帕霉素和丙泊酚结合HSA(参见例如,Paal等人,Eur.J.Biochem.,268(7),2187-91(200a),Purcell等人,Biochem.Biophys.Acta,1478(a),61-8(2000),Altmayer等人,Arzneimittelforschung,45,1053-6(1995)和Garrido等人,Rev.Esp.Anestesiol.Reanim.,41,308-12(1994))。

[0145] 在一些实施方式中,本文描述的组合物基本上不含(比如不含)表面活性剂,比如氢化蓖麻油(或聚氧乙基化蓖麻油,包括Cremophor EL® (BASF))。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)基本上不含(比如不含)表面活性剂。当将mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)施用至个体时,如果组合物中Cremophor或表面活性剂的量不足以引起个体中的一种或多种副作用,则组合物“基本上不含Cremophor”或“基本上不含表面活性剂”。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)包含小于约20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%或1%中的任一者的有机溶剂或表面活性剂。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白或人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。

[0146] 本文描述的组合物中的白蛋白的量将根据组合物中的其他组分而变化。在一些实施方式中,组合物包括足以使mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)稳定在水性悬浮液中的量的白蛋白,例如,稳定的胶体悬浮液(比如稳定的纳米颗粒悬浮液)的形式。在一些实施方式中,白蛋白是降低了mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)在水性介质中的沉积速率的量。对于含颗粒的组合物,白蛋白的量还取决于mTOR抑制剂的纳米颗粒的大小和密度。

[0147] 如果mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)保持悬浮在水性介质(比如没有可见的沉淀物或沉积物)中延长的时间段,比如至少约0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60或72小时中的任一者,则其在水性悬浮液中是“稳定的”。悬浮液通常但不一定适合于施用至个体(比如人)。通常(但不一定)在储存温度(比如室温(比如20-25°C)或冷藏条件(比如4°C))下评估悬浮液的稳定性。例如,如果在制备悬浮液后约十五分钟内该悬浮液未展现出肉眼可见的或使用1000倍光学显微镜观察到的絮凝或颗粒团聚,则在储存温度下是稳定的。还可以在加速测试条件下,比如约40°C或更高的温度下评估稳定性。

[0148] 在一些实施方式中,白蛋白以足以使mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)以一定浓度稳定在水性悬浮液中的量存在。例如,组合物中mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的浓度为约0.1至约100mg/ml,包括例如约0.1至约50mg/ml、约0.1至约20mg/ml、约1至约10mg/ml、约2mg/ml至约8mg/ml、约4至约6mg/ml或约5mg/ml中的任一者。在一些实施方式中,mTOR抑制剂(比如雷

帕霉素)的浓度为至少约1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml和50mg/ml中的任一者。在一些实施方式中,白蛋白以避免使用表面活性剂(比如Cremophor)的量存在,以便使组合物不含或基本上不含表面活性剂(比如Cremophor)。

[0149] 在一些实施方式中,液体形式的组合物包括约0.1%至约50% (w/v) (例如,约0.5% (w/v)、约5% (w/v)、约10% (w/v)、约15% (w/v)、约20% (w/v)、约30% (w/v)、约40% (w/v)、或约50% (w/v))的白蛋白。在一些实施方式中,液体形式的组合物包括约0.5%至约5% (w/v)的白蛋白。

[0150] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中白蛋白与mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比为使得足够量的mTOR抑制剂结合细胞,或由细胞运输。尽管必须针对不同的白蛋白和mTOR抑制剂组合来优化白蛋白与mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比,但通常白蛋白与mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比(w/w)为约0.01:1至约100:1、约0.02:1至约50:1、约0.05:1至约20:1、约0.1:1至约20:1、约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约12:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1或约9:1。在一些实施方式中,白蛋白与mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比为约18:1或更小、15:1或更小、14:1或更小、13:1或更小、12:1或更小、11:1或更小、10:1或更小、9:1或更小、8:1或更小、7:1或更小、6:1或更小、5:1或更小、4:1或更小和3:1或更小中的任一者。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)与mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的重量比以下任一种:约1:1至约18:1、约1:1至约15:1、约1:1至约12:1、约1:1至约10:1、约1:1至约9:1、约1:1至约8:1、约1:1至约7:1、约1:1至约6:1、约1:1至约5:1、约1:1至约4:1、约1:1至约3:1、约1:1至约2:1、约1:1至约1:1。

[0151] 在一些实施方式中,白蛋白允许组合物被施用至个体(比如人)而没有显著的副作用。在一些实施方式中,白蛋白(比如人血清白蛋白或人白蛋白)的量可有效降低将mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)皮下施用至人的一种或多种副作用。术语“降低施用,比如皮下施用mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的一种或多种副作用”是指降低、减轻、消除或避免由mTOR抑制剂引起的一种或多种不期望效果,以及由用于递送mTOR抑制剂的递送媒介(比如使利莫斯药物适于注射的溶剂)引起的副作用。这种副作用包括例如骨髓抑制、神经毒性、超敏反应、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激、周围神经病变、粒细胞缺乏性发热、过敏反应、静脉血栓形成、外渗及其组合。然而,这些副作用仅是示例性的,并且可以降低与利莫斯药物(比如雷帕霉素)相关的其他副作用或副作用的组合。

[0152] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。

[0153] 在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含雷帕霉素和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约

100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含雷帕霉素和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均或均值直径为约10至约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含雷帕霉素和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均或均值直径为约40至约120nm。

[0154] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含雷帕霉素和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含雷帕霉素和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均或均值直径为约10至约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含雷帕霉素和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均或均值直径为约40至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0155] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含雷帕霉素和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm),其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0156] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)

的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径为约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含雷帕霉素和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm),其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0157] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与人白蛋白(比如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与人白蛋白(比如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与人白蛋白(比如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0158] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm。在一些实施方式中,

本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与人白蛋白(比如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与人白蛋白(比如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与人白蛋白(比如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0159] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径为约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与人白蛋白(比如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm),其中组合物中白蛋白和雷帕霉素的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0160] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方

式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径为约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含与人白蛋白(比如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm),其中组合物中白蛋白和雷帕霉素的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0161] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过人白蛋白(比如人血清白蛋白)稳定的雷帕霉素的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0162] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过人白蛋白(比如人血清白蛋白)稳定的雷帕霉素的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米

颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0163] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径为约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过人白蛋白(比如人血清白蛋白)稳定的雷帕霉素的纳米颗粒,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm),其中组合物中白蛋白和雷帕霉素的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0164] 在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径为约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(比如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文描述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括包含通过人白蛋白(比如人血清白蛋白)稳定的雷帕霉素的纳米颗粒,其中组合物进一步包括糖,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm),其中组合物中白蛋白和雷帕霉素的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40nm至约

120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约100-120nm,例如约100nm。

[0165] 在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包括nab-雷帕霉素。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物是nab-雷帕霉素。Nab-雷帕霉素为通过人白蛋白USP稳定的雷帕霉素的制剂,其可以分散在直接可注射的生理溶液中。人白蛋白与雷帕霉素的重量比为约8:1至约9:1。当分散在合适的水性介质比如0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中时,nab-雷帕霉素形成雷帕霉素的稳定的胶体悬浮液。胶体悬浮液中的纳米颗粒的均值粒径为约100纳米。因为HAS易溶于水中,nab-雷帕霉素可以在范围从稀释液(0.1mg/ml雷帕霉素或其衍生物)至浓缩液(20mg/ml雷帕霉素或其衍生物)的宽浓度范围内重构,包括例如约2mg/ml至约8mg/ml,或者约5mg/ml。

[0166] 制备纳米颗粒组合物的方法是本领域已知的。例如,可以在高剪切力(例如,超声处理、高压匀化等)的条件下制备含有mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)和白蛋白(比如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒。在例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868、6,537,579、7,820,788和8,911,786,以及美国专利公开号2007/0082838、2006/0263434和PCT申请W008/137148中公开了这些方法。

[0167] 简而言之,将mTOR抑制剂(比如雷帕霉素)溶解在有机溶剂中,并且可以将溶液加入白蛋白溶液中。使混合物经历高压匀化。然后通过蒸发去除有机溶剂。可以将获得的分散液进一步冷冻干燥。合适的有机溶剂包括例如酮、酯、醚、氯化溶剂,以及本领域已知的其他溶剂。例如,有机溶剂可以是二氯甲烷或氯仿/乙醇(例如比为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)。

[0168] mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中的其他组分

[0169] 本文描述的纳米颗粒可以存在于包括其他试剂、载体、赋形剂、稀释剂或稳定剂的组合物中。例如,为了通过增加纳米颗粒的负 ζ 电势来提高稳定性,可以添加某些带负电荷的组分。这样的带负电荷的组分包括但不限于由胆汁酸、胆酸、鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸、石胆酸、熊去氧胆酸、去氢胆酸等组成的胆酸的胆盐;磷脂,其包括基于卵磷脂(卵黄)的磷脂,其包括下述磷脂酰胆碱:棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、棕榈酰亚油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰亚油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰花生四烯酰磷脂酰胆碱(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)和二棕榈酰磷脂酰胆碱。其他磷脂包括L- α -二豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、氢化大豆卵磷脂(HSPC)和其他相关化合物。带负电荷的表面活性剂或乳化剂也适合作为添加剂,例如,胆固醇硫酸酯钠盐等。

[0170] 在一些实施方式中,组合物适合施用于人。在一些实施方式中,组合物适合施用于哺乳动物比如,在兽医背景中的家养宠物和农业动物。在一些实施方式中,组合物适合于在重构后施用。

[0171] 合适的载体、赋形剂和稀释剂的实例包括但不限于乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆剂、甲基纤维素、羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。制剂可以另外地包括润滑剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂和/或防腐剂。

[0172] 适合于皮下施用的制剂包括水性和非水性等渗无菌注射溶液,其可以含有使制剂

与预期受体的血液相容的抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,以及可以包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂的水性和非水性无菌悬浮液。制剂可以存在于单位剂量或多剂量密封容器比如安瓿和小瓶中,并且可以在冻干的(冷冻干燥的)条件下储存,在使用前仅需要添加无菌液体赋形剂例如水。临时溶液和悬浮液可以由前述类型的无菌粉末、颗粒剂和片剂制备。

[0173] 在一些实施方式中,将组合物配制为具有约4.5至约9.0的pH范围,包括例如约5.0至约8.0、约6.5至约7.5和约6.5至约7.0中的任一者的pH范围。在一些实施方式中,将组合物的pH配制为不小于约6,包括例如不小于约6.5、7或8(比如约8)中的任一者。也可以通过添加合适的张力调节剂比如甘油使组合物与血液等渗。

[0174] 试剂盒

[0175] 在一些实施方式中,提供了可用于各种目的的试剂盒,例如,用于治疗个体中的疾病。本发明的试剂盒包括一个或多个容器,其包括适合于皮下施用的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)(或单位剂型和/或制品),并且在一些实施方式中,进一步包括用于皮下施用mTOR抑制剂纳米颗粒组合物的装置。在一些实施方式中,试剂盒进一步包括根据本文描述的任何方法的使用说明书。试剂盒可以进一步包括选择适于治疗的个体的描述。在本发明的试剂盒中提供的说明书通常是标签或包装插页(例如,试剂盒中包括的纸张)上的书面说明,但是机器可读的说明书(例如,磁盘或光学存储盘上携带的说明书)也是可以接受的。

[0176] 本发明的试剂盒装在合适的包装中。合适的包装包括但不限于小瓶、瓶子、广口瓶、软包装(例如密封的Mylar®或塑料袋)等。试剂盒可以选择性地提供另外的成分,比如缓冲液和解释性信息。因此本申请还提供了制品,其包括小瓶(例如密封小瓶)、瓶子、广口瓶、软包装等。

[0177] 与mTOR抑制剂纳米颗粒组合物的使用相关的说明书通常包括关于剂量、给药方案和用于预期治疗的施用途径的信息。容器可以是单位剂量、散装包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,可以提供包含足够剂量的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)的试剂盒,以在延长的时间段内提供对个体的有效地治疗,比如1周、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更长时间中的任一个。试剂盒还可以包括多单位剂量的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(比如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)和使用说明书,其足以在药房(例如,医院药房和复合药房)中储存和使用的量包装。

[0178] 试剂盒可以进一步包括含有mTOR抑制剂纳米颗粒组合物的装置。说明书可以进一步包括装置的使用说明书。

[0179] 实施例

[0180] 通过参考以下非限制性实施例可以更好地理解本申请,这些实施例作为本申请的示例性实施方式提供。提供以下实施例是为了更全面地说明实施方式,但决不应将其解释为限制本申请的广义范围。虽然本文已经显示和描述了本申请的某些实施方式,但是显然这些实施方式仅作为实例提供。在不背离本发明的精神和范围的情况下,本领域技术人员可以想到多种变型、变化和替换。应当理解,在实践本文描述的方法时可以采用对本文描述的实施方式的各种替代。

[0181] 实施例1:在Sprague Dawley (SD) 大鼠中皮下和静脉内给药ABI-009后的药代动力学研究

[0182] 雌性SD大鼠皮下(即,“SC”或“subQ”)或静脉内(IV)接受单剂量的nab-雷帕霉素(ABI-009)。该研究设计总结在下面的表1中。与盐水对照(媒介物)相比,在任何时间点在下注射部位施用后均未观察到炎症或毒性。

[0183]

组	大鼠编号	测试材料	施用途径	剂量	安乐死时间点(小时)
1	3	媒介物	SC	0.5 ml/kg	168
2	3	ABI-009	SC	0.56 mg/kg	24
3	3	ABI-009	SC	0.56 mg/kg	168
4	3	ABI-009	SC	1.7 mg/kg	24
5	3	ABI-009	SC	1.7 mg/kg	168
6	3	ABI-009	SC	5 mg/kg	24
7	3	ABI-009	SC	5 mg/kg	168
8	3	ABI-009	SC	9.5 mg/kg	24
9	3	ABI-009	SC	9.5 mg/kg	168
10	3	ABI-009	IV	1.7 mg/kg	24
11	3	ABI-009	IV	1.7 mg/kg	168

[0184] 在皮下或静脉内注射ABI-009后,在不同时间点测量全血中的雷帕霉素的浓度。全血采集的结果总结在下面的表2和3中。

[0185]

时 间 (hr)	ABI-009 0.56 mg/kg SC			ABI-009 1.7 mg/kg SC			ABI-009 5 mg/kg SC		
	平均值	SD	N	平均值	SD	N	平均值	SD	N
0.25	14.70	3.66	3	24.63	4.74	3	21.40	5.39	3
0.5	16.77	3.66	3	30.93	6.37	3	19.20	6.92	3

[0186]

1	22.53	4.27	3	40.23	6.55	3	30.17	5.91	3
2	37.40	10.02	3	56.67	1.62	3	61.73	9.81	3
4	28.37	4.58	3	72.60	14.10	3	86.60	26.54	3
8	22.70	5.22	3	40.57	3.56	3	149.70	84.47	3
24	6.95	1.29	3	11.80	1.80	3	24.17	11.65	3
48	4.13	1.10	3	5.75	0.80	3	6.87	2.04	3
72	4.57	3.51	3	7.32	5.96	3	3.59	0.27	3
96	1.89	0.52	3	2.37	0.80	3	1.80	0.54	3
120	1.40	0.44	3	1.75	0.60	3	1.48	0.29	3
168	1.01	0.28	3	1.18	0.19	3	0.90	0.39	3

表 3. 在 ABI-009 施用之后的雷帕霉素浓度

时 间 (hr)	ABI-009 9.5 mg/kg SC			ABI-009 1.7 mg/kg IV		
	平均值	SD	N	平均值	SD	N
0.25	51.70	31.20	3	149.00	16.64	3
0.5	37.83	8.17	3	93.00	10.75	3
1	64.93	7.43	3	66.30	5.48	3
2	116.27	36.19	3	40.07	8.59	3
4	171.67	49.57	3	34.80	0.85	3
8	289.33	70.88	3	22.13	3.86	3
24	30.03	4.82	3	8.85	1.46	3
48	8.93	1.20	3	4.66	1.53	3
72	5.09	2.08	3	2.95	0.85	3
96	2.58	0.84	3	1.78	0.42	3
120	1.76	0.44	3	1.39	0.36	3
168	4.09	5.06	3	0.87	0.30	3

[0187]

[0188] 令人惊讶地, 如下面的表4中所总结的, 与静脉内施用相比, 皮下施用增强了生物利用度, 如曲线下总面积 (AUC) 所表示的。皮下施用仅0.56mg/kg的ABI-009产生与IV ABI-009的剂量 (1.7mg/kg) 的1/3相似的药物暴露。进一步, 皮下施用降低了达到的最大浓度 ($C_{\text{最大}}$), 并延缓达到最大浓度的时间 ($C_{\text{最长时间}}$)。较高的皮下ABI-009剂量会增加血液中的雷帕霉素的峰水平和AUC。

表 4. 大鼠中 ABI-009 施用的药代动力学

途径	SC	SC	SC	SC	IV
剂量(mg/kg)	0.56	1.7	5	9.5	1.7
$C_{\text{最大}}$ (ng/mL)	37.40	72.60	149.70	289.33	149.00
$C_{\text{最长时间}}$ (h)	2	4	8	8	0.25
AUC (ng*h/mL)	860.8	1451	2734	4813	962.6

[0189]

[0190]

[0191] 实施例2: 在大鼠中施用之后ABI-009的生物分布

[0192] 在ABI-009的皮下 (subQ) 或静脉内 (IV) 途径施用后24小时或168小时 (研究设计参见表1), 从上述实施例1中所述的大鼠中收获组织。在图5 (骨髓和脑)、图6 (心脏和肺) 和图7 (肺和胰腺) 中指示了在施用后24小时或168小时, 雷帕霉素在特定大鼠组织中的浓度。

[0193] 皮下施途径导致在所有测试的器官, 包括骨髓、脑、心脏、肝、肺和胰腺中的显著分布。皮下和静脉内器官分布的模式相似, 但是以0.56mg/kg剂量皮下施用能够产生与以1.7mg/kg剂量静脉内施用相似的组织浓度。在灌注良好的器官中, 包括心脏、肝脏、肺和胰腺中, 雷帕霉素浓度在24小时到168小时之间存在显著下降。然而, 大脑的浓度在24到168小时之间相对稳定。

[0194] 为了进一步阐明雷帕霉素脑和血液分布之间的差异, 对大鼠进行了进一步的实

验。以1.7mg/kg、9.5mg/kg或17mg/kg的剂量向大鼠皮下施用单剂量nab-雷帕霉素(ABI-009)。在24、72和120小时处死大鼠并收集全血和脑组织。在每个样品的每个时间点测量雷帕霉素浓度。如图5所指示,观察到脑雷帕霉素水平的剂量依赖性增加。令人惊讶的是,虽然雷帕霉素的血液水平迅速接近基线,即使在17mg/kg的高剂量下,脑雷帕霉素水平在整个120小时内保持良好,即使在最低剂量下也是如此。另请参见图8。

[0195] 实施例3:含有糖的nab-雷帕霉素纳米颗粒制剂

[0196] 将制备含有和不含糖的nab-雷帕霉素(ABI-009)制剂,包括蔗糖制剂和海藻糖制剂。制剂将被冷冻干燥,并且然后以1mg/ml至40mg/ml雷帕霉素的各种浓度用水重构。然后将制剂再次冷冻干燥并在40℃下温育15天。

[0197] 温育后,用水重构制剂并同时或随后分析白蛋白低聚物和聚合物以及重构时间。

[0198] 表现出减少的白蛋白低聚物和聚合物和/或快速重构的制剂将被选为用于皮下施用的增强制剂。

[0199] 实施例4:在SD大鼠中重复皮下给药ABI-009后的毒理学研究

[0200] 研究的目的是评估在SD大鼠中重复ABI-009SC注射后注射部位的总体安全性和局部毒性。观察临床困扰的体征以确定毒性。通过组织病理学分析了来自注射部位的皮肤样品的炎症和坏死的体征。

[0201] 研究使用了15只体重160-180g的雌性Sprague Dawley (SD) 大鼠。将ABI-009溶解在盐水中以制备原液(10mg/ml),然后进一步在HSA 0.9%盐水溶液中稀释以准备皮下注射(体积:1.0ml/kg)。

[0202] A. 研究设计

[0203] 将大鼠分成5组,每组3只动物。如表5所示,给大鼠称重并皮下给药,每4天1次,持续4周(注射7次)。

组	大鼠编号	测试品	ROA	剂量	剂量体积	时间表
[0204]	1	0.9%盐水	SC	-	1.0 ml/kg	每 4 天 1 次, 持续 4 周
	2	HAS 在 0.9%盐水中	SC	90 mg HSA/kg		
	3	ABI-009	SC	1.7 mg/kg		
	4	ABI-009	SC	5 mg/kg		
	5	ABI-009	SC	10 mg/kg		

[0205] SC=皮下注射

[0206] 每天检查动物的总体毒性的临床体征,并检查局部注射部位对皮下注射的反应。

[0207] 在每次为接受ABI-009的动物(第3、4和5组)注射前收集全血样品,并分析雷帕霉素谷浓度。

[0208] 所有动物均在4周后被安乐死,并通过组织病理学检查了来自局部注射部位的皮肤样品的局部毒性体征。

[0209] B. 实验程序

[0210] 1. 给药溶液制备

[0211] 媒介对照物包括0.9%盐水溶液和在0.9%盐水溶液中的HAS。基于测试品ABI-009(制造批次#C345-001,Fisher批次#51394.2)的9:1的白蛋白:雷帕霉素比例,HSA溶液的最

终浓度为90mg/ml。每个小瓶的ABI-009 (C345-001) 均含有97.4mg雷帕霉素和874mg人白蛋白。由20%Grifols白蛋白原料液(200mg/ml) 稀释HSA盐水溶液。

[0212] 对于ABI-009给药溶液,首先要制备10mg/ml的ABI-009储备液,然后使用HSA-盐水溶液将给药溶液稀释至所需浓度。将1小瓶100mg的ABI-009溶解在10ml的0.9%盐水中以制备10mg/ml的溶液。

[0213] 通过用0.6ml的HSA-0.9%盐水稀释0.6ml的原料液(10mg/ml)来制备5mg/ml的ABI-009溶液,以制备第4组的5.0mg/ml的溶液。通过用0.6ml的HSA-0.9%盐水稀释0.3ml的第4组的ABI-009溶液(5.0mg/ml)来制备1.7mg/ml的ABI-009溶液,以制备第3组的1.7mg/ml的溶液。

[0214] 2. 给药

[0215] 将大鼠麻醉,称重,并根据表6通过皮下注射(SC)施用ABI-009溶液、HSA溶液和盐水,每4天一次,持续4周(注射7次)。

表 6. 给药体积

组	测试品	ROA	剂量(mg/kg)	给药溶液 (mg/ml)	剂量体积 (ml/kg)	
[0216]	1	0.9%盐水	SC	0	0	1.0
	2	HAS 在 0.9%盐水中	SC	0 (90 mg HSA)	0 (90 mg HSA)	1.0
[0217]	3	ABI-009	SC	1.7	1.7	1.0
	4	ABI-009	SC	5	5	1.0
	5	ABI-009	SC	10	10	1.0

[0218] 每天检查一次大鼠的总毒性的临床体征以及局部注射部位对皮下注射的反应。观察临床困扰的体征以确定毒性。竖毛、体重减轻、嗜睡、出院、神经系统症状、发病率、注射部位发红和发炎,以及任何其他被认为动物行为异常的体征。在SC注射之前和之后,拍摄所有大鼠注射部位的照片。

[0219] 3. 样品收集和分析

[0220] 对于用ABI-009治疗的大鼠(第3、4和5组),将大鼠麻醉并出血,以在每次施用前将样品放进预冷的K2EDTA管中(第1剂除外)。收集全血,在-80℃下将其储存在标记的Eppendorf管中,并分析雷帕霉素谷浓度。

[0221] 在第29天的最终安乐死点(第4周,第25天施用ABI-009后96小时)对所有动物实施安乐死。在最后的安乐死时间点,采集全血样品以分析雷帕霉素谷水平。收集脑、肺、肝、心脏、胰腺和骨髓,用盐水冲洗以除去血液,分成两部分,并在单独标记的试管中速冻,并在-80℃下保存。将来自ABI-009治疗组(第3、4和5组)的冷冻血液样品在干冰上运送到BASi。通过LC/MS/MS法由BASi分析雷帕霉素谷血药浓度。

[0222] 在最后的安乐死时间点,将SC施用区域的皮肤和真皮下层切下,以通过H&E染色进行组织学分析,以通过组织病理学分析炎症体征。对十五份福尔马林固定的大鼠皮肤样品进行组织病理学测量并常规处理。将每个块(block)的一个切片(slide)切下,并用苏木精和曙红(H&E)染色。使用光学显微镜由委员会认证的兽医病理学家评估切片。组织学病变的

严重性等级为0-5 (0=不存在/正常,1=最轻,2=轻度,3=中度,4=明显,5=严重)。通过t检验分析不同组的平均得分。

[0223] C. 结果

[0224] 1. 全身毒性

[0225] 每天观察临床困扰的体征以确定毒性。竖毛、体重减轻、嗜睡、出院、神经系统症状、发病率、注射部位发红和发炎,以及任何其他被认为动物行为异常的体征。在目前的剂量方案(1.7-10mg/kg,7剂)下,大鼠在盐水、HSA和ABI-009给药后正常,在研究过程中未观察到临床应激体征。

[0226] 没有体重减轻(<20%),并且所有治疗组在研究期间均体重增加(表7)。结果表明,大鼠耐受1.7-10.0mg/kg剂量范围内的皮下注射ABI-009。

表7. 治疗对大鼠体重的影响

组	小鼠#	体重(g)						
		第1天	第5天	第9天	第13天	第17天	第21天	第25天
第1组 0.9%盐水 1 ml/kg	1	181	187	195	202	207	210	213
	2	200	196	206	210	214	218	228
	3	187	191	193	201	204	209	219
	平均值	189	191	198	204	208	212	220
	SD	9.71	4.51	7.00	4.93	5.13	4.93	7.55
第2组 HAS 在 0.9%盐 水中 1 ml/kg	4	182	188	196	201	210	212	222
	5	197	200	208	214	221	226	239
	6	173	180	188	199	207	211	216
	平均值	184	189	197	205	213	216	226
	SD	12.12	10.07	10.07	8.14	7.37	8.39	11.93
第3组 ABI-009 1.7 mg/kg	7	191	189	192	199	207	206	215
	8	186	189	186	193	199	200	209
	9	186	188	189	195	205	205	212
	平均值	188	189	189	196	204	204	212
	SD	2.89	0.58	3.00	3.06	4.16	3.21	3.00
第4组 ABI-009 5 mg/kg	10	195	193	192	196	200	199	208
	11	181	182	189	193	195	198	202
	12	196	197	190	195	204	202	208
	平均值	191	191	190	195	200	200	206
	SD	8.39	7.77	1.53	1.53	4.51	2.08	3.46
第5组 ABI-009 10 mg/kg	13	182	179	182	183	191	192	198
	14	188	180	187	189	193	198	197
	15	190	183	189	193	198	195	204
	平均值	187	181	186	188	194	195	200
	SD	4.16	2.08	3.61	5.03	3.61	3.00	3.79

[0227] 2. 局部毒性

[0229] 对来自SC施用区域的15份福尔马林固定的大鼠皮肤样品进行组织病理学测量。皮肤样品的组织病理学发现包括血管周区域的炎性细胞坏死和混合浸润;在皮下组织/下皮

层中观察到这两种病变。

[0230] 坏死是局灶性的并且特征是正常细胞丢失、嗜中性粒细胞浸润、出血和纤维蛋白渗出,并伴有可变的相邻纤维素增生。仅在以5mg/kg(第4组,坏死最少的1只动物)和10mg/kg(第5组,轻度到明显坏死的所有3只动物)剂量水平的ABI-009处理的动物的样品中观察到坏死,而盐水(第1组)、HSA(第2组)和1.7mg/kg的ABI-009(第3组)未引起坏死。参见表10和图14。与HSA组相比,只有最高剂量10mg/kg的ABI-009才显示出显著增加的坏死评分($P=0.02$,t检验)。

表 8. 治疗对大鼠体重的影响

组	样品	坏死, 下皮层	混合浸润、血管周围、下皮层
第 1 组(0.9%盐水)	1	0	1
	2	0	1
	3	0	1
	均值	0.00	1.00
	SEM	0.00	0.00
第 2 组(HAS 在 0.9%盐水中)	4	0	2
	5	0	3
	6	0	3
	均值	0.00	2.67
	SEM	0.00	0.33
	相对第 1 组的 p		0.01
第 3 组(ABI-009, 1.7 mg/kg)	7	0	1
	8	0	2
	9	0	1
	均值	0.00	1.33
	SEM	0.00	0.33
	相对第 2 组的 p		0.05
第 4 组(ABI-009, 5 mg/kg)	10	0	2
	11	1	2
	12	0	2
	均值	0.33	2.00
	SEM	0.33	0.00
	相对第 2 组的 p	0.37	0.12
第 5 组(ABI-009, 10 mg/kg)	13	2	3
	14	4	3
	15	2	2
	均值	2.67	2.67
	SEM	1.00	0.00
	相对第 2 组的 p	0.02	1.00

[0231] [0232] 皮下血管周围区域的混合炎性细胞浸润的特征是淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、偶发的多核巨细胞和数目可变的嗜中性粒细胞的浸润和聚集。在所有治疗组中均观察到混合炎性细胞浸润,在以HSA(第2组)和以10mg/kg的ABI-009(第5组)治疗的动物中,平均得分最

高。对于1.7mg/kg的低剂量ABI-009注射(第3组),均值得分与接受盐水注射的对照组(第1组)相似。参见表8和图9。与盐水对照相比,HSA组(第2组)中观察到的高混合性炎性细胞浸润($P=0.01$, t 检验)表明局部炎症主要是由注射异蛋白人血清白蛋白引起的。

[0233] 在图10-14中显示了各组中大鼠的代表性组织学图像。

[0234] 对于ABI-009治疗组,随着ABI-009剂量的增加,局部毒性存在与剂量相关的增加。在1.7mg/kg的最低剂量的ABI-009下,局部注射部位的组织学与盐水对照组相似;而在以10mg/kg的剂量水平的ABI-009治疗的动物中,坏死和皮下组织炎性细胞浸润最为严重。

[0235] 3. 雷帕霉素谷血药水平

[0236] 在每次注射之前(第5、9、13、17、21、25、29天),对用ABI-009治疗的组(第1天的第1剂除外)收集雷帕霉素谷血液样品,并使用LC/MS/MS方法通过BASi分析。在表9中显示了各谷水平。在SC注射后4天,大多数雷帕霉素谷血药水平始终在2-20ng/ml的范围内。ABI-009 10mg/kg组(第5组)中的两个样品明显是异常值。这种观察的原因无法确定。然而,异常的高谷水平仅发生在最高的ABI-009剂量组中,该剂量组在皮下组织中也显示出轻度至明显的坏死,表明皮肤病变可能阻碍ABI-009的正常吸收并导致延长的药物驻留。

表 9. 雷帕霉素谷血药水平

天 /ID	第 3 组(ABI-009 1.7 mg/kg)			第 4 组(ABI-009 5 mg/kg)			第 5 组(ABI-009 10 mg/kg)		
	#3-7	#3-8	#3-9	#4-10	#4-11	#4-12	#5-13	#5-14	#5-15
5	3.1	2.38	2.56	4.5	3.63	6	3.28	8.37	4.54
9	5.56	7.91	4.16	6.42	4.57	7.67	19.1	19.3	4.64
13	2.92	3.1	3.35	18.3	5.97	9.8	4.9	6.64	3.87
[0237] 17	4.02	13	2.04	1.58	3.64	9.7	11.4	6.79	14.8
21	0.24	1.69	3.39	3.44	3.63	4.8	<i>ALQ</i> <i>201*</i>	6.83	5.27
25	5.32	2.18	3.06	7.03	4.5	19.7	3.28	8.34	5.6
29	3.04	3.17	2.77	5.1	3.64	9.03	4.34	4.69	92.8*
均值	3.760			6.793			7.683		
SEM	0.5736			1.005			1.139		

[0238] 对于每个ABI-009治疗组,在研究过程中没有显著的药物蓄积,因为雷帕霉素谷血药水平通常保持稳定。随着ABI-009剂量的增加,雷帕霉素平均谷血药浓度呈剂量依赖性增加。与1.7mg/kg的ABI-009组相比,在ABI-009 5mg/kg的组($P=0.06$)和10mg/kg的组($P=0.01$)中观察到更高的谷水平(图15)。

[0239] 总之,在当前剂量方案(1.7-10mg/kg,7剂)下,大鼠在ABI-009给药后正常,在研究过程中未观察到体重减轻。组织病理学结果表明剂量相关的局部毒性体征,在最高的ABI-009剂量(10mg/kg)下出现轻度至明显的坏死。混合炎性细胞浸润可能是由异蛋白HSA引起的。1.7mg/kg的ABI-009(溶液浓度1.7mg/ml)显示出类似于盐水对照的局部注射反应。重复SC注射后没有明显的药物蓄积。随着ABI-009剂量更高,雷帕霉素谷血药水平升高。

[0240] 结果显示,通过皮下注射,大鼠在1.7-10.0mg/kg的范围内全身耐受多种剂量的ABI-009。局部地,对1.7mg/ml浓度的ABI-009溶液耐受良好。对于该剂量水平没有观察到不利影响。

[0241] 实施例5:nab-雷帕霉素的抗肿瘤活性研究

[0242] 进行了一项研究,以在人肝细胞癌异种移植小鼠模型中比较口服路径的雷帕霉素(雷帕尼(Rapamune))和静脉内或皮下途径的nab-雷帕霉素(ABI-009)的抗肿瘤活性。

[0243] 通过解冻(通过液氮)冷冻的从ATCC®(CRL-2233TM)获得的SNU-398(TSC2缺陷型人肝癌细胞),制备用于小鼠注射的人类癌细胞。将细胞分散到含有RPMI 1640培养基的75cm²烧瓶中,该培养基补充有10%胎牛血清,并在37°C下在加湿的5%CO₂中温育。在80%细胞汇合时,将细胞扩增至150cm²的带有新鲜培养基的烧瓶中。使细胞生长以获得每只小鼠侧翼1×10⁷(每只小鼠2×10⁷)个细胞的靶标。

[0244] 将20只无胸腺裸鼠饲养在带过滤器的笼子中。在含有20%Matrigel®的0.1ml磷酸盐缓冲盐水中将癌细胞皮下注射到两侧翼(每侧翼1×10⁷)。

[0245] 治疗第1天开始出现肿瘤(肿瘤平均~100-150mm³)。将动物分成4组。

[0246] 第1组,包括5只小鼠,通过静脉途径接受盐水,每周2次,持续6周。

[0247] 第2组,包括5只小鼠,通过静脉途径以7.5mg/kg接受ABI-009,每周2次,持续6周。雷帕霉素总剂量为15mg/kg/wk。

[0248] 第3组,包括5只小鼠,通过口服施用以3mg/kg接受雷帕霉素,每周5次,持续6周。雷帕霉素总剂量为15mg/kg/wk。

[0249] 第4组,包括3只小鼠,通过皮下途径以7.5mg/kg接受ABI-009,每周2次,持续6周。雷帕霉素总剂量为15mg/kg/wk。

[0250] 进行测量(小鼠体重和肿瘤测量),每周三次(周一、周三和周五),直到预定的牺牲时间点,并在6周后或当肿瘤达到2,000mm³的最大体积时终止。每天记录痛苦的迹象。收获并储存肿瘤。在收集肿瘤的同时收集血液样品。

[0251] 结果:研究正在进行中。将每组的初步肿瘤体积结果(均值和均值的标准误差,SEM)总结在下表10中。与盐水(第1组)相比的肿瘤生长抑制(TGI)和TGI相对盐水的P值也报告在表10中。结果也总结在图16中。

表 10. 治疗期间的肿瘤生长

治疗天数	第 1 组(对照)		第 2 组		第 3 组		第 4 组	
	均值	SEM	均值	SEM	均值	SEM	均值	SEM
1	149.2	16.8	134.6	10.9	122.6	14.5	115.9	22.3
3	253.6	28.3	202.0	29.7	182.9	20.0	142.0	43.6
5	323.5	37.0	222.4	39.7	276.7	43.2	167.6	67.2
[0252] 8	530.6	62.9	185.9	30.2	367.9	68.6	126.2	47.9
10	789.4	87.8	274.5	48.4	537.4	94.6	162.8	68.8
12	1010.8	118.8	381.7	55.2	666.1	104.0	195.1	95.0
15	1142.9	136.1	465.7	68.9	786.6	120.2	217.5	106.3
TGI	NA	-	66.7%	-	33.2%	-	89.8%	-
相对第 1 组的 P 值	NA	-	0.0006	-	NS	-	0.0001	-

[0253] 与盐水对照组相比,15mg/kg/wk的雷帕尼口服溶液(第3组)导致适度的肿瘤生长抑制(TGI 33.2%,P=不显著)。每周等剂量的ABI-009静脉施用(第2组)导致TGI显著高于口服雷帕尼(相对盐水对照组TGI 66.7%,相对口服雷帕尼P=0.0016)。然而,通过皮下途径施用的ABI-009(第4组)产生最显著的肿瘤生长抑制(TGI 89.8%,相对盐水对照组P=

0.0001, 相对口服雷帕霉素 $P < 0.0001$)。

[0254] 在任何治疗组中均未观察到毒性迹象。在任何治疗组中均未观察到明显的体重减轻 ($>10\%$)。到第15天, 在盐水对照组 (第1组) 中观察到轻微的体重减轻, 而每个治疗组 (第2-4组) 到第15天保持体重或增加体重。体重结果总结在图17中。

[0255] 总之, 在TSC2缺陷型SNU-398人肝细胞癌异种移植小鼠模型中, 与每周等剂量口服雷帕尼相比, 通过静脉内或皮下途径施用的ABI-009产生显著更高的抗肿瘤活性。即使与静脉途径的ABI-009相比, 皮下途径的ABI-009也出人意料地有效。在任何治疗组中均未观察到主要毒性或体重减轻。

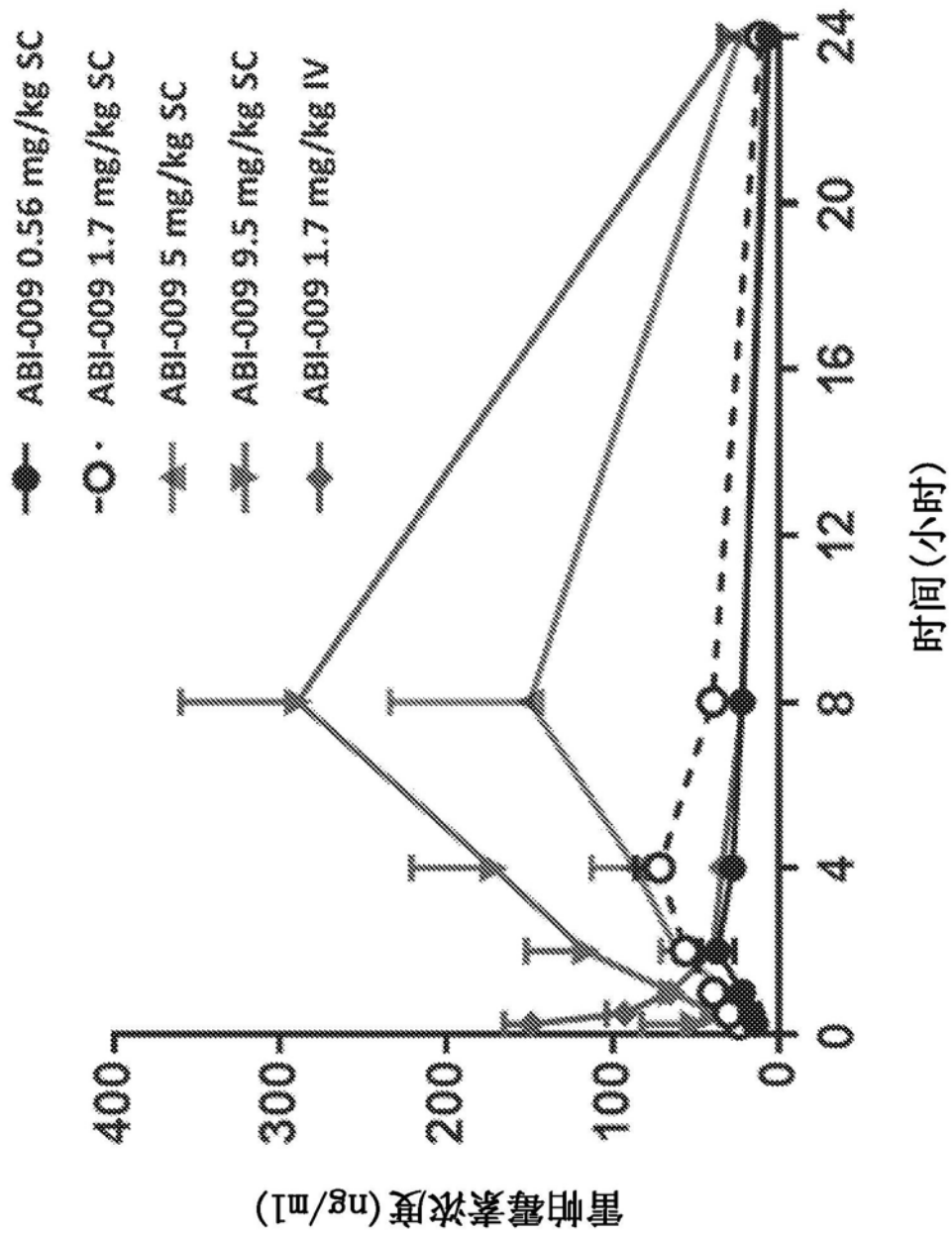


图1

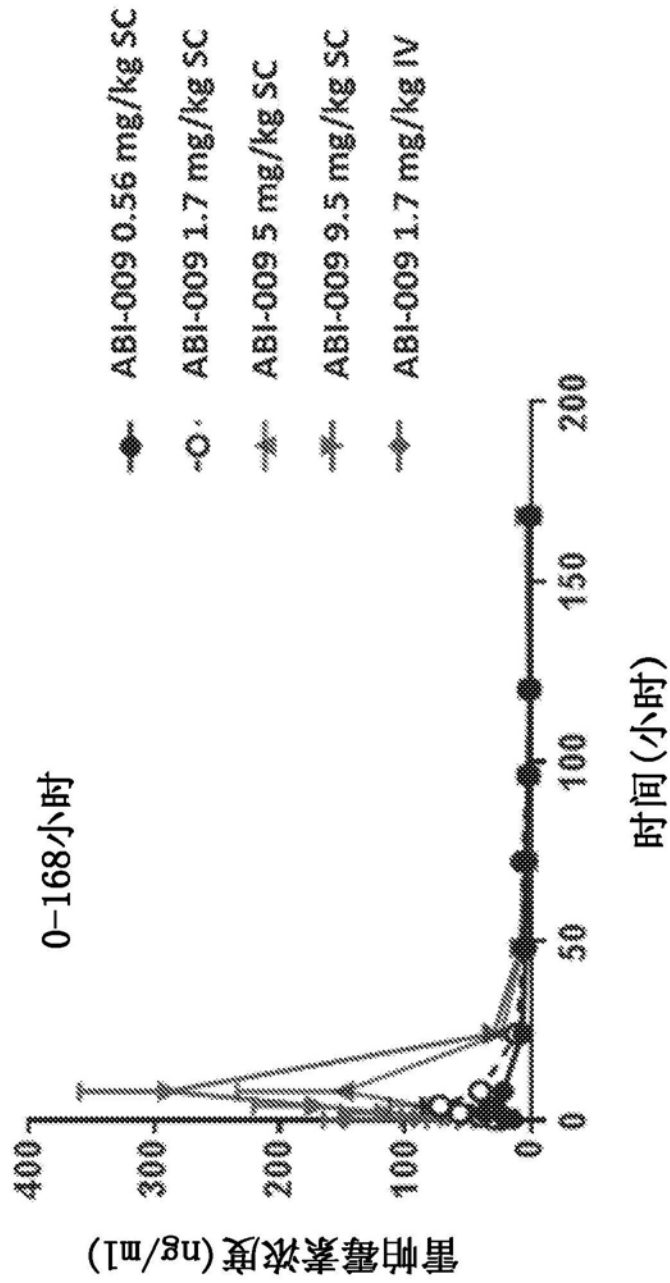


图2

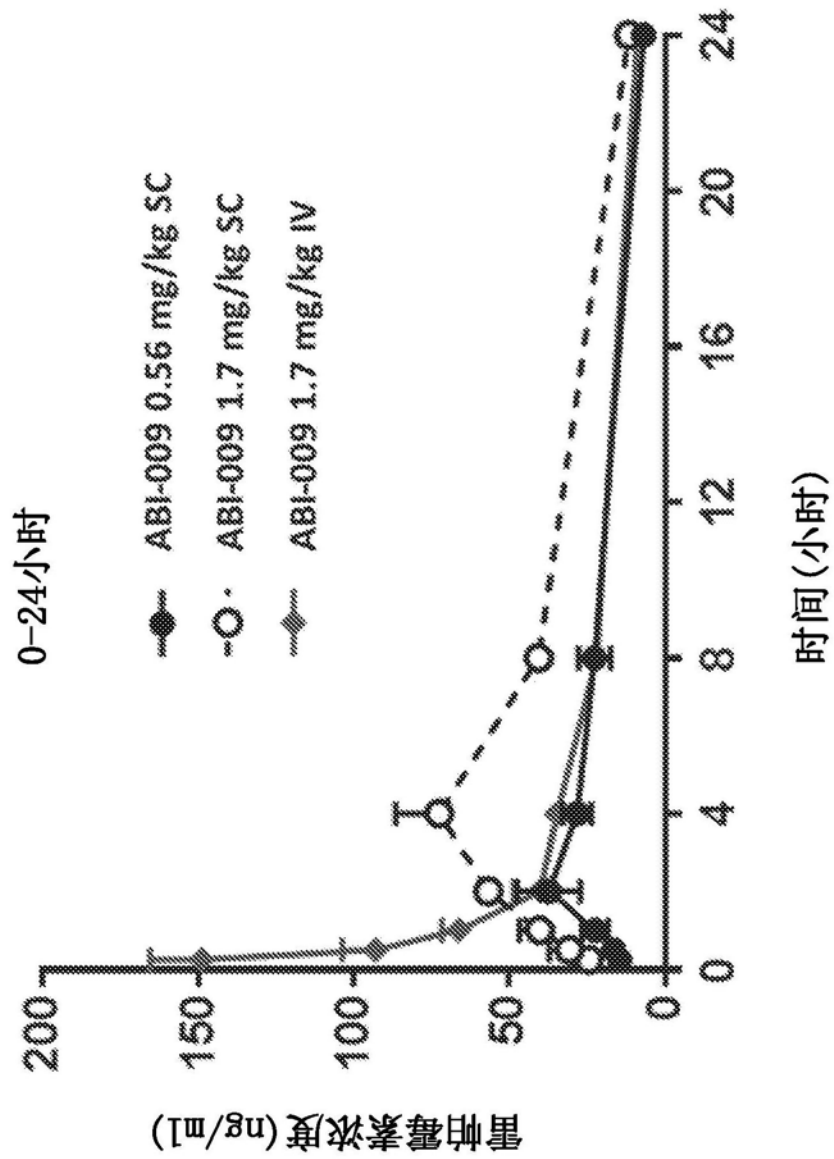


图3

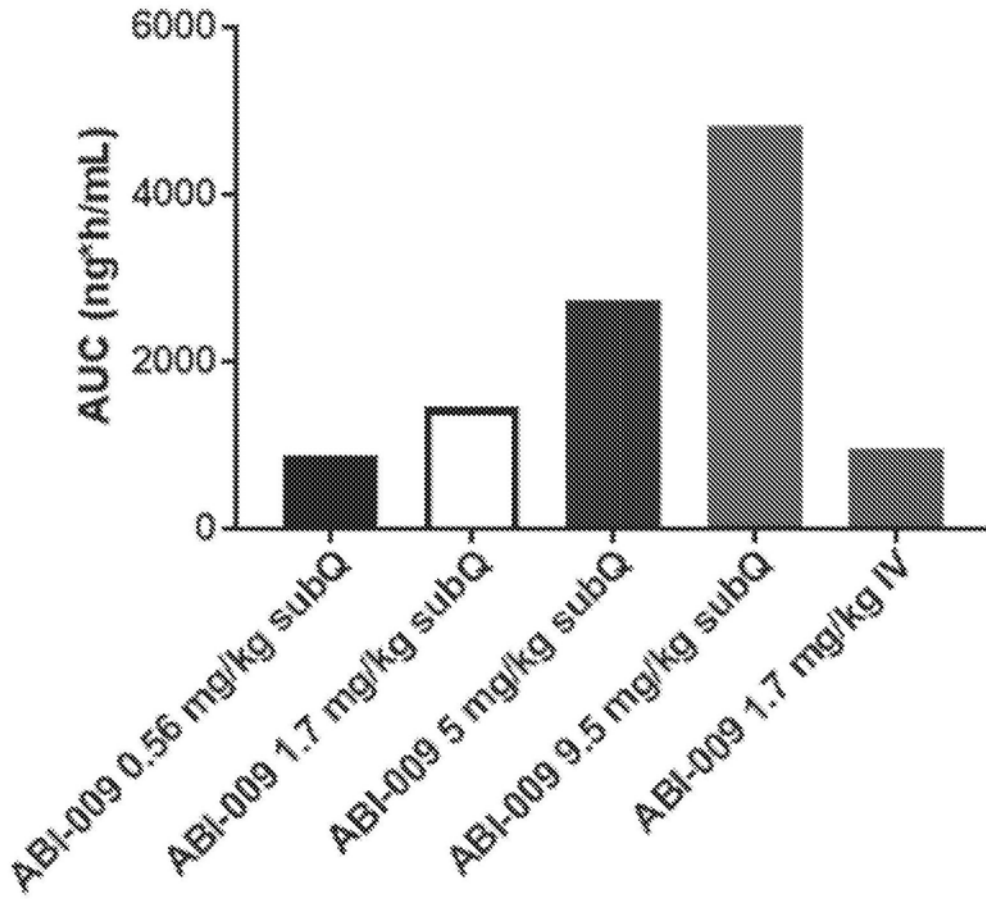


图4

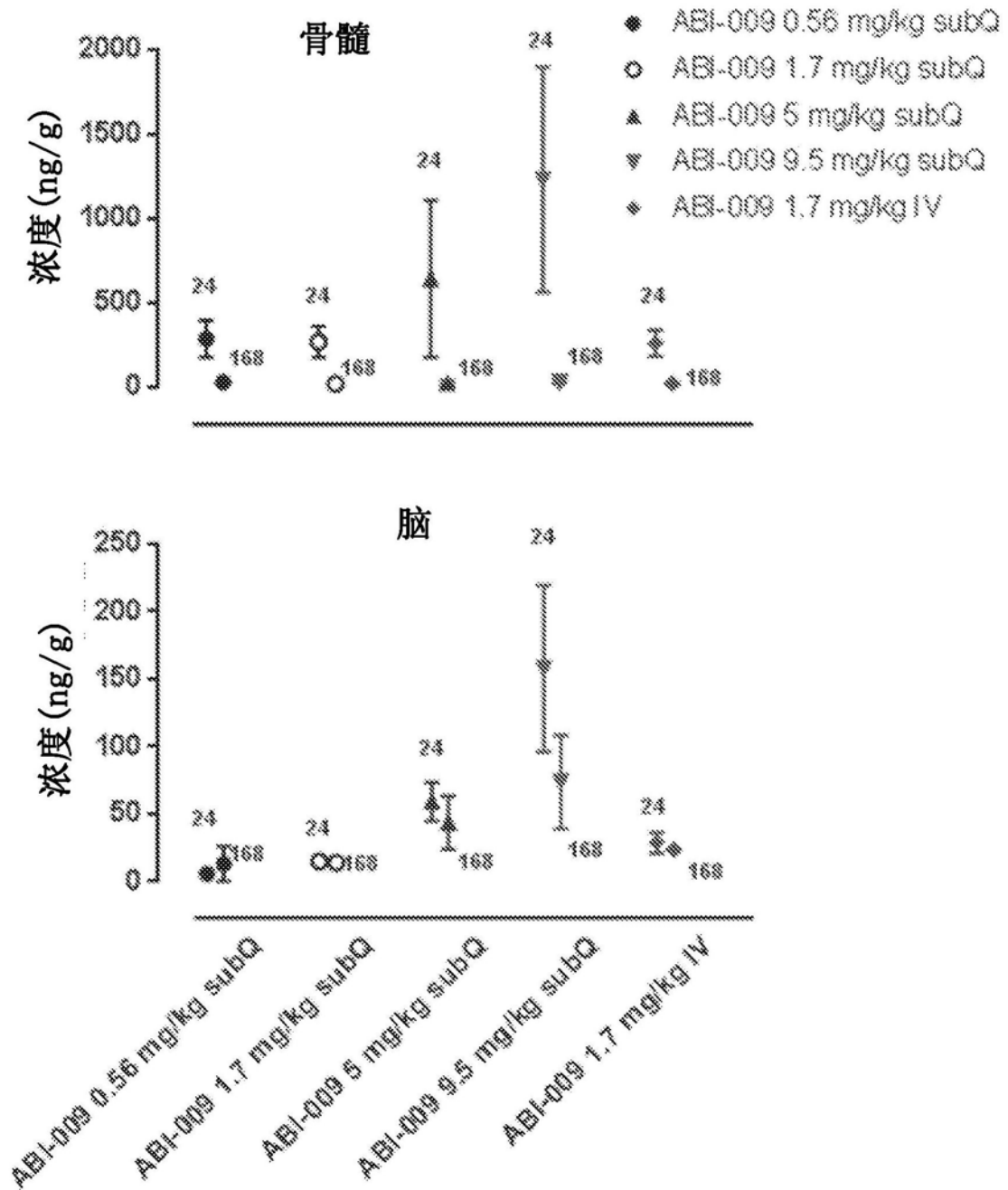


图5

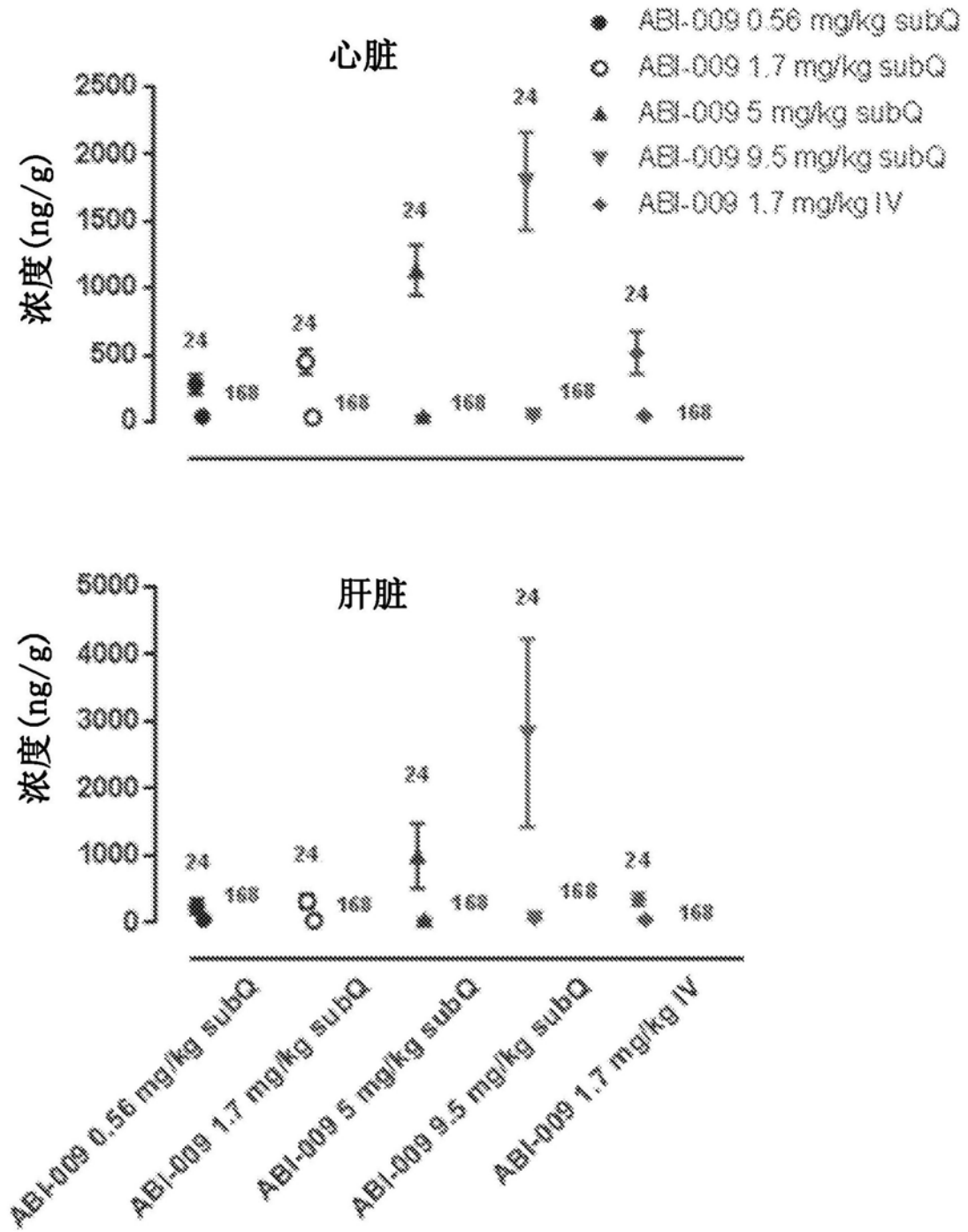


图6

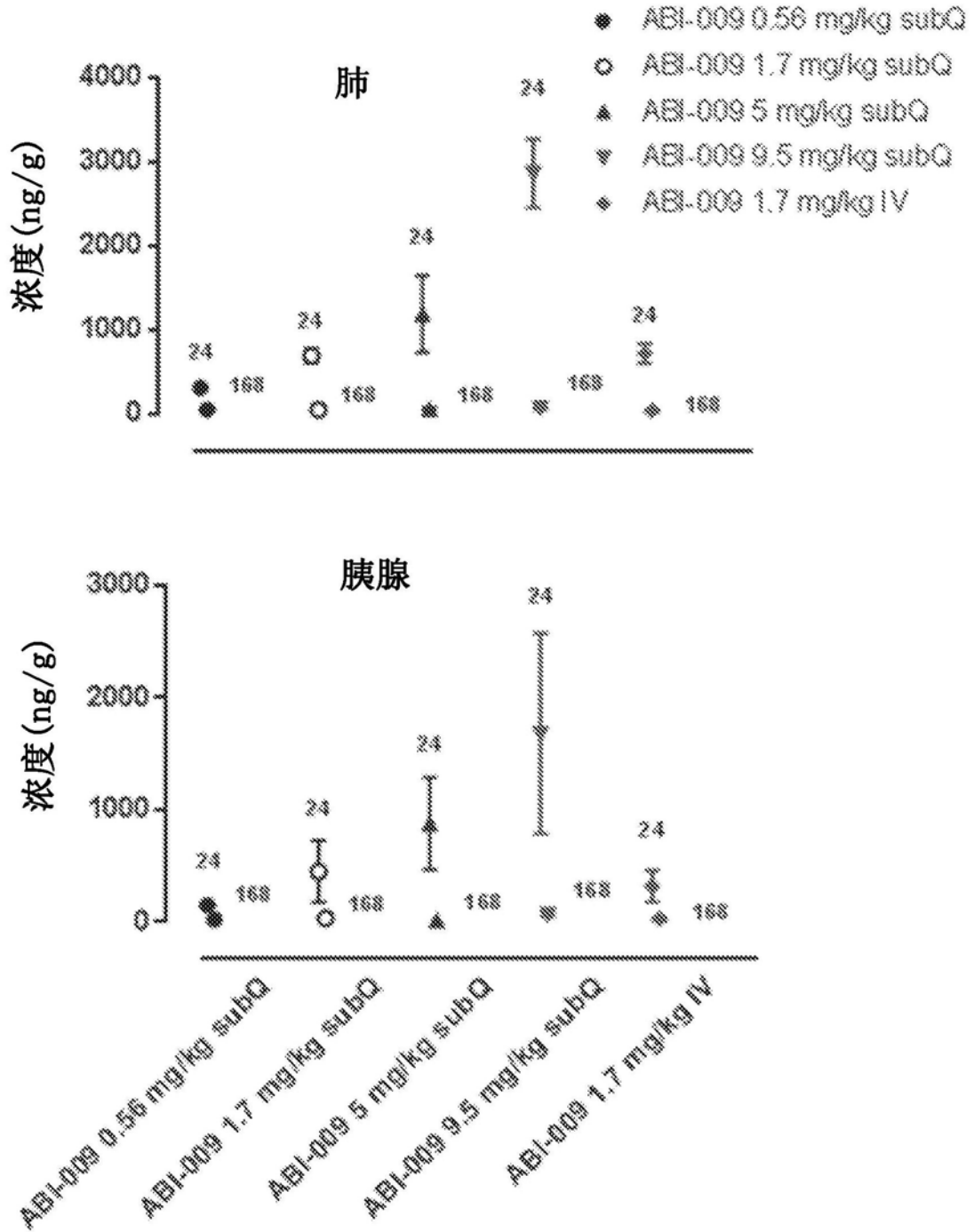


图7

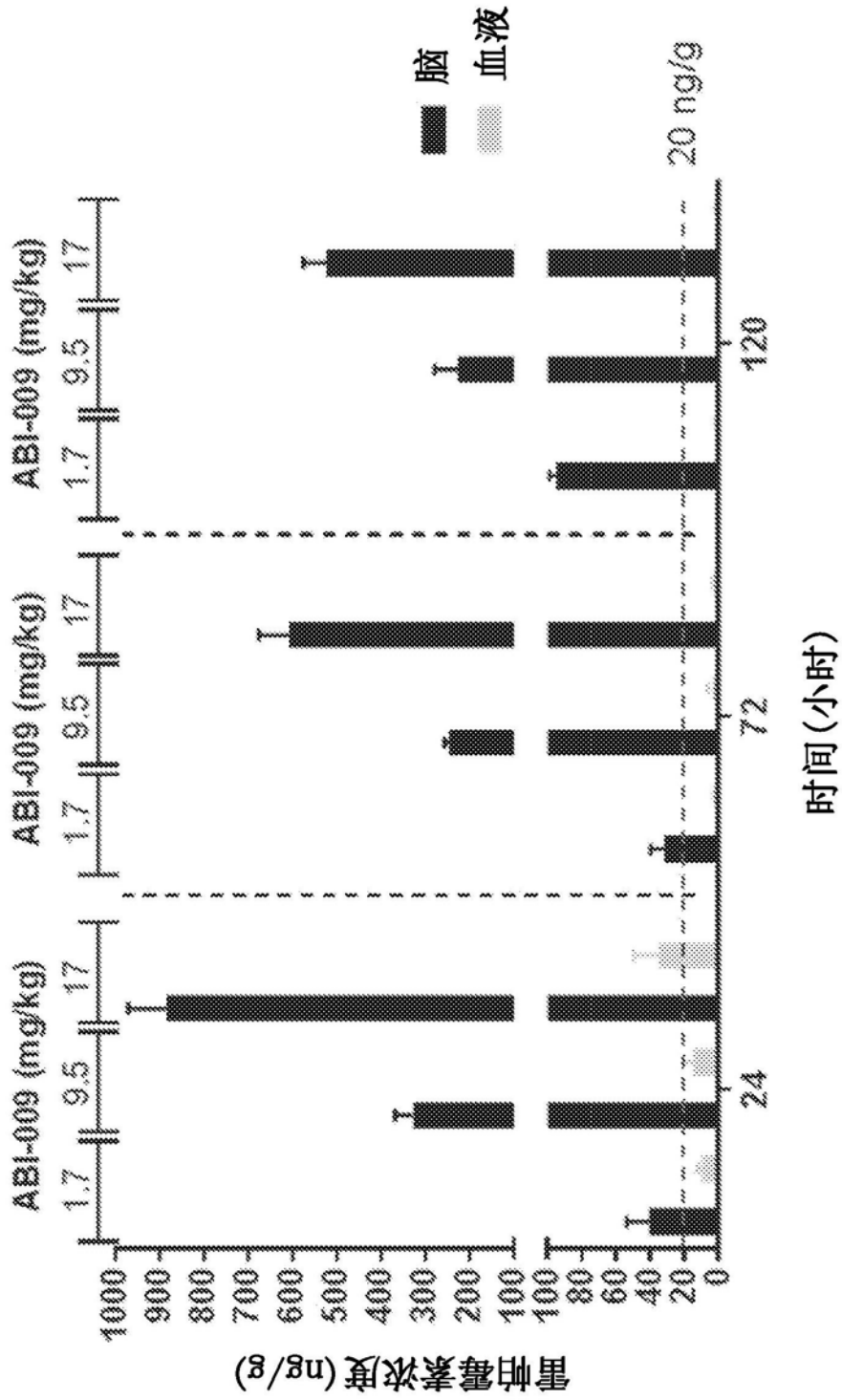


图8

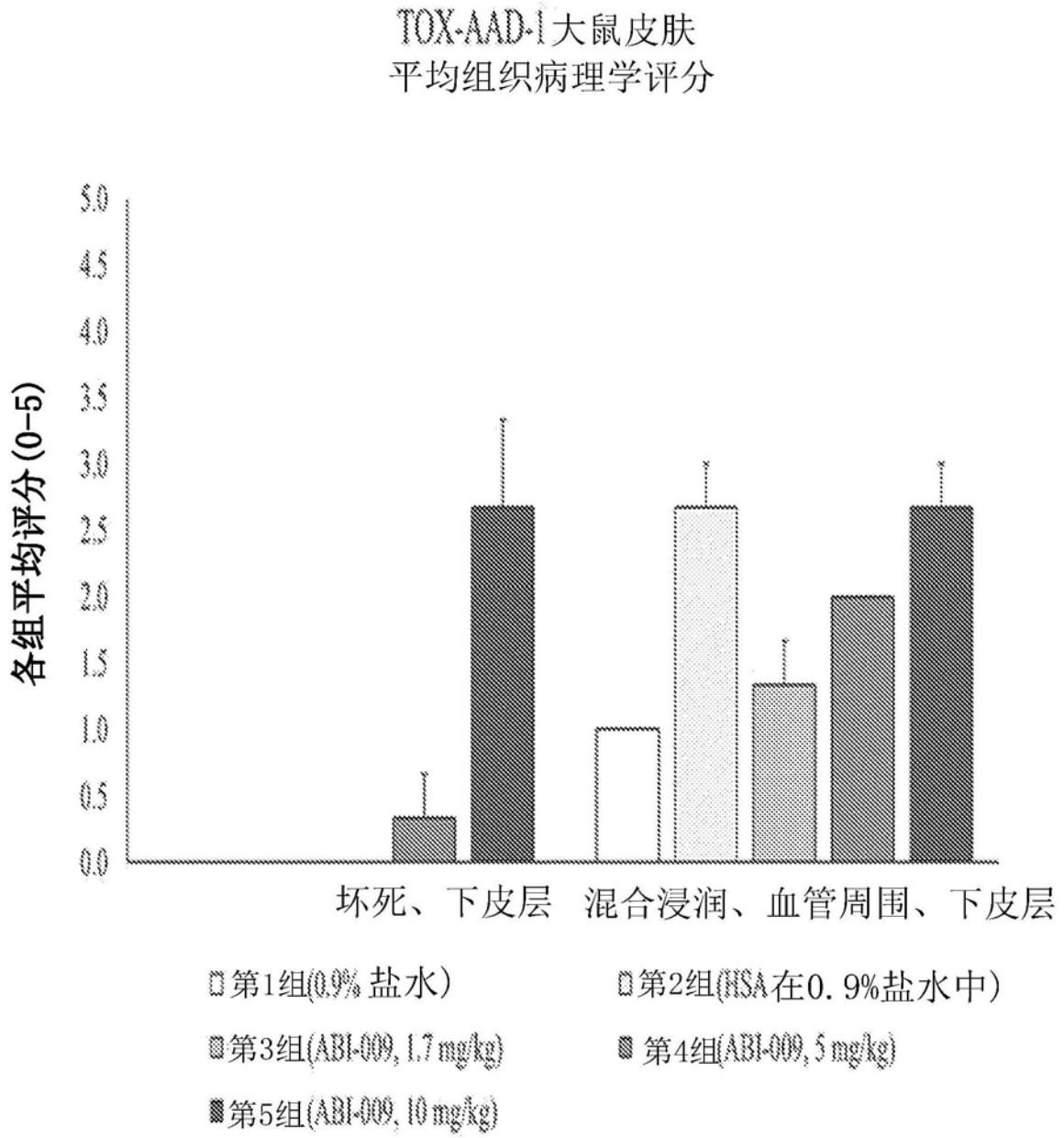


图9

第1组(代表性)

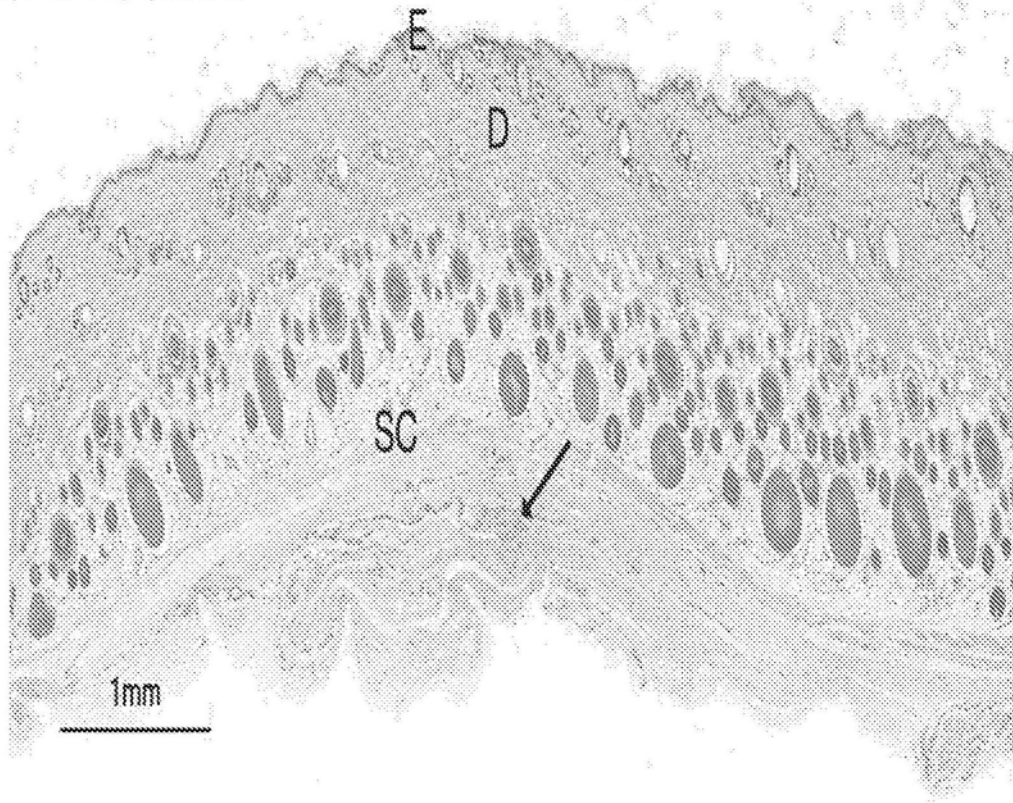


图10

第2组(代表性)

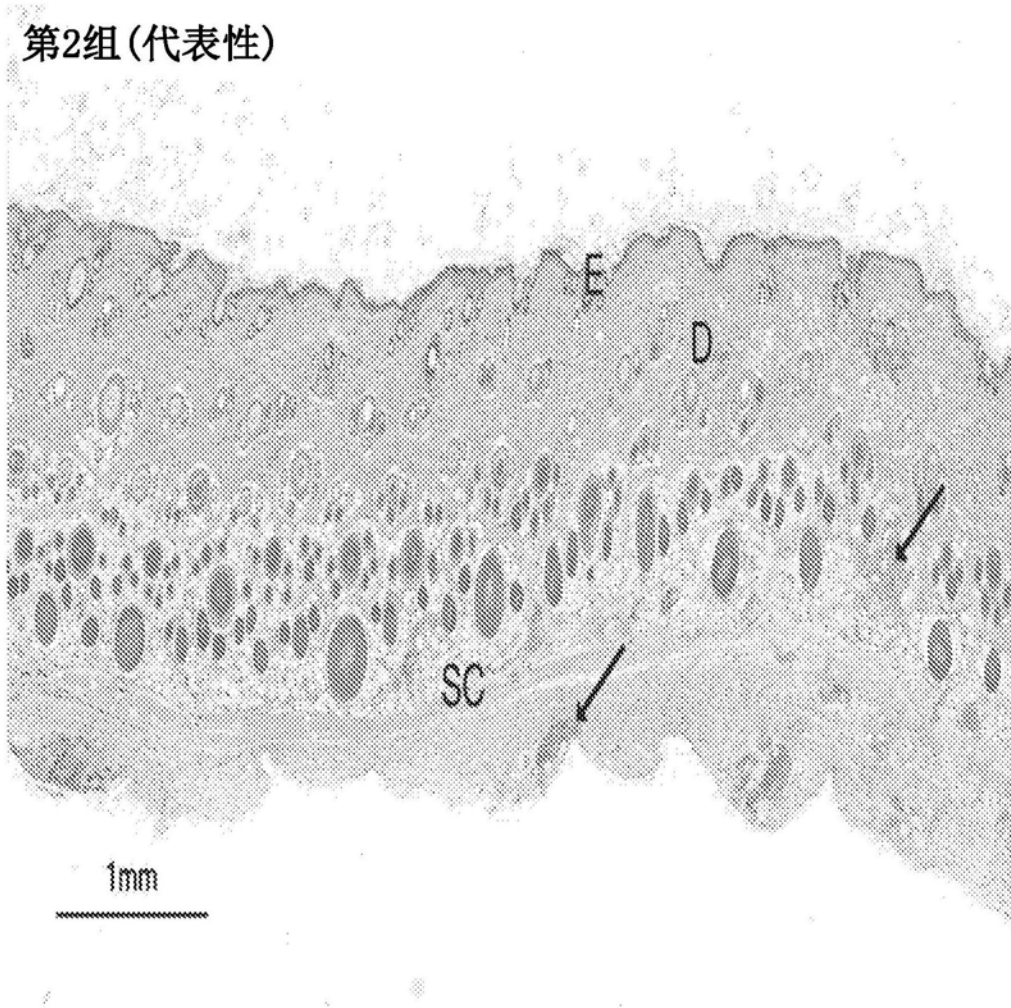


图11

第3组(代表性)

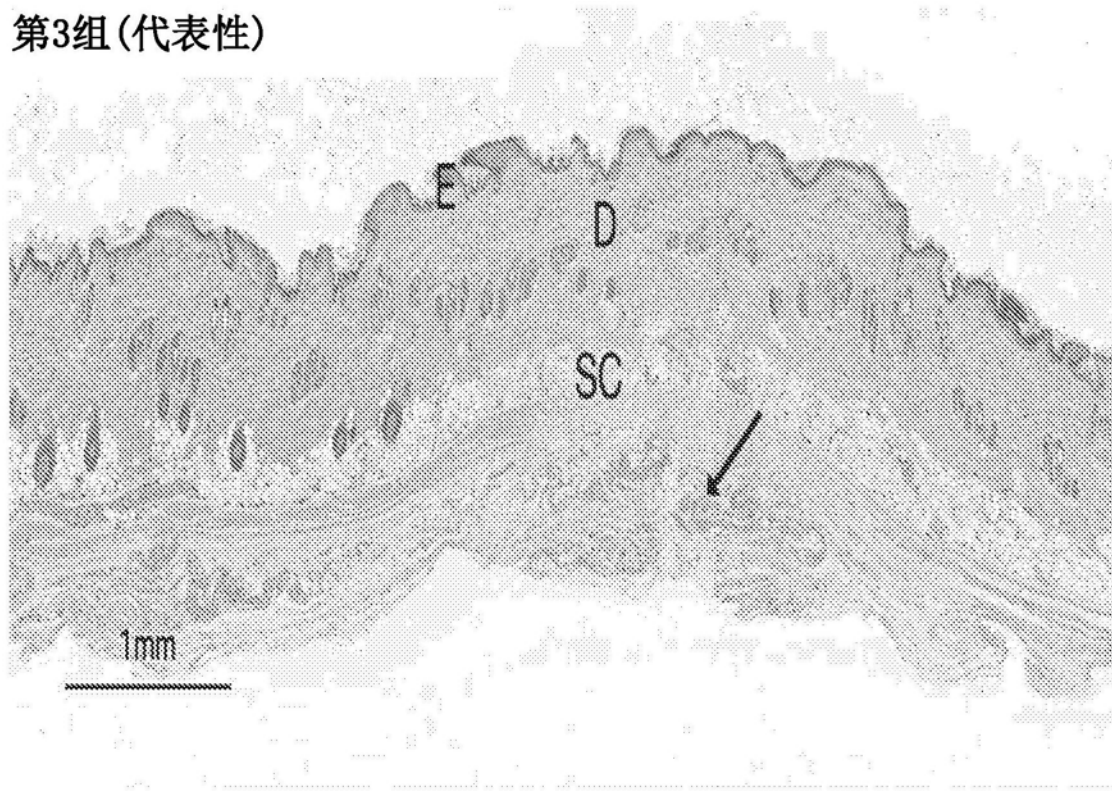


图12

第4组(代表性)

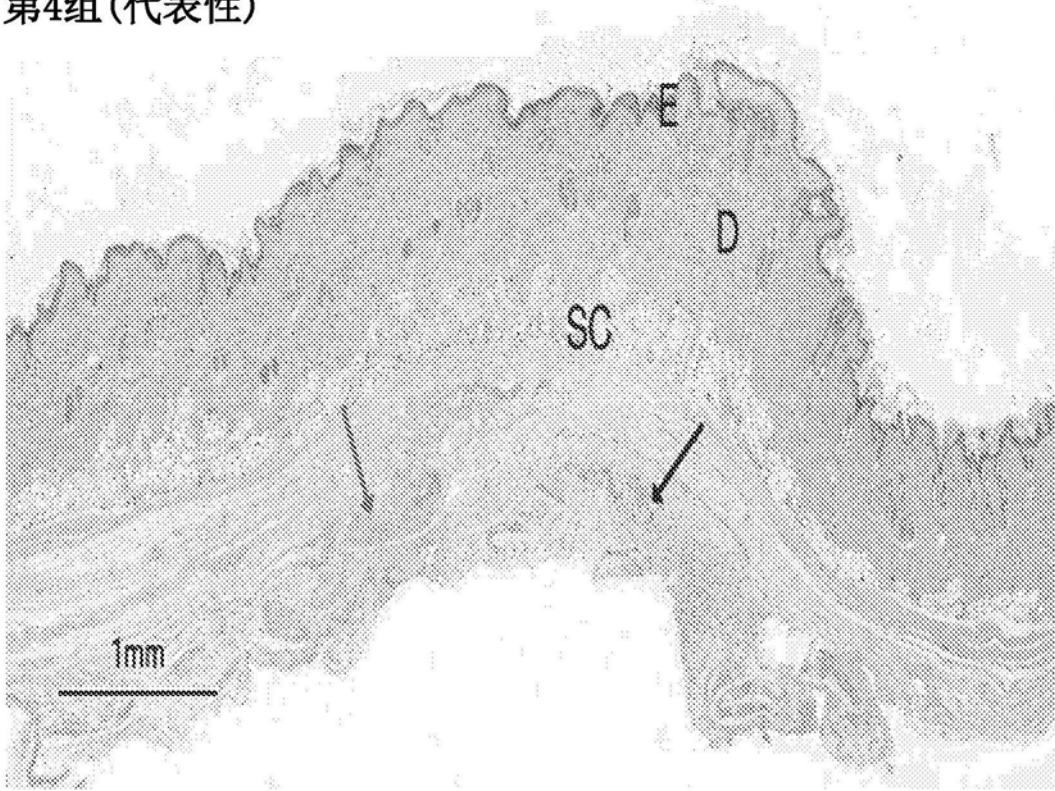


图13

第5组(代表性)

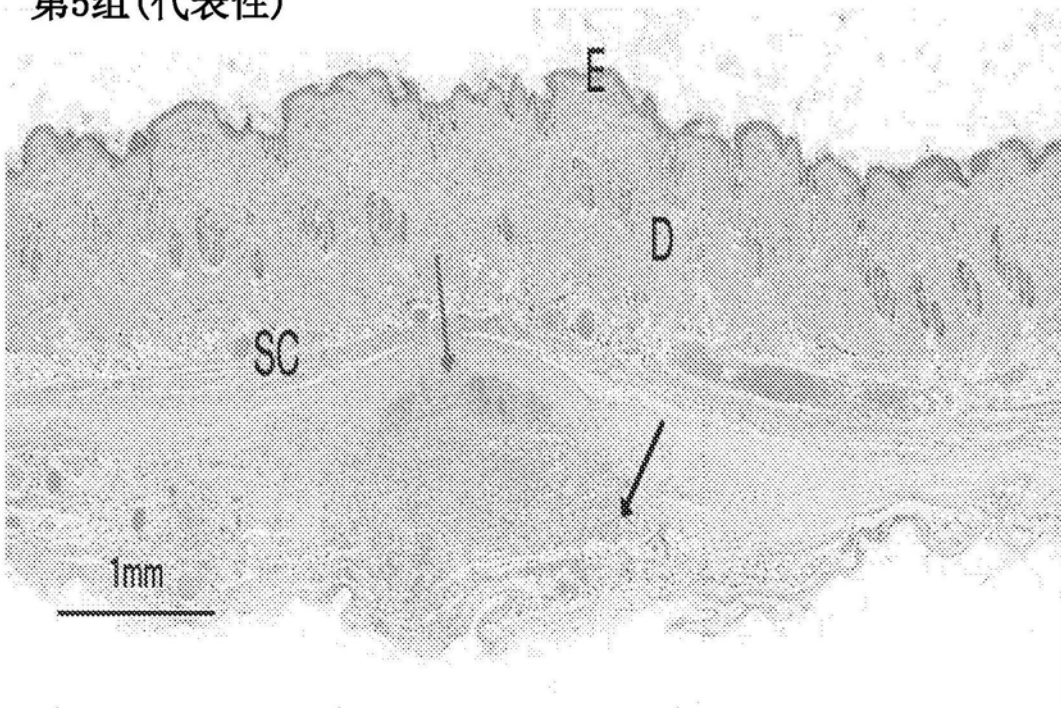


图14

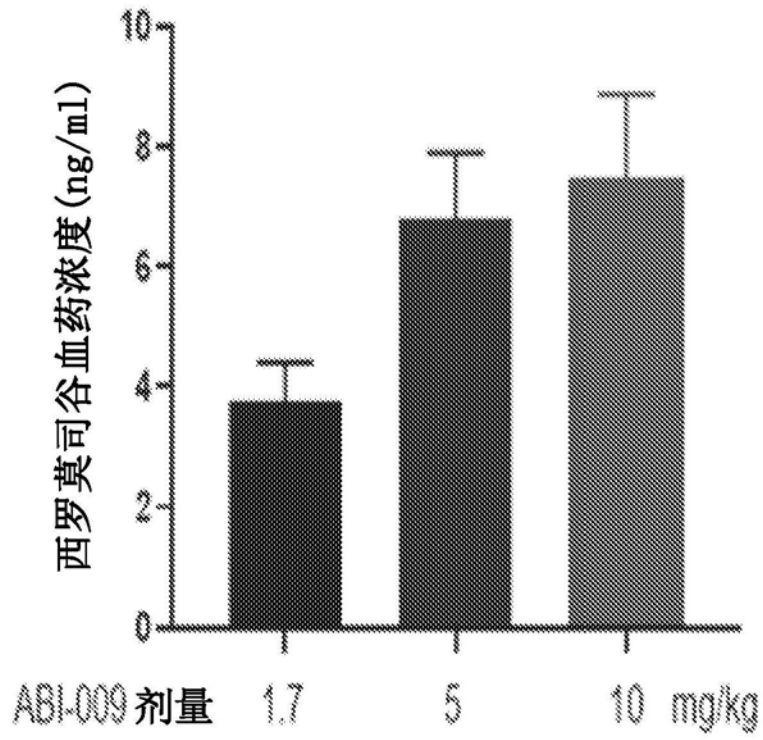


图15

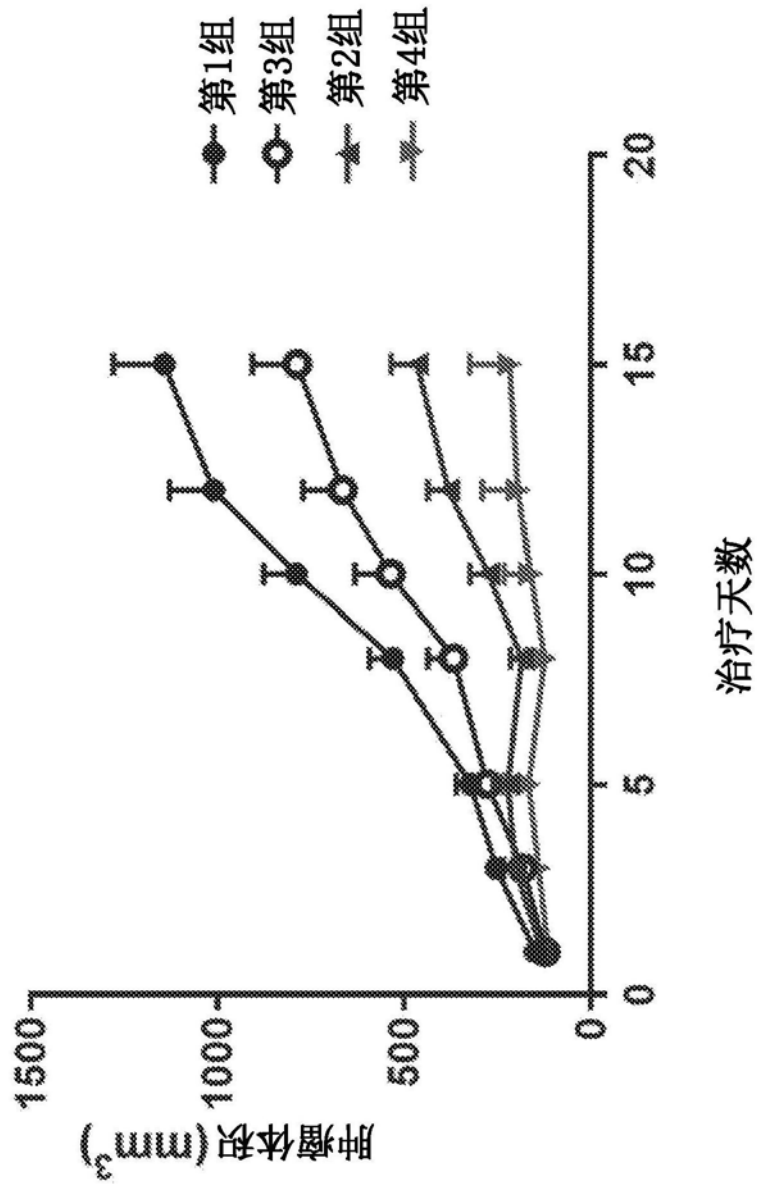


图16

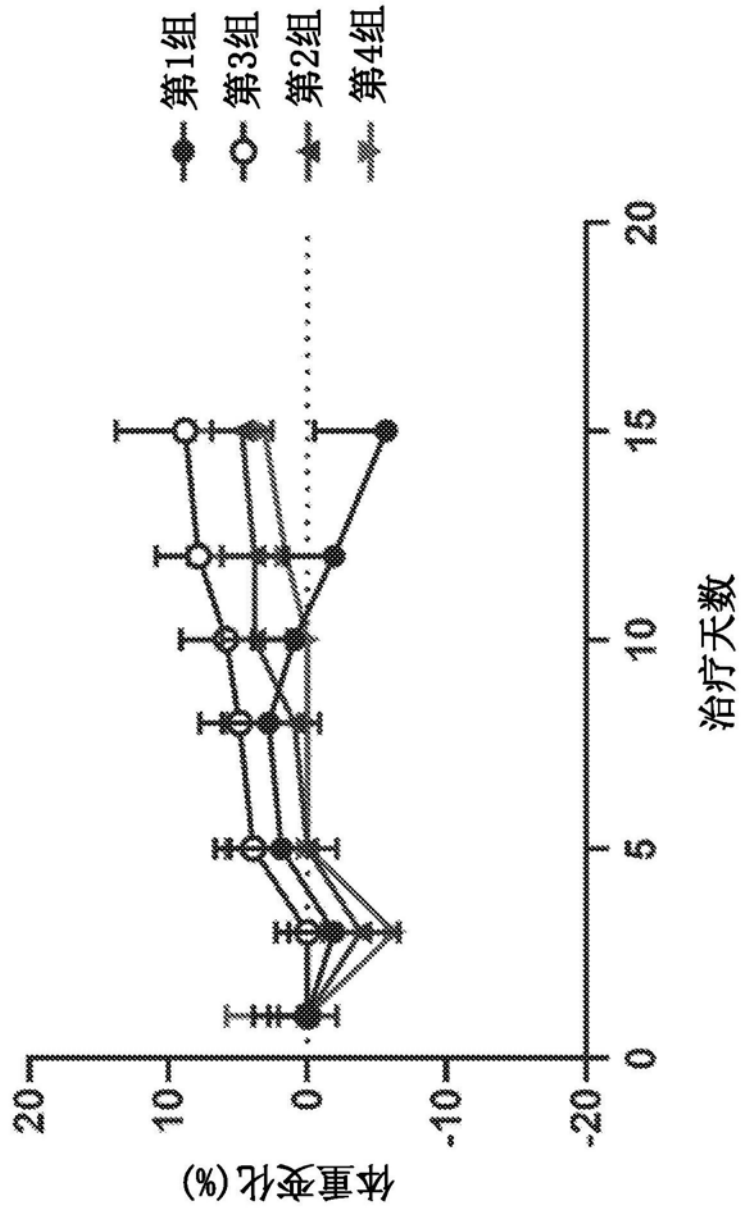


图17