



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102427728 A

(43) 申请公布日 2012. 04. 25

(21) 申请号 201080019016. 7

A61K 31/16(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 03. 12

(30) 优先权数据

61/210, 074 2009. 03. 13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 10. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/027159 2010. 03. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02010/105172 EN 2010. 09. 16

(71) 申请人 阿布拉科斯生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 N·P·德赛 V·德留

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民 陆惠中

(51) Int. Cl.

A01N 37/18(2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 46 页 附图 9 页

(54) 发明名称

用硫代秋水仙碱衍生物进行联合治疗

(57) 摘要

本发明提供治疗增生性疾病(如,癌症)的联合治疗方法,包括给个体施用有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体。该方法还包括施用有效量的紫杉烷。秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷(如,紫杉醇)可以以纳米颗粒,如包含药物和载体蛋白,如白蛋白的纳米颗粒的形式存在。

1. 治疗个体中的增生性疾病的方法,包括向个体施用:
 - a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,和
 - b) 有效量的抗-VEGF 抗体。
2. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括施用有效量的紫杉烷。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体是IDN-5404。
4. 根据权利要求1-3中任意一项所述的方法,其中所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的形式为纳米颗粒。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述纳米颗粒包含所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和白蛋白。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述纳米颗粒包含以所述白蛋白包被的所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。
7. 根据权利要求5-6中任意一项所述的方法,其中所述组合物中的所述纳米颗粒的平均直径为不大于约200nm。
8. 根据权利要求1-7中任意一项所述的方法,其中所述紫杉烷的形式为纳米颗粒。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述紫杉烷纳米颗粒组合物包含紫杉烷和白蛋白。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述紫杉烷纳米颗粒组合物包含以所述白蛋白包被的紫杉烷。
11. 根据权利要求8或10所述的方法,其中所述紫杉烷组合物中所述纳米颗粒的平均直径为不大于约200nm。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述紫杉烷为紫杉醇。
13. 根据权利要求1-12中任意一项所述的方法,其中所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和所述抗-VEGF 抗体被共同施用。
14. 根据权利要求1-12中任意一项所述的方法,其中所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和所述抗-VEGF 抗体被同时施用。
15. 根据权利要求2-14中任意一项所述的方法,其中所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和所述紫杉烷被共同施用。
16. 根据权利要求2-14中任意一项所述的方法,其中所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和所述紫杉烷被同时施用。
17. 根据权利要求1-16中任意一项所述的方法,其中所述秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体经静脉内被施用。
18. 根据权利要求1-17中任意一项所述的方法,其中所述抗-VEGF 抗体经静脉内被施用。
19. 根据权利要求1-18中任意一项所述的方法,其中所述紫杉烷经静脉内被施用。
20. 根据权利要求1-19中任意一项所述的方法,其中所述抗-VEGF 抗体是贝伐单抗。
21. 根据权利要求1-20中任意一项所述的方法,其中所述增生性疾病是癌症。
22. 权利要求21所述的方法,其中所述癌症是血管瘤。
23. 权利要求21所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、结肠癌或前列腺癌任意之一。

-
24. 权利要求 21 所述的方法,其中所述癌症是实体肿瘤。
 25. 根据权利要求 1-24 中任意一项所述的方法,其中所述个体是人类。

用硫代秋水仙碱衍生物进行联合治疗

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2009 年 3 月 13 日提交的临时申请 61/210,074 的优先权权益,其全部内容通过引用被并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗增生性疾病的方法和组合物,包括硫代秋水仙碱衍生物(特别地,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(thiocolchicine dimer))和抗-VEGF 抗体组合的施用。

背景技术

[0004] 在癌症治疗中,相当数量的肿瘤不能响应药物和/或放射治疗是一个严重的问题。事实上,这是许多最普遍的人类癌症形式依然抵抗有效的化学治疗干预的主要原因之一,尽管化学治疗领域中取得某些进展。

[0005] 现在,癌症主要通过三种类型的治疗:外科手术、辐射和化学治疗之一或组合而被治疗。外科手术是传统的方法,其中肿瘤的全部或部分从身体中被去除。外科手术通常仅仅对于治疗癌症较早期阶段是有效的。虽然外科手术在去除位于某些部位,例如胸、结肠和皮肤中的肿瘤有时是有效的,但它不能被用于治疗位于外科医师难以接近的其它区域的肿瘤,也不能被用于治疗散播性瘤性状况,如白血病。对于 50% 以上的癌症个体来说,当他们被确诊时,他们便不再适于有效的外科治疗。外科手术程序可能通过外科手术过程中的血液循环而增加瘤转移。大部分癌症个体并不在确诊或外科手术时死于癌症,而是死于癌症转移和复发。

[0006] 其它治疗也常常是无效的。放射治疗仅对于在癌症早期和中期具有临床局部疾病的个体有效,而对于伴随转移的癌症晚期没有效。辐射通常被应用于含有异常增生性组织的对象身体的限定区域,以最大化被异常组织吸收的剂量和最小化被附近正常组织吸收的剂量。然而,将治疗辐射选择性地施用给异常组织是困难的(如果并非不可能)。因此,在整个治疗过程中,紧邻异常组织的正常组织也被暴露于潜在的破坏性辐射剂量下。在被称为“全身照射”或“TBI”的程序中,也有一些要求将对象的整个身体暴露于辐射的治疗。辐射治疗技术在破坏异常增殖细胞中的功效因而被对附近正常细胞的相关细胞毒性效应平衡。正因为如此,辐射治疗技术具有固有的狭窄治疗指数,这导致对大部分肿瘤的不充分治疗。即使最佳的辐射治疗技术也可能导致不完全的肿瘤减少、肿瘤复发、肿瘤负荷增加和耐辐射肿瘤的诱发。

[0007] 化学治疗涉及破坏细胞复制或细胞代谢。化学治疗可以是有效的,但有严重的副作用,例如呕吐、白细胞(WBC)低、脱发、体重减轻和其它毒性效应。因为极端的毒副作用,许多癌症个体不能成功地完成完整的化学治疗方案。化学治疗引发的副作用明显影响个体的生活质量,并且可能显著影响个体依从治疗。此外,与其它药剂有关的不良副作用通常是在施用这些药物中的主要剂量限制毒性(DLT)。例如,粘膜炎症是几种抗癌剂——包括抗代谢

药细胞毒性剂 5-FU、氨甲蝶呤和抗肿瘤抗生素,如阿霉素的主要剂量限制毒性之一。许多这些化学治疗引发的副作用如果严重,就可能导致入院治疗,或者需要用止痛药治疗以治疗疼痛。由于对化学治疗的耐受性差,一些癌症个体死于化学治疗。抗癌药物的极端副作用是由这样的药物的靶专一性差而引起的。药物通过个体的大部分正常器官而循环,并意图靶向肿瘤。引起副作用的差的靶专一性也降低化学治疗的功效,因为仅一小部分药物被正确地靶向。化学治疗的功效还由于抗癌药物在靶肿瘤中的差的保持力而被降低。

[0008] 由于赘生物、肿瘤和癌症的严重性和范围,非常需要对这样的疾病或病症的克服外科手术、化学治疗和辐射治疗缺点的有效治疗。

[0009] 紫杉醇已经被证明在药物难治的卵巢癌中具有显著的抗瘤和抗癌作用,并且在各种肿瘤模型中已经显示优良的抗肿瘤活性,而且,在以非常低的剂量使用时也抑制血管发生 (Grant 等, Int. J. Cancer, 2003)。然而,紫杉醇差的水溶性给人类施用带来了一个问题。如果口服给药无效,固有地不溶或难溶于水性介质的药物的递送会被严重削弱。因此,当前使用的紫杉醇制剂 (例如,紫杉酚® (Taxol®)) 需要克列莫佛® (Cremophor®) 来溶解药物。该制剂中克列莫佛®的存在已经与动物 (Lorenz 等, Agents Actions 7:63-67 (1987)) 和人类 (Weiss 等, J. Clin. Oncol. 8:1263-68 (1990)) 中严重的超敏反应有关系,从而需要以皮质类固醇 (地塞米松) 和抗组胺药对患者术前用药。也报道,紫杉酚®中的制剂载体克列莫佛®EL 的临床相关浓度使紫杉醇的抗血管生成活性无效,表明配制在克列莫佛®EL 中的该药剂或其它抗癌药物可能需要以比预期高得多的剂量被使用,以实现有效的节律性化学治疗 (metronomic chemotherapy) (Ng 等, Cancer Res., 64:821-824 (2004))。这样,对比常规 MTD 化学治疗,与低剂量紫杉醇方案有关的没有不期望的副作用的优势可以被折衷。同样参考美国专利公开号 2004/0143004;W000/64437。据发现,紫杉烷的纳米颗粒组合物 (如白蛋白结合型紫杉醇 (Abraxane®)) 比其它紫杉烷,诸如紫杉酚®和泰索帝 (Taxotere)®具有明显低的毒性,同时安全性和有效性都有显著改进的成果。

[0010] 特异靶向血管发生的抗血管生成剂已经被开发,用于治疗血管发生相关的疾病。参考,例如美国专利号 6,919,309;美国专利申请公开号 2006/0009412;和 PCT 申请公开号 W004/027027 和 W005/117876。此外,靶向确定的血管系统的药剂 (所谓的“血管靶向剂”或 VTAs) 也已经被开发。这些药剂被认为通过选择性地动摇内皮细胞的微管细胞骨架而起作用,引起细胞形状的深度改变,这最终导致血管闭塞和血流抑制。参考,例如 W0 2005/113532。

[0011] 硫代秋水仙碱二聚体是疏水化合物,其先前已被描述过。参考,例如美国专利号 6,627,774。这些化合物具有双重作用机制,即,该化合物同时具有抗微管活性和拓扑异构酶 I 抑制活性。Raspaglio 等, Biochem. Pharmacol. 2005, 69(1):113-21。硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒白蛋白结合型制剂 Nab-5404 和 Nab-5616 已经被开发作为细胞毒性化学治疗剂,用于治疗癌症。参考,例如, Bernacki 等, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., vol. 46, 2005#2390 和 PCT 专利申请号 PCT/US2006/006167。据发现,在以 24mg/kg, qd×5 经静脉内施用, Nab-5404 能够在 A 121 卵巢肿瘤异种移植中诱发肿瘤完全消退和治愈。

[0012] 其它参考包括美国公开号 2006/0013819;美国公开号 2006/0003931;20060263434、20070166388 和 PCT 申请号 W005/117986;W005/117978;W005/000900、W006/089290、W008/057562、W008/027055 和 W008/057562。

[0013] 本文所参考的所有出版物、专利、专利申请和公开的专利申请在此通过引用其整体被并入本文。

发明内容

[0014] 本发明提供用于治疗增生性疾病,如癌症的方法。在一些实施方式中,提供了在个体(如,人类)中治疗增生性疾病的方法,包括,包括向个体施用:a)有效量的含有硫代秋水仙碱衍生物(如,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体)的组合物,和b)有效量的抗-VEGF抗体。在一些实施方式中,该方法进一步包括施用有效量的紫杉烷。以下描述侧重于秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体是IDN-5404。

[0015] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的形式为纳米颗粒,如含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,例如,含有包被载体蛋白(如,白蛋白)的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均直径为不大于约200nm(如,不大于约100nm)。

[0016] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,紫杉烷的形式为纳米颗粒,如含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒组合物,例如,含有以载体蛋白(如,白蛋白)包被的紫杉烷的纳米颗粒。在一些实施方式中,紫杉烷组合物中的纳米颗粒的平均直径为不大于约200nm。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇(paclitaxel)。

[0017] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF抗体被共同施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF抗体被同时施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体被施用不大于约24小时(如,不大于约24、12、6、5、4、3、2或1小时任意之一),然后施用抗-VEGF抗体。

[0018] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体被施用不大于约24小时(如,不大于约24、12、6、5、4、3、2或1小时任意之一),然后施用紫杉烷。

[0019] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体经静脉内被施用。

[0020] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,抗-VEGF抗体经静脉内被施用。

[0021] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,紫杉烷经静脉内被施用。

[0022] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,抗-VEGF抗体是贝伐单抗(bevacizumab)。

[0023] 在一些实施方式中,提供了根据以上描述的任意一种方法的方法,其中,增生性疾病是癌症。在一些实施方式中,癌症是血管瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌、结肠癌

或前列腺癌中任意之一。在一些实施方式中,癌症是实体肿瘤。

[0024] 还提供了对于本文以上所述的方法有用的试剂盒和组合物(如,药物组合物)。

[0025] 应该理解,本文所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“基本组成”。

[0026] 提及“约”时,本文的值或参数包括(并且描述)针对该值或参数本身的变化。例如,提及“约 X”的描述包含对“X”的描述。

[0027] 如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一(a)”、“或(or)”和“该(the)”包括复数指代,除非上下文另有明确说明。

[0028] 通过接下来的详细描述和所附权利要求书,本发明的这些和其它方面以及优势将变得显而易见。应该理解,本文所描述的各个实施方式的一个、一些或所有特性可以被组合,以形成本发明的其它实施方式。

[0029] 附图简述

[0030] 图 1 显示在 MDA-MB-231 异种移植模型中, ABI-011 和 Abraxane® 施用顺序的效应。

[0031] 图 2 显示在 MDA-MB-231 异种移植模型中, 施用 ABI-011、Abraxane® 和 Avastin 的效应。

[0032] 图 3 显示在裸鼠中的 s. c. 人类 PC3 前列腺癌异种移植模型中, 单独 ABI-011 的抗肿瘤活性。

[0033] 图 4 显示在 PC3 荷瘤小鼠中, ABI-011 和 Abraxane® 的剂量、顺序和时间安排对抗肿瘤活性和体重变化的影响。

[0034] 图 5 显示在 PC3 中, ABI-011 和 Avastin 的剂量、顺序和时间安排对抗肿瘤活性和体重变化的影响。

[0035] 图 6 显示 ABI-011 加 Avastin 在 HT29 异种移植模型中的抗肿瘤活性。

[0036] 图 7 显示在 HT29 结肠癌异种移植模型中, ABI-011 与 Abraxane® 和 Avastin 联合的抗肿瘤作用。

[0037] 图 8 显示在 HT29 结肠癌异种移植模型中, ABI-011 与 Avastin 和增加剂量的 Abraxane® 联合的抗肿瘤作用。

[0038] 图 9 显示在 HT29 结肠癌异种移植模型中, 单独 ABI-011 的抗肿瘤作用和与 Avastin 联合的抗肿瘤作用。

[0039] 发明详述

[0040] 本发明提供联合治疗的方法, 其包括将秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(如, 包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白, 例如白蛋白的纳米颗粒)与抗-VEGF 抗体联合施用。该方法还包括施用紫杉烷(如, 包含紫杉烷或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白, 例如白蛋白的纳米颗粒)。在一些实施方式中, 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中, 在施用紫杉烷前不大于约 24 小时, 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体被施用。

[0041] 本发明是基于这样的发现: 包含白蛋白和硫代秋水仙碱二聚体 5404 的纳米颗粒组合物(“Nab-5404”或“ABI-OH”)与抗-VEGF 抗体(贝伐单抗或 Avastin)和/或与包含白蛋白和紫杉醇的纳米颗粒组合物(“nab-紫杉醇”或“Abraxane®”)联合在小鼠异种

移植模型中显示出显著的肿瘤生长抑制作用 (TGI)。在施用 nab- 紫杉醇之前 24 小时施用 ABI-011 或将 ABI-011 与贝伐单抗共同施用时,取得最佳治疗效果。在本发明之前,通常认为秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体从功能上与抗 -VEGF 抗体竞争。本文所描述的联合数据暗示,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体与抗 -VEGF 抗体 (和 / 或紫杉烷) 的联合比单一疗法更有效。

[0042] 联合治疗的方法

[0043] 本发明提供了用于治疗增生性疾病,如癌症的方法。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如,转移性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是结肠癌。在一些实施方式中,癌症是前列腺癌。在一些实施方式中,癌症是血管瘤——包括,例如,甲状腺髓样癌、血管肉瘤、血管内皮瘤、血管瘤和卡波西氏肉瘤。

[0044] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,和 b) 有效量的抗 -VEGF 抗体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b) 有效量的抗 -VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体, b) 有效量的抗 -VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白 (如,白蛋白) 的纳米颗粒。在一些实施方式中,当单独施用紫杉烷时,增生性疾病 (如,癌症) 对紫杉烷治疗具有抗性。在一些实施方式中,抗 -VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇和抗 -VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗 -VEGF 抗体和紫杉烷经静脉内被施用。

[0045] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病 (如,癌症) 的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,和 b) 有效量的抗 -VEGF 抗体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病 (如,癌症) 的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体, b) 有效量的抗 -VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病 (如,癌症) 的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白 (如,白蛋白), b) 有效量的抗 -VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白 (如,白蛋白) 的纳米颗粒。

[0046] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗 -VEGF 抗体被同时施用——或者在相同的组合物中或者在独立的组合物中。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗 -VEGF 抗体被相继施用,即,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体在施用抗 -VEGF 抗体之前或之后被施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗 -VEGF 抗体 (或紫杉烷) 的施用是共同的,即,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的给药期和抗 -VEGF 抗体 (或紫杉烷) 的给药期相互重叠。

[0047] 在一些实施方式中,在施用抗 -VEGF 抗体或紫杉烷之前,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体被施用至少一个周期 (例如,至少 2、3 或 4 个周期任意之一)。在一些实施方式中,抗 -VEGF 抗体 (或紫杉烷) 被施用至少一周、两周、三周或四周任意之一。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗 -VEGF 抗体 (或紫杉烷) 的施用在大约相同

的时间（例如，在 1、2、3、4、5、6 或 7 天任意之一内）开始。在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）的施用在大约相同的时间（例如，在 1、2、3、4、5、6 或 7 天任意之一内）结束。在一些实施方式中，在秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的施用结束之后，抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）的施用继续（例如，达大约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个月任意之一）。在一些实施方式中，在开始施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体之后（例如，大约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 we 个月任意之一之后），开始施用抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）。在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）的施用在大约相同的时间开始和结束。在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）的施用在大致相同的时间开始，而其它药剂的施用在纳米颗粒组合物的施用结束后继续（例如，达大约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个月任意之一）。在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）的施用大约在相同的时间停止，而抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）的施用在开始施用纳米颗粒组合物之后（例如，大约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 we 个月任意之一之后）开始。

[0048] 在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）的施用是非共同的。例如，在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的施用在施用抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）之前结束。在一些实施方式中，抗-VEGF 抗体（或紫杉烷）的施用在施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体之前结束。这两个非共同施用之间的时间段的范围可以为大约两周到八周，如，大约四周。

[0049] 因此，例如，在一些实施方式中，提供了治疗个体中的增生性疾病（如，癌症）的方法，包括向个体施用：a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体，和 b) 有效量的抗-VEGF 抗体，其中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体被同时施用。在一些实施方式中，提供了治疗个体中的增生性疾病（如，癌症）的方法，包括向个体施用：a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体，和 b) 有效量的抗-VEGF 抗体，其中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体被共同施用。在一些实施方式中，提供了治疗个体中的增生性疾病（如，癌症）的方法，包括向个体施用：a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体，和 b) 有效量的抗-VEGF 抗体，其中，在施用抗-VEGF 抗体前不大于约 24 小时（如，24 小时），施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。

[0050] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中的增生性疾病（如，癌症）的方法，包括向个体施用：a) 有效量的组合物，其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白；和 b) 有效量的抗-VEGF 抗体。在一些实施方式中，提供了治疗个体中的增生性疾病（如，癌症）的方法，包括向个体施用：a) 有效量的组合物，其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白；和 b) 有效量的抗-VEGF 抗体，其中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体被同时施用。在一些实施方式中，提供了治疗个体中的增生性疾病（如，癌症）的方法，包括向个体施用：a) 有效量的组合物，其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白；和 b) 有效量的抗-VEGF 抗体，其中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体被共同施用。在一些实施方式中，提供了治疗个体中的增生性疾病（如，癌症）的方法，包括向个体施用：a) 有效量的组合物，其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白；和 b) 有效量的抗-VEGF 抗体，其中，在施用抗-VEGF 抗体前不大于约 24 小时（如，24 小时），

施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。

[0051] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒;和b)有效量的抗-VEGF抗体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒;和b)有效量的抗-VEGF抗体,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF抗体被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒;和b)有效量的抗-VEGF抗体,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF抗体被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒;和b)有效量的抗-VEGF抗体,其中,在施用抗-VEGF抗体前不大于约24小时(如,24小时),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。

[0052] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒;和b)有效量的抗-VEGF抗体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒;和b)有效量的抗-VEGF抗体,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF抗体被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒;和b)有效量的抗-VEGF抗体,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF抗体被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒;和b)有效量的抗-VEGF抗体,其中,在施用抗-VEGF抗体前不大于约24小时(如,24小时),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。

[0053] 在一些实施方式中,在施用紫杉烷时,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用——或者在相同的组合物中或者在独立的组合物中。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被相继施用,即,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体在施用紫杉烷之前或之后被施用。在一些实施方式中,施用紫杉烷前不大于约24小时(例如,24小时),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷的施用是共同的,即,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的给药期和紫杉烷的给药期相互重叠。

[0054] 因此,在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF抗体和紫杉烷中的至少两种被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的

方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷中的至少两种被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷中的至少两种经静脉内给药被同时施用。

[0055] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,其包括经静脉内向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,其包括经静脉内向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷中的至少两种被同时施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被同时施用。

[0056] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。

[0057] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。

[0058] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白),b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白),b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。

[0059] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,b)有效量的抗-VEGF

抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的纳米颗粒组合物,其含有以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的紫杉烷的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。

[0060] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。

[0061] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。

[0062] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白),b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白),b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。

[0063] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的紫杉烷的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被共同施用。

[0064] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)

有效量的紫杉烷,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约24小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,在施用紫杉烷之前(如,在不大于约24小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。

[0065] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的紫杉烷,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约24小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的紫杉烷,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约24小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白),b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约24小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。

[0066] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白的纳米颗粒,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的紫杉烷,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约24小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约24小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的紫杉烷的纳米颗粒,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约24小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。

[0067] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF抗体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF抗体,和c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF抗体和紫杉烷被同时施用。

[0068] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括

向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白), b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被同时施用。

[0069] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白的纳米颗粒, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的紫杉烷的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被同时施用。

[0070] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被共同施用。

[0071] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白, b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白), b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组

合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被共同施用。

[0072] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白的纳米颗粒,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的紫杉烷的纳米颗粒,其中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷被共同施用。

[0073] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约 24 小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,并且,其中秋水仙碱和硫代秋水仙碱二聚体与抗-VEGF 抗体被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约 24 小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,并且,其中秋水仙碱和硫代秋水仙碱二聚体与抗-VEGF 抗体被共同施用。

[0074] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约 24 小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,并且,其中秋水仙碱和硫代秋水仙碱二聚体与抗-VEGF 抗体被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白,b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的紫杉烷,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约 24 小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,并且,其中秋水仙碱和硫代秋水仙碱二聚体与抗-VEGF 抗体被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白),b)有效量的抗-VEGF 抗体,和 c)有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约 24 小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,并且,其中秋水仙碱和硫代秋水仙碱二聚体与抗-VEGF 抗体被共同施用。

[0075] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向

个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白的纳米颗粒,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的紫杉烷,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约 24 小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,并且,其中秋水仙碱和硫代秋水仙碱二聚体与抗-VEGF 抗体被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约 24 小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,并且,其中秋水仙碱和硫代秋水仙碱二聚体与抗-VEGF 抗体被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用 :a) 有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,b) 有效量的抗-VEGF 抗体,和 c) 有效量的组合物,其含有包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的紫杉烷的纳米颗粒,其中,在施用紫杉烷之前(如,不大于约 24 小时之前),施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体,并且,其中秋水仙碱和硫代秋水仙碱二聚体与抗-VEGF 抗体被共同施用。

[0076] 在一些实施方式中,本发明的方法包括施用组合物,所述组合物含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)和载体蛋白的纳米颗粒。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)和白蛋白的纳米颗粒。

[0077] 在一些实施方式中,本文所描述的组合物中纳米颗粒的平均直径为不大于约 200nm——包括,例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。在一些实施方式中,本文所描述的组合物中纳米颗粒的直径为不大于约 200nm——包括,例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。在一些实施方式中,组合物中所有纳米颗粒的至少约 50% (例如,至少约 60%、70%、80%、90%、95%或 99%任意之一) 的直径为不大于约 200nm——包括,例如,不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。在一些实施方式中,组合物中所有纳米颗粒的至少约 50% (例如,至少 60%、70%、80%、90%、95%或 99%任意之一) 落入约 20 到约 200nm 的范围——包括,例如,约 30 到约 180nm 中任意之一,以及约 40 到约 150、约 50 到约 120 和约 60 到约 100nm 任意之一。

[0078] 在一些实施方式中,载体蛋白含有能形成二硫键的巯基。在一些实施方式中,组合物纳米颗粒部分中的载体蛋白的至少约 5% (包括,例如,至少约 10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%任意之一) 是交联的(例如,通过一个或多个二硫键被交联)。

[0079] 在一些实施方式中,纳米颗粒包含以载体蛋白,如白蛋白(例如,人血清白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)。在一些实施方式中,组合物同时包含纳米颗粒形式和非纳米颗粒形式的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷),其中,组合物中至少约 50%、60%、70%、80%、90%、95%或 99%任意之一的药物是纳米颗粒形式的。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷按质量计占纳米颗粒的约 50%、60%、70%、80%、90%、95%或 99%任意之一以上。在一些实施方式中,纳米颗粒含有非聚合基体。在一些实施方式中,纳米颗粒包含基本上不含聚合材料(如,聚合基体)的药芯。

[0080] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上不含(如,不含)表面活性剂(如,克列莫佛®、吐温 80 或者用于施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体或紫杉烷的其它有机溶剂)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物含有约 20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%或 1% 任意之一以下的有机溶剂。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中载体蛋白(如,白蛋白)与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比为约 18 : 1 或更少、如约 15 : 1 或更少、例如约 10 : 1 或更少。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白(如,白蛋白)与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量落入于约 1 : 1 到约 18 : 1、约 2 : 1 到约 15 : 1、约 3 : 1 到约 13 : 1、约 4 : 1 到约 12 : 1、约 5 : 1 到约 10 : 1 任意之一的范围内。在一些实施方式中,组合物纳米颗粒部分中的载体蛋白与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比为约 1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 15 或更少任意之一。

[0081] 在一些实施方式中,颗粒组合物含有一种或多种以上特征。

[0082] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体白蛋白的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm(如,不大于约 100nm),和 b)有效量的抗-VEGF 抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®))。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体白蛋白的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm(如,不大于约 100nm),b)有效量的抗-VEGF 抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®)),和 c)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的紫杉烷(如,紫杉醇)的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。

[0083] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm(如,不大于约 100nm),和 b)有效量的抗-VEGF 抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®))。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体白蛋白的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm(如,不大于约 100nm),和 b)有效量的抗-VEGF 抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®)),其中,含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒的组合物和抗-VEGF 抗体被共同施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm(如,不大于约 100nm),和 b)有效量的抗-VEGF 抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®)),其中,含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒的组合物和抗-VEGF 抗体被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm(如,不大于约 100nm),和 b)有效量的抗-VEGF 抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®)),其中,在施用抗-VEGF 抗体前不大于约 24 小时(如,24 小时),施用含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒的组合物。

[0084] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm(如,不大于约100nm),b)有效量的抗-VEGF抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®),和c)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的紫杉烷(如,紫杉醇)的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm(如,不大于约100nm)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm(如,不大于约100nm),b)有效量的抗-VEGF抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®),和c)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的紫杉烷(如,紫杉醇)的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中,含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒的组合物、抗-VEGF抗体和含有紫杉烷的组合物被同时施用。在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm(如,不大于约100nm),b)有效量的抗-VEGF抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®),和c)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的紫杉烷(如,紫杉醇)的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中,含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒的组合物、抗-VEGF抗体和含有紫杉烷的组合物被共同施用。

[0085] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm(如,不大于约100nm),b)有效量的抗-VEGF抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®),和c)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的紫杉烷(如,紫杉醇)的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中,在施用含有紫杉烷的组合物前(如,不大于约24小时之前),施用含有包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒的组合物,并且,其中含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的组合物被共同施用。

[0086] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,其包括经静脉内向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm(如,不大于约100nm),b)有效量的抗-VEGF抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®),和c)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的紫杉烷(如,紫杉醇)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,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括经静脉内以及同时向个体施用:a)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm(如,不大于约100nm),b)有效量的抗-VEGF抗体(如,贝伐单抗(例如,Avastin®),和c)有效量的组合物,其含有包含以白蛋白包被的紫杉烷(如,紫杉醇)的纳米颗粒,其中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。

[0087] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中的增生性疾病(如,癌症)的方法,包括向个体施用:a)有效量的Nab-5404,和b)有效量的贝伐单抗(如,Avastin®)。在一些实施

方式中, Nab-5404 和贝伐单抗被共同施用。在一些实施方式中, Nab-5404 和贝伐单抗被共同同时施用。在一些实施方式中, 在施用贝伐单抗前不大于约 24 小时, 施用 Nab-5404。在一些实施方式中, 在施用 Nab-5404 前不大于约 24 小时, 施用贝伐单抗。

[0088] 在一些实施方式中, 提供了治疗个体中的增生性疾病 (如, 癌症) 的方法, 包括向个体施用 :a) 有效量的 Nab-5404, b) 有效量的贝伐单抗, 和 c) 有效量的 Abraxane®。在一些实施方式中, Nab-5404 和 Abraxane®被同时施用。在一些实施方式中, Nab-5404 和 Abraxane®被共同施用。在一些实施方式中, 在施用 Abraxane®前不大于约 24 小时, 施用 Nab-5404。在一些实施方式中, Abraxane®被施用不大于约 24 小时, 然后施用 Nab-5404。

[0089] 在一些实施方式中, 提供了治疗个体中的增生性疾病 (如, 癌症) 的方法, 其包括经静脉内向个体施用 :a) 有效量的 Nab-5404, b) 有效量的贝伐单抗, 和 c) 有效量的 Abraxane®。在一些实施方式中, Nab-5404 和 Abraxane®被同时施用。在一些实施方式中, Nab-5404 和贝伐单抗被共同同时施用。在一些实施方式中, Nab-5404、Abraxane®和贝伐单抗被同时施用。

[0090] 在一些实施方式中, 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗 -VEGF 抗体协同抑制细胞增殖 (如, 肿瘤细胞生长)。在一些实施方式中, 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗 -VEGF 抗体和紫杉烷协同抑制细胞增殖 (如, 肿瘤细胞生长)。在一些实施方式中, 至少约 10% (包括例如, 至少约 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90% 或 100% 任意之一) 的细胞增殖被抑制。在一些实施方式中, 紫杉烷为紫杉醇。

[0091] 在一些实施方式中, 提供了治疗个体中的增生性疾病 (如癌症, 例如乳腺癌) 的方法, 包括向个体施用 :a) 有效量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 ;b) 有效量的抗 -VEGF 抗体 ;和 c) 有效量的紫杉烷, 其中, 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗 -VEGF 抗体的量能在体内有效抑制紫杉烷介导的对促存活 (prosurvival) 和 / 或炎症信号的上升调节。

[0092] 在一些实施方式中, 该方法还包括施用一种或多种另外的药剂。在一些实施方式中, 所述另外的药剂是化学治疗剂, 如在美国专利申请号 2006/0263434——其整体被并入本文——中描述的化学治疗剂。在一些实施方式中, 所述另外的药剂是雷帕霉素、地塞米松、硼替佐米 (bortezomib)、伊马替尼、索拉非尼、吉西他滨、来那度胺 (lenalidomide) 和舒尼替尼中任意之一。

[0093] 本文所描述的方法对于治疗疾病, 尤其是增生性疾病一般是有用的。如本文所使用的, “治疗”是获得有益或期望的临床结果的方法。对于本发明目的, 有益或期望的临床结果包括但不限于下列任一或多个 :一个或多个症状的减轻、疾病程度的减小、预防或延迟疾病的扩散 (例如, 转移, 例如转移到肺或转移到淋巴结)、预防或延迟疾病的复发、延迟或减缓疾病进展、改善疾病状态和缓和疾病 (不论是部分或全部的)。“治疗”也包括增生性疾病的病理后果减轻。本发明方法考虑了这些治疗方面中的任一或多种。

[0094] 如本文所使用的, “增生性疾病”被限定为肿瘤疾病 (包括良性的或癌的) 和 / 或任何转移——无论肿瘤或转移位于哪里, 更具体而言, 被限定为肿瘤, 其选自包括以下一种或多种的集合 (而在一些实施方式中, 选自) :乳腺癌, 生殖泌尿癌 (genitourinary cancer)、肺癌、胃肠癌、上皮癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、成神经细胞瘤、结直肠癌、头颈癌。在本发明更广泛的意义上, 增生性疾病还可以选自过度增生性状况, 如超常增生、纤维化 (尤其是肺部纤维化, 还有其它类型的纤维化, 如肾纤维化)、血管发生、牛皮癣、动脉粥样硬化和血管

中的平滑肌增生,如血管成形术之后的狭窄或再狭窄。在一些实施方式中,增生性疾病是癌症。在一些实施方式中,增生性疾病是非癌疾病。在一些实施方式中,增生性疾病是良性或恶性肿瘤。在上文和下文提到肿瘤、肿瘤疾病、癌或癌症的情况下,同样也可选地或另外暗示在最初器官或组织中的转移和 / 或在任何其它位置的转移,无论肿瘤和 / 或转移的位置是什么。

[0095] 本文所使用的术语“有效量”是指化合物或组合物的量足以治疗指定的病症、状况或疾病,如改善、缓和、减轻和 / 或延迟一种或多种它的症状。就癌症或其它有害的细胞增殖而言,有效量包括足以引起肿瘤收缩和 / 或足以降低肿瘤生长率(如,抑制肿瘤生长)或足以预防或延迟其它有害的细胞增殖的量。在一些实施方式中,有效量是足以延迟发展的量。在一些实施方式中,有效量是足以预防或延迟复发的量。有效量可以在一次或多次施用中被施用。在癌症的情况下,有效量的药物或组合物可以:(i) 减少癌细胞数量;(ii) 减小肿瘤大小;(iii) 在一定程度上抑制、延迟、减缓,并优选为阻止癌细胞浸润到外周器官中;(iv) 抑制(即,在一定程度上减缓,而优选为阻止)瘤转移;(v) 抑制肿瘤生长;(vi) 预防或延迟肿瘤发生和 / 或复发;和 / 或(vii) 在一定程度上减轻与癌症有关的一种或多种症状。在一些实施方式中,药物(一种或多种)的量能有效导致至少约 75%、80%、85%、90%、95%、99%任意之一的肿瘤生长抑制作用(TGI),或 100%的 TGI。

[0096] 在一些实施方式中,提供了治疗原发性肿瘤的方法。在一些实施方式中,提供了治疗转移癌(即,已经从原发性肿瘤转移的癌症)的方法。在一些实施方式中,提供了治疗处于晚期(一个或多个)的增生性疾病,如癌症(而从更广泛的方面来说,是治疗增生性疾病的方法)的方法。在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(乳腺癌可以是 HER2 阳性或 HER2 阴性)的方法,所述乳腺癌包括,例如晚期乳腺癌、IV 期乳腺癌、局部晚期乳腺癌和转移性乳腺癌。在一些实施方式中,提供了治疗肺癌的方法,所述肺癌包括,例如,非小细胞肺癌(NSCLC,如晚期 NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC,如晚期 SCLC)和肺中的晚期实体恶性肿瘤。在一些实施方式中,提供了治疗以下任意之一的方法:卵巢癌、头颈癌、胃恶性肿瘤、黑素瘤(包括转移性黑素瘤以及恶性黑色素瘤)、结直肠癌、胰腺癌和实体肿瘤(如,晚期实体肿瘤)。在一些实施方式中,提供了治疗疾病的方法,所述疾病在单独施用紫杉烷时难以治疗。在一些实施方式中,提供了减少细胞增殖和 / 或细胞迁移的方法。在一些实施方式中,提供了治疗任意以下疾病的方法:再狭窄、狭窄、纤维化、血管发生、牛皮癣、动脉粥样硬化和平滑肌细胞增殖。本发明也提供了延迟本文所描述的任何增生性疾病的发展的方法。

[0097] 术语“个体”是哺乳动物——包括人类。个体包括、但不限于:人类、牛、马、猫科动物、犬科动物、啮齿动物或灵长类动物。在一些实施方式中,个体是人类。个体(如,人类)可以患有重病或较小程度的疾病,如低肿瘤负荷。在一些实施方式中,个体处于增生性疾病(如,癌症)的早期。在一些实施方式中,个体处于增生性疾病的晚期(如,晚期癌症)。在一些实施方式中,个体是 HER2 阳性的。在一些实施方式中,个体是 HER2 阴性的。

[0098] 所述方法可以在辅助治疗(adjutant setting)中实施。“辅助治疗”是指其中个体已经有增生性疾病,尤其是癌症病史,并且通常(但不是必然地)对治疗——包括、但不限于外科手术(如,手术切除术)、辐射治疗和化学治疗——有应答的临床治疗(setting)。然而,由于这些个体有增生性疾病(如,癌症)的病史,因此他们被认为处于发展疾病的风险中。“辅助治疗”中的治疗或给药是指随后的治疗方式。危险程度(即,当辅助治疗下的个

体被认为是“高风险”或“低风险”时)取决于几个因素,最通常为首次治疗时的疾病程度。本文所提供的方法也可以在新辅助治疗中实施,即,在初步的/决定性的治疗(primary/definitive therapy)之前实施该方法。在一些实施方式中,个体之前已经被治疗过。在一些实施方式中,个体之前未被治疗过。在一些实施方式中,治疗是一线治疗。

[0099] 增生性疾病

[0100] 本文所描述的方法对于治疗增生性疾病是有用的。在一些实施方式中,增生性疾病是癌症。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如转移性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是结肠癌。在一些实施方式中,癌症是前列腺癌。在一些实施方式中,癌症是血管肿瘤,其包括,例如,甲状腺髓样癌、血管肉瘤、血管内皮瘤、血管瘤和卡波西氏肉瘤。

[0101] 可以由本发明的方法治疗的癌症的例子包括、但不限于肾上腺皮质癌(adenocortical carcinoma)、原因不明的髓样化生、AIDS 相关的癌症(例如,AIDS 相关的淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤(例如,小脑的和大脑的)、基底细胞癌、胆管癌(例如,肝外的)、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤(例如,神经胶质瘤、脑干神经胶质瘤、小脑或大脑星形细胞瘤(例如,毛细胞性星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性(anaplastic)(恶性)星形细胞瘤)、恶性神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤(oligodendglioma)、脑膜瘤、颅咽管瘤、成血管细胞瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始(supratentorial primitive)神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤和恶性胶质瘤)、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌、类癌瘤(例如,胃肠类癌瘤)、未知的初级癌、中枢神经系统淋巴瘤、子宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、慢性骨髓增生性疾病、子宫内膜癌(例如,子宫癌)、室管膜瘤、食管癌、尤文氏系肿瘤、眼癌(例如,眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤)、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞癌瘤(例如,颅内、性腺外、卵巢)、妊娠滋养层肿瘤、头颈癌、肝细胞(肝)癌(例如,肝癌和肝癌(hepatic carcinoma 和 heptoma))、下咽癌、胰岛细胞癌(内分泌腺)、喉癌、喉癌、白血病、唇及口腔癌、口腔癌(oral cancer)、肝癌、肺癌(小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌)、淋巴赘生物(例如淋巴瘤)、成神经管细胞瘤、黑素瘤、间皮瘤、转移性颈部鳞状细胞癌、口腔癌(mouth cancer)、多发性内分泌瘤形成综合征、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、神经内分泌癌、口咽癌、卵巢癌(例如卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌瘤、卵巢低恶性潜在瘤(potential tumor))、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、腹膜癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、胸膜肺的胚细胞瘤、淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤(小神经胶质细胞瘤)、肺淋巴管肌瘤病、直肠癌、肾癌、肾盂及输尿管癌(过渡细胞癌)、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌(例如,非黑素瘤(例如,鳞状细胞癌)、黑素瘤和梅克尔细胞癌)、小肠癌、鳞状细胞癌、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲状腺癌、结节性硬化症、尿道癌、阴道癌、外阴癌、维尔姆瘤和移植后淋巴组织增生紊乱(PTLD)、与瘢痕病相关的异常血管增生、水肿(如,与脑瘤相关的水肿)和梅格斯氏综合征。

[0102] 在一些实施方式中,癌症是实体肿瘤(如,晚期实体肿瘤)。实体肿瘤包括、但不限于:肉瘤和癌,如,纤维肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、卡波西氏肉瘤、软组织肉瘤、子宫滑膜肉瘤(uterine sacronomasynovioma)、间皮瘤、尤文氏肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳

腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌（包括，例如，腺癌、透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、嫌色细胞肾细胞癌、收集管肾细胞癌、粒状肾细胞癌、混合粒状肾细胞癌、肾血管肌脂瘤或纺锤肾细胞癌）、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯氏肿瘤、子宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤。

[0103] 在一些实施方式中，淋巴赘生物（例如，淋巴瘤）是 B- 细胞赘生物。B- 细胞赘生物的例子包括、但不限于：前体 B- 细胞赘生物（例如前体 B- 成淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤）和外周 B- 细胞赘生物（例如，B- 细胞慢性淋巴细胞白血病 / 幼淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤（小淋巴细胞（SL）NHL）、淋巴浆细胞样淋巴瘤 / 免疫细胞瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、滤泡淋巴瘤（例如，细胞学等级：I（小细胞）、II（混合的小细胞和大细胞）、III（大细胞）和 / 或亚型：弥漫性和主要地小细胞型）、低级别 / 滤泡非霍奇金淋巴瘤（NHL）、中间级别 / 滤泡 NHL、边缘区 B- 细胞淋巴瘤（例如，结外（例如，MALT- 型 +/- 单核细胞样 B 细胞）和 / 或节（例如，+/- 单核细胞样 B 细胞））、脾边缘区淋巴瘤（例如，+/- 绒毛淋巴细胞）、毛细胞白血病、浆细胞瘤 / 浆细胞性骨髓瘤（例如，骨髓瘤和多发性骨髓瘤）、弥漫性大 B- 细胞淋巴瘤（例如，原发性纵隔（胸腺）B- 细胞淋巴瘤）、中间级别弥漫性 NHL、伯基特淋巴瘤、高级别 B- 细胞淋巴瘤、伯基特样、高级别成免疫细胞 NHL、高级别成淋巴细胞 NHL、高级别小型无裂隙细胞 NHL、肿块性病变 NHL、AIDS 相关淋巴瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症）。

[0104] 在一些实施方式中，淋巴赘生物（例如，淋巴瘤）是 T- 细胞和 / 或推定的 NK- 细胞赘生物。T- 细胞和 / 或推定的 NK- 细胞赘生物的例子包括、但不限于前体 T- 细胞赘生物（前体 T- 成淋巴细胞淋巴瘤 / 白血病）和外周 T- 细胞和 NK- 细胞赘生物（例如 T- 细胞慢性淋巴细胞白血病 / 幼淋巴细胞白血病和大颗粒淋巴细胞白血病（LGL）（例如，T- 细胞型和 / 或 NK- 细胞型）、皮肤 T- 细胞淋巴瘤（例如，蕈样真菌病（mycosis fungoides）/ 塞扎里综合征）、非特异的原发性 T- 细胞淋巴瘤（例如，细胞学类别（例如，中等大小的细胞、混合的中等细胞和大细胞）、大细胞、淋巴上皮细胞、亚型肝脾 γ d T- 细胞淋巴瘤和皮下脂膜炎（panniculitic）T- 细胞淋巴瘤）、血管免疫母细胞性 T- 细胞淋巴瘤（AILD）、血管中心淋巴瘤、肠 T- 细胞淋巴瘤（例如，+/- 肠病相关的、成人 T- 细胞淋巴瘤 / 白血病（ATL）、间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）（例如，CD30+、T- 和裸细胞型）、间变性大细胞淋巴瘤和霍奇金样）。

[0105] 在一些实施方式中，淋巴样赘生物（例如，淋巴瘤）是霍奇金病。例如，霍奇金病可以是淋巴细胞为主型、结节硬化型、混合细胞型、淋巴细胞减少型和 / 或淋巴细胞富集型。

[0106] 在一些实施方式中，癌症是白血病。在一些实施方式中，白血病是慢性白血病。慢性白血病的例子包括、但不限于：慢性髓细胞性 I（粒细胞性）白血病、慢性骨髓性白血病和慢性淋巴细胞白血病（CLL）。在一些实施方式中，白血病是急性白血病。急性白血病的例子包括、但不限于：急性成淋巴细胞性白血病（ALL）、急性髓细胞样白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病（例如，原始粒细胞性、前髓细胞性、粒 - 单核细胞型、单核细胞和红白血病）。

[0107] 在一些实施方式中，癌症是液状瘤（liquid tumor）或浆细胞瘤。浆细胞瘤包括、但

不限于骨髓瘤。骨髓瘤包括、但不限于：髓外浆细胞瘤、孤立性骨髓瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中，浆细胞瘤是多发性骨髓瘤。

[0108] 在一些实施方式中，癌症是多发性骨髓瘤。多发性骨髓瘤的例子包括、但不限于：IgG 多发性骨髓瘤、IgA 多发性骨髓瘤、IgD 多发性骨髓瘤、IgE 多发性骨髓瘤和非分泌性多发性骨髓瘤。在一些实施方式中，多发性骨髓瘤是 IgG 多发性骨髓瘤。在一些实施方式中，多发性骨髓瘤是 IgA 多发性骨髓瘤。在一些实施方式中，多发性骨髓瘤是隐袭性 (smoldering) 或无痛性 (indolent) 多发性骨髓瘤。在一些实施方式中，多发性骨髓瘤是进行性多发性骨髓瘤。在一些实施方式中，多发性骨髓瘤对药物，如、但不限于硼替佐米、地塞米松 (Dex-)、阿霉素 (Dox-) 和美法仑 (LR) 可以有抗性的。

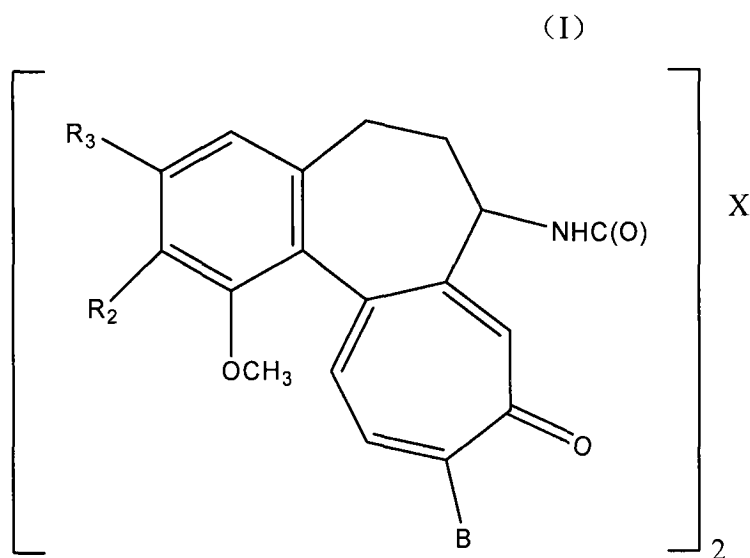
[0109] 在一些实施方式中，癌症选自以下：磷酸化 -Akt 阳性晚期实体肿瘤、非小细胞肺癌、肉瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、恶性黑色素瘤、肉瘤、顽固性和复发性白血病、非雄激素依赖型前列腺癌、晚期胰腺癌、再发生的激素敏感性前列腺癌、转移性 HNSCC、转移性乳腺癌、多发性骨髓瘤、结直肠癌、卵巢癌、头颈癌、GIST 和复发性上皮性卵巢癌。

[0110] 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体

[0111] 本文所描述的方法包括施用包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的组合物。本文所使用的“秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体”是指含有两个（相同或不同）亚单元的秋水仙碱、硫代秋水仙碱或其衍生物的化合物。秋水仙碱或硫代秋水仙碱的“衍生物”包括、但不限于结构上与秋水仙碱或硫代秋水仙碱相似的化合物或者与秋水仙碱和硫代秋水仙碱属于相同总化学类别的化合物。通常，秋水仙碱或硫代秋水仙碱的衍生物或类似物保持与秋水仙碱或硫代秋水仙碱相似的生物、药理、化学和 / 或物理性质（包括，例如功能性）。在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体包含至少一个硫代秋水仙碱亚单元。在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体包含两个硫代秋水仙碱亚单元（以下称为“硫代秋水仙碱二聚体”）。在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体包含两个秋水仙碱亚单元（以下称为“秋水仙碱二聚体”）。

[0112] 在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体是式 (I) 的化合物：

[0113]



[0114] 其中，每个亚单元中的 B 或者是甲氧基基团或者是甲硫基基团，当与 R₃ 联合时，R₂

是甲氧基、羟基或亚甲二氧基,当与 R_2 联合时, R_3 是甲氧基、羟基或亚甲二氧基,并且 X 是连接基团。

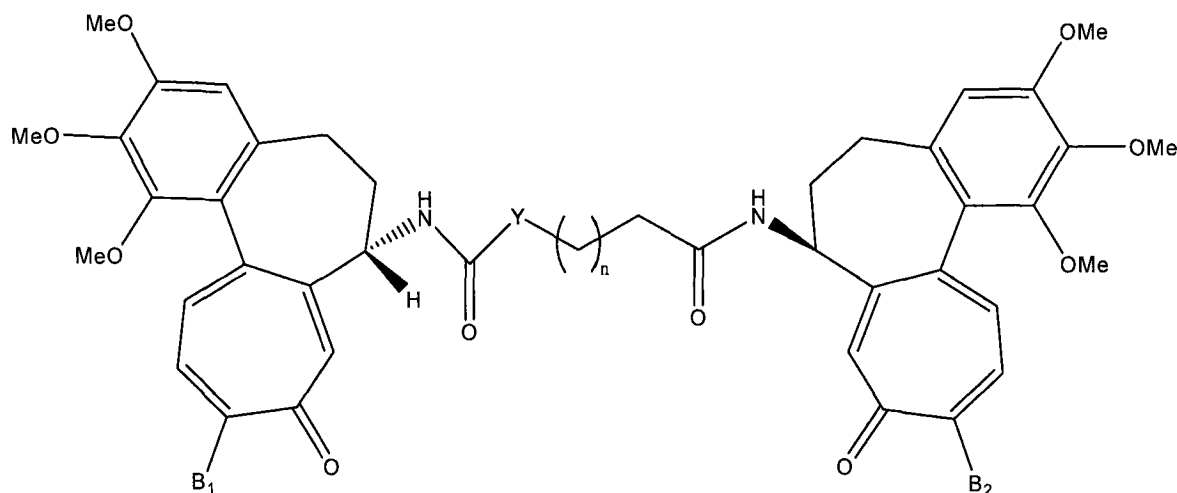
[0115] 可用各种交联基团引入连接基团 X。本领域的技术人员会认识到,二聚体的秋水仙碱或硫代秋水仙碱单体组分具有单一的反应性氨基;如果任何其它反应性(亲核)基团存在于中间体上,那么利用本领域众所周知的基团,它们可被容易地保护。对于保护基团的例子,参考,例如 Greene, T. W. 和 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley: New York, 1999, 其内容在此通过引用其整体而被并入本文。因此,可以应用与胺官能度起反应的各种交联基团。

[0116] 在一些实施方式中,连接基团 X 包含至少一个碳原子。例如,商售的(Sigma-Aldrich)试剂丙二酰氯—— $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ 可被用于形成秋水仙碱二聚体,其中 X 基团是 $-\text{CH}_2-$ 。同样地,不同长度的其它二酰氯可被用于形成期望长度的 X 基团。例如,在式 (II) 中,当 $n = 8$ 并且 Y 为 CH_2 时,商售的(Sigma-Aldrich)试剂十二烷二酰二氯(dodecanedioyl dichloride)—— $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ 可被用于合成二聚体,其中 X 基团是 $-(\text{CH}_2)_{10}-$ 。对于其中 Y 是 NH 和 $n = 1$ 的基团,当 X 是 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时,试剂 3-异氰酸根合丙酰氯(Organic Syntheses, Coll. 第 6 卷,第 715 页(1988);第 59 卷,第 195 页(1979)) 可被用于合成连接基团 X。其它众所周知的交联剂可被用于产生 X 连接体。本领域的技术人员参考 Wong, Shan S., Chemistry of Protein Conjugation and Cross Linking, CRC Press: Boca Raton, 1991, 尤其地,第 2 章,第 IV(B). 节,第 33-38 页——涉及氨基基团反应性剂(reactive agent);第 4 章,第 II 节,第 75-103 页——涉及氨基基团反应性交联剂;以及第 7 章,第 209-220 页——涉及适于交联含氨基化合物的试剂和程序的交联反应的程序和分析。上述 Wong 参考文献的全部内容,尤其是列举的具体的节,在此通过引用被并入本文。

[0117] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体是式 (II) 的化合物:

[0118]

(II)



[0119] 其中, B_1 是甲氧基或甲硫基基团, B_2 是甲氧基或甲硫基基团, n 是从 0 到 8 的整数, Y 是 CH_2 基团,或者,当 n 为 1 时,也可以是式 NH 的基团。

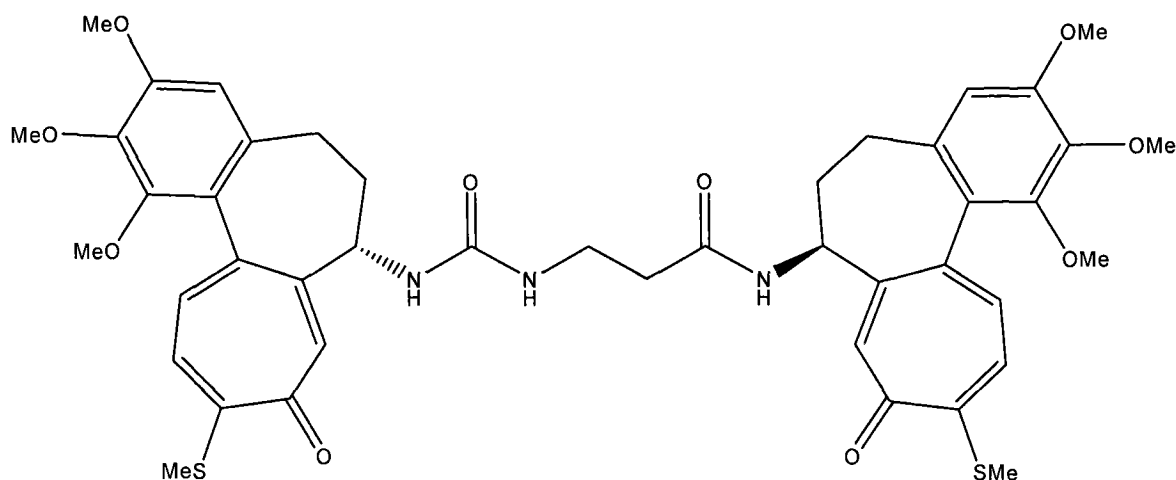
[0120] 在一些实施方式中, n 是以下任意之一 (而在一些实施方式中, 选自): 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。在一些实施方式中, n 为 1。在一些实施方式中, n 为 1 而 Y 为 NH 。在一些实施方式中, n 为 2。

[0121] 在一些实施方式中, B_1 和 B_2 都是甲氧基基团。在一些实施方式中, B_1 和 B_2 都是甲硫基基团。在一些实施方式中, B_1 是甲氧基基团, 而 B_2 是甲硫基基团。在一些实施方式中, B_1 是甲硫基基团, 而 B_2 是甲氧基基团。在一些实施方式中, 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体是以下任意之一 (而在一些实施方式中, 选自): IDN5404、IDN5676、IDN5800 和 IDN5801。

[0122] 在一些实施方式中, 化合物是硫代秋水仙碱二聚体 IDN5404。IDN5404 是式 (III) 的化合物:

[0123]

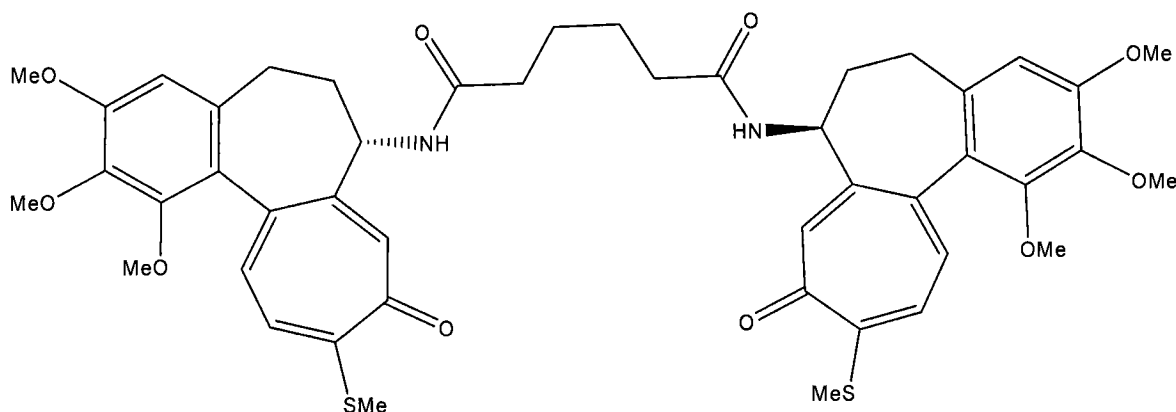
(III)



[0124] 在一些实施方式中, 化合物是硫代秋水仙碱二聚体 IDN5676。IDN5676 是式 (IV) 的化合物:

[0125] (IV)

[0126]



[0127] 抗-VEGF 抗体

[0128] 本文所描述的方法包括施用抗-VEGF 抗体。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体是单克隆抗体 (如, 全长单克隆抗体)。如本文所使用的, “抗体” 包含多克隆和单克隆抗体、CDR- 移植抗体、人抗体、人源化抗体、杂合抗体、改变的抗体、 $F(AB)'$ 2 片段、 $F(AB)$ 分子、 Fv 片段、单域抗体和嵌合抗体。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体是多克隆抗体。在一些实施

方式中,抗-VEGF 抗体是嵌合抗体。在一些实施方式中,抗体是人抗体。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体是人源化抗体。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体是多特异性抗体(例如,双特异性抗体)。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体是单链 Fv。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体是抗体片段(如,Fab 片段)。

[0129] 在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体是贝伐单抗(或 Avastin)或其片段,例如 Lucentis™(也被评论为 rhuFAB V2 或 AMD-Fab;兰尼单抗(ranibizumab), Genentech)。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体是贝伐单抗。参考美国专利号 6,054,297、7,227,004; 6,884,879;7,060,269;7,169,901 和 7,297,334。

[0130] 在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体具有与贝伐单抗相同或相似的活性。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体与贝伐单抗或其片段一样结合到相同或相似的区域或表位。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体与贝伐单抗或其片段对 VEGF 的结合竞争。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体与贝伐单抗或其片段是生物等效的。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体与贝伐单抗或其片段是生物相似的。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体是贝伐单抗的变体或衍生物——包括功能性片段、衍生物或抗体结合物。

[0131] 在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含贝伐单抗的重链可变区。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含贝伐单抗的轻链可变区。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含贝伐单抗的重链可变区和轻链可变区。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区,其与贝伐单抗的重链可变区的同源性的至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含轻链可变区,其与贝伐单抗的轻链可变区的同源性的至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区与贝伐单抗的重链可变区的同源性的至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一,所述轻链可变区与贝伐单抗的轻链可变区的同源性的至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一。

[0132] 在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区,其含有贝伐单抗的 CDR1、CDR2 和 CDR3。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含轻链可变区,其含有贝伐单抗的 CDR1、CDR2 和 CDR3。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区含有贝伐单抗的 CDR1、CDR2 和 CDR3,所述轻链可变区含有贝伐单抗的 CDR1、CDR2 和 CDR3。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区,其含有 CDR1、CDR2 和 CDR3,其中每个 CDR 与贝伐单抗中的相应重链 CDRs 的同源性的至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含轻链可变区,其含有 CDR1、CDR2 和 CDR3,其中每个 CDR 与贝伐单抗中的相应轻链 CDRs 的同源性的至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区含有 CDR1、CDR2 和 CDR3,其中每个 CDR 与贝伐单抗中的相应重链 CDRs 的同源性的至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一,所述轻链可变区含有 CDR1、CDR2 和 CDR3,其中每个 CDR 与贝伐单抗中的相应轻链 CDRs 的同源性的至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之

一。

[0133] 在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区,其含有贝伐单抗的重链 CDR3。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含轻链可变区,其含有贝伐单抗的轻链 CDR3。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区含有贝伐单抗的重链 CDR3,所述轻链可变区含有贝伐单抗的轻链 CDR3。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区,其含有 CDR3,所述 CDR3 与贝伐单抗中的重链 CDR3 的同源性为至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含轻链可变区,其含有 CDR3,所述 CDR3 与贝伐单抗中的轻链 CDR3 的同源性为至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区含有 CDR3,所述 CDR3 与贝伐单抗中的重链 CDR3 的同源性为至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一,所述轻链可变区含有 CDR3,所述 CDR3 与贝伐单抗中的轻链 CDR3 的同源性为至少约 90%——包括,例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%任意之一。

[0134] 施用方式

[0135] 本文所描述的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗-VEGF 抗体和紫杉烷可以被同时施用(即,同时施用)和/或相互相继施用(即,相继施用)。

[0136] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被同时施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体被同时施用。如本文所使用的,术语“同时施用”意为纳米颗粒组合物和其它药剂以不超过约 15 分钟(一个或多个),如不超过约 10、5 或 1 分钟任意之一的时间间隔被施用。在药物被同时施用时,它们可以被包含在相同的组合物中或被包含在分开的组合物中。

[0137] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和紫杉烷被相继施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体被相继施用。如本文所使用的,术语“相继施用”意为药物以约 15 分钟以上,如约 20、30、40、50、60 或更多分钟以上任意之一的时间间隔被施用。药物被包含在分开的组合物中,所述组合物可以被包含在相同的或不同的包装中。在一些实施方式中,在施用抗-VEGF 抗体前不大于约 24 小时,施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,在施用紫杉烷前不大于约 24 小时,施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。

[0138] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体(或紫杉烷)的施用是共同的,即,药物的给药期相互重叠。

[0139] 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体(或紫杉烷)的给药频率可以在治疗期间根据给药医生的判断而被调整。当分开施用时,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体(或紫杉烷)可以以不同的给药频率或间隔被施用。

[0140] 本文所描述的药物的示例性给药频率包括、但不限于:每周 1 次,不间断;每周,在 4 周中给予 3 次;每 3 周 1 次;每 2 周 1 次;每周 1 次,在 3 周中给予 2 次。在一些实施方式中,药物被施用约每 2 周 1 次、每 3 周 1 次、每 4 周 1 次、每 6 周 1 次或每 8 周 1 次。在一些实施方式中,组合物被施用至少约一周 1 次、2 次、3 次、4 次、5 次、6 次或 7 次(即,每天)中任意之一。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔为不超过约 6 月、3 月、1 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 天中任意之一。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔为超过约 1 月、2 月、3 月、4 月、5 月、6 月、8 月或 12 月以上任意之一。在一些实施方式中,在给药方案中没有间断。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔不超过约 1 周。

[0141] 可以利用相同的给药途径或不同的给药途径施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体(或紫杉烷)。在一些实施方式中(对于同时施用和相继施用两者),秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体(或紫杉烷)以预定的比例被施用。例如,在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体(或紫杉烷)的重量比为约 1 比 1。在一些实施方式中,重量比可以在约 0.001 到约 1 和约 1000 到约 1 之间,或者在约 0.01 到约 1 和 100 到约 1 之间。在一些实施方式中,该比例小于约 100 : 1、50 : 1、30 : 1、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1、6 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1 和 1 : 1 任意之一。在一些实施方式中,重量比大于约 1 : 1、2 : 1、3 : 1、4 : 1、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1、30 : 1、50 : 1、100 : 1 任意之一。也考虑其它比例。

[0142] 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体(和/或紫杉烷)的所需剂量可以(但不是必需的)低于单独施用每一药剂时通常需要的剂量。因此,在一些实施方式中,亚治疗量的药物被施用。“亚治疗量”或“亚治疗水平(subtherapeutic level)”是指小于治疗量的量,即,小于单独施用药物时通常应用的量。该降低可以通过在指定给药中施用的量来反映和/或在指定时间段内施用的量来反映(降低的频率)。

[0143] 在一些实施方式中,足够的其它药剂被施用,以便使实现相同治疗程度所需的药物(如,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体)的正常剂量减少至少约 5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多任意之一。在一些实施方式中,足够的药物被施用,以便使实现相同治疗程度所需的其它药剂的正常剂量减少至少约 5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多任意之一。

[0144] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和/或抗-VEGF 抗体(和/或紫杉烷)的剂量与单独施用各药物相应的正常剂量相比降低了。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和/或抗-VEGF 抗体(和/或紫杉烷)以亚治疗水平,即降低的水平被施用。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和/或抗-VEGF 抗体(和/或紫杉烷)的剂量大大低于确定的最大中毒剂量(MTD)。例如,该剂量低于 MTD 的约 50%、40%、30%、20%或 10%。

[0145] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和/或抗-VEGF 抗体(和/或紫杉烷)的剂量高于单独施用每一药剂时通常需要的剂量。例如,在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和/或抗-VEGF 抗体(和/或紫杉烷)的剂量大大高于确定的最大中毒剂量(MTD)。例如,当单独施用,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和/或抗-VEGF 抗体(和/或紫杉烷)的剂量大于药剂的 MTD 的约 50%、40%、30%、20%或 10%。

[0146] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的量包含在任意以下范围中:约 0.5 到约 5mg、约 5 到约 10mg、约 10 到约 15mg、约 15 到约 20mg、约 20 到约 25mg、约 20 到约 50mg、约 25 到约 50mg、约 50 到约 75mg、约 50 到约 100mg、约 75 到约 100mg、约 100 到约 125mg、约 125 到约 150mg、约 150 到约 175mg、约 175 到约 200mg、约 200 到约 225mg、约 225 到约 250mg、约 250 到约 300mg、约 300 到约 350mg、约 350 到约 400mg、约 400 到约 450mg

或约 450 到约 500mg。在一些实施方式中,有效量的组合物(例如,单位剂型)中的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体量的范围约为 5mg 到约 500mg,如约 30mg 到约 300mg 或约 50mg 到约 200mg。

[0147] 例如,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体可以以约 1mg/kg 到约 200mg/kg(包括,例如约 1mg/kg 到约 20mg/kg、约 20mg/kg 到约 40mg/kg、约 40mg/kg 到约 60mg/kg、约 60mg/kg 到约 80mg/kg、约 80mg/kg 到约 100mg/kg、约 100mg/kg 到约 120mg/kg、约 120mg/kg 到约 140mg/kg、约 140mg/kg 到约 200mg/kg) 的剂量被施用。例如,在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体以约 20-100mg/kg(包括,例如 30mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg) 被施用,每周三次。

[0148] 示例性的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的有效量包括、但不限于:约 25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m² 或 1080mg/m² 任意之一。在各种实施方式中,组合物包括约 350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m² 或 30mg/m² 任意之一以下的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,每次施用的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的量为约 25mg/m²、22mg/m²、20mg/m²、18mg/m²、15mg/m²、14mg/m²、13mg/m²、12mg/m²、11mg/m²、10mg/m²、9mg/m²、8mg/m²、7mg/m²、6mg/m²、5mg/m²、4mg/m²、3mg/m²、2mg/m² 或 1mg/m² 任意之一以下。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的有效量包含在任意以下范围中:约 1 到约 5mg/m²、约 5 到约 10mg/m²、约 10 到约 25mg/m²、约 25 到约 50mg/m²、约 50 到约 75mg/m²、约 75 到约 100mg/m²、约 100 到约 125mg/m²、约 125 到约 150mg/m²、约 150 到约 175mg/m²、约 175 到约 200mg/m²、约 200 到约 225mg/m²、约 225 到约 250mg/m²、约 250 到约 300mg/m²、约 300 到约 350mg/m² 或约 350 到约 400mg/m²。优选地,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量为约 5 到约 300mg/m²,如约 20 到约 150mg/m² 或约 30 到约 100mg/m²。

[0149] 在任意以上方面的一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的有效量包括至少约 1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、30mg/kg 或 40mg/kg 任意之一。在各种实施方式中,组合物中秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的有效量包括约 350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg 或 1mg/kg 任意之一以下的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的有效量为约 1-350mg/m²、5-100mg/m² 或 10-30mg/m² 任意之一。

[0150] 抗-VEGF 抗体的合适的剂量包括,例如约 1mg/kg 到约 80mg/kg——包括,例如约 1mg/kg 到约 50mg/kg,如约 1mg/kg 到约 15mg/kg(如,约 2、4、6、8、10 或 12mg/kg 任意之一)。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体的剂量为约 40mg/m² 到约 600mg/m²——包括,例如约 100mg/m² 到约 400mg/m²(如,约 100、200 或 300mg/m² 任意之一)。

[0151] 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗-VEGF 抗体的量的示例性组合包括,例如约 1mg/kg 到约 50mg/kg(如,约 2、5、10 或 15mg/kg 任意之一)的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和约 1mg/kg 到约 20mg/kg(如,约 2、4、6、8、10、12、14、16 或 18mg/kg 任意之一)的抗-VEGF 抗体;约 3mg/m² 到约 400mg/m²(如,约 6、10、15、30、45、60、100、150、200 或 300mg/

m² 任意之一) 的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和 40mg/m² 到约 600mg/m²——包括, 例如约 100mg/m² 到约 400mg/m² (如, 约 100、200 或 300mg/m² 任意之一) 的抗 -VEGF 抗体; 约 3mg/m² 到约 300mg/m² (如, 约 6、10、15、30、45、60、100、150、200 或 300mg/m² 任意之一) 的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和约 1mg/kg 到约 20mg/kg (如, 约 2、4、6、8、10、12、14、16 或 18mg/kg 任意之一) 的抗 -VEGF 抗体。在一些实施方式中, 方法包括给个体施用至少约 30mg/m² 的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和至少约 2、4、8 或 10mg/kg 中任意之一的抗 -VEGF 抗体。在一些实施方式中, 紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中, 抗 -VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。在一些实施方式中, 紫杉烷为紫杉醇而抗 -VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。

[0152] 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体和抗 -VEGF 抗体的联合治疗的其它示例性给药方案包括每三周至少一次 (包括, 例如一天一次、两天一次、三天一次、四天一次、五天一次、六天一次、一周一次、两周一次) 施用 30mg/m²-100mg/m² (如, 30-50mg/m²) 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体, 其是与每两周或更频繁 (例如, 每周、每周两次或每周三次) 施用 2mg/kg-15mg/kg (如, 4、6、8、10mg/kg 或 15mg/kg 任意之一) 抗 -VEGF 抗体共同施用的。在一些实施方式中, 抗 -VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。在一些实施方式中, 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体是 IDN-5404, 而抗 -VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。

[0153] 在一些实施方式中, 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体的有效量在约 30mg/m² 到约 100mg/m² 之间, 而抗 -VEGF 抗体的有效量为大于约 1mg/kg 到小于约 10mg/kg。

[0154] 在一些实施方式中, 当施用紫杉烷时, 抗 -VEGF 抗体的有效量是有效抑制紫杉烷介导的体内 VEGF 的诱导的量。在一些实施方式中, 紫杉烷介导的体内 VEGF 的诱导是紫杉烷介导的 VEGF-A 的诱导。

[0155] 如本文所使用的, 术语“有效抑制紫杉烷介导的体内 VEGF 的诱导的量”是指并包括完全的 (包括基本上完全的) 和 / 或部分的抑制。指示这样的抑制的方法在本领域中是已知的, 而且在本文中有描述, 尽管应该理解, 当在临床试验的基础上根据确定的医学实践给个体患者施用时, 这样的测量不必在个体中给出。在一些实施方式中, 如本文所使用的, 术语“有效抑制紫杉烷介导的 VEGF 的诱导的量”是指在施用含紫杉烷的制剂之后, 基本上完全预防 VEGF 表达和 / 或活性或在体内细胞、组织或液体中 VEGF (如, VEGF-A) 表达和 / 或活性的量减少。在一些实施方式中, 在施用含紫杉烷的制剂之后, 在体内细胞、组织或液体中 VEGF 表达和 / 或活性的量减少至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 任意之一。在一些实施方式中, 通过本领域中已知的方法和本文描述的方法, 可以从质量上和 / 或数量上观察到对紫杉烷诱导的抑制。

[0156] 在一些实施方式中, 紫杉烷 (例如, 紫杉醇) 的量包含在任意以下范围中: 约 0.5 到约 5mg、约 5 到约 10mg、约 10 到约 15mg、约 15 到约 20mg、约 20 到约 25mg、约 20 到约 50mg、约 25 到约 50mg、约 50 到约 75mg、约 50 到约 100mg、约 75 到约 100mg、约 100 到约 125mg、约 125 到约 150mg、约 150 到约 175mg、约 175 到约 200mg、约 200 到约 225mg、约 225 到约 250mg、约 250 到约 300mg、约 300 到约 350mg、约 350 到约 400mg、约 400 到约 450mg 或约 450 到约 500mg。在一些实施方式中, 有效量的组合物 (例如, 单位剂型) 中紫杉烷 (例如, 紫杉醇) 或其衍生物的量范围为约 5mg 到约 500mg, 如约 30mg 到约 300mg 或约 50mg 到约 200mg。在一些实施方式中, 组合物中紫杉烷 (例如, 紫杉醇) 的浓度是稀释的 (约 0.1mg/ml) 或

浓缩的(约 100mg/ml)——包括,例如约 0.1 到约 50mg/ml、约 0.1 到约 20mg/ml、约 1 到约 10mg/ml、约 2mg/ml 到约 8mg/ml、约 4 到约 6mg/ml、约 5mg/ml 任意之一。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度为至少约 0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml 或 50mg/ml 任意之一。

[0157] 纳米颗粒组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的示例性有效量包括、但不限于:约 25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m² 或 1080mg/m² 任意之一的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在各种实施方式中,组合包括约 350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m² 或 30mg/m² 任意一下的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在一些实施方式中,每次施用的紫杉烷(例如,紫杉醇)的量为约 25mg/m²、22mg/m²、20mg/m²、18mg/m²、15mg/m²、14mg/m²、13mg/m²、12mg/m²、11mg/m²、10mg/m²、9mg/m²、8mg/m²、7mg/m²、6mg/m²、5mg/m²、4mg/m²、3mg/m²、2mg/m² 或 1mg/m² 任意一下。在一些实施方式中,组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量包含在任意以下范围中:约 1 到约 5mg/m²、约 5 到约 10mg/m²、约 10 到约 25mg/m²、约 25 到约 50mg/m²、约 50 到约 75mg/m²、约 75 到约 100mg/m²、约 100 到约 125mg/m²、约 125 到约 150mg/m²、约 150 到约 175mg/m²、约 175 到约 200mg/m²、约 200 到约 225mg/m²、约 225 到约 250mg/m²、约 250 到约 300mg/m²、约 300 到约 350mg/m² 或约 350 到约 400mg/m²。优选地,组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量为约 5 到约 300mg/m²,如约 100 到约 150mg/m²、约 120mg/m²、约 130mg/m² 或约 140mg/m²。

[0158] 在任意以上方面的一些实施方式中,组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量包括至少约 1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg 或 20mg/kg 任意之一。在各种实施方式中,组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量包括约 350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg 或 1mg/kg 任意一下的紫杉烷(例如,紫杉醇)。

[0159] 对于施用紫杉烷(如,紫杉烷的纳米颗粒组合——包括紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合,例如 Abraxane®)的其它示例性给药方案包括、但不限于:100mg/m²,每周,没有间断;75mg/m²,每周,在 4 周中施用 3 周;100mg/m²,每周,在 4 周中施用 3 周;125mg/m²,每周,在 4 周中施用 3 周;125mg/m²,每周,在 3 周中施用 2 周;130mg/m²,每周,没有间断;175mg/m²,每两周一次;260mg/m²,每两周一次;260mg/m²,每三周一次;180-300mg/m²,每三周;60-175mg/m²,每周,没有间断。此外,紫杉烷(单独的或在联合治疗中)可以根据本文所描述的节律性给药方案而被施用。

[0160] 紫杉烷和抗-VEGF 抗体的量的合适组合包括,例如约 1mg/kg 到约 20mg/kg(如,约 2、5、10 或 15mg/kg 任意之一)紫杉烷和约 1mg/kg 到约 20mg/kg(如,约 2、4、6、8、10、12、14、16 或 18mg/kg 任意之一)抗-VEGF 抗体;约 3mg/m² 到约 400mg/m²(如,约 6、10、15、30、45、60、100、150、200 或 300mg/m² 任意之一)紫杉烷和 40mg/m² 到约 600mg/m²——包括,例如约 100mg/m² 到约 400mg/m²(如,约 100、200 或 300mg/m² 任意之一)抗-VEGF 抗体;约 3mg/m²

到约 300mg/m² (如, 约 6、10、15、30、45、60、100、150、200 或 300mg/m² 任意之一) 紫杉烷和约 1mg/kg 到约 20mg/kg (如, 约 2、4、6、8、10、12、14、16 或 18mg/kg 任意之一) 抗-VEGF 抗体。在一些实施方式中, 方法包括给个体施用至少约 200mg/m² 紫杉烷和至少约 2、4、8 或 10mg/kg 任意之一的抗-VEGF 抗体。在一些实施方式中, 紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中, 紫杉烷为多西紫杉醇。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®) 而紫杉烷为紫杉醇。

[0161] 在方法的一些实施方式中, 紫杉烷和抗-VEGF 抗体被同时施用给个体。在方法的一些实施方式中, 紫杉烷和抗-VEGF 抗体的施用是共同的。紫杉烷 (如, 紫杉醇) 的联合治疗的一个示例性给药方案包括至少每周 (包括, 例如每 1、2、3、4、5 或 6 天) 施用 100mg/m²-300mg/m² (如, 200mg/m²) 紫杉烷, 其是与每两周或更频繁 (例如, 每周、每周两次或每周三次) 施用 2mg/kg-15mg/kg (如, 4、6、8、10mg/kg 或 15mg/kg 任意之一) 抗-VEGF 抗体共同施用的。

[0162] 在一些实施方式中, 紫杉烷和抗-VEGF 抗体被相继施用给个体。例如, 在一些实施方式中, 紫杉烷被施用至少一个 (如, 至少二、三、四、五或六个之一) 循环, 然后施用抗-VEGF 抗体。然后, 接着施用抗-VEGF 抗体至少每周一次 (如, 两次), 达至少约 3 (如, 4、5 或 6) 周。紫杉烷组合物 (如, 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物, 例如 Abraxane®) 和抗-VEGF 抗体 (如, 贝伐单抗, 例如 Avastin®) 的联合治疗的一个示例性给药方案包括在由一周间隔开的两个循环中每日施用 10mg/kg 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 5 天, 接下来以 2mg/kg、4mg/kg 或 8mg/kg 的剂量每周两次施用抗-VEGF 抗体, 达 6 周。在一些实施方式中, 紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中, 紫杉烷为多西紫杉醇。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®), 而紫杉烷为紫杉醇。

[0163] 在一些实施方式中, 紫杉烷的有效量在约 45mg/m² 到约 350mg/m² 之间, 而抗-VEGF 抗体的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中, 组合物中紫杉烷的有效量在约 80mg/m² 到约 150mg/m² 之间, 而抗-VEGF 抗体的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中, 组合物中紫杉烷的有效量为约 100mg/m²。在一些实施方式中, 紫杉烷每周被施用。在一些实施方式中, 组合物中紫杉烷的有效量在约 170mg/m² 到约 200mg/m² 之间, 而抗-VEGF 抗体的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中, 组合物中紫杉烷的有效量在约 200mg/m² 到约 350mg/m² 之间, 而抗-VEGF 抗体的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中, 紫杉烷每两周被施用。在一些实施方式中, 组合物中紫杉烷的有效量为约 260mg/m²。在一些实施方式中, 紫杉烷每三周被施用。在任意以上方法的一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体的有效量为 1mg/kg 以上到 10mg/kg 以下或 15mg/kg 以上到 20mg/kg 以下。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体的有效量在约 5 到约 10mg/kg 之间。在任意以上方法的一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体的有效量为约 2mg/kg、约 4mg/kg、约 6mg/kg、约 8mg/kg、约 10mg/kg、约 12mg/kg 或约 15mg/kg。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体的有效量为约 10mg/kg。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体的有效量为约 15mg/kg。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体每两周或每三周被施用。在一些实施方式中, 紫杉烷为紫杉醇。在一些实施方式中, 紫杉烷为多西紫杉醇。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®)。在一些实施方式中, 抗-VEGF 抗体是贝伐单抗 (如, Avastin®), 而

紫杉烷为紫杉醇。

[0164] 在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体的有效量是有效抑制紫杉烷介导的体内 VEGF 的诱导的量。在一些实施方式中,紫杉烷介导的体内 VEGF 的诱导是紫杉烷介导的 VEGF-A 的诱导。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量在约 45mg/m² 到约 350mg/m² 之间,而抗-VEGF 抗体的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量在约 80mg/m² 到约 150mg/m² 之间,而抗-VEGF 抗体的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为约 100mg/m²。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体每周被施用。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量在约 170mg/m² 到约 200mg/m² 之间,而抗-VEGF 抗体的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体每两周被施用。在一些实施方式中,紫杉烷的有效量在约 200mg/m² 到约 350mg/m² 之间,而抗-VEGF 抗体的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中,紫杉烷的有效量为约 260mg/m²。在一些实施方式中,紫杉烷每三周被施用。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体每两周或每三周被施用。在任意以上方法的一些实施方式中,抗-VEGF 抗体的有效量为 1mg/kg 以上到 10mg/kg 以下或 15mg/kg 以上到 20mg/kg 以下。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体的有效量在约 5mg/kg 到约 10mg/kg 之间。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体的有效量为约 2mg/kg、约 4mg/kg、约 6mg/kg、约 8mg/kg、约 10mg/kg、约 12mg/kg 或约 15mg/kg。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体的有效量为约 10mg/kg。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体的有效量为约 15mg/kg。

[0165] 在一些实施方式中,紫杉烷为纳米颗粒的形式。在一些实施方式中,紫杉烷组合物为 Abraxane®。在一些实施方式中,抗-VEGF 抗体是贝伐单抗(即,Avastin®)。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)的有效量在约 45mg/m² 到约 350mg/m² 之间,而贝伐单抗的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)的有效量在约 80mg/m² 到约 150mg/m² 之间,而贝伐单抗的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)的有效量为约 100mg/m²。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)每周被施用。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)的有效量在约 170mg/m² 到约 200mg/m² 之间,而贝伐单抗的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)每两周被施用。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)的有效量在约 200mg/m² 到约 350mg/m² 之间,而贝伐单抗的有效量在约 1mg/kg 到约 20mg/kg 之间。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)的有效量为约 260mg/m²。在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)每三周被施用。在一些实施方式中,贝伐单抗每两周或每三周被施用。在任意以上方法的一些实施方式中,贝伐单抗的有效量为 1mg/kg 以上到 10mg/kg 以下或 15mg/kg 以上到 20mg/kg 以下。在一些实施方式中,贝伐单抗的有效量在约 5mg/kg 和约 10mg/kg 之间。在一些实施方式中,贝伐单抗的有效量为约 2mg/kg、约 4mg/kg、约 6mg/kg、约 8mg/kg、约 10mg/kg、约 12mg/kg 或约 15mg/kg。在一些实施方式中,贝伐单抗的有效量为约 10mg/kg。在一些实施方式中,贝伐单抗的有效量为约 15mg/kg。

[0166] 在一些实施方式中,紫杉烷组合物(如,braxane®)的有效量在约 80mg/m² 到约 150mg/m² 之间,而贝伐单抗的有效量为约 10mg/kg 或约 15mg/kg。在一些实施方式中,紫

杉烷组合物（如，braxane®）的有效量为约 100mg/m²。在一些实施方式中，紫杉烷组合物（如，braxane®）每周被施用。在一些实施方式中，贝伐单抗每两周或每三周被施用。

[0167] 在一些实施方式中，紫杉烷组合物（如，braxane®）的有效量在约 200mg/m² 到约 350mg/m² 之间，而贝伐单抗的有效量在约 5mg/kg 到约 15mg/kg 之间。在一些实施方式中，紫杉烷组合物（如，braxane®）的有效量为约 260mg/m²。在一些实施方式中，紫杉烷组合物（如，braxane®）每周被施用。在一些实施方式中，贝伐单抗的有效量在约 5mg/kg 和约 10mg/kg 之间。在一些实施方式中，贝伐单抗的有效量为约 15mg/kg。在一些实施方式中，贝伐单抗每两周或每三周被施用。

[0168] 在一些实施方式中，抗 -VEGF 抗体每两周或每三周被施用。在任意以上方法的一些实施方式中，抗 -VEGF 抗体的有效量为 1mg/kg 以上到 10mg/kg 以下或 15mg/kg 以上到 20mg/kg 以下。在一些实施方式中，抗 -VEGF 抗体的有效量在约 5mg/kg 和约 10mg/kg 之间。在一些实施方式中，抗 -VEGF 抗体的有效量为约 2mg/kg、约 4mg/kg、约 6mg/kg、约 8mg/kg、约 10mg/kg、约 12mg/kg 或约 15mg/kg。在一些实施方式中，抗 -VEGF 抗体的有效量为约 10mg/kg。在一些实施方式中，抗 -VEGF 抗体的有效量为约 15mg/kg。

[0169] 在一些实施方式中，秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体、抗 -VEGF 抗体和紫杉烷根据表 1-7 中任意列出的给药方案而被施用。

[0170] 药物的施用可以持续延长的时间段，如从约一月直到大约七年。在一些实施方式中，药物在至少约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72 或 84 月任意之一的期间内被施用。

[0171] 在一些实施方式中，个体被治疗至少约一、二、三、四、五、六、七、八、九或十个治疗周期任意之一。本文所描述的组合物允许将组合物在少于约 24 小时的输注时间内输注到个体中。例如，在一些实施方式中，组合物在约 24 小时、12 小时、8 小时、5 小时、3 小时、2 小时、1 小时、30 分钟、20 分钟或 10 分钟任意之一以下的输注期间内被施用。在一些实施方式中，组合物在约 30 分钟的输注期间内被施用。

[0172] 本文所描述的药物可以通过各种途径——包括，例如静脉内、动脉内、腹腔内、肺内、经口、吸入、囊内（intravesicular）、肌肉、气管内、皮下、眼内、鞘内、跨粘膜和经皮而被施用给个体（如，人类）。在一些实施方式中，可以使用组合物的持续连续释放制剂。在本发明的一个变化中，本发明化合物的纳米颗粒（如，白蛋白纳米颗粒）可以通过吸入器或其它经空气传播的递送系统和类似物经任何可接受途径——包括但不限于经口、肌肉、经皮而被施用。

[0173] 可以使用本文描述的给药配置（administration configuration）的组合。本文描述的联合治疗方法可以单独进行，或者与另一治疗，如外科手术、辐射、化学治疗、免疫治疗、基因治疗等结合进行。此外，具有发展增生性疾病的较大风险的人可以接受治疗，以抑制或和 / 或延迟疾病发展。

[0174] 如本领域普通技术人员将会理解的，其它药剂的合适剂量将近似于已经在临床治疗中应用的那些剂量，其中其它药剂被单独施用或与其它药剂联合被施用。根据被治疗的状况，可能发生剂量变化。如上所述，在一些实施方式中，可以降低水平施用其它药剂。

[0175] 纳米颗粒组合物

[0176] 本文描述的纳米颗粒组合物包含纳米颗粒，其含有秋水仙碱或硫代秋水仙碱（或

紫杉烷)和载体蛋白(如,白蛋白)(在各种实施方式中,基本上由它们组成)。水溶性差的药物(如,紫杉烷)的纳米颗粒已经在,例如美国专利号 5,916,596 ;6,506,405 ;6,749,868 和 6,537,579 以及美国专利公开号 2005/0004002 和 2007/0082838 中公开。

[0177] 在一些实施方式中,组合物包含纳米颗粒,所述纳米颗粒的平均直径或中均直径不大于约 1000 纳米 (nm),如不大于约 900、800、700、600、500、400、300、200 和 100nm 任意之一。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中均直径为不大于约 200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中均直径为不大于约 150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中均直径为不大于约 100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中均直径为约 20 到约 400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中均直径为约 40 到约 200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒是无菌可过滤的。在一些实施方式中,本文描述的组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm——包括,例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。

[0178] 在一些实施方式中,组合物包含纳米颗粒,所述纳米颗粒的直径不大于约 1000 纳米 (nm),如不大于约 900、800、700、600、500、400、300、200 和 100nm 任意之一。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的直径为不大于约 200nm。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的直径为不大于约 150nm。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的直径为不大于约 100nm。在一些实施方式中,本文描述的组合物中的纳米颗粒的直径不大于约 200nm——包括,例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。

[0179] 在一些实施方式中,组合物中所有纳米颗粒的至少约 50% (例如,至少约 60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一) 的直径不大于约 200nm——包括,例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。在一些实施方式中,组合物中所有纳米颗粒的至少约 50% (例如,至少约 60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一) 在约 20 到约 200nm 的范围内——包括,例如约 30 到约 180nm 任意之一和约 40 到约 150、约 50 到约 120 和约 60 到约 100nm 任意之一。

[0180] 在一些实施方式中,载体蛋白含有能形成二硫键的巯基。在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒部分中的载体蛋白的至少约 5% (包括,例如至少约 10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 任意之一) 是交联的(例如,通过一个或多个二硫键被交联)。

[0181] 在一些实施方式中,纳米颗粒包含以载体蛋白,如白蛋白(例如,人血清白蛋白)包被的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)。在一些实施方式中,组合物包含纳米颗粒和非纳米颗粒形式的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷),其中,组合物中至少约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)是纳米颗粒形式的。在一些实施方式中,纳米颗粒中的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)按重量计占纳米颗粒约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一以上。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合基体。在一些实施方式中,纳米颗粒包含秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的芯,其基本上不含聚合材料(如,聚合基体)。

[0182] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上不含(如,不含)表面活性剂(如,克

列莫佛®、吐温 80 或用于施用水不溶性药物的其它有机溶剂)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物含有约 20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5% 或 1% 任意之一以下的有机溶剂。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中载体蛋白(如,白蛋白)与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比为约 18 : 1 或更少、如约 15 : 1 或更少,例如约 10 : 1 或更少。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白(如,白蛋白)与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比在约 1 : 1 到约 18 : 1、约 2 : 1 到约 15 : 1、约 3 : 1 到约 13 : 1、约 4 : 1 到约 12 : 1、约 5 : 1 到约 10 : 1 任意之一的范围内。在一些实施方式中,组合物纳米颗粒部分中的载体蛋白与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比为约 1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 15 或更少任意之一。

[0183] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物含有一种或多种以上特征。

[0184] 本文描述的纳米颗粒可以以干制剂(如,冻干组合物)存在或悬浮于生物相容性介质中。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、任选缓冲的氨基酸溶液、任选缓冲的蛋白质溶液、任选缓冲的糖溶液、任选缓冲的维生素溶液、任选缓冲的合成聚合物溶液、含脂类乳剂和类似物。

[0185] 术语“蛋白质”是指多肽或者任何长度(包括全长或者片段)的氨基酸的聚合物,其可以是线性的或分枝的,包括修饰的氨基酸和/或被非氨基酸中断。该术语也包括已经天然或通过介入修饰的氨基酸聚合物;例如二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰。该术语也包括,例如含有一种或多种氨基酸(包括,例如非天然氨基酸等)类似物的多肽,以及本领域中已知的其它修饰。本文描述的蛋白可以是天然存在的,即,获自或源于天然源(如,血),或者合成的(例如,化学合成的,或通过重组 DNA 技术合成的)。

[0186] 合适的载体蛋白的例子包括通常见于血液或血浆中的蛋白质,其包括、但不限于白蛋白、免疫球蛋白——包括 IgA、脂蛋白、载脂蛋白 B、 α -酸性糖蛋白、 β -2-巨球蛋白、甲状腺球蛋白、转铁蛋白、纤连蛋白、因子 V II、因子 VIII、因子 IX、因子 X 和类似物。在一些实施方式中,载体蛋白是非血液蛋白质,如酪蛋白、 α -乳清蛋白和 β -乳球蛋白。载体蛋白可以是天然来源或是合成制备的。在一些实施方式中,药学上可接受的载体包括白蛋白,如人血清白蛋白。人血清白蛋白(HSA)是 Mr 65K 的高度可溶性球蛋白,并由 585 个氨基酸组成。HSA 是血浆中最丰富的蛋白质,并且构成人血浆胶体渗透压的 70-80%。HSA 的氨基酸序列包含总共 17 个二硫键、一个游离硫醇(Cys 34)和一个色氨酸(Trp 214)。已经表明静脉内使用 HAS 溶液被用于预防和治疗低血容量性休克(hypovolumic shock)(参考,例如 Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977))和 Houser 等, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816(1980))以及与交换输血联合用于治疗新生儿胆红素过多症(参考,例如 Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))。其它白蛋白被考虑,如牛血清白蛋白。这样的非人白蛋白的应用可适用于,例如在非人哺乳动物中应用这些组合物的背景下,如兽用(包括家养宠物和农业背景)。

[0187] 人血清白蛋白(HSA)具有多个疏水性结合位点(对脂肪酸共有 8 个,脂肪酸是 HSA 的内源性配体)并且结合不同组的紫杉烷,特别是中性和带负电荷的疏水化合物。在 HSA 的亚结构域 HA 和 IIIA 中已经提出了两个高亲和结合位点,它们是高度延长的疏水口袋,表面附近具有带电荷的赖氨酸和精氨酸残基,其具有极性配体成分的结合点的功能(参考,

例如 Fehske 等, *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a)。此外, 已经显示多西紫杉醇与人血浆蛋白结合 (参考, 例如 Urien 等, *Invest. New Drugs*, 14 (b), 147-51 (1996))。

[0188] 组合物中的载体蛋白 (如, 白蛋白) 通常充当秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 的载体, 即, 与不含载体蛋白的组合物相比, 组合物中的载体蛋白使得秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 更容易悬浮在水性介质中或者有助于维持悬浮。这可以避免应用毒性溶剂 (或表面活性剂) 来溶解秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷), 从而可以降低给个体 (如, 人类) 施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 的一种或更多种副作用。因此, 在一些实施方式中, 本文描述的组合物基本上不含 (如, 不含) 表面活性剂, 如克列莫佛 (包括克列莫佛 EL® (BASF))。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物基本上不含 (如, 不含) 表面活性剂。当给个体施用纳米颗粒组合物时, 如果组合物中的克列莫佛或表面活性剂的量不足以在个体中引起一种或更多种副作用, 则组合物“基本上不含克列莫佛”或“基本上不含表面活性剂”。

[0189] 本文描述的组合物中的载体蛋白的量将根据组合物中的其它组分而变化。在一些实施方式中, 组合物包含的载体蛋白的量足以在水性悬浮液中, 例如以稳定胶体悬浮液的形式 (如, 稳定的纳米颗粒悬浮液), 稳定秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷)。在一些实施方式中, 载体蛋白的量降低秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 在水性介质中的沉降速度。对于含颗粒的组合物, 载体蛋白的量也取决于秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 纳米颗粒的大小和密度。

[0190] 如果秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 保持悬浮在水性介质中 (如, 没有可见的沉淀或沉降) 一段延长的时间, 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 小时任意之一, 则它在水性悬浮液中是“稳定的”。悬浮液通常适合于施用给个体 (如, 人类), 但不是必需的。悬浮液的稳定性通常 (但不是必需的) 在储存温度下 (如, 室温 (如, 20-25°C) 或冷藏条件下 (如, 4°C)) 被评价。例如, 如果在悬浮液制备后约 15 分钟, 对于裸眼或者当在 1000 倍光学显微镜下观察时没有表现出可见的絮凝或颗粒聚集, 则悬浮液在储存温度下是稳定的。稳定性也可以在加速试验条件下评价, 如在约 40°C 以上的温度下。

[0191] 在一些实施方式中, 载体蛋白以足以使秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 以一定的浓度稳定在水性悬浮液中的量而存在。例如, 组合物中秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 的浓度为约 0.1 到约 100mg/ml——包括, 例如约 0.1 到约 50mg/ml、约 0.1 到约 20mg/ml、约 1 到约 10mg/ml、约 2mg/ml 到约 8mg/ml、约 4 到约 6mg/ml、约 5mg/ml 任意之一。在一些实施方式中, 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体 (或紫杉烷) 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 任意之一。在一些实施方式中, 载体蛋白以避免表面活性剂 (如, 克列莫佛) 的使用的量存在, 以便组合物不含或基本上不含表面活性剂 (如, 克列莫佛)。

[0192] 在一些实施方式中, 液体形式的组合物包含从约 0.1% 到约 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)) 的载体蛋白。在一些实施方式中, 液体形式的组合物包含约 0.5% 到约 5% (w/v) 的载体蛋白。

[0193] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中载体蛋白,例如白蛋白与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比使得足够量的秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)与细胞结合或被细胞转运。虽然对于不同的载体蛋白和秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)组合将不得不优化载体蛋白与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比,但载体蛋白,例如白蛋白与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比(w/w)通常为约 0.01 : 1 到约 100 : 1、约 0.02 : 1 到约 50 : 1、约 0.05 : 1 到约 20 : 1、约 0.1 : 1 到约 20 : 1、约 1 : 1 到约 18 : 1、约 2 : 1 到约 15 : 1、约 3 : 1 到约 12 : 1、约 4 : 1 到约 10 : 1、约 5 : 1 到约 9 : 1 或约 9 : 1。在一些实施方式中,载体蛋白与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的重量比为约 18 : 1 或更少、15 : 1 或更少、14 : 1 或更少、13 : 1 或更少、12 : 1 或更少、11 : 1 或更少、10 : 1 或更少、9 : 1 或更少、8 : 1 或更少、7 : 1 或更少、6 : 1 或更少、5 : 1 或更少、4 : 1 或更少和 3 : 1 或更少任意之一。

[0194] 在一些实施方式中,载体蛋白允许将组合物施用给个体(如,人类)而没有明显的副作用。在一些实施方式中,载体蛋白(如,白蛋白)的量为有效减少给人类施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的一种或多种副作用。术语“减少施用秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的一种或多种副作用”是指减少、缓和、消除或避免由秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)引起的一种或多种不期望的效应以及用于递送秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)的递送载体(如,使秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)适于注射的溶剂)引起的副作用。这样的副作用包括,例如,骨髓抑制、神经毒性、高敏性、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激(skin irritation)、外周神经病、中性白细胞减少症的发热(neutropenic fever)、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,而与秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)有关的其它副作用或副作用的组合也可被减少。

[0195] 在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体是 IND-5404。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体被包含在 Nab-5404 中。

[0196] 在一些实施方式中,紫杉烷被包含在 Abraxane® 中。Abraxane® 是由人白蛋白 USP 稳定的紫杉醇制剂,其能分散在可直接注射的生理溶液中。当分散在合适的水性介质,如 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中时, Abraxane® 形成稳定的紫杉醇胶体悬浮液。胶体悬浮液中纳米颗粒的平均粒度为约 130 纳米。因为 HAS 自由地溶于水,所以可以在从稀释的(0.1mg/ml 紫杉醇)到浓缩的(20mg/ml 紫杉醇)——包括,例如约 2mg/ml 到约 8mg/ml、约 5mg/ml 的宽浓度范围内重构 Abraxane®。

[0197] 制作纳米颗粒组合物的方法是本领域已知的。例如,含紫杉烷(如,紫杉醇)和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒可以在高剪切力条件(例如声波振荡、高压均质化等)下制备。这些方法在,例如美国专利号 5,916,596 ;6,506,405 ;6,749,868 和 6,537,579 以及美国专利公开号 2005/0004002、2007/0082838、2006/0263434 和 PCT 申请 W008/137148 中公开。

[0198] 简言之,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(或紫杉烷)溶于有机溶剂,并且该溶液可被加入到人血清白蛋白溶液。使混合物经受高压均质化。然后,可通过蒸发除去有机溶剂。获得的分散体还可以进一步冻干。合适的有机溶剂包括,例如,酮、酯、醚、氯化溶剂

和本领域已知的其它溶剂。例如,有机溶剂可以是二氯甲烷或氯仿/乙醇(例如,具有以下比例: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)。

[0199] 纳米颗粒组合物中的其它组分

[0200] 本文描述的纳米颗粒可以存在于组合物中,所述组合物包括其它药剂、赋形剂或稳定剂。例如,为了通过增加纳米颗粒的负 ζ 电势来增加稳定性,可以加入一些负电荷组分。这样的负电荷组分包括、但不限于:胆汁酸的胆汁酸盐,其由甘氨酸胆酸、胆酸、鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸、石胆酸(lithocholic acid)、熊脱氧胆酸、脱氢胆酸和其它组成;磷脂——包括卵磷脂(蛋黄)基磷脂,其包括下列磷脂酰胆碱:棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、棕榈酰亚油酰(linoleoyl)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和二棕榈酰磷脂酰胆碱。其它磷脂——包括L- α -二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(distearoylphosphatidylcholine)(DSPC)、氢化大豆卵磷脂(HSPC)和其它相关化合物。带负电荷的表面活性剂或乳化剂也适于作为添加剂,例如胆固醇硫酸酯钠盐(sodium cholesteryl sulfate)和类似物。

[0201] 在一些实施方式中,组合物适于施用给人类。在一些实施方式中,组合物适于施用给哺乳动物,如在兽用背景下,家养宠物和农业动物。有各种各样的合适的纳米颗粒组合物制剂(参考,例如美国专利号5,916,596和6,096,331)。以下制剂和方法仅是示例性的而决不是限制性的。适于口服施用的制剂可以由以下组成:(a)液体溶液,如有效量的溶解于稀释剂,如水、盐水或橙汁中的化合物,(b)胶囊、囊剂(sachets)或片剂,各自含有预定量的活性成分,为固体或颗粒,(c)在合适液体中的悬浮剂,和(d)合适的乳剂。片剂形式可以包括一种或多种乳糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂、调味剂和药学上相容的赋形剂。锭剂形式可以包括通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶的香料中的活性成分以及软锭剂(pastille)和类似物,所述软锭剂在惰性基质,如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯、乳液、凝胶中包含活性成分,所述类似物除活性成分外还含有如本领域中已知的赋形剂。

[0202] 合适的载体、赋形剂和稀释剂的例子包括、但不限于:乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆、甲基纤维素、甲基-和丙基羟基苯甲酸、滑石、硬脂酸镁和矿物油。制剂可另外包括润滑剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。

[0203] 适于肠胃外施用的制剂包括含水的和非含水的等渗无菌注射液,其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使得制剂与目标接受者的血液可相容的溶质;和含水的和非含水的无菌悬浮液,其可以含有悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。制剂可以存在于单位剂量或多剂量密封的容器如安瓿和小瓶中,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,其仅需要在应用之前即刻加入无菌液体赋形剂,例如水用于注射。即时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和前述类型的片剂制备。优选可注射制剂。

[0204] 在一些实施方式中,组合物被配制成pH范围为约4.5到约9.0——包括,例如约5.0到约8.0、约6.5到约7.5和约6.5到约7.0任意之一的pH范围。在一些实施方式中,

组合物的 pH 被配制成不小于约 6——包括,例如,不小于约 6.5、7 或 8(如,约 8) 任意之一。通过加入合适的张力改进剂,如甘油,也可以使组合物与血液等渗。

[0205] 试剂盒

[0206] 本发明也提供在本方法中应用的试剂盒。本发明的试剂盒包括一种或多种包含本文所述的药物的容器,而在一些实施方式中,试剂盒还包括说明书,用于根据本文所述的任意方法进行应用。试剂盒还可以包括对适合治疗的个体的选择的描述。本发明试剂盒中提供的说明书一般是标签或包装插入物(例如,试剂盒中包含的纸张)上的书面说明书,但是机器可读的说明书(例如,在磁盘或光存储盘上携带的说明书)也是可以接受的。

[0207] 在一些实施方式中,试剂盒包括 a) 秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体, b) 抗-VEGF 抗体,和 c) 用于同时和/或相继施用纳米颗粒和其它药剂以治疗增生性疾病(如,癌症)的说明书。在一些实施方式中,试剂盒还包括紫杉烷。紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和 ortataxel 中任意的。在一些实施方式中,秋水仙碱或硫代秋水仙碱二聚体(和/或紫杉烷)是纳米颗粒的形式,如本文描述的纳米颗粒。

[0208] 应该理解,试剂盒可以包含一种不同的组合物或两种或多种组合物,其中一种组合物包含本文所述的药物。

[0209] 本发明的试剂盒处于合适的包装中。合适的包装包括、但不限于小瓶、瓶、罐、柔性包装(例如,密封聚酯薄膜或塑料袋)等。试剂盒可以任选地提供其它组分,如缓冲剂和说明信息。

[0210] 说明书一般包括有关治疗的剂量、给药方案和给药途径的信息。容器可以是单位剂量、大包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,也可提供这样的试剂盒,其含有如本文所公开的足够剂量的紫杉烷(如,紫杉烷),以提供对个体延长时期的有效治疗,所述延长时期,如 1 周、2 周、3 周、4 周、6 周、8 周、3 月、4 月、5 月、7 月、8 月、9 月或更长时间中的任意时间。试剂盒也可以包括多单位剂量的药物和药物组合物以及使用说明书,并且以足够储存和药房,例如医院药房和配药药房应用的量被包装。

[0211] 本领域的技术人员会认识到,在本发明的范围和精神内几种实施方式是可能的。通过参考以下非限制性实施例将更详细地描述本发明。以下实施例进一步阐明本发明,但是所述实施例决不应该被解释为限制本发明的范围。

实施例

[0212] 实施例 1. 通过 nab- 紫杉醇和贝伐单抗,顺序依赖性增强血管破坏剂(vascular disrupting agent)ABI-011 的抗肿瘤活性

[0213] 背景:肿瘤血管系统是确定的抗癌治疗目标。血管破坏剂(VDAs)危害确认的肿瘤血管系统并有可能破坏肿块以及预防发展。ABI-011——含有硫代秋水仙碱二聚体(IND5404)和人血清白蛋白的纳米颗粒组合物是有效的 VDA,其具有抗细管素和拓扑异构酶 1 抑制剂特性。ABI-011 在人乳腺、结肠、前列腺和卵巢癌的小鼠异种移植模型中显示明显的抗肿瘤活性。在该研究中,在荷载异种移植的人类肿瘤的小鼠中评价 ABI-011 和 nab- 紫杉醇(Abraxane®)或贝伐单抗(Avastin)组合的剂量、方案和顺序的重要性。

[0214] 方法:皮下人乳房(MDA-MB-231)、结肠(HT29)和前列腺(PC3)肿瘤生长于无胸腺裸鼠中,并用 20mg/kg(q4d×3、q4d×2 或 qd×1)的亚适剂量的 ABI-011 单独经静脉内(IV)

处理以及与 nab- 紫杉醇 (5mg/kg、q4d×3、IV) 或贝伐单抗 (8mg/kg、2×wkly、IP) 的组合经静脉内 (IV) 处理。检验组合方案的剂量、方案和顺序对治疗效果的作用。在 nab- 紫杉醇或贝伐单抗处理之前 24 小时、在 nab- 紫杉醇或贝伐单抗处理的同时,或者在 nab- 紫杉醇或贝伐单抗处理之后 24 小时,施用 ABI-011。

[0215] 结果:

[0216] 图 1 显示在 MDA-MB-231 异种移植模型中,ABI-011 和 Abraxane®的施用顺序的作用。

[0217] 图 2 显示在 MDA-MB-231 异种移植模型中,ABI-011、Abraxane®和 Avastin 的施用的作用。

[0218] 图 3 显示在裸鼠中的 s. c. 人 PC3 前列腺癌异种移植模型中,单独 ABI-011 的抗肿瘤活性。

[0219] 图 4 显示在 PC3 荷瘤小鼠中,ABI-011 和 Abraxane®的剂量、顺序和时间安排对抗肿瘤活性和体重变化的影响。

[0220] 表 1 总结了在以 ABI-011 和 ABI-011 加 Abraxane®处理的 PC3 荷瘤小鼠中抗肿瘤活性和体重变化。如表 1 中所示,单独施用 ABI-011 以及与 Abraxane®组合施用 ABI-011 有效地延迟了 PC3 人类肿瘤生长,以及引起了在 PC3 荷瘤小鼠中观察到的体重减轻的剂量依赖性减少。当在施用 Abraxane®之前 24 小时施用 ABI-011,或与 Abraxane®共同施用时,ABI-011 (20mg/kg、q4d×2 或 q4d×3 方案) 显著地增强 Abraxane®的抗肿瘤作用 (5mg/kg, q4d×3) ($p < 0.001$ 对比 Abraxane®)。

[0221] 表 1.

[0222]

试剂	剂量 (mg/kg)	方案	TGI (%) ^a	BWC (%) ^b
盐水	0	q4d×3	—	-24.4
Abraxane (AB×)	5	q4d×3	35.3	
ABI-011	20	qd×1	50.7	-8.6
ABI-011	20	q4d×2	77.3	-2.1
ABI-011	20	q4d×3	90.2	+6.6
ABI-011	30	q4d×3	99.6	+6.6
<i>24 h 之前</i>				
ABI-011 + AB×	20 + 5	qd×1 + q4d×3	52.3	-8.4
ABI-011 + AB×	20 + 5	q4d×2 + q4d×3	85.5	-9.8
ABI-011 + AB×	20 + 5	q4d×3 + q4d×3	100	+6.6
<i>共同</i>				
ABI-011 + AB×	20 + 5	q×d1 + q4d×3	43.5	-5.1
ABI-011 + AB×	20 + 5	q4d×2 + q4d×3	92.5	+3.7
ABI-011 + AB×	20 + 5	q4d×3 + q4d×3	87.7	+5.1
[0223]				
<i>24 h 之后</i>				
ABI-011 + AB×	20 + 5	q×d1 + q4d×3	56.8	-17.1
ABI-011 + AB×	20 + 5	q4d×2 + q4d×3	62.8	+2.2
ABI-011 + AB×	20 + 5	q4d×3 + q4d×3	75.4	-3.5

[0224] ^aTGI, 在第 29 天的肿瘤生长抑制作用; ^bBWC, 在第 21 天体重变化的百分比。

[0225] 图 5 显示在 PC3 中, ABI-011 和 Avastin 的剂量、顺序和时间安排对抗肿瘤活性和体重变化的影响。

[0226] 表 2 总结了在 PC3 荷瘤小鼠中, ABI-011 和 Avastin 的剂量、顺序和时间安排对抗肿瘤活性和体重变化的影响。如表 2 所示, 用 ABI-011 和 Avastin 治疗导致抗肿瘤活性的降低和保护免于由 PC3 细胞引起的体重减轻。

[0227] 表 2.

[0228]

试剂	剂量 (mg/kg)	方案	TGI (%) ^a	BWC (%) ^b
盐水	0	q4d×3	—	-16.6
Avastin	8	2×/wk	52.9	-24.6
ABI-011	10	q4d×3	37.9	-13.9
ABI-011	30	q4d×3	95.9	+2.98
<i>24 h 之前</i>				
ABI-011 + AVS	10 + 8	q4d×2 + 2×/wk	70.8	-9.5
ABI-011 + AVS	10 + 8	q4d×3 + 2×/wk	49.8	-16.9
<i>共同</i>				
ABI-011 + AVS	10 + 8	q4d×2 + 2×/wk	69.8	-7.6
ABI-011 + AVS	10 + 8	q4d×3 + 2×/wk	40.3	-12.2
<i>24 h 之后</i>				
AVS + ABI-011	8 + 10	2×/wk + q4d×2	51.6	-11.0
AVS + ABI-011	8 + 10	2×/wk + q4d×3	58.6	-13.3

[0229] ^aTGI, 在第 23 天的肿瘤生长抑制作用 ;^bBWC, 在第 21 天体重变化的百分比。

[0230] 图 6 显示 ABI-011 加 Avastin 在 HT29 异种移植模型中的抗肿瘤活性。表 3 提供了被检验的不同的组。

[0231] 表 3.

[0232]

剂量组 (8012)	
组	处理
A	0.9% 盐水 q4d×3
B	ABI-011 20 mg/kg q4d×3
C	Avastin 0.2 mg/小鼠 2×/周
D	ABI-011 20 mg/kg q4d×3+ Avastin 0.2 mg/小鼠 24hrs 之后
E	ABI-011 20 mg/kg q4d×3+ Avastin 0.2 mg/小鼠 同时
F	ABI-011 20 mg/kg q4d×3+ Avastin 0.2 mg/小鼠 24hrs 之前
G	ABI-011 20 mg/kg q4d×2
H	ABI-011 20 mg/kg q4d×2+ Avastin 0.2 mg/小鼠 24hrs 之后
I	ABI-011 20 mg/kg q4d×2+ Avastin 0.2 mg/小鼠 同时
J	ABI-011 20 mg/kg q4d×2+ Avastin 0.2 mg/小鼠 24hrs 之前
K	ABI-011 20 mg/kg q4d×1

[0233] 表 4 总结了在裸鼠中的 s. c 人 HT29 结肠癌异种移植模型中,单独的 ABI-011 以及与 Avastin 组合的抗肿瘤活性。

[0234] 表 4.

[0235]

剂	剂量 (mg/kg)	方案	TGI (%) ^a	三-TDT (天)	BWC (%) ^b
盐水	0	q4d×3	—	8.2	
Avastin	8	2×/wk	75.3	19.3	
ABI-011	20	q4d×1	-23.2	10.7	
ABI-011	20	q4d×2	31.2	16.7	
ABI-011	20	q4d×3	91.3	26.2	
24 h 之前					
ABI-011 + AVS	20 + 8	q4d×2 + 2×/wk	92.7	30.1	
ABI-011 + AVS	20 + 8	q4d×3 +	99.2	34.0	

[0236]

2×/wk				
共同				
ABI-011 + AVS	20 + 8	q4d×2 + 2×/wk	96.0	31.2
ABI-011 + AVS	20 + 8	q4d×3 + 2×/wk	100	>45
24 h 之后				
AVS + ABI-011	8 + 20	2×/wk + q4d×2	90.2	27.4
AVS + ABI-011	8 + 20	2×/wk + q4d×3	100	33.7

[0237] ^aTGI, 在第 23 天的肿瘤生长抑制作用 ;^bBWC, 在第 23 天体重变化的百分比。

[0238] 图 7 显示 ABI-011 与 Abraxane ®和 Avastin 的组合在 HT29 结肠癌异种移植模型中的抗肿瘤作用。表 5 提供了被检验的不同的组。

[0239] 表 5.

[0240]

	8016 处理组 (N = 5)
A	盐水
B	Abraxane 10mg/kg (q4d×3)
C	Avastin 8mg/kg (2×/wk)
D	Abraxane 10mg/kg (q4d×3)+Avastin 8mg/kg (2×/wk)
E	Nab-5404 20mg/kg (q4d×3)
F	Nab-5404 10mg/kg (q4d×3)
G	Nab-5404 5mg/kg (q4d×3)
H	Nab-5404 20mg/kg (q4d×3)+Abraxane 10mg/kg (q4d×3)+Avastin 8mg/kg (2×/wk)
I	Nab-5404 10mg/kg (q4d×3)+Abraxane 10mg/kg (q4d×3)+Avastin 8mg/kg (2×/wk)
J	Nab-5404 5mg/kg (q4d×3)+Abraxane 10mg/kg (q4d×3)+Avastin 8mg/kg (2×/wk)
K	Nab-5404 20mg/kg (q4d×3)+Avastin 8mg/kg (2×/wk)
L	Nab-5404 10mg/kg (q4d×3)+Avastin 8mg/kg (2×/wk)

M	Nab-5404 5mg/kg(q4d×3)+Avastin 8mg/kg(2×/wk)
N	Abraxane 10mg/kg(q4d×3)+Nab-5404 20mg/kg 24 小时之前
O	Abraxane 10mg/kg(q4d×3)+Nab-5404 10mg/kg 24 小时之前
P	Abraxane 10mg/kg(q4d×3)+Nab-5404 5mg/kg 24 小时之前

[0241] 图 8 显示 ABI-011 与 Avastin 和增加剂量的 Abraxane®的组合在 HT29 结肠癌异种移植模型中的抗肿瘤作用。表 6 提供了被检验的不同的组。

[0242] 表 6.

[0243]

剂量组（8017）		
A	盐水	
B	Nab-5404（10 mg/kg, q4d×3）	
C	AB×（5 mg/kg, q4d×3）	
D	AB×（10 mg/kg, q4d×3）	
E	AB×（15 mg/kg, q4d×3）	
F	AVS（0.2 mg/kg,每周两次）	
G	Nab-5404 10 + AB×-5, + AVS	施用 AB×前 24 小时，施用 Nab-5404
H	Nab-5404 10 + AB×-10, + AVS	施用 AB×前 24 小时，施用 Nab-5404
I	Nab-5404 10 + AB×-15, + AVS	施用 AB×前 24 小时，施用 Nab-5404
J	Nab-5404 10 + AB×-5, + AVS	AB×和 Nab-5404 被共同施用
K	Nab-5404 10 + AB×-10, + AVS	AB×和 Nab-5404 被共同施用
L	Nab-5404 10 + AB×-15, + AVS	AB×和 Nab-5404 被共同施用
M	AB×-5 + Nab-5404-10 + AVS	施用 Nab-5404 前 24 小时，施用 AB×
N	AB×-10+ Nab-5404-10 + AVS	施用 Nab-5404 前 24 小时，施用 AB×
O	AB×-15+ Nab-5404-10 + AVS	施用 Nab-5404 前 24 小时，施用 AB×
P	AB×-15 + AVS	
Q	Nab-5404-10 + AVS	
	所有 IV 剂量：q4d×3	
	所有 Avastin（AVS）剂量：以 0.2 mg/小鼠，IP 每周两次	

[0244] 图 9 显示在 HT29 结肠癌异种移植模型中,单独的 ABI-011 和与 Avastin 组合的抗肿瘤作用。表 7 提供了被检验的不同的组。

[0245] 表 7.

[0246]

[0247]

剂量组 (9001)	
A	盐水
B	ABI-011 qd×1
C	ABI-011 qd×2
D	ABI-011 qd×3
E	ABI-011 qd×4
F	Avastin
G	ABI-011 qd×1 + Avastin
H	ABI-011 qd×2 + Avastin
I	ABI-011 qd×3 + Avastin
J	ABI-011 qd×4 + Avastin
	ABI-011, 以 10 mg/kg IV 给予
	Avastin, 以 0.2 mg/小鼠, 每周两次 IP 给予

[0248] 概括地说,在用 ABI-011 处理的所有异种移植模型中均观察到明显的剂量依赖性肿瘤生长抑制作用 (TGI)。这三种人类异种移植物对 ABI-011 的敏感性的顺序为 MDA-MB-231 > PC3 > HT29。对于 MDA-MB-231, q4d×3、q4d×2 和 qd×1 分别导致 80%、78% 和 76% TGI。对于 PC3, q4d×3、q4d×2 和 qd×1 分别导致 90%、77% 和 51% TGI。对于 HT29, q4d×3、q4d×2 和 qd×1 分别导致 84%、22% 和 0% TGI。当在 PC3 模型中 ABI-011 (20mg/kg, q4d×3) 在施用 nab- 紫杉醇 (5mg/kg, q4d×3) 之前 24 小时、同时或之后 24 小时被施用, 该组合分别导致 100%、88% 和 75% 的 TGI。当在 HT29 模型中 ABI-011 (20mg/kg, q4d×3) 在施用贝伐单抗 (8mg/kg, 2×wkly) 之前 24 小时、同时或之后 24 小时被施用, 该组合分别导致 90%、96% 和 93% 的 TGI。

[0249] 讨论: 在异种移植模型中, ABI-011 单独和与 nab- 紫杉醇组合显示明显的 TGI。当在施用 nab- 紫杉醇之前 24 小时施用 ABI-011 或与贝伐单抗共同施用 ABI-011 时, 达到最佳治疗效果。组合数据揭示, Avastin、Abraxane[®] 和 ABI-011 的有效组合是可行的。预期两种或三种药物联合治疗会比单一疗法更有效。

[0250] 实施例 2. ABI-011 在食蟹猴 (cynomolgus monkey) 中的药物代谢和心血管安全状况

[0251] 背景: ABI-011 是硫代秋水仙碱二聚体, 具有有效的血管破坏和抗肿瘤活性。已经证明血管破坏剂 (VDAs) 具有与其细胞毒性相关的副作用, 并且在高于肿瘤血管抑制所需的剂量时具有微管蛋白结合能力。因而, 之前已经报道过结合微管蛋白的 VDAs, 如 ZD6126 的不良心脏作用。在该研究中, 在食蟹猴中检验 ABI-011 的药物代谢 (PK) 特性和心肺安全性状况 (profile)。

[0252] 方法: 在多剂量血液药物代谢研究中, 在雄性和雌性食蟹猴 (n = 3-5 只动物 / 性别 / 组) 中, 在 30 分钟内将 ABI-011 经静脉内每周以 1.67、2.5 和 3.33mg/kg 施用, 达 3 周。在研究的第 1 天和第 15 天, 在给药前、给药期间和输注后收集血液样品。用串联质谱利用液液提取和液相层析针对 ABI-011 浓度分析全血样品。在心肺安全性药理学研究中, 按照 4×4 拉丁方剂量方案 (Latin Square dosage regimen), 以每周 0、1.67、2.5 和 3.33mg/kg

给 5 只有意识的被安装测距仪的雄性食蟹猴施用 ABI-011, 达 4 周。通过远距离测定法记录的参数包括动脉血压、心率、呼吸频率、体温、心电图 (ECG, 导联 (lead) II) 和运动活性。评价了血液心肌钙蛋白 I 和肌酸激酶 (CK) 同工酶水平。此外, 利用 hERG 转染的 HEK293 细胞, 在体外人类 ether-a-go-go (HERG) 钾通道膜片钳分析 (patch-clamp assay) 中评价 ABI-011。

[0253] 结果: 在食蟹猴中, 就剂量、大体积分布 (V_z)、从 0.36 到 2.9h 范围内 HL 快速清除和在多次给药后没有积聚而言, ABI-01 显示与剂量成比例的药物代谢动力学。在心肺安全性研究中, 所有肺和 ECG 的评价均是正常的, 没有传导异常或心肌毒性的指示。在给药后大约 1 小时开始并在给药后大约 4 小时达峰值的剂量依赖性短暂性高血压是明显的。心肌钙蛋白 I 的水平和心脏特异性 CK-MB 水平保持在正常范围内。此外, ABI-011 在临床非相关的剂量 ($31.8 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值) 抑制全细胞 hERG 电流 (current)。

[0254] 结论: ABI-011 显示从中心血室的有效的组织提取。ABI-011 输注每周 1 次, 达 3 周, 在所有剂量水平 (1.67 、 2.5 和 3.33mg/kg) 下均耐受良好, 在 1.67mg/kg 下没有测定到观察到的副作用水平 (NOAEL)。ABI-011 的体外和体内研究没有显示针对增加的心血管安全风险的证据。

[0255] 实施例 3. ABI-011 的血管破坏活性

[0256] 背景: 肿瘤血管系统是确定的抗癌治疗的目标。ABI-011 是硫代秋水仙碱二聚体, 具有抗细管素和拓扑异构酶 1 抑制剂特性。在该研究中, 针对抗血管生成活性以及血管破坏活性 (VDA) 检验 ABI-011。

[0257] 方法: 在体外用人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 利用小管形成分析 (tubule formation assay) 和在体内用 3 天大的胚利用标准鸡胚胎尿囊绒毛膜 (CAM) 分析, 检验 ABI-011 的抗血管生成和 VDA 作用 ($n = 18$)。利用无壳鹌鹑胚胎 CAM 分析测定 VDAs 的时间过程 (ABI-011 对比 combretastatin A4 磷酸盐 [CA4P])。在第 7 天, 将鹌鹑胚胎 ($n = 36$) 暴露于 ABI-011 (1 到 $16 \mu\text{g/ml}$), 并在 60 分钟期间内获得数字 CAM 图像, 用于为 VDA 计分。皮下人类结肠 (HT29) 肿瘤生长在无胸腺裸鼠中, 并用 ABI-011 (20 – 40mg/kg ; $\text{qd} \times 3$, IV) 或 CA4P (200mg/kg ; $\text{qd} \times 4$, IV) 经静脉内 (IV) 处理。动物重量和肿瘤测量结果每周记录三次, 并记录不良观察结果。

[0258] 结果: 在小管形成分析中, ABI-011 明显抑制新微血管形成, 而且, 甚至在 $0.01 \mu\text{g/ml}$ 的剂量下破坏建立的微血管。在鸡胚胎 CAM 分析中, ABI-011 以浓度依赖性方式显示有效的抗血管生成活性, 在 $5 \mu\text{g}$ 时具有超过 90% 的抑制作用而不影响生存能力。在鹌鹑胚胎 CAM 分析中, ABI-011 以浓度和时间依赖性方式发挥有效的 VDA。在如 $2 \mu\text{g/CAM}$ 般低的浓度下, ABI-011 在处理 60 分钟时引起可视的 CAM 血管系统的破坏, 其中, IC_{50} 经计算为 $1.8 \mu\text{g/ml}$ 。较高浓度引起胚胎死亡率增加, LD_{50} 为 $3.4 \mu\text{g/ml}$ 。相反地, 在比 ABI-011 的有效剂量高得多的浓度下, 血管破坏剂 CA4P 只显示适度的 VDA, CA4P 的 IC_{50} 经测定为 $13.1 \mu\text{g/ml}$, 这与其 $12.8 \mu\text{g/ml}$ 的 LD_{50} 接近。对 HT29 肿瘤模型, ABI-011 高度有效, 对比无效的 CA4P 具有 80% 以上的肿瘤生长抑制作用。

[0259] 结论: ABI-011 在体外和体内均显示有效的和特异的抗血管生成活性和血管破坏活性。确定 ABI-011 为更有效的血管破坏抗肿瘤剂, 比 CA4P 具有更好的治疗指数。

[0260] 本文引用的所有参考——包括出版物、专利申请和专利在此通过引用被并入本

文,所述引用的程度如同每一参考均被逐个和具体地指示为通过引用被并入并且其整体被示出在本文中。

[0261] 本文描述了本发明的优选实施方式,包括本发明者已知的实现本发明的最佳方式。在阅读上述说明书之后,这些优选实施方式的实施方式对于本领域的普通技术人员来说可以变得显而易见。本发明者期望熟练的从业者适当地应用这些实施方式,并且,本发明者意图以本文所具体描述的之外的其它方式实施本发明。因此,如适用法律所允许的,本发明包括其所附权利要求中描述的主题的所有修饰和等同物。此外,上述元素在其所有可能的实施方式中的任何组合被包含在本发明中,除非本文另有说明或者上下文明显矛盾。

在MDA-MB-231异种移植模型(AB10801)中,
ABI-011和Abraxane施用顺序的效应

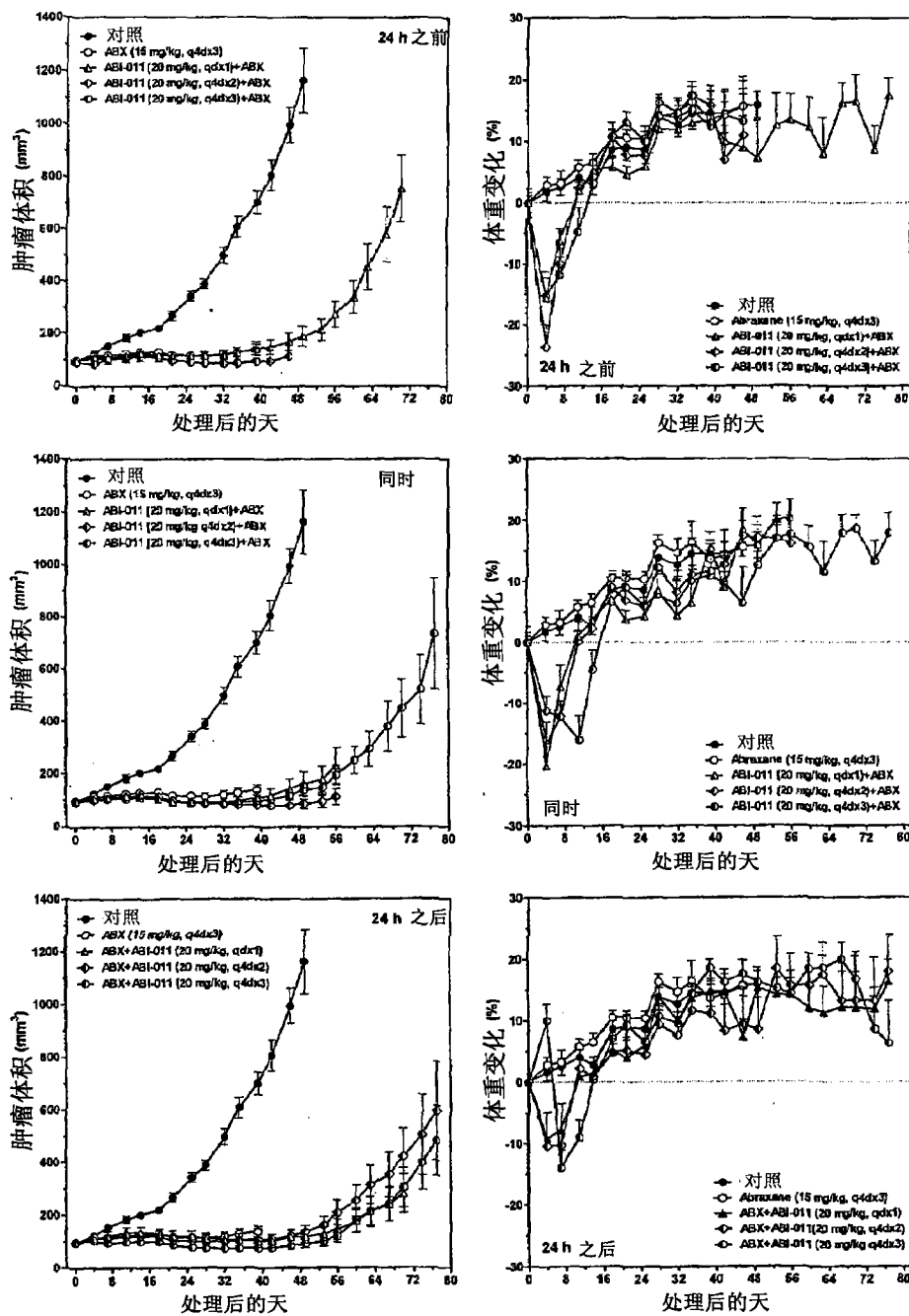


图 1

在MDA-MB-231异种移植模型(AB10802)中,
施用ABI-011、Abraxane和Avastin的效应

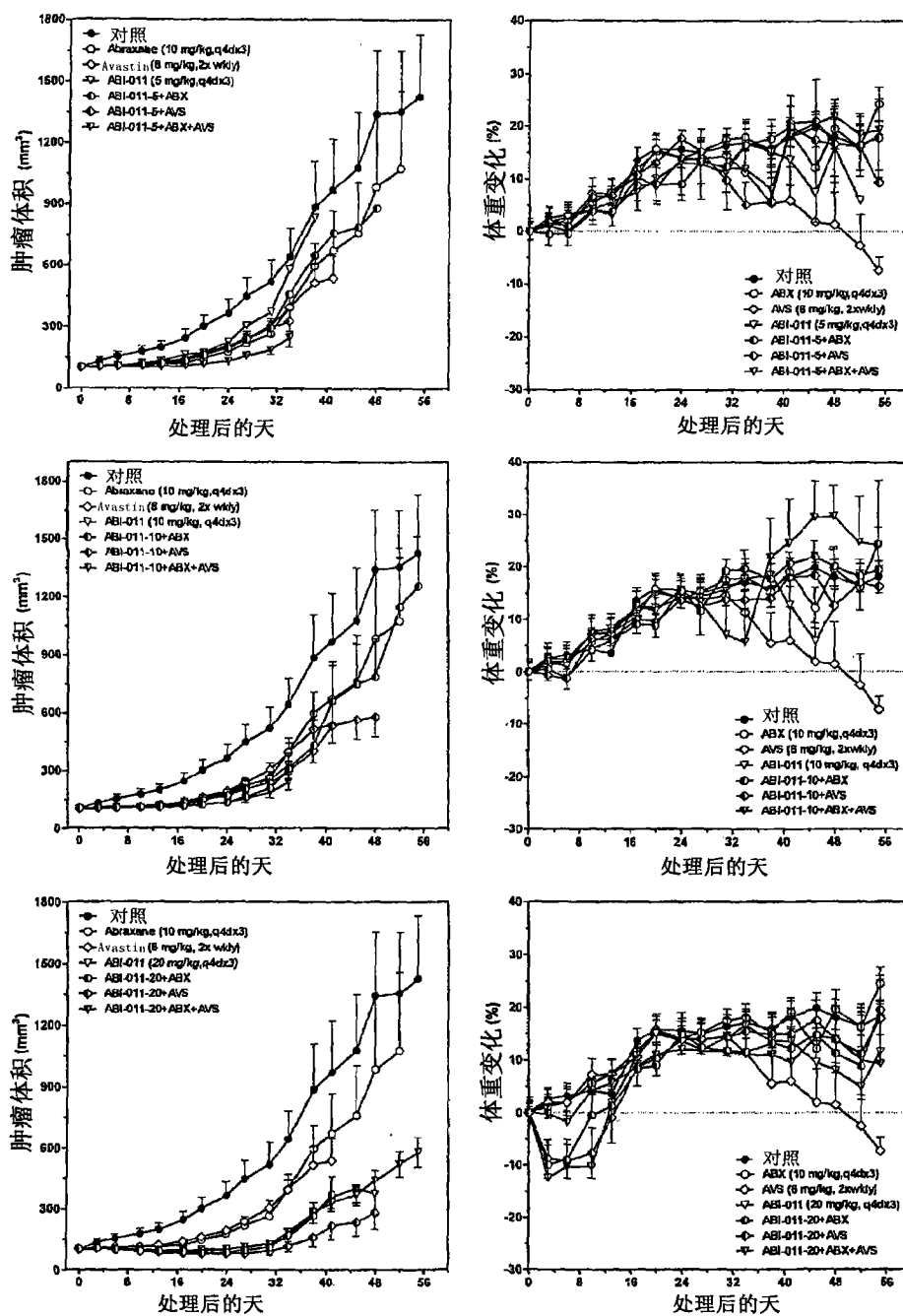


图 2

在裸鼠中的sc人类PC3前列腺癌异种移植模型(8001)中,
单独ABI-011的抗肿瘤活性

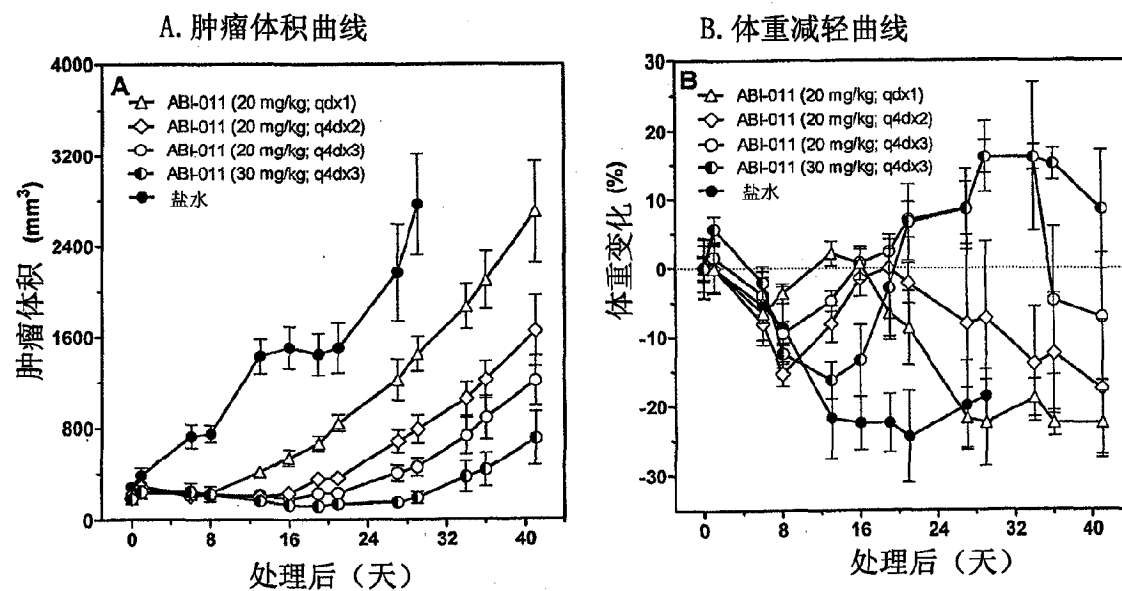


图 3

在PC3荷瘤小鼠(8001)中, ABI-011和Abraxane的剂量、顺序和时间安排对抗肿瘤活性和体重变化的影响

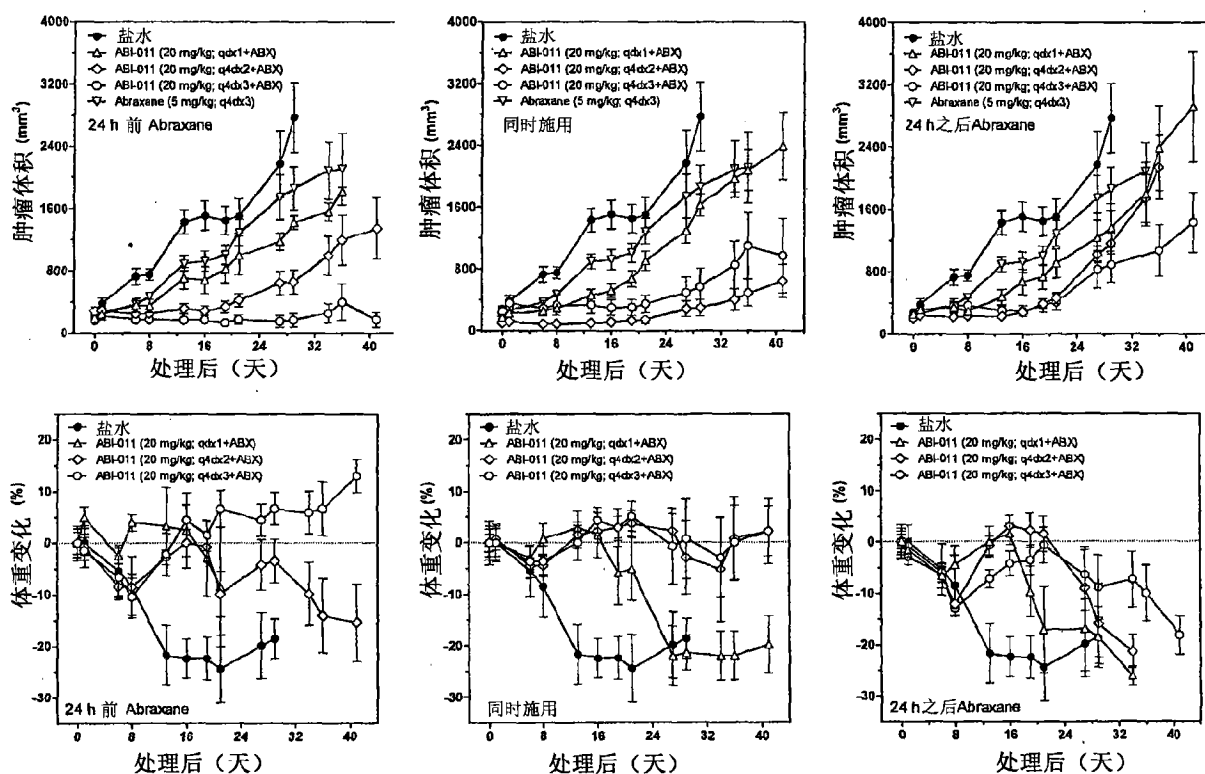


图 4

在PC3荷瘤小鼠(8004)中, ABI-011和Avastin的剂量、顺序和时间安排对抗肿瘤活性和体重变化的影响

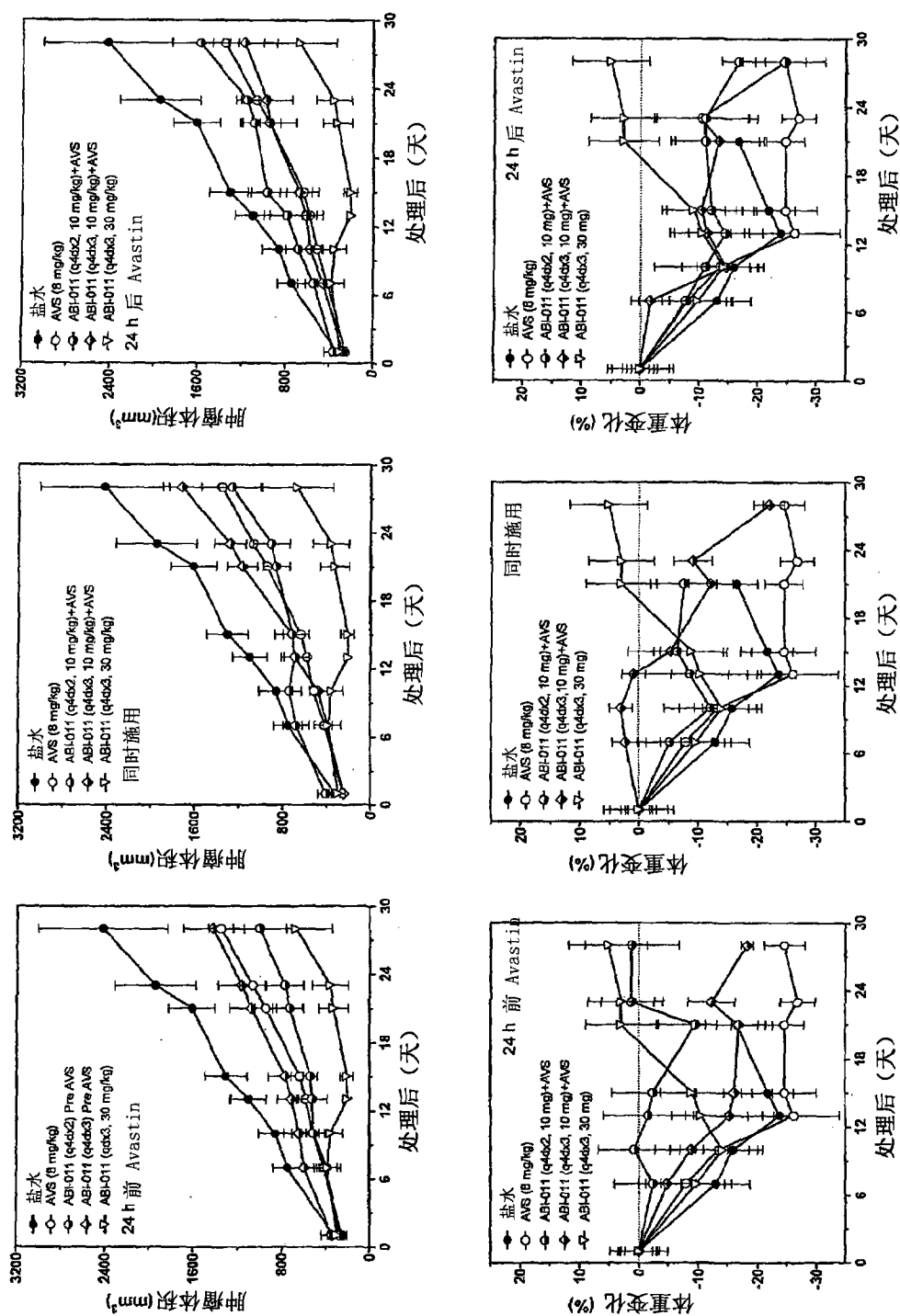
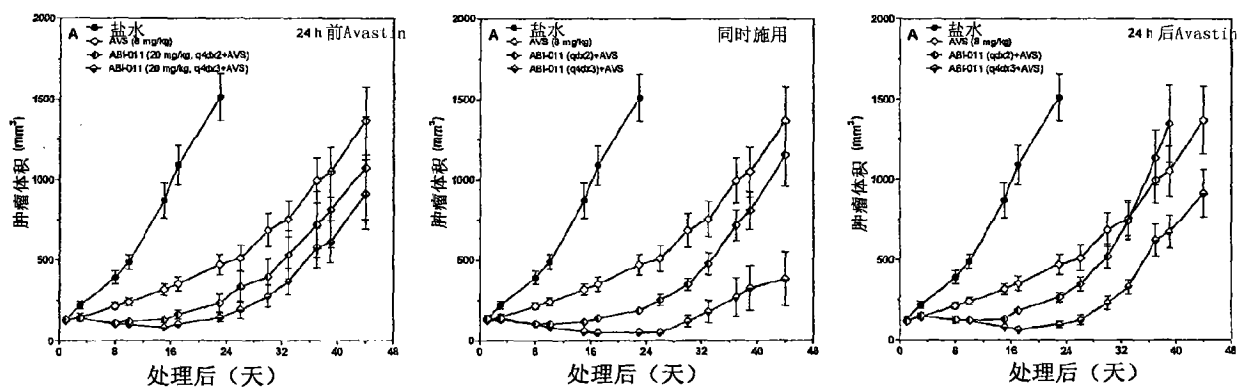


图 5

ABI-011加Avastin在HT29异种移植模型(8012)中的抗肿瘤活性



在裸鼠的s. c. 人类HT29结肠癌异种移植模型中，
单独ABI-011的抗肿瘤活性和与Avastin联合的抗肿瘤活性

图 6

在HT29结肠癌异种移植模型(8016)中,
ABI-011与Abraxane和Avastin联合的抗肿瘤作用

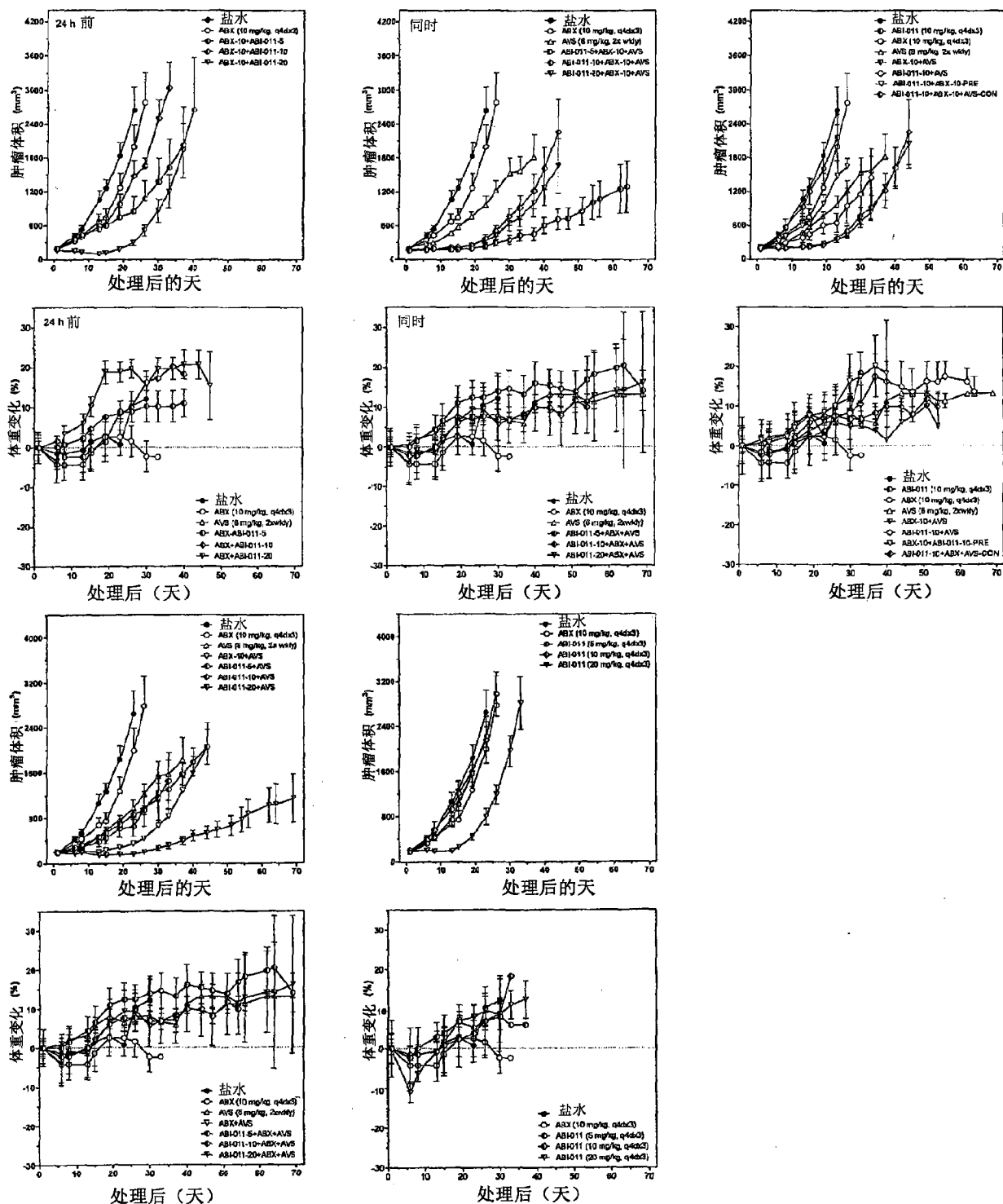


图 7

在HT29结肠癌异种移植模型(8017)中,
ABI-011与Avastin和增加剂量的Abraxane联合的抗肿瘤作用

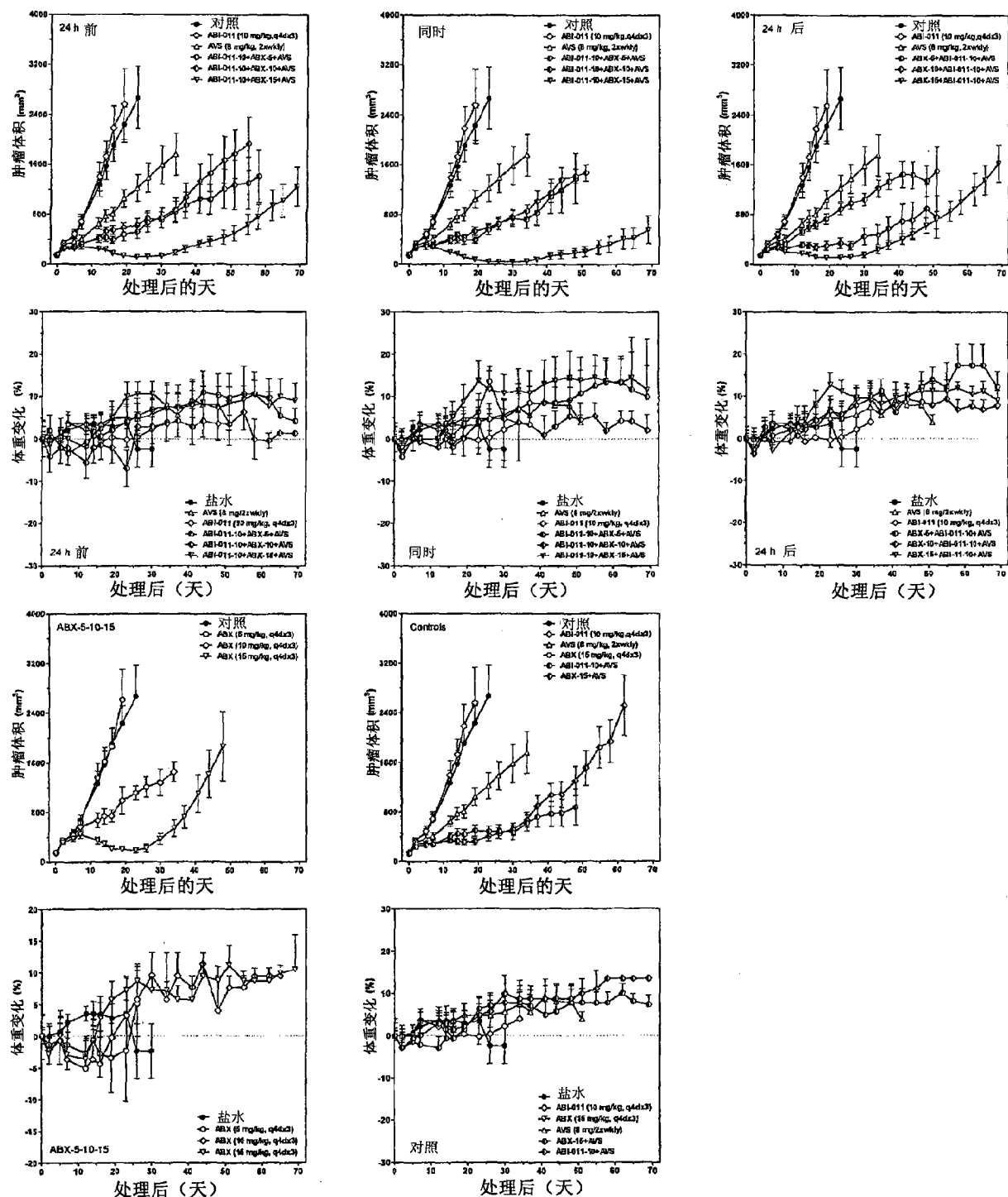


图 8

在HT29结肠癌异种移植模型(9001)中,
单独ABI-011的抗肿瘤作用和与Avastin联合的抗肿瘤作用

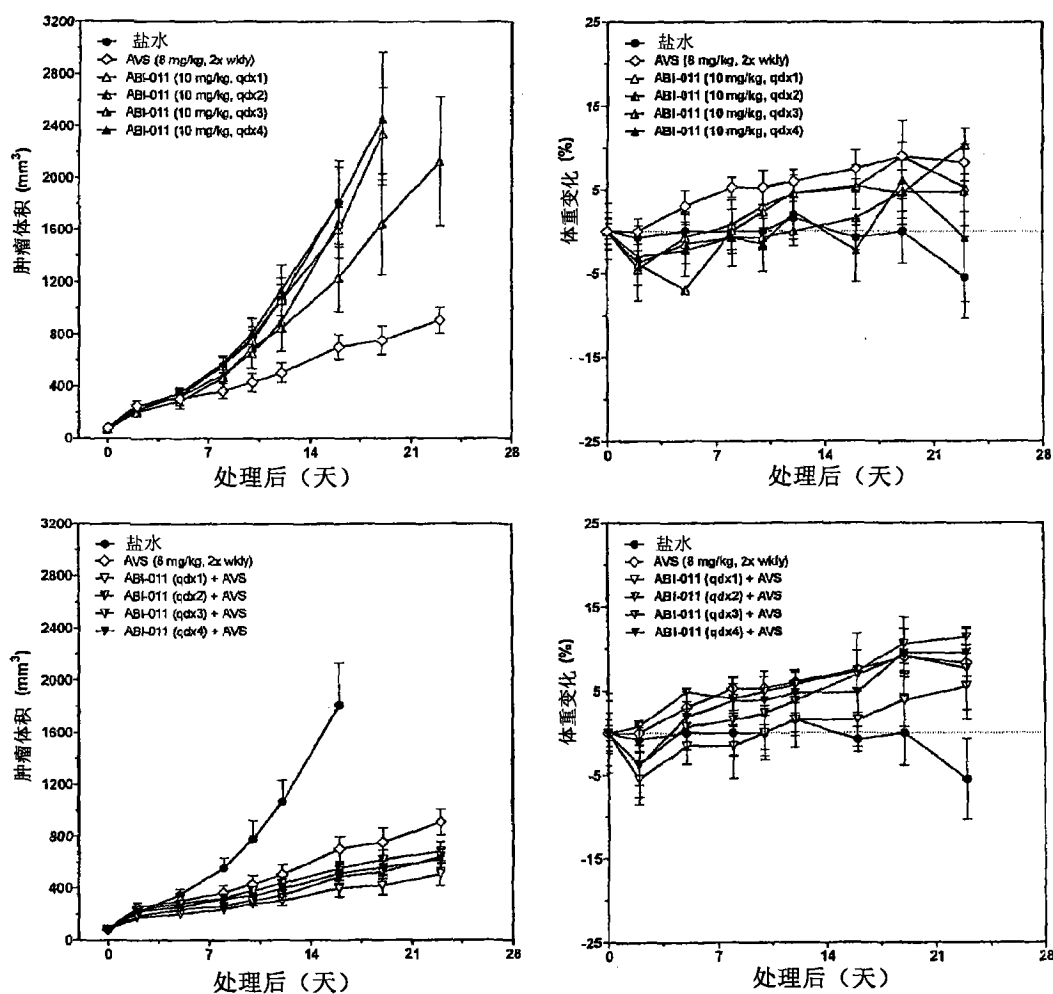


图 9