(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107158389 A
(43)申请公布日 2017.09.15

(21)申请号 201710167678.2

(22)申请日 2011.03.28

(30)优先权数据
61/318,777 2010.03.29 US

(62)分案原申请数据
201180026728.6 2011.03.28

(71)申请人 阿布拉科斯生物科学有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 N·P·德赛 P·孙雄

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 张全信 董志勇

(51)Int.Cl.
*A61K 45/06*(2006.01)
*A61K 9/51*(2006.01)
*A61K 31/337*(2006.01)
*A61K 31/7068*(2006.01)
*A61K 31/573*(2006.01)
*A61K 47/42*(2017.01)
*A61P 35/00*(2006.01)

权利要求书1页 说明书49页

(54)发明名称

增强药物递送和治疗剂有效性的方法

(57)摘要

本发明在一方面提供增强在靶组织中摄取治疗剂的方法，以及通过与治疗剂一起共施用包括含有白蛋白和弱水溶性药物诸如紫杉烷的纳米颗粒的组合物，在个体中用该治疗剂治疗疾病(诸如癌症)或提高治疗有效性的方法。本发明在另一方面提供治疗方法，或选择患者以便用治疗剂与包括含有白蛋白和弱水溶性药物诸如紫杉烷的纳米颗粒的组合物的结合治疗疾病(诸如癌症)的方法，该方法基于靶组织的与提高治疗剂摄取的能力相关或指示提高治疗剂摄取的能力(称为“药物摄取能力”)的作为靶组织中紫杉烷纳米颗粒组合物共施用结果的一种或多种特性。也提供药物组合物、制品和可用于本文描述方法的试剂盒。

CN 107158389 A

1.治疗个体中高度纤维化和/或具有致密基质的癌症的方法，包括施用给所述个体a)有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒。

2.权利要求1所述的方法，其中所述癌症为胰腺癌、肺癌、黑素瘤或前列腺癌。

3.权利要求1所述的方法，其中所述癌症选自：鳞状细胞癌、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤。

4.权利要求1所述的方法，其中所述方法进一步包括施用另一种治疗剂。

5.权利要求4所述的方法，其中所述个体对当单独施用时的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的所述组合物的治疗无应答。

6.权利要求4所述的方法，其中所述个体对当单独施用时的所述治疗剂的治疗无应答。

7.权利要求5所述的方法，其中所述个体对当单独施用时的所述治疗剂的治疗无应答。

8.权利要求1所述的方法，其中所述方法包括在施用所述紫杉烷纳米颗粒组合物之前评估所述个体中以下的一种或多种：a)组织基质的量，b)组织血管化，c)细胞/血管邻近性，b)肿瘤基体的密度，和d)基质细胞标记的表达。

9.权利要求1所述的方法，其中所述个体中的靶组织具有以下特性的任何一种或多种：1)高水平的白蛋白摄取；2)高水平的窖蛋白-1表达；3)高水平的gp60表达；和4)高水平的SPARC表达。

10.权利要求1所述的方法，其中所述紫杉烷为太平洋紫杉醇。

# 增强药物递送和治疗剂有效性的方法

[0001] 本申请是分案申请，原申请的申请日为2011年3月28日、申请号为201180026728.6(PCT/US2011/030206)、发明名称为“增强药物递送和治疗剂有效性的方法”。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2010年3月29提交的美国临时专利申请号61/318,777的优先权权益，在此通过引用以其全文并入。

## 技术领域

[0004] 本发明涉及通过施用包括含有白蛋白和弱水不溶性药物诸如紫杉烷的纳米颗粒的组合物，提高药物递送和治疗剂(一种或多种)有效性的方法。

## 背景技术

[0005] 紫杉烷(如太平洋紫杉醇(paclitaxel)和多西紫杉醇(docetaxel))是一类具有抗宽范围人类癌症的抗肿瘤活性的双萜类药物。太平洋紫杉醇最初从紫杉树的树皮分离出来，并且已知通过干扰微管拆散的正常功能起作用。太平洋紫杉醇结合至微管蛋白的β亚单位——微管的结构单元，这引起微管结构的超稳定。所得到的太平洋紫杉醇/微管结构不能拆开，从而阻止有丝分裂和抑制血管发生。

[0006] 基于白蛋白的纳米颗粒组合物已被开发为用于递送基本上水不溶性药物如紫杉烷的药物递送系统。参见例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868和6,537,579，并且也参见美国专利公布号2005/0004002和2007/0082838。基于白蛋白的纳米颗粒技术利用蛋白质白蛋白的天然性质传输和递送基本上水不溶性药物至疾病部位。这些包含药物的纳米颗粒容易结合入身体的自身运输过程并且能够利用肿瘤对白蛋白的吸引，使得纳米颗粒中更高浓度的活性药物能够递送至靶部位。另外，基于白蛋白的纳米颗粒技术通过避免在给药过程中对于有毒化学药品如溶剂的需要，提供了提高药物溶解性的能力，从而通过消除与溶剂相关的副作用潜在地提高了安全性。

[0007] 治疗剂，特别是癌症药物，由于与递送/进入靶肿瘤部位相关的问题，通常在总有效性方面有所损失。需要提高治疗剂的有效性，特别是用于癌症疗法的那些治疗剂的有效性。

[0008] 本文提到的所有出版物、专利、专利申请和出版的专利申请的公开内容在此通过引用以其全文并入。本申请也通过引用以其全文并入美国临时专利申请号61/318,774和61/433,132。

## 发明内容

[0009] 在一方面，本发明提供了增强在靶组织中摄取治疗剂的方法，以及通过共施用包括含有白蛋白和弱水不溶性药物的纳米颗粒的组合物，在个体中用治疗剂治疗疾病(诸如癌症)或增强治疗有效性的方法。尽管以下描述针对包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(也被称为“紫杉烷纳米颗粒组合物”)，但应理解其应用于其他药物，诸如雷帕霉

素。

[0010] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，靶组织(诸如肿瘤)的治疗剂摄取增强。

[0011] 在一些实施方式中，提供了治疗具有肿瘤(诸如实体瘤)的个体的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，肿瘤的治疗剂摄取增强。

[0012] 在一些实施方式中，提供了促进个体中靶组织(诸如肿瘤)的治疗剂摄取的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了促进个体中肿瘤(诸如实体瘤)的治疗剂摄取的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。

[0013] 在一些实施方式中，提供了提高治疗个体中疾病的治疗剂有效性的方法，包括施用给所述个体有效量的治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。

[0014] 本文也提供了在个体的靶组织(诸如肿瘤)中产生微环境的方法，所述微环境促进递送其他治疗剂(一种或多种)，即，除纳米颗粒组合物中的药物以外的治疗剂。例如，在一些实施方式中，提供了改变靶组织(诸如肿瘤)的微环境以促进治疗剂摄取的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了减少(诸如瓦解，例如耗尽)具有肿瘤的个体中的肿瘤基质(tumor stroma)的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了在具有肿瘤的个体中增加肿瘤血管化的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了在具有肿瘤的个体中增加细胞/血管邻近性(proximity)的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了解除(诸如瓦解，例如破坏)具有肿瘤的个体中的肿瘤基体的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。

[0015] 本文描述的方法可与其他治疗剂(一种或多种)的施用结合实践。例如，方法可与至少一种——包含例如2、3、4或5种——其他治疗剂(诸如化疗剂)的施用结合实践。

[0016] 在一些实施方式中，该疾病为癌症。在一些实施方式中，该癌症为胰腺癌、肺癌(诸如NSCLC)、黑素瘤或前列腺癌中的任一种。在一些实施方式中，该癌症为鳞状细胞癌，诸如鳞状NSCLC。在一些实施方式中，该癌症为晚期癌症，诸如晚期胰腺癌或晚期NSCLC。在一些实施方式中，该癌症是高度纤维化的和/或具有致密基质。在一些实施方式中，该疾病对当单独施用时的紫杉烷纳米颗粒组合物的治疗无应答。在一些实施方式中，当单独施用时，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷的量对于治疗疾病无效。

[0017] 在一些实施方式中，靶组织为炎症部位。在一些实施方式中，靶组织为组织重塑部位。在一些实施方式中，靶组织为伤口愈合部位。

[0018] 在一些实施方式中，靶组织具有低血管分布(vascularity)。在一些实施方式中，靶组织为超纤维化的。在一些实施方式中，靶组织具有致密基质。在一些实施方式中，靶组织难于被治疗剂透过。

[0019] 在一些实施方式中，个体中靶组织具有药物摄取能力。在一些实施方式中，个体中靶组织具有高水平的白蛋白摄取。在一些实施方式中，个体中靶组织具有高水平的窖蛋白-

1、gp60和/或SPARC表达。

[0020] 在另一方面，提供了基于药物摄取能力使用治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的组合进行治疗的方法或选择进行该治疗的患者的方法。

[0021] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中药物摄取能力被用作选择个体接受治疗的依据。

[0022] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括：(a)确定个体中靶组织的药物摄取能力，和(b)施用给个体：(1)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(2)治疗剂。在一些实施方式中，该方法进一步包括从所述个体分离组织样品，例如用于确定药物摄取能力的目的。

[0023] 在一些实施方式中，提供了鉴定适于治疗的个体的方法，包括施用(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中如果该个体在靶组织中具有药物摄取能力，则该个体被鉴定为适于治疗。在一些实施方式中，该方法进一步包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，例如用于确定药物摄取能力的目的。在一些实施方式中，该方法进一步包括从所述个体分离组织样品。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包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。

[0024] 在一些实施方式中，提供了评估个体对治疗方法——所述治疗方法包括施用：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和(b)有效量的治疗剂——的应答性的方法，该方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，其中药物摄取能力是个体对治疗应答的指示。在一些实施方式中，该方法进一步包括确定个体中靶组织的药物摄取能力。在一些实施方式中，该方法进一步包括从所述个体分离组织样品，例如用于确定药物摄取能力的目的。在一些实施方式中，该方法进一步包括向被确定对治疗应答的个体施用有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。

[0025] 可例如基于靶组织中白蛋白摄取的水平、靶组织中窖蛋白-1的水平、靶组织中gp60的水平和/或靶组织中SPARC的水平确定药物摄取能力。例如，在一些实施方式中，如果靶组织显示以下特性中的一种或多种：1)增加的白蛋白摄取；2)增加的窖蛋白-1表达；3)增加的gp60表达；和4)增加的SPARC表达，则认为靶组织具有药物摄取能力。

[0026] 同样提供了筛选用于本文描述的组合疗法治疗的个体的方法，确定个体是否不适于本文描述的组合疗法治疗的方法，确定个体是否适于用本文描述的组合疗法治疗的方法，和本文描述的在个体中监测组合疗法治疗的方法。

[0027] 进一步提供的是可用于本文描述的方法的试剂盒和制品，以及销售本文描述的方法。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明提供通过共施用包括含有白蛋白和弱水溶性药物诸如紫杉烷的纳米颗粒的组合物提高将治疗剂递送至靶组织的方法，以及基于与提高治疗剂摄取能力相关或指示提高治疗剂摄取能力的靶组织的一种或多种特性，鉴定适于组合疗法或对组合疗法应答的个体的方法，所述一种或多种特性是在靶组织中共施用纳米颗粒组合物(诸如紫杉烷纳米颗粒组合物)的结果。

[0030] 治疗剂的有效性经由纳米颗粒组合物促进和介导的该提高的进入/递送而提高。

该发现是引人注目的，因为这些治疗方案不但被期望显著提高很多癌症包含难以治疗的癌症的标准疗法的有效性，而且提高将其他先前不成功和未批准的治疗计划提高的可能性。

[0031] 包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，即Abraxane®，当在治疗多种肿瘤中与多种治疗剂组合时，已经在多种临床测试中显示了根本上改善的治疗效能。例如，在与卡铂组合以治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的随机阶段3临床测试中，Abraxane®已经显示了当与Taxol®相比时，在总应答率上的显著改善。Abraxane®也已经显示了当与吉西他滨(gemcitabine)组合时在治疗胰腺癌中的明显结果。此外，包括含有白蛋白和多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物，即Nab-多西紫杉醇，在治疗前列腺癌中显示提高泼尼松的有效性。

[0032] 我们假定包括含有白蛋白和弱水不溶性药物(诸如紫杉烷)的纳米颗粒的组合物改变肿瘤微环境(例如通过破坏肿瘤基质、增加肿瘤的血管化和/或增加细胞/血管邻近性)并使肿瘤细胞更易接受其他治疗剂(一种或多种)，因此促进治疗剂(一种或多种)的肿瘤摄取。纳米颗粒药物组合物因此在组织微环境中产生入口或缺口，其导致纳米颗粒中的药物以及其他药物至靶组织的递送增加。这例如被我们对在胰腺肿瘤异种移植模型中吉西他滨和Abraxane®的组合的研究所支持，其中我们证明Abraxane®有效破坏胰腺癌基质并大大增加吉西他滨的肿瘤递送。

[0033] 相应地，在一方面，本发明提供了增强在靶组织中摄取治疗剂的方法，以及通过共施用包括含有白蛋白和弱水不溶性药物(诸如紫杉烷)的纳米颗粒的组合物与治疗剂，在个体中用治疗剂治疗疾病(诸如癌症)或提高治疗有效性的方法。

[0034] 在另一方面，提供了基于与提高治疗剂摄取能力相关或指示提高治疗剂摄取能力(被称为“药物摄取能力”)的靶组织的一种或多种特性，使用治疗剂和包括含有白蛋白和弱水不溶性药物(诸如紫杉烷)的纳米颗粒的组合物的组合进行治疗的方法或选择进行该治疗的患者的方法，所述一种或多种特性是在靶组织中共施用纳米颗粒组合物的结果。

[0035] 也提供的是可用于本文描述的方法的药物组合物、制品和试剂盒。

[0036] 尽管以下描述针对紫杉烷纳米颗粒组合物，但应理解其应用于其他药物诸如雷帕霉素的纳米颗粒组合物。

[0037] 定义

[0038] 如本文所用，“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是用于获得包括临床结果的有益或期望结果的方法。为了本发明的目的，有益或期望的临床结果包括但不限于下列中的一种或多种：减轻一种或多种由疾病引起的症状、减小疾病的程度、稳定疾病(例如，防止或延缓疾病的恶化)、防止或延缓疾病的扩散(例如，转移)、防止或延缓疾病的复发、延缓或减慢疾病的进展、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它药物的剂量、延缓疾病的进展、增加生活质量和/或延长存活。“治疗”还包括的是疾病的病理结果的减少。本发明的方法考虑治疗的这些方面的任何一种或多种。

[0039] 术语“个体”指的是哺乳动物并包含但不限于人、牛、马、猫、犬、啮齿动物或灵长类动物。在一些实施方式中，个体是人。

[0040] 如本文所用，通过“组合疗法”或“共施用”指第一药剂连同另一药剂施用。“连同”指除了一种治疗形式以外还施用另一种治疗形式，如除了施用其它药剂以外还将本文所述的纳米颗粒组合物施用给同一个体。因此，“连同”指在将一种治疗形式递送至个体之前、期

间或之后给予其他治疗形式。

[0041] 本文所用的在治疗背景中的术语“有效量”指足以治疗特定的紊乱、病症或疾病——如改善、减轻、减少和/或延缓一种或多种它的症状——的化合物或组合物的量。。在提高递送、进入和由基于白蛋白纳米颗粒组合物促进/介导的其他有效性方面的背景中，有效量指足以获得这些目标的量，诸如有效增加治疗剂进入靶组织的量。

[0042] 如本文所用，术语“同时施用”，指组合疗法中的第一疗法和第二疗法以不超过大约15分钟的时间间隔施用，诸如不超过大约10、5或1分钟中的任一种。当第一和第二疗法同时施用时，第一和第二疗法可被包含在相同组合物(例如，包括第一和第二疗法两者的组合物)或分开的组合物(例如，第一疗法被包含在一个组合物中，第二疗法被包含在另一个组合物)中。

[0043] 如本文所用，术语“顺序施用”指组合疗法中的第一疗法和第二疗法以超过大约15分钟的时间间隔施用，诸如超过大约20、30、40、50、60或更多分钟的任一个。第一疗法或第二疗法可首先施用。第一和第二疗法被包含在分开的组合物中，其可被包含在相同或不同的包装或试剂盒中。

[0044] 如本文所用，术语“并行(concurrent)施用”指组合疗法中第一疗法的施用和第二疗法的施用相互重叠。

[0045] 如果组合物的量不足以引起个体中显著的细胞死亡，则组合物处于“不足以诱导显著细胞毒性的量”(也被称为“非细胞毒性量”)。

[0046] 药物的“亚治疗量”或“亚治疗水平”指小于治疗量的量，即，小于当药物被单独施用时正常使用的量。该减少可在给定给药上施用的量和/或在给定时间段中施用的量(减少的频率)方面反映。

[0047] 本文使用的靶组织的“药物摄取能力”指在靶组织中通过包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物而提高的治疗剂摄取的能力。

[0048] 当药物摄取能力“被用作”本文描述的治疗方法的“依据”，或选择本文描述的治疗方法时，药物摄取能力在治疗之前和/或期间测量，并且获得的信息由临床医生在评估以下任一中使用：(a)个体最初接受治疗(一种或多种)的大概或可能适合性；(b)个体最初接受治疗(一种或多种)的大概或可能不适合性；(c)对治疗的应答性；(d)个体继续接受治疗(一种或多种)大概或可能适合性；(e)个体继续接受治疗(一种或多种)的大概或可能不适合性；(f)调节剂量；(g)预测临床益处的可能性。如将由本领域技术人员很好理解的，临床环境中药物摄取能力的测量是该参数被用作本文描述的治疗的开始、继续、调节和/或停止施用的依据的清楚指示。

[0049] “在治疗开始之前或之后”测量的药物摄取能力是在个体接受本文描述的治疗形式的第一施用前和/或在接受本文描述的治疗形式的第一施用后的至少大约4周内、优选至少大约2周内、优选至少大约1周内、优选至少大约5天内、优选至少大约3天内、优选至少大约2天内、优选至少大约1天内在个体中测量的药物摄取能力。

[0050] “可能适合”的个体，其包含“适合”本文描述的治疗(一种或多种)的个体，是比不从所述治疗的施用获益的更有可能的个体。相反地，“可能不是适合”或“可能不适合”的个体，其包含“不适合”本文描述的治疗(一种或多种)的个体，是比不会不能从所述治疗的施用获益的更有可能的个体。

[0051] 应当理解，本文所述发明的方面和实施方式包括“由各方面和实施方式组成”和/或“主要由各方面和实施方式组成”。

[0052] 本文提及“大约”值或参数包括(并且描述)涉及那个值或参数本身的变化。例如，提及“大约X”的描述包括“X”的描述。

[0053] 如本文和所附权利要求中使用的，单数形式“一(a)”、“或”和“该(the)”包括复数的指代物，除非上下文以其它方式明确指示。

[0054] 治疗和增强药物摄取的方法

[0055] 本发明提供共施用治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的方法。紫杉烷纳米颗粒组合物产生使靶组织更易接受治疗剂的靶组织(诸如肿瘤)中的有利微环境。

[0056] 因此，在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂摄取相比，靶组织(诸如肿瘤)的治疗剂摄取提高。在一些实施方式中，提供了治疗具有肿瘤(诸如实体瘤)的个体的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，肿瘤的治疗剂摄取提高。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物的平均粒度不大于大约200nm。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物静脉内施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周静脉内施用。

[0057] 因此，在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，靶组织(诸如肿瘤例如实体瘤)的治疗剂的摄取提高。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物的平均粒度不大于大约200nm，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，靶组织(诸如肿瘤例如实体瘤)的治疗剂的摄取提高。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，其中纳米颗粒组合物的平均粒度不大于大约200nm，和其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，靶组织(诸如肿瘤例如实体瘤)的治疗剂的摄取提高。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物静脉内施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周静脉内施用。

[0058] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，靶组织(诸如肿瘤)的治疗剂的摄取提高。在一些实施方式中，提供了治疗具有肿瘤(诸如实体瘤)的个体的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，肿瘤的治疗剂的摄取提高。在一些实施方式中，Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)

每周施用。在一些实施方式中，Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)静脉内施用。在一些实施方式中，Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)每周静脉内施用。

[0059] 在一些实施方式中，提供了促进个体中靶组织(诸如肿瘤)的治疗剂的摄取的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了促进个体中肿瘤(诸如实体瘤)的治疗剂的摄取的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物静脉内施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周静脉内施用。

[0060] 在一些实施方式中，该方法进一步包括当单独向个体施用时，确定治疗剂的组织摄取的步骤，用于确定个体是否适于(或需要)治疗剂和紫杉烷纳米颗粒组合物的组合的目的。当单独施用时治疗剂的低组织摄取将指示该个体将适于(或需要)治疗剂和紫杉烷纳米颗粒组合物的组合。因此，例如，在一些实施方式中，提供了促进个体中靶组织(诸如肿瘤，例如实体瘤)的治疗剂的摄取的方法，包括：a)向个体施用治疗剂和确定治疗剂的组织摄取；和2)施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了促进个体中靶组织(诸如肿瘤，例如实体瘤)的治疗剂的摄取的方法，包括：a)向个体施用治疗剂和确定治疗剂的组织摄取；和2)施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中，提供了促进个体中靶组织(诸如肿瘤，例如实体瘤)的治疗剂的摄取的方法，包括：a)向个体施用治疗剂和确定治疗剂的组织摄取；和2)施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物的平均粒度不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了促进个体中靶组织(诸如肿瘤，例如实体瘤)的治疗剂的摄取的方法，包括：a)向个体施用治疗剂和确定治疗剂的组织摄取；和2)施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物静脉内施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周静脉内施用。

[0061] 在一些实施方式中，提供了促进个体中靶组织(诸如肿瘤，例如实体瘤)的治疗剂的摄取的方法，包括：a)向个体施用治疗剂和确定治疗剂的组织摄取；和2)施用给个体治疗剂连同Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。在一些实施方式中，Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)每周施用。在一些实施方式中，Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)静脉内施用。在一些实施方式中，Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)每周静脉内施用。

[0062] 治疗剂的组织摄取可通过本领域已知的方法确定。这些包含例如LCMS、HPLC、放射性同位素标记、ELISA和荧光研究。在一些实施方式中，与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的组织摄取相比，治疗剂的组织摄取(诸如肿瘤摄取)提高至少大约10％，包含例如至少大约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100、200％或更多中的任一个。在一些实施方式中，与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的组织摄取相比，治疗剂的组织摄取(诸如肿瘤摄取)提高大约10％至20％、20％至30％、30％至40％、40％至50％、50％至60％、60％至70％、70％至80％、80％至90％、90％至100％或100％至200％。

[0063] 在一些实施方式中，提供了增加治疗剂透过进入个体中靶组织(诸如肿瘤)的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了增加治疗剂透过进入个体中的肿瘤(诸如实体瘤)的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的透过相比，治疗剂的透过增加至少大约10％，包含例如至少大约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％、200％或更多中的任一个。在一些实施方式中，与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的透过相比，治疗剂的透过增加大约10％至20％、20％至30％、30％至40％、40％至50％、50％至60％、60％至70％、70％至80％、80％至90％、90％至100％或100％至200％。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物静脉内施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周静脉内施用。

[0064] 在一些实施方式中，提供了递送治疗剂至个体中靶组织(诸如肿瘤)的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了递送治疗剂至个体中肿瘤(诸如实体瘤)的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的递送相比，治疗剂的递送增加至少大约10％，包含例如至少大约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100、200％或更多中的任一个。在一些实施方式中，与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的递送相比，治疗剂的递送增加大约10％至20％、20％至30％、30％至40％、40％至50％、50％至60％、60％至70％、70％至80％、80％至90％、90％至100％或100％至200％。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物静脉内施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周静脉内施用。

[0065] 在一些实施方式中，提供了提高用于治疗个体中疾病的治疗剂的有效性的方法，包括施用给所述个体有效量的治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，与没有紫杉烷纳米颗粒组合物的共施用的有效性相比，治疗剂的有效性提高至少大约10％，包含例如至少大约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100、200％或更多中的任一个。在一些实施方式中，与没有紫杉烷纳米颗粒组合物的共施用的有效性相比，治疗剂的有效性提高大约10％至20％、20％至30％、30％至40％、40％至50％、50％至60％、60％至70％、70％至80％、80％至90％、90％至100％或100％至200％。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物静脉内施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物每周静脉内施用。

[0066] 本文也提供了个体靶组织(诸如肿瘤)中产生促进其他治疗剂(一种或多种)递送的微环境的方法。例如，在一些实施方式中，提供了改变个体中靶组织的微环境以促进治疗剂摄取的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，该方法进一步包括在紫杉烷纳米颗粒组合物给药前评估靶组织中的微环境。因此，例如，在一些实施方式中，提供了在个体靶组织(诸如肿瘤)中产生促进治疗剂递送的微环境的方法，包括a)评估靶组织中的微环境；和b)施用给个体有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒)的组合物。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病的方法，包括a)评估靶组织中的微环境；和b)施用给个体有效

量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒)的组合物。靶组织中微环境的合适指示物包括但不限于组织基质量、组织血管化、细胞/血管邻近性、肿瘤基体的密度和基质细胞标记的表达。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物每周施用。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物静脉内施用。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物每周静脉内施用。

[0067] 在一些实施方式中,提供了减少(诸如中断,例如耗尽)具有肿瘤的个体中的肿瘤基质的方法,包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,与没有施用紫杉烷纳米颗粒组合物的个体相比,肿瘤基质中断至少大约20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中的任一个。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定个体中肿瘤基质的量的步骤,为了确定个体是否需要(或适于)减少肿瘤基质的方法的目的。因此,例如,在一些实施方式中,提供了减少(诸如中断,例如耗尽)具有肿瘤的个体中的肿瘤基质的方法,包括:a)确定个体中肿瘤基质的量,和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供了减少(诸如中断,例如耗尽)具有肿瘤的个体中的肿瘤基质的方法,包括:a)确定个体中肿瘤基质的量,和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中,提供了减少(诸如中断,例如耗尽)具有肿瘤的个体中的肿瘤基质的方法,包括:a)确定个体中肿瘤基质的量,和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中,提供了减少(诸如中断,例如耗尽)具有肿瘤的个体中的肿瘤基质的方法,包括:a)确定个体中肿瘤基质的量,和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白,和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中,提供了减少(诸如中断,例如耗尽)具有肿瘤的个体中的肿瘤基质的方法,包括:a)确定个体中肿瘤基质的量,和b)施用给个体Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。

[0068] 在一些实施方式中,提供了增加具有肿瘤的个体中的肿瘤血管化的方法,包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,与没有施用紫杉烷纳米颗粒组合物的个体相比,肿瘤血管化增加至少大约20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中的任一个。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定个体中肿瘤血管化程度的步骤,为了确定个体是否需要(或适于)增加肿瘤血管化方法的目的。因此,例如在一些实施方式中,提供了增加具有肿瘤的个体中的肿瘤血管化的方法,包括:a)确定个体中肿瘤血管化的程度,和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供了增加具有肿瘤的个体中的肿瘤血管化的方法,包括:a)确定个体中肿瘤血管化的程度,和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中,提供了增加具有肿瘤的个体中的肿瘤血管化的方法,包括:a)确定个体中肿瘤血管化的程度,和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中,提供了增加具有肿瘤的个体中的肿瘤血管化的方法,包括:a)确定个体中肿瘤血管化的程度,和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白,和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒

的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了增加具有肿瘤的个体中的肿瘤血管化的方法，包括：a)确定个体中肿瘤血管化的程度，和b)施用给个体Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。

[0069] 在一些实施方式中，提供了增加具有肿瘤的个体中的细胞/血管邻近性的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，与没有施用紫杉烷纳米颗粒组合物的个体相比，细胞/血管邻近性增加至少大约20％、30％、40％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个。在一些实施方式中，该方法进一步包括确定个体中细胞/血管邻近性的程度的步骤，用于确定个体是否需要(或适于)增加细胞/血管邻近性的方法的目的。因此，例如，在一些实施方式中，提供了增加具有肿瘤的个体中的细胞/血管邻近性的方法，包括：a)确定个体中细胞/血管邻近性的程度，和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了增加具有肿瘤的个体中的细胞/血管邻近性的方法，包括：a)确定个体中细胞/血管邻近性的程度，和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中，提供了增加具有肿瘤的个体中的细胞/血管邻近性的方法，包括：a)确定个体中细胞/血管邻近性的程度，和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了增加具有肿瘤的个体中的细胞/血管邻近性的方法，包括：a)确定个体中细胞/血管邻近性的程度，和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了增加具有肿瘤的个体中的细胞/血管邻近性的方法，包括：a)确定个体中细胞/血管邻近性的程度，和b)施用给个体Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。

[0070] 在一些实施方式中，提供了解除(诸如瓦解，例如破坏)具有肿瘤的个体中的肿瘤基体的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，与没有施用紫杉烷纳米颗粒组合物的个体相比，肿瘤基体瓦解至少大约20％、30％、40％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个。在一些实施方式中，该方法进一步包括确定个体中肿瘤基体的密度的步骤，用于确定个体是否需要(或适于)解除(诸如瓦解，例如破坏)肿瘤基体的方法的目的。因此，例如，在一些实施方式中，提供了解除(诸如瓦解，例如破坏)具有肿瘤的个体中的肿瘤基体的方法，包括：a)确定个体中肿瘤基体的密度，和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了解除(诸如瓦解，例如破坏)具有肿瘤的个体中的肿瘤基体的方法，包括：a)确定个体中肿瘤基体的密度，和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中，提供了解除(诸如瓦解，例如破坏)具有肿瘤的个体中的肿瘤基体的方法，包括：a)确定个体中肿瘤基体的密度，和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了解除(诸如瓦解，例如破坏)具有肿瘤的个体中的肿瘤基体的方法，包括：a)确定个体中肿瘤基体的密度，和b)施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了解除(诸如瓦

解，例如破坏）具有肿瘤的个体中的肿瘤基体的方法，包括：a）确定个体中肿瘤基体的密度，和b）施用给个体Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。

[0071] 本文描述的方法可与其他治疗剂（一种或多种）的给药结合实践。例如，该方法可与至少一种——包含例如2、3、4或5种——其他治疗剂的给药结合实践。

[0072] 在一些实施方式中，该疾病为癌症。本文描述的方法可用于癌症治疗的多种方面，包含例如抑制癌细胞增殖（例如抑制至少大约20％、30％、40％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个），抑制肿瘤转移（例如抑制至少大约20％、30％、40％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个），减少先前存在的肿瘤转移（例如减少至少大约20％、30％、40％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个），减少先前存在的肿瘤转移的发生率或负担（例如减少至少大约20％、30％、40％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个），减小肿瘤大小（例如减小至少大约20％、30％、40％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个），减少肿瘤负担（例如减少至少大约20％、30％、40％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个），延长癌症的疾病进展的时间（例如延长至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周中的任一个），延长具有癌症的个体的存活（例如延长至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个），延长具有癌症的个体的无病存活（例如延长至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个），和减轻具有癌症的个体中一种或多种症状。本申请因此提供涉及癌症治疗的任何一个或多个方面的方法。

[0073] 在一些实施方式中，癌症为胰腺癌、肺癌（诸如NSCLC）、黑素瘤或前列腺癌中的任一种。在一些实施方式中，癌症为鳞状细胞癌，诸如鳞状NSCLC。在一些实施方式中，癌症为晚期癌症，诸如晚期胰腺癌或晚期NSCLC。在一些实施方式中，癌症为高度纤维化的和/或具有致密基质。在一些实施方式中，癌症为乳腺癌。在一些实施方式中，癌症为头颈癌。在一些实施方式中，癌症为食管癌（诸如鳞状食管癌）。在一些实施方式中，癌症为宫颈癌（诸如鳞状宫颈癌）。

[0074] 在一些实施方式中，癌症为高度纤维化和/或具有致密基质。在一些实施方式中，癌症为富基质的和促结缔组织增生的。这些包含但不限于鳞状细胞癌（例如与位置无关的鳞状细胞癌）、胆胰腺癌、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤、不包括小细胞肺癌的肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、包含大脑星形细胞瘤、成神经细胞瘤和成神经管细胞瘤的脑瘤、肝细胞和尿路上皮肿瘤、和脑下垂体肿瘤。

[0075] 在一些实施方式中，癌症为高度纤维化肿瘤和/或具有致密基质，并且癌症不为胰腺癌、肺癌、黑素瘤、乳腺癌或前列腺癌中的任一种。在一些实施方式中，癌症选自：鳞状细胞癌（例如与位置无关的鳞状细胞癌）、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤、淋巴瘤、和包含大脑星形细胞瘤、成神经细胞瘤和成神经管细胞瘤的脑瘤、肝细胞和尿路上皮肿瘤、和脑下垂体肿瘤。在一些实施方式中，癌症选自：鳞状细胞癌（例如与位置无关的鳞状细胞癌）、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤。在一些实施方式中，癌症为鳞状细胞癌。在一些实施方式中，癌症为间皮瘤。在一些实施方式中，癌症为成纤维细胞性纤维瘤。在一些实施方式中，癌症为促纤维增生性圆细胞肿瘤。在一些实施方式中，癌症为结肠直肠癌。在一些实施方式中，癌症为胃肠道肿瘤。

[0076] 因此，例如在一些实施方式中，提供了治疗个体中高度纤维化和/或具有致密基质的癌症的方法，包括施用给个体有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了治疗个体中高度纤维化和/或具有致密基质的癌症的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中，提供了治疗个体中高度纤维化和/或具有致密基质的癌症的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了治疗个体中高度纤维化和/或具有致密基质的癌症的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了治疗个体中高度纤维化和/或具有致密基质的癌症的方法，包括施用给个体Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。

[0077] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中富基质的和促结缔组织增生的癌症的方法，包括施用给个体有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了治疗个体中富基质的和促结缔组织增生的癌症的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中，提供了治疗个体中富基质的和促结缔组织增生的癌症的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了治疗个体中富基质的和促结缔组织增生的癌症的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了治疗个体中富基质的和促结缔组织增生的癌症的方法，包括施用给个体Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。

[0078] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症选自：鳞状细胞癌(例如与位置无关的鳞状细胞癌)、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤，包括施用给个体有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症选自：鳞状细胞癌(例如与位置无关的鳞状细胞癌)、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症选自：鳞状细胞癌(例如与位置无关的鳞状细胞癌)、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症选自：鳞状细胞癌(例如与位置无关的鳞状细胞癌)、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，并且其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症选自：鳞状细胞癌(例如与位置无关的鳞状细胞癌)、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤，包括施用给个体Nab-太平洋紫杉醇

(Abraxane®)。

[0079] 在一些实施方式中，癌症为被鉴定为具有一种或多种基质细胞标记的高度表达。因此，例如在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症过表达一种或多种(诸如至少1、2、3、4、5、6、7或8种)基质细胞标记，包括施用给个体有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症过表达一种或多种(诸如至少1、2、3、4、5、6、7或8种)基质细胞标记，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白。在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症过表达(诸如至少1、2、3、4、5、6、7或8种)基质细胞标记，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症过表达(诸如至少1、2、3、4、5、6、7或8种)基质细胞标记，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm。在一些实施方式中，提供了治疗个体中癌症的方法，其中癌症过表达(诸如至少1、2、3、4、5、6、7或8种)基质细胞标记，包括施用给个体Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。适合基质标记包含但不限于钙粘着蛋白-11、钙视网膜蛋白、CD10、CD117、结蛋白、Endoglyx-1、内皮唾液酸蛋白(TEM1、CD248)、成纤维细胞活化蛋白(FAP)、层粘连蛋白γ2链、神经性神经节苷脂GD2、核干细胞因子(Nucleostemin)、Snep(基质巢蛋白细胞外基质蛋白质)、生腱蛋白(Tenascin)。其他基质细胞标记包含，例如，基质细胞相关标记诸如CD13、CD29、CD44、CD63、CD73、CD90、CD166、STRO-1；原始人骨髓基质细胞的标记诸如HOP-26(CD63)、CD49a和SB-10(CD166)；基质区分标记诸如抑制素/激活蛋白的α和β亚单位；和子宫内膜粘膜诸如α-平滑肌肌动蛋白中的基质标记，和子宫内膜粘膜中的其他基质标记。

[0080] 在一些实施方式中，靶组织为炎症部位。在一些实施方式中，靶组织为组织重塑部位。在一些实施方式中，靶组织为伤口愈合部位。

[0081] 在一些实施方式中，靶组织具有低血管分布。在一些实施方式中，靶组织是超纤维化的。在一些实施方式中，靶组织具有致密基质。在一些实施方式中，靶组织难于被治疗剂透过。

[0082] 在一些实施方式中，靶组织具有药物摄取能力。药物摄取能力可例如通过以下特性中的一种或多种确定：1)增加的白蛋白摄取；2)增加的窖蛋白-1表达；3)增加的gp60表达；和4)增加的SPARC表达。

[0083] 在一些实施方式中，靶组织基于与正常个体群的比较具有高白蛋白摄取。在一些实施方式中，靶组织基于与具有相同疾病的个体群的比较具有高白蛋白摄取。在一些实施方式中，靶组织基于与相同个体中的正常组织(或不同的患病组织)的比较具有高白蛋白摄取。

[0084] 在一些实施方式中，靶组织基于与正常个体群的比较具有高水平的窖蛋白-1、gp60或SPARC表达。在一些实施方式中，靶组织基于与具有相同疾病的个体群的比较具有高水平的窖蛋白-1、gp60或SPARC表达。在一些实施方式中，靶组织基于与相同个体中的正常组织(或不同的患病组织)的比较具有高水平的窖蛋白-1、gp60或SPARC表达。

[0085] 在一些实施方式中，疾病对当单独施用时的紫杉烷纳米颗粒组合物的治疗无应

答。例如，紫杉烷纳米颗粒组合物仅当连同治疗剂施用时可用于治疗疾病。这可例如由于紫杉烷纳米颗粒组合物的唯一效果是促进递送共施用的治疗剂至靶组织的事实。因此，例如在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物；和b)至少一种其他治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的治疗剂的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和b)治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗或对另一种治疗剂单独的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物；和b)其他治疗剂。

[0086] 在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中的紫杉烷包被有白蛋白；和b)至少一种其他治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的治疗剂的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白，和b)治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗或对另一治疗剂单独的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒组合物，其中纳米颗粒组合物中的紫杉烷包被有白蛋白；和b)其他治疗剂。

[0087] 在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和b)至少一种其他治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的治疗剂的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和b)治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗或对另一治疗剂单独的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和b)其他治疗剂。

[0088] 在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和b)至少一种其他治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法，所述疾病对当单独施用时的治疗剂的治疗无应答，所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白和其中纳米颗粒组合物

中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm;和b)治疗剂。在一些实施方式中,提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法,所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗或对另一治疗剂单独的治疗无应答,所述方法包括施用给个体a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm;和b)其他治疗剂。

[0089] 在一些实施方式中,提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法,所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗无应答,所述方法包括施用给个体a)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®);和b)至少一种其他治疗剂。在一些实施方式中,提供了治疗疾病(诸如癌症)的方法,所述疾病对当单独施用时的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的治疗或对另一治疗剂单独的治疗无应答,所述方法包括施用给个体a)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®);和b)其他治疗剂。

[0090] 在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷的量当单独施用时对于治疗疾病无效。例如在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷的量是非细胞毒性的。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷的量是亚治疗的。例如,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的剂量小于MTD的大约50%、40%、30%、20%或10%。

[0091] 本文也提供了组合疗法的具体方法。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌(诸如晚期胰腺癌)的方法,包括施用:(a)包括含有白蛋白和紫杉醇的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒,例如Nab-太平洋紫杉醇),其中紫杉醇的剂量为大约100-150mg/m$^2$,和(b)大约100mg/m$^2$的剂量的吉西他滨。在一些实施方式中,紫杉醇纳米颗粒组合物和吉西他滨每周施用或每三周一次施用。在一些实施方式中,紫杉醇纳米颗粒组合物和吉西他滨每周施用或每三周一次施用,持续三周,随后停止一周。

[0092] 在一些实施方式中,提供了治疗前列腺癌(诸如晚期前列腺癌)的方法,包括施用:(a)包括含有白蛋白和多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒,例如Nab-多西紫杉醇),和(b)泼尼松。在一些实施方式中,提供了治疗前列腺癌(诸如晚期前列腺癌)的方法,包括施用:(a)包括含有白蛋白和多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒,例如Nab-多西紫杉醇),其中多西紫杉醇的剂量为大约75mg/m$^2$,和(b)泼尼松。在一些实施方式中,多西紫杉醇纳米颗粒组合物和泼尼松每周施用或每三周一次施用。在一些实施方式中,多西紫杉醇纳米颗粒组合物和泼尼松每周施用或每三周一次施用,持续三周,随后停止一周。

[0093] 基于药物摄取能力的治疗方法

[0094] 本发明也提供了基于靶组织的药物摄取能力使用治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物的组合进行治疗的方法或选择进行该治疗的患者的方法。具有药物摄取能力的靶组织由于其通过紫杉烷纳米颗粒组合物变得更易接近治疗剂的能力,适于利用紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的组合的治疗方案。

[0095] 相应地,在一些实施方式中,提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法,包括施用给个体:(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,和(b)有效量的治疗剂,其中药物摄取能力被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中,提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法,包括施用给个体:(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷是包被有白蛋白的纳米颗粒;和(b)有效量的治疗剂,其中药

物摄取能力被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中药物摄取能力被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中药物摄取能力被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)；和(b)有效量的治疗剂，其中药物摄取能力被用作选择个体接受治疗的依据。

[0096] 在一些实施方式中，药物摄取能力基于以下的一种或多种：1)增加的白蛋白摄取；2)增加的窖蛋白-1表达；3)增加的gp60表达；和4)增加的SPARC表达。因此，例如在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中白蛋白摄取被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中紫杉烷是包被有白蛋白的纳米颗粒；和(b)有效量的治疗剂，其中白蛋白摄取被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中白蛋白摄取被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中白蛋白摄取被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)；和(b)有效量的治疗剂，其中白蛋白摄取被用作选择个体接受治疗的依据。

[0097] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中窖蛋白-1表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中紫杉烷是包被有白蛋白的纳米颗粒；和(b)有效量的治疗剂，其中窖蛋白-1表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中窖蛋白-1表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中窖蛋白-1表达被用作选择个体接

受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)；和(b)有效量的治疗剂，其中窖蛋白-1表达被用作选择个体接受治疗的依据。

[0098] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中gp60表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中紫杉烷是包被有白蛋白的纳米颗粒；和(b)有效量的治疗剂，其中gp60表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中gp60表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中gp60表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)；和(b)有效量的治疗剂，其中gp60表达被用作选择个体接受治疗的依据。

[0099] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中SPARC表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中紫杉烷是包被有白蛋白的纳米颗粒；和(b)有效量的治疗剂，其中SPARC表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中SPARC表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒中的紫杉烷包被有白蛋白和其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和(b)有效量的治疗剂，其中SPARC表达被用作选择个体接受治疗的依据。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括施用给个体：(a)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)；和(b)有效量的治疗剂，其中SPARC表达被用作选择个体接受治疗的依据。

[0100] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括：(a)确定个体中靶组织的药物摄取能力，和(b)施用给该个体：(1)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和(2)a治疗剂。在一些实施方式中，该方法进一步包括从所述个体分离组织样品，用于确定药物摄取能力。也可想到本领域技术人员可能能够原位分析和确定药物摄取能力。因此，本申请的方法不限于要求在分析前分离样品。

[0101] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括：(a)确定个体中靶组织的白蛋白摄取，和(b)施用给该个体：(1)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和(2)治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括：(a)确定个体中靶组织的窖蛋白-1表达，和(b)施用给该个体：(1)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和(2)治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括：(a)确定个体中靶组织的gp60表达，和(b)施用给该个体：(1)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和(2)治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病(诸如癌症)的方法，包括：(a)确定个体中靶组织的SPARC表达，和(b)施用给该个体：(1)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和(2)治疗剂。

[0102] 在一些实施方式中，提供了评估个体对治疗方法——其包括给药：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂——的应答性的方法，该方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，其中药物摄取能力指示个体对治疗的应答。在一些实施方式中，该方法进一步包括向确定对治疗应答的个体施用有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。基于药物摄取能力的应答性的评估可在给药方法之前或之后进行。在一些实施方式中，个体对治疗的应答性可基于其他指示在给药方法后评估。例如在一些实施方式中，提供了评估个体对治疗方法——其包括给药：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂——的应答性的方法，该方法包括确定通过个体中靶组织对治疗剂的摄取，其中治疗剂的高摄取(例如当靶组织具有总施用治疗剂的大约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％或更多时)指示个体对治疗应答。

[0103] 在一些实施方式中，提供了评估个体对治疗方法——其包括给药：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂——的应答性的方法，该方法包括确定个体靶组织中基质破坏的程度，其中瓦解的基质(例如当与没有施用紫杉烷纳米颗粒组合物的个体相比，基质瓦解至少大约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个时)指示个体对治疗应答。

[0104] 在一些实施方式中，提供了评估个体对治疗方法——其包括给药：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂——的应答性的方法，该方法包括确定个体靶组织中肿瘤血管化的程度，其中增加的肿瘤血管化(例如当与没有施用紫杉烷纳米颗粒组合物的个体相比，肿瘤血管化增加至少大约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％中的任一个时)指示个体对治疗应答。

[0105] 在一些实施方式中，提供了筛选用于治疗的个体的方法，包括给药：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗

粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂，该方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，其中如果所述个体在靶组织中具有药物摄取能力，则选择该个体。在一些实施方式中，该方法进一步包括向选泽的个体施用有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。

[0106] 在一些实施方式中，提供了确定个体是否适于使用下列进行治疗的方法：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂，该方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，其中药物摄取能力指示个体适于该治疗。在一些实施方式中，该方法进一步包括向确定适于该治疗的个体施用有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。

[0107] 在一些实施方式中，提供了确定个体是否不适于使用下列进行治疗的方法：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂，该方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，其中缺少药物摄取能力指示个体不适于该治疗。

[0108] 在一些实施方式中，提供了确定个体是否用下列适当地治疗的方法：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂，该方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，其中药物摄取能力指示个体被适当地治疗。在一些实施方式中，该方法进一步包括向确定被适当地治疗的个体连续施用有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。

[0109] 在一些实施方式中，提供了监测个体中疾病治疗的方法，包括施用给个体(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒，例如Nab-太平洋紫杉醇)和(b)有效量的治疗剂，所述方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力。

[0110] 关于本文描述的方法，筛选方法(即，鉴定个体适合或不适于治疗的方法)可独立于治疗方法之外实施，并且因此不同于治疗方法。本文描述的筛选方法可由技术人员而不是医生实施。

[0111] 可例如基于客观标准，诸如体力状态、身体检查、成像研究或实验室试验结果估计治疗的应答性或适合性。治疗的应答性或适合性也可基于由个体报告的主观标准，诸如疼痛、痛苦、疲劳或精神面貌进行估计。在治疗癌症的背景下，肿瘤大小的减小可被用作确定应答性和/或适合性的标准。肿瘤大小的减小可基于原发性肿瘤或总肿瘤负担，其通过本领域已知的任何适合的可测量方法测量，例如身体检查、成像研究、或实验室数值。

[0112] 合适的选择标准(例如针对癌症治疗)包含但不限于靶组织(诸如肿瘤)中增加的白蛋白摄取，靶组织(诸如肿瘤)中窖蛋白-1增加的水平，靶组织(诸如肿瘤)中gp60增加的水平，靶组织(诸如肿瘤)中SPARC增加的水平。

[0113] 在一些实施方式中，药物摄取能力由白蛋白摄取确定。在一些实施方式中，药物摄取能力由窖蛋白-1的水平确定。在一些实施方式中，药物摄取能力由gp-60的水平确定。在一些实施方式中，药物摄取能力由SPARC的水平确定。

[0114] 在一些实施方式中，药物摄取能力由两个或更多个参数确定。例如在一些实施方

式中，药物摄取能力基于窖蛋白-1水平和gp-60水平两者确定。在一些实施方式中，药物摄取能力基于窖蛋白-1和SPARC水平。在一些实施方式中，药物摄取能力基于窖蛋白-1、gp60和SPARC的水平。在一些实施方式中，药物摄取能力基于白蛋白摄取、gp60和SPARC的水平。同样考虑这些特性的其他结合。

[0115] 因此，例如在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中癌症的方法，包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括含有包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒的组合物，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和b)治疗剂，其中治疗基于具有选自以下的一种或多种特性的个体：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中癌症的方法，包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括含有包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒的组合物，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和b)治疗剂，其中治疗基于具有选自以下的两种或更多种特性的个体：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中癌症的方法，包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括含有包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒的组合物，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和b)治疗剂，其中治疗基于具有选自以下的三种或更多种特性的个体：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中癌症的方法，包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括含有包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒的组合物，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和b)治疗剂，其中治疗基于具有以下的个体：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取，肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平，和肿瘤组织中gp60增加的水平。在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中癌症的方法，包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括含有包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒的组合物，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和b)治疗剂，其中治疗基于具有以下的个体：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平。

[0116] 在一些实施方式中，提供了治疗有需要的个体中癌症的方法，条件是已经发现个体具有选自以下的一种或多种特性：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平，治疗包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和b)治疗剂。

[0117] 在一些实施方式中，提供了治疗癌症的方法，包括：(a)选择具有癌症的个体，其中所述癌症具有选自以下的一种或多种(或两种或更多种、三种或更多种)特性：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平；和(b)施用给该个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒组合物，例如Nab-太平洋紫杉醇)，和b)治疗剂。在一些实施方式中，提供了治疗癌症的方法，包括：(a)选择具有癌症的个体，其中所述癌症具有一种或多种(或两种或更多种、三种或更多种)选自以下的特性：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织

中SPARC增加的水平;和(b)施用给该个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒组合物,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂。在一些实施方式中,提供了治疗癌症的方法,包括:(a)选择具有癌症的个体,其中所述癌症具有:肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平和肿瘤组织中gp60增加的水平;和(b)施用给该个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒组合物,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂。在一些实施方式中,提供了治疗癌症的方法,包括:(a)选择具有癌症的个体,其中所述癌症具有:肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平;和(b)施用给该个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒组合物,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂。

[0118] 在一些实施方式中,提供了评估具有癌症的个体是否将对治疗应答的方法,所述治疗包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂,所述方法包括评估一种或多种(或两种或更多种,或三种或更多种)选自以下的特性:肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平,其中所述癌症的一种或多种特性指示个体将对治疗应答。在一些实施方式中,提供了评估具有癌症的个体是否将对治疗应答的方法,所述治疗包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂,所述方法包括评估:肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平和肿瘤组织中gp60增加的水平,其中癌症的一种或多种(诸如一种、两种或三种)特性指示个体将对治疗应答。在一些实施方式中,提供了评估具有癌症的个体是否将对治疗应答的方法,所述治疗包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂,所述方法包括评估:肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平,其中癌症的一种或多种(诸如一种、两种、三种或四种)特性指示个体将对治疗应答。

[0119] 在一些实施方式中,提供了鉴定可能对治疗应答的具有癌症的个体的方法,所述治疗包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂,所述方法包括:1)评估一种或多种(或两种或更多种,或三种或更多种)选自以下的特性:肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平,和2)鉴定具有指示提高治疗剂递送的更高可能性的一种或多种特性的个体。在一些实施方式中,提供了鉴定可能对治疗应答的具有癌症的个体的方法,所述治疗包括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂,所述方法包括:1)评估:肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平,和2)鉴定具有指示提高治疗剂递送的更高可能性的一种或多种(诸如一种、两种或三种)特性的个体。在一些实施方式中,提供了鉴定可能对治疗应答的具有癌症的个体的方法,所述治疗包

括施用给个体a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物(诸如包括包被有白蛋白的紫杉烷的纳米颗粒,例如Nab-太平洋紫杉醇),和b)治疗剂,所述方法包括:1)评估肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平和肿瘤组织中SPARC增加的水平,和2)鉴定具有指示提高治疗剂递送的更高可能性的一种或多种(诸如一种、两种、三种或四种)特性的个体。

[0120] 确定药物摄取能力的方法

[0121] 一些本文描述的方法需要确定靶组织中的药物摄取能力或使用药物摄取能力作为选择患者以便治疗的依据。

[0122] 在一些实施方式中,药物摄取能力基于靶组织中的白蛋白摄取。例如,白蛋白摄取可在组织学上估计或利用已知技术诸如金标白蛋白通过诊断成像估计。白蛋白摄取也可通过ELISA估计。

[0123] 在一些实施方式中,药物摄取能力基于靶组织中的窖蛋白-1水平。窖蛋白-1是细胞窖的主要成分。窖蛋白-1的表达在统计上与肺的鳞状细胞癌的病理阶段相关,并与具有肺鳞状细胞癌的患者的低预后相关。Yoo等,Lung Cancer(2003)42:195-202。窖蛋白-1已经显示在转移性前列腺癌中过表达(Yang等,Clin.Cancer Res.,4:1873-1880,1998),并且在淋巴结阴性患者中用作前列腺癌进展的独立预后标记,所述淋巴结阴性患者在根治性前列腺切除术后已经复发,并且在非洲裔美国男人对白种美国男人中,具有前列腺癌中增加窖蛋白-1的显著关联性。窖蛋白-1正调节也与雄激素不敏感前列腺癌的发展相关(Nasu等,Nat.Med.,4:1062-1064,1998.)。雄激素不敏感前列腺癌细胞以类固醇调节的方式分泌生物活性的窖蛋白-1(Tahir,等,Cancer Res.,61:3882-3885,2001)。分泌的窖蛋白-1可刺激在不表达窖蛋白-1的前列腺癌细胞中的生存力和克隆生长,并且通过蛋白质印迹分析,可能检测前列腺癌患者的血清HDL3部分中的窖蛋白-1(Tahir等,2001)。

[0124] 在一些实施方式中,药物摄取能力基于肿瘤细胞中的高水平的窖蛋白-1。在一些实施方式中,药物摄取能力基于供应肿瘤细胞的血管上的窖蛋白-1水平。在一些实施方式中,药物摄取能力基于肿瘤基质上的窖蛋白-1水平。在一些实施方式中,药物摄取能力基于肿瘤细胞上的窖蛋白-1水平。

[0125] 在一些实施方式中,药物摄取能力基于靶组织中的gp60水平。在一些实施方式中,药物摄取能力基于肿瘤细胞中gp60的水平。在一些实施方式中,药物摄取能力基于供应肿瘤细胞的血管上gp60的水平。在一些实施方式中,药物摄取能力基于肿瘤基质上gp60的水平。

[0126] 在一些实施方式中,药物摄取能力基于靶组织中的SPARC水平。SPARC(富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白)是在数种侵袭性癌症中正调节的基质细胞蛋白,但在正常组织中缺失(Porter等,J.Histochem.Cytochem.,43,791(1995))。人SPARC基因编码303氨基酸SPARC蛋白质,而成熟的SPARC为285氨基酸糖蛋白。在切割信号序列后,产生32-kD分泌形式,其在SDA-PAGE上因为糖基化迁移到43kD。SPARC的表达在多种肿瘤中被诱导。见PCT公布号WO08/060651和05/117952,两者的内容在此全文并入。在一些实施方式中,药物摄取能力基于肿瘤细胞中SPARC的水平。在一些实施方式中,药物摄取能力基于肿瘤基质上SPARC的水平。

[0127] 本文描述的生物标记的水平(诸如窖蛋白-1、gp60和SPARC)可基于表达水平确定。在一些实施方式中,生物标记的表达水平通过以下确定:测量规定患者群的基因表达水平,

确定群的该基因的中间表达水平，和将单个患者的相同基因的表达水平与规定患者群的中间表达水平相比较。例如，如果单个患者的关注基因的表达水平被确定处于患者群的中间表达水平之上，则患者被确定具有关注基因的高度表达。可选地，如果单个患者的关注基因的表达水平被确定处于患者群的中间表达水平以下，则患者被确定具有关注基因的低表达。在一些实施方式中，单个患者具有疾病(诸如癌症)，患者群不具有疾病(即，正常)。在一些实施方式中，单个患者具有一种组织学类型的疾病(例如，鳞状细胞癌)，患者群具有第二种组织学类型的疾病(例如，腺癌)。在一些实施方式中，单个患者和患者群具有相同组织学类型的疾病(例如，鳞状细胞癌)。

[0128] 可测量关注基因的核酸(例如，RNA或DNA)或蛋白质水平。测量基因表达的方法在本领域广泛已知并包含但不限于免疫测定、核酸酶保护测定、RNA印迹、原位杂交、ELISA、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)、实时聚合酶链反应、表达序列标签(EST)测序、cDNA微阵列杂交或基因芯片分析、消减克隆、基因表达的系列分析(SAGE)、大规模平行签名测序(MPSS)和边合成边测序(SBS)。诊断程序也可在从活组织检查或切除术获得的患者组织的组织部分(固定和/或冷冻)后直接原位进行。

[0129] 多核苷酸的扩增包含诸如PCR、连接扩增(或连接酶链反应，LCR)和扩增方法的方法。这些方法在本领域中已知并广泛实施。通常，PCR程序描述了基因扩增的方法，其由以下组成：(i)在DNA样品(或文库)内引物对特定基因的序列特异性杂交，(ii)涉及利用DNA聚合酶的多回合退火、延长和变性的持续扩增，和(iii)筛选一系列正确大小的PCR产物。所用的引物为足够长度和适当序列的寡核苷酸，以提供聚合的开始，即每个引物被特定设计，以便与被扩增的基因组座的每条链互补。

[0130] 用于进行PCR的反应物和硬件是商业可得的。可用于从特定基因区域扩增序列的引物优选与在靶区域或在它的侧翼区域中的序列互补，和与在靶区域或在它的侧翼区域中的序列特异杂交。由扩增产生的核酸序列可被直接测序。可选地，扩增序列(一种或多种)可在序列分析前被克隆。酶扩增的基因组片段的直接克隆和序列分析的方法在本领域中已知。

[0131] 在一些实施方式中，靶组织(诸如肿瘤)的活组织检查可通过在显微镜载玻片中制备活组织检查的薄片而制备，用于采用识别生物标记(诸如窖蛋白-1、gp60和SPARC)的抗体的免疫组织学。例如，为了确定SPARC水平，活组织检查载玻片可利用抗SPARC免疫组织学方案，以抗SPARC抗体染色，同时对照载玻片包含来自正常组织或其他肿瘤组织的已知SPARC水平的活组织检查切片。免疫组织学染色的强度可通过利用例如光学显微镜术分级。染色等级(例如，0、1+、2+、3+、4+)可基于染色进行分配。可基于例如2+、3+、4+或更高的肿瘤活组织检查等级确定个体具有药物摄取能力。

[0132] 在一些实施方式中，基于与正常个体群比较，靶组织具有高白蛋白摄取(或高水平的本文描述的生物标记)。在一些实施方式中，基于与具有相同疾病的个体群比较，靶组织具有高白蛋白摄取(或本文描述的高水平的生物标记)。在一些实施方式中，基于与相同个体的正常组织(或不同的患病组织)比较，靶组织具有高白蛋白摄取(或本文描述的高水平的生物标记)。

[0133] 在一些实施方式中，基于与群相比的白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)的百分等级排列，选择用于治疗的个体。例如，在规定患者群中具有一系列

白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)，并且可基于相对于该群的白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)的百分等级排列鉴定适于治疗的个体(或，相反地，个体可能不适合)。因此，在一些实施方式中，如果个体的白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)位于群的白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)的大约前80％，则个体被包含在治疗中，或被鉴定其适合接受治疗(相反地，如果他们位于群的白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)的大约后20％，个体通常不适合接受治疗)。在其他实施方式中，如果个体的白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)位于群的大约前50％，则个体被包含在治疗中，或被鉴定为适合接受治疗(相反地，如果他们位于群的白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)的大约后50％，个体通常不适合接受治疗)。在一些实施方式中，个体(例如对治疗应答或适于治疗的个体)中的白蛋白摄取水平(或本文描述的一种或多种生物标记水平)位于大约下列前百分比中的任一个：30％；25％；20％；10％；5％。根据测量的个体数目，群可为大约或可选地至少大约以下中的任一个：10、15、20、25、30、50、60、75、100、125、150、175、200、225、250、300、400、500。优选地，测量足够数量的个体，以提供在统计上显著的群，其可通过本领域已知的方法确定。群的上限可为任何数目，包含所列那些。

[0134] 治疗前列腺癌的方法

[0135] 本发明提供治疗个体中(例如，人)前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)。本发明提供治疗个体中(例如，人)前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)。在一些实施方式中，提供了治疗个体中(例如，人)前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物；和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)。在一些实施方式中，提供了治疗个体中(例如，人)前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)。在一些实施方式中，提供了治疗个体中(例如，人)前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)。在一些实施方式中，提供了治疗个体中(例如，人)前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的Nab-多西紫杉醇，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm；和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)。

[0136] 同样提供了治疗个体中前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)，其中治疗基于具有选自以下的一种或多种特性的前列腺癌：(i)腺癌，(ii)差别水平(differential level)的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取(differential albumin uptake)。在一些实施方式中，提供了治疗个体中前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)，其中治疗基于具有选自以下的一种或多种特性的前列腺癌：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别

水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取。在一些实施方式中，提供了治疗个体中前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm，和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)，其中治疗基于具有选自以下的一种或多种特性的前列腺癌：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取。在一些实施方式中，提供了治疗个体中前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm，和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)，其中治疗基于具有选自以下的一种或多种特性的前列腺癌：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取。在一些实施方式中，提供了治疗个体中前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的Nab-多西紫杉醇，和b)有效量的类固醇(例如，泼尼松)，其中治疗基于具有选自以下的一种或多种特性的前列腺癌：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取。

[0137] 本文同样提供了治疗前列腺癌的方法，包括：(a)选择具有前列腺癌的个体，其中前列腺癌具有选自以下的一种或多种特性：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取；和(b)施用给因此选择的个体i)有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和ii)有效量的类固醇。在一些实施方式中，提供了治疗前列腺癌的方法，包括：(a)选择具有前列腺癌的个体，其中前列腺癌具有选自以下的一种或多种特性：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取；和(b)施用给因此选择的个体i)有效量的包括含有包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物和ii)有效量的类固醇。在一些实施方式中，提供了治疗前列腺癌的方法，包括：(a)选择具有前列腺癌的个体，其中前列腺癌具有选自以下的一种或多种特性：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取；和(b)施用给因此选择的个体i)有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm，和ii)有效量的类固醇。在一些实施方式中，提供了治疗前列腺癌的方法，包括：(a)选择具有前列腺癌的个体，其中前列腺癌具有选自以下的一种或多种特性：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取；和(b)施用给因此选择的个体i)有效量的包括含有包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒的组合物，其中纳米颗粒组合物中纳米颗粒的平均大小不大于大约200nm，和ii)有效量的类固醇。在一些实施方式中，提供了治疗前列腺癌的方法，包括：(a)选择具有前列腺癌的个体，其中前列腺癌具有选自以下的一种或多种特性：(i)腺癌，(ii)差别水平的窖蛋白-1(CAV1)，(iii)差别水平的SPARC，(iv)差别水平的gp60，和(v)差别白蛋白摄取；和(b)施用给因此选择的个体i)有效量的Nab-多西紫杉醇，和ii)有效量的类固醇。

[0138] 在所述方法的任一种的一些实施方式中，前列腺癌的一种或多种特性包含前列腺癌的1、2、3、4或5种特性。在一些实施方式中，所述一种或多种特性包含例如至少两种或更多种特性、至少三种或更多种特性或至少四种或更多特性。例如在一些实施方式中，前列腺

癌以差别水平的CAV-1为特征。在一些实施方式中，前列腺癌以差别水平的CAV-1和gp60为特征。在一些实施方式中，前列腺癌以差别水平的窖蛋白-1(CAV1)、差别水平的SPARC、差别水平的gp60和差别白蛋白摄取为特征。

[0139] 在所述方法的任一种的一些实施方式中，前列腺癌为腺癌。在一些实施方式中，前列腺癌为肉瘤、神经内分泌肿瘤、小细胞癌症、管癌或淋巴瘤。根据Jewett分期系统，在A、B、C或D四期中的任一个中提供治疗前列腺癌的方法。在一些实施方式中，前列腺癌为A期前列腺癌(该癌症在直肠检查期间不能感知。)。在一些实施方式中，前列腺癌为B期前列腺癌(该肿瘤涉及前列腺内的更多组织，它可在直肠检查中感知，或利用因为高PSA水平而进行的活组织检查发现。)。在一些实施方式中，前列腺癌为C期前列腺癌(该癌症已经扩散到前列腺外部至附近组织。)。在一些实施方式中，前列腺癌为D期前列腺癌。

[0140] 在所述方法的任一种的一些实施方式中，前列腺癌可为雄性激素无关的前列腺癌(AIPC)。在一些实施方式中，前列腺癌可为雄性激素依赖性前列腺癌。在一些实施方式中，前列腺癌可为激素疗法难治疗的。在一些实施方式中，前列腺癌可基本上为激素疗法难治疗的。在一些实施方式中，个体可为具有与前列腺癌相关的基因、基因突变或多态性(例如，RNASEL/HPC1、ELAC2/HPC2、SR-A/MSR1、CHEK2、BRCA2、PON1、OGG1、MIC-1、TLR4和/或PTEN)的人或具有与前列腺癌相关的基因的一种或多种额外复制的人。

[0141] 在本文描述方法的任一种的一些实施方式中，前列腺癌为早期前列腺癌、非转移性前列腺癌、原发前列腺癌、晚期前列腺癌、局部晚期前列腺癌、转移性前列腺癌、缓解期前列腺癌或复发前列腺癌。在一些实施方式中，前列腺癌为局部可切除的、局部不可切除的或不可切除的。

[0142] 本文提供的方法可在辅助环境中实施。在一些实施方式中，该方法在新辅助环境中实施，即，该方法可在主要/决定性疗法前进行。在一些实施方式中，该方法用于治疗先前已经被治疗的个体。本文提供的治疗方法的任一种都可用于治疗先前没有被治疗的个体。在一些实施方式中，该方法被用作一线疗法。在一些实施方式中，该方法被用作二线疗法。

[0143] 在本文描述方法的任一种的一些实施方式中，组合物包括含有多西紫杉醇和白蛋白(诸如人血清白蛋白)的纳米颗粒，其中纳米颗粒中的多西紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中，组合物中的纳米颗粒的平均粒度不大于大约200nm(诸如小于大约200nm)。在一些实施方式中，组合物包括Nab-多西紫杉醇。在一些实施方式中，组合物为Nab-多西紫杉醇。在一些实施方式中，多西紫杉醇纳米颗粒组合物和类固醇在治疗前列腺癌上具有协同效应。在一些实施方式中，类固醇为泼尼松。

[0144] 在本文描述方法的任一种的一些实施方式中，有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物在大约30mg/m$^2$至大约200mg/m$^2$(例如，60mg/m$^2$、75mg/m$^2$或100mg/m$^2$)之间，有效量的类固醇在大约2.5mg至大约20mg(例如，2.5mg、5mg或10mg)之间。在本文描述方法的任一种的一些实施方式中，有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物每三周一次施用，有效量的类固醇每天两次施用。在一些实施方式中，有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物在大约30至大约200mg/m$^2$之间，每三周一次施用，有效量的类固醇在大约2.5mg至大约20mg之间，每天两次施用。在一些实施方式中，有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物为大约75mg/m$^2$，每三周一次施用，有效量的类固醇为大约5mg，每天两次施用。在一些实施方式中，多西紫杉醇纳米颗粒

组合物静脉内施用。在一些实施方式中，类固醇口服施用。在一些实施方式中，包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和类固醇顺序施用；并行施用或同时施用。

[0145] 因此，例如在一些实施方式中，提供了在个体中治疗前列腺癌的方法，包括施用给个体：a)在大约30mg/m$^2$至大约200mg/m$^2$(例如，60mg/m$^2$、75mg/m$^2$或100mg/m$^2$)之间的包括多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(诸如包括包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒，例如Nab-多西紫杉醇)和b)在大约2.5mg至大约20mg(例如，2.5mg、5mg或10mg)之间的类固醇(诸如泼尼松)。在一些实施方式中，提供了在个体中治疗前列腺癌的方法，包括施用给个体：a)在大约30mg/m$^2$至大约200mg/m$^2$(例如，60mg/m$^2$、75mg/m$^2$，或100mg/m$^2$)之间的包括多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(诸如包括包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒，例如Nab-多西紫杉醇)每三周一次，和b)在大约2.5mg至大约20mg(例如，2.5mg、5mg或10mg)之间的类固醇(诸如泼尼松)每天两次。在一些实施方式中，提供了在个体中治疗前列腺癌的方法，包括施用给个体：a)在大约30mg/m$^2$至大约200mg/m$^2$(例如，60mg/m$^2$、75mg/m$^2$或100mg/m$^2$)之间的包括多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(诸如包括包被有白蛋白的多西紫杉醇的纳米颗粒，例如Nab-多西紫杉醇)静脉内每三周一次，和b)在大约2.5mg至大约20mg(例如，2.5mg、5mg或10mg)之间的类固醇(诸如泼尼松)每天口服两次。

[0146] 在本文描述方法的任一种的一些实施方式中，可治疗已经被诊断具有前列腺癌或怀疑具有前列腺癌的个体(例如，人)。在一些实施方式中，个体为人。在一些实施方式中，个体为至少大约35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85岁中的任一个。在一些实施方式中，个体为雄性。在一些实施方式中，个体具有本文描述的前列腺癌类型中的任一个。在一些实施方式中，个体在外观上具有单损伤。在一些实施方式中，个体在外观上具有多损伤。在一些实施方式中，个体对使用其他药剂(诸如紫杉烷的非纳米颗粒制剂，例如，Taxol®或Taxotere®)的前列腺癌治疗有耐药性。在一些实施方式中，个体最初对使用其他药剂(诸如紫杉烷的非纳米颗粒制剂，例如，Taxol®或Taxotere®)的前列腺癌的治疗应答，但在治疗后已经进展。

[0147] 在一些实施方式中，与通常用于单药疗法的量相比，较低量的每种药理学活性化合物被用作组合疗法的一部分。在一些实施方式中，与仅使用个体化合物中任一种相比，利用组合疗法实现相同或更大的治疗益处。在一些实施方式中，与通常用于单药疗法的量相比，在组合疗法中使用的较少量(例如，较低剂量或更小频率的给药方案)的药理学活性化合物实现相同或更大的治疗益处。例如，使用少量的药理学活性化合物可导致与化合物相关的一种或多种副作用的数量、严重程度、频率或持续时间的减少。

[0148] 本文描述的方法可用于以下目的中的任何一种或多种：减轻前列腺癌的一种或多种症状，延迟前列腺癌的进展，缩小前列腺癌患者中的肿瘤大小，抑制前列腺癌肿瘤生长，延长总存活，延长无进展存活，防止或延迟前列腺癌肿瘤转移，减少(诸如根除)先已存在的前列腺癌肿瘤转移，减少先已存在的前列腺癌肿瘤转移的发生率或负担，或防止前列腺癌的复发。

[0149] 应理解本申请其他部分中描述的方法，诸如治疗方法和提高药物摄取能力的方法以及基于药物摄取能力的治疗方法，也适于本文描述的方法。

[0150] 纳米颗粒组合物

[0151] 本文描述的纳米颗粒组合物包括含有(在多个实施方式中由…组成)弱水不溶性

药物(诸如紫杉烷,包含太平洋紫杉醇或多西紫杉醇)和白蛋白(诸如人血清白蛋白)的纳米颗粒。弱水溶性药物(诸如紫杉烷)纳米颗粒已经在以下中公开:例如,美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868和6,537,579,也在美国专利公布号2005/0004002、2006/0263434和2007/0082838;PCT专利申请WO08/137148中公开,其中的每一篇都通过引用全文并入。在一些实施方式中,弱水不溶性药物为紫杉烷(诸如太平洋紫杉醇或多西紫杉醇)。在一些实施方式中,弱水不溶性药物为雷帕霉素(rapamycin)。例如,在PCT申请公布号WO08/109163中描述了包括白蛋白和雷帕霉素的纳米颗粒组合物和其治疗疾病的用途,其在此全文并入。应理解本文关于紫杉烷纳米颗粒组合物的描述同样适用于包括含有雷帕霉素的纳米颗粒的组合物,或雷帕霉素纳米颗粒组合物。

[0152] 在一些实施方式中,组合物包括具有不大于大约1000纳米(nm)的平均直径或均直径的纳米颗粒,诸如不大于大约900、800、700、600、500、400、300、200和100nm中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径为大约20至大约400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径为大约40至大约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒是无菌可过滤的。

[0153] 在一些实施方式中,本文描述的组合物中的纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径,包含例如不大于大约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60nm中的任一个。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的至少大约50%(例如至少大约60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)具有不大于大约200nm的直径,包含例如不大于大约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60nm中的任一个。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的至少大约50%(例如至少60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)落入大约20至大约400nm的范围内,包含例如大约20至大约200nm、大约40至大约200nm、大约30至大约180nm,和大约40至大约150、大约50至大约120和大约60至大约100nm中的任一个。

[0154] 在一些实施方式中,白蛋白具有可形成二硫键的巯基。在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒部分中的白蛋白的至少大约5%(包含例如至少大约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%中的任一个)是交联的(例如通过一个或多个二硫键交联)。

[0155] 在一些实施方式中,纳米颗粒包括包被有白蛋白(例如,人血清白蛋白)的紫杉烷(诸如太平洋紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物包括纳米颗粒和非纳米颗粒形式两者的紫杉烷,其中组合物中紫杉烷的至少大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个是纳米颗粒形式。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷构成纳米颗粒的以重量计多于大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合基体。在一些实施方式中,纳米颗粒包括基本上不含聚合材料(诸如聚合基体)的紫杉烷核。

[0156] 在一些实施方式中,组合物包括在组合物的纳米颗粒和非纳米颗粒部分两者中的白蛋白,其中组合物中白蛋白的至少大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个是在组合物的非纳米颗粒部分中。

[0157] 在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的白蛋白(诸如人血清白蛋白)和紫杉烷的重量比为大约18:1或更小，诸如大约15:1或更小，例如大约10:1或更小。在一些实施方式中，组合物中的白蛋白(诸如人血清白蛋白)和紫杉烷的重量比落入大约1:1至大约18:1、大约2:1至大约15:1、大约3:1至大约13:1、大约4:1至大约12:1、大约5:1至大约10:1中的任一个的范围内。在一些实施方式中，组合物的纳米颗粒部分中白蛋白和紫杉烷的的重量比为大约1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:15或更小中的任一个。在一些实施方式中，组合物中白蛋白(诸如人血清白蛋白)和紫杉烷的重量比为以下中的任一个：大约1:1至大约18:1、大约1:1至大约15:1、大约1:1至大约12:1、大约1:1至大约10:1、大约1:1至大约9:1、大约1:1至大约8:1、大约1:1至大约7:1、大约1:1至大约6:1、大约1:1至大约5:1、大约1:1至大约4:1、大约1:1至大约3:1、大约1:1至大约2:1、大约1:1至大约1:1。

[0158] 在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物包括以上特性中的一种或多种。

[0159] 本文描述的的纳米颗粒可存在于干制剂(诸如冻干的组合物)中或悬浮在生物相容的介质中。适合的生物相容的介质包含但不限于水、缓冲水性介质、盐水、缓冲盐水、氨基酸的任选缓冲溶液、蛋白质的任选缓冲溶液、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、含脂质乳液、等等。

[0160] 在一些实施方式中，药理学可接受载体包括人血清白蛋白。考虑其他白蛋白，诸如牛血清白蛋白。例如，在非人哺乳动物中使用这些组合物的背景下，诸如医治动物疾病(包含家庭宠物和农业背景)，使用这样的非人白蛋白可能是合适的。

[0161] 组合物中的白蛋白(诸如人血清白蛋白)通常用作紫杉烷的载体，即，与不包括白蛋白的组合物相比，组合物中的白蛋白使紫杉烷更容易悬浮在水性介质中或帮助保持悬浮。这可避免使用有毒溶剂(或表面活性剂)来增溶紫杉烷，并且由此可减少一种或多种施用紫杉烷进入个体(诸如人)的副作用。因此，在一些实施方式中，本文描述的组合物基本上不含(诸如不含)表面活性剂，诸如克列莫佛(包含Cremophor EL®(BASF))。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物基本上不含(诸如不含)表面活性剂。当紫杉烷纳米颗粒组合物被施用至个体时，如果组合物中克列莫佛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，则该组合物“基本上不含克列莫佛”或“基本上不含表面活性剂”。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物包含小于大约20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%或1%中的任一个的有机溶剂或表面活性剂。

[0162] 本文描述的组合物中白蛋白的量将根据组合物中的其他成分而变化。在一些实施方式中，组合物包括足以稳定水性悬浮液中的紫杉烷的量的白蛋白，例如，以稳定的胶体悬浮液(诸如纳米颗粒的稳定悬浮液)的形式。在一些实施方式中，白蛋白处于减少水性介质中紫杉烷沉淀率的量。对于含颗粒组合物，白蛋白的量也取决于紫杉烷的纳米颗粒的大小和密度。

[0163] 如果它保持在水性介质中悬浮(诸如没有可见的析出或沉淀)长的一段时间，诸如至少大约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小时中的任一个，则紫杉烷在水性悬浮液中是“稳定的”。悬浮液通常但不是必须适于施用至个体(诸如人)。悬浮液的稳定性通常(但不是必须)在储存温度(诸如室温(诸如20-25℃)或冷冻条件(诸如4℃))下估计。例如，如果它没有显示裸眼可见的絮凝或颗粒凝聚，或在悬浮液制备后大约十五分钟，当在光学显微镜下，在1000倍下观察时没有显示絮凝或颗粒凝聚，则悬浮

液在储存温度下是稳定的。稳定性也可在加速试验条件下估计，诸如在高于大约40℃的温度下。

[0164] 在一些实施方式中，白蛋白以在某一浓度下足以稳定水性悬浮液中的紫杉烷的量存在。例如，组合物中紫杉烷的浓度为大约0.1至大约100mg/ml，包含例如大约0.1至大约50mg/ml、大约0.1至大约20mg/ml、大约1至大约10mg/ml、大约2mg/ml至大约8mg/ml、大约4至大约6mg/ml、大约5mg/ml中的任一个。在一些实施方式中，紫杉烷的浓度为至少大约1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml和50mg/ml中的任一个。在一些实施方式中，白蛋白以避免使用表面活性剂(诸如克列莫佛)的量存在，以便组合物不含或基本上不含表面活性剂(诸如克列莫佛)。

[0165] 在一些实施方式中，液体形式的组合物包括大约0.1％至大约50％(w/v)(例如大约0.5％(w/v)、大约5％(w/v)、大约10％(w/v)、大约15％(w/v)、大约20％(w/v)、大约30％(w/v)、大约40％(w/v)或大约50％(w/v))的白蛋白。在一些实施方式中，液体形式的组合物包括大约0.5％至大约5％(w/v)的白蛋白。

[0166] 在一些实施方式中，白蛋白，例如，紫杉烷纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比是以便足够量的紫杉烷结合至细胞或由细胞运输。尽管白蛋白与紫杉烷的重量比将必须针对不同的白蛋白和紫杉烷组合进行优化，但通常白蛋白，例如，白蛋白与紫杉烷的重量比(w/w)为大约0.01:1至大约100:1、大约0.02:1至大约50:1、大约0.05:1至大约20:1、大约0.1:1至大约20:1、大约1:1至大约18:1、大约2:1至大约15:1、大约3:1至大约12:1、大约4:1至大约10:1、大约5:1至大约9:1或大约9:1。在一些实施方式中，白蛋白与紫杉烷的重量比为大约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或更小中的任一个。在一些实施方式中，组合物中白蛋白(诸如人血清白蛋白)和紫杉烷的重量比为以下中的任一个：大约1:1至大约18:1、大约1:1至大约15:1、大约1:1至大约12:1、大约1:1至大约10:1、大约1:1至大约9:1、大约1:1至大约8:1、大约1:1至大约7:1、大约1:1至大约6:1、大约1:1至大约5:1、大约1:1至大约4:1、大约1:1至大约3:1、大约1:1至大约2:1、大约1:1至大约1:1。

[0167] 在一些实施方式中，白蛋白允许组合物被施用至个体(诸如人)，而没有显著的副作用。在一些实施方式中，白蛋白(诸如人血清白蛋白)处于有效减少施用紫杉烷给人的一种或多种副作用的量。术语“减少施用紫杉烷的一种或多种副作用”指的是减少、减轻、消除或避免一种或多种不期望的由紫杉烷引起的作用，以及由用于递送紫杉烷的递送介质(诸如使紫杉烷适于注射的溶剂)引起的副作用。这样的副作用包含，例如，骨髓抑制、神经毒性、过度敏感性、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激、外周神经疾病、中性白细胞减少症发烧、过敏反应、静脉血栓症、外渗和其组合。然而，这些副作用仅仅是示例性的，并且与紫杉烷有关的其他副作用或副作用的组合可被减少。

[0168] 在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物包括Abraxane®(Nab-太平洋紫杉醇)。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物为Abraxane®(Nab-太平洋紫杉醇)。Abraxane®是由人白蛋白USP稳定的太平洋紫杉醇的制剂，其可被分散在直接可注射生理

溶液中。当被分散在合适的水性介质诸如0.9％氯化钠注射剂或5％葡萄糖注射剂中时，Abraxane®形成稳定的太平洋紫杉醇的胶体悬浮液。胶体悬浮液中纳米颗粒的平均粒度为大约130纳米。因为HAS在水中易溶解，所以Abraxane®可以多种浓度重构，所述浓度从稀释(0.1mg/ml太平洋紫杉醇)至浓缩(20mg/ml太平洋紫杉醇)，包含例如大约2mg/ml至大约8mg/ml、大约5mg/ml。

[0169] 制造纳米颗粒组合物的方法在本领域中已知。例如，包含紫杉烷(诸如太平洋紫杉醇)和白蛋白(诸如人血清白蛋白)的纳米颗粒可在高剪切力(例如，超声波法、高压均质化等等)的条件下制备。这些方法在例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868和6,537,579中公开，并且也在美国专利公布号2005/0004002、2007/0082838、2006/0263434和PCT申请WO08/137148中公开。

[0170] 简言之，紫杉烷(诸如太平洋紫杉醇)被溶解在有机溶剂中，并且该溶液可被添加至白蛋白溶液。该混合物受到高压均质化。有机溶剂可随后通过蒸发去除。可进一步冻干获得的分散物。合适的有机溶剂包含例如酮、酯、醚、氯化溶剂和在本领域中已知的其他溶剂。例如，有机溶剂可为二氯甲烷或氯仿/乙醇(例如比率为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)。

[0171] 治疗剂

[0172] 在一些实施方式中，治疗剂为化疗剂，包含(并且在一些实施方式中选自)抗代谢药(包含核苷类似物，诸如吉西他滨)、铂基药剂(诸如卡铂或顺铂)、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、蒽环类抗生素、长春碱、蛋白酶体抑制剂、大环内酯类和拓朴异构酶抑制剂。在一些实施方式中，治疗剂为铂基药剂，诸如卡铂。

[0173] 在一些实施方式中，治疗剂为特异地以细胞为目标的药剂(靶向药剂)。合适的药剂包含例如识别特异性细胞受体的抗体、激酶抑制剂或以特异性细胞受体或蛋白为目标的分子，例如hedgehog抑制剂。

[0174] 在一些实施方式中，治疗剂为吉西他滨。在一些实施方式中，治疗剂不是吉西他滨。在一些实施方式中，靶组织难于被吉西他滨透过。在一些实施方式中，靶组织为胰腺癌组织。在一些实施方式中，靶组织不是胰腺组织。

[0175] 在一些实施方式中，治疗剂为铂基药剂(诸如卡铂、顺铂，或奥沙利铂)。在一些实施方式中，治疗剂不是铂基药剂。在一些实施方式中，靶组织难于被铂基药剂透过。在一些实施方式中，靶组织为肺癌组织(诸如鳞状NSCLC组织)。在一些实施方式中，靶组织不是肺癌组织。

[0176] 适于用于本文描述方法的其他治疗剂包含美国专利申请公布号2006/0263434中描述的那些，其全部内容在此通过引用并入。

[0177] 施用模式

[0178] 在本文一些实施方式中描述的方法包括含有白蛋白和紫杉烷的紫杉烷纳米颗粒组合物与治疗剂的共施用。

[0179] 在一些实施方式中，同时施用紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂(包含本文描述的特异性治疗剂)。当同时施用药物时，纳米颗粒中的药物和治疗剂可被包含在相同组合物中(例如，包括纳米颗粒和治疗剂两者的组合物)或不同的组合物中(例如，纳米颗粒包含在一种组合物中，治疗剂包含在另一种组合物)。

[0180] 在一些实施方式中，按顺序施用紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂。可首先施用紫杉烷纳米颗粒组合物或治疗剂。紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂被包含在不同的组合物中，其可被包含在相同或不同的包装中。

[0181] 在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的给药是并行的，即，紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的给药期相互重叠。在一些实施方式中，在施用治疗剂前，紫杉烷纳米颗粒组合物施用至少一个周期(例如，至少2、3或4个周期的任一个)。在一些实施方式中，治疗剂施用至少一、二、三或四周中的任一个。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的施用在大约相同的时间开始(例如，在1、2、3、4、5、6或7天中的任一个内)。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的施用在大约相同的时间上终止(例如，在1、2、3、4、5、6或7天中的任一个内)。在一些实施方式中，在终止施用紫杉烷纳米颗粒组合物后，持续治疗剂的施用(例如持续大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个)。在一些实施方式中，在开始紫杉烷纳米颗粒组合物的施用后(例如在大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个后)，开始治疗剂的给药。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的施用在大约相同的时间上开始和终止。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的施用在大约相同的时间上开始，并且在终止紫杉烷纳米颗粒组合物的施用后，持续治疗剂的施用(例如持续大约中1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12个月的任一个)。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的施用在大约相同的时间上停止，并且在开始紫杉烷纳米颗粒组合物的施用后(例如在大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个后)，开始治疗剂的施用。

[0182] 在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂的施用是非并行的。例如在一些实施方式中，在施用治疗剂之前，紫杉烷纳米颗粒组合物的施用终止。在一些实施方式中，在施用紫杉烷纳米颗粒组合物之前，治疗剂的施用终止。在这两种非并行施用之间的时间段可处于大约两周至八周的范围中，诸如大约四周。

[0183] 含药物的纳米颗粒组合物和治疗剂的给药频率可在治疗过程期间基于施用医生的判断进行调节。当分别施用时，含药物的纳米颗粒组合物和治疗剂可在不同的给药频率或间隔下施用。例如，含药物的纳米颗粒组合物可每周或每三周一次施用，而治疗剂可更频繁或较不频繁地施用。在一些实施方式中，可使用含药物的纳米颗粒和/或治疗剂的持续连续释放制剂。实现持续释放的多种制剂和设备在本领域中已知。也可使用本文描述的施用配置的组合。

[0184] 紫杉烷纳米颗粒组合物和治疗剂可用相同的施用途径或不同的施用途径施用。在一些实施方式中(对于同时和按顺序施用两者)，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷和治疗剂以预定比率施用。例如在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷和治疗剂的以重量计的比率为大约1比1。在一些实施方式中，该重量比可在大约0.001至大约1和大约1000至大约1之间，或在大约0.01至大约1和100至大约1之间。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷和治疗剂的以重量计的比率小于大约100:1、50:1、30:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1和1:1中的任一个。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷和治疗剂的以重量计的比率为多于大约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、30:1、50:1、100:1中的任一个。考虑其他比率。

[0185] 因此，在一些实施方式中，施用亚治疗量的紫杉烷纳米颗粒组合物中药物和/或治

疗剂。

[0186] 在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的剂量是非细胞毒性的。可例如通过本文描述的一种或多种方法测量细胞毒性。可基于体外细胞生存力测定确定非细胞毒性量。非细胞毒性量可为体外细胞生存力测定中不足以引起大约50％或更多细胞死亡的量。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷的量不足以引起体外细胞生存力测定中大约40％或更多、30％或更多、20％或更多、10％或更多、5％或更多、4％或更多、3％或更多、2％或更多或1％或更多中的任一个的细胞死亡。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的量不足以引起体外细胞生存力测定中任何可测量的细胞死亡。非细胞毒性量也可基于药物毒性的体内测定确定。例如，非细胞毒性量可为体内细胞毒性测定中不足以杀死大约50％或更多的试验群的量。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷的量为体内细胞毒性测定中不足以杀死大约40％或更多、30％或更多、20％或更多、10％或更多、5％或更多、4％或更多、3％或更多、2％或更多或1％或更多中的任一个的试验群。在一些实施方式中，在体内药物毒性测定中，组合物的量不足以引起试验群中任何死亡。非细胞毒性量也可基于个体中要求诱导明显的全身毒性(诸如重量减少)的紫杉烷的量确定，即，如果它不诱导任何明显的全身毒性，则该药物的量为非细胞毒性的。例如在一些实施方式中，非细胞毒性量为诱导小于大约15％(包含例如小于大约10％、8％、5％或更小中的任一个)的重量减少的量。

[0187] 在一些实施方式中，与当单独施用时每种的相应的正常剂量相比，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷和治疗剂两者的剂量减少。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的紫杉烷和治疗剂在亚治疗水平即减少的水平上施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物和/或治疗剂的剂量基本上小于确定的最大中毒剂量(MTD)。例如，紫杉烷纳米颗粒组合物和/或治疗剂的剂量小于MTD的大约50％、40％、30％、20％或10％。

[0188] 可使用本文描述的施用配置的组合。本文描述的组合疗法方法可单独实施或与其他疗法结合，诸如化疗法、放射疗法、外科手术、激素疗法、基因疗法、免疫疗法、化学免疫疗法、基于肝动脉的疗法、冷冻疗法、超声疗法、肝脏移植、局部消融疗法、射频消融疗法、光动力疗法等等。

[0189] 本文描述的治疗剂可经多种途径施用至个体(诸如人)，诸如非肠道，包含静脉内、动脉内、腹膜内、肺内、口服、吸入、肺泡内、肌肉内、气管内、皮下、眼内、鞘内或经皮。在一些实施方式中，治疗剂静脉内施用。在一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物口服施用。

[0190] 组合物中紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的示例性给药包含以下范围中的任一个：大约0.1mg至大约500mg、大约0.1mg至大约2.5mg、大约0.5至大约5mg、大约5至大约10mg、大约10至大约15mg、大约15至大约20mg、大约20至大约25mg、大约20至大约50mg、大约25至大约50mg、大约50至大约75mg、大约50至大约100mg、大约75至大约100mg、大约100至大约125mg、大约125至大约150mg、大约150至大约175mg、大约175至大约200mg、大约200至大约225mg、大约225至大约250mg、大约250至大约300mg、大约300至大约350mg、大约350至大约400mg、大约400至大约450mg或大约450至大约500mg。在一些实施方式中，有效量的组合物(例如，单位剂量形式)中的紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的量处于大约5mg至大约500mg的范围中，诸如大约30mg至大约300mg或大约50mg至大约200mg。在一些实施方式中，组合物中紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的浓度是稀释的(大约0.1mg/ml)或浓缩的(大约100mg/ml)，

包含例如大约0.1至大约50mg/ml、大约0.1至大约20mg/ml、大约1至大约10mg/ml、大约2mg/ml至大约8mg/ml、大约4至大约6mg/ml或大约5mg/ml中的任一个。在一些实施方式中，紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的浓度至少大约0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml或50mg/ml中的任一个。

[0191] 纳米颗粒组合物中紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的示例性有效量包含但不限于至少大约25mg/$m^2$、30mg/$m^2$、50mg/$m^2$、60mg/$m^2$、75mg/$m^2$、80mg/$m^2$、90mg/$m^2$、100mg/$m^2$、120mg/$m^2$、125mg/$m^2$、150mg/$m^2$、160mg/$m^2$、175mg/$m^2$、180mg/$m^2$、200mg/$m^2$、210mg/$m^2$、220mg/$m^2$、250mg/$m^2$、260mg/$m^2$、300mg/$m^2$、350mg/$m^2$、400mg/$m^2$、500mg/$m^2$、540mg/$m^2$、750mg/$m^2$、1000mg/$m^2$或1080mg/$m^2$中的任一个的紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)。在不同实施方式中，组合物包含小于大约350mg/$m^2$、300mg/$m^2$、250mg/$m^2$、200mg/$m^2$、150mg/$m^2$、120mg/$m^2$、100mg/$m^2$、90mg/$m^2$、50mg/$m^2$或30mg/$m^2$的紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)中的任一个。在一些实施方式中，每次施用的紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的量小于大约25mg/$m^2$、22mg/$m^2$、20mg/$m^2$、18mg/$m^2$、15mg/$m^2$、14mg/$m^2$、13mg/$m^2$、12mg/$m^2$、11mg/$m^2$、10mg/$m^2$、9mg/$m^2$、8mg/$m^2$、7mg/$m^2$、6mg/$m^2$、5mg/$m^2$、4mg/$m^2$、3mg/$m^2$、2mg/$m^2$或1mg/$m^2$中的任一个。在一些实施方式中，组合物中紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的有效量被包含在以下范围中的任一个中：大约1至大约5mg/$m^2$、大约5至大约10mg/$m^2$、大约10至大约25mg/$m^2$、大约25至大约50mg/$m^2$、大约50至大约75mg/$m^2$、大约75至大约100mg/$m^2$、大约100至大约125mg/$m^2$、大约125至大约150mg/$m^2$、大约150至大约175mg/$m^2$、大约175至大约200mg/$m^2$、大约200至大约225mg/$m^2$、大约225至大约250mg/$m^2$、大约250至大约300mg/$m^2$、大约300至大约350mg/$m^2$或大约350至大约400mg/$m^2$。在一些实施方式中，组合物中紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的有效量为大约5至大约300mg/$m^2$，诸如大约100至大约150mg/$m^2$、大约120mg/$m^2$、大约130mg/$m^2$或大约140mg/$m^2$。

[0192] 在以上方面中的任一个的一些实施方式中，组合物中紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的有效量包含至少大约1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg或60mg/kg中的任一个。在多种实施方式中，组合物中紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的有效量包含小于大约350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg，或1mg/kg中任一个的紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)。

[0193] 施用纳米颗粒组合物的示例性给药频率包含但不限于每天、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天、每周不间断、四周中的三周、每三周一次、每两周一次或三周中的两周。在一些实施方式中，组合物大约每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，组合物一周施用至少大约1x(1次)、2x、3x、4x、5x、6x或7x(即，每天)中的任一个。在一些实施方式中，每次施用之间的间隔小于大约6月、3月、1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多于大约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月或12个月中的任一个。在一些实施方式中，给药方案中没有中断。在一些实施方式中，每次施用之间的间隔至多大约一周。

[0194] 在一些实施方式中，给药频率每两天一次，进行一次、两次、三次、四次、五次、六

次、七次、八次、九次、十次和十一次。在一些实施方式中，给药频率为每两天一次，进行五次。在一些实施方式中，紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)在至少十天的期间施用，其中每次施用之间的间隔至多大约两天，和其中每次施用的紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的剂量为大约0.25mg/$m^2$至大约250mg/$m^2$、大约0.25mg/$m^2$至大约150mg/$m^2$、大约0.25mg/$m^2$至大约75mg/$m^2$，诸如大约0.25mg/$m^2$至大约25mg/$m^2$或大约25mg/$m^2$至大约50mg/$m^2$。

[0195] 组合物的施用可延长一段长的时间，诸如从大约一个月至大约七年。在一些实施方式中，该组合物在至少大约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84个月中的任一个的期间施用。

[0196] 在一些实施方式中，当以3周方案给予时，纳米颗粒组合物中紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的剂量可在5-400mg/$m^2$的范围内，或当以每周一次方案给予时，为5-250mg/$m^2$(诸如80-150mg/$m^2$，例如100-120mg/$m^2$)。例如，在三周方案中，紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)的量为大约60至大约300mg/$m^2$(例如，大约260mg/$m^2$)。

[0197] 施用纳米颗粒组合物(例如，太平洋紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物)的其他示例性的给予方案包含但不限于，100mg/$m^2$，每周，没有中断；75mg/$m^2$每周，四周中的3周；100mg/$m^2$，每周，4周中的3周；125mg/$m^2$，每周，4周中的3周；125mg/$m^2$，每周，3周中的2周；130mg/$m^2$，每周，没有中断；175mg/$m^2$，每2周一次；260mg/$m^2$，每2周一次；260mg/$m^2$，每3周一次；180-300mg/$m^2$，每三周；60-175mg/$m^2$，每周，没有中断；20-150mg/$m^2$，一周两次；和150-250mg/$m^2$，一周两次。组合物的给药频率可在治疗过程期间基于施用医生的判断进行调节。

[0198] 在一些实施方式中，个体被治疗至少大约一、二、三，四、五、六、七、八、九或十个治疗周期中的任一个。

[0199] 本文描述的组合物允许在少于大约24小时的输注时间期间输注组合物至个体。例如在一些实施方式中，组合物在小于大约24小时、12小时、8小时、5小时、3小时、2小时、1小时、30分钟、20分钟或10分钟中的任一个的输注时间期间施用。在一些实施方式中，组合物在大约30分钟的输注时间期间施用。

[0200] 纳米颗粒组合物中紫杉烷(在一些实施方式中为太平洋紫杉醇)的其他示例性剂量包含但不限于大约50mg/$m^2$、60mg/$m^2$、75mg/$m^2$、80mg/$m^2$、90mg/$m^2$、100mg/$m^2$、120mg/$m^2$、160mg/$m^2$、175mg/$m^2$、200mg/$m^2$、210mg/$m^2$、220mg/$m^2$、260mg/$m^2$和300mg/$m^2$中的任一个。例如，当以3周方案给予时，纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量可在大约100-400mg/$m^2$的范围中，或当以每周一次方案给予时在大约50-250mg/$m^2$的范围中。

[0201] 治疗剂的给药频率可与紫杉烷纳米颗粒组合物的给药频率相同或不同。例如，治疗剂可施用一天三次、一天两次、每天一次、一周6次、一周5次、一周4次、一周3次、一周两次、每周一次。在一些实施方式中，治疗剂每天施用两次或每天施用三次。治疗剂的示例性的量包含但不限于以下范围中的任一个：大约0.5至大约5mg、大约5至大约10mg、大约10至大约15mg、大约15至大约20mg、大约20至大约25mg、大约20至大约50mg、大约25至大约50mg、大约50至大约75mg、大约50至大约100mg、大约75至大约100mg、大约100至大约125mg、大约125至大约150mg、大约150至大约175mg、大约175至大约200mg、大约200至大约225mg、大约225至大约250mg、大约250至大约300mg、大约300至大约350mg、大约350至大约400mg、大约400至大约450mg或大约450至大约500mg。例如，治疗剂可以大约1mg/kg至大约200mg/kg(包含例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/

kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)的剂量施用。例如在一些实施方式中,STMN1抑制剂以大约1-100mg/kg(包含例如5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg)每两天施用,进行五次。

[0202] 在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的有效量在大约45mg/$m^2$至大约350mg/$m^2$之间,并且治疗剂的有效量为大约1mg/kg至大约200mg/kg(包含例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的有效量在大约80mg/$m^2$至大约350mg/$m^2$之间,并且治疗剂的有效量为大约1mg/kg至大约200mg/kg(包含例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的有效量在大约80mg/$m^2$至大约300mg/$m^2$之间,并且治疗剂的有效量为大约1mg/kg至大约200mg/kg(包含例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的有效量在大约150mg/$m^2$至大约350mg/$m^2$之间,并且治疗剂的有效量为大约1mg/kg至大约200mg/kg(包含例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的有效量在大约80mg/$m^2$至大约150mg/$m^2$之间,并且治疗剂的有效量为大约1mg/kg至大约200mg/kg(包含例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的有效量为大约100mg/$m^2$。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的有效量在大约170mg/$m^2$至大约200mg/$m^2$之间,并且治疗剂的有效量为大约1mg/kg至大约200mg/kg(包含例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷的有效量在大约200mg/$m^2$至大约350mg/$m^2$之间,并且治疗剂的有效量为大约1mg/kg至大约200mg/kg(包含例如大约1mg/kg至大约20mg/kg、大约20mg/kg至大约40mg/kg、大约40mg/kg至大约60mg/kg、大约60mg/kg至大约80mg/kg、大约80mg/kg至大约100mg/kg、大约100mg/kg至大约120mg/kg、大约120mg/kg至大约140mg/kg、大约140mg/kg至大约200mg/kg)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物中紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的有效量

为大约260mg/m$^2$。在以上方法中的任一种的一些实施方式中，治疗剂的有效量为大约20-30mg/kg、大约30-40mg/kg、大约40-50mg/kg、大约50-60mg/kg、大约60-70mg/kg、大约70-80mg/kg、大约80-100mg/kg或大约100-120mg/kg。

[0203] 在一些实施方式中，治疗剂的合适剂量大约是在临床疗法中使用的那些，其中该治疗剂单独施用或与治疗剂结合。

[0204] 试剂盒、制品和销售方法

[0205] 本申请也提供了可用于本文描述方法的试剂盒和制品。

[0206] 在一些实施方式中，提供了试剂盒，包括：1)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和2)将所述组合物用于促进治疗剂递送的方法的说明书。在一些实施方式中，提供了试剂盒，包括：1)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和2)将所述组合物用于产生递送治疗剂的有利组织微环境的方法的说明书。在一些实施方式中，该试剂盒进一步包括所述治疗剂。

[0207] 在一些实施方式中，提供了试剂盒，包括：1)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和2)治疗剂，和c)基于药物摄取能力选择患者的说明书。

[0208] 在一些实施方式中，提供了试剂盒，包括：1)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和2)确定个体中靶组织的药物摄取能力的药剂。在一些实施方式中，该试剂盒进一步包括基于药物摄取能力选择患者的说明书。

[0209] 在一些实施方式中，提供了制品，包括包装在一起的：a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，b)治疗剂，和c)标签，其表示(即指示)组合物和治疗剂被指示用于治疗具有癌症的个体，所述癌症具有指示提高治疗剂递送的较高可能性的一种或多种特性(诸如选自以下的特性：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平)。

[0210] 在一些实施方式中，提供了销售组合疗法的方法，该组合疗法包括：a)包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和b)用于个体亚群中的治疗剂，该方法包括通知目标受众使用组合疗法治疗具有癌症的该个体亚群，所述癌症具有指示提高治疗剂递送的较高可能性的一种或多种特性(诸如选自以下的特性：肿瘤组织中增加的白蛋白摄取、肿瘤组织中窖蛋白-1增加的水平、肿瘤组织中gp60增加的水平、肿瘤组织中SPARC增加的水平)。

[0211] 示例性实施方式

[0212] 在一些实施方式中本申请提供治疗个体中疾病的方法，包括施用给个体有效量的治疗剂和包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，其中与没有与紫杉烷纳米颗粒组合物共施用的治疗剂的摄取相比，靶组织的治疗剂的摄取提高。在一些实施方式中，该疾病为癌症。在一些实施方式中，靶组织为肿瘤(诸如实体瘤)。

[0213] 在一些实施方式中，提供了促进个体中靶组织的治疗剂摄取的方法，包括施用给个体治疗剂连同包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，靶组织为肿瘤(诸如实体瘤)。

[0214] 在一些实施方式中，提供了改变靶组织的微环境以促进治疗剂进入的方法，包括施用给个体包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，靶组织为肿瘤(诸如实体瘤)。在一些实施方式中，与没有施用纳米颗粒组合物的个体相比，肿瘤基质减少。在一些实施方式中，与没有施用纳米颗粒组合物的个体相比，肿瘤血管化增加。在一

些实施方式中，与没有施用纳米颗粒组合物的个体相比，肿瘤中细胞/血管邻近性增加。

[0215] 在一些实施方式中，根据本部分中上述方法中的任一种，该方法进一步包括施用有效量的治疗剂。

[0216] 在一些实施方式中，根据本部分中上述方法中的任一种，个体中靶组织具有以下特性的任何一种或多种：1)增加的白蛋白摄取；2)增加的窖蛋白-1表达；3)增加的gp60表达；和4)增加的SPARC表达。

[0217] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中药物摄取能力被用作选择个体以接受治疗的依据。

[0218] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病的方法，包括：(a)确定个体中靶组织的药物摄取能力，和(b)施用给该个体：(1)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(2)治疗剂。

[0219] 在一些实施方式中，提供了鉴定适于治疗疾病的个体的方法，所述治疗疾病包括施用：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中如果个体在靶组织中具有药物摄取能力，则个体被鉴定为适于治疗。在一些实施方式中，该方法进一步包括向个体施用所述有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。

[0220] 在一些实施方式中，提供了评估个体对疾病治疗的应答性的方法，所述治疗包括施用：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和(b)有效量的治疗剂，该方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，其中药物摄取能力指示个体对治疗应答。在一些实施方式中，该方法进一步包括向个体施用所述有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。

[0221] 在一些实施方式中，根据本部分中描述的涉及药物摄取能力的方法中的任一种，其中药物摄取能力基于选自以下的一种或多种特性确定：(a)高水平的白蛋白摄取；(b)高水平的窖蛋白-1表达；(c)高水平的gp-60表达；和(d)高水平的SPARC表达。

[0222] 在根据本部分中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷为太平洋紫杉醇。在一些实施方式中，紫杉烷为多西紫杉醇。

[0223] 在根据本部分中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有小于大约200nm的平均粒度。

[0224] 在根据本部分中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的纳米颗粒包括包被有白蛋白的紫杉烷。

[0225] 在根据本部分中描述的任一种方法的一些实施方式中，治疗剂选自抗代谢药、铂基药剂和泼尼松。

[0226] 在一些实施方式中，根据本部分中描述的涉及疾病的方法中的任一种，该疾病为胰腺癌、肺癌或黑素瘤。在一些实施方式中，该疾病为鳞状细胞癌。在一些实施方式中，该疾病为鳞状NSCLC。

[0227] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中高度纤维化和/或具有致密基质的癌症的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中，癌症为胰腺癌、肺癌、黑素瘤或前列腺癌。在一些实施方式中，癌症选自：鳞状

细胞癌、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤。在一些实施方式中，该方法进一步包括施用其他治疗剂。在一些实施方式中，当单独施用时个体对包括含有紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物的治疗无应答和/或当单独施用时个体对治疗剂的治疗无应答。在一些实施方式中，该方法包括在施用紫杉烷纳米颗粒组合物前，在个体中评估以下中的一种或多种：a)组织基质的量，b)组织血管化，c)细胞/血管邻近性，b)肿瘤基体的密度，和d)基质细胞标记的表达。在一些实施方式中，个体中靶组织具有以下特性的任何一种或多种：1)高水平的白蛋白摄取；2)高水平的窖蛋白-1表达；3)高水平的gp60表达；和4)高水平的SPARC表达。在根据本段中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷为太平洋紫杉醇或多西紫杉醇。在根据本段中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有小于大约200nm的平均粒度。在根据本段中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物包括包被有白蛋白的紫杉烷。在根据本段中描述的任一种方法的一些实施方式中，治疗剂选自抗代谢药、铂基药剂和泼尼松。

[0228] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中疾病的方法，包括施用给个体：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物，和(b)有效量的治疗剂，其中药物摄取能力被用作选择个体以接受治疗的依据。在一些实施方式中，该方法进一步包括在紫杉烷纳米颗粒组合物的施用前确定个体中靶组织的药物摄取能力。在一些实施方式中，药物摄取能力基于选自以下的一种或多种特性确定：(a)高水平的白蛋白摄取；(b)高水平的窖蛋白-1表达；(c)高水平的gp-60表达；和(d)高水平的SPARC表达。在一些实施方式中，该疾病为癌症。在一些实施方式中，癌症为胰腺癌、肺癌、黑素瘤或前列腺癌。在一些实施方式中，癌症选自：鳞状细胞癌、间皮瘤、成纤维细胞性纤维瘤、促纤维增生性圆细胞肿瘤、结肠直肠癌和胃肠道肿瘤。在根据本段中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷为太平洋紫杉醇或多西紫杉醇。在根据本段中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有小于大约200nm的平均粒度。在根据本段中描述的任一种方法的一些实施方式中，紫杉烷纳米颗粒组合物包括包被有白蛋白的紫杉烷。在根据本段中描述的任一种方法的一些实施方式中，治疗剂选自抗代谢药、铂基药剂和泼尼松。

[0229] 在一些实施方式中，提供了评估个体对疾病治疗的应答性的方法，所述疾病治疗包括施用：(a)有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和(b)有效量的治疗剂，该方法包括确定个体中靶组织的药物摄取能力，其中药物摄取能力指示个体对治疗应答。在一些实施方式中，该方法进一步包括向个体施用所述有效量的包括含有白蛋白和紫杉烷的纳米颗粒的组合物和治疗剂。

[0230] 在一些实施方式中，提供了治疗个体中前列腺癌的方法，包括施用给个体a)有效量的包括含有多西紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和b)有效量的类固醇(诸如泼尼松)。

[0231] 本领域的技术人员将认识到一些实施方式可能处于本发明的范围和精神内。本发明现在将参考以下非限制性实施例更详细地进行描述。以下实施例进一步说明了本发明，但当然不应被解释为以任何方式限制它的范围。

## 实施例

[0232] 实施例1:治疗胰腺癌的临床研究

[0233] 设计该疾病特异性阶段1/2研究以评估吉西他滨加Nab-太平洋紫杉醇(Nab-P)的安全性和功效以及结果与肿瘤SPARC和血清CA19-9水平的关联。

[0234] 患者合适性:招募18岁或更大、患有组织学确认的胰腺的转移性腺癌的患者。这些患者没有胰岛细胞肿瘤、局部扩散性疾病、或转移性疾病的先期化疗。

[0235] 研究设计和治疗:该研究为开放性标记阶段1/2研究。100、125或150mg/$m^2$Nab-太平洋紫杉醇+吉西他滨(1000mg/$m^2$)每周施用,持续3周(第1、8、15天),随后停止一周。

[0236] 安全性终点:初级安全性终点为最大耐受剂量(MTD)和剂量限制毒性(DLT)。次级终点为治疗相关的不良事件(AE)和严重AE的发生率。

[0237] 功效终点:功效终点为确认的应答率(RR;完全或部分应答[CR,PR])、≥16周稳定的疾病(SD)、疾病进展(PD)、无进展存活(PFS)和总存活(OS)。

[0238] 评估:调查人应答利用RECIST标准由CT确定。独立放射检查利用EORTC标准通过RECIST和PET评估CT。

[0239] 生物标记评估:利用肿瘤细胞和基质成纤维细胞两者中的2个抗体(M和P)研究不同的SPARC表位。在每个周期监视血清CA19-9水平。

[0240] 统计学分析:Cox比例风险模型用于PFS和OS。CA19-9水平和RR之间的关联由费希尔恰当检验考察;CA19-9水平和PFS/OS之间的最大%变化由对数秩检验(log-rank test)分析。SPARC与结果如PFS的关系由对数秩检验评估。

[0241] 结果:67位患者接受了治疗。通过RECIST标准,利用CT扫描所有患者确认的总应答率(ORR)为31/67(46%),3/67(4%)实现了完全应答。100mg/$m^2$组的ORR为8/20(40%)和125mg/$m^2$组的ORR为22/44(50%)。所有患者的疾病控制率(DCR,其包含ORR+>=16周稳定的疾病)为43/67(64%)。100mg/$m^2$组的DCR为12/20(60%),125mg/$m^2$组的DCR为30/44(68%)。45位患者的PET扫描的评定产生了6/45(13%)的完全应答、20/45(44%)的部分应答和27/45(60%)的DCR。

[0242] 67位患者的中数无进展存活(PFS)为7.1个月。在100mg/$m^2$组(20位患者)中,PFS为5.5个月,在125mg/$m^2$组(44患者)中,PFS为8个月。

[0243] 67位患者中的中数总存活(OS)为10.3个月。在100mg/$m^2$组(20患者)中,OS为9.3个月,在125mg/$m^2$组(44患者)中,OS为12.2个月。

[0244] 发生在>20%患者中的最普通的3和4级不良事件为嗜中性白血球减少症。9位(18%)患者和4位(8%)患者分别具有3/4级事件。也观察到神经病。

[0245] Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨在晚期胰腺癌患者中通常是非常耐受的。该疾病特异性阶段1/2试验的MTD为125mg/$m^2$Nab-太平洋紫杉醇加1000mg/$m^2$吉西他滨,每周一次,持续3周,随后停止一周。

[0246] 结果表明Nab-太平洋紫杉醇和吉西他滨的组合在胰腺癌中非常起作用。观察到大多数患者的≥50%的血清CA19-9水平的快速降低,多数发生在第一周期期间,并且与RR、PFS和OS高度相关。SPARC作为生物标记的分析表明SPARC可用于关于总存活确定高风险和低风险患者。共同地,我们的结果表明Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨是用于治疗患有晚期胰腺癌的患者的非常有前景的组合。

[0247] 实施例2:吉西他滨和Abraxane®的作用机制研究

[0248] 源于十一位患者的低传代胰腺肿瘤异种移植物被移植到(s.c)裸鼠中。将具有～200mm$^3$肿瘤大小的小鼠随机放置到四个治疗组(7-10个肿瘤/组)中并用以下治疗:1)载体;2)Abraxane®(ABI),静脉内(i.v.)30mg/kg,每天一次,持续五个连续天;3)吉西他滨(GEM)100mg/kg,腹腔内(i.p.)一周两次,持续4周;和4)GEM+ABI,以以上提及的剂量和频率,持续4周。利用数显卡尺测量肿瘤大小,每周两次。记录每个肿瘤异种移植中衰退多于其最初大小的50%的肿瘤的数量。对照和治疗的异种移植中基质结缔组织生成和内皮细胞含量的范围由Masson三色染色、IHC和qRTPCR确定。

[0249] 体内功效:与任一个单个药剂相比,GEM加ABI的组合产生提高的抗肿瘤活性。利用组合疗法,11例中的7个产生>50%的肿瘤大小衰退,而利用GEM治疗,11例中仅2个衰退。GEM加ABI的组合在胰腺癌异种移植中产生明显肿瘤衰退应答。11例中总肿瘤衰退的总计分析证明了利用组合疗法的更好的肿瘤衰退应答。与仅用GEM相比,利用组合疗法治疗的小鼠中肿瘤衰退率有3.5倍的增加。

[0250] 利用GEM和ABI的组合疗法促进肿瘤中GEM的摄取。小鼠隐藏Panc265异种移植用以下治疗:1)ABI,30mg/kg,静脉内一天一次,持续五个连续天,2)GEM,100mg/kg,在第1天和第5天,或3)以以上剂量和频率的GEM加ABI的组合。在GEM服用1小时后动物被处死并获得肿瘤。在提取的肿瘤样品中,GEM和太平洋紫杉醇浓度由HPLC测量。与那些仅接受GEM的相比,在GEM加ABI治疗的小鼠中吉西他滨的肿瘤内浓度增加3.7倍。与那些仅接受ABI的相比,在GEM加ABI中,紫杉醇浓度有轻微增加。

[0251] 组合疗法减少基质并增加肿瘤血管化和细胞-血管邻近性:肿瘤血管容量通过组合治疗提高。Panc265中的CD31IHC证明除了那些接受GEM+ABI的组合的肿瘤——其中容易观察到多个显著扩大的血管,在所有分组中肿瘤环境内的血管为窄口径。

[0252] 与对照异种移植相比,mNestin转录的qRT-PCR证明组合疗法组中mNestin水平近3倍的相对增加,而两个单个药剂组显示低的相对mNestin表达。

[0253] 如由IHC确定的,组合疗法减少胰腺肿瘤的促结缔组织增生的基质。通过Mason三色和胶原蛋白1型(Col1)表达Panc265和Panc163中的肿瘤基质显示ABI和GEM加ABI减少促结缔组织增生的基质,如由致密填塞的管肿瘤细胞表明的。

[0254] 总的来说,吉西他滨加Nab®-太平洋紫杉醇的组合产生胰腺癌中明显的肿瘤衰退应答,有效消除了胰腺癌基质,提高了肿瘤血管密度和促进了吉西他滨的肿瘤递送。

[0255] 实施例3:肺癌治疗

[0256] 该实施例提供了来自3期试验的结果,所述试验研究了所有组织学类型的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)中Abraxane®(Nab-太平洋紫杉醇或nab-P)vs的Taxol®(P)结合卡铂的功效(nab-PC v.PC)。

[0257] 方法:一线IIIB或IV阶段NSCLC患者(ECOG 0/1)被随机分配到C AUC6q3w,并且Nab-P 100mg/m$^2$每周一次,没有术前给药(n=521),或P 200mg/m$^2$每三周一次,有术前给药(n=531)。初级终点:利用独立放射检查(IRR)的ORR。

[0258] 结果:基态和组织学特性被很好地平衡。太平洋紫杉醇的剂量强度在Nab-PC高于在PC中(82对65mg/m$^2$/wk)。通过IRR,nab-PC优于PC(33%对25%、P=0.005),提高31%(1.313应答率(RR),95%CI:1.082,1.593),和通过研究者检查(37%对30%,P=0.008),提高26%(1.259RR,CI:1.060,1.496)。组织学分析显示在鳞状细胞癌(SQC)患者中Nab-PC对

PC显著提高了ORR(41％对24％、P<0.001，IRR)，提高67％(1.669RR，CI：1.262，2.208)。在非SQC患者中，nab-PC与PC一样有效(ORR 26％对25％)。nab-PC是非常耐受的，尽管递送较高的太平洋紫杉醇剂量，但与PC比较具有显著改善的安全性(1338对1100mg/$m^2$)。

[0259]

| 在统计上显著事件 | *nab*-PC n=514 | PC n=524 | *P*-值 |
|---|---|---|---|
| G≥3 非血液学，n(%)<br>神经病<br>肌痛<br>关节痛 | <br>15(3)<br>1(<1)<br>0 | <br>56(11)<br>10(2)<br>8(2) | <br><0.001<br>0.011<br>0.008 |
| G4 血液学，n(%)<br>嗜中性白血球减少症<br>血小板减少症<br>恶性贫血 | <br>49(11)<br>23(5)<br>21(5) | <br>98(22)<br>5(1)<br>4(1) | <br><0.001<br>0.001<br>0.001 |

[0260] 结论：作为晚期NSCLC的一线疗法，相对PC，nab-PC显著提高ORR和安全性。nab-PC特别在SQC亚组中起作用，其可部分归因于在鳞状癌细胞中的异常CAV1过表达(Yoo 2003)和经gp60-CAV1路径的nab-P的高肿瘤内积聚。

[0261] 实施例4：前列腺癌治疗

[0262] 在患者中测量PSA(前列腺特异性抗原)应答率，42位患者用包括白蛋白和多西紫杉醇的纳米颗粒组合物治疗，即nab-多西紫杉醇(以75mg/$m^2$q3wk的剂量)，或以nab-多西紫杉醇和泼尼松的组合治疗。在仅用nab-多西紫杉醇治疗的13位患者中，发生3/13(23％)的确认的PSA应答。在用nab-多西紫杉醇加泼尼松治疗的29位患者中，发生13/29(45％)的确认的PSA应答，几乎是仅用nab-多西紫杉醇所见的两倍。因此基于nab的多西紫杉醇的递送允许提高泼尼松对前列腺癌肿瘤的作用。

[0263] 实施例4a：具有激素难治疗的前列腺癌的患者中Nab-多西紫杉醇的I/II期试验

[0264] 临床研究确定了每3周给予的Nab-多西紫杉醇的最大耐受剂量(MTD)和剂量限制毒性(DLT)；表征了Nab-多西紫杉醇的毒性；并且确定了当以每3周的方案给予时的Nab-多西紫杉醇的药物代谢动力学参数。该研究也估计了在该患者群中Nab-多西紫杉醇的功效。

[0265] 治疗设计

[0266] 该I期研究确定每3周施用的Nab-多西紫杉醇的MTD和DLT。基于非临床数据和基于溶剂的多西紫杉醇的经验，选择Nab-多西紫杉醇的起始剂量。

[0267] 给药增加方案(在每3周周期的第1天施用Nab-多西紫杉醇)：包含的剂量为30、45、60、75、100、125、150、175和200mg/$m^2$。

[0268] 在每个剂量水平下招收三位患者，在剂量水平1下开始。如果没有观察到DLT，则3位患者在下一剂量水平下被招收。如果观察到1DLT，则剂量水平扩展到至多6位患者。如果在规定剂量水平下观察到2DLT，则MTD被超过。以下的剂量水平扩展到全部6位患者，并且如果<1/6的患者在该剂量水平下经历DLT，则这被定义为MTD。在下一剂量水平下招收患者之前，在规定剂量水平下的所有患者完成一个周期的治疗。在研究的II期部分，至多另外35位患者在MTD下被招收，最多41位患者用于该剂量水平(包含来自研究的I期部分的6位患者)。

在该研究中治疗的最大总患者数为77位患者。

[0269] II期MTD在75mg/$m^2$下建立。

[0270] 患者继续治疗，直到他们经历攻击性疾病或不可接受的毒性，同意退出，或他们的医生感到继续治疗不再对他们最有利。在剂量增加前，每组接受1个周期的治疗。

[0271] 在该研究中，使用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)，将DLT定义为任何3级或4级治疗相关的非血液毒性(不包括恶心和呕吐)；尽管治疗仍发生的3级或4级恶心或呕吐；任何持续时间的4级血小板减少症或恶性贫血和持续>7天的4级无并发症的嗜中性白细胞减少症(即没有发热或感染)。与发热或感染有关的嗜中性白细胞减少症被认为是DLT，无论持续时间如何，或需要治疗延缓超过3周的任何3级血液毒性。为了剂量增加和测定MTD的目的，在第1周期中确定DLT。

[0272] 该研究由下列阶段组成(参见“时间和事件计划”)：

[0273] • 基态评估(在开始研究药物给予的28天内执行成像扫描)。

[0274] • 治疗：在没有疾病进展(基于PSA评估、肿瘤应答和放射性核素骨扫描)和不可接受的毒性的情况下治疗继续。

[0275] • PSA评估：患者在每个周期的第1天进行PSA评估。每个周期的第1天测定窖蛋白-1水平。

[0276] • 肿瘤应答评定：每12周或在PSA进展或新症状发展时，患者被评估其完全应答(CR)、部分应答(PR)、稳定疾病(SD)或进行性疾病(PD)，直至疾病进展。使用RECIST标准评估肿瘤应答。

[0277] • 药代动力学采样——仅I期的第1周期。确定的参数包括分布的体积、终末半衰期、$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{inf}$和血浆清除率。

[0278] • 研究结束(EOS)评估：在此时，患者离开研究，执行实验室和临床评估以评定AE。如果他们还未在先前的28天内进行，重复抗肿瘤应答的放射研究。

[0279] • 不良事件收集和随访——收集在研究药物的第一次给予至研究药物的最后给予后30天——无论哪一个更迟——之间发生发病的任何AE。

[0280] • 疾病进展随访：通过EOS评估还未具有进行性疾病的患者继续每三周进行PSA评估和每12周进行肿瘤应答评定，直至记录到进行性疾病(基于PSA评估或肿瘤应答)。

[0281] 表1提供了总结。

[0282] 表1.时间和事件计划

[0283]

| 评定 | 基态 | 每个周期 | | | 每12周 | EOS[A] | AE解决[B] | PFS随访 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 第1天 | 第8天 | 第15天 | | | | |
| 知会同意 | X | - | - | - | - | - | - | - |
| 病历 | X[N] | - | - | - | - | - | - | - |
| 胸/骨盆/腹部的CT或MRI扫描[C]&肿瘤成像需要的任何其它研究 | X | - | - | - | X[C] | X[D] | - | X |
| 胸X-射线 | X | - | - | - | X | - | - | - |
| 骨扫描 | X | - | - | - | X | X[D] | - | - |
| 头部的CT扫描或MRI(如果临床上指出)[E] | X | - | - | - | - | - | - | - |
| PSA和窖蛋白-1 | X[N] | X[F] | - | - | - | X | - | X[G] |
| BSA计算和高度[H] | X[N] | - | - | - | - | - | - | - |
| 重量/Zubrod体力状态 | X[N] | X[F] | - | - | - | X | X | - |
| 身体检查 | X[N] | X[F] | - | - | - | X | X | - |
| 伴随的药疗法评估 | X[N] | X | - | - | - | X | X | - |
| 伴随的过程评估 | - | X | - | - | - | X | X | - |
| 周围神经病评估(医师和患者) | X[N] | X[F] | - | - | - | X | X | - |
| 生命体征(温度、脉搏率、呼吸频率和血压) | X[N] | X[I] | | | - | X | X | - |
| 不利事件评估[J] | - | X | - | - | - | X | X | - |
| CBC、分化、血小板计数[K] | X[N] | X[F] | X | X | - | X | X | - |
| 临床化学性质组 | X[N] | X[F] | - | - | - | X | X | - |
| 研究药物给予[L] | - | X | - | - | - | - | - | - |

[0284] A EOS＝研究结束。当患者离开研究时，进行指出的测试。只要在先前的28天内未进行，重复肿瘤应答的研究。

[0285] B在患者停止研究药物之后，在整个30天内继续AE和SAE的随访。随访在该时间内开始的任何AE/SAE，直至稳定并且不再提高或直至他们已经解决。如果在EOS初诊时没有AE或SAE发生，可通过每周打电话给患者进行随访，直至治疗的最后剂量的30天。

[0286] C在基态和每12周或在PSA进展或新症状的发展时，执行腹部和骨盆的CT或MRI扫描，直至疾病进展。在基态选择无论哪一种方法，从而随访贯穿研究持续时间保持一致的肿瘤。

[0287] D如果在之前的28天内未进行，在EOS初诊时，还进行再分期研究，除非有其它清楚的临床进展迹象。

[0288] E可执行头部CT扫描，如果脑转移的症候学存在(只要临床上指出)。

[0289] F如果在治疗前的72小时内已经完成基态实验、体检、重量、Zubrod和周围神经病评估(医师和患者)、PSA和窖蛋白-1，这些评定不需要在周期1的第1天重复。

[0290] G每3周收集PSA评估，直至疾病进展。

[0291] H在基态计算BSA并且只要体重改变多于10%，重新计算。

[0292] I在前和在后的Nab-多西紫杉醇输注。

[0293] J在每个周期的第一次给予之前完成。

[0294] K在周期开始时，不必给予研究药物，直至ANC已返回至≥1.5x$10^9$/l，并且血小板已返回至≥100x $10^9$/l，或者任何其它毒性转变至1级。

[0295] L在每个周期的第1天Nab-多西紫杉醇，加上每天两次(早晨和晚上)口服泼尼松5mg。

[0296] M仅在周期2之前。

[0297] N在研究药物的第一次给予之前的10天内需要。

[0298] 包括/排除标准

[0299] 只要满足下列标准中的全部，患者适格包括在该研究中：1)患者必须已经具有组织学上或细胞学上确认的临床上对于激素疗法不显疗效的前列腺的腺癌，2)Zubrod体力状态0-1，3)在参与时，患者必须已经具有进行性转移性疾病的迹象：a)具有任何水平的血清PSA的可测定疾病或b)具有PSA≥5ng/ml的不可测定疾病(仅具有PSA≥5ng/ml并且没有其它转移性前列腺癌的放射照相迹象的患者是不适格的)，4)因为疗法的最近改变，患者必须已经显示进行性疾病的迹象，5)血清睾丸素≤50ng/ml，在开始治疗之前的两周内确定，6)保持去势状态(还未进行外科睾丸切除术的患者继续医学治疗[例如促性腺激素释放激素类似物(GnRH类似物)]以维持血清睾丸素的去势水平。在参与之前，接受抗雄激素物质作为他们一线激素治疗的一部分的患者显示离开抗雄激素物质的疾病进展(对康士德(Casodex)，6周取消；对氟他米特(flutamide)，4周))，7)如果患者已经处于药物的稳定剂量，醋酸甲地孕酮(Megace®)治疗可继续。如果患者停止Megace，他们显示离开该药物治疗的疾病进展，8)年龄≥18岁，9)自主要外科手术的四周，10)对转移性疾病的先前治疗应用下列限制：a)没有转移性疾病的先前化学疗法方案，b)不多于一种的姑息性放射治疗在先过程，c)至多一种用非化学疗法药剂(例如，激酶抑制剂、免疫疗法药剂等)的在先治疗被允许作为转移性疾病的治疗，d)没有用锶-89、钐或类似药剂的在先放射同位素治疗，和e)如果在3年前给予，允许一种在先新辅助或辅助化学疗法方案，11)对在先前激素治疗没有限制，12)在研究药物给予之前，患者没有进行所有治疗至少4周，13)预期寿命≥3个月，14)签订知会同意文件的患者声明他们理解建议治疗的研究性质，15)需要原始实验室数据：a)WBC≥3,000/μl，b)ANC≥1,500/μl，c)血小板计数≥100,000/μl，d)肌酸酐≤1.5倍正常值上限，e)总胆红素≤正常上限(对具有吉耳伯氏病的患者，将例外)，f)SGOT(AST)≤1.5x正常上限，并且f)SGPT(ALT)≤1.5x正常上限，16)紫杉烷被认为是致畸的(由于该原因，其性伴侣具备孕育年龄的男人同意使用适合的避孕法(节育的激素方法或阻隔方法)一段研究参与的持续时间。)，和17)如果肥胖(重量>理想体重的20%)，患者必须用使用调整的身体表面积(BSA)(基于计算的调整重量)或实际的BSA计算的剂量治疗。

[0300] 在包括性标准中的进行性疾病被定义为下列中的任一个(可测定的疾病、骨扫描或PSA进展)：1)可测定的疾病进展(从最大衰退或一种或多种新损伤的出现的时间，目标损伤的最长直径(LD)的总和上客观迹象增长>20%。)，2)骨扫描进展(出现任一下列构成性进展：(a)归因于前列腺癌的骨扫描上两个或更多个新损伤；或(b)在归因于前列腺癌的骨扫描上的一个新损伤，连同升高的PSA。)，或3)PSA进展(在疾病的放射照相迹象存在的情况

下，升高的PSA(≥5ng/mL)，其已在两个时机从基态连续升高，每次分隔至少一周。如果确定的PSA值小于筛选PSA值，那么需要升高PSA的其它测试以记录进展。)。

[0301] 如果适用下列标准中的任一个，患者不适格包括在该研究中：1)患者不能接受任何其它研究性药剂，2)患者可继续每天多种维生素、低剂量(≤400IU qd)维生素D、钙三醇(≤0.5mcg qd)和钙补充剂，但是所有其它本草、可选和食物补充剂(即PC-Spes，Saw Palmetto，St John Wort，等)必须在治疗开始之前停止，3)发展后续瘤进展的处于二膦酸盐的稳定给予下的患者可继续该药物治疗。(但是，不允许患者在研究之前或过程中紧接开始二膦酸盐疗法，因为开始二膦酸盐可能潜在地使不良事件的解释混乱。)，4)具有已知脑转移的患者从该临床试验中排除，因为他们常常发展进行性神经功能紊乱，其使神经和其它不良事件的评估混乱，5)具有归因于溶剂型多西紫杉醇(Taxotere)的过敏反应病史的患者不适格于该研究，6)排除具有显著心血管疾病——包括充血性心力衰竭(New York Heart Association Class III或IV)、活动性心绞痛或近期的心肌梗塞(在最近6个月内)——的患者，7)具有不同于非黑素瘤皮肤癌的“目前活性”第二恶性肿瘤的患者不被登记。(如果他们完成治疗并且现在(他们的医师)不认为处于低复发危险下，那么患者不被认为具有“目前活性”恶性肿瘤。)，8)未控制的并发疾病包括但不限于进行性或活性感染、症状性充血性心力衰竭、不稳定的心绞痛、心律失常或精神病/社会情境，其限制符合研究需要，或9)因为当用骨髓抑制疗法治疗时，具有免疫缺乏的患者处于致命感染的增长风险下，接受联合抗逆转录疗法的HIV-阳性患者从该研究中排除，因为可能的与多西紫杉醇的药代动力学相互作用。

[0302] 剂量和给予

[0303] 用每三周给予的Nab-多西紫杉醇IV(60分钟输注±5分钟)加上每天两次口服给予的泼尼松5mg(早晨和晚上)治疗所有患者。在I期的每个周期的第1天，3位患者的群组每个接收作为1小时输注的60mg/$m^2$、75mg/$m^2$、100mg/$m^2$、125mg/$m^2$、150mg/$m^2$、175mg/$m^2$或200mg/$m^2$的Nab-多西紫杉醇。取决于在以前3患者群组中观察到的毒性情况，升高Nab-多西紫杉醇的剂量。

[0304] 功效终点

[0305] 主要功效终点是完成确定的前列腺特异抗原(PSA)应答的患者的百分比，其中PSA应答被定义为PSA正常化或PSA下降。PSA正常化被定义为，进行分隔至少4周的2个连续评估，对于其原发性疾病仅用放射疗法治疗的患者PSA<1.0ng/ml和对于已经进行前列腺切除术的患者PSA不可检测。PSA下降被定义为，对于分隔至少4周的2个连续的评估，从治疗前，PSA值降低≥50％。在开始治疗之前2周内测量治疗前PSA值。

[0306] 次要功效终点包括：a)使用实体瘤的应答评价标准(RECIST)获得客观确认的完全或部分总肿瘤应答的具有可测定疾病的患者的百分比，b)至PSA进展的时间，c)使用RECIST标准基于肿瘤应答的无进展存活。

[0307] PSA评估

[0308] 在以前的工作中，其他人已经显示PSA在治疗后下降的预后重要性。Tahir SA等人.Clin Cancer Res.2003;9:3653-9。基于该工作，NCI一致认可工作组提出了下列在不依赖雄性激素的疾病中利用治疗后PSA改变的指南。Kelly WK等人.J Clin Oncol.1993;11:607-615。

[0309] PSA正常化被定义为，进行分隔至少4周的2个连续评估，对于其原发性疾病仅用放射疗法治疗的患者PSA<1.0ng/ml和对于已经进行前列腺切除术的患者PSA不可检测。

[0310] PSA下降被定义为，对于分隔至少4周的2个连续的评估，从治疗前，PSA值降低≥50％。在开始治疗之前2周内测量治疗前PSA值。

[0311] PSA进展定义为满足进展标准的PSA增长的日期(即，不是确认的日期)。

[0312] 在已完成PSA≥50％下降的患者中，通过下列定义进展：1)在最小值以上PSA增长50％，和2)PSA增长最小为5ng/mL，或PSA增长至治疗前PSA值，和3)通过分隔至少2周第二连续升高PSA确认。

[0313] 在其PSA还未减少≥50％的患者中，通过下列定义进展：1)在治疗前水平或最小PSA水平(无论哪一个最低)之上PSA增长25％，和2)PSA增长最小为5ng/mL，和3)通过分隔至少2周第二连续升高PSA确认。

[0314] 注意：如果因为在开始观察的PSA进展之后患者开始新的抗癌疗法，没有观察到确认，那么患者被认为具有确认的PSA进展。

[0315] 应答

[0316] 在基态，如下分类肿瘤损伤：可测量的(用常规技术在至少1个维度[记录的最长直径])上可精确测量为≥20mm的损伤或用螺旋CT扫描时≥10mm)，不可测量的(所有其它损伤，包括小损伤[用常规技术，最长直径<20mm或用螺旋CT扫描，<10mm]和真实不可测定损伤)。

[0317] 所有可测定损伤每个器官最多5个损伤，并且总计10个损伤，所有涉及器官的代表被确认为目标损伤，并且在基态进行记录和测量。基于它们的大小(具有最长直径的那些)和它们对于精确重复测量的适当性(通过成像技术或临床上)，选择目标损伤。所有目标损伤的最长直径的总和被计算并且被记录为基态总和最长直径。基态总和最长直径被用作参照，通过其表征客观肿瘤应答的特性。

[0318] 所有其它损伤(或疾病的位置)被确认为非目标损伤。

[0319] 将根据RECIST指南在具有可测定和/或不可测定损伤的患者中评估抗肿瘤活性。

[0320] 以下定义被用于基于在基态后的每个时间点上的目标损伤评估应答：完全应答(CR)：所有已知疾病消失并且在最初记录之后的至少4周没有确认的新位置或疾病相关的症状。评定所有位置，包括不可测定的位置，如流出物或标记物。部分应答(PR)：目标损伤的最长直径的总和至少降低30％，在最初记录后的至少4周确认的最长直径的基线总和作为参照。当所有可测定的疾病已经完全消失，但是不可测定的组分(即，腹水)仍然存在但是没有发展时，同样记录PR。稳定疾病(SD)：没有充分的收缩适格部分应答，也没有充分的增长适格进行性疾病。进行性疾病(PD)：目标损伤的最长直径的总和至少增长20％，从治疗开始时记录的最长直径的最小总和作为参照；或一个或多个新损伤出现；或非目标损伤的明确进展。

[0321] 非目标损伤的应答评定如下定义：完全应答(CR)：所有非目标损伤消失和在开始记录后的至少4周确认的肿瘤标记水平正常化。稳定疾病(SD)：一个或多个非目标损伤持续和/或肿瘤标记物水平保持在正常限度以上。进行性疾病(PD)：一个或多个非目标损伤出现和/或现有非目标损伤明确进展。不能评估(UE)：在基态或自治疗开始没有记录非目标损伤(一个或多个)。

[0322] 至PSA进展的时间

[0323] 使用卡普兰-迈耶方法概括至PSA进展的时间。至PSA进展的时间被定义为从研究药物的第一次给予至PSA进展开始的时间。在患者最后PSA评估时检查随访结束时不具有PSA进展的患者。

[0324] 基于肿瘤应答的无进展存活

[0325] 使用卡普兰-迈耶方法概括无进展存活。无进展存活被定义为研究药物的第一次给予至疾病进展开始或患者死亡(任何原因)——无论哪个首先发生——的时间。在患者是无进展的最后已知时间检查不具有疾病进展或还未死亡的患者。

[0326] 安全性/耐受性终点

[0327] 主要安全性终点确定在具有HRPC的患者中Nab-多西紫杉醇的MTD和DLT。其它次要安全性/耐受性终点包括治疗紧急不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)的发病率、在研究药物给予过程中实验异常和骨髓抑制的最小值以及对于每种研究药物经历剂量更改、给药中断和/或太早停止的患者的百分比。

[0328] 适用时,在研究中出现的AE根据NCI不良事件通用术语标准3.0版(CTCAE)(参见http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html)分级。未包括在毒性等级上的AE被指定为1级=轻微、2级=中度、3级=严重、4级=威胁生命和5级=死亡。确定为不是可能地、很可能地或明确地与研究药物相关的非严重AE不需要进一步评估,但是被记录。随研究人员的意见,可由于AE中断研究药物治疗。如由事件的严重度指示的,至少每周评定和评估需要毒性控制的患者。

[0329] 根据不良事件分级的NCI CTCAE系统,3级或4级的实验值被描述为“严重”或“威胁生命”。例如,嗜中性白细胞计数<500/$mm^3$符合作为4级(“威胁生命”)的实验标准。该描述不总是与作为“威胁生命”的AE“严重”标准的评定同义。本文提供了AE和SAE的定义。

[0330] 为了AE对于通过“威胁生命”标准被认为严重,医学上判断它为具备“当它发生时由该事件造成死亡的紧急危险”,不是因为威胁生命结果的理论可能。在嗜中性白细胞计数<500/$mm^3$的情况中,AE被捕集为4级嗜中性白细胞减少症的AE,但是不自动认为是SAE,除非研究医师确定这对于患者表示紧急威胁生命事件。特别地,无并发症的4级嗜中性白细胞减少症未记录为SAE。与发热、感染或住院治疗有关的嗜中性白细胞减少症被记录为SAE。

[0331] 从研究药物开始至研究结束或在治疗结束后的30天——无论哪一个更长——对于AE的发展随访治疗群体中的患者。仅未给予研究药物的具有清晰记录的患者从治疗群体中排除。

[0332] 药代动力学终点

[0333] 药代动力学终点包括消除速率常数、消除半衰期、分布的体积($V_z$)、最大血浆药物浓度($C_{max}$)、$T_{max}$、血浆浓度对时间曲线之下的面积($AUC_{inf}$)和血浆清除率。

[0334] 实验室评定

[0335] 血液学参数——为了研究骨髓抑制的最大程度,通过第一治疗周期的最严重级别并通过治疗中任何时间的最严重级别概括WBC、ANC、血小板计数和血红蛋白浓度的CTCAE级别;使用CMH检测执行治疗方案差异的检测。为每个组提供具有第一次给予研究药物之后发生的3级或4级CTCAE血液学值的患者的发病率。列出了具有3级或4级血液学值的患者的数据。

[0336] 临床化学——使用ALT、AST、总胆红素和肌酸酐的CTCAE总结肝脏和肾脏功能。通过第一治疗周期的最严重级别并通过每次治疗方案的治疗中任何时间的最严重级别概括具有每个CTCAE级别的患者的数目和百分比；使用CMH检测执行治疗方案差异的检测。为每个组提供具有第一给予研究药物之后发生的3级或4级CTCAE化学值的患者的发病率。列出了具有3级或4级化学值的患者的数据。

[0337] 分子生物标记的评估

[0338] 评估窖蛋白-1(Cav1)的表达水平。

[0339] 结果

[0340] PSA(前列腺特异抗原)应答率在患者中测定，42位患者用包括白蛋白和多西紫杉醇即Nab-多西紫杉醇的纳米颗粒组合物(在75mg/$m^2$q3wk的剂量下)或Nab-多西紫杉醇和泼尼松的联合进行治疗。在仅用nab-多西紫杉醇治疗的13位患者中，确认的PSA应答以3/13(23％)发生。在用nab-多西紫杉醇加上泼尼松治疗的29位患者中，确认的PSA应答以13/29(45％)发生，其几乎是仅用nab-多西紫杉醇可见的两倍。因此多西紫杉醇的Nab型递送使得泼尼松对前列腺癌肿瘤的作用增强。

[0341] 虽然为了理解清楚的目的，已经通过说明和实施例在一些细节上描述了前述发明，但是将实施某些较小改变和改进对于本领域技术人员是显而易见的。因此，该描述和实施例不应当解释为限制本发明的范围。