



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104814930 B

(45)授权公告日 2019.12.17

(21)申请号 201510163181.4

(22)申请日 2008.03.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104814930 A

(43)申请公布日 2015.08.05

(30)优先权数据

60/905,735 2007.03.07 US

60/905,767 2007.03.07 US

60/905,669 2007.03.07 US

60/905,787 2007.03.07 US

60/905,662 2007.03.07 US

60/905,750 2007.03.07 US

60/905,734 2007.03.07 US

60/905,663 2007.03.07 US

60/905,672 2007.03.07 US

60/923,456 2007.04.13 US

60/923,248 2007.04.13 US

(62)分案原申请数据

200880015178.6 2008.03.07

(73)专利权人 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·德塞 P·孙雄 V·德留

(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 赵蓉民

(51)Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

A61K 31/436(2006.01)

A61K 47/42(2017.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

(56)对比文件

WO 2005/117952 A2,2005.12.15,摘要,说明书第2,24段,实施例7.

WO 2006/089290 A1,2006.08.24,说明书第52-53,165段,实施例21,22).

US 2005/0004002 A1,2005.01.06,摘要,说明书的31,44,46,48段.

WO 2006/089290 A1,2006.08.24,说明书第52-53,162,165段,实施例21,22).

审查员 康鹏程

权利要求书1页 说明书65页 附图7页

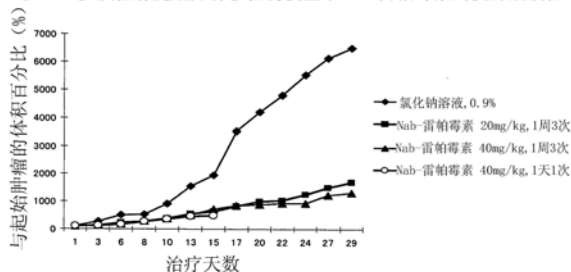
(54)发明名称

作为抗癌剂的包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒

(57)摘要

本发明以通过给予包括雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒来治疗、稳定、预防和/或延迟癌症的方法为特征。本发明也提供包含含有载体蛋白和雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒的组合物(例如单位剂型)。本发明还提供治疗癌症的联合治疗方法,该联合治疗方法包括给予个体有效量的含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒和第二疗法。

在MM1S多发性骨髓瘤异种移植模型中Nab-雷帕霉素的抗肿瘤活性



1. 包含含有雷帕霉素和载体蛋白的纳米颗粒的药物组合物在制备用于治疗个体中癌症的药物中的应用,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。
2. 权利要求1所述的应用,其中所述组合物经由静脉内、动脉内、腹膜内、囊内、皮下、鞘内、肺内、肌内、气管内、眼内、经皮、口、或吸入途径给予。
3. 权利要求1所述的应用,其中所述载体蛋白是白蛋白。
4. 权利要求3所述的应用,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。
5. 权利要求1所述的应用,其中所述组合物中纳米颗粒的平均直径为不大于200nm。
6. 权利要求5所述的应用,其中所述组合物中纳米颗粒的平均直径为不大于约100nm。
7. 权利要求1所述的应用,其中所述纳米颗粒包括用所述白蛋白包衣的雷帕霉素。
8. 权利要求1所述的应用,其中所述组合物包含雷帕霉素。
9. 权利要求3所述的应用,其中所述组合物中纳米颗粒的平均直径为不大于200nm。
10. 权利要求9所述的应用,其中所述组合物中纳米颗粒的平均直径为不大于约100nm。
11. 权利要求3所述的应用,其中所述纳米颗粒包括用所述白蛋白包衣的雷帕霉素。
12. 权利要求3所述的应用,其中所述组合物包含雷帕霉素。
13. 权利要求5所述的应用,其中所述纳米颗粒包括用所述白蛋白包衣的雷帕霉素。
14. 权利要求5所述的应用,其中所述组合物包含雷帕霉素。
15. 权利要求7所述的应用,其中所述组合物包含雷帕霉素。
16. 权利要求9所述的应用,其中所述纳米颗粒包括用所述白蛋白包衣的雷帕霉素。
17. 权利要求9所述的应用,其中所述组合物包含雷帕霉素。
18. 权利要求11所述的应用,其中所述组合物包含雷帕霉素。
19. 权利要求13所述的应用,其中所述组合物包含雷帕霉素。
20. 权利要求16所述的应用,其中所述组合物包含雷帕霉素。
21. 权利要求1-20任一项所述的应用,其中所述纳米颗粒是无菌可过滤的。
22. 权利要求1-20任一项所述的应用,其中所述个体是人。

作为抗癌剂的包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒

[0001] 本申请是发明名称为“作为抗癌剂的包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒”、申请号为“200880015178.6”、申请日为2008年3月7日的申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求以下美国临时申请的优先权益：2007年3月7日提出的第60/905,669号、2007年3月7日提交的第60/905,734号、2007年3月7日提交的第60/905,662号、2007年3月7日提交的第60/905,735号、2007年3月7日提交的第60/905,672号、2007年3月7日提交的第60/905,787号、2007年3月7日提交的第60/905,663号、2007年3月7日提交的第60/905,767号、2007年3月7日提交的第60/905,750号、2007年4月13日提交的第60/923,248号和2007年4月13日提交的第60/923,456号，并且其中每一个的全部公开在此引入作为参考。

技术领域

[0004] 本申请涉及使用包含雷帕霉素或者其衍生物的纳米颗粒治疗、稳定、预防和/或延迟癌症的方法和组合物。本申请还提供治疗癌症的联合治疗方法，其包括给予个体有效量的含有雷帕霉素或者其衍生物的纳米颗粒和第二疗法。

[0005] 背景

[0006] 大量的肿瘤不对药物和/或放疗应答是癌症治疗中的一个严重问题。事实上，尽管在化疗领域中取得了一些进展，但上述问题是许多最普遍形式的人类癌症仍然抵抗有效化疗干预的主要原因之一。

[0007] 现在，主要应用三种疗法中的一种或联合来治疗癌症：手术、放疗和化疗。手术是传统方法，其中全部或部分的肿瘤被从机体去除。一般地，手术仅对治疗较早期癌症有效。虽然手术在去除位于一些部位例如乳房、结肠和皮肤处的肿瘤有时有效，但它不能用于治疗位于手术者不可及的其它区域的肿瘤，也不能用于治疗播散性肿瘤情况如白血病。对于50%以上的癌症个体，他们在被诊断时已不再是有效手术治疗的候选者。手术方法可以增加手术期间肿瘤通过血液循环的转移。大多数癌症个体不是在诊断或手术时死于癌症，而是死于癌症的转移和复发。

[0008] 其它治疗也常常是无效的。放射治疗仅对癌症早期和中期表现为临床局部化疾病的个体有效，而对于伴有转移的晚期癌症无效。放疗一般用于含有异常增殖性组织的对象机体的限定区域，目的是使异常组织吸收的剂量最大化并使附近正常组织吸收的剂量最小化。然而，将治疗性放射选择性给予异常组织是困难的（如果不是不可以的话）。因此，与异常组织接近的正常组织在整个治疗过程中也暴露于放射的潜在损害剂量。因此，放疗技术破坏异常增殖细胞的效应由对附近正常细胞的相关细胞毒性作用而被抵消。因此，放疗技术具有固有的窄的治疗指数，这使得大多数肿瘤被不充分治疗。甚至最佳的放疗技术也可以引起不完全的肿瘤缩小、肿瘤复发、增加肿瘤负荷和诱导对放射具有抗性的肿瘤。

[0009] 化学治疗包含细胞复制或细胞代谢的破坏。化疗可以是有效的，但具有严重的副作用，例如，恶心、白细胞减少、脱发、体重减轻和其它毒性作用。由于极端毒性的副作用，许多癌症个体不能成功地完成整个化疗方案。化疗诱导的副作用显著影响个体的生活质量，

并可以明显影响个体对治疗的依从性。此外,与化疗剂有关的不利副作用一般是给予这些药物中的主要的剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity)。例如,粘膜炎是几种抗癌药的主要剂量限制性毒性之一,所述抗癌药包括5-FU、甲氨喋呤和抗肿瘤抗生素如多柔比星。这些化疗诱导的副作用中的许多如果严重的话可以导致住院治疗,或者需要用止痛剂治疗以治疗疼痛。一些癌症个体由于对化疗的耐受不良而死于化疗。抗癌药的极端副作用是由这些药物的靶向特异性不良而引起的。药物循环通过个体的大多数正常器官以及目标靶肿瘤。引起副作用的靶特异性不良也降低化疗的效果,因为仅有一部分药物被正确靶向。化疗的效果由于抗癌药在靶肿瘤内的保持性差而被进一步降低。

[0010] 与化疗相关的另一个问题是抗药性的发展。抗药性是给予疾病不应答于一种或多种治疗药物的情况的名称。抗药性可以是固有的,这意味着疾病从未对一种药物或多种药物产生应答,或者可以是获得性的,这意味着疾病停止对该疾病先前对其应答的一种药物或多种药物产生应答。包括了联合化疗的联合治疗有避免抗性细胞出现和杀死先前存在的已经有药物抗性的细胞的两种可能的益处。

[0011] 由于目前癌症治疗的局限性,赘生物、肿瘤和癌症的严重程度和广度,对治疗、稳定、预防和/或延迟癌症的其它或可选疗法仍然存在显著的兴趣和需求。优选地,这种治疗克服目前手术、化疗和放疗治疗的缺点。

[0012] 发明简述

[0013] 本发明提供了使用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒治疗癌症的方法。因此,在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其通过给予个体(例如人)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒的组合物来实施。在一些实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌、原发癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌(cancer in an adjuvant setting)、新辅助情况癌(cancer in a neoadjuvant setting)或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤(solid tumor)。在一些实施方式中,癌症不是实体瘤(也就是除了实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤(plasmacytoma)。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或者乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是癌瘤(carcinoma)(即,除了癌瘤)。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌(即,除了结肠癌)。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌(即,除了乳腺癌)。在一些实施方式中,癌症不是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。在一些实施方式中,癌症的一种或者多种症状得到改善。在一些实施方式中,癌症被延迟或者被预防。

[0014] 在一些实施方式中,有效量组合物中雷帕霉素或其衍生物的量是在大约54mg到大约540mg的范围之内,例如大约180mg到大约270mg范围内,或者是大约216mg。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是肠胃外给予(例如静脉内给予)。在一些实施方式中,不向个体给予紫杉烷(即,除了紫杉烷)。在一些实施方式中,给予的紫杉烷不是纳米颗粒紫杉烷组合物。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是被给予个体用于治疗癌症的仅有的药学活性剂。在一些实施方式中,给予雷帕霉素。在一些实施方式中,组合物包括大约50%以上的纳米颗粒形式的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白如人血清白蛋白。在一些实施方式中,在组合物中纳米颗粒的平均直径不大于大约200nm(例如不大于大约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌可过滤的。在一些实施方式中,在

纳米颗粒中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是在大约18:1以下。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是在大约18:1以下。

[0015] 本发明也提供了用于治疗癌症的药物组合物例如单位剂型。因此,在一些实施方式中,本发明提供包括含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒的药物组合物(例如单位剂型的药物组合物)。在一些实施方式中,组合物也包括药学上可接受的载体。在各种实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌症、原发癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症不是实体瘤(也就是说,除了实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是癌瘤(也就是说,除了癌瘤)。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌(也就是说,除了结肠癌)。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌(也就是说,除了乳腺癌)。在一些实施方式中,癌症不是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。在一些实施方式中,癌症的一种或者多种症状得到改善。在一些实施方式中,癌症被延迟或者被预防。

[0016] 在一些实施方式中,在组合物中雷帕霉素或其衍生物的量(例如剂量或单位剂型)是在大约54mg到大约540mg范围中,例如大约180mg到大约270mg范围内,或是大约216mg。在一些实施方式中,载体是适合于肠胃外给予(例如静脉内给予)。在一些实施方式中,紫杉烷不包含在组合物中。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是包含在组合物中用于治疗癌症的仅有的药学活性剂。在一些实施方式中,组合物包括雷帕霉素。在一些实施方式中,组合物包括大约50%以上的纳米颗粒形式的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,例如人血清白蛋白。在一些实施方式中,在组合物中纳米颗粒的平均直径不大于大约200nm(例如不大于大约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌可过滤的。在一些实施方式中,在纳米颗粒中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。

[0017] 在还另外一方面,本发明包括具有以下的试剂盒:(i)组合物,其包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒,(ii)在治疗癌症中使用的说明书。在各种实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌症、原发癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌。在一些实施方式中,癌症的一种或者多种症状得到改善。在一些实施方式中,癌症被延迟或者被预防。

[0018] 在一些实施方式中,在试剂盒中雷帕霉素或其衍生物的量在大约54mg到大约540mg的范围内,例如大约180mg到大约270mg的范围内,或是大约216mg。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物被肠胃外给予(例如静脉内)。在一些实施方式中,试剂盒不含有紫杉烷。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是包含在试剂盒中用于治疗癌症的仅有的药学活性剂。在一些实施方式中,试剂盒包括治疗癌症的另外一种药学活性剂。在一些实施方式中,其它的药学活性剂是化疗剂。在一些实施方式中,试剂盒包括雷帕霉素。在一些实

施方式中,组合物包括大约50%以上的纳米颗粒形式的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,例如人血清白蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于大约200nm(例如不大于大约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌可过滤的。在一些实施方式中,在纳米颗粒中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。

[0019] 本发明也提供使用联合疗法治疗癌症的方法。本发明提供治疗癌症的方法,其包括:a)给予个体有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒的组合物的第一疗法,和b)第二疗法,例如手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法、光动力学疗法和/或化学疗法(例如,对治疗癌症有用的一种或者多种化合物或其药学上可接受的盐)。

[0020] 在一些实施方式中,本发明提供了在个体中治疗癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的组合物,其包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒,b)有效量的至少一种其它化疗剂。在一些实施方式中,化疗剂是下述物质中任一种(和在一些实施方式中选自下述物质):紫杉烷、抗代谢药(包括核苷类似物)、基于铂的药剂、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、蒽环类抗生素、长春花生物碱、蛋白酶体抑制剂、HER2/neu调节剂、EGFR的调节剂、VEGFR的调节剂和拓朴异构酶抑制剂。在一些实施方式中,化疗剂是基于铂的药剂如卡铂。在一些实施方式中,化疗剂是HER2/neu调节剂(如HER2/neu的抑制剂,例如赫赛汀®)。在一些实施方式中,化疗剂是EGFR的调节剂(如EGFR的抑制剂,例如爱必妥®(Erbix®))。在一些实施方式中,化疗剂是抗-VEGF抗体(如贝伐单抗,例如,阿瓦斯丁®)。在一些实施方式中,有效量的纳米颗粒组合物和抗-VEGF抗体协同地抑制细胞增殖或转移。在一些实施方式中,化疗剂影响涉及雷帕霉素靶标的信号传导途径。在一些实施方式中,化疗剂影响了涉及mTOR的信号传导途径(如PI3K/Akt信号传导途径)。在一些实施方式中,不给予个体紫杉烷。在一些实施方式中,所给予的紫杉烷不在纳米颗粒组合物中。

[0021] 在一些实施方式中,包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒的组合物和化疗剂同时给予,或者在同一组合物中给予或者以分开的组合物给予。在一些实施方式中,包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒组合物和化疗剂相继给予,例如,纳米颗粒组合物或是在化疗剂给药之前给予或在其之后给予。在一些实施方式中,包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒组合物和化疗剂的给予是同时发生的,例如,纳米颗粒组合物的给药期间和化疗剂的给药期间彼此重叠。在一些实施方式中,包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒组合物和化疗剂的给予不是同时发生的。例如,在一些实施方式中,包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒组合物的给予在给予化疗剂之前终止。在一些实施方式中,化疗剂的给予在包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒组合物被给予之前终止。

[0022] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗癌症的方法,其包括:a)第一疗法,其包括给予个体包含纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白,和b)第二疗法,其包括手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法、光动力学疗法或其组合。在一些实施方式中,第二疗法是

激素疗法。在一些实施方式中,第二疗法是放射治疗。在一些实施方式中,第二疗法是手术。在一些实施方式中,第一疗法在第二疗法之前进行。在一些实施方式中,第一疗法在第二疗法之后进行。

[0023] 在一些实施方式中,通过联合疗法治疗的癌症是早期癌、非转移癌症、原发性癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症不是实体瘤(也就是说,除了实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是癌瘤(也就是说,除了癌瘤)。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌(也就是说,除了结肠癌)。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌(也就是说,除了乳腺癌)。在一些实施方式中,癌症不是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。在一些实施方式中,癌症的一种或者多种症状得到改善。在一些实施方式中,癌症被延迟或者被预防。

[0024] 在一些实施方式中,在联合疗法中使用的有效量组合物中的雷帕霉素或其衍生物量在大约54mg到大约540mg的范围内,例如大约180mg到大约270mg的范围内,或是大约216mg。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物被肠胃外给予(例如静脉内)。在一些实施方式中,不给予个体紫杉烷(也就是说,除了紫杉烷)。在一些实施方式中,给予的紫杉烷不是纳米颗粒紫杉烷组合物。在一些实施方式中,给予雷帕霉素。在一些实施方式中,组合物包含大约50%以上的纳米颗粒形式的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白如人血清白蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于大约200nm(例如不大于大约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌可过滤的。在一些实施方式中,在纳米颗粒中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。

[0025] 本发明也提供了在治疗癌症的联合治疗中有用的药物组合物例如单位剂型。因此,在一些实施方式中,本发明提供了在联合疗法中使用的药物组合物(例如单位剂型的药物组合物),其包括含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒。在一些实施方式中,药物组合物包括:a)纳米颗粒,其包括雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒,和b)至少一种其它治疗剂。在一些实施方式中,其它治疗剂包括化疗剂。在一些实施方式中,其它治疗剂包括激素治疗剂。在一些实施方式中,组合物也包括药学上可接受的载体。在一些实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌症、原发性癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症不是实体瘤(也就是说,除了实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是癌瘤(也就是说,除了癌瘤)。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌(也就是说,除了结肠癌)。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌(也就是说,除了乳腺癌)。在一些实施方式中,癌症不是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。在一些实施方式中,癌症的一种或者多种症状得到改善。在一些实施方式中,癌症被延迟或者预防。

[0026] 在一些实施方式中,在联合疗法中使用的组合物中的雷帕霉素或其衍生物量在大

约54mg到大约540mg范围内,例如大约180mg到大约270mg范围内,或大约216mg。在一些实施方式中,载体适合于肠胃外给予(例如静脉内给予)。在一些实施方式中,在组合物中不包含紫杉烷。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是在组合物中包含的用于治疗癌症的仅有的药学活性剂(例如,作为含有使用组合物的说明书和另一种疗法的试剂盒的一部分)。

[0027] 在一些实施方式中,组合物包括雷帕霉素。在一些实施方式中,组合物包括大约50%以上的纳米颗粒形式的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白例如人血清白蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于大约200nm(例如不大于大约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌可过滤的。在一些实施方式中,在纳米颗粒中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。

[0028] 在又一方面,本发明包括试剂盒,其含有:(i)组合物,其包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒,和(ii)治疗癌症的联合疗法中的使用说明书。本发明也提供了在联合治疗的环境中使用本文描述的雷帕霉素(或它的衍生物)组合物的试剂盒。例如,除另外一种治疗组合物外,试剂盒还可以提供这样的组合物。在一些实施方式中,说明书是提供第一和第二疗法的说明书,其中第一疗法或第二疗法包括给予包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,试剂盒还包括至少一种其它治疗剂。在一些实施方式中,其它治疗剂包括化疗剂。在一些实施方式中,其它治疗剂包括激素治疗剂。在一些实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌症、原发性癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症不是实体瘤(也就是说,除了实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是癌瘤(也就是说,除了癌瘤)。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌(也就是说,除了结肠癌)。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌(也就是说,除了乳腺癌)。在一些实施方式中,癌症不是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。在一些实施方式中,癌症的一种或者多种症状得到改善。在一些实施方式中,癌症被延迟或者预防。

[0029] 在一些实施方式中,联合疗法中使用的雷帕霉素或其衍生物的量在大约54mg到大约540mg范围内,例如大约180mg到大约270mg范围内,或大约216mg。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物肠胃外给予(例如,静脉内)。在一些实施方式中,试剂盒不含有紫杉烷。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是在试剂盒中包含的用于治疗癌症的仅有的药学活性剂。在一些实施方式中,试剂盒包括另外一种治疗癌症的药学活性剂。在一些实施方式中,其它的药学活性剂是化疗剂。在一些实施方式中,试剂盒包含雷帕霉素。在一些实施方式中,组合物包含大约50%以上的纳米颗粒形式的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白如人血清白蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于大约200nm(例如不大于大约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌可过滤的。在一些实施方式中,在纳米颗粒中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中载体蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比是大约18:1以下。

[0030] 本发明也提供了任一种所述组合物(例如包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒的组合物)用于本文描述的任何应用,不管是在用作药物的情况下和/或用于药物制造的情况下。也提供了本文所述组合物的单位剂型、以适当包装包含本发明组合物或单位剂型的制品(例如,小瓶或容器,包括密封的小瓶或者容器和无菌密封的小瓶或容器)和包含所述单位剂型的试剂盒。本发明也提供了制造和使用如在本文描述的这些组合物的方法。

[0031] 应当理解的是在本文描述的各种实施方式的一种、一些或所有的性质可以合并而形成本发明的其它实施方式。

[0032] 附图简述

[0033] 图1是列出雷帕霉素的含白蛋白的纳米颗粒制剂(在下文中称为Nab-雷帕霉素)的静脉内药物动力学参数的表。

[0034] 图2A是最大浓度(C_{max})与剂量的图,其显示对于Nab-雷帕霉素为线性。

[0035] 图2B是曲线下面积(AUC)与剂量的图,其显示对于Nab-雷帕霉素为线性。

[0036] 图2C是V_{ss}与剂量的图,其显示对于Nab-雷帕霉素分布的可能可饱和体积(possible saturable volume)。

[0037] 图2D是显示在15mg/kg、30mg/kg和45mg/kg的剂量水平下静脉内给予大鼠后Nab-雷帕霉素血液浓度与时间的对数-线性绘图的图。

[0038] 图3A是Nab-雷帕霉素在具有MX-I乳腺肿瘤异种移植物的鼠中的抗肿瘤活性的图。

[0039] 图3B是在给予Nab-雷帕霉素或盐水后,在具有MX-I乳腺肿瘤异种移植物的鼠中体重减轻的图。

[0040] 图4是显示在具有HT29结肠肿瘤异种移植物的鼠中Abraxane™、Nab-雷帕霉素和Nab-雷帕霉素联合Abraxane™的抗肿瘤活性的图。

[0041] 图5A是显示在具有HT29结肠肿瘤异种移植物的鼠中Nab-雷帕霉素的抗肿瘤活性的图。

[0042] 图5B是显示在给予Nab-雷帕霉素或DMSO后,在具有HT29结肠肿瘤异种移植物的鼠中体重减轻的图。

[0043] 图6A是显示Nab-雷帕霉素在具有HCT-116结肠肿瘤异种移植物的鼠中的抗肿瘤活性的图。

[0044] 图6B是显示在给予Nab-雷帕霉素或盐水后,在具有HCT-116结肠肿瘤异种移植物的鼠中体重减轻的图。

[0045] 图7是显示Nab-雷帕霉素在具有MM1S多发性骨髓瘤肿瘤异种移植物的鼠中的抗肿瘤活性的图。

[0046] 发明详述

[0047] 本发明提供使用包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒治疗或预防癌症的方法、组合物和试剂盒。本发明还提供在联合疗法中应用的方法、组合物和试剂盒,其使用包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒治疗或预防癌症。这些组合物中的任一种可以用于治疗、稳定、预防和/或延迟癌症。

[0048] 具体地,包含雷帕霉素和载体蛋白白蛋白的纳米颗粒(也称为“纳米颗粒组合物”)

显示出显著地抑制移植入小鼠模型中的人乳腺癌瘤的生长(实施例3)和抑制在具有MM1S多发性骨髓瘤肿瘤异种移植物的鼠中的肿瘤生长(实施例12B)。这种含有白蛋白的雷帕霉素的纳米颗粒制剂在试验剂量下是无毒的并且相对于剂量显示出线性药物动力学(实施例2)。白蛋白和雷帕霉素的纳米颗粒制剂通过SPARC蛋白的白蛋白受体(gp60)-介导的结合而增强肿瘤穿透(tumor penetration), SPARC蛋白在一些癌细胞中(例如乳腺癌细胞)被上调。这种增强的Nab-雷帕霉素特异性可以增加雷帕霉素的有效性和可以允许使用较低剂量的雷帕霉素, 这会最小化雷帕霉素的毒性作用, 而仍然抑制、稳定、预防或延迟肿瘤生长。增强的特异性也可以减少来自雷帕霉素与非癌细胞和组织相互作用的毒副作用, 例如有时限制可以被给予患者的雷帕霉素剂量的肠毒性。雷帕霉素的纳米颗粒制剂也增加了雷帕霉素的溶解性, 并且如果期望, 允许使用较大的剂量。

[0049] 定义

[0050] 如在本文使用, “组合物”或“多种组合物”包括并适用本发明的组合物。本发明也提供包含在本文描述的成分的组合物。

[0051] 在本文术语“雷帕霉素”指的是雷帕霉素或它的衍生物, 并且因此本发明考虑和包括所有这些实施方式。雷帕霉素在别处有时称为西罗莫司(sirrolimus)、雷帕鸣(rapamune)或雷帕鸣(rapamune)。“雷帕霉素”的引用意图简化本说明书并且是示例性的。雷帕霉素的衍生物包括但不限于结构类似于雷帕霉素的化合物, 或者在与雷帕霉素、雷帕霉素类似物、或者雷帕霉素或其衍生物或类似物的药学上可接受盐同一个总化学类别中的化合物。在一些实施方式中, 雷帕霉素或其衍生物增加基础AKT(basal AKT)活性、增加AKT磷酸化、增加PI3-激酶活性、增加了AKT活化的长度(例如通过外源IGF-1诱导的活化)、抑制IRS-1的丝氨酸磷酸化、抑制IRS-1降解、抑制或者改变CXCR4亚细胞定位、抑制VEGF分泌、减少细胞周期蛋白D2的表达、减少存活素的表达、抑制IL-6诱导的多发性骨髓瘤细胞生长、抑制癌细胞增殖、增加细胞凋亡、增加细胞周期停滞、增加聚(ADP核糖)聚合酶的分裂、增加半胱天冬酶-8/半胱天冬酶-9的分裂、改变或抑制磷脂酰肌醇3-激酶/AKT/mTOR和/或细胞周期蛋白D1/成视网膜细胞瘤途径的信号传导、抑制血管发生和/或抑制破骨细胞形成。在一些实施方式中, 雷帕霉素的衍生物保留与雷帕霉素类似的一种或多种生物、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, 雷帕霉素衍生物至少具有雷帕霉素活性的大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%的任一种。例如, 由雷帕霉素衍生物引起的肿瘤大小、癌细胞数量或者肿瘤生长率的减少优选地至少是由相同数量的雷帕霉素引起的相应减少的大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%的任一种。示例性的雷帕霉素衍生物包括苯甲酰基雷帕霉素, 如在WO 2006/089207的[0022]段中所公开的, 其在此以其全部引入作为参考。其它示例性雷帕霉素衍生物包括WY-090217、AY-22989、NSC-226080、SiiA-9268A、氧杂氮杂三十一烯(oxaazacyclohentriacontine)、坦西莫司(CCI 779 (Wyeth))、依维莫司(RAD001 (Novartis))、吡美莫司(ASM981)、SDZ-RAD、SAR943、ABT-578、AP23573和生物利摩斯(Biolimus) A9。

[0052] 除非另有清楚地指出, 在本文中使用的“个体”是哺乳动物, 包括但不限于灵长类动物、人、牛、马、猫科动物、犬科动物或啮齿动物。

[0053] 如在本文所使用, “治疗”或“处理”是获得包括临床结果在内的有益或所需的结果

的方法。对于本发明目的,有益或所需临床结果包括但不限于下列任一或多个:减少由疾病产生的一种或多种症状的、减轻疾病程度、稳定疾病(例如预防或延迟了疾病的恶化)、预防或延迟疾病播散(例如,转移)、预防或延迟疾病发生或复发、延迟或减慢疾病进展、改善疾病状态、提供疾病的缓和(不论是部分或全部的)、减少一种或多种治疗疾病必需的其它药物的剂量、延迟疾病进展、增加生活质量和/或延长生存。在一些实施方式中,与在治疗之前相同受实验者中的相应症状相比或与没有接受组合物的其它受实验者中的相应症状相比,组合物减少了与癌症相关的一种或多种症状的严重性,为至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一种。“治疗”也包括癌症的病理后果减轻。本发明方法考虑了这些治疗方面中的任一或多种。

[0054] 如在本文所使用,“延迟”癌症的发展意味着延缓、阻碍、减速、放缓、稳定和/或推迟疾病的发展。这种延迟可以具有变化长度的时间,这取决于疾病的历史和/或被治疗的个体。对于本领域技术人员是明显的,在效果上,足够或显著的延迟可以包括预防,因为个体没有发展疾病。当与不使用该方法相比较时,“延迟”癌症发展的方法是在规定的期限(a given time frame)减少疾病发展的可能性和/或在规定的期限降低疾病程度。这种比较一般根据临床研究结果,使用统计学上有显著意义数量的受实验者。使用标准方法如常规的身体检查、乳房造影法、成像或活组织检查,可检测到癌症发展。发展也可以指的是开始可能未检测到的疾病进展和包括发生、复发和发作。

[0055] 如在本文所使用,“有危险的”个体是处于发展癌症危险中的个体。“有危险的”个体在本文描述的治疗方法之前可以患有或者可以没有患有可检测的疾病和可以显示或者可以没有显示可检测疾病。“有危险的”表示个体具有一种或多种所谓的危险度因子,危险度因子是与癌症发展相关的可测量参数,其在本文中进行了描述。有一种或多种这些危险度因子的个体比没有这些危险度因子(一种或多种)的个体具有更高的发展癌症的可能性。

[0056] “辅助情况(adjuvant setting)”指的是其中个体已经有癌症病史并且通常(但不是必然地)对治疗有应答的临床情形,所述治疗包括但不限于手术(如手术切除)、放疗和化疗。然而,由于这些个体有癌症的病史,因此他们被认为处于发展疾病的风险中。“辅助情况”中的治疗或给药是指随后的治疗方式。危险程度(即,当辅助情况下的个体被认为是“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。

[0057] “新辅助情况(neoadjuvant setting)”指的是在初步的/决定性的治疗(primary/definitive therapy)之前方法被实施的临床情形。

[0058] 如在本文所使用的,“药学活性化合物”意味着诱导期望效果——例如治疗、稳定、预防和/或延迟癌症——的化合物。

[0059] 如本文所使用的,“联合疗法”意味着包括包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒的第一疗法与可用于治疗、稳定、预防和/或延迟癌症的第二疗法(例如放射、手术或化疗剂)联合。与另一种化合物“联合”给药包括在同一组合物或不同组合物(多种)中相继、同时或连续地给药。在一些变体中,联合疗法任选地包括一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂、非药学活性化合物和/或惰性物质。

[0060] 术语“有效量”意思是组合物(例如含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒)、第一疗法、第二疗法或联合疗法这样的量,根据执业的专科医生知识,结合它的效力和毒性参数在特定疗法形式中应该是有效的。在各种实施方式中,有效量的组合物或疗法可

以：(i) 减少癌细胞数量；(ii) 减小肿瘤大小；(iii) 一定程度地抑制、延迟、减缓，并优选地终止癌细胞向外周器官浸润；(iv) 抑制（例如，一定程度上减缓，优选地终止）肿瘤转移；(v) 抑制肿瘤生长；(vi) 防止或延迟肿瘤发生和/或复发；和/或(vii) 一定程度上减轻与癌症有关的症状的一种或多种。在各种实施方式中，该量足以改善、缓解、减轻和/或延迟癌症的一种或多种症状。

[0061] 在一些实施方式中，与在治疗之前的相同受实验者中的相应肿瘤大小、癌细胞数量或肿瘤生长率相比或在没有接受治疗的相同受实验者中的相应活性相比，组合物、第一疗法、第二疗法或联合疗法的量是足以减小肿瘤大小、减小癌细胞数量或减小肿瘤生长率至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中任一种的量。标准的方法可以用于测量这种效果的大小，如用纯化酶的体外测定、基于细胞的测定、动物模型或人的测试。

[0062] 如本领域理解的，“有效量”可以以一种或多种剂量，即，单剂量或多个剂量可能是获得想要的治疗终点所必需的。有效量可以在给予一种或多种治疗剂情况下来考虑，并且如果与一种或多种其它药剂联合，纳米颗粒组合物（例如包括雷帕霉素和载体蛋白的组合物）可以考虑以有效量给予，可以获得或者获得期望的或有益的结果。在本发明的联合疗法中组分（例如，第一和第二疗法）可以相继、同时或连续地给予，每种组分使用相同或不同的给药路径。因此，有效量的联合治疗包括当相继、同时或连续地给予时产生了想要的结果的第一疗法的量和第二疗法的量。

[0063] “治疗有效量”指的是组合物（例如，含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒）、第一疗法、第二疗法或联合疗法的量足以产生想要的治疗结果（例如降低癌症的一种或多种症状的严重性或持续时间、稳定癌症的一种或多种症状的严重性或消除了癌症的一种或多种症状）。对于治疗的用途，有利或想要的结果包括例如减少由疾病——包括它的并发症和在疾病发展期间出现的中间病理表型——产生的一种或多种症状（生物化学的、组织学上的和/或行为方面的）、提高遭受疾病患者的生活质量、减少治疗疾病所需的其它药物的剂量、增强另外一种药物的效果、延迟疾病的进展和/或延长患者的生存。

[0064] “预防疾病的有效量”指的是，当给予易于感染癌症的个体和/或可以发展癌症的个体时，组合物（例如含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒）、第一疗法、第二疗法或联合疗法的量足以预防或降低癌症的一种或多种未来症状的严重性。对于预防疾病的用途，有益或者想要的结果包括下述结果，例如消除或降低危险、减轻将来疾病的严重性或延迟疾病发作（例如延迟疾病的生物化学、组织学上和/或行为方面的症状、它的并发症以及在疾病的未来发展期间出现的中间病理表型）。

[0065] 如在本文使用的，术语“同时给予”意思是在联合疗法中的第一疗法和第二疗法在时间间隔不多于大约15分钟给予，例如不多于大约10、5或1分钟中任一种。当第一和第二疗法同时给予时，第一和第二疗法可以包含在同一组合物中（例如包括了第一和第二两种疗法的组合物）或在分开的组合物中（例如，第一疗法在一种组合物中，而第二疗法包含在另外一种组合物中）。

[0066] 如在本文所使用的，术语“相继给予”意思是在联合疗法中的第一疗法和第二疗法在多于大约15分钟的时间间隔给予，例如多于大约20、30、40、50、60或更多分钟的任意时间。可以首先给予第一疗法或第二疗法。第一和第二疗法包含在分开的组合物中，它们可以

包含在同一或者不同的包装或试剂盒中。

[0067] 术语“蛋白质”指的是多肽或者任何长度的氨基酸的聚合物(包括全长或者片段),蛋白质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。本术语也包括已经天然或介入修饰的氨基酸聚合物,包括例如二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰。在这个术语里面也包括例如含有一个或多个氨基酸类似物(包括例如非天然氨基酸等)的多肽,以及在本领域中已知的其它修饰。在本文描述的蛋白可以是天然出现的——也就是源于或从天然源(例如血)获得,或者合成的(例如,化学合成的,或通过重组DNA技术合成的)。在本文描述示例的载体蛋白。

[0068] 在本文使用的术语“抗微生物剂”指的是能够抑制(例如延迟、减少、变慢和/或预防)一种或多种微生物的生长的药剂。显著的微生物生长可以通过在本领域中已知的多种方式测量或指示,例如以下的一种或多种:(i)当组合物给予到个体时,组合物中的微生物生长足够引起一种或多种对个体有害的作用;(ii)外来污染(例如在20到25℃范围内的温度下暴露于 10^{-10} 个菌落形成单位)后,在某一个时间段(例如在24小时时间段)微生物生长增加多于大约10倍。其它显著微生物生长的指示在2006年8月30日申请的美国序号11/514,030的申请中描述,在此引入其全部作为参考。

[0069] 在本文使用的“糖”包括但不限于单糖、二糖、多糖和其衍生物或修饰物。对于本文描述组合物的适当糖包括例如甘露醇、蔗糖、果糖、乳糖、麦芽糖和海藻糖。

[0070] 如在本文所使用的,“药学上可接受的”或“药理学相容的”意思是不是生物学的或另外不想要的物质,例如在没有引起任何显著不想要的生物效果或与组合物中包含的任何其它成分没有以有害方式相互作用的情况下,该物质可以被掺入给予患者的药物组合物中。药学上可接受的载体或赋形剂优选地满足毒物学和生产测试要求的标准,和/或包括在美国食品与药物管理局编制的非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)上。

[0071] 如在本文使用,提及“不是”某个值或参数通常意味着和描述了“除了”某个值或参数。例如,如果给予的不是紫杉烷,其意味着给予除了紫杉烷之外的药剂。

[0072] 在本文提及“大约”某个值或参数包括(并描述)涉及该值或参数本身的实施方式。例如,提及“大约X”的描述包括对“X”的描述。

[0073] 如在本文和在附加权利要求中使用,单数形式的“一个(a)”、“或(or)”和“所述(the)”包括复数指示物,除非在上下文其它方式清楚指定。应该理解,本文所述的本发明的方面和实施方式包括“由各方面和实施方式构成(consisting)”和/或“基本上由各方面和实施方式构成(consisting essentially of)”。

[0074] 治疗癌症的方法

[0075] 本发明提供了在个体(例如人)中治疗癌症的方法,该方法包括给予个体有效量的组合物,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒。本发明提供了在个体(例如人)中治疗癌症的方法,该方法包括给予个体包含有效量的纳米颗粒的组合物,纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白。疗法可以是单疗法或是联合疗法的情况。另外,本发明提供了通过给予个体有效量的以下的组合而在个体中治疗癌症:a)第一疗法,其包括组合物,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,和b)治疗癌症有用的第二疗法。在一些实施方式中,第二疗法包括手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法、光动力

学疗法和/或化学疗法(例如,对治疗癌症有用的一种或多种化合物)。应理解的是,以下提及和描述的治疗癌症的方法是示例性的,并且这种描述同样适用和包括使用联合疗法治疗癌症的方法。

[0076] 通过本发明的方法可以治疗的癌症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(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(例如纤维状细胞的星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性(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、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/类癌瘤、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、尤文肿瘤家族、眼癌(例如眼内黑色素瘤和成视网膜细胞瘤)、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(例如颅外、性腺外、卵巢)、妊娠滋养层肿瘤、头颈癌、肝细胞(肝)癌(例如肝癌瘤和肝癌)、下咽癌、胰岛细胞癌(内分泌胰腺)、喉癌、喉癌、白血病、唇及口腔癌、口腔癌、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、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、鳞状上皮细胞癌、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)、与癌症病相关的异常血管增生、水肿(例如与脑瘤相关的水肿)和梅格斯氏综合征。

[0077] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是淋巴赘生物(例如淋巴瘤)。在一些实施方式中,提供了通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体中癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是淋巴赘生物(例如淋巴瘤)。

[0078] 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、高度恶性B-细胞淋巴瘤、伯基特样、高度恶性成免疫细胞NHL、高度恶性成淋巴细胞NHL、高度恶性小型无裂隙细胞NHL(high grade small noncleaved cell 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)。

[0079] 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 fungoids)/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 $\gamma\delta$ 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)。

[0080] 在一些实施方式中,淋巴样赘生物(例如淋巴瘤)是何杰金病。例如,何杰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。

[0081] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是白血病。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是白血病。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(例如成髓细胞、早幼粒细胞、骨髓单核细胞、单核细胞和红细胞白血病)。

[0082] 在一些实施方式中,提供了用包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物治疗癌症的方法,其中癌症是液状瘤(liquid tumor)或浆细胞瘤。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是液状瘤或浆细胞瘤。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。

[0083] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其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,多发性骨髓瘤是阴燃(smoldering)或无痛性多发性骨髓瘤。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,多发性骨髓瘤可以对药物有抗性的,药物例如但不限于硼替佐米(bortezomib)、地塞米松(Dex-)、阿霉素(Dox-)和美法仑(LR)。

[0084] 在一些实施方式中,个体可以是具有与多发性骨髓瘤相关的基因、遗传突变或者多态性(polymorphism)(例如ras、PTEN、Rb1、MTS1/p16INK4A/CDKN2、MTS2/p15INK4B和/或p53)的人,或具有一个或多个与多发性骨髓瘤相关的基因的额外拷贝的人。在一些实施方式中,个体具有ras或PTEN突变。在一些实施方式中,癌细胞依赖mTOR途径翻译一种或多种mRNA。在一些实施方式中,癌细胞不能够通过mTOR-非依赖性途径来合成mRNAs。在一些实施方式中,与非癌细胞相比,癌细胞已经减少或没有PTEN活性,或已经减少或没有PTEN的表达。在一些实施方式中,与非癌细胞相比,癌细胞已经增加了AKT活性和/或表达。

[0085] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是实体瘤。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是实体瘤。在一些实施方式中,实体瘤包括但不限于肉瘤和癌,例如纤维肉瘤、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、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎瘤、肾母细胞瘤、子宫颈瘤、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、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤(menangioma)、黑素瘤、成神经细胞瘤和成视网膜细胞瘤。

[0086] 因此,在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是乳腺癌。在一些实施方式中,提供了通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体中乳腺癌的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和白蛋白的纳米颗粒。在一些实施方式中,乳腺癌是早期乳腺癌、非转移性乳腺癌、晚期乳腺癌、IV期乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、缓解期乳腺癌、辅助情况乳腺癌或新辅助情况乳腺癌。在一些特定实施方式中,乳腺癌是处于新辅助情况。在一些实施方式中,提供治疗晚期癌症(一个或多个)的方法。在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌的方法(乳腺癌可以是HER2阳性或HER2阴性),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,个体可以是具有与乳腺癌相关的基因、遗传突变或多态性(例如BRCA1、BRCA2、ATM、CHEK2、RAD51、AR、DIRAS3、ERBB2、TP53、AKT、PTEN和/或PI3K)的人,或具有一个或多个与乳腺癌相关的基因的额外拷贝(例如一个或多个HER2基因的额外拷贝)的人。在一些实施方式中,该方法还包括根据具有不表达ER和PgR的肿瘤组织的患者的激素受体状况识别癌症患者人群(例如乳腺癌人群)和给予该患者人群有效量的包含含有雷帕霉

素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物。

[0087] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体中癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是肾细胞癌(也称为肾癌、肾腺癌或肾上腺样瘤)。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗癌症的方法,所述组合物包含含有白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是肾细胞癌。在一些实施方式中,肾细胞癌是腺癌。在一些实施方式中,肾细胞癌是透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌(也称为嗜染肾细胞癌)、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。在一些实施方式中,个体可以是具有与肾细胞癌相关的基因、遗传突变或多态性(例如VHL、TSC1、TSC2、CUL2、MSH2、MLH1、INK4a/ARF、MET、TGF- α 、TGF- β 1、IGF1、IGF-1R、AKT和/或PTEN)的人,或具有一个或多个与肾细胞癌相关的基因的额外拷贝的人。在一些实施方式中,肾细胞癌与以下相关:(1)冯希-林二氏(VHL)综合征,(2)遗传性乳突样肾癌(HPRC),(3)与波蒂-豪格-杜比综合症(Birt-Hogg-Dube syndrome (BHDS))相关的家族性肾嗜酸细胞瘤(FRO),或(4)遗传性肾癌(HRC)。提供治疗依照美国癌期划分联合委员会(AJCC)处于I、II、III或IV四期任一种的肾细胞癌的方法。在一些实施方式中,肾细胞癌是IV期肾细胞癌。

[0088] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体中癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是前列腺癌。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是前列腺癌。在一些实施方式中,前列腺癌是腺癌。在一些实施方式中,前列腺癌是肉瘤、神经内分泌瘤、小细胞癌、导管癌或淋巴瘤。提供了治疗依照Jewett分期系统处于A、B、C或D四期中任一期的前列腺癌的方法。在一些实施方式中,前列腺癌是A期前列腺癌(在直肠检查期间不能感觉到癌症)。在一些实施方式中,前列腺癌是B期前列腺癌(肿瘤涉及前列腺内的多个组织,在直肠检查期间它可以感觉到,或者它用活组织检查而被发现,进行活组织检查是因为高的PSA水平)。在一些实施方式中,前列腺癌是C期前列腺癌(癌症已经扩散到前列腺外到附近组织)。在一些实施方式中,前列腺癌是D期前列腺癌。在一些实施方式中,前列腺癌可以是非雄激素依赖型前列腺癌(AIPC)。在一些实施方式中,前列腺癌可以是雄激素依赖型前列腺癌。在一些实施方式中,前列腺癌可以激素疗法难治疗的。在一些实施方式中,前列腺癌可以是激素疗法基本难治疗的。在一些实施方式中,个体可以是具有与前列腺癌相关的基因、遗传突变或多态性(例如RNASEL/HPC1、ELAC2/HPC2、SR-A/MSR1、CHEK2、BRCA2、PON1、OGG1、MIC-1、TLR4和/或PTEN)的人,或具有一个或多个与前列腺癌相关的基因的额外拷贝的人。

[0089] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是肺癌。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是肺癌。在一些实施方式中,癌症是非-小细胞肺癌(NSCLC)的肺癌。NSCLC的例子包括但不限于大细胞癌(例如大细胞神经内分泌癌、复合大细胞神经内分泌癌、基底细胞样癌、淋巴上皮瘤样癌、透明细胞癌和具有棒状体显型的大细胞癌)、腺癌(例如腺泡型、乳头状(例如细支气管肺泡

癌、非粘液性、粘液性、粘液性和非粘液性混合及不明确的细胞型)、实体粘蛋白腺癌、混合亚型腺癌、分化良好的胎儿腺癌、粘液性(胶体)腺癌、粘液性囊腺癌、环状体腺癌和透明细胞腺癌)、神经内分泌肺肿瘤和鳞状细胞癌(例如乳头状、透明细胞、小细胞和基底细胞样)。在一些实施方式中,NSCLC可以是依照TNM分类的T期肿瘤(原发性肿瘤)、N期肿瘤(局部淋巴结)或M期肿瘤(远端转移)。在一些实施方式中,肺癌是类癌瘤(典型的或非典型的)、腺鳞癌、圆柱瘤或唾腺癌(例如腺样囊性癌或粘液表皮样癌)。在一些实施方式中,肺癌是具有多形性(pleomorphic)、肉瘤样或肉瘤成分的癌(例如,具有纺锤和/或巨细胞的癌、纺锤细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤或肺胚细胞瘤)。在一些实施方式中,癌症是小细胞肺癌(SCLC;也称为燕麦细胞癌)。小细胞肺癌可以是限制期(limited-stage)、扩散期或复发性小细胞肺癌。在一些实施方式中,个体可以是具有怀疑或显示与肺癌相关的基因、遗传突变或多态性(例如SASH1、LATS1、IGF2R、PARK2、KRAS、PTEN、Kras2、Krag、Pas1、ERCC1、XPD、IL8RA、EGFR、 α_1 -AD、EPHX、MMP1、MMP2、MMP3、MMP12、IL1 β 、RAS和/或AKT)的人,或具有一个或多个与肺癌相关的基因的额外拷贝的人。

[0090] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是脑癌。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是脑癌。在一些实施方式中,脑癌是神经胶质瘤、脑干神经胶质瘤、小脑或大脑的星形细胞瘤(例如纤维状细胞星形细胞瘤、弥漫星形细胞瘤或间变性(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、脑膜瘤、颅咽管瘤、成血管细胞瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤或恶性胶质瘤。在一些实施方式中,脑癌是恶性胶质瘤(也称为多形恶性胶质瘤或4级星形细胞瘤)。在一些实施方式中,恶性胶质瘤是放射抗性的。在一些实施方式中,恶性胶质瘤是放射敏感性的。在一些实施方式中,恶性胶质瘤可以是幕下的。在一些实施方式中,恶性胶质瘤是幕上的。在一些实施方式中,个体可以是具有与脑癌(例如恶性胶质瘤)相关的基因、遗传突变或多态性(例如NRP/B、MAGE-E1、MMACI-E1、PTEN、LOH、p53、MDM2、DCC、TP-73、Rb1、EGFR、PDGFR- α 、PMS2、MLH1和/或DMBT1)的人,或具有一个或多个与脑癌(例如恶性胶质瘤)相关的基因的额外拷贝(例如MDM2、EGFR和PDGFR- α)的人。

[0091] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是黑素瘤。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是黑素瘤。

[0092] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是卵巢癌。在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,其中癌症是卵巢癌。在一些实施方式中,癌症是卵巢上皮癌。示例性卵巢上皮癌组织学分类包括:浆液性囊瘤(例如良性浆液性囊腺瘤,具有上皮细胞增殖活性和核异常、但不具有渗透破坏性生长的浆液性囊腺瘤,或浆液性囊腺癌)、粘液性囊瘤(例如粘液性良性囊腺瘤、具有上皮细胞增殖活性

和核异常、但不具有渗透破坏性生长的粘液性囊腺瘤,或粘液性囊腺癌)、透明细胞(中肾样)瘤(例如良性透明细胞瘤,具有上皮细胞增殖活性和核异常、但不具有渗透破坏性生长的透明细胞瘤,或透明细胞囊腺癌)、不能够归入上述组中之一的未分类肿瘤或其它恶性肿瘤。在各种实施方式中,卵巢上皮癌是I期(例如IA、IB或IC期)、II期(例如IIA、IIB或IIC期)、III期(例如IIIA、IIIB或IIIC期)或IV期。在一些实施方式中,个体可以是具有与卵巢癌相关的基因、遗传突变或多态性(例如BRCA1或BRCA2)的人,或具有一个或多个与卵巢癌相关的基因的额外拷贝(例如HER2基因的一个或多个额外拷贝)的人。

[0093] 在一些实施方式中,癌症是卵巢生殖细胞肿瘤。示例性组织学亚型包括无性细胞瘤或其它生殖细胞癌肿瘤(例如,内胚层窦肿瘤如肝样或肠肿瘤、胚胎癌、胚组织瘤(olyembryomas)、绒毛膜癌、畸胎瘤或混合型肿瘤)。示例性畸胎瘤是未成熟畸胎瘤、成熟畸胎瘤、实体畸胎瘤和囊性畸胎瘤(例如皮样囊肿,如成熟囊性畸胎瘤和具有恶性转化的皮样囊肿)。一些畸胎瘤是单层的和高度特异性的,例如卵巢甲状腺肿样瘤、类癌瘤、卵巢甲状腺肿样瘤和类癌瘤或其它(例如恶性神经外胚层和室管膜瘤)。在一些实施方式中,卵巢生殖细胞肿瘤是I期(例如IA、IB或IC期)、II期(例如IIA、IIB或IIC期)、III期(例如IIIA、IIIB或IIIC期)或IV期。

[0094] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是神经内分泌癌。在一些实施方式中,个体可以是具有与神经内分泌癌相关的基因、遗传突变或多态性(例如TSC1、TSC2、IGF-1、IGF-1R、和/或VHL)的人,或具有一个或多个与神经内分泌癌相关的基因的额外拷贝的人。

[0095] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是结肠癌。在一些实施方式中,个体可以是具有与结肠癌相关的基因、遗传突变或多态性(例如RAS、AKT、PTEN、PI3K和/或EGFR)的人,或具有一个或多个与结肠癌相关的基因的额外拷贝的人。

[0096] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是以PI3K和/或AKT激活为特征。在一些实施方式中,以PI3K和/或AKT激活为特征的癌症是HER2⁺乳腺癌、慢性骨髓性白血病、卵巢癌、子宫内膜癌、肉瘤、头颈鳞状细胞癌或甲状腺癌。在一些实施方式中,癌症还以AKT基因扩增为特征。

[0097] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是以细胞周期蛋白D1过量表达为特征。在一些实施方式中,以细胞周期蛋白D1过量表达为特征的癌症是套细胞淋巴瘤或乳腺癌。

[0098] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是以cMYC过量表达为特征。在一些实施方式中,以cMYC过量表达为特征的癌症是伯基特淋巴瘤。

[0099] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症

的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是以HIF过量表达为特征。在一些实施方式中,以HIF过量表达为特征的癌症是肾细胞癌或希佩尔-林道病(von hippel-lindau)。在一些实施方式中,癌症还包括VHL突变。

[0100] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是以TSC1和/或TSC2丧失为特征。在一些实施方式中,以TSC1和/或TSC2丧失为特征的癌症是结节性硬化症或肺淋巴管肌瘤病。

[0101] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是以TSC2突变为特征。在一些实施方式中,以TSC2突变为特征的癌症是肾血管肌脂瘤。

[0102] 在一些实施方式中,提供通过给予有效量的组合物到个体(例如人)治疗个体癌症的方法,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中癌症是以PTEN突变为特征。在一些实施方式中,PTEN突变是PTEN功能丧失。在一些实施方式中,以PTEN突变为特征的癌症是恶性胶质瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、肉瘤或乳腺癌。

[0103] 在一些实施方式中,在本文提供的治疗方法也可以用于治疗不是实体瘤(也就是说除了实体瘤)的癌症。在一些实施方式中,在本文提供治疗的方法也可以用于治疗不是癌瘤的癌症。在一些实施方式中,在本文提供的治疗方法也可以用于治疗不是肉瘤的癌症。在一些实施方式中,在本文提供的治疗方法也可以用于治疗不是淋巴瘤的癌症。在一些实施方式中,在本文提供的治疗方法也可以用于治疗不是结肠癌(也就是说除了结肠癌)的癌症。在一些实施方式中,在本文提供的治疗方法也可以用于治疗不是乳腺癌(也就是说除了乳腺癌)的癌症。在一些实施方式中,在本文提供的治疗方法也可以用于治疗不是卵巢癌、脑癌和/或前列腺癌(也就是说除了卵巢癌、脑癌和/或前列腺癌)的癌症。

[0104] 在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗原发性肿瘤。在本文提供的治疗方法中的任一种也可以用于治疗转移癌症(即由原发性肿瘤转移的癌症)。在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗晚期癌症。在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗局部晚期癌。在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗早期癌。在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗缓解期癌。在本文提供的治疗方法中的任一种的一些实施方式中,癌症在减轻后复发。在本文提供的治疗方法中的任一种的一些实施方式中,癌症是进行性癌症。在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗激素疗法基本无效的癌。在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗HER-2阳性癌症。在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗HER-2阴性癌症。

[0105] 在本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗已经诊断或怀疑患有癌症的个体(例如人)。在一些实施方式中,个体可以是表现出一种或多种与癌症相关的症状的人。在一些实施方式中,个体可以患有晚期的疾病或较轻程度的疾病如低肿瘤负荷(low tumor burden)。在一些实施方式中,个体处于癌症早期。在一些实施方式中,个体处于癌症晚期。在本文提供的治疗方法中的任一种的一些实施方式中,个体可以是遗传或其它易感染(例如危险度因子)发展癌症的人,个体可以是已经或没有诊断患有癌症的人。在一些实施方式中,这些危险度因子包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、先前的病史、前体疾病的存在、遗传

(例如遗传的)因素和环境暴露。在一些实施方式中,癌症危险中的个体包括例如具有已经经历这种疾病的亲属的那些个体,和其危险通过遗传或生物化学标记分析被确定的那些个体。

[0106] 本文提供的方法中的任一种可以以辅助情况实践。本文提供的方法中的任一种可以以新辅助情况实践,也就是说,该方法可以在最初/确定性疗法之前来完成。在一些实施方式中,本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗先前已经治疗的个体。本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗先前没有治疗的个体。本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗处于发展癌症的危险中、但是没有诊断患有癌症的个体。本文提供的治疗癌症方法中的任一种可以用于作为一线疗法。本文提供的治疗癌症方法中的任一种可以用于作为二线疗法。

[0107] 在本文提供的治疗方法中任一种的一些实施方式中,不给予个体紫杉烷。在一些实施方式中,给予的紫杉烷不是纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物不与紫杉烷一起给予。在一些实施方式中,在个体接受一个或多个剂量的包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物期间,紫杉烷不给予个体。在一些实施方式中,在开始用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗之前,个体用紫杉烷治疗。例如,在开始用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗之前,个体可以已经接受一或多天、周、月或年的紫杉烷。在其它实施方式中,在开始用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗之前,个体从没有接受紫杉烷。在一些实施方式中,在用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗终止后,个体用紫杉烷治疗。在其它实施方式中,在用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗终止后,个体从没有用紫杉烷治疗。在一些实施方式中,组合物、第一疗法和/或第二疗法不含有紫杉烷。在其它实施方式中,组合物、第一疗法和/或第二疗法包括紫杉烷。在一些实施方式中,第一和/或第二疗法不包括SPARC多肽或抗SPARC抗体(也就是说,除了SPARC多肽或抗-SPARC抗体)。

[0108] 本文提供的治疗方法中的任一种可以用于治疗、稳定、预防和/或延迟任何类型或阶段的癌症。在一些实施方式中,个体至少是大约40、45、50、55、60、65、70、75、80或85岁中的任一。在一些实施方式中,改善或消除了一种或多种的癌症症状。在一些实施方式中,肿瘤大小、癌细胞数量或肿瘤的生长率减少至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一种。在一些实施方式中,延迟或预防了癌症。

[0109] 联合疗法

[0110] 本方法也以使用联合疗法治疗癌症的方法为特征。因此,在一些实施方式中,对治疗癌症有用的第二疗法也给予个体。在一些实施方式中,第二疗法包括手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法、光动力学疗法和/或化学疗法(例如,对治疗癌症有用的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐)。应该理解的是以上对治疗癌症方法的提及和描述是示例性的,并且该描述同样适用并包括使用联合疗法治疗癌症的方法。

[0111] 在此一方面,本发明提供通过给予个体有效量的以下的组合而治疗个体中癌症的方法:a)第一疗法,其包括组合物,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,以及b)对治疗癌症有用的第二疗法。在一些实施方式中,第二疗法包括手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、射靶疗法、冷冻

疗法、超声波疗法、光动力学疗法和/或化学疗法(例如,对治疗癌症有用的一种或多种化合物)。在一些实施方式中,第一和/或第二疗法不包括紫杉烷。在其它实施方式中,第一和/或第二疗法包括紫杉烷。在一些实施方式中,第一和/或第二疗法不包括SPARC多肽或抗-SPARC抗体。

[0112] 在一些实施方式中,本发明提供在个体中治疗癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的组合物,该组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒;和b)有效量的至少一种其它化疗剂。在一些实施方式中,纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白。在一些实施方式中,化疗剂是以下的任一种(和在一些实施方式中选自以下):抗代谢药物(包括核苷类似物)、基于铂的药剂、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、蒽环类抗生素、长春花生物碱、蛋白酶体抑制剂、紫杉烷、HER2/neu调节剂(如HER2/neu调节剂,诸如赫赛汀®)、EGFR调节剂(如EGFR调节剂,诸如爱必妥®)、VEGFR调节剂、法呢酰基转移酶抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。在一些实施方式中,化学治疗剂不是紫杉烷(也就是说,化合物是除了紫杉烷之外的化疗剂)。用于与包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒顺序、共同给予或同时给予的优选药物组合是那些当与单独的单一成分比较时,显示出增强的抗癌活性的药物组合,特别是引起癌症消退和/或癌症治愈的组合。

[0113] 本文描述的化疗剂可以是药剂自身、其药学上可接受的盐和其药学上可接受的酯,以及立体异构体、对映异构体、外消旋混合物等。化疗剂或如描述的药剂以及含有药剂(一种或多种)的药物组合物可以被给予,其中所述药物组合物包括药学上可接受的载体赋形剂等。

[0114] 化疗剂可以在纳米颗粒组合物中存在。例如,在一些实施方式中,提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的包含含有至少一种其它化疗剂和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,该方法包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的包含含有至少一种其它化疗剂和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,化疗剂是以下的任一种(和在一些实施方式中选自以下):硫代秋水仙碱或它的衍生物(例如二聚硫代秋水仙碱,其包括例如Nab-5404、Nab-5800和Nab-5801);和格尔德霉素(geldanamycin)或它的衍生物(例如17-烯丙氨基格尔德霉素(17-AAG))。在一些实施方式中,化疗剂是紫杉烷或其衍生物(例如紫杉醇、紫杉萜和ortataxel)。在一些实施方式中,化疗剂不是紫杉烷。在其它实施方式中,化学治疗剂不是紫杉烷。在一些实施方式中,化疗剂是17-AAG。在一些实施方式中,化疗剂是二聚硫代秋水仙碱。

[0115] 本文提供了所考虑在内的示例性和非限制性的化疗剂清单。适当化疗剂包括例如长春花碱、破坏微管形成的药剂(如秋水仙碱和其衍生物)、抗血管生成药、治疗性抗体、EGFR靶向剂、酪氨酸激酶靶向剂(如酪氨酸激酶抑制剂)、过渡金属配合物、蛋白酶体抑制剂、抗代谢剂(如核苷类似物)、烷化剂、基于铂的药剂、蒽环类抗生素、拓扑异构酶抑制剂、治疗性抗体、维甲酸类(如全反式维甲酸或其衍生物);格尔德霉素或其衍生物(如17-AAG),和本领域公知的其它标准化疗剂。

[0116] 在一些实施方式中,化疗剂是(在一些实施方式中选自)下列任何物质的一种:亚

德里亚霉素(adriamycin)、秋水仙碱、环磷酰胺、放线菌素、博来霉素、道诺霉素(duanorubicin)、阿霉素、表阿霉素、丝裂霉素、氨甲蝶呤、米托蒽醌、氟尿嘧啶、卡铂、卡莫司汀(BCNU)、甲基-CCNU、顺铂、epotetin alfa、依托泊甙、干扰素(例如IFN- α)、喜树碱及其衍生物、来曲唑、帕木单抗(Vectibix[®])、苯芥胆甾醇、托泊替康(topotecan)、长春碱、长春新碱、他莫昔芬、沙利度胺、替比伐尼(tipifarnib)(Zarnestra[®])、哌泊舒凡、Nab-5404、Nab-5800、Nab-5801、依立替康、HKP、Ortataxel、吉西他滨、赫赛汀[®](Herceptin[®])、长春瑞宾、盐酸多柔比星脂质体[®](Doxil[®])、卡培他滨、力比泰[®](Alimta[®])、阿瓦斯丁[®](Avastin[®])、万珂[®](Velcade[®])、特罗凯[®](Tarceva[®])、纽拉思塔[®](Neulasta[®])、拉帕替尼泊(lapatinib)、索拉非尼(Sorafenib)、其衍生物,本领域已知的化疗剂和类似物。在一些实施方式中,化疗剂是包含含有硫代秋水仙素衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,化疗剂是紫杉烷或其衍生物(例如紫杉醇、紫杉萜和ortataxel)。在一些实施方式中,化学治疗剂不是紫杉烷。

[0117] 在一些实施方式中,化疗剂是抗肿瘤药,包括但不限于卡铂、诺维本[®](Navelbine[®]) (长春瑞宾)、蒽环类抗生素(Doxil[®])、拉帕替尼(GW57016)、赫赛汀[®]、吉西他滨(Gemzar[®])、卡培他滨(希罗达[®])、力比泰[®]、顺铂、5-氟尿嘧啶、表阿霉素、环磷酰胺、阿瓦斯丁[®]、万珂[®]等。

[0118] 在一些实施方式中,化疗剂是参与肿瘤生长的其它因子的拮抗剂,所述因子如EGFR、ErbB2(也称为Herb)、ErbB3、ErbB4或TNF。有时,同时给予个体一种或多种细胞因子可能是有益的。在一些实施方式中,治疗药是生长抑制剂。生长抑制剂的合适剂量是目前应用的那些量,并且可以由于生长抑制剂和雷帕霉素或其衍生物的联合作用(协同)而被减低。在一些实施方式中,化疗剂是除了抗-VEGF抗体、HER2抗体、干扰素和HGFB拮抗剂之外的化疗剂。

[0119] 本文中对化疗剂的提及适用所述化疗剂或其衍生物,因此本发明考虑和包含任一这些实施方式(药剂;药剂或衍生物(一种或多种))。化疗剂或其它化学部分的“衍生物”包括但不限于,结构上与该化疗剂或部分相似的化合物,或者与该化疗剂或部分属于同一总化学类别的化合物,该化疗剂的类似物,或者化疗剂或其衍生物的药学上可接受的盐。在一些实施方式中,化疗剂或部分的衍生物保持与该化疗剂或部分相似的化学和/或物理性质(包括,例如,功能性)。

[0120] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的酪氨酸激酶抑制剂。合适的酪氨酸激酶抑制剂包括例如,伊马替尼(Gleevec[®])、尼勒替尼(nilotinib)、吉非替尼(易瑞沙[®]; ZD-1839)、特罗凯(Tarceva[®]; OSI-774)、苹果酸舒尼替尼(Sutent[®])、索拉非尼(Nexavar[®])和拉帕替尼泊(GW562016;拉帕替尼)。在一些实施方式

中,酪氨酸激酶抑制剂是多可逆(multiple reversible)ErbB1家族酪氨酸激酶抑制剂(例如拉帕替尼)。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂单可逆(single reversible)EGFR酪氨酸激酶抑制剂(例如吉非替尼或特罗凯)。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是特罗凯(erlotinib)。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是吉非替尼。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是单可逆EGFR酪氨酸激酶抑制剂(例如EKB-569或CL-387,785)。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是多可逆ErbB家族酪氨酸激酶抑制剂(例如卡奈替尼(CL-1033;PD183805)、HKI-272、BIBW2992或HKI-357)。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是多可逆酪氨酸激酶抑制剂(例如ZD-6474、ZD-6464、AEE788或XL647)。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂抑制ErbB家族异源二聚化作用(例如BMS-599626)。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂通过影响HSP90抑制蛋白折叠(例如苯醌、安沙霉素、IPI-504或17-AAG)。在一些实施方式中,提供抑制在哺乳动物中表达肿瘤的EGFR增殖的方法,其包括给予有效量的组合物和吉非替尼到感染了这种肿瘤的哺乳动物,所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,其中吉非替尼通过脉冲式给药(pulse-dosing)而被给予。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是BCR-Abl的抑制剂。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是IGF-1R的抑制剂。

[0121] 在一些实施方式中,方法用于治疗非-小细胞肺癌。在一些实施方式中,方法用于治疗脑癌(例如恶性胶质瘤)。在一些实施方式中,方法用于治疗结肠直肠癌、胃肠间质瘤、前列腺癌、卵巢癌或甲状腺癌。在一些实施方式中,方法用于治疗前列腺癌(例如晚期前列腺癌)。在一些实施方式中,方法用于治疗乳腺癌,包括治疗转移性乳腺癌和治疗新辅助情况乳腺癌。在一些实施方式中,方法用于治疗晚期实体瘤。在一些实施方式中,方法用于治疗多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,方法包括同时和/或相继给予至少一种EGFR阻断剂、抑制剂或拮抗剂。在一些实施方式中,个体在EGFR激酶域中具有活性突变(一个或多个)。在一些实施方式中,个体具有亚洲或东亚的祖先。在一些实施方式中,个体是女性。

[0122] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)包含有效量的含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抗代谢药物(例如核苷类似物,包括例如嘌呤类似物和嘧啶类似物)。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抗代谢药物。“抗代谢剂(antimetabolic agent)”是在结构上与代谢物类似,但是不能以有效方式被机体应用的药剂。许多抗代谢剂干扰核酸、RNA和DNA的产生。例如,抗代谢剂可以是核苷类似物,其包括但不限于阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨(希罗达®)、阿糖胞苷、克拉屈滨、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)(ara-C,赛德萨)、去氧氟尿苷、氟尿嘧啶(如5-氟尿嘧啶)、9-(2-磷酸(phosphonyl)甲氧乙基)腺嘌呤、UFT、羟基脲、吉西他滨、巯基嘌呤、氨甲蝶呤、硫鸟嘌呤(如6-硫鸟嘌呤)。其它抗代谢剂包括,例如,L-天冬酰胺酶(Elspar)、氮烯咪胺(DTIC)、2-脱氧-D-葡萄糖和丙卡巴肼(甲基苄肼)。在一些实施方式中,核苷类似物是下列中任一种(和在一些实施方式中选自):吉西他滨、氟尿嘧啶和卡培他滨。在一些实施方式中,方法用于治疗转移性乳腺癌或局部晚期乳腺癌。在一些实施方式中,所述方法用于转移性乳腺癌的一线治疗。在一些实施方式中,所述方法用于治疗新辅助情况下的乳腺癌。在一些实施方式中,所述方法用于治疗NSCLC、转移性结肠直肠癌、胰腺癌或晚期实体瘤中的任一种。

[0123] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的烷化剂。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的烷化剂。合适的烷化剂包括但不限于环磷酰胺(Cytosan)、双氯乙基甲胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法仑、卡莫司汀(BCNU)、噻替哌、白消安、烷基磺酸盐、乙烯亚胺(ethylene imines)、氮芥类似物、雌莫司汀磷酸钠、异环磷酰胺(ifosfamide)、亚硝基脲、洛莫司汀和链佐星。在一些实施方式中,烷化剂是环磷酰胺。在一些实施方式中,在给予纳米颗粒组合物之前给予环磷酰胺。在一些实施方式中,所述方法用于治疗早期乳腺癌。在一些实施方式中,所述方法用于治疗在辅助或新辅助情况下的乳腺癌。

[0124] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的基于铂的药剂(如卡铂)。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的基于铂的药剂(如卡铂)。合适的基于铂的药剂包括但不限于卡铂、顺铂和奥沙利铂。在一些实施方式中,基于铂的药剂是卡铂。在一些实施方式中,基于铂的药剂是奥沙利铂。我们已经观察到雷帕霉素以剂量依赖性方式抑制奥沙利铂诱导的细胞凋亡。通过增加奥沙利铂的量而达到两种药物的1:1(w/w)比例,这种抑制作用未被淹没。对于Eloxatin[®](奥沙利铂注射液)观察到了相同的情况。

[0125] 在一些实施方式中,本方法用于治疗乳腺癌(HER2阳性或HER2阴性,包括转移乳腺癌和晚期乳腺癌);肺癌(包括晚期NSCLC、一线NSCLC、SCLC和肺中的晚期恶性实体瘤);卵巢癌;头颈癌;和黑色素瘤(包括转移性黑色素瘤)。

[0126] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的蒽环类抗生素。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的蒽环类抗生素。合适的蒽环类抗生素包括但不限于盐酸多柔比星脂质体[®]、放线菌素、放线菌素D、柔红霉素(道诺霉素)、阿霉素(亚德里亚霉素)、表阿霉素、伊达比星、米托蒽醌和戊柔比星。在一些实施方式中,蒽环类抗生素是下列中任一种(和在一些实施方式中选自):盐酸多柔比星脂质体[®]、表阿霉素和阿霉素。在一些实施方式中,本方法用于治疗早期乳腺癌。在一些实施方式中,本方法用于治疗在辅助或新辅助情况下的乳腺癌。

[0127] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的长春花碱。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的长春花碱。合适的长春花碱包括,例如,长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞宾(诺维本[®])和VP-16。在一些实施方式中,长春花碱是长春瑞宾(诺维本[®])。在一些实施方式中,本方法用于治疗IV

期乳腺癌和肺癌。

[0128] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的拓扑异构酶抑制剂。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的拓扑异构酶抑制剂。在一些实施方式中,化疗剂是拓扑异构酶抑制剂,包括,例如,拓扑异构酶I和拓扑异构酶II的抑制剂。示例性拓扑异构酶I抑制剂包括但不限于喜树碱,如依立替康和托泊替康。示例性的拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于安吡啶、依托泊甙、依托泊甙磷酸酯和替尼泊甙。

[0129] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抗血管生成剂。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抗血管生成剂。在一些实施方式中,本方法用于治疗转移性乳腺癌、辅助情况或新辅助情况下的乳腺癌、肺癌(如一线晚期NSCLC和NSCLC)、卵巢癌和黑色素瘤(包括转移性黑色素瘤)。

[0130] 许多抗血管生成剂已被鉴定并且是本领域已知的,包括Carmeliet和Jain(2000)列举的那些。抗血管生成剂可以是天然出现的或非天然出现的。在一些实施方式,化疗剂是合成的抗血管生成肽。例如,以前曾经报道,小的合成促凋亡肽的抗血管生成活性包括两个功能域,一个靶向于肿瘤微血管上的CD13受体(氨基肽酶N),另一个内化后破坏线粒体膜。Nat.Med.1999,5(9):1032-8。发现第二代二聚体肽CNGRC-GG-d(KLAKLAK)2,称为HKP(Hunter Killer Peptide)具有改进的抗肿瘤活性。因此,在一些实施方式中,抗血管生成肽是HKP。在一些实施方式中,抗血管生成剂是除了抗-VEGF抗体外的(如阿瓦斯丁®)。在一些实施方式中,抗血管生成剂是VEGFR的小分子抑制剂(例如VEGFR1、VEGFR2和/或VEGFR3)。合适的VEGFR的小分子抑制剂包括但不限于伐他拉尼、AZD2171、帕唑帕尼(GW786034)、舒尼替尼、AG013736、索拉非尼、ZD6474、XL647和XL999。

[0131] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的蛋白酶体抑制剂,如硼替佐米(bortezomib)(万珂)。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的蛋白酶体抑制剂如硼替佐米(万珂)。

[0132] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的治疗性抗体。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的治疗性抗体。合适的治疗性抗体包括但不限于抗-VEGF抗体(如阿瓦斯丁®(贝伐单抗))、抗-HER2抗体(如赫赛汀®(曲妥珠单抗))、爱必妥®(西妥昔单抗)、坎帕斯(Campath)(阿仑单抗)、麦罗塔(Myelotarg)(吉妥单抗(gemtuzumab))、泽娃灵(Zevalin)(ibritumomab tiuxetan、美罗华(Rituxan)(利妥昔单抗)和百克沙(Bexxar)(托西莫单抗)。在一些实施方式中,化疗剂

是爱必妥® (西妥昔单抗)。在一些实施方式中,化疗剂是针对VEGF或HER2的抗体之外的治疗性抗体。在一些实施方式中,本方法用于治疗HER2阳性乳腺癌,包括治疗晚期乳腺癌、治疗转移癌、治疗辅助情况下的乳腺癌和治疗新辅助情况下的癌症。在一些实施方式中,本方法用于治疗下列任何疾病:转移性乳腺癌、辅助情况下或新辅助情况下的乳腺癌、肺癌(如一线晚期NSCLC和NSCLC)、卵巢癌、头颈癌、和黑色素瘤(包括转移性黑色素瘤)。例如,在一些实施方式中,提供了治疗个体中HER2阳性转移性乳腺癌的方法,包括每周给予个体在纳米颗粒组合物中的约54mg到540mg雷帕霉素或约30mg/m²到300mg/m²雷帕霉素,持续3周,第4周停药,并行给予赫赛汀®。

[0133] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抗VEGF抗体。在一些实施方式中,有效量的雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和抗VEGF抗体协同抑制细胞增殖(例如肿瘤细胞生长)。在一些实施方式中,至少大约10%(包括例如至少大约下列任一:20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%)的细胞增殖被抑制。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是雷帕霉素。在一些实施方式中,抗VEGF抗体是贝伐单抗(例如阿瓦斯丁®)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的雷帕霉素或其衍生物通过静脉内给药而被给予。在一些实施方式中,抗VEGF抗体通过静脉内给药而被给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和抗VEGF抗体都通过静脉内给药而被给予。

[0134] 在一些实施方式中,本发明提供抑制个体中癌症转移的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抗VEGF抗体。在一些实施方式中,有效量的雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和抗VEGF抗体协同抑制肿瘤转移。在一些实施方式中,至少大约10%(包括例如至少大约下列任一:20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%)的转移被抑制。在一些实施方式中,提供抑制转移到淋巴结的方法。在一些实施方式中,提供抑制转移到肺的方法。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是雷帕霉素。在一些实施方式中,抗VEGF抗体是贝伐单抗(例如阿瓦斯丁®)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的雷帕霉素或其衍生物通过静脉内施用给予。在一些实施方式中,抗VEGF抗体通过静脉内施用给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和抗VEGF抗体都通过静脉内施用给予。

[0135] 在一些实施方式中,除了在纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物,还给予两种或多种化疗剂。这两种或多种化疗剂可以(但不必)属于不同类的化疗剂。本文提供这些组合的实例。也考虑其它组合。

[0136] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;b)有效量的抗代谢药(如核苷类似物,例如,吉西他滨);和c) 蒽环类抗生素(如表阿霉素)。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;b)有效量的抗代谢药(如核苷类似物,例如,吉西他滨);c)有效量的蒽环类抗生素(如表阿霉素)。在一些实施方式中,本方法用于治疗新辅助情况下的乳腺癌。例如,在一些实施方式中,提供了治疗个体局部晚期/炎性癌症的方法,包

括给予个体在纳米颗粒组合中的雷帕霉素(例如大约30mg/m²到大约300mg/m²或例如大约50mg到540mg雷帕霉素),每2周给予;2000mg/m²吉西他滨,每2周给予;和50mg/m²表阿霉素,每2周给予。在一些实施方式中,提供了治疗辅助情况下的个体中乳腺癌的方法,包括给予个体在纳米颗粒组合中的雷帕霉素(例如大约30mg/m²到大约300mg/m²或例如大约50mg到540mg雷帕霉素),每2周给予,2000mg/m²吉西他滨,每2周给予,和50mg/m²表阿霉素,每2周给予。

[0137] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合; b)有效量的基于铂的药剂(如卡铂),和c)治疗性抗体(如抗-HER2抗体(如赫赛汀®)和抗-VEGF抗体(如阿瓦斯汀®))。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合; b)有效量的基于铂的药剂(如卡铂),和c)治疗性抗体(如抗-HER2抗体(如赫赛汀®)和抗-VEGF抗体(如阿瓦斯汀®))。在一些实施方式中,本方法用于治疗下列任何疾病:晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、辅助情况下乳腺癌和肺癌(包括NSCLC和晚期NSCLC)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中转移癌的方法,包括给予个体在纳米颗粒组合中的雷帕霉素(例如大约30mg/m²到大约300mg/m²或例如大约50mg到540mg雷帕霉素)和卡铂,AUC=2,其中每周给药,给予3周,第4周不给药。在一些实施方式中,本方法还包括每周给予约2-4mg/kg的赫赛汀(Herceptin)®。

[0138] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合; b)有效量的基于铂的药剂(如卡铂),和c)长春花碱(如诺维本®)。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合; b)有效量的基于铂的药剂(如卡铂),和c)长春花碱(如诺维本®)。在一些实施方式中,本方法用于治疗肺癌。

[0139] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合; b)有效量的烷化剂(如环磷酰胺),和c)蒽环类抗生素(如亚德里亚霉素)。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合; b)有效量的烷化剂(如环磷酰胺),和c)蒽环类抗生素(如亚德里亚霉素)。在一些实施方式中,本方法用于治疗早期乳腺癌。在一些实施方式中,本方法用于治疗辅助情况或新辅助情况下的乳腺癌。例如,在一些实施方式中,提供了治疗个体中早期乳腺癌的方法,包括给予在纳米颗粒组合中的雷帕霉素(例如大约30mg/m²到大约300mg/m²或例如50mg到540mg雷帕霉素)、60mg/m²亚德里亚霉素和600mg/m²环磷酰胺,其中每2周给药1次。

[0140] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合; b)有效量的p110α-特异性抑制剂(例如PX-866)。在一些实施方式中,本方法还包括给予有效量的

酪氨酸激酶抑制剂(例如吉非替尼或特罗凯)。在一些实施方式中,癌症是非小细胞肺癌。

[0141] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的影响MAPK途径的化合物(例如索拉非尼(BAY49-9006))。在一些实施方式中,本方法还包括给予有效量的酪氨酸激酶抑制剂(例如吉非替尼或特罗凯)。在一些实施方式中,癌症是非小细胞肺癌。在一些实施方式中,癌症是脑癌(例如恶性胶质瘤)。

[0142] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的影响参与雷帕霉素靶标的信号传导途径的另一种药剂。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的影响参与mTOR的信号传导途径的另一种药剂。在一些实施方式中,其它药剂影响参与TORC1的信号传导途径。在一些实施方式中,其它药剂影响参与mTORC2的信号传导途径。参与mTOR的信号传导途径包括但不限于PI3K/Akt途径和cAMP/AMPK途径。这些途径是相互关联的。因此,影响一种信号传导途径的药剂经常影响其它途径(直接地或间接地)。

[0143] 在一些实施方式中,参与mTOR的信号传导途径是PI3K/Akt信号传导途径。例如,在一些实施方式中,提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;b)有效量的抑制PI3K/Akt活化的另外一种药剂。在一些实施方式中,癌症是HER2+乳腺癌、慢性髓细胞性白血病CML、卵巢癌、子宫内膜癌、肉瘤、SCCHN(头颈鳞状细胞癌)和甲状腺癌中的任一种。

[0144] 本文描述的PI3/Akt信号传导途径包括任何直接或间接参与该信号转导级联系统(signal transduction cascade)的任何成员或成分。这些包括但不限于PI3激酶、Akt、PDK1、RAPTOR(如果是mTOR,调节相关蛋白)、TSC1(结节性硬化症综合体1)、TSC2、PTEN(磷酸酯酶和张力蛋白(tenesin)同源物)和下游效应物如细胞周期蛋白D、HIF1、HIF2、Glut1、LAT1和c-Myc。PI3/Akt信号传导途径的成分也可以包括RHEB、Rictor、S6K、4EBP1、cAMP、cAMPK、GβL、IRS、PIP2、PIP3、Rho、Ras、Abl、PKC、eIF4E、PDGFR、VEGFR和VHL。因此,影响(如抑制)PI3K/Akt信号传导途径的药剂可以通过对这些成分中的任一个或多个的调节而起作用。

[0145] 在一些实施方式中,其它药剂抑制PI3激酶(PI3K)。合适的PI3K抑制剂包括但不限于渥曼青霉素和其衍生物或类似物;塞来昔布和其类似物例如OSU-03012和OSU-03013;3-去氧-D-肌醇类似物,例如PX-316;2'-取代3'-去氧-磷脂酰基-肌醇类似物;稠合杂芳基衍生物;3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)衍生物;Ly294002;喹唑啉-4-酮衍生物,例如IC486068;3-(杂)芳氧基取代的苯并噻吩衍生物;绿胶霉素,其包括半合成的绿胶霉素例如PX-866(乙酸(1S,4E,10R,11R,13S,14R)-[4-二丙烯基氨基亚甲基-6-羟基-1-甲氧甲基-10,13-二甲基-3,7,17-三氧代-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-2-氧杂-环戊烷[a]菲-11-基酯]);和渥曼青霉素及其衍生物。

[0146] 在一些实施方式中,其它药剂抑制Akt激酶,所述Akt激酶包括Akt1、Akt2和Akt3。在一些实施方式中,其它药剂抑制人Akt激酶的S473的磷酸化,但不抑制T308的磷酸化。在一些实施方式中,第二种化合物抑制人Akt激酶的T308的磷酸化,但不是S473。在一些实施

方式中,其它药剂抑制人Akt激酶的S473和T308的磷酸化。在一些实施方式中,其它药剂干预Akt激酶的膜定位。合适的Akt激酶抑制剂包括但不限于Akt-1-1(抑制Akt1)、Akt-1-1,2(抑制Akt1和2)、API-59CJ-Ome、1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物、咪唑-3-甲醇及其衍生物、哌立福辛、磷脂酰肌醇醚脂类似物、曲西立滨(TCN或API-2或NCI标识符:NSC154020)。在一些实施方式中,其它药剂是哌立福辛。

[0147] 在一些实施方式中,其它药剂是PDK1抑制剂。

[0148] 在一些实施方式中,提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抑制细胞周期蛋白D1(例如细胞周期蛋白D1过量表达)的另一种药剂。在一些实施方式中,癌症是套细胞淋巴瘤和乳腺癌中的任一种。

[0149] 在一些实施方式中,提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抑制Myc过量表达的另一种药剂。在一些实施方式中,癌症是伯基特淋巴瘤。

[0150] 在一些实施方式中,其它药剂抑制HIF。在一些实施方式中,HIF是HIF1。在一些实施方式中,HIF是HIF2。在一些实施方式中,提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抑制HIF(例如HIF过量表达)的另一种药剂。在一些实施方式中,其它药剂抑制HIF-介导的血管发生。在一些实施方式中,癌症是RCC和希佩尔-林道病(VHL)。

[0151] 其它PI3K/Akt信号传导途径抑制剂包括但不限于例如FTY720和UCN-01。

[0152] 虽然本文描述的药剂有时称为信号传导途径抑制剂,但本文描述的方法包括应用这些抑制剂治疗癌症,而不管作用机理或如何取得治疗效果。的确,应当认识到:当给予受实验者时,或借此获得其治疗效力,这些化合物可能具有多于一个靶标,并且化合物公认的初始活性可能不是其在体内具有的活性。因此,对化合物作为途经或蛋白靶标(例如Akt或mTOR)抑制剂的描述表明化合物具有这种活性,但决不限制化合物当用作为治疗剂或预防剂时具有此种活性。

[0153] 可以与本文描述的雷帕霉素(或其衍生物)组合物联合使用的其它药剂包括例如夫拉平度、抗叶酸素、SN38、乳腺癌抗性蛋白质的抑制剂(例如K0143和烟曲霉毒素C)。

[0154] 在一些实施方式中,提供治疗个体中晚期乳腺癌的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;b)有效量的卡铂。在一些实施方式中,本方法还包括给予个体有效量的赫赛汀[®]。在一些实施方式中,提供了治疗个体中转移性乳腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物,b)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体中晚期非小细胞肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物,b)有效量的卡铂。

[0155] 在一些实施方式中,该方法还包括:根据具有不表达ER和PgR的肿瘤组织的患者的激素受体状况识别癌症患者人群(例如乳腺癌),并且给予该患者人群有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,该方法还包括给予患者人群有效量的至少一种其它化疗剂。至少一种其它化疗剂可以与雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒同时或相继地给予。在一些实施方式中,至少一种其它化疗剂包

括同时或相继给予的5-氟尿嘧啶、表阿霉素和环磷酰胺(FEC)。这些方法可在所有HER-2阳性和HER-2阴性的患者人群中的ER(-)/PgR(-)人群中有较高的效力。

[0156] 在以上与化疗剂联合治疗方法中的任一种的一些实施方式中,提供了包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒和至少一种其它化疗剂的组合物。本文描述的组合物可以包括有效量的雷帕霉素或其衍生物和治疗癌症的化疗剂。在一些实施方式中,化疗剂和雷帕霉素或其衍生物在组合物中以预定的比率存在,例如本文描述的重量比。在一些实施方式中,本发明提供有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒的组合物和有效量的至少一种其它化疗剂的协同组合物。

[0157] 在以上与化疗剂联合治疗方法中的任一种的一些实施方式中,本发明提供包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的药物组合物,其应用于治疗癌症,其中所述应用包括同时和/或相继给予至少一种其它化疗剂。在一些实施方式中,本发明提供包含化疗剂的药物组合物,其应用于治疗癌症,其中所述应用包括同时和/或相继给予包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,本发明提供含有雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物和包含一种其它化疗剂的组合物,以同时和/或相继用于治疗癌症。

[0158] 在一些实施方式中,本发明提供了治疗癌症的方法,其包括给予个体有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物,与手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法和/或光动力学疗法同时和/或相继进行。在一些实施方式中,本发明提供治疗癌症的方法,其包括:第一疗法,包括给予包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒;和第二疗法,其包括手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法和/或光动力学疗法。在一些实施方式中,癌症可以是前列腺癌。在一些实施方式中,第二疗法是激素疗法。在一些实施方式中,第二疗法是放射治疗。在一些实施方式中,第二疗法是手术。

[0159] 给予雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物可以在激素疗法、放射和/或手术之前,在激素疗法、放射和/或手术之后,或与激素疗法、放射和/或手术并行。例如,给予雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物可以在激素疗法、放射和/或手术疗法之前或之后,间隔时间范围从数分钟到数周。在一些实施方式中,在第一疗法和第二疗法之间的时间段使得雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)以及激素疗法、放射和/或手术仍然能够对细胞施加有利的联合效果。在一些实施方式中,显著地延长治疗时间段可以是可取的,其中在两种疗法之间间隔了数天到数周。

[0160] 本文描述的手术包括所有或部分的癌组织被物理移除、切除和/或破坏的切除术。肿瘤切除术指的是物理移除至少部分肿瘤。除了肿瘤切除术外,通过手术的治疗包括激光手术、冷冻手术、电手术和显微控制手术(micropically controlled surgery(莫氏手术, Mohs surgery))。也考虑浅层手术、前癌或正常组织的移除。

[0161] 除了给予化疗剂外,可以进行激素疗法、放射治疗和/或手术。例如,个体可以首先给予含有雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物和至少一种其它化疗剂和随后经受激素疗法、放射治疗和/或手术。可选地,个体首先可以用激素疗法、放射治疗和/或手术治疗,然后给予纳米颗粒组合物和至少一种其它化疗剂。也可以考虑其它组合。

[0162] 以上公开的与化疗剂给予联合的纳米颗粒组合物给予同样适用与激素疗法、放射治疗和/或手术联合的那些。

[0163] 如在本文使用的术语激素疗法包括但不限于雄激素消融治疗、雄激素丧失疗法、激素消融治疗、联合的激素阻断、间歇激素疗法、新辅助激素疗法、新辅助雄激素抑制和新辅助雄激素丧失。雄激素例如睾酮在前列腺和其恶性病中调节生长、分化和凋亡率。在一些实施方式中，前列腺癌可以通过称为激素疗法的数种疗法利用前列腺癌对雄激素的广泛依赖性进行治疗。

[0164] 在一些实施方式中，提供治疗个体中癌症的方法，其包括给予个体：a) 有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白（例如白蛋白）的纳米颗粒的组合物；和b) 有效量的促性腺激素-释放激素（GnRH）激动剂（也称为LHRH激动剂，促黄体激素-释放激素激动剂）。在一些实施方式中，提供治疗个体中癌症的方法，其包括给予个体：a) 有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物；b) 有效量的GnRH激动剂。在一些实施方式中，本方法用于治疗前列腺癌。在一些实施方式中，本发明提供包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白（例如白蛋白）的纳米颗粒的药物组合物，其应用于治疗癌症，其中所述应用包括同时和/或相继给予至少一种GnRH激动剂。合适的治疗GnRH激动剂包括但不限于亮丙瑞林、戈舍瑞林、那法瑞林、美替瑞林、布舍瑞林、组氨瑞林、地洛瑞林和曲普瑞林。

[0165] 在一些实施方式中，提供治疗个体中癌症的方法，其包括给予个体：a) 有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白（例如白蛋白）的纳米颗粒的组合物；b) 有效量的GnRH激动剂；和c) 抗雄激素。在一些实施方式中，提供治疗个体中癌症的方法，其包括给予个体：a) 有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物；b) 有效量的GnRH激动剂；和c) 抗雄激素。在一些实施方式中，本方法用于治疗前列腺癌。在一些实施方式中，给予抗雄激素在用GnRH激动剂和/或含有雷帕霉素的纳米颗粒组合物治疗之前开始。在一些实施方式中，本发明提供包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白（例如白蛋白）的纳米颗粒的药物组合物，其用于治疗癌症，其中所述应用包括同时和/或相继给予至少一种GnRH激动剂或抗雄激素。在一些实施方式中，给予抗雄激素是在GnRH激动剂和/或含有雷帕霉素的纳米颗粒组合物之前，并且给予抗雄激素延续至少第一个月的GnRH激动剂疗法。在一些实施方式中，给予抗雄激素在用GnRH激动剂和/或含有雷帕霉素的纳米颗粒组合物治疗之前大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24周中的任一个开始。合适的治疗GnRH激动剂包括但不限于亮丙瑞林、戈舍瑞林、那法瑞林、美替瑞林、布舍瑞林、组氨瑞林、地洛瑞林和曲普瑞林。合适的治疗抗雄激素包括但不限于比卡鲁胺（康士德）、氟他胺（氟硝丁酰胺）、环孕酮、尼鲁米特（尼鲁他胺）和其它在最终减少循环雄激素水平到阉割水平有效的治疗剂。

[0166] 在一些实施方式中，提供治疗个体中癌症的方法，其包括给予个体：a) 有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白（例如白蛋白）的纳米颗粒的组合物；和b) 有效量的促性腺激素-释放激素（GnRH）拮抗剂（也称为LHRH拮抗剂，促黄体激素-释放激素拮抗剂）。在一些实施方式中，提供治疗个体中癌症的方法，其包括给予个体：a) 有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物；和b) 有效量的GnRH拮抗剂。在一些实施方式中，本方法用于治疗前列腺癌。在一些实施方式中，本发明提供包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白（例如白蛋白）的纳米颗粒的药物组合物，其应用于治疗癌症，其中所述应用包括同

时和/或相继给予至少一种GnRH拮抗剂。合适的治疗GnRH拮抗剂包括但不限于Serono的醋酸西曲瑞克(西曲肽)、Organon International的醋酸加尼瑞克(Antagon)、阿巴瑞克(Plenaxis)等。

[0167] 在实施方式中,本方法包括在以下任一个或多个时间给予治疗有效量的含雷帕霉素纳米颗粒组合物以治疗前列腺癌:激素疗法之前、与激素疗法一起、在激素疗法期间或激素疗法之后。在一些实施方式中,本方法包括与激素治疗剂同时或分开给予治疗有效量的含雷帕霉素纳米颗粒组合物以治疗前列腺癌。治疗有效量的一种或多种标准激素治疗药物和在纳米颗粒组合物中的治疗有效量的雷帕霉素或其衍生物的联合在前列腺肿瘤抑制(包括现有前列腺肿瘤的消退)中可以引起协同作用。

[0168] 在一些实施方式中,提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的内皮素-A受体阻断药、抑制剂或拮抗剂。在一些实施方式中,提供治疗个体中癌症的方法,其包括给予个体:a)有效量的包含含有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的内皮素-A受体阻断药、抑制剂或拮抗剂。在一些实施方式中,该方法用于治疗前列腺癌(例如晚期前列腺癌)。在一些实施方式中,本发明提供包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的药物组合物,其应用于治疗癌症,其中所述应用包括同时和/或相继给予至少一种内皮素-A受体阻断药、抑制剂或拮抗剂。适当的治疗内皮素-A受体阻断药、抑制剂或拮抗剂包括但不限于阿曲生坦(ABT627, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)。

[0169] 应该理解的是本文描述的治疗癌症任一种方法(例如以上“治疗癌症方法”的部分)适用和包括联合疗法的描述。在与本文描述的联合疗法有关的治疗方法的任一种的一些实施方式中,与单独给予任一种疗法相比,用第一疗法(例如包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒组合物)和第二疗法(例如对治疗癌症有用的一种或多种化合物)的联合进行的治疗可以产生累加或甚至协同的(例如,大于累加的)的结果。在一些实施方式中,与单独疗法通常使用的量相比,较低量的每种药理学活性化合物用作为联合疗法的一部分。优选地,使用联合疗法与通过单独使用单个化合物中的任一种相比,取得相同或较大的治疗益处。在一些实施方式中,与单独疗法中通常使用的量相比,在联合疗法中使用更小量(例如较低剂量或较少频率给药方案)的药理学活性化合物取得相同或较大的治疗益处。优选地,使用小量的药理学活性化合物引起了与化合物相关的一种或多种副作用的数量、严重性、频率或持续时间的减少。

[0170] 在与联合疗法相关的治疗方法的任一种的一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物和第二化合物(例如化疗剂和/或激素治疗剂)在含有至少两种不同纳米颗粒的单一组合物中存在,其中在组合物中的一些纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白,并且在组合物中的一些其它纳米颗粒包含第二种药理学活性化合物和载体蛋白。在一些实施方式中,只有雷帕霉素或其衍生物包含在纳米颗粒中。在一些实施方式中,同时给予在纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和第二化合物可以与雷帕霉素和/或第二化合物的补充剂量结合。

[0171] 在关于本文描述的联合疗法的上述实施方式任一种的一些实施方式中,在同一组合物中或在分开的组合物中同时给予第一和第二疗法。在一些实施方式中,相继给予第一和第二疗法,即,第一疗法在第一和第二疗法给予之前或之后给予。在一些实施方式中,第一

和第二疗法的给予同时进行,即,第一疗法的给予期间和第二疗法的给予期间彼此重叠。在一些实施方式中,第一和第二疗法的给予不同时进行。例如,在一些实施方式中,给予第一疗法在给予第二疗法之前终止。在一些实施方式中,给予第二疗法在给予第一疗法之前终止。在一些实施方式中,第二疗法是放射治疗。在一些实施方式中,第二疗法是手术。

[0172] 在关于联合疗法的上述实施方式任一种的一些实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌症、原发性癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症不是实体瘤(也就是说除了实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是癌瘤(也就是说除了癌瘤)。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌(也就是说除了结肠癌)。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌(也就是说除了乳腺癌)。在一些实施方式中,癌症不是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。

[0173] 在关于联合疗法的上述实施方式任一种的一些实施方式中,不给予个体紫杉烷。在一些实施方式中,给予的紫杉烷不是纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物不与紫杉烷一起给予。在一些实施方式中,在个体正在接受一或多剂量的包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物时间段期间,不给予个体紫杉烷。在一些实施方式中,在开始用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗之前,用紫杉烷治疗个体。例如,开始用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗之前,个体可以已经接受了一或多天、周、月或年的紫杉烷。在其它实施方式中,开始用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗之前,个体从没有接受紫杉烷。在一些实施方式中,用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗终止之后,个体用紫杉烷治疗。在其它实施方式中,用包含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物治疗终结之后,个体从不用紫杉烷治疗。在一些实施方式中,组合物、第一疗法和/或第二疗法不包含紫杉烷。在其它实施方式中,组合物、第一疗法和/或第二疗法包括紫杉烷。

[0174] 给药剂量和给药方法

[0175] 给予个体(例如人)的本发明组合物的剂量可以随着具体组合物、给药方法和正在被治疗癌症的具体阶段而变化。该剂量应该足以产生所需的反应,如对癌症的治疗或预防应答。在一些实施方式中,该组合物的量是治疗有效量。在一些实施方式中,该组合物的量是预防有效量。在一些实施方式中,当给予组合物到个体时,在组合物中雷帕霉素或其衍生物的量是在诱导毒理作用(toxicological effect)(即,在临床可接受的毒性水平以上的作用)以下的水平,或是在潜在的副作用能够控制或忍受的水平。

[0176] 在一些实施方式中,在组合物中雷帕霉素或其衍生物的量是这样的量,其足以增加基底AKT(basal AKT)活性、增加AKT磷酸化、增加PI3-激酶活性、增加AKT活化的长度(例如,由外源的IGF-1诱导的活化)、抑制IRS-1的丝氨酸磷酸化、抑制IRS-1降解、抑制或改变CXCR4亚细胞定位、抑制VEGF分泌、减少细胞周期蛋白D2的表达、减少存活素的表达、抑制IL-6-诱导的多发性骨髓瘤细胞生长、抑制癌细胞增殖、增加细胞凋亡、增加细胞周期停滞、增加聚(ADP核糖)聚合酶的裂解、增加半胱天冬酶-8/半胱天冬酶-9的裂解、改变或抑制在磷脂酰肌醇3-激酶/AKT/mTOR和/或细胞周期蛋白D1/成视网膜细胞瘤途径中的信号传导、抑制血管发生和/或抑制破骨细胞形成。

[0177] 在一些实施方式中,本发明提供通过给予个体(例如人)有效量的包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如,白蛋白如人血清白蛋白)的纳米颗粒的组合物治疗个体中癌症的方法。在一些实施方式中,在组合物中雷帕霉素或其衍生物的量包括在任一下述范围中:大约0.5到大约5mg、大约5到大约10mg、大约10到大约15mg、大约15到大约20mg、大约20到大约25mg、大约25到大约50mg、大约25到大约50mg、大约50到大约75mg、大约50到大约100mg、大约75到大约100mg、大约100到大约125mg、大约125到大约150mg、大约150到大约175mg、大约175到大约200mg、大约200到大约225mg、大约225到大约250mg、大约250到大约300mg、大约300到大约350mg、大约350到大约400mg、大约400到大约450mg或大约450到大约500mg。在一些实施方式中,在有效量的组合物中(例如单位剂型)雷帕霉素或其衍生物的量是从大约54mg到大约540mg范围,例如大约180mg到大约270mg的范围,或大约216mg。在一些实施方式中,在组合物中雷帕霉素的浓度是稀释的(大约0.1mg/ml)或浓缩的(大约100mg/ml),包括例如下述的任一种:大约0.1到大约50mg/ml、大约0.1到大约20mg/ml、大约1到大约10mg/ml、大约2mg/ml到大约8mg/ml、大约4到大约6mg/ml、大约5mg/ml。在一些实施方式中,雷帕霉素的浓度是至少大约下述的任一种: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。

[0178] 在纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的示例性有效量包括但不限于大约下述任一种的雷帕霉素:25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/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。在各种实施方式中,组合物包括大约下述任一种以下的雷帕霉素或其衍生物:350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m²或30mg/m²。在一些实施方式中,每次给予的雷帕霉素或其衍生物的量是大约下述任一种以下: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。在一些实施方式中,在组合物中雷帕霉素或其衍生物的有效量是包括在任一下述范围中:大约1到大约5mg/m²、大约5到大约10mg/m²、大约10到大约25mg/m²、大约25到大约50mg/m²、大约50到大约75mg/m²、大约75到大约100mg/m²、大约100到大约125mg/m²、大约125到大约150mg/m²、大约150到大约175mg/m²、大约175到大约200mg/m²、大约200到大约225mg/m²、大约225到大约250mg/m²、大约250到大约300mg/m²、大约300到大约350mg/m²、或大约350到大约400mg/m²。优选地,组合物中雷帕霉素或其衍生物的有效量是大约30到大约300mg/m²,例如大约100到大约150mg/m²、大约120mg/m²、大约130mg/m²或大约140mg/m²。

[0179] 在以上方面中任一个的一些实施方式中,组合物中雷帕霉素或其衍生物的有效量至少包括大约下述任一种:1mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或20mg/kg。在各种实施方式中,组合物中有效量的雷帕霉素或其衍生物包括大约下述任一种以下的雷帕霉素或其衍生物:350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、5mg/kg或1mg/kg。

[0180] 示例性给药频率(dosing frequency)包括但不限于:每周,没有间隔;每周,在4周中给予3周;每3周1次;每2周1次;每周,在3周中给予2周。在一些实施方式中,大约每2周1

次、每3周1次、每4周1次、每6周1次或每8周1次给予组合物。在一些实施方式中，一周给予组合物至少大约1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次(即，每天)中任一种。在一些实施方式中，在每次给予之间的间隔在大约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天中任一以下。在一些实施方式中，在每次给予之间的间隔在大约1月、2月、3月、4月、5月、6月、8月或12月中的任一以上。在一些实施方式中，在给药方案中没有间隔。在一些实施方式中，在每次给药之间的间隔不多于大约1周。

[0181] 组合物的给予可以持续延长的时间段，例如从大约一月直到大约七年。在一些实施方式中，组合物在至少大约下述任一期间内给予：2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84月。在一些实施方式中，在至少1个月期间给予雷帕霉素或其衍生物，其中每次给药之间的间隔不多于大约一周，并且其中在每次给药时雷帕霉素或其衍生物的剂量是大约0.25mg/m²到大约75mg/m²，例如大约0.25mg/m²到大约25mg/m²或大约25mg/m²到大约50mg/m²。

[0182] 在一些实施方式中，当基于3周方案给予时，纳米颗粒组合物中雷帕霉素的剂量范围可以为100-400mg/m²，或当给基于每周方案给予时，纳米颗粒组合物中雷帕霉素的剂量范围可以为50-250mg/m²。优选地，雷帕霉素的量为大约80到大约180mg/m²(例如大约100mg/m²到大约150mg/m²，如大约120mg/m²)。

[0183] 纳米颗粒组合物(如雷帕霉素/白蛋白的纳米颗粒组合物)给予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周中给予3周；100mg/m²，每周，在4周中给予3周；125mg/m²，每周，在4周中给予3周；125mg/m²，每周，在3周中给予2周；130mg/m²，每周，没有间断；175mg/m²，每2周1次；260mg/m²，每2周1次；260mg/m²，每3周1次；180-300mg/m²，每3周；60-175mg/m²，每周，没有间断；20-150mg/m²，一周2次；和150-250mg/m²，一周2次。组合物的给药频率可以在治疗期间根据给药医生的判断而进行调整。

[0184] 在一些实施方式中，给予组合物大约20到大约40mg/kg，1周3次。在一些实施方式中，给予的组合物为大约60到大约120mg/m²，1周3次，或每天大约90mg/m²。在一些实施方式中，每天给予大约30mg/kg的组合物。在一些实施方式中，提供依照这些给药方案治疗多发性骨髓瘤的方法。

[0185] 在又一方面，本发明提供通过肠胃外给予有效量的组合物到个体(例如人)而治疗个体中癌症的方法，所述组合物包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白，如人血清白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中，给药途径为静脉内、动脉内、肌肉或皮下。在各种实施方式中，每个剂量给予大约54mg到大约540mg如大约180mg到大约270mg或大约216mg的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中，紫杉烷不包含在组合物中。在一些实施方式中，雷帕霉素或其衍生物是在组合物中含有的用于治疗癌症的仅有药学活性剂。

[0186] 本文描述的组合物可以通过多种途径给予个体(如人)，包括如静脉内、动脉内、腹膜内、肺内、经口、吸入、囊内(intravesicular)、肌肉、气管内、皮下、眼内、鞘内、跨粘膜或经皮。在一些实施方式中，可以使用组合物的持续、连续释放制剂。例如，可以通过吸入来给予本发明组合物以治疗呼吸道病症。可以用组合物治疗呼吸病症例如肺纤维化、闭塞性细支气管炎、肺癌、支气管肺泡癌等。在本发明的一种实施方式中，本发明化合物的纳米颗粒(例如白蛋白纳米颗粒)可以通过任何可接受途径给予，包括但不限于经口、肌肉、经皮、静脉内、通过吸入器或其它经空气传播的递送系统等。在一些实施方式中，雷帕霉素或其衍生

物没有包衣(包被)支架或不是使用支架给予。

[0187] 含有雷帕霉素的纳米颗粒组合物和第二种化合物的给药频率在治疗期间根据给药医生的判断可以进行调整。在一些实施方式中,第一和第二疗法同时、相继或并行地给予。当分开给予时,含有雷帕霉素的纳米颗粒组合物和第二种化合物可以以不同给药频率或间隔给予。例如,含有雷帕霉素的纳米颗粒组合物可以每周给予1次,而第二种化合物可以以或大或小的频率给予。在一些实施方式中,可以使用含有雷帕霉素的纳米颗粒和/或第二种化合物的持续、连续释放制剂。获得持续释放的各种制剂和装置在本领域是已知的。可以使用本文描述的给药配置(administration configuration)的组合。

[0188] 联合疗法给药的方式

[0189] 在一些实施方式中,本发明提供治疗癌症的方法,其包括:第一疗法,其包括给予包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒;和第二疗法,其包括化学疗法和/或激素疗法。在一些实施方式中,该方法包括:a) 第一疗法,其包括给予个体包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合;和b) 第二疗法,其包括化学疗法和/或激素疗法。

[0190] 在联合疗法中,给予个体(例如人)的本发明组合物的剂量可以随着具体组合物、给药方法和正在被治疗癌症的特定阶段而变化。该量应该足够产生想要的响应,例如对癌症的治疗或预防响应。在一些实施方式中,组合物的量为治疗有效量。在一些实施方式中,组合物的量为预防有效量。在一些实施方式中,当组合物被给予个体是,在组合物中雷帕霉素或其衍生物的量是在诱导毒理作用(即,在临床可接受的毒性水平以上的作用)以下的水平,或是在可能的副作用能够控制或忍受的水平。

[0191] 包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒的组合(也称为“纳米颗粒组合”)和化疗剂和/或激素治疗剂可以同时(例如同时给药)和/或顺序(例如顺序给药)给予。

[0192] 在一些实施方式中,同时给予纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂(包括本文描述的特定化疗剂)。如本文所用的术语“同时给药”,意味着以不多于约15分钟的时间间隔给予纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂,如不多于约10、5或1分钟中的任何时间间隔。当药物同时给药时,纳米颗粒中的雷帕霉素或其衍生物和化疗剂和/或激素治疗剂可以包含在同一组合物中(例如,含有纳米颗粒和化疗剂的组合物)或包含在分开的组合物中(例如,纳米颗粒包含在一个组合物中,而化疗剂包含在另一组合物中)。例如,雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)以及化疗剂可以存在于含有至少两种不同纳米颗粒的单一组合物中,其中组合物中的一些纳米颗粒包括雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白,而组合物中的一些其它纳米颗粒包含化疗剂和载体蛋白。本发明考虑和包括这样的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒中仅含有雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和化疗剂和/或激素治疗剂的同时给药可以与补充剂量的雷帕霉素或其衍生物和/或化疗剂和/或激素治疗剂相结合。

[0193] 在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂相继给予。本文所用的术语“相继给药”指以约15分钟以上的时间间隔给予纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和化疗剂/或激素治疗剂,如约20、30、40、50、60分钟或更多分钟中的任一种。可以首先给予雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物或者首先给予化疗剂/或激素治疗剂。雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂包含

在分开的组合物中,它们可以包含在同一包装或不同包装中。

[0194] 在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂的给予是并行的,即,纳米颗粒组合物的给予期间和化疗剂和/或激素治疗剂的给予期间彼此重叠。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂的给予不是并行的。例如,在一些实施方式中,在给予化疗剂和/或激素治疗剂之前终止给予雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,在给予雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物之前终止给予化疗剂和/或激素治疗剂。这两个非并行给药之间的时间段可以是大约2周至8周的范围,例如大约4周。

[0195] 根据给药医生的判断,可以在治疗期间调整含雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂的给药频率。当分开给药时,可以以不同的给药频率或时间间隔给予含雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂。例如,可以每周给予含雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物,而化疗剂和/或激素治疗剂的给药频率可以更高或更低。在一些实施方式中,可以应用含雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒和/或化疗剂和/或激素治疗剂的持续、连续释放制剂。实现持续释放的各种制剂和装置在本领域是已知的。

[0196] 可以应用相同的给药途径或不同的给药途径给予雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和化疗剂和/或激素治疗剂。在一些实施方式中(对于同时给药和相继给药而言),纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物与化疗剂和/或激素治疗剂以预定比例给予。例如,在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物与化疗剂或激素治疗剂的重量比是约1比1。在一些实施方式中,重量比可以是约0.001比约1和约1000比约1之间,或约0.01比约1和100比约1之间。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物与化疗剂或激素治疗剂的重量比是大约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任一以下。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物与化疗剂或激素治疗剂的重量比是大约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、30:1、50:1、100:1任一以上。也考虑其它比例。

[0197] 雷帕霉素或其衍生物和/或化疗剂和/或激素治疗剂的所需剂量可以(但不必)低于单独给予每一药剂时通常需要的剂量。因此,在一些实施方式中,亚治疗量的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和/或化疗剂和/或激素治疗剂被给予。“亚治疗量(低于治疗的量,Subtherapeutic amount)”或“亚治疗水平(低于治疗的水平,subtherapeutic level)”是指小于治疗量的量,即,所述量小于单独给予纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和/或化疗剂和/或激素治疗剂时通常应用的量。该降低可以通过在指定给药中给予的量来反映和/或在指定时间段内给予的量来反映(降低的频率)。

[0198] 在一些实施方式中,给予足够的化疗剂和/或激素治疗剂,以便使实现相同治疗程度所需的纳米颗粒组合物中雷帕霉素或其衍生物的正常剂量降低至少约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中任一。在一些实施方式中,给予足够的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物,以便使实现相同治疗程度所需的化疗剂和/或激素治疗剂的正常剂量降低至少约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中任一。

[0199] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和化疗剂和/或激

素治疗剂的剂量与单独给药时各药物相应的正常剂量相比都降低。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和化疗剂和/或激素治疗剂均以亚治疗水平,即降低的水平被给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和/或化疗剂的剂量大大低于确定的最大毒性剂量(MTD)。例如,雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和/或化疗剂和/或激素治疗剂的剂量低于MTD的约50%、40%、30%、20%或10%。

[0200] 可以应用本文所述的给药配置的组合。本文所述的联合治疗方法可以单独进行,或者与另一疗法如手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法、光动力学疗法和/或化学疗法等结合进行。此外,具有发展增殖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。

[0201] 如本领域普通技术人员所理解,化疗剂和/或激素治疗剂的合适剂量近似为已经在临床治疗中应用的那些剂量,其中化疗剂和/或激素治疗剂被单独给药或与其它化疗剂联合给药。根据被治疗的病症,可能发生剂量变化。如上所述,在一些实施方式中,可以降低水平给予化疗剂和/或激素治疗剂。

[0202] 纳米颗粒组合物中雷帕霉素或其衍生物的剂量将随着联合疗法的性质和被治疗的具体疾病而变化。在一些实施方式中,在联合治疗中纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的量包括在任意下述范围内:大约0.5到大约5mg、大约5到大约10mg、大约10到大约15mg、大约15到大约20mg、大约20到大约25mg、大约20到大约50mg、大约25到大约50mg、大约50到大约75mg、大约50到大约100mg、大约75到大约100mg、大约100到大约125mg、大约125到大约150mg、大约150到大约175mg、大约175到大约200mg、大约200到大约225mg、大约225到大约250mg、大约250到大约300mg、大约300到大约350mg、大约350到大约400mg、大约400到大约450mg或大约450到大约500mg。在一些实施方式中,用于联合疗法的有效量的纳米颗粒组合物(例如单位剂型)中的雷帕霉素或其衍生物量为从大约54mg到大约540mg范围,例如大约180mg到大约270mg或大约216mg。在一些实施方式中,用于在联合疗法中使用的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素的浓度是稀释(大约0.1mg/ml)或浓缩的(大约100mg/ml),包括例如下述任一种:大约0.1到大约50mg/ml、大约0.1到大约20mg/ml、大约1到大约10mg/ml、大约2mg/ml到大约8mg/ml、大约4到大约6mg/ml、大约5mg/ml。在一些实施方式中,在联合疗法中纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的浓度是至少大约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的任一种。

[0203] 联合疗法中应用的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的示例性有效量包括但不限于大约25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/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雷帕霉素中任一种。在各种实施方式中,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物包括大约350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m²或30mg/m²以下的雷帕霉素或其衍生物中的任一种。在一些实施方式中,在联合疗法中每次给予的雷帕霉素或其衍生物的量是大约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以下的任一种。在一些实施方式中,在联合疗法中应用的组合物中雷帕

霉素或其衍生物的有效量包括在任一下述范围内：大约1到大约5mg/m²、大约5到大约10mg/m²、大约10到大约25mg/m²、大约25到大约50mg/m²、大约50到大约75mg/m²、大约75到大约100mg/m²、大约100到大约125mg/m²、大约125到大约150mg/m²、大约150到大约175mg/m²、大约175到大约200mg/m²、大约200到大约225mg/m²、大约225到大约250mg/m²、大约250到大约300mg/m²、大约300到大约350mg/m²或大约350到大约400mg/m²。优选地，用于联合疗法的组合物中的雷帕霉素或其衍生物的有效量是大约30到大约300mg/m²，例如大约100到大约150mg/m²、大约120mg/m²、大约130mg/m²或大约140mg/m²。

[0204] 在以上方面的任一种的一些实施方式中，在联合疗法中应用的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的有效量包括至少大约1mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或20mg/kg中任一种。在各种实施方式中，在联合疗法中应用的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的有效量包括大约350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、5mg/kg或1mg/kg以下雷帕霉素或其衍生物的任一种。

[0205] 联合疗法中应用的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的示例性给药频率包括但不限于以下：每周，不间断；每周，4周中3周给予；每3周1次；每2周1次；每周，3周中2周给予。在一些实施方式中，在纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物大约每2周1次、每3周1次、每4周1次、每6周1次或每8周1次联合给予。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物在联合疗法中1周给予至少约1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次（即每天）中任一种。在一些实施方式中，在联合疗法中每次给予之间的间隔是大约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天以下中任意时间。在一些实施方式中，在联合疗法中每次给予之间的间隔为大约1月、2月、3月、4月、5月、6月、8月或12月以上中任意时间。在一些实施方式中，给药方案中没有间断。在一些实施方式中，每次给药之间的间隔不多于大约1周。

[0206] 在联合疗法中纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的给予可以在延长的时间段内延长，例如从大约1月直到大约7年。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物在至少大约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84月中任一的期间内给予。在一些实施方式中，雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物以至少1个月的期间内给予，其中在每次给予之间的间隔不多于大约1周，并且其中每次给药的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的剂量是大约0.25mg/m²到大约75mg/m²，例如大约0.25mg/m²到大约25mg/m²或大约25mg/m²到大约50mg/m²。

[0207] 在一些实施方式中，联合疗法中纳米颗粒组合物中的雷帕霉素的剂量当基于3周方案给药时可以在100–400mg/m²的范围内，或当基于每周给药方案时在50–250mg/m²的范围内。优选地，雷帕霉素的量为大约80到大约180mg/m²（例如大约100mg/m²到大约150mg/m²，如大约120mg/m²）。

[0208] 联合疗法中纳米颗粒组合物（例如雷帕霉素/白蛋白的纳米颗粒组合物）给予的其它示例性给药方案包括但不限于以下：100mg/m²，每周，没有间断；75mg/m²，每周，在4周中给予3周；100mg/m²，每周，在4周中给予3周；125mg/m²，每周，在4周中给予3周；125mg/m²，每周，在3周中给予2周；130mg/m²，每周，没有间断；175mg/m²，每2周1次；260mg/m²，每2周1次；260mg/m²，每3周1次；180–300mg/m²，每3周；60–175mg/m²，每周，没有间断；20–150mg/m²，每

周2次;和150-250mg/m²,每周2次。组合物的给药频率在治疗期间根据给药医生的判断可以进行调整。

[0209] 本文描述的雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物在联合疗法期间可以通过多种途径给予个体(如人),例如肠胃外,包括静脉内、动脉内、腹膜内、肺内、经口、吸入、囊内、肌内、气管内、皮下、眼内、鞘内或经皮。例如,纳米颗粒组合物可以通过吸入给药以治疗呼吸道疾病。雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物可以用于治疗呼吸病症例如肺纤维化、闭塞性细支气管炎、肺癌、支气管肺泡癌等。在一些实施方式中,静脉内给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,经口给予纳米颗粒组合物。

[0210] 在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物和化疗剂的纳米颗粒组合物依照在表1中描述的任一给药方案给予。

[0211] 在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症的方法,所述方法包括给予个体:a)有效量的组合物,所述组合物包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白的纳米颗粒,和b)有效量的至少一种其它化疗剂,如表1中第1至53行所提供。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂的给药可以是如表1中第1至53行所示的给药方案中的任一种。在一些实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌症、原发性癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症不是实体瘤(也就是说除了实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是癌瘤(也就是说除了癌瘤)。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌(也就是说除了结肠癌)。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌(也就是说除了乳腺癌)。在一些实施方式中,癌症不是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。在一些实施方式中,癌症的一种或者多种症状得到改善。在一些实施方式中,癌症被延迟或者预防。

[0212] 表1

行号	联合	方案/剂量
1	RAPA+卡铂+赫赛汀®	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 卡铂: AUC=2, 第 1、8、15 天, q4wk×6; 赫赛汀®: 第 1 周 4 mg/kg, 所有随后各周 2 mg/kg
2	单独的 RAPA (+赫赛汀®)	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案
3	RAPA+诺维本® (±G-CSF)	L1: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 Nav: 15 mg/m ²

[0214]

		<p>L2: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>Nav: 20 mg/m²</p> <p>L3: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>Nav: 22.5 mg/m²</p> <p>L4: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>Nav: 25 mg/m²</p> <p>L5: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>Nav: 25 mg/m²</p> <p>所有水平 qwk</p>
4	RAPA+ 希罗达 [®]	<p>RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>希罗达[®]: 825 mg/m², 第 1-14 天, q3wk</p>
5	RAPA+蒽环类	
6	RAPA+吉西他滨	<p>RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>吉西他滨: 1000 mg/m² qwk×2/3</p>
7	RAPA+拉帕替尼	<p>RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>拉帕替尼: 起始于 1000 mg/d ×2 天</p>
8	RAPA+FEC (+ 赫赛汀 [®])	<p>RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>FEC: 4 个周期 (对于 HER2+pts+, 赫赛汀[®])</p>
9	RAPA+卡铂+阿瓦斯丁 [®]	<p>RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>卡铂: AUC=2, qwk, 第 1、8、15 天</p> <p>阿瓦斯丁[®]: 10 mg/m² q2wk</p>
10	RAPA+阿瓦斯丁 [®]	<p>RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案</p> <p>+阿瓦斯丁[®]</p>
11	RAPA+希罗达 [®] + 拉帕替尼	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案
12	RAPA+吉西他滨	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的

[0215]

		任何剂量或方案 吉西他滨: 1250 mg/m ² , 第 1、8 天, q3wk
13	RAPA+Sutent [®]	
14	RAPA+AC+G-CSF (+赫赛汀 [®])	AC+G-CSF q2wk×4 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 (对于 HER2+pts, +赫赛汀 [®])
15	RAPA+AC+G-CSF (+赫赛汀 [®])	剂量密集 AC+G-CSF 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 (对于 HER2+pts+赫赛汀 [®])
16	RAPA+AC	AC, 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案
17	RAPA+AC (+G-CSF)	AC q2wk, 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 Rx 长度 16wks
18	RAPA+AC (+阿瓦斯丁 [®])	剂量密集 AC, 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 (在 HER2+pts 中, +阿瓦斯丁 [®])
19	RAPA+AC	AC(例如大约 60mg/m ² 阿霉素和 600mg/m ² 环磷酰胺, 每 2 周 1 次), 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案
20	RAPA+AC+纽拉思塔 [®]	AC, 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案
21	RAPA+FEC (+赫赛汀 [®])	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案, 随后 5-FU: 500 mg/m ² q3wk, 表阿霉素: 100 mg/m ² 没有赫赛汀 [®])或 表阿霉素: 75 mg/m ² (对于 HER2+pts, 应用赫赛汀 [®]) 环磷酰胺: 500 mg/m ² q3wk
22	RAPA+吉西他滨+表阿霉素	组(arm)1: 新辅助: 吉西他滨: 2000 mg/m ² , RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案, 表阿霉素 50 mg/m ² q2wk ×6 组 2: 辅助: 吉西他滨: 2000 mg/m ² , RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案

[0216]

23	RAPA+ 赫赛汀 [®] + 诺维本 [®]	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案+赫赛汀 [®] , 随后诺维本 [®] +赫赛汀 [®]
24	RAPA+卡铂 (+赫 赛汀 [®])+AC	TAC 对 AC, 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案+卡铂 对 AC, 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案+卡铂+赫赛汀 [®]
25	RAPA+卡培他滨	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 希罗达 [®] 850 mg/m ² , 第 1-14 天 q3wk ×4
26	RAPA+卡铂 (+阿 瓦斯丁 [®])	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 卡铂 qwk +阿瓦斯丁 [®] , 在 HER2+pts 中
27	RAPA+卡铂+赫赛 汀 [®] +阿瓦斯丁 [®]	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 卡铂: AUC=5 +赫赛汀 [®] +阿瓦斯丁 [®] , 4 周周期×6
28	RAPA+拉帕替尼	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 拉帕替尼: 1000 mg/天
29	RAPA+卡培他滨	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 希罗达 [®] : 1000 mg/m ² , 第 1-14 天 q3wk×4
30	RAPA±阿瓦斯丁 [®] +AC (+G-CSF)	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 ± 阿瓦斯丁 [®] 随后 A qwk+C 每日
31	RAPA+ AC	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案, 随后 AC
32	RAPA+卡铂+阿瓦 斯丁 [®]	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 卡铂: AUC=6 q3wk 阿瓦斯丁 [®] : 15mg/kg

[0217]

		4 个周期
33	RAPA+卡铂	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 卡铂固定在 AUC=6, q3wk
34	RAPA+卡铂+阿瓦斯丁 [®]	
35	RAPA+吉西他滨或 RAPA+阿瓦斯丁 [®]	
36	RAPA+卡铂+阿瓦斯丁 [®]	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 卡铂: AUC=6 q3wk+阿瓦斯丁 [®]
37	RAPA+力比泰 [®]	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 培美曲塞 (Pemtrexed): 500mg/m ² q3wk
38	RAPA+顺铂	
39	RAPA+诺维本 [®] +顺铂	
40	RAPA+卡铂	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 卡铂: AUC=6 q3wk
41	RAPA+卡铂	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 卡铂: AUC=6
42	RAPA+阿瓦斯丁 [®]	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 阿瓦斯丁 [®] : 10mg/m ² q2wk
43	RAPA+5-FU+顺铂	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 5-FU: 750mg/m ² CIV×5 顺铂: 75 mg/m ² , 第 1 天 随后 XRT/手术
44	RAPA+西妥昔单抗	
45	RAPA+沙铂	

[0218]

46	RAPA+吉西他滨	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 吉西他滨: 1000 mg/m ² , 第 1 天和第 8 天
47	RAPA+吉非替尼	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 吉非替尼, 起始于 1000mg/d×2
48	RAPA+索拉非尼+卡铂	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案 索拉非尼: 第 2-19 天 卡铂: AUC=6, 第 1 天
49	RAPA+卡培他滨	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案+在大约 500-2500 mg/m ² 范围的希罗达 [®] (例如大约 550 mg/m ² 、650 mg/m ² 、85 mg/m ² 、850 mg/m ² 、100 mg/m ² 、1250 mg/m ² 中的任一个)。
50	RAPA+吉西他滨	每周
51	RAPA+抗血管生成剂 (一种或多种)	
52	RAPA+蛋白酶体抑制剂 (一种或多种)	
53	RAPA+酪氨酸激酶抑制剂 (一种或多种)	
54	RAPA+EGFR 抑制剂 (一种或多种)	

[0219] 如本文所用 (例如表1中), RAPA是指包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白 (例如白蛋白) 的纳米颗粒的组合物; GW572016是指拉帕替尼 (Lapatinib); Xel是指卡培他滨或希罗达[®]; 贝伐单抗也称为阿瓦斯丁[®]; 曲妥珠单抗也称为赫赛汀[®]; 培美曲塞也称为力比泰[®]; 西妥昔单抗也称为爱必妥[®]; 吉非替尼也称为易瑞沙[®]; FEC指5-氟尿嘧啶、表阿霉素和环磷酰胺的组合; AC是指亚德里亚霉素加环磷酰胺的组合。

[0220] 如本文所用 (例如, 在表1中), AUC是指曲线下面积; q4wk是指每4周给药1次, q3wk是指每3周给药1次; q2wk是指每2周给药1次; qwk是指每周1次给药; qwk×3/4是指每周1次给药, 给予3周, 第4周不给予; qwk×2/3是指每周1次给药, 给予2周, 第3周不给予。

[0221] 在一些实施方式中, 本发明提供了治疗癌症的方法, 其包括: 第一疗法, 其包括给予包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白 (例如白蛋白) 的纳米颗粒, 和第二疗法, 其包括手

术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法和/或光动力学疗法。在一些实施方式中,该方法包括:a) 第一疗法,其包括给予个体包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b) 第二疗法,其包括手术、放射、基因治疗、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、射靶疗法、冷冻疗法、超声波疗法和/或光动力学疗法。在一些实施方式中,癌症可以是前列腺癌。在一些实施方式中,第二疗法是放射治疗。在一些实施方式中,第二疗法是手术。

[0222] 给予雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物可以在放射和/或手术之前、在放射和/或手术之后或与放射和/或手术并行。例如,给予纳米颗粒组合物可以在放射和/或手术疗法之前或之后,给予的间隔范围从数分钟到数周。在一些实施方式中,第一疗法和第二疗法之间的时间段使得雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒以及放射和/或手术仍然能够对细胞施加有利地联合效果。例如,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物可以在放射和/或手术之前大约1、3、6、9、12、18、24、48、60、72、84、96、108、120小时以下的任一时间给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在放射/手术之前大约9小时以下给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在放疗和/或手术之前大约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天以下的任一时间给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物在放射和/或手术之后的大约1、3、6、9、12、18、24、48、60、72、84、96、108或120小时以下的任一时间给予。在一些实施方式中,显著地延长治疗时间期间是期望的,其中在两种疗法之间的时间间隔数天到数周。

[0223] 本文考虑的放射(辐射)包括,例如, γ -射线、X-射线(外部光束)和直接输送放射性同位素到肿瘤细胞。也考虑其它形式的DNA损伤因素,如微波和UV照射也被考虑。可以在单一剂量中进行放射(照射),或者在剂量分割方案中以一系列小剂量进行放射。本文考虑的放射量范围从约1至约100Gy,包括,例如,约5至约80,约10至约50Gy,或约10Gy。总剂量可以在分割方案中施用。例如,方案可以包括2Gy的分割单独剂量。放射性同位素的剂量范围可以广泛变化,并依赖于同位素的半衰期和所发射的辐射的类型和强度。

[0224] 当放射包括应用放射性同位素时,同位素可以与靶向剂如治疗性抗体偶联,其将放射性核苷酸携带到靶组织。合适的放射活性同位素包括但不限于砷²¹¹、碳¹⁴、铬⁵¹、氯³⁶、铁⁵⁷、钴⁵⁸、铜⁶⁷、Eu¹⁵²、镓⁶⁷、氢³、碘¹²³、碘¹³¹、铟¹¹¹、铁⁵⁹、磷³²、镭¹⁸⁶、硒⁷⁵、硫³⁵、锝(technetium)^{99m}和/或钇⁹⁰。

[0225] 在一些实施方式中,将足够的放射施加到个体,以至于使实现相同治疗程度所需的纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物的正常剂量降低至少大约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一。在一些实施方式中,给予足够的纳米颗粒组合物中雷帕霉素或其衍生物,使得实现相同治疗程度所需的放射的正常剂量降低至少大约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中任一。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的雷帕霉素或其衍生物和放射的剂量与单独应用时各自相应的正常剂量相比都被降低。

[0226] 在一些实施方式中,联合给予雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物和放射治疗产生超累加作用。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中雷帕霉素或其衍生物以大约50mg至540mg或大约30mg/m²至300mg/m²的剂量每日给予一次,而放射以80Gy每日施用五次。

[0227] 上面公开的与化疗剂和/或激素治疗剂的给予联合的雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒组合物的给予同样适用于与放射和/或手术联合的那些。

[0228] 在一些实施方式中,根据表2中描述的任一给药方案,雷帕霉素或其衍生物纳米颗粒和/或化疗剂的纳米颗粒组合物与放射联合给予。

[0229] 在一些实施方式中,提供在个体中治疗癌症的方法,其包括:a) 第一疗法,其包括给予个体包含含有雷帕霉素或其衍生物和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b) 第二治疗,其包括如表2中第1到11行中所提供的放射。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂的给予可以是表2中第1至11行所述的给药方案的任一种。在一些实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌症、原发癌、晚期癌、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素疗法基本无效的癌。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症不是实体瘤(也就是说除了实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是浆细胞瘤。在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、肺癌、黑素瘤、脑癌(例如恶性胶质瘤)、卵巢癌或乳腺癌。在一些实施方式中,癌症不是癌瘤(也就是说除了癌瘤)。在一些实施方式中,癌症不是结肠癌(也就是说除了结肠癌)。在一些实施方式中,癌症不是乳腺癌(也就是说除了乳腺癌)。在一些实施方式中,癌症不是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。

[0230] 表2

[0231]

行号	联合	方案/剂量
1	RAPA+放射	
2	RAPA+卡铂+放射	
3	RAPA+卡铂+放射	1 周期 RAPA/卡铂诱导,随后每周 2 或 3 次脉冲 RAPA+放射
4	RAPA+卡铂+放射	
5	RAPA+卡铂+放射	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任

[0232]

		何剂量或方案+卡铂+放射, 随后 RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案+卡铂
6	RAPA+放射	
7	RAPA+西妥昔单抗+放射	
8	RAPA+卡铂+5-FU+羟基脲+放射	诱导: RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案+卡铂: AUC=2, 随后 并行化学放射: RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案; 5-FU: 600 mg/m ² 羟基脲: 5000mg BID
9	RAPA+卡铂+爱必妥 [®] +放射	RAPA: 雷帕霉素或其衍生物: 上述用于联合疗法的任何剂量或方案; 爱必妥 [®] : 400 mg/m ² 第 7 天, 250 mg/m ² qwk×7 卡铂: AUC=1.5 qwk×7 IMRT
10	RAPA+吉西他滨+放射	qw
11	RAPA+顺铂+放射	

[0233] 节律性 (metronomic) 治疗方案

[0234] 本发明也提供了本文描述的任一治疗方法和给药方法的节律性治疗方案。节律性治疗方案应用的示例性节律性治疗方案和实施方式如下所讨论并公开于2006年2月21日提交的美国序列号11/359,286——以美国公布号2006/0263434公布——中 (例如在第[0138]段到第[0157]段中所述的那些), 在此引入其全部作为参考。在一些实施方式中, 在至少1个月期间内给予纳米颗粒组合物, 其中每次给药之间的间隔不大于约1周, 并且其中每次给药时雷帕霉素或其衍生物的剂量是按照传统给药方案其最大耐受剂量的约0.25%至约25%。在一些实施方式中, 在至少2个月期间内给予纳米颗粒组合物, 其中每次给药之间的间隔不大于约1周, 并且其中每次给药时雷帕霉素或其衍生物剂量是按照传统给药方案其最大耐受剂量的约1%至约20%。在一些实施方式中, 每次给药的雷帕霉素或其衍生物的剂量是最大耐受剂量的大约25%、24%、23%、22%、20%、18%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%以下中的任一种。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物每周给予至少大约1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次 (即, 每天) 中任一种。在一些实施方式中, 每次给药之间的间隔小于大约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天以下中的任意时间。在一些实施方式中, 每次给药之间的间隔是大约1月、2月、3月、4月、5月、6月、8月或12月以上中的任意时间。在一些实施方式中, 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月中任一的时间

期间内给予。

[0235] 药剂 (pharmaceutical agent)

[0236] 本文提供的是在本文描述的癌症治疗方法、给药方法和给药方案中应用的包含含有雷帕霉素的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,雷帕霉素可以是雷帕霉素或其衍生物或药学上可接受的盐,并且因此本发明考虑和包括所有这些实施方式。雷帕霉素有时在其它地方称为西罗莫司、雷帕鸣 (rapammune) 或雷帕鸣 (rapamune)。雷帕霉素的衍生物包括但不限于结构上类似于雷帕霉素或与雷帕霉素在同一总化学类别中的化合物。

[0237] 在一些实施方式中,雷帕霉素的衍生物保留与雷帕霉素类似的一种或多种生物、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,雷帕霉素衍生物具有雷帕霉素活性的至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%的任一种。例如,由雷帕霉素衍生物引起的肿瘤大小、癌细胞数量或者肿瘤生长率的减少优选是由相同数量雷帕霉素引起的相应减少的至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中任一种。示例性的雷帕霉素衍生物包括苯甲酰基雷帕霉素,如在W0 2006/089207的第[0022]段中所公开的,在此引入其全部作为参考。其它示例性雷帕霉素衍生物包括WY-090217、AY-22989、NSC-226080、SiiA-9268A、氧杂氮杂三十一烯 (oxaazacyclohentriacontine)、坦西莫司 (CCI 779 (Wyeth))、依维莫司 (RAD001 (Novartis))、吡美莫司 (ASM981)、SDZ-RAD、SAR943、ABT-578、AP23573和生物利摩斯 (Biolimus) A9。

[0238] 载体蛋白

[0239] 本文提供的是在本文描述的癌症治疗方法、给药方法和剂量方案中应用的包含含有雷帕霉素和载体蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,雷帕霉素可以是雷帕霉素或其衍生物或药学上可接受的盐,并且因此本发明考虑和包括所有这些实施方式。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,载体蛋白是人血清白蛋白。

[0240] 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VII、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 (HSA)。人血清白蛋白是高度可溶性球蛋白, M_r 65K,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)。其它白蛋白被考虑,如牛血清白蛋白。这些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情况中,如兽医应用 (包含家养宠物和农业应用动物)。

[0241] 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) 并且结合不同组的药物,特别是中性和带负电荷的疏水化合物 (Goodman等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996))。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,发挥极性配体结合点特征的功能 (参见,例如, Fehske等人, *Biochem. Pharmacol.* 30, 687-92 (1981); Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-

99 (1999) ; Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990) ; Curry 等人, Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998) ; Sugio 等人, Protein. Eng., 12, 439-46 (1999) ; He 等人, Nature, 358, 209-15 (1992) , 和 Carter 等人, Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994))。

[0242] 组合物中的载体蛋白(如白蛋白)一般作为雷帕霉素或其衍生物的载体,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雷帕霉素或其衍生物更容易悬浮在含水介质中或者帮助维持悬浮。这可以避免应用毒性溶剂来溶解雷帕霉素或其衍生物,从而可以降低给予个体(如人)雷帕霉素或其衍生物引起的一种或更多种副作用。因此,在一些实施方式中,所述组合物基本上不含(如不含)有机溶剂或表面活性剂。当给予个体组合物时,如果组合物中有机溶剂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“基本上无有机溶剂”或“基本上无表面活性剂”。

[0243] 如果雷帕霉素保持悬浮在含水介质中(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小时中的任意时间,则它在含水悬浮液中是“稳定的”。悬浮液通常适合给予个体(如人),但不是必需的。悬浮液的稳定性通常(但不必需)在贮存温度下如室温(如20-25℃)或冷藏温度下(如4℃)被评价。例如,如果悬浮液在制备后约15分钟时,对于肉眼或者当在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,则悬浮液在贮存温度下是稳定的。稳定性也可以在加速试验条件下评价,如在高于约40℃的温度下。

[0244] 在一些实施方式中,所述组合物包含含有(在各种实施方式中,基本上由它们组成)雷帕霉素和载体蛋白的纳米颗粒。当雷帕霉素是液体形式时,颗粒或纳米颗粒也被称为液滴或纳米液滴。在一些实施方式中,雷帕霉素用载体蛋白包衣。水溶性差的药剂的颗粒(例如纳米颗粒)已经公开于例如,美国专利号5,916,596;6,506,405;和6,537,579中,也描述于美国专利申请公布号2005/0004002A1中。

[0245] 本文所述的组合物中的载体蛋白的量将根据组合物中的雷帕霉素或其衍生物和其它成分而变化。在一些实施方式中,组合物包括的载体蛋白的量足以在含水悬浮液中稳定雷帕霉素,例如,以稳定的胶体悬浮液的形式(如稳定的纳米颗粒悬浮液)。在一些实施方式中,载体蛋白的量降低雷帕霉素在含水介质中的沉降速度。对于含颗粒组合物,载体蛋白的量也取决于雷帕霉素纳米颗粒的大小和密度。

[0246] 在本发明的任一方面的一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物用载体蛋白包衣,例如白蛋白(例如人血清白蛋白)。在各种的实施方式中,组合物包含纳米颗粒形式的大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%以上任一的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物构成纳米颗粒按重量的大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%以上任一。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合物基体。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是以无水、无定形和/或非晶体形式。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是无定形的。在一些实施方式中,纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物的核心,其基本上没有聚合物材料(例如聚合物基体)。

[0247] 在一些实施方式中,纳米颗粒或纳米颗粒组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比是大约以下的任一种: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、7.5:1或更小、7:1或更小、6:1或更小、5:1或更小、4:1或更小、或3:1或更小。在一些实施方式中,组合物包括颗粒(例如纳米颗粒)的稳定

水悬浮液,所述颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白颗粒(例如用白蛋白包衣的雷帕霉素或其衍生物的颗粒)。

[0248] 在一些实施方式中,组合物包含任何形状(例如,球形或非球形形状)的纳米颗粒,其平均或中间直径不大于约1000纳米(nm),如不大于大约下列任意:900、800、700、600、500、400、300、200和100nm。在一些实施方式中,颗粒的平均或中间直径不大于约200nm。在一些实施方式中,颗粒的平均或中间直径在约20至约400nm之间。在一些实施方式中,颗粒的平均或中间直径在约40至约200nm之间。在一些实施方式中,颗粒是无菌可过滤的。

[0249] 在一些实施方式中,纳米颗粒包含用含有载体蛋白(例如白蛋白)包衣层包衣的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,包覆层基本上由载体蛋白组成或由载体蛋白组成。在一些实施方式中,在雷帕霉素(或雷帕霉素衍生物)纳米颗粒组合物的纳米颗粒部分中至少一部分载体蛋白是交联的(例如通过双硫键交联)。

[0250] 本文所述的纳米颗粒可以以干燥制剂存在(如冻干组合物)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、含水缓冲介质、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、含脂类乳剂等。

[0251] 在一些实施方式中,纳米颗粒不包括血不溶气体或不包括充气的微泡。

[0252] 本文所述的组合物中的载体蛋白的量将根据组合物中雷帕霉素或其衍生物和其它成分变化。在一些实施方式中,组合物包括的载体蛋白的量足以在含水悬浮液中稳定雷帕霉素,例如,以稳定的胶体悬浮液的形式(如稳定的纳米颗粒悬浮液)。在一些实施方式中,载体蛋白是以降低雷帕霉素在含水介质中的沉降速度的量。载体蛋白的量也取决于雷帕霉素颗粒的尺寸和密度。

[0253] 本文也提供降低与给予人水溶性差的药剂相关的副作用的方法,其包括给予人含有水溶性差的药剂和生物相容性聚合物(例如载体蛋白)的药物组合物。例如,本发明提供降低与给予人水溶性差的药剂相关的各种副作用的方法,各种副作用包括但不限于骨髓抑制、神经毒性、超敏性、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激(skin irritation)、中性白细胞减少症的发热(neutropenic fever)、过敏性反应、血液毒性、和大脑或神经毒性以及它们的组合。在一些实施方式中,提供降低与给予雷帕霉素或其衍生物相关的超敏性反应的方法,超敏性反应包括例如严重皮疹、荨麻疹、潮红、呼吸困难、心动过速、癌症(例如淋巴瘤);胸部疼痛;黑色、焦油样大便;一般性疾病感觉、气短;淋巴结肿大;体重减轻;黄色皮肤和眼睛(yellow skin and eye);腹痛;原因不明的焦虑;血尿或混浊尿;骨疼痛;发冷;意识错乱;惊厥(癫痫);咳嗽;减少的尿意;快、慢、或不规则的心跳;发热;尿频;口渴感增加;食欲不振;下腰部或侧疼痛;情绪变化;肌肉疼痛或抽筋;恶心或呕吐;嘴唇、手、或脚周围麻木或发麻;排尿疼痛或困难;皮疹;喉痛;嘴唇上或口中腔溃疡或白色斑点;手、脚踝、脚或小腿肿胀;淋巴结肿大;呼吸困难;异常的出血或瘀伤;异常疲倦或虚弱;腿虚弱或沉重、皮肤溃疡或痛;体重增加;痤疮;便秘;腹泻;移动困难;头痛;能量损失或虚弱;肌肉疼痛或僵硬;疼痛;震动或颤抖;失眠;鼻出血;和/或脸肿胀。然而,这些副作用仅仅是示例性的,并且与雷帕霉素有关的其它副作用或副作用的组合可以被降低。副作用可能是立即的或延迟的(例如在治疗开始后的数天、数周、数月或数年都不出现)。

[0254] 组合物中抗微生物剂

[0255] 在一些实施方式中,本发明组合物也包括抗微生物剂(antimicrobial agent)(例如,用于本文描述的治疗方法、给药方法和剂量方案的组合物中,除了雷帕霉素或其衍生物之外,其量足以显著抑制(例如延迟、降低、变慢和/或预防)微生物生长量的物质。示例性微生物制剂和应用微生物制剂的实施方式在2006年8月30日提交的美国序列号11/514,030中公开(例如在段落[0036]到[0058]中所描述的那些)。在一些实施方式中,抗微生物剂是螯合剂,例如EDTA、乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸(三胺五乙酸,pentetate)、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸盐、它们衍生物或它们的混合物。在一些实施方式中,抗微生物剂是多齿螯合剂。在一些实施方式中,抗微生物剂是非螯合剂,例如亚硫酸盐、苯甲酸、苯甲醇、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸酯或它们衍生物中的任一种。在一些实施方式中,除以上讨论的雷帕霉素或其衍生物之外的抗微生物剂不包含或用于本文描述的治疗方法、给药方法和剂量方案中。

[0256] 含糖组合物

[0257] 在一些实施方式中,本发明的组合物包括在本文描述的治疗方法中应用的糖。在一些实施方式中,本发明组合物包括在本文描述的治疗方法中应用的糖和抗微生物剂。在2006年8月30日提交的美国序列号11/514,030中公开(例如在段落[0084]到[0090]中所描述的那些)了示例性糖和应用糖的实施方式。在一些实施方式中,糖用作重构增强剂(reconstitution enhancer),其促使冻干组合物在水和/或水溶液中的溶解或悬浮比在没有糖的情况下冻干组合物的溶解更快。在一些实施方式中,组合物是通过重构或重新悬浮干燥组合物获得的液体(例如含水)组合物。在一些实施方式中,在组合物中糖的浓度大于大约50mg/ml。在一些实施方式中,与没有糖的组合物相比较,糖为有效增加组合物中雷帕霉素或其衍生物稳定性的量。在一些实施方式中,与没有糖的组合物相比较,糖为有效提高组合物过滤性的量。

[0258] 本文描述的含糖组合物还可以包括一种或多种抗微生物剂,例如在本文描述的或者在2006年8月30日提交的美国序列号11/514,030中描述的抗微生物剂。除了一种或多种糖外,其它重构增强剂(例如在美国专利申请公布号2005/0152979中描述的那些,在此引入其全部作为参考)也可以加入到组合物中。在一些实施方式中,糖不包含或用于本文描述的治疗方法、给药方法和剂量方案中。

[0259] 组合物中的稳定剂

[0260] 在一些实施方式中,本发明组合物也包括在本文描述的治疗方法、给药方法和剂量方案中应用的稳定剂。在一些实施方式中,本发明组合物包括在本文描述的治疗方法、给药方法和剂量方案中应用的抗微生物剂和/或糖和/或稳定剂。在2006年8月30日提交的美国序列号11/513,756中公开(例如在段落[0038]到[0083]和段落[0107]到[0114]中所描述的那些)了示例性稳定剂和应用稳定剂的实施方式。本发明在其实施方式之一中提供制备雷帕霉素的组合物和方法,它们保持期望的治疗效果,并且在暴露于某些条件例如长时间储存、升高的温度或肠胃外给药的稀释时保持物理和/或化学稳定。稳定剂包括例如螯合剂(如柠檬酸盐、苹果酸、乙二胺四乙酸盐或喷替酸盐)、焦磷酸钠和葡萄糖酸钠。在一个实施方式中,本发明提供含有柠檬酸盐、焦磷酸钠、EDTA、葡萄糖酸钠、柠檬酸盐和氯化钠和/或其衍生物的雷帕霉素或其衍生物的药物制剂。在另外一个实施方式中,本发明提供含有表面活性剂的雷帕霉素组合物,其中用于制备制剂的雷帕霉素在并入组合物之前是无水形式

的。

[0261] 在一些实施方式中,稳定剂不包含或用于本文描述的治疗方法、给药方法和剂量方案中。

[0262] 药物组合物和制剂

[0263] 本文描述的组合物可以在制剂例如药物制剂的制备中应用,通过结合所述的纳米颗粒组合物(一种或多种)与药学可接受的载体、赋形剂、稳定剂或本领域已知的其它物质实施,以用在本文描述的治疗方法、给药方法和剂量方案中。在一些实施方式中,药物组合物包括含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,药物组合物包括:a)包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,和b)至少一种其它治疗剂。在一些实施方式中,其它治疗剂包括化疗剂(例如在本文描述的化疗剂中任一种)。在一些实施方式中,其它治疗剂包括激素治疗剂。

[0264] 为了通过增加纳米颗粒的负Z电势来增加稳定性,可以加入一些负电荷成分。这种负电荷成分包括但不限于:胆汁酸盐、胆汁酸、甘氨胆酸、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、熊脱氧胆酸、脱氢胆酸和其它;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(DSPC)、氢化大豆卵磷脂(HSPC)和其它相关化合物。负电荷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)等。

[0265] 在一些实施方式中,组合物适于给予人类。在一些实施方式中,组合物适于给予哺乳动物,例如在兽用情况下,家养宠物和农业动物。有很多种本发明组合物的合适制剂(参见,例如,美国专利号5,916,596和6,096,331,在此引入其全部作为参考)。下列制剂和方法仅仅是示例性的,决不是限制性的。适于口服施用的制剂可以包括:(a)液体溶液,如有效量的溶解于稀释剂中的化合物,稀释剂如水、盐水或橙汁,(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,(d)合适的乳剂,和(e)粉末。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、矫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黄蓍胶的香料中的活性成分;以及在惰性基质中包含活性成分的软锭剂(pastilles),惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯、乳剂、凝胶等,除活性成分外,此类赋形剂在本领域是已知的。

[0266] 适于肠胃外给药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、缓冲剂、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(ampules)和小瓶中,并且可以贮存在冷冻干燥(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(即水)进行注射。临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。

[0267] 适于气雾剂给药的制剂包含本发明组合物,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、缓冲剂、抑菌剂和溶质;和含水的和非含水的无菌悬浮液,其可以包括单独的或者与其它适当成分结合的悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂,它们可以制备成经过吸入给予的气雾剂。这些气雾剂可以放置在加压可接受的推进剂如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等中。它们也可以配制成用于非加压制剂的药物,如在喷雾器中或雾化器中。

[0268] 在一些实施方式中,组合物被配制为具有约4.5至约9.0的pH范围,包括,例如,约5.0至约8.0、约6.5至约7.5和约6.5至约7.0中的任一的pH范围。在一些实施方式中,组合物的pH被配制为不小于约6,包括,例如,不小于约6.5、7或8中任一个(如约8)。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。

[0269] 本发明的纳米颗粒可以封装在硬或软胶囊中、可以压制成片剂或可以与饮料或食物掺合或通过其它方式掺入饮食中。通过混合纳米颗粒与惰性药物稀释剂并将混合物插入合适大小的硬明胶胶囊中,可以配制胶囊。如果期望软胶囊,纳米颗粒与可接受的植物油、石油醚或其它惰性油的浆状物可以通过机器被封装入明胶胶囊中。

[0270] 也提供包含本文描述的组合物和制剂的单位剂型。这些单位剂型可以以单个单位剂量或多个单位剂量被储存适当包装中,并还可以被进一步灭菌和密封。例如,药物组合物(例如剂量或单位剂型的药物组合物)可以包括:(i)含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒,和(ii)药学上可接受的载体。在其它实例中,药物组合物(例如剂量或单位剂型的药物组合物)包括:a)含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,和b)至少一种其它治疗剂。在一些实施方式中,其它治疗剂包括化疗剂(例如本文描述的化疗剂中任一种)。在一些实施方式中,其它治疗剂包括激素治疗剂。在一些实施方式中,药物组合物也包括一种或多种治疗癌症有用的其它化合物(或其药学上可接受的盐)。在各种实施方式中,组合物中雷帕霉素或其衍生物的量包括在任一下述范围中:大约20到大约50mg、大约50到大约100mg、大约100到大约125mg、大约125到大约150mg、大约150到大约175mg、大约175到大约200mg、大约200到大约225mg、大约225到大约250mg、大约250到大约300mg或大约300到大约350mg。在一些实施方式中,组合物中雷帕霉素或其衍生物的量(例如剂量或单位剂型)是从大约54mg到大约540mg的范围,例如大约180mg到大约270mg或大约216mg的雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,载体适合于肠胃外给药(例如静脉内给予)。在一些实施方式中,紫杉烷不包含在组合物中。在一些实施方式中,雷帕霉素或其衍生物是包含在组合物中用于治疗癌症的仅有的药学活性剂。

[0271] 在一些实施方式中,本发明以用于治疗癌症的剂型(例如单位剂型)为特征,所述剂型包括:(i)包含载体蛋白和雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒,其中单位剂型中的雷帕霉素或其衍生物量是在大约180mg到大约270mg范围内,和(ii)药学上可接受的载体。在一些实施方式中,单位剂型中的雷帕霉素或其衍生物的量包括大约216mg。

[0272] 也提供在适当包装中包含本文所述组合物、制剂和单位剂量的制品,用于本文描述的治疗方法、给药方法和剂量方案中。本文所述组合物的适当包装在本领域中是公知的并且包括例如小瓶(例如密封的小瓶)、容器(例如密封容器)、安瓿、瓶子、罐子、柔软包装(例如密封聚酯薄膜(Mylar)或塑料袋)等。这些制品可以进一步灭菌和/或密封。

[0273] 试剂盒

[0274] 本发明也提供包括本文所述组合物、制剂、单位剂量和制品的试剂盒,用于本文描

述的治疗方法、给药方法和剂量方案。本发明的试剂盒包括一种或多种含有含雷帕霉素或其衍生物的纳米颗粒组合物(制剂或单位剂型和/或制品)的容器,以及在一些实施方式中,还包括依照本文所述任一种治疗方法的使用说明书。在一些实施方式中,试剂盒还包括至少一种其它治疗剂。在一些实施方式中,其它治疗剂包括化疗剂(例如本文描述的化疗剂中的任一种)。在一些实施方式中,其它治疗剂包括激素治疗剂。在一些实施方式中,试剂盒包括:i)组合物,其包含含有雷帕霉素和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒,ii)用于同时和/或相继给予纳米颗粒和化疗剂以治疗癌症的说明书。在各种实施方式中,癌症是早期癌、非转移癌症、原发性癌、晚期癌、IV期癌症、局部晚期癌、转移癌症、缓解期癌、复发癌、辅助情况癌、新辅助情况癌或激素治疗基本抗拒的癌症。在各种实施方式中,试剂盒中雷帕霉素或其衍生物的量包括在任意下述范围中:大约20到大约50mg、大约50到大约100mg、大约100到大约125mg、大约125到大约150mg、大约150到大约175mg、大约175到大约200mg、大约200到大约225mg、大约225到大约250mg、大约250到大约300mg或大约300到大约350mg。在一些实施方式中,试剂盒中雷帕霉素或其衍生物的量是从大约54mg到大约540mg范围,例如大约180mg到大约270mg或是大约216mg。在一些实施方式中,试剂盒包括治疗癌症有用的一种或多种其它化合物(也就是说除了紫杉烷之外的一种或多种化合物)。在一些实施方式中,其它化合物是化疗剂。在一些实施方式中,其它化合物是激素治疗剂。

[0275] 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。关于纳米颗粒组合物应用的说明书一般包括有关目的治疗的剂量、给药方案和给药途径的信息。在一些实施方式中,说明书包括提供第一和第二疗法的说明书,其中第一或第二疗法任一包括给予组合物,该组合包含含有雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白的纳米颗粒。试剂盒还包括对选择适合治疗的个体的描述。

[0276] 本发明也提供包括本文所述组合物(或单位剂型和/或制品)的试剂盒并且还可以包括关于使用组合物方法的说明书(一份或多份),例如本文进一步描述的应用。在一些实施方式中,本发明的试剂盒包括上述包装。在其它实施方式中,本发明的试剂盒包括上述包装和包含缓冲剂的第二包装。其还可以包括来自商业和用户观点的其它期望材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器以及具有关于执行本文所述任何方法的指示的包装插入物。

[0277] 对于本发明的联合疗法,试剂盒可以含有用于同时和/或相继给予第一和第二疗法以有效治疗癌症的说明书。第一和第二疗法可以存在于分开的容器中或在单个容器中。应该理解,试剂盒可以包括一种独特组合物,或两种或更多种组合物,其中一种组合物包括第一疗法以及一种化合物包括第二疗法。

[0278] 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雷帕霉素或其衍生物,以便为个体提供延长时期的有效治疗,如1周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更长时间中的任意时间。试剂盒也可以包括本文描述的多单位剂量的雷帕霉素或其衍生物组合物、药物组合物和制剂以及使用说明书,并且以足以贮存和药房应用的量包装,所述药房例如医院药房和配药药房。在一些实施方式中,试剂盒包括可以重构、重悬浮或再水合以通常形成包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白的纳米颗粒(例如用白蛋白包衣的雷帕霉素或其衍生物)的稳定水悬浮液的干(例如低压冻干的)组合物。

[0279] 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。

[0280] 制备组合物的方法

[0281] 制备含有载体蛋白和水溶性差的药剂的方法在本领域是公知的。例如,含有水溶性差的药剂和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒可以在高剪切力条件下(例如声波振荡、高压均质化等)制备。这些方法已经公开于例如,美国专利号5,916,596;6,506,405;和6,537,579中,也公开于美国专利公布号2005/0004002A1中,在此引入其全部作为参考。

[0282] 简言之,雷帕霉素或其衍生物被溶解在有机溶剂中。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、氯仿/乙醇或氯仿/叔丁醇(例如具有大约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的比例任一种,或具有大约3:7、5:7、4:6、5:5、6:5、8:5、9:5、9.5:5、5:3、7:3、6:4或9.5:0.5中的任一种)。溶液加到载体蛋白(例如人血清白蛋白)中。混合物经受高压均质化(例如,使用Avestin、APV Gaulin、MicrofluidizerTM如来自于Microfluidics的MicrofluidizerTM处理机M-110EH、Stansted或Ultra Turrax匀浆器)。乳剂可以循环经过高压匀浆器大约2到大约100个循环之间,例如大约5到大约50个循环或大约8到大约20个循环(例如大约8、10、12、14、16、18或20个循环任一)。有机溶剂随后可以通过利用已知用于该目的的适当设备进行蒸发去除,适当设备包括但不限于可以以分批方式或以连续运转操作的旋转蒸发器、降膜蒸发器、刮板式薄膜蒸发器、喷雾干燥器等。溶剂可以减压去除(例如在大约25mm Hg、30mm Hg、40mm Hg、50mm Hg、100mm Hg、200mm Hg或300mm Hg中的任一个)。在减压条件下用于去除溶剂的时间量可以根据制剂的体积进行调整。例如,对于以300mL规模生产的制剂,溶剂可以在大约1到大约300mm Hg(例如大约5-100mm Hg、10-50mm Hg、20-40mm Hg或25mm Hg中的任意一个)去除大约5到大约60分钟(例如大约7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20、25或30分钟的任意时间)。

[0283] 如果期望,人白蛋白溶液可以加入到分散体中以调整人血清白蛋白与雷帕霉素比率或调整分散体中雷帕霉素的浓度。例如,人血清白蛋白溶液(例如25%w/v)可以加入以调整人血清白蛋白与雷帕霉素比率到大约18:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7.5:1、7:1、6:1、5:1、4:1或3:1中的任一个。例如,人血清白蛋白溶液(例如25%w/v)或另外一种溶液被加入来调整分散体中雷帕霉素的浓度为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。分散体可以连续地过滤通过多个滤器,例如1.2 μ m与0.8/0.2 μ m滤器的组合;例如1.2 μ m、0.8 μ m、0.45 μ m和0.22 μ m滤器的组合;或在本领域中已知的任何其它滤器的组合。获得的分散体还可以进一步低压冷冻干燥。纳米颗粒组合物可以通过分批方法或连续方法(例如大规模的组合物生产)制备。

[0284] 如果期望的话,第二疗法(例如治疗乳腺癌有用的一种或多种化合物)、抗微生物剂、糖和/或稳定剂也可以包括在组合物中。这种另外的物质可以在雷帕霉素/载体蛋白组合物的制备期间与雷帕霉素和/或载体蛋白混合,或在雷帕霉素/载体蛋白组合物制备后加入。例如,该物质可以与用于重构/悬浮雷帕霉素/载体蛋白组合物的含水介质一起添加,或者加入到载体蛋白结合的雷帕霉素的水悬浮液中。在一些实施方式中,该物质在低压冷冻

干燥前与雷帕霉素/载体蛋白组合物混合。在一些实施方式中,该物质被加入低压冷冻干燥的药剂/载体蛋白组合物。在一些实施方式中,当该物质的加入改变组合物的pH时,组合物的pH通常(不是必需)被调整到期望的pH。组合物的示例性pH值包括例如大约5到大约8.5的范围。在一些实施方式中,组合物的pH调整到不小于大约6,包括例如不小于大约6.5、7或8中的任一个(例如大约8)。

[0285] 本发明也提供制备本文所述的用于治疗癌症的联合疗法的方法。例如,通过结合(例如混合)含有雷帕霉素(或其衍生物)和载体蛋白的组合物与第二疗法(例如一种或多种用于治疗癌症的其它药学活性剂),提供制备组合物——其包含雷帕霉素或其衍生物、载体蛋白(例如白蛋白)——和第二疗法的方法。如果期望的话,抗微生物剂、糖和/或稳定剂也可以包括在组合物中。

[0286] 除非另外定义,在本文使用的所有技术和科学术语的含义是该发明所属领域技术人员通常理解的那些。本领域技术人员也会意识到,任何类似于或等价于本文所述的那些方法和材料的方法和材料也可以用于实践或测试本发明。

[0287] 根据本文引用的参考文献,说明书得到最充分的理解。本文所提到的所有出版物、专利、专利申请和公布的专利申请的公开内容每一篇因此以其全部引入本文作为参考。

[0288] 提供以下实施例,以便说明而不是限制本发明。

实施例

[0289] 实施例也描述和详述以上讨论的本发明的方面和实施方式,实施例目的仅仅是示例本发明,并且其不应该被认为是以任何方式限制发明。实施例不意图表示下面的实验是所进行的所有或仅有的实验。已经进行努力以确保关于所使用数字(例如数量、温度等)的准确性,但是一些实验误差和偏差应该进行解释。除非另外指出,份数是重量份,分子量为重均分子量,温度为摄氏度,以及压力是大气压或接近大气压。

[0290] 实施例1:形成具有雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒组合物的示例性方法。

[0291] 实施例1-A

[0292] 该实施例说明包括雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中的雷帕霉素浓度为8mg/mL,并且在300mL规模上制备制剂。雷帕霉素(2400mg)溶解在12mL的氯仿/叔丁醇中。然后将溶液加入288mL的人血清白蛋白溶液(3%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器(Rotavap)中,并且溶剂在40℃减压下(25mm的Hg)被迅速去除。得到的分散体是半透明的。在这个阶段,人血清白蛋白溶液加入到分散体中以调整人血清白蛋白与雷帕霉素的比。分散体连续过滤经过多个滤器。过滤制剂的大小85-100nm(Z_{av} , Malvern Zetasizer)。所述分散体进一步被冻干(FTS系统,Dura-Dry μ P,Stone Ridge,New York)60小时。通过加入无菌水或0.9%(w/v)无菌盐水,得到的滤饼(cake)可容易地重构成最初的分散体。重构后的颗粒大小与冷冻干燥前相同。

[0293] 实施例1-B

[0294] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素的浓度为8mg/mL,并且在200mL规模上制备制剂。雷帕霉素(1660mg)溶解在8.5mL的氯仿/

乙醇中。然后溶液被加入191.5mL的人血清白蛋白溶液(6%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm (Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(25mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是85nm(Z_{av} , Malvern Zetasizer)。所述分散体进一步被冻干(FTS系统, Dura-DryμP, Stone Ridge, New York)60小时。通过加入0.9% (w/v) 无菌盐水,得到的滤饼可容易地重构成最初分散体。重构后的颗粒大小与冷冻干燥前相同。

[0295] 实施例1-C

[0296] 该实施例说明包括雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为16.2mg/mL,并且在200mL规模上制备制剂。雷帕霉素(3240mg)溶解在16mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入184mL的人血清白蛋白溶液(6%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm (Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(25mm的Hg)被迅速去除。在这个阶段,人血清白蛋白溶液加入到分散体并且使分散体的体积达到400mL,以调整人血清白蛋白与雷帕霉素的比以及调整雷帕霉素浓度。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小的99nm(Z_{av} , Malvern Zetasizer)。所述分散体进一步被冻干(FTS系统, Dura-DryμP, Stone Ridge, New York)60小时。通过加入0.9% (w/v) 无菌盐水,得到的滤饼可容易地重构成最初分散体。重构后的颗粒大小与冷冻干燥前相同。

[0297] 实施例1-D

[0298] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为8.2mg/mL,并且在40mL规模上制备制剂。雷帕霉素(328mg)溶解在1.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入38.2mL的人血清白蛋白溶液(6%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm (Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小的108nm(Z_{av} , Malvern Zetasizer)。发现液体悬浮液在4℃和25℃稳定至少48小时。

[0299] 实施例1-E

[0300] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为8.5mg/mL,并且在30mL规模上制备制剂。雷帕霉素(255mg)溶解在1.35mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入28.7mL的人血清白蛋白溶液(6%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm (Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是136nm(Z_{av} , Malvern Zetasizer)。发现液体悬浮液在4℃和25℃稳定至少24小时。

[0301] 实施例1-F

[0302] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉

素浓度为9.2mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(184mg)溶解在1.0mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.0mL的人血清白蛋白溶液(7%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是124nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。发现液体悬浮液在4℃和25℃稳定至少24小时。

[0303] 实施例1-G

[0304] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为8.4mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(168mg)溶解在1.2mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入18.8mL的人血清白蛋白溶液(6%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是95nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。

[0305] 实施例1-H

[0306] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为8.2mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(164mg)溶解在0.9mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.1mL的人血清白蛋白溶液(8%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是149nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。

[0307] 实施例1-I

[0308] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为6.6mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(132mg)溶解在0.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.2mL的人血清白蛋白溶液(5%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是129nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。

[0309] 实施例1-J

[0310] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为4.0mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(80mg)溶解在0.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.2mL的人血清白蛋白溶液(3%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是108nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。

[0311] 实施例1-K

[0312] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为4.0mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(80mg)溶解在0.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.2mL的人血清白蛋白溶液(1%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是99nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。

[0313] 实施例1-L

[0314] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为5.0mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(100mg)溶解在0.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.2mL的人血清白蛋白溶液(3%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是146nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。

[0315] 实施例1-M

[0316] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为4.0mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(80mg)溶解在0.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.2mL的人血清白蛋白溶液(3%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。得到的分散体是白色乳状悬浮液。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是129nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。

[0317] 实施例1-N

[0318] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为4.0mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(80mg)溶解在0.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.2mL的人血清白蛋白溶液(3%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22μm过滤的制剂的大小是166nm(Z_{av} ,Malvern Zetasizer)。

[0319] 实施例1-O

[0320] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为4.0mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(80mg)溶解在0.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.2mL的人血清白蛋白溶液(3%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体连续过滤。0.22μm过滤的

制剂的大小是90nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer)。

[0321] 实施例1-P

[0322] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备,其中乳化剂中雷帕霉素浓度为4.0mg/mL,并且在20mL规模上制备制剂。雷帕霉素(80mg)溶解在0.8mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入19.2mL的人血清白蛋白溶液(3%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在10,000rpm (Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在20,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时再循环乳液。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(40mm的Hg)被迅速去除。分散体被连续过滤。0.22 μ m过滤的制剂的大小是81nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer)。

[0323] 实施例1-Q

[0324] 该实施例说明包含雷帕霉素和白蛋白的药物组合物的制备。雷帕霉素(30mg)溶解在2mL的氯仿/乙醇中。然后溶液被加入27.0mL的人血清白蛋白溶液(3%w/v)中。为了形成粗制的乳液,将混合物在低RPM(每分钟转数)(Vitris匀浆器,型号Tempest I.Q.)下匀浆5分钟,然后转移到高压匀浆器中。在9000-40,000磅/平方英寸(psi)下进行乳化,同时使乳液再循环至少5个循环。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且溶剂在40℃减压下(30mm Hg)被迅速去除20-30分钟。得到的分散体是半透明的,并且生成颗粒的典型平均直径在50-220nm范围内 ($Z_{平均}$, Malvern Zetasizer)。所述分散体进一步被冻干48小时。通过添加无菌水或盐水,得到的滤饼被容易地被重构成最初的分散体。重构后的颗粒大小与冷冻干燥前相同。

[0325] 如果期望的话,可以使用这些方法或这些方法的变化制备本发明的其它组合物(例如含有雷帕霉素衍生物或除人血清白蛋白外的载体蛋白的组合物)。应该认识到,在这些实施例中使用的药物、溶剂和蛋白的量、类型和比例绝不以任何方式是限制性的。

[0326] 实施例2A:Nab-雷帕霉素的毒理学和药物动力学研究

[0327] 在斯普拉道来(Sprague Dawley)大鼠中在剂量范围研究中测定Nab-雷帕霉素的综合毒性。在q4dx3方案情况下,使用的Nab-雷帕霉素的剂量水平是0、15、30、45、90和180mg/kg。在1(N=3)、15(N=4)、30(N=3)和45mg/kg(N=4)的剂量水平下,也研究了Nab-雷帕霉素在斯普拉道来大鼠中的药物动力学。在给药前(基线)和给药后,在以下时间点收集血样:1、5、10、15、30和45分钟,以及1、4、8、24、36和48小时。使用LC/MS分析血浆样品的雷帕霉素。

[0328] 在q4dx3方案中,Nab-雷帕霉素在180mg/kg的最高剂量是无毒的。在血液化学或CBC中没有观察到变化。没有观察到高胆固醇血症和高甘油三酯血症。如在图1和2C中说明,Nab-雷帕霉素对于剂量显示出线性药物动力学,并且显示出快速的血管外分布,如通过大的 V_{ss} 和 V_z 所说明。Nab-雷帕霉素的 C_{max} 和 AUC_{inf} 与剂量成比例(分别为图2A和2B)。

[0329] 如果期望的话,在这些测定中可以测试本发明其它组合物(例如,含有雷帕霉素衍生物或除人血清蛋白外的载体蛋白的组合物)的毒性和药物动力学。

[0330] 实施例2B:Nab-雷帕霉素的毒性和药物动力学研究

[0331] 在斯普拉道来大鼠中在剂量范围研究中测定Nab-雷帕霉素的综合毒性。在q4dx3方案下,在第1、5和9天(n=20)以0、20、40、90、120和180mg/kg静脉内给药Nab-雷帕霉素。在q4dx3方案下,Nab-雷帕霉素在高达90mg/kg(540mg/m²)剂量水平下充分耐受。在120mg/kg

和180mg/kg的最高剂量中,有20%和100%的死亡率。没有观察到高胆固醇血症和高甘油三酯血症。

[0332] 在1 (N=3)、15 (N=4)、30 (N=3) 和45mg/kg (N=4) 的剂量水平下,也研究了Nab-雷帕霉素在斯普拉道来大鼠中的药物动力学。在给药前(基线)和给药后,在以下时间点收集血样:1、5、10、15、30和45分钟,以及1、4、8、24、36和48小时。使用LC/MS分析血浆样品的雷帕霉素。

[0333] Nab-雷帕霉素显示出非常快速分布相和大的 V_2 和 V_{ss} 。Nab-雷帕霉素的 C_{max} 和 AUC_{inf} 与剂量成比例。参见图1。Nab-雷帕霉素的PK类似于Nab-紫杉醇和Nab-紫杉萜。图2D显示了在15mg/kg、30mg/kg和45mg/kg剂量水平下静脉内给药到大鼠后,Nab-雷帕霉素血液浓度对时间的对数线性图。

[0334] 实施例3:使用Nab-雷帕霉素对乳腺癌细胞的抑制

[0335] 使用人乳癌(mammary carcinoma)异种移植瘤,检测Nab-雷帕霉素在小鼠中的抗肿瘤活性。MX-1肿瘤皮下移植入雌性裸鼠的右和左肋腹(每组4-5只),并使其生长到100mm³。随后以40mg/kg的剂量水平静脉内给予小鼠盐水或Nab-雷帕霉素,每周3次的方案,持续4周。给药体积为2ml/kg。通过ANOVA分析肿瘤生长数据。

[0336] Nab-雷帕霉素对乳腺癌高度有效,对MX-1异种移植瘤实现了88%的肿瘤生长抑制(对比对照, $p<0.0001$,ANOVA;图3A)。在来自40mg/kg的Nab-雷帕霉素的小鼠中没有观察到明显的体重减轻(图3B)。因此,Nab-雷帕霉素甚至在q4dx3方案的180mg/kg最高剂量下是充分耐受的,显示出线性药物动力学,并且对体内乳腺癌模型高度有效。

[0337] 如果期望的话,在该动物模型中可以测试本发明的其它组合物(例如,含有雷帕霉素衍生物或除人血清白蛋白之外的载体蛋白的组合物)以测定它们体内治疗乳腺癌的能力。

[0338] 实施例4:应用人临床试验来测定本发明组合物治疗、稳定、预防和/或延迟癌症的能力

[0339] 如果期望的话,本文描述的任一种组合物也可以在人类中测试,以测定所述组合物治疗、稳定、预防和/或延迟癌症(例如乳腺癌)的能力。可以使用标准的方法用于这些临床试验。

[0340] 在一个示例性方法中,招收受试者(例如,健康受试者,患有癌症如乳腺癌的受试者,或处于增加癌症如乳腺癌风险的受试者)加入使用标准试验方案进行的Nab-雷帕霉素或其衍生物的耐受性、药物动力学和药效学I期研究。例如,可以测试作为本发明组合物的一部分达到大约250mg/m²的升高剂量的雷帕霉素或其衍生物。随后进行II期,双盲随机控制试验,以测定Nab-雷帕霉素或其衍生物的效力。如果期望,Nab-雷帕霉素或其衍生物的活性可以与癌症(例如乳腺癌)的另外一种治疗的活性相比较。可选地或附加地,Nab-雷帕霉素或其衍生物和癌症(例如乳腺癌)的另外一种治疗的联合效力可以与任一种单独治疗的效力比较。

[0341] 实施例5:多发性骨髓瘤(MM)细胞系在测定Nab-雷帕霉素活性中的应用

[0342] 白介素-6(IL-6)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在多发性骨髓瘤(MM)细胞的生长、生存和药物抗性中起关键作用。而且,它们在骨髓基质细胞(BMSCs)中的分泌由于MM细胞的粘附而被上调。IL-6和IGF-1通过促分裂原激活蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇3'-激

酶/Akt激酶(PI3-K/Akt)信号级联放大的激活而调节MM细胞的生长。数项研究显示,PI3-K/Akt信号传导调节MM中的生长、生存、迁移和细胞周期调控。活化的Akt又磷酸化下游靶分子,包括forkhead转录因子(FKHR)、糖原合成激酶(GSK)-3 β 和雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)。

[0343] MM细胞系可以用在标准的基于细胞的测定中,以测试本发明的纳米颗粒组合物的任一种(例如包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)治疗MM的能力。本发明的纳米颗粒组合物是期望的,因为它们可以允许雷帕霉素以较高剂量递送并具有提高的功效。

[0344] 对于这些基于细胞的测定,RPMI 8226和U266人MM细胞系从Rockville,Md的美国标准培养收集所(American Type Culture Collection,ATCC)获得。源自患者的MM细胞从患者BM样品纯化,如由Y.T.Tai,G.Teoh,Y.Shima等,J.Immunol.Methods 235:11,2000中所描述。人MM细胞系在RPMI-1640培养基(Sigma Chemical,St.Louis,Mo.)中培养,培养基含有10%胎牛血清(FBS)、2mmol/L L-谷氨酰胺(L-glut,GIBCO,Grand Island,N.Y.)、100U/mL青霉素和100mg/mL链霉素(P/S,GIBCO)。MM患者细胞是95%的CD38+、CD45RA-。骨髓基质细胞(BMSCs)从MM患者和健康捐献者的抽吸物制备,如由D.Gupta,S.Treon,Y.Shima等在Lekumia,2001以及S.Gartner和H.S.Kaplan在Proc.Nag.Acad.Sci.USA 77:4756,1980中所述。细胞在含有20%FBS、2mmol/L L-glut和100 μ g/mL P/S的ISCOVE改良Dulbecco培养基中培养。人脐静脉内皮细胞(HUVEC Pl 68)从Clonetics,Biowhittaker购买,并在EGM-2MV培养基中(Clonetics,Biowhittaker)维持。包含雷帕霉素和载体蛋白(例如白蛋白)的纳米颗粒在培养基中稀释到例如在0.01到100 μ M范围内的浓度。

[0345] 实施例6:用于测定Nab-雷帕霉素活性的抗药性MM细胞系和原发性MM肿瘤细胞组(panel)

[0346] 本发明纳米颗粒组合物的有效性还可以在抗药性细胞系中进行评估。抗药性细胞的应用有利于确定潜在癌症患者亚人群,潜在癌症患者亚人群通过应用本发明的纳米颗粒组合物可以被有效地治疗。本发明的纳米颗粒组合物中任一种(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白例如白蛋白的纳米颗粒)的活性可以在一组药物敏感性和药物抗性人MM细胞系中使用标准方法进行评估。示例性细胞系包括地塞米松(Dex)-敏感性MM-1S细胞系、Dex-抗性MM-1R细胞系;化学敏感的亲本MM细胞系RPMI-8226/S及其化学抗性亚系RPMI-8226/Dox40(阿霉素抗性)、RPMI-8226/MR20(米托蒽醌抗性)和RPMI-8226/LR5(美法仑抗性)细胞;MM-1S-TR15是TRAIL/Apo2L-抗性亚系;MM-SAR-1(也称为MM-SA-1)细胞,其是来自于对蛋白酶体抑制剂硼替佐米(PS-341)有抗性的患者的原发性MM肿瘤细胞(细胞在体外保持对PS-341的抗性);OCI-My-5细胞;S6B45细胞;ARD;ARK;ARP-1;OPM-1;OPM-6;K620;LP-1;U266和NCI-H929细胞。所有细胞在补充有10%胎牛血清、L-谷氨酰胺、青霉素和链霉素(Life Technologies)的RPMI 1640培养基中(Life Technologies,Grand Island,NY)培养。

[0347] 另外,原发性MM肿瘤细胞可以从患者的骨髓(BM)抽吸物中分离,该患者对常规(基于类固醇-和细胞毒性化学疗法)和最近开发的抗-MM作用剂(例如,反应停或蛋白酶体抑制剂)有抗性。抗性原发性MM肿瘤细胞从患者收集,如上实施例4中所述。

[0348] 实施例7:用Nab-雷帕霉素处理的MM细胞与骨髓基质细胞(BMSCs)的共同培养试验

[0349] 当粘附于BMSCs时,MM细胞已经降低对常规抗-MM疗法的灵敏性,常规抗-MM疗法例如地塞米松或细胞毒性化学治疗剂(Chauhan D.等,Blood.1996,87,1104-1112)。这种药物

抗性形式被认为是当患者接受基于给予糖皮质激素和/或细胞毒性化学疗法时,其最终复发的关键原因。因此,本发明的任一种纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)可以被测试,以测定它们是否克服BMSCs与MM细胞相互作用的分子后遗症并在这种环境中实现抗-MM活性。具体地,使用如以前描述的MM细胞和BMSCs进行体外共同培养试验。BMSCs在24-孔板中生长至铺满(会合,confluency)。用没有血清的培养基清洗后,如以前描述(Uchiyama H.等,Blood 1993,82,3712-3720;Mitsiades N等,Blood 2003,101,4055-4062),将从MM患者分离的原发性肿瘤细胞(CD138+细胞大于大约95%的纯度)加入到BMSC-包被孔或对照孔中,并且在本发明的纳米颗粒组合物如Nab-雷帕霉素存在或不存在情况下温育48小时。进行流式细胞检测分析,以检测存活MM细胞的CD138+种群,并且纳米颗粒组合物对MM细胞成活力的影响被表达为存活细胞与各自载体处理的培养物相比较的百分比。

[0350] 实施例8:用Nab-雷帕霉素处理的MM组织培养细胞的MTT量热存活测定

[0351] 在该实施例中,估计本发明的纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)对细胞成活力和存活的影响。如以前所描述(Mitsiades C.S.等,Blood 2001,98,795-804;Mitsiades N.等,PNAS 2002,99,14374-14379;Mitsiades N.等,Blood 2003,101,2377-2380),使用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物(MTT; Sigma Chemical, St Louis, Mo.)比色测定,检查细胞存活。简而言之,在2.5%胎牛血清(FBS)存在情况下,并且在终浓度为0-100nM雷帕霉素的本发明纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)或DMSO载体对照存在情况下,以70%到80%的会合将细胞铺板在48孔板中。在每个处理的最后,细胞用1mg/mL MTT在37℃温育4小时。异丙醇和1N HCl (23:2,体积/体积)的混合物随后在有力的吸液情况下加入以溶解甲臯晶体。在570nm测量成活细胞中的染料吸光度(A),630nm作为参比波长。细胞成活力被估计为对未处理对照值的百分比。试验一般重复至少3次,并且每次试验条件在每次试验中一般至少在三个孔中重复。报告的数据为代表性试验的平均值+/-SD。

[0352] 实施例9:用Nab-雷帕霉素处理的MM细胞的增殖

[0353] 在该实施例中,评估了本发明的纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)对细胞增殖和成活力的影响。对于增殖和细胞成活力的测定,使MM细胞首先在含有10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中禁食12小时,然后在本发明纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)或DMSO对照存在情况下,铺板到96-孔微量滴定板(Costar, Cambridge, Mass.)中。通过结合³H-胸腺嘧啶核苷(NEN Products, Boston, Mass.)测量增殖。具体地,用³H-胸腺嘧啶核苷(0.5泥肥/孔(muck/well))脉冲细胞48小时培养中的最后6小时,用自动细胞收集器(Cambridge Technology, Cambridge, Mass.)将细胞收集在玻璃滤器上,并使用LKBB板(Betaplate)闪烁计数器(Wallac, Gaithersburg, Md.)计数。利用CellTiter960ne Solution Reagent (Promega, Madison, Wis.),使用MTS测定,进行细胞成活力的测量。使细胞暴露于MTS,持续48小时培养的最后2小时,并使用ELISA板读数器(Molecular Devices Corp., Sunnyvale, Calif.)测量570nm的OD下的吸光度。

[0354] 实施例10:用Nab-雷帕霉素处理的MM组织培养细胞的细胞周期分析

[0355] 在该实施例中,评估了本发明的纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白

如白蛋白的纳米颗粒)对细胞周期的影响。MM细胞(1×10^6 细胞)在本发明纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)或DMSO对照存在情况下培养24、48和72小时。细胞随后用磷酸缓冲盐水(PBS)清洗、用70%乙醇固定和用RNase(Sigma)处理。细胞接着用碘化丙锭(PI, $5 \mu\text{g}/\text{mL}$)染色,并使用M软件在Epics流式细胞仪(Coulter Immunology, Hialeah, FLa.)上测定细胞周期曲线。

[0356] 实施例11:用Nab-雷帕霉素处理的细胞的其它MM细胞活性测定

[0357] 通过本领域已知的其它活性测定可以进一步评估本发明的纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)。例如,使用过胱天蛋白酶/PARP裂解的细胞周期绘制和通过蛋白质印迹的抗凋亡蛋白定量,评价本发明的纳米颗粒组合物的抗-MM活性的分子机理,但不限于此。

[0358] 实施例12A:Nab-雷帕霉素体内对人MM细胞的作用

[0359] 在该实施例中,评估了本发明的纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)体内对MM细胞生长的影响。用在100mL RPMI 1640中的 3×10^7 MM细胞连同100 μL 基底胶基底膜基质(matrigel basement membrane matrix)(Becton Dickinson, Bedford, Mass.)皮下接种到小鼠右侧腹中。在注射后第6天,小鼠被分入两个处理(治疗)组,接受本发明的纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒),或分入对照组。用本发明纳米颗粒组合物进行的处理随后被静脉内给予盐水或包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒,其剂量水平是40mg/kg,每周3次方案,持续4周。给药体积为2ml/kg。最长垂直肿瘤直径的测径器测量每周进行2次以估计肿瘤体积。当动物肿瘤达到2cm时或当小鼠变为垂死时,杀死动物。评价从肿瘤注射入第1天直到死亡的存活率。

[0360] 实施例12B:Nab-雷帕霉素在体内对人MM1S细胞的作用

[0361] 在该实施例中,评估了本发明的纳米颗粒组合物(例如,包含雷帕霉素和载体蛋白如白蛋白的纳米颗粒)在体内对MM1S细胞生长的作用。用在100mL RPMI 1640中的 3×10^7 MM1S细胞连同100 μL 基底胶基底膜基质(Becton Dickinson, Bedford, Mass.)皮下接种到小鼠右侧腹。在注射后第6天,小鼠被分入三个处理组接受Nab-雷帕霉素,或分入对照组。在对照组中的动物给予0.9%NaCl溶液(静脉内),在三个处理组中的动物给予Nab-雷帕霉素,剂量方案是20或40mg/kg,每周3次,或是30mg/kg的剂量方案,持续15天。给药体积为2ml/kg。最长垂直肿瘤直径的测径器测量每周进行2次以估计肿瘤体积。当动物肿瘤达到2cm时或当小鼠变为垂死时,杀死动物。如在图7中显示,在所有3个处理组中,Nab-雷帕霉素对多发性骨髓瘤高度有效。

[0362] 实施例13:Nab-雷帕霉素联合Abraxane™对HT29(人结肠癌)肿瘤异种移植物的细胞毒性活性

[0363] 以下实例在2006年2月21日提交的美国申请序列号11/359,286(即,在2006年11月23日公布的美国专利公布号2006/0263434)中公开。裸鼠在其右侧腹被植入 10^6 个HT29细胞。一旦肿瘤可触知并且在100–200mm³以上时,开始治疗。将小鼠随机分为4组(每组n=8)。组1接受盐水,每周3次,进行4周,静脉内;组2每日接受10mg/kg的Abraxane™,进行5日,腹膜内;组3接受40mg/kg的Nab-雷帕霉素,每周3次,进行4周,静脉内;和组4接受Nab-雷帕霉素(40mg/kg,每周3次,进行4周,静脉注射)和Abraxane™(10mg/kg,每日,进行5日,腹膜内)。如

图4所示, Abraxane™加Nab-雷帕霉素联合治疗对肿瘤的抑制大于任一单一治疗组。

[0364] 实施例14.Nab-雷帕霉素对HT29(人结肠癌)肿瘤异种移植物的细胞毒性活性

[0365] 利用HT29人结肠癌异种移植物检查Nab-雷帕霉素在小鼠中的抗肿瘤活性。雄性无胸腺小鼠(裸鼠)(每组3只)在其右侧腹被植入 10^6 个HT29细胞并使其生长到大约 100mm^3 。小鼠随后静脉内给予 2mL/kg 的DMSO或 40mg/kg 剂量水平的Nab-雷帕霉素,每周3次方案,持续4周,给药体积为 5mL/kg 。通过ANOVA分析肿瘤生长数据。

[0366] Nab-雷帕霉素明显抑制HT29肿瘤的体内肿瘤生长,对HT29肿瘤异种移植物达到78.9%的肿瘤生长抑制(对比对照, $p=0.005$, ANOVA; 图5A)。在来自于 40mg/kg Nab-雷帕霉素的小鼠中观察到-9.2%体重减轻(图5B)。

[0367] 实施例15.Nab-雷帕霉素对HCT-116(人结肠癌)肿瘤异种移植物的细胞毒性活性

[0368] 利用HCT-116人结肠癌异种移植物检查Nab-雷帕霉素在小鼠中的抗肿瘤活性。HCT-116肿瘤皮下植入雄性裸鼠(每组10只)的右侧腹并让使生长到 $100-221\text{mm}^3$ 。小鼠随后被静脉内给予盐水或 40mg/kg 剂量水平的Nab-雷帕霉素,每周3次方案,持续4周,给药体积为 10mL/kg 。通过ANOVA分析肿瘤生长数据。

[0369] Nab-雷帕霉素明显抑制HCT-116肿瘤的体内肿瘤生长,对HCT-116肿瘤异种移植物达到71%的肿瘤生长抑制(对比对照, $p<0.0001$, ANOVA; 图6A)。在来自于 40mg/kg Nab-雷帕霉素的小鼠中观察到-9.7%体重减轻,其类似于对照组的-10.7%体重减轻(图6B)。

	1 mg/kg (N=5)	15 mg/kg (N=4)	30 mg/kg (N=3)	45 mg/kg (N=4)
HL (hr)	14.3 ± 6.3	25.83 ± 10.05	18.47 ± 1.61	13.45 ± 3.24
T _{max} (hr)	0.017 ± 0.000	0.017 ± 0.000	0.017 ± 0.000	0.017 ± 0.000
C _{max} (ng/ml)	958.7 ± 677.0	7354 ± 2233	54118 ± 39758	70436 ± 38396
AUC _{最终} (hr*ng/ml)	487.3 ± 101.7	5654 ± 910	14834 ± 4764	25421 ± 4085
AUC _{inf} (hr*ng/ml)	669.1 ± 222.1	6017 ± 647	15309 ± 4899	25774 ± 4108
AUC _{Extrap} (%)	24.1 ± 14.1	6.450 ± 6.16	3.13 ± 0.24	1.38 ± 0.83
V _z (L/kg)	30.6 ± 7.2	66.04 ± 57.45	56.11 ± 18.36	34.15 ± 8.17
CL (L/hr/kg)	1.6 ± 0.6	2.51 ± 0.28	2.08 ± 0.58	1.78 ± 0.26
V _{ss} (L/kg)	24.8 ± 7.6	33.82 ± 22.19	14.91 ± 4.54	9.55 ± 2.24
MRT (hr)		15.76 ± 6.94	7.11 ± 0.30	5.35 ± 0.94

图1

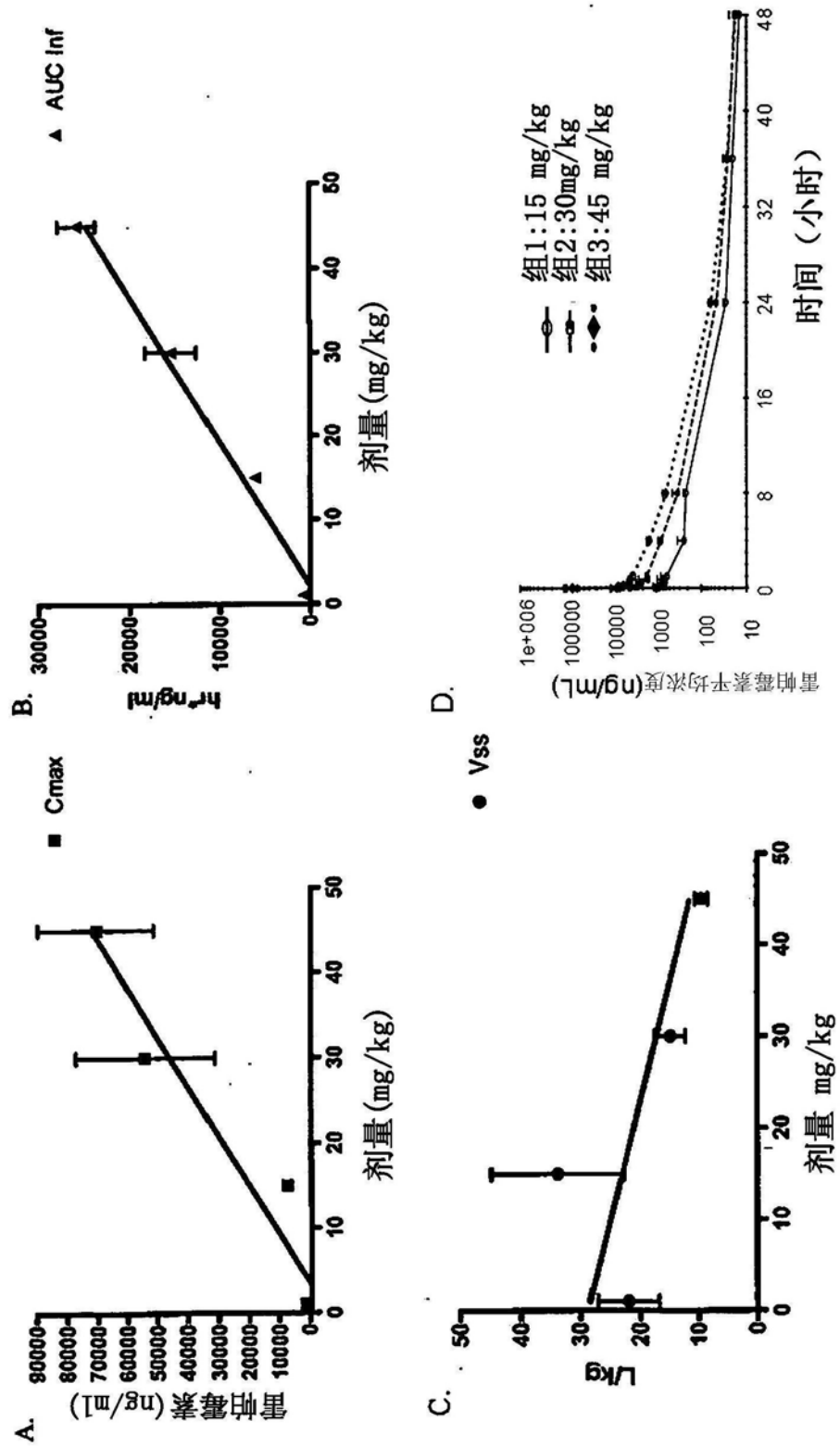


图2A-D

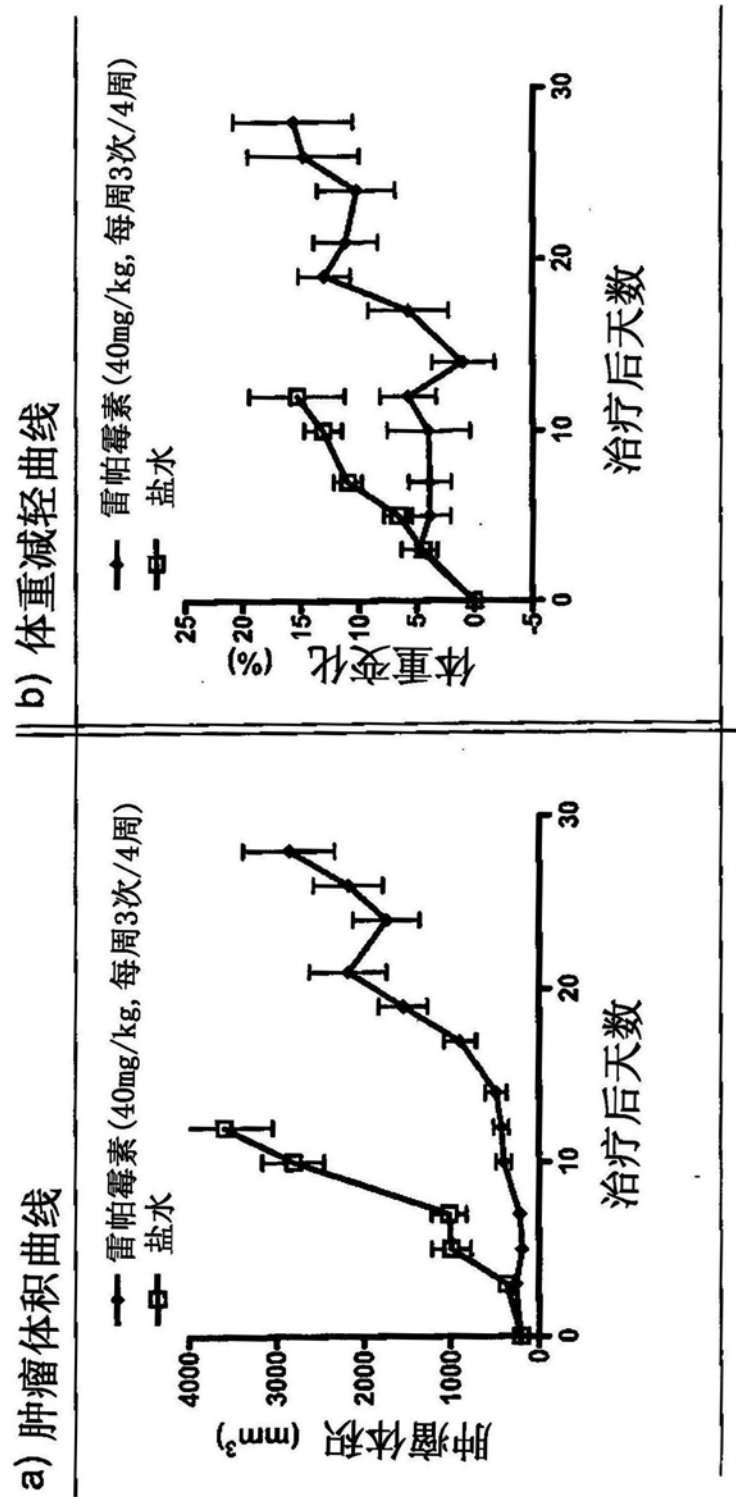


图3A和图3B

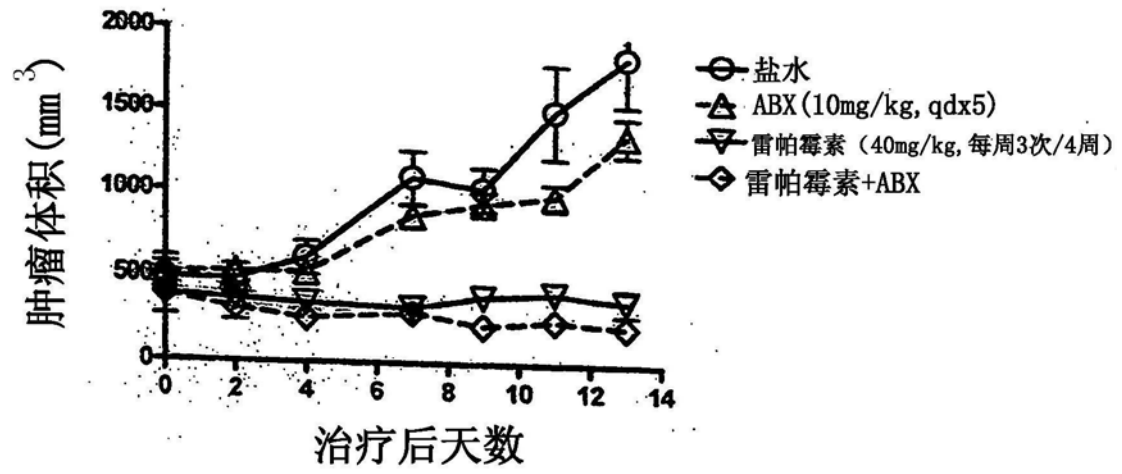


图4

肿瘤体积

体重减轻

—○— 对照 —●— 雷帕霉素 (40mg/kg, 每周3次/4周)

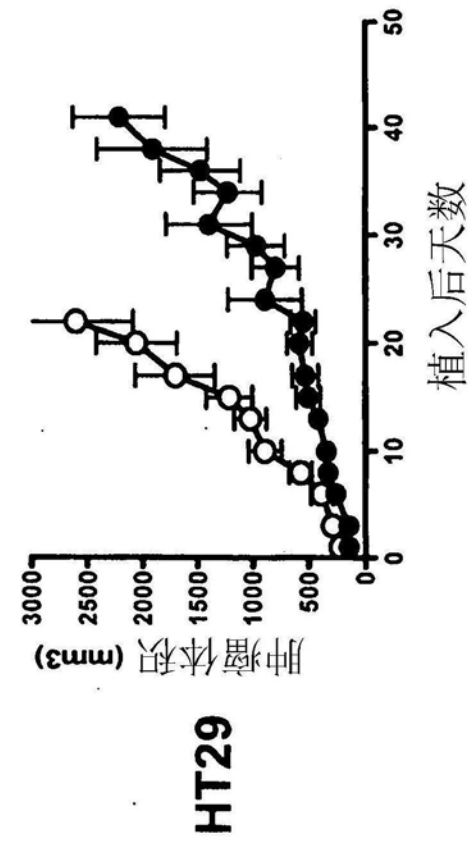


图5A

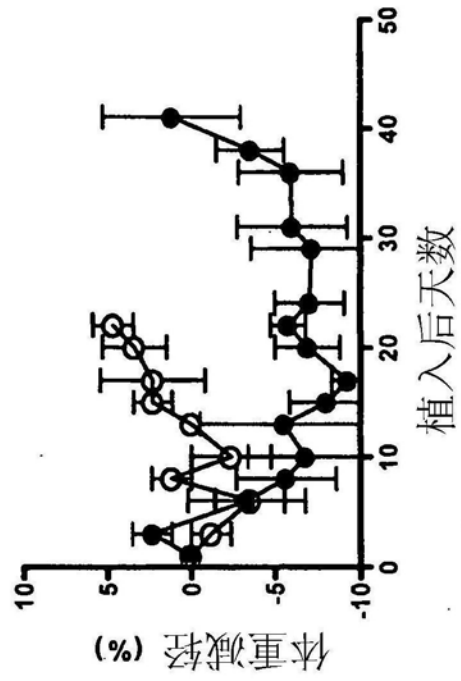


图5B

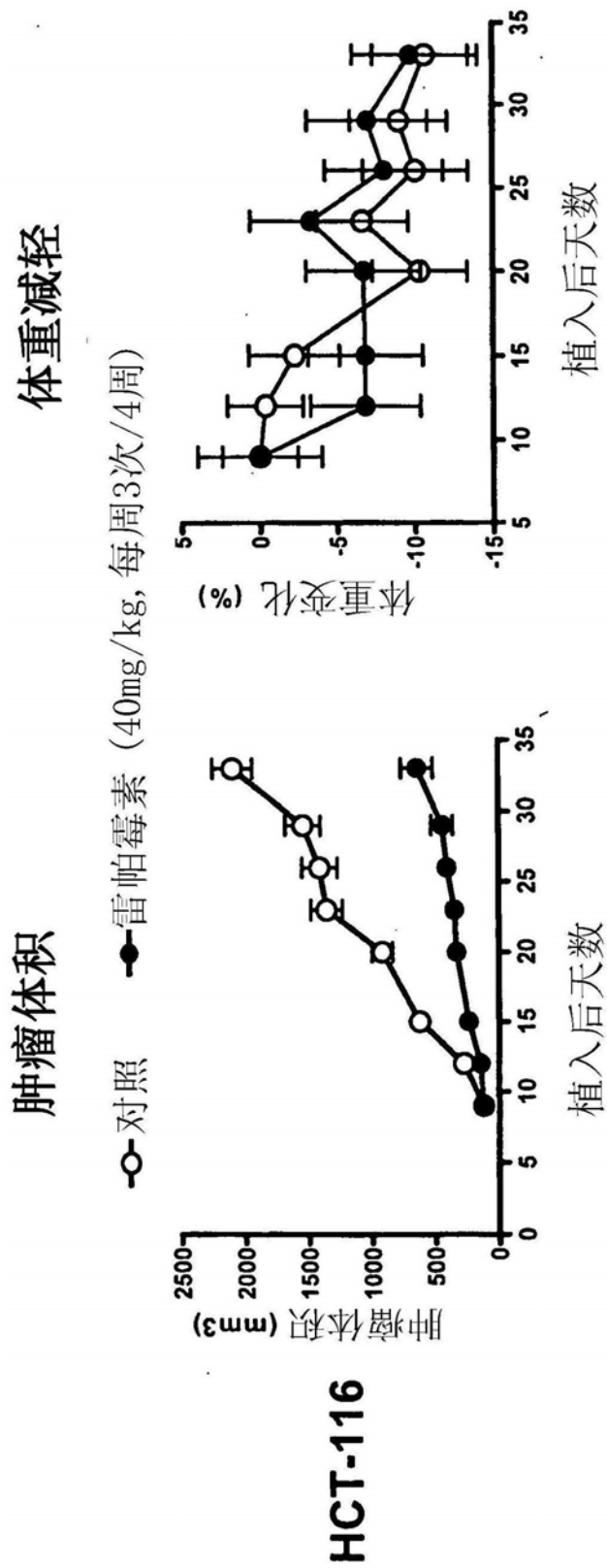


图6A

图6B

在MM1S多发性骨髓瘤异种移植模型中Nab-雷帕霉素的抗肿瘤活性

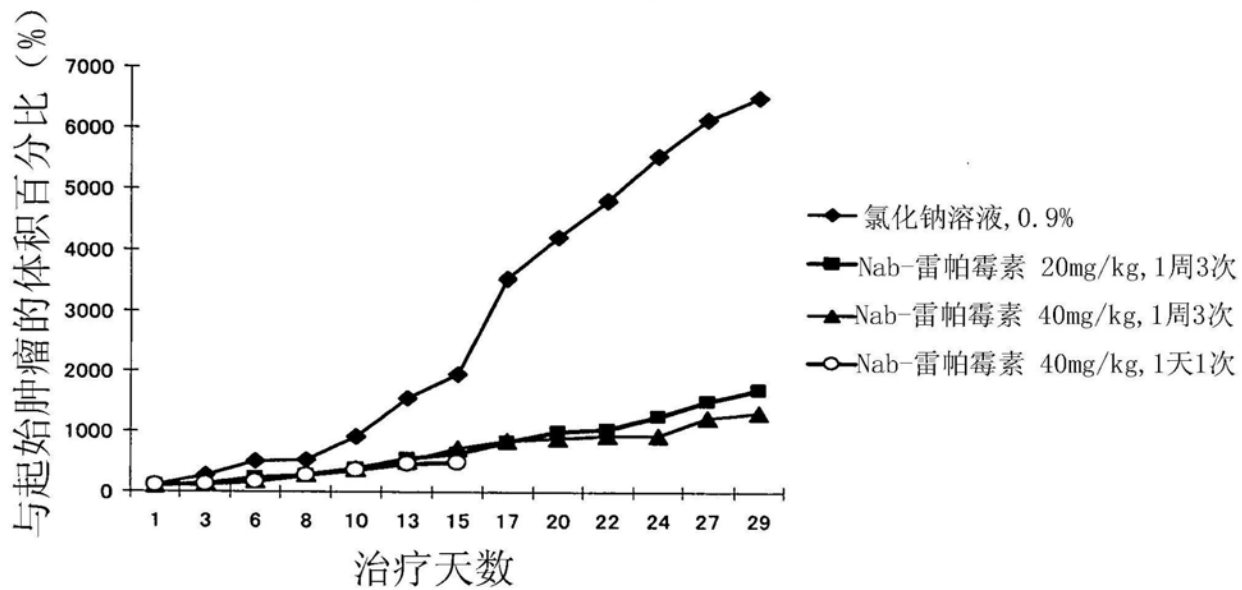


图7