



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103285395 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 11

(21) 申请号 201310233709. 1

(22) 申请日 2006. 02. 21

(30) 优先权数据

60/654, 245 2005. 02. 18 US

(62) 分案原申请数据

200680011677. 9 2006. 02. 21

(71) 申请人 阿布拉科斯生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 N·P·德塞 P·颂雄

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006. 01)

A61K 31/337(2006. 01)

A61K 47/42(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

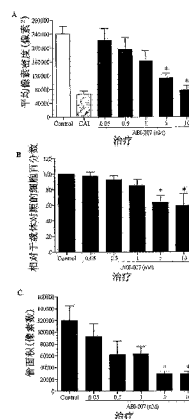
权利要求书1页 说明书66页 附图8页

(54) 发明名称

治疗剂的组合和给予方式以及联合治疗

(57) 摘要

本发明提供了治疗增殖性疾病(如癌症)的联合治疗方法,包括第一治疗和第二治疗,所述第一治疗包括给予个体纳米颗粒组合物中的有效量的紫杉烷,所述第二治疗可以包括,例如,放射、手术、给予化疗剂或它们的组合。也提供了根据节律性(metronomic)给药方案,给予个体纳米颗粒组合物中的药物紫杉烷的方法。



1. 有效量的组合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒,其中所述药物与至少一种其它治疗剂联合使用。

2. 权利要求 1 的用途,其中所述治疗剂选自抗代谢物、基于铂的药剂、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、蒽环类抗生素、长春花碱、蛋白酶体抑制剂、大环内酯类、治疗性抗体、抗血管生成剂、格尔德霉素、格尔德霉素衍生物和拓扑异构酶抑制剂。

3. 含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒在制备用于与包括放射治疗、手术治疗或其组合的第二治疗组合治疗增殖性疾病的药物中的用途。

4. 含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,其中所述药物在至少一个月的期间内被施用,其中在每一施用之间的间隔不大于约一周,并且其中在每次施用时所述药物中的紫杉烷的剂量为根据传统的剂量方案其最大耐受剂量的约 0.25% 至约 25%。

5. 含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,其中所述药物以约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的紫杉烷每周施用。

6. 包括纳米颗粒的组合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,所述纳米颗粒包含:a) 选自雷帕霉素、17-AAG、硫代秋水仙碱、或其衍生物的药物,和 b) 载体蛋白。

7. 权利要求 6 的用途,其中所述纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和载体蛋白。

8. 权利要求 6 的用途,其中所述纳米颗粒包含 17-AAG 或其衍生物和载体蛋白。

9. 权利要求 6 的用途,其中所述纳米颗粒包含硫代秋水仙碱或其衍生物和载体蛋白。

10. 权利要求 1-9 任一项的用途,其中所述增殖性疾病是癌症。

11. 权利要求 1-10 任一项的用途,其中所述紫杉烷是紫杉醇。

12. 权利要求 1-11 任一项的用途,其中所述载体蛋白是白蛋白。

13. 权利要求 1-12 任一项的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。

14. 权利要求 1-13 任一项所述的用途,其中所述纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。

15. 组合物,包括:a) 含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒;和 b) 至少一种其它的治疗剂。

16. 权利要求 15 的组合物,其中所述治疗剂选自抗代谢物、基于铂的药剂、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、蒽环类抗生素、长春花碱、蛋白酶体抑制剂、大环内酯类、治疗性抗体、抗血管生成剂、格尔德霉素、格尔德霉素衍生物和拓扑异构酶抑制剂。

17. 权利要求 15-16 任一项的组合物,其中所述紫杉烷是紫杉醇。

18. 权利要求 15-17 任一项的组合物,其中所述载体蛋白是白蛋白。

19. 权利要求 18 的组合物,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。

20. 权利要求 15-19 任一项的组合物,其中所述组合物中的所述纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。

治疗剂的组合和给予方式以及联合治疗

[0001] 本申请是申请日为 2006 年 2 月 21 日、申请号为 200680011677.9、题为“治疗剂的组合和给予方式以及联合治疗”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求 2005 年 2 月 18 日提交的临时专利申请 60/654,245 的优先权权益,其整体并入本文作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及治疗增殖性疾病的方法和组合物,包括施用紫杉烷(taxane)和至少一种其它化疗剂,以及用于治疗增殖性疾病的其它治疗形式的联合。特别地,本发明涉及应用包含紫杉醇(paclitaxel)和白蛋白的纳米颗粒(如 Abraxane™)并联合其它化疗剂或放疗,所述其它化疗剂或放疗可以用于治疗癌症。

[0005] 背景

[0006] 大量的肿瘤不对药物和/或放疗起反应,这是癌症治疗中的一个严重的问题。事实上,虽然在化疗领域中取得了一些进展,上述问题是许多最普遍形式的人类癌症仍然抵抗有效的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组合来治疗癌症:手术、放疗和化疗。手术是传统方法,其中肿瘤被全部或部分地从机体去除。一般地,手术仅对治疗较早期癌症有效。虽然手术在去除一些部位的肿瘤方面有时是有效的,例如,在乳腺、结肠和皮肤肿瘤时,但它不能用于治疗位于手术达不到的其它部位的肿瘤,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,在它们被诊断时,它们不再是有效的手术治疗候选者。手术方法可能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,对于伴有转移的晚期癌症是无效的。放疗一般用于含有异常增殖性组织的对象机体中的限定区域,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(如果不是不可能的)。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潜在的损害性剂量的放射。也存在一些治疗,它们在称为“全身放射”或“TBI”的过程中,需要将对象的全部身体暴露于放射。放疗技术在破坏异常增殖细胞中的效应从而由于对附近正常细胞相关的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,使得大多数肿瘤被不充分治疗。甚至最佳的放疗技术也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(WBC)减少、脱发、体重减轻和其它毒性作用。由于极端的毒性副作用,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 (DLT)。例如, 粘膜炎是几种抗癌药的主要剂量限制性毒性之一, 所述抗癌药包括抗代谢剂细胞毒性药 5-FU、甲氨喋呤和抗肿瘤抗生素如阿霉素。这些化疗诱导的副作用中的许多如果严重的话可能导致住院治疗, 或者需要止痛剂治疗疼痛。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] 归因于赘生物、肿瘤和癌症的严重程度和广度, 存在着对克服手术、化疗和放疗的各种缺点的有效治疗这种疾病或病症的巨大需求。

[0011] 化疗剂的问题

[0012] 药物抵抗问题是联合化疗的重要性增加的一个原因, 因为所述治疗必需避免抗性细胞的产生和杀死预先存在的已经具有药物抗性的细胞。

[0013] 药物抵抗是用于疾病不响应于一种或多种治疗药物的情况的名称。药物抵抗可以是固有的, 这意味着疾病从未对药物产生响应, 或者可以是获得性的, 这意味着疾病停止对药物产生响应, 该疾病曾经对所述药物具有反应。多重药物抵抗 (MDR) 是特定类型的药物抵抗, 其特征是疾病对一种以上功能上和 / 或结构上不相关的药物具有交叉抵抗。癌症领域中的多重药物抵抗在“Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs”, Kuzmich and Tew, 特别是部分 VII “The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR),” Medical Research Reviews, Vol. 11, No. 2, 185-217, (部分 VII 在 208-213 页) (1991); 和“Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy”, Georges, Sharom and Ling, Advances in Pharmacology, Vol. 21, 185-220 (1990) 中详述。

[0014] 多重药物抵抗 (MDR) 的一种形式是由被称作 P-糖蛋白 (P-gp) 的膜结合的 170-180kD 的能量依赖性流出泵介导的。已经显示, P-糖蛋白在许多人肿瘤对疏水性天然产物药物的固有和获得性抵抗中起关键作用。作为 P-gp 的底物并且因而被 P-gp 解毒的药物包括长春花碱 (长春新碱和长春碱)、蒽环类抗生素 (阿霉素) 和表鬼臼毒素 (依托泊甙)。虽然与 P-gp 有关的 MDR 是肿瘤细胞对化疗剂抵抗的主要决定因素, 显然, MDR 现象是多因素的并且包含许多不同的机制。

[0015] 癌症化疗和抗病毒化疗的一个主要并发症是对骨髓细胞的损伤或对其功能的抑制。具体地, 化疗损伤或破坏主要见于骨髓和脾的造血前体细胞, 从而削弱了新的血细胞 (粒细胞、淋巴细胞、红细胞、单核细胞、血小板等) 的产生。例如, 用 5-氟尿嘧啶治疗癌症个体, 降低白细胞数目 (淋巴细胞和 / 或粒细胞), 并且可以引起个体对感染的敏感性增强。许多癌症个体死于化疗后感染或造血失败的其它后果。化疗剂也可以引起血小板形成低于正常水平, 产生出血倾向。对红细胞产生的抑制可以引起贫血。对于一些癌症个体, 对造血系统或其它重要组织的损伤的风险常常限制将化疗剂的化疗剂量增加至足以提供良好的抗肿瘤或抗病毒效应的机会。重复化疗或高剂量化疗周期可能引起严重的干细胞损耗, 从而导致严重的长期造血后遗症和骨髓耗竭。

[0016] 防止化疗副作用或保护免遭化疗副作用, 将对癌症个体的有巨大的益处。对于威胁生命的副作用, 所作的努力集中于改变化疗剂的剂量和时间安排来降低副作用。其它的

选择也可以利用,如应用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞-CSF (GM-CSF)、表皮生长因子 (EGF)、白介素 11、促红细胞生成素、血栓形成素、巨核细胞生成和生长因子、pitykines、干细胞因子、FLT- 配体、以及白介素 1、3、6 和 7,以便增加化疗开始前各种组织中的正常细胞数量(参见,Jimenez and Yunis, *Cancer Research* 52:413-415;1992)。这些因子的保护机制虽然未被充分了解,但是最可能与细胞毒剂治疗前正常的关键靶细胞的数目增加有关,并且与化疗后细胞存活增加无关。

[0017] 肿瘤治疗的化疗靶向性

[0018] 实体肿瘤的生长和转移是血管发生依赖性的 (Folkman, J. *Cancer Res.*, 46, 467-73 (1986); Folkman, J. *Nat. Cancer Inst.*, 82, 4-6 (1989); Folkman et al., "Tumor Angiogenesis," Chapter 10, pp. 206-32, *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., eds. (W. B. Saunders, 1995))。已经显示,例如,增大至直径 2mm 以上的肿瘤必需获得它们自身的血液供应并且通过诱导新毛细血管生长实现这一点。这些新血管埋入肿瘤后,它们提供对于肿瘤生长必要的营养物和生长因子以及肿瘤细胞进入循环和转移到远部如肝脏、肺或骨的手段 (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324(1), 1-8 (1991))。当被用作携带肿瘤动物的药物时,血管发生的天然抑制剂可以防止小肿瘤的生长 (O' Reilly et al., O' Reilly et al., *Cell*, 79, 315-28 (1994))。事实上,在一些方案中,这种抑制剂的应用使得肿瘤退化和静止,甚至在治疗结束后 (O' Reilly et al., *Cell*, 88, 277-85 (1997))。而且,提供血管发生抑制剂到一些肿瘤能够加强它们对其它治疗方案(例如化疗)的反应(参见,例如,Teischer et al., *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994))。

[0019] 蛋白酪氨酸激酶催化参与调节细胞生长和分化的多种蛋白质中的特定酪氨酸残基磷酸化 (A. F. Wilks, *Progress in Growth Factor Research*, 1990, 2, 97-111; S. A. Courtneidge, *Dev. Supp.* 1, 1993, 57-64; J. A. Cooper, *Semin. Cell Biol.*, 1994, 5 (6), 377-387; R. F. Paulson, *Semin. Immunol.*, 1995, 7 (4), 267-277; A. C. Chan, *Curr. Opin. Immunol.*, 1996, 8 (3), 394-401)。蛋白酪氨酸激酶可以被广义地归类为受体(例如,EGFr、c-erbB-2、c-met、tie-2、PDGFr、FGFr)或非受体(例如,c-src、Ick、Zap70)激酶。已显示,这些激酶中的许多的不适当或不受控制的激活,即,蛋白酪氨酸激酶活性异常,例如,由于过表达或突变所致,引起不受控制的细胞生长。例如,表皮生长因子受体 (EGFR) 活性增加涉及小细胞肺癌、膀胱癌和头颈癌, c-erbB-2 活性增加涉及乳腺癌、卵巢癌、胃癌和胰腺癌。因此,蛋白酪氨酸激酶抑制应该可用于治疗如上列出的肿瘤。

[0020] 生长因子是诱导细胞增殖的物质,典型地通过与细胞表面上的特定受体结合实现。表皮生长因子 (EGF) 诱导体内多种细胞增殖,并且是大多数培养细胞生长所需的。EGF 受体是 170-180kD 的跨膜糖蛋白,可以在多种细胞类型上检测到。该受体的细胞外 N 端结构域被高度糖基化,并且与选择性结合 EGFR 的 EGF 抗体结合。已经应用竞争性结合 EGFR 的药剂来治疗一些类型的癌症,因为许多中胚层和外胚层起源的肿瘤过表达 EGF 受体。例如,已显示 EGF 受体在许多神经胶质瘤、鳞状细胞癌、乳腺癌、黑色素瘤、侵入性膀胱癌和食道癌中过表达。研究 EGFR 系统以获得抗肿瘤治疗的尝试一般包括应用针对 EGFR 的单克隆抗体。此外,原发性人乳腺肿瘤的研究显示,EGFR 高度表达和存在转移、增殖速度增高和个体存活时间较短之间具有相关性。

[0021] Herlyn et al 在美国专利 5,470,571 中公开了应用放射标记 Mab425 治疗表达 EGFR 的神经胶质瘤。Herlyn et al. 报道,抗-EGFR 抗体可以刺激或抑制癌细胞生长和增殖。已报道,对 EGFR 有特异性的其它单克隆抗体—或是单独地或是与细胞毒性化合物偶联,对治疗一些类型的癌症是有效的。Bendig et al 在美国专利 5,558,864 中公开了治疗性抗-EGFR Mab,其与 EGFR 竞争性结合。Heimbrook et al. 在美国专利 5,690,928 中公开了应用与来源于假单胞菌某种的内毒素融合的 EGF 治疗膀胱癌症。Brown et al. 在美国专利 5,859,018 中公开了治疗以由 EGF 等介导的细胞高增殖为特征的疾病的方法。

[0022] 施用的化疗方式

[0023] 应用单一或多种化疗剂进行频繁治疗被诊断患有癌症的人,以杀死肿瘤原发部位或癌症转移的远端部位的癌细胞。一般地,化疗治疗或是在单剂量或几个大剂量中给予,或是在数周至数月的变化时间期间给予。然而,重复化疗或高剂量周期化疗可以引起毒性增加和严重的副作用。

[0024] 新的研究表明,节律性化疗 (metronomic chemotherapy)——即低剂量和频繁给予细胞毒性剂而没有延长的无药物间隔,靶向肿瘤血管中活化的内皮细胞。许多临床前期研究表明,节律性方案相比于最大耐受剂量 (MTD) 对应方案具有优越的抗肿瘤效应、有效的抗血管发生作用、和减轻的毒性和副作用 (例如,骨髓抑制) (Bocci, et al., Cancer Res, 62:6938-6943, (2002) ;Bocci, et al., PNAS, vol, 100 (22) :12917-12922, (2003) ; 和 Bertolini, et al., Cancer Res, 63 (15) :4342-4346, (2003))。是否所有的化疗剂发挥相似作用或是否一些化疗剂比其它化疗剂更适于这种方案,仍然是未知的。然而,节律性化疗在克服与化疗有关的一些主要缺点方面似乎是有效的。

[0025] 化疗剂

[0026] 已经显示,紫杉醇在药物难治性卵巢癌中具有明显的抗肿瘤和抗癌作用,并且在宽范围的肿瘤模型中表现出优异的抗肿瘤活性,并且在以非常低的剂量应用时也抑制血管发生 (Grant et al., Int. J. Cancer, 2003)。然而,紫杉醇的水溶性差为施用于人类提出了难题。事实上,在含水介质中固有地不溶或溶解性差的药物的输送可以被严重削弱,如果经口输送不是有效的。因此,目前应用的紫杉醇制剂 (例如, Taxol[®]) 需要聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor[®]) 来溶解药物。Cremophor[®] 在此制剂中的存在与动物 (Lorenz et al., Agents Actions 7:63-67 (1987)) 和人 (Weiss et al., J. Clin. Oncol. 8:1263-68 (1990)) 的严重超敏反应有关,因而需要对个体预先应用皮质类固醇 (地塞米松) 和抗组胺剂。也报道,制剂载体聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor[®] EL) 在 Taxol[®] 中的临床相关的浓度使得紫杉醇的抗血管生成作用无效,这表明在 Cremophor EL 中配制的这一药物或其它抗癌药可能需要在比实现有效节律性化疗所预期的剂量高的剂量下应用 (Ng et al., Cancer Res., 64:821-824 (2004))。因而,与传统的 MTD 化疗相比,缺乏与低剂量紫杉醇方案有关的不利副作用的优势可能被破坏。也参见美国专利公布 2004/0143004 ;W000/64437。

[0027] Abraxane[™] 是无聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor[®]) 的结合纳米颗粒白蛋白的紫杉醇

[0028] 临床前期模型已经显示,相比于 Taxol[®] (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004) 和在患有转移性乳腺癌个体中 (O' Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract#1122, Dec. 2003), Abraxane[™] 在安全性和效率方面显著改进。这可能

是由于 Abraxane™ 中不存在表面活性剂（例如，Cremophor® 或 Tween®，分别用在 Taxol® 和 Taxotere® 中），和 / 或优先应用基于白蛋白的转运机制，该机制利用微血管内皮细胞上的 gp60/ 小凹 (caveolae) (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004)。此外，已经显示，Cremophor® 和 Tween® 80 强烈抑制紫杉醇与白蛋白的结合，可能影响基于白蛋白的转运 (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004)。

[0029] IDN5109 (Ortaxel) 是新的紫杉烷，目前在 II 期中，由于其在表达多重药物抗性表型的肿瘤细胞系 (MDR/Pgp) 中缺乏交叉抵抗和对 P 糖蛋白 (P gp) 的抑制而被选择 (Minderman; Cancer Chemother. Pharmacol. 2004; 53:363-9)。由于其疏水性，IDN5109 目前在表面活性剂 Tween® 80（与 Taxotere® 相同的载体）中被配制。从紫杉烷制剂中去除表面活性剂，例如，在纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇 (Abraxane™) 的情况下，显示出与它们的含表面活性剂的对应物相比，具有改进的安全性和效率 (O' Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract#1122, Dec. 2003)。Tween® 也强烈抑制紫杉烷、紫杉醇与白蛋白的结合，可能破坏通过微血管内皮细胞上的 gp60 受体的、基于白蛋白的药物转运 (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004)。

[0030] 秋藏红花，秋水仙 (Colchicum autumnale) 和非洲攀爬性百合，嘉兰 (Gloriosa superba) 中的主要生物碱—秋水仙碱的抗肿瘤活性，在 20 世纪初被首次报道。通过 X 射线研究和许多总合成，其结构最终被阐明（参见 Shiau et al., J. Pharm. Sci. 1978, 67(3) 394-397）。秋水仙碱被认为是有丝分裂毒性剂，特别是在 tyhmic、肠和造血细胞中，其作为纺锤体毒性剂并且阻止运动。它对有丝分裂纺锤体的作用被认为代表了它对多种有关结构和运动的组织化的、易变的纤维系统的作用的一个具体例子。

[0031] 硫代秋水仙碱 (Thiocolchicine) 二聚体 IDN5404 由于其在对顺铂和托泊替康 A2780-CIS 和 A2780-TOP 具有抗性的人卵巢癌亚系中的活性而被选择。该作用涉及双重作用机制，即，如在长春花碱中微管活性，和不同于喜树碱的拓扑异构酶 I 抑制作用。(Raspaglio, Biochemical Pharmacology 69:113-121 (2005))。

[0032] 已经发现，紫杉烷的纳米颗粒组合物（如白蛋白结合的紫杉醇 (Abraxane™)）比其它紫杉烷如 Taxol® 和 Taxotere® 的毒性明显低，并且在安全和效率方面具有明显改进的结果。

[0033] 已发现，联合化疗，例如，将一种或多种化疗剂或其它治疗方式联合，例如，将化疗与放射或手术和化疗联合，比分别单药化疗或单独治疗方式更成功。

[0034] 其它参考包括美国公布 2006/0013819；美国公布 2006/0003931；W005/117986；W005/117978 和 W005/000900。

[0035] 需要对增殖性疾病，特别是癌症的更有效治疗。

[0036] 本文提及的所有出版物、专利、专利申请和公开的专利申请的公开内容以整体并入本文作为参考。

[0037] 发明简述

[0038] 本发明提供了治疗增殖性疾病如癌症的方法。本发明提供了治疗增殖性疾病（如癌症）的联合治疗方法，所述方法包括 a) 第一治疗，包括给予个体有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷（如紫杉醇）和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒，和 b) 第二治疗，

如化疗、放疗、手术、或其组合。在另一方面,提供了根据节律性给药方案给予个体组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。

[0039] 在一些实施方式中,本发明提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体 a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(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,本发明提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体 a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如 Abraxane™),和 b) 有效量的至少一种其它化疗剂。在一些实施方式中,化疗剂是任何下列物质(以及在实施方式中,化疗剂选自):抗代谢物(包含核苷类似物)、基于铂的药剂、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、蒽环类抗生素、长春花碱、蛋白酶体抑制剂、大环内酯类和拓扑异构酶抑制剂。在一些实施方式中,化疗剂是基于铂的药剂,如卡铂。

[0040] 在一些实施方式中,含有纳米颗粒的组合物(也称为“纳米颗粒组合物”)和化疗剂或是在同一组合物中或是在独立的组合物中同时给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂被相继给予,即,在给予化疗剂之前或之后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂同时给予,即,纳米颗粒组合物和化疗剂的给药时间互相重叠。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂不同时给予。例如,在一些实施方式中,在给予化疗剂之前终止纳米颗粒组合物的给予。在一些实施方式中,在给予纳米颗粒组合物之前终止化疗剂的给予。

[0041] 在一些实施方式中,第一治疗紫杉烷是纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇,如美国专利 6,566,405 所述,可以以商品名 Abraxane™ 经商业途径得到。此外,第一治疗紫杉烷也被认为是纳米颗粒白蛋白结合的多烯紫杉醇(docetaxel),例如,描述于美国专利公布 2005/0004002A1。

[0042] 另一方面,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,该方法包括 a) 第一治疗,包括给予个体组合物,该组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,和 b) 第二治疗,包括放疗、手术或其组合。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,该方法包括 a) 第一治疗,包括给予个体组合物,该组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如 Abraxane™),和 b) 第二治疗,包括放疗、手术或其组合。在一些实施方式中,第二治疗是放疗。在一些实施方式中,第二治疗是手术。在一些实施方式中,在第二治疗之前进行第一治疗。在一些实施方式中,在第二治疗之后进行第一治疗。

[0043] 另一方面,所述方法包括给予患有增殖性疾病(如癌症)的哺乳动物联合治疗,所述联合治疗包括含有紫杉烷的第一治疗和选自化疗剂和放疗或其组合的第二治疗。联合治疗可以以多种方式中的任何方式给予,如相继给予或同时给予,如果是相继给予,可以在给予第二治疗之前或之后给予紫杉烷,虽然优选首先给予含有紫杉烷的第一治疗。也将被理解,第二治疗可以包括一种以上的化疗剂。

[0044] 本发明也提供了节律性治疗方案。在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒组合物在至少一个月期间施用,其中每次施用之间的间隔不多于大约一周,并且其中每次施用时的紫杉烷剂量为遵照传统给药方案的其最大耐受剂量的大约 0.25% 至约 25%。在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒

(如 Abraxane™), 其中所述纳米颗粒组合物在至少一个月期间施用, 其中每次施用之间的间隔不多于大约一周, 并且其中每次施用时的紫杉醇剂量为遵照传统给药方案的其最大耐受剂量的大约 0.25% 至约 25%。在一些实施方式中, 紫杉烷 (如紫杉醇, 例如 Abraxane™) 的每次给药剂量是最大耐受剂量的约 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、18%、20%、22%、24% 或 25% 中的任何百分比以下。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物以每周至少约 1×、2×、3×、4×、5×、6×、7× (即, 每日) 中的任何频率给药。在一些实施方式中, 每次给药间的间隔是约 7 日、6 日、5 日、4 日、3 日、2 日和 1 日中的任何时间间隔以下。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物在至少约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30 和 36 个月中的任一期间给药。

[0045] 在一些实施方式中, 提供了给予组合物的方法, 所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白 (如白蛋白) 的纳米颗粒, 其中所述紫杉烷在至少一个月期间施用, 其中每次施用之间的间隔不多于大约一周, 并且其中每次施用时的紫杉烷剂量为约 0.25mg/m² 至约 25mg/m²。在一些实施方式中, 提供了给予组合物的方法, 所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白和载体蛋白 (如白蛋白) 的纳米颗粒 (如 Abraxane™), 其中所述紫杉醇在至少一个月期间施用, 其中每次施用之间的间隔不多于大约一周, 并且其中每次施用时的紫杉烷剂量是约 0.25mg/m² 至约 25mg/m²。在一些实施方式中, 紫杉烷 (如紫杉醇, 例如 Abraxane™) 的每次给药剂量是约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、18、20、22 和 25mg/m² 中的任何剂量以下。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物以每周至少约 1×、2×、3×、4×、5×、6×、7× (即, 每日) 中的任一情形给药。在一些实施方式中, 每次给药间的间隔是约 7 日、6 日、5 日、4 日、3 日、2 日和 1 日中的任何间隔以下。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物在至少约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30 和 36 个月中的任一期间给药。

[0046] 本发明的方法一般包括给予组合物, 所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒。在一些实施方式中, 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中, 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物基本上不含 (如不含) 表面活性剂 (如 Cremophor)。在一些实施方式中, 组合物中的白蛋白与紫杉醇的重量比为约 18:1 或更低, 如约 9:1 或更低。在一些实施方式中, 紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中, 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm, 并且紫杉醇 / 白蛋白组合物基本上不含 (如不含) 表面活性剂 (如 Cremophor)。在一些实施方式中, 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm, 并且紫杉醇包被有白蛋白。上述特征的其它组合也被考虑。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物是 Abraxane™。含有其它紫杉烷 (如多烯紫杉醇和 ortataxel) 的纳米颗粒组合物也包括上述特征中的一种或多种。

[0047] 通过阅读随后的详述和所附权利要求, 本发明的这些方面和优势以及其它方面和优势将是显而易见的。也将被理解, 本文所述的多种实施方案中的一种、一些或所有特性可以被组合, 以形成本发明的其他实施方式。

[0048] 附图简述

[0049] 图 1A 示出了 ABI-007 对大鼠主动脉环血管发生的影响。图 1B 示出了 ABI-007 对人内皮细胞增殖的影响。图 1C 示出了 ABI-007 对内皮细胞管形成的影响。

[0050] 图 2 示出了对用于节律性给药的 ABI-007 的最佳生物学剂量的确定。图中示出了

对渐增剂量的 ABI-007 作出响应的 Balb/cJ 小鼠外周血中,存活的循环内皮祖细胞 (CEPs) 的水平。Untr'd, 未处理对照 ;S/A, 盐水 / 白蛋白载体对照。柱条, 均值 $\pm$ SE。* 与未处理对照显著不同 ($p < 0.05$)。

[0051] 图 3A 和 3B 示出了节律性或 MTD 方案中应用的 ABI-007 和 Taxol 对带有 MDA-MB-231 (A) 和 PC3 (B) 肿瘤的 SCID 小鼠的肿瘤生长的影响。图 3C 和 3D 示出了节律性或 MTD 方案中应用的 ABI-007 和 Taxol 对带有 MDA-MB-231 (C) 和 PC3 (D) 肿瘤的 SCID 小鼠的体重的影响。

[0052] 图 4A 和 4B 示出了在应用下列药物治疗之后,携带 MDA-MB-231 (图 4A) 和 PC3 (图 4B) 肿瘤的 SCID 小鼠的外周血中,存活的循环内皮祖细胞 (CEPs) 的水平变化 :A, 盐水 / 白蛋白 ;B, Cremophor EL 对照 ;C, 节律性 Taxol, 1.3mg/kg ;D、E 和 F, 节律性 ABI-007, 分别是 3、6 和 10mg/kg ;G, MTD Taxol ;H, MTD ABI-007。柱条 :均值 $\pm$ SE。^a 与盐水 / 白蛋白载体对照明显不同 ($p < 0.05$)。^b 与 Cremophor EL 载体对照明显不同 ($p < 0.05$)。

[0053] 图 5A 示出了应用下列物质治疗的 MDA-MB-231 (■) 和 PC3 (□) 异种移植物的肿瘤内微血管密度 :A, 盐水 / 白蛋白 ;B, Cremophor EL 对照 ;C, 节律性 Taxol, 1.3mg/kg ;D、E 和 F, 节律性 ABI-007, 分别是 3、6 和 10mg/kg ;G, MTD Taxol ;H, MTD ABI-007。柱条 :均值 $\pm$ SE。图 5B 和图 5C 示出了在携带 MDA-MB-231 (图 5B) 和 PC3 (图 5C) 肿瘤的 SCID 小鼠中,肿瘤内微血管密度和外周血中存活 CEPs 数目之间的关联性。

[0054] 图 6 示出了在皮下注射入 Balb/cJ 小鼠侧腹的基质栓 (Matrigel plug) 中,应用于节律性或 MTD 方案中的 ABI-007 或 Taxol 对碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) - 诱导的血管发生的影响。处理——A, 盐水 / 白蛋白 ;B, Cremophor EL 对照 ;C, 节律性 Taxol 1.3mg/kg ;D、E 和 F, 节律性 ABI-007, 分别是 3、6 和 10mg/kg ;G, MTD Taxol ;H, MTD ABI-007。不带有 bFGF (-bEGF) 的植入的基质 (Matrigel) 作为阴性对照。柱条, 均值 $\pm$ SE。

[0055] 图 7A 和图 7B 示出了 nab- 雷帕霉素与 Abraxane™ 联合对血管平滑肌细胞的细胞毒性活性。细胞毒性通过用乙啡啶同型二聚体 -1 染色而测定 (图 7A) 或通过用钙黄氯素染色而测定 (图 7B)。

[0056] 图 8 示出了在 HT29 人结肠癌异种移植模型中, nab- 雷帕霉素与 Abraxane™ 联合的细胞毒性活性。

[0057] 图 9 示出了在 H358 人肺癌异种移植模型中, nab-17-AAG 与 Abraxane™ 联合的细胞毒性活性。

[0058] 发明详述

[0059] 本发明提供了联合治疗方法, 包括第一治疗与第二治疗联合, 第一治疗包括给予含有紫杉烷和载体蛋白 (如白蛋白) 的纳米颗粒, 第二治疗如放疗、手术、给予至少一种其它化疗剂或它们的组合。本发明也提供了节律性治疗方法。

[0060] 本发明涉及这样的发现 :Abraxane™ 由于其优越的抗肿瘤活性和降低的毒性和副作用, 能够与其它治疗药和 / 或治疗形式联合施用, 并且也能够节律性化疗中应用。由于含有药物 / 载体蛋白纳米颗粒的组合物 (如 Abraxane™) 的安全性显著改善, 我们认为, 应用这种纳米颗粒组合物 (如 Abraxane™) 的联合化疗比应用其它药物的联合化疗更加有效。另外, 纳米颗粒组合物 (如 Abraxane™) 与放射的联合应用也被认为比其它药物与放射的联合更加有效。因此, 当纳米颗粒组合物 (特别是紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物, 如

Abraxane™) 与其它化疗药联合使用时,或者与其它治疗形式联合使用时,应该非常有效并且克服手术、放疗和化疗在治疗增殖性疾病(如癌症)中的缺陷。

[0061] 本发明在一个实施方式中,是第一治疗和第二治疗联合用于治疗增殖性疾病如癌症,第一治疗包括紫杉烷如 Abraxane™,第二治疗如另一化疗药或几种化疗药、放射或类似治疗。包括紫杉烷的第一治疗和第二治疗可以相继给予患有增殖性疾病的哺乳动物,或者可以同时给予,甚至在同一药物组合物中同时给予。

[0062] 进一步地,已发现,应用 Abraxane™ 的节律性给药方案比相同药物组合物的传统 MTD 给药方案更加有效。已发现,Abraxane™ 的这种节律性给药方案比 Taxol® 的节律性给药更加有效。

[0063] 本文所述方法一般用于治疗疾病,特别是增殖性疾病。如本文所用,“治疗”是获得有益或所需临床结果的方法。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:一种或多种症状的缓解、疾病程度减轻、疾病的稳定状态(即,不恶化)、预防或延迟疾病播散(例如,转移)、防止或延迟疾病发生或复发、延迟或减慢疾病进展、疾病状态改善、和好转(部分或全部)。“治疗”也包括增殖性疾病的病理后果减轻。本发明方法考虑了这些治疗方面中的任一或多种。

[0064] 如本文所用,“增殖性疾病”被定义为肿瘤疾病(包括良性或恶性)和/或任何转移,不论肿瘤或转移位于何处,更具体地,被定义为选自下列一种或多种的肿瘤(在一些实施方式中,选自):乳腺癌、泌尿生殖系统癌症、肺癌、胃肠癌、表皮癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、结肠直肠癌、头颈癌。在本发明的更宽意义上,增殖性疾病可以进一步选自高增殖性疾病如增生、纤维化(特别是肺,但是也有其它类型的纤维化,如肾纤维化)、血管生成、牛皮癣、动脉粥样硬化和血管平滑肌增殖,如血管成形术后狭窄或再狭窄。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症。在一些实施方式中,增殖性疾病是非癌性疾病。在一些实施方式中,增殖性疾病是良性或恶性肿瘤。当上文和下文提及肿瘤、肿瘤病、癌或癌症时,也可选地或附加地暗示原发器官或组织和/或任何其它位置的转移,不论肿瘤和/或转移的部位在何处。

[0065] 本文所用术语“有效量”是指足以治疗特定障碍、症状或疾病,如改善、缓解、减轻和/或延迟其一种或多种症状的化合物或组合物的量。当提及癌症或其它不需要的细胞增殖时,有效量包括足以引起肿瘤皱缩和/或降低肿瘤生长速度(如抑制肿瘤生长)或防止或延迟其它不需要的细胞增殖的量。在一些实施方式中,有效量是足以延迟疾病发展的量。在一些实施方式中,有效量是足以防止或延迟发生和/或再发的量。有效量可以在一次或多次给药中施用。在癌症的情况下,有效量的药物或组合物可以:(i) 减少癌细胞数量;(ii) 减小肿瘤大小;(iii) 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(即,一定程度减缓,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/或再发;和/或(vii) 一定程度减轻与癌症有关的症状的一种或多种。

[0066] 在一些实施方式中,提供了治疗原发性肿瘤的方法。在一些实施方式中,提供了治疗转移癌的方法(即,从原发肿瘤转移的癌症)。在一些实施方式中,提供了治疗晚期癌症的方法。在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(可以是 HER2 阳性或 HER2 阴性)的方法,包括,例如,晚期乳腺癌,IV 期乳腺癌,局部晚期乳腺癌和转移乳腺癌。在一些实施方式

中,提供了治疗肺癌的方法,包括,例如,非小细胞肺癌(NSCLC,如晚期 NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC,如晚期 SCLC)和肺中的恶性晚期实体肿瘤。在一些实施方式中,提供了治疗卵巢癌、头颈癌、胃恶性肿瘤、黑色素瘤(包括转移性黑色素瘤)、结肠直肠癌、胰腺癌和实体瘤(如晚期实体瘤)中的任何一种的方法。在一些实施方式中,提供了减少细胞增殖和/或细胞迁移的方法。在一些实施方式中,提供了治疗下列任意疾病的方法:再狭窄、狭窄、纤维化、血管生成、牛皮癣、动脉粥样硬化和平滑肌细胞增殖。本发明也提供了延迟本文所述的任何增殖性疾病进展的方法。

[0067] 术语“个体”是哺乳动物,包括人。个体包括但不限于人、牛、马、猫科动物、犬科动物、啮齿动物或灵长动物。在一些实施方式中,个体是人。个体(如人)可以患有晚期疾病或程度较低的疾病,如低肿瘤负荷。在一些实施方式中,个体处于增殖性疾病(如癌症)的早期。在一些实施方式中,个体处于增殖性疾病的晚期(如晚期癌症)。在一些实施方式中,个体是 HER2 阳性。在一些实施方式中,个体是 HER2 阴性。

[0068] 本方法可以在辅助情况下实施。“辅助情况(辅助治疗,辅助调整,adjuvant setting)”是指个体具有增殖性疾病、特别是癌症病史的临床情况,并且一般(但不是必需)对治疗起反应,所述治疗包括但不限于手术(如手术切除)、放疗和化疗。然而,由于增殖性疾病(如癌症)的病史,这些个体被认为处于发生疾病的风险中。“辅助情况”中的治疗或给药是指后来的治疗方式。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”)取决于几个因素,最通常为首次治疗时的疾病程度。本文提供的方法也可以在新辅助情况(neoadjuvant setting)下实施,即,本方法可以在初步/最后治疗(primary/definitive therapy)之前实施。在一些实施方式中,个体之前已被治疗。在一些实施方式中,个体之前未曾被治疗。在一些实施方式中,治疗是一线治疗(first line therapy)。

[0069] 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)”。

[0070] 应用化疗剂的联合治疗

[0071] 本发明提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(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,紫杉烷是紫杉醇、多烯紫杉醇和 ortataxel 中的任何一种或多种(在一些实施方式中,基本上由其组成)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括 Abraxane™。在一些实施方式中,化疗剂是抗代谢剂(包含核苷类似物)、基于铂的药剂、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、蒽环类抗生素、长春花碱、蛋白酶体抑制剂、大环内酯类和拓扑异构酶抑制剂中的任何种(在一些实施方式中,选自这些药物)。

[0072] 在一些实施方式中,所述方法包括给予个体:a)有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒;和 b)有效量的至少一种其它化疗药。在一些实施方式中,紫杉醇/白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中,紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物基本上不含(如不含)表面活性剂(如 Cremophor)。在一些实施方式中,组合物中的白蛋白与紫杉醇的重量比为约 18:1 或更低,如约 9:1 或更低。在一些实施方式中,紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,紫杉醇/白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,并且紫杉醇/白蛋白组合物基本上不含(如不含)表面活性剂(如 Cremophor)。在一些实施方式中,紫杉醇/白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,并

且紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是 Abraxane™。

[0073] 在一些实施方式中,本发明提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,该方法包括给予个体 a) 有效量的 Abraxane™,和 b) 有效量的至少一种其它化疗剂。与 Abraxane™ 相继或共同给予或同时给予的优选的药物组合是,与单独的单一组分相比时,表现出增强的抗增殖活性的组合,特别是引起增殖性组织消退和/或增殖性疾病治愈的组合。

[0074] 本文所述的化疗剂可以是药剂本身,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、对映体、外消旋混合物和类似物。可以给予所述的化疗剂(一种或多种)以及含有所述药剂(一种或多种)的药学组合物,其中所述药学组合物包括药学上可接受的载体赋形剂或类似物。

[0075] 化疗剂可以存在于纳米颗粒组合物中。例如,在一些实施方式中,提供了治疗个体增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒;和 b) 有效量的组合物,所述组合物包括含有至少一种其它化疗剂和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,所述方法包括给予个体 a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如 Abraxane™);和 b) 有效量的组合物,所述组合物包括含有至少一种其它化疗剂和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,化疗剂是下列任何物质(在一些实施方式中,选自):硫代秋水仙碱或其衍生物(如二聚体硫代秋水仙碱,包括,例如, nab-5404、nab-5800 和 nab-5801),雷帕霉素或其衍生物,和格尔德霉素或其衍生物(如 17-烯丙基氨基格尔德霉素(17-AAG))。在一些实施方式中,化疗剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,化疗剂是 17-AAG。

[0076] 本文提供了被考虑的化疗剂的示范性和非限制性列表。合时的化疗剂包括例如,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),过渡金属复合物,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,大环内酯类,治疗性抗体,视黄醛(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。

[0077] 在一些实施方式中,化疗剂是下列任何物质(在一些实施方式中,选自):阿霉素、秋水仙碱、环磷酰胺、放线菌素、博来霉素、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、依托泊甙、干扰素、喜树碱及其衍生物、苯芥胆固醇、紫杉烷及其衍生物(例如,紫杉醇及其衍生物,泰索帝及其衍生物和类似物)、topotecan、长春碱、长春新碱、他莫昔芬、哌泊舒凡、nab-5404、nab-5800、nab-5801、依立替康、HKP、Ortaxel、吉西他滨、Herceptin®、长春瑞宾、Doxil®、卡培他滨(capecitabine)、Alimta®、Avastin®、Velcade®、Tarceva®、Neulasta®、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,化疗剂是组合物,所述组合物包括含有硫代秋水仙碱衍生物和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。

[0078] 在一些实施方式中,化疗剂是抗肿瘤药,包括但不限于卡铂、Navelbine®(长春瑞宾)、蒽环类抗生素(Doxil®)、lapatinib(GW57016)、Herceptin®、吉西他滨(Gemzar®)

)、卡培他滨 (Xeloda®)、Alimta®、顺铂、5-氟尿嘧啶、表阿霉素、环磷酰胺、Avastin®、Velcade®等。

[0079] 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,也给予个体一种或多种细胞因子可以是有益的。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量,并且可以由于生长抑制剂和紫杉烷的联合作用(协同)而被减低。

[0080] 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 HGF β 拮抗剂之外的化疗剂。

[0081] 本文中针对化疗剂提及的内容适用于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”或“类似物”包括但不限于,结构上与化疗剂或部分相似的化合物,或者在与化疗剂或部分相同的通用化学类别中的化合物。在一些实施方式中,化疗剂或部分的衍生物或类似物保持与化疗剂或部分相似的化学和/或物理性质(包含,例如,功能特性)。

[0082] 在一些实施方式中,本发明提供了治疗个体增殖性疾病(如癌症)的方法,该方法包括给予个体:a)有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒;和 b)有效量的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方式中,本发明提供了治疗个体增殖性疾病(如癌症)的方法,该方法包括给予个体:a)有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如 Abraxane™);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®)、吉非替尼 (Iressa®)、Tarceva、Sutent® (苹果酸舒尼替尼)和拉帕替尼。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是拉帕替尼。在一些实施方式中,酪氨酸激酶抑制剂是 Tarceva。Tarceva 是小分子人表皮生长因子 1 型/表皮生长因子受体 (HER1/EGFR) 抑制剂,其在 III 期临床试验中表明,晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 个体的存活增加。在一些实施方式中,所述方法用于治疗乳腺癌,包括治疗转移性乳腺癌和在新辅助情况下治疗乳腺癌。在一些实施方式中,所述方法用于治疗晚期实体瘤。在一些实施方式中,提供了抑制哺乳动物中表达 EGFR 的肿瘤增殖的方法,该方法包括给予感染这种肿瘤的哺乳动物 Abraxane™ 和吉非替尼,其中吉非替尼通过脉冲剂量 (pulse-dosing) 给予。

[0083] 在一些实施方式中,本发明提供了治疗个体增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒;和 b)有效量的抗代谢剂(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,本发明提供了治疗个体增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如 Abraxane™);和 b)有效量的抗代谢剂。“抗代谢剂 (antimetabolic agent)”是在结构上与代谢物类似,但是不能以有益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 (Xeloda®)、阿糖胞苷、cladribine、阿糖胞嘧啶 (cytosine arabinoside) (ara-C, cytosar)、去氧氟尿苷、氟尿嘧啶(如 5-氟尿嘧啶)、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 (decarbazine) (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

列任何物质（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，所述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，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何疾病。

[0084] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b) 有效量的烷化剂。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒（如 AbraxaneTM）；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（Cytoxan）、双氯乙基甲胺、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀（BCNU）、噻替哌、白消安、烷基硫酸类、ethylene imines、氮芥类似物、雌莫司汀磷酸钠、异环磷酰胺、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，所述方法用于治疗辅助或新辅助情况下的乳腺癌。

[0085] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，该方法包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b) 有效量的基于铂的药剂。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，该方法包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒（如 AbraxaneTM）；和 b) 有效量的基于铂的药剂。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，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）。

[0086] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b) 有效量的蒽环类抗生素。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白（如 AbraxaneTM）和载体蛋白（诸如白蛋白）的纳米颗粒；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 Doxil®、放线菌素、放线菌素 D、柔红霉素（daunorubicin (daunomycin)）、阿霉素（doxorubicin）（阿霉素（adriamycin））、表阿霉素、伊达比星、米托蒽醌、valrubicin。在一些实施方式中，蒽环类抗生素是下列任何一种或多种（在一些实施方式中，选自下列）：Doxil®、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，本方法用于治疗辅助或新辅助情况下的乳腺癌。

[0087] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b) 有效量的长春花碱。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白

白（如 Abraxane™）的纳米颗粒和载体蛋白（诸如白蛋白）；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（Navelbine®）和 VP-16。在一些实施方式中，长春花碱是长春瑞宾（Navelbine®）。在一些实施方式中，本方法用于治疗 IV 期乳腺癌和肺癌。

[0088] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b）有效量的大环内酯。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白（如 Abraxane™）和载体蛋白（诸如白蛋白）的纳米颗粒；和 b）有效量的大环内酯。合适的大环内酯包括，例如，雷帕霉素、卡波霉素和红霉素。在一些实施方式中，大环内酯是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中，本方法用于治疗实体瘤。

[0089] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b）有效量的拓扑异构酶抑制剂。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白（如 Abraxane™）和载体蛋白（诸如白蛋白）的纳米颗粒；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。示范性拓扑异构酶 I 抑制剂包括但不限于喜树碱，如依立替康和托泊替康。示范性的拓扑异构酶 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。

[0090] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b）有效量的抗血管生成剂。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白（如 Abraxane™）和载体蛋白（诸如白蛋白）的纳米颗粒；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）。

[0091] 许多抗血管生成剂已被鉴定并且是本领域已知的，包括 Carmeliet and Jain(2000) 列举的那些。抗血管生成剂可以是天然发生的或非天然发生的。在一些实施方式中，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，抗血管生成剂不同于抗-VEGF 抗体（如 Avastin®）。

[0092] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体的增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b）有效量的蛋白酶体抑制剂，如 bortezomib(Velcade)。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所

述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白（如 AbraxaneTM）和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b）有效量的蛋白酶体抑制剂如 bortezomib (Velcade)。

[0093] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；和 b）有效量的治疗性抗体。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白（如 AbraxaneTM）以及载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；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 **Avastin®**（贝伐单抗））、抗-HER2 抗体（如 **Herceptin®**（曲妥珠单抗））、**Erbix®** (cetuximab)、Campath（阿仑单抗）、Myelotarg（吉妥单抗）、Zevalin (ibritumomab tiuxetan)、Rituxan（利妥昔单抗）和 Bexxar（托西莫单抗）。在一些实施方式中，化疗剂是 **Erbix®** (cetuximab)。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、辅助情况下的乳腺癌和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 HER2 阳性转移性乳腺癌的方法，包括每周给予个体 125mg/m² 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物（如 AbraxaneTM），持续 3 周，第 4 周停药，同时给予 **Herceptin®**。

[0094] 在一些实施方式中，在纳米颗粒组合物中，除了紫杉烷，还给予两种或更多种化疗剂。这些两种或更多种化疗剂可以（但不必需）属于不同类型的化疗剂。本文提供了这些组合的例子。其它组合也被考虑。

[0095] 在一些实施方式中，提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；b）有效量的抗代谢物（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，提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒（如 AbraxaneTM）；b）有效量的抗代谢物（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 220mg/m² 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物（如 AbraxaneTM），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个体的乳腺癌的方法，包括给予个体 175mg/m² 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物（如 AbraxaneTM），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。

[0096] 在一些实施方式中，提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒，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 **Herceptin®**）和抗-VEGF 抗体（如 **Avastin®**））。在一些实施方式中，提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a）有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒（如 AbraxaneTM）；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**Herceptin®**）和抗-VEGF 抗体（如**Avastin®**）。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，辅助情况下的乳腺癌，和肺癌（包括 NSCLC 和晚期 NSCLC）。在一些实施方式中，提供了治疗个体转移癌的方法，包括给予个体 75mg/m² 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物（如 **Abraxane™**）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 **Herceptin®**。

[0097] 在一些实施方式中，提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒，b) 有效量的基于铂的药剂（如卡铂），和 c) 长春花碱（如 **Navelbine®**）。在一些实施方式中，提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒（如 **Abraxane™**）；b) 有效量的基于铂的药剂（如卡铂），和 c) 长春花碱（如 **Navelbine®**）。在一些实施方式中，本方法用于治疗肺癌。

[0098] 在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒；b) 有效量的烷化剂（如环磷酰胺）和 c) 蒽环类抗生素（如阿霉素）。在一些实施方式中，本发明提供了治疗个体增殖性疾病（如癌症）的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒；b) 有效量的烷化剂（如环磷酰胺）和 c) 蒽环类抗生素（如阿霉素）。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，本方法用于治疗辅助情况下或新辅助情况下的乳腺癌。例如，在一些实施方式中，提供了治疗个体早期乳腺癌的方法，包括给予 260mg/m² 紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物（如 **Abraxane™**），60mg/m² 阿霉素和 600mg/m² 环磷酰胺，其中每 2 周给药 1 次。

[0099] 其它实施方式在表 1 中提供。例如，在一些实施方式中，提供了治疗个体晚期乳腺癌的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒（如 **Abraxane™**），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 **Herceptin®**。在一些实施方式中，提供了治疗个体转移性乳腺癌的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒（如 **Abraxane™**），b) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供了治疗个体的晚期非小细胞肺癌的方法，包括给予个体：a) 有效量的组合物，所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒（如 **Abraxane™**），b) 有效量的卡铂。

[0100] 在一些实施方式中，提供了组合物，所述组合物包括含有紫杉烷（如紫杉醇、多烯紫杉醇或 ortataxel）和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒和至少一种其它化疗剂。本文所述组合物可以包括有效量的紫杉烷和化疗剂，用于治疗增殖性疾病（如癌症）。在一些实施方式中，化疗剂和紫杉烷以预定比例在组合物中存在，所述预定比例诸如本文所述的重量比。在一些实施方式中，本发明提供了由有效量的组合物和有效量的至少一种其它化疗剂组成的协同组合物 (synergistic composition)，所述有效量的组合物包括含有紫杉烷（如紫杉醇、多烯紫杉醇或 ortataxel）的纳米颗粒。

[0101] 在一些实施方式中，本发明提供了用于治疗增殖性疾病（如癌症）的药物组合物，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒，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,本发明提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的药物组合物,所述组合物包括化疗剂,其中所述应用包括同时和 / 或相继给予组合物,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,本发明提供了含紫杉烷的纳米颗粒组合物和含有一种其它化疗剂的组合物,用于同时和 / 或相继应用以治疗增殖性疾病(如癌症)。

[0102] 给药方式

[0103] 包括含有紫杉烷的纳米颗粒的组合物(也称为“纳米颗粒组合物”)和化疗剂可以同时施用(即,同时给药)和 / 或相继施用(即,相继给药)。

[0104] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂(包括本文所述的具体化疗剂)被同时给予。如本文所用的术语“同时给药”,意味着在不多于约 15 分钟的时间间隔内给予纳米颗粒组合物和化疗剂,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,纳米颗粒中的药物和化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)或在分开的组合物中(例如,纳米颗粒包含在一个组合物中,化疗剂包含在另一组合物中)。例如,紫杉烷和化疗剂可以存在于含有至少两种不同的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紫杉烷和载体蛋白,组合物中的一些其它纳米颗粒包括化疗剂和载体蛋白。本发明考虑和包括这样的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒中仅含有紫杉烷。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的药物和化疗剂的同时给药,可以与补充剂量的紫杉烷和 / 或化疗剂联合。

[0105] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂相继给予。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药物和化疗剂,如约 20、30、40、50、60 或更长时间中的任何时间间隔以上。可以先给予纳米颗粒组合物或化疗剂。纳米颗粒组合物和化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。

[0106] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂的给予是同时进行的,即,给予纳米颗粒组合物的时间和给予化疗剂的时间彼此重叠。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和化疗剂的给予不是同时进行的。例如,在一些实施方式中,在给予化疗剂之前终止给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,在给予纳米颗粒组合物之前终止给予化疗剂。这两个非同时给药之间的时间间隔可以从大约 2 周至大约 8 周的范围内,诸如大约 4 周。

[0107] 根据给药医生的判断,可以随疗程调整含药物纳米颗粒组合物和化疗剂的给药频率。当分别给药时,可以以不同的给药频率或时间间隔给予含药物纳米颗粒组合物和化疗剂。例如,可以每周给予含含药物纳米颗粒组合物,而化疗剂的给药频率可以更高或更低。在一些实施方式中,可以应用含药物纳米颗粒和 / 或化疗剂的持续释放制剂。实现持续释放的各种制剂和装置是本领域已知的。

[0108] 可以应用相同的给药途径或不同的给药途径给予纳米颗粒组合物和化疗剂。在一些实施方式中(对于同时给药和相继给药),以预先确定的比例给予纳米颗粒组合物中的紫杉烷和化疗剂。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷和化疗剂的重量比是约 1 比 1。在一些实施方式中,重量比可以是约 0.001 至约 1 之间和约 1000 至约 1 之间,或约 0.01 至约 1 之间和约 100 至约 1 之间。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷和化疗剂的重量比是约 100:1、50:1、30:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1 和 1:1 中的任意重量比以下。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷和化疗剂的重量

比是约 1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、30:1、50:1、100:1 中的任意重量比以上。也考虑其它比例。

[0109] 紫杉烷和 / 或化疗剂的所需剂量可以是 (但不必需) 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, 纳米颗粒组合中亚治疗量的药物和 / 或化疗剂被给予。“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)” 是指低于治疗量的量, 即, 所述量低于单独给予纳米颗粒组合中的药物和 / 或化疗剂时通常应用的量。该剂量的降低可以通过在指定给药中给予的量来反映和 / 或在指定时间段给予的量来反映 (降低的频率)。

[0110] 在一些实施方式中, 给予足够的化疗剂, 使得取得相同治疗程度所需的纳米颗粒组合中的药物的正常剂量降低至少约 5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90% 或更多中的任何降低量。在一些实施方式中, 给予纳米颗粒组合中的足量药物, 使得取得相同治疗程度所需的化疗剂的正常剂量降低至少约 5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90% 或更多中的任何降低量。

[0111] 在一些实施方式中, 纳米颗粒组合中的紫杉烷和化疗剂的剂量与单独给药时相应的正常剂量相比都降低。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合中的紫杉烷和化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, 纳米颗粒组合和 / 或化疗剂的剂量实质上低于确立的最大毒性剂量 (MTD)。例如, 纳米颗粒组合和 / 或化疗剂的剂量低于 MTD 的约 50%、40%、30%、20% 或 10%。

[0112] 可以应用本文所述的给药方案 (administration configuration) 的组合。可以单独进行本文所述的联合治疗方法, 或者与另一治疗如手术、放射、化疗、免疫治疗、基因治疗和类似治疗联合进行。此外, 具有较大的发生增殖性疾病的风险的人可以接受治疗, 以抑制或和 / 或延迟疾病发展。

[0113] 如本领域普通技术人员所知, 化疗剂的合适剂量将是已经在临床治疗中应用的近似剂量, 其中化疗剂被单独给药或与其它化疗剂联合给药。根据被治疗的疾病, 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。

[0114] 本文所述的纳米颗粒组合物可以通过多种途径给予个体 (如人), 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, 可以通过吸入给予纳米颗粒组合物, 以便治疗呼吸道疾病。可以用该组合物治疗呼吸疾病如肺纤维化、闭塞性细支气管炎、肺癌、支气管肺泡癌和类似疾病。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。

[0115] 给予纳米颗粒组合物的给药频率取决于联合治疗的性质和正被治疗的特定疾病。一个示范性给药频率包括但不限于, 每周不间断地给予; 每周给予, 在 4 周中给予 3 周 (给予三周停一周); 每三周一次给予; 每两周一次给予; 每周给药, 在 3 周中给予 2 周。也参见表 1。

[0116] 纳米颗粒组合物中的紫杉烷的剂量将随着联合治疗的性质和被治疗的特定疾病而变化。剂量应该足以实现所需的反应, 如对特定疾病的治疗或预防反应。纳米颗粒组合物中的紫杉烷 (在一些实施方式中是紫杉醇) 的示范性剂量包括但不限于, 约 50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、260mg/m² 和 300mg/m² 中的任意剂量。例如, 纳米颗粒组合物中的紫杉醇的剂

量范围可以是,以三周给药方案给予时为 100–400mg/m²,或以每周一次给药方案给予时为 50–250mg/m²。也参见表 1。

[0117] 给予纳米颗粒组合物(如紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物,例如 Abraxane™)的一个示范性给药方案包括但不限于,100mg/m²,每周给予,无间隔;75mg/m²每周给予,在 4 周中给予 3 周;100mg/m²,每周给予,在 4 周中给予 3 周;125mg/m²,每周给予,在 4 周中给予 3 周;125mg/m²,每周给予,在 3 周中给予 2 周;130mg/m²,每周给予,无间隔;175mg/m²,每两周一次;260mg/m²,每两周一次;260mg/m²,每三周一次;180–300mg/m²,每三周一次;60–175mg/m²,每周给予,无间隔。此外,可以按照本文所述的节律性给药方案给予紫杉烷(单独或联合治疗)。

[0118] 纳米颗粒组合物(如紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物,例如, Abraxane™)和其它药剂的联合治疗的示范性给药方案包括但不限于,125mg/m²,每周给予,在 3 周中给予 2 周,加 825mg/m² Xeloda®,每日给予;260mg/m²,每两周一次,加 60mg/m 阿霉素和 600mg/m 环磷酰胺,每两周一次;220–340mg/m²,每三周一次,加卡铂, AUC=6,每三周一次;100–150mg/m²,每周给予,加卡铂, AUC=6,每三周一次;175mg/m²,每两周一次,加 2000mg/m² 吉西他滨和 50mg/m² 表阿霉素,每两周一次;和 75mg/m²,每周给予,在 4 周中给予 3 周,加卡铂, AUC=2,每周给予,在 4 周中给予 3 周。

[0119] 在一些实施方式中,根据表 1 中描述的任何给药方案,给予紫杉烷纳米颗粒组合物和化疗剂。

[0120] 在一些实施方式中,提供了治疗个体乳腺癌的方法,包括:给予个体 a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 35 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 35 行所表示的任何给药方案。在一些实施方式中,提供了治疗个体转移性乳腺癌的方法,该方法包括给予个体:a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 2、4–8 和 10–15 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 2、4–8 和 10–15 行所表示的任何给药方案。

[0121] 在一些实施方式中,提供了治疗个体晚期乳腺癌的方法,包括给予个体:a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 和 16 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 和 16 行所表示的任何给药方案。在一些实施方式中,提供了治疗个体 IV 期乳腺癌的方法,包括给予个体:a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 3 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 3 行所表明的给药方案。

[0122] 在一些实施方式中,提供了治疗个体在辅助情况下的乳腺癌的方法,包括给予个体:a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 18 至 24 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 18 至 24 行所表示的任何给药方案。

[0123] 在一些实施方式中,提供了治疗个体在新辅助情况下的乳腺癌的方法,包括给予

个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 25 至 35 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 25 至 35 行所表示的任何给药方案。

[0124] 在一些实施方式中,提供了治疗个体肺癌的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 36 至 48 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 36 至 48 行所表示的任何给药方案。

[0125] 在一些实施方式中,提供了治疗个体 NSCLC(包括晚期 NSCLC 和一线 NSCLC)的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 36-40 和 42-43 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 36-40 和 42-43 行所示出的任何给药方案。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺脏晚期恶性实体瘤的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 41 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 41 行所表明的给药方案。在一些实施方式中,提供了治疗个体 SCLC 的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 48 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 48 行所表明的给药方案。

[0126] 在一些实施方式中,提供了治疗个体卵巢癌的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 49-52 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 49-52 行所示出的任何给药方案。

[0127] 在一些实施方式中,提供了治疗个体头颈癌的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 53-55 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 53-55 行所示出的任何给药方案。

[0128] 在一些实施方式中,提供了治疗个体实体瘤(包括晚期实体瘤)的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 56-59 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 56-59 行所示出的任何给药方案。

[0129] 在一些实施方式中,提供了治疗个体黑色素瘤(包括转移性黑色素瘤)的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 60-63 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 60-63 行所示出的任何给药方案。

[0130] 在一些实施方式中,提供了治疗个体转移性结肠直肠癌的方法,包括给予个体 :a) 有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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 64 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 64 行所表明的给药方案。

[0131] 在一些实施方式中,提供了治疗个体胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)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65-66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65-66行所示出的任何给药方案。

[0132] 表1

[0133]

行号	组合(联合)	方案/剂量	研究治疗类型	方案标题 (建议在此栏中加入英文原文)
1	ABX+卡铂+ Herceptin®	ABX: 100 mg/m ² 第1、8、15 天, q4wk×6; Carbo: AUC=2, 第1、8、15 天, q4wk×6; Herceptin®: 第1 周 4 mg/kg, 所有随后每周 2 mg/kg	晚期 HER2+ 乳腺癌	每周剂量-密集纳米颗粒紫杉醇(ABI-007)、卡铂 TM 和 Herceptin® II 期研究, 作为晚期 HER2+乳腺癌的一线或二线治疗
2	单独的 ABX (+Herceptin®)	ABX: 125 mg/m ² , qw×3/4	转移性 乳腺癌	每周 Abraxane TM 单药治疗 II 期试验, 用于一线 MBC(加 Herceptin®, 于 HER+pts 中)
3	ABX+Navelbine® (±G-CSF)	L1: ABX: 80 mg/m ² Nav: 15 mg/m ² L2: ABX: 90 mg/m ² Nav: 20 mg/m ² L3: ABX: 100 mg/m ² Nav: 22.5 mg/m ² L4: ABX: 110 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² L5: ABX: 125 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² 所有水平 qwk	IV 期乳 腺癌	I-II 期研究, 每周 ABX+ Navelbine®, 含有或不含有 G-CSF, 在 IV 期乳腺癌中
4	ABX + Xeloda®	ABX: 125 mg/m ² qw×2/3 Xeloda®: 825 mg/m ² 第 1-14 天, q3wk	转移性 乳腺癌	II 期一线 ABX+ Xeloda® MBC 试验
5	ABX+蒽环类		转移性 乳腺癌	I/II 期试验 ABX 加 Doxil®用于 MBC 加限制的 PK

[0134]

6	ABX+吉西他滨	ABX: 125 mg/m ² Gem: 1000 mg/m ² qwk×2/3	转移性 乳腺癌	随机化的 II 期试验, 每周 nab(纳米颗粒白 蛋白结合)-紫杉醇 (nab-紫杉醇)与吉西他 滨联合, 在患有 HER2 阴性转移性乳腺癌的 患者中
7	ABX+拉帕替尼		转移性 乳腺癌	I/II 期 Abraxane™+GW57201 6
8	ABX+拉帕替尼	ABX: 100 mg/m ² qwk×3/4 拉帕替尼: 起始于 1000 mg/d ×2 天	转移性 乳腺癌	晚期实体瘤患者中, 2 天口服拉帕替尼化疗 敏感化脉冲的 I 期剂量 增加研究, 在每周静脉 Abraxane™前给予
9	ABX+FEC (+ Herceptin®)	ABX: 220 mg/m ² Q2wk×6, 随后给予 FEC: 4 个周期(+ Herceptin®, 对于 HER2+pts)	乳腺癌	在乳腺癌中, II 期手术 前试验, Abraxane™, 随后给予 FEC(适当+ Herceptin®)
10	ABX+卡铂 +Avastin®	ABX: 100 mg/m ² qwk, 第 1、8、15 天, 卡铂: AUC=2, qwk, 第 1、8、15 天, Avastin®: 10 mg/m ² q2wk	转移性 乳腺癌 (HER2-、 ER-、 PR-)	II 期安全性和耐受性 研究, Abraxane™、 Avastin®和卡铂, 在三 种阴性转移性乳腺癌 患者中
11	ABX+Avastin®	ABX: 130 mg/m ² qwk+ Avastin®比 ABX: 260 mg/m ² q2wk+ Avastin®比 ABX: 260 mg/m ² q3wk+ Avastin®	转移性 乳腺癌	三组 II 期试验, 在一 线 HER2-阴性 MBC 患 者中
12	ABX+Avastin®	ABX: 125 mg/m ² qwk×3/4+ Avastin®	转移性 乳腺癌	单组试验, Abraxane™ 和 Avastin®, 在一 线 MBS 中
13	ABX+Avastin®	ABX+ Avastin® qwk	转移性	随机化 III 期试验, 在

[0135]

		比 Taxol®+ Avastin®qwk	乳腺癌	一线和二线 MBC 中, 同时进行生物学相关性分析
14	ABX + Xeloda®+ 拉帕替尼		转移性 乳腺癌	II 期 Abraxane™与 Xeloda®和拉帕替尼 联合,用于转移性乳腺 癌
15	ABX +吉西他滨	ABX: 3000 mg/m ² 第 1 天, q3wk, 吉西他 滨: 1250 mg/m ² 第 1、 8 天, q3wk	转移性 乳腺癌	单组 II 期研究, Abraxane™与吉西他 滨,用于一线 MBC
16	ABX +RAD001		晚期乳 腺癌	I/II 期研究, Abraxane™与 RAD001 联合,在晚期 乳腺癌患者中
17	ABX +Sutent®		乳腺癌	I 期研究, Abraxane™ 联合 Sutent®
18	ABX +AC+G-CSF (+Herceptin®)	AC+G-CSF q2wk×4 随后 ABX 260 mg/m ² q2wk ×4 (+Herceptin®, 对于 HER2+pts)	乳腺癌- 辅助	Abraxane™, 剂量密集 辅助化疗,用于早期乳 腺癌
19	ABX +AC+G-CSF (+Herceptin®)	剂量密集 AC+G-CSF 随后 ABX (+Herceptin®, 对于 HER2+pts)qwk	乳腺癌- 辅助	Abraxane™II 期探索 辅助试验,在乳腺癌中
20	ABX +AC	AC, 随后 ABX: 260 mg/m ² 比 AC, 随后 Taxol® R× 长度 16wk	乳腺癌- 辅助	辅助剂量密集注册试 验
21	ABX +AC(+G-CSF)	ACq2wk, 随后 ABX: 260 mg/m ² +G-CSF q2wk R×长度 16wk	乳腺癌- 辅助	Abraxane™的 II 期剂 量密集探索辅助研究, 在乳腺癌中
22	ABX +AC(+Avastin®)	剂量密集 AC, 随后 ABX (+Avastin®, 对	乳腺癌- 辅助	探索辅助乳腺癌研究

[0136]

		于 HER2+pts)		
23	ABX +AC	AC, 随后 ABX q2wk 或 q3wk	乳腺癌- 辅助	BIG 试验: 剂量密集 比 标准辅助化疗
24	ABX(ABI-007) +AC+Neulasta®	AC 随后 ABX q2wk×4	乳腺癌- 辅助	II 期-探索研究, 评价 剂量密集给药方案的 安全性: AC×4→ ABI-007×4Q2 周 +Neulasta®-作为辅助 化疗给予, 在高风险早 期乳腺癌女性中
25	ABX +FEC(+Herceptin®)	ABX : 100 mg/m ² qw ×12, 随后 5-FU: 500 mg/m ² q3wk, 表 阿霉素: 100 mg/m ² (没有 Herceptin®)或 表阿霉素: 75 mg/m ² (应用 Herceptin®对于 HER2+pts) 环磷酰胺: 500 mg/m ² q3wk	局部晚 期乳腺 癌-新辅 助	II 期研究, 新辅助化 疗, 相继每周给予纳米 颗粒白蛋白结合的紫 杉醇(Abraxane™), 随 后是 5-氟尿嘧啶、表阿 霉素、环磷酰胺(FEC), 在局部晚期乳腺癌中
26	ABX +吉西他滨+ 表阿霉素	组 1: 新辅助: 吉西 他滨: 2000 mg/m ² ABX: 175 mg/m ² , 表 阿霉素 50 mg/m ² q2wk ×6, 组 2: 辅助: 吉西他 滨: 2000 mg/m ² ABX: 220 mg/m ² q2wk ×4	乳腺癌- 新辅助	II 期试验, 剂量密集新 辅助吉西他滨, 表阿霉 素, ABI-007(GEA), 在局部晚期或炎性乳 腺癌中
27	ABX + Herceptin®	ABX: 260mg/m ² q2wk+ Herceptin®, 随后 Navelbine® + Herceptin®	乳腺癌- 新辅助	II 期多中心研究新辅 助治疗
28	ABX +卡铂 (+Herceptin®)+A	TAC 比	乳腺癌- 新辅助	3 组随机化剂量密集 II 期试验, 新辅助化疗,

[0137]

	C	AC, 随后 ABX+卡铂 比 AC, 随后 ABX+卡铂 + Herceptin®		在乳腺癌患者中
29	ABX + 卡培他滨	ABX: 260 mg/m ² q3wk ×4 Xeloda®850 mg/m ² 第 1-14 天 q3wk ×4	乳腺癌- 新辅助	II 期新辅助试验, Abraxane™和卡培他 滨, 在局部晚期乳腺癌 中
30	ABX + 卡铂 (+Avastin®)	ABX qwk 卡铂 qwk + Avastin®, 在 HER2+pts 中	乳腺癌- 新辅助	I/II 期试验, 新辅助化 疗(NCT), 每周给予纳 米颗粒紫杉醇 (ABI-007, Abraxane™) 联合卡铂和 Avastin®, 在临床 I-III 期中
31	ABX + 卡铂 +Herceptin® +Avastin®	ABX: 100 mg/m ² qwk ×3/4 卡铂: AUC=5+ Herceptin® +Avastin®, 4 周周期 ×6	乳腺癌- 新辅助	II 期研究, 每周给予贝 伐单抗、伴随每周给予 曲妥珠单抗、ABI-007 和卡铂, 作为手术前治 疗, 在 HRE2-neu 基因 扩增乳腺癌肿瘤中
32	ABX+拉帕替尼	ABX: 260 mg/m ² q3wk 拉帕替尼: 1000 mg/ 天	乳腺癌- 新辅助	探索新辅助试验, 联合 ABI-007(Abraxane™) 和 GW572016(拉帕替 尼)
33	ABX + 卡培他滨	ABX: 200 mg/m ² q3wk×4 Xeloda® 1000 mg/m ² 第 1-14 天 q3wk×4	乳腺癌- 新辅助	II 期新辅助试验, Abraxane™和卡培他 滨, 在局部晚期乳腺癌 中
34	ABX +Avastin®+AC(+ G-CSF)	ABX: qwk+ Avastin® 随后 A qwk+C 每日 比 Taxol®qwkw+ Avastin®随后 A qwkw+C 每日	乳腺癌- 新辅助	III 期试验, 紫杉醇比 Abraxane™, 带有或不 带有 Avastin®, 联合阿 霉素和环磷酰胺加 G-CSF
35	ABX + AC	ABX, 随后 AC	乳腺癌- 新辅助	II 期新辅助试验, 应用 基因表达分析

[0138]

36	ABX + 卡铂 +Avastin®	ABX: 300 mg/m ² q3wk 卡铂: AUC=6 q3wk Avastin®, 15mg/kg 4 个周期	一线 晚期 NSCLC	开放性标记 II 期试验, Abraxane™, 卡铂和 Avastin®, 在晚期非鳞 状非小细胞肺癌中
37	ABX + 卡铂	L1: ABX: 225 mg/m ² L2: ABX: 260 mg/m ² L3: ABX: 300 mg/m ² 组 1-4: ABX: q3wk 组 5-7: ABX: 每周 组 8: 75 个其它患者 卡铂固定在 AUC=6, q3wk	晚期 NSCLC	II 期毒性探索研究, Abraxane™和卡铂, 在 晚期非小细胞肺癌中
38	ABX + 卡铂	卡铂: AUC=6+ ABX 比 卡铂: AUC=6+ Taxol®: 225 mg/m ²	一线 NSCLC	III 期注册-NSCLC 一 线治疗
39	ABX + 卡铂	ABX: 100 mg/m ² , 第 1、8、15 天, 卡铂: AUC=6, q4wk 修改: ABX: 125 mg/m ² , 第 1、8、15 天	一线 NSCLC	II 期试验, 每周 Abraxane™加卡铂, 一 线 NSCLC 中
40	ABX + 卡铂 +Avastin®	每周	NSCLC	
41	ABX + 卡铂	组 1: ABX: 100、125、 150 mg/m ² , 第 1、8、 15 天 q4wk, 组 2: ABX220、260、 300、340 mg/m ² q3wk 组 3: ABX 100、125、 150mg/m ² 第 1、8 天 卡铂: AUC=6, 在所 有组中	肺癌-晚 期实体 恶性瘤	I 期试验, 卡铂加 Abraxane™, 每周和每 三周时间表, 在晚期实 体恶性瘤的患者中
42	ABX + 吉西他滨 或 ABX		NSCLC	Abraxane™与吉西他 滨或 Avastin®联合

[0139]

	+Avastin®			
43	ABX +吉西他滨		NSCLC	I 期试验, Abraxane™与吉西他滨联合
44	ABX +卡铂 +Avastin®	ABX 225、260、 300mg/m ² 卡铂: AUC=6 q3wk+Avastin®	肺癌	I/II 期研究, Abraxane™和卡铂 AUC6, 加 Avastin® (标准 3+3 I 期设计; PhII: 40 pts)
45	ABX +Alimta®	ABX: 225、260、 300mg/m ² q3wk Pemtrexed: 500mg/m ² q3wk	肺癌	I/II 期研究, Abraxane™+Alimta®, 用于二期 NSCLC
46	ABX +顺铂		肺癌	I/II 期试验, Abraxane™加顺铂, 晚 期 NSCLC
47	ABX +Navelbine®+顺 铂		肺癌	I/II 期研究, Abraxane™、Navelbine 和顺铂, 用于治疗晚期 NSCLC
48	ABX +卡铂	ABX: 300mg/m ² q3wk 卡铂: AUC=6 q3wk	SCLC	II 期试验, Abraxane™ 和卡铂, 在广泛阶段小 细胞肺癌中
49	ABX +卡铂	ABX: 100mg/m ² qwk ×3/4 卡铂: AUC=6	卵巢癌	II 期试验, Abraxane™ 和卡铂, 在复发性卵巢 癌中
50	ABX +卡铂	ABX: qwk ABX: q3wk 卡铂: AUC=6 两个 组	卵巢癌	I 期研究, Abraxane™ 加卡铂, 用于治疗晚期 卵巢癌
51	ABX +卡铂	ABX:TBD, ABI-CA034 比 Taxol® 175mg/m ² 卡铂: AUC=6, 在两 个组中	卵巢癌	1 线, 最佳减小体积 (debulked), 注册试验。 卡铂 AUC6+ABX 比卡 铂+ Taxol® 175mg/m ² 终点: 恢复自由存活, 存活
52	ABX +Avastin®	ABX:100mg/m ²	卵巢癌	II 期研究, 贝伐单抗和

		qwk×3/4 Avastin®:10mg/m ² Q2wk		Abraxane™, 在患有复发性、铂抵抗原发性上皮卵巢癌或原发性腹膜癌的患者中
53	ABX +5-FU+顺铂	ABX: D1, 5-FU: 750mg/m ² CIV×5 顺铂: 75 mg/m ² D1 随后 XRT/手术	头颈癌	不可切除的局部头颈癌, II 期 Abraxane™和 5-FU 和顺铂联合
54	ABX +5-FU+顺铂	5-FU: 750mg/m ² CIV×5 顺铂: 75 mg/m ² D1 ± ABX D1 随后 XRT/手术	头颈癌	不可切除的局部头颈癌, III 期 5-FU 和顺铂, 有或没有 Abraxane™
55	ABX +Cetuximab		头颈癌	II 期多中心试验, Abraxane™联合 Cetuximab, 在一线治疗局部晚期或转移性头颈癌中
56	ABX +雷帕霉素	ABX: 100mg/m ² Qwk 雷帕霉素: 5-40 mg 剂量增加	实体瘤	I 期研究, 雷帕霉素联合 Abraxane™, 在晚期实体瘤中
57	ABX +Satraplatin		实体瘤	I 期试验, Abraxane™和 Satraplatin
58	ABX +吉西他滨	ABX: 180、220、260、 300、340mg/m ² q3wk 吉西他滨: 1000 mg/m ² D1 和 D8	晚期 实体瘤	I 期试验, Abraxane™和吉西他滨联合
59	ABX +吉非替尼	ABX: 100mg/m ² qwk 3×3/4 吉非替尼, 起始于 1000mg/d×2	晚期 实体瘤	I 期剂量增加研究, 吉非替尼化学敏化脉冲, 在每周 Abraxane™前给予
60	ABX +Avastin®		转移性 黑色素 瘤	II 期研究, Abraxane™和 Avastin®, 在转移性黑色素瘤中

[0140]

[0141]

61	ABX +Avastin®		黑色素瘤	Abraxane™和 Avastin®, 作为对恶性黑色素瘤患者的治疗
62	ABX +卡铂		转移性黑色素瘤	II 期研究, Abraxane™和卡铂, 在转移性黑色素瘤中
63	ABX +索拉非尼+卡铂	ABX: qwk 索拉非尼:D2-19 卡铂: AUC=6 D1	转移性黑色素瘤	II 期研究, Abraxane™联合卡铂和索拉非尼, 在转移性黑色素瘤中
64	ABX+卡培他滨		转移性结肠直肠癌(在基于奥沙利铂的治疗和基于依利替康的治疗失败后)	II 期试验, Abraxane™联合 Xeloda®, 用于患有晚期或转移性结肠直肠癌的以前接受过治疗的患者
65	ABX +吉西他滨	每周	胰腺癌	I 期研究, Abraxane™联合吉西他滨, 在胰腺癌中
66	ABX+吉西他滨	ABX+吉西他滨 比 吉西他滨	胰腺癌	III 期注册试验, 在胰腺癌中
67	ABX+抗血管生成剂			Abraxane™联合抗血管生成剂如 Avastin®
68	ABX+蛋白酶体抑制剂			Abraxane™联合蛋白酶体抑制剂如 Velcade®
69	ABX+EGFR 抑制剂			Abraxane™联合 EGFR 抑制剂如 Tarceva®

[0142] 如本文所用(例如表 1 中), ABX 是指 Abraxane™;GW572016 是指拉帕替尼(Lapatinib);Xel 是指卡培他滨或 Xeloda®;贝伐单抗也称为 Avastin®;曲妥珠单抗也称

为 **Herceptin®** ;pemtrexed 也称为 **Alimta®** ;西妥昔单抗也称为 **Erbix®** ;吉非替尼也称为 **Iressa®** ;FEC 指 5- 氟尿嘧啶、表阿霉素和环磷酰胺的联合 ;AC 是指阿霉素加环磷酰胺的联合 ;TAC 是指 FDA 批准的辅助乳腺癌方案 ;RAD001 是指雷帕霉素衍生物 ;NSCLC 是指非小细胞肺癌 ;SCLC 是指小细胞肺癌。

[0143] 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 $\times$ 3/4 是指每周 1 次给药,给予 3 周,第 4 周不给予 ;qwk $\times$ 2/3 是指每周 1 次给药,给予 2 周,第 3 周不给予。

[0144] 与放疗和手术的联合治疗

[0145] 另一方面,本发明提供了治疗增殖性疾病 (如癌症) 的方法,包括第一治疗和第二治疗,第一治疗包括给予紫杉烷 (特别是含有紫杉烷的纳米颗粒) 和载体蛋白,第二治疗包括放射和 / 或手术。

[0146] 在一些实施方式中,方法包括 :a) 第一治疗,包括给予个体组合物,所述组合物包括含有有效量紫杉烷和载体蛋白 (如白蛋白) 的纳米颗粒,和 b) 第二治疗,包括放疗、手术或其联合。在一些实施方式中,紫杉烷包被有载体蛋白 (如白蛋白)。在一些实施方式中,第二治疗是放疗。在一些实施方式中,第二治疗是手术。

[0147] 在一些实施方式中,方法包括 :a) 第一治疗,包括给予个体组合物,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒,和 b) 第二治疗,包括放疗、手术或其组合。在一些实施方式中,第二治疗是放疗。在一些实施方式中,第二治疗是手术。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物基本上不含 (如不含) 表面活性剂 (如 Cremophor)。在一些实施方式中,组合物中的白蛋白与紫杉醇的重量比是约 18:1 或更小,如约 9:1 或更小。在一些实施方式中,紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,并且紫杉醇 / 白蛋白组合物基本上不含 (如不含) 表面活性剂 (如 Cremophor)。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,并且紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是 Abraxane™。

[0148] 纳米颗粒组合物的给药可以在放射和 / 或手术之前,放射和 / 或手术之后,或与放射和 / 或手术同时进行。例如,纳米颗粒组合物的给予可以在放射和 / 或手术治疗之前或之后,间隔数分钟至数周。在一些实施方式中,第一治疗和第二治疗之间的时间段是这样的 :使得紫杉烷和放射 / 手术仍然能够对细胞发挥有益的联合作用。例如,纳米颗粒组合物中的紫杉烷 (如紫杉醇) 可以在放射和 / 或手术之前约 1、3、6、9、12、18、24、48、60、72、84、96、108、120 小时中的任何时间以下给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在放射和 / 或手术之前约 9 小时以内给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在放射和 / 或手术之前约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 天中的任何天数之内给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷 (如紫杉醇) 在放射和 / 或手术之后约 1、3、6、9、12、18、24、48、60、72、84、96、108 或 120 小时中的任何时间之内的任意给予。在一些实施方式中,为了使治疗效果显著,需要延长时间,其中在两次治疗期间有几天至几周间隔。

[0149] 本文考虑的放射包括,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

一剂量中进行辐射,或者在剂量分割方案中以一系列小剂量给予辐射。本文考虑的辐射量从约 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,方案可以包括分割的 2Gy 的单独剂量。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发射的辐射的类型和强度。

[0150] 当辐射包括应用放射性同位素时,同位素可以与靶向性药剂偶联,如治疗性抗体,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²¹¹,¹⁴ 碳,⁵¹ 铬,³⁶ 氯,⁵⁷ 铁,⁵⁸ 钴,铜⁶⁷,¹⁵²Eu,镓⁶⁷,³ 氢,碘¹²³,碘¹³¹,铟¹¹¹,⁵⁹ 离子(⁵⁹ion),³² 磷,铈¹⁸⁶,⁷⁵ 硒,³⁵ 硫,technetium^{99m} 和 / 或钇⁹⁰。

[0151] 在一些实施方式中,将足够的辐射施加到个体,以至于使得产生相同治疗程度所需的纳米颗粒组合物中的紫杉烷(如紫杉醇)的正常剂量降低至少约 5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90% 或更多。在一些实施方式中,给予纳米颗粒组合物中的足够的紫杉烷,使得产生相同治疗程度所需的辐射的正常剂量降低至少约 5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90% 或更多。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(如紫杉醇)和辐射的剂量都比单独应用时各自相应的正常剂量低。

[0152] 在一些实施方式中,联合给予纳米颗粒组合物和辐射治疗产生超加和作用。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(如紫杉醇)以 90mg/kg 的剂量每日给予一次,辐射以 80Gy 的剂量每日给予五次。

[0153] 本文所述的手术包括切除术,其中全部或部分癌组织被物理去除、切除和 / 或破坏。肿瘤切除术是指物理去除肿瘤的至少一部分。除了肿瘤切除术之外,手术治疗包括激光手术、冷冻手术、电外科学和显微控制手术(micropically controlled surgery)(Mohs 手术)。也考虑去除体表组织(superficial surgery)、胰腺或正常组织。

[0154] 放疗和 / 或手术可以在给予化疗剂之外进行。例如,可以首先给予个体含紫杉烷的纳米颗粒组合物和至少一种其它化疗剂,随后接受放疗和 / 或手术。可选地,可以首先用放疗和 / 或手术治疗个体,随后给予纳米颗粒组合物和至少一种其它化疗剂。其它组合也被考虑。

[0155] 与化疗剂给予联合的上面公开的纳米颗粒组合物给予,同样适用于与放疗和 / 或手术的联合。

[0156] 在一些实施方式中,根据表 2 中描述的任何给药方案,紫杉烷的纳米颗粒组合物和 / 或化疗剂与放射联合。

[0157] 在一些实施方式中,提供了治疗个体 NSCLC 的方法,包括:a) 第一治疗,包括给予个体组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒;和 b) 第二治疗,包括放射,如表 2 中的第 1 至 5 行中所提供。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 中的第 1 至 5 行所描述的任何给药方案。

[0158] 在一些实施方式中,提供了治疗个体头颈癌的方法,包括:a) 第一治疗,包括给予个体组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒;和 b) 第二治疗,包括放射,如表 2 中的第 6 至 9 行中所提供。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 中的第 6 至 9 行所描述的任何给药方案。

[0159] 在一些实施方式中,提供了治疗个体胰腺癌的方法,包括:a) 第一治疗,包括给予个体组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒;和 b) 第二治

疗,包括放射,如表 2 中的第 10 行中所提供。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 中的第 10 行所描述的给药方案。

[0160] 在一些实施方式中,提供了治疗个体胃恶性肿瘤的方法,包括:a) 第一治疗,包括给予个体组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒;和 b) 第二治疗,包括放射,如表 2 中的第 11 行中所提供。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 中的第 11 行所描述的给药方案。

[0161] 表 2

[0162]

行号	联合(结合)	方案/剂量	研究治疗类型	方案标题
1	ABX+放射		NSCLC	I/II 期试验, Abraxane™联合放射
2	ABX+卡铂+放射		NSCLC	I/II 期试验, Abraxane™和卡铂 联合放射
3	ABX+卡铂+放射	1 周期 ABX/卡铂 诱导,随后 2 或 3 次每周脉冲 ABX+ 放射	NSCLC	II 期化学放疗 (chemoradiation), 在 NSCLC 中
4	ABX+卡铂+放射		NSCLC	Abraxane™/卡铂 诱导,随后 Abraxane™ + 放 射,在 III 期 A&B PS2 NSCLC 患者

[0163]

				中
5	ABX+卡铂+放射	ABX qwk+卡铂+放射, 随后 ABX q3wk+卡铂	NSCLC	II 期研究
6	ABX+放射		头颈癌	Abraxane™作为放射敏化物, 在头颈癌中
7	ABX+西妥昔单抗+放射		头颈癌	I/II 期 Abraxane™联合西妥昔单抗和放射
8	ABX+卡铂+5-FU+羟基脲+放射	诱导: ABX 135 mg/m ² qwk +卡铂 AUC=2, 随后同时化学放疗: ABX: 100 mg/m ² 5-FU: 600 mg/m ² 羟基脲: 5000mg BID	头颈癌	I/II 期研究, 应用 Abraxane™和卡铂的诱导化疗, 然后同时给予氟尿嘧啶、羟基脲, Abraxane™和 IMRT, 用于局部晚期头颈癌
9	ABX+卡铂+Erbix®+放射	ABX : 20-50 mg/m ² qwk×7 剂量增加 Erbix® : 400 mg/m ² 第 7 天, 250 mg/m ² qwk×7 卡铂: AUC=1.5 qwk×7 IMRT	局部晚期头颈癌	I 期试验, Abraxane™联合卡铂、西妥昔单抗和 IMRT, 在局部晚期鳞状细胞癌和头颈癌中
10	ABX+吉西他滨+放射	qwkw	胰腺癌	随机化的 II 期试验, 每周吉西他滨、Abraxane™和外部放射, 用于局部晚期胰腺癌
11	ABX+顺铂+放射		胃恶性肿瘤	I/II 期 Abraxane™/顺铂和放射联合, 用于具有切除的胃/GEJ 恶性肿瘤的患者

[0164] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物, 包括含有紫杉烷 (如紫杉醇) 和载体蛋白 (如白蛋白) 的纳米颗粒, 用于治疗增殖性疾病 (如癌症), 其中所述应用包括第二

治疗,包括放疗、手术或其组合。

[0165] 节律性治疗

[0166] 本发明也提供了节律性治疗方案。提供了根据节律性给药方案给予个体组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇、多烯紫杉醇或 ortataxel)和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。本方法适用于治疗方法、延迟发展和本文所述的其它临床情况和形态(configuration)。例如,在一些实施方式中,本方法用于治疗增殖性疾病(如癌症)。

[0167] 本文应用的“节律性给药方案”是指,在没有延长的间隔的情况下频繁地给予紫杉烷,给予的剂量低于根据有间断的传统给药时间表确定的最大耐受剂量(此后称为“标准MTD时间表”或“标准MTD方案”)。在节律性给药中,可以在一定的时间内最终给予与通过标准MTD时间表给予的相同、较低或较高的积累剂量。在一些情况下,这通过延长进行所述给药方案期间的时长和/或频率,同时降低每次给药剂量来实现。一般地,通过本发明的节律性给药方案给予的紫杉烷被个体更好地耐受。节律性给药也可以称为维持性给药(maintenance dosing)或慢性给药(chronic dosing)。

[0168] 在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,其中在至少1个月期间给予纳米颗粒组合物,其中每次给药之间的间隔不多于约1周,并且其中每次给药时的紫杉烷剂量是遵照传统给药方案的其最大耐受剂量的约0.25%至约25%。在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒,其中在至少1个月期间给予纳米颗粒组合物,其中每次给药之间的间隔不多于约1周,并且其中每次给药时的紫杉烷剂量是遵照传统给药方案的其最大耐受剂量的约0.25%至约25%。

[0169] 在一些实施方式中,每次给药时纳米颗粒组合物中的紫杉烷(如紫杉醇)剂量低于MTD的约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、18%、20%、22%、24%或25%,所述MTD是相同的紫杉烷(如紫杉醇)在相同的制剂中,按照给定的传统给药时间表得到的MTD。传统的给药时间表指一般已在临床情况下确立的给药时间表。例如,Abraxane™的传统给药时间表是每三周的时间表,即,每三周给予组合物。

[0170] 在一些实施方式中,每次给药的紫杉烷(如紫杉醇)剂量是相应MTD值的约0.25%至约25%之间,包括,例如,相应MTD的约0.25%至约20%、约0.25%至约15%、约0.25%至约10%、约0.25%至约20%、和约0.25%至约25%中的任何范围。按照传统给药时间表的紫杉烷的MTD值是已知的,或者可以由本领域技术人员容易地确定。例如,当Abraxane™按照传统的三周给药时间表给予时的MTD值是约300mg/m²。

[0171] 在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,其中在至少1个月期间给予纳米颗粒组合物,其中每次给药之间的间隔不多于约1周,并且其中每次给药时的紫杉烷剂量是约0.25mg/m²至约25mg/m²。在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒,其中在至少1个月期间给予纳米颗粒组合物,其中每次给药之间的间隔不多于约1周,并且其中每次给药时的紫杉烷剂量约0.25mg/m²至约25mg/m²。

[0172] 在一些实施方式中,每次给药的紫杉烷(如紫杉醇)剂量低于约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、18、20、22、25和30mg/m²中的任意剂量。例如,紫杉烷(如紫杉醇)的剂量范围可以从约0.25mg/m²至约30mg/m²,约0.25mg/m²至约25mg/m²,约0.25mg/m²至

约 $15\text{mg}/\text{m}^2$, 约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 和约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0173] 纳米颗粒组合物中的紫杉烷（如紫杉醇）的给药频率包括但不限于，至少约每周 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次或每日 1 次中的任意给药频率。一般地，每次给药之间的间隔是少于约 1 周，例如少于约 6、5、4、3、2 或 1 日中的任意天数。在一些实施方式中，每次给药之间的间隔是恒定的。例如，可以每日、每 2 日、每 3 日、每 4 日、每 5 日或每周进行给药。在一些实施方式中，可以以每日 2 次、每日 3 次或更高的频率进行给药。

[0174] 本文所述的节律性给药方案可以延长一段延长的时间段，如约 1 个月至约 3 年。例如，给药方案可以延长约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30 和 36 个月中的任意时间段。一般地，在给药时间表中没有间断。

[0175] 通过节律性方案给予的紫杉烷（如紫杉醇）的累积剂量可以高于根据标准 MTD 给药时间表、在相同时间段内给予的紫杉烷剂量。在一些实施方式中，通过节律性方案给予的紫杉烷的累积剂量等于或低于根据标准 MTD 给药时间表、在相同时间段内给予的紫杉烷剂量。

[0176] 应该理解，本文提供的教导仅是为了举例的目的；并且根据本文所述的教导和基于各个标准 MTD 时间表，可以对节律性给药方案进行常规设计；并且这些试验中应用的节律性给药方案仅仅作为给药间隔和持续时间可能改变的一个例子，所述给药间隔和持续时间是针对标准 MTD 时间表作出的，以便实现最佳的节律性给药方案。

[0177] 本文所述的节律性给药方案可以单独用作对增殖性疾病的治疗，或者在联合治疗中应用，如本文所述的联合治疗。在一些实施方式中，节律性治疗给药方案可以与通过标准 MTD 方案给予的其它已确立的治疗联合或结合。“联合或结合 (combination or in conjunction with)”意味着，本发明的节律性给药方案或是与已确立治疗的标准 MTD 方案同时进行，或是在诱导治疗的各疗程之间进行以维持诱导治疗对个体产生的益处，目的在于持续抑制肿瘤生长，同时不过度损伤个体健康或个体忍受下一诱导治疗疗程的能力。例如，在最初的短的 MTD 化疗过程之后，可以采用节律性给药方案。

[0178] 根据本文所述的节律性给药方案给予的纳米颗粒组合物可以通过多种途径被给予个体（如人），如肠胃外，包含静脉内、动脉内、肺内、经口、吸入、囊内、肌内、气管内、皮下、眼内、鞘内或经皮途径。例如，可以通过吸入给予纳米颗粒组合物，以便治疗呼吸道疾病。组合物可以用于治疗呼吸疾病，如肺纤维化、闭塞性细支气管炎、肺癌、支气管肺泡癌和类似疾病。在一些实施方式中，经口给予纳米颗粒组合物。

[0179] 下面提供了一些不同的示例性实施方式。

[0180] 在一些实施方式中，提供了给予组合物的方法，所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒，其中在至少 1 个月期间给予纳米颗粒组合物，其中每次给药之间的间隔不多于约 1 周，并且其中每次给药时的紫杉烷剂量是其遵照传统给药方案的最大耐受剂量的约 0.25% 至约 25% 。在一些实施方式中，紫杉烷被载体蛋白（如白蛋白）包被。在一些实施方式中，每次给药的紫杉烷剂量低于最大耐受剂量的约 1% 、 2% 、 3% 、 4% 、 5% 、 6% 、 7% 、 8% 、 9% 、 10% 、 11% 、 12% 、 13% 、 14% 、 15% 、 18% 、 20% 、 22% 、 24% 或 25% 。在一些实施方式中，紫杉烷以至少约每周 $1\times$ 、 $2\times$ 、 $3\times$ 、 $4\times$ 、 $5\times$ 、 $6\times$ 、 $7\times$ （即，每日 1 次）中的任意频率给予。在一些实施方式中，每次给药之间的间隔低于约 7 日、6 日、5 日、4 日、3 日、2 日和 1 日中的任

意天数。在一些实施方式中,紫杉烷在至少约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30 和 36 个月中的任意时间段内给予。

[0181] 在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒,其中在至少 1 个月的期间内给予纳米颗粒组合物,其中每次给药之间的间隔不多于约 1 周,并且其中每次给药时的紫杉烷剂量是其遵照传统给药方案的最大耐受剂量的约 0.25% 至约 25%。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物基本上不含(如不含)表面活性剂(如 Cremophor)。在一些实施方式中,组合物中的白蛋白与紫杉醇的重量比为约 18:1 或更低,如约 9:1 或更低。在一些实施方式中,紫杉醇用白蛋白包裹。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,并且紫杉醇 / 白蛋白组合物基本上不含(如不含)表面活性剂(如 Cremophor)。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径是不大于约 200nm,并且紫杉醇包裹有白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是 Abraxane™。

[0182] 在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,其中在至少 1 个月期间给予纳米颗粒组合物,其中每次给药之间的间隔不多于约 1 周,并且其中每次给药时的紫杉烷剂量约 0.25mg/m² 至约 25mg/m²。在一些实施方式中,紫杉烷包裹有载体蛋白(如白蛋白)。在一些实施方式中,每次给药的紫杉烷剂量低于约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、18、20、22 和 25mg/m² 中的任意剂量。在一些实施方式中,紫杉烷以至少约每周 1×、2×、3×、4×、5×、6×、7×(即,每日 1 次)中的任何频率给予。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔低于约 7 日、6 日、5 日、4 日、3 日、2 日和 1 日中的任何时间。在一些实施方式中,紫杉烷在至少约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30 和 36 个月中的任意时间段内给予。

[0183] 在一些实施方式中,提供了给予组合物的方法,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒,其中在至少 1 个月期间给予纳米颗粒组合物,其中每次给药之间的间隔不多于约 1 周,并且其中每次给药时的紫杉烷剂量是约 0.25mg/m² 至约 25mg/m²。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物基本上不含(如不含)表面活性剂(如 Cremophor)。在一些实施方式中,组合物中的白蛋白与紫杉醇的重量比是约 18:1 或更低,如约 9:1 或更低。在一些实施方式中,紫杉醇包裹有白蛋白。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,并且紫杉醇 / 白蛋白组合物基本上不含(如不含)表面活性剂(如 Cremophor)。在一些实施方式中,紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,并且紫杉醇包裹有白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是 Abraxane™。

[0184] 在一些实施方式中,Abraxane™(或其它紫杉醇 / 白蛋白纳米颗粒组合物)以每日约 3mg/kg 至约 10mg/kg 的剂量给予。在一些实施方式中,Abraxane™ 以每日约 6mg/kg 至约 10mg/kg 的剂量给予。在一些实施方式中,Abraxane™ 以每日约 6mg/kg 的剂量给予。在一些实施方式中,Abraxane 以每日约 3mg/kg 的剂量给予。

[0185] 本发明也提供了用于本文描述的节律性方案的组合物。在一些实施方式中,提供了组合物,其包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,其中所述组合物通过节律性给药方案给予个体,如本文所述的给药方案。

[0186] 本发明的其它方面

[0187] 另一方面,提供了治疗增殖性疾病的方法,包括给予组合物,所述组合物包括含有紫杉烷(包含紫杉醇、多烯紫杉醇或 ortataxel)和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供了治疗癌症的方法,包括给予组合物,所述组合物包括含有 ortataxel 和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。

[0188] 在一些实施方式中,提供了治疗增殖性疾病的方法,包括给予组合物,所述组合物包括含有硫代秋水仙碱或其衍生物(如二聚体硫代秋水仙碱)和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供了治疗癌症的方法,包括给予组合物,所述组合物包括含有二聚体秋水仙碱和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是下列中的任意(在一些实施方式中,选自下列):Nab-5404、Nab-5800 和 Nab-5801。

[0189] 在一些实施方式中,提供了治疗癌症的方法,包括给予组合物,所述组合物包括含有紫杉醇的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒组合物根据表 3 所述的任意给药方案给予。在一些实施方式中,癌症是紫杉烷难治的转移性乳腺癌。

[0190] 表 3

[0191]

行号	联合（组合）	方案/剂量	研究治疗类型	方案标题
1	单独的 ABX	ABX : 125mg/m ² qwk× 3/4	转移性乳腺癌	II 期研究，每周 Abraxane™ 治疗，在紫杉烷难治性 MBC 患者中
2	单独的 ABX	组 1 : ABX : 130mg/m ² qwk 组 2 : ABX : 260mg/m ² q2wk 组 3 : ABX : 260mg/m ² q3wk	转移性乳腺癌	3 组 II 期试验，一线 Her-2-MBC 患者中
3	单独的 ABX(Capxol)	ABX : 260mg/m ² q3wk 比 Taxol : 175mg/m ² q3wk	转移性乳腺癌	II 期受控、随机化的开放性标记研究，以评价 Capxol(无 Cremophor 的纳米颗粒紫杉醇) 和 Cremophor 配制的紫杉醇注射的效率和安全性，在转移性乳腺癌患者中
4	单独的 ABX	组 1: ABX: 每周 组 2: ABX: q3wk 组 3: Taxol 每周	转移性乳腺癌	3 组 II 期试验，在一线和二线 MBC 中，伴随生物学相关性分析
5	单独的 ABX	ABX : 300mg/m ² q3wk	IIA、IIB、IIIA、 IIIB、IV 期乳 腺癌	II 期试验，应用纳米颗粒紫杉醇 (ABI-007,Abraxane)

[0192]

				的新辅助化疗(NCT), 在临床 IIA、IIB、IIIA、IIIB、IV 期乳腺癌女性中(具有完整的原发性乳腺癌)
6	单独的 ABX	ABX : 125mg/m ² qwk × 3/4	一线晚期 NSCLC	Abraxane 单药治疗的 I/II 期研究, 在一线晚期 NSCLC 中
7	单独的 ABX	ABX : 260mg/m ² q3wk	一线 NSCLC	II 期 ABX 单药治疗, 在一线 NSCLC 中
8	单独的 ABX	组 1: ABX: q3wk 组 2: ABX: qwk 剂量 TBD	二线 NSCLC	Abraxane 单药治疗的 II 期研究, 在二线 NSCLC 中
9	单独的 ABX	ABX : 100mg/m ² qwk 比 ABX : 260mg/m ² q3wk	前列腺癌	随机化 II 期研究, Abraxane™ 每周一次比每三周一次, 在前线(front line)HRP 中
10	单独的 ABX	ABX qwk	前列腺癌	II 期 ABX, 在一线前列腺癌
11	单独的 ABX	ABX : 150mg/m ² qwk × 3/4, 2 周期	前列腺癌	II 期新辅助研究
12	单独的 ABX	ABX : 100mg/m ² qwk (无间隔)	前列腺癌	II 期 ABX 100mg, 每周, 无间隔
13	单独的 ABX	ABX : 100mg/m ² (以前治疗过) ABX : 150mg/m ² (未治疗) qwk × 3/4	恶性黑色素瘤	II 期以前治疗过的和未治疗过的转移性黑色素瘤患者
14	单独的 ABX	ABX : 125mg/m ² qwk × 3/4	宫颈癌	ABX 的 II 期研究, 在持续或复发性宫颈癌的治疗中
15	单独的 ABX		卵巢癌	Abraxane 的 II 期研究, 用于治疗晚期卵

[0193]

				巢癌(三线)
16	单独的 ABX (ABI-007)		非造血恶性肿瘤	ABI-007 的 II 期单独治疗用途,用于治疗非造血系统恶性肿瘤。同情使用

[0194] 纳米颗粒组合物

[0195] 本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉烷（如紫杉醇）和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒（在多种实施方式中基本上由它们组成）。水溶性差的药物（如紫杉烷）的纳米颗粒已经描述于例如,美国专利 5,916,596 ;6,506,405 和 6,537,579 中,也描述于美国专利公布 2005/0004002A1 中。虽然下文提供的描述具体针对紫杉烷,但应该理解,相同的描述适用于其它药物,如雷帕霉素、17-AAG 和二聚体硫代秋水仙碱。

[0196] 在一些实施方式中,组合物包括平均直径不大于约 1000 纳米 (nm) 的纳米颗粒,如不大于约 900、800、700、600、500、400、300、200 和 100nm 中的任何直径。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径不大于约 150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径不大于约 100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径为约 20 至约 400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径为约 40 至约 200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒是可无菌过滤的。

[0197] 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、氨基酸的任选缓冲溶液、蛋白质的任选缓冲溶液、糖的任选缓冲溶液、维生素的任选缓冲溶液、合成聚合物的任选缓冲溶液、含脂类乳剂和类似物。

[0198] 术语“蛋白质”是指任意长度的多肽或氨基酸聚合物（包含全长或片段）,其可以是线性或分支的,包括修饰的氨基酸和 / 或被非氨基酸中断。该术语也包括已被天然修饰的氨基酸聚合物或被干扰而修饰的氨基酸聚合物;例如二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何操作或修饰。此术语中也包括,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）以及本领域已知的其它修饰的多肽。本文所述的蛋白质可以是天然发生的,即,获自或来自天然来源（如血液）或是合成的（如化学合成或通过重组 DNA 技术合成）。

[0199] 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。人血清白蛋白 (HSA) 是高度可溶性球蛋白, Mr65K, 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 (Cys34) 和一个色氨酸 (Trp214)。HSA 溶液的静脉内应用已经被指出用于预防和治疗低血容量性休克（参见,例如, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) 和 Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980))

和在新生儿胆红素血症治疗中与交换输血法(exchange transfusion)结合(参见,例如, Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980))。其它白蛋白被考虑,如牛血清白蛋白。这些非人白蛋白的应用可能适用于例如,这些组合物应用在非人哺乳动物的情况中,如兽医应用(包含家养宠物和农业应用)。

[0200] 人血清白蛋白(HSA)具有多个疏水性结合位点(对脂肪酸共有8个,脂肪酸是HSA的内源性配体)并且结合不同组的紫杉烷,特别是中性和带负电荷的疏水化合物(Goodman et al., *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,发挥极性配体特征的结合点的功能(参见,例如, Fehske et al., *Biochem. Pharmacol*, 30, 687-92(198a), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99(1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull*, 1441, 131-40(1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35(1998), Sugio et al., *Protein. Eng.*, 12, 439-46(1999), He et al., *Nature*, 358, 209-15(199b), 和 Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203(1994))。已经显示,紫杉醇和 propofol 结合 HSA(参见,例如, Paal et al., *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91(200a), Purcell et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1478(a), 61-8(2000), Altmayer et al., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6(1995) 和 Garrido et al., *Rev. Esp. Anestesiología y Reanim.*, 41, 308-12(1994))。此外,已经显示,多烯紫杉醇结合人血浆蛋白(参见,例如, Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51(1996))。

[0201] 组合物中的载体蛋白(如白蛋白)一般作为紫杉烷的载体,即,与不含载体蛋白的组合物相比,组合物中的载体蛋白使得紫杉烷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(或表面活性剂)来溶解紫杉烷,从而可以降低给予个体(如人)紫杉烷的一种或多种副作用。因此,在一些实施方式中,本文所述的组合物基本上不含(如不含)表面活性剂,如 Cremophor(包括 Cremophor **EL**[®] (BASF))。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上不含(如不含)表面活性剂。当给予个体纳米颗粒组合物时,如果组合物中 Cremophor 或表面活性剂的量不足以在个体中引起一种或多种副作用,则组合物“基本上无 Cremophor”或“基本上无表面活性剂”。

[0202] 本文所述的组合物中的载体蛋白的量将根据组合物的其它成分变化。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紫杉烷,例如,是稳定胶体悬浮液的形式(如稳定的纳米颗粒悬浮液)。在一些实施方式中,载体蛋白的量能够降低含水介质中的紫杉烷的沉降速度。对于含颗粒组合物,载体蛋白的量也取决于紫杉烷纳米颗粒的大小和密度。

[0203] 如果紫杉烷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的试验条件下评价,如在高于约 40℃ 的温度下。

[0204] 在一些实施方式中,载体蛋白存在的量足以将紫杉烷在含水介质中稳定在一定浓度下。例如,组合物中的紫杉烷浓度是约 0.1 至约 100mg/ml,包括例如,约 0.1 至约 50mg/ml、约 0.1 至约 20mg/ml、约 1 至约 10mg/ml、约 2mg/ml 至约 8mg/ml、约 4 至约 6mg/ml、约 5mg/ml 中的任意浓度。在一些实施方式中,紫杉烷的浓度是至少约 1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml 和 50mg/ml 中的任意浓度。在一些实施方式中,载体蛋白存在的量避免表面活性剂(如 Cremophor)的使用,从而组合物不含或基本上不含表面活性剂(如 Cremophor)。

[0205] 在一些实施方式中,液体形式的组合物包括约 0.1% 至约 50%(w/v)(例如,约 0.5%(w/v)、约 5%(w/v)、约 10%(w/v)、约 15%(w/v)、约 20%(w/v)、约 30%(w/v)、约 40%(w/v)或约 50%(w/v))的载体蛋白。在一些实施方式中,液体形式的组合物包括约 0.5% 至约 5%(w/v)的载体蛋白。

[0206] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的载体蛋白例如白蛋白与紫杉烷的重量比是这样的,使得足量的紫杉烷结合于细胞或被细胞转运。虽然载体蛋白与紫杉烷的重量比将必需针对不同的载体蛋白和紫杉烷组合而优化,但通常地,载体蛋白例如白蛋白与紫杉烷的重量比(w/w)是约 0.01:1 至约 100:1、约 0.02:1 至约 50:1、约 0.05:1 至约 20:1、约 0.1:1 至约 20:1、约 1:1 至约 18:1、约 2:1 至约 15:1、约 3:1 至约 12:1、约 4:1 至约 10:1、约 5:1 至约 9:1、或约 9:1。在一些实施方式中,载体蛋白与紫杉烷的重量比是约 18:1 或更低、15:1 或更低、14:1 或更低、13:1 或更低、12:1 或更低、11:1 或更低、10:1 或更低、9:1 或更低、8:1 或更低、7:1 或更低、6:1 或更低、5:1 或更低、4:1 或更低、和 3:1 或更低中的任意比例。

[0207] 在一些实施方式中,载体蛋白使得组合物被给予个体(如人)而没有明显的副作用。在一些实施方式中,载体蛋白(如白蛋白)的量有效降低向人施用紫杉烷的一种或多种副作用。术语“降低施用紫杉烷的一种或多种副作用”是指减轻、缓解、改善或避免紫杉烷引起的一种或多种副作用,以及用于输送紫杉烷的输送载体(如使得紫杉烷适于注射的溶剂)引起的副作用。这些副作用包括,例如,骨髓抑制、神经毒性、超敏性、炎症、静脉刺激(venous irritation)、静脉炎、疼痛、皮肤刺激(skin irritation)、外周神经病、粒细胞缺乏性发热(neutropenic fever)、过敏反应、静脉血栓、外渗(extravasation)和它们的组合。然而,这些副作用仅仅是示范性的,与紫杉烷有关的其它副作用或副作用的组合都可以被降低。

[0208] 在一些实施方式中,组合物包括 Abraxane™。Abraxane™是由人白蛋白 USP 稳定的紫杉醇制剂,其可以分散在可直接注射的生理溶液中。当其分散在合适的含水介质如 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中时,Abraxane™形成稳定的紫杉醇胶体悬浮液。胶体悬浮液中的纳米颗粒的平均颗粒大小是约 130 纳米。由于 HSA 在水中自由溶解,Abraxane™能够以宽范围的浓度范围重构,从稀的(0.1mg/ml 紫杉醇)到浓的(20mg/ml 紫杉醇),包括,例如,约 2mg/ml 至约 8mg/ml,约 5mg/ml。

[0209] 制备纳米颗粒组合物的方法是本领域已知的。例如,含有紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒可以在高剪切力条件下(例如,超声波、高压匀化、或类似条件)制备。这些方法描述于,例如,美国专利 5,916,596、6,506,405 和 6,537,579 中,

也描述于美国专利公布 2005/0004002A1 中。

[0210] 简言之,紫杉烷(如多烯紫杉醇)被溶解在有机溶剂中,并且溶液可以被加到人血清白蛋白溶液中。使混合物接受高压匀化处理。随后可以通过蒸发去除有机溶剂。获得的分散体可以进一步冻干。合适的有机溶剂包括,例如,酮、酯、醚、氯化的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和氯仿/乙醇(例如,比例是 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:a)。

[0211] 纳米颗粒组合物中的其它组分

[0212] 本文所述的纳米颗粒可以在含有其它试剂、赋形剂或稳定剂的组合物中存在。例如,为了通过增加纳米颗粒的负 ζ 电势来增加稳定性,可以加入一些负电荷成分。这种负电荷成分包括但不限于,胆汁酸的胆汁酸盐,所述胆汁酸由甘氨酸胆酸、胆酸、鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、糖基鹅去氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸、lithocholic acid、熊脱氧胆酸、脱氢胆酸和其它组成;磷脂,包括卵磷脂(蛋黄)基磷脂,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 -双十四酰磷脂酰胆碱(DMPC)、双油酰磷脂酰胆碱(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,胆固醇硫酸钠和类似物。

[0213] 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如,兽医应用、家养宠物和农业动物。有宽范围的合适的纳米颗粒组合物制剂(参见,例如,美国专利 5,916,596 和 6,096,331)。下列制剂和方法仅仅是示范性的,决不是限制性的。适于口服施用的制剂可以由如下组成:(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、盐水或桔汁,(b) 胶囊、袋或片剂,各自含有预先确定量的活性成分,如固体或颗粒,(c) 在合适液体中的悬浮剂,和(d) 合适的乳剂。片剂可以包括乳糖、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、羟甲基纤维素钠、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、风味剂和药学上相容的赋形剂中的一种或多种。锭剂形式可以包括香料,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分,以及含有惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分的锭剂、乳剂、凝胶,和含有除活性成分外的本领域已知的此类赋形剂的类似形式。

[0214] 合适的载体、赋形剂和稀释剂的例子包括但不限于乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆、甲基纤维素、甲基和丙基羟基苯甲酸盐、滑石、硬脂酸镁和矿物油。制剂可以附加地包含润滑剂、湿润剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或风味剂。

[0215] 适于肠道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、缓冲液、抑菌剂、和使得制剂与目标接受者的血液生物相容的溶质,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。制剂可以保存在单位剂量或多剂量密封的容器中,如安瓿(ampules)和小瓶,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一刻加入无菌液体赋形剂,例如,注射用水。临时注射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。

[0216] 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 的 pH 范围中的任意范围。在一些实施方式中,组合物的 pH 被配制为不大于约 6,包括,例如,不大于约 6.5、7 或 8 中的任意范围(如约 8)。通过加入合适的张力修饰剂如甘油,也可以使组合物与血液等渗。

[0217] 试剂盒

[0218] 本发明也提供了用于本方法的试剂盒。本方法的试剂盒包括一种或多种容器,所述容器包括含紫杉烷的纳米颗粒组合物(或单位剂型和/或制品)和/或化疗剂,在一些实施方式中,还包括根据本文所述任意方法的使用说明书。试剂盒还可以包括对选择适于治疗的个体的说明。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,试剂盒中包含的一页纸)上的书面说明书,但是机器可读的说明书(例如,在磁盘或光盘上携带的说明书)也可以接受。

[0219] 在一些实施方式中,试剂盒包括:a) 组合物,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,b) 有效量的至少一种其它化疗剂,和 c) 用于同时和/或相继施用纳米颗粒和化疗剂的说明书,用于治疗增殖性疾病(如癌症)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多烯紫杉醇和 ortataxel 中的任意。在一些实施方式中,试剂盒包括纳米颗粒,包含 a) 组合物,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如 Abraxane™), b) 有效量的至少一种其它化疗剂,和 c) 用于同时和/或相继施用纳米颗粒和化疗剂的说明书,用于治疗增殖性疾病(如癌症)。

[0220] 在一些实施方式中,试剂盒包括:a) 组合物,所述组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,b) 组合物,所述组合物包括含有至少一种其它化疗剂和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,和 c) 用于同时和/或相继施用纳米颗粒组合物的说明书,用于治疗增殖性疾病(如癌症)。在一些实施方式中,试剂盒包括纳米颗粒,包括:a) 组合物,所述组合物包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如 Abraxane™), b) 组合物,所述组合物包括含有至少一种其它化疗剂和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒,和 c) 用于同时和/或相继施用纳米颗粒组合物的说明书,用于有效地治疗增殖性疾病(如癌症)。

[0221] 纳米颗粒和化疗剂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的组合物或两种或更多种组合物,其中一种组合物包括纳米颗粒,一个组合物包括化疗剂。

[0222] 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,seled Mylar 或塑料袋)和类似物。试剂盒可以任选地提供其它组分,如缓冲液和说明信息。

[0223] 关于应用纳米颗粒组合物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。容器可以是单位剂量、大包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,试剂盒可能提供为,含有足够的紫杉烷(如紫杉烷)剂量,如本文所述,以便为个体提供长时间的有效治疗,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。试剂盒也可以包括多单位剂量的紫杉烷和药物组合物和使用说明书,并且以足以贮存的药房应用的量包装,所述药房例如,医院药房和配药药房。

[0224] 本领域技术人员将知道,在本发明范围和精神内,几种变化是可能的。通过参考下列的非限制性例子,本发明将更加详细地被描述。下列实施例进一步说明了本发明,但是当然,不应该被解释为以任何方式限制其范围。

实施例

[0225] 实施例 1. 在每三周给予的 Abraxane™ III 期研究中, Abraxane™ 相比于 Taxol® 改进的响应和降低的毒性

[0226] 嗜中性白血球减少症和超敏性的发生率明显降低、不需要类固醇预先给药、更短的神经病持续时间、更短的输注时间和更高的剂量。

[0227] 在患有转移性乳腺癌 (MBC) 的个体中, 将 ABI-007 (Abraxane™) ——不含任何溶剂的、纳米颗粒形式的第一生物学相互作用性白蛋白结合的紫杉醇, 与基于 Cremophor® 的紫杉醇 (Taxol®) 比较。进行该 III 期研究以证实临床前研究, 从而证明 ABI-007 与 Taxol® 相比的优越效应和降低的毒性。使个体随机化设计为 3 周循环, 或是在 30 分钟期间 (静脉内) 给予 ABI-007 260mg/m² 而不预先给药 (n=229), 或是在 3 小时期间静脉内给予 Taxol® 175mg/m², 预先给药 (n=225)。与 Taxol® 相比, ABI-007 显示出明显更高的响应速度 (33% 比 19%; p=0.001) 和明显更长的肿瘤消退时间 (23.0 比 16.9 周, HR=0.75, p=0.006)。在接受 ABI-007 的个体中, 具有更长的整体存活趋势 (65.0 比 55.7 周; p=0.374)。在未计划的分析中, ABI-007 提高了接受二线或更高线治疗的个体的存活时间 (56.4 比 46.7 周, HR=0.73, p=0.024)。在 ABI-007 组中, 4 级中性白细胞减少症的发生率明显降低 (9% 比 22%, p < 0.001), 虽然紫杉醇剂量高 49%。3 级感觉神经病在 ABI-007 组中比 Taxol® 组中更加普遍 (10% 比 2%, p < 0.001), 但是比 Taxol® (中间数 73 天) 更容易被管理和改进速度更快 (中间数 22 天)。在 ABI-007 组的任一个体中, 没有发生严重的 (3 或 4 级) 治疗相关超敏反应, 虽然没有预先给药并且给药时间较短。与之相比, 3 级超敏反应在 Taxol® 组中发生, 虽然应用标准的预先给药 (胸痛: 2 个人; 过敏反应: 3 个人)。按照方案, 没有常规给予 ABI-007 组中的个体皮质类固醇和抗组胺药; 然而, 在 2% 的治疗周期中, 在 ABI-007 组中的 18 个个体 (8%) 中, 进行预先给药以防止呕吐、肌痛 / 关节痛或厌食; 而在 95% 的治疗周期中, Taxol® 组中的 224 个个体 (> 99%) 接受预先给药。2 个治疗组之间明显不同的唯一临床化学值是, 在 Taxol® - 治疗个体中, 血清葡萄糖水平更高, 所述个体也具有更高的高血糖症发生率, 其被报告为 AE (不利作用) (15[7%] 比 3[1%]; p=0.003)。总之, 相比于 Taxol®, ABI-007 在这些个体群中证明了更高的效应和优越的安全特性。治疗指数的改进和基于溶剂的紫杉烷所需的类固醇预先给药的消除, 使得该纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇成为 MBC 治疗中的重要改进。

[0228] 实施例 2. 在紫杉烷难治的转移性乳腺癌个体中, 每周给予 Abraxane™

[0229] 最近的 II 期临床研究示出, 在患有转移性乳腺癌的个体中, 以 125mg/m² 每周给予 Abraxane™ (纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇) 产生长期的疾病控制, 所述患者的疾病在应用 Taxol® 或 Taxotere® 治疗的情况下仍然进展 (即, 所述个体是紫杉烷难治性的)。

[0230] Abraxane™ 被认为代表了第一生物学相互作用组合物, 其利用受体介导 (gp60) 的通路, 所述通路被发现是获得活性成分 - 紫杉醇的高细胞内肿瘤浓度所必需的。II 期研究包括 75 个患有紫杉烷难治性转移乳腺癌的个体。每周以 125mg/m² 通过 30 分钟输注给予 Abraxane™, 不预先给予类固醇 / 抗组胺药或进行 G-CSF 预防。个体接受三次周剂量, 随后停止 1 周, 每 28 天重复。与 Taxol® 或 Taxotere® ——它们含有可能抑制肿瘤摄取的去污剂——

不同,白蛋白结合的纳米颗粒紫杉烷的作用机制可以产生改进的后果,特别是在这些难于治疗的个体群中。

[0231] 特别地,数据示出了,虽然在该高度预先治疗和预先紫杉烷暴露的个体群中的每周剂量是高达 $125\text{mg}/\text{m}^2$,但 75 个个体中仅有 3 个(4%)由于外周神经病而不得不停止 Abraxane™。而且,在经历 3 级外周神经病的个体中,一般 80%在仅延迟 1 或 2 周后能够重新开始治疗和继续接受降低剂量的 Abraxane™,平均再 4 个月。这一快速改进与我们从 III 期试验中的观察结果一致,所述结果是:与 Taxol®诱导的外周神经病相比,单独的紫杉醇(即,不含 Cremophor®)诱导的外周神经病快速改善。这些 Abraxane™ 临床试验经历提供了评价化疗剂紫杉醇本身的作用的第一临床机会,与溶剂的作用区分开来。基于 II 期和 III 期试验经历,现在数据表明,在持续时间和对个体的影响方面, Abraxane™ 产生的外周神经病比不上 Taxol® 或 Taxotere® 产生的外周神经病。

[0232] 对于给予 Taxol® 或 Taxotere® 后的外周神经病的临床经历, Abraxis Oncology 最近完成了对 200 个肿瘤学家的调查,肿瘤学家被问道:他们认为由 Taxol® 诱导的外周神经病经过多久能够得到改善和/或解决;25%的肿瘤学家报告“7-12 个月”,另外 23% 报告“没有解决”;对于 Taxotere®,各自的百分比是 29% 和 7%。这些数据与 Taxotere® 和 Taxol® 的包装插入物中的陈述一致。

[0233] 对 II 期数据的分析证明,在这些预后不良的群体(87% 内脏(肺和肝)疾病,69% > 3 个转移灶,88% 在紫杉烷情况下肿瘤生长)中, Abraxane™ 具有活性,所述群体是患有转移性乳腺癌的紫杉烷难治性个体。观察结果包括在 Taxotere® - 难治性个体中的疾病控制是 44%,在 Taxol® - 难治性个体中的疾病控制是 39%。在转移性情况下应用单独的 Taxotere® 时疾病发展的那些个体中(n=27),观察到在接受每周一次的 Abraxane™ 后的响应率是 19%。在转移性情况下应用单独的 Taxol® 时疾病发展的那些个体中(n=23),观察到在接受每周一次 Abraxane™ 后的响应率是 13%。

[0234] 当每周一次在 30 分钟期间给予时,发现 Abraxane™ 被良好耐受,其中不给予类固醇或 G-CSF 预防:4 级中性粒细胞减少症 =3%(没有 G-CSF);4 级贫血 =1%;没有严重的超敏反应(虽然没有预先给药)。在该高度预处理的个体群中,75%的个体以每周 $125\text{mg}/\text{m}^2$ Abraxane™ 的完全高剂量处理,没有由于毒性/副作用引起的剂量减低。在发生 3 级感觉性神经病的个体中,77%的个体能够重新开始减低剂量的 Abraxane™ ($75\text{--}100\text{mg}/\text{m}^2$) 和接受平均 12.2(范围,1-28)的额外剂量的 Abraxane™。明显注意到,在重新应用 Abraxane™ 的这些个体中,在神经病改善为 1 级或 2 级后 14 天内,80%(10 中的 8 个)的个体能够重新开始药物治疗。这些结果支持了关键的 III 期试验的观察结果,所述试验应用 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 Abraxane™,每 3 周给予,其中也注意到神经病的快速改进(中间数 22 天)。综合这两个临床试验,表明当单独给予紫杉醇时,发生的神经病似乎时间短并且容易控制。

[0235] Abraxane™ 应用微血管内皮细胞上的基于 gp60 受体的通路,以转运白蛋白-紫杉醇复合物到血管外并进入肿瘤间隙,已经显示, Taxol® 不通过这一机制转运。而且,白蛋白结合的蛋白 SPARC,在乳腺肿瘤中过度表达,可能在 Abraxane™ 的增加的肿瘤内积累中起作用。所提出的机制表明,一旦位于肿瘤间隙,则白蛋白-紫杉醇复合物会与肿瘤细胞表面上存在的 SPARC 结合,并且通过非溶酶体机制被迅速内化入肿瘤细胞中。

[0236] 此外,目前的紫杉烷制剂中一般应用的表面活性剂/溶剂,如Cremophor[®]、Tween[®] 80 和TPGS,强烈抑制紫杉醇与白蛋白的结合,从而限制跨内皮转运。示出的其它数据表明,在MX-1 乳腺癌异种移植物中,等剂量的 Abraxane[™] 比Taxotere[®] 的效率在统计学上有所改进。

[0237] 总之,75%的个体以完全高剂量进行治疗,剂量没有减低。数据表明,单独给予纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇而没有溶剂Cremophor[®]时,外周神经病得到快速改善。其它数据提供了增加的证据,证明该作用机制在增强个体结果方面可能起重要作用。

[0238] 实施例 3. 在MDA-MB-435 人肿瘤异种转移物中,Abraxane[™] (ABI-007) 与靶向抗血管生成促凋亡肽 (HKP) 协同作用。

[0239] 小的合成的促凋亡肽的抗血管生成活性由两个功能域构成,一个靶向于肿瘤微血管上的CD13 受体(氨基肽酶N),另一个在内化后干扰线粒体膜,这已经被报道。参见,Nat Med. 1999Sep;5(9):1032-8。第二代二聚体肽CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂ 命名为HKP(Hunter Killer Peptide),发现其具有改进的抗肿瘤活性。由于抗血管生成剂如Avastin[®]表现出与细胞毒性剂如5-氟尿嘧啶的协同作用,我们在MDA-MB-435 人乳腺肿瘤异种转移物中,评价抗血管生成剂HKP和Abraxane[™] (ABI-007) 的联合作用,Abraxane[™] 是白蛋白纳米颗粒紫杉醇,由血管内皮中的gp60 受体转运(Desai, SABCS2003)。

[0240] 方法:以平均肿瘤体积100mm³ 建立MDA-MB-435 人肿瘤异种转移物,将小鼠随机分为12-13 只动物的组,并用HKP、Abraxane[™] 或HKP和Abraxane[™] 处理。静脉输送HKP(250ug),每周1次,持续16周。静脉给予Abraxane[™],每日给予,持续5日,10mg/kg/日,仅第一周治疗给予。应用的Abraxane[™] 剂量实质上低于其MTD(30mg/kg/日,qd×5),以防止肿瘤完全消退,从而可以注意到HKP的作用。

[0241] 结果:在处理第19周时,在对照组(10,298mm³±2,570)和HKP(4,372mm³±2,470;p<0.05,比对照组)或ABI-007(3,909mm³±506;p<0.01比对照组)之间,肿瘤体积显著降低。与任一单药治疗相比,ABI-007和HKP的联合明显降低肿瘤体积(411mm³±386;p<0.01,比Abraxane[™] 单药治疗或HKP单药治疗)。所述处理被良好耐受。

[0242] 结论:Abraxane[™] (ABI-007)——纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇,与血管靶向抗血管生成剂二聚体肽HKP(CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂) 联合治疗MDA-MB-435 异种移植物乳腺肿瘤表明,相比于任一药剂的单药治疗,肿瘤体积显著降低。我们的结果显示,Abraxane[™] 和抗血管生成剂如HKPs或可能是Avastin[®]的联合,可以是有益的。

[0243] 实施例 4. 节律性ABI-007 治疗:纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇的抗血管生成和抗肿瘤活性

[0244] 实施例 4a

[0245] 方法:通过大鼠主动脉环、人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖和管腔形成试验评价ABI-007的抗血管生成活性。通过测定Balb/c 携带非肿瘤小鼠的外周血中循环内皮祖细胞(CEPs)的水平(n=5/组;剂量1-30mg/kg,腹膜内,qd×7)和流式细胞分析,确定ABI-007用于节律性治疗的最佳剂量(Shaked et al.,Cancer Cell,7:101-111(2005))。随后,在带有人MDA-MD-231 乳腺癌和PC3 前列腺癌异种移植物的SCID小鼠中,评价并比较节律性(qd;i.p.)和MTD(qd×5,1个周期,i.v.)ABI-007和Taxol[®]的抗肿瘤效应。

[0246] 结果:5nM 的 ABI-007 显著 ($p < 0.05$) 抑制大鼠动脉微血管向外生长,人内皮细胞增殖和管腔形成,分别为 53%、24% 和 75%。根据 CEP 测定,观察到 ABI-007 用于节律性治疗的最佳剂量是 6-10mg/kg。节律性 ABI-007 (6mg/kg) 而不是 Taxol[®] (1.3mg/kg) 显著 ($p < 0.05$) 抑制两种异种移植物模型中的肿瘤生长。节律性给予的 ABI-007 和 Taxol[®] 都不诱导任何体重减轻。虽然 MTD ABI-007 (30mg/kg) 比 MTD Taxol[®] (13mg/kg) 更有效地抑制肿瘤生长,但前者观察到明显的体重丢失。有趣的是,节律性 ABI-007 的抗肿瘤作用近似 MTD Taxol[®] 的抗肿瘤作用。

[0247] 结论:当用于节律性方案时,ABI-007 表现出强效抗血管生成和抗肿瘤活性。

[0248] 实施例 4b

[0249] 大鼠主动脉环分析。将 12 孔组织培养板包被有基质凝胶(Matrigel) (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA),使其于 37°C 和 5%CO₂ 下凝胶 30 分钟。从 8 至 10 周龄的雄性 Sprague-Dawley 大鼠切除胸主动脉,切为 1-mm 长的横截面切片,放在基质凝胶(Matrigel) 包被的孔中,用额外的基质凝胶(Matrigel) 覆盖。设置第二层基质凝胶(Matrigel)之后,用 EGM-II 覆盖这些环,于 37°C 和 5%CO₂ 下温育。EGM-II 由内皮细胞基础培养基 (EBM-II ;Cambrex, Walkersville, MD) 加内皮细胞生长因子构成,以 EGM-II Bulletkit (Cambrex) 被提供。随后将培养基更换为 EBM-II,补充有 2%FBS、0.25 μ g/ml 两性霉素 B 和 10 μ g/ml 庆大霉素。用含有载体 (0.9% 盐水 / 白蛋白)、羧基酰胺三唑 (CAI ; 12 μ g/ml) 或 ABI-007 (0.05-10nM 紫杉醇) 的 EBM-II 处理主动脉环 4 天,并在第 5 天照相。CAI 是已知的抗血管生成剂,以高于临床上可实现的浓度应用,作为阳性对照。用来自四种不同大鼠的主动脉重复试验 4 次。用 Adobe Photoshop 6.0 量化血管发生萌发面积,报告为正方形像素。

[0250] 如图 1A 所示,相对于载体对照,ABI-007 以浓度依赖性方式明显抑制大鼠主动脉微血管向外生长,在 5nM (53% 抑制) 和 10nM (68% 抑制) 时,取得统计学显著性 ($p < 0.05$)。以 ABI-007 的每一浓度单独存在的白蛋白量不抑制血管生成。

[0251] 内皮细胞增殖试验。在 37°C 和 5%CO₂ 下,在 EGM-II 中维持人脐静脉内皮细胞 (Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC ;Cambrex))。将 HUVECs 种于 12 孔板上,密度是 30,000 个细胞 / 孔,使其粘附过夜。随后吸取培养基,向每个孔加入含有载体 (0.9% 盐水 / 白蛋白) 或 ABI-007 (0.05-10nM 紫杉醇) 的新鲜培养基。48h 后,细胞被胰蛋白酶消化,用 Coulter Z1 计数器 (Coulter Corp., Hialeah, FL) 计数。所有试验重复三次。

[0252] 如图 1B 所示,人内皮细胞增殖被 5nM 和 10nM 的 ABI-007 显著抑制,分别抑制 36% 和 41%。

[0253] 内皮细胞管腔形成试验。用 Matrigel 包被 8 孔玻片室 (slide chambers),使其于 37°C 和 5%CO₂ 下凝胶 30 分钟。随后在含有载体 (0.9% 盐水 / 白蛋白) 或 ABI-007 (0.05-10nM 紫杉醇) 的 EGM-II 中,以 30,000 个细胞 / 孔种植 HUVECs,于 37°C 和 5%CO₂ 下温育 16 小时。温育后,在 PBS 中洗涤玻片,在 100% 甲醇中固定 10 秒钟,用 DiffQuick 溶液 II (Dade Behring Inc., Newark, DE) 染色 2 分钟。为了分析管腔形成,应用 2.5 $\times$ 物镜对每个孔进行数字化照相。设定一个阈值水平,以便遮蔽被染色的管。应用 MetaMorph 软件 (Universal Imaging, Downingtown, PA) 将相应面积测量为像素数目。试验重复进行三次。

[0254] 如图 1C 所示,ABI-007 在 5nM 和 10nM 时阻断管形成 75%。

[0255] 通过测量循环内皮细胞 (CEC) 和循环内皮祖细胞 (CEP) 确定 ABI-007 的体内最佳生物学剂量。将 6 至 8 周龄的雌性 Balb/cJ 小鼠随机分为下列 8 组 (每组 n=5): 未治疗; 通过每日腹膜内弹丸注射药物载体 (0.9% 盐水 / 白蛋白) 或 ABI-007 进行治疗, 剂量为 1、3、6、10、15 或 30mg/kg 紫杉醇, 进行 7 天。治疗末期, 通过心脏穿刺采取血样, 在含有 EDTA 的真空管 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) 中收集。用四色流式细胞仪计数 CECs 和 CEPs。应用特异于 CD45 的单克隆抗体排除 CD45+ 造血细胞。应用鼠类内皮标志物, 胎儿肝脏激酶 1/VEGF 受体 2 (flk-1/VEGFR2)、CD13 和 CD117 (BD Pharmingen, San Diego, CA), 描述 CECs 及其 CEP 亚类。进行核染色 (Procount; BD Biosciences, San Jose, CA) 以便排除血小板或细胞碎片干扰 CEC 和 CEP 计数精确性的可能性。红细胞裂解后, 利用设计用于排除死细胞、血小板和碎片的分析途径, 通过 FACSCalibur (BD Biosciences) 评价细胞悬浮液。为了分析 CEC 和 CEP 的百分数, 得到至少 100,000 个事件 / 样品。随后将 CECs 和 CEPs 的绝对数计算为, CEC 和 CEP 计数途径中收集的事件百分数乘以白细胞总数。确定染色细胞的百分数, 与合适的阴性对照比较。阳性对照被定义为, 大于非特异性背景染色。应用 7-氨基放射菌素 D (7AAD) 对存活细胞比凋亡和死亡细胞进行计数。

[0256] 图 2 示出了, 以 3、10-30mg/kg 每日腹膜内给予 ABI-007 持续 7 天, 明显降低非肿瘤携带 Balb/cJ 小鼠的 CEP 水平。然而, 10-30mg/kg 的 ABI-007 与表示毒性的白细胞计数的显著降低有关。虽然 6mg/kg 的 ABI-007 导致的 CEP 水平降低未达到统计学显著性, 但白细胞计数上的减少是不明显的。因此, 结论是, 节律性 ABI-007 的体内最佳生物学剂量是 3-10mg/kg 之间。在一个研究中, 每日腹膜内给予 1.3、3、6 或 13mg/kg 的节律性 Taxol® 持续 7 天没有显著降低 CEP 存活水平, 而 30mg/kg 或更高的节律性 Taxol® 引起小鼠严重的毒性并且最终死亡。以前报道, 腹膜内给予临床普遍应用剂量的 Taxol® 引起紫杉醇在腹膜腔中包封在 Cremophor® EL 胶束中, 结果使得血浆紫杉醇浓度不明显 (Gelderblom et al., Clin. Cancer Res. 8:1237-41 (2002))。这解释了不引起死亡的节律性 Taxol® (1.3、3、6 和 13mg/kg) 剂量为何不能改变 CEP 存活水平。在这种情况下, 腹膜内以 1.3mg/kg 剂量给予节律性 Taxol® 不会与 13mg/kg 的剂量有任何差异。因此, 选择较低剂量 1.3mg/kg 以便在随后的试验中使每次给予紫杉醇时的 Cremophor® EL 量最小化。

[0257] 节律性和 MTD ABI-007 相比于节律性和 MTD Taxol® 的抗肿瘤作用。人前列腺癌细胞系 PC3 和人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 得自 American Type Culture Collection (Manassas, VA)。将 PC3 细胞 (5×10^6) 皮下注射入 6 至 8 周龄 SCID 小鼠, 而 MDA-MB-231 细胞 (2×10^6) 原位植入雌性 SCID 小鼠的乳腺脂肪垫。当原发性肿瘤体积达到约 150-200mm³ 时, 将动物随机分为 8 组 (n=5-10/组)。每组应用下列各项治疗: 0.9% 盐水 / 白蛋白载体对照、Cremophor® EL 载体对照、节律性 Taxol® (1.3mg/kg, i. p., qd)、节律性 ABI-007 (3、6 或 10mg/kg 紫杉醇, i. p., qd)、MTD Taxol® (13mg/kg, i. p., qd $\times$ 5, 1 周期) 或 MTD ABI-007 (30mg/kg 紫杉醇, i. v., qd $\times$ 5, 1 个周期)。用测径器每周 1 次测量肿瘤垂直直径, 并计算它们的体积。在治疗末期, 从所有组的小鼠经心脏穿刺采取血样。CECs 和 CEPs 如本文所述计数。

[0258] 腹膜内每日给予节律性 ABI-007 (3、6 和 10mg/kg) 而不是 Taxol® (1.3mg/kg) 持续 4 周, 明显 ($p < 0.05$) 抑制 MDA-MB-231 和 PC3 肿瘤生长 (图 3A 和图 3B)。节律性给予的 ABI-007 和 Taxol 都不诱导任何体重减轻 (图 3C 和图 3D)。虽然 MTD ABI-007 (30mg/kg) 抑

制肿瘤生长比 MTD **Taxol**[®] (13mg/kg) 更加有效,在前者中观察到明显的体重丢失,表明具有毒性。此外,药物末次剂量后 6 天,用 MTD ABI-007 治疗的 5 只小鼠中的 2 只表现出单肢体的麻痹迹象。麻痹是暂时的,在 24-48 小时内恢复。有趣的是,在 MDA-MB-231 异种移植物模型中,6mg/kg 的节律性 ABI-007 的抗肿瘤作用类似于 MTD **Taxol**[®] 的作用 (图 3A)。增加节律性 ABI-007 的剂量至 10mg/kg 似乎不赋予更显著的肿瘤生长抑制作用。相比而言,在 PC3 异种移植物中,10mg/kg 的节律性 ABI-007 比 3 和 6mg/kg 引起更强的抗肿瘤响应 (图 3B)。

[0259] 节律性 ABI-007 以剂量依赖性方式显著降低 MDA-MB-231 肿瘤携带小鼠中的存活 CEPs 水平 (图 4A)。在 PC3 肿瘤携带小鼠中,响应于节律性 ABI-007,存活 CEP 水平也表现出剂量依赖性降低,但仅在 10mg/kg 达到统计学显著性 (图 4B)。在两种异种移植物模型中,CEPs 的水平没有被节律性 **Taxol**[®] 改变 (图 4A 和图 4B)。

[0260] 节律性和 MTD ABI-007 与节律性和 MTD **Taxol**[®] 对肿瘤内微血管密度的作用被研究。5-um 厚的切片得自冷冻的 MDA-MB-231 和 PC3 肿瘤,通过本领域技术人员已知的标准方法,应用 H&E 对其染色用于组织学检查。为了检测微血管,用大鼠抗小鼠 CD31/PECAM-1 抗体 (1:1000, BD Pharmingen) 对切片染色,随后用德克萨斯红 (Texas Red) - 偶联的羊抗大鼠二抗 (1:200, Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA) 染色。单个微血管被定义为,CD31/PECAM-1d 染色阳性的不连续簇或单个细胞,腔的存在不是用于作为微血管评分所必需的。每一肿瘤的 MVD 表示为三个染色最密集的区域平均数,以 20× 物镜在 Zeiss AxioVision3.0 荧光显微成像系统中鉴定。对每一载体对照或治疗组,分析 4 至 5 种不同肿瘤。

[0261] 在 MDA-MB-231 肿瘤中,6 和 10mg/kg 的节律性 ABI-007,以及 MTD ABI-007 似乎轻微降低微血管密度 (microvessel density (MVD)),虽然没有达到统计学显著性 (图 5A)。在 PC3 肿瘤中,3 和 10mg/kg 的节律性 ABI-007,似乎降低 MVD,但没有达到统计学显著性 (图 5A)。有趣的是,在 MVD 和存活 CEP 水平之间存在明显的关联性,这发生于 MDA-MB-231 (图 5B ; $r=0.76$, $P=0.04$) 而不是 PC3 (图 5C ; $r=-0.071$, $P=0.88$) 模型中。

[0262] 进行体内血管生成评价。进行基质凝胶栓灌注分析 (Matrigel plug perfusion assay),对本领域技术人员已知的方法进行微小的修改。简言之,在第 0 天将补充有 500ng/ml 碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF; R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) 的 0.5ml 基质凝胶 (Matrigel) 皮下注射入 10 周龄雌性 Balb/cJ 小鼠的侧腹。在第 3 天,将动物随机分配到 8 组中 (每组 $n=5$)。各组用下列各项处理:0.9% 盐水 / 白蛋白载体对照、**Cremophor**[®] EL 载体对照、节律性 **Taxol**[®] (1.3mg/kg, i. p., qd)、节律性 ABI-007 (3、6 或 10mg/kg 紫杉醇, i. p., qd)、MTD **Taxol**[®] (13mg/kg, i. v., qd×5) 或 MTD ABI-007 (30mg/kg 紫杉醇, i. v., qd×5)。作为阴性对照,另外 5 只相似年龄的雌性 Balb/cJ 小鼠注射以单独的基质凝胶 (Matrigel)。在第 10 天,对所有动物静脉注射 0.2ml 的 25mg/ml FITC-葡萄糖 (Sigma, St. Louis, MO)。随后收集血浆样品。去除基质凝胶栓 (Matrigel plugs),用分散酶 (Dispase (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA)) 于 37°C 温育过夜,随后匀浆化。用 FL600 荧光平板读数器 (Biotech Instruments, Winooski, VT) 获得荧光读数。血管生成反应表示为基质凝胶栓荧光比血浆荧光的比值。

[0263] 6 和 10mg/kg 的节律性 ABI-007 似乎减低血管生成,虽然抑制作用没有达到统计学

显著性(图6)。与各自的载体对照相比,血管生成似乎不被3mg/kg的节律性ABI-007、MTD ABI-007、MTD和节律性Taxol®改变(图6)。这些结果类似于本文所述的肿瘤内MVD结果。

[0264] 实施例5. Nab-5109—一种纳米颗粒白蛋白结合的IDN5109(A Nanoparticle albumin-bound IDN5109(nab-5109))—表现出比Tweent[®]制剂(Tweent[®]-5109, Ortataxel)改进的效率和降低的毒性

[0265] 方法:应用nab技术制备纳米颗粒nab-5109,用激光散射表征。在裸鼠中(n=5/组),针对Pgp+DLD-1(已知其抵抗紫杉醇和多烯紫杉醇-Vredenburg et al, JNCI93:1234-1245, 2001)人结肠癌异种移植植物,测定Nab-5109和Tweent-5109,剂量是50mg/kg(Tweent[®]-5109,以前表示为MTD)和75mg/kg(nab-5109),以q3d×4静脉内给予。也应用PBS和人血清白蛋白(HSA)对照组。

[0266] 结果:Nab-5109产生具有平均大小、 $Z_{Ave} = 119\text{nm}$;Zeta电位=-32.7mV的纳米颗粒。将Nab-5109冻干为容易在盐水中分散的干燥粉末。在体内,在携带肿瘤的小鼠中,应用Tweent[®]-5109(50mg/kg, 8.8%体重丢失)的体重丢失明显大于应用nab-5109(75mg/kg, 3.4%体重丢失)(ANOVA, $p < 0.001$),这表示nab-5109具有实质上更低的毒性,虽然剂量高了50%。nab-5109和Tweent[®]-5109对肿瘤有明显抑制(ANOVA, $p < 0.0001$ 比对照), nab-5109(75mg/kg)和Tweent[®]-5109(50mg/kg)的肿瘤生长分别延迟36天和28天。在抑制肿瘤生长方面,Nab-5109比Tweent[®]-5109更有效(ANOVA, $p=0.0001$)。PBS和HAS对照组之间,在毒性和效应方面没有差异。

[0267] 结论:纳米颗粒白蛋白结合的nab-5109被成功制备,并且可以以比Tweent[®]-5109高50%的剂量给予,虽然剂量更高、但具有较低毒性。与Tweent[®]-5109相比,在Pgp+DLD-1人结肠异种转移物中,75mg/kg(q3d×4)的nab-5109,在此较高剂量下,表现出明显改进的效应。

[0268] 实施例6. 纳米颗粒白蛋白结合的(Nanoparticle Albumin Bound(nab))二聚体硫代秋水仙碱nab-5404、nab-5800和nab-5801:Abraxane[™]和依立替康的抗肿瘤活性的比较性评价

[0269] 方法:应用纳米颗粒白蛋白结合(nab)技术制备纳米颗粒秋水仙碱。应用人MX-I乳腺癌培养物,体外评价细胞毒性。比较伊立替康和Abraxane[™]在裸鼠中的体内抗肿瘤活性(人HT29结肠肿瘤异种移植植物)。nab-秋水仙碱和依立替康的剂量水平是20mg/kg、30mg/kg和40mg/kg,以q3d×4静脉给予。Abraxane[™]的剂量是其MTD,30mg/kg,以qd×5给予。

[0270] 结果:疏水硫代秋水仙碱二聚体产生如下的纳米颗粒:对于nab-5404、nab-5800和nab-5801而言,平均大小 $Z_{Ave}(\text{nm})$ 分别为119、93和84。通过0.22um过滤器和冻干,对纳米颗粒悬浮液除菌。在体外,nab-5404是三种类似物中对抗MX-I最有效的($p < 0.0005$, ANOVA), (对于nab-5404、nab-5800和nab-5801, $IC_{50}(\text{ug/ml})$ 分别是18、36和77),以及在体内对抗HT29异种移植植物是最有效的($p < 0.0001$, ANOVA)。应用剂量40mg/kg、30mg/kg和20mg/kg, nab-5404分别抑制肿瘤体积93%、79%和48%。与之相比,分别应用剂量40mg/kg、30mg/kg和20mg/kg, nab-5800仅抑制肿瘤体积分别为31%、16%和21%; nab-5801仅抑制肿瘤体积分别为17%、30%和23%。Nab-5404在所有剂量水平下都比伊立替康更加有效($p < 0.008$, ANOVA),在40mg/kg、30mg/kg和20mg/kg水平,伊立替康对肿瘤体

积仅分别抑制 48%、34% 和 29%。与 Abraxane™ 相比,基于相等的体重丢失,nab-5404 在等毒性剂量 (equitoxic dose (ETD)) 下更具有活性 ($p < 0.0001$, ANOVA)。在各自的 ETD 下,肿瘤体积被 nab-5404 (40mg/kg, q4d×3) 抑制 93%,被 Abraxane™ (30mg/kg, qd×5) 抑制 80%。

[0271] 结论:应用 Nab 技术将 3 个疏水性二聚体硫代秋水仙碱 (IDN5404、IDN5800、IDN5801) 转变为适于静脉注射的纳米颗粒。Nab-5404 相比于 nab-5800 和 nab-5801 具有优越的体外和体内抗肿瘤活性。Nab-5404 比等剂量的伊立替康 (Irinotecan) 更有效。在等毒性剂量下,由体重减轻进行确定, nab-5404 比 Abraxane™ 更有效。这些数据使得有理由对 nab-5404 作进一步研究。

[0272] 实施例 7. Abraxane™ 比 Taxotere® :毒性和效率的临床前比较

[0273] 方法:在以 q4d×3 时间表给予药物的裸鼠中的剂量范围研究中,比较 Abraxane™ 和 Taxotere® 的毒性。剂量水平是 Taxotere® 7、15、22、33 和 50mg/kg, ABX15、30、60、120 和 240mg/kg。在带有人 MX-1 乳腺异种移植物的裸鼠中,比较 Abraxane™ 和 Taxotere® 的抗肿瘤活性,剂量是每周 15mg/kg,持续 3 周。

[0274] 结果:在小鼠的剂量增加研究中, Taxotere® 最大耐受剂量 (maximum tolerated dose (MTD)) 是 15mg/kg,致死剂量 (lethal dose (LD₁₀₀)) 是 50mg/kg。与之相比, Abraxane™ MTD 在 120 至 240mg/kg 之间, LD₁₀₀ 是 240mg/kg。在肿瘤研究中, Abraxane™ 比相等剂量的 Taxotere® 在肿瘤生长抑制方面更有效 (79.8% 比 29.1%, $p < 0.0001$, ANOVA)。

[0275] 结论:在 MX-1 肿瘤模型中,当以相等剂量测定时,纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇 (Abraxane™) 优于 Taxotere®。而且, Abraxane™ 的毒性明显低于 Taxotere® 的毒性,使得 Abraxane™ 的剂量水平实质上更高。这些结果类似于用 Abraxane™ 与 Taxol® 相比所见的增强的治疗指数,表明表面活性剂的存在可能损害紫杉烷的转运、抗肿瘤活性和增加紫杉烷的毒性。在其它肿瘤模型中,比较 Abraxane™ 和 Taxotere® 的研究正在进行中。

[0276] 实施例 8. 具有对微管蛋白和拓扑异构酶 1 的双重作用机制的纳米颗粒白蛋白结合的硫代秋水仙碱二聚体 (Nanoparticle Albumin Bound Thiocolchicine dimer (nab-5404)):体外和体内活性的评价

[0277] 方法:应用 MCF7-S 乳腺癌及其多重药物抗性突变体 MCF7-R (p gp+) 检测 IDN5404 的细胞毒性活性。也针对 NCI-60 人肿瘤细胞系组评价其细胞毒性。应用多种时间表,将纳米颗粒白蛋白结合的 nab-5404 静脉给予 SCID 小鼠,所述 SCID 小鼠皮下植入有人 A121 卵巢肿瘤异种移植物的。

[0278] 结果:对于 MCF7 细胞系,母体化合物秋水仙碱,显示了肿瘤生长抑制活性,对 MCF7-S 细胞的 IC₅₀ 值 (50% 生长抑制浓度) 是 3.9 ± 0.2 nM。抗性变体 MCF7-R 显示了 IC₅₀ 值为 66 ± 8.6 nM,由于药物抗性, IC₅₀ 增加约 17 倍。IDN5404 显示了对两种细胞系的活性增加,表明了 IC₅₀ 值分别是 1.7 ± 0.1 和 40 ± 3.8 nM。这些结果在 NCI60 人肿瘤细胞系组中得到确认, IDN5404 的平均 IC₅₀ $< 10^{-8}$ M,在 MCF7-S 和 MCF7-R 细胞系中抗性大于 10 倍。COMPARE 算法鉴定 IDN5404 为微管蛋白结合物,类似于长春花碱,从而证明了前面的结果。体内针对 A121 卵巢肿瘤异种移植体, nab-5404 的剂量和效应是剂量和时间依赖性的。纳米颗粒 nab-5404 被良好耐受并且能够诱导完全退缩和治愈:静脉给药 24mg/kg, qd×5, 5 只小鼠中的 5 只是长期存活者 (long-term survivors (LTS)),没有肿瘤的证据。然而,增加剂量至

30mg/kg 使得 5 只中的 5 只毒性死亡。在 q3d×4 方案中,30mg/kg 使得 5 只小鼠中的 4 只 LTS,在 50mg/kg 时,5 中的 5 只毒性死亡。应用 q7d×3 方案,40mg/kg 使得 5 只小鼠中的 3 只 LTS,在 50mg/kg,4 只中的 4 只被观察到 LTS。

[0279] 结论:IDN5404——一种新的具有双重作用机制的硫代秋水仙碱二聚体——在 pgp- 表达的、顺铂和托泊替康抗性细胞系中表现出活性。在体内,纳米颗粒白蛋白结合的 nab-5404 对 A121 卵巢异种移植物有活性。

[0280] 实施例 9. Abraxane™ 和其它药剂的联合试验

[0281] 由于上述 Abraxane™ (ABX, 纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇) 的有利性质, Abraxane™ 已被应用于以及正被应用于许多不同给药方式和时间表的研究中,并且与其它肿瘤学药物以及放射治疗联合。这些列举如下:

[0282] 在转移性乳腺癌中,这些研究包括:

[0283]

随机化 II 期试验, 每周 Abraxane™ 联合吉西他滨, 在 HER2 阴性转移性乳腺癌个体中	ABX 125, 吉西他滨 1000 mg/m ² , D1、8; q3wk	为了评价 ABX 和吉西他滨的联合, 在一线 MBC 中
II 期研究, 每周剂量密集纳米颗粒紫杉醇 (ABI-007) 卡铂, 用 Herceptin® 作为晚期 HER2 阳性乳腺癌的一线和	ABX 100 mg/m ² , 卡铂 AUC2, 两者都为 D1、8、15; Her 2mg/kg (4mg/kg, wk a) q4wk × 6	数据对于联合应用 ABX 与卡铂和/或 Herceptin® 将是重要的。也有助于其它联合。

[0284]

二线治疗		
每周长春花(Vinorelbine)和 Abraxane™, 带有或不带有 G-CSF, 在 IV 期乳腺癌中: I-II 期研究	L1:ABX 80, Nav 15; L2:ABX 90, Nav 20; L3:ABX 100, Nav 22.5; L4:ABX 110, Nav 25; L5:ABX 125, Nav 25 qwk	ABX 联合 Navelbine®在 一线 MBC 中的多中心研 究
II 期试验, 每周 Abraxane™ 单药治疗, 用于一线 MBC(加 Herceptin®, 在 Her2+pts 中)	ABX 125 mg/m ² , Q3/4wk	在一线 MBC 中, 125 mg/m ² 的每周 ABX 单药 治疗的相对大的 II 期试 验
I/II 期试验, Abraxane™加 Doxil®, 用于 MBC 加限制的 PK	ABX+蒽环类抗生素	
3 组 II 期试验, 一线 MBC 中	ABX 每周(130mg/m ²), 比 q2wk (260mg/m ²) 比 Q3wk (260mg/m ²)	为了优化 ABX 单药治疗 方案, 用于 MBC
3 组 II 期试验, 一线和二线 MBC 中, 伴随生物学相关性 分析	ABX 每周, 比 ABX q3wk 比 Taxol®每周	随机化 ABX MBC 试验, 以获得重要数据: 每周 ABX 比每周 Taxol®; 每 周 ABX 比每三周 ABX; 加生物标记研究(窑蛋白 -1 和 SPARC)
I/II 期 Abraxane™+GW572016	TBD	ABX 和 GW572016 结合 (双重 EGFR 抑制剂和 对 BC 最有前途的新的生 物学药剂之一)
I 期剂量增加研究, 2 天口服 吉非替尼化学敏化脉冲, 在 每周 Abraxane™之前给予, 在晚期实体瘤个体中	Abraxane™ 100mg/m ² , 每 周一次, 4 周中给予 3 周; 吉非替尼起始于 1000 mg/d ×2 天	该 I 期试验为了确定 2 天 吉非替尼脉冲的安全性和 耐受性, 在 Abraxane™ 给药之前给予
II 期一线 MBC 试验	每周 ABX(125 mg/m ² , 2wk 进行, 1wk 停 止)+Xeloda® 825mg/m ² ,	为了评价 ABX 和 Xeloda®联合, 在一线 MBC 中, 使用每周一次

[0285]

	d1-14 q3wk	2 周, 1 周停止的 ABX 给药方案
Abraxane™的 II 期探索辅助试验, 在乳腺癌中	剂量密集 AC+ G-CSF→每周 ABX→Avastin®	“超剂量密集”的探索辅助研究
Abraxane™, 在剂量密集辅助化疗中, 用于早期乳腺癌	AC q2w ×4+ G-CSF→ABX q2wk ×4	剂量密集 ABX 方案的探索辅助研究, 其为对标准辅助方案的选择
Abraxane™的 II 期探索辅助试验, 在乳腺癌中	AC q2wk→ ABX q2wk + G-CSF	探索辅助研究, 在 III 期辅助试验准备中

[0286] 在乳腺癌新辅助情况下, 研究包括:

[0287]

II 期试验, 剂量密集新辅助吉西他滨、表阿霉素、ABI-007(GEA), 在局部晚期或炎性乳腺癌中	新辅助: 吉西他滨 2000, 表阿霉素 60, ABX 175 mg/m ² , Neul 6mg SC, 所有为 D1 q2wk ×6 辅助: Gem 2000, ABX 220, Neul 6 mg D1 q2wk × 4	此新辅助研究是基于来自欧洲 GET 数据, 示出了高活性。在目前的方案中, ABX 将替换 T 或 Taxol [®] 。
Abraxane [™] 的 II 期手术前试验, 随后 FEC(适当地, +Herceptin [®]), 在乳腺癌中	ABX 220 mg/m ² , q2wk ×6, 随后 FEC ×4 (+Herceptin [®] , 用于 Her2+pts)	
临床前药物-药物相互作用研究	ABX+其它药剂	
II 期新辅助	(ABX+Herceptin [®]), 随后 (Navelbine [®] +Herceptin [®])	
新辅助化疗的随机化 II 期试验, 在乳腺癌个体中	TAC 比 AC, 随后 ABX+卡铂比 AC, 随后 ABX+卡铂+ Herceptin [®]	为了评价 AC 随后 ABX/卡铂或 ABX/卡铂/Herceptin [®] 联合比 TAC(FDA 批准的辅助 BC 方案), 在新辅助条件下
II 期新辅助试验, Abraxane [™] 和卡培他滨, 在局部晚期乳腺癌中	ABX: 200 mg/m ² , D1; Xel: 1000 mg/m ² , D1-14; q3wk ×4	
II 期试验, 新辅助化疗(NCT)和纳米颗粒紫杉醇(ABI-007, Abraxane [™]), 在临床 IIA、IIB、IIIA、IIIB 和 IV 期(具有完整的原发性)乳腺癌女性中	ABX 300 mg/m ² , q3wk	

[0288]

[0289] 在肺癌研究中, 试验包括:

[0290]

I/II 期试验, Abraxane™单药治疗, 在一线晚期 NSCLC 中	ABX 每周	第一 II 期试验, ABX 联合卡铂, 在 NSCLC 中。
II 期试验, 每周 Abraxane™加卡铂, 在一线 NSCLC 中	ABX: 125 mg/m ² , D1、8、15; 卡铂: AUC6 D1; q4wk	
I 期试验, 卡铂和 Abraxane™, 以每周和每三周时间表在晚期恶性实体瘤个体中进行	组 1: ABX 100、125、150 mg/m ² , D1、8、15 q4wk; 组 2: ABX 220、260、300 mg/m ² , D1 q3wk。卡铂 AUC6, 在两个组中	该 2-组 I 期试验会产生重要的 ABX/卡铂联合数据, 用于此联合在多种疾病中的进一步研究。
II 期试验, ABI007(Abraxane™) 和卡铂, 在晚期非小细胞肺癌中	ABX 水平(a): 225 mg/m ² ; 水平(b): 260 mg/m ² ; 水平(3): 300 mg/m ² ; q3wk 卡铂固定于 AUC6 q3wk	此 II 期 NSCLC 研究会产生数据, 用于肺癌中进一步的 III 期注册试验。
I 期试验, ABI007(Abraxane™) 和卡铂	ABX q3wk	
I/II 期研究, Abraxane™+Alimta®, 用于二线 NSCLC	TBD	因为具有非重叠毒性曲线, ABX 和 Alimta®可以是有前途的联合
I/II 期试验, Abraxane™加顺铂, 在晚期 NSCLC 中		
I/II 期研究, Abraxane™、Navelbine®, 加顺铂, 用于治疗晚期 NSCLC		
II 期 ABX 单药, 在一线 NSCLC 中	ABX 260 mg/m ² , q3wk	第一 ABX 试验, NSCLC 中
II 期研究, Abraxane™单药, 在二线 NSCLC 中	组 1: ABX q3wk; 组 2: ABX 每周。剂量 TBD	
I/II 期试验, 每周	一线	
Abraxane™和卡铂, 在晚期 NSCLC 中		

[0291]

[0292] 前列腺中的研究包括：

[0293]

随机化 II 期 ABX 每周，比 Q3W，在一线(front line)HRP 中	10mg/m ² ，每周，比 260 mg/m ² ，q3wk	
II 期 ABX，在一线前列腺癌中	每周 ABX	II 期研究，每周一次 ABX，在一线 HRPC 中
II 期新辅助试验	TBD	ABX 的多中心新辅助试验，在前列腺癌加生物标志研究中
II 期 ABX 100mg 每周无间隔		

[0294] 卵巢癌中的研究包括：

[0295]

Abraxane™的 II 期试验，用于治疗晚期卵巢癌（三线）	TBD	
I 期试验，Abraxane™和卡铂，用于治疗晚期卵巢癌	ABX 每周+卡铂 AUC6	
II 期试验，Abraxane™/卡铂，用于复发卵巢癌		

[0296] 在放化疗中的研究包括：

[0297]

I/II 期试验，Abraxane™联合放射，在 NSCLC 中		
Abraxane™联合放射	动物模型	
H&N(头颈癌)	TBD	

[0298] 其它研究包括：

[0299]

ABX 的 II 期试验, 治疗持续或复发子宫颈癌	125 mg/m ² , 1、8、15, q28 天	
II 期, 在以前治疗的(100 ABX) 和未治疗的 (150 ABX)转移性癌中	26-70	
ABI007 的 II 期单一治疗		
应用, 用于治疗非造血系统恶性病		
Abraxane™联合抗血管生成剂, 如 Avastin®。		
Abraxane™联合蛋白酶抑制剂如 Velcade®。		
Abraxane™联合 EGFR 抑制剂如 Tarceva®		
随机化 II 期试验, 每周吉西他滨、Abraxane™和外部放射, 用于局部晚期胰腺癌		

[0300]

[0301] 实施例 10. 纳米颗粒发明药物与其它药剂和治疗方式的组合

[0302] 本文所述的纳米颗粒发明药物的较低毒性使得能够与其它具有更加有益效果的肿瘤学药物和其它治疗方式结合。这些包括纳米颗粒形式的紫杉醇、多烯紫杉醇、其它紫杉烷和类似物、格尔德霉素、秋水仙碱和类似物、combretastatins 和类似物、疏水嘧啶化合物、lomaiviticins 和类似物, 包括具有 lomaiviticin 核心结构的化合物, 埃博霉素和类似物、discoderaiolide 和类似物等等。本发明的药物可以和紫杉醇、多烯紫杉醇、卡铂、顺铂、其它铂类 (platins)、阿霉素、表阿霉素、环磷酰胺、异环磷酰胺、吉西他滨、卡培他滨、长春瑞滨、托泊替康、依立替康、他莫昔芬、喜树碱、5-FU、EMP、依托泊甙、氨甲喋呤和类似物组合。

[0303] 实施例 11. Abraxane™和卡铂及 Herceptin®的联合

[0304] Taxol®和卡铂的联合已显示出对转移性乳腺癌的显著效应。在每周时间表中, 在这种联合中, Taxol®仅仅可以以 80mg/m² 的剂量给药。更高的剂量由于毒性不能被耐受。此外, 当 Herceptin®包含在治疗方案中时, HER-2- 阳性个体得到更大益处。进行此开放性标记 II 期研究以便确定 ABI-007 (Abraxane™) 与这些药物的协同治疗作用。开始目前的研究以评价 ABI-007/ 卡铂和 Herceptin®对于 HER-2 阳性疾病个体的安全性和抗肿瘤活性。ABI-007 与卡铂和 Herceptin®联合给予, 每周静脉给予患有 HER-2 阳性晚期乳腺癌的个体。一组 3 个

个体接受剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ IV 的 ABI-007, 随后接受卡铂, 目标 $\text{AUC}=2$, 每周给予, 和 Herceptin[®] 输注 (第 1 周为 $4\text{mg}/\text{kg}$, 在随后各周为 $2\text{mg}/\text{kg}$), 1 个周期。这些个体对药物的耐受十分好, 因此对于所有的随后周期和个体, ABI-007 的剂量被增高至 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。迄今为止已处理了 6 个个体。评价响应的 4 个个体中, 所有 4 个个体 (100%) 对治疗表现出响应。应该注意, 由于 Abraxane[™] 的毒性较低, 可以给予比 Taxol[®] 更高总剂量的紫杉醇, 对个体产生益处。

[0305] 实施例 12. Abraxane[™] 与卡铂联合

[0306] Taxol[®] 与卡铂的联合在肺癌中表现出明显效果。在患有肺癌的个体中, 正在进行以 3 周方案联合应用 Abraxane[™] 和卡铂的另一研究。

[0307] 实施例 13. Abraxane[™] 与放射联合应用

[0308] 实施例 13a

[0309] Abraxane[™] 与临床放疗联合, 增强治疗效果和降低正常组织的毒性。应用 Abraxane[™] 增强对肿瘤的放疗治疗益处; 增强肿瘤对单次放射和分次放射的反应; 增强正常组织对放射的反应和增强放疗的治疗比。

[0310] 应用被称为 OCa-I 的鼠类卵巢癌, 其已经被广泛研究。首先, 相对于局部肿瘤放射, 给予 Abraxane[™] 的最佳时间被设定为产生最大抗肿瘤效应。通过肌肉内注射肿瘤细胞, 肿瘤于小鼠的右侧后肢产生, 当肿瘤大小达到 8mm 时开始治疗。用 10Gy 单剂量放射, 单剂量 Abraxane[™] 和应用 Abraxane[™] 联合治疗来治疗小鼠, 所述联合治疗中, Abraxane[™] 在放射前 5 天至放射后 1 天的不同时间给予。应用等于或高于紫杉醇最大耐受剂量的约 1.5 倍的 Abraxane[™] 剂量, 剂量为 $90\text{mg}/\text{kg}$ 。效应终点是肿瘤生长延迟。每组由 8 只小鼠构成。如目标 1 (Aim1) 所述, 产生和治疗肿瘤。效应终点是肿瘤生长延迟。应用 5、7.5 或 10Gy 照射肿瘤, 其以每日 1、1.5 或 2Gy 照射的单次剂量或分割剂量给予, 连续 5 天。由于 Abraxane[™] 保持在肿瘤中数天并且发挥其对 5 个每日分割中的每一个的增强作用, 在放射方案起始时即刻给予 Abraxane[™]。由于临床放疗的最终目标是实现肿瘤治愈, Abraxane[™] 增强肿瘤放射可治愈的潜力被确定。应用与分割肿瘤生长延迟研究中所述的方案相同的方案, 除了每日给予 2 至 16Gy 的剂量范围, 持续 5 天 (总辐射剂量是 10 至 80Gy)。肿瘤然后被消退, 至照射后 120 天时肿瘤再生长, 此时测定 TCD50 (使 50% 的动物产生局部肿瘤治愈所需的放射剂量)。有两种 TCD50 试验: 仅仅放射和 Abraxane[™] 加放射, 每一试验由 10 个放射剂量组构成, 各自含有 15 只小鼠。为了提供治疗益处, 任何放射增强剂包括 Abraxane[™], 其增加的肿瘤放射反应必须大于由放射引起的正常组织损伤的增加。评价对空肠粘膜的损伤—受到紫杉醇影响的一种高增殖性组织。应用空肠微集落试验 (jejunal microcolony assay) 确定暴露于放射的小鼠的空肠中的隐窝上皮细胞的存活情况。使小鼠暴露于周身放射 (WBI), X 线的日剂量从 3 至 7Gy, 连续 5 天。用 Abraxane[™] 处理小鼠, 以相等的紫杉醇剂量 $80\text{mg}/\text{kg}$, 在 WBI 首次剂量前 24 小时静脉给予, 在 WBI 末次剂量后 3.5 天杀死小鼠。制备空肠进行组织学检查, 计数空肠横截面中产生的隐窝数。为了绘制放射存活曲线, 产生的隐窝数被转变为存活细胞数。

[0311] 实施例 13b

[0312] 本试验的目标是评价 ABI-007 是否 (a) 作为单一药剂具有针对同系鼠卵巢癌 OCa-I 的抗肿瘤作用, 和 (b) 在前述实施例所述的联合治疗方案中增强 OCa-I 肿瘤的放射反应, 对前述实施例作下列修改。

[0313] 将 OCa-I 肿瘤细胞肌肉内注射入 C3H 小鼠的后肢。当生长至平均直径 7mm 时,开始对携带肿瘤的腿部应用局部放射 (10Gy), 静脉给予 ABI-00790mg/kg 的单一治疗,或两种治疗。为了确定最佳治疗方案,在放射前 5 天至 9 小时以及放射后 24 小时给予 ABI-007。治疗终点是绝对肿瘤生长延迟 (absolute tumor growth delay (AGD)), 定义为治疗肿瘤和未治疗肿瘤之间直径从 7mm 生长至 12mm 的天数的差异。对于联合应用 ABI-007 和放射治疗的组,计算增强因子 (enhancement factor (EF)), 为联合治疗的肿瘤和仅用 ABI-007 治疗的肿瘤从 7mm 生长至 12mm 的天数差异与仅用放射治疗的肿瘤的 AGD 的比值。为了评价用于分割放射方案的 ABI-007 对终点肿瘤治愈的放射增强效应,进行 TCD50 试验并在治疗 140 天后分析。5 个每日分割中的 5 至 80Gy 的总剂量或是单独给予或是与 ABI-007 联合给予,ABI-007 在首次放射剂量之前 24 小时给予。

[0314] 与未治疗肿瘤的 16 天相比,作为单一药剂,ABI-007 明显延长 OCa-I 肿瘤的生长延迟 (37 天)。ABI-007 作为单一药剂比单一剂量的 10Gy 更有效,10Gy 产生 29 天延迟。对于联合治疗方案,ABI-007 在放射前 5 天的任何时间给予,产生超附加的抗肿瘤作用。在治疗间隔 9 小时、24 小时和 2、3、4、5 天时的 EF 分别是 1.3、1.4、2.4、2.3、1.9 和 1.6。当放射后给予 ABI-007 时,联合抗肿瘤作用低于上述附加的抗肿瘤作用。通过将仅应用放射治疗的肿瘤的 TCD5055.3Gy 转变为应用联合治疗时的 43.9Gy,ABI-007 和放射的联合治疗也对肿瘤治愈有明显作用 (EF1.3)。

[0315] 这一试验说明,ABI-007 对 OCa-1 具有单药剂抗肿瘤活性并且当放疗之前数日给予时能够增强放疗的作用。如之前对于紫杉醇和多烯紫杉醇所证明的,放射增强作用可能是多机制的结果,在短暂的治疗间隔时细胞周期主要停滞在 G2/M,在较长的治疗间隔时主要是肿瘤再氧化作用。

[0316] 实施例 14. Abraxane™ 和酪氨酸激酶抑制剂联合

[0317] 吉非替尼的脉冲给药与 Abraxane™ 联合应用,对于抑制表达 EGFR 的肿瘤增殖是有用的。用 BT474 肿瘤细胞接种 120 只裸鼠,以获得至少 90 只带有 BT474 异种移植物肿瘤的小鼠,并将其分为 18 个试验组 (experimental arms) (每组 5 只小鼠)。组 1 小鼠接受对照静脉注射。所有其它小鼠接受每周静脉注射 Abraxane™,50mg/kg,持续 3 周。组 2 接受单独的 Abraxane™。组 3、4、5、6、7、8 每周接受 Abraxane™,在先 2 天接受增加剂量的吉非替尼脉冲给药 (pulse)。组 9、10、11、12、13 每周接受 Abraxane™,在先 1 天接受增加剂量的吉非替尼脉冲给药。组 14、15、16、17、18 每周接受 Abraxane™,同时每日给予增加剂量的吉非替尼。确立吉非替尼的最大耐受剂量,该最大耐受剂量可以在每周一次的 Abraxane™ 之前 1 或 2 天内脉冲给予,或者与 Abraxane™ 连续给予。此外,对抗肿瘤响应的测量将确定是否存在剂量响应关系和是否 2 天脉冲或 1 天脉冲是优越的。应用这些数据选择脉冲吉非替尼的最佳剂量和与 Abraxane™ 给予的连续每日吉非替尼的最佳剂量。

[0318] 用 BT474 肿瘤细胞接种 120 只裸鼠,得到 90 只带有肿瘤的小鼠。将这些小鼠分为 6 组 (每组 15 只)。组 1 接受对照静脉注射。组 2 静脉内接受 Abraxane™,50mg/kg 每周,持续 3 周。组 3 接受口服吉非替尼,150mg/kg/日。组 4 接受 Abraxane™,50mg/kg,连同之前确定的吉非替尼日剂量。组 5 接受 Abraxane™50mg/kg,此前给予以前确立吉非替尼脉冲剂量和持续时间。组 6 仅接受以前确立的每周吉非替尼脉冲剂量。治疗三周后,监测小鼠,直至对照达到最大许可肿瘤大小。

[0319] 实施例 15. 每周剂量密集 nabTM-紫杉醇 (AbraxaneTM)、卡铂和 Trastuzumab[®] 的 II 期研究, 作为晚期 HER-2 阳性乳腺癌的一线治疗

[0320] 本研究们目的是, 评价 (1) 安全性和耐受性, 和 (2) 每周剂量密集曲妥珠单抗 / AbraxaneTM / 卡铂的目标反应率, 作为患有晚期 / 转移性 (IV 期腺癌) HER-2 过表达乳腺癌患者的一线治疗。曲妥珠单抗是单克隆抗体, 也称为 Herceptin[®], 它结合 erbB2 受体的胞外片段。

[0321] 一般而言, 没有近期细胞毒性或放疗的患者被包含在内。根据标准 3+3 规则, 将 AbraxaneTM 剂量从第 1、8、15 天的 75mg/m², 30 分钟静脉输注增加到 100mg/m², 进行随后的周期。卡铂 AUC=2 在第 1、8、15 天通过静脉输注 30-60 分钟给予, 持续起初 29 天的周期。曲妥珠单抗在第 1、8、15、22 天通过静脉输注 30-90min 给予, 第 1 周的剂量是 4mg/kg, 所有随后各周的剂量是 2mg/kg。

[0322] 在可评价反应的 9 个患者中的 8 个中, 反应率 (确认的加上未确认的) 是 63%, 38% 是稳定疾病。最普遍的毒性是中性粒细胞减少症 (3 级 :44%; 4 级 :11%) 和白血球减少症 (33%)。

[0323] 这些结果提示, 曲妥珠单抗加 AbraxaneTM 加卡铂作为 MBC 的一线治疗显示了高度的抗肿瘤活性, 同时具有可接受的耐受性。

[0324] 实施例 16. 转移性乳腺癌一线治疗中, 卡培他滨加 nabTM-紫杉醇 (AbraxaneTM) 的 II 期试验

[0325] 此 II 期研究的目的是评价安全性、功效 (时间对进展和整体存活) 和 MBC 患者的生活质量, 所述患者接受卡培他滨联合 AbraxaneTM。卡培他滨是氟嘧啶氨基甲酸酯, 也称为 Xeloda[®], 已经显示在 MBC 治疗中具有实质效应, 单独地或者联合紫杉烷。

[0326] 在此开放性标记单组试验中, AbraxaneTM 125mg/m² 通过静脉输注给予, 在第 1 天和第 8 天, 每 3 周给予, 加卡培他滨 825mg/m², 在第 1 至 14 天每日两次口服, 每 3 周给予。患者是 HER-2/neu 阴性的, 预期寿命为 3 个月以上。患者之前没有对转移性疾病进行化疗治疗, 之前没有卡培他滨治疗, 之前没有氟嘧啶治疗和辅助条件下给予的紫杉醇化疗。

[0327] 招募 12 名患者, 在前 6 个患者中完成安全性分析, 2 个周期后在前 8 个患者中评价反应率。没有独特的或意料不到的毒性, 没有 4 级毒性或 1 级以上的神经病。反应数据仅在起始 2 个治疗周期 (第一评价点) 在 6 个患者中被证实。两名患者完成了 6 个周期, 1 个部分反应, 1 个稳定疾病。2 个周期后在前 8 个患者中, 2 个部分反应, 4 个具有稳定疾病。

[0328] 这些结果示出, 卡培他滨和有效剂量的每周 AbraxaneTM 联合是可行的, 迄今为止没有新的毒性。AbraxaneTM 相关毒性主要是不伴有临床后果的中性粒细胞减少症, 手足综合征是卡培他滨的主要毒性。

[0329] 实施例 17. 在早期乳腺癌患者中, 剂量密集阿霉素加环磷酰胺随后施用 nab-紫杉醇 (AbraxaneTM) 的探索研究 (Pilot Study)

[0330] 本试验的目的是评价阿霉素 (阿霉素) 加环磷酰胺随后施用 AbraxaneTM 在早期乳腺癌中的毒性。

[0331] 患者具有可手术的、组织学确认的早期乳腺癌。患者每 2 周接受阿霉素 (阿霉素) 60mg/m² 加环磷酰胺 600mg/m² (AC) 进行 4 个周期, 随后每 2 周应用 AbraxaneTM 260mg/m², 进行 4 个周期。

[0332] 30 名患者接受 4 个周期的 AC, 29 名患者中的 27 名接受 4 个周期的 Abraxane™; 33% 的患者接受非格司亭 (Neulasta®), 因为在 Abraxane™ 期间缺乏 ANC (绝对中性粒细胞计数) 的恢复。9 名患者 (31%) 由于非血液学毒性 Abraxane™ 剂量降低。总共 9 名患者患有 2 级外周神经病, 4 名患者患有 3 级外周神经病 (peripheral neuropathy (PN)); 在中间数 28 天中, PN 改进 ≥ 1 级。

[0333] 这些结果提示, 在患有早期乳腺癌的患者中, 如下所述的剂量密集治疗被良好耐受: 应用阿霉素 ($60\text{mg}/\text{m}^2$) 加环磷酰胺 ($600\text{mg}/\text{m}^2$) 的剂量密集治疗, 每 2 周进行, 4 个周期; 然后剂量密集 Abraxane™ ($260\text{mg}/\text{m}^2$), 每 2 周进行, 4 个周期。

[0334] 实施例 18. 每周 nab- 紫杉醇 (Abraxane™) 作为转移性乳腺癌的一线治疗, 对 HER-2/neu 阳性患者加入曲妥珠单抗

[0335] 目前研究的目的是将每周 Abraxane 移动到前线位置 (frontline setting) 和加入曲妥珠单抗用于 HER2/neu- 阳性患者。

[0336] 此 II 期开放性标记研究包括 20 个 HER2- 阳性和 50 个 HBR2- 阴性患者, 所述患者患有局部晚期或转移性乳腺癌。Abraxane™ 在第 1、8 和 15 天以 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉输注给予, 时间为 30 分钟, 随后停止一周。曲妥珠单抗给予与此研究治疗同时进行, 用于 HER2- 阳性患者。初步终点是响应率, 第二终点是时间与进展比 (time to progression (TTP))、总存活 (overall survival (OS)) 和毒性。

[0337] 在安全群体中, 23 名患者迄今接受中间值 3 个周期的 Abraxane™。最普遍的治疗相关不利事件是 3 级中性粒细胞减少症 (8.7%), 没有 4 级不利事件。4 个可评价患者中的 1 个对治疗响应。

[0338] 实施例 19. nab- 紫杉醇 (Abraxane™) 和卡铂的 I 期试验

[0339] 本研究的目的是确定 Abraxane™ (每周和每三周) 的最大耐受剂量, 卡铂 AUC=6, 并且比较给药顺序对药物动力学 (pharmacokinetics (PK)) 的影响。

[0340] 具有“标准治疗 (standard therapy)”后发生进展的组织学或细胞学证明的恶性肿瘤的患者被包含在内。组 1 以剂量增加形式每三周接受 Abraxane™, 基于每 3 周的周期 1 毒性 (220 、 260 、 300 、 $340\text{mg}/\text{m}^2$), 随后卡铂 AUC=6。组 2 每周接受 (第 1、8、15 天, 随后停止 1 周) Abraxane™ (100 、 125 、 $150\text{mg}/\text{m}^2$), 随后卡铂 AUC=6。对本研究的 PK 部分, 周期 1 中 Abraxane™ 之后是卡铂, 给药顺序在周期 2 中颠倒, PK 水平在起始 6、24、48 和 72 小时确定。

[0341] 在每 3 周时间表中, 中性粒细胞减少、血小板减少和神经病是最常见的 3/4 级毒性 (每一个 3/17)。在每周时间表中, 中性粒细胞减少 5/13 是最普通的 3/4 级毒性。对每周 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 的最高剂量给药 ($n=6$) 的最佳响应是 2 个局部响应 (胰腺癌、黑色素瘤) 和 2 个稳定的疾病 (NSCLC)。对每三周 $340\text{mg}/\text{m}^2$ 的最高剂量给药 ($n=5$) 的最佳响应是 1 个稳定疾病 (NSCLC) 和 2 个局部响应 (SCLC、食道癌)。

[0342] 这些数据表明, Abraxane™ 和卡铂联合的活性。每周给药的 MTD 是 $300\text{mg}/\text{m}^2$, 对于每 3 周一次, 给药是 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0343] 实施例 20. 剂量密集的吉西他滨、表阿霉素和 nab- 紫杉醇 (Abraxane™) (GEA) 在局部晚期 / 炎性乳腺癌中的 II 期试验

[0344] 在开放性标记、II 期研究中, 在局部干预前开始诱导 / 新辅助方案。治疗方案是

吉西他滨 2000mg/m² 静脉, 每 2 周一次, 6 个周期; 表阿霉素 50mg/m², 每 2 周一次, 6 个周期; Abraxane™ 175mg/m² 每 2 周一次, 6 个周期; 聚乙二醇化非格司亭 (pegfilgrastim) 6mg 皮下, 每 2 周的第 2 天。局部干预后的手术后 / 辅助治疗方案是吉西他滨 2000mg/m² 每 2 周一次, 4 个周期; Abraxane™ 220mg/m² 每 2 周一次, 4 个周期, 和聚乙二醇化非格司亭 6mg 皮下, 每 2 周的第 2 天。患者包含组织学确认的局部晚期 / 炎性乳腺癌的雌性。

[0345] 实施例 21. nab- 雷帕霉素联合 Abraxane™ 对于血管平滑肌细胞的细胞毒性活性

[0346] 在增加浓度的 nab- 雷帕霉素和 0 μM、1 μM、10 μM 或 100 μM 的 Abraxane™ (ABI-007) 存在的情况下, 将血管平滑肌 (VSMC) 种植在 96 孔板上。为了评价 nab- 雷帕霉素和 Abraxane™ 的毒性作用, 将处理的 VSMCs 用乙啡啶同型二聚体 -1 (Invitrogen, Carlsbad CA) 染色并分析红色荧光。乙啡啶同型二聚体 -1 是高亲和性的, 荧光核酸染色剂, 仅能够通过受损的死细胞膜从而对核酸染色。如图 7A 所示, nab- 雷帕霉素本身表现出剂量依赖性细胞杀伤性, 如荧光增加所证明。细胞被 nab- 雷帕霉素杀死效应不被 1 μM 或 10 μM 的 Abraxane™ 增强; 然而, 被 100 μM 的 Abraxane™ 大大增强 (ANOVA, $p < 0.0001$)。如图 7A 所示, 用乙啡啶同型二聚体 -1 染色的细胞, 也暴露于钙黄绿素。钙黄绿素 AM (Invitrogen) 是非荧光分子, 其通过非特异性胞质酯酶水解为荧光钙黄绿素。暴露于钙黄绿素 AM 的活细胞表现出更亮的绿色荧光, 因为它们能够产生荧光产物和保持该荧光产物。如图 7B 所示, nab- 雷帕霉素表现出剂量依赖性细胞毒性活性, 如钙黄绿素产生的荧光染色的量降低所示。此荧光降低通过与 Abraxane™ 共温育而以剂量依赖性方式增强。在所有 Abraxane™ 药物浓度下, ANOVA 统计给出 $p < 0.0001$ 。

[0347] 实施例 22. 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

[0348] 裸鼠的右侧腹种植 10⁶ 个 HT29 细胞。一旦肿瘤可触知并且在 100-200mm³ 以上, 治疗开始。将小鼠随机分为 4 组 (每组 n=8)。组 1 静脉接受盐水, 每周 3 次, 进行 4 周; 组 2 每日腹膜内接受 10mg/kg 的 Abraxane™, 进行 5 日; 组 3 静脉接受 40mg/kg 的 nab- 雷帕霉素, 每周 3 次, 进行 4 周; 组 4 接受 nab- 雷帕霉素 (40mg/kg, 每周 3 次, 进行 4 周, 静脉) 和 Abraxane™ (10mg/kg, 每日一次, 进行 5 日, 腹膜内)。如图 8 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。

[0349] 实施例 23. nab-17-AAG 联合 Abraxane™ 对 H358 (人肺癌) 肿瘤异种移植物的细胞毒性活性

[0350] 裸鼠的右侧腹种植 10⁷ 个 H358 细胞。一旦肿瘤可触知并且在 100-200mm³ 以上, 治疗开始。将小鼠随机分为 4 组 (每组 n=8)。组 1 静脉接受盐水, 每周 3 次, 进行 4 周; 组 2 每日腹膜内接受 10mg/kg 的 Abraxane™, 进行 5 日; 组 3 静脉接受 80mg/kg 的 nab-17-AAG at, 每周 3 次, 进行 4 周; 组 4 接受 nab-17-AAG (80mg/kg, 每周 3 次, 进行 4 周, 静脉给予) 和 Abraxane™ (10mg/kg, 每日, 进行 5 日, 腹膜内)。如图 9 所示, Abraxane™ 加 nab-17-AAG 联合治疗对肿瘤的抑制大于任一单一治疗。

[0351] 虽然为了清楚理解的目的, 前述发明已通过举例说明和实施例的方式进行一定程度的详细描述, 但对本领域技术人员来说, 显然是: 可以进行一些微小的改变和修改。因此, 描述和实施例不应被解释为限制本发明的范围。

[0352] 本文引用的所有参考文件, 包括出版物、专利申请和专利都并入本文作为参考, 并

入的程度相当于指明每一参考文件单独和特异地并入本文作为参考,并且在本文中以其整体被阐述。

[0353] 本文描述了本发明的优选实施方式,包括发明人知道的实施本发明的最佳方式。在阅读前面的描述后,这些优选实施方式的变化对于本领域技术人员是明显的。发明人期望技术人员适当应用这些变化,并且发明人的意图在于,以不同于本文特定描述的方式实施本发明。因此,本发明包括所附权利要求书中描述的主题的所有修改和等同物,如可以适用的法律所允许的。而且,如果本文没有另外指明或上下文没有明确抵触,在所有可能变化中的上述要素的任何组合,都包含在本发明中。

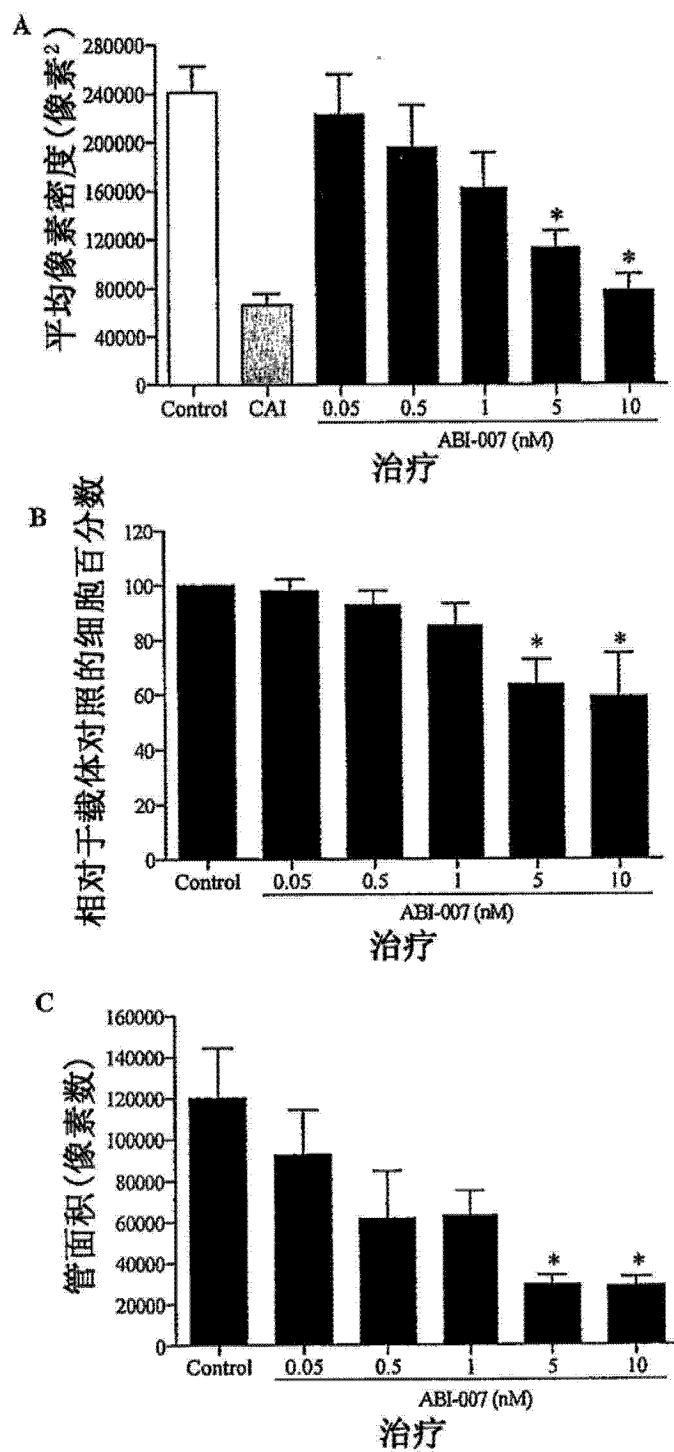


图 1

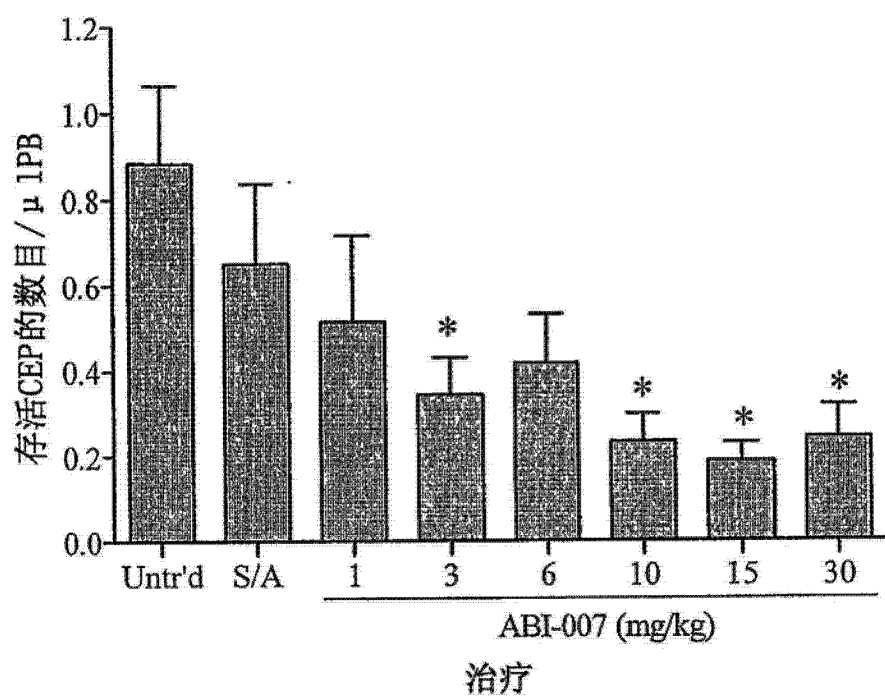


图 2

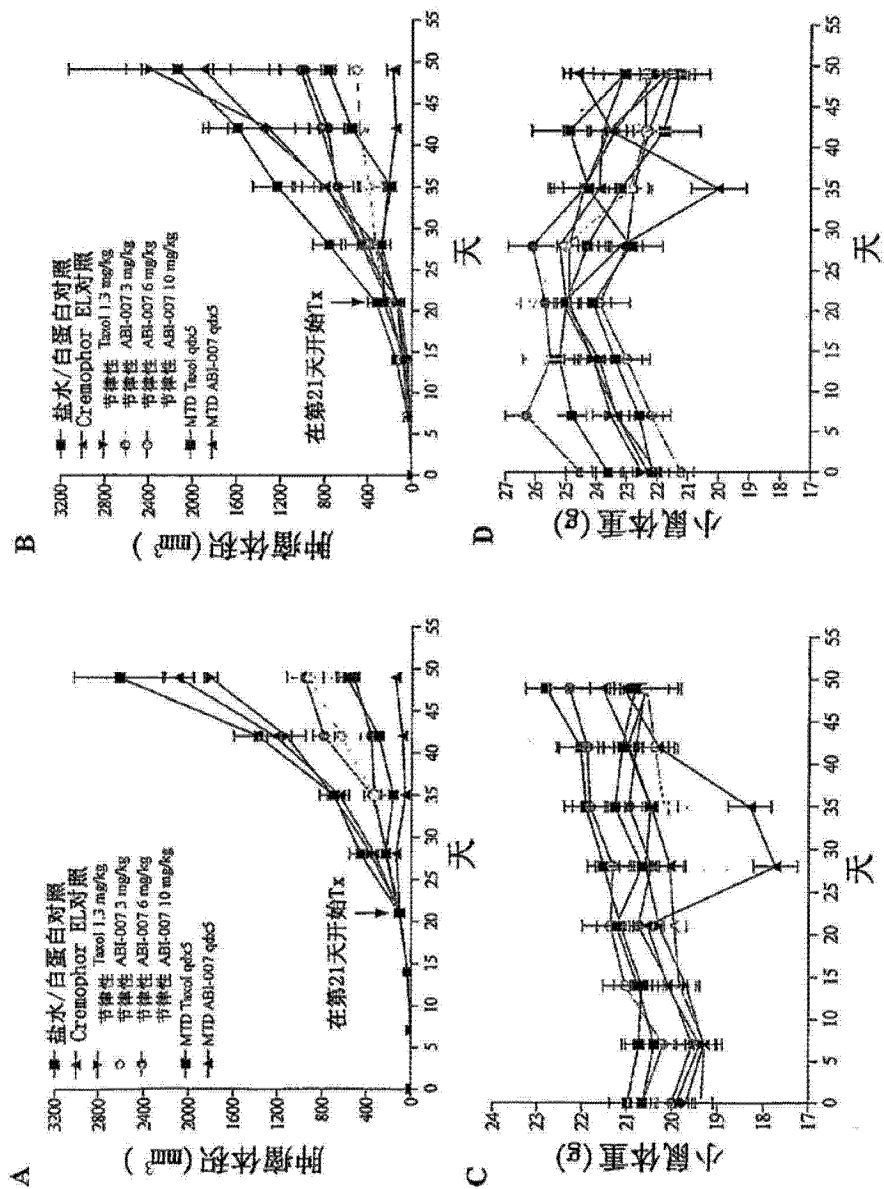


图 3

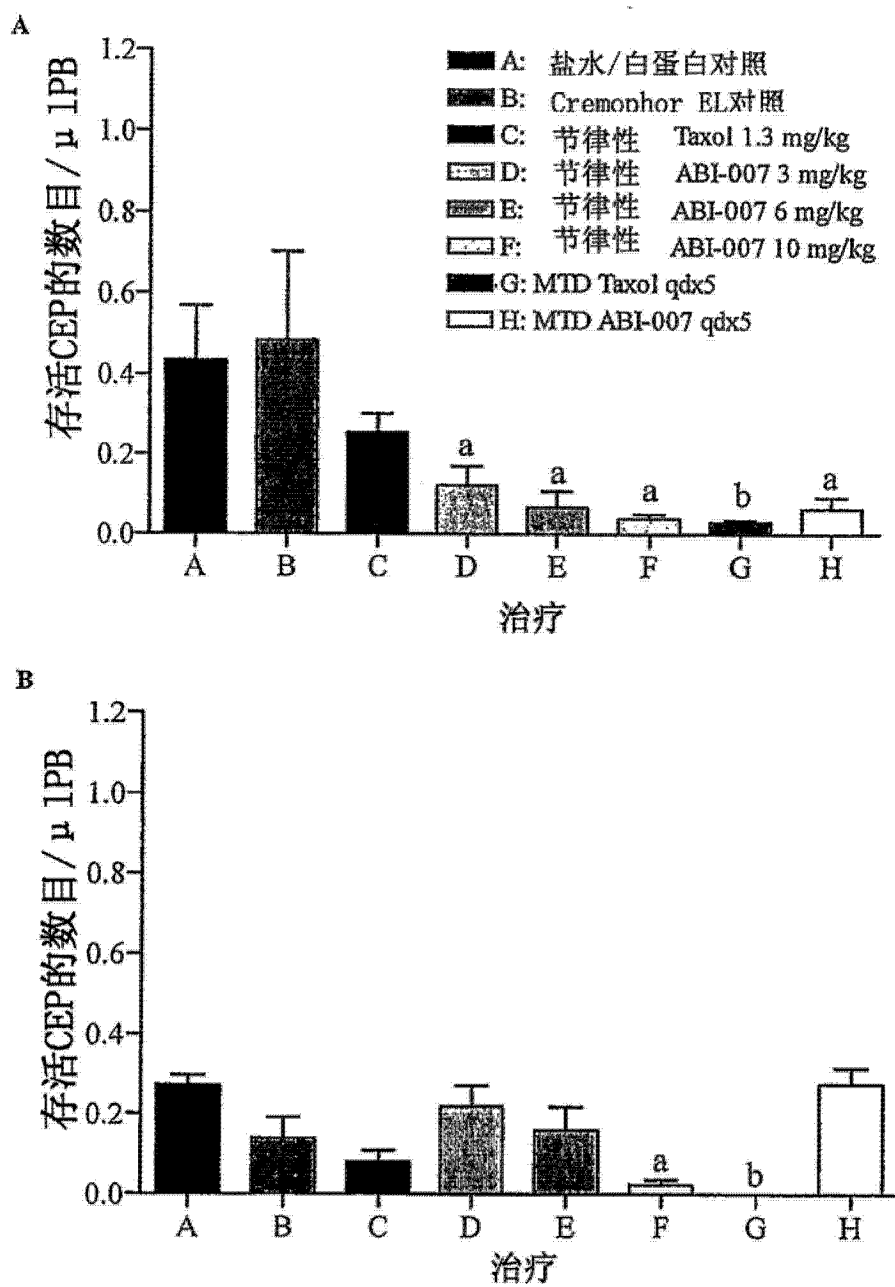


图 4

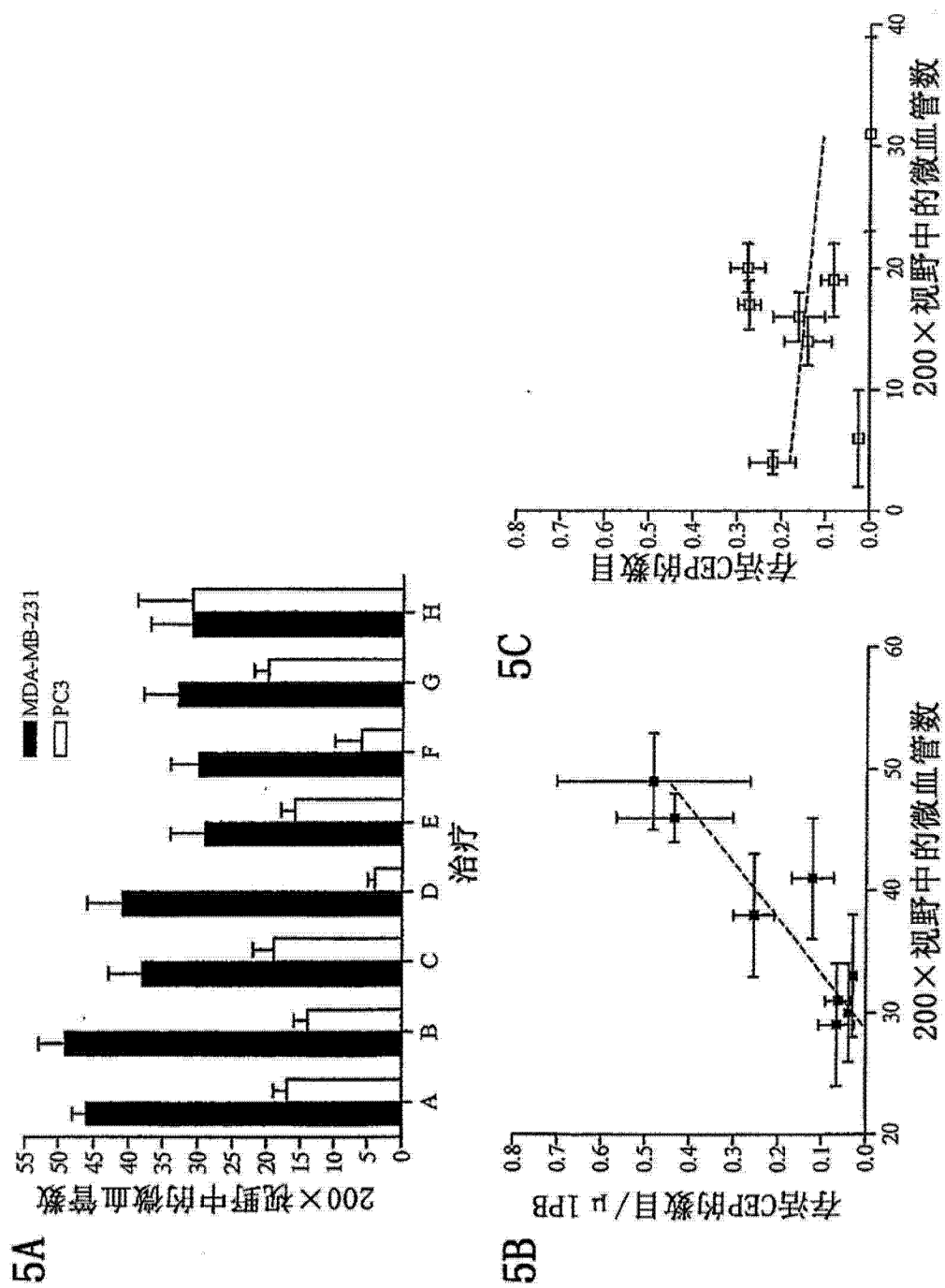


图 5

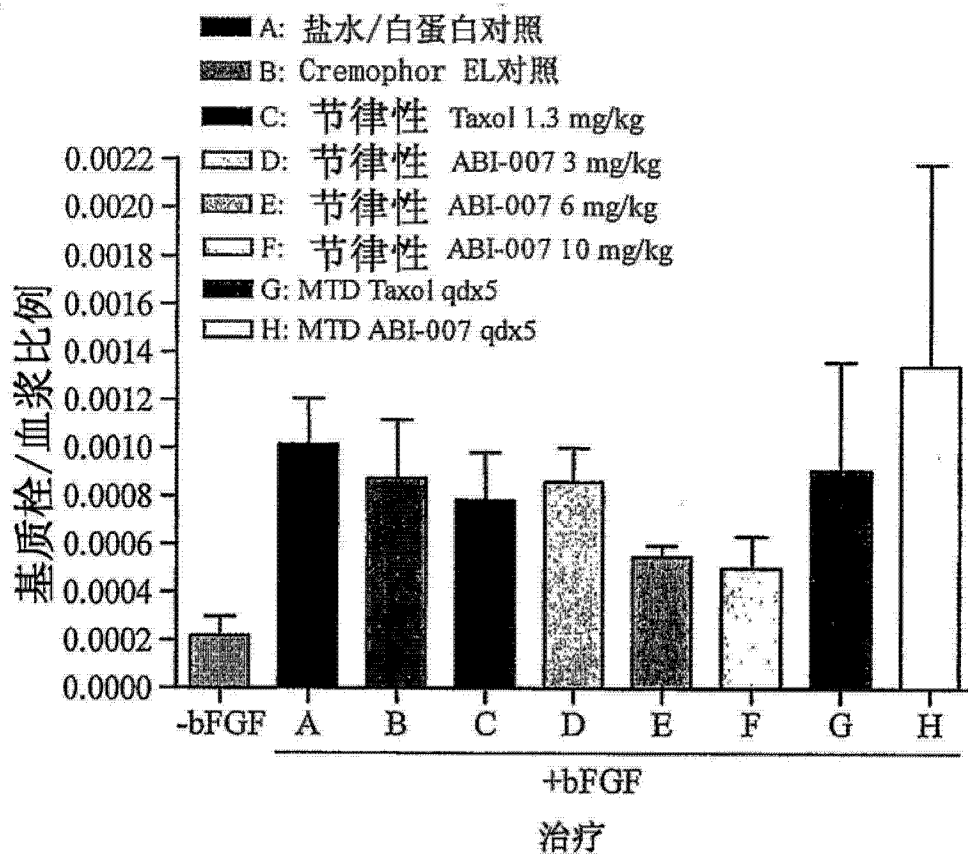


图 6

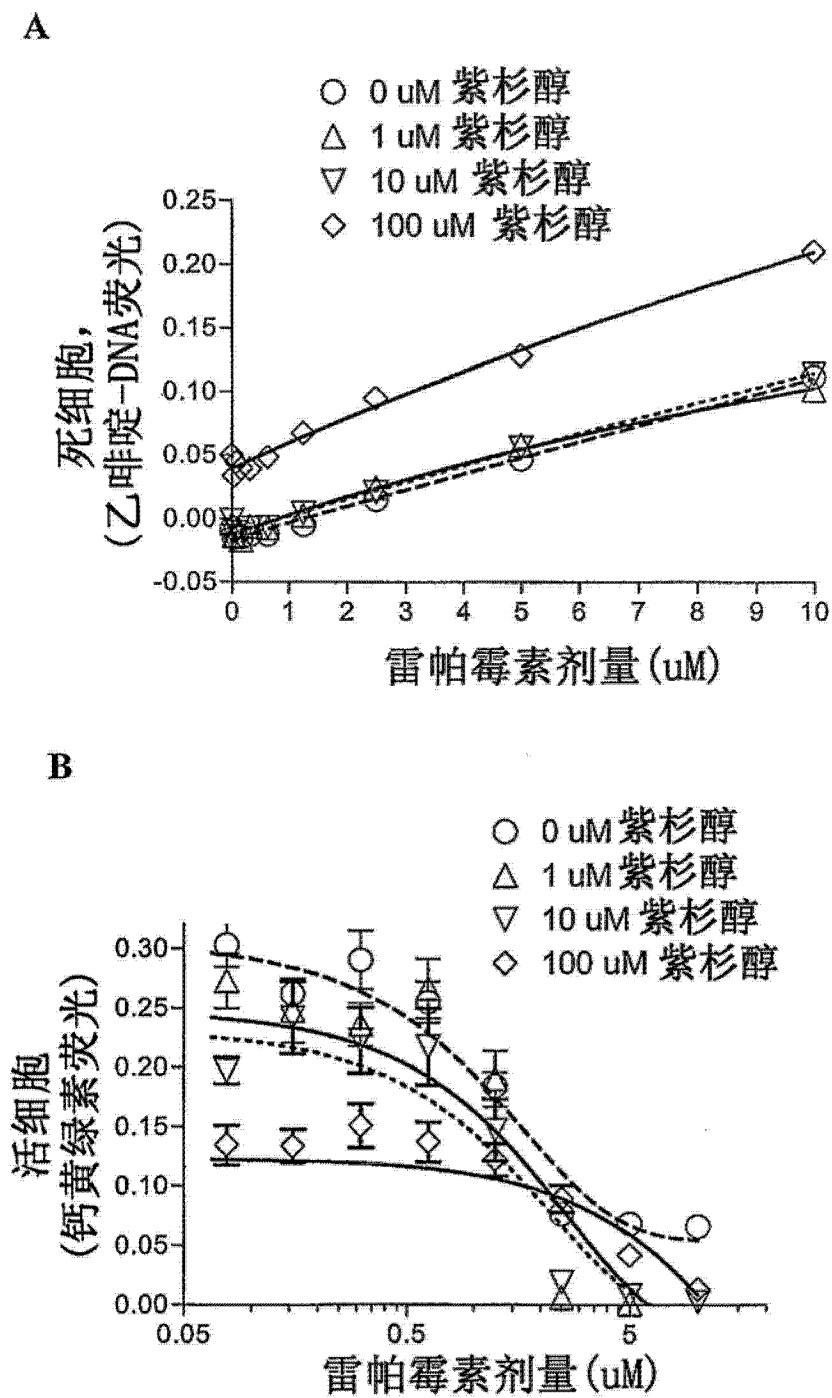


图 7

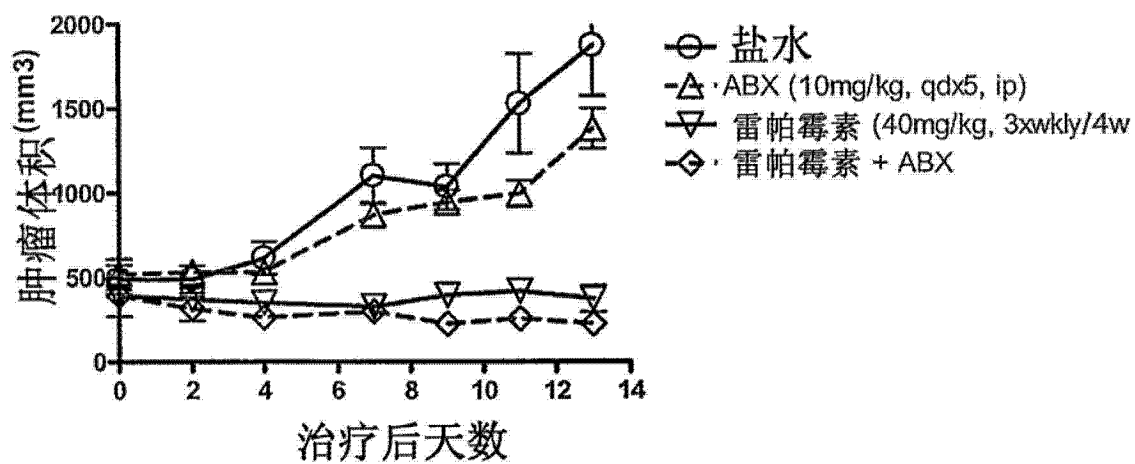


图 8

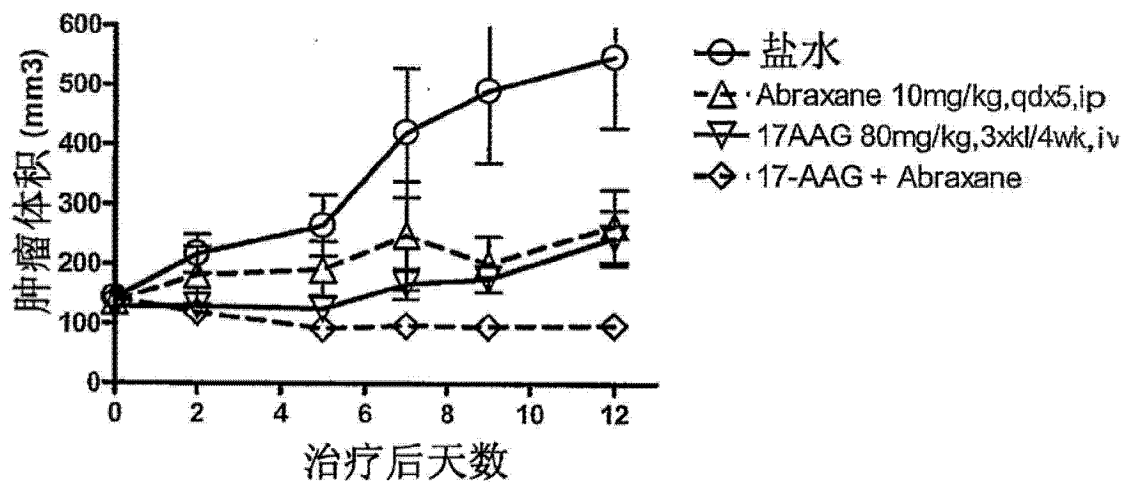


图 9