



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114945358 A

(43) 申请公布日 2022. 08. 26

(21) 申请号 202080092690.1

(22) 申请日 2020.11.11

(30) 优先权数据

62/933,820 2019.11.11 US

62/991,469 2020.03.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.07.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/060070 2020.11.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/096997 EN 2021.05.20

(71) 申请人 阿布拉克斯生物科学有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 N·P·德赛 A·N·施密德

侯世和 A·沃恩

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

专利代理师 丁秀云 王永伟

(51) Int.Cl.

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 47/64 (2017.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 47/42 (2017.01)

C12Q 1/6886 (2018.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

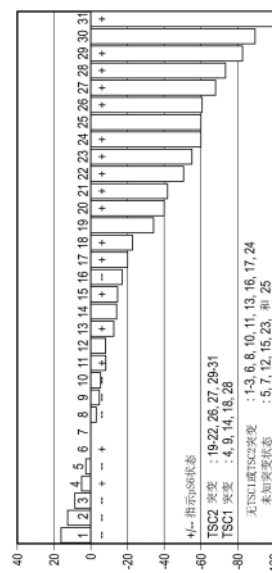
权利要求书2页 说明书150页 附图20页

(54) 发明名称

用于纳米颗粒组合物的生物标记

(57) 摘要

本申请提供了用于治疗癌症的方法和组合，其基于TSC1或TSC2和VHL、RBI、PBRIM1、K. DM6A、RET、SETD2ARID 1A、BAP1、BRCA2、TP53、RBI、ATRX、FLT1、NTRK1、TLX3、KDM6A、CDH4、CDKN2C、DAXX、ERBB3、GNAS、IL7R、PDGFRB、PMS2、PTEN、SMARCA4、和YY1AP1中的一个的突变状态，通过施用包含纳米颗粒的组合物治疗癌症，该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和载体蛋白(如白蛋白)。



1. 治疗个体中癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包含西罗莫司和白蛋白,其中所述个体基于以下被选择进行治疗:a) 在TSC1或TSC2处具有mTOR失活突变;b) 在选自VHL、RB1、PBRM1、KDM6A、RET、SETD2、ARID1A、BAP1、BRCA2、TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、TLX3、KDM6A、CDH4、CDKN2C、DAXX、ERBB3、GNAS、IL7R、PDGFRB、PMS2、PTEN、SMARCA4、和YY1AP1中的基因中的任何一个处具有畸变。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述个体未用mTOR抑制剂治疗。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述个体先前疗法失败。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述先前疗法包括施用基于铂的药剂、化学治疗剂、血管生成抑制剂、检查点抑制剂、RANKL配体抑制剂、或癌症的一线或标准疗法。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中TSC1或TSC2中的所述失活突变包括同型接合型缺失、双等位基因突变、剪接位点突变、移码突变、编码区中的无义突变、具有确定影响的错义突变、或TSC1或TSC2的损失或缺失。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中TSC1或TSC2中的所述失活突变包括双等位基因突变。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述个体基于在选自TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、TLX3、KDM6A、CDH4、CDKN2C、DAXX、ERBB3、GNAS、IL7R、PDGFRB、PMS2、PTEN、SMARCA4、和YY1AP1的基因中的任何一个处具有畸变被选择进行治疗。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述个体基于在TSC1中具有失活突变被选择进行治疗。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述个体基于在选自NTRK1、RB1、TP53、和PBRM1的基因中的任何一个处具有畸变被选择进行治疗。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述个体基于在TSC2中具有失活突变被选择进行治疗。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述个体基于在选自TP53、ATRX、DAXX、ERBB3、FLT1、GNAS、KDM6A、PMS2、PTEN、RB1、和TLX3的基因中的任何一个处具有畸变被选择进行治疗。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述个体具有小于约10的肿瘤突变负荷。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述个体具有稳定的微卫星状态。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述个体不包含以下中任何一项:a) 在EGFR外显子19中的缺失突变;b) EGFR外显子21L858R改变;c) EGFR外显子20T790M改变;d) ALK重排;e) BRAF V600E或V600K;f) 导致MET外显子14跳跃的MET单核苷酸变体或插入/缺失;g) ERBB2扩增;h) PIK3CA中的C420R、E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、Q546E、Q546R、H1047L、H1047R、和H1047Y中的任何一个;i) BRCA1/2改变;j) FGFR2融合和/或重排;k) BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D和RAD54L中的任何一个中的突变。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述个体在RPS6处具有mTOR活化畸变。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中在RPS6处的所述mTOR活化畸变包含由RPS6编码

的蛋白质的异常磷酸化水平或RPS6的异常表达水平。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症是晚期和/或恶性的。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述癌症是血液癌症。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述组合物中的纳米颗粒包含与所述载体蛋白缔合的所述mTOR抑制剂。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述组合物中的纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述纳米颗粒中所述mTOR抑制剂与所述载体蛋白的比例为约1:1至约9:1。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述个体是人。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述组合物以约30mg/m²至约100mg/m²的剂量每三周两次为一周期持续持续一个或多个周期。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述组合物被施用至少约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24个循环。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述组合物通过静脉内或皮下施用。

28. 根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中所述组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,和(b)包含白蛋白和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;

其中当所述组合物中处于单体白蛋白、二聚白蛋白、或聚合白蛋白形式的白蛋白的百分比通过使用与多角度光散射(MALS)检测器耦接的盐水流动相使所述组合物经受尺寸排阻色谱法(SEC)确定时,所述组合物中约80%至约95%的所述白蛋白为单体白蛋白形式,所述组合物中约4%至约15%的所述白蛋白为二聚白蛋白形式,并且所述组合物中约0.5%至约5%的所述白蛋白为聚合白蛋白形式。

29. 根据权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述纳米颗粒组合物包含:(a)包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,和(b)包含白蛋白和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;

其中当所述纳米颗粒中处于除寡聚白蛋白以外的聚合白蛋白形式的白蛋白的百分比通过从所述非纳米颗粒部分分离所述纳米颗粒、溶解所述纳米颗粒,和使所述溶解的纳米颗粒经受尺寸排阻色谱法确定时,所述纳米颗粒中约42%至约60%的所述白蛋白是除寡聚白蛋白以外的聚合白蛋白形式。

30. 根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用第二药剂。

31. 根据权利要求1-30中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括评估在TSC1或TSC2处的mTOR活化畸变。

32. 根据权利要求1-31中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括评估在TSC1或TSC2处的mTOR活化畸变是否是致病性的。

用于纳米颗粒组合物的生物标记

相关申请的交叉引用

本申请要求2019年11月11日提交的美国临时专利申请号62/933,820和2020年3月18日提交的美国临时专利申请号62/991,469的优先权权益。这些申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

本发明涉及用于治疗癌症的方法和组合物。

关于联邦资助研究或开发的声明

本申请的主题部分得到了FDA孤儿产品开发办公室(OOPD)授予的R01FD005749基金的支持。政府对本发明享有一定的权利。

背景技术

哺乳动物雷帕霉素目标(mammalian target of rapamycin) (mTOR)是保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,其充当细胞中信号传导的中心枢纽以整合细胞内和细胞外信号并且调节细胞生长和体内平衡。mTOR通路的活化与细胞增殖和存活有关,而mTOR信号传导的抑制导致炎症和细胞死亡。mTOR信号传导通路的失调已经牵涉越来越多的人类疾病,包括癌症和自身免疫性障碍。因此,mTOR抑制剂已广泛应用于治疗多种病理状况,如实体瘤、器官移植、再狭窄和类风湿性关节炎。然而,mTOR抑制剂应用中的紧迫问题是具有相同疾病或状况的不同个体之间治疗应答的变化性。鉴于mTOR的延伸的信号传导网络涉及大量基因,因此非常需要一组可靠的预测性生物标记以指导为个体患者选择有效的治疗计划。

西罗莫司(INN/USAN),也称为雷帕霉素,是用于预防器官移植中排斥的免疫抑制剂药物;它在肾移植中特别有用。西罗莫司洗脱支架在美国被批准以治疗冠状动脉再狭窄。此外,西罗莫司已被证明是各种细胞系和动物模型中有效的肿瘤生长抑制剂。其他莫司(利莫司,limus)药物如雷帕霉素类似物已被设计以改善西罗莫司的药代动力学和药效动力学特性。例如,坦罗莫司(Temsirolimus)在美国和欧洲被批准用于治疗肾细胞癌。依维莫司(Everolimus)在美国被批准用于治疗晚期乳腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤、晚期肾细胞癌、和与结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA)。雷帕霉素的作用方式是结合胞质蛋白FK结合蛋白12(FKBP12),而西罗莫司-FKBP12复合物又通过直接结合到mTOR复合物1(mTORC1)来抑制mTOR通路。

然而,TSC1/2和mTOR突变在响应雷帕霉素类似物(rapalogs)中的作用仍然存在争议。例如,虽然已报道TSC1/2和mTOR中的突变在对雷帕霉素类似物反应良好的肾细胞癌(RCC)患者中更为常见,但大多数雷帕霉素类似物反应者在mTOR通路中没有突变。在Kwiatkowski等人的研究中,在用mTOR抑制剂(例如,坦罗莫司或依维莫司)治疗的具有TSC1突变或拷贝数丢失的仅2/32(6.25%)患者和具有TSC2突变或拷贝数丢失的0%的患者有应答。此外,在另一项研究(Kwiatkowski,NCT02201212)中,在用依维莫司治疗的具有TSC1或TSC2突变患者中仅发现2/30(7%)有应答。参见Kwiatkowski等人Clin Cancer Res.2016;

22:2445-52。

此外,雷帕霉素类似物通常阻止细胞增殖,但不诱导细胞凋亡。尽管最初有应答,但肿瘤经常对这些药剂(试剂,agent)产生抗性。参见Hua等人,J Hematol Oncol 12,71 (2019)。

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通过引用整体并入本文。

发明内容

本申请提供治疗个体中癌症的方法,其包括向个体施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和载体蛋白(如白蛋白),其中个体基于具有mTOR活化畸变(mTOR-activating aberration)被选择进行治疗。在一些实施方式中,mTOR活化畸变包括选自TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX和FAT1中的一个或多个基因(如1、2、3、4、5、6或更多)处的畸变。

在本申请的一个方面,提供了治疗个体中癌症的方法,其包括向个体施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在TSC2或RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,个体基于在TSC2和RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括在TSC2中的突变。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,SNV包含选自C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G中的突变,或在1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-5255位置处的氨基酸中的任何一个或多个的缺失。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括TSC2的拷贝数变异。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变是功能损失突变。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括TSC2的畸变(aberration)表达水平。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括由TSC2编码的蛋白质的异常活性水平。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括TSC2杂合性的损失。

本申请在另一方面提供了治疗个体中癌症的方法,其包括向个体施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在TSC1或RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包含由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包括

RPS6的异常表达水平。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,癌症是晚期和/或恶性的。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,癌症是实体瘤。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,癌症是血液癌症。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒包含与载体蛋白缔合的mTOR抑制剂。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,纳米颗粒中mTOR抑制剂与载体蛋白的比例为约1:1至约9:1。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,莫司药物是雷帕霉素。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,用于每次施用的组合物中mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,纳米颗粒组合物以约每周一次至约每两周一次的频率施用。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,然后是约一周的休息期。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,个体对先前的疗法具有抗性或是难治的。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,方法进一步包括施用第二药剂。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,个体是人。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,个体不包含TSC1中的突变。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,方法进一步包括评估个体中TSC1、TSC2或RPS6处的mTOR活化畸变。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,方法进一步包括基于在TSC1、TSC2或RPS6处具有mTOR活化畸变的个体来选择个体进行治疗。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中,组合物包含:(a)包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,和(b)包含白蛋白和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,纳米颗粒包含含有雷帕霉素的核和包含白蛋白的包衣。在一些实施方式中,纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒中约9%至

约20%的白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,组合中全部白蛋白的约0.5%至约5%是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)的形式。在一些实施方式中,组合中全部白蛋白的约80%至约95%是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合中全部白蛋白的约4%至约15%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,聚合白蛋白(或三聚白蛋白)、二聚白蛋白、或单体白蛋白的百分比使用尺寸排阻色谱法确定。在一些实施方式中,聚合白蛋白(或三聚白蛋白)、二聚白蛋白、或单体白蛋白的百分比是使用尺寸排阻色谱法确定的,该色谱法使用与多角度光散射(multiple angle light scattering) (MALS) 检测器耦接的盐水流动相。在一些实施方式中,纳米颗粒的体积加权平均粒度为约200nm或更小。在一些实施方式中,纳米颗粒的体积加权平均粒度为约50nm至约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的Z-平均粒度为约200nm或更小。在一些实施方式中,纳米颗粒的Z-平均粒度为约50nm至约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的多分散指数小于0.2。在一些实施方式中,纳米颗粒的多分散指数为约0.03至约0.2。在一些实施方式中,纳米颗粒的粒度分布跨度 $(D_{v,95}-D_{v,5})/D_{v,50}$ 为约0.8至约1.2。在一些实施方式中,纳米颗粒中白蛋白的重量百分比为约25%至约45%。在一些实施方式中,纳米颗粒中雷帕霉素的重量百分比为约55%至约75%。在一些实施方式中,纳米颗粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约1:4。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,组合中白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的组合中的白蛋白浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,在纳米颗粒中的纳米颗粒组合中白蛋白的浓度为约1mg/mL至约5mg/mL。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的组合中雷帕霉素的浓度为约20 μ g/mL至约55 μ g/mL。在一些实施方式中,在纳米颗粒中的组合中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约15mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合在25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,组合是在4 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒已经从干燥的组合中再悬浮。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物包含小于10 μ g/mL叔丁醇。在一些实施方式中,组合物包含叔丁醇。在一些实施方式中,组合物包含小于5 μ g/mL三氯甲烷。在一些实施方式中,组合物包含三氯甲烷。在一些实施方式中,组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒的zeta电位为约-25mV至约-50mV。在一些实施方式中,组合物具有非晶体形态,如通过X射线衍射测量组合物冻干形式的结晶度所确定的。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非晶体形态,如通过从组合物中分离纳米颗粒、冻干分离的纳米颗粒、和通过X射线衍射测量分离和冻干的纳米颗粒的结晶度来确定的。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态,如通过拉曼光谱、偏振光显微镜、差示扫描量热法(DSC)、调制差示扫描量热法(mDSC)、傅里叶变换红外(FTIR)光谱、

或核磁共振 (NMR) 光谱来确定的。在一些实施方式中, 纳米颗粒中雷帕霉素的乙烯基链与纳米颗粒中的白蛋白相互作用。在一些实施方式中, 至少一部分纳米颗粒是非球形的。在一些实施方式中, 组合物中至少20%的纳米颗粒是非球形的。在一些实施方式中, 山高-雷帕霉素 (seco-rapamycin) 小于纳米颗粒中山高雷帕霉素和雷帕霉素之和的3重量%。在一些实施方式中, 山高-雷帕霉素小于组合物中山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和的3重量%。在一些实施方式中, 山高-雷帕霉素大于纳米颗粒中山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和的0.2重量%。在一些实施方式中, 山高-雷帕霉素大于组合物中山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和的0.2重量%。

在根据上述方法中的任何一种的一些实施方式中, 组合物包含: (a) 包含雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒, 和 (b) 包含白蛋白和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中, 纳米颗粒包含含有雷帕霉素的核和包含白蛋白的包衣。在一些实施方式中, 纳米颗粒中约25%至约50%的白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中, 纳米颗粒中约1%至约4.5%的白蛋白是寡聚白蛋白形式。在一些实施方式中, 纳米颗粒中约42%至约60%的白蛋白是聚合白蛋白 (寡聚白蛋白以外) 形式。在一些实施方式中, 纳米颗粒中约5%至约16%的白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中, 非纳米颗粒部分中约0.5%至约3%的白蛋白是聚合白蛋白 (寡聚白蛋白以外) 形式。在一些实施方式中, 非纳米颗粒部分中约0.5%至约4%的白蛋白是寡聚白蛋白形式。在一些实施方式中, 非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中, 非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中, 组合物中全部白蛋白的约2%至约7%是聚合白蛋白 (寡聚白蛋白以外) 形式。在一些实施方式中, 组合物中全部白蛋白的约0.3%至约3%是寡聚白蛋白形式。在一些实施方式中, 组合物中全部白蛋白的约80%至约95%是单体白蛋白形式。在一些实施方式中, 组合物中全部白蛋白的约4%至约15%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中, 聚合白蛋白 (寡聚白蛋白以外)、寡聚白蛋白、二聚白蛋白或单体白蛋白的百分比是使用尺寸排阻色谱法确定的。在一些实施方式中, 聚合白蛋白 (寡聚白蛋白以外)、寡聚白蛋白、二聚白蛋白、或单体白蛋白的百分比是使用尺寸排阻色谱法确定的, 该色谱法使用与UV检测器耦接的含有水性部分和混溶性部分的流动相 (如含7.5%甲醇的水性缓冲液)。在一些实施方式中, 纳米颗粒的体积加权平均粒度为约200nm或更小。在一些实施方式中, 纳米颗粒的体积加权平均粒度为约50nm至约200nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒的Z-平均粒度为约200nm或更小。在一些实施方式中, 纳米颗粒的Z-平均粒度为约50nm至约200nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒的多分散指数小于0.2。在一些实施方式中, 纳米颗粒的多分散指数为约0.03至约0.2。在一些实施方式中, 纳米颗粒的粒度分布跨度 ($(D_{v,95} - D_{v,5}) / D_{v,50}$) 为约0.8至约1.2。在一些实施方式中, 纳米颗粒中白蛋白的重量百分比为约25%至约45%。在一些实施方式中, 纳米颗粒中雷帕霉素的重量百分比为约55%至约75%。在一些实施方式中, 纳米颗粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约1:4。在一些实施方式中, 组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中, 组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中, 组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中, 组合物中白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中, 在非纳米颗粒部分中的组合物中白蛋白浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中, 在

纳米颗粒中的纳米颗粒组合中白蛋白的浓度为约1mg/mL至约5mg/mL。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的组合中雷帕霉素的浓度为约20 μ g/mL至约55 μ g/mL。在一些实施方式中,在纳米颗粒中的组合中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约15mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度(osmolality)为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物在25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒已经从干燥的组合中再悬浮。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物包含小于10 μ g/mL叔丁醇。在一些实施方式中,组合物包含叔丁醇。在一些实施方式中,组合物包含小于5 μ g/mL三氯甲烷。在一些实施方式中,组合物包含三氯甲烷。在一些实施方式中,组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒的zeta电位为约-25mV至约-50mV。在一些实施方式中,组合物具有非晶体形态,如通过X射线衍射测量组合物冻干形式的结晶度所确定的。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非晶体形态,如通过从组合物中分离纳米颗粒、冻干分离的纳米颗粒、和通过X射线衍射测量分离和冻干的纳米颗粒的结晶度来确定的。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态,如通过拉曼光谱、偏振光显微镜、差示扫描量热法(DSC)、调制差示扫描量热法(mDSC)、傅里叶变换红外(FTIR)光谱、或核磁共振(NMR)光谱来确定的。在一些实施方式中,纳米颗粒中雷帕霉素的乙烯基链与纳米颗粒中的白蛋白相互作用。在一些实施方式中,至少一部分纳米颗粒是非球形的。在一些实施方式中,组合物中至少20%的纳米颗粒是非球形的。在一些实施方式中,山高-雷帕霉素小于纳米颗粒中山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和的3重量%。在一些实施方式中,山高-雷帕霉素小于组合物中山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和的3重量%。在一些实施方式中,山高-雷帕霉素大于纳米颗粒中山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和的0.2重量%。在一些实施方式中,山高-雷帕霉素大于组合物中山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和的0.2重量%。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合中约3%或更少的雷帕霉素是游离雷帕霉素。

附图说明

图1描绘了具有各种原发疾病部位的PEComa的患者的分布。

[0043] 图2A-2B描绘了直至2019年5月的每个可评估个体患者的治疗持续时间、达到临床有效的时间(响应时间,time-to-response)、和无进展生存。

图3描绘了直至2019年5月在独立放射学检查下每个可评估个体患者的纵向肿瘤大小。

图4描绘了每个可评估个体患者的目标病变减少的最大百分比。“+”或“-”表示S6的磷酸化水平。编号为19-22、26、27、29-31的患者有TSC2突变;编号为4、9、14、18和28的患者具有TSC1突变;1-3、6、8、10、11、13、16、17和24号患者不具有TSC1或TSC2突变;编号为5、7、12、15、23和25的患者不具有用于确定TSC1或TSC2突变状态的可评估样本。本图中的患者编号与表9中的患者编号不对应。

图5A-5B描绘了患有子宫原发性PEComa的患者在治疗之前和之后肿瘤的代表性计算机断层摄影术图像。图5A是67岁女性患者的代表性图像。她患有子宫原发性PEComa,并且

癌症已转移到脾脏、结肠、胃周和肺区域。部分应答发生在第一再分期(restaging) (6周)。患者目前正在接受治疗(治疗>1.5年)。图5B是另一位67岁女性患者的代表性图像。她也患有子宫原发性PEComa,并且癌症已经转移到骨盆和肺。部分应答发生在第一再分期((6周)时。患者目前正在接受治疗(治疗>2.5年)。

图6A-6B描绘了患有腹膜后原发性PEComa的患者在治疗之前和治疗之后肿瘤的代表性计算机断层摄影术图像。图6A是患有腹膜后原发性PEComa的70岁女性患者的代表性图像。癌症已经转移到肺和肝。部分应答发生在第一再分期(6周)。患者目前正在接受治疗(治疗>2年)。图6B是患有腹膜后原发性PEComa的55岁男性患者的代表性图像。癌症已经转移到肺。部分应答发生在第一再分期(6周)。患者目前正在接受治疗(治疗>2.5年)。

图7描绘了患有肾原发性PEComa的47岁男性患者在治疗之前和治疗之后肿瘤的代表性计算机断层摄影术图像。癌症已经转移到肾脏和骨盆。部分应答发生在第一再分期(6周)。患者已接受十二个治疗周期。

图8描绘了胸部的计算机断层摄影,显示在开始口服10mg依维莫司之前的多个肺部结节(黑色箭头)。

图9描绘了胸部的计算机断层摄影,显示在开始依维莫司之后2个月和开始nab-西罗莫司之前肺中疾病(黑色箭头)的显著进展。

图10描绘了胸部的计算机断层摄影,显示在开始nab(白蛋白结合型)-西罗莫司之后3个月肺部结节(黑色箭头)的尺寸减小。

图11A描绘了用生理盐水(第1组)、ABI-009(静脉内途径;第2组)、雷帕明(Rapamune)(口服施用;第3组)、和ABI-009(皮下途径;第4组)处理0-15天后的人肝细胞癌小鼠异种移植模型的肿瘤生长结果。

图11B描绘了用盐水(第1组)、ABI-009(静脉内途径;第2组)、雷帕明(口服施用;第3组)、和ABI-009(皮下途径;第4组)处理0-15天后的人肝细胞癌小鼠异种移植模型中的体重变化。

图12A描绘了在人肝细胞癌小鼠异种移植模型中ABI-009处理后的抗肿瘤活性。

图12B描绘了在人肝细胞癌小鼠异种移植模型中ABI-009处理后的动物存活。

图13描绘了突变亚型的PFS和OS的卡普兰-迈耶曲线。

图14A和14B描绘了用于评估突变是否致病的算法。

具体实施方式

本申请提供治疗个体中癌症的方法,其包括向个体施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素或其衍生物)和载体蛋白的(例如,白蛋白),其中个体基于在一个或多个(如一个、两个、三个、四个、五个、或六个)基因(如TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX、或FAT1)处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,个体基于在TSC1、TSC2、TP53、ATRX、或RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,个体基于在TSC2和RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。

本申请至少部分地基于II期研究中显示的显著有益效果,其中用ABI-009(包被有白蛋白的西罗莫司)的纳米颗粒制剂,即nab-西罗莫司)治疗患有晚期和恶性PEComa的患者(“PEComa试验”)。患者以每三周两次为一周期接受了剂量为100mg/m²的ABI-009持续一个

或多个周期。大多数患者在一个或多个(如一个、两个、三个、四个、五个、或六个)基因(如TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、或FAT1)上有一个或多个突变,以及S6磷酸化阳性状态。直至2020年11月,试验至少实现了a) 90%的患者实现部分应答或稳定控制;b) 71%的患者的疾病控制(部分应答和稳定疾病);c) 具有持久应答(持续30.7+中位数月数)的独立评估的总应答率(ORR)为39%;和d) 可接受的安全性概况,尽管nab-西罗莫司剂量相对较高。

具有TSC1、TSC2、TP53和/或ATRX突变的患者以及具有S6磷酸化阳性状态的患者对治疗显示至少部分应答。引人注目的是,大多数(约90%)具有TSC2突变的患者对治疗显示了部分应答,而约20%的具有TSC1突变的患者显示了部分应答。此外,58%的具有磷酸化S6(即,pS6)阳性状态的患者对治疗显示了部分应答,而不具有pS6表达的患者中无一者(八分之零)显示了部分应答。重要的是,具有TSC2突变和阳性pS6的所有患者对治疗有应答,这强烈表明具有TSC2和RPS6畸变的癌症患者特别适合包括施用本文所述的纳米颗粒组合物的治疗。

此外,在PEComa试验中观察到的优异应答不仅限于PEComa患者。在根据ABI-009扩展访问方案(Expanded Access Protocol)连续入组的少数患者中,所有4名非PEComa癌症患者都有应答,所有4名非PEComa癌症患者均满足实施例5中讨论的TSC1、TSC2泛肿瘤注册研究的关键纳入标准,即:必须具有病理性失活TSC1或TSC2突变;必须没有令人满意的可选的治疗或在标准治疗后具有进展;必须没有用mTOR抑制剂的先前治疗。参见实施例6。除了具有TSC1和TSC2突变外,所有这些患者都具有一个或多个其他畸变,如下文进一步详细讨论的。这些畸变的组合限定了特别适合于包括施用本文所述的纳米颗粒组合物的治疗的患者群体。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物可具有以下中的任何一种或多种(以任何组合)的独特特征:(1) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的寡聚状态,如与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、和/或聚合物(或三聚体)的百分比;(2) 与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在非纳米颗粒部分中)的白蛋白的寡聚状态,如与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在组合物的非纳米颗粒部分中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、和/或聚合物(或三聚体)的百分比;(3) 组合物中全部白蛋白的寡聚状态,如组合物中全部白蛋白的白蛋白单体、二聚体和/或聚合物(或三聚体)的百分比;(4) 纳米颗粒的粒度概况,如平均粒度、多分散指数、和/或大小分布;(5) 作为白蛋白的纳米颗粒的比例(例如,重量百分比)和/或作为雷帕霉素的纳米颗粒的比例(例如,重量百分比);(6) 纳米粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比;(7) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比;(8) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比;(9) 组合物中全部白蛋白与全部雷帕霉素的重量比;(10) 与组合物中的全部雷帕霉素相比,在纳米颗粒(或组合物的非纳米颗粒部分)中的雷帕霉素的比例(portion,部分)(例如,重量百分比);(11) 与组合物中的全部白蛋白相比,在非纳米颗粒部分(或在纳米颗粒)中的白蛋白的比例(portion,部分)(例如,重量百分比);(12) 组合物中白蛋白的浓度;(13) 组合物的非纳米颗粒部分中的白蛋白浓度;(14) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的白蛋白浓度;(15) 组合物中雷帕霉素的浓度;(16) 在组合物的非纳米颗粒部分中的雷帕霉素的浓度;(17) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的雷帕霉素浓度;(18) 组合物的同渗质量摩尔浓度;(19) 组合物的粘度;(20) 组合物的pH值;(21) 组合物中纳米颗粒的稳定性;(22) 组合物

中残留溶剂的量；(23) 组合物中纳米颗粒的zeta电位；(24) 纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态；(25) 纳米颗粒的颗粒形态，如形状、球形度、包衣的厚度、和/或表面积与体积比；(26) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和相比，按重量计，纳米颗粒中山高-雷帕霉素的重量百分比；(27) 组合物中白蛋白稳定剂(如辛酸钠和N-乙酰基色氨酸酯)的存在、百分比、或浓度；(28) 过滤后的雷帕霉素回收率；(29) 纳米颗粒的体外释放动力学；(30) 在组合物的非纳米颗粒部分中并且不与白蛋白结合的组合物中的全部雷帕霉素的比例(portion)；和/或(31) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和相比，按重量计，组合物中的山高-雷帕霉素的重量百分比。上面讨论的物理化学参数可以影响基于白蛋白的雷帕霉素纳米颗粒组合物(如药物组合物)的药物释放和递送，并且因此构成组合物的独特性质。任何评估纳米颗粒中雷帕霉素结晶状态的方法都具有检测限。例如，如果一种方法的检测限为约1%，那么如果少于1%的雷帕霉素是结晶的，则该测定将检测不到结晶雷帕霉素，并且该组合物将被评估为非结晶或非晶体(amorphous, 无定形)的。在一些实施方式中，纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态通过检测限为约1%结晶雷帕霉素或更低的方法评估。在一些实施方式中，如果纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态通过检测限为约1%结晶雷帕霉素或更低的方法评估，并且该方法未检测到结晶雷帕霉素，则雷帕霉素被评估为非晶体或非结晶的。

在一些实施方式中，纳米颗粒组合物可以具有以下任何一种或多种(以任何组合)的独特特征：(1) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的寡聚状态，如与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚体、和/或聚合物(寡聚体以外)的百分比；(2) 与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在非纳米颗粒部分中)的白蛋白的寡聚状态，如与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在组合物的非纳米颗粒部分中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚体、和/或聚合物(寡聚体以外)的百分比；(3) 组合物中全部白蛋白的寡聚状态，如组合物中全部白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚体、和/或聚合物(寡聚体以外)的百分比；(4) 纳米颗粒的粒度概况，如平均粒度、多分散指数、和/或大小分布；(5) 作为白蛋白的纳米颗粒的比例(例如，重量百分比)和/或作为雷帕霉素的纳米颗粒的比例(例如，重量百分比)；(6) 纳米粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(7) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(8) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(9) 组合物中全部白蛋白与全部雷帕霉素的重量比；(10) 与组合物中的全部雷帕霉素相比，在纳米颗粒(或组合物的非纳米颗粒部分)中的雷帕霉素的比(例如，重量百分比)；(11) 与组合物中全部白蛋白相比，在非纳米颗粒部分(或纳米颗粒中)的白蛋白部分(例如，重量百分比)；(12) 组合物中白蛋白的浓度；(13) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白的浓度；(14) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的白蛋白浓度；(15) 组合物中雷帕霉素的浓度；(16) 在组合物的非纳米颗粒部分中的雷帕霉素的浓度；(17) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的雷帕霉素浓度；(18) 组合物的同渗质量摩尔浓度；(19) 组合物的粘度；(20) 组合物的pH值；(21) 组合物中纳米颗粒的稳定性；(22) 组合物中残留溶剂的量；(23) 组合物中纳米颗粒的zeta电位；(24) 纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态；(25) 纳米颗粒的颗粒形态，如形状、球形度、包衣的厚度、和/或表面积与体积比；(26) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和相比，按重量计，纳米颗粒中山高-雷帕霉素的重量百分比；(27) 组合物中白蛋白稳定剂(如辛酸钠和N-乙酰基色氨酸酯)的存在、百分比、或浓度；(28) 过滤后的雷帕霉素回收率；(29) 纳米颗粒的体外释放动力学；(30) 在组合物的非纳米颗粒部分中并且

不与白蛋白结合的组合物中全部雷帕霉素的比例;和/或(31)与山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和相比,按重量计,组合物中的山高-雷帕霉素的重量百分比。上面讨论的物理化学参数可以影响基于白蛋白的雷帕霉素纳米颗粒组合物(如药物组合物)的药物释放和递送,并且因此构成组合物的独特性质。任何评估纳米颗粒中雷帕霉素结晶状态的方法都有检测限。例如,如果一种方法的检测限为约1%,那么如果少于1%的雷帕霉素是结晶的,则该测定将检测不到结晶雷帕霉素,并且该组合物将被评估为非结晶或非晶体的。在一些实施方式中,纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态通过检测限为约1%结晶雷帕霉素或更低的方法评估。在一些实施方式中,如果纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态通过检测限为约1%结晶雷帕霉素或更低的方法评估,并且该方法未检测到结晶雷帕霉素,则雷帕霉素被评估为非晶体或非结晶的。

本申请还提供了试剂盒,该试剂盒包含含有纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和白蛋白;以及用于评估本文所述基因(如TSC2、TSC1、RPS6)中的一个或多个(如一个、两个、三个、四个、五个、或六个)的mTOR活化畸变的试剂。还提供了可用于本文所述方法的组合物(如药物组合物)和药品。

定义

如本文所用,“治疗(treatment/treating)”是用于获得包括临床结果在内的有益或期望结果的方法。出于本发明的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于以下一种或多种:减轻由疾病引起的一种或多种症状、减轻疾病的程度、稳定疾病(例如,预防或延迟疾病的恶化)、预防或延迟疾病的扩散(例如,转移)、预防或延迟疾病的复发、延迟或减慢疾病的进展、改善疾病状态、提供疾病缓解(部分或全部缓解)、减少治疗疾病所需的一种或多种其他药物的剂量、延迟疾病进展、提高生活质量、和/或延长生存。“治疗”还涵盖减少癌症的病理后果。本发明的方法考虑了治疗的这些方面中的任何一个或多个。

术语“个体”是指哺乳动物,包括但不限于人类、牛、马、猫、犬、啮齿动物、或灵长类动物。在一些实施方式中,个体是哺乳动物。在一些实施方式中,个体是人类。

“辅助设置”是指临床设置,其中个体有增生(例如癌症、再狭窄、或肺动脉高压)病史,并且通常(但不一定)对疗法有应答,疗法包括但不限于外科(例如,外科切除)、放疗、和化疗。然而,由于他们的增生病史(例如癌症、再狭窄、或肺动脉高压),这些个体被认为处于疾病发展的风险下。“辅助设置”中的治疗或施用是指后续的治疗模式。风险程度(例如,当辅助设置中的个体被认为是“高风险”或“低风险”时)取决于若干因素,最常见的是首次治疗时的疾病程度。

“新辅助设置”是指在最初/确定性疗法之前执行方法的临床设置。

如本文所用,“延迟”癌症的发展意指延缓、阻碍、减缓、阻滞、稳定、和/或推迟疾病的发展。这种延迟可有不同的时间长度,这取决于疾病病史和/或正在接受治疗的个体。正如本领域技术人员显而易见的,充分或显著的延迟实际上可以涵盖预防,使得个体不产生该疾病。“延迟”癌症发展的方法是与不使用该方法相比,在给定时间范围(框架,frame)内降低疾病发展概率和/或在给定时间范围内降低疾病程度的方法。这种比较一般基于临床研究,使用统计学上显著数量的受试者。癌症发展可以使用标准方法检测,标准方法包括但不限于计算机控制轴向断层术(CATScan)、磁共振成像(MRI)、腹部超声、凝血测试、动脉造影术、或活组织检查。发展也可以指最初可能无法检测到的癌症进展,并且包括发生、复发

和发作。

本文使用的术语“有效量”是指足以治疗特定障碍、状况或疾病如改善、缓和、减轻、和/或延迟其症状中的一种或多种的化合物或组合物的量。对于治疗用途,有益或期望的结果包括,例如,减少由疾病引起的一种或多种症状(生化、组织学和/或行为),包括其在疾病发展过程中呈现的并发症和中间病理表型、提高患有疾病的人的生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量、增强另一种药物的作用、延缓疾病的进展、和/或延长患者的生存。关于癌症,有效量包括足以引起肿瘤组织收缩和/或降低肿瘤组织的生长速率或防止或延迟肿瘤中其他不希望的细胞增殖的量。在一些实施方式中,有效量是足以延迟癌症发展的量。在一些实施方式中,有效量是足以防止或延迟复发的量。有效量可以在一次或多次施用中被施用。在癌症的情况下,有效量的药物或组合物可:(i)减少肿瘤细胞的数量;(ii)减小肿瘤大小;(iii)在一定程度上抑制、延缓、减缓和优选地阻止肿瘤细胞浸润到外周器官中;(iv)抑制(即,在一定程度上减缓并且优选停止)肿瘤转移;(v)抑制肿瘤生长;(vi)预防或延缓肿瘤的发生和/或复发;和/或(vii)在一定程度上缓解与癌症相关的症状中的一种或多种。

如本文所用,术语“同时施用”意指组合疗法中的第一疗法和第二疗法以不超过(no more than)约15分钟,如不超过约10、5、1分钟中的任一个的时间间隔施用。当第一和第二疗法同时施用时,第一和第二疗法可以包含在相同的组合物中(例如,包含第一和第二疗法的组合物)或单独的组合物中(例如,第一疗法在一个组合物中和第二种疗法包含在另一种组合物中)。

如本文所述,术语“顺序施用”意指组合疗法中的第一疗法和第二疗法以超过约15分钟,如超过约20、30、40、50、60分钟或更多分钟中的任一个的时间间隔施用。可以首先施用第一疗法或第二疗法。第一和第二疗法包含在单独的组合物中,其可以包含在相同或不同的包装或试剂盒中。

如本文所用,术语“同时施用”意指组合疗法中第一疗法的施用和第二疗法的施用彼此重叠。

如本文所用,“药学上可接受的”或“药理学上相容的”意指不是在生物学上或其他方面期望的材料,例如,该材料可以并入施用给患者的药物组合物中而不引起任何显著的不期望的生物学效应或以有害方式与包含它的组合物的任何其他组分相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂最好满足毒理学和制造测试所需的标准和/或包含在美国食品和药物管理局(U.S. Food and Drug administration)制定的非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

如本文所用,“不良事件”或“AE”是指在接受上市医药产品的个体中或在参与接受研究性或非研究性药剂的临床试验的个体中发生的任何不良医学事件。AE不一定与个体的治疗有因果关系。因此,AE可以是与使用药品在时间上相关的任何不利和非预期的体征、症状、或疾病,无论是否被认为与药品相关。AE包括但不限于:预先存在疾病的恶化;预先存在的偶发事件或状况的频率或强度增加;在研究药物施用后检测或诊断出的状况,尽管它可能在研究开始之前就已经存在;存在于基线时并且在研究开始后恶化的持续存在的疾病或症状。AE通常不包括:医疗或外科程序(例如,手术、内窥镜检查、拔牙、或输血);但是,引起该程序的状况是不良事件;在研究开始时存在或检测到的不会恶化的预先存在的疾病、状

况或、实验室异常；为与不良医学事件无关的选择性目的而进行的住院或程序（例如，因美容或选择性手术或社交/便利入院而进行的住院治疗）；正在研究的疾病或与疾病相关的体征/症状，除非与个体预期状况相比更严重；以及研究药物的过量而没有任何临床体征或症状。

如本文所用，“严重不良事件”或（SAE）是指在任何剂量下的任何不良医学事件，包括但不限于：a）是致命的；b）是危及生命的（定义为因事件发生所致的直接死亡风险）；c）导致持续或显著的残疾或失能；d）需要住院治疗或延长现有住院治疗（例外：对在研究期间未恶化的预先存在的疾病的选择性治疗的住院治疗不被视为不良事件。住院期间发生的并发症是AE并且如果并发症延长住院治疗，则事件是严重的）；e）是接受药品的个体的后代中的先天性异常/出生缺陷；或f）上述定义中未包括的状况，该状况可能危害个体或可能需要干预以防止上述所列结果中的一个，除非与个体的潜在疾病明确相关。“缺乏功效”（进行性疾病）不被视为AE或SAE。如果满足AE或SAE定义，则应报告因缺乏疗效而导致的体征和症状或临床后遗症。

以下定义可用于评估基于目标病变（lesion）的应答：“完全应答”或“CR”是指所有目标病变消失；“部分应答”或“PR”是指目标病变的最长直径（SLD）的总和的至少30%减少，作为参考基线SLD；“疾病稳定”或“SD”是指既没有目标病变的足够缩小以符合PR，也没有足够增加以符合PD，作为自治疗开始的参考最低SLD；“进行性疾病”或“PD”是指目标病变的SLD至少20%增加，作为自治疗开始记录的参考最低SLD，或者存在一个或多个新病变。

应答评估的以下定义可用于评估非目标病变：“完全应答”或“CR”是指所有非目标病变消失；“疾病稳定”或“SD”是指一个或多个不符合CR或PD的非目标病变的持续存在；“进行性疾病”或“PD”是指现有非目标病变（一种或多种）的“明确进展”或一个或多个新病变（一种或多种）的出现被认为是进行性疾病（如果仅基于非目标病变（一种或多种）的进展来评估某时间点的受试者的PD，则需要满足其他标准）。

“无进展生存期”（PFS）表示治疗期间和治疗后癌症不生长的时间长度。无进展生存期包括个体经历完全应答或部分应答的时间量，以及个体经历稳定疾病的时间量。

“相关（correlate或correlating）”意指以任何方式将第一分析或方案的性能和/或结果与第二分析或方案的性能和/或结果进行比较。例如，人们可以使用第一次分析或方案的结果来确定是否应该进行第二分析或方案。关于基因表达分析或方案的实施方式，人们可以使用基因表达分析或方案的结果来确定是否应该进行特定的治疗方案。

“预测（predicting或prediction）”在本文中用于指个体可能对治疗方案有利或不利应答的可能性。

如本文所用，“在开始治疗时”或“基线”是指在第一次暴露于治疗时或之前的时间段。

如本文所用，“辅助评估”的方法是指辅助做出临床确定，并且对于评估可能是结论性的，或也可能不是结论性的方法。

如本文所用，“可能有应答”或“应答性”是指选自但不限于以下的临床或非临床的任何类型的改善或阳性应答：肿瘤大小的可测量减小或疾病或疾病进展的证据、完全应答、部分应答、疾病稳定、无进展生存期增加或延长、或总生存期增加或延长。

如本文所用，“样品”是指含有例如，基于物理、生化、化学、生理学、和/或基因特征

待表征和/或鉴定的分子的组合物。

如本文所用,“细胞”被理解为不仅指特定的受试细胞,而且指这种细胞的后代或潜在后代。因为某些修饰可能由于突变或环境影响而在后代中发生,所以这种后代实际上可能与亲代细胞不同,但仍包括在本文所用术语的范围内。

“在治疗开始之前或之后(before or upon initiation of treatment)”确定的mTOR活化畸变是在个体接受本文所述的治疗模式的第一次施用之前或之后在个体中确定的mTOR活化畸变。

“可能是适合的”个体,包括“适合”本文所述治疗(一种或多种)的个体,是更有可能受益于所述治疗的施用的个体。相反,“可能不适合的(may not be suitable或may be unsuitable)”个体,包括“不适合”本文所述治疗(一种或多种)的个体,是更有可能无法受益于所述治疗的施用的个体。

如本文所用,“mTOR抑制剂纳米颗粒组合物”是指包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和白蛋白。“莫司纳米颗粒组合物”是指包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含莫司药物(如西罗莫司)和白蛋白。

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

本文提及的“约”值或参数包括(并且描述)针对该值或参数本身的变化。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。

本文使用的术语“约X-Y”与“约X至约Y”具有相同的含义。

除非上下文另有明确指示,否则如本文和所附权利要求中使用的,单数形式“一”、“或”和“该”包括复数个指示物。

如对本领域技术人员显而易见的,评估、选择、和/或接受治疗的个体是需要此类活性的个体。

治疗癌症的方法

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在TSC2处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括TSC2中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、和错义突变。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,SNV包含选自C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G的突变,或在1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-5255位置处的氨基酸中的任何一种或多种的缺失。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括TSC2的拷贝数变异。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,TSC2中的mTOR活化畸变包含TSC2的异常表达水平。在一些实施方式中,TSC2中的mTOR活化畸变包含由TSC2编码的蛋白质的异常活性水平。在一些实施方式中,TSC2中的mTOR活化畸变包含TSC2的杂合性的损失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血

清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合剂中mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合剂持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有TSC2畸变(例如,TSC2突变)被选择进行治疗。在一些实施方式中,个体不具有TSC1畸变(例如,TSC1突变)。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体(例如,在癌症组织中具有TSC2畸变的个体)中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合剂,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包括由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包含磷酸化S6(pS6)(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)的阳性状态。在一些实施方式中,RPS6的表达水平通过免疫组织化学来评估。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包含RPS6的异常表达水平。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合剂中mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合剂持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有RPS6畸变(例如,磷酸化S6的阳性状态)被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体(例如,在癌症组织中具有TSC2畸变的个体)中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合剂,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在TSC1处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包含

在TSC1中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包括TSC1的拷贝数变异。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,TSC1中的mTOR活化畸变包含TSC1的异常表达水平。在一些实施方式中,TSC1中的mTOR活化畸变包含由TSC1编码的蛋白质的异常活性水平。在一些实施方式中,TSC1中的mTOR活化畸变包含TSC1的杂合性的损失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有TSC1畸变(例如,TSC1突变)被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体(例如,在癌症组织中具有TSC2畸变的个体)中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在PTEN处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包括PTEN中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包含PTEN的拷贝数变异。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,PTEN中的mTOR活化畸变包含PTEN的异常表达水平。在一些实施方式中,PTEN中的mTOR活化畸变包含由PTEN编码的蛋白质的异常活性水平。在一些实施方式中,PTEN中的mTOR活化畸变包含PTEN的杂合性的损失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基

于具有PTEN畸变(例如,PTEN突变、例如,PTEN缺失)被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体(例如,在癌症组织中具有TSC2畸变的个体)中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在ATRX处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变包括ATRX中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变包含ATRX的拷贝数变异。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,ATRX中的mTOR活化畸变包含ATRX的异常表达水平。在一些实施方式中,ATRX中的mTOR活化畸变包含由ATRX编码的蛋白质的异常活性水平。在一些实施方式中,ATRX中的mTOR活化畸变包含ATRX的杂合性的损失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有ATRX畸变(例如,ATRX突变,例如,ATRX缺失)被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体(例如,在癌症组织中具有TSC2畸变的个体)中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在RB1处具有mTOR活化畸变被进行治疗。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包含RB1中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包含RB1的拷贝数变异。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,RB1中的mTOR活化畸变包含RB1的异常表达水平。在一些实施方式中,RB1中的mTOR活化畸变包含由RB1编码的蛋白质的异常活性水平。在一些实施方式中,RB1中的mTOR活化畸变包含RB1的杂合性的损失。在一些实施

方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (例如,约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$)。在一些实施方式中,该方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有RB1畸变(例如,RB1突变,例如,RB1缺失)被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $5\text{mg}/\text{kg}$ (如约 $3\text{mg}/\text{kg}$)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体(例如,在癌症组织中具有TSC2畸变的个体)中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在TP53处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包括TP53中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包含TP53的拷贝数变异。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,TP53中的mTOR活化畸变包含TP53的异常表达水平。在一些实施方式中,TP53中的mTOR活化畸变包含由TP53编码的蛋白质的异常活性水平。在一些实施方式中,TP53中的mTOR活化畸变包含TP53的杂合性的损失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中mTOR抑制剂的剂量为约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (例如,约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有TP53畸变(例如,TP53突变,例如,TP53缺失)被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $5\text{mg}/\text{kg}$ (如约 $3\text{mg}/\text{kg}$)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体(例如,在癌症组织中具有TSC2畸变的个体)中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无

法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中基于具有选自以下的两个或更多个(如两个、三个、四个、五个、六个、或七个)mTOR活化畸变选择个体进行治疗:在TSC1处的mTOR活化畸变、在TSC2处的mTOR活化畸变、在PTEN处的mTOR活化畸变、在ATRX处的mTOR活化畸变、在RB1处的mTOR活化畸变、在TP53处的mTOR活化畸变。在一些实施方式中,个体在PTEN处具有mTOR活化畸变(如PTEN损失)和在TSC2处具有mTOR活化畸变(如TSC2突变)。在一些实施方式中,个体在RB1、ATRX、和/或TP53处还进一步具有mTOR活化畸变。在一些实施方式中,mTOR活化畸变包含突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,mTOR活化畸变包括单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,mTOR活化畸变包含拷贝数变异。在一些实施方式中,mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,mTOR活化畸变包含基因的异常表达水平。在一些实施方式中,mTOR活化畸变包括由基因编码的蛋白质的异常活性水平。在一些实施方式中,mTOR活化畸变包括基因的杂合性的损失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,该方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有一个或多个mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在a) RPS6和b) 选自TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、和FAT1中的一种其他基因处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,基于在a) RPS6和b) 选自PTEN、TSC1或TSC2的一种其他基因处具有mTOR活化畸变来选择个体进行治疗。在一些实施方式中,个体基于在a) RPS6和b) TSC1或TSC2处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在TSC1或TSC2处的mTOR活化畸变包括在TSC1或TSC2中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包括由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包含磷酸化S6(pS6)的阳性状态(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方

式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于a)具有TSC2畸变(例如,TSC2突变),和b)具有RPS6畸变(例如,由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于a)具有TSC2畸变(例如,TSC2突变),b)不具有TSC1突变,和c)具有RPS6畸变(例如,由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包括磷酸化S6(pS6)的阳性状态(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有TSC2畸变和RPS6畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括在个体中施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如

PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于a)具有TSC1中的突变,和b)具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于a)具有TSC1中的突变,和b)具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择用于治疗,其中用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²),并且任选地其中组合物每周施用持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包括磷酸化S6(pS6)的阳性状态(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有TSC1畸变和RPS6畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括在个体中施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于a)在TP53或ATRX中具有突变,和b)具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择用于治疗。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于a)在TP53或ATRX中具有突变,和b)具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式

中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于a)在TP53或ATRAX中具有突变,和b)具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择用于治疗,其中用于每次施用的组合物中mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²),并且任选地其中组合物每周施用持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素或其衍生物。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(如人血清白蛋白)。在一些实施方式中,癌症选自胰腺神经内分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌症、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤(PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是PEComa。在一些实施方式中,无论癌症的性质如何,个体基于具有TP53或ATRAX畸变和RPS6畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括在个体中施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白,其中个体基于a)具有TSC2畸变(例如,TSC2突变),和b)具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗,其中用于每次施用的组合物中雷帕霉素或其衍生物的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约25mg/m²至约100mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²),并且其中每周施用组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白,其中个体基于a)具有TSC1畸变(例如,TSC1突变),和b)具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗,其中用于每次施用的组合物中雷帕霉素或其衍生物的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约25mg/m²至约100mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²),并且其中每周施用组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,方法进一步包括在个体中施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没

有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如PEComa、例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白,其中个体基于a)具有TSC2畸变(例如,TSC2突变),b)不具有TSC1突变,和c)具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗,其中用于每次施用的组合物中的雷帕霉素或其衍生物的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约25mg/m²至约100mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²),并且其中每周施用组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,方法进一步包括在个体中施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,以约1mg/kg至约5mg/kg(如约3mg/kg)的剂量每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平是磷酸化S6(pS6)的阳性状态。在一些实施方式中,与参考组织相比,由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平是癌症中S6的增加的磷酸化。在一些实施方式中,参考组织源自个体中的非癌性组织。在一些实施方式中,参考组织源自未患有癌症的另一个体中的相应组织。

在一些实施方式中,提供了治疗患有不同癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的个体的群体的方法,其包括向个体的群体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体中的每个具有TSC2畸变(例如,TSC2突变)。在一些实施方式中,个体中的每个不具有TSC1突变。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体的群体中施用抗PD-1抗体。

在一些实施方式中,提供了治疗患有不同癌症(例如晚期和/或恶性肿瘤、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的个体的群体的方法,其包括向个体的群体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体中的每个具有RPS6畸变(例如,由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平)。在一些实施方式中,个体在选自TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、和FAT1中一个或多个(如一个、两个、三个、四个、五个、或六个)基因处具有一个或多个mTOR活化畸变。在一些实施方式中,个体在选自TSC1、TSC2、ATRX和TP53中的一个或多个(如一个、两个、三个、四个、五个、或六个)基因处具有一个或多个mTOR活化畸变。在一些实施方式中,个体在TSC1或TSC2处具有一个或多个mTOR活化畸变。在一些实施方式中,方法进一步包括将抗PD-1抗体施用到个体的群体中。在一些实施方式中,个体的群体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了基于患有携带TSC2突变的癌症选择个体进行治疗的方法,其中治疗包括向个体施用包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白,其中任选地,用于每次施用的组合物中的雷帕霉素或其衍生物的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约25mg/m²至约100mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²

至约100mg/m²),并且其中任选地每周施用组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,个体不具有TSC1突变。

在一些实施方式中,提供了基于患有特征在于由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平的癌症来选择个体进行治疗的方法,其中治疗包括向个体施用包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白,其中任选地,用于每次施用的组合物中的雷帕霉素或其衍生物的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约25mg/m²至约100mg/m²、约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²),并且其中任选地每周施用组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,个体在选自TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX和FAT1中的一个或多个(如一个、两个、三个、四个、五个、或六个)基因处具有一个或多个mTOR活化畸变。在一些实施方式中,个体在选自TSC1、TSC2、ATRX和TP53中的一个或多个(如一个、两个、三个、或四个)基因处具有一个或多个mTOR活化畸变。在一些实施方式中,个体在TSC1或TSC2处具有一个或多个mTOR活化畸变。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如晚期和/或恶性癌症、例如PEComa、例如晚期和/或恶性癌症、例如局部晚期无法手术的癌症、例如实体瘤)的方法,其包括向个体施用(例如,静脉内或皮下施用)有效量的包含纳米颗粒组合物持续至少约6个月(如至少约一年、一年半、或两年),该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体是基于在a) RPS6和b) 选自TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、和FAT1中的一个其他基因处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,用于每次施用的组合物中的mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²(例如,约50mg/m²至约100mg/m²、约75mg/m²至约100mg/m²)。在一些实施方式中,方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周,接着是约一周的休息期。在一些实施方式中,个体基于a) 具有TSC2畸变(例如,TSC2突变),和b) 具有RPS6畸变(例如,由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗。在一些实施方式中,个体基于:a) 在TSC1中具有突变,和b) 具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗。在一些实施方式中,个体基于a) 在TP53或ATRX中具有突变,和b) 具有由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)被选择进行治疗。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,个体对一种或多种先前疗法(如不同的mTOR抑制剂例如依维莫司、如免疫检查点抑制剂例如抗PD-1抗体)没有应答。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于在TSC1或TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变)被选择进行治疗,其中个体尚未用mTOR抑制剂治疗。在一些实施方式中,先前疗法对个体已失败(例如,个体对先前疗法具有难治性或抗性)。在一些实施方式中,先前疗法是癌症的标准疗法。在一些实施方式中,个体不太可能耐受适当的标准护理疗法或从其获得临床上有意义的益处,或者没有令人满意的替代治疗(例如,从研究人员(例如,治疗患者的医生)的观点中)。先前疗法包括但不限于基于铂的疗法(例如,顺铂或卡铂)、血管生成抑制剂(例如,抗VEGF抗体(例如,贝伐珠单抗(bevacizumab)))、化学治疗剂(例如,吉西他滨(gemcitabine)、多柔比星、长春瑞滨、帕唑帕尼(pazopanib)、异环磷酰胺(ifosfamide)、阿

霉素、紫杉烷(taxane)(例如紫杉醇)、检查点抑制剂(例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗(pembrolizumab))、RANKL配体抑制剂(例如,地诺单抗(denosumab))。在一些实施方式中,TSC1或TSC2中的失活突变包括同型接合型缺失、双等位基因突变、剪接位点突变、移码突变、编码区中的无义突变、具有经确认的影响的错义突变、或TSC1或TSC2的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC1或TSC2处的mTOR畸变包括双等位基因突变。在一些实施方式中,个体是人并且以约30mg/m²至约100mg/m²(例如约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)的剂量施用(例如,经由静脉内单次快速静脉施用)组合物每三周两次为一周期持续一个或多个周期。在一些实施方式中,个体接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24个治疗周期。在一些实施方式中,个体接受组合物的施用,剂量为约30mg/m²至约100mg/m²(例如,约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)每三周两次为一周期持续至少约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、或24个月。在一些实施方式中,个体患有血管周上皮样细胞瘤(PEComa)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌)、子宫内膜癌、或肉瘤(例如高级别肉瘤、例如子宫内膜间质肉瘤)。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1或TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自以下的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变):APH1A、AR、ARID1A、ARID1B、ASMTL、ATR、ATRX、BAP1、BCL2L11、BLM、BRD4、BRIP1、BUB1B、BRCA2、CIC、CARM1、CCNE1、CD22、CDH4、C17orf70、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2C、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DAXX、DICER1、DMC1、DNMT1、DNMT3A、EPCAM、EP300、EPHA5、ERBB3、ERCC5、ETS1、ETV1、ETV4、EXT1、EZH2、FANCA、FANCL、FAT1、FGFR3、FGFR4、FLCN、FAM123B、FANCB、FANCD2、FANCF、FAS、FLT1、FLT3、FLT4、FOXO1、FOXO2、FOXO3、FOXO4、FOXO6、FOXO7、FOXO8、FOXO9、FOXO10、FOXO11、FOXO12、FOXO13、FOXO14、FOXO15、FOXO16、FOXO17、FOXO18、FOXO19、FOXO20、FOXO21、FOXO22、FOXO23、FOXO24、FOXO25、FOXO26、FOXO27、FOXO28、FOXO29、FOXO30、FOXO31、FOXO32、FOXO33、FOXO34、FOXO35、FOXO36、FOXO37、FOXO38、FOXO39、FOXO40、FOXO41、FOXO42、FOXO43、FOXO44、FOXO45、FOXO46、FOXO47、FOXO48、FOXO49、FOXO50、FOXO51、FOXO52、FOXO53、FOXO54、FOXO55、FOXO56、FOXO57、FOXO58、FOXO59、FOXO60、FOXO61、FOXO62、FOXO63、FOXO64、FOXO65、FOXO66、FOXO67、FOXO68、FOXO69、FOXO70、FOXO71、FOXO72、FOXO73、FOXO74、FOXO75、FOXO76、FOXO77、FOXO78、FOXO79、FOXO80、FOXO81、FOXO82、FOXO83、FOXO84、FOXO85、FOXO86、FOXO87、FOXO88、FOXO89、FOXO90、FOXO91、FOXO92、FOXO93、FOXO94、FOXO95、FOXO96、FOXO97、FOXO98、FOXO99、FOXO100、FOXO101、FOXO102、FOXO103、FOXO104、FOXO105、FOXO106、FOXO107、FOXO108、FOXO109、FOXO110、FOXO111、FOXO112、FOXO113、FOXO114、FOXO115、FOXO116、FOXO117、FOXO118、FOXO119、FOXO120、FOXO121、FOXO122、FOXO123、FOXO124、FOXO125、FOXO126、FOXO127、FOXO128、FOXO129、FOXO130、FOXO131、FOXO132、FOXO133、FOXO134、FOXO135、FOXO136、FOXO137、FOXO138、FOXO139、FOXO140、FOXO141、FOXO142、FOXO143、FOXO144、FOXO145、FOXO146、FOXO147、FOXO148、FOXO149、FOXO150、FOXO151、FOXO152、FOXO153、FOXO154、FOXO155、FOXO156、FOXO157、FOXO158、FOXO159、FOXO160、FOXO161、FOXO162、FOXO163、FOXO164、FOXO165、FOXO166、FOXO167、FOXO168、FOXO169、FOXO170、FOXO171、FOXO172、FOXO173、FOXO174、FOXO175、FOXO176、FOXO177、FOXO178、FOXO179、FOXO180、FOXO181、FOXO182、FOXO183、FOXO184、FOXO185、FOXO186、FOXO187、FOXO188、FOXO189、FOXO190、FOXO191、FOXO192、FOXO193、FOXO194、FOXO195、FOXO196、FOXO197、FOXO198、FOXO199、FOXO200、FOXO201、FOXO202、FOXO203、FOXO204、FOXO205、FOXO206、FOXO207、FOXO208、FOXO209、FOXO210、FOXO211、FOXO212、FOXO213、FOXO214、FOXO215、FOXO216、FOXO217、FOXO218、FOXO219、FOXO220、FOXO221、FOXO222、FOXO223、FOXO224、FOXO225、FOXO226、FOXO227、FOXO228、FOXO229、FOXO230、FOXO231、FOXO232、FOXO233、FOXO234、FOXO235、FOXO236、FOXO237、FOXO238、FOXO239、FOXO240、FOXO241、FOXO242、FOXO243、FOXO244、FOXO245、FOXO246、FOXO247、FOXO248、FOXO249、FOXO250、FOXO251、FOXO252、FOXO253、FOXO254、FOXO255、FOXO256、FOXO257、FOXO258、FOXO259、FOXO260、FOXO261、FOXO262、FOXO263、FOXO264、FOXO265、FOXO266、FOXO267、FOXO268、FOXO269、FOXO270、FOXO271、FOXO272、FOXO273、FOXO274、FOXO275、FOXO276、FOXO277、FOXO278、FOXO279、FOXO280、FOXO281、FOXO282、FOXO283、FOXO284、FOXO285、FOXO286、FOXO287、FOXO288、FOXO289、FOXO290、FOXO291、FOXO292、FOXO293、FOXO294、FOXO295、FOXO296、FOXO297、FOXO298、FOXO299、FOXO300、FOXO301、FOXO302、FOXO303、FOXO304、FOXO305、FOXO306、FOXO307、FOXO308、FOXO309、FOXO310、FOXO311、FOXO312、FOXO313、FOXO314、FOXO315、FOXO316、FOXO317、FOXO318、FOXO319、FOXO320、FOXO321、FOXO322、FOXO323、FOXO324、FOXO325、FOXO326、FOXO327、FOXO328、FOXO329、FOXO330、FOXO331、FOXO332、FOXO333、FOXO334、FOXO335、FOXO336、FOXO337、FOXO338、FOXO339、FOXO340、FOXO341、FOXO342、FOXO343、FOXO344、FOXO345、FOXO346、FOXO347、FOXO348、FOXO349、FOXO350、FOXO351、FOXO352、FOXO353、FOXO354、FOXO355、FOXO356、FOXO357、FOXO358、FOXO359、FOXO360、FOXO361、FOXO362、FOXO363、FOXO364、FOXO365、FOXO366、FOXO367、FOXO368、FOXO369、FOXO370、FOXO371、FOXO372、FOXO373、FOXO374、FOXO375、FOXO376、FOXO377、FOXO378、FOXO379、FOXO380、FOXO381、FOXO382、FOXO383、FOXO384、FOXO385、FOXO386、FOXO387、FOXO388、FOXO389、FOXO390、FOXO391、FOXO392、FOXO393、FOXO394、FOXO395、FOXO396、FOXO397、FOXO398、FOXO399、FOXO400、FOXO401、FOXO402、FOXO403、FOXO404、FOXO405、FOXO406、FOXO407、FOXO408、FOXO409、FOXO410、FOXO411、FOXO412、FOXO413、FOXO414、FOXO415、FOXO416、FOXO417、FOXO418、FOXO419、FOXO420、FOXO421、FOXO422、FOXO423、FOXO424、FOXO425、FOXO426、FOXO427、FOXO428、FOXO429、FOXO430、FOXO431、FOXO432、FOXO433、FOXO434、FOXO435、FOXO436、FOXO437、FOXO438、FOXO439、FOXO440、FOXO441、FOXO442、FOXO443、FOXO444、FOXO445、FOXO446、FOXO447、FOXO448、FOXO449、FOXO450、FOXO451、FOXO452、FOXO453、FOXO454、FOXO455、FOXO456、FOXO457、FOXO458、FOXO459、FOXO460、FOXO461、FOXO462、FOXO463、FOXO464、FOXO465、FOXO466、FOXO467、FOXO468、FOXO469、FOXO470、FOXO471、FOXO472、FOXO473、FOXO474、FOXO475、FOXO476、FOXO477、FOXO478、FOXO479、FOXO480、FOXO481、FOXO482、FOXO483、FOXO484、FOXO485、FOXO486、FOXO487、FOXO488、FOXO489、FOXO490、FOXO491、FOXO492、FOXO493、FOXO494、FOXO495、FOXO496、FOXO497、FOXO498、FOXO499、FOXO500、FOXO501、FOXO502、FOXO503、FOXO504、FOXO505、FOXO506、FOXO507、FOXO508、FOXO509、FOXO510、FOXO511、FOXO512、FOXO513、FOXO514、FOXO515、FOXO516、FOXO517、FOXO518、FOXO519、FOXO520、FOXO521、FOXO522、FOXO523、FOXO524、FOXO525、FOXO526、FOXO527、FOXO528、FOXO529、FOXO530、FOXO531、FOXO532、FOXO533、FOXO534、FOXO535、FOXO536、FOXO537、FOXO538、FOXO539、FOXO540、FOXO541、FOXO542、FOXO543、FOXO544、FOXO545、FOXO546、FOXO547、FOXO548、FOXO549、FOXO550、FOXO551、FOXO552、FOXO553、FOXO554、FOXO555、FOXO556、FOXO557、FOXO558、FOXO559、FOXO560、FOXO561、FOXO562、FOXO563、FOXO564、FOXO565、FOXO566、FOXO567、FOXO568、FOXO569、FOXO570、FOXO571、FOXO572、FOXO573、FOXO574、FOXO575、FOXO576、FOXO577、FOXO578、FOXO579、FOXO580、FOXO581、FOXO582、FOXO583、FOXO584、FOXO585、FOXO586、FOXO587、FOXO588、FOXO589、FOXO590、FOXO591、FOXO592、FOXO593、FOXO594、FOXO595、FOXO596、FOXO597、FOXO598、FOXO599、FOXO600、FOXO601、FOXO602、FOXO603、FOXO604、FOXO605、FOXO606、FOXO607、FOXO608、FOXO609、FOXO610、FOXO611、FOXO612、FOXO613、FOXO614、FOXO615、FOXO616、FOXO617、FOXO618、FOXO619、FOXO620、FOXO621、FOXO622、FOXO623、FOXO624、FOXO625、FOXO626、FOXO627、FOXO628、FOXO629、FOXO630、FOXO631、FOXO632、FOXO633、FOXO634、FOXO635、FOXO636、FOXO637、FOXO638、FOXO639、FOXO640、FOXO641、FOXO642、FOXO643、FOXO644、FOXO645、FOXO646、FOXO647、FOXO648、FOXO649、FOXO650、FOXO651、FOXO652、FOXO653、FOXO654、FOXO655、FOXO656、FOXO657、FOXO658、FOXO659、FOXO660、FOXO661、FOXO662、FOXO663、FOXO664、FOXO665、FOXO666、FOXO667、FOXO668、FOXO669、FOXO670、FOXO671、FOXO672、FOXO673、FOXO674、FOXO675、FOXO676、FOXO677、FOXO678、FOXO679、FOXO680、FOXO681、FOXO682、FOXO683、FOXO684、FOXO685、FOXO686、FOXO687、FOXO688、FOXO689、FOXO690、FOXO691、FOXO692、FOXO693、FOXO694、FOXO695、FOXO696、FOXO697、FOXO698、FOXO699、FOXO700、FOXO701、FOXO702、FOXO703、FOXO704、FOXO705、FOXO706、FOXO707、FOXO708、FOXO709、FOXO710、FOXO711、FOXO712、FOXO713、FOXO714、FOXO715、FOXO716、FOXO717、FOXO718、FOXO719、FOXO720、FOXO721、FOXO722、FOXO723、FOXO724、FOXO725、FOXO726、FOXO727、FOXO728、FOXO729、FOXO730、FOXO731、FOXO732、FOXO733、FOXO734、FOXO735、FOXO736、FOXO737、FOXO738、FOXO739、FOXO740、FOXO741、FOXO742、FOXO743、FOXO744、FOXO745、FOXO746、FOXO747、FOXO748、FOXO749、FOXO750、FOXO751、FOXO752、FOXO753、FOXO754、FOXO755、FOXO756、FOXO757、FOXO758、FOXO759、FOXO760、FOXO761、FOXO762、FOXO763、FOXO764、FOXO765、FOXO766、FOXO767、FOXO768、FOXO769、FOXO770、FOXO771、FOXO772、FOXO773、FOXO774、FOXO775、FOXO776、FOXO777、FOXO778、FOXO779、FOXO780、FOXO781、FOXO782、FOXO783、FOXO784、FOXO785、FOXO786、FOXO787、FOXO788、FOXO789、FOXO790、FOXO791、FOXO792、FOXO793、FOXO794、FOXO795、FOXO796、FOXO797、FOXO798、FOXO799、FOXO800、FOXO801、FOXO802、FOXO803、FOXO804、FOXO805、FOXO806、FOXO807、FOXO808、FOXO809、FOXO810、FOXO811、FOXO812、FOXO813、FOXO814、FOXO815、FOXO816、FOXO817、FOXO818、FOXO819、FOXO820、FOXO821、FOXO822、FOXO823、FOXO824、FOXO825、FOXO826、FOXO827、FOXO828、FOXO829、FOXO830、FOXO831、FOXO832、FOXO833、FOXO834、FOXO835、FOXO836、FOXO837、FOXO838、FOXO839、FOXO840、FOXO841、FOXO842、FOXO843、FOXO844、FOXO845、FOXO846、FOXO847、FOXO848、FOXO849、FOXO850、FOXO851、FOXO852、FOXO853、FOXO854、FOXO855、FOXO856、FOXO857、FOXO858、FOXO859、FOXO860、FOXO861、FOXO862、FOXO863、FOXO864、FOXO865、FOXO866、FOXO867、FOXO868、FOXO869、FOXO870、FOXO871、FOXO872、FOXO873、FOXO874、FOXO875、FOXO876、FOXO877、FOXO878、FOXO879、FOXO880、FOXO881、FOXO882、FOXO883、FOXO884、FOXO885、FOXO886、FOXO887、FOXO888、FOXO889、FOXO890、FOXO891、FOXO892、FOXO893、FOXO894、FOXO895、FOXO896、FOXO897、FOXO898、FOXO899、FOXO900、FOXO901、FOXO902、FOXO903、FOXO904、FOXO905、FOXO906、FOXO907、FOXO908、FOXO909、FOXO910、FOXO911、FOXO912、FOXO913、FOXO914、FOXO915、FOXO916、FOXO917、FOXO918、FOXO919、FOXO920、FOXO921、FOXO922、FOXO923、FOXO924、FOXO925、FOXO926、FOXO927、FOXO928、FOXO929、FOXO930、FOXO931、FOXO932、FOXO933、FOXO934、FOXO935、FOXO936、FOXO937、FOXO938、FOXO939、FOXO940、FOXO941、FOXO942、FOXO943、FOXO944、FOXO945、FOXO946、FOXO947、FOXO948、FOXO949、FOXO950、FOXO951、FOXO952、FOXO953、FOXO954、FOXO955、FOXO956、FOXO957、FOXO958、FOXO959、FOXO960、FOXO961、FOXO962、FOXO963、FOXO964、FOXO965、FOXO966、FOXO967、FOXO968、FOXO969、FOXO970、FOXO971、FOXO972、FOXO973、FOXO974、FOXO975、FOXO976、FOXO977、FOXO978、FOXO979、FOXO980、FOXO981、FOXO982、FOXO983、FOXO984、FOXO985、FOXO986、FOXO987、FOXO988、FOXO989、FOXO990、FOXO991、FOXO992、FOXO993、FOXO994、FOXO995、FOXO996、FOXO997、FOXO998、FOXO999、FOXO1000、FOXO1001、FOXO1002、FOXO1003、FOXO1004、FOXO1005、FOXO1006、FOXO1007、FOXO1008、FOXO1009、FOXO1010、FOXO1011、FOXO1012、FOXO1013、FOXO1014、FOXO1015、FOXO1016、FOXO1017、FOXO1018、FOXO1019、FOXO1020、FOXO1021、FOXO1022、FOXO1023、FOXO1024、FOXO1025、FOXO1026、FOXO1027、FOXO1028、FOXO1029、FOXO1030、FOXO1031、FOXO1032、FOXO1033、FOXO1034、FOXO1035、FOXO1036、FOXO1037、FOXO1038、FOXO1039、FOXO1040、FOXO1041、FOXO1042、FOXO1043、FOXO1044、FOXO1045、FOXO1046、FOXO1047、FOXO1048、FOXO1049、FOXO1050、FOXO1051、FOXO1052、FOXO1053、FOXO1054、FOXO1055、FOXO1056、FOXO1057、FOXO1058、FOXO1059、FOXO1060、FOXO1061、FOXO1062、FOXO1063、FOXO1064、FOXO1065、FOXO1066、FOXO1067、FOXO1068、FOXO1069、FOXO1070、FOXO1071、FOXO1072、FOXO1073、FOXO1074、FOXO1075、FOXO1076、FOXO1077、FOXO1078、FOXO1079、FOXO1080、FOXO1081、FOXO1082、FOXO1083、FOXO1084、FOXO1085、FOXO1086、FOXO1087、FOXO1088、FOXO1089、FOXO1090、FOXO1091、FOXO1092、FOXO1093、FOXO1094、FOXO1095、FOXO1096、FOXO1097、FOXO1098、FOXO1099、FOXO1100、FOXO1101、FOXO1102、FOXO1103、FOXO1104、FOXO1105、FOXO1106、FOXO1107、FOXO1108、FOXO1109、FOXO1110、FOXO1111、FOXO1112、FOXO1113、FOXO1114、FOXO1115、FOXO1116、FOXO1117、FOXO1118、FOXO1119、FOXO1120、FOXO1121、FOXO1122、FOXO1123、FOXO1124、FOXO1125、FOXO1126、FOXO1127、FOXO1128、FOXO1129、FOXO1130、FOXO1131、FOXO1132、FOXO1133、FOXO1134、FOXO1135、FOXO1136、FOXO1137、FOXO1138、FOXO1139、FOXO1140、FOXO1141、FOXO1142、FOXO1143、FOXO1144、FOXO1145、FOXO1146、FOXO1147、FOXO1148、FOXO1149、FOXO1150、FOXO1151、FOXO1152、FOXO1153、FOXO1154、FOXO1155、FOXO1156、FOXO1157、FOXO1158、FOXO1159、FOXO1160、FOXO1161、FOXO1162、FOXO1163、FOXO1164、FOXO1165、FOXO1166、FOXO1167、FOXO1168、FOXO1169、FOXO1170、FOXO1171、FOXO1172、FOXO1173、FOXO1174、FOXO1175、FOXO1176、FOXO1177、FOXO1178、FOXO1179、FOXO1180、FOXO1181、FOXO1182、FOXO1183、FOXO1184、FOXO1185、FOXO1186、FOXO1187、FOXO1188、FOXO1189、FOXO1190、FOXO1191、FOXO1192、FOXO1193、FOXO1194、FOXO1195、FOXO1196、FOXO1197、FOXO1198、FOXO1199、FOXO1200、FOXO1201、FOXO1202、FOXO1203、FOXO1204、FOXO1205、FOXO1206、FOXO1207、FOXO1208、FOXO1209、FOXO1210、FOXO1211、FOXO1212、FOXO1213、FOXO1214、FOXO1215、FOXO1216、FOXO1217、FOXO1218、FOXO1219、FOXO1220、FOXO1221、FOXO1222、FOXO1223、FOXO1224、FOXO1225、FOXO1226、FOXO1227、FOXO1228、FOXO1229、FOXO1230、FOXO1231、FOXO1232、FOXO1233、FOXO1234、FOXO1235、FOXO1236、FOXO1237、FOXO1238、FOXO1239、FOXO1240、FOXO1241、FOXO1242、FOXO1243、FOXO1244、FOXO1245、FOXO1246、FOXO1247、FOXO1248、FOXO1249、FOXO1250、FOXO1251、FOXO1252、FOXO1253、FOXO1254、FOXO1255、FOXO1256、FOXO1257、FOXO1258、FOXO1259、FOXO1260、FOXO1261、FOXO1262、FOXO1263、FOXO1264、FOXO1265、FOXO1266、FOXO1267、FOXO1268、FOXO1269、FOXO1270、FOXO1271、FOXO1272、FOXO1273、FOXO1274、FOXO1275、FOXO1276、FOXO1277、FOXO1278、FOXO1279、FOXO1280、FOXO1281、FOXO1282、FOXO1283、FOXO1284、FOXO1285、FOXO1286、FOXO1287、FOXO1288、FOXO1289、FOXO1290、FOXO1291、FOXO1292、FOXO1293、FOXO1294、FOXO1295、FOXO1296、FOXO1297、FOXO1298、FOXO1299、FOXO1300、FOXO1301、FOXO1302、FOXO1303、FOXO1304、FOXO1305、FOXO1306、FOXO1307、FOXO1308、FOXO1309、FOXO1310、FOXO1311、FOXO1312、FOXO1313、FOXO1314、FOXO1315、FOXO1316、FOXO1317、FOXO1318、FOXO1319、FOXO1320、FOXO1321、FOXO1322、FOXO1323、FOXO1324、FOXO1325、FOXO1326、FOXO1327、FOXO1328、FOXO1329、FOXO1330、FOXO1331、FOXO1332、FOXO1333、FOXO1334、FOXO1335、FOXO1336、FOXO1337、FOXO1338、FOXO1339、FOXO1340、FOXO1341、FOXO1342、FOXO1343、FOXO1344、FOXO1345、FOXO1346、FOXO1347、FOXO1348、FOXO1349、FOXO1350、FOXO1351、FOXO1352、FOXO1353、FOXO1354、FOXO1355、FOXO1356、FOXO1357、FOXO1358、FOXO1359、FOXO1360、FOXO1361、FOXO1362、FOXO1363、FOXO1364、FOXO1365、FOXO1366、FOXO1367、FOXO1368、FOXO1369、FOXO1370、FOXO1371、FOXO1372、FOXO1373、FOXO1374、FOXO1375、FOXO1376、FOXO1377、FOXO1378、FOXO1379、FOXO1380、FOXO1381、FOXO1382、FOXO1383、FOXO1384、FOXO1385、FOXO1386、FOXO1387、FOXO1388、FOXO1389、FOXO1390、FOXO1391、FOXO1392、FOXO1393、FOXO1394、FOXO1395、FOXO1396、FOXO1397、FOXO1398、FOXO1399、FOXO1400、FOXO1401、FOXO1402、FOXO1403、FOXO1404、FOXO1405、FOXO1406、FOXO1407、FOXO1408、FOXO1409、FOXO1410、FOXO1411、FOXO1412、FOXO1413、FOXO1414、FOXO1415、FOXO1416、FOXO1417、FOXO1418、FOXO1419、FOXO1420、FOXO1421、FOXO1422、FOXO1423、FOXO1424、FOXO1425、FOXO1426、FOXO1427、FOXO1428、FOXO1429、FOXO1430、FOXO1431、FOXO1432、FOXO1433、FOXO1434、FOXO1435、FOXO1436、FOXO1437、FOXO1438、FOXO1439、FOXO1440、FOXO1441、FOXO1442、FOXO1443、FOXO1444、FOXO1445、FOXO1446、FOXO1447、FOXO1448、FOXO1449、FOXO1450、FOXO1451、FOXO1452、FOXO1453、FOXO1454、FOXO1455、FOXO1456、FOXO1457、FOXO1458、FOXO1459、FOXO1460、FOXO1461、FOXO1462、FOXO1463、FOXO1464、FOXO1465、FOXO1466、FOXO1467、FOXO1468、FOXO1469、FOXO1470、FOXO1471、FOXO1472、FOXO1473、FOXO1474、FOXO1475、FOXO1476、FOXO1477、FOXO1478、FOXO1479、FOXO1480、FOXO1481、FOXO1482、FOXO1483、FOXO1484、FOXO1485、FOXO1486、FOXO1487、FOXO1488、FOXO1489、FOXO1490、FOXO1491、FOXO1492、FOXO1493、FOXO1494、FOXO1495、FOXO1496、FOXO1497、FOXO1498、FOXO1499、FOXO1500、FOXO1501、FOXO1502、FOXO1503、FOXO1504、FOXO1505、FOXO1506、FOXO1507、FOXO1508、FOXO1509、FOXO1510、FOXO1511、FOXO1512、FOXO1513、FOXO1514、FOXO1515、FOXO1516、FOXO1517、FOXO1518、FOXO1519、FOXO1520、FOXO1521、FOXO1522、FOXO1523、FOXO1524、FOXO1525、FOXO1526、FOXO1527、FOXO1528、FOXO1529、FOXO1530、FOXO1531、FOXO1532、FOXO1533、FOXO1534、FOXO1535、FOXO1536、FOXO1537、FOXO1538、FOXO1539、FOXO1540、FOXO1541、FOXO1542、FOXO1543、FOXO1544、FOXO1545、FOXO1546、FOXO1547、FOXO1548、FOXO1549、FOXO1550、FOXO1551、FOXO1552、FOXO1553、FOXO1554、FOXO1555、FOXO1556、FOXO1557、FOXO1558、FOXO1559、FOXO1560、FOXO1561、FOXO1562、FOXO1563、FOXO1564、FOXO1565、FOXO1566、FOXO1567、FOXO1568、FOXO1569、FOXO1570、FOXO1571、FOXO1572、FOXO1573、FOXO1574、FOXO1575、FOXO1576、FOXO1577、FOXO1578、FOXO1579、FOXO1580、FOXO1581、FOXO1582、FOXO1583、FOXO1584、FOXO1585、FOXO1586、FOXO1587、FOXO1588、FOXO1589、FOXO1590、FOXO1591、FOXO1592、FOXO1593、FOXO1594、FOXO1595、FOXO1596、FOXO1597、FOXO1598、FOXO1599、FOXO1600、FOXO1601、FOXO1602、FOXO1603、FOXO1604、FOXO1605、FOXO1606、FOXO1607、FOXO1608、FOXO1609、FOXO1610、FOXO1611、FOXO1612、FOXO1613、FOXO1614、FOXO1615、FOXO1616、FOXO1617、FOXO1618、FOXO1619、FOXO1620、FOXO1621、FOXO1622、FOXO1623、FOXO1624、FOXO1625、FOXO1626、FOXO1627、FOXO1628、FOXO1629、FOXO1630、FOXO1631、FOXO1632、FOXO1633、FOXO1634、FOXO1635、FOXO1636、FOXO1637、FOXO1638、FOXO1639、FOXO1640、FOXO1641、FOXO1642、FOXO1643、FOXO1644、FOXO1645、FOXO1646、FOXO1647、FOXO1648、FOXO1649、FOXO1650、FOXO1651、FOXO1652、FOXO1653、FOXO1654、FOXO1655、FOXO1656、FOXO1657、FOXO1658、FOXO1659、FOXO1660、FOXO1661、FOXO1662、FOXO1663、FOXO1664、FOXO1665、FOXO1666、FOXO1667、FOXO1668、FOXO1669、FOXO1670、FOXO1671、FOXO1672、FOXO1673、FOXO1674、FOXO1675、FOXO1676、FOXO1677、FOXO1678、FOXO1679、FOXO1680、FOXO1681、FOXO1682、FOXO1683、FOXO1684、FOXO1685、FOXO1686、FOXO1687、FOXO1688、FOXO1689、FOXO1690、FOXO1691、FOXO1692、FOXO1693、FOXO1694、FOXO1695、FOXO1696、FOXO1697、FOXO1698、FOXO1699、FOXO1700、FOXO1701、FOXO1702、FOXO1703、FOXO1704、FOXO1705、FOXO1706、FOXO1707、FOXO1708、FOXO1709、FOXO1710、FOXO1711、FOXO1712、FOXO1713、FOXO1714、FOXO1715、FOXO1716、FOXO1717、FOXO1718、FOXO1719、FOXO1720、FOXO1721、FOXO1722、FOXO1723、FOXO1724、FOXO1725、FOXO1726、FOXO1727、FOXO1728、FOXO1729、FOXO1730、FOXO1731、FOXO1732、FOXO1733、FOXO1734、FOXO1735、FOXO1736、FOXO1737、FOXO1738、FOXO1739、FOXO1740、FOXO1741、FOXO1742、FOXO1743、FOXO1744、FOXO1745、FOXO1746、FOXO1747、FOXO1748、FOXO1749、FOXO1750、FOXO1751、FOXO1752、FOXO1753、FOXO1754、FOXO1755、FOXO1756、FOXO1757、FOXO1758、FOXO1759、FOXO1760、FOXO1761、FOXO1762、FOXO1763、FOXO1764、FOXO1765、FOXO1766、FOXO1767、FOXO1768、FOXO1769、FOXO1770、FOXO1771、FOXO1772、FOXO1773、FOXO1774、FOXO1775、FOXO1776、FOXO1777、FOXO177

法是癌症的标准疗法。在一些实施方式中,个体不太可能耐受适当的标准护理疗法或从其获得临床上有意义的益处,或者没有令人满意的替代治疗(例如,从研究人员(例如,治疗患者的医生)的观点中)。先前疗法包括但不限于基于铂的疗法(例如,顺铂或卡铂)、血管生成抑制剂(例如,抗VEGF抗体(例如,贝伐珠单抗))、化学治疗剂(例如,吉西他滨、多柔比星、长春瑞滨、帕唑帕尼、异环磷酰胺、阿霉素、紫杉烷(例如,紫杉醇)、检查点抑制剂(例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)、RANKL配体抑制剂(例如,地诺单抗)。在一些实施方式中,TSC1或TSC2中的失活突变包括同型接合型缺失、双等位基因突变、剪接位点突变、移码突变、编码区中的无义突变、具有经确认的影响的错义突变、或TSC1或TSC2的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC1或TSC2处的mTOR畸变包括双等位基因突变。在一些实施方式中,个体是人并且以约30mg/m²至约100mg/m²(例如约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)的剂量施用(例如,经由静脉内单次快速静脉施用)组合物每三周两次为一周期持续一个或多个周期。在一些实施方式中,个体接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24个治疗周期。在一些实施方式中,个体接受组合物的施用,剂量为约30mg/m²至约100mg/m²(例如,约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)每三周两次为一周期持续至少约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、或24个月。在一些实施方式中,个体患有血管周上皮样细胞瘤(PEComa)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌)、子宫内膜癌、或肉瘤(例如高级别肉瘤、例如子宫内膜间质肉瘤)。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1或TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自APH1A、ASXL1、BCL2L11、BRD4、BUB1B、C17orf70、C19orf40、CARM1、CCNE1、CD22、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2C、CEBPA、CHEK1、CIC、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DAXX、DMC1、DNMT1、EPCAM、ERBB3、ETS、ETV1、ETV4、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCA、FANCB、FGFR4、FLT1、FLT4、FOXO1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK3、JAZF1、KAT6B、KDR、KEAP1、KMT2A、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MYCN、NF1、NPM1、NRG1、NR0B1、NSD1、NTRK1、PRKDC、PDGFRA、POLQ、POT1、PRKDC、PVRL4、RAD21、RAF1、RIT1、RNF43、ROS1、RPTOR、SDHA、SETBP1、SMARCA4、SOCS1、TCEB1、TET2、TSHR、UIMC1、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、和ZNF21的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自ATR、AR、ASMTL、ASXL1、BCL2L11、BLM、BRCA2、BRIP1、BUB1B、CARM1、C17orf70、C19orf40、CIC、CCNE1、CDH4、CDKN2C、CDKN1A、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPAH5、EPCAM、ERBB3、ETV1、EXO1、EXT1、EZH2、FAT1、FAN1、FANCA、FANCL、FANCD2、FGFR3、FGFR4、FAS、FAT1、FLT1、FOXO1、FLT4、GNAS、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK2、JAZF1、KAT6B、KDM6A、KEAP1、KIT、KLF4、MAP3K1、MCM8、MGA、NPM1、NRG1、NR0B1、NTRK1、PDGFRA、PDGFRB、PIK3C2B、PMS2、POLQ、PRKDC、PTEN、PTCH1、PRKDC、RAD21、RAD50、RB1、RET、RIF1、RSP02、SETBP1、SETD2、SMARCA4、SOCS1、TLX3、TP53、TRIM37、UIMC1、VHL、WHSC1L1、XPA、WRN、和YY1AP1的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,

提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自ASMTL、ASXL1、BCL2L11、BUB1B、CARM1、C17orf70、C19orf40、CIC、CCNE1、CDKN2C、CDKN1A、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPCAM、ERBB3、ETV1、EXO1、EXT1、FANCA、FGFR4、FLT1、FOXO1、FLT4、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK2、JAZF1、KAT6B、KEAP1、MCM8、NPM1、NRG1、NR0B1、NTRK1、PDGFRA、POLQ、PRKDC、RAD21、SETBP1、SMARCA4、SOCS1、UIMC1、WHSC1L1、XPA、和YY1AP1的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自AR、ASMTL、BCL2L11、CARM1、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPA5、ERBB3、FAS、FAT1、FLT1、FOXO1、IL7R、KDM6A、KEAP1、NTRK1、PTEN、RAD21、RB1、SMARCA4、TP53、和YY1AP1的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自AR、IL7R和NTRK1的基因中的任何一个或多个(如1、2、或3)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自BCL2L11、CARM1、CDKN1B、DNMT1、EPA5、FOXO1、KEAP1、SMARCA4、和TP53的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自ASMTL、DAXX、ERBB3、FLT1、RAD21、RB1、TP53、和YY1AP1的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在TP53处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在FAT1处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,个体未用mTOR抑制剂治疗。在一些实施方式中,先前疗法对个体已失败(例如,个体对先前疗法具有难治性或抗性)。在一些实施方式中,先前疗法是癌症的标准疗法。在一些实施方式中,个体不太可能耐受适当的标准护理疗法或从其获得临床上有意义的益处,或者没有令人满意的可选的治疗(例如,从研究人员(例如,治疗患者的医生)的观点中)。先前疗法包括但不限于基于铂的

疗法(例如,顺铂或卡铂)、血管生成抑制剂(例如,抗VEGF抗体(例如,贝伐珠单抗))、化学治疗剂(例如,吉西他滨、多柔比星、长春瑞滨、帕唑帕尼、异环磷酰胺、阿霉素、紫杉烷(例如,紫杉醇)、检查点抑制剂(例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)、RANKL配体抑制剂(例如,地诺单抗)。在一些实施方式中,TSC1或TSC2中的失活突变包括同型接合型缺失、双等位基因突变、剪接位点突变、移码突变、编码区中的无义突变、具有经确认的影响的错义突变、或TSC1或TSC2的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC1或TSC2处的mTOR畸变包括双等位基因突变。在一些实施方式中,个体是人并且以约30mg/m²至约100mg/m²(例如约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)的剂量施用(例如,经由静脉内单次快速静脉施用)组合物每三周两次为一周期持续一个或多个周期。在一些实施方式中,个体接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24个治疗周期。在一些实施方式中,个体接受组合物的施用,剂量为约30mg/m²至约100mg/m²(例如,约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²),每三周两次为一周期持续至少约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、或24个月。在一些实施方式中,个体患有血管周上皮样细胞瘤(PEComa)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌)、子宫内膜癌、或肉瘤(例如高级别肉瘤、例如子宫内膜间质肉瘤)。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自AR、APH1A、ATRX、ARID1B、BRD4、BRCA2、BUB1B、CCNE1、C19orf40、CDH4、CDKN2C、CD22、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DICER1、DMC1、DNMT3A、EP300、ERCC5、ERBB3、ETV4、ETS1、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCB、FANCF、FANCD2、FAN1、FLT1、FOXL2、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、IL7R、KAT6B、KDR、KIT、KMT2A、KMT2D、MAP3K6、MCL1、MAP3K1、MCM8、MEF2B、MEN1、MSH2、MUTYH、MYCN、NOTCH3、NSD1、NF1、NTRK1、PDGFRB、POT1、POLQ、PVRL4、RAF1、RB1、RBBP8、RIF1、RIT1、RNF43、RPTOR、ROS1、SDHA、SMARCA4、SUFU、TCEB1、TET2、TGFB2、TLX3、TP53、TP53BP1、TSHR、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、和ZNF217的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自APH1A、BRD4、BUB1B、CCNE1、C19orf40、CDKN2C、CD22、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DMC1、ERBB3、ETV4、ETS1、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCB、FLT1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、IL7R、KAT6B、KDR、KMT2A、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MYCN、NSD1、NF1、NTRK1、POT1、POLQ、PVRL4、RAF1、RIT1、RNF43、RPTOR、ROS1、SDHA、SMARCA4、TCEB1、TET2、TSHR、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、和ZNF217的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自APH1A、ATRX、CD22、CKS1B、CRLF2、ETS1、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、MEF2B、NF1、NTRK1、PDGFRB、POT1、RAF1、RB1、TGFB2、TP53、和YY1AP1的基因中的任何一个或

多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR异常(例如,失活突变),b)在选自MEF2B、NF1、RAF1、RB1、和TP53的基因中的任何一个处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自APH1A、CD22、CKS1B、CRLF2、ETS1、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、NTRK1、PDGFRB、POT1、TGFB2、和YY1AP1的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR异常(例如,失活突变),b)在ATRX处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1和FAT1的基因中的任何一个或多个(如1、2、或3)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1和PTEN的基因中的任何一个或多个(如1、2、或3)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,个体未用mTOR抑制剂治疗。在一些实施方式中,先前疗法对个体已失败(例如,个体对先前疗法具有难治性或抗性)。在一些实施方式中,先前疗法是癌症的标准疗法。在一些实施方式中,个体不太可能耐受适当的标准护理疗法或从其获得临床上有意义的益处,或者没有令人满意的可选的治疗(例如,从研究人员(例如,治疗患者的医生)的观点中)。先前疗法包括但不限于基于铂的疗法(例如,顺铂或卡铂)、血管生成抑制剂(例如,抗VEGF抗体(例如,贝伐珠单抗))、化学治疗剂(例如,吉西他滨、多柔比星、长春瑞滨、帕唑帕尼、异环磷酰胺、阿霉素、紫杉烷(例如,紫杉醇)、检查点抑制剂(例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)、RANKL配体抑制剂(例如,地诺单抗)。在一些实施方式中,TSC1或TSC2中的失活突变包括同型接合型缺失、双等位基因突变、剪接位点突变、移码突变、编码区中的无义突变、具有经确认的影响的错义突变、或TSC1或TSC2的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC1或TSC2处的mTOR畸变包括双等位基因突变。在一些实施方式中,个体是人并且以约30mg/m²至约100mg/m²(例如约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)的剂量施用(例如,经由静脉内单次快速静脉施用)组合物每三周两次为一周期持续一个或多个周期。在一些实施方式中,个体接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24个治疗周期。在一些实施方式中,个体接受组合物的施用,剂量为约30mg/m²至约100mg/m²(例如,约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)每三周两次为一周期持续至少约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、或24个月。在一些实施

方式中,个体患有血管周上皮样细胞瘤(PEComa)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌)、子宫内膜癌、或肉瘤(例如高级别肉瘤、例如子宫内膜间质肉瘤)。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1或TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1、VHL、PBRM1、PTEN、SETD2、BAP1、BRCA2、FANCD2、ARID1A、ARID1B、CDKN2A、FAT1、KDM6A、KIT、PDGFRB、RIF1的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1或TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1、TLX3、SMARCA4、RIF1、PTEN、NTRK1、FLT1、ERBB3、CDKN2C、ATRX、YY1AP1、XPA、WRN、PTCH1、PMS2、PDGFRB、NSD1、KMT2A、KDM6A、IL7R、GNAS、GLI2、GLI1、FLT4、FAT1、FANCD2、EXT1、DNMT3A、DAXX、CDH4、CCNE1、和BUB1B的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1或TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1、TLX3、SMARCA4、RIF1、PTEN、NTRK1、FLT1、ERBB3、CDKN2C、和ATRX的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1或TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、VHL、RB1、PBRM1、ATRX、KDM6A、RET、SETD2、ARID1A、BAP1、FLT1、NTRK1、TLX3、和BRCA2的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1或TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、和TLX3的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,个体在选自GLI1、KMT2A、NSD1、RIF1、和XPA的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、或5)处不具有畸变(例如,突变)。在一些实施方式中,个体未用mTOR抑制剂治疗。在一些实施方式中,先前疗法对个体已失败(例如,个体对先前疗法具有难治性或抗性)。在一些实施方式中,先前疗法是癌症的标准疗法。在一些实施方式中,个体不太可能耐受适当的标准护

理疗法或从其获得临床上有意义的益处,或者没有令人满意的可选的治疗(例如,从研究人员(例如,治疗患者的医生)的观点中)。先前疗法包括但不限于基于铂的疗法(例如,顺铂或卡铂)、血管生成抑制剂(例如,抗VEGF抗体(例如,贝伐珠单抗))、化学治疗剂(例如,吉西他滨、多柔比星、长春瑞滨、帕唑帕尼、异环磷酰胺、阿霉素、紫杉烷(例如,紫杉醇)、检查点抑制剂(例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)、RANKL配体抑制剂(例如,地诺单抗)。在一些实施方式中,TSC1或TSC2中的失活突变包括同型接合型缺失、双等位基因突变、剪接位点突变、移码突变、编码区中的无义突变、具有经确认的影响的错义突变、或TSC1或TSC2的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC1或TSC2处的mTOR畸变包括双等位基因突变。在一些实施方式中,个体是人并且以约30mg/m²至约100mg/m²(例如约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)的剂量施用(例如,经由静脉内单次快速静脉施用)组合物每三周两次为一周期持续一个或多个周期。在一些实施方式中,个体接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24个治疗周期。在一些实施方式中,个体接受组合物的施用,剂量为约30mg/m²至约100mg/m²(例如,约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)每三周两次为一周期持续至少约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、或24个月。在一些实施方式中,个体患有血管周上皮样细胞瘤(PEComa)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌)、子宫内膜癌、或肉瘤(例如高级肉瘤、例如子宫内膜间质肉瘤)。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1、GLI1、KMT2A、NSD1、NTRK1、SMARCA4、和XPA的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1、VHL、和PBRM1的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自VHL、TP53、PBRM1、BAP1、NTRK1、RB1、ATRX、FANCD2、ARID1A、KDM6A的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC1处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自NTRK1、RB1、TP53、APH1A、ATRX、BUB1B、CD22、CDH4、CDKN2C、CEBPA、CKS1B、CRLF2、ETS、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、MCL1、MEF2B、MUTYH、NF1、NOTCH3、PDGFRB、POT1、PVRL4、RAF1、RBBP8、RIT1、SDHA、SMARCA4、TET2、TGFB2、TLX3、YY1AP1、和ZNF217的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,个体在选自GLI1、KMT2A、NSD1、和XPA的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、或5)处不具有畸变(例如,突变)。在一些实施方式中,个体未用mTOR抑制剂治

疗。在一些实施方式中,先前疗法对个体已失败(例如,个体对先前疗法具有难治性或抗性)。在一些实施方式中,先前疗法是癌症的标准疗法。在一些实施方式中,个体不太可能耐受适当的标准护理疗法或从其获得临床上有意义的益处,或者没有令人满意的可选的治疗(例如,从研究人员(例如,治疗患者的医生)的观点中)。先前疗法包括但不限于基于铂的疗法(例如,顺铂或卡铂)、血管生成抑制剂(例如,抗VEGF抗体(例如,贝伐珠单抗))、化学治疗剂(例如,吉西他滨、多柔比星、长春瑞滨、帕唑帕尼、异环磷酰胺、阿霉素、紫杉烷(例如,紫杉醇)、检查点抑制剂(例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)、RANKL配体抑制剂(例如,地诺单抗)。在一些实施方式中,TSC1中的失活突变包括同型接合型缺失、双等位基因突变、剪接位点突变、移码突变、编码区中的无义突变、具有经确认的影响的错义突变、或TSC1的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR畸变包括双等位基因突变。在一些实施方式中,个体是人并且以约30mg/m²至约100mg/m²(例如约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)的剂量施用(例如,经由静脉内单次快速静脉施用)组合物每三周两次为一周期持续一个或多个周期。在一些实施方式中,个体接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24个治疗周期。在一些实施方式中,个体接受组合物的施用,剂量为约30mg/m²至约100mg/m²(例如,约30mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²)每三周两次为一周期持续至少约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、或24个月。在一些实施方式中,个体患有血管周上皮样细胞瘤(PEComa)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌)、子宫内膜癌、或肉瘤(例如高级别肉瘤、例如子宫内膜间质肉瘤)。

在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1、PTEN、BRCA2和CDKN2A的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、MSS、ATRX、CDKN2C、DAXX、ERBB3、FLT1、FLT4、GNAS、KDM6A、PMS2、PTCH1、PTEN、RB1、RIF1、TLX3、和WRN的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了治疗个体中癌症(例如,转移性癌症)的方法,其包括施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体基于以下因素被选择进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、RB1、BRCA2、RET和SETD2的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,提供了一种治疗个体癌症(例如,转移性癌症)的方法,包括施用有效量的组合物,该组合物包含包含mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒,其中基于以下因素选择个体进行治疗:a)在TSC2处具有mTOR畸变(例如,失活突变),b)在选自TP53、ATRX、DAXX、ERBB3、FLT1、GNAS、KDM6A、PMS2、PTEN、RB1、和TLX的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、5、6、或更多)处具有畸变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,个体在选自BRIP1、BUB1B、CDKN2C、FANCD2、FLT4、PDGFRA、PTCH1、RIF1、VHL和WRN的基因中的任何一个或多个(如1、2、3、4、或5)处不具

有畸变(例如,突变)。在一些实施方式中,个体未用mTOR抑制剂治疗。在一些实施方式中,先前疗法对个体已失败(例如,个体对先前疗法具有难治性或抗性)。在一些实施方式中,先前疗法是癌症的标准疗法。在一些实施方式中,个体不太可能耐受适当的标准护理疗法或从其获得临床上有意义的益处,或者没有令人满意的可选的治疗(例如,从研究人员(例如,治疗患者的医生)的观点中)。先前疗法包括但不限于基于铂的疗法(例如,顺铂或卡铂)、血管生成抑制剂(例如,抗VEGF抗体(例如,贝伐珠单抗))、化学治疗剂(例如,吉西他滨、多柔比星、长春瑞滨、帕唑帕尼、异环磷酰胺、阿霉素、紫杉烷(例如,紫杉醇)、检查点抑制剂(例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)、RANKL配体抑制剂(例如,地诺单抗)。在一些实施方式中,TSC2中的失活突变包括同型接合型缺失、双等位基因突变、剪接位点突变、移码突变、编码区中的无义突变、具有经确认的影响的错义突变、或TSC2的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR畸变包括双等位基因突变。在一些实施方式中,个体是人并且以约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (例如约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$)的剂量施用(例如,经由静脉内单次快速静脉施用)组合物每三周两次为一周期持续一个或多个周期。在一些实施方式中,个体接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24个治疗周期。在一些实施方式中,个体接受组合物的施用,剂量为约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (例如,约 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$)每三周两次为一周期持续至少约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、或24个月。在一些实施方式中,个体患有血管周上皮样细胞瘤(PEComa)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌)、子宫内膜癌、或肉瘤(例如高级肉瘤、例如子宫内膜间质肉瘤)。

在一些实施方式中,个体具有稳定的微卫星状态。

在一些实施方式中,个体具有低肿瘤突变负荷(例如,小于约10、9、8、7、6、5、4、或3)。

在一些实施方式中,本文所述的方法不用于治疗涉及驱动突变的癌症。示例性驱动突变包括例如肺癌中的EGFR外显子19中的缺失突变,例如乳腺癌中的ERBB2扩增。在一些实施方式中,个体不具有以下突变中的1、2、3、4、5或任意个:a)在EGFR外显子19中的缺失突变(例如,在肺癌中(例如,NSCLC));b)EGFR外显子21L858R改变(alteration)(例如,在肺癌中(例如,NSCLC));c)EGFR外显子20T790M改变(例如,在肺癌中(例如,NSCLC));d)ALK重排(例如,在肺癌中(例如,NSCLC));e)BRAF V600E或V600K(例如,在肺癌(例如,NSCLC)或黑色素瘤中);f)导致MET外显子14跳跃的MET单核苷酸变体或插入/缺失(indel)(例如,在肺癌中(例如,NSCLC));g)ERBB2(HER2)扩增(例如,在乳腺癌中);h)PIK3CA中的C420R、E542K、E545A、E545D[仅1635G>T]、E545G、E545K、Q546E、Q546R、H1047L、H1047R、和H1047Y中的任何一个(例如,在乳腺癌中);i)BRCA1/2改变(例如,在卵巢癌中);j)FGFR2融合和/或重排(例如,在胆管癌中);k)BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D和RAD54L中的任何一个中的突变(例如,在前列腺癌中);l)在实体瘤中具有每兆碱基至少10个突变的肿瘤突变负荷。在一些实施方式中,个体在EGFR、ALK、BRAF、MET、ERBB2、PIK3CA、FGFR2、BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D和RAD54L中的1、2、3、4、5、6、7或任何个中不具有突变。

本文提供的方法可用于治疗已诊断患有或怀疑患有癌症的个体(例如,人)。在一

些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,个体为至少约20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、或85岁中的任何一个。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体已经经历了肿瘤的切除。在一些实施方式中,个体已拒绝外科。在一些实施方式中,个体在医学上是不可操作的。在一些实施方式中,个体在基因上或以其他方式倾向于(例如,具有风险因素)产生癌症。这些风险因素包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、既往病史、前驱疾病的存在、基因考虑和环境暴露。在一些实施方式中,处于患癌症风险下的个体包括例如具有经历过癌症的亲属的个体,以及风险是通过基因或生化标记分析确定的个体。

在一些实施方式中,组合物是静脉内施用的。

在一些实施方式中,组合物是皮下施用的。

本文提供的方法可以在辅助设置中实施。在一些实施方式中,方法在新辅助设置中实施,即,方法可以在初级/确定性疗法之前进行。在一些实施方式中,该方法用于治疗先前已治疗的个体。在一些实施方式中,个体对先前疗法具有抗性、无应答、部分应答、初始应答、或难治性。在一些实施方式中,个体在治疗时已在先前疗法上取得进展。在一些实施方式中,个体不适合继续先前疗法,例如由于未能应答和/或由于毒性。在一些实施方式中,个体先前未接受过治疗。在一些实施方式中,方法用作一线疗法。在一些实施方式中,方法用作二线疗法。

本文所述的用于治疗癌症的方法可用于单一疗法以及与另一种药剂的组合疗法中。在一些实施方式中,包含含有mTOR抑制剂(如莫司药物)和白蛋白的纳米颗粒的组合物作为单一药剂施用。在一些实施方式中,方法进一步包括向个体施用有效量的至少另一种治疗剂。其他治疗剂可以是化疗剂或抗体。在一些实施方式中,其他治疗剂选自烷化剂、蒽环类抗生素、DNA交联剂、抗代谢物、吡啶酮、紫杉烷、或基于铂的药剂。

基因的“畸变(aberration)”是指可导致基因编码的蛋白质功能异常的基因的遗传畸变、基因的异常表达水平和/或异常活性水平。基因处的畸变包括基因的突变,其包括但不限于缺失、移码、插入、插入/缺失、错义突变、无义突变、点突变、沉默突变、剪接位点突变、剪接变体、和易位。在一些实施方式中,突变可以是基因的丢失或缺失。

“mTOR活化畸变”是指可能导致mTOR信号传导通路过度活化的一种或多种mTOR相关基因的基因畸变、异常表达水平和/或异常活性水平。“超活化(过度活化, hyperactivate)”是指将分子(如蛋白质或蛋白质复合物)或信号传导通路(如mTOR信号传导通路)的活性水平增加到高于参考活性水平或范围的水平,如比参考活性水平或参考活性范围的中值高至少约10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、500%或更多中的任何一个。在一些实施方式中,参考活性水平是标准化测试中临床上可接受的正常活性水平,或没有mTOR活化畸变的健康个体(或从个体分离的组织或细胞)中的活性水平。

本文所考虑的mTOR活化畸变可以包括在一个mTOR相关基因处的一种类型的畸变,一个mTOR相关基因中的多于一种类型(如约2、3、4、5、6、或更多种中的至少任何一种)的畸变,多于一种(如约2、3、4、5、6、或更多种中的至少任何一种)mTOR相关基因中的一种畸变,或多于一种(如约2、3、4、5、6、或更多种中的至少任何一种)mTOR相关基因的多于一种类型(如约2、3、4、5、6、或更多种中的至少任何一种)畸变。不同类型的mTOR活化畸变可包括但不

限于基因畸变、异常表达水平(例如过表达或低表达)、异常活性水平(例如高或低活性水平)、和异常蛋白质磷酸化水平。在一些实施方式中,基因畸变包括对核酸(例如DNA或RNA)或蛋白质序列的改变(即突变)或与mTOR相关基因相关的异常表观遗传特征,包括但不限于,mTOR相关基因的编码、非编码、调节、增强子、沉默子、启动子、内含子、外显子、和非翻译区。在一些实施方式中,mTOR活化畸变包括mTOR相关基因的突变,包括但不限于缺失、移码、插入、插入/缺失、错义突变、无义突变、点突变、沉默突变、剪接位点突变、剪接变体、和易位。在一些实施方式中,突变可以是mTOR信号传导通路的负调节因子的功能损失突变或mTOR信号传导通路的正调节因子的功能获得突变。在一些实施方式中,遗传异常包括mTOR相关基因的拷贝数变异。在一些实施方式中,mTOR相关基因的拷贝数变异是由基因组的结构重排引起的,包括缺失、重复、倒位、和易位。在一些实施方式中,基因畸变包含mTOR相关基因的异常表观遗传特征,包括但不限于DNA甲基化、羟甲基化、增加或减少的组蛋白结合、染色质重塑、和类似特征。

mTOR活化畸变是与对照或参考比较确定的,如参考序列(如核酸序列或蛋白质序列)、对照表达(如RNA或蛋白质表达)水平、对照活性(如下游目标的活化或抑制)水平、或对照蛋白磷酸化水平。如果mTOR相关基因是mTOR信号传导通路的正调节因子(即活化剂),则mTOR相关基因中的异常表达水平或异常活性水平可以高于对照水平(如高于对照水平约10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、500%或更多中的任何一个),或如果mTOR相关基因是mTOR信号传导通路的负调节因子(即抑制剂),则低于对照水平(如低于对照水平约10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、或更多中的任何一个)。在一些实施方式中,对照水平(例如表达水平或活性水平)是对照群体的中值水平(例如表达水平或活性水平)。在一些实施方式中,对照群体是与被治疗个体具有相同癌症的群体。在一些实施方式中,对照群体是没有癌症并且任选地具有与被治疗个体相当的人口统计学特征(例如,性别、年龄、种族等)的健康群体。在一些实施方式中,对照水平(例如表达水平或活性水平)是来自相同个体的健康组织的水平(例如表达水平或活性水平)。可以通过与参考序列进行比较来确定基因畸变,包括对照样品中参考序列的表观遗传模式。在一些实施方式中,参考序列是对应于mTOR相关基因的全功能等位基因的序列(DNA、RNA或蛋白质序列),如存在于没有癌症的个体的健康群体中的mTOR相关基因的等位基因(例如优势等位基因(prevalent allele)),但可以任选地具有与被治疗个体相似的人口统计学特征(如性别、年龄、种族等)。示例性mTOR相关基因及其参考序列(即野生型序列)在各个基因(如TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、ATRX、和FAT1)的部分中进行了描述。

mTOR活化畸变的“状态”可以指在一个或多个mTOR相关基因处存在或不存在mTOR活化畸变,或一个或多个mTOR相关基因的异常水平(表达或活性水平,包括蛋白质的磷酸化水平)。在一些实施方式中,与对照相比,一个或多个mTOR相关基因中存在基因畸变(如突变或拷贝数变异)表明(a)个体更有可能对治疗有应答或(b)个体被选择进行治疗。在一些实施方式中,与对照相比,mTOR相关基因处或野生型mTOR相关基因处不存在基因畸变表明(a)个体不太可能对治疗有应答或(b)个体不被选择进行治疗。在一些实施方式中,一种或多种mTOR相关基因的异常水平(如表达水平或活性水平,包括蛋白质的磷酸化水平)与个体应答治疗的可能性相关。例如,在过度活化mTOR信号传导通路的方向上一个或多个mTOR相关基因的水平(例如表达或活性水平,包括蛋白质的磷酸化水平)的较大偏差表明个体更有可能

对治疗有应答。在一些实施方式中,基于一个或多个mTOR相关基因的水平(一个或多个)(例如表达水平或活性水平,包括蛋白质的磷酸化水平)的预测模型用于预测(a)个体对治疗有应答的可能性和(b)是否选择个体进行治疗。可以使用临床试验数据通过诸如回归分析的统计分析来获得预测模型,包括例如每个水平的系数。

一个或多个mTOR相关基因的表达水平和/或活性水平,和/或由该一个或多个mTOR相关基因编码的一种或多种蛋白质的磷酸化水平,和/或该一种或多种mTOR相关基因的一个或多个基因畸变(genetic aberration)的存在或不存在可用于确定以下中的任何一项:(a)个体对最初接受治疗(一种或多种)的可能(probable)或有可能(likely)适应性;(b)个体对最初接受治疗(一种或多种)的可能或有可能不适应性;(c)对治疗的应答;(d)个人对继续接受治疗(一种或多种)的可能或有可能适应性;(e)个人对继续接受治疗(一种或多种)的可能或有可能不适应性;(f)调整剂量;(g)预测临床获益的可能性。

在一些实施方式中,一种或多种抗性生物标记(如TFE3)的突变状态、表达水平、或活性水平进一步用于为本文所述的治疗方法中的任何一种选择个体,和/或用于确定以下中的任何一种:a)个体对最初接受治疗(一种或多种)的可能或有可能适应性;(b)个体对最初接受治疗(一种或多种)的可能或有可能不适应性;(c)对治疗的应答;(d)个人对继续接受治疗(一种或多种)的可能或有可能适应性;(e)个人对继续接受治疗(一种或多种)的可能或有可能不适应性;(f)调整剂量;(g)预测临床获益的可能性。在一些实施方式中,抗性生物标记是选自ONCOPANEL™测试的基因。例如,参见Wagle N.等人Cancer discovery 2.1 (2012):82-93。

在根据本文所述的治疗方法中的任何一种的一些实施方式中,个体中TFE3的突变状态被用作选择个体的基础。在一些实施方式中,TFE3的突变状态与个体的一个或多个mTOR活化畸变组合使用,作为选择个体进行治疗的基础。在一些实施方式中,TFE3的突变状态包括TFE3的易位。在一些实施方式中,TFE3的易位用于将个体排除在治疗之外。在一些实施方式中,个体样品中TFE3的易位通过荧光原位杂交(FISH)评估。在一些实施方式中,样品是血液样品。在一些实施方式中,样品是肿瘤活组织检查。在一些实施方式中,样品是在开始本文所述的治疗方法之前获得的。在一些实施方式中,样品是在开始本文所述的处理方法之后获得的。

如本文所用,“基于”包括评估、确定或测量本文所述的个体特征(并且优选地选择适合接受治疗的个体)。当mTOR活化畸变的状态被“用作基础”用于选择、评估、测量、或确定本文所述的治疗方法时,在一个或多个mTOR相关基因处的mTOR活化畸变在治疗之前和/或在治疗期间确定,临床医生使用获得的状态(包括mTOR活化畸变的存在、不存在、表达水平、活性水平和/或磷酸化水平)来评估以下中的任何一项:(a)个体对最初接受治疗(一种或多种)的可能或有可能适应性;(b)个体对最初接受治疗(一种或多种)的可能或有可能不适应性;(c)对治疗的应答;(d)个人对继续接受治疗(一种或多种)的可能或有可能适应性;(e)个人对继续接受治疗(一种或多种)的可能或有可能不适应性;(f)调整剂量;或(g)预测临床获益的可能性。

致病性/失活突变

在一些实施方式中,个体在本文所述的任何基因中具有致病性(即失活)突变。某些基因(例如TSC1或TSC2)的致病性失活突变(功能损失)可以通过已发表的科学文献中的

实验证据的审阅和可能被破坏的关键区域的审阅来确定,包括但不限于移码、错义突变、截断突变、缺失、拷贝数变异、无义突变、以及基因的丢失或缺失。致病性突变被推断为失活。

致病或失活突变包括但不限于同型接合型缺失、双等位基因(双重命中)突变、剪接位点突变(例如,第二或一个其他的剪接位点突变)、移码突变、和编码区中的无义突变、具有经确认的影响的错义突变。

在一些实施方式中,本文所述的方法包括确定TSC1或TSC2中的突变是否为致病性突变的步骤。在一些实施方式中,根据图13A-13B中的表格或如下所述确定TSC1或TSC2中的突变。在一些实施方式中,失活突变包括无义突变、框外插入(out-of-frame insertion)、缺失突变、或影响TSC1或TSC2中的典型剪接位点的突变。在一些实施方式中,突变的TSC1或TSC2的等位基因频率与肿瘤样品中的参考癌基因相似或更高。在一些实施方式中,存在突变的TSC1的另一个等位基因的第二次命中或丢失。在一些实施方式中,存在在外显子的最后一个核苷酸位置(即,外显子的3'端,例如G)中发生的突变。

在一些实施方式中,失活突变包括TSC1或TSC2中的框内(in-frame)缺失突变。在一些实施方式中,框内缺失突变已在LOVD数据库(例如,<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>)中报道了。在一些实施方式中,TSC1或TSC2中的框内缺失突变缺失了多于一个氨基酸的大小。

在一些实施方式中,失活突变包含TSC1中的错义突变。在一些实施方式中,TSC1中的错义突变包含在TSC1的氨基酸34-224或外显子4-8内的非保守取代。

在一些实施方式中,失活突变包含TSC2中的错义突变。在一些实施方式中,TSC2中的错义突变包含非保守取代和/或已在LOVD数据库(<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>)中报道。

在一些实施方式中,失活突变包含同型接合型缺失突变。在一些实施方式中,同型接合型缺失突变影响TSC1或TSC2的一个或多个外显子。

评估TSC1或TSC2中的突变是否致病性的方法

在一些实施方式中,提供了评估TSC1或TSC2中的突变是否致病性的方法,其包括确定该突变是否是

- i) 无义突变、框外插入、缺失突变、或影响TSC1或TSC2中典型剪接位点的突变,
- ii) TSC1或TSC2中的框内缺失突变,
- iii) TSC1或TSC2中的错义突变,或
- iv) TSC1或TSC2中的同型接合型缺失。

在一些实施方式中,突变是无义突变、框外插入、缺失突变、或影响TSC1或TSC2中的典型剪接位点的突变,并且该方法进一步包括确定是否:

- a) 突变的TSC1或TSC2的等位基因频率与肿瘤样品中的参考癌基因相似或更高,
- b) 存在突变的TSC1的另一个等位基因的第二次命中或丢失,或
- c) 存在在外显子的最后一个核苷酸位置(即,外显子的3'端,例如G)中发生的突

变;

其中方法进一步包括如果对以上a) -c)中任一项的回答是肯定的,则确定该突变是致病性突变。

在一些实施方式中,突变是无义突变、框外插入、缺失突变、或影响TSC1或TSC2中

的典型剪接位点的突变,并且该方法进一步包括确定是否:

- a) 突变的TSC1或TSC2的等位基因频率显著低于(例如,至少低约10%、20%、30%、40%、50%)肿瘤样品中所检查的参考癌基因,
- b) 突变在TSC1的外显子22的3'一半和外显子23的所有中
- c) 突变影响i) TSC2的外显子26的氨基酸947-989或ii) TSC2的外显子32的氨基酸1272-1295,或
- d) 个体有大于10/Mb的肿瘤突变负荷;

其中方法进一步包括如果对上述a) -d) 中任一项的回答是肯定的,则确定该突变不是致病性的。

在一些实施方式中,突变是TSC1或TSC2中的框内缺失突变,并且该方法进一步包括确定:a) 缺失突变先前是否可见和/或在LOVD数据库(例如<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>) 中报道了;或b) 如果缺失突变包含大小超过一个氨基酸的缺失;其中方法进一步包括如果对a) 或b) 的回答是肯定的,则确定该突变是致病性的。

在一些实施方式中,突变是TSC1或TSC2中的框内缺失突变,并且方法进一步包括确定是否a) 缺失突变影响单个氨基酸和b) 缺失突变尚未在LOVD数据库中报道(例如, <https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>);并且方法进一步包括如果对a) 和b) 的回答都是肯定的,则确定该突变不是致病性的。

在一些实施方式中,突变是TSC1中的错义突变,并且该方法进一步包括确定是否a) 错义突变包含TSC1的外显子4-8的氨基酸34-224中的突变并且该突变是非保守取代;和/或b) 错义突变包含TSC1的外显子4-8的氨基酸34-224中的突变并且该突变是保守取代(例如,L->V),其中该方法进一步包括确定1) 如果对a) 的回答是肯定的,则突变是致病性的,或2) 如果对b) 的回答是肯定的,则突变不是致病性的。

在一些实施方式中,突变是TSC2中的错义突变,并且该方法进一步包括确定是否a) 错义突变是非保守取代和/或在LOVD数据库中被确认,b) 错义突变是保守取代;其中任选地该方法进一步包括确定1) 如果对a) 的回答是肯定的,则突变是致病性的,或2) 如果对b) 的回答是肯定的,则突变不是致病性的。

在一些实施方式中,突变是TSC1或TSC2中的同型接合型缺失,其中该方法进一步包括确定该同型接合型缺失是否影响一个或多个外显子,其中任选地该方法进一步包括如果对上面的问题的回答是肯定的,则确定该突变是致病性的。

TSC2

TSC2也称为马铃薯球蛋白、结节性硬化症2蛋白、蛋白磷酸酶1调节因子亚基160、TSC4、PPP1R160和LAM。TSC2蛋白通过负调节mTORC1信号传导充当与TSC1的复合物的一部分。在一些实施方式中,根据人类基因组的GRCh38.p2组装,从染色体16的正向链上的核苷酸2047936到核苷酸2088712,通过Genbank登录号NC_000016.10鉴定野生型TSC2基因的核酸序列。野生型TSC2基因包含42个外显子。TSC2基因的突变可以发生在42个外显子的任何一个或任何组合中,或者发生在TSC2基因的任何内含子或非编码区中。

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

鉴定。

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

在一些实施方式中,个体基于在TSC2处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括在TSC2中的突变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,SNV包含选自C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G的突变,或在1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-5255位的氨基酸中任何一个或多个的缺失。

在一些实施方式中,突变是双点突变(即双等位基因突变)。在一些实施方式中,突变包括三点突变或四点突变。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括同型接合型缺失。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括TSC2的拷贝数变异。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括TSC2的异常表达水平。在一些实施方式中,在TSC2处的mTOR活化畸变包括由TSC2编码的蛋白质的异常活性水平。

在一些实施方式中,个体在根据Genbank登录号NM_000548的外显子1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、和44中的任何一个或多个中具有突变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,个体在根据Genbank登录号NM_000548的外显子1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、和44中的任何两个中具有双等位基因突变(例如,双等位基因失活突变)。在一些实施方式中,个体在TSC2的外显子18、22、27、30和42中的任一个中具有失活突变。在一些实施方式中,个体在TSC2的外显子18、22、27、30、和42中的任何两个中具有双等位基因突变。在一些实施方式中,个体在TSC2的外显子18和30中具有双等位基因突变。在一些实施方式中,个体在TSC2的外显子22和27中具有双等位基因突变。

在一些实施方式中,突变不在氨基酸947-989或外显子26内。在一些实施方式中,突变不在氨基酸1272-1295或外显子32内。

在一些实施方式中,突变包括非保守取代。

在一些实施方式中,突变已由LOVD数据库(<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>)报道。

TSC1和TSC2基因突变描述于例如,Rosset等人、Genetics and Molecular Biology、40、1、69-79(2017),其全文并入本文。在一些实施方式中,个体具有连续缺失(例如,TSC2-PKD1缺失)。参见例如,Boronat等人、Brain Dev.36:801-806。在一些实施方式中,个体在TSC2中具有c.5238-5255缺失。参见例如,Rok等人Med Sci Monit 11:230-234。在一些实施方式中,个体具有近侧区域突变(例如,在外显子1-22中的任何一个中)和/或远侧区域突变(例如,在外显子23-41中的任何一个中)。参见例如van Eeghena等人Epilepsy

Res 103:83-87。

TSC1

TSC1也称为错构瘤蛋白(hamartin)、结节性硬化症1蛋白、TSC、KIAA0243和LAM。TSC1蛋白通过负调节mTORC1信号传导充当与TSC2的复合物的一部分。在一些实施方式中,根据人类基因组的GRCh38.p2组装,从染色体9的反向链上的核苷酸132891348到核苷酸132945370,通过Genbank登录号NC_000009.12鉴定野生型TSC1基因的核酸序列。野生型TSC1基因包含25个外显子。TSC1基因的突变可以发生在25个外显子的任何一个或任何组合中,或者发生在TSC1基因的任何内含子或非编码区中。

在一些实施方式中,野生型TSC1蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NP_000359.1鉴定。在一些实施方式中,野生型TSC1蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NP_001155898.1鉴定。在一些实施方式中,野生型TSC1蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NP_001155899.1鉴定。

在一些实施方式中,编码野生型TSC1蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登录号NM_000368.4鉴定。在一些实施方式中,编码野生型TSC1蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登录号NM_001162426.1鉴定。在一些实施方式中,编码野生型TSC1蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登录号NM_001162427.1鉴定。

在一些实施方式中,个体基于在TSC1具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包括在TSC1中的突变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体(SNV)。

在一些实施方式中,突变是双点突变。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包括同型接合型缺失。

在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包括TSC1的拷贝数变异。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包括TSC1的异常表达水平。在一些实施方式中,在TSC1处的mTOR活化畸变包括由TSC1编码的蛋白质的异常活性水平。

在一些实施方式中,个体在根据Genbank登录号NM_000368的外显子1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25中的任何一个或多个中具有突变(例如,失活突变)。在一些实施方式中,个体在根据Genbank登录号NM_000368的外显子1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25中的两个中具有双等位基因突变(例如,双等位基因失活突变)。在一些实施方式中,突变不在外显子23中。在一些实施方式中,突变不在外显子22的3'一半中。

在一些实施方式中,突变包括非保守取代。

在一些实施方式中,突变已由LOVD数据库(<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC1>)报道。

在一些实施方式中,个体具有TSC1丢失或缺失。

RPS6

核糖体蛋白S6(RPS6)也称为S6。核糖体是催化蛋白质合成的细胞器,由小的40S亚基和大的60S亚基组成。这些亚基一起由4种RNA和大约80种结构上不同的蛋白质组成。该基因编码细胞质核糖体蛋白,它是40S亚基的组分。蛋白属于核糖体蛋白的S6E家族。它是核糖

体中的蛋白激酶的主要底物,具有被不同蛋白激酶磷酸化的5个C-端丝氨酸残基的亚群。磷酸化是由广泛范围的刺激包括生长因子、肿瘤促进剂、和有丝分裂原诱导的。去磷酸化发生在生长停滞时。该蛋白质可通过选择性翻译特定类别的mRNA促进控制细胞生长和增殖。如编码核糖体蛋白的基因所特有的,存在该基因的多个经过加工的假基因分散在基因组中。

在一些实施方式中,根据人类基因组的GRCh38.p13组装,从染色体9的正向链上的核苷酸19375715到核苷酸19380236,通过Genbank登录号NC_000009.12鉴定野生型RPS6基因的核酸序列。野生型RPS6基因包含6个外显子。RPS6基因的突变可能发生在6个外显子的任何一个或任何组合中,或者发生在RPS6基因的任何内含子或非编码区中。

在一些实施方式中,野生型RPS6蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NM_001010.3鉴定。

在一些实施方式中,个体基于在RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包括由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平(例如,在残基S235、S236、S240、和/或S244处的磷酸化)。在一些实施方式中,由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平是磷酸化S6 (pS6) 的阳性状态。在一些实施方式中,与参考组织相比,由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平是癌症中S6的增加的磷酸化。在一些实施方式中,参考组织源自个体中的非癌性组织。在一些实施方式中,参考组织源自未患有癌症的另一个体中的相应组织。磷酸化S6的状态可以使用与S6中磷酸化残基(一个或多个)结合的抗体(例如,仅当在Ser235和236处磷酸化时检测核糖体蛋白S6的内源水平的抗体)经由IHC染色来评估。在一些实施方式中,RPS6的表达水平通过免疫组织化学评估。在一些实施方式中,在RPS6处的mTOR活化畸变包括RPS6的异常表达水平。

TP53

肿瘤蛋白53 (TP53) ——也称为肿瘤蛋白p53、P53、BCC7、LFS1或TRP53——是肿瘤抑制蛋白,其响应多种细胞应激以调节目标基因的表达,从而诱导细胞周期停滞、细胞凋亡、衰老、DNA修复、或新陈代谢变化。TP53通过抑制mTOR活性与mTOR信号传导通路串扰。在一些实施方式中,根据人类基因组的GRCh38.p2组装,从染色体17的互补链的核苷酸7668402到核苷酸7687550,通过Genbank登录号NC_000017.11鉴定野生型TP53基因的核酸序列。野生型TP53基因包含12个外显子。TP53基因的突变可能发生在12个外显子的任何一个或任何组合中,或TP53基因的任何内含子或非编码区中。由TP53编码的野生型蛋白质包括多种同工型,如同工型a-1。突变可能影响TP53同种型中的任何一种。在一些实施方式中,野生型TP53蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NP_000537.3鉴定。在一些实施方式中,编码野生型TP53蛋白的cDNA的核酸序列通过Genbank登录号NM_000546.5来鉴定。

在一些实施方式中,个体基于在TP53具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包括TP53中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体 (SNV)。在一些实施方式中,突变是双点突变。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包括同型接合型缺失。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包括TP53的拷贝数变异。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包括TP53的异常表达水平。在一些实施方式中,在TP53处的mTOR活化畸变包括由TP53编码的蛋白质的异常活性水

平。

ATRX

ATRX染色质重塑因子(chromatin remodeler) (ATRX),也称为JMS、XH2、XNP、MRX52、RAD54、RAD54L、或ZNF-HX。该基因编码的蛋白质含有ATP酶/解旋酶结构域,因此它属于染色质重塑蛋白的SWI/SNF家族。发现该蛋白质经历细胞周期依赖性磷酸化,从而调节其核基质和染色质结合,并且表明其参与有丝分裂的间期的基因调控和染色体分离。该基因的突变与表现出认知丧失以及 α -地中海贫血(ATRX)综合征的X连锁综合征有关。这些突变已被证明导致DNA甲基化模式的多种变化,这可能提供染色质重塑、DNA甲基化、和发育过程中的基因表达之间的联系。已经报道了编码不同同工型的多个可选地剪接转录物变体。

在一些实施方式中,根据人类基因组的GRCh38.p13组装,从X染色体的正向链上的核苷酸77504878到核苷酸77786235,通过Genbank登录号NC_000023.11鉴定野生型ATRX基因的核酸序列。野生型ATRX基因包含38个外显子。ATRX基因的突变可以发生在38个外显子的任何一个或任何组合中,或者发生在ATRX基因的任何内含子或非编码区中。

在一些实施方式中,野生型ATRX蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NM_000489.5鉴定。在一些实施方式中,野生型ATRX蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NM_138270.4鉴定。在一些实施方式中,野生型ATRX蛋白的氨基酸序列由选自NM_000489.5、NM_138270.4、XM_017029611.1、XM_006724667.3、XM_017029603.1、XM_005262156.4、XM_017029610.1、XM_017029609.1、XM_017029605.1、XM_005262155.4、XM_005262157.5、XM_006724666.4、XM_017029604.2、XM_017029601.2、XM_005262154.5、XM_017029606.2、XM_005262153.5、XM_017029607.2、XM_017029602.1、XM_017029608.2、和XM_006724668.3的Genbank登录号鉴定。

在一些实施方式中,个体基于在ATRX具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变包括ATRX中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,ATRX处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,突变是双点突变。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变包括同型接合型缺失。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变包括ATRX的拷贝数变异。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变包括ATRX的异常表达水平。在一些实施方式中,在ATRX处的mTOR活化畸变包括由ATRX编码的蛋白质的异常活性水平。

PTEN

磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN),也称为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸酯3-磷酸酶和双特异性磷酸酶PTEN(在多种晚期癌症中突变的1)、磷酸酶和张力蛋白同源物、MMAC1、TEP1、BZS、DEC、CWS1、GLM2、MHAM、和PTEN1。在一些实施方式中,根据人类基因组的GRCh38.p2组装,从染色体10的正向链的核苷酸87,863,625到核苷酸87971930,通过Genbank登录号NC_000010.11鉴定野生型PTEN基因的核酸序列。野生型PTEN基因包含16个外显子。PTEN基因的突变可以发生在16个外显子的任何一个或任何组合中,或者发生在PTEN基因的任何内含子或非编码区中。

在一些实施方式中,野生型PTEN蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NP_000305.3

鉴定。在一些实施方式中,野生型PTEN蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NP_001291646.2鉴定。在一些实施方式中,野生型PTEN蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NP_001291647.1鉴定。野生型PTEN蛋白包含磷酸酶张力蛋白型结构域和C2张力蛋白型结构域。PTEN蛋白中的突变可能发生在在一个或两个蛋白结构域中。

在一些实施方式中,编码野生型PTEN蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登录号NM_000314.6鉴定。在一些实施方式中,编码野生型PTEN蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登录号NM_001304717.2鉴定。在一些实施方式中,编码野生型PTEN蛋白的cDNA的核酸序列由Genbank登录号NM_001304718.1鉴定。

在一些实施方式中,个体基于在PTEN处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包括PTEN中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包括单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,突变是双点突变。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包括同型接合型缺失。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包括PTEN的拷贝数变异。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包括PTEN的异常表达水平。在一些实施方式中,在PTEN处的mTOR活化畸变包括由PTEN编码的蛋白质的异常活性水平。

RB1

RB转录辅阻遏物(共阻遏物,corepressor)1(RB1),也称为RB、pRb、OSRC、pp110、p105-Rb、或PPP1R130。该基因编码的蛋白质是细胞周期的负调节因子,并且是发现的第一个肿瘤抑制基因。编码的蛋白质还稳定组成性异染色质以维持总体染色质结构。蛋白质的活性、低磷酸化形式与转录因子E2F1结合。该基因的缺陷是导致儿童癌症视网膜母细胞瘤(RB)、膀胱癌、和成骨肉瘤的原因。

在一些实施方式中,根据人类基因组的GRCh38.p13组装,从染色体13的正向链上的核苷酸48303747到核苷酸48481890,野生型RB1基因的核酸序列由Genbank登录号NC_000013.11鉴定。野生型RB1基因包含28个外显子。RB1基因的突变可能发生在28个外显子中的任何一个或任何组合中,或者发生在RB1基因的任何内含子或非编码区中。

在一些实施方式中,野生型RB1蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号NM_000321.2鉴定。在一些实施方式中,野生型RB1蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号XM_011535171.2鉴定。

在一些实施方式中,个体基于在RB1处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包括在RB1中的突变。在一些实施方式中,突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体(SNV)。在一些实施方式中,突变是双点突变。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包括同型接合型缺失。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包括RB1的拷贝数变异。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包括RB1的异常表达水平。在一些实施方式中,在RB1处的mTOR活化畸变包括由RB1编码的蛋白质的异常活性水平。

FAT1

FAT非典型钙黏着蛋白1 (FAT1), 也称为AT、ME5、CDHF7、CDHR8、或hFAT1。该基因是果蝇脂肪基因的直系同源物, 该基因编码在果蝇发育期间控制细胞增殖所必需的肿瘤抑制因子。该基因产物是钙黏着蛋白超家族的成员, 钙黏着蛋白超家族是一组特征在于存在钙黏着蛋白型重复序列的整合膜蛋白。除了含有34个串联钙黏着蛋白型重复序列外, 该基因产物还具有5个表皮生长因子 (EGF) 样重复序列和一个层粘连蛋白A-G结构域。该基因在许多胎儿上皮细胞中高水平表达。其产物可能作为粘附分子和/或信号传导受体发挥作用, 并且可能在发育过程和细胞通讯中是重要的。存在源自可选剪接和/或可选启动子使用的转录变体, 但其尚未充分描述。

在一些实施方式中, 根据人类基因组的GRCh38.p13组装, 从染色体4的正向链上的核苷酸186587789到核苷酸186726696, 通过Genbank登录号NC_000004.12鉴定野生型FAT1基因的核酸序列。野生型FAT1基因包含29个外显子。FAT1基因的突变可能发生在29个外显子的任何一个或任何组合中, 或者发生在FAT1基因的任何内含子或非编码区中。

在一些实施方式中, 野生型FAT1蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号XM_006714139.3鉴定。在一些实施方式中, 野生型FAT1蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号XM_005262834.3鉴定。在一些实施方式中, 野生型FAT1蛋白的氨基酸序列由Genbank登录号XM_005262835.2鉴定。

在一些实施方式中, 个体基于在FAT1处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。在一些实施方式中, 在FAT1处的mTOR活化畸变包括在FAT1中的突变。在一些实施方式中, 突变选自剪接位点突变、无义突变、移码突变、错义突变、和基因的丢失或缺失。在一些实施方式中, FAT1处的mTOR活化畸变包含单核苷酸变体 (SNV)。在一些实施方式中, 突变是两点突变。在一些实施方式中, 在FAT1处的mTOR活化畸变是功能损失突变。在一些实施方式中, 在FAT1处的mTOR活化畸变包括同型接合型缺失。在一些实施方式中, 在FAT1处的mTOR活化畸变包括FAT1。在一些实施方式中, 在FAT1处的mTOR活化畸变包括FAT1的异常表达水平。在一些实施方式中, 在FAT1处的mTOR活化畸变包括由FAT1编码的蛋白质的异常活性水平。

纳米颗粒组合物

本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒, 该纳米颗粒包含 (在各种实施方式中基本上由以下组成或由以下组成) mTOR抑制剂 (如莫司药物, 例如雷帕霉素或其衍生物) 和白蛋白 (如人血清白蛋白)。水溶性差的药物 (如大环内酯类) 的纳米颗粒已在例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868.6,537,579、7,820,788和8,911,786中;并且也在美国专利公开号2006/0263434、和2007/0082838中;PCT专利申请W008/137148、美国专利申请号:62/927,047中公开, 其中每个都通过引用整体并入本文。

在一些实施方式中, 组合物包含平均直径 (average diameter) 或中径 (平均直径, mean diameter) 不大于约1000纳米 (nm), 如不大于约900、800、700、600、500、400、300、200、和100nm中的任何一者的纳米颗粒。在一些实施方式中, 纳米颗粒的平均直径或中径不大于约200nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒的平均直径或中径不大于约150nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒的平均直径或中径不大于约100nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒的平均直径或中径为约10至约400nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒的平均直径或中径为约10至约150nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒的平均直径或中径为约40至约120nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒的平均直径或中径不小于约50nm。在一些实施方式中, 纳米颗粒是可无菌过滤

的。

在一些实施方式中,本文所述的颗粒(如纳米颗粒)的平均直径或中径不大于约1000、900、800、700、600、500、400、300、200、150、120、和100nm中的任何一者。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或中径不大于约200nm。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或中径在约20nm至约400nm之间。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或中径在约40nm至约200nm之间。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,用于例如约100nm。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或中径小于或等于120nm。在一些实施方式中,颗粒的平均直径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,颗粒是可无菌过滤的。

在一些实施方式中,本文所述的组合物中的纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,包括例如不大于约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、或60nm中的任何一者。在一些实施方式中,组合物中至少约50% (例如至少约60%、70%、80%、90%、95%、或99%中的任何一者)的纳米颗粒的直径不大于约200nm,包括例如不大于约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、或60nm中的任一者。在一些实施方式中,组合物中至少约50% (例如60%、70%、80%、90%、95%、或99%中的至少任何一者)的纳米颗粒落入约10nm至约400nm的范围内,包括例如约10nm至约200nm、约20nm至约200nm、约30nm至约180nm、约40nm至约150nm、约40nm至约120nm、和约60nm至约100nm。

确定平均粒度的方法在本领域中是已知的,例如,动态光散射(DLS)已常规用于确定基于亚微米大小的颗粒的大小。International Standard ISO22412 Particle Size Analysis-Dynamic Light Scattering, International Organisation for Standardisation(ISO) 2008 and Dynamic Light Scattering Common Terms Defined, Malvern Instruments Limited, 2011。在一些实施方式中,粒度测量为组合物中纳米颗粒的体积加权平均粒度(Dv50)。

在一些实施方式中,纳米颗粒包含与白蛋白缔合(associated)的mTOR抑制剂。在一些实施方式中,纳米颗粒包含包被有白蛋白的mTOR抑制剂。

在一些实施方式中,白蛋白具有可形成二硫键的巯基。在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒部分中至少约5% (包括例如至少约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%中的任何一者)的白蛋白是交联的(例如通过一个或多个二硫键交联)。

在一些实施方式中,包含mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的纳米颗粒与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)是缔合的(例如,包被的)。在一些实施方式中,组合物包含纳米颗粒和非纳米颗粒形式(例如,溶液形式或可溶性白蛋白/纳米颗粒复合物形式)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物复合物),其中组合物中至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、或99%的mTOR抑制剂中的任何一者为纳米颗粒形式。在一些实施方式中,纳米颗粒中的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)按重量计构成纳米颗粒的大于约50%、60%、70%、80%、90%、95%、或99%中的任何一者。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合基质。在一些实施方式中,纳米颗粒包含基本上不含聚合材料(如聚合基质)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的核。

在一些实施方式中,组合物在组合物的纳米颗粒和非纳米颗粒部分两者中包含白

蛋白,其中组合物中至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、或99%中的任何一者的白蛋白在组合物的非纳米颗粒部分。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物中白蛋白与mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的重量比使得足够量的mTOR抑制剂结合至细胞或被通过细胞被转运。虽然必须针对不同的白蛋白和mTOR抑制剂组合优化白蛋白与mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的重量比,但通常是白蛋白与mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的重量比(w/w)为约0.01:1至约100:1、约0.02:1至约50:1、约0.05:1至约20:1、约0.1:1至约20:1、约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约12:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1、或约9:1。在一些实施方式中,白蛋白与mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的重量比为约18:1或更小、15:1或更小、14:1或更小、13:1或更小、12:1或更小、11:1或更小、10:1或更小、9:1或更小、8:1或更小、7:1或更小、6:1或更小、5:1或更小、4:1或更小、和3:1或更小中的任何一者。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)与mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的重量比为以下中的任何一者:约1:1至约18:1、约1:1至约15:1、约1:1至约12:1、约1:1至约10:1、约1:1至约9:1、约1:1至约8:1、约1:1至约7:1、约1:1至约6:1、约1:1至约5:1、约1:1至约4:1、约1:1至约3:1、约1:1至约2:1、约1:1至约1:1。

在一些实施方式中,组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和白蛋白,其中组合物中白蛋白与mTOR抑制剂的重量比为约0.01:1至约100:1。在一些实施方式中,组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如雷帕霉素)和白蛋白,其中组合物中白蛋白与mTOR抑制剂(如雷帕霉素)的重量比为约18:1或更小(包括例如约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约12:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9、和约9:1中的任何一者)。在一些实施方式中,组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素或其衍生物和白蛋白,其中组合物中白蛋白与雷帕霉素或其衍生物的重量比为约18:1或更小(包括例如约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约12:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1、和约9:1中的任何一者)。在一些实施方式中,mTOR抑制剂(如雷帕霉素)被白蛋白包被。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)包含上述特征中的一种或多种。

本文所述的纳米颗粒可以存在于干燥制剂(如冻干组合物)中或悬浮在生物相容性介质中。合适的生物相容性介质包括但不限于水、缓冲水性介质、盐水、缓冲盐水、任选的氨基酸缓冲溶液、任选的蛋白质缓冲溶液、任选的糖缓冲溶液、任选的维生素缓冲溶液、任选的合成聚合物的缓冲溶液、含脂质的乳剂、和类似物。

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

人血清白蛋白(HSA)是 M_r 65K的高度可溶的球状蛋白,由585个氨基酸组成。HSA是血浆中最丰富的蛋白质,并且导致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)、和单个色氨酸(Trp 214)。静脉内使用HSA溶液已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)) and Houser等人,Surgery,Gynecology and Obstetrics,150:811-816(1980))并且结合交

换输注用于治疗新生儿高胆红素血症(参见例如Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980))。考虑了其他白蛋白,如牛血清白蛋白。例如,在将这些组合物用于非人类哺乳动物如兽医(包括家养宠物和农业情况)的情况下,使用此类非人类白蛋白可能是合适的。人血清白蛋白(HSA)具有多个疏水性结合位点(总共8个用于脂肪酸(HSA的内源性配体))并且结合多种药物,尤其是中性和带负电荷的疏水性化合物(Goodman等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996))。在HSA的子结构域IIA和IIIA中提出了两个高亲和力结合位点,它们是高度伸长的疏水袋,其中在表面附近具有用作极性配体特征的附着点的带电的赖氨酸和精氨酸残基,(参见例如Fehske等人, *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Curry等人, *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio等人, *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He等人, *Nature*, 358, 209-15 (199b), 和Carter等人, *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994))。已显示雷帕霉素和丙泊酚结合至HSA(参见,例如,Paal等人, *Eur. J. Biochem.*, 268 (7), 2187-91 (200a), Purcell等人, *Biochem. Biophys. Acta*, 1478 (a), 61-8 (2000), Altmayer等人, *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995), 和Garrido等人, *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*, 41, 308-12 (1994))。此外,多西他赛已显示与人血浆蛋白结合(参见,例如,Urien等人, *Invest. New Drugs*, 14 (b), 147-51 (1996))。

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,如克列莫佛(Cremophor)(或聚氧乙烯化蓖麻油,包括克列莫佛EL® (BASF)或吐温(Tween) 80)。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)基本上不含(如不含)表面活性剂。如果在将mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)施用于个体时,组合物中克列莫佛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(一种或多种),则组合物“基本上不含克列莫佛”或“基本上不含表面活性剂”。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(如雷帕霉素/白蛋白纳米颗粒组合物)含有少于约20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%、或1%的有机溶剂或表面活性剂中的任何一种。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白或人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。

本文所述组合物中白蛋白的量将根据组合物中的其他组分而变化。在一些实施方式中,组合物包含足以稳定水性悬浮液中的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)例如稳定胶体悬浮液的形式(如纳米颗粒的稳定悬浮液)的量的白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白的量降低了mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)在水性介质中的沉降速率。对于含有颗粒的组合物,白蛋白的量还取决于mTOR抑制剂的纳米颗粒的大小和密度。

如果mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)在水性介质中保持悬浮(如没有可见的沉淀或沉降)较长时间段,如持续至少约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小时中的任何一者,则它在水性悬浮液中是“稳定”的。悬浮液通常但不一定适合施用于个体(如人)。悬浮液的稳定性通常(但不一定)在储存温度(如室温(如20-25℃)或冷藏条件(如4℃))下进行评估。例如,如果悬浮液在制备悬浮液后约十五分钟时,没有表现出肉眼可见的絮凝或颗粒聚集或使用光学显微镜以1000倍观察时

可见的絮凝或颗粒聚集,则悬浮液在储存温度下是稳定的。稳定性也可以在加速测试条件下进行评估,如在大约40℃或更高的温度下。

本文所述的组合物可以是mTOR抑制剂的稳定水性悬浮液,如浓度为约0.1至约200mg/ml、约0.1至约150mg/ml、约0.1至约100mg/ml、约0.1至约50mg/ml、约0.1至约20mg/ml、约1至约10mg/ml、约2mg/ml至约8mg/ml、约4至约6mg/ml、和约5mg/ml中的任何一者的mTOR抑制剂的稳定水性悬浮液。在一些实施方式中,mTOR抑制剂的浓度至少为约0.2mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、50mg/ml、100mg/ml、150mg/ml、或200mg/ml中的任何一者。

在一些实施方式中,白蛋白以足以在一定浓度的水性混悬液中稳定mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的量存在。例如,在组合物中mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的浓度为约0.1至约100mg/ml,包括例如约0.1至约50mg/ml、约0.1至约20mg/ml、约1至约10mg/ml、约2mg/ml至约8mg/ml、约4至约6mg/ml、或约5mg/ml中的任何一者。在一些实施方式中,mTOR抑制剂(例如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的浓度至少为约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中的任何一者。在一些实施方式中,白蛋白以避免使用表面活性剂(如克列莫佛)的量存在,使得组合物不含或基本上不含表面活性剂(如克列莫佛)。

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

在一些实施方式中,白蛋白允许将组合物施用于个体(如人)而没有显著的副作用。在一些实施方式中,白蛋白(如人血清白蛋白或人白蛋白)处于可有效减少施用至人的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的一种或多种副作用的量。术语“减少”施用mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)的“一种或多种副作用”是指减少、减轻、消除、或避免由mTOR抑制剂引起的一种或多种不期望的作用,和由用于递送mTOR抑制剂的递送运载体(如使莫司药物适合注射的溶剂)引起的副作用。此类副作用包括例如骨髓抑制、神经毒性、超敏反应、炎症、静脉刺激、静脉刺激、疼痛、皮肤刺激、周围神经病变、嗜中性粒细胞减少性发热、过敏性反应、静脉血栓形成、外渗、及其组合。然而,这些副作用仅仅是示例性的,并且可以减少与莫司药物(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)相关的其他副作用或副作用的组合。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)和白蛋白

(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100-120nm,例如约100nm)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100-120nm,例如约100nm)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中纳米颗粒的平均直径或中径(average or mean diameter)为约10至约150nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒含有雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中纳米颗粒的平均直径或中径为约40至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(例如约3:1至约9:1,如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径,其中组合物中的白蛋白和mTOR抑制剂重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中纳米颗粒具有约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中纳米颗粒具有不大于约150nm(例如约100-120nm,例如约100nm)的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中值为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒的平均直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或

其衍生物),其中纳米颗粒的平均直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与人白蛋白(如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素,其中所述纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100-120nm,例如约100nm)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与人白蛋白(如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素,其中所述纳米颗粒的平均直径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与人白蛋白(如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素,其中所述纳米颗粒的平均直径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中值为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(例如,约3:1至约9:1,如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm,其中组合物中白蛋白与mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒的平均直径为约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与人白蛋白(如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素,其中所述纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100-120nm,例如约100nm),其中组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒具有的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒具有不大

于约150nm(例如约100-120nm,例如约100nm)的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由人白蛋白(如人血清白蛋白)稳定的雷帕霉素,其中纳米颗粒具有不大于约150nm(例如约100-120nm,例如约100nm)的平均直径。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(例如约3:1至约9:1,如约9:1或约8:1)。本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物),其中纳米颗粒具有约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由人白蛋白(如人血清白蛋白)稳定的雷帕霉素,其中所述纳米颗粒具有不大于约150nm(例如约100-120nm,例如约100nm)的平均直径,其中组合物中白蛋白和雷帕霉素的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如雷帕霉素)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中所述组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如雷帕霉素)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中所述组合物进一步包含糖类,其中所述纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如雷帕霉素)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中所述组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或平均直径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约150nm(例如约100nm)的平均直径。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制

剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中该组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒的平均直径或中径为约10至约150nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中纳米颗粒的平均直径或中径为约40至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒含有mTOR抑制剂(如雷帕霉素)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒含有mTOR抑制剂(如雷帕霉素)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中所述组合物进一步包含糖类,其中所述纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如雷帕霉素)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和人白蛋白(如人血清白蛋白),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约150nm(对于例如约100nm)的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中该组合物进一步包含糖类,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中该组合物进一步包含糖类,其中该纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中该纳米颗粒具有约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由人白蛋白(如人血清白蛋白)稳定的雷帕霉素,其中该组合物进一步包含糖类,其中该纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm),其中组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约9:1

或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有约10nm至约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有约40nm至约120nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与人白蛋白(如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素,其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约150nm(例如约100nm)的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与人白蛋白(如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素,其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有约10nm至约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与人白蛋白(如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素,其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有约40nm至约120nm的平均直径。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中该组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(例如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖

类,其中纳米颗粒的平均直径约为150nm,其中组合物中白蛋白和mTOR抑制剂的重量比不大于约9:1(如约9:1或约8:1)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含与人白蛋白(如人血清白蛋白)缔合(例如,包被)的雷帕霉素,其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm),其中组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约9:1或约8:1。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的mTOR抑制剂(如雷帕霉素),其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,本文所述的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含由人白蛋白(如人血清白蛋白)稳定的雷帕霉素,其中组合物进一步包含糖类,其中纳米颗粒的平均直径不大于约150nm(例如约100nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约10nm至约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约40nm至约120nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或中径为约100-120nm,例如约100nm。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物包含nab-雷帕霉素。在一些实施方式中,mTOR抑制剂纳米颗粒组合物是nab-雷帕霉素。nab-雷帕霉素是由人白蛋白USP稳定的雷帕霉素制剂,其可分散在可直接注射的生理溶液中。人白蛋白与雷帕霉素的重量比为约3:1至约9:1,例如约8:1至约9:1。当分散在合适的水性介质如0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中时,nab-雷帕霉素形成雷帕霉素的稳定的胶体悬浮液。胶体悬浮液中纳米颗粒的平均粒度为约100纳米。由于HSA易溶于水,因此nab-雷帕霉素可以在范围从稀释(0.1mg/ml雷帕霉素或其衍生物)到浓缩的(例如50mg/ml雷帕霉素或其衍生物),包括例如约2mg/ml至约8mg/ml,或约5mg/ml的广泛浓度范围中重构。

制备纳米颗粒组合物的方法是本领域已知的。例如,含有mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)和白蛋白(如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒可以在高剪切力条件(如超声处理、高压均质化等)下制备。这些方法公开于例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868;6,537,579;7,820,788、和8,911,786,以及美国专利公开号2007/0082838、2006/0263434和PCT申请W008/137148中。

简而言之,将mTOR抑制剂(如莫司药物,例如雷帕霉素或其衍生物)溶解在有机溶剂中,并且可以将溶液添加到白蛋白溶液中。使混合物经受高压均质化。然后可以通过蒸发

除去有机溶剂。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、氯化溶剂和本领域已知的其他溶剂。例如,有机溶剂可以是二氯甲烷或三氯甲烷/乙醇(例如比例为1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、或9:1)。

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

A. mTOR抑制剂

在一些实施方式中,本文所述的方法包括施用mTOR抑制剂的纳米颗粒组合物。本文使用的“mTOR抑制剂”是指mTOR的抑制剂。mTOR是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt(蛋白激酶B)通路下游的丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,是细胞存活、增殖、应激、和代谢的关键调节因子。已在许多人类癌症中发现mTOR通路调节异常,并且mTOR抑制对肿瘤进展产生了显著的抑制作用。

哺乳动物雷帕霉素目标(mTOR)(也称为雷帕霉素的机械性目标或FK506结合蛋白12-雷帕霉素相关蛋白1(FRAP1))是存在于两个不同的复合物mTOR复合物1(mTORC1)和mTOR复合物2(mTORC2)中的非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。mTORC1由mTOR、mTOR的调节相关蛋白(Raptor)、哺乳动物致死性SEC13蛋白8(MLST8)、PRAS40和DEPTOR构成(Kim等人(2002).Cell 110:163-75;Fang等人(2001).Science 294(5548):1942-5)。mTORC1整合四种主要的信号输入:营养物(如氨基酸和磷脂酸)、生长因子(胰岛素)、能量和压力(如缺氧和DNA损伤)。氨基酸可用性经由涉及Rag和Ragulator(LAMTOR1-3)生长因子的通路向mTORC1发出信号,并且激素(例如胰岛素)经由Akt向mTORC1发出信号,Akt使TSC2失活以防止对mTORC1的抑制。可选地,低ATP水平导致TSC2的AMPK依赖性活化和raptor的磷酸化以减少mTORC1信号传导蛋白。

活性mTORC1具有许多下游生物学效应,包括经由下游目标(4E-BP1和p70 S6激酶)的磷酸化翻译mRNA、自噬抑制(Atg13、ULK1)、核糖体生物生成、和导致线粒体代谢或脂肪生成的转录的活化。因此,mTORC1活性在条件有利时促进细胞生长,或在应激期间或在条件不利时促进分解代谢过程。

mTORC2由mTOR、mTOR的雷帕霉素不敏感伴侣(RICTOR)、GBL、和哺乳动物应激活化蛋白激酶相互作用蛋白1(mSIN1)构成。相比已经定义了许多上游信号和细胞功能(见上文)的mTORC1,对mTORC2生物学已知的相对少。mTORC2通过对其F-肌动蛋白应力纤维、桩蛋白、RhoA、Rac1、Cdc42、和蛋白激酶Ca(PKCa)的刺激来调节细胞骨架组织。据观察,敲低mTORC2成分影响肌动蛋白聚合并且扰乱细胞形态(Jacinto等人(2004).Nat.Cell Biol.6,1122-1128;Sarbasov等人(2004).Curr.Biol.14,1296-1302)。这表明mTORC2通过促进蛋白激酶Ca(PKCa)磷酸化、桩蛋白磷酸化及其重新定位到粘着斑以及RhoA和Rac1的GTP负载来控制肌动蛋白细胞骨架。尚未确定mTORC2调节这些过程的分子机制。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂(如莫司药物,例如西罗莫司或其衍生物)是mTORC1的抑制剂。在一些实施方式中,mTOR抑制剂(如莫司药物,例如西罗莫司或其衍生物)是mTORC2的抑制剂。在一些实施方式中,mTOR抑制剂(如莫司药物,例如西罗莫司或其衍生物)是mTORC1和mTORC2两者的抑制剂。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂是莫司药物,其包括西罗莫司及其类似物。莫司药物的实例包括但不限于:坦罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、地磷莫司(ridaforolimus)(AP-23573)、德佛莫司(deforolimus)(MK-8669)、佐他莫司(zotarolimus)(ABT-578)、吡美莫司(pimecrolimus)和他克莫司(tacrolimus)(FK-506)。在一些实施方式中,莫司药物选自以下:坦罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、地磷莫司(AP-23573)、德佛莫司(MK-8669)、佐他莫司(ABT-578)、吡美莫司和他克莫司(FK-506)。在一些实施方式中,mTOR抑制剂是mTOR激酶抑制剂,如CC-115或CC-223。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂是西罗莫司。西罗莫司是与FKBP-12复合的大环内酯类抗生素,并且通过结合mTORC1抑制mTOR通路。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂选自西罗莫司(雷帕霉素)、BEZ235(NVP-BEZ235)、依维莫司(也称为RAD001、Zortress、Certican和Afinitor)、AZD8055、坦罗莫司(也称为CCI-779和馱瑞塞尔(Torisel))、CC-115、CC-223、PI-103、Ku-0063794、INK128、AZD2014、NVP-BGT226、PF-04691502、CH5132799、GDC-0980(RG7422)、托林(Torin)1、WAY-600、WYE-125132、WYE-687、GSK2126458、PF-05212384(PKI-587)、PP-121、OSI-027、Palomid529、PP242、XL765、GSK1059615、WYE-354、和地磷莫司(也称为德佛莫司)。

BEZ235(NVP-BEZ235)是咪唑并喹啉衍生物,它是mTORC1催化抑制剂(Roper J,等人PLoS One,2011,6(9),e25132)。依维莫司是西罗莫司的40-O-(2-羟乙基)衍生物,并且与亲环蛋白FKBP-12结合,并且该复合物也是mTORC1。AZD8055是抑制mTORC1(p70S6K和4E-BP1)磷酸化的小分子。坦罗莫司是与FK506结合蛋白形成复合物的小分子,并且当它位于mTORC1复合物中时,它阻止mTOR的活化。PI-103是抑制雷帕霉素敏感性(mTORC1)复合物的活化的小分子(Knight等人(2006)Cell.125:733-47)。KU-0063794是以剂量依赖性和时间依赖性方式抑制mTORC1在Ser2448处的磷酸化的小分子。INK128、AZD2014、NVP-BGT226、CH5132799、WYE-687,各自是mTORC1的小分子抑制剂。PF-04691502抑制mTORC1活性。GDC-0980是抑制I类PI3激酶和TORC1的口服生物可利用的小分子。托林(Torin)1是mTOR的强效的小分子抑制剂。WAY-600是mTOR的强效的、ATP竞争性和选择性抑制剂。WYE-125132是mTORC1的ATP竞争性小分子抑制剂。GSK2126458是mTORC1的抑制剂。PKI-587是PI3K α 、PI3K γ 和mTOR的强效双重抑制剂。PP-121是PDGFR、Hck、mTOR、VEGFR2、Src和Ab1的多目标抑制剂。OSI-027是IC₅₀分别为22nM和65nM的mTORC1和mTORC2的选择性和强效的双重抑制剂。Palomid 529是mTORC1的小分子抑制剂,其对ABCB1/ABCG2缺乏亲和力并且具有良好的脑渗透性(Lin等人(2013)Int J Cancer DOI:10.1002/ijc.28126(电子版提前出版)。PP242是选择性mTOR抑制剂。XL765是针对mTOR、p110 α 、p110 β 、p110 γ 和p110 δ 的mTOR/PI3k的双重抑制剂。GSK1059615是PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、PI3K γ 和mTOR的新型和双重抑制剂。WYE-354抑制HEK293细胞(0.2 μ M-5 μ M)和HUVEC细胞(10nM-1 μ M)中的mTORC1。WYE-354是mTOR的强效、特异性和ATP竞争性的抑制剂。德佛莫司(地磷莫司、AP23573、MK-8669)是选择性mTOR抑制剂。

B. 载体蛋白

在一些实施方式中,组合物包含mTOR抑制剂和载体蛋白。术语“蛋白质”是指多肽或任何长度(包括全长或片段)的氨基酸的聚合物,其可以是直链或支链的,包含修饰的氨基酸,和/或被非氨基酸中断。术语还涵盖已经天然地或通过干预修饰的氨基酸聚合物;例如,二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化、或任何其他操作或修饰。该术语还包括例

如含有氨基酸的一种或多种类似物(包括例如非天然氨基酸等)以及本领域已知的其他修饰的多肽。本文所述的蛋白质可以是天然存在的,即从获自或源自天然来源(如血液),或是合成的(如化学合成或通过重组DNA技术合成的)。合适的载体蛋白的实例包括通常存在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,如酪蛋白、 α -乳白蛋白和 β -乳球蛋白。载体蛋白可以是天然来源的或合成制备的。

在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。

C. 纳米颗粒组合物中的其他组分

本文所述的纳米颗粒可以存在于包括其他试剂、赋形剂、或稳定剂的组合物中。例如,为了通过增加纳米颗粒的负zeta电位来增加稳定性,可以添加某些带负电的组分。此类带负电荷的组分包括但不限于由甘胆酸、胆酸、鹅胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸胆酸、牛磺去氧胆酸、石胆酸、熊去氧胆酸、脱氢胆酸等组成的胆汁酸的胆汁盐;磷脂包括基于卵磷脂(蛋黄)的磷脂,其包括以下磷脂酰胆碱:棕榈酰油酰基磷脂酰胆碱、棕榈酰亚油酰基磷脂酰胆碱、硬脂酰亚油酰基磷脂酰胆碱、硬脂酰油酰基磷脂酰胆碱、硬脂酰花生酰基磷脂酰胆碱、和二棕榈酰基磷脂酰胆碱。其他磷脂包括L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、氢化大豆磷脂酰胆碱(HSPC)、和其他相关化合物。带负电荷的表面活性剂或乳化剂也适合作为添加剂,例如胆固醇硫酸钠和类似物。

在一些实施方式中,组合物适合施用于人类。在一些实施方式中,组合物适合施用于哺乳动物,如在兽医情况下,家养宠物和农业动物中。存在多种合适的mTOR抑制剂纳米颗粒组合物(如西罗莫司/白蛋白纳米颗粒组合物)的制剂(参见,例如,美国专利号5,916,596和6,096,331)。以下配方和方法仅是示例性的并且绝不是限制性的。适合口服施用的制剂可以由以下组成(a)液体溶液,如溶解在稀释剂如水、盐水、或橙汁中的有效量的化合物;(b)胶囊、小袋或片剂,每个都含有预定量的活性成分,呈固体或颗粒形式;(c)在适当液体中的悬浮液;和(d)适合的乳液。片剂形式可以包括以下中的一种或多种:乳糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸和其他赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、调味剂、和药理学相容的赋形剂。锭剂形式可以包含在风味剂(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍)中的活性成分,以及在惰性基质(如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶、乳液、凝胶和类似物)中包含活性成分的软锭剂,除了活性成分外,还有本领域已知的这种赋形剂。

合适的载体、赋形剂和稀释剂的实例包括但不限于乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆、甲基纤维素、甲基羟基苯甲酸盐和丙基羟基苯甲酸盐、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。制剂可另外包括润滑剂、润湿剂、乳化和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。

适用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性等渗无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、和使制剂与预期接受者的血液相容的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂、和防腐剂。制剂可存在于单剂量或多剂

量密封容器如安瓿和小瓶中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在即刻使用前添加用于注射的无菌液体赋形剂例如水。可以由前述种类的无菌粉末、颗粒、和片剂制备临时注射溶液和悬浮液。优选可注射制剂。

在一些实施方式中,组合物被配制以具有约4.5至约9.0的pH范围,包括例如约5.0至约8.0、约6.5至约7.5、和约6.5至约7.0中任何一个的pH范围。在一些实施方式中,组合物的pH被配制成不小于约6,包括例如不小于约6.5、7或8中的任何一个(如约8)。通过添加合适的张力调节剂如甘油,也可以使组合物与血液等渗。

D. 雷帕霉素的基于白蛋白的纳米颗粒组合物

本文所述的方法特别适用于本文更详细描述基于白蛋白的纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括(a)包括雷帕霉素和白蛋白的纳米颗粒,和(b)包括雷帕霉素和白蛋白的非纳米颗粒部分。纳米颗粒的雷帕霉素和白蛋白在纳米颗粒中彼此缔合。例如,纳米颗粒可以包括具有白蛋白的包衣,其围绕包含雷帕霉素的核。在组合物的非纳米颗粒部分中,雷帕霉素和白蛋白可能或可能不彼此缔合(即,雷帕霉素可能与白蛋白处于可逆的结合平衡),但不以形成纳米颗粒的方式彼此缔合。也就是说,纳米颗粒组合物可以在组合物的纳米颗粒部分中包括纳米颗粒结合的白蛋白和纳米颗粒结合的雷帕霉素,以及在组合物的非纳米颗粒部分中包括非纳米颗粒白蛋白和非纳米颗粒雷帕霉素。如本文所用,“在纳米颗粒中”与“在纳米颗粒部分中”同义使用。纳米颗粒的白蛋白可以进一步与组合物的非纳米颗粒部分的白蛋白区分开来;例如,纳米颗粒中白蛋白的寡聚分布(oligomeric profile)可能不同于组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白的寡聚分布。寡聚物分布意指与组合物中与全部白蛋白相比各种白蛋白种类的百分比。白蛋白种类的类型包括白蛋白单体、二聚体、三聚体、寡聚体、和聚合物。如本文所用,“白蛋白单体”或“单体白蛋白”是指具有一个且仅一个白蛋白单元的白蛋白种类;“白蛋白二聚体”或“二聚白蛋白”是指具有两个且仅两个白蛋白单元的白蛋白种类;“白蛋白三聚体”或“三聚白蛋白”是指具有三个且仅三个白蛋白单元的白蛋白种类;“白蛋白聚合物”是指具有比白蛋白单体和白蛋白二聚体更高的分子量的白蛋白种类;“白蛋白寡聚体”或“寡聚白蛋白”是指基于UV的尺寸排除色谱峰相关的较低分子量聚合白蛋白种类,该峰在与白蛋白二聚体和较高分子量聚合白蛋白种类相关的峰之间观察到。

纳米颗粒的白蛋白与纳米颗粒的雷帕霉素缔合,使得纳米颗粒悬浮液具有高浓度的雷帕霉素,其运行组合物用作治疗某些疾病如癌症的药物组合物。可以配制、过滤、或以其他方式加工制造的纳米颗粒(其可以例如使用本文所述的方法制造)以获得药物组合物,该药物组合物可以适用于人类个体的医学用途。

通常,为了制备本文所述的雷帕霉素药物组合物,将雷帕霉素溶解在有机溶剂中。合适的有机溶剂包括,例如,酮、酯、醚、氯化溶剂、和本领域已知的其他溶剂。例如,有机溶剂可以是二氯甲烷/乙醇、三氯甲烷/乙醇、或三氯甲烷/叔丁醇(例如具有约1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、或9:1中的任何一者的比率或具有约3:7、5:7、4:6、5:5、6:5、8:5、9:5、9.5:5、5:3、7:3、6:4、或9.5:0.5中的任何一者的比率)的混合物。在一些实施方式中,有机溶剂包含按体积计约10%和约50%之间的叔丁醇。在一些实施方式中,有机溶剂包含按体积计约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%中的任何一者的叔丁醇。在一些实施方式中,有机溶剂包含按体积计约10-

15%、15-20%、20-25%、25-30%、30-35%、35-40%、40-45%、或45-50%，或这些范围的任何组合中的任何一者的叔丁醇。在一些实施方式中，有机溶剂包含按体积计约50%和约90%之间的三氯甲烷。在一些实施方式中，有机溶剂包含按体积计约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或90%中的任何一者的三氯甲烷。在一些实施方式中，有机溶剂包含按体积计约50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%、75-80%、80-85%、或85-90%，或这些范围的任何组合中的任何一者的三氯甲烷。在一些实施方式中，有机溶剂包含按体积计约10%和约50%之间的叔丁醇和按体积计约50%和约90%之间的三氯甲烷。在一些实施方式中，有机溶剂包含体积比为约1:1至约1:9，如约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1和9:1中任何一者的三氯甲烷和叔丁醇。

将白蛋白(如重组白蛋白，例如本文公开的NOVOZYME™重组白蛋白或INTRIVIA™重组白蛋白)溶解在水溶液(如水)中并且与雷帕霉素溶液组合，以形成粗乳液。使混合物经受高压均质化(例如，使用Avestin、APV Gaulin、MICROFLUIDIZER™(如来自Microfluidics的MICROFLUIDIZER™ Processor M-110EH)、Stansted、或Ultra Turrax均质机)。乳液可循环通过高压均质机约2至约100个循环，如约5至约50个循环或约6至约20个循环(例如，约6、8、10、12、14、16、18或20个循环中的任何一者)。然后有机溶剂可利用出于此目的已知的合适设备通过蒸发而移除，合适设备包括但不限于可以分批方式或以连续操作运行的旋转式蒸发器、降膜式蒸发器、刮膜式蒸发器、喷雾干燥器、和类似设备。在一些实施方式中，蒸发器是刮膜式蒸发器。可以在减压下(如在约25mmHg、30mmHg、40mmHg、50mmHg、100mmHg、200mmHg、或300mmHg中的任何一者)移除溶剂。在减压下移除溶剂所用的时间量可以根据配方的体积而调整。例如，对于以300mL规模生产的制剂，溶剂可以在约1至约300mmHg(例如，约5-100mmHg、10-50mmHg、20-40mmHg、或25mmHg中的任何一者)下进行移除持续约5至约60分钟(例如，约7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20、25、或30分钟中的任何一者)。获得的分散体可以进一步冻干。

本文所述的纳米颗粒组合物(这种药物组合物)可以具有以下中的任何一种或多种(以任何组合)的独特特征：(1) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的寡聚状态，如与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、和/或聚合物(或三聚体)的百分比；(2) 与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在非纳米颗粒部分中)的白蛋白的寡聚状态，如与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在组合物的非纳米颗粒部分中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、和/或聚合物(或三聚体)的百分比；(3) 组合物中全部白蛋白的寡聚状态，如组合物中全部白蛋白的白蛋白单体、二聚体和/或聚合物(或三聚体)的百分比；(4) 纳米颗粒的粒度大小概况，如平均粒度、多分散指数、和/或大小分布；(5) 作为白蛋白的纳米颗粒的比例(例如，重量百分比)和/或作为雷帕霉素的纳米颗粒的比例(例如，重量百分比)；(6) 纳米粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(7) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(8) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(9) 组合物中全部白蛋白与全部雷帕霉素的重量比；(10) 与组合物中的全部雷帕霉素相比，在纳米颗粒(或组合物的非纳米颗粒部分)中的雷帕霉素的比(例如，重量百分比)；(11) 与组合物中的全部白蛋白相比，在非纳米颗粒部分(或在纳米颗粒)中的白蛋白的比例(例如，重量百分比)；(12) 组合物中白蛋白的浓度；(13) 组合物的非纳米颗粒部分中的白蛋白浓度；(14) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的白蛋白浓度；(15) 组合物中雷帕霉素的浓

度；(16) 在组合物的非纳米颗粒部分中的雷帕霉素的浓度；(17) 与纳米颗粒缔合 (如在纳米颗粒中) 的组合物的雷帕霉素浓度；(18) 组合物的同渗质量摩尔浓度；(19) 组合物的粘度；(20) 组合物的pH值；(21) 组合物中纳米颗粒的稳定性；(22) 组合物中残留溶剂的量；(23) 组合物中纳米颗粒的zeta电位；(24) 纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态；(25) 纳米颗粒的颗粒形态, 如形状、球形度、包衣的厚度、和/或表面积与体积比；(26) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和相比, 按重量计, 纳米颗粒中山高-雷帕霉素的重量百分比；(27) 组合物中白蛋白稳定剂 (如辛酸钠和N-乙酰基色氨酸酯) 的存在、百分比、或浓度；(28) 过滤后的雷帕霉素回收率；(29) 纳米颗粒的体外释放动力学；(30) 组合物中在组合物的非纳米颗粒部分中并且不与白蛋白结合的全部雷帕霉素的比列；和/或 (31) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和相比, 按重量计, 组合物中的山高-雷帕霉素的重量百分比。在一些实施方式中, 纳米颗粒、非纳米颗粒部分或全部组合物的寡聚状态 (如白蛋白单体、二聚体或聚合物 (或三聚体) 的百分比) 是通过尺寸排阻色谱法评估的, 该色谱法使用与多角度光散射 (MALS) 检测器耦接的盐水流动相。

本文所述的纳米颗粒组合物 (这种药物组合物) 可以具有以下中的任何一种或多种 (以任何组合) 的独特特征: (1) 与纳米颗粒缔合 (如在纳米颗粒中) 的白蛋白的寡聚状态, 如与纳米颗粒缔合 (如在纳米颗粒中) 的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚体、和/或聚合物 (寡聚体以外) 的百分比；(2) 与组合物的非纳米颗粒部分缔合 (如在非纳米颗粒部分中) 的白蛋白的寡聚状态, 如与组合物的非纳米颗粒部分缔合 (如在组合物的非纳米颗粒部分中) 的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚体、和/或聚合物 (寡聚体以外) 的百分比；(3) 组合物中全部白蛋白的寡聚状态, 如组合物中全部白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚体、和/或聚合物 (寡聚体以外) 的百分比；(4) 纳米颗粒的粒度大小概况, 如平均粒度、多分散指数、和/或大小分布；(5) 为白蛋白的纳米颗粒的比例 (例如, 重量百分比) 和/或为雷帕霉素的纳米颗粒的比例 (例如, 重量百分比)；(6) 纳米粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(7) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(8) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(9) 组合物中全部白蛋白与全部雷帕霉素的重量比；(10) 与组合物中的全部雷帕霉素相比, 在纳米颗粒 (或组合物的非纳米颗粒部分) 中的雷帕霉素的比例 (例如, 重量百分比)；(11) 与组合物中全部白蛋白相比, 在非纳米颗粒部分 (或纳米颗粒中) 的白蛋白部分 (例如, 重量百分比)；(12) 组合物中白蛋白的浓度；(13) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白的浓度；(14) 与纳米颗粒缔合 (如在纳米颗粒中) 的组合物的白蛋白浓度；(15) 组合物中雷帕霉素的浓度；(16) 在组合物的非纳米颗粒部分中的雷帕霉素的浓度；(17) 与纳米颗粒缔合 (如在纳米颗粒中) 的组合物的雷帕霉素浓度；(18) 组合物的同渗质量摩尔浓度；(19) 组合物的粘度；(20) 组合物的pH值；(21) 组合物中纳米颗粒的稳定性；(22) 组合物中残留溶剂的量；(23) 组合物中纳米颗粒的zeta电位；(24) 纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态；(25) 纳米颗粒的颗粒形态, 如形状、球形度、包衣的厚度、和/或表面积与体积比；(26) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和相比, 按重量计, 纳米颗粒中山高-雷帕霉素的重量百分比；(27) 组合物中白蛋白稳定剂 (如辛酸钠和N-乙酰基色氨酸酯) 的存在、百分比、或浓度；(28) 过滤后的雷帕霉素回收率；(29) 纳米颗粒的体外释放动力学；(30) 组合物中在组合物的非纳米颗粒部分中并且不与白蛋白结合的全部雷帕霉素的比列；和/或 (31) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和相比, 按重量计, 组合物中的山高-雷帕霉素的重量百分比。如本文所用,

“白蛋白寡聚体”或“寡聚白蛋白”是指基于UV吸光度的尺寸排阻色谱峰相关的较低分子量聚合白蛋白种类,该峰在与白蛋白二聚体和较高分子量聚合白蛋白种类相关的峰之间观察到。在一些实施方式中,纳米颗粒、非纳米颗粒部分、或全部组合物的寡聚状态(如白蛋白单体、二聚体、寡聚体、或聚合物(寡聚体以外)的百分比)通过尺寸排阻色谱法评估的,该色谱法使用与UV检测器耦接的含有水性部分和混溶性有机部分(如含有7.5%甲醇的水性缓冲液)的流动相。在一些实施方式中,处于单体、二聚、寡聚、或聚合白蛋白(寡聚白蛋白以外)形式的纳米颗粒部分中的白蛋白的百分比通过将纳米颗粒与非纳米颗粒部分分离、溶解纳米颗粒、并且使溶解的纳米颗粒经受尺寸排阻色谱法来确定。在一些实施方式中,尺寸排阻色谱法使用与UV检测器耦接的含有水性部分和混溶性有机部分(如含有7.5%甲醇的水性缓冲液)的流动相。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物具有以下独特特征中的一种或多种:(1)组合物中全部白蛋白的约80%至约95%(或如本文进一步提供)是单体白蛋白形式;(2)组合物中全部白蛋白的约4%至约15%(或如本文进一步提供)是二聚白蛋白形式;(3)组合物中全部白蛋白的约0.5%至约5%(或如本文进一步提供)是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;(4)组合物中全部白蛋白与全部雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1(或如本文进一步提供);(5)组合物中全部雷帕霉素的约90%或更多(或如本文进一步提供)在纳米颗粒中;(6)组合物中全部白蛋白的约90%或更多(或如本文进一步提供)在纳米颗粒的非纳米颗粒部分中;(7)组合物包含浓度小于约10 μ g/mL或小于约10ppm(或如本文进一步提供)的叔丁醇;(8)组合物包含浓度小于约5 μ g/mL或小于约5ppm(或如本文进一步提供)的三氯甲烷;(9)组合物包含白蛋白稳定剂(如辛酸钠和/或N-乙酰基色氨酸);(10)在用0.2微米过滤器过滤组合物后,组合物中至少约80%或更多(或如本文进一步提供)的雷帕霉素是可回收的;(11)组合物稳定至少24小时;和/或(12)组合物中全部雷帕霉素的少于约5%在组合物的非纳米颗粒部分中并且不与组合物的非纳米颗粒部分中的白蛋白结合。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物可以是纳米颗粒悬浮液,并且纳米颗粒组合物(除了前述独特特征中的任何一种或替代前述独特特征中的任何一种)可以具有以下独特特征中的一种或多种:(1)浓度组合物中白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL(或如本文进一步提供);(2)组合物中的雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约15mg/mL(或如本文进一步提供的,如约1mg/mL至约7mg/mL);(3)组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg(或如本文另外提供);(4)组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP(或如本文另外提供);和/或(5)组合物的pH为约6.0至约7.5(或如本文另外提供)。

在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒具有以下独特特征中的一种或多种:(1)纳米颗粒中约70%至约85%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白单体形式;(2)纳米颗粒中约9%至约20%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白二聚体形式;(3)纳米颗粒中约5%至约15%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白聚合物(或白蛋白三聚体)形式;(4)纳米颗粒体积的加权平均粒度和/或Z-平均粒度为约200nm或更小的(或如本文另外提供,如在约50nm和约200nm之间);(5)纳米颗粒的多分散指数小于约0.2(或如本文另外提供,如在约0.03和约0.2之间);(6)粒度分布的跨度((Dv95-Dv5)/Dv50)为约0.8至约1.2(或如本文另外提供);(7)纳米颗粒按重量计为约25%至约45%白蛋白(或如本文另外提供);(8)纳米颗粒按重量计为约55%至约75%雷帕霉素(或如本文另外提供);(9)纳米颗粒中白蛋白与

雷帕霉素的重量比为约1:1至约1:4(或如本文另外提供);(10) 组合物中纳米颗粒的zeta电位为约-25mV至约-50mV(或如本文另外提供);(11) 纳米颗粒具有非晶体形态;(12) 纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态;(13) 纳米颗粒中雷帕霉素的乙烯基链与纳米颗粒中的白蛋白相互作用;(14) 组合物中纳米颗粒的至少一部分(如至少20%、或如本文另外提供)是非球形的;(15) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和相比,按重量计,纳米颗粒包含小于约2.5%的山高-雷帕霉素(或如本文另外提供,如在约0.2%和约2.5%之间);和/或(16) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和相比,按重量计,组合物包含小于3%的山高-雷帕霉素(或如本文另外提供,如在约0.2%和约2.5%之间)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物可以是纳米颗粒悬浮液,并且在一些实施方式中,纳米颗粒悬浮液中的白蛋白浓度为约1.8mg/mL至约3mg/mL(或如本文另外提供)。

在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒具有以下独特特征中的一种或多种:(1) 纳米颗粒中约25%至约50%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白单体形式;(2) 纳米颗粒中约5%至约16%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白二聚体形式;(3) 纳米颗粒中约1%至约4.5%(或如本文另有规定)的白蛋白是白蛋白寡聚物形式;(4) 纳米颗粒中约42%至约60%(或如本文另外提供的)的白蛋白是白蛋白聚合物(寡聚物以外)形式;(5) 纳米颗粒体积的加权平均粒度和/或Z-平均粒度为约200nm或更小(或如本文另外提供,如在约50nm和约200nm之间);(6) 纳米颗粒的多分散指数小于约0.2(或如本文另外提供,如在约0.03和约0.2之间);(7) 粒度分布的跨度($(Dv95-Dv5)/Dv50$)为约0.8至约1.2(或如本文另外提供);(8) 纳米颗粒按重量计为约25%至约45%白蛋白(或如本文另外提供);(9) 纳米颗粒按重量计为约55%至约75%雷帕霉素(或如本文另外提供);(10) 纳米颗粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约1:4(或如本文另外提供);(11) 组合物中纳米颗粒的zeta电位为约-25mV至约-50mV(或如本文另外提供);(12) 纳米颗粒具有非晶体形态;(13) 纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态;(14) 纳米颗粒中雷帕霉素的乙烯基链与纳米颗粒中的白蛋白相互作用;(15) 组合物中纳米颗粒的至少一部分(如至少20%、或如本文另外提供)是非球形的;(16) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和相比,按重量计,纳米颗粒包含小于约2.5%的山高-雷帕霉素(或如本文另外提供,如在约0.2%和约2.5%之间);和/或(17) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和相比,按重量计,组合物包含小于约3%的山高-雷帕霉素(或如本文另外提供,如在约0.2%和约3%之间)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物可以是纳米颗粒悬浮液,并且在一些实施方式中,纳米颗粒悬浮液中的白蛋白在纳米颗粒中的浓度为约1.8mg/mL至约3mg/mL(或如本文另外提供)。

在一些实施方式中,组合物的非纳米颗粒部分具有以下独特特征中的一种或多种:(1) 组合物的非纳米颗粒部分中约80%至约95%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白单体形式;(2) 组合物的非纳米颗粒部分中约5%至约14%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白二聚体形式;和/或(3) 组合物的非纳米颗粒部分中约1%至约5%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白聚合物(或白蛋白三聚体)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物可以是纳米颗粒悬浮液,并且纳米颗粒悬浮液的非纳米颗粒部分可以(除了前述独特特征中的任何一种或替代前述独特特征中的任何一种)具有以下独特特征中的一种或多种:(1) 组合物的非纳米颗粒部分中的白蛋白浓度在约30mg/mL和约100mg/mL之间(或如本文另外提供);和/或(2) 非纳米颗粒部分中的雷帕霉素的浓度为约20 μ g/mL至约55 μ g/mL(或如本

文另外提供)。

在一些实施方式中,组合物的非纳米颗粒部分具有以下独特特征中的一种或多种:(1)组合物的非纳米颗粒部分中约80%至约95%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白单体形式;(2)组合物的非纳米颗粒部分中约5%至约16%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白二聚体形式;组合物的非纳米颗粒部分中约0.5%至约4%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白寡聚物形式;和/或(4)组合物的非纳米颗粒部分中约0.5%至约3%(或如本文另外提供)的白蛋白是白蛋白聚合物(寡聚物以外)的形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物可以是纳米颗粒悬浮液,并且纳米颗粒悬浮液的非纳米颗粒部分可以(除了前述独特特征中的任何一种或替代前述独特特征中的任何一种)具有以下独特特征中的一种或多种:(1)组合物的非纳米颗粒部分中的白蛋白浓度在约30mg/mL和约100mg/mL之间(或如本文另外提供);和/或(2)非纳米颗粒部分中雷帕霉素的浓度为约20 μ g/mL至约55 μ g/mL(或如本文另外提供)。

本文所述的组合物(如药物组合物)可以是液体(例如,作为纳米颗粒悬浮液)或粉末形式。例如,在一些实施方式中,组合物是液体纳米颗粒悬浮液(例如在冻干之前)。在一些实施方式中,组合物是重构的悬浮液(例如,在水溶液如盐水溶液中)。在一些实施方式中,组合物是干燥的,如冻干的。在一些实施方式中,组合物是无菌的。在一些实施方式中,组合物包含在密封容器中,如密封小瓶(例如玻璃小瓶)或密封袋。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒

部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约25%至约50%的白蛋白为单体白蛋白形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.3%至约4%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为寡聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约7%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(寡聚白蛋白以外)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约

15%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,白蛋白单体、二聚体、寡聚体、或聚合物(寡聚体以外)使用尺寸排阻色谱法确定,该色谱法使用与UV检测器耦接的含有水性部分和混溶性有机部分(如含有7.5%甲醇的水性缓冲液)的流动相。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白是单体白蛋白的形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)的形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。在一些实施

方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约25%至约50%的白蛋白是聚合白蛋白(寡聚白蛋白以外)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约7%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(寡聚白蛋白以外)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约15%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.3%至约4%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为寡聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋

白的形式(或三聚白蛋白);和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约5%至约16%的白蛋白为二聚白蛋白形式;和(b)包含白

蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于 $10\mu\text{g/mL}$ 的叔丁醇和/或包含小于 $5\mu\text{g/mL}$ 的三氯甲烷。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约7%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(寡聚白蛋白以外)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.3%至约4%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为寡聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约15%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约 30mg/mL 至约 100mg/mL 。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约 300mOsm/kg 至约 350mOsm/kg 。在一些实施方式中,组合物的粘度为约 1.2cP 至约 1.5cP 。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在 4°C 和/或 25°C 下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于 $10\mu\text{g/mL}$ 的叔丁醇和/或包含小于 $5\mu\text{g/mL}$ 的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约 30mg/mL 至约 100mg/mL 。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约 300mOsm/kg 至约 350mOsm/kg 。在一些实施方式中,组合物的粘度为约 1.2cP 至约 1.5cP 。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在 4°C 和/或 25°C 下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于 $10\mu\text{g/mL}$ 的叔丁醇和/或包含小于 $5\mu\text{g/mL}$ 的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(例如人白蛋白

白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约25%至约50%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约1%至约4.5%的白蛋白为寡聚白蛋白形式,纳米颗粒中约5%至约16%的白蛋白为二聚白蛋白形式,纳米颗粒中约25%至约50%的白蛋白为聚合白蛋白(寡聚白蛋白以外)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约7%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(寡聚白蛋白以外)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.3%至约4%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为寡聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约15%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒

组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)的纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米

颗粒悬浮液。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是无菌的，例如通过过滤。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含在密封容器中，如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含 (a) Z-平均粒度为约200nm或更小 (如约50nm至约200nm) 的纳米颗粒，该纳米颗粒包含含有白蛋白 (如人白蛋白) 的包衣和包含雷帕霉素的核，其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式，纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式，和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白 (或三聚白蛋白) 形式；和 (b) 包含白蛋白 (如人白蛋白) 和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。一些实施方式中，非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白 (或三聚白蛋白) 形式。在一些实施方式中，非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中，非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中，组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中，组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中，组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中，在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中，组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中，组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中，组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中，组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中，纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是无菌的，例如通过过滤。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含在密封容器中，如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含 (a) Z-平均粒度为约200nm或更小 (如约50nm至约200nm) 的纳米颗粒，包含约55%至约65% (按重量计) 的雷帕霉素和约25%至约45% (按重量计) 的白蛋白 (如人白蛋白)，其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式，纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式，和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白 (或三聚白蛋白) 形式；和 (b) 包含白蛋白 (如人白蛋白) 和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。一些实施方式中，非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白 (或三聚白蛋白) 形式。在一些实施方式中，非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中，非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中，组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中，组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中，组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中，在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中，组合物的同渗质量摩

尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中白蛋白按重量计占纳米颗粒的约25%至约45%,并且雷帕霉素按重量计占纳米颗粒的约55%至约75%,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)的纳米颗粒,该纳米颗粒包含约55%至约75%(按重量计)的雷帕霉素和约25%至约45%(按重量计)的白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL)。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白

白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中白蛋白按重量计占纳米颗粒的约25%至约45%,并且雷帕霉素按重量计占纳米颗粒的约55%至约75%,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL)。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)并且zeta电位为约-25mV至约-50mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含约55%至约75%(按重量计)的雷帕霉素和约25%至约45%(按重量计)的白蛋白(如人白蛋白),其中

纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL)。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含(a)Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)并且zeta电位为约-25mV至约-50mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中白蛋白按重量计占纳米颗粒的约25%至约45%,并且雷帕霉素按重量计占纳米颗粒的约55%至约75%,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL)。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗

粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)并且zeta电位为约-25mV至约-50mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含约55%至约75%(按重量计)的雷帕霉素和约25%至约45%(按重量计)的白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL);并且其中纳米颗粒组合物中约3%或更少的雷帕霉素是游离雷帕霉素。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)和zeta电位为约-25mV至约-50mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中白蛋白按重量计占纳米颗粒的约25%至约45%,并且雷帕霉素按重量计占纳米颗粒的约55%至约75%,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL);并且其中纳米颗粒组合物中约3%或更少的雷帕霉素是游离雷帕霉素。一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方

式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)和zeta电位为约-25mV至约-50mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含约55%至约75%(按重量计)的雷帕霉素和约25%至约45%(按重量计)的白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL);并且其中按重量计纳米颗粒中的山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和小于3%(如约0.2%至约3%)的山高-雷帕霉素。在一些实施方式中,按重量计组合物中的山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和小于3%(如约0.2%至约3%)的山高-雷帕霉素。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约200nm或更小(如约50nm至约200nm)和zeta电位为约-25mV至约-50mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中白蛋白按重量计占纳米颗粒的约25%至约45%,并且雷帕霉素按重量计占纳米颗粒的约55%至约75%,其中纳米颗粒中约70%至约85%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约9%至约20%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约5%至约15%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL);并且其中按重量计纳米颗粒中的山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和小于3%(如约0.2%至约3%)的山高-雷帕霉素。在一些实施方式中,山高-雷帕霉素小于组合物中山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和的3%(如约0.2%至约3%)。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约0.5%至约5%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约4%至约14%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约80%至约95%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约1:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约90%或更多的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,在非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中全部白蛋白的浓度为约30mg/mL至约100mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约300mOsm/kg至约350mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.2cP至约1.5cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.0至约7.5。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合

物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白

蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳

米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的

形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a)包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核的纳米颗粒,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm的纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白);和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在

一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm的纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋

白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含(a) zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳

米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白);和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳

米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含(a) zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒

悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白);和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些

实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含雷帕霉素和白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方

式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度的纳米颗粒为约85nm至约95nm的纳米颗粒,该纳米颗粒包含约62%至约68% (按重量计) 的雷帕霉素和约32%至约38% (以重量计) 的白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b) 包含白蛋白(如人白蛋白) 和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白) 的包衣和包含雷帕霉素的核,其中按重量计白蛋白占纳米颗粒的约32%至约38%并且按重量计雷帕霉素占纳米颗粒的约62%至约68%,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b) 包含白蛋白(如人白蛋白) 和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部

白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm的纳米颗粒,该纳米颗粒包含约62%至约68%(按重量计)的雷帕霉素和约32%至约38%(以重量计)的白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL)。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度的纳米颗粒为约85nm至约95nm的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中按重量计白蛋白占(构成,comprises)纳米颗粒的约32%至约38%并且按重量计雷帕霉素占纳米颗粒的约62%至约68%,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL)。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4°C和/或25°C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含约62%至约68%(按重量计)的雷帕霉素和约32%至约38%(按重量计)的白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL)。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度

或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中，组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中，组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中，组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中，组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中，纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是无菌的，例如通过过滤。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含在密封容器中，如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含 (a) Z平均粒度为约85nm至约95nm和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒，该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核，其中按重量计白蛋白占纳米颗粒的约32%至约38%并且按重量计雷帕霉素占纳米颗粒的约62%至约68%，其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式，纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式，和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分；其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL)。在一些实施方式中，非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中，非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中，组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中，组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中，组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中，非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中，组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中，组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中，组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中，组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中，纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物是无菌的，例如通过过滤。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含在密封容器中，如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包含 (a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm的和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒，该纳米颗粒包含约62%至约68%(按重量计)的雷帕霉素和约32%至约38%(按重量计)的白蛋白(如人白蛋白)，其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式，纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式，和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分；其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓

度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL);并且其中纳米颗粒组合中约1%或更少的雷帕霉素是游离雷帕霉素。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合包含(a) Z平均粒度为约85nm至约95nm和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中按重量计白蛋白占纳米颗粒的约32%至约38%并且按重量计雷帕霉素占纳米颗粒的约62%至约68%,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b)包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL);并且其中纳米颗粒组合中约1%或更少的雷帕霉素是游离雷帕霉素。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米

颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z-平均粒度为约85nm至约95nm的和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含约62%至约68% (按重量计) 的雷帕霉素和约32%至约38% (按重量计) 的白蛋白(如人白蛋白),其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b) 包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL);并且其中按重量计纳米颗粒中的山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和小于1%(如约0.5%至约1%)的山高-雷帕霉素。在一些实施方式中,山高-雷帕霉素大于组合物中山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和的约0.2%(如约0.2%至约3%)。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4 $^{\circ}$ C和/或25 $^{\circ}$ C下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10 μ g/mL的叔丁醇和/或包含小于5 μ g/mL的三氯甲烷。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含(a) Z平均粒度为约85nm至约95nm和zeta电位为约-33mV至约-39mV的纳米颗粒,该纳米颗粒包含含有白蛋白(如人白蛋白)的包衣和包含雷帕霉素的核,其中按重量计白蛋白占纳米颗粒的约32%至约38%并且按重量计雷帕霉素占纳米颗粒的约62%至约68%,其中纳米颗粒中约74%至约80%的白蛋白为单体白蛋白形式,纳米颗粒中约12%至约17%的白蛋白为二聚白蛋白形式,和纳米颗粒中约7%至约11%的白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式;和(b) 包含白蛋白(如人白蛋白)和雷帕霉素的非纳米颗粒部分;其中纳米颗粒组合物中雷帕霉素的浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(如约1mg/mL至约15mg/mL);并且其中按重量计纳米颗粒中的山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和小于1%(如约0.5%至约1%)的山高-雷帕霉素。在一些实施方式中,山高-雷帕霉素大

于组合物中山高-雷帕霉素和雷帕霉素的总和的0.2% (如约0.2%至约3%)。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约1.5%至约3%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白为聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中非纳米颗粒部分中约7%至约11%的白蛋白为二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中全部白蛋白的约7%至约11%是二聚白蛋白形式。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中约83%至约92%的白蛋白或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白是单体白蛋白的形式。在一些实施方式中,组合物中白蛋白与雷帕霉素的重量比为约7:1至约9:1。在一些实施方式中,组合物中约95%或更多的白蛋白在非纳米颗粒部分中。在一些实施方式中,组合物中约98%至约99.5%的雷帕霉素在纳米颗粒中。在一些实施方式中,非纳米颗粒部分中的纳米颗粒组合物中的白蛋白浓度或纳米颗粒组合物中的全部白蛋白的浓度为约35mg/mL至约45mg/mL。在一些实施方式中,组合物的同渗质量摩尔浓度为约325mOsm/kg至约340mOsm/kg。在一些实施方式中,组合物的粘度为约1.3cP至约1.35cP。在一些实施方式中,组合物的pH为约6.7至约6.8。在一些实施方式中,组合物在4℃和/或25℃下稳定至少24小时。在一些实施方式中,纳米颗粒中的雷帕霉素具有非晶体形态。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是纳米颗粒悬浮液。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是干燥的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是无菌的,例如通过过滤。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含在密封容器中,如密封小瓶或密封袋。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于10μg/mL的叔丁醇和/或包含小于5μg/mL的三氯甲烷。

本文还提供了商业批次的纳米颗粒组合物(如药物组合物)用于本文所述的治疗方法中的任何一种。如本文所用,“商业批次”是指至少约20克(以雷帕霉素的质量计)的批次大小。以比实验或实验室规模批次更大的规模生产商业批次。增加的规模与更长的生产时间相关,包括更长步骤(如蒸发步骤)或步骤之间的更长保持时间。

在一些实施方式中,本文所述的商业批次包含可具有以下中的任何一种或多种(以任何组合)的独特特征的纳米颗粒组合物(如药物组合物):(1)与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的寡聚状态,如与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚物、和/或聚合物(或寡聚物以外的聚合物)的百分比;(2)与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在非纳米颗粒部分中)的白蛋白的寡聚状态,如与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在组合物的非纳米颗粒部分中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚物、和/或聚合物(或寡聚物以外的聚合物)的百分比;(3)组合物中全部白蛋白的寡聚状态,如组合物中全部白蛋白的白蛋白单体、二聚体、寡聚物、和/或聚合物(或寡聚物以外的聚合物)的百分比;(4)纳米颗粒的粒度大小概况,如平均粒度、多分散指数、和/或大小分布;(5)为白蛋白的纳米颗粒的比例(例如,重量百分比)和/或为雷帕霉素的纳米颗粒的比例(例如,重量百分比);(6)纳米粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比;(7)组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比;(8)组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比;(9)组合物中全部白蛋白与全部雷帕霉素的重量比;(10)与组合物中的全部雷帕霉素相比,在纳米颗粒(或组合物的非纳米颗粒部分)中的雷帕霉素的比比例(例如,重量百分比);(11)与组合物中的全部白蛋白相比,在非纳米颗粒部分(或在纳米颗粒)中的白蛋白的比例(例如,重量百分比);(12)组合物中白蛋白的浓度;(13)组合物的非纳米颗粒部分中的白蛋白浓度;(14)与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的白蛋白浓度;(15)组合物中

雷帕霉素的浓度；(16) 在组合物的非纳米颗粒部分中的雷帕霉素的浓度；(17) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的雷帕霉素浓度；(18) 组合物的同渗质量摩尔浓度；(19) 组合物的粘度；(20) 组合物的pH值；(21) 组合物中纳米颗粒的稳定性；(22) 组合物中残留溶剂的量；(23) 组合物中纳米颗粒的zeta电位；(24) 纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态；(25) 纳米颗粒的颗粒形态,如形状、球形度、包衣的厚度、和/或表面积与体积比；(26) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和相比,按重量计,纳米颗粒中山高-雷帕霉素的重量百分比；(27) 组合物中白蛋白稳定剂(如辛酸衍生物,例如辛酸钠和/或色氨酸衍生物,例如N-乙酰基色氨酸酯)的存在、百分比、或浓度；(28) 过滤后的雷帕霉素回收率；(29) 纳米颗粒的体外释放动力学；和/或(30) 在组合物的非纳米颗粒部分中并且不与白蛋白结合的组合物中全部雷帕霉素的比。上面讨论的物理化学参数可以影响基于白蛋白的雷帕霉素纳米颗粒组合物(如药物组合物)的药物释放和递送,并且因此构成商业批次中组合物的独特性质。

在一些实施方式中,本文所述的商业批次包含可具有以下中的任何一种或多种(以任何组合)的独特特征的纳米颗粒组合物(如药物组合物): (1) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的寡聚状态,如与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、和/或三聚体的百分比；(2) 与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在非纳米颗粒部分中)的白蛋白的寡聚状态,如与组合物的非纳米颗粒部分缔合(如在组合物的非纳米颗粒部分中)的白蛋白的白蛋白单体、二聚体、和/或三聚体的百分比；(3) 组合物中全部白蛋白的寡聚状态,如组合物中全部白蛋白的白蛋白单体、二聚体、和/或三聚体的百分比；(4) 纳米颗粒的粒度大小概况,如平均粒度、多分散指数、和/或大小分布；(5) 为白蛋白的纳米颗粒的比例(例如,重量百分比)和/或为雷帕霉素的纳米颗粒的比例(例如,重量百分比)；(6) 纳米粒中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(7) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(8) 组合物的非纳米颗粒部分中白蛋白与雷帕霉素的重量比；(9) 组合物中全部白蛋白与全部雷帕霉素的重量比；(10) 与组合物中的全部雷帕霉素相比,在纳米颗粒(或组合物的非纳米颗粒部分)中的雷帕霉素的比(例如,重量百分比)；(11) 与组合物中的全部白蛋白相比,在非纳米颗粒部分(或在纳米颗粒)中的白蛋白的比(例如,重量百分比)；(12) 组合物中白蛋白的浓度；(13) 组合物的非纳米颗粒部分中的白蛋白浓度；(14) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的白蛋白浓度；(15) 组合物中雷帕霉素的浓度；(16) 在组合物的非纳米颗粒部分中的雷帕霉素的浓度；(17) 与纳米颗粒缔合(如在纳米颗粒中)的组合物中的雷帕霉素浓度；(18) 组合物的同渗质量摩尔浓度；(19) 组合物的粘度；(20) 组合物的pH值；(21) 组合物中纳米颗粒的稳定性；(22) 组合物中残留溶剂的量；(23) 组合物中纳米颗粒的zeta电位；(24) 纳米颗粒中雷帕霉素的结晶状态；(25) 纳米颗粒的颗粒形态,如形状、球形度、包衣的厚度、和/或表面积与体积比；(26) 与山高-雷帕霉素和雷帕霉素之和相比,按重量计,纳米颗粒中山高-雷帕霉素的重量百分比；(27) 组合物中白蛋白稳定剂(如辛酸衍生物,例如辛酸钠和/或色氨酸衍生物,例如N-乙酰基色氨酸酯)的存在、百分比、或浓度；(28) 过滤后的雷帕霉素回收率；(29) 纳米颗粒的体外释放动力学；和/或(30) 在组合物的非纳米颗粒部分中并且不与白蛋白结合的组合物中全部雷帕霉素的比。上面讨论的物理化学参数可以影响基于白蛋白的雷帕霉素纳米颗粒组合物(如药物组合物)的药物释放和递送,并且因此构成商业批次中组合物的独特性质。

在一些实施方式中,商业批次大小是至少约以下中的任何一者:30克、40克、50克、

60克、70克、80克、90克、100克、150克、200克、250克、300克、350克、400克、450克、500克、550克、600克、650克、700克、750克、800克、850克、900克、1000克、1500克、2000克、2500克、3000克、3500克、4000克、4500克、5000克、或10000克(以雷帕霉素的量计)。在一些实施方式中,商业批次包含多个容器,如小瓶,其包含本文所述的组合物(如药物组合物)中的任何一者。在一些实施方式中,商业批次包含至少约以下中的任何一者:100个小瓶、150个小瓶、200个小瓶、250个小瓶、300个小瓶、350个小瓶、400个小瓶、450个小瓶、500个小瓶、550个小瓶、600个小瓶、650个小瓶、700个小瓶、750个小瓶、800个小瓶、850个小瓶、900个小瓶、1000个小瓶、1500个小瓶、2000个小瓶、2500个小瓶、3000个小瓶、3500个小瓶、4000个小瓶、4500个小瓶、5000个小瓶、10000个小瓶、12000个小瓶、1400个小瓶、16000个小瓶、18000个小瓶、20000个小瓶、22000个小瓶、24000个小瓶、26000个小瓶、28000个小瓶、30000个小瓶、32000个小瓶、34000个小瓶、36000个小瓶、38000个小瓶、40000个小瓶、42000个小瓶、44000个小瓶、46000个小瓶、48000个小瓶、或50000个小瓶。例如,每个小瓶含有约10mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的组合物(如药物组合物)中的任何一者。在一些实施方式中,每个小瓶含有约10mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、或1000mg雷帕霉素中的任何一者。在一些实施方式中,商业批次中的药物组合物是液体悬浮液。在一些实施方式中,商业批次中的药物组合物是干燥形式,如冻干粉末。

因此,本申请在一些实施方式中提供用于所述方法中的任何一种的组合物(如药物组合物)的商业批次,该商业批次包含本文所述的组合物或药物组合物(参见上述章节中的更多细节)中的任何一种。例如,在一些实施方式中,提供了药物组合物的商业批次,其包含:a)包含与白蛋白缔合(如包被)的雷帕霉素的纳米颗粒,和b)包含白蛋白和雷帕霉素的非纳米颗粒部分。商业批次所含的组合物的特性和性质在本申请中进行了描述和定义。可以通过评估商业批次的样品来评估商业批次的这些特性和特性。

癌症

通过本申请中补充的方法治疗的癌症可以是任何在选自以下的基因中的任何一个处携带一个或多个(如,一个、两个、三个、四个、五个、或六个)mTOR活化畸变的癌症:TSC1、TSC2、TP53、RB1、ATRX、FAT1、PTEN、和RPS6。在一些实施方式中,癌症在选自TSC1、TSC2、TP53、和RPS6中的基因中的任何一个处携带一个或多个mTOR活化畸变。在一些实施方式中,癌症在RPS6处具有至少一个mTOR活化畸变和在TSC1、TSC2或TP53处具有至少一种mTOR活化畸变。在一些实施方式中,癌症在RPS6处具有至少一个mTOR活化畸变和在TSC1或TSC2处具有至少一个mTOR活化畸变。

在一些实施方式中,癌症是实体瘤。在一些实施方式中,癌症是血液癌症。

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

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

在一些实施方式中,癌症是尤因肉瘤、PEComa、上皮样肉瘤、硬纤维瘤、脊索瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、尿道上皮癌、黑色素瘤、肾细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、

经典霍奇金淋巴瘤、MSI-H/dMMR转移性结直肠癌、或具有一个或多个对mTOR抑制剂敏感的基因突变的肿瘤。在一些实施方式中，癌症是未分化的多形性肉瘤。在一些实施方式中，癌症是恶性的。在一些实施方式中，癌症是晚期的。在一些实施方式中，癌症是转移性的。在一些实施方式中，癌症是转移性的或局部晚期的。在一些实施方式中，手术不是癌症的推荐选择。

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

在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有TSC1畸变(如TSC1突变)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有PTEN畸变(如PTEN损失)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有TSC2畸变(如TSC2突变)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有RB1畸变(如RB1损失)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有TP53畸变(如TP53突变，如TP53移码突变)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有ATRX畸变(如ATRX突变，如ATRX移码突变)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有FAT1畸变。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有选自以下的一个、两个、三个、四个、或五个不同的畸变：PTEN畸变(如PTEN损失)、TSC2畸变(如TSC2突变)、RB1畸变(如RB1损失)、TP53畸变(如TP53突变，如TP53移码突变)、和ATRX畸变(如ATRX突变，如ATRX移码突变)。

在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有稳定的微卫星状态。

在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有低肿瘤突变负荷。

在一些实施方式中，肿瘤组织的特征在于具有稳定的微卫星状态和低肿瘤突变负荷。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征还在于具有TSC1畸变(如TSC1突变)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征还在于具有PTEN畸变(如PTEN损失)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征还在于具有TSC2畸变(如TSC2突变)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征还在于具有RB1畸变(如RB1损失)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征还在于具有TP53畸变(如TP53突变，如TP53移码突变)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征还在于具有ATRX畸变(如ATRX突变，如ATRX移码突变)。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征还在于具有FAT1畸变。在一些实施方式中，肿瘤组织的特征还在于具有选自以下的一个、两个、三个、四个、或五个不同的畸变：PTEN畸变(如PTEN损失)、TSC2畸变(如TSC2突变)、RB1畸变(如RB1损失)、TP53畸变(如TP53突变，如TP53移码突变)和ATRX畸变(如ATRX突变，如ATRX移码突变)。

个体

在一些实施方式中，个体对先前疗法没有应答。在一些实施方式中，个体对一种、两种、三种、四种或更多种先前疗法没有应答。

在一些实施方式中，先前疗法包括施用mTOR抑制剂。在一些实施方式中，mTOR抑制剂是依维莫司。

在一些实施方式中，先前疗法包括施用免疫检查点抑制剂。在一些实施方式中，免疫检查点抑制剂是抗PD-1抗体。示例性抗PD-1抗体包括纳武单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗、塞米普利单抗(cemiplimab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、和阿

特殊单抗(atezolizumab)。

在一些实施方式中,先前疗法包括化学疗法。在一些实施方式中,化学疗法包括施用多柔比星。在一些实施方式中,化学疗法包括施用抗肿瘤剂。在一些实施方式中,化学疗法包括施用异环磷酰胺。在一些实施方式中,化学疗法包括施用高剂量异环磷酰胺(例如每4周12g/m²的剂量)。参见Nielsen等人,Eur J Cancer.2000Jan;36(1):61-7。

在一些实施方式中,先前疗法进一步包括同时发生的放射疗法(例如,施用抗PD-1抗体)。

在一些实施方式中,个体是人类。在一些实施方式中,个体至少约12岁、或至少约18岁。

在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是绝经后女性。在一些实施方式中,个体是男性。

施用纳米颗粒组合物的剂量和方法

施用给个体(如人)的mTOR纳米颗粒(如莫司纳米颗粒组合物)的剂量可以随特定组合物、施用方式、和正在治疗的癌症的种类而变化。在一些实施方式中,组合物的量有效地引起目标应答(如部分应答或完全应答)。在一些实施方式中,mTOR纳米颗粒组合物(如莫司纳米颗粒组合物)的量足以在个体中引起完全应答。在一些实施方式中,mTOR纳米颗粒组合物(如莫司纳米颗粒组合物)的量足以在个体中产生部分应答。在一些实施方式中,施用(例如当单独施用时)mTOR纳米颗粒组合物(如莫司纳米颗粒组合物)的量足以在用mTOR纳米颗粒组合物(如莫司纳米颗粒组合物)治疗的个体群体中产生大于约20%、30%、40%、50%、60%、或64%中的任何一者的总应答率。个体对本文所述方法的治疗的应答可以例如基于RECIST水平、膀胱镜检查(有或没有活组织检查)、活组织检查、细胞学、和CT成像来确定。

在一些实施方式中,mTOR纳米颗粒组合物(如莫司纳米颗粒组合物)的量足以在个体中产生阴性活组织检查。

在一些实施方式中,组合物的量足以延长个体的无进展生存期。在一些实施方式中,组合物的量足以延长个体的总生存期。在一些实施方式中,组合物的量(例如当单独施用时)足以在用mTOR纳米颗粒组合物(如莫司纳米颗粒组合物)治疗的个体群体中产生大于约50%、60%、70%、或77%中任何一者的临床益处。

在一些实施方式中,与治疗前相同受试者中的相应肿瘤大小或肿瘤生长速率相比、或与没有接受治疗的其他受试者中的相应活性相比,组合物的量是足以减小肿瘤大小、减少癌细胞数量、或使肿瘤生长速率降低至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、或100%中任何一者的量。标准方法可用于测量这种影响的量级,如使用纯化酶进行的体外测定、基于细胞的测定、动物模型、或人类测试。

在一些实施方式中,组合物中的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如西罗莫司)的量低于诱导毒理学作用(即,高于临床上可接受的毒性水平的作用)的水平或处于当向个体施用组合物时,可控制或耐受潜在副作用的水平。

在一些实施方式中,遵循给药方案,组合物的量接近组合物的最大耐受剂量(MTD)。在一些实施方式中,组合物的量大于MTD的约80%、90%、95%、或98%中的任何一者。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的mTOR抑制剂(例如,莫司药物)的有效量包括但不限于,至少约以下中任何一者的mTOR抑制剂(例如,西罗莫司): $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $160\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $210\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $220\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $540\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 、或 $1080\text{mg}/\text{m}^2$ 。在各种实施方式中,组合物包括小于约 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、或 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 中任何一者的mTOR抑制剂(例如,西罗莫司)。在一些实施方式中,每次施用的mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的量小于约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $22\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $13\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $11\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $9\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $7\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $2\text{mg}/\text{m}^2$ 、或 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 中的任何一者。在一些实施方式中,组合物中mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的有效量包括在以下范围中的任何一者内:约1至约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 、约5至约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、约10至约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、约25至约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、约50至约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、约75至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、约100至约 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 、约125至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、约150至约 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 、约175至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、约200至约 $225\text{mg}/\text{m}^2$ 、约225至约 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、约250至约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 、约300至约 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 、或约350至约 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,组合物中mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的有效量为约5至约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 、如约100至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $130\text{mg}/\text{m}^2$ 、或约 $140\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,组合物中mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的有效量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。

在上述方面的中任何一者的一些实施方式中,组合物中mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的有效量包括至少约以下中的任何一者: $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $3.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $6.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $7.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $15\text{mg}/\text{kg}$ 、 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、 $35\text{mg}/\text{kg}$ 、 $40\text{mg}/\text{kg}$ 、 $45\text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $55\text{mg}/\text{kg}$ 、或 $60\text{mg}/\text{kg}$ 。在各种实施方式中,组合物中mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的有效量包括小于约以下中的任何一者的mTOR抑制剂(例如西罗莫司): $350\text{mg}/\text{kg}$ 、 $300\text{mg}/\text{kg}$ 、 $250\text{mg}/\text{kg}$ 、 $200\text{mg}/\text{kg}$ 、 $150\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $7.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $6.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $3.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 、或 $1\text{mg}/\text{kg}$ 。

在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物的给药频率包括但不限于每天、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天、每周不间断、四周中的三次、每三周一次、每两周一次、或三周中两次。在一些实施方式中,约每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次、或每8周一次施用组合物。在一些实施方式中,每周施用组合物至少约1x、2x、3x、4x、5x、6x、或7x(即,每天)中的任何一者。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔小于约以下中的任何一者:6个月、3个月、1个月、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天、或1天。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔大于约以下中的任何一者:1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月、或12个月。在一些实施方式中,给药时程没有中断。在一些实施方式中,每次施用之间的间隔不超过约一周。

在一些实施方式中,给药频率为每两天一次,持续1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次、和11次。在一些实施方式中,给药频率是每两天一次,持续五次。在一些实施方式中,mTOR抑制剂(例如西罗莫司)在至少十天的时间段内施用,其中每次施用之间的间隔不超过约两天,并且其中每次施用mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的剂量为约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、例如约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、或约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。

在一些实施方式中,每次施用的mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的剂量为至少约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (如约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $100\text{mg}/\text{m}^2$)。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂(例如西罗莫司)在一个周期(在休息期计数)的平均每周剂量不超过 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (如不超过约 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、或 $70\text{mg}/\text{m}^2$)。

组合物的施用可以延长一个延长的时间段,如从约一个月上至约七年。在一些实施方式中,在至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72、或84个月中的任何一者中的时间段施用组合物。

在一些实施方式中,当以3周的时程给予时,纳米颗粒组合物中mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的剂量可以在 $5-400\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内,或当以每周的时程给予时,可在 $5-250\text{mg}/\text{m}^2$ (如 $80-150\text{mg}/\text{m}^2$,例如 $100-120\text{mg}/\text{m}^2$)的范围内。例如,mTOR抑制剂(例如西罗莫司)的量在三周的时程为约60至约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ (例如约 $260\text{mg}/\text{m}^2$)。

在一些实施方式中,用于施用纳米颗粒组合物(例如,西罗莫司/白蛋白纳米颗粒组合物)的示例性给药方案包括但不限于, $100\text{mg}/\text{m}^2$,每周,不间断; $100\text{mg}/\text{m}^2$,每周,3周2次; $100\text{mg}/\text{m}^2$,每周,4周3次; $75\text{mg}/\text{m}^2$,每周,不间断; $75\text{mg}/\text{m}^2$,每周,3周2次; $75\text{mg}/\text{m}^2$,每周,4周3次; $56\text{mg}/\text{m}^2$,每周,不间断; $56\text{mg}/\text{m}^2$,每周,3周2次; $56\text{mg}/\text{m}^2$,每周,4周3次。给药频率可以在治疗过程中根据施用医生的判断调整组合物的浓度。

在一些实施方式中,个体被治疗至少约一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、或十个治疗周期中的任何一个。

本文所述的组合物允许在短于约24小时的输注时间内将组合物输注给个体。例如,在一些实施方式中,在少于约24小时、12小时、8小时、5小时、3小时、2小时、1小时、30分钟、20分钟、或10分钟中的任何一者的输注时间段施用组合物。在一些实施方式中,在约30分钟的输注时间段施用组合物。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的mTOR抑制剂(在一些实施方式中为莫司药物,例如西罗莫司)的示例性剂量包括但不限于约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $160\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $210\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $220\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 、和 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 中的任何一者。例如,当以3周的时程给予时,纳米颗粒组合物中mTOR抑制剂的剂量可在约 $100-400\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内,或当以每周的时程给予时,在约 $50-250\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。

mTOR纳米颗粒组合物(如莫司纳米颗粒组合物)可以经由各种途径施用于个体(如人),包括例如静脉内、动脉内、腹膜内、肺内、口服、吸入、囊泡内、肌内、气管内、皮下、眼内、鞘内、经粘膜、和经皮。在一些实施方式中,可以使用组合物的持续连续释放制剂。在一些实施方式中,组合物静脉内施用。在一些实施方式中,组合物皮下施用。在一些实施方式中,组合物囊泡内施用。在一些实施方式中,将组合物动脉内施用。在一些实施方式中,组合物腹膜内施用。

在一些实施方式中,当囊泡内施用莫司纳米颗粒组合物时,纳米颗粒组合物中的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如西罗莫司)的剂量可以在约30mg至约400mg的范围内,体积为约20至约150ml,例如在膀胱中保留约30分钟至约4小时。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在膀胱中保留约30分钟至约4小时,包括例如约30分钟至约1小时、约1小时至约2小时、约2小时至约3小时、或约3小时至约4小时。

在一些实施方式中,mTOR抑制剂(如莫司药物,例如西罗莫司)的剂量为约100至约

400mg,例如约100mg、约200mg、约300mg、或约400mg。在一些实施方式中,以约100mg每周、约200mg每周、约300mg每周、约100mg每周两次、或约200mg每周两次施用莫司药物。在一些实施方式中,施用之后进一步是每月维持剂量(其可以与每周剂量相同或不同)。

在一些实施方式中,当静脉内施用莫司纳米颗粒组合物时,纳米颗粒组合物中mTOR抑制剂(如莫司药物,例如西罗莫司)的剂量可以在约30mg至约400mg的范围内。本文所述的组合物允许在短于约24小时的输注时间内将组合物输注给个体。例如,在一些实施方式中,在少于约24小时、12小时、8小时、5小时、3小时、2小时、1小时、30分钟、20分钟、或10分钟中的任何一者的输注时间段施用组合物。在一些实施方式中,在约30分钟至约40分钟的输注期间段施用组合物。

组合疗法

本文所述的用于治疗癌症的方法可用于具有第二药剂的组合疗法中。第二药剂可以是化疗剂或抗体。在一些实施方式中,其他治疗剂选自烷化剂、蒽环霉素抗生素、DNA交联剂、抗代谢物、吡啶酮、紫杉烷、或铂基剂。

在一些实施方式中,第二药剂包含免疫检查点抑制剂。在一些实施方式中,免疫检查点抑制剂特异性靶向PD-1或PD-L1。

在一些实施方式中,免疫检查点抑制剂是抗PD-1抗体。在一些实施方式中,抗PD-1抗体以约1mg/kg至约10mg/kg(如约3mg/kg)的剂量施用于人类个体。在一些实施方式中,每周一次、每两周一次、或每三周一次施用抗PD-1抗体。在一些实施方式中,抗PD-1抗体以约3mg/kg的剂量每三周一次施用于人类个体。

试剂盒、药物和组合物

本申请还提供了用于本文所述的任何方法中的试剂盒、药物、组合物、和单位剂型。

在一些实施方式中,提供了试剂盒,其包含(a)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和载体蛋白(例如白蛋白);和(b)用于评估选自TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX、和FAT1中的基因中的一个或多个(如一个、两个、三个、四个、五个、或六个)处的mTOR活化畸变的一种或多种药剂。在一些实施方式中,该一个或多个(如一个、两个或三个)基因选自TSC1、TSC2、和RPS6。在一些实施方式中,提供了试剂盒,其包含(a)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和载体蛋白(例如白蛋白);(b)用于评估选自TSC1、TSC2、PTEN、TP53、RB1、ATRX、和FAT1中的基因的突变的第一药剂,c)用于评估由RPS6编码的蛋白质的磷酸化水平的第二药剂。在一些实施方式中,提供了试剂盒,其包含(a)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和载体蛋白(例如白蛋白);(b)用于评估TSC2突变的第一药剂,c)用于评估由RPS6编码的蛋白质的磷酸化水平的第二药剂。在一些实施方式中,提供了试剂盒,其包含(a)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和载体蛋白(例如白蛋白);(b)用于评估TSC1突变的第一药剂,c)用于评估由RPS6编码的蛋白质的磷酸化水平的第二药剂。

在一些实施方式中,药剂包含对mTOR相关基因具有特异性的核酸。在一些实施方式中,药剂包含特异性识别由mTOR相关基因编码的蛋白质的抗体。在一些实施方式中,试剂盒进一步包括根据本文所述方法中的任何一者使用的说明书,该方法包括基于mTOR活化畸变的状态,使用mTOR抑制剂纳米颗粒组合物治疗、评估应答性、监测、识别个体、和选择患者

用于治疗癌症的方法。

在一些实施方式中,试剂进一步包含用于评估抗性生物标记如TFE3的突变状态的药剂。在一些实施方式中,试剂盒进一步包括使用抗性生物标记的突变状态的说明书,该说明书基于单独抗性生物标记的突变状态或与至少一个mTOR活化畸变组合的抗性生物标记的突变状态,来选择个体用于治疗癌症。

本发明的试剂盒可以包括一个或多个包含mTOR抑制剂(如莫司药物)纳米颗粒组合物(或单位剂型和/或制品)的容器,以及一个或多个包含用于评估mTOR活化畸变的药剂的容器。

在一些实施方式中,试剂盒包含第二治疗剂。纳米颗粒组合物和第二治疗剂可以存在于单独的容器中或存在于单个容器中。例如,试剂盒可以包含一种独特的组合物或两种或更多种组合物,其中一种组合物包含纳米颗粒并且一种组合物包含第二治疗剂。

本发明的试剂盒在合适的包装中。合适的包装包括但不限于小瓶、瓶子、罐、软包装(例如,密封的迈拉聚酯薄膜或塑料袋)等。试剂盒可以任选地提供额外的组分,如缓冲液和解释信息。本申请因此还提供制品,其包括小瓶(如密封小瓶)、瓶子、罐、软包装、和类似物。

与纳米颗粒组合物的使用有关的说明书通常包括预期治疗的剂量、给药时程、和施用途径的信息。容器可以是单位剂量、散装包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,可以提供含有足够剂量的如本文所公开的mTOR抑制剂(如莫司药物,例如西罗莫司)的试剂盒,以在延长的时间段(如一周、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月、或更多中的任何一个)内为个体提供有效治疗。试剂盒还可以包括多单位剂量的mTOR抑制剂(如莫司药物)和药物组合物以及使用说明书并且包装数量足以在药房(例如医院药房和配药房)中储存和施用。

还提供了可用于本文所述方法的药物、组合物、和单位剂型。在一些实施方式中,提供了用于治疗癌症的药物(或组合物),其包含纳米颗粒,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和载体蛋白(如白蛋白)。

在一些实施方式中,存在一种药物组合物,其包含mTOR抑制剂(如莫司药物)和载体蛋白(如白蛋白),用于本文所述的用于治疗癌症的方法中的任何一种。

在一些实施方式中,药物组合物进一步包含一种或多种用于增强组合物的干燥形式的溶解和/或增强组合物的稳定性的药剂。在一些实施方式中,另外的一种或多种药剂包括糖类。糖类可以是但不限于单糖、二糖、多糖、及其衍生物或修饰物。糖类可以是例如甘露醇、蔗糖、果糖、乳糖、麦芽糖、右旋糖或海藻糖中的任何一种。在一些实施方式中,另外的一种或多种药剂包括甘氨酸。因此,本申请在一个方面提供了适合于对个体进行皮下施用的药物组合物,其包含a)包含mTOR抑制剂(如雷帕霉素)和白蛋白的纳米颗粒,和b)糖类。

在一些实施方式中,与没有糖类的纳米颗粒组合物相比,糖类以有效增加组合物中纳米颗粒的稳定性的量存在。在一些实施方式中,与不含糖类的组合物相比,糖类以有效改善纳米颗粒组合物的过滤性的量存在。

在一些实施方式中,糖类以有效增强药物组合物溶解度的量存在。在一些实施方式中,增强的溶解度包括在添加重构溶液之后改进的干燥形式的纳米颗粒组合物的溶解速率。

在一些实施方式中,当皮下施用纳米颗粒组合物时,糖类以降低施用后副作用的发生率或严重性的量存在。例如,在一些实施方式中,副作用是皮疹,并且组合物包含含有mTOR抑制剂和白蛋白的纳米颗粒,并且糖类以在皮下施用纳米颗粒组合物后降低皮疹发生率的量存在。

示例性实施方式

实施方式1.治疗个体中的癌症的方法,其包括向个体施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在TSC2或RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。

实施方式2.根据实施方式1所述的方法,其中个体基于在TSC2和RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。

实施方式3.根据实施方式1或实施方式2所述的方法,其中在TSC2处的mTOR活化畸变包括在TSC2中的突变。

实施方式4.根据实施方式1-3中任一项所述的方法,其中在TSC2处的mTOR活化畸变包括单核苷酸变体(SNV)。

实施方式5.根据实施方式4所述的方法,其中SNV包含选自C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G中的突变,或在1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-5255位置处的氨基酸中任何一个或多个的缺失。

实施方式6.根据实施方式1-5中任一项所述的方法,其中在TSC2处的mTOR活化畸变包括TSC2的拷贝数变异。

实施方式7.根据实施方式1-6中任一项所述的方法,其中在TSC2处的mTOR活化畸变是功能损失突变。

实施方式8.根据实施方式1-7中任一项所述的方法,其中在TSC2处的mTOR活化畸变包含TSC2的异常表达水平。

实施方式9.根据实施方式1-8中任一项所述的方法,其中在TSC2处的mTOR活化畸变包含由TSC2编码的蛋白质的异常活性水平。

实施方式10.根据实施方式1-9中任一项所述的方法,其中在TSC2处的mTOR活化畸变包含TSC2杂合性的损失。

实施方式11.治疗个体中的癌症的方法,其包括向个体施用有效量的包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含mTOR抑制剂和载体蛋白,其中个体基于在TSC1或RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。

实施方式12.根据实施方式1-11中任一项所述的方法,其中在RPS6处的mTOR活化畸变包含由RPS6编码的蛋白质的异常磷酸化水平。

实施方式13.根据实施方式1-12中任一项所述的方法,其中在RPS6处的mTOR活化畸变包含RPS6的异常表达水平。

实施方式14.根据实施方式1-13中任一项所述的方法,其中癌症是晚期和/或恶性的。

实施方式15.根据实施方式1-14中任一项所述的方法,其中癌症是实体瘤。

实施方式16.根据实施方式1-14中任一项所述的方法,其中癌症是血液癌症。

实施方式17.根据实施方式1-16中任一项所述的方法,其中癌症选自胰腺神经内

分泌癌、子宫内膜癌、乳腺癌、淋巴管平滑肌瘤病 (LAM)、前列腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、卵巢癌、妇科癌、肉瘤、血管周围上皮样细胞肿瘤 (PEComa)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

实施方式18. 根据实施方式1-17中任一项所述的方法, 其中组合物中的纳米颗粒包含与所述载体蛋白缔合的mTOR抑制剂。

实施方式19. 根据实施方式1-18中任一项所述的方法, 其中组合物中的纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。

实施方式20. 根据实施方式1-19中任一项所述的方法, 其中纳米颗粒中mTOR抑制剂与载体蛋白的比例为约1:1至约9:1。

实施方式21. 根据实施方式1-20中任一项所述的方法, 其中载体蛋白是白蛋白。

实施方式22. 根据实施方式21所述的方法, 其中白蛋白是人血清白蛋白。

实施方式23. 根据实施方式1-22中任一项所述的方法, 其中mTOR抑制剂是莫司药物。

实施方式24. 根据实施方式23所述的方法, 其中莫司药物是雷帕霉素。

实施方式25. 实施方式1-24中任一项的方法, 其中用于每次施用的组合物中mTOR抑制剂的剂量为约10mg/m²至约100mg/m²。

实施方式26. 根据实施方式1-25中任一项所述的方法, 其中纳米颗粒组合物以约每周一次至约每两周一次的频率施用。

实施方式27. 根据实施方式1-26中任一项所述的方法, 其中方法包括每周向个体施用纳米颗粒组合物持续约两周, 然后是约一周的休息期。

实施方式28. 根据实施方式1-27中任一项所述的方法, 其中个体对先前的疗法具有抗性 or 难治性。

实施方式29. 根据实施方式1-28中任一项所述的方法, 其中方法进一步包括施用第二药剂。

实施方式30. 根据实施方式1-29中任一项所述的方法, 其中个体是人。

实施方式31. 根据实施方式1-10和12-30中任一项所述的方法, 其中个体不包含TSC1中的突变。

实施方式32. 根据实施方式1-31中任一项所述的方法, 其中方法进一步包括评估个体中TSC1、TSC2或RPS6处的mTOR活化畸变。

实施方式33. 根据实施方式1-32中任一项所述的方法, 其中方法进一步包括基于个体在TSC1、TSC2或RPS6处具有mTOR活化畸变被选择进行治疗。

实施例

以下实施例意在对本发明纯示例性, 并且因此不应认为以任何方式限制本发明。以下实施例和详细描述是通过示例而非限制的方式提供的。

示例1. 接受ABI-009治疗的患者的II期研究多中心研究

以前未接受过mTOR抑制剂治疗的晚期恶性PEComa (罕见的侵袭性肉瘤, 没有获得批准的治疗方法) 的患者参与II期研究, 单组 (单臂, single arm)、开放标签、多机构研究以评估静脉内注射ABI-009 (在本文中也称为白蛋白结合型 (nab) - 西罗莫司或nab-雷帕霉素, 如实施方式7中所述产生) 的功效和安全性。

关键适当性要求包括患者a) 参与时至少18岁;b) 东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) 体能状态为0或1;c) 经组织学确认为PEComa;d) 患有局部晚期无法手术或转移性疾病;和3) 没有用mTOR抑制剂的先前治疗。

患者每3周两次接受100mg/m²剂量的ABI-009, IV输注超过30分钟。允许两种剂量减少水平: 75mg/m²和56mg/m²。患者继续治疗直至疾病进展出现不可接受的毒性, 直至研究人员认为患者不再从疗法中受益或由患者自行决定。

主要指标 (终点, endpoint) 包括每6周通过独立评估CT/MRI (RECIST v1.1) 进行的ORR。次要指标包括DOR、6个月时的PFS、中值PFS、中值OS和安全性。探索性指标包括多种生物标记: 突变分析 (oncopanel) 是500个基因小组包括TSC1、TSC2、TP53、PTEN、和FAT1的下一代测序。TFE3易位分析经由FISH进行。

免疫组织化学包括磷酸化S6、4EBP1、和AKT以及Ki67百分比。样本量: 基于30名疗效可评估患者中30%的估算ORR, 95%CI的下限将排除小于14.7%的值。当所有患者接受治疗≥6个月时, 前瞻性地规划了主要分析。疗效可评估患者必须接受≥1剂量的nab-西罗莫司并且必须有中心确认的PEComa。

人口统计数据 and 特征

人口统计数据 and 特征的分析见下表1。

表1.

变量	所有患者 (N = 34)	
年龄、中值 (范围)、岁 ≥65 岁, n (%)	60 (范围: 27-78) 15 (44%)	
女性, n (%)	28 (82%)	
种族, n (%)		
白人	24 (71%)	
黑人	3 (9%)	
亚洲人	3 (9%)	
太平洋岛民/夏威夷人	1 (3%)	
未知	3 (9%)	
ECOG 0, n (%)	26 (76%)	
ECOG 1, n (%)	8 (24%)	
转移性的, n (%)	29 (85%)	
局部晚期、无法手术的, n (%)	5 (15%)	
晚期的 PEComa 的先前全身性 Rx,* n (%)		4 (12%)
* 多西他赛、多柔比星、吉西他滨、异环磷酰胺、奥拉单抗 (olaratumab)		

疾病的原发性部位和最常见的转移性部位

疾病的原发性部位显示在图1中。表2列出了最常见的转移性部位。具体地, PEComa 最常见的原发性部位是子宫 (24%)、骨盆 (18%)、和腹膜后腔 (18%)。

表2.

最常见的转移性部位	N = 29
肺	21 (72%)
肝	6 (21%)
腹部 *	8 (28%)
骨盆	5 (17%)
* 包括腹部、结肠、网膜、胃周区、腹膜、浆膜	

安全性

治疗相关不良事件 (TRAE) 和治疗相关严重不良影响的总结见下表3和表4。

表3.

TR AEs	任何级别>25% n (%)	级别 3* n (%)
具有任何 TR AEs 的患者	34 (100)	
血液科 TRAEs		
贫血症	16 (47)	4 (12)
血小板减少症	11 (32)	1 (3)
非血液科 TRAEs		
口炎/粘膜炎	27 (79)	6 (18)
皮疹	19 (56)	--
疲乏	20 (59)	1 (3)
恶心	16 (47)	--
腹泻	13 (38)	--
体重减少	13 (38)	--
高血糖症	12 (35)	3 (9)
高甘油三酯血症	11 (32)	1 (3)
高胆固醇血症	11 (32)	--
食欲降低	11 (32)	--

皮炎	10 (29)	--
味觉障碍	10 (29)	--
头痛	10 (29)	--
周围性水肿	9 (26)	--
* 其他 G3 TRAEs 为 6%低钾血症、和 3%如下中的每一种：AST/ALT、淀粉酶↑、低磷酸盐血症、失眠、脂肪酶↑、淋巴细胞↓、皮肤感染、呕吐。		

表4.

TR严重AEs	n (%)
具有任何TR SAE的患者	8 (24)
脱水 (G3)	2 (6)
腹痛 (G2)	1 (3)
腹泻 (G2)	1 (3)
水肿 (3)	1 (3)
肠炎 (G3)	1 (3)
全血细胞减少症 (G3)	1 (3)
急性冠状动脉综合征 (G3)	1 (3)
急性肾损伤 (G3)	1 (3)

如表3和表4中所示,没有4级或5级治疗相关的不良事件。34名患者中有6名(约18%)出现1级或2级肺炎。没有显示出意料之外的AE。34名患者中的2名具有出现导致中断的不良事件(其分别为2级贫血症和1级膀胱炎)。其他3级不良事件为:低钾血症(6%)、AST/ALT(3%)、淀粉酶增加(3%)、低磷酸盐血症(3%)、失眠(3%)、脂肪酶增加(3%)、淋巴细胞减少(3%)、皮肤感染(3%)、和呕吐(3%)。

治疗暴露

入选于2018年11月结束。截至2019年5月22日截止日期,34名患者中有十名仍在接受治疗。参见表5。

表5.

变量	nab-西罗莫司 (N = 34)
中值追踪, 中值月数 (min, max)	11.5 (1, 37+)
治疗周期的数目, 中值 (Min, max)	8.5 (1, 46+)
具有剂量减少的患者, n (%)	13 (38)
1 剂量减少	11 (32)

2 剂量减少	2 (6)
具有剂量延迟的患者, n (%)	24 (71)
方案剂量%, 中值 mg/m^2 (min, max)	92 (45, 100)
平均剂量强度, 中值 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{周}$ (min, max)*	62 (30, 67)

应答评估

如表6中所示, nab-西罗莫司在晚期恶性PEComa中具有高度活性, 通过独立放射学审查总体应答率(ORR)为39%, 具有持久应答和可接受的安全性概况。显示了确认应答的患者具有带有不同原发性部位的PEComa。参见图5A-图5B、图6A-图6B和图7中在治疗前和治疗后, 具有不同原发性部位的PEComa中肿瘤的代表性图像。具体地, 43%的可评估的患有子宫原发性PEComa患者(难以治疗的亚群)具有部分应答。与其他mTOR抑制剂相比, 尽管白蛋白结合型-西罗莫司的剂量相对较高, 但没有观察到新的安全信号。此外, 92% (28/31) 的患者具有对PR或SD的最好应答。

个体应答和各种参数列于表9中并且在图2A和图3-4中进行分析。截至2019年11月6日, 12名表现出部分应答的患者中有8名仍在接受治疗。在图2B中分析了应答持续时间、应答的中位时间和中位PFS。90%的患者实现了PR或SD。71%的患者实现了疾病控制($\text{PR}+\text{SD} \geq 12$ 周)。

截至2019年11月6日, 75% (9/12) 的应答者进行疗法超过1年, 并且42% (5/12) 进行疗法超过2年, 其中67% (8/12) 仍在进行治疗。未达到中位DOR (范围[5.6-33.2+个月]并且50%的应答者的应答持续时间为15.3个月或更长; 应答的中位时间为1.4个月(95%CI: 1.3、2.7)。

中位PFS为8.9个月(95%CI: 5.5, --), 3个月时的PFS率(PFS3)为79%, PFS6为70%, 并且所有参与的患者中有26% (9/34) 仍保持治疗。作为参考, 根据EORTC STS和骨肉瘤组发布的对晚期软组织肉瘤(STS)的10年2期试验的共分析(Wagner等人. 2010. J Clin Oncol 28 (5): 835-840), PFS3和PFS6被广泛接受为STS中药物活性的有意义的量度, 并且可用于确定可接受的益处标准。在3个月时产生 $\geq 40\%$ 和在6个月时产生 $\geq 14\%$ 的PFS率的药物被认为在晚期STS中具有“潜在活性”(Penel等人. 2011. Ann Oncol 22 (6): 1266-1272.)

分析了mTOR通路中可疑基因TSC1或TSC2的突变状态与患者应答结果的关联。参见表7。TSC1或TSC2的突变或缺失(无重叠)分别发生在5名(20%)和9名(36%)患者中, 而11名(44%)患者不具有TSC1或TSC2中的改变。具体地, 具有TSC突变的患者具有a) 4999A和5002T缺失; b) 3521G缺失和2743C>G中的突变; c) 1405C至1409C缺失; d) 5208C缺失; e) 4949A>G中的突变; f) 707T>C中的突变; g) 1960G至1970A缺失; h) 1513C>T中的突变。9/9 (100%, 8名确认的应答(89%), 1名未确认应答(11%)) 具有TSC2突变的患者、1/5 (20%) 具有TSC1突变的患者和1/11 (9%) 在TSC1或TSC2中没有突变的患者中发生了应答。此外, 如表8中所示, IHC

的磷酸化S6表达与应答显著相关,而磷酸化S6不存在与无应答相关。

11名具有TSC1或TSC2突变的患者可分析pS6表达状态。11名患者中有10名(91%)表达了pS6。相比,在不具有TSC1或TSC2突变的情况下,只有5/11(45%)表达了pS6。具有TSC2突变和阳性pS6的所有患者都对治疗有应答,这表明具有TSC2突变和阳性pS6状态的患者特别适合治疗。

另外,TFE3易位(2/22,两名患者均为SD)不频繁,并且与pS6状态无关。TP53中的突变存在于a)显示了至少部分应答的那些(3/10,30%),b)显示了稳定疾病或疾病进展的那些(9/15,60%)。

总之,在31名具有PEComa的疗效可评估患者的该队列中,TSC2突变对nab-西罗莫司的应答(89%的患者)显著相关。尽管频率远低于TSC2突变,在有TSC1突变(20%)或无TSC1/TSC2突变(9%)的患者中也观察到了应答,表明无论突变状态如何,nab-西罗莫司都是有效的。pS6表达的缺乏是应答的负面预测因子。首次针对晚期恶性PEComa的前瞻性研究表明,nab-西罗莫司可能对尚无批准疗法的罕见并且侵袭性肉瘤提供重要益处。有必要对具有TSC2中肿瘤突变的患者进行nab-西罗莫司的前瞻性肿瘤不可知试验。

表6.

应答评估	独立审查	研究人员审查
	N = 31 ¹	
确认的应答率 (CR+PR) ²	12/31 (39%)	13/31 (42%)
95% CI	(21.8%, 57.8%)	(24.5%, 60.9%)
稳定疾病 (SD) ²	16/31 (52%)	15/31 (48%)
确认的 SD (≥12 weeks)	10/31 (32%)	10/31 (32%)
进行性疾病 (PD)	3/31 (10%)	3/31 (10%)

¹ 3/34 被治疗的患者不可评估 - 2 名患者确认为“非 PEComa”(错误诊断), 1 名无组织用于 PEComa 的中心确认

² 所有确认的应答是 PR

* 1 名患者具有未确认的 PR 并且因此最佳应答是根据 RECIST v1.1 的 SD

** 目标病变中具有 CR 的患者具有非 CR/非 PD 非目标病变, 因此整个评估是根据 RECIST v1.1 的 PR

表7.

	部分应答	稳定疾病	进行性疾病
仅TSC2	8/9	1/9	0/9
仅TSC1	1/5	3/5	1/5
无TSC2+或TSC1+	1/11	8/11	2/11

表8.

	部分应答	稳定疾病	进行性疾病
pS6+	10/17	4/17	3/17
pS6-	0/8	8/8	0/8

表9.

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m
1.	F	K	-	M	PR	PR	FM	-	FM	-	-	-	-
2.	F	O	-	M	PR	PR	FM	-	SSM	-	-	-	-
3.	F	U	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	MM	-

4.	F	K	-	M	PR	PR	HD	-	-	-	-	-	-
5.	F	R	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
6.	F	U	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
7.	F	R	NE	M	PR	SD	FM	-	-	-	-	-	-
8.	M	R	NE	M	PR	PR	NM	-	-	-	-	-	-
9.	F	O	NE	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
10.	F	U	-	M	PR	PR	-	FM	-	-	NM	-	-
11.	F	L	-	I	PR	SD	-	-	MM	-	-	MM	-
12.	M	K	-	M	PR	PR	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
13.	F	P	NE	M	PR	PR	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
14.	M	P	-	M	SD	SD	-	MM	FM	SSM	-	MM	-
15.	M	O	-	M	SD	PD	-	NM	NM	FM	-	-	MM
16.	F	R	-	I	SD	SD	-	SSM	-	-	-	-	-
17.	F	U	-	M	SD	SD	-	-	FM	HD	NM*	-	-
18.	F	U	-	M	SD	PD	-	-	SSM	FM	-	-	-
19.	F	R	-	M	SD	SD	-	-	MM	-	FM	-	-
20.	F	U	NE	M	SD	SD	-	-	MM*	-	-	-	-
21.	F	P	-	M	SD	PR	-	-	MM	-	-	-	-
22.	F	R	-	I	SD	SD	-	-	-	-	-	-	-
23.	M	P	+	M	SD	SD	-	-	-	-	-	-	-
24.	F	O	NE	I	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
25.	M	P	NE	I	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
26.	F	L	NE	M	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
27.	F	L	-	M	SD	SD	-	-	-	HD	SSM	-	-
28.	F	P	-	M	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
29.	F	R	NE	M	PD	SD	-	SSM	HD	-	-	-	-
30.	F	U	-	M	PD	PD	-	-	MM	HD	FM	-	-
31.	F	O	+	M	PD	SD	-	-	-	-	-	-	-

表9的注释:

a-性别。F=女性;M=男性

b-原发性肿瘤的部位。K=肾脏;L=肺;P=骨盆;R=腹膜后腔;U=子宫;O=其他。

c-TFE易位。[+]=阳性;[-]=阴性;NE=不可评估。

d-转移性或无法手术的局部晚期。M=转移性;I=无法手术的局部晚期。

e-f:e-研究人员评估的应答;f-中心审查应答。PR=部分应答;

SD=稳定应答;PD=疾病进展。

g-m:g-TSC2突变;h-TSC1突变;i-TP53突变;j-RB1突变;k-ATRX突变;l-FAT1突变;m-PTEN突变。SSM=剪接位点突变;NM=无义突变;FM=移码突变;MM=错义突变;HD=纯合缺失;NE=不可评估;[-]=无突变;*双等位基因突变。

对于DOR、PFS和OS的主要分析后的一年随访:

应答和应答持续时间

在主要分析日期后的一年随访中,7名患者仍在接受治疗,并且中位DOR仍为未达到(DOR范围5.6、42.4+个月,计算中位数为25.8+个月)。值得注意的是,一名原发性肾PEComa转移至肺部和淋巴结的患者具有PR持续10个月,其转变为CR,并且应答正在进行21.6+个月。

无进展生存期和无进展率

中值PFS为8.9个月(95%CI:5.5个月,未达到)。在6个月时,69%的患者保持无进展。12个月和24个月时的无进展率为43%。

生物标记

在具有足够的PEComa组织用于基因分析的25名患者的肿瘤样本中鉴定出了TSC1(n=5,20%)或TSC2(n=9,36%)中的失活突变。TSC1和TSC2突变是相互排斥的。确认的PR发生在8/9(89%)的具有TSC2突变的患者(另外1名具有TSC2突变的患者有未经确认的PR)、1/5(20%)的具有TSC1突变的患者、和1/11(9%)在TSC1或TSC2中没有确定的突变的患者中。参见图4和表9。此外,8/9(89%)的具有TSC2突变的患者vs 2/16(13%)没有TSC2突变的患者实现了应答($P<0.001$,Fisher精确检验)。稳定疾病 ≥ 12 周在上述亚组(即,TSC1或TSC2突变或TSC1或TSC2均无突变)中的每个的患者中发生。六名患者具有突变状态未知的肿瘤;该组中有2名患者(33%)发生了应答。

在主要分析后的1年随访中,具有TSC2突变患者的中位DOR未达到(8名患者,范围:6.5至42.4+个月)。一名具有TSC1突变的患者和一名不具有TSC1或TSC2突变的患者的DOR分别为5.6个月和28.4+个月。解剖部位与TSC2突变不相关;9名具有TSC2突变的患者的原发肿瘤部位是腹膜后腔(3)、肾脏(2)、子宫(2)、肝(1)和小肠(1)。

图13呈现了突变亚型的PFS和OS的卡普兰-迈耶曲线。

pS6 IHC染色的缺乏与对nab-西罗莫司治疗应答的缺乏显著相关。在25名通过IHC获得pS6状态的患者中,相对0/8名患有pS6-肿瘤的患者,有10/17(59%)名患有pS6+肿瘤的患者中发生应答($P=0.008$,Fisher精确检验,参见图4和表9)。

在可评估FISH的2/22患者中确认了TFE3易位;两者具有SD作为最佳应答。肿瘤是pS6-并且在TSC1或TSC2中没有突变。

7名具有RB1突变患者中有1名对nab-西罗莫司有应答,而18名不具有RB1突变的患者中有9名有应答($P=0.18$)。有趣的是,这名具有PR患者也有TSC1和TP53突变。

其他基因(ATRX、FAT1、PTEN)中的突变与应答无关。

TSC1或TSC2患者的突变进一步分析见表10。

表10.

患者 #	应答	TSC1/ TSC2	双等位 基因	TSC1/TSC2 突变	pS6	其他突变
2	PR	TSC1	Y	387 个读段的 5%中的 F462Lfs*65	阳性	ATRX、CDKN2C、TP53、PTEN、BUB1B、CDH4、MCL1、RIT1、NTRK1、PVRL4、TLX3、CEBPA、MUTYH、NOTCH3、RBBP8、SDHA、SMARCA4、TET2、
3	PR	TSC2	Y	反式形式的 18-22% 读段中的每个中的 TSC2 c.4999delA 和 c.5002delT (fs)	阳性	C17orf70、CDH4、EZH2、FGFR4、RIF1
4	PR	TSC2	Y	19-22%读段中的每个 TSC2 c.3521delG 和 c.2743-3C>G (fs)	阳性	CDKN2C、ERBB3、FAT1、ASXL1、BLM、CCNE1、EPCAM、FLT1、FLT4、JAK2、KDM6A、MGA、NRG1、PDGFRB、PMS2、PRKDC、PTCH1、RAD50、RET、SETBP1、SETD2、TRIM37
7	CR	TSC2	N	TSC2 c.1405_1409 delCTGTC	阳性	TP53、PRKDC

患者 #	应答	TSC1/ TSC2	双等位 基因	TSC1/TSC2 突变	pS6	其他突变
				(p.S470Cfs* 10)、外显子 14-在 141 读 段的 26%中		
10	SD	TSC2	N	TSC2 的单拷 贝损失	阳性	CDKN2C、FANCD2、 PDGFRA、PTCH1、WRN
11	SD	TSC1	Y	*TSC1 c.2813+1G> A ()-在 255 个读段#中 的 46%	NE	BRCA2、ERBB3、 TP53、C19orf40、 EXO1、FAN1、KIT、 MAP3K1、MCM8、 POLQ、WHSC1L1、 XPA、KAT6B
12	PR	TSC2	N	TSC2 c.5208delC (p.S1738Pfs* 88)、外显子 41-在 64 个 读段的 43% 中	阳性	TP53、NPM1、TLX3、 UIMC1、JAZF1、RSPO2、 ATR
14	PR	TSC2	Y	同渗质量摩 尔浓度缺失 TSC2	阳性	CDKN1A、DAXX、 EXT1、FANCA、GLI2、 NR0B1、SOCS1、TLX3
17	PD	TSC1	N	TSC1 的单拷 贝损失	阳性	TP53、RB1、DICER1、 DMC1、FANCB、 GATA2、GLI1、KMT2A、 DNMT3A、GEN1、 MYCN、FOXL2、ROS1

患者 #	应答	TSC1/ TSC2	双等位 基因	TSC1/TSC2 突变	pS6	其他突变
21	SD	TSC1	Y	*TSC1 c.913G>A (p.G305R)、 外显子 9 的 最末 nt、剪 接突变-在 365 个读段 的 18%中	阴性	TP53、RB1、FAT1、 BRD4、CHEK1、EP300、 ERCC5、NSD1、 TP53BP1、TSHR、CCNE1
22	PR	TSC2	Y	TSC2 c.4949A>G (p.Y1650C)、 外显子 38- 在 191 个读 段的 13%中； c.209delC (p.K71Rfs*3 5)、外显子 3 -在 311 个读 段的 25%中	阳性	GNAS、KLF4
24	PD	TSC1	N	TSC1 c.1525C>T (p.R509*)、 外显子 15 - 在 361 个读 段的 51%中	阳性	TP53、RB1、PTEN、 CTCF、CYLD、EXT1、 GLI2、KMT2A、 KMT2D、MEN1、 MSH2、RIF1、RPTOR、 SMARCA4、SUFU、 TCEB1、XPA
25	PR	TSC2	Y	TSC2 c.707T>C (p.L236P)、 外显子 8-在 308 个读段 的 49%； c.5006T>A	阳性	FGFR3、GNAS、H19、PMS2

患者 #	应答	TSC1/ TSC2	双等位 基因	TSC1/TSC2 突变	pS6	其他突变
				(p.V1669D), 外显子 39- 在 201 个读 段的 34%中; c.1721_1739 delAGCTGT ACACCCTG CCTGC (p.L575Afs* 117)、外显子 17-在 208 个 读段的 13% 中		
27	SD	TSC1	Y	*TSC1 c.664-1G>A () -在 92 个 读段的 91% 中	阳性	ARID1B、ETV4、FANCF、 GLI1、NSD1、RNF43
29	SD	TSC2	N	TSC2 c.1966_1970 delGAGAA (p.K657Dfs* 44)、外显子 19 -在 210 个 读段的 25% 中	NE	VHL、BRIP1、BUB1B、 FLT4、RIF1
31	PR	TSC2	Y	TSC2 c.1513C>T (p.R505*) 、外显子 15 - 在 262 个读 段 的 69%中	NE	BRCA2、CIC、ETV1、 FANCL、HELQ、PIK3C2B、 WRN

NE=未评估。

实施例2. 先前mTOR抑制剂失败的恶性PEComa患者对ABI-009有应答

58岁的绝经后女性,其父亲具有淋巴瘤家族史,父本姑姑具有乳腺、卵巢癌,在2018年7月呈现异常子宫出血。子宫内膜活组织检查显示肿瘤过程,并且进一步的CT扫描显示7cm的肿块。在此之后,进行了进行了具有双侧输卵管-卵巢的腹腔镜子宫切除术,并且病

理学与平滑肌肌动蛋白、HMB-45和Melan-A染色呈阳性的恶性PEComa一致,(每10hpf有59个有丝分裂)。FoundationOne基因组测试揭示TSC1突变具有稳定的微卫星状态和低肿瘤突变负担。

治疗史

化疗

原发性肿瘤是局部晚期的,并且在诊断时不存在转移性疾病,未施用辅助化疗,并且通过连续扫描来监测患者。2019年2月外科后6个月时的CT扫描(图8)显示了双侧多发肺结节,与转移性疾病一致。

mTOR抑制剂、依维莫司

在疾病进展后,患者开始每天口服10mg依维莫司。开始治疗三周后,患者因发热和头痛住院,与依维莫司有关并且剂量降低至隔日口服5mg,4周内逐渐增至每天5mg。

在2019年4月开始使用依维莫司后2个月的CT扫描显示,先前成像中看到的所有肺部病变的显著间隔扩大,以及新的病变,表明进行性疾病(图9)。此外,为评估眩晕而进行的脑成像显示了左枕叶周围有新的增强病变。先前的扫描对任何颅内病变均呈阴性。

研究性mTOR抑制剂,白蛋白结合型(nab)-西罗莫司:

在依维莫司治疗失败后,患者在2019年7月开始的21天周期的第1天和第8天用100mg/m²的nab-西罗莫司治疗。她还接受了对于其脑中的转移性病变的立体定位性放射外科。2个周期疗法后的6周再分期显示了其胸部中的目标肿瘤病变显著减少(50%),表明第12周扫描确认了部分缓解。MRI大脑还显示了颅骨病变的大小减小。

nab-西罗莫司之前的临床症状包括咳血,其在2个周期后停止,使她能够跑2英里而不会“喘不过气来”。患者在第2周期后出现2级血小板减少症,其剂量减少至75mg/m²。其他与治疗相关的不良事件是可控制的脂质升高、斑丘疹(2级)。根据10月19日完成的扫描,患者对白蛋白结合型-西罗莫司有3个月的持续应答(图10)。

实施例3A. 西罗莫司失败的PEComa患者在施用ABI-009后实现稳定疾病

具有转移到肺的PEComa患者先前用西罗莫司治疗并且进展。使用IMPACT NGS组(panel)对肿瘤样本(具有更大网膜的左膈膜肿块)的突变分析揭示了以下体细胞突变:

1. TSC2无义突变Y648*(c.1944C>A) 外显子18突变等位基因频率(MAF):82.3%
2. TP53错义突变Y220C(c.659A>G) 外显子6MAF:81.2%
3. ATRX移码缺失K1646Mfs*10(c.4937_4940del) 外显子18MAF:72.1%
4. 对该样本的估计肿瘤突变负荷(TMB)为每兆碱基(mt/Mb)4.4个突变。
5. MSI状态:微卫星稳定(MSS)。

此外,在血液1中检测到以下体细胞突变。

1. DNMT3A剪接X492_splice(c.1474+1G>A) 外显子12MAF:2.3%
2. DNMT3A剪接X492_splice(c.1474+1del) 外显子12MAF:1.4%

患者开始IV 100mg/m² nab-西罗莫司,持续30分钟,每三周两次。尽管先前的西罗莫司有进展,但自开始疗法以来,患者疾病一直稳定并且治疗持续超过15个月。

实施例3B. 患有对各种先前疗法失败的未分化多形性肉瘤患者对ABI-009有应答

36岁男性患者出现左大腿未分化多形性肉瘤伴双侧肺转移。患者先前治疗史如下。初步诊断后,患者首先接受了多个周期的新辅助派姆单抗(pembrolizumab)和同步放

疗。在治疗中,患者接受了左下肢肿块的根治性切除术。随后的CT扫描揭示了新的肺结节,其表明未分化多形性肉瘤的转移。随后患者接受了多柔比星($75\text{mg}/\text{m}^2$)治疗,其由于疾病进展而终端。之后,患者接受了大剂量异环磷酰胺治疗,其也因疾病进展而终端。

在对多种方案均无应答后,该患者用ABI-009(每三周两次每次30分钟 $100\text{mg}/\text{m}^2$ IV,每周期三周)与纳武单抗(每三周一次每次30分钟 $3\text{mg}/\text{kg}$ IV)的组合治疗。

对患者的肿瘤组织进行了基因组分析测试(FoundaOne Heme)。测试揭示患者具有PTEN损失和涉及外显子16重排的TSC2突变。此外,患者具有RB1损失、TP53移码突变、和ATRX移码突变。患者也具有FAS损失和KDM6A损失。除此之外,他还具有FGFR1扩增、CKS1B扩增、MYST3扩增、NTRK1扩增。患者的微卫星状态稳定,并且其肿瘤突变负担低。

患者在用ABI-009和纳武单抗治疗两个周期(每个周期三周)后有应答。与基线CT相比,肿瘤大小(通过肿瘤的最长直径之和测量的)减少了31%。

实施例4A.

进行了研究以比较在人肝细胞癌异种移植小鼠模型中,雷帕霉素通过口服途径(雷帕明)和静脉内或皮下途径(白蛋白结合型-雷帕霉素)的抗肿瘤活性。

通过解冻获自ATCC®(CRL-2233™)的冷冻(通过液氮)SNU-398(TSC2缺陷型人类肝脏肝细胞癌细胞),制备了用于注射到小鼠中的人类癌细胞。将细胞分散到含有补充有10%胎牛血清的RPMI 1640培养基的 75cm^2 烧瓶中,并且在 37°C 下在潮湿的5% CO_2 中孵育。在80%细胞汇合时,用新鲜培养基将细胞扩增至 150cm^2 烧瓶。使细胞生长以获得每个小鼠侧腹 1×10^7 个细胞的目标(每只小鼠 2×10^7 个)。

将20只无胸腺裸小鼠饲养在过滤器在顶部的笼子中。在具有20% Matrigel®的0.1ml磷酸盐缓冲盐水中将癌细胞皮下注射到两侧腹(每侧腹 1×10^7 个)中。

治疗第1天开始时出现肿瘤(肿瘤平均约 $100\text{--}150\text{mm}^3$)。动物被分成4组。

第1组,其包括5只小鼠,每周2次通过静脉内途径接受生理盐水,持续6周。

第2组,其包括5只小鼠,每周2次通过静脉内途径接受 $7.5\text{mg}/\text{kg}$ 的ABI-009,持续6周。总雷帕霉素剂量为 $15\text{mg}/\text{kg}/\text{wk}$ 。

第3组,其包括5只小鼠,每周5次通过口服施用接受 $3\text{mg}/\text{kg}$ 的雷帕明,持续6周。总雷帕霉素剂量为 $15\text{mg}/\text{kg}/\text{wk}$ 。

第4组,其包括3只小鼠,每周2次通过皮下途径接受 $7.5\text{mg}/\text{kg}$ 的ABI-009,持续6周。总雷帕霉素剂量为 $15\text{mg}/\text{kg}/\text{wk}$ 。

每周进行3次测量(小鼠体重和肿瘤测量)(周一、周三、和周五),直到预定的处死时间点并且6周后或当肿瘤达到最大体积 $2,000\text{mm}^3$ 时终止。将每天记录痛苦迹象。将收集并且储存肿瘤。在收集肿瘤的同时将收集血液样本。

结果.

该研究正在进行中。每组的初步肿瘤体积结果(平均值和平均值的标准误差,SEM)总结在下表11中。与生理盐水(第1组)相比的肿瘤生长抑制(TGI)和TGI vs.生理盐水的P值也报告在表11中。

表 11. 治疗期间的肿瘤生长

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

与盐水对照相比,15mg/kg/wk的雷帕明口服溶液(第3组)导致适度的肿瘤生长抑制(TGI 33.2%,P=不显著)。每周静脉内相等剂量的ABI-009(第2组)导致TGI显著高于口服雷帕明(TGI 66.7%vs盐水对照,P=0.0016vs口服雷帕明)。然而,通过皮下途径(第4组)的ABI-009产生了最显著的肿瘤生长抑制(TGI 89.8%,P=0.0001vs. 盐水对照,P<0.0001vs口服雷帕明)。参加表11和图11A。

在任何治疗组中均未观察到毒性迹象。在任何治疗组中均未观察到主要的体重损失(>10%)。到第15天,在盐水对照组(第1组)中观察到了轻微的体重顺势,而到第15天,每个治疗组(第2-4组)维持体重或体重增加。参见图11B。

总之,在TSC2缺陷型SNU-398人肝细胞癌异种移植小鼠模型中,与每周相等剂量口服雷帕明相比,通过静脉内或皮下途径施用的ABI-009导致显著更高的抗肿瘤活性。与静脉内途径的ABI-009相比,通过皮下途径的ABI-009甚至出人意料地有效。在任何治疗组中均未观察到主要毒性或体重损失。

实施例4B.

研究的目的是评估与口服雷帕明相比,IV或SC递送的ABI-009对TSC2-无效(null)的SNU-398肿瘤异种移植物的抗肿瘤作用。评估了肿瘤体积、体重测量值、和生存时间。

本研究共使用了20只免疫缺陷雌性无胸腺裸鼠(株:Hsd:无胸腺裸-Foxn1^{nu},供应商:ENVIGO,East Millstone,NJ,US,R#:4300)。小鼠为5至6周大。

每小瓶ABI-009 100mg由Aadi Bioscience,Inc(批次号C345-001,通过实施方式7中所述的方法生产)提供。ABI-009是注射用冻干粉剂,含有100mg西罗莫司和大约850mg白蛋白(人类),并且冷藏(2至8°C/36至46°F)储存。ABI-009用0.9%氯化钠重构以产生悬浮液。雷帕明(口服雷帕霉素溶液或西罗莫司,1mg/mL,批次号:CBFTD,有效期:2020年12月31日)购自Pharmaceutical Buyers(New Hyde Park,NY,USA),并且在2至8°C下避光保存。

SNU-398细胞系获自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection) (ATCC, Manassas, VA, US, 目录号CRL-2233™)。

研究设计

小鼠接受皮下注射 10×10^6 个SNU-398细胞到两侧腹中。注射后每周3次记录肿瘤测量值,直到肿瘤大约为50至180mm³。

用数字卡尺测量了肿瘤,并且使用以下公式计算肿瘤体积:

肿瘤体积=长度×宽度×宽度×1/2。

基于相似的肿瘤大小,将小鼠分成4个治疗组,每组中3至5只小鼠。如表12中所述,所有组均使用适当的药剂和剂量频率治疗4周。为每种药剂选择的剂量水平和施用频率是基于之前的非临床研究。在治疗期间,每周3次记录了体重和肿瘤测量值。每天观察了动物的痛苦迹象。直到研究结束或直到肿瘤大小超过最大值2000mm³时,才评估了体重、肿瘤测量值和痛苦迹象。在研究结束或超过最大肿瘤大小时,处死小鼠并且收集肿瘤。

表12. 治疗组

组	#小鼠	肿瘤	物质	给药	体积 (mL/kg)	ROA	频率
1	5	SNU-398	盐水	0	10	IV*	2次/周
2	5	SNU-398	ABI-009	7.5mg/kg	10	IV	2次/周
3	5	SNU-398	雷帕明	3mg/kg	3	PO**	5次/周
4	3	SNU-398	ABI-009	7.5mg/kg	10	SC***	2次/周

缩写: IV=静脉内; PO=口服; SC=皮下。*IV=静脉内注射, **PO=口服施用, ***SC=皮下施用

实验程序

SNU-398细胞在含有补充有10%胎牛血清(FBS)的RPMI 1640培养基和在37℃下在5%CO₂的潮湿氛围中孵育。随着细胞变得80%汇合,将培养物扩增至150cm²烧瓶,并且进一步扩增直至有足够的细胞可用于注射。

将SNU-398细胞皮下注射到小鼠中(两侧腹,在0.1mL具有20%基质胶(Matrigel)的磷酸盐缓冲盐水[PBS]中的 10×10^6 个细胞/侧腹,2000万个/小鼠)。

如下所述制备和给药测试溶液。除生理盐水外,所有溶液均储存在-20℃下以供进一步使用。

第1组: 盐水-直接使用了0.9%盐水。

第2组和第4组: ABI-009-将100mg ABI-009溶解在20mL盐水中,以制成5mg/mL的溶液。将溶液等分到20个Eppendorf管中并且储存在-20℃下。每个等分试样在使用前用5.67mL盐水稀释以制成0.75mg/mL的溶液。

第3组: 雷帕明-使用提供的1mg/mL溶液,无需进一步制备。1mg/mL雷帕明口服制剂是市售的产品。

当肿瘤体积约为50至180mm³时,将小鼠分成如表12中所述的治疗组。记录了重量和肿瘤体积,并且所有组在第0天开始给药。所有组的治疗期均为4周。

第1、2和4组每周两次给药。第3组每天一次给药,每周5次。

每周进行3次体重和肿瘤体积测量,并且每天观察动物的痛苦迹象,直到研究结束。在研究结束或超过最大肿瘤大小2000mm³时处死小鼠并且收集肿瘤。右侧的肿瘤被快速

冷冻并且储存在-80℃下。左侧肿瘤用10%福尔马林固定。

统计分析

基于每组的平均肿瘤体积与盐水或指定对照组的肿瘤体积相比较,计算了肿瘤生长抑制(TGI)。TGI使用公式 $100 \times (\Delta C - \Delta T) / \Delta C$ 计算,其中 ΔT 和 ΔC 分别是盐水或对照组中所有动物都存活的一天与治疗和对照组测量的第一天之间平均肿瘤体积的变化。

使用方差分析(ANOVA;GraphPad Prism 9.0.0,GraphPad Software,San Diego,CA,US)分析肿瘤大小和体重。使用对数秩检验(GraphPad Prism 9.0.0)分析了动物生存。P值<0.05被认为统计学上显著的。

结果

每组的肿瘤体积总结在表13和图12A中。与生理盐水对照相比,15mg/kg/周的雷帕明口服溶液导致适当的肿瘤生长抑制(TGI) (TGI 36.2%,vs生理盐水在17天P=0.0566,ANOVA)。IV递送的每周相等剂量的ABI-009导致TGI显著高于生理盐水(TGI 67.8%;vs盐水对照在第17天P=0.0004)和口服雷帕明(vs雷帕明P0在第26天P=0.0408)。SC递送的每周相等剂量的ABI-009也导致TGI显著高于生理盐水(TGI 87.9%;vs生理盐水对照在第17天P=0.0005)和口服雷帕明(vs雷帕明P0在第26天P=0.0102)。ABI-009SC施用的抗肿瘤作用大于ABI-009IV施用,但在统计上不显著(在第31天P=NS)。

表13. 治疗后的肿瘤生长

治疗天数	盐水			ABI-009 IV (15 mg/kg/周)			雷帕明 PO (15 mg/kg/周)			ABI-009 SC (15 mg/kg/周)		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
1	149.2	16.8	10	134.6	10.9	10	122.6	14.5	10	115.9	22.3	6
3	253.6	28.3	10	202.0	29.7	10	182.9	20.0	10	142.0	43.6	6
5	323.5	37.0	10	222.4	39.7	10	276.7	43.2	10	167.6	67.2	6
8	530.6	62.9	10	185.9	30.2	10	367.9	68.6	10	126.2	47.9	6
10	789.4	87.8	10	274.5	48.4	10	537.4	94.6	10	162.8	68.8	6
12	1010.8	118.8	10	381.7	55.2	10	666.1	104.0	10	195.1	95.0	6
15	1142.9	136.1	10	465.7	68.9	10	786.6	120.2	10	217.5	106.3	6
17	1262.8	175.0	10	493.6	87.7	10	833.6	116.7	10	250.3	108.6	6
19				582.1	85.8	10	1006.9	136.5	10	312.6	119.4	6
22				707.1	97.2	10	1147.6	162.5	10	447.7	122.2	6
24				864.1	97.7	10	1227.1	161.9	10	543.9	143.8	6
26				1014.0	107.4	10	1357.4	175.8	10	688.2	186.9	6
29				1140.7	135.0	10				776.6	173.6	6
31				1213.5	141.5	10				857.7	179.5	6
TGI	NA			67.8%			36.2%			87.9%		
P vs 盐水	NA			0.0004			NS			0.0005		
P vs Rapa	NA			0.0408			NA			0.0102		

缩写:IV=静脉内;NA=不适用;NS=不显著;PO=口服;Rapa=1mg/mL雷帕明口服

溶液;SC=皮下;SEM=平均值的标准误差。

与mTOR抑制剂的抗肿瘤活性一致,动物生存随着治疗而延长(图12B)。在研究结束时(第31天),盐水组中5只动物中只有1只存活,而雷帕明组中有2/5存活,并且ABI-009IV(5/5)和SC(3/3)组中所有动物存活。与生理盐水对照组相比,15mg/kg/周的雷帕明口服溶液导致动物更长生存期(中位生存期:31天vs生理盐水为26天, $P=NS$,对数秩检验)。每周相等剂量的IV和SC递送的ABI-009导致比口服雷帕明更长的生存期(中位生存期:未达到)。

在任何治疗组中均未观察到毒性迹象。在任何使用mTOR抑制剂的治疗组中均未观察到主要的体重损失(>10%)。(数据未显示)

结论

ABI-009展示出对TSC2-无效(null)肿瘤细胞系的抗肿瘤活性,支持患有在TSC2基因中携带失活突变的实体瘤的患者中ABI-009的临床研究。针对TSC2缺陷型SNU-398人肝细胞癌异种移植物,与每周相等剂量的口服雷帕明相比,IV或SC施用的ABI-009引起显著更大的抗肿瘤活性和更长的动物生存。在任何治疗组中均未观察到重大肿瘤损失或毒性迹象。ABI-009SC递送是治疗肿瘤学适应症的可行施用途径。

示例5A.ABI-009(nab-利莫司)的2期多中心开放标签篮子试验(basket trial),用于患有携带TSC1或TSC2致病性失活突变的实体瘤的成人和青少年患者

目标

主要目标是经由独立放射学审查(IRR)确定如由在患有致病性TSC1(TSC1 Arm)或TSC2(TSC2 Arm)失活突变-阳性实体瘤的患者中ABI-009(如实施方式7所述产生)的总应答率(ORR)描述的临床益处。

次要目标包括a)评估ABI-009在TSC1组和TSC2组中的应答持续时间(DOR)、疾病控制率(DCR)、经由IRR的无进展生存期(PFS)、和总生存期(OS);b)评估生活质量(QoL);和c)描述ABI-009在TSC1组和TSC2组以及两个组中的安全性和耐受性。

探索性目标包括a)经由研究人员评估的应答,评估ORR、DOR、DCR、治疗时间和PFS;b)评估患有无法手术的局部晚期疾病的患者的治愈性意图的外科切除率;c)评估TSC1组和TSC2组中的基线基因组学、cfDNA、变体的功能分析、以及基因组突变与临床结果之间的相关性。

指标(终点,endpoint)

评估TSC1组(arm)(致病性失活TSC1)和TSC2组(致病性失活TSC2)中的患者以及TSC1组和TSC2组内的肿瘤类型的指标。

主要指标是从研究治疗开始的时间直到疾病进展,使用实体瘤中的应答评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(RECIST)v1.1或神经肿瘤学中的应答评估(Response Assessment in Neuro-Oncology)(RANO),如适用,通过独立放射学评估确定的,确认的部分应答(PR)或完全应答(CR)的最佳总应答(BOR)。

次要指标包括以下:a)DOR:确定患者具有确认的CR或PR的BOR(独立放射学评估);b)DCR:在研究治疗开始后 ≥ 16 周确认的CR或PR(任何持续时间中的任意一者)或稳定疾病(SD)的BOR(独立放射学评估);c)PFS:从研究治疗开始到疾病进展或因任何原因死亡的日期的月数(独立放射学评估);d)OS:从研究治疗开始到因任何原因死亡的日期的月数;e)评估欧洲癌症研究和治疗组织QoL问卷(European Organization for Research and

Treatment of Cancer QoL Questionnaire) v3.0 (EORTC-QOL-C30); 和f) 通过美国国家癌症研究所不良事件常用术语标准 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI CTCAE) v5.0 (在TSC1组和TSC2组以及两个组中) 评估的治疗突发和治疗相关不良事件 (AE) 的发生率和严重程度。

探索性指标包括:a) 研究人员评估的ORR、DOR、DCR、和PFS;b) 在基线时患有无法手术的局部晚期疾病患者的治愈性意图的外科切除率;c) 治疗时间 (包括治疗超过进展的患者);d) 需要来自所有患者的基线肿瘤组织 (存档或新鲜活组织检查) 和血液 (外周血单个核细胞, PBMC) 样本;i) 将TSC1和TSC2突变表征为生殖细胞vs体细胞 (PBMC, 使用下一代测序, NGS);ii) 经由标准化方法 (二次确认) (组织, 使用NGS) 了解伴随的改变和等位基因频率;iii) 确定基因组突变与临床结果之间的相关性;iv) 经由免疫组织化学的pS6;e) 基线和治疗期间的血液收集以确定动态克隆变化。

研究设计和治疗

该试验是一项前瞻性2期、开放标签、多机构篮子试验, 以确定通过静脉内输注 (IV) 向具有致病性失活TSC1或TSC2突变的患者施用ABI-009的功效和安全概况, 在两个独立的队列中进行研究:a) 患有携带TSC1失活突变 (TSC1组) 的晚期实体瘤患者;b) 患有携带TSC2失活突变 (TSC2组) 的晚期实体瘤患者。

致病性TSC1和致病性TSC2突变共存的可能性极小, 但如果发生这种情况, 该患者将被分配到TSC2组。

周期由21天组成。患者每周通过IV输注超过30分钟 (允许+10分钟窗口, 即30-40分钟输注) 接受ABI-009, 持续2周, 然后休息一周 (qw2/3)。ABI-009的起始剂量为 $100\text{mg}/\text{m}^2$, 其中剂量覆盖 2m^2 的体表面积 (BSA)。允许四种剂量减少: 75、60、45、和 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 。

患者将继续治疗直至疾病进展、或不可接受的毒性、或直至研究人员认为患者不再从疗法中受益、或由患者自行决定。

研究将依照国际协调会议 (International Conference on Harmonisation) (ICH) 良好临床实践 (Good Clinical Practices) (GCP) 进行实施。

患者数量

致病性TSC1和TSC2失活突变的发病率相对较低, 但它们在多种恶性肿瘤中被检测到。TSC2突变最常见的实体瘤包括肝细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、妇科癌症、和肉瘤。对于TSC1突变、膀胱癌、黑色素瘤、肾癌、和子宫内膜癌是最常见的肿瘤类型。

TSC1组和TSC2组中的预期参与人数大约为60名患者 (总共上至120名患者)。肿瘤类型将限制在15名患者, 以避免任何一种癌症的过度参与。

样本大小估计

样本大小估计是基于分别评估TSC1组和TSC2组的BOR的主要指标 (达到确认的目标应答的患者比例)。

规划每个TSC1组和TSC2组中大约60名患者的样本大小。如果在每个组中观察到的ORR为40%, 则 $N=60$ 将排除25%的95%置信区间 (CI) 的下限。

纳入标准

只有在筛选时满足以下所有标准时, 患者才有资格被纳入本研究:

患者必须具有在实体瘤内赋予功能损失的“确定的”或“可能的”致病性失活TSC1

(TSC1组)或TSC2(TSC2组)突变。应使用NGS(即,不能仅通过液体活组织检查)鉴定肿瘤组织中的突变。

在NGS的中心评估报告确认合格后,将患者入选。

患者必须提供基线肿瘤组织样本。

患者必须患有转移性或局部晚期的实体瘤,其中外科切除并非选项或可能导致严重的发病率。

患者必须已经接受了适合其肿瘤类型和疾病阶段的所有标准疗法(包括靶向疗法),或者在研究人员看来,个体不太可能耐受适当的标准护理疗法或从其获得临床上有意义的益处,或者没有令人满意的可选的治疗。

患者必须具有通过计算机断层摄影术(CT)扫描或磁共振成像(MRI)(RECIST v1.1或RANO,如适用于其肿瘤类型)的一个或多个可测量的目标病变。

年龄:12岁或以上

东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态0、1或2或卡氏性能状态(Karnofsky Performance Status)(KPS)≥70

适当的肝功能:总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常上限(ULN)mg/dL。天冬氨酸氨基转移酶(AST) $\leq 2.5 \times$ ULN(如果归因于肝转移,则 $\leq 5 \times$ ULN,)

适当的肾功能:肌酐清除 $>5\text{mL/min}$ (Cockcroft-Gault)。

适当的血液学参数:绝对嗜中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$;血小板计数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$)(允许输注和/或生长因子);血红蛋白 $\geq 8.0\text{g/dL}$ (允许输注和/或生长因子);空腹血清甘油三酯 $\leq 300\text{mg/dL}$;空腹血清胆固醇 $\leq 350\text{mg/dL}$ 。

自任何大外科、放射完成、或所有先前的全身性抗癌疗法完成以来至少4周,或者如果先前疗法是单药剂小分子疗法,并且从任何先前疗法的急性毒性包括神经病变充分恢复达到 ≤ 1 级,则至少5个半衰期。

男性或非怀孕和非哺乳期女性:有生育潜力的女性必须同意在IP的最后剂量后整个3个月从开始研究产品(IP)前28天,不间断地使用有效的避孕或禁欲,并且在筛查时具有阴性血清妊娠测试(β 人绒毛膜促性腺激素, β -hCG)结果,并且同意在研究过程期间并且在研究治疗结束后进行持续妊娠测试。即使她进行了输卵管结扎术,也需要第二种形式的生育控制。

男性患者在参与研究期间以及在IP的最后剂量后整个3个月必须禁欲或同意与怀孕女性或有生育潜力的女性发生性接触期间使用避孕套。即使他已经成功进行了输精管结扎,也需要第二种形式的生育控制。

患者或患者的父母(一个或多个)或法定监护人(一个或多个)理解并且签署知情同意书。

愿意和能够遵守预定就诊、实验室测试、和其他研究程序。

排除标准

如果以下标准中的任何一个适用,则患者将不符合纳入本研究的条件:

先前用哺乳动物雷帕霉素目标抑制剂(mTOR抑制剂)包括ABI-009治疗。

在参与前 ≤ 14 天近期需要全身性抗感染治疗的感染(非复杂性尿道感染或上呼吸道感染除外)正在进行或完成了。

患有严重和/或不受控制的医疗或精神疾病或其他可能影响其参与状况的患者。

在接受第一剂量ABI-009之前,使用CYP3A4强抑制剂和诱导剂至少1周或诱导剂5个半衰期(以较长者为准)。此外,在接受第一剂量ABI-009之前的5个半衰期内,使用任何已知的具有窄治疗窗的CYP3A4底物(如芬太尼(fentanyl)、阿芬太尼(alfentanil)、阿司咪唑(astemizole)、西沙必利(cisapride)、二氢麦角胺(dihydroergotamine)、匹莫齐特(pimozide)、奎尼丁(quinidine)、或特非那定(terfenadine))。

TSC1和TSC2失活突变致病性分类

应使用来自临床实验室改进法(Clinical Laboratory Improvement Amendments)(CLIA)认证的实验室的经分析验证的NGS在肿瘤组织中鉴定TSC1和TSC2突变。将对每位患者的NGS报告进行集中评估,以确保合格。

TSC1和TSC2基因的致病性失活突变(功能损失)将通过审查已发表的文献内的实验证据和审查可能被破坏的关键区域包括但不限于移码、错义突变、截短突变、缺失、拷贝数变异、或无义突变来确定。TSC1和TSC2的致病突变被推断为失活。

致病性分类

确定的致病性:包括但不限于同型接合型缺失、双等位基因(双命中)、第二剪接位点、移码和编码区中的无义突变、具有确认影响的错义突变

可能的致病性:包括但不限于没有确认病理影响的错义

不太可能的致病性:具有未知功能意义的突变

非致病性:非编码区域中的突变

治疗持续时间和研究参与

研究将在大约10-15个美国地点招募患者,并且预期从第一位患者入选到最后一位患者随访大约需要50个月,包括大约24个月的入选期、估计24个月的治疗、28天的筛查和最后一次给药后的28天(4周)的安全性随访。

患者的治疗结束(EOT)定义为最后剂量的ABI-009的日期。患者的治疗结束就诊(EOT就诊)是安全性随访就诊;在最后剂量的ABI-009施用后至少4周(+7天)执行安全性评估和程序。

研究结束(EOS)定义为最后一位完成研究的患者最后一次就诊的日期,或接收需要主要、次要、和/或探索性分析的最后位患者的最后数据点的日期,如方案中预先指定的那样。

随访期在EOT就诊之后开始。所有中断研究药物并且未撤回完全同意参与研究的患者将继续在随访期生存和开始新的抗癌疗法。大约每12周($\pm$ 3周)将继续随访,直至死亡、撤回同意、或研究关闭,以最早者为准。该评估可以通过记录审查和/或电话联系进行。

关键疗效评估

疗效将由研究人员和独立放射学审查使用CT或MRI扫描使用RECIST v1.1或RANO(如果适用)进行评估。

将通过CT成像或对比增强MRI评估患者的CR、PR、SD、或进行性疾病(PD)。在整个研究过程中应使用相同的成像方式。可以从外部机构接受基线扫描结果,但必须在开始疗法后4周内完成,并且必须包括(根据临床指示)胸部、腹部、和盆腔CT或MRI。通过CT或MRI扫描

记录目标病变的首次应答评估将在首次治疗后8周进行,并且应在第一年每8周(± 7 天)重复一次,然后每12周(± 7 天)重复一次,直到疾病进展。如果进行客观应答(CR或PR)的初步观察,则应在初步观察后4周(± 1 周)进行确认扫描。无论ABI-009给药是否延迟,扫描应按计划继续。

BOR和DCR将与通过Clopper-Pearson方法计算的准确95%CI一起报告。

定义:

DOR被定义为从开始CR或PR(以首先记录的应答为准)并且随后确认到记录的PD或死亡的第一日期的月数。

DCR被定义为研究治疗开始后确认的CR或PR(任何持续时间中的任一者)或SD ≥ 16 周的BOR。

PFS被定义为从第一剂量到首次观察到疾病进展或任何原因导致的死亡的时间。

OS被定义为第一剂量时间至因任何原因导致的死亡日期。

对于PFS、OS和DOR,将提供中位数和四分位数的卡普兰-迈耶曲线(KM)估计值和相应的两侧95%CI。也可以提供KM曲线图。

将在每个组内遍及肿瘤类型一起进行分析所有患者。组内的肿瘤类型也可以单独分析:

如果 ≥ 5 名患者入选了相同的肿瘤类型,他们将被分组在一起进行分析; ≤ 4 名患者/肿瘤类型将被分组为“其他”。

关键安全性评估

安全性和耐受性将通过持续报告的治疗引发的和治疗相关AE、特殊目的AE、实验室异常、以及经历剂量调整、剂量延迟/剂量未给予、剂量中断的患者的发生率、和/或因AE而过早的IP中断来监测。从患者签署知情同意书直到最后剂量IP的后28天,研究人员将记录所有AE。不良事件将由NCI CTCAE v5.0分级。

将监测体格检查、生命体征、实验室评估(例如,血清化学、血液学)、和ECOG表现状态。将跟踪所有严重的AE(无论与IP的关系),直到解决。当地实验室分析将按照研究计划进行。

实施例6.在具有相关mTOR通路突变的连续非PEComa患者中使用单一药剂ABI-009的临床证据

根据ABI-009扩展存取方案7名患者参与。有关其肿瘤类型、相关突变、先前疗法失败和对ABI-009应答的信息,请参见下表14。ABI-009根据实施例7生产。无先前mTOR抑制剂治疗的所有5名患者(#1、#2、#3、#5、#6)均显示了显著的抗肿瘤活性。其中,满足实施例5中讨论的TSC1、TSC2泛肿瘤注册研究的关键纳入标准,即必须具有病理性失活TSC1或TSC2突变;必须没有令人满意的可选的治疗或在标准治疗后具有进展;以前必须没有用mTOR抑制剂治疗的患者#1、#2、#5和#6,都是有应答的。

表14.

患者 #	肿瘤类型	TSC1 或 TSC2 突变	失败的先前疗法	对 ABI-009 的应答
1	转移性子宫内膜癌 (间质肉瘤) (002-006)	TSC2	抗雌激素疗法	应答*
2	转移性上皮性卵巢癌 (002-007)	TSC1	顺铂/紫杉醇、贝伐珠单抗、卡铂、脂质体多柔比星、吉西他滨	应答*
3	转移性血管肉瘤 (002-008)	mTOR 外显子 43	脂质体多柔比星、紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨、帕唑帕尼、抗 PD-1 的临床试验	肿瘤缩小并且坏死*
4	转移性上皮性卵巢癌 (002-009)	TSC2	脂质体多柔比星、卡铂、贝伐珠单抗、吉西他滨、恩杂鲁胺 (enzalutamide)、MLN0128 (mTORi)	无随访扫描
5	转移性血管肉瘤 (002-010)	TSC1	一线-多柔比星、异环磷酰胺、美司钠 (mesna)；二线-紫杉醇[均对 Rx 无应答]	应答*
6	转移性高级别肉瘤 (009-002)	TSC2	阿霉素+异环磷酰胺、吉西他滨+泰索帝 (Taxotere)、外科、辅助吉西他滨；帕唑帕尼、派姆单抗加地诺单抗	应答*

*基于研究人员的评估。

下面提供了有关患者的更具体信息。

患者#1

患者#1是64岁的女性。她患有转移到肝脏和腹膜的低级别子宫内间质肉瘤。她接受了依西美坦 (Exemestane)、来曲唑 (Letrozole)、氟维司群 (Fulvestrant) 的治疗。患者对以下体细胞改变呈阳性：TSC2 (NM_000548) 外显子18p.C646* (c.1938C>A)；TSC2 (NM_000548) 外显子30p.W1194* (c.3581G>A)；NTRK1 (NM_002529-1q23.1) 扩增 (倍数变化：2.0)；AR (NM_000044) 外显子1p.H41Q (c.123C>A)；IL7R (NM_002185) 外显子8p.K395R (c.1184A>G)。患者#1以100mg/m²的剂量开始ABI-009治疗。她已经完成了五个周期。

患者出现了一些AE，包括粘膜炎、腹泻和轻度皮疹，所有这些都已解决。没有SAE或剂量限制事件。

开始治疗后约1-2个月的放射学报告显示腹膜肿瘤植入物的大小减小和肝转移瘤的大小减小。治疗开始后3-5个月的放射学报告确认了先前的发现。研究人员注意到该患者在第6周对nab-西罗莫司有很好的应答，肝脏和腹膜转移显著减少。

患者#2

患者#2是70岁的女性。她患有IIB期高级别严重卵巢癌，伴有腹膜后和盆腔转移。她之前的治疗包括：顺铂/紫杉醇、贝伐珠单抗、奥拉帕尼 (olaparib)、卡铂、脂质体多柔比星和吉西他滨。患者对以下体细胞改变呈阳性：TSC1 (NM_000368-9q34.13) 缺失 (倍数变化：-3.3)；其他：TP53 (NM_000546) 外显子4剪接变体p.X125_剪接 (c.375+2T>A)；RB1 (NM_000321-13q14.2) 缺失 (倍数变化：-1.7)；MEF2B (NM_001145785) 外显子5p.P169S (c.505C>T)；NF1 (NM_001042492) 外显子13p.Y489C (c.1466A>G)；RAF1 (NM_002880) 外显子5p.K171 R

(c.5 12A>G)。

患者以100mg/m²的剂量开始ABI-009治疗。她已经完成了五个周期。患者出现2级粘膜炎。没有发生SAE或剂量限制性事件。开始治疗后约2个月的放射学报告显示了腹膜后和盆腔淋巴结转移减少。一个月后的放射学报告显示腹膜后/盆腔淋巴结转移没有变化,并且注意到一些小的腹膜后淋巴结大小略有增加。研究人员指出,该患者有很好的应答,其中腹膜转移和淋巴结减少。

患者#3

患者#3是67岁的女性,她在下肢患有转移性高级血管肉瘤,伴有软组织和淋巴结转移。她先前的治疗包括:脂质体多柔比星、紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨、IL1 TNF、帕唑帕尼、NKTR和纳武单抗的临床试验。她对以下体细胞改变呈阳性:MTOR (NM_004958) 外显子43p.V2006F (c.6016G>T);其他:TP53外显子4p.P36Afs*7 (c.102dupC);MYC扩增(倍数变化:11.2);CDKN1 B损失(倍数变化:-1.6);BRCA1外显子10p.A887P (c.2659G>C);INPP4A外显子22p.V772F (c.2314G>T);RPS6KA4外显子13p.H500R (c.1499A>G);IDH2重排:c.988:IDH2_c.-2253KIM0101 inv。

患者以100mg/m²的剂量开始ABI-009治疗。她已经完成了五个周期。她的剂量中的一些被延迟了。由于AE(皮疹),剂量减少到75mg/m²。她没有发生任何SAE。

治疗开始后约1-2个月的放射学报告显示左大腿皮下肿块的中心坏死增加和左腹股沟和骨盆皮下肿瘤植入物的尺寸减小。

一个月后的放射学报告显示,左前大腿的坏死皮下肿瘤肿块增加,左腹股沟和右前骨盆中的转移性软组织植入物/淋巴结无显著变化,右侧股内侧肌肉强化,可能有肌肉水肿。

研究人员注意到,扫描显示大多数区域的肿瘤负荷/稳定性降低。研究人员相信,患者耐受该剂量而没有任何新的AE。研究人员还指出,在服用6周的nab-西罗莫司后,中心坏死增加10%,并且认为血管肉瘤应答显著。中心坏死表明肿瘤正在死亡。

患者#4

患者#4是89岁的女性。她患有转移性上皮性卵巢癌。先前的治疗包括脂质体多柔比星、卡铂、贝伐珠单抗、吉西他滨、恩杂鲁胺、MLN0128 (mTOR抑制剂)。在具有SD的MLN0128治疗后观察到在ABI-009治疗之前显示的最佳应答。患者对以下体细胞改变呈阳性:TSC2 (NM_000548) 外显子42p.C1755* (c.5265C>A);其他:TP53 (NM_000546) 外显子6p.Y220* (c.660T>G);SMARCA4扩增(倍数变化:4.8);DNMT1扩增(倍数变化:3.6);KEAP1扩增(倍数变化:3.6);CARM1扩增(倍数变化:3.6);FOXO1缺失(倍数变化:-2.4);BCL2L11外显子2p.R103Efs*8 (c.307_308delAG);CDKN1B外显子1p.L70* (c.208delC);EPHA5外显子3p.D269N (c.805G>A)。

患者以100mg/m²的剂量开始ABI-009治疗。她已经完成了一个周期。没有观察到显著的AE。

研究人员注意到,由于CA125升高(从大约1000到1800)表明临床进展,患者在第1周期后撤回了对进一步治疗方案的同意。没有可用的随访扫描。

患者#5

患者#5是36岁男性,患有转移性血管肉瘤,涉及右心房、心包和双侧肺。先前的治

疗包括一线AIM——多柔比星、异环磷酰胺、美司钠(无应答)、新的;并且二线紫杉醇未能成功稳定疾病。他对以下体细胞改变呈阳性:TSC1缺失;其他:CKS1B扩增;POT1 (178T,G274E) (NM_015450) (233T>C,821G>A);其他变体:APH1A扩增;CD22 (G655C);FAM123B (E385_E387del);FANCD2 (5612F);KDR (L743_G744insCSVL);MAP3K6 (V269G);TGFB2扩增;YY1AP1扩增;CRLF2 (F107fs*9);FLT1 (P1201L);NTRK1 (G18E);ZNF217 (E519Q);ETS1扩增;IL7R (I66A);PDGFRB (V316M)。

患者以100mg/m²的剂量开始ABI-009治疗。他已经完成了1.5个周期。值得注意的AE包括筋膜炎、高血糖;SAE包括高血糖、因感染住院。

放射学报告显示,与基线相比,右心房血管瘤和肺转移瘤的尺寸减小。研究人员注意到,在第5周早期进行的CT扫描在心脏肿瘤和肺部肿瘤中显示了令人印象深刻的应答。

患者#6

患者#6是43岁男性,患有转移至肺、骨和软组织的转移性高级肉瘤,以及李法美尼(Li-Fraumeni)综合征。先前的治疗包括阿霉素和异环磷酰胺(4个周期);吉西他滨和泰索帝(3个周期);外科;辅助吉西他滨(4¹/₂个周期);帕唑帕尼;派姆单抗加地诺单抗(7个周期);和辐射。他对以下体细胞改变呈阳性:TSC2(剪接位点848+1G>C) (NM_000548);和其他:DAXX (H300fs*70);RB1 (I297fs*13);TP53 (G245S);ASMTL (R525Q);ERBB3 (L1177I);FLT1 (T377I);RAD21 (T294A);YY1AP1 (S47P)。

患者以100mg/m²的剂量开始ABI-009治疗。他已经完成了两个周期的治疗。值得注意的AE包括皮疹、口腔溃疡。未显示SAE或剂量限制事件。

放射学报告显示,与基线相比,对涉及肺、骨骼、淋巴结和骨骼肌的过度代谢转移性肉瘤有显著的间隔改善的疗法有显著应答。研究人员注意到,患者的PET/CT与近乎完全应答一致,其中他的肿瘤部位中的全部完全失活。

有关患者突变分析,参见下表15。鉴于表9和表15,具有对ABI-009有应答的TSC1或TSC2突变的至少两个或更多患者在FLT1、IL7R、RB1、TP53、PTEN、和YY1AP1中的任何一个处具有畸变。

表15.

	患者#1	患者#2	患者#4	患者#5	患者#6	患者#7
肿瘤	子宫内膜间质肉瘤	上皮性卵巢癌	上皮性卵巢癌	血管瘤	高级别肉瘤	子宫内膜癌
TSC1		缺失, 倍数变化: -3.3		损失		
TSC2	外显子 18,		外显子 42,		剪接位点	外显子 22

	患者#1	患者#2	患者#4	患者#5	患者#6	患者#7
肿瘤	子宫内膜 间质肉瘤	上皮性卵巢 癌	上皮性卵巢 癌	血管肉瘤	高级别肉瘤	子宫内膜癌
	C646*; 外显子 30, W1194*		C1755*		848+1G>C	p.E787*; 外显子 27 p.H1019Qfs*1 35
MSI 状态	稳定	稳定	稳定			稳定
APH1A				扩增		
AR	外显子 1 H41Q					
ASMTL					R525Q	
BCL2L11			外显子 2, R103Efs*8			
CARM1			扩增, 倍数变 化: 3.6			
CD22				G655C		
CDKN1B			外显子 1, L70*			
CKS1B				扩增		
CRLF2				F107fs*9		
DAXX					H300fs*70	
DNMT1			扩增, 倍数变 化: 3.6			
EPHA5			外显子 3, D269N			
ERBB3					L1177I	
ETS1				扩增		
FAM123B				E385_E387 del		
FANCD2				5612F		
FLT1				P1201L	T377I	
FOXO1			缺失, 倍数变 化: -2.4			
IL7R	外显子 8, K395R			I66A		
KDR				L743_G744 insCSVL		
KEAP1			扩增, 倍数变 化: 3.6			
MAP3K6				V269G		
MEF2B		外显子 5, P169S				
NF1		外显子 13, Y489C				
NTRK1	扩增, 倍数 变化: 2.0			G18E		
PDGFRB				V316M		
PTEN						外显子 7 p.K260Nfs*6
POT1				178T, G274E		
RAD21					T294A	

	患者#1	患者#2	患者#4	患者#5	患者#6	患者#7
肿瘤	子宫内膜间质肉瘤	上皮性卵巢癌	上皮性卵巢癌	血管肉瘤	高级别肉瘤	子宫内膜癌
RAF1		外显子 5, K171R				
RB1		损失, 倍数变化: -1.7			I297fs*13	
SMARCA4			扩增, 倍数变化: 4.8			
TGFBR2				扩增		
TP53		外显子 4: 剪接变体	外显子 6, Y220*		G245S	
YY1API				扩增	S47P	
ZNF217				E519Q		
TMB 肿瘤突变负荷						2.6 个突变/兆碱基(mt/Mb)

鉴于在Kwiatkowski等人 (Clin Cancer Res.2016;22:2445-52) 中观察到的低应答率,在具有TSC1或TSC2突变的患者中使用nab-西罗莫司 (sirolimus) 的上述结果特别引人注目。根据RECIST,应答的标准定义需要30%肿瘤缩小。在Kwiatkowski等人的研究中,只有2/32 (6.25%) 的具有TSC1突变或拷贝数丢失的患者和0%的具有TSC2突变或拷贝数丢失的患者在用mTOR抑制剂 (例如,西罗莫司 (temsirolimus) 或依维莫司) 治疗后有应答。此外,在另一项研究 (Kwiatkowski,NCT02201212) 中,在用依维莫司治疗的具有TSC1或TSC2突变患者中仅观察到2/30 (7%) 的应答。

实施例7.ABI-009的制造和表征。

该实施例展示了制备前述实施方式的ABI-009组合物的方法。更多细节可在PCT/US2020/057710和美国临时专利62/927,047和62/936,212中找到,其全部内容通过引用并入本文。

制备乳液以形成白蛋白-雷帕霉素纳米颗粒。通过测试不同比例的不同有机溶剂来优化乳液。以6:4的三氯甲烷:乙醇或三氯甲烷:异丙醇的比例测试包含三氯甲烷和醇的有机相。以6:4、9:1、和7:3的三氯甲烷:叔丁醇的比例测试了包含三氯甲烷和叔丁醇的有机相。还在存在或不存在0.6M NaCl或10%蔗糖的情况下测试了样品。制备了包含30mg/ml人白蛋白 (HA) 的水溶液。白蛋白含有稳定剂辛酸钠 (0.08mM/g) 和N-乙酰基色氨酸酯 (0.08mM/g)。将水溶液和各种有机溶液在高剪切均质机中以96:4的水溶液:有机溶液的比例混合以形成粗乳液。将粗乳液进料到与刮膜式蒸发器耦接的高压均质机中。合并后蒸发 (PE) 悬浮液并且保持在约2℃至约8℃下。保持和合并后,测定了PE中的雷帕霉素 (通过RP-HPLC) 和HA (通过SEC-UV)。基于测定值,PE悬浮液用20%HA溶液稀释,以产生浓度为约7mg/ml雷帕霉素和56mg/ml白蛋白的雷帕霉素。测定了不同制备条件的粒度 (0.2μm过滤前和过滤后) 和通过0.2μm过滤器的过滤性。结果总结在下表16中。

表 16. 实验室规模 (bench scale) 制造实验.

样品号	溶剂	Z-平均值 (nm) (未过滤的)	Z-平均值 (nm) (过滤的)	0.2 μm 过滤性 (ml/过滤器)
样品 1	CHCl ₃ :EtOH	193.5	175.8	7
样品 2	CHCl ₃ :EtOH	195.9	171.2	4-5
样品 3	CHCl ₃ :EtOH	178.6	159.9	7
样品 4	CHCl ₃ :EtOH	154.7	135.9	10
样品 5	CHCl ₃ :EtOH	183.6	169.1	10
样品 6	CHCl ₃ :EtOH	194.9	179.1	7
样品 7	CHCl ₃ :tBa	191.4	175.6	10
样品 8	CHCl ₃ :IPA	199.7	178.8	7-8
样品 9	CHCl ₃ :EtOH	212.5	189.5	7.5
样品 10	CHCl ₃ :tBa	134.6	83.3	10
样品 11	CHCl ₃ :tBa	155.1	138.2	12-15
样品 12	CHCl ₃ :tBa	224.0	153.9	2-3
样品 13	CHCl ₃ :EtOH	174.1	148.2	5-7

样品11展示了基于体积/过滤器的最佳过滤性和低平均粒度。此外,通过光学显微镜测定,与其他样品相比,样品11具有减少的纤维。样品11的优化条件用于制备ABI-009。

样品11的优化条件用于制备商业批次的药物组合物。商业批次的稀释PE通过0.2 μm 过滤器过滤。将过滤的产物等分到大约5000-6000个去热原的小瓶中并且用无菌塞塞住,以产生各自包含约100mg雷帕霉素和约800mg白蛋白的冻干饼的最终产品的密封小瓶。在加塞之前,每个小瓶的氛围都用氮气NF代替。每个小瓶含有约0.068mM/小瓶的辛酸钠和N-乙酰基色氨酸酯,并且只有痕量或不可检测量的三氯甲烷和叔丁醇。每个小瓶可以用20ml 0.9%NaCl重构,以产生5mg/ml雷帕霉素的注射液。

使用具有多角度光散射和折射率检测 (SEC-MALS-RI) 的尺寸排阻色谱法进行了研究,以表征ABI-009中白蛋白的白蛋白寡聚体状态。用20ml盐水重构冻干产品的制造批次(在雷帕霉素蛋白结合颗粒中包含100mg雷帕霉素的小瓶),以产生5mg/ml雷帕霉素。将样品在Beckman Coulter Microfuge 22R离心机中以14,000rpm在24 $^{\circ}\text{C}$ 下离心1小时。样品可以被等分和冷冻,但只允许一个冷冻/解冻循环。标准化常数由U.S.P. 确定。生理盐水中浓度为4mg/ml的Albutein® 25% (批次号B3ALC00082) 标准品。将100 μl 的每个样品注入BioSep-S3000 (<7 $\times 10^5\text{Da}$; 5 μm) 柱,其中盐水流动相的流速为1ml/min。使用了Wyatt DAWN HELEOS II和Wyatt Optilab T-rEX探测器。注射前将纳米颗粒样品在盐水中稀释10倍。对重构的储备样品、来自离心的沉淀、和离心上清液进行了测试。作为离心的对照,样品也在不分离上清液的情况下重新悬浮,以测试来自离心的寡聚物分布的稳定性。

评估了命名为批次#1、批次#2、批次#3、批次#8、批次#10、批次#14、和批次#16的

ABI-009批次。样品在不离心(原液)或离心后(沉淀和上清液)进行测试。作为对照,样品也在造粒后重新悬浮,以证明造粒不显著改变寡聚物的分布。

表 17. SEC-MALS-RI 寡聚物研究			
样本	单体 (%)	二聚体 (%)	三聚体 (%)
离心前批次#1	89.0	9.2	1.8
离心后批次#1	88.3	9.6	2.3
批次#1 沉淀	77.0	13.5	9.5
批次#1 上清液	89.3	9.2	1.5
离心前批次#2	87.7	9.9	2.4
离心后批次#2	87.8	9.9	2.3
批次#2 沉淀	74.1	15.2	10.6
批次#2 上清液	88.9	9.3	1.7
离心前批次#3	89.1	8.9	2.0
离心后批次#3	89.2	8.8	2.0
批次#3 沉淀	80.0	12.4	7.6
批次#3 上清液	90.1	8.4	1.5
离心前批次#8	86.3	10.9	2.9
离心后批次#8	ND	ND	ND
批次#8 沉淀	77.7	13.9	8.4
批次#8 上清液	87.3	10.3	2.3
离心前批次#10	89.1	8.8	2.1
离心后批次#10	ND	ND	ND
批次#10 沉淀	74.0	15.5	10.5
批次#10 上清液	89.9	8.4	1.7
离心前批次#14	90.7	7.9	1.4
离心后批次#14	ND	ND	ND
批次#14 沉淀	78.5	12.9	8.6
批次#14 上清液	89.6	8.7	1.7

离心前批次#16	89.1	8.8	2.1
离心后批次#16	89.2	8.8	2.0
批次#16 沉淀	74.2	16.2	9.6
批次#16 上清液	90.0	8.4	1.6

用可选的方法进行ABI-009中人白蛋白的寡聚体分布的其他表征。评估了来自命名为批次#1、批次#2、批次#5和批次#15的ABI-009批次的样品。将来自各批次的冻干样品在盐水中重构,以产生具有大约5mg/mL雷帕霉素的重构药物悬浮液。

为了评估总白蛋白寡聚体分布,通过用水将每个重构的样品悬浮液定量转移到500mL容量瓶中,并且然后用水稀释至体积,来制备目标浓度为1.8mg/mL雷帕霉素的储备样品悬浮液。储备样品悬浮液储存在2-8℃下。通过用水将5.0mL储备样品悬浮液稀释至50mL,来制备目标浓度为0.18mg/mL的工作样品悬浮液。工作样品悬浮液储存在2-8℃下。尺寸排阻色谱与具有适当白蛋白分离能力的柱一起使用,在228nm处进行UV检测。流动相包含在7.5%甲醇中的0.10M K_2HPO_4 。对色谱图中的峰进行积分以确定不同寡聚物种的组成和组合物中的总白蛋白。

为了确定组合物的纳米颗粒部分和非纳米颗粒部分的白蛋白寡聚体分布,将4mL的5mg/mL雷帕霉素重构悬浮液转移到超离心管中并且以50,000rpm离心41分钟。使用微量移液器分离上清液而不干扰沉淀,并且用如上的包含在7.5%甲醇中的0.10M K_2HPO_4 的流动相使用UV检测器通过SEC分析。用2-3mL的纯净水仔细洗涤沉淀(纳米颗粒部分)。倾析冲洗液。将2mL乙醇添加到沉淀中。然后在水浴中对乙醇中的沉淀物进行超声处理直至完全分散。通过移液管将分散的沉淀转移到新的超离心管中。添加另外3mL乙醇,并且将试管以10,000rpm离心20分钟。离心后,在不干扰沉淀的情况下倾析上清液。将3mL盐水加入沉淀中并且使其溶解15分钟。使用玻璃巴斯德吸管,将混合物转移到10mL容量瓶中。使用盐水将剩余材料转移到10mL容量瓶中。用盐水将样品稀释至10mL并且进行超声处理直至完全溶解。通过SEC使用UV检测器分析了样品,其中流动相包含在7.5%甲醇溶液中的0.10M K_2HPO_4 ,以确定纳米颗粒部分的寡聚分布。

批次#1、#2、#5和#15的总组合物、非纳米颗粒部分和纳米颗粒部分的寡聚分布总结在下表18中。

表 18. ABI-009 中的人白蛋白的组成				
批次# / 部分	人白蛋白组成 (%)			
	单体	二聚体	寡聚物	聚合物
批次#1/全部	85.06	8.53	2.14	4.27
批次#1/非纳米颗粒	89.23	8.16	1.77	0.83
批次#1/纳米颗粒	36.99	10.96	3.47	48.58
批次#2/全部	85.08	8.89	2.13	3.89

批次#2/非纳米颗粒	89.01	8.52	1.72	0.75
批次#2/纳米颗粒	38.5	11.23	3.72	46.55
批次#5/全部	86.94	7.41	1.6	4.05
批次#5/非纳米颗粒	90.38	6.99	1.59	1.04
批次#5/纳米颗粒	39.13	10.34	2.93	47.60
批次#15/全部	85.49	8.34	2.05	4.11
批次#15/非纳米颗粒	89.13	8.09	1.86	0.92
批次#15/纳米颗粒	38.56	9.72	2.65	49.07

还进行了研究,以使用稳定同位素示踪超滤测定法(SITUA)分析12批次的ABI-009(批次#1-10和批次14-15)的雷帕霉素药物释放(参见Skoczen等人,Stable Isotope Method to Measure Drug Release from Nanomedicines,J.Control Release,220(A):169-174(2015)。孵育10分钟后,在10 μ g/ml和500 μ g/ml的雷帕霉素下检查药物释放。简而言之,将稳定的同位素标记的雷帕霉素掺入4.5%人血清白蛋白(在0.9%盐水中稀释的25%人血清白蛋白(Albutein)HSA)中。添加10 μ g/ml或500 μ g/ml下的各批次的MeOH-溶剂雷帕霉素(作为对照)或新制重构样品。在29 $^{\circ}$ C下平衡10分钟后,取出一部分样品并且使用预热至29 $^{\circ}$ C的Vivacon®10kDa MWC0离心机装置进行过滤。通过LC-MS分析样品和超滤液,以确定正常雷帕霉素和同位素标记的雷帕霉素的浓度。同位素标记的雷帕霉素的超滤部分代表游离未结合部分的测量值。还可以计算包封和未包封的纳米颗粒部分。

表 19. 药物释放的批次比较

批次	10 μ g/ml		500 μ g/ml	
	平均释放 (%)	SD/% CV	平均释放 (%)	SD/%CV
游离雷帕霉素	97.2	5.0/5.1	18.3	2.1/11.8
批次#1	94.7	2.0/2.2	16.7	1.2/7.5
批次#2	89.8	3.4/3.8	15.6	0.6/3.8
批次#3	89.7	3.2/3.5	15.1	0.7/4.6
批次#4	107.5	1.5/1.4	23.3	1.0/4.3
批次#5	107.7	3.1/2.9	24.7	0.7/2.8
批次#6	104.5	3.4/3.3	23.2	2.0/8.7
批次#7	99.9	4.3/4.3	19.5	1.0/5.3
批次#8	96.0	2.2/2.3	18.5	0.8/4.6

批次#9	99.1	2.3/2.3	19.3	1.5/7.8
批次#10	100.6	9.0/8.9	15.4	2.1/13.6
批次#14	100.7	5.2/5.2	16.1	0.9/5.4
批次#15	106.3	2.5/2.4	17.7	1.1/5.9

如表19中总结的,所有批次显示在10 μ g/ml下计算的89-106%释放,并且在500 μ g/ml下15-25%释放,类似于游离药物对照,支持溶解度依赖性药物释放并且指示一致的制剂。还显示了标准偏差和变异系数。

实施例8.

设计了算法以评估特定突变是否具有致病性。参见图14A-14B。

实施例9.

基于申请中讨论的结果(如在实施例1、2、3A、3B和5)和一些参考文献,进行了分析以研究具有TSC1或TSC2突变(包括失活突变、基因的丢失或缺失)的患者中其他基因中可见的其他畸变。参见Wagle,等人,N Engl J Med 2014;371:1426-1433;Perini等人Blood Cancer Journal 6,e420(2016);Alsidawi and Kasi 2018Cold Spring Harb Mol Case Stud 4:a00222,Dickson等人,Int J Cancer.2013Apr 1;132(7):1711-7;Wagner等人,J Clin Oncol.2010Feb 10;28(5):835-40;Lyer等人,Science.2012Oct 12;338(6104):221;Lim等人,Oncotarget.2016;7:24172-24178;Kwiatkowski等人Clin Cancer Res.2016May 15;22(10):2445-2452;Voss等人,Clin Cancer Res January 15 2019 (25) (2) 506-514;Roldan-Romero等人,Int. J. Cancer, 146:1435-1444;和Huynh等人,Mol Cancer Ther.2015May;14(5):1224-35。

我们发现以下突变发生在具有TSC1或TSC2突变的患者中:AKT1、ALK、APC、APH1A、AR、ARID1A、ARID1B、ARID2、ASMTL、ASXL1、ATR、ATRX、AXIN1、AXL、BAP1、BARD1、BCL11A、BCL2L11、B2M、BLM、BRCA1、BRCA2、BRD4、BRIP1、BUB1B、CASC5、C17orf70、C19orf40、CARM1、CCND3、CCNE1、CD22、CD36、CD274、CDC73、CDH4、CDK12、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2C、CEBPA、CHEK1、CIC、CSF1R、CKS1B、CREBBP、CRLF2、CTCF、CYLD、DAXX、DCC、DDR1、DDR2、DICER1、DMC1、DNMT1、DNMT3A、EP300、EPCAM、EPA3、EPA5、ERCC5、ERBB3、ERBB4、ERRFI1、ETS、ETV1、ETV4、EXO1、EXT1、EZH2、FAM123B、FAN1、FANCA、FANCB、FANCD2、FANCF、FANCL、FAS、FAT1、FBX011、FGF6、FGFR3、FGFR4、FLCN、FLT1、FLT3、FLT4、FOXL2、FOXO1、GATA1、GATA2、GATA6、GEN1、GLI1、GLI2、GNAS、H19、HELQ、HGF、HNF1A、IL7R、JAK1、JAK2、JAK3、JAZF1、KAT6B、KDM4C、KDM5C、KDM6A、KDR、KEAP1、KIT、KLF4、KMT2A、KMT2D、KRAS、MAP2K2、MAP3K1、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MET、MGA、MLLT10、MSH2、MSH3、MSH6、mTOR、MUTYH、MYCN、NBN、NF1、NF2、NPM1、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NRG1、NR0B1、NSD1、NTRK1、PARP1、PRKDC、PBRM1、PDCD1LG2、PDGFRA、PDGFRB、PIK3C2B、PIK3C2G、PIK3CG、PIK3R1、PMS2、POLD1、POLE、POLQ、POT1、PRKDC、PTCH1、PTEN、PTPRD、PVRL4、RAD21、RAD50、RAD51C、RANBP2、RAF1、RB1、RBBP8、RBM10、RET、RICTOR、RIF1、RIT1、RNF43、ROS1、RPTOR、RSP02、SDHA、SETBP1、SETD2、SMAD2、SMAD4、SMARCA4、SMO、SNCAIP、SOCS1、SOX9、SUFU、TAF、TCEB1、TET2、TGFB2、TIPARP、TLX3、TNFAIP3、TP53、TP53BP1、TRIM37、TSHR、TYRO、UIMC1、VHL、WHSC1L1、WRN、XPA、XPO1、YY1AP1、

ZNF217。

在这些基因中,ARID1A、ARID1B、AXIN1、BAP1、BRCA2、BUB1B、CDH4、CDKN2C、ERBB3、EXT1、FANCD2、FAT1、FLT1、FLT4、FOXO1、GLI1、GLI2、GNAS、IL7R、KDM6A、KIT、NOTCH3、NSD1、NTRK1、PARP1、PBRM1、PIK3CG、PMS2、POLD1、POLE、PTCH1、PTEN、RB1、RET、RIF1、SETD2、SMARCA4、TLX3、WRN、XPO1、或YY1AP1中的畸变在大于5%的分析患者中可见。

ARID1A、BAP1、CDKN2C、ERBB3、FLT1、NTRK1、PBRM1、PTEN、RB1、RIF1、SETD2、SMARCA4、TLX3、TP53、或VHL中的畸变在大于10%的分析患者中可见。

RB1和PTEN中的畸变在大于20%的分析患者中可见。

基于本文所描述的实施例,在具有TSC1或TSC2突变的患者中观察到APH1A、ASXL1、BCL2L11、BRD4、BUB1B、C17orf70、C19orf40、CARM1、CCNE1、CD22、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2C、CEBPA、CHEK1、CIC、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DAXX、DMC1、DNMT1、EPCAM、ERBB3、ETS、ETV1、ETV4、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCA、FANCB、FGFR4、FLT1、FLT4、FOXO1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK3、JAZF1、KAT6B、KDR、KEAP1、KMT2A、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MYCN、NF1、NPM1、NRG1、NR0B1、NSD1、NTRK1、PRKDC、PDGFRA、POLQ、POT1、PRKDC、PVRL4、RAD21、RAF1、RIT1、RNF43、ROS1、RPTOR、SDHA、SETBP1、SMARCA4、SOCS1、TCEB1、TET2、TSHR、UIMC1、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、和ZNF217中的任一者中的突变。在上述参考文献中的任何一个中描述的具有TSC1或TSC2突变的患者中均未观察到这些突变。

根据本文所述的实施例,在具有TSC1突变的患者中观察到AR、APH1A、ATRX、ARID1B、BRD4、BRCA2、BUB1B、CCNE1、C19orf40、CDH4、CDKN2C、CD22、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DICER1、DMC1、DNMT3A、EP300、ERCC5、ERBB3、ETV4、ETS1、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCB、FANCF、FANCD2、FAN1、FLT1、FOXO1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、IL7R、KAT6B、KDR、KIT、KMT2A、KMT2D、MAP3K6、MCL1、MAP3K1、MCM8、MEF2B、MEN1、MSH2、MUTYH、MYCN、NOTCH3、NSD1、NF1、NTRK1、PDGFRB、POT1、POLQ、PVRL4、RAF1、RB1、RBBP8、RIF1、RIT1、RNF43、RPTOR、ROS1、SDHA、SMARCA4、SUFU、TCEB1、TET2、TGFB2、TLX3、TP53、TP53BP1、TSHR、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、和ZNF217中的任一者的突变。APH1A、BRD4、BUB1B、CCNE1、C19orf40、CDKN2C、CD22、CEBPA、CHEK1、CKS1B、CRLF2、CTCF、CYLD、DMC1、ERBB3、ETV4、ETS1、EXO1、EXT1、FAM123B、FANCB、FLT1、GATA2、GEN1、GLI1、GLI2、IL7R、KAT6B、KDR、KMT2A、MAP3K6、MCL1、MCM8、MEF2B、MEN1、MYCN、NSD1、NF1、NTRK1、POT1、POLQ、PVRL4、RAF1、RIT1、RNF43、RPTOR、ROS1、SDHA、SMARCA4、TCEB1、TET2、TSHR、WHSC1L1、XPA、YY1AP1、和ZNF217中的突变在以上讨论的文献中的任何一个中都没有描述。

根据本文描述的实施例,在具有TSC2突变的患者中观察到ATR、AR、ASMTL、ASXL1、BCL2L11、BLM、BRCA2、BRIP1、BUB1B、CARM1、C17orf70、C19orf40、CIC、CCNE1、CDH4、CDKN2C、CDKN1A、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPA5、EPCAM、ERBB3、ETV1、EXO1、EXT1、EZH2、FAT1、FAN1、FANCA、FANCL、FANCD2、FGFR3、FGFR4、FAS、FAT1、FLT1、FOXO1、FLT4、GNAS、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK2、JAZF1、KAT6B、KDM6A、KEAP1、KIT、KLF4、MAP3K1、MCM8、MGA、NPM1、NRG1、NR0B1、NTRK1、PDGFRA、PDGFRB、PIK3C2B、PMS2、POLQ、PRKDC、PTEN、PTCH1、PRKDC、RAD21、RAD50、RB1、RET、RIF1、RSP02、SETBP1、SETD2、SMARCA4、SOCS1、TLX3、TP53、TRIM37、UIMC1、VHL、WHSC1L1、XPA、WRN、和YY1AP1的任一者中的突变。

ASMTL、ASXL1、BCL2L11、BUB1B、CARM1、C17orf70、C19orf40、CIC、CCNE1、CDKN2C、

CDKN1A、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPCAM、ERBB3、ETV1、EXO1、EXT1、FANCA、FGFR4、FLT1、FOXO1、FLT4、GLI2、H19、HELQ、IL7R、JAK2、JAZF1、KAT6B、KEAP1、MCM8、NPM1、NRG1、NR0B1、NTRK1、PDGFRA、POLQ、PRKDC、RAD21、SETBP1、SMARCA4、SOCS1、UIMC1、WHSC1L1、XPA、和YY1AP1的任一者中的突变在上面讨论的任何参考文献中都没有描述。

基于来自以上讨论的参考文献的信息以及申请中(如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共92名患者), TP53、RB1、VHL、PBRM1、PTEN、SETD2、BAP1、BRCA2、FANCD2、ARID1A、ARID1B、CDKN2A、FAT1、KDM6A、KIT、PDGFRB、RIF1中的任何一个或多个中的一个或多个突变在至少约5.7%的具有TSC1或TSC2突变的患者中观察到。TP53、RB1、VHL中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC1或TSC2突变的全部患者中的至少约11.5%的患者中被观察到。其中, 至少约49.4%的具有TSC1或TSC2突变患者中观察到TP53中的突变。在具有TSC1或TSC2突变的全部患者中, 分别至少有17.2%或11.5%的患者中观察到RB1或VHL突变。参见下表20。

基于申请中(如在实施方式1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共25名患者), TP53、RB1、TLX3、SMARCA4、RIF1、PTEN、NTRK1、FLT1、ERBB3、CDKN2C、ATRX、YY1AP1、XPA、WRN、PTCH1、PMS2、PDGFRB、NSD1、KMT2A、KDM6A、IL7R、GNAS、GLI2、GLI1、FLT4、FAT1、FANCD2、EXT1、DNMT3A、DAXX、CDH4、CCNE1、和BUB1B中的任何一个或多个中的一个或多个突变在至少约8%的具有TSC1或TSC2突变的患者中观察到。其中, TP53、RB1、TLX3、SMARCA4、RIF1、PTEN、NTRK1、FLT1、ERBB3、CDKN2C和ATRX中的任何一个或多个的一个或多个突变在至少约12%的具有TSC1或TSC2突变的患者中观察到。TP53或RB1中的突变在具有TSC1或TSC2突变的患者中分别至少约48%或28%的患者中观察到。参见下表20。

表20. 具有TSC1或TSC2突变的患者中的突变频率

基因	全部数据	基因	仅ABI-009pts	基因	仅文献
TP53	49.4%	TP53	48.0%	TP53	50.0%
MSS	29.9%	RB1	28.0%	MSS	32.3%
TMB<10	18.4%	MSS	24.0%	TMB<10	22.6%
RB1	17.2%	PTEN	12.0%	VHL	14.5%
VHL	11.5%	RIF1	12.0%	RB1	12.9%
PTEN	9.2%	ATRX	12.0%	PBRM1	12.9%
PBRM1	9.2%	TLX3	12.0%	TMB>10	12.9%
TMB>10	9.2%	CDKN2C	12.0%	SETD2	9.7%
SETD2	8.0%	ERBB3	12.0%	BAP1	9.7%
BRCA2	6.9%	FLT1	12.0%	PTEN	8.1%
FANCD2	6.9%	NTRK1	12.0%	ARID1A	8.1%
BAP1	6.9%	SMARCA4	12.0%	CDKN2A	8.1%
RIF1	5.7%	TMB<10	8.0%	BRCA2	6.5%
FAT1	5.7%	BRCA2	8.0%	FANCD2	6.5%
KDM6A	5.7%	FANCD2	8.0%	ARID1B	6.5%
PDGFRB	5.7%	FAT1	8.0%	KIT	6.5%
ARID1B	5.7%	KDM6A	8.0%	AXIN1	6.5%

KIT	5.7%	PDGFRB	8.0%	POLD1	6.5%
ARID1A	5.7%	CCNE1	8.0%	FAT1	4.8%
CDKN2A	5.7%	DAXX	8.0%	KDM6A	4.8%
ATRX	4.6%	GNAS	8.0%	PDGFRB	4.8%
TLX3	4.6%	PMS2	8.0%	FGFR3	4.8%
CCNE1	4.6%	CDH4	8.0%	FOXL2	4.8%
DAXX	4.6%	DNMT3A	8.0%	KMT2D	4.8%
GNAS	4.6%	PTCH1	8.0%	NOTCH3	4.8%
PMS2	4.6%	WRN	8.0%	RET	4.8%
FGFR3	4.6%	BUB1B	8.0%	CDKN2B	4.8%
FOXL2	4.6%	EXT1	8.0%	PARP1	4.8%
KMT2D	4.6%	FLT4	8.0%	PIK3CG	4.8%
NOTCH3	4.6%	GLI1	8.0%	POLE	4.8%
RET	4.6%	GLI2	8.0%	XP01	4.8%
AXIN1	4.6%	IL7R	8.0%	RIF1	3.2%
POLD1	4.6%	KMT2A	8.0%	CCNE1	3.2%
CDKN2C	3.4%	NSD1	8.0%	DAXX	3.2%
ERBB3	3.4%	XPA	8.0%	GNAS	3.2%
FLT1	3.4%	YY1AP1	8.0%	PMS2	3.2%

MSS:稳定的微型卫星状态。

对于本实施例中的分析,具有完全应答、部分应答或达到稳定疾病的患者被认为对mTOR抑制剂或ABI-009有应答。

基于来自以上讨论的参考文献的信息,以及申请中(如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共约51名患者),TP53、VHL、RB1、PBRM1、ATRX、KDM6A、RET、SETD2、ARID1A、BAP1、FLT1、NTRK1、TLX3、和BRCA2中的任何一个或多个中的一个或多个突变在至少约5.9%的具有TSC1或TSC2突变的对mTOR抑制剂(例如ABI-009)有应答的患者中观察到。其中,TP53、VHL、RB1、PBRM1中的任何一个或多个中的一个或多个突变在至少约11.8%的具有TSC1或TSC2突变的对mTOR抑制剂(例如ABI-009)有应答的患者中观察到。参见下表21。

基于申请中(如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共约18名患者),TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、TLX3、KDM6A、CDH4、CDKN2C、DAXX、ERBB3、GNAS、IL7R、PDGFRB、PMS2、PTEN、SMARCA4、和YY1AP1中的任何一个或多个中的一个或多个突变在至少约11.1%的具有TSC1或TSC2突变的对mTOR抑制剂(例如ABI-009)有应答的患者中观察到。其中,TP53、RB1、ATRX、FLT1、NTRK1、和TLX3中的任何一个或多个中的一个或多个突变在至少约16.7%的具有TSC1或TSC2突变的对mTOR抑制剂(例如ABI-009)有应答的患者中观察到。参见下表21。

表21.具有TSC1或TSC2突变的mTOR应答患者中的突变频率

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
TP53	43.1%	TP53	44.4%	TP53	42.4%
VHL	17.6%	MSS	33.3%	VHL	27.3%
MSS	11.8%	RB1	22.2%	PBRM1	18.2%
RB1	11.8%	ATRX	16.7%	ARID1A	12.1%
PBRM1	11.8%	FLT1	16.7%	BAP1	12.1%
ATRX	7.8%	NTRK1	16.7%	RET	9.1%
KDM6A	7.8%	TLX3	16.7%	SETD2	9.1%
RET	7.8%	KDM6A	11.1%	RB1	6.1%
SETD2	7.8%	CDH4	11.1%	KDM6A	6.1%
ARID1A	7.8%	CDKN2C	11.1%	BRCA2	6.1%
BAP1	7.8%	DAXX	11.1%	ATRX	3.0%
FLT1	5.9%	ERBB3	11.1%	AR	3.0%
NTRK1	5.9%	GNAS	11.1%	ARID2	3.0%
TLX3	5.9%	IL7R	11.1%	ASXL1	3.0%
BRCA2	5.9%	PDGFRB	11.1%	ATR	3.0%
CDH4	3.9%	PMS2	11.1%	DNMT3A	3.0%
CDKN2C	3.9%	PTEN	11.1%	FANCD2	0.030303
DAXX	3.9%	SMARCA4	11.1%	FGFR3	3.0%
ERBB3	3.9%	YY1API	11.1%	JAK2	3.0%
GNAS	3.9%	TMB<10	11.1%	PTCH1	3.0%

下表22显示了具有TSC1或TSC2突变的对mTOR抑制剂无应答者中的突变频率。在无应答者中发现GLI1、KMT2A、NSD1、RIF1、或XPA的突变在频率上高于对mTOR抑制剂(例如, ABI-009)的应答者。

表22. 具有TSC1或TSC2突变的mTOR无应答者中的突变频率。

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
TP53	50.0%	TP53	57.1%	TP53	33.3%
RB1	30.0%	RB1	42.9%	FGFR3	33.3%
GLI1	20.0%	GLI1	28.6%	KDM6A	33.3%
KMT2A	20.0%	KMT2A	28.6%		
NSD1	20.0%	NSD1	28.6%		
RIF1	20.0%	RIF1	28.6%		
XPA	20.0%	XPA	28.6%		

TSC1分析

下表23显示了具有TSC1突变的患者中的突变频率。基于来自以上讨论的参考文献的信息,以及申请中(如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共44名患者),TP53、RB1、VHL和PBRM1中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC1突变的全部患者中的至少约16.3%的患者中观察到。基于申请中讨论的结果(如在实施方式1、2、3A、3B和5中)(共9个),TP53、RB1、GLI1、KMT2A、NSD1、NTRK1、SMARCA4和XPA中的任何一个或多个中的一个或多

个突变在具有TSC1突变的全部患者中的至少约22.2%的患者中观察到。

表23. 具有TSC1突变的患者中的突变频率。

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
TP53	48.8%	TP53	66.7%	TP53	44.1%
RB1	20.9%	RB1	55.6%	VHL	23.5%
MSS	18.6%	GLI1	22.2%	MSS	20.6%
VHL	18.6%	KMT2A	22.2%	PBRM1	20.6%
PBRM1	16.3%	NSD1	22.2%	RB1	11.8%
ARID1B	9.3%	NTRK1	22.2%	BAP1	11.8%
FANCD2	9.3%	SMARCA4	22.2%	POLD1	11.8%
FAT1	9.3%	XPA	22.2%	SETD2	11.8%
FOXL2	9.3%	APH1A	11.1%	TMB<10	11.8%
KIT	9.3%	ARID1B	11.1%	TMB>10	11.8%
NOTCH3	9.3%	ATRX	11.1%	ARID1B	8.8%
PDGFRB	9.3%	BRCA2	11.1%	FANCD2	0.088235
PTEN	9.3%	BRD4	11.1%	FAT1	8.8%
BAP1	9.3%	BUB1B	11.1%	FOXL2	8.8%
POLD1	9.3%	C19orf40	11.1%	KIT	8.8%
SETD2	9.3%	CCNE1	11.1%	NOTCH3	8.8%
TMB<10	9.3%	CD22	11.1%	PDGFRB	8.8%
TMB>10	9.3%	CDH4	11.1%	PTEN	8.8%
FAN1	7.0%	CDKN2C	11.1%	ARID1A	8.8%
KMT2D	7.0%	CEBPA	11.1%	AXIN1	8.8%
RIF1	7.0%	CHEK1	11.1%	KDM6A	8.8%

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
ARID1A	7.0%	CKS1B	11.1%	PARP1	8.8%
AXIN1	7.0%	CRLF2	11.1%	PIK3CG	8.8%
KDM6A	7.0%	CTCF	11.1%	POLE	8.8%
PARP1	7.0%	CYLD	11.1%	FAN1	5.9%
PIK3CG	7.0%	DICER1	11.1%	KMT2D	5.9%
POLE	7.0%	DMC1	11.1%	RIF1	5.9%
GLI1	4.7%	DNMT3A	11.1%	AR	5.9%
KMT2A	4.7%	EP300	11.1%	BCL11A	5.9%
NSD1	4.7%	ERCC5	11.1%	BLM	5.9%
NTRK1	4.7%	ERBB3	11.1%	CDK12	5.9%
SMARCA4	4.7%	ETS	11.1%	ERRFI1	5.9%
XPA	4.7%	ETV4	11.1%	FANCL	5.9%
ATRX	4.7%	EXO1	11.1%	FGFR3	5.9%
CCNE1	4.7%	EXT1	11.1%	GNAS	5.9%
CDH4	4.7%	FAM123B	11.1%	HNF1A	5.9%
EP300	4.7%	FAN1	11.1%	MGA	5.9%
ERCC5	4.7%	FANCB	11.1%	MSH3	5.9%
FANCF	4.7%	FANCD2	0.111111	NOTCH2	5.9%
MAP3K1	4.7%	FANCF	11.1%	PMS2	5.9%
MSH2	4.7%	FAT1	11.1%	RAD50	5.9%
MUTYH	4.7%	FLT1	11.1%	SMO	5.9%
RBBP8	4.7%	FOXL2	11.1%	XPO1	5.9%
SUFU	4.7%	GATA2	11.1%	ATRX	2.9%
TGFBR2	4.7%	GEN1	11.1%	CCNE1	2.9%
TLX3	4.7%	GLI2	11.1%	CDH4	2.9%
TP53BP1	4.7%	IL7R	11.1%	EP300	2.9%
AR	4.7%	KAT6B	11.1%	ERCC5	2.9%
BCL11A	4.7%	KDR	11.1%	FANCF	2.9%
BLM	4.7%	KIT	11.1%	MAP3K1	2.9%
CDK12	4.7%	KMT2D	11.1%	MSH2	2.9%
ERRFI1	4.7%	MAP3K1	11.1%	MUTYH	2.9%
FANCL	4.7%	MAP3K6	11.1%	RBBP8	2.9%
FGFR3	4.7%	MCL1	11.1%	SUFU	2.9%
GNAS	4.7%	MCM8	11.1%	TGFBR2	2.9%
HNF1A	4.7%	MEF2B	11.1%	TLX3	2.9%
MGA	4.7%	MEN1	11.1%	TP53BP1	2.9%
MSH3	4.7%	MSH2	11.1%	AKT1	2.9%
NOTCH2	4.7%	MUTYH	11.1%	ALK	2.9%
PMS2	4.7%	MYCN	11.1%	APC	2.9%
RAD50	4.7%	NF1	11.1%	ASXL1	2.9%
SMO	4.7%	NOTCH3	11.1%	AXL	2.9%
XPO1	4.7%	PDGFRB	11.1%	BARD1	2.9%
APH1A	2.3%	POLQ	0.111111	BRCA1	2.9%

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
BRCA2	2.3%	POT1	11.1%	BRIP1	2.9%
BRD4	2.3%	PTEN	11.1%	CASC5	2.9%
BUB1B	2.3%	PVRL4	11.1%	C17orf39	2.9%
C19orf40	2.3%	RAF1	11.1%	CREBBP	2.9%
CD22	2.3%	RBBP8	11.1%	DCC	2.9%
CDKN2C	2.3%	RIF1	11.1%	DDR1	2.9%
CEBPA	2.3%	RIT1	11.1%	DDR2	2.9%
CHEK1	2.3%	RNF43	11.1%	EPHA3	2.9%
CKS1B	2.3%	ROS1	11.1%	EPHA5	2.9%
CRLF2	2.3%	RPTOR	11.1%	EZH2	2.9%
CTCF	2.3%	SDHA	11.1%	FAS	2.9%
CYLD	2.3%	SUFU	11.1%	FGF6	2.9%
DICER1	2.3%	TCEB1	11.1%	GATA1	2.9%
DMC1	2.3%	TET2	11.1%	GATA6	2.9%
DNMT3A	2.3%	TGFBR2	11.1%	HGF	2.9%
ERBB3	2.3%	TLX3	11.1%	JAK1	2.9%
ETS	2.3%	TP53BP1	11.1%	JAK2	2.9%
ETV4	2.3%	TSHR	11.1%	KDM5C	2.9%
EXO1	2.3%	WHSC1L1	11.1%	KLF4	2.9%
EXT1	2.3%	YY1AP1	11.1%	KRAS	2.9%
FAM123B	2.3%	ZNF217	11.1%	MAP2K2	2.9%
FANCB	2.3%	MSS	11.1%	MET	2.9%

在具有TSC1突变的患者中,下表24和25分别显示了对mTOR抑制剂(例如,ABI-009)有应答的患者和无应答的患者中的突变频率。如表24中所示,基于来自以上讨论参考文献的信息,以及申请中(如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共约23名患者),VHL、TP53、PBRM1、BAP1、NTRK1、RB1、ATRX、FANCD2、ARID1A、KDM6A中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC1突变的全部应答患者中的至少约8.7%的患者中观察到。基于申请中(如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共4名患者),NTRK1、RB1、TP53、APH1A、ATRX、BUB1B、CD22、CDH4、CDKN2C、CEBPA、CKS1B、CRLF2、ETS、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、MCL1、MEF2B、MUTYH、NF1、NOTCH3、PDGFRB、POT1、PVRL4、RAF1、RBBP8、RIT1、SDHA、SMARCA4、TET2、TGFBR2、TLX3、YY1AP1、和ZNF217中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC1突变的全部应答患者中的至少约25%的患者中观察到。其中,NTRK1、RB1、和TP53中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC1突变的全部应答患者中的至少约50%的患者中观察到。

表24. 具有TSC1突变的mTOR抑制剂应答者中的突变频率。

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
VHL	34.8%	NTRK1	50.0%	VHL	42.1%
TP53	26.1%	RB1	50.0%	PBRM1	31.6%
PBRM1	26.1%	TP53	50.0%	TP53	21.1%
BAP1	13.0%	APH1A	25.0%	BAP1	15.8%
NTRK1	8.7%	ATRX	25.0%	ARID1A	10.5%
RB1	8.7%	BUB1B	25.0%	KDM6A	10.5%
ATRX	8.7%	CD22	25.0%	ATRX	5.3%
FANCD2	8.7%	CDH4	25.0%	FANCD2	5.3%
ARID1A	8.7%	CDKN2C	25.0%	AR	5.3%
KDM6A	8.7%	CEBPA	25.0%	BCL11A	5.3%
APH1A	4.3%	CKS1B	25.0%	CASC5	5.3%
BUB1B	4.3%	CRLF2	25.0%	DCC	5.3%
CD22	4.3%	ETS	25.0%	FGFR3	5.3%
CDH4	4.3%	FAM123B	25.0%	GATA1	5.3%
CDKN2C	4.3%	FANCD2	25.0%	KDM5C	5.3%
CEBPA	4.3%	FLT1	25.0%	MLLT10	5.3%
CKS1B	4.3%	IL7R	25.0%	NF2	5.3%
CRLF2	4.3%	KDR	25.0%	PARP1	5.3%
ETS	4.3%	MAP3K6	25.0%	PIK3CG	5.3%
FAM123B	4.3%	MCL1	25.0%	PTPRD	5.3%
FLT1	4.3%	MEF2B	25.0%	RET	5.3%
IL7R	4.3%	MUTYH	25.0%	SETD2	5.3%
KDR	4.3%	NF1	25.0%	SMAD2	5.3%
MAP3K6	4.3%	NOTCH3	25.0%	TAF	5.3%
MCL1	4.3%	PDGFRB	25.0%	TRIM37	5.3%
MEF2B	4.3%	POT1	25.0%		
MUTYH	4.3%	PVRL4	25.0%		
NF1	4.3%	RAF1	25.0%		
NOTCH3	4.3%	RBBP8	25.0%		
PDGFRB	4.3%	RIT1	25.0%		
POT1	4.3%	SDHA	25.0%		30
PVRL4	4.3%	SMARCA4	25.0%		
RAF1	4.3%	TET2	25.0%		
RBBP8	4.3%	TGFBR2	25.0%		
RIT1	4.3%	TLX3	25.0%		
SDHA	4.3%	YY1AP1	25.0%		35
SMARCA4	4.3%	ZNF217	25.0%		
TET2	4.3%	MSS	25.0%		

表25. 具有TSC1突变的mTOR抑制剂无应答者中的突变频率

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
TP53	83.3%	TP53	80.0%	TP53	100.0%
RB1	50.0%	RB1	60.0%	FGFR3	100.0%
GLI1	33.3%	GLI1	40.0%	KDM6A	100.0%
KMT2A	33.3%	KMT2A	40.0%		
NSD1	33.3%	NSD1	40.0%		
XPA	33.3%	XPA	40.0%		
ARID1B	16.7%	ARID1B	20.0%		
BRCA2	16.7%	BRCA2	20.0%		
BRD4	16.7%	BRD4	20.0%		
C19orf40	16.7%	C19orf40	20.0%		
CCNE1	16.7%	CCNE1	20.0%		
CHEK1	16.7%	CHEK1	20.0%		
CTCF	16.7%	CTCF	20.0%		
CYLD	16.7%	CYLD	20.0%		
DICER1	16.7%	DICER1	20.0%		
DMC1	16.7%	DMC1	20.0%		
DNMT3A	16.7%	DNMT3A	20.0%		
EP300	16.7%	EP300	20.0%		
ERCC5	16.7%	ERCC5	20.0%		
ERBB3	16.7%	ERBB3	20.0%		
ETV4	16.7%	ETV4	20.0%		
EXO1	16.7%	EXO1	20.0%		
EXT1	16.7%	EXT1	20.0%		
FAN1	16.7%	FAN1	20.0%		
FANCB	16.7%	FANCB	20.0%		
FANCF	16.7%	FANCF	20.0%		
FAT1	16.7%	FAT1	20.0%		
FOXL2	16.7%	FOXL2	20.0%		
GATA2	16.7%	GATA2	20.0%		
GEN1	16.7%	GEN1	20.0%		
GLI2	16.7%	GLI2	20.0%		
KAT6B	16.7%	KAT6B	20.0%		
KIT	16.7%	KIT	20.0%		
KMT2D	16.7%	KMT2D	20.0%		
MAP3K1	16.7%	MAP3K1	20.0%		
MCM8	16.7%	MCM8	20.0%		
MEN1	16.7%	MEN1	20.0%		
MSH2	16.7%	MSH2	20.0%		
MYCN	16.7%	MYCN	20.0%		
POLQ	16.7%	POLQ	20.0%		
PTEN	16.7%	PTEN	20.0%		
RIF1	16.7%	RIF1	20.0%		
RNF43	16.7%	RNF43	20.0%		

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
ROS1	16.7%	ROS1	20.0%		
RPTOR	16.7%	RPTOR	20.0%		
SMARCA4	16.7%	SMARCA4	20.0%		
SUFU	16.7%	SUFU	20.0%		
TCEB1	16.7%	TCEB1	20.0%		
TP53BP1	16.7%	TP53BP1	20.0%		
TSHR	16.7%	TSHR	20.0%		
WHSC1L1	16.7%	WHSC1L1	20.0%		

TSC2分析

下表26显示了具有TSC2突变的患者中的突变频率。基于来自以上讨论的参考文献的信息,以及申请中(如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共47名患者),TP53、RB1、PTEN、BRCA2和CDKN2A中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC2突变的全部患者中的至少约10.9%的患者中观察到。基于申请中(如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共约16名患者),TP53、MSS、ATRX、CDKN2C、DAXX、ERBB3、FLT1、FLT4、GNAS、KDM6A、PMS2、PTCH1、PTEN、RB1、RIF1、TLX3、和WRN中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC2突变的全部患者中的至少约12.5%的患者中观察到。

表26. 具有TSC2突变的患者中的突变频率。

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
TP53	52.2%	TP53	37.5%	TP53	60.0%
MSS	37.0%	MSS	31.3%	MSS	40.0%
TMB<10	26.1%	ATRX	12.5%	TMB<10	33.3%
RB1	17.4%	CDKN2C	12.5%	RB1	20.0%
PTEN	13.0%	DAXX	12.5%	CDKN2A	16.7%
BRCA2	10.9%	ERBB3	12.5%	PTEN	13.3%
CDKN2A	10.9%	FLT1	12.5%	BRCA2	13.3%
DAXX	8.7%	FLT4	12.5%	ARID1B	10.0%
PTCH1	6.5%	GNAS	12.5%	AXIN1	10.0%
CIC	6.5%	KDM6A	12.5%	CDKN2B	10.0%
FANCD2	6.5%	PMS2	12.5%	KIT	10.0%
RET	6.5%	PTCH1	12.5%	DAXX	6.7%
SETD2	6.5%	PTEN	12.5%	CIC	6.7%
ARID1B	6.5%	RB1	12.5%	FANCD2	6.7%
AXIN1	6.5%	RIF1	12.5%	RET	6.7%
CDKN2B	6.5%	TLX3	12.5%	SETD2	6.7%
KIT	6.5%	TMB<10	12.5%	ALK	6.7%
ATRX	4.3%	WRN	12.5%	ARID1A	6.7%
CDKN2C	4.3%	AR	6.3%	ATM	6.7%

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
ERBB3	4.3%	ARID2	6.3%	BAP1	6.7%
FLT1	4.3%	ASMTL	6.3%	ERRFI1	6.7%
FLT4	4.3%	ASXL1	6.3%	PARP1	6.7%
GNAS	4.3%	ATR	6.3%	PDE4DIP	6.7%
KDM6A	4.3%	BCL2L11	6.3%	POLD1	6.7%
PMS2	4.3%	BLM	6.3%	SMO	6.7%
RIF1	4.3%	BRCA2	6.3%	TMB>10	6.7%
TLX3	4.3%	BRIP1	6.3%	PTCH1	3.3%
WRN	4.3%	BUB1B	6.3%	ARID2	3.3%
ARID2	4.3%	C17orf70	6.3%	ASXL1	3.3%
ASXL1	4.3%	CARM1	6.3%	ATR	3.3%
ATR	4.3%	CCNE1	6.3%	CCNE1	3.3%
CCNE1	4.3%	CDH4	6.3%	DNMT3A	3.3%
DNMT3A	4.3%	CDKN1A	6.3%	ETV1	3.3%
ETV1	4.3%	CDKN1B	6.3%	FGFR3	3.3%
FGFR3	4.3%	CIC	6.3%	JAK2	3.3%
JAK2	4.3%	DNMT1	6.3%	PDGFRA	3.3%
PDGFRA	4.3%	DNMT3A	6.3%	RAD21	3.3%
RAD21	4.3%	EPCAM	6.3%	RAD50	3.3%
RAD50	4.3%	EPHA5	6.3%	SOCS1	3.3%
SOCS1	4.3%	ETV1	6.3%	VHL	3.3%
VHL	4.3%	EXT1	6.3%	APC	3.3%
ALK	4.3%	EZH2	6.3%	B2M	3.3%
ARID1A	4.3%	FANCA	6.3%	BRAF	3.3%
ATM	4.3%	FANCD2	6.3%	BRCA1	3.3%
BAP1	4.3%	FANCL	6.3%	CCND3	3.3%
ERRFI1	4.3%	FAS	6.3%	CD274	3.3%
PARP1	4.3%	FAT1	6.3%	CD36	3.3%
PDE4DIP	4.3%	FGFR3	6.3%	CDC73	3.3%
POLD1	4.3%	FGFR4	6.3%	CSF1R	3.3%
SMO	4.3%	FOXO1	6.3%	DICER1	3.3%
TMB>10	4.3%	GLI2	6.3%	EP300	3.3%
AR	2.2%	H19	6.3%	ERBB4	0.033333
ASMTL	2.2%	HELQ	6.3%	ERCC5	3.3%
BCL2L11	2.2%	IL7R	6.3%	ERRC4	3.3%
BLM	2.2%	JAK2	6.3%	FBX011	3.3%
BRIP1	2.2%	JAZF1	6.3%	FLCN	3.3%
BUB1B	2.2%	KEAP1	6.3%	FLT3	3.3%
C17orf70	2.2%	KLF4	6.3%	HNF1A	3.3%
CARM1	2.2%	MGA	6.3%	KDM4C	3.3%
CDH4	2.2%	NPM1	6.3%	KDM5C	3.3%
CDKN1A	2.2%	NR0B1	6.3%	KMT2D	3.3%
CDKN1B	2.2%	NRG1	6.3%	KRAS	3.3%

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
DNMT1	2.2%	NTRK1	6.3%	MAP3K1	3.3%
EPCAM	2.2%	PDGFRA	6.3%	MAP3K6	3.3%
EPHA5	2.2%	PDGFRB	6.3%	MLH1	3.3%
EXT1	2.2%	PIK3C2B	6.3%	MSH6	3.3%
EZH2	2.2%	PRKDC	6.3%	mTOR	3.3%
FANCA	2.2%	PRKDC	6.3%	MYC	3.3%
FANCL	2.2%	RAD21	6.3%	MYCN	3.3%
FAS	2.2%	RAD50	6.3%	NBN	0.033333
FAT1	2.2%	RET	6.3%	NF1	3.3%
FGFR4	2.2%	RSPO2	6.3%	PBRM1	3.3%
FOXO1	2.2%	SETBP1	6.3%	PDCD1LG2	3.3%
GLI2	2.2%	SETD2	6.3%	PIK3CA	3.3%
H19	2.2%	SMARCA4	6.3%	RANBP2	3.3%
HELQ	2.2%	SOCS1	6.3%	RICTOR	3.3%
IL7R	2.2%	TRIM37	6.3%	WHSC1L1	3.3%
JAZF1	2.2%	UIMC1	6.3%	XPO1	3.3%
KEAP1	2.2%	VHL	6.3%		
KLF4	2.2%	YY1API	6.3%		

在具有TSC2突变的患者中,下表27分别显示了对mTOR抑制剂(例如,ABI-009)有应答的患者中的突变频率。如表27中所示,基于来自上面讨论的参考文献的信息,以及申请中(如在实施方式1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共28名具有TSC2突变的应答患者),TP53、RB1、BRCA2、RET和SETD2中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC2突变的全部应答患者中的至少约10.7%的患者中观察到。基于申请中(例如在实施例1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共约14名具有TSC2突变的应答患者),TP53、ATRX、DAXX、ERBB3、FLT1、GNAS、KDM6A、PMS2、PTEN、RB1、和TLX3中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC2突变的全部应答患者中的至少约14.3%的患者观察到。BRIP1、BUB1B、CDKN2C、FANCD2、FLT4、PDGFRA、PTCH1、RIF1、VHL、WRN中的突变在具有TSC2突变的mTOR无应答者中观察到。

表27. 具有TSC2突变的mTOR抑制剂应答者中的突变频率

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
TP53	57.1%	TP53	42.9%	TP53	71.4%
MSS	17.9%	MSS	35.7%	RB1	14.3%
RB1	14.3%	ATRX	14.3%	BRCA2	14.3%
BRCA2	10.7%	DAXX	14.3%	RET	14.3%
RET	10.7%	ERBB3	14.3%	SETD2	14.3%
SETD2	10.7%	FLT1	14.3%	ARID1A	14.3%
ATRX	7.1%	GNAS	14.3%	ARID2	7.1%
DAXX	7.1%	KDM6A	14.3%	ASXL1	7.1%
ERBB3	7.1%	PMS2	14.3%	ATR	7.1%

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
FLT1	7.1%	PTEN	14.3%	DNMT3A	7.1%
GNAS	7.1%	RB1	14.3%	JAK2	7.1%
KDM6A	7.1%	TLX3	14.3%	PTCH1	7.1%
PMS2	7.1%	TMB<10	14.3%	APC	7.1%
PTEN	7.1%	AR	7.1%	ARID1B	7.1%
TLX3	7.1%	ARID2	7.1%	AXIN1	7.1%
TMB<10	7.1%	ASMTL	7.1%	BAP1	7.1%
ARID2	7.1%	ASXL1	7.1%	B2M	7.1%
ASXL1	7.1%	ATR	7.1%	CCND3	7.1%
ATR	7.1%	BCL2L11	7.1%	CD36	7.1%
DNMT3A	7.1%	BLM	7.1%	CD274	7.1%
JAK2	7.1%	BRCA2	7.1%	CDC73	7.1%
PTCH1	7.1%	C17orf70	7.1%	CDKN2A	7.1%
ARID1A	7.1%	CARM1	7.1%	CDKN2B	7.1%
AR	3.6%	CCNE1	7.1%	CSF1R	7.1%
ASMTL	3.6%	CDH4	7.1%	DICER1	7.1%
BCL2L11	3.6%	CDKN1A	7.1%	ERBB4	7.1%
BLM	3.6%	CDKN1B	7.1%	FBX011	7.1%
C17orf70	3.6%	CDKN2C	7.1%	FLCN	7.1%
CARM1	3.6%	CIC	7.1%	FLT3	7.1%
CCNE1	3.6%	DNMT1	7.1%	KDM4C	7.1%
CDH4	3.6%	DNMT3A	7.1%	KRAS	7.1%
CDKN1A	3.6%	EPCAM	7.1%	MAP3K1	7.1%
CDKN1B	3.6%	EPHA5	7.1%	MSH6	7.1%
CDKN2C	3.6%	ETV1	7.1%	mTOR	7.1%
CIC	3.6%	EXT1	7.1%	NBN	7.1%
DNMT1	3.6%	EZH2	7.1%	PDCD1LG2	7.1%
EPCAM	3.6%	FANCA	7.1%	RANBP2	7.1%
EPHA5	3.6%	FANCL	7.1%	RICTOR	7.1%
ETV1	3.6%	FAS	7.1%	VHL	7.1%
EXT1	3.6%	FAT1	7.1%	XPO1	7.1%
EZH2	3.6%	FGFR3	7.1%		
FANCA	3.6%	FGFR4	7.1%		
FANCL	3.6%	FLT4	7.1%		
FAS	3.6%	FOXO1	7.1%		
FAT1	3.6%	GLI2	7.1%		
FGFR3	3.6%	H19	7.1%		
FGFR4	3.6%	HELQ	7.1%		
FLT4	3.6%	IL7R	7.1%		
FOXO1	3.6%	JAK2	7.1%		
GLI2	3.6%	JAZF1	7.1%		
H19	3.6%	KEAP1	7.1%		
HELQ	3.6%	KLF4	7.1%		

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
IL7R	3.6%	MGA	7.1%		
JAZF1	3.6%	NPM1	7.1%		
KEAP1	3.6%	NRG1	7.1%		
KLF4	3.6%	NR0B1	7.1%		
MGA	3.6%	NTRK1	7.1%		
NPM1	3.6%	PRKDC	7.1%		
NRG1	3.6%	PDGFRB	7.1%		
NR0B1	3.6%	PIK3C2B	7.1%		
NTRK1	3.6%	PRKDC	7.1%		
PRKDC	3.6%	PTCH1	7.1%		
PDGFRB	3.6%	RAD21	7.1%		
PIK3C2B	3.6%	RAD50	7.1%		
PRKDC	3.6%	RET	7.1%		
RAD21	3.6%	RIF1	7.1%		
RAD50	3.6%	RSPO2	7.1%		
RIF1	3.6%	SETBP1	7.1%		
RSPO2	3.6%	SETD2	7.1%		
SETBP1	3.6%	SMARCA4	7.1%		
SMARCA4	3.6%	SOCS1	7.1%		
SOCS1	3.6%	TRIM37	7.1%		
TRIM37	3.6%	UIMC1	7.1%		
UIMC1	3.6%	WRN	7.1%		
WRN	3.6%	YY1AP1	7.1%		

双等位基因分析

基于来自以上讨论的参考文献的信息,以及申请中(如在实施方式1、2、3A、3B和5中)讨论的结果(总共25名在TSC1或TSC2中具有双等位基因突变的患者),MSS、TP53、RB1、BRCA2、ARID1B、CCNE1、KIT、PTEN、CDKN2A中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC1或TSC2双-等位基因突变的全部患者中的至少约13.6%的患者中观察到。基于申请中讨论的结果(如在实施例1、2、3A、3B和5中)(总共约12名在TSC1或TSC2中具有双等位基因突变的患者),TP53、BRCA2、CCNE1、CDH4、CDKN2C、ERBB3、FAT1、GNAS、NSD1、NTRK1、PMS2、RB1、TLX3中的任何一个或多个中的一个或多个突变在具有TSC1或TSC2双等位基因突变的全部患者中的至少约16.7%的患者中观察到。见下表28。

表28. 具有TSC1或TSC2双等位基因(即两点)突变的患者中的突变频率

基因	全部数据	基因	仅ABI-009 pts	基因	仅文献
MSS	40.9%	TP53	25.0%	MSS	70.0%
TP53	36.4%	BRCA2	16.7%	TMB<10	70.0%
RB1	31.8%	CCNE1	16.7%	TP53	50.0%
TMB<10	31.8%	CDH4	16.7%	RB1	50.0%

BRCA2	18.2%	CDKN2C	16.7%	ARID1B	30.0%
ARID1B	18.2%	ERBB3	16.7%	CDKN2A	30.0%
CCNE1	13.6%	FAT1	16.7%	BRCA2	20.0%
KIT	13.6%	GNAS	16.7%	KIT	20.0%
PTEN	13.6%	MSS	16.7%	PTEN	20.0%
CDKN2A	13.6%	NSD1	16.7%	AXIN1	20.0%
CDH4	9.1%	NTRK1	16.7%	CDKN2B	0.2
CDKN2C	9.1%	PMS2	16.7%	ERRFI1	20.0%
ERBB3	9.1%	RB1	16.7%	FANCD2	20.0%
FAT1	9.1%	TLX3	16.7%	PARP1	20.0%
GNAS	9.1%	AR	8.3%	POLD1	20.0%
NSD1	9.1%	ARID1B	8.3%	SMO	20.0%
NTRK1	9.1%	ARID2	8.3%	CCNE1	10.0%
PMS2	9.1%	ASXL1	8.3%	ARID2	10.0%
TLX3	9.1%	ATRX	8.3%	MAP3K1	10.0%
ARID2	9.1%	BLM	8.3%	RAD50	10.0%
MAP3K1	9.1%	BRD4	8.3%	ALK	10.0%
RAD50	9.1%	BUB1B	8.3%	BAP1	10.0%
AXIN1	9.1%	C17orf70	8.3%	C17orf39	10.0%
CDKN2B	9.1%	C19orf40	8.3%	DICER1	10.0%
ERRFI1	9.1%	CDKN1A	8.3%	FLT3	10.0%
FANCD2	9.1%	CEBPA	8.3%	HNFI1A	10.0%
PARP1	9.1%	CHEK1	8.3%	MAP3K6	10.0%
POLD1	9.1%	CIC	8.3%	PBRM1	10.0%
SMO	9.1%	DAXX	8.3%	RANBP2	10.0%
AR	4.5%	EP300	8.3%	RICTOR	10.0%
ASXL1	4.5%	EPCAM	8.3%		
ATRX	4.5%	ERCC5	8.3%		
BLM	4.5%	ETV1	8.3%		
BRD4	4.5%	ETV4	8.3%		
BUB1B	4.5%	EXO1	8.3%		
C17orf70	4.5%	EXT1	8.3%		
C19orf40	4.5%	EZH2	8.3%		
CDKN1A	4.5%	FAN1	8.3%		
CEBPA	4.5%	FANCA	8.3%		
CHEK1	4.5%	FANCF	8.3%		
CIC	4.5%	FANCL	8.3%		
DAXX	4.5%	FGFR3	8.3%		
EP300	4.5%	FGFR4	8.3%		
EPCAM	4.5%	FLT1	8.3%		
ERCC5	4.5%	FLT4	8.3%		
ETV1	4.5%	GLI1	8.3%		
ETV4	4.5%	GLI2	8.3%		
EXO1	4.5%	H19	8.3%		
EXT1	4.5%	HELQ	8.3%		

EZH2	4.5%	IL7R	8.3%	
FAN1	4.5%	JAK2	8.3%	
FANCA	4.5%	KAT6B	8.3%	
FANCF	4.5%	KDM6A	8.3%	
FANCL	4.5%	KIT	8.3%	
FGFR3	4.5%	KLF4	8.3%	
FGFR4	4.5%	MAP3K1	8.3%	
FLT1	4.5%	MCL1	8.3%	
FLT4	4.5%	MCM8	8.3%	
GLI1	4.5%	MGA	8.3%	
GLI2	4.5%	MUTYH	8.3%	
H19	4.5%	NOTCH3	8.3%	
HELQ	4.5%	NR0B1	8.3%	
IL7R	4.5%	NRG1	8.3%	
JAK2	4.5%	PDGFRB	8.3%	
KAT6B	4.5%	PIK3C2B	8.3%	
KDM6A	4.5%	POLQ	8.3%	
KLF4	4.5%	PRKDC	8.3%	
MCL1	4.5%	PTCH1	8.3%	
MCM8	4.5%	PTEN	8.3%	
MGA	4.5%	PVRL4	8.3%	
MUTYH	4.5%	RAD50	8.3%	
NOTCH3	4.5%	RBBP8	8.3%	
NR0B1	4.5%	RET	8.3%	
NRG1	4.5%	RIF1	8.3%	
PDGFRB	4.5%	RIT1	8.3%	
PIK3C2B	4.5%	RNF43	8.3%	
POLQ	4.5%	SDHA	8.3%	
PRKDC	4.5%	SETBP1	8.3%	
PTCH1	4.5%	SETD2	8.3%	
PVRL4	4.5%	SMARCA4	8.3%	
RBBP8	4.5%	SOCS1	8.3%	
RET	4.5%	TET2	8.3%	
RIF1	4.5%	TP53BP1	8.3%	
RIT1	4.5%	TRIM37	8.3%	
RNF43	4.5%	TSHR	8.3%	
SDHA	4.5%	WHSC1L1	8.3%	
SETBP1	4.5%	WRN	8.3%	
SETD2	4.5%	XPA	8.3%	

因为在那些研究中用于检测突变的测序组并不相同,所以基因中的一些可能无法在分析中的每个患者中测试。因此,上面讨论的突变频率仅表明最小频率。

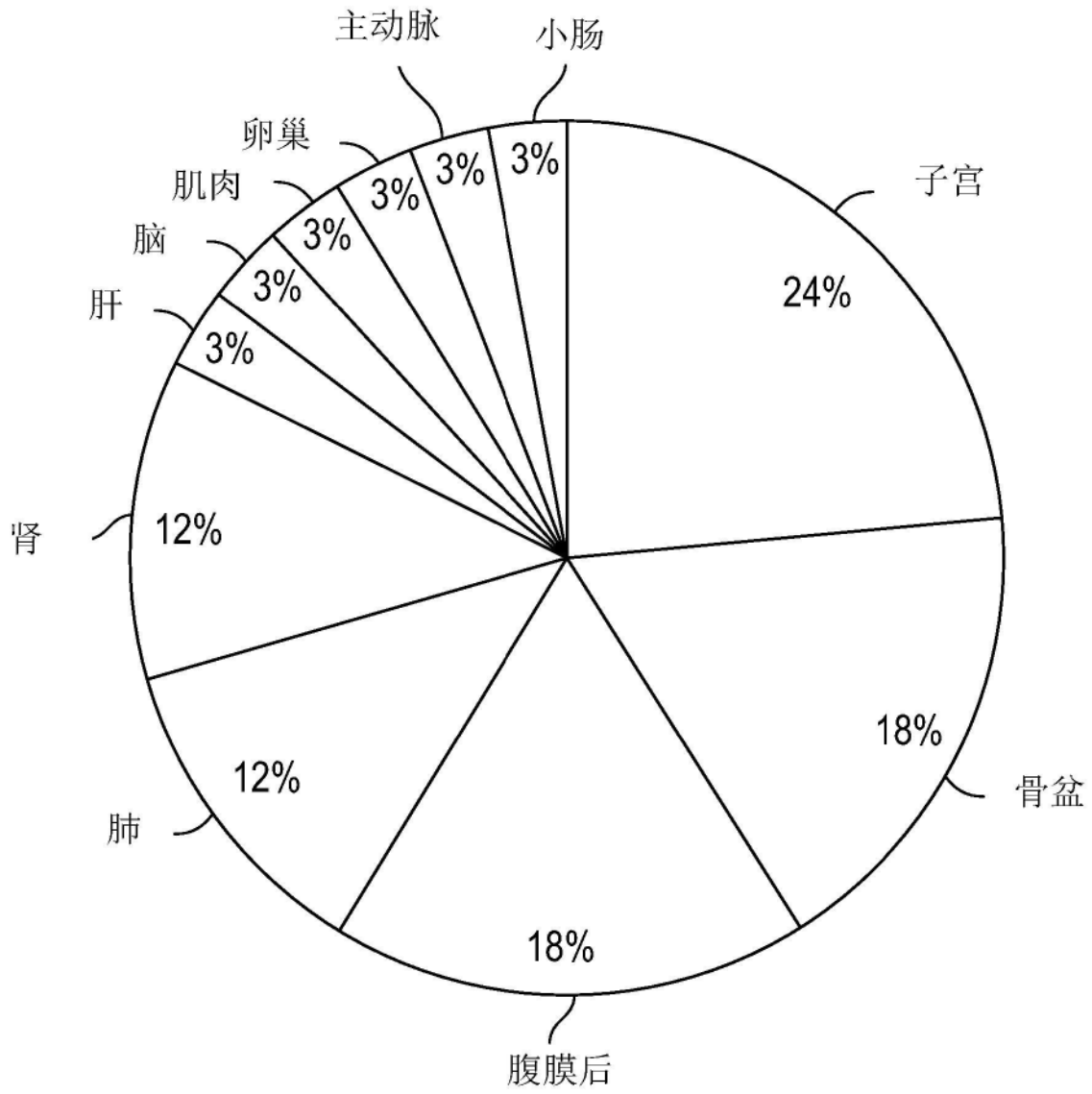


图1

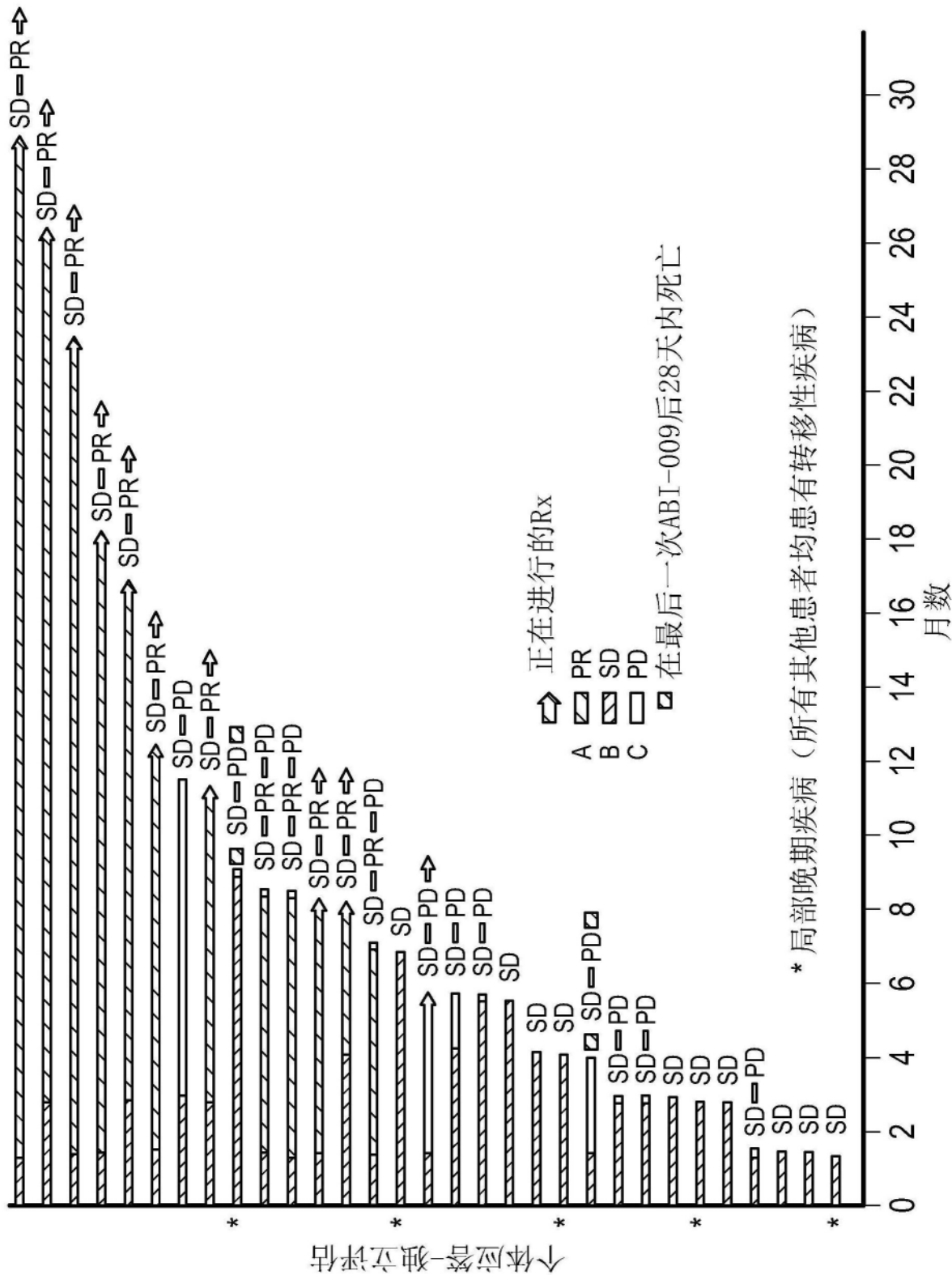


图2A

- 截止2019年11月6日8/12（67%）PR仍在进行中
 - 所有8名应答者仍继续治疗>1年； 3/8>2年

DOR, TTR, 和 PFS		独立 审查	研究人员 审查
		N = 31	
应答持续时间	**		
计算的中值, mo (范围)		15.3+ (5.6, 33.2+)	13.8+ (1.5, 33.2+)
% 持续时间 ≥ 6-mo		92	85
% 持续时间 ≥ 9-mo		75	62
% 持续时间 ≥ 12-mo		67	54
应答的中值时间 (TTR), mo (范围)		1.4 (1.3, 4.1)	1.4 (1.3, 5.6)
中值 PFS, mo (95%CI)		8.9 (5.5, --)	8.4 (5.5, --)
3个月时的PFS率 (PFS3)		79%	80%
6个月时的PFS率 (PFS6)		70%	61%

** DOR是基于在ORR的主要分析日期之后的另外5.5个月随访（2019年11月6月）

图2B

156

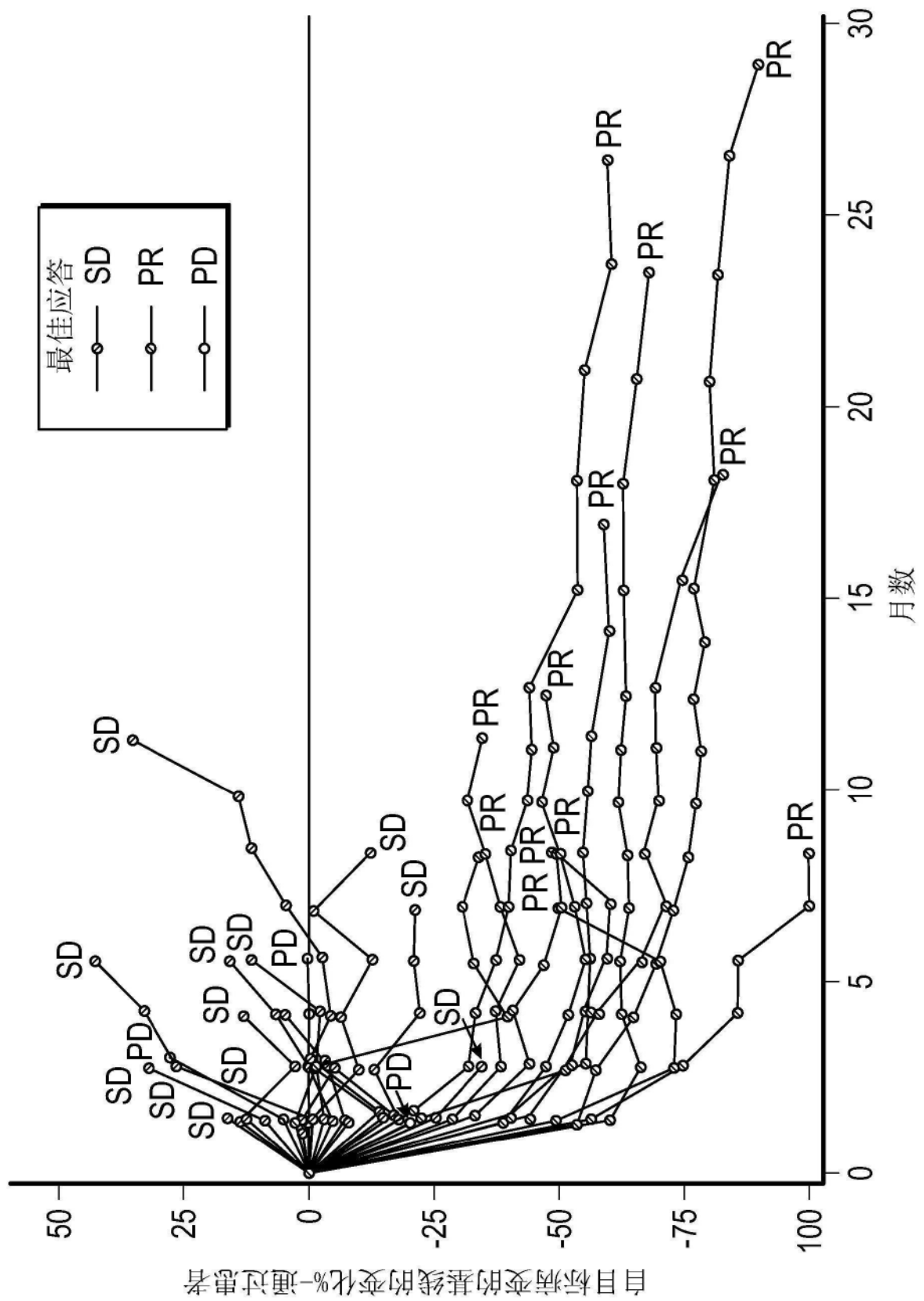


图3

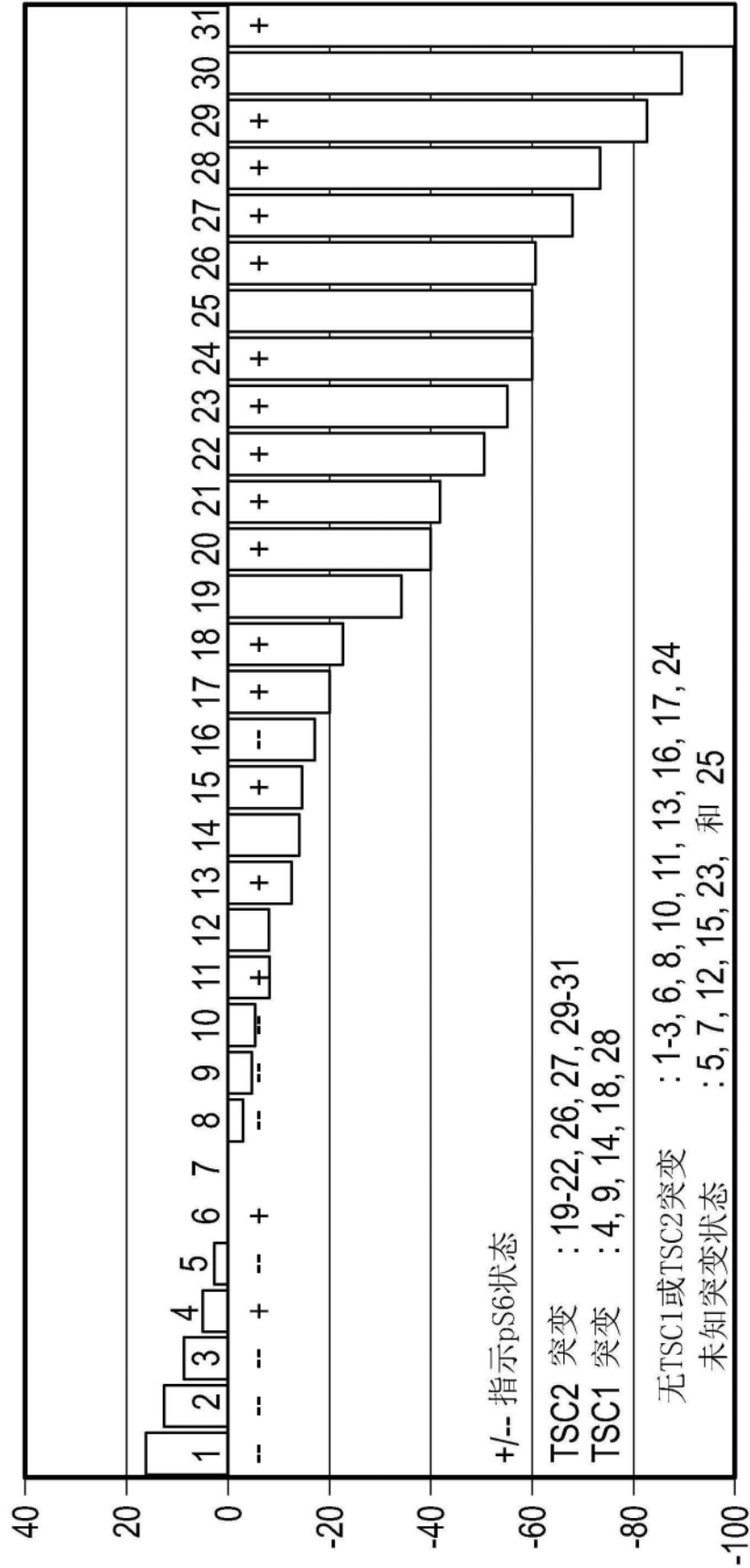


图4

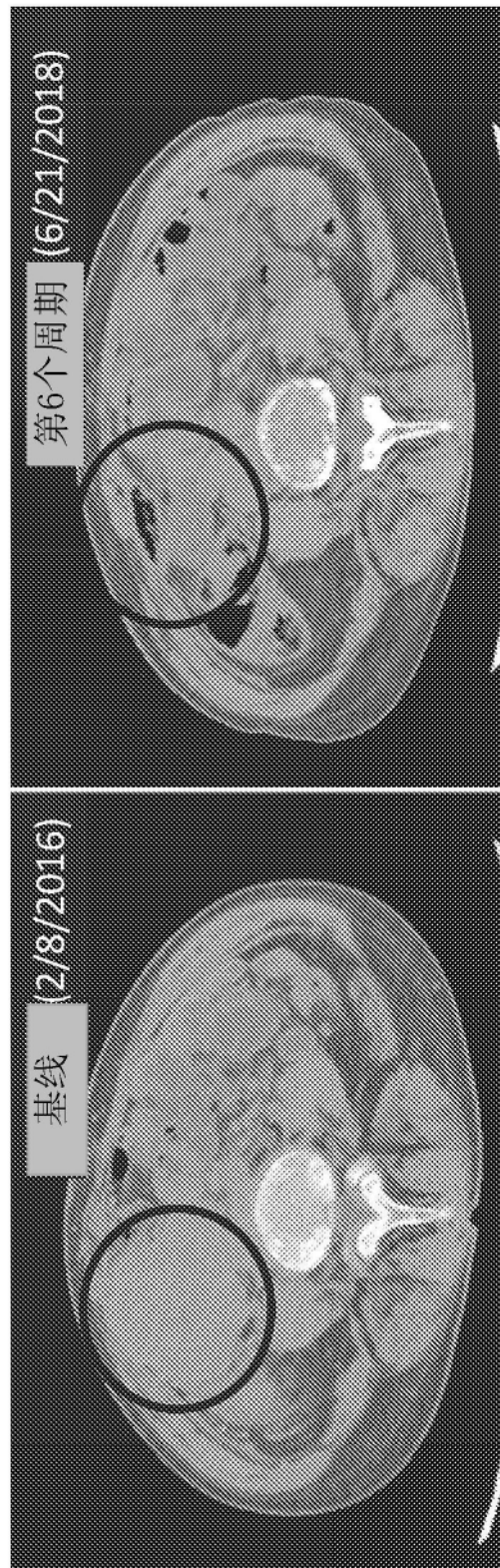


图5A



图5B

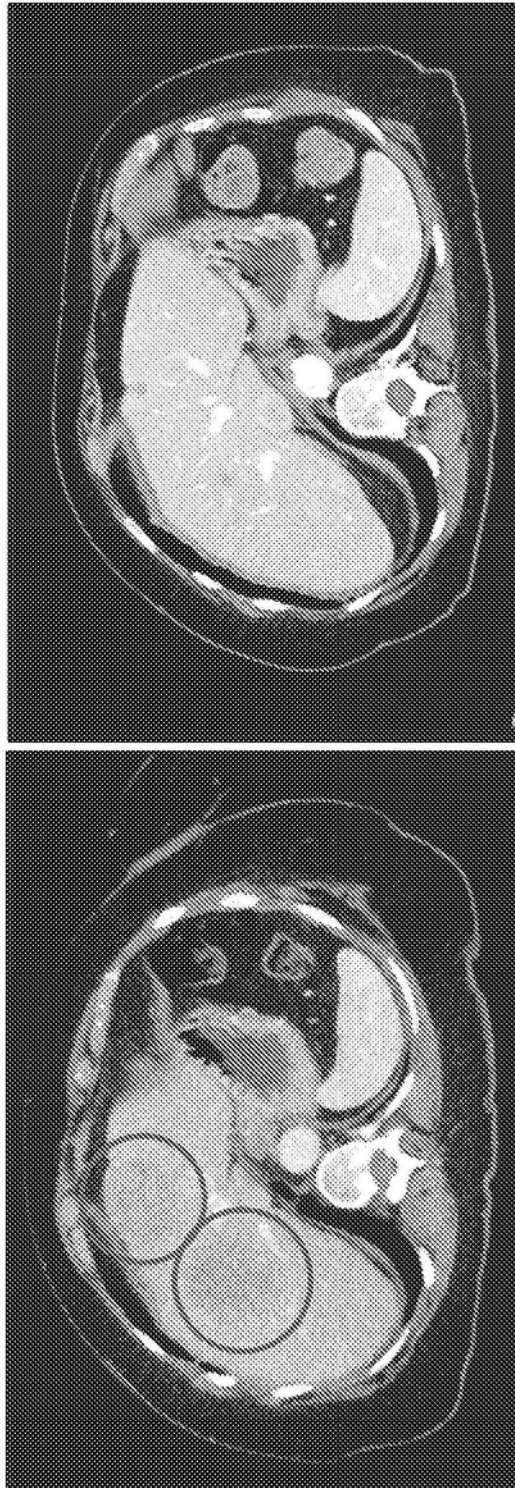


图6A

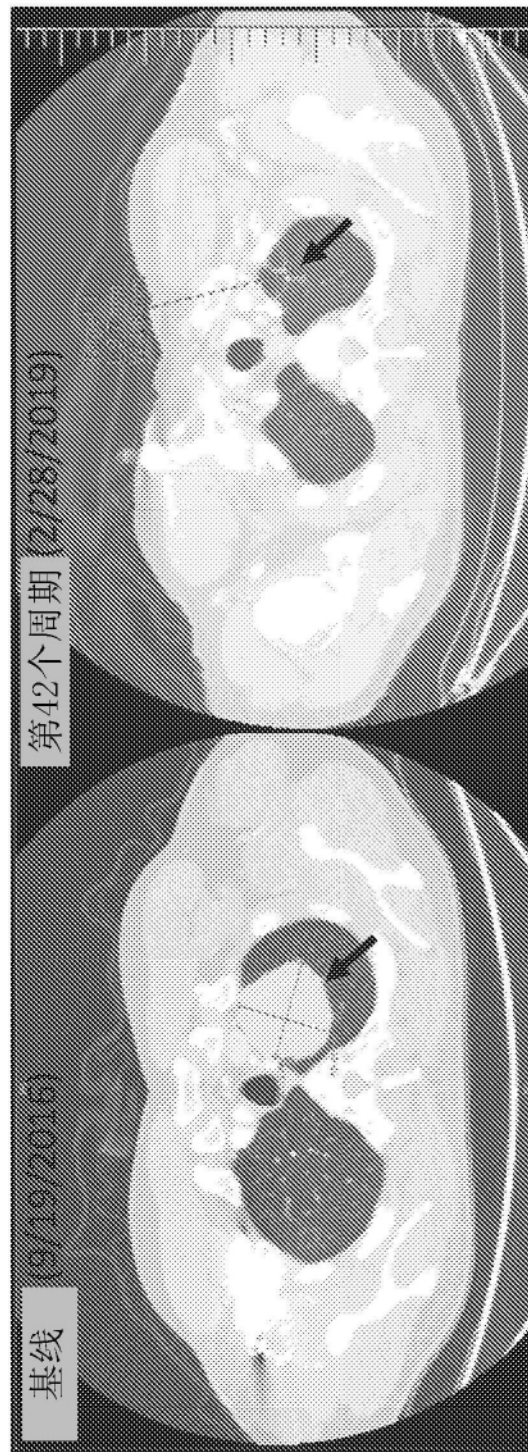


图6B

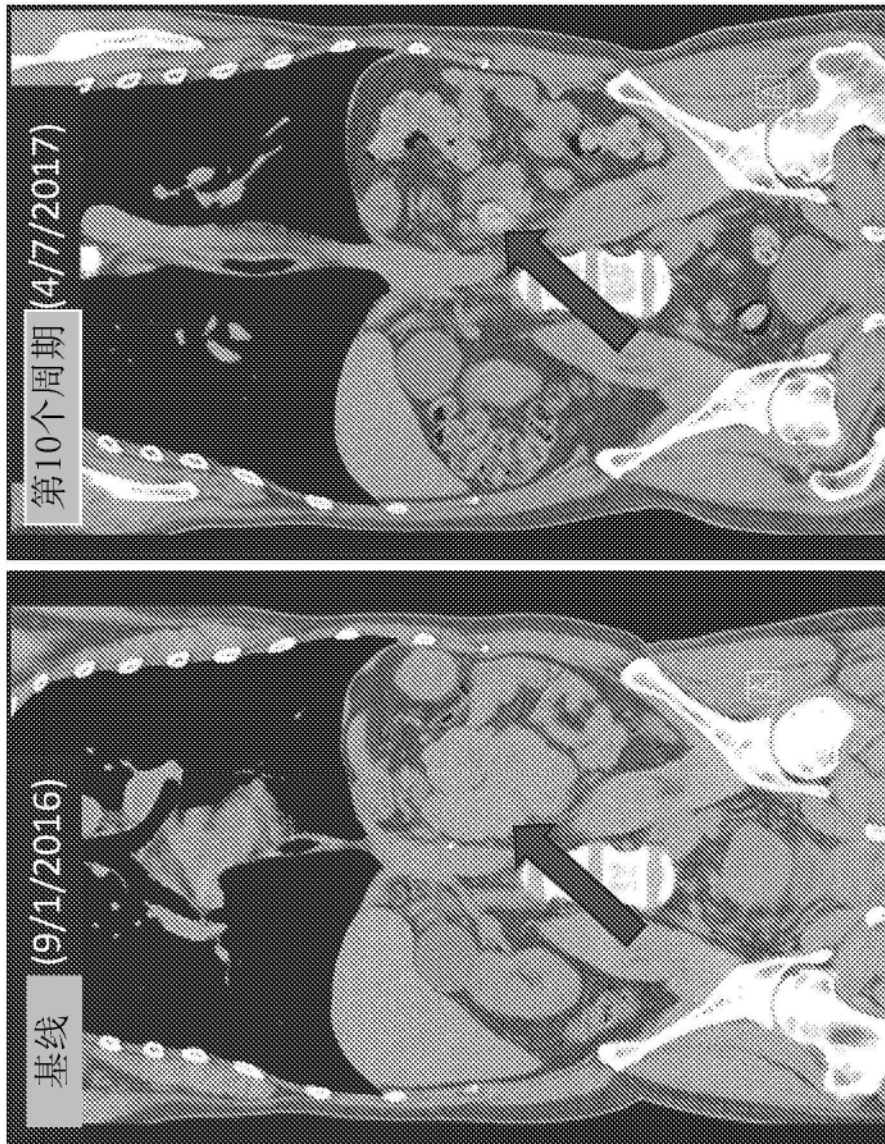


图7

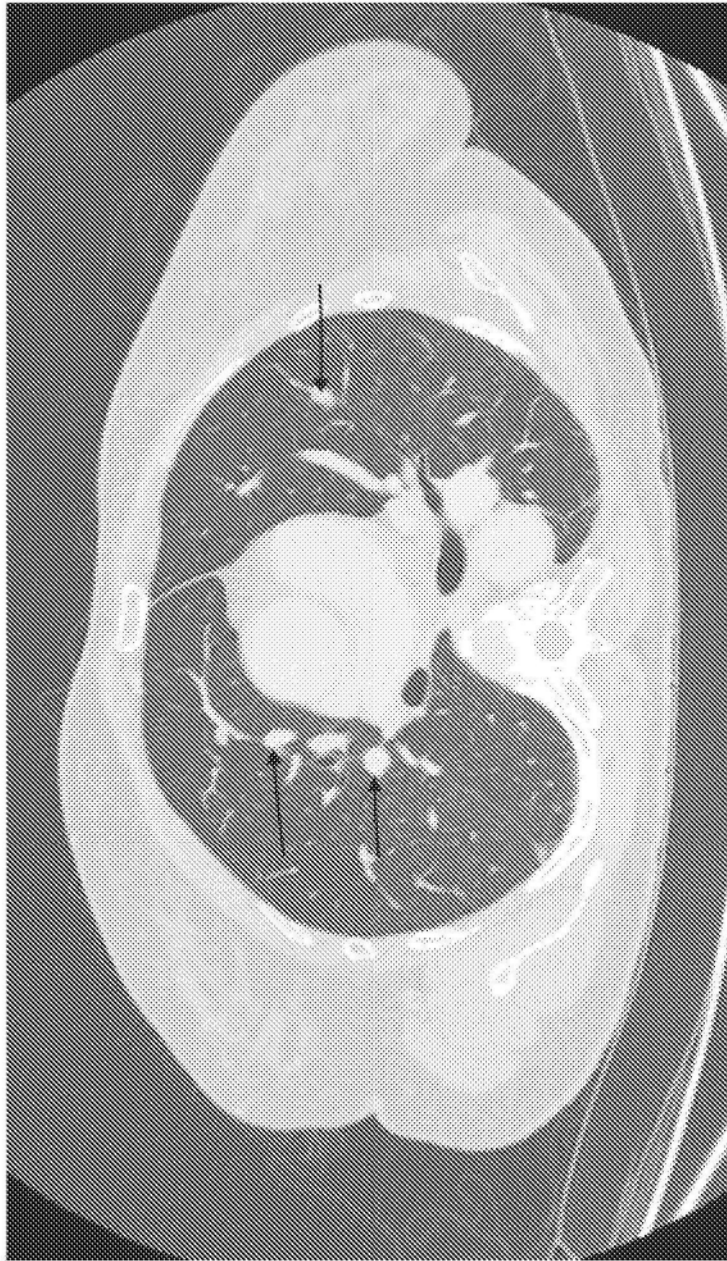


图8

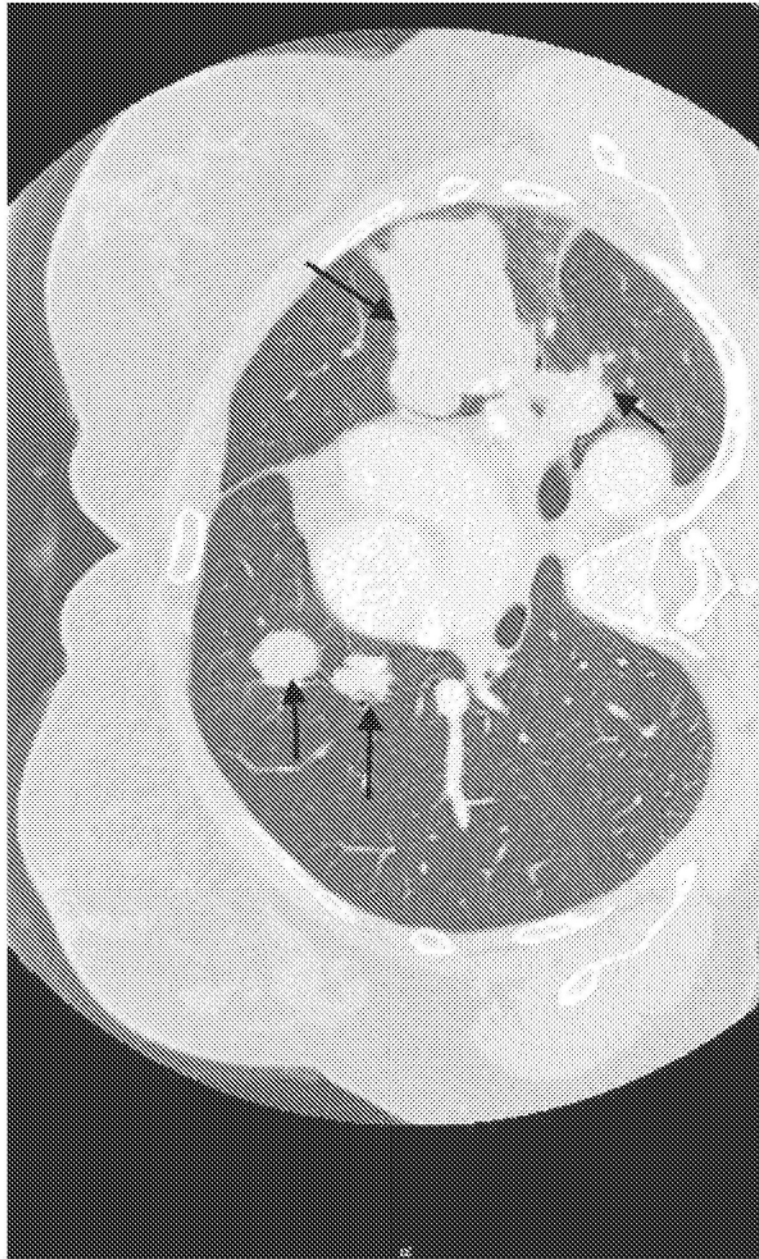


图9



图10

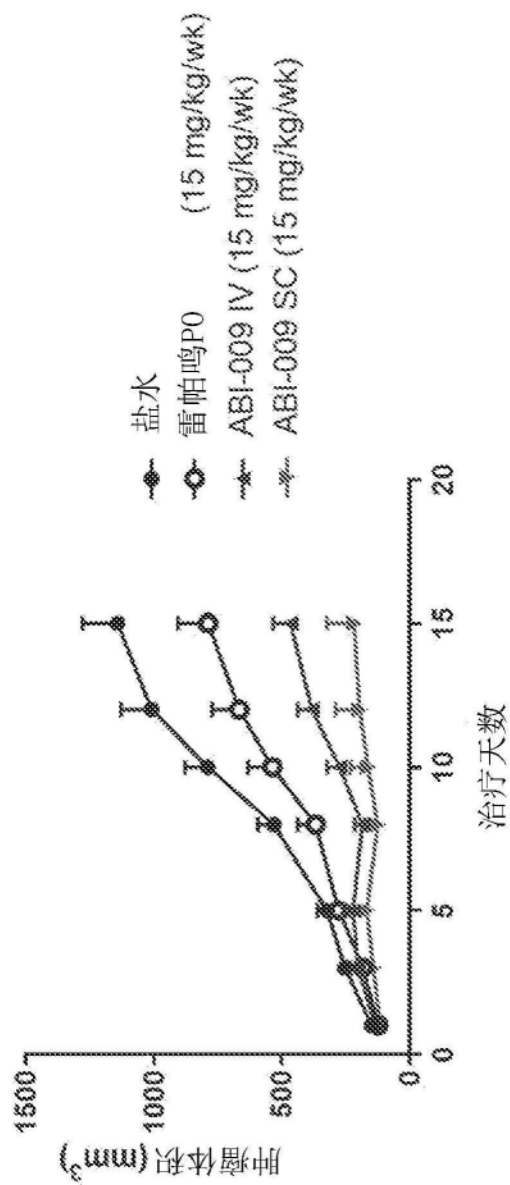


图11A

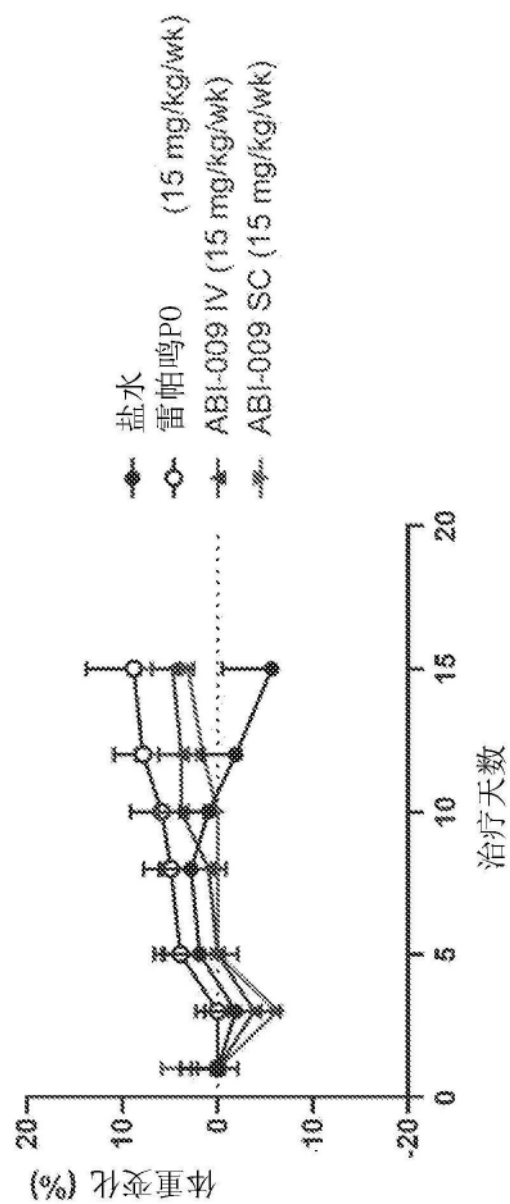


图11B

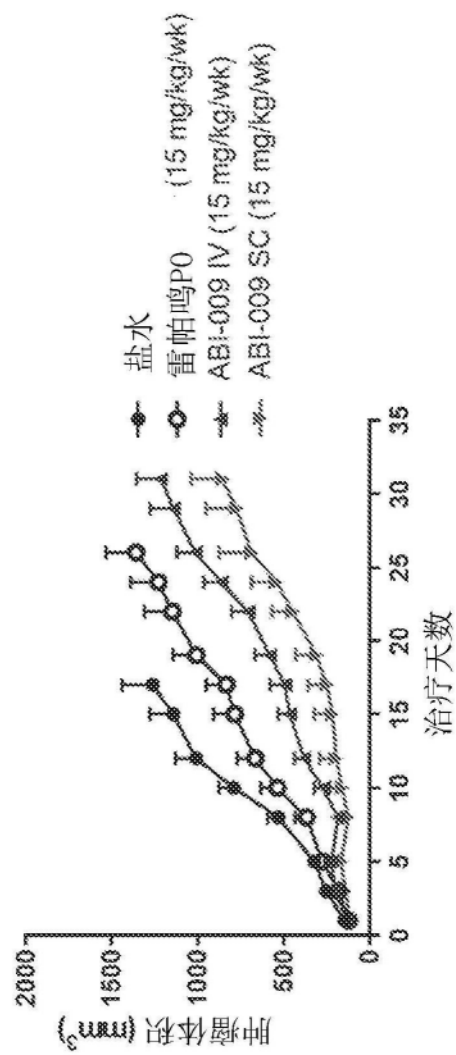


图12A

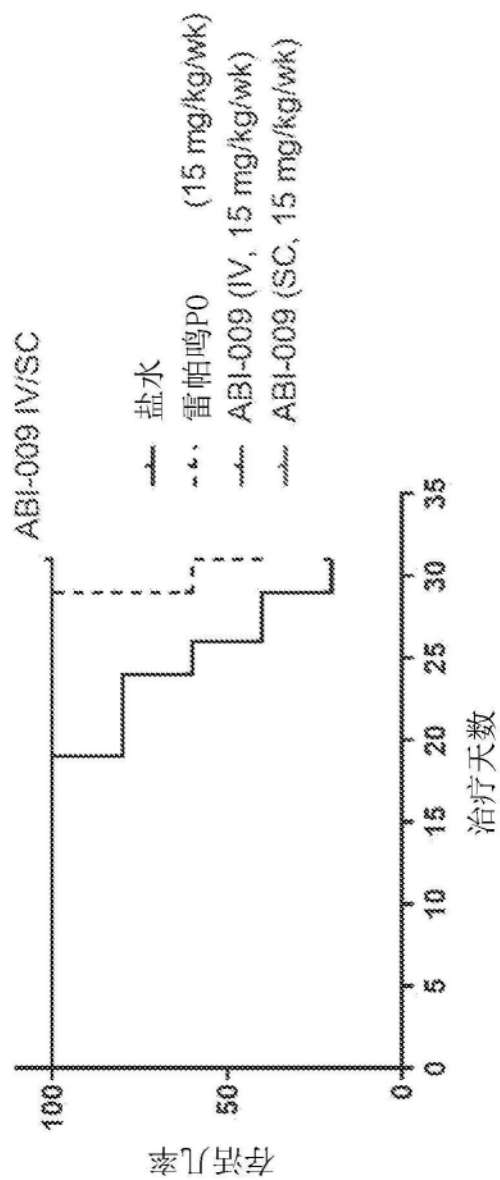


图12B

TSC1和TSC2状态 vs PFS和OS

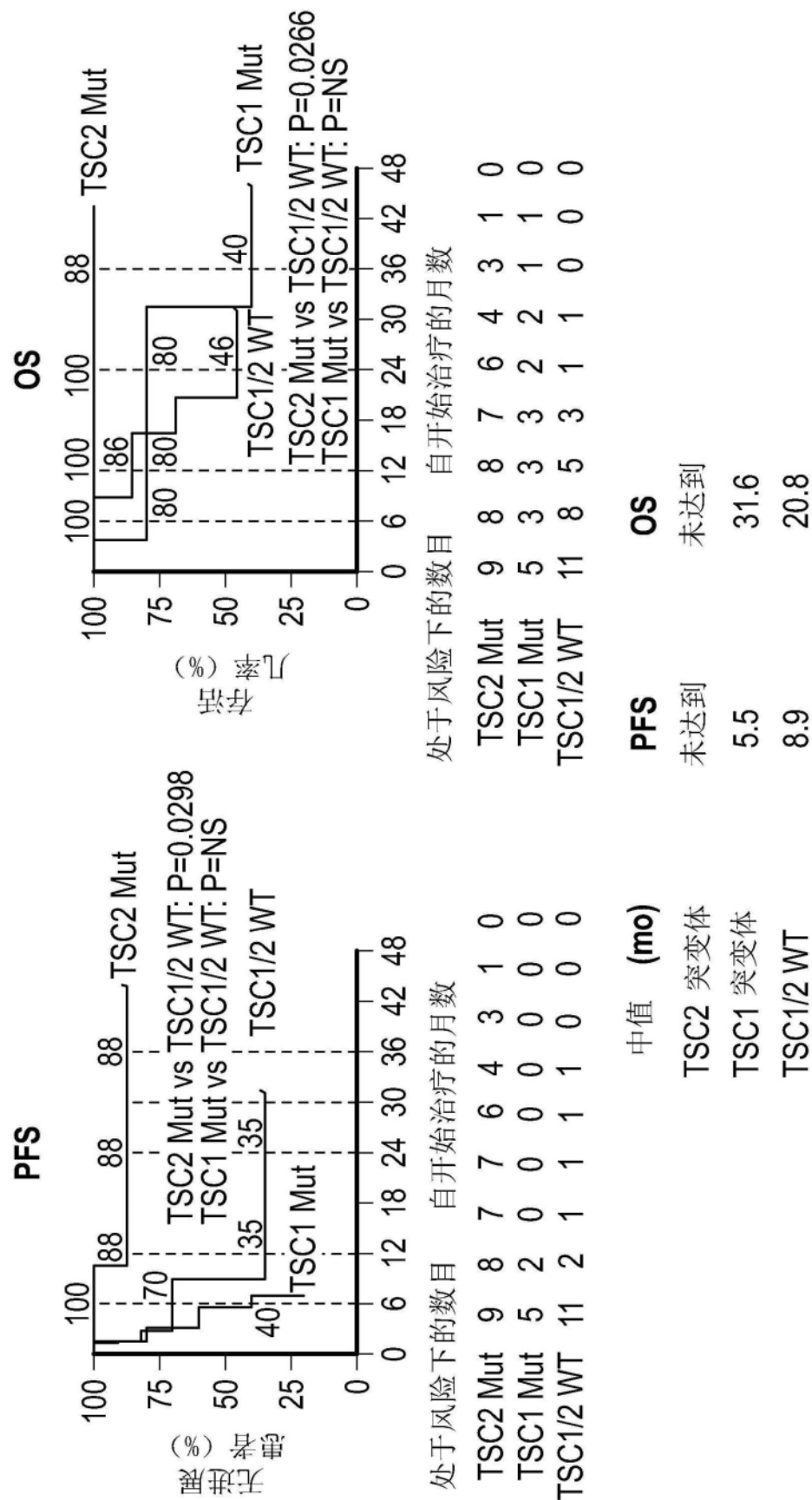


图13

突变视为致病性的（是）；非致病性的（否）

无义突变、框外插入及缺失突变以及影响TSC1/TSC2中的典型剪接位点的突变		TSC1/TSC2中的框内缺失		TSC1/TSC2中的错义突变		TSC1/TSC2中的每一个中的同型接合型缺失突变	
是	否	是	否	是	否	是	否
等位基因频率类似于肿瘤样本中检查的其他癌症基因	若其以显著更低的等位基因频率可见	当框内缺失先前可见并且在LOVD数据库中确认时	影响单一氨基酸的那些将不视为病原性的，除非其通过LOVD数据库报道为致病性的 (https://data.bases.lovd.nl/shared/genes/TSC2)	TSC1: 外显子4-8、氨基酸残基34-224中的错义突变、非保守取代	TSC1: 外显子4-8、氨基酸残基34-224中的错义突变、非保守变化，例如L>V	影响一个或更多外显子的大小的TSC1和TSC2中的每一个中的同型接合型缺失突变	单一拷贝损失是不充足的
存在具有点突变的相同基因的其他等位基因的第二命中丢失的证据	外显子22的3'一半和TSC1的外显子23中的全部中的突变	大小>1个氨基酸中的所有缺失将被视为致病性的		TSC2: 通过LOVD数据库确认的非保守变化 (https://data.bases.lovd.nl/shared/genes/TSC2).	TSC2: 保守变化		

图14A

无义突变、框外插入及缺失突变以及影响TSC1/TSC2中的典型剪接位点的突变		TSC1/TSC2中的框内缺失		TSC1/TSC2中的错义突变		TSC1/TSC2中的每一个中同型接合型缺失突变	
是	否	是	否	是	否	是	否
出现在外显子的最后一个核苷酸位置（3'端，其通常为G）中的一些突变由于剪接效应而失活，类似于内含子剪接突变	影响TSC2的外显子26、氨基酸947-989、和外显子32、氨基酸1272-1295的这类突变为非致病性的，因为这类外显子可剪接出TSC2蛋白而不影响其功能						
	出现在具有高TMB（>10/Mb）的肿瘤中的这类突变可表示偶然背景事件并且不视为致病性的						

图14B