

说明书

发明名称: 包含N, N-二甲基亚双胍的制剂、和包含N,N-二甲基亚双胍与药物的药物组合、组合物、试剂盒及其用途和制备方法
技术领域

[0001] 本申请公开涉及二甲双胍类化合物的新用途, 以及基于该新用途的优势(减量增效、降低生物屏障功能、异质适应性提高等)将之用于与不同组分(Z)组合及其用途。所述Z包括或选自以下组之至少一种: 细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)、(可注射)弱碱性钠盐(简记为C)、亚甲蓝类染料(简记为D)、免疫调节剂(简记为E)如可注射免疫调节剂。

背景技术

[0002] 很多物质在细胞试验中都显示出抗肿瘤活性, 即使活性较强者在动物实验中显示预期效果的概率却往往不大, 而较好效果者在临床实验中显示预期疗效的概率又往往不大, 只有极少数佼佼者被批准获得适应证, 用于最优选的肿瘤的治疗。然而, 千挑万选之下, 临床上又发现即使在适应证范围内的疗效也因而异, 且疗效不近人意者还不少, 其关键限制如下:

[0003] 生物屏障问题。这些细胞反应性药物或其活性形态只有与肿瘤细胞接触才有可能发生抗肿瘤反应, 细胞悬浮液相比于模型动物的瘤体组织已过于简单, 而动物患者的瘤体组织则更为复杂, 生物屏障(组织屏障、胞膜屏障等等)程度也大幅度提升, 成为其细胞反应的关键控制步骤。

[0004] 异质性问题。异质性包括组织异质性、空间异形性、和安全异影响性。同类肿瘤的不同瘤体、或者同一瘤体的不同区域, 都可以在组织屏障功能、形态分布、或安全性影响上大不相同。如果简单地基于药物的细胞试验或动物试验的结果, 不充分考虑上述异质性问题, 则抗肿瘤药物、即使是瘤体给药的药物都难以因质施药, 难以产生预期药效。

[0005] 量效性问题。细胞反应性药物的疗效高度依赖于其抗肿瘤反应浓度, 而其用量通常又受到其副作用的限制。很多药物以部分地降低安全性为代价, 使患者

在治疗过程中经常伴随副作用的折磨，其在较大剂量下提供的疗效性(时效性、有效性、长效性、异质适应性)仍有待提高。例如，由于上述生物屏障和异质性的叠加，药物输运至不同区域的量和保持该量的时间可以非常不同，如果再叠加药物的量效性不强，则部分区域内的抗肿瘤作用可能不足以有效抑制肿瘤细胞，而这些区域有可能成为肿瘤耐药和复发的来源，该药物的弱的量效性于是包括大用量却仍然较低的异质适应性。

[0006] 在现有技术中，二甲双胍(通常为 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$)的适应症为降低2型糖尿病血糖水平。二甲双胍新用途的研究一直在进行，已报导的二甲双胍抗肿瘤作用(以下简称二甲双胍常规抗肿瘤作用)全部是针对肿瘤细胞的，例如通过AMP激活蛋白激酶途径的激活等等去影响肿瘤细胞的增殖(Morales D R, Morris A D. Metformin in Cancer Treatment and Prevention[J]. Annual Review of Medicine, 2015.)。其在细胞试验中显示的针对所选敏感细胞的半数最大有效浓度(EC₅₀)为mM级，100倍以上高于常规抗肿瘤药物例如5-FU的uM级，说明二甲双胍在细胞水平上即使存在抗肿瘤作用也非常之弱。

[0007] 与适应证为抗实体肿瘤的获批药物相比，二甲双胍在如前所述的3个关键限制方面(生物屏障问题、异质性问题、量效性问题)更加突出。总之，常规二甲双胍药物或制剂显示为大用量低疗效(弱量效性)的基本特点，表现为需要长期(例如小鼠实验连续给药30天以上)大剂量给药(例如每天1000–2000mg)却产生仍然非常低的疗效。例如，在以Ki-67为肿瘤增殖标志物的5项二甲双胍临床研究中，仅有2项研究显示Ki-67显著下降，而2项研究显示Ki-67无显著变化，另有一项研究发现Ki-67水平升高(Vancura A, Bu P, Bhagwat M, et al. Metformin as an Anticancer Agent[J]. Trends Pharmacol. Sci., 2018., 第39卷第10期867–878页)。

[0008] 常规二甲双胍药物与其它药物(以细胞反应性抗肿瘤药物为例)的共用，本质上是利用它们之间在细胞水平上的相互作用(阚官婷，俞建东，熊阳，二甲双胍联合化疗药物抗肿瘤的研究进展，中国现代应用药学，2020年8月第37卷第16期，p 2025–2030)。该共用并未改变各活性组分的抗肿瘤药理，常规二甲双胍药物的上述弱量效性依然存在，要解决的问题也不涉及上述生物屏障和异质性问题。

[0009] 本申请涉及局部病变，以瘤体为例进行研究，以解决常规二甲双胍药物及其与其它药物(以细胞反应性抗肿瘤药物为例)共用的上述问题(问题1：量效性太弱、在生物屏障和异质性条件下犹其如此；问题2：与其它药物共用时只能提供问题1限定的细胞毒作用，无助于解决后者的生物屏障和异质性问题)为目标，赋予二甲双胍及其与抗肿瘤药物共用的现有技术所不能、而临床又急需的新治疗价值(例如新适应证)，以满足现有技术尚不能满足的各种临床需求。

发明内容

[0010] 本发明的发明人出乎意料地发现，通常被视作药学等价物的二甲双胍盐酸盐水溶液和N，N-二甲基亚双胍水溶液，在分别介入包含耐药肿瘤细胞的瘤体后，一小时可见瘤内细胞形态差异，实验终点可见抑瘤率差异，这些结果显然与“基本化学结构相同，药效基本相同”的现有构-效观念相矛盾(这也是在现有技术中普遍地将二甲双胍盐称作二甲双胍的基础)，超出了二甲双胍常规抗肿瘤作用的预期。

[0011] 因此，根据本发明的第一个方面，其提供一种专用于病变介入的产品，具体为这样的制剂，所述制剂包含N，N-二甲基亚双胍(简记为R)和任选地介质，例如溶媒，所述制剂不包含能将所述R转化为其盐的酸，例如为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，其中所述N，N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其施用浓度，其中所述施用浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C_R \leq 51\%$ ，优选地，为 $1\% - 50\%$ ，更优选地为 $3\% - 50\%$ 或 $5\% - 30\%$ 。

[0012] 更具体地，本发明的制剂优选地用于治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节，优选地，所述治疗为局部治疗。

[0013] 在一些实施方式中，所述肿瘤包括实体瘤。

[0014] 在一些实施方式中，上述制剂包含介质例如溶媒，优选地，所述溶媒包括水，更优选地例如为注射用水。

[0015] 在一些实施方式中，上述制剂不包括N，N-二甲基亚双胍的盐(简称为二甲双胍盐，简记为R')。

[0016] 在一些实施方式中，上述制剂中N，N-二甲基亚双胍的盐的浓度(w/w)为 $\leq 30\%$ ，优选 $\leq 25\%$ ，优选地 $\leq 10\%$ ，更优选地 $\leq 5\%$ ， $\leq 4\%$ ，或 $\leq 3\%$ ，还更优选

地 $\leq 2\%$ ，特别优选地 $\leq 1\%$ 如为 1% 或 0.5% ，最优选地为 0% ，即所述制剂不包含N，N-二甲基亚双胍的盐。

[0017] 在一些实施方式中，上述制剂中N，N-二甲基亚双胍的施用量为： $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$ ，式中， n_R 为R在一个疗程中的瘤体施用次数， $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且： $q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{Ri}} c_{R(i,j)} \times v_{R(i,j)}$ ，式中， n_{Ri} 为R在第i次施用时施用点数例如进针点数目， $c_{R(i,j)}$ 和 $v_{R(i,j)}$ 分别为R在第ii个施用点例如进针点施用的浓度和体积，其中所述 $v_{R(i,j)} \leq 3$ 倍施用点ii的靶体积(简记为 $v_{R(i,j)}$)，以及 C_R 为 $0.5-51\%$ ，其中 0.5% 为R的共用浓度阈值， 51% 为R的溶解阈值上限。

[0018] 在一些实施方式中，所述制剂为仅用于快速减小病变体积的速效制剂。

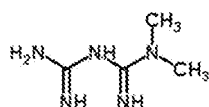
[0019] 在一些实施方式中，所述制剂为仅用于低频次给药的低频有效制剂。

[0020] 在一些实施方式中，所述制剂为液体的提供剂，其中所述液体为微体积液体，以及所述微体积为 $2-1000 \mu l$ 、 $5-500 \mu l$ 、 $5-100 \mu l$ 、 $5-50 \mu l$ 或 $5-20 \mu l$ 。

[0021] 在一些实施方式中，所述N，N-二甲基亚双胍的盐包括N，N-二甲基亚双胍的盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、硝酸盐、碳酸盐等。

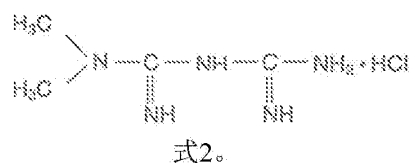
[0022] 在一些实施方式中，所述酸性pH调节剂包括或选自诸如强酸如盐酸、硫酸；或弱酸如乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、和碳酸等。

[0023] 在一些实施方式中，N，N-二甲基亚双胍是化学式为 $C_4H_{11}N_5$ 的有机化合物(a)，其具有下式1：



式1。

[0024] 在一些实施方式中，用作常规药物的二甲双胍药物通常为N，N-二甲基亚双胍与酸的复合物(简称为二甲双胍盐，简记为 R')，其化学式为 $C_4H_{11}N_5 \cdot \text{酸}(a+b)$ ，最常用的二甲双胍药物为二甲双胍盐酸盐($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$)，即盐酸二甲双胍，其具有如下式2：



- [0025] 在一些实施方式中，所述制剂由N，N-二甲基亚双胍和水组成。在一个实施方式中，在所述制剂中，N，N-二甲基亚双胍的施用浓度(C_R , w/w)可以为0.75%、1%、2%、3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或50%，或者其间的任何范围例如0.75%至20%、1%至20%、2%至20%、3%至20%、5%至20%、5%至40%等。在另一实施方式中，在所述制剂中，N，N-二甲基亚双胍的施用浓度(C_R , w/w)为20%、30%、35%、或40%至最大溶解度如51%，或者，可以在0.5%–51%、0.5–50%、1%–50%、5%–50%、15%–50%、25%–50%、35%–50%的范围内。
- [0026] 在一些实施方式中，所述制剂不包含可使得所述水溶液中的N，N-二甲基亚双胍明显转化为二甲双胍盐的酸。具体地，所述酸为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，包括或选自例如盐酸、硫酸、乳酸乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、和碳酸等。
- [0027] 在一些实施方式中，所述制剂专用于病变介入，优选地其用于治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节。
- [0028] 根据本发明的第二个方面，提供了专用于病变介入的制剂，其包含N，N-二甲基亚双胍(简记为R)和任选地溶媒，其中所述制剂不包含能将所述R转化为其盐的酸，例如为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，其中所述N，N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述介入浓度(w/w)为0.5% $\leq C \leq$ 51%，优选地，为1%–50%，更优选地为3%–40%或5%–35%，优选地其用于介入治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节。
- [0029] 在一些实施方式中，所述制剂可以包含溶媒，优选地，所述溶媒包括水，更优选地为注射用水。
- [0030] 在一些实施方式中，上述制剂可以不包括二甲双胍盐。

- [0031] 在一些实施方式中，上述制剂中所述N，N-二甲基亚双胍具有上述第一方面中所述的结构(式1)，并且其浓度(w/w)可以为 $\leq 51\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ ，或 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2\%$ ，如1%、0.75%或0.5%。
- [0032] 在一些实施方式中，所述制剂中所述N，N-二甲基亚双胍(R)的浓度(w/w)可以为0.5%–51%、0.5–50%、1%–40%、5%–50%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、15%–50%、25%–50%、35%–50%、5%–20%、0.5%–10%，或1%–5%，或者 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0033] 在一些实施方式中，所述酸性pH调节剂可以包括或选自盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸和碳酸。
- [0034] 在一些实施方式中，所述制剂由N，N-二甲基亚双胍(R)和水组成。
- [0035] 在一些实施方式中，所述制剂不包含可使得所述水溶液中的N,N-二甲基亚双胍(R)明显转化为二甲双胍盐的酸。
- [0036] 根据本发明的第三个方面，提供了药物组合，所述药物组合包含N，N-二甲基亚双胍(R)和组分(Z)，其中所述N，N-二甲基亚双胍的施用浓度为按重量/重量(w/w)计0.1%–51%，优选地0.2%–50%，所述组分(Z)包括或选自以下组之至少一种：细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)、近中性或弱碱性钠盐(简记为C)、亚甲蓝类染料(简记为D)、免疫调节剂(简记为E)。在一些实施方式中，在上述药物组合中，N，N-二甲基亚双胍(R)具有上述第一方面中所述的结构(式1)。
- [0037] 在一些实施方式中，提供了药物组合，其可用于治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节。
- [0038] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，其中所述N,N-二甲基亚双胍通过以下限定用于提供区别于常规二甲双胍药物(其活性成分为R')的活性形态：
- [0039] 4).不与使得所述R明显转化为R'的酸混合；
- [0040] 5).局部病变施用；
- [0041] 6).一疗程施用量为： $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$ ，
- [0042] 式中， $Q_R < 50\%$ 或25%的所述R'的等效使用量， n_R 为R在一个疗程中的瘤体施用次数， $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且：

$$Q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{R(i)}} c_{R(i)} \times V_{R(i)}$$

[0043] 式中， $n_{R(i)}$ 为R在第i次施用时施用点数例如进针点数目， $c_{R(i)}$ 、和 $V_{R(i)}$ 分别为R在第i个施用点例如进针点施用的浓度和体积，其中所述 $c_{R(i)}$ (W/W)的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%，所述 $V_{R(i)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $V_{靶(i)}$)、体积阈值上限为3倍 $V_{靶(i)}$ ，

[0044] 其中所述R'的活性形态表现为在溶液中与酸完全复合的形式；而R的活性形态表现为在溶液中与酸复合较少，主要以极少或部分复合的形式存在的形态表现，从而通过该区别活性形态的一过性局部作用提供R'难以提供的活性(简记为活性A)，包括以下之至少一种：有效降低生物屏障功能的作用(简记为活性A1)、有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2)、或/和在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(简记为活性A3)。

[0045] 在一些实施方式中，在药物组合中，其为用于治疗实体瘤的药物组合，包含所述R和B，其中：

[0046] 一所述R的活性A至少包括有效降低生物屏障功能(活性A1)；

[0047] 一所述细胞反应性抗肿瘤药物(B)通过以下限定来提供所述细胞反应(简记为活性B)，该反应的关键控制步骤之一是穿过上述生物屏障：

[0048] 1).瘤体施用或/和系统施用；

[0049] 2).一疗程施用量为：

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} Q_{B(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{B'}} c_{B(j')} \times V_{B(j')}$$

[0050] 式中， Q_B 为在所述B的敏感肿瘤中的常规用量， n_B 、 $Q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量， $n_{B'}$ 、 $c_{B(j')}$ 、和 $V_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积。

[0051] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，药物组合，包含所述R、C、或/和D，其中：

[0052] 一所述R的活性A至少包括有效损伤病变组织的作用(活性A2)；

[0053] 一所述C通过以下限定用于提供提高所述R的局部效-毒比的作用(简记为活性C)：

- [0054] 1).与所述R混合施用;
- [0055] 2).所述C与R的混合量比(QC/QR)为0.5至4.0;
- [0056] —所述D通过以下限定提供提高所述R的药物效应的药效:
- [0057] 1).病变施用, 包括与所述R混合施用或分别施用;
- [0058] 2).一疗程施用量QE为 $\leq$ 一过性局部作用有效用量。
- [0059] 在一些实施方式中, 上述药物组合包含所述R和E, 其中:
- [0060] —所述R的活性A至少包括有效降低生物屏障功能的作用(活性A1)、或/和在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(活性A3);
- [0061] —所述E通过以下限定用于提供受益于所述活性A1的效应的免疫调节作用、或/和利用所述活性A3的效应来优化局部或/和全身免疫反应的作用(简记为活性E):
- [0062] 1).病变施用或/和系统施用;
- [0063] 2).一疗程施用量为:

$$Q_E = \sum_{k=1}^{n_E} q_{B(k)} + \sum_{k'=1}^{n_{E'}} c_{E(k')} \times v_{E(k')}$$

- [0064] 式中, Q_E 为 $\leq$ 在所述E的抗病变应用中的常规用量, n_E 、 $q_{B(k)}$ 分别为E在一个疗程中的系统施用次数及第k次($j=1, \dots, n_E$)施用量, $n_{E'}$ 、 $c_{E(k')}$ 、和 $v_{E(k')}$ 分别为E在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第k'次($k'=1, \dots, n_{E'}$)施用时的浓度和体积。

- [0065] 在一些实施方式中, 在上述药物组合中, 所述肿瘤为适于瘤体施用的实体瘤。在一些实施方式中, 在上述药物组合中, 组分(Z)包括细胞反应性抗肿瘤药物(B), 所述R通过以下限定提供常规二甲双胍(活性成分为二甲双胍盐, 简记为R')不能提供的活性(简记为活性A), 包括有效降低生物屏障功能(简记为活性A1):

- [0066] 1).瘤体施用;

- [0067] 2).施用量为: $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$,

- [0068] 式中, n_R 为R在一个疗程中的瘤体施用次数, $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且:

$$Q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_R} C_{R(i,j)} \times V_{R(i,j)},$$

[0069] 式中, n_{Ri} 为R在第i次施用时针点数目, $C_{R(i)}$ 、和 $V_{R(i)}$ 分别为R在第ii个进针点施用的浓度和体积, 其中 $C_{R(i)}$ (W/W) 的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%, 所述 $V_{R(i)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $V_{靶(i)}$)、体积阈值上限为3倍 $V_{靶(i)}$;

[0070] 一所述B通过以下限定提供其关键控制步骤之一是穿过肿瘤组织屏障的特定抗肿瘤作用(简记为活性B):

[0071] 1). 瘤体施用或/和系统施用;

[0072] 2). 施用量为:

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} Q_{B(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{B'}} C_{B(j')} \times V_{B(j')},$$

[0073] 式中, Q_B 为在所述B的敏感肿瘤中的常规用量, n_B 、 $Q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用用量, $n_{B'}$ 、 $C_{B(j')}$ 、和 $V_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积;

[0074] 一所述组合的类型为R的活性A和B的活性B的药物效应互相增强的协同组合。

[0075] 在一些实施方式中, 在上述药物组合中, 组分(Z)包括近中性或弱碱性钠盐(C); R限于病变施用, C通过与所述R混合提高所述R病变施用的效-毒比; 并且C与R的混合量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0。

[0076] 在一些实施方式中, 在上述药物组合中, 其中组分(Z)包括所述亚甲蓝类染料(D); 所述R和D限于病变施用, 并且D通过与R混合或独立施用提高R的药效。

[0077] 在一些实施方式中, 在上述药物组合中, 组分(Z)包括免疫调节剂(E), 其中:

[0078] 一R通过以下限定用于提供常规二甲双胍(活性成分为二甲双胍盐, 简记为 R')不能提供的活性(简记为活性A), 包括有效降低生物屏障功能(简记为活性A1)、和/或在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(简记为活性A3):

[0079] 1). 病变施用;

[0080] 2). 一疗程施用量为: $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} Q_{R(i)}$,

[0081] 式中, n_R 为R在一个疗程中的病变施用次数, $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且:

$$q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{R(i)}} c_{R(i,j)} \times v_{R(i,j)},$$

[0082] 式中, $n_{R(i)}$ 为R在第i次施用时施用点数例如进针点数目, $c_{R(i,j)}$ 和 $v_{R(i,j)}$ 分别为R在第i个施用点例如进针点施用的浓度和体积, 其中所述 $c_{R(i,j)}(W/V)$ 的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%, 所述 $v_{R(i,j)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $v_{\text{靶}(i,j)}$)、体积阈值上限为3倍 $v_{\text{靶}(i,j)}$;

[0083] 一所述E通过以下限定用于提供受益于降低生物屏障功能的免疫调节作用、和/或利用病变内有效释放的病变免疫物质或/和炎症信号来优化局部或/和全身免疫反应的作用(简记为活性E):

[0084] 1).病变施用或/和系统施用;

[0085] 2).一疗程施用量为:

$$Q_E = \sum_{k=1}^{n_E} q_{B(k)} + \sum_{k'=1}^{n_{E'}} c_{E(k')} \times v_{E(k')},$$

[0086] 式中, Q_E 为在所述E的抗病变应用中的常规用量, n_E 、 $q_{B(k)}$ 分别为E在一个疗程中的系统施用次数及第k次($k=1, \dots, n_E$)施用量, $n_{E'}$ 、 $c_{E(k')}$ 和 $v_{E(k')}$ 分别为E在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第k'次($k'=1, \dots, n_{E'}$)施用时的浓度和体积。

[0087] 在一些实施方式中, $c_{R(i,j)}(W/W)$ 的浓度阈值可以为0.1%(协同阈值)或0.2%(有效阈值)、浓度阈值上限为51%; 所述 $v_{R(i,j)}$ 的体积阈值可以为1/800或1/300靶体积(简记为 $v_{\text{靶}(i,j)}$)、体积阈值上限为3倍 $v_{\text{靶}(i,j)}$ 。

[0088] 在一些实施方式中, 在上述药物组合中, N, N-二甲基亚双胍(R)包括<30% (w/w), 优选地 $\leq 5\%$ 二甲双胍盐(R'), 或者更优选地不包括二甲双胍盐(R')。优选地, N, N-二甲基亚双胍(R)为粉针剂的形式。

[0089] 在一些实施方式中, 上述药物组合适用于局部病变如肿瘤, 优选地所述药物组合包含B和/或E, 用于难治性恶性肿瘤, 优选地, 所述难治性恶性肿瘤包括或选自以下组之至少一种: 化疗药物耐药瘤、含不利微环境瘤、抗肿瘤药物停药

瘤、尚无有效化疗药物的肿瘤、常规化疗药物禁忌证或不宜证的患者携带的肿瘤。

- [0090] 在一些实施方式中，上述药物组合适用于异质性肿瘤，其中所述异质性包括组织异质性、空间异形性、和安全异影响性之至少一种，所述异质性肿瘤为根据所述异质性将同类肿瘤的不同瘤体、或者同一瘤体的不同区域设立为不同靶区进行差别化施用有利于治疗的肿瘤。
- [0091] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，组分(Z)包括抗肿瘤药物，所述抗肿瘤药物包括或选自其关键控制步骤之一是穿过肿瘤组织屏障的细胞反应性药物(B)。
- [0092] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，细胞反应性药物包括细胞毒药物和靶向抗肿瘤药物。
- [0093] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，细胞毒药物包括DNA损伤剂、抗代谢药物、微管抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。
- [0094] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，DNA损伤剂的代表性化合物包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、异环磷酰胺、多柔比星。
- [0095] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，抗代谢药物的代表性化合物包括氟尿嘧啶、吉西他滨、甲氨蝶呤。
- [0096] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述微管抑制剂的代表性化合物包括紫杉醇、长春新碱。
- [0097] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，靶向抗肿瘤药物包括吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。
- [0098] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，药物B包括或选自如下的至少一种：顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素、米托蒽醌、吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。

- [0099] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，近中性或弱碱性钠盐(C)包括或选自如下的一种或多种：氯化钠、碳酸氢钠、磷酸二氢钠、乳酸钠、醋酸钠等。优选地，所述弱碱性钠盐(C)包括可注射弱碱性钠盐，如碳酸氢钠。
- [0100] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述亚甲蓝类染料(D)包括或选自如下的一种或多种：亚甲蓝、专利蓝、异硫蓝和新亚甲蓝。
- [0101] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，免疫调节剂(E)包括免疫调节剂和/或免疫抑制剂。具体地，免疫调节剂可以包括或选自如下的一种或多种：生物大分子类免疫调节剂(简称为E1)、免疫细胞类免疫调节剂(简称为E2)、和疫苗类免疫调节剂(简称为E3)。
- [0102] 在一些实施方式中，生物大分子类免疫调节剂可以包括例如免疫检查点抑制剂、细胞因子和TLR激动剂。在一个实施方式中，免疫检查点抑制剂可以包括Anti-PD-1(CD279)，细胞因子包括白细胞介素-15，和TLR激动剂包括CpG ODN 1826(简称为CpG)。
- [0103] 在一些实施方式中，免疫细胞类免疫调节剂包括例如CAR-T细胞疗法、DC细胞疗法、TIL细胞疗法等。
- [0104] 在一些实施方式中，疫苗类免疫调节剂包括卡介苗(BCG)。
- [0105] 在一些实施方式中，在所述药物组合中，二甲基亚双胍(R)的施用浓度(w/w)可以为0.5%–51%、0.5–50%、0.5–45%、1%–45%、5%–45%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、0.5%–10%、1%–5%、15%–50%、25%–50%、35%–50%、5%–20%，或者 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0106] 在一些实施方式中，上述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和阿霉素(多柔比星，DOX)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，且所述阿霉素(DOX)可以以0.025%–1%的浓度施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.5%–50%的浓度施用，且所述阿霉素(DOX)以0.1%–1%的浓度施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和阿霉素(DOX)均瘤体施用。
- [0107] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和异环磷酰胺(IFO)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，所述异环磷酰胺(IFO)

可以以0.1%–15%的浓度施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–45%的浓度施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.1%–10%的浓度施用，更优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.5%–10%的浓度施用。

- [0108] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和顺铂(DDP)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，所述顺铂(DDP)可以以0.01%–0.4%的浓度施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.5%–50%的浓度施用，且所述顺铂(DDP)以0.01%–0.04%的浓度施用。
- [0109] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和5-氟尿嘧啶(5-FU)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，所述5-氟尿嘧啶(5-FU)可以以0.05%–9%的浓度施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–45%的浓度施用，且所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.5%–9%的浓度施用，更优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度施用，且所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.9%–9%的浓度施用。
- [0110] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、顺铂(DDP)和吉西他滨(GEM)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，所述顺铂(DDP)可以以0.05%–1%的浓度施用，所述吉西他滨(GEM)可以以0.5–2%的浓度，优选地以1%的浓度施用。
- [0111] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、紫杉醇(PTX)和5-氟尿嘧啶(5-FU)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，所述5-氟尿嘧啶(5-FU)可以以0.1%–10%的浓度施用，所述紫杉醇可以以0.02–1%的浓度，优选地，以0.03%的浓度施用。
- [0112] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和奥希替尼，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，所述奥希替尼可以以0.05%–2%的浓度施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度施用，且所述奥希替尼以0.15%的浓度施用。
- [0113] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和吉非替尼(GEF)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，所述吉非替尼(GR)可以

以0.1%–2%的浓度施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以1%–50%的浓度施用，且所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度施用。

- [0114] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、顺铂(DDP)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度施用，所述顺铂(DDP)以0.15%的浓度施用。
- [0115] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、异环磷酰胺(IFO)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度施用，所述异环磷酰胺(IFO)以1%的浓度施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度施用。
- [0116] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、阿霉素(DOX)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度施用，所述阿霉素(DOX)以0.05%的浓度施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度施用。
- [0117] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和碳酸氢钠(SB)，其中二甲基亚双胍(R)可以以0.5%–4%的浓度施用，且碳酸氢钠(SB)可以以0.5%–15%，优选地0.5%–10%，更优选地1.5%–9%的浓度施用；优选地二甲基亚双胍(R)以1%–3%的浓度施用，且碳酸氢钠(SB)以1%–9%的浓度施用；更优选地，二甲基亚双胍(R)以3%的浓度施用，且碳酸氢钠(SB)以3%–9%的浓度施用。任选地，所述药物组合还包括浓度为0.5%的异环磷酰胺(IFO)、浓度为0.4%的5-氟尿嘧啶(5-FU)或浓度为0.3%的奥希替尼。
- [0118] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和亚甲蓝类染料(D)如亚甲蓝(MB)。在一个实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和亚甲蓝(MB)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以1%–50%的浓度施用，且所述MB可以以0.3%–5%，优选地0.5%–5%的浓度施用；更优选地，二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度施用，且MB以0.5%–5%的浓度施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度施用，且MB以0.5%–1%的浓度施用。任选地，该药物组合还包括浓度为0.5%–1%的异环磷酰胺(IFO)、浓度为0.4%–1%的5-氟尿嘧啶(5-FU)和浓度为0.3%的奥希替尼中的一种或多种。优选地，包含二甲基亚双胍(R)和亚甲蓝(MB)的药物组合可以瘤体和/或系统施用。在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、MB和以下中的任一种：IFO、5-FU和奥希替

尼，其中二甲基亚双胍(R)以5%的浓度施用，MB以1%的浓度施用，IFO以0.5%的浓度施用，5-FU以0.4%的浓度施用，奥希替尼以浓度0.3%的浓度施用。在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、SB、MB和以下中的任一种：IFO、5-FU和奥希替尼，其中二甲基亚双胍(R)以5%的浓度施用，SB以5%–10%的浓度施用，MB以0.5%的浓度施用，IFO以0.5%的浓度施用，5-FU以0.4%的浓度施用，奥希替尼以浓度0.3%的浓度施用。

[0119] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和免疫调节剂(E)，所述免疫调节剂包括或选自生物大分子类免疫调节剂(简称为E1)、免疫细胞类免疫调节剂(简称为E2)、和疫苗类免疫调节剂(简称为E3)。在一些实施方式中，生物大分子类免疫调节剂可以是例如免疫检查点抑制剂、细胞因子和TLR激动剂。在一个实施方式中，免疫检查点抑制剂可以是Anti-PD-1(CD279)，细胞因子包括白细胞介素-15，和TLR激动剂包括CpG ODN 1826(简称为CpG)，疫苗类免疫调节剂可以是BCG。

[0120] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和CpG ODN 1826(CpG)，其中二甲基亚双胍(R)可以以1%–50%，且CpG可以以0.1%的浓度施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以2.5%–50%的浓度施用，且CpG以0.1%的浓度施用。优选地，该药物组合还包括浓度为1%的MB、浓度为0.5%的IFO和/或浓度为10%的SB。在一些实施方式中，药物组合包含二甲基亚双胍(R)和CpG和以下中的任一种或两种：IFO、MB和SB，其中二甲基亚双胍(R)以2.5%–50%的浓度施用，IFO以0.5%的浓度，CpG以0.1%的浓度施用，MB以1%的浓度施用，SB以10%的浓度施用。

[0121] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和免疫检查点抑制剂Anti-PD-1(CD279)，如RMP1-14，其中二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%，且RMP1-14可以以0.1%的浓度施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以1%–50%的浓度施用，且RMP1-14以0.1%的浓度施用。

[0122] 在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和BCG，其中二甲基亚双胍(R)可以以1%–50%，优选2.5%–50%，更优选5%–50%的浓度施用，且BCG可以以 1×10^6 CFU的量施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以50%的浓度施

用,且BCG以 1×10^6 CFU的量施用。任选地,该药物组合还包括浓度为0.5%的异环磷酰胺(IFO)和浓度为10%的SB中的任一种。在一些实施方式中,药物组合包含二甲基亚双胍(R)和BCG和以下中的任一种: IFO和SB,其中二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度施用,BCG以 1×10^6 CFU的量施用,IFO以0.5%的浓度施用,SB以10%的浓度施用。

- [0123] 在一些实施方式中,所述药物组合中的二甲基亚双胍(R)和组分(Z)可以同时、顺序或间隔地施用。
- [0124] 在一些实施方式中,所述药物组合中的二甲基亚双胍(R)和组分(Z)均为瘤体施用(组合关系 I);所述R与Z分别为瘤体施用和系统施用(组合关系 II);或所述R和部分Z瘤体施用、以及另一部分Z系统施用(组合关系 III)。
- [0125] 在一些实施方式中,所述药物组合可以用于治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节。
- [0126] 根据本发明的第四个方面,提供了这样的药物组合,其包含制剂 I 和制剂 II,其中所述制剂 I 包含N,N-二甲基亚双胍(R)或R和部分组分(Z),所述制剂 II 包含Z但不含R,其中:
- [0127] 1)在所述制剂 I 中,所述N,N-二甲基亚双胍(R)包括 $\leq 5\%$ 或不包括N,N-二甲基亚双胍的盐;
- [0128] 2)所述制剂 I 和制剂 II 的共用方式为:
- [0129] 制剂 I 仅用于瘤内施用而不能用于系统施用,
- [0130] 制剂 II 可用于瘤内施用或/和系统施用;
- [0131] 3)所述制剂 I 和制剂 II 的共用量由Z与R的共用量限定:
- [0132] (1).R施用量为: $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$,
- [0133] 式中, n_R 为R在一个疗程中的瘤体施用次数, $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且:
- $$q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{Ri}} c_{R(ij)} \times v_{R(ij)},$$
- [0134] 式中, n_{Ri} 为R在第i次施用时施用点数例如进针点数目, $c_{R(ij)}$ 、和 $v_{R(ij)}$ 分别为R在第ii个施用点例如进针点施用的浓度和体积,其中所述 $v_{R(ij)} \leq 3$ 倍施用点ii的靶体

积(简记为 $v_{Z(j)}$), 以及 cR 为0.2—51%, 其中0.2%为 R 的共用浓度阈值, 51%为 R 的溶解阈值上限;

[0135] (2). Z 施用量为:

$$Q_Z = \sum_{j=1}^{n_Z} q_{Z(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{Z(j')}} c_{Z(j')} \times v_{Z(j')},$$

[0136] 式中, Q_Z 为 $\leq Z$ 的常规用量, n_Z 、 $q_{Z(j)}$ 分别为 Z 在一个疗程中的系统施用次数及第 j 次($j=1, \dots, n_Z$)施用量, $n_{Z(j')}$ 、 $c_{Z(j')}$ 和 $v_{Z(j')}$ 分别为 Z 在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第 j' 次($j'=1, \dots, n_{Z(j')}$)施用时的浓度和体积。

[0137] 在一些实施方式中, 在上述药物组合中, 所述组分 Z 包括或选自如下的至少一种: 顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素和米托蒽醌。

[0138] 在一些实施方式中, 在上述药物组合中, 所述 R 的混合禁忌为以下组之任一种:

[0139] 1) N,N -二甲基亚双胍的盐(R');

[0140] 2)将所述 R 明显转化为 R' 的酸化剂, 其中所述酸化剂包括酸性pH调节剂和其它酸性物质;

[0141] 3)与 R 的用量比($Q_{\text{辅剂}}/QR$)为 >3.0 、或 >4.0 的常规二甲双胍药物辅剂, 包括其常规缓释剂型载体, 例如凝胶载体和纳米载体;

[0142] 4)在强碱性水溶液中不稳定的辅剂, 包括例如还原糖、纤维素、脂质体、卡波姆、聚乙二醇修饰的纳米载体,

[0143] 其中所述混合禁忌是指在配方、制备、制品和使用的全过程中均需避免与之混合。

[0144] 在一些实施方式中, 在上述药物组合中, 所述共用方式包括;

[0145] 1) R 和 Z 混合用于病变内或瘤内施用,

[0146] 2) R 和 Z 分别用于病变内或瘤内施用,

[0147] 3) R 和 Z 分别用于病变内或瘤内施用和系统施用,

- [0148] 4)R和部分Z混合或分别用于病变内或瘤内施用、而其它Z用于系统施用。
- [0149] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述共用阈值为0.5%、1%、3.3%、5%、或10%。
- [0150] 根据本发明的第五个方面，提供了药物组合物，其包含N,N-二甲基亚双胍(R)或者本发明的上述任意药物组合。
- [0151] 根据本发明的第六个方面，提供了这样的制剂，其包含根据发明的任意上述药物组合或组合物。
- [0152] 根据本发明第七个方面，提供了N, N-二甲基亚双胍(R)和抗肿瘤药物在制备用于治疗肿瘤的药物、药物组合或试剂盒中的用途。
- [0153] 根据本发明的第八个方面，提供了本发明的上述制剂、药物组合或组合物在制备治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节的药物、药物组合或试剂盒中的用途。
- [0154] 具体而言，本发明的上述制剂、药物组合或组合物可以用于治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节。
- [0155] 本发明的上述制剂、药物组合或组合物中的R用于提供一过性活性，其中所述一过性活性是指在R的活性形态在转化为R'的活性形态之前的一过性时间之内提供的局部活性。
- [0156] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述二甲基亚双胍的施用浓度(w/w)为 $\leq 51\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、或 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0157] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述N,N-二甲基亚双胍(R)的施用浓度(w/w)为0.2%–51%、0.5–51%、0.5–50%、1%–40%、5%–50%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、0.5%–10%、1%–5%，或者 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0158] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述制剂、药物组合或组合物中含有的N, N-二甲基亚双胍的盐的浓度(w/w)为 $\leq 30\%$ ，优选地 $\leq 20\%$ ，优选地 $\leq 10\%$ ，更优选地 $\leq 5\%$ ， $\leq 4\%$ ，或 $\leq 3\%$ ，更优选地 $\leq 2\%$ ，特别优选地 $\leq 1\%$ 如为1%或0.5%，最优选地为0%，即所述制剂药物组合或组合物不包含N,N-二甲基亚双胍的盐。

- [0159] 在一些实施方式中，本发明的制剂包含N，N-二甲基亚双胍和任选地溶媒，所述制剂不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂，所述制剂含有的N,N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述施用或介入浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C \leq 51\%$ ，优选地，为1-51%、2-50%、3-50%、4-50%、5-50%、6-50%、7-50%、8-50%、9-50%、10-50%、15-50%、20-50%、25-50%、30-50%、35-50%、40-50%、1-40%、5-50%、10-40%、15-40%、20-40%、25-40%、30-40%、35-40%、或1-35%、5%-30%等等，或其间的任意值和范围，例如1.5%、2%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7.75%、8.85%、9.95%、10%、10.5%、11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5%、15%、15.5%、16%、16.5%、17%、17.5%、18%、18.5%、19%、19.5%、20%、21%、21.5%、22%、22.5%、23%、23.5%、24%、24.5%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、45%、50%。
- [0160] 在一些实施方式中，所述制剂包含溶媒，如药学上可接受的载体，优选地，为水，更优选地为(无菌)注射用水。
- [0161] 在一些实施方式中，所述制剂不包括N，N-二甲基亚双胍的盐。
- [0162] 在一些实施方式中，所述制剂中包含的N，N-二甲基亚双胍的盐的浓度(w/w)为 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ ，优选地 $\leq 10\%$ ，优选地 $\leq 5\%$ ，更优选地 $\leq 4\%$ ，更优选地 $\leq 3\%$ ，还更优选地 $\leq 2\%$ ，特别优选地 $\leq 1\%$ ，最优选地，为0%，即所述制剂不包含N，N-二甲基亚双胍的盐。
- [0163] 在一个实施方式中，所述附加剂包括酸性pH调节剂。
- [0164] 在一个实施方式中，其中所述酸度pH调节剂包括或选自盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、碳酸等。
- [0165] 在一些实施方式中，上述用途中的药物组合或组合物包括抗肿瘤药物或药剂，所述抗肿瘤药物或药剂包括或选自如下的至少一种：顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素和米托蒽醌。

- [0166] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物为阿霉素(DOX)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，且所述阿霉素(DOX)可以以0.025%–1%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度(w/w)施用，且所述阿霉素(DOX)以0.1%–1%的浓度(w/w)施用。
- [0167] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物为异环磷酰胺(IFO)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述异环磷酰胺(IFO)可以以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–45%的浓度(w/w)施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，更优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度(w/w)施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.5%–10%的浓度(w/w)施用。
- [0168] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物为顺铂(DDP)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述顺铂(DDP)可以以0.01%–0.4%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.5%–50%的浓度(w/w)施用，且所述顺铂(DDP)以0.01%–0.04%的浓度(w/w)施用。
- [0169] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物为5-氟尿嘧啶(5-Fu)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度施用，所述5-氟尿嘧啶(5-Fu)可以以0.05%–9%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–45%的浓度(w/w)施用，且所述5-氟尿嘧啶(5-Fu)以0.5%–9%的浓度(w/w)施用，更优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度(w/w)施用，且所述5-氟尿嘧啶(5-Fu)以0.9%–9%的浓度(w/w)施用。
- [0170] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物包括顺铂(DDP)和吉西他滨(GEM)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述顺铂(DDP)可以以0.05%–1%的浓度(w/w)施用，所述吉西他滨(GEM)可以以0.5%–2%的浓度(w/w)，优选地以1%的浓度(w/w)施用。
- [0171] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物包括紫杉醇(PTX)和5-氟尿嘧啶(5-Fu)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述5-氟尿嘧啶(5-Fu)可以以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，所述紫杉醇可以以0.02–1%的浓度(w/w)，优选地，以0.03%的浓度(w/w)施用。

- [0172] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物为奥希替尼，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述奥希替尼可以以0.05%–2%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)施用，且所述奥希替尼以0.15%的浓度(w/w)施用。
- [0173] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物为吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述吉非替尼(GR)可以以0.1%–2%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以1%–50%的浓度(w/w)施用，且所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)施用。
- [0174] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物包括顺铂(DDP)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)施用，所述顺铂(DDP)以0.15%的浓度(w/w)施用。
- [0175] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物包括异环磷酰胺(IFO)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)施用，所述异环磷酰胺(IFO)以1%的浓度(w/w)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)施用。
- [0176] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述抗肿瘤药物包括阿霉素(DOX)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)施用，所述阿霉素(DOX)以0.05%的浓度(w/w)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)施用。
- [0177] 在一些实施方式中，在上述用途中，二甲基亚双胍和抗肿瘤药物可以同时、顺序或间隔地施用。
- [0178] 在一些实施方式中，在上述用途中，二甲基亚双胍和抗肿瘤药物均为病变内或瘤体施用(组合关系 I)；所述R与B分别为病变内或瘤体施用和系统施用(组合关系 II)；或所述R和部分B病变内或瘤体施用、以及另一部分B系统施用(组合关系 III)。
- [0179] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述N,N-二甲基亚双胍用于提供区别于常规二甲双胍药物(其活性成分为R')的形态表现，其中所述R'的活性形态表现为在溶液中与酸完全复合的形式；而R的活性形态表现为在溶液中与酸复合较少，主要以极少或部分复合的形式存在，从而通过该区别活性形态的一过性局

部作用提供R'难以提供的活性(简记为活性A)，包括有效降低生物屏障功能的作用(简记为活性A1)、有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2)有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2)、或/和在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(简记为活性A3)。

- [0180] 在一些实施方式中，N,N-二甲基亚双胍用于提供可使得所述抗肿瘤药物的作用效果最大化的作用、包括有效降低肿瘤组织屏障功能的作用(简记为活性A)。
- [0181] 在一些实施方式中，所述抗肿瘤药物用于提供可使得所述N,N-二甲基亚双胍的一过性作用的效果最大化的抗肿瘤作用、包括在肿瘤细胞层面引发的抗肿瘤作用(简记为活性B)。
- [0182] 在一些实施方式中，所述N,N-二甲基亚双胍(R)不得与足量R'、或能将所述R转化为足量R'的酸化剂混合，其中所述足量是指使得所述R'与R的量比(R'/R)为 $\geq 1/3$ 的量。
- [0183] 在一些实施方式中，在上述用途中，N,N-二甲基亚双胍和抗肿瘤药物之间产生协同，所述协同为相对于常规共用组合(R'/B组合)的减量增效(应)，表现为在二甲双胍用量至少减半($QR \leq 1/2 QR'$)、以及B用量至少减20%时仍能提供如下更好效应：
- [0184] 1).药物使用性能、包括对肿瘤异质性的适应性明显提高，表现为药物可调节性指标之至少一种提高至少100%，其中所述药物可调节性是指药物可向不同靶区提供差别化施用参数但仍保持疗效的性能；或/和
- [0185] 2).药物疗效明显增强，表现为药物疗效指标之至少一种增强至少25%。
- [0186] 在一些实施方式中，在上述用途中，所述协同还进一步为相对于所述R和B中最强单药方案的进一步增效，表现为所述药物可调节性指标之至少一种提高至少10%、或/和药物疗效指标之至少一种增强至少10%。
- [0187] 在一些实施方式中，所述药物可调节性指标包括以下瘤体施用可调节系数之至少一种：
- [0188] 1).R的浓度可调节系数，其为 c_R 的最高值与阈值之比(c_R 的最高值/阈值)，且其中可调节指标的提高幅度为所述系数的提高幅度，优选为所述系数提高至 >1

0、50、100或150，这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述浓度但仍保持其所述活性稳定，包括例如异质肿瘤的因质施药；

[0189] 2).R的靶体积可调节系数，其为靶体积($v_{\text{靶}}$)的最高值与阈值之比($v_{\text{靶}}$ 的最高值/阈值)，且其中可调节指标的提高幅度为所述系数是提高幅度，优选为所述系数提高至 >2 、10、50、或100，这使得所述R可选择不同 $v_{\text{靶}}$ 以因不同的治疗情况，包括例如异质肿瘤的因质施药；

[0190] 3).R的给药体积比可调节系数，其为给药体积(v_{R})与其靶体积($v_{\text{靶}}$)之比的最大值与阈值之比($v_{\text{R}}/v_{\text{靶}}$ 的最高值/阈值)，且其中可调节指标的提高幅度为所述系数是提高幅度，优选为所述系数提高至 >5 、10、或100，这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述体积比但仍保持其所述活性稳定，包括例如异质肿瘤的因质施药；

[0191] 4).R的单次用量可调节系数，其为单次用量($c_{\text{Ri}} \times v_{\text{Ri}}$)的最高值与阈值之比($c_{\text{Ri}} \times v_{\text{Ri}}$ 的最高值/阈值)，且其中可调节指标的提高幅度为所述系数是提高幅度，优选为所述系数提高至 >2 、6、或10，这使得所述R可选择不同单次用量以因不同的治疗情况，包括例如异质肿瘤的因质施药；和

[0192] 5).R的给药点密度可调节系数，其为所述给药点密度($n_{\text{di}}/v_{\text{靶}}$)的最高值与阈值之比($n_{\text{di}}/v_{\text{靶}}$ 的最高值/阈值)，且其中可调节指标的提高幅度为所述系数是提高幅度，优选为所述系数提高至 >3 、10、50、或100，这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述密度但仍保持其所述活性稳定，包括例如异质肿瘤的因质施药。

[0193] 在一些实施方式中，所述药物疗效指标包括以下之至少一种：

[0194] 1).时效性指标，表现为在小鼠试验中的显效时间(肿瘤增殖率 $<42\%$ 之日)，且所述显效时间比所述R'方案、R'/B共用方案、和B单药方案降低至少25%，这使得所述组合成为速效或进一步速效组合，尤其适用于需要快速减小瘤体尺寸的肿瘤；

[0195] 2).有效性指标，表现为在小鼠试验中的抑瘤率或客观缓解率，且所述抑瘤率或客观缓解率比对比方案(所述R'方案，R'与B、D、或/和E共用方案，B、D、

或/和E单药方案)提高至少25%，这使得所述组合成为高度有效或进一步高度有效组合，尤其适用于需要尽可能抑制瘤体尺寸的肿瘤；

[0196] 3).长效性指标，表现为在小鼠试验中的无进展时间或生存率，且所述无进展时间或生存率比对比方案(所述R'方案、R'与B、D、或/和E共用方案，B、D、或/和E单药方案)提高至少25%，这使得所述组合成为长效或进一步长效组合，尤其适用于需要尽可能延长无进展时间的肿瘤。

[0197] 根据本发明的第九个方面，提供了处理病变例如肿瘤的细胞的方法，包括将本发明的上述制剂、药物组合、组合物施用或介入到所述病变、在病变组织中渗透、以及与组织内细胞接触。

[0198] 根据本发明的第十个方面，提供了治疗肿瘤的方法，包括：将本发明的上述制剂、药物组合和组合物施用到所述肿瘤，优选地，所述施用包括瘤体施用本发明的制剂，和/或，瘤体施用所述二甲双胍以及瘤体内或系统施用所述药物。

[0199] 根据本发明的第十一个方面，提供了治疗受试者中的肿瘤的方法，包括向所述受试者施用本发明的上述制剂或药物组合。

[0200] 在上述方法中，所述制剂包含二甲基亚双胍和任选地溶媒，其中所述制剂不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，其中所述N,N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述介入浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C \leq 51\%$ ，优选地，为1%–50%，更优选地为3%–40%或5%–35%。

[0201] 在一些实施方式中，所述制剂可以包含溶媒，优选地，所述溶媒为水，更优选地注射用水。

[0202] 在一些实施方式中，所述制剂可以不包括二甲双胍盐。

[0203] 在一些实施方式中，所述制剂中所述二甲基亚双胍的浓度(w/w)可以为 $\leq 51\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ ，或 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。

[0204] 在一些实施方式中，所述制剂中所述N,N-二甲基亚双胍(R)的浓度(w/w)可以为0.2%–51%、0.2%–50%、0.5–50%、1%–40%、5%–50%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、1–10%、0.5%–10%、1%–5%，或 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。

- [0205] 在一些实施方式中,所述酸性pH调节剂可以包括或选自盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸和碳酸。
- [0206] 在一些实施方式中,在上述方法中,所述R包含在粉剂中。
- [0207] 在一些实施方式中,在上述方法中,所述粉剂由包含R的干粉和溶媒组成。
- [0208] 在一些实施方式中,在上述方法中,所述干粉为R干粉,所述溶媒为注射用水。
- [0209] 在一些实施方式中,在上述方法中,所述制剂不包含可使得所述水溶液中的N,N-二甲基亚双胍(R)明显转化为二甲双胍盐的酸。
- [0210] 在上述方法中,施用的药物组合或组合物包含N,N-二甲基亚双胍(R)和组分(Z),其中所述N,N-二甲基亚双胍的施用浓度为按重量/重量(w/w)计0.1%–51%,优选地0.2%–50%,所述药物包括细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)。
- [0211] 在一些实施方式中,在上述方法中,所述药物组合中的R通过以下限定用于提供常规二甲双胍(活性成分为二甲双胍盐,简记为R')难以提供的活性(简记为活性A),包括有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2):
- [0212] 1).病变施用;
- [0213] 2).一疗程施用量为: $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$,
- [0214] 式中, n_R 为R在一个疗程中的病变施用次数, $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且:
- $$q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{Ri}} c_{R(i,j)} \times v_{R(i,j)},$$
- [0215] 式中, n_{Ri} 为R在第i次施用时施用点数例如进针点数目, $c_{R(i,j)}$ 和 $v_{R(i,j)}$ 分别为R在第i个施用点例如进针点施用的浓度和体积,其中所述 $c_{R(i,j)}$ (W/V) 的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%,所述 $v_{R(i,j)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $v_{\text{靶}(i,j)}$)、体积阈值上限为3倍 $v_{\text{靶}(i,j)}$;
- [0216] 一所述B通过以下限定来提供所述细胞反应(简记为活性B),该反应的关键控制步骤之一是穿过上述生物屏障:
- [0217] 1).瘤体施用或/和系统施用;
- [0218] 2).一疗程施用量为:

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} Q_{B(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{B'}} C_{B(j')} \times V_{B(j')},$$

- [0219] 式中， Q_B 为在所述B的敏感肿瘤中的常规用量， n_B 、 $Q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量， $n_{B'}$ 、 $C_{B(j')}$ 、和 $V_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积；
- [0220] 一所述组合的类型为R的活性A和B的活性B的药物效应互相增强的协同组合。
- [0221] 在一些实施方式中，所述N,N-二甲基亚双胍(R)包括<30%，优选地≤5%二甲双胍盐(R')，或者不包括二甲双胍盐(R')，优选地，N,N-二甲基亚双胍(R)为粉针剂的形式。
- [0222] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述药物组合或组合物中的组分(Z)包括抗肿瘤药物，其选自其关键控制步骤之一是穿过肿瘤组织屏障的细胞反应性药物。
- [0223] 在一些实施方式中，所述细胞反应性药物包括细胞毒药物和靶向抗肿瘤药物。
- [0224] 在一些实施方式中，所述细胞毒药物包括DNA损伤剂、抗代谢药物、微管抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。
- [0225] 在一些实施方式中，所述DNA损伤剂的代表性化合物包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、异环磷酰胺、多柔比星。
- [0226] 在一些实施方式中，所述抗代谢药物的代表性化合物包括氟尿嘧啶、吉西他滨、甲氨蝶呤。
- [0227] 在一些实施方式中，所述微管抑制剂的代表性化合物包括紫杉醇、长春新碱。
- [0228] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述靶向抗肿瘤药物包括激酶抑制剂。
- [0229] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述激酶抑制剂包括吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。
- [0230] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述B包括或选自如下的至少一种：顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素、米托蒽醌、吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。

- [0231] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述N，N-二甲基亚双胍(R)的施用浓度(w/w)可以为0.2%–51%、0.2%–50%、0.5–50%、0.5–45%、1%–45%、5%–45%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、0.5%–10%、1%–5%，或者 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0232] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和阿霉素(多柔比星，DOX)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，且所述阿霉素(DOX)可以以0.025%–1%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度(w/w)施用，且所述阿霉素(DOX)以0.1%–1%的浓度施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和阿霉素(DOX)均瘤体施用。
- [0233] 在一个实施方式中，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–50%的浓度(w/w)瘤体施用，所述阿霉素(DOX)以0.025%–1%的浓度(w/w)瘤体施用，且所述阿霉素(DOX)以0.05%–0.06%的浓度(w/w)系统施用，如腹腔施用。
- [0234] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和异环磷酰胺(IFO)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述异环磷酰胺(IFO)可以以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–45%的浓度(w/w)施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，更优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度(w/w)施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.5%–10%的浓度(w/w)施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和异环磷酰胺(IFO)均瘤体施用。
- [0235] 在一个实施方式中，所述二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度(w/w)瘤体施用，所述异环磷酰胺(IFO)以0.5%–10%的浓度(w/w)瘤体施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.5%的浓度(w/w)系统施用，如腹腔施用。
- [0236] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和顺铂(DDP)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述顺铂(DDP)可以以0.01%–0.4%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.5%–50%的浓度(w/w)施用，且所述顺铂(DDP)以0.01%–0.04%的浓度(w/w)施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和顺铂(DDP)均瘤体施用。

- [0237] 在一个实施方式中，所述二甲基亚双胍(R)以0.5%–50%的浓度(w/w)瘤体施用，所述顺铂(DDP)以0.013%–0.4%的浓度(w/w)瘤体施用，优选地，所述顺铂(DDP)以0.015%的浓度(w/w)瘤体系统施用，如腹腔施用。
- [0238] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和5-氟尿嘧啶(5-FU)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述5-氟尿嘧啶(5-FU)可以以0.05%–9%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–45%的浓度(w/w)施用，且所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.5%–9%的浓度(w/w)施用，更优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度(w/w)施用，且所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.9%–9%的浓度(w/w)施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和5-氟尿嘧啶(5-FU)均瘤体施用。
- [0239] 在一个实施方式中，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度(w/w)瘤体施用，所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.9%–9%的浓度(w/w)瘤体施用，并且所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.5% (w/w)的浓度系统施用，如腹腔施用。
- [0240] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)、顺铂(DDP)和吉西他滨(GEM)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述顺铂(DDP)可以以0.05%–1%的浓度(w/w)施用，所述吉西他滨(GEM)可以以0.5–2%的浓度(w/w)，优选地以1%的浓度(w/w)施用，任选地，或者二甲基亚双胍(R)和顺铂(DDP)瘤体施用且吉西他滨(GEM)系统施用，如腹腔施用。
- [0241] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)、紫杉醇(PTX)和5-氟尿嘧啶(5-FU)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述5-氟尿嘧啶(5-FU)可以以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，所述紫杉醇可以以0.02–1%的浓度(w/w)，优选地，以0.03%的浓度(w/w)施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和5-氟尿嘧啶(5-FU)瘤体施用且紫杉醇(PTX)系统施用，如腹腔施用。
- [0242] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和奥希替尼，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述奥希替尼可以以0.05%–2%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)

以5%的浓度(w/w)施用，且所述奥希替尼以0.15%的浓度(w/w)施用，任选地，所述二甲基亚双胍(R)呕吐施用施用，且所述奥希替尼系统施用，如腹腔施用。

- [0243] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述吉非替尼(GR)可以以0.1%–2%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以1%–50%的浓度(w/w)施用，且所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)施用，任选地，所述二甲基亚双胍(R)瘤体施用，所述吉非替尼(GR)系统施用，例如腹腔施用。
- [0244] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)、顺铂(DP)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)(系统，例如腹腔)施用，所述顺铂(DP)以0.15%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用。
- [0245] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)、异环磷酰胺(IFO)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述异环磷酰胺(IFO)以1%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)(系统，例如腹腔)施用。
- [0246] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合包或组合物括二甲基亚双胍(R)、阿霉素(DOX)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述阿霉素(DOX)以0.05%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)(系统，例如腹腔)施用。
- [0247] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和碳酸氢钠(SB)，其中二甲基亚双胍(R)可以以0.5%–4%的浓度施用，且碳酸氢钠(SB)可以以0.5%–15%，优选地0.5%–10%，更优选地1.5%–9%的浓度施用；优选地二甲基亚双胍(R)以1%–3%的浓度施用，且碳酸氢钠(SB)以1%–9%的浓度施用；更优选地，二甲基亚双胍(R)以3%的浓度施用，且碳酸氢钠(SB)以3%–9%的浓度施用。任选地，所述药物组合还包括浓度为0.5%的异环磷酰胺(IFO)、浓度为0.4%的5-氟尿嘧啶(5-FU)或浓度为0.3%的奥希替尼。优选地，包含二甲基亚双胍(R)和碳酸氢钠(SB)的上述药物组合均瘤体施用。

- [0248] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和亚甲蓝类染料(D)如亚甲蓝(MB)。在一个实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和亚甲蓝(MB)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以1%–50%的浓度施用，且所述MB可以以0.3%–5%，优选地0.5%–5%的浓度施用；更优选地，二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度施用，且MB以0.5%–5%的浓度施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度施用，且MB以0.5%–1%的浓度施用。任选地，该药物组合还包括浓度为0.5%–1%的异环磷酰胺(IFO)、浓度为0.4%–1%的5-氟尿嘧啶(5-FU)和浓度为0.3%的奥希替尼中的一种或多种。优选地，包含二甲基亚双胍(R)和亚甲蓝(MB)的药物组合可以瘤体和/或系统施用。在一些实施方式中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、MB和以下中的任一种：IFO、5-FU和奥希替尼，其中二甲基亚双胍(R)以5%的浓度施用，MB以1%的浓度施用，IFO以0.5%的浓度施用，5-FU以0.4%的浓度施用，奥希替尼以浓度0.3%的浓度施用。在一些实施方式中，在上述方法中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)、SB、MB和以下中的任一种：IFO、5-FU和奥希替尼，其中二甲基亚双胍(R)以5%的浓度施用，SB以5%–10%的浓度施用，MB以0.5%的浓度施用，IFO以0.5%的浓度施用，5-FU以0.4%的浓度施用，奥希替尼以浓度0.3%的浓度施用。
- [0249] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)和免疫调节剂(E)，所述免疫调节剂包括或选自生物大分子类免疫调节剂(简写为E1)、免疫细胞类免疫调节剂(简写为E2)、和疫苗类免疫调节剂(简写为E3)。在一些实施方式中，生物大分子类免疫调节剂可以是例如免疫检查点抑制剂、细胞因子和TLR激动剂。在一个实施方式中，免疫检查点抑制剂可以是Anti-PD-1(CD279)，细胞因子包括白细胞介素-15，和TLR激动剂包括CpG ODN 1826(简写为CpG)，疫苗类免疫调节剂可以是BCG。
- [0250] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述药物组合包括二甲基亚双胍(R)和CpG ODN 1826(CpG)，其中二甲基亚双胍(R)可以以1%–50%，且CpG可以以0.1%的浓度施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以2.5%–50%的浓度施用，且CpG以0.1%的浓度施用。优选地，该药物组合或组合物还包括浓度为1%的MB、浓度为

0.5%的IFO和/或浓度为10%的SB。在一些实施方式中，药物组合或组合物包含二甲基亚双胍(R)和CpG和以下中的任一种或两种：IFO、MB和SB，其中二甲基亚双胍(R)以2.5%–50%的浓度施用，IFO以0.5%的浓度，CpG以0.1%的浓度施用，MB以1%的浓度施用，SB以10%的浓度施用。

- [0251] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和免疫检查点抑制剂Anti-PD-1(CD279)，如RMP1-14，其中二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%，且RMP1-14可以以0.1%的浓度施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以1%–50%的浓度施用，且RMP1-14以0.1%的浓度施用。
- [0252] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和BCG，其中二甲基亚双胍(R)可以以1%–50%，优选2.5%–50%，更优选5%–50%的浓度施用，且BCG可以以 1×10^6 CFU的量施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以50%的浓度施用，且BCG以 1×10^6 CFU的量施用。任选地，该药物组合或组合物还包括浓度为0.5%的异环磷酰胺(IFO)和浓度为10%的SB中的任一种。在一些实施方式中，药物组合或组合物包含二甲基亚双胍(R)和BCG和以下中的任一种：IFO和SB，其中二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度施用，BCG以 1×10^6 CFU的量施用，IFO以0.5%的浓度施用，SB以10%的浓度施用。
- [0253] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和免疫调节剂(E)，所述免疫调节剂包括或选自BCG、CpG ODN 1826(CpG)、和免疫检查点抑制剂如anti-PD-1。
- [0254] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和BCG，其中二甲基亚双胍(R)可以以1%–50%，优选2.5%–50%，更优选5%–50%的浓度施用，且BCG可以以 1×10^6 CFU的量施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以50%的浓度施用，且BCG以 1×10^6 CFU的量施用。任选地，该药物组合或组合物还包括浓度为0.5%的异环磷酰胺(IFO)、浓度为1%的MB和浓度为10%的SB中的任一种。在一些实施方式中，药物组合或组合物包含二甲基亚双胍(R)和BCG和以下中的任一种：IFO、MB和SB，其中二甲基亚双胍(R)以50%的浓度施用，BCG以 1×10^6 CFU的量施用，MB以1%的浓度施用，IFO以0.5%的浓度施用，SB以10%的浓度施用。

- [0255] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合或组合物包括二甲基亚双胍(R)和CpG ODN 1826(CpG)，其中二甲基亚双胍(R)可以以1%–50%，优选2.5%–50%的浓度施用，且CpG可以以0.1%的浓度施用；优选地，二甲基亚双胍(R)以2.5%–50%的浓度施用，且CpG以0.1%的浓度施用。优选地，该药物组合或组合物还包括浓度为1%的MB或浓度为10%的SB。在一些实施方式中，药物组合或组合物包含二甲基亚双胍(R)和CpG和以下中的任一种：MB和SB，其中二甲基亚双胍(R)以50%的浓度施用，CpG以0.1%的浓度施用，MB以1%的浓度施用，SB以10%的浓度施用。
- [0256] 优选地，在上述方法中，包含二甲基亚双胍(R)和免疫调节剂如BCG、anti-PD-1或CpG ODN 1826(CpG)的药物组合或组合物均病变内或瘤体施用，或者病变内或瘤体和系统施用，如腹腔注射或静脉注射或病变内或瘤体给药。
- [0257] 在一些优选的实施方式中，在上述方法中，所述接触或施用或介入可包括微量多(位)点接触或施用或介入，优选地，微量多点注射，其中所述微量可以为 $\leq 5\%$ 或10%靶体积的药物施用体积，例如包括 $5\mu\text{L}$ – $1000\mu\text{L}$ 的量，例如 $5\mu\text{L}$ – $500\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $250\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $50\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $25\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $20\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $30\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $30\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $40\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $40\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $50\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $50\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、或 $50\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 等。优选地，微量多(位)点接触或施用，更优选地，微量多(位)点注射。
- [0258] 在一些实施方式中，上述的处理、介入或治疗可持续至少一个疗程。所述一个疗程持续的时间可为约7–40天，例如约9至约37天，例如约15、20、25、27、28、29、30、31、32、33、34、或35天。
- [0259] 在一个实施方式中，在一个疗程中，接触或施用本发明的制剂可以是低频的，所述低频例如为施用约1–6次/疗程，优选地，为1–5次/疗程、为1–4次/疗程、为1–3次/疗程、或为1–2次/疗程。
- [0260] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合中的二甲基亚双胍(R)和组分(Z)可以同时、顺序或间隔地施用。

- [0261] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述药物组合、制剂或组合物可以局部施用。
- [0262] 在一些实施方式中，在上述方法中，药物组合中的二甲基亚双胍(R)和组分(Z)均为病变内或瘤体施用(组合关系 I)；所述R与Z分别为病变内或瘤体施用和系统施用(组合关系 II)；或所述R和部分Z病变内或瘤体施用、以及另一部分Z系统施用(组合关系 III)。
- [0263] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述肿瘤为适于瘤体施用的实体瘤，优选地局部施用。
- [0264] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述肿瘤选自所述组织屏障功能不利于所述Z的细胞作用的肿瘤，优选为选自所述Z的难治性肿瘤，包括化疗药物耐药瘤、含不利微环境瘤、抗肿瘤药物停药瘤、尚无有效化疗药物的肿瘤、常规化疗药物禁忌证或不宜证的患者携带的肿瘤。
- [0265] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述肿瘤选自异质性肿瘤，其中所述异质性包括组织异质性、空间异形性、和安全异影响性之至少一种，所述异质性肿瘤为根据所述异质性将同类肿瘤的不同瘤体、或者同一瘤体的不同区域设立为不同靶区进行差别化施用有利于治疗的肿瘤。
- [0266] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述接触或施用包括多点接触或施用，优选地，微量多点接触或施用，更优选地，微量多点注射。
- [0267] 在一些实施方式中，所述微量包括微体积。
- [0268] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述制剂或药物组合适合应用于微体积施用或介入减小(Y)病变体积(X)，施用体积与靶体积之比($V_{\text{施用}}/V_{\text{靶}}$)约为0.02–0.056、0.02–0.10或0.02–0.34。
- [0269] 在一些实施方式中，在上述方法中，当所述病变为 $\geq$ 约 3.5cm^3 、或最大尺寸 $\geq$ 约2cm时，所述多点为 $\geq$ 5个点，例如10、15、20、25、30、35个或50个点。
- [0270] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述接触或施用是低频的，优选地，所述低频为1–6次/疗程，更优选地，为1–5次/疗程、为1–4次/疗程、为1–3次/疗程、或为1–2次/疗程。

- [0271] 在一些实施方式中，在上述方法中，优选地，所述R的施用浓度 c_R 最高值为 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 20\%$ 、或 $\leq 30\%$ ；所述施用点数 >3 、10、15、20、25、30、35个或100个点。
- [0272] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述二甲双胍R与组分Z可由一种或多种制剂提供，以及其中：
- [0273] 所述R与Z为病变或瘤体内施用；
- [0274] 所述R与Z分别为病变或瘤体内施用和系统施用；或
- [0275] 所述R和部分Z病变或瘤体内施用、以及另一部分Z系统施用。
- [0276] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述R和所述Z协同起作用，并且其中
- [0277] 一所述协同为相对于常规共用组合(R'/Z组合)在二甲双胍用量至少减半($QR \leq 1/2QR'$)、以及Z用量至少减20%时仍能提供如下效应：
- [0278] 1).药物使用性能、包括对肿瘤异质性的适应性提高，表现为药物可调节性指标之至少一种提高至少100%，其中所述药物可调节性是指药物可向不同靶区提供差别化施用参数但仍保持疗效的性能；和/或
- [0279] 2).药物疗效增强，表现为药物疗效指标之至少一种增强至少40%。
- [0280] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述协同还进一步包括：相对于所述R和B，所述药物可调节性指标之至少一种提高至少10%、和/或药物疗效指标之至少一种增强至少10%。
- [0281] 在一些实施方式中，在上述用途和方法中，所述N,N-二甲基亚双胍(R)通过以下限定用于提供区别于常规二甲双胍药物(其活性成分为R')的活性形态：
- [0282] 1).不与使得所述R明显转化为R'的酸混合；
- [0283] 2).局部病变施用；
- [0284] 3).一疗程施用量为：

$$Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)},$$

- [0285] 式中， $Q_R < 50\%$ 或 25% 的所述R'的等效使用量， n_R 为R在一个疗程中的病变或瘤体施用次数， $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且：

$$q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{R(i)}} c_{R(i,j)} \times v_{R(i,j)},$$

[0286] 式中, n_{Ri} 为R在第i次施用时施用点数例如进针点数目, $c_{R(i)}$ 、和 $v_{R(i)}$ 分别为R在第i个施用点例如进针点施用的浓度和体积, 其中所述 $c_{R(i)}$ (W/V) 的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%; 所述 $v_{R(i)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $v_{靶(i)}$)、体积阈值上限为3倍 $v_{靶(i)}$,

[0287] 其中所述R' 的活性形态表现为在溶液中与酸完全复合的形式; 而R的活性形态表现为在溶液中与酸复合较少, 主要以极少或部分复合的形式存在的形态表现, 从而通过该区别活性形态的一过性局部作用提供R' 难以提供的活性(简记为活性A), 包括以下之至少一种: 有效降低生物屏障功能的作用(简记为活性A1)、有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2)、或/和在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(简记为活性A3)。

[0288] 在一些实施方式中, 在上述用途和方法中, 所述R和药物(Z)共用, 其中所述R的施用浓度(w/w)为0.1%–51%, 优选地0.2%–50%, 所述药物(Z)包括选自以下组之至少一种: 细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)、近中性或弱碱性钠盐(简记为C)、亚甲蓝(简记为D)、免疫调节剂(简记为E), 其中:

[0289] —所述细胞反应性抗肿瘤药物(B)通过以下限定来提供所述细胞反应(简记为活性B), 该反应的关键控制步骤之一是穿过上述生物屏障:

[0290] 1). 病变施用或/和系统施用;

[0291] 2). 一疗程施用量为:

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} q_{B(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{B'}} c_{B(j')} \times v_{B(j')},$$

[0292] 式中, Q_B 为在所述B的敏感肿瘤中的常规用量, n_B 、 $q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量, $n_{B'}$ 、 $c_{B(j')}$ 、和 $v_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积;

[0293] —所述C通过以下限定用于提供提高所述R的局部效-毒比的作用(简记为活性C):

[0294] 1). 与所述R混合施用;

[0295] 2). 所述C与R的混合量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0;

[0296] —所述D通过以下限定提供提高所述R的药物效应的药效:

- [0297] 1).病变施用, 包括与所述R混合施用或分别施用;
- [0298] 2).一疗程施用量 Q_E 为 $\leq$ 一过性局部作用有效用量所述C通过以下限定用于提供提高所述R的局部效-毒比的作用(简记为活性C):
- [0299] 1).与所述R混合施用;
- [0300] 2).所述C与R的混合量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0;
- [0301] —所述D通过以下限定提供提高所述R的药物效应的药效:
- [0302] 1).病变施用, 包括与所述R混合施用或分别施用;
- [0303] 2).一疗程施用量 Q_E 为 $\leq$ 一过性局部作用有效用量,
- [0304] —所述E通过以下限定用于提供受益于所述活性A1的效应的免疫调节作用、或/和利用所述活性A3的效应来优化局部或/和全身免疫反应的作用(简记为活性E):
- [0305] 1).病变施用或/和系统施用;
- [0306] 2).一疗程施用量为:

$$Q_E = \sum_{k=1}^{n_E} q_{B(k)} + \sum_{k'=1}^{n_{E'}} c_{E(k')} \times v_{E(k')},$$

- [0307] 式中, Q_E 为 $\leq$ 在所述E的抗病变应用中的常规用量, n_E 、 $q_{E(k)}$ 分别为E在一个疗程中的系统施用次数及第k次($j=1, \dots, n_E$)施用量, $n_{E'}$ 、 $c_{E(k')}$ 、和 $v_{E(k')}$ 分别为E在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第k'次($k'=1, \dots, n_{E'}$)施用时的浓度和体积。
- [0308] 在一些实施方式中, 在上述用途和方法中, 所述R和细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)和免疫调节剂(简记为E)共用, 其中:

- [0309] —所述细胞反应性抗肿瘤药物(B)通过以下限定来提供所述细胞反应(简记为活性B), 该反应的关键控制步骤之一是穿过上述生物屏障:

- [0310] 1).病变施用或/和系统施用;

- [0311] 2).一疗程施用量为:

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} q_{B(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{B'}} c_{B(j')} \times v_{B(j')},$$

- [0312] 式中, Q_B 为 $\leq$ 在所述B的敏感肿瘤中的常规用量, n_B 、 $q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量, $n_{B'}$ 、 $c_{B(j')}$ 、和 $v_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积,

[0313] 一所述免疫调节剂(E)通过以下限定用于提供受益于所述活性A1的效应的免疫调节作用、或/和利用所述活性A3的效应来优化局部或/和全身免疫反应的作用(简记为活性E):

[0314] 1).病变施用或/和系统施用;

[0315] 2).一疗程施用量为:

$$Q_E = \sum_{k=1}^{n_E} q_{B(k)} + \sum_{k'=1}^{n_{E'}} c_{B(k')} \times v_{E(k')},$$

[0316] 式中, Q_E 为在所述E的抗病变应用中的常规用量, n_E 、 $q_{E(k)}$ 分别为E在一个疗程中的系统施用次数及第k次($j=1, \dots, n_E$)施用量, $n_{E'}$ 、 $c_{E(k')}$ 、和 $v_{E(k')}$ 分别为E在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第k'次($k'=1, \dots, n_{E'}$)施用时的浓度和体积。

[0317] 在一些实施方式中,在上述方法中,所述药物可调节性指标包括以下瘤体施用可调节系数之至少一种:

[0318] 1).浓度系数= $cR(ii)$ 的最高值与最低值之比,且所述系数为 >50 、 100 或 150 ,这使得所述组合向同类肿瘤的不同瘤体或/和同一瘤体的不同区域提供高度可变施用浓度的R但仍保持其所述活性A稳定;

[0319] 2).体积比系数= $vR(ii)$ 与 $v_{靶(ii)}$ 的体积比的最高值与最低值之比,且所述系数为 >5 、 10 或 100 ,这使得所述组合向同类肿瘤的不同瘤体或/和同一瘤体的不同区域提供高度可变施用体积比的R但仍保持其所述活性A稳定;和

[0320] 3).施用点密度系数=所述 $v_{靶(ii)}$ 内 nRi 的最高值与最低值之比,且所述系数为 >5 、 10 或 100 ,这使得所述组合向同类肿瘤的不同瘤体或/和同一瘤体的不同区域提供高度可变进针点密度的R但仍保持其所述活性A稳定。

[0321] 在一些实施方式中,在上述方法中,所述药物疗效指标包括以下之至少一种:

[0322] 1).时效性指标,表现为在小鼠试验中的显效时间(肿瘤增殖率 $<42\%$ 之日),且所述显效时间比所述R'方案、R'/Z共用方案、和Z单药方案降低至少 25% ,这使得所述组合成为速效或进一步速效组合,尤其适用于需要快速减小瘤体尺寸的肿瘤;

- [0323] 2).有效性指标,表现为在小鼠试验中的抑瘤率或客观缓解率,且所述抑瘤率或客观缓解率比所述R'方案、R'/Z共用方案、和Z单药方案提高至少25%,这使得所述组合成为高度有效或进一步高度有效组合,尤其适用于需要尽可能抑制瘤体尺寸的肿瘤;
- [0324] 3).长效性指标,表现为在小鼠试验中的无进展时间,且所述无进展时间比所述R'方案、R'/Z共用方案、和Z单药方案延长至少25%,这使得所述组合成为长效或进一步长效组合,尤其适用于需要尽可能延长无进展时间的肿瘤。
- [0325] 根据本发明的第十二个方面,提供了试剂盒,其包含本发明的上述制剂、药物组合或组合物,和实施本发明的上述方法的说明书。
- [0326] 在一些实施方式中,所述试剂盒进一步包括微体积介入装置。
- [0327] 在一些实施方式中,在上述试剂盒中,所述微体积介入装置适用于微量多点接触或施用,优选地包括微量注射装置。
- [0328] 根据本发明的第十三方面,提供了制备制剂的方法,包括:选用二甲双胍盐含量<30%、 $\leq 25\%$,优选地 $\leq 10\%$,更优选地 $\leq 5\%$ 的N,N-二甲基亚双胍作为原料,在配方中排除并在制备中避免接触能够使所述N,N-二甲基亚双胍满足细胞培养所需、或常规注射安全性所需而加入的酸性pH调节剂;使用耐强碱制备系统;使所述N,N-二甲基亚双胍分散在溶媒中。
- [0329] 在一些实施方式中,所述溶媒为水。
- [0330] 在一些实施方式中,所述N,N-二甲基亚双胍溶解在水中。
- [0331] 根据本发明的第十四个方面,提供了N,N-二甲基亚双胍作为一过性活性成分在制备用于治疗肿瘤或结节的制剂、药物、药物组合或试剂盒中的用途,其中所述N,N-二甲基亚双胍用于提供对病变组织及其所含细胞的一过性作用。
- [0332] 在本申请中,术语"一过性活性"或"一过性作用"活性是指R的活性形态在体内转化为R'的活性形态之前的一过性时间之内提供的活性或作用。
- [0333] 在一个实施方式中,N,N-二甲基亚双胍是化学式为 $C_4H_{11}N_5$ 的有机化合物,其具有如上第一方面中所述的式1。
- [0334] 根据本发明的第十五个方面,提供了处理受试者中的病变内细胞的方法,包括将上述本发明的N,N-二甲基亚双胍或本发明的制剂施用介入所述病变、在所述

病变中渗透、以及与所述病变组织内细胞接触，其中所述N,N-二甲基亚双胍作为一过性活性成分用于提供对病变组织及其所含细胞的一过性作用，所述一过性作用例如一过性组织渗透作用。

[0335] 根据本发明的第十六个方面，提供了处理受试者中的病变的方法，包括：将上述本发明所述的N,N-二甲基亚双胍或本发明的制剂施用到所述病变、在病变组织中渗透、以及与病变组织的构成物接触，或者将本发明所述的制剂施用到所述病变组织。优选地，所述施用或接触可以是全身或局部的，如通过注射到肿瘤或肿瘤微环境。

[0336] 根据本发明的第十七个方面，提供了治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节的方法，包括向所述受试者介入或者施用如上所述的本发明所述的药物组合、组合物或制剂。

[0337] 在一些实施方式中，所述介入或施用可以是全身或局部的，优选地，所述施用或介入可包括肿瘤内施用或介入，优选地局部肿瘤内介入施用，优选地如局部注射施用或介入肿瘤或肿瘤微环境。

[0338] 在一些实施方式中，注射施用可包括输注、液体颗粒注射或植入。

[0339] 在一些优选的实施方式中，上述本发明所述的制剂适合应用于微体积施用或介入施用，施用体积与靶体积之比($V_{\text{施用}}/V_{\text{靶}}$)约为0.02–0.05、0.02–0.10或0.02–0.34。

[0340] 在一些实施方式中，上述接触或介入或施用包括多(位)点接触或介入或施用，优选地，局部多点接触或介入。

[0341] 上述接触或施用可包括多(位)点接触或施用或介入，所述多点是指观察到总靶区药效评价为有效的微体积介入点数目明显高于所述常规二甲双胍药物，具体地，所述多点例如在靶区部位处的多个位点，例如 ≥ 5 、 ≥ 10 、 ≥ 20 、 ≥ 30 、 ≥ 50 个位点，例如至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个或更多个位点，例如10至20个、10–30个、10–40个、10–50个、20–30个、20–40个、20–50个、25–50个、30–50个或更多个位点，优选地，接触点或施用位点或介入点均匀分布、尤其是分布至常规介入之不能弥散之处。

- [0342] 在一些优选的实施方式中，其中当所述病变为 $\geq$ 约 3.5cm^3 、或最大尺寸 $\geq$ 约 2cm 时，所述多(位)点为 $\geq$ 5个位点，例如10、15、20、25、30、35个或50个位点。
- [0343] 在一些优选的实施方式中，上述接触或施用或介入可包括微量多(位)点接触或施用或介入，优选地，微量多点注射，其中所述微量为 $\leq$ 5%或10%靶体积的药物施用体积，例如包括 $5\mu\text{L}$ – $1000\mu\text{L}$ 的量，例如 $5\mu\text{L}$ – $500\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $250\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $50\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $25\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $20\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $30\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $30\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $40\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $40\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $50\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $50\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、或 $50\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 等。优选地，微量多(位)点接触或施用，更优选地，微量多(位)点注射。
- [0344] 在一些实施方式中，上述的治疗可持续至少一个疗程。所述一个疗程持续的时间可为约7–40天，例如约9至约37天，例如约15、20、25、27、28、29、30、31、32、33、34、或35天。
- [0345] 在一个实施方式中，在一个疗程中，接触或施用本发明的制剂可以是低频的，所述低频例如为施用约1–6次/疗程，优选地，为1–5次/疗程、为1–4次/疗程、为1–3次/疗程、或为1–2次/疗程。
- [0346] 根据本发明的第十八个方面，提供了试剂盒，包含如上所述本发明所述的制剂、药物组合或组合物，和实施如上所述本发明的处理或治疗方法的说明书。
- [0347] 在一个实施方式中，本发明的试剂盒进一步包括微体积介入装置，优选地，所述装置适用于微量多点接触或施用，优选地包括微量注射装置例如注射器。
- [0348] 在一个实施方式中，所述体积介入装置可以包括例如穿刺针、注射针、导管、或其他具有相同功能的装置。
- [0349] 在一个实施方式中，在本发明的上述用途、上述方法、上述试剂盒中，本发明的制剂中的R的一疗程用量(Q_R)为 $\leq$ 20%或50%常规二甲双胍药物(R')一疗程用量($Q_{R'}$)，所述R为超出“R与R'为药学等效物”预期的一过性活性成分，表现为所述用量明显减小但药物效应却明显增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少100%、和药物疗效指标之至少一种增强至少40%。

- [0350] 在本申请中，术语 "一过性活性" 或 "一过性作用" 是指R的活性形态在体内转化为R'的活性形态之前的一过性时间之内提供的局部活性或局部作用。
- [0351] 在一个实施方式中，在本发明的上述用途、上述方法、上述试剂盒中，本发明的制剂中的R与Z的组合(简记为R/Z)的一过性用量(Q_R 和 Q_Z)明显小于常规二甲双胍药物(R')与Z的组合(简记为R'/Z)的用量($Q_{R'}$ 和 $Q_{Z'}$): $Q_R \leq 25\%$ 或 50% $Q_{R'}$ 和 Q_Z 不大于 $Q_{Z'}$ ，所述R/Z为超出 "R/Z与R'/Z为药学等效组合" 预期的协同组合，表现为所述用量明显减小但药物效应却明显增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少100%、和药物疗效指标之至少一种增强至少25%，其中所述药物可调节性是指药物可向不同靶区提供差别化给药参数但仍保持疗效的性能。
- [0352] 在一个实施方式中，在本发明的上述用途、上述方法、上述试剂盒中，本发明的制剂中的R与Z的组合(简记为R/Z)的用量(Q_R 和 Q_B)中的至少一个低于R和Z单药中的用量(Q_{R0} 和 Q_{Z0}): Q_R 不大于 Q_{R0} 和 $Q_Z \leq 80\% Q_{B0}$ ，所述R/Z为超出根据R和Z单药效果的HSA法或Bliss法预期的协同组合，表现为所述用量减少但药物效应却增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少10%、和药物疗效指标之至少一种增强至少10%。
- [0353] 在一个实施方式中，在本发明的上述用途、上述方法、上述试剂盒中，本发明的制剂中的N,N-二甲基亚双胍的介入或施用浓度(C, w/w)为 $1.0\% \leq C \leq 30\%$ 例如 $1.0\% \leq C \leq 20\%$ ，优选地 $3.0\% \leq C \leq 30\%$ ，优选 $3.0\% \leq C \leq 20\%$ ，更优选地 $5.0\% \leq C \leq 30\%$ ，更优选 $5.0\% \leq C \leq 20\%$ ，特别优选地， $6.0\% \leq C \leq 20\%$ 。
- [0354] 在一个实施方式中，在本发明的上述用途、上述方法、上述试剂盒中，本发明的制剂中的N,N-二甲基亚双胍的介入或施用浓度(C, w/w)为 $20\% \leq C \leq 50\%$ ，优选地 $25\% \leq C \leq 50\%$ ，优选地 $30\% \leq C \leq 50\%$ ，更优选地 $40\% \leq C \leq 50\%$ ，特别优选地， $45\% \leq C \leq 50\%$ 。
- [0355] 在本发明中，其适应证(Y, X)为适合应用于治疗(Y)病变疾病或病变症状(X)，其中所述X为所述病变的体积，所述Y为有效或速效降低，其中所述病变包含恶性病变/和非恶性病变。。

- [0356] 在本发明中，其中所述X为所述病变的体积，所述Y为有效或速效降低。在本发明中，所述病变为常规治疗无效或失效的病变，包括选自以下组之至少一种：常规治疗无效或失效的瘤体；常规化疗药物难治性恶性肿瘤体、非恶性结节，优选地所述病变为常规化疗药物难治性恶性肿瘤体。
- [0357] 在本发明中，所述难治性恶性肿瘤体包括或选自以下组之至少一种：化疗药物耐药瘤体、含不利微环境瘤体、停药瘤体、尚无有效化疗药物的瘤体、常规化疗药物禁忌证或不宜证的患者携带的瘤体。
- [0358] 所述非恶性结节为包括但不限于以下非恶性细胞的至少一种的结节：结缔组织细胞、分泌腺细胞、上皮细胞。在一个实施方式中，所述结节包括或选自例如：富含器官细胞的器官结节(例如乳腺结节、甲状腺结节、肺腺结节)、富含结缔组织细胞的非恶性肿瘤(脂肪瘤、纤维瘤、等)、富含结缔组织细胞的结缔组织病变(类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎)和其他结节，优选地，乳腺增生结节。
- [0359] 在本发明中，所述病变包括非耐药恶性肿瘤细胞的瘤体。
- [0360] 在本发明中，所述恶性肿瘤细胞为非二甲双胍细胞毒特异性的肿瘤细胞。
- [0361] 在本发明中，所述化疗药物耐药瘤体包括对常规化疗药物包括但不限于例如对紫杉醇、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、阿霉素、和/或顺铂产生抗性或对靶向抗肿瘤药物例如吉非替尼、奥希替尼和/或曲耐珠单抗产生抗性的瘤体，例如包括含不利微环境的肝癌瘤体、乳腺癌瘤体、肉瘤瘤体、胰腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌瘤体。在一个实施方式中，难治性恶性肿瘤体包括或选自对化疗药物具有抗性的肝癌瘤体、乳腺癌瘤体、肉瘤瘤体、胰腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌瘤体等。优选地，所述化疗药物耐药瘤体是5-氟尿嘧啶抗性肝癌。
- [0362] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述病变包括由于任何病理(恶性和/或非恶性)和处于任何阶段的肿瘤，包括例如按照肿瘤细胞类型进行分类的以下组：上皮细胞肿瘤、肉瘤、淋巴肿瘤、生殖细胞肿瘤、胚细胞肿瘤；以及包括按照肿瘤细胞集中区所在的器官或组织来命名的肿瘤，包括例如按照以下器官或组织来命名的肿瘤：皮肤、骨、肌肉、乳腺、肾、肝、肺、胆囊、胰腺、脑、食道、膀胱、大肠、小肠、脾、胃、前列腺、睾丸、卵巢或子宫。

- [0363] 具体而言，所述恶性肿瘤包括例如乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、鼻咽癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、肠癌、口腔癌、食道癌、胃癌、喉癌、睾丸癌、阴道癌、子宫癌、卵巢癌、肉瘤等。
- [0364] 进一步，上述恶性肿瘤包括难治性肿瘤，例如化疗后进展的肿瘤。所述化疗后进展的肿瘤包括经化疗药物例如紫杉醇、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、阿霉素、顺铂治疗进展或经靶向抗肿瘤药物例如吉非替尼、奥希替尼、曲耐珠单抗及其衍生物治疗进展。
- [0365] 所述非恶性肿瘤包括例如乳腺肿瘤、胰腺肿瘤、甲状腺肿瘤、前列腺肿瘤、肝肿瘤、肺肿瘤、肠肿瘤、口腔肿瘤、食道肿瘤、胃肿瘤、鼻咽肿瘤、喉肿瘤、睾丸肿瘤、阴道肿瘤、子宫肿瘤、输卵管肿瘤、卵巢肿瘤等。
- [0366] 在本发明的上述用途和上述方法中，根据一个实施方式，所述恶性细胞包括或选自常规二甲双胍制剂单独无效的常规恶性细胞，例如肝癌细胞之外的癌细胞和肉瘤细胞。
- [0367] 在本发明的上述用途和上述方法中，根据一个实施方式，所述非恶性细胞包括或选自结缔组织细胞和器官组织细胞之至少一种。
- [0368] 在本发明的上述用途和上述方法中，根据一个实施方式，所述结缔组织细胞包括成纤维细胞。
- [0369] 在本发明的上述用途和上述方法中，根据一个实施方式，所述器官组织细胞包括或选自以下之至少一种：肝细胞、乳腺细胞、甲状腺细胞、皮肤细胞。
- [0370] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述非恶性病变包括或选自以下组之至少一种：良性肿瘤、结节。
- [0371] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述非恶性结节包括指良性肿瘤以外的良性病变，包括例如增生(例如乳腺、甲状腺、甲状旁腺、前列腺等的增生)、囊肿、异常静脉团(例如痔疮等)、局部炎症发肿、微生物感染发肿等。所述痔疮包括内痔、外痔、混合痔。
- [0372] 在一个实施方式中，所述良性病变包括局部炎症、尤其是难治性炎症。所述难治性炎症包括但不限于，例如变质性炎(alterative inflammation)、渗出性炎(exudative inflammation)和增生性炎，其可以是本领域技术人员已知的任意合适者，例

如可以是包括以下一种或多种：关节炎、乳腺炎、胰腺炎、甲状腺炎、前列腺炎、肝炎、肺炎、肠炎、口腔炎、咽炎、牙周炎、食道炎、胃炎、胃溃疡、鼻炎、鼻窦炎、喉炎、气管炎、支气管炎、阴道炎、子宫炎、输卵管炎、卵巢炎等。

- [0373] 在一个实施方式中，所述良性病变包括皮肤病、尤其是难治性皮肤病。所述难治性皮肤病包括但不限于例如包括以下一种或多种：皮肤癌、皮肤非恶性肿瘤、病毒性皮肤病(例如疱疹、疣、风疹、手足口病)、细菌性皮肤病(例如脓疱病、疖、麻风)、真菌性皮肤病(例如各种癣)、性传播疾病(例如梅毒、淋病及尖锐湿疣)、过敏性与自身免疫性皮肤病(例如接触性皮炎、湿疹、荨麻疹)、物理性皮肤病(例如日光性皮肤病、冻疮、鸡眼、手足皲裂、压疮)、结缔组织疾病(例如红斑狼疮)、色素障碍性皮肤病(例如雀斑、色素痣、各种斑)、皮肤附属器疾病(例如痤疮、酒渣鼻、脂溢性皮炎、斑秃、秃发、多汗症及臭汗症)、皮质增生，例如自发性皮质增生。
- [0374] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述受试者包括哺乳动物。优选地，所述受试者包括人。还优选地，所述受试者包括非人哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和宠物等，所述家畜包括但不限于例如骆驼、猪、牛、羊、马、驴、山羊、绵羊等；所述宠物包括各种哺乳动物宠物例如狗、猫、兔、猴、猩猩等。
- [0375] 在一些实施方式中，在上述制剂、药物组合、组合物、用途、方法、或试剂盒中，所述N,N-二甲基亚双胍的介入或施用浓度(C或C_R, w/w)为 $1.0\% \leq C \leq 20\%$ 、优选地 $3.0\% \leq C \leq 20\%$ 、更优选地 $5.0\% \leq C \leq 20\%$ ，特别优选地， $6.0\% \leq C \leq 20\%$ 。
- [0376] 在一些实施方式中，在上述制剂、药物组合、组合物、用途、方法、或试剂盒中，所述N,N-二甲基亚双胍的介入或施用浓度(C或C_R, w/w)为 $20\% \leq C \leq 50\%$ 、优选地 $30\% \leq C \leq 50\%$ 、更优选地 $40\% \leq C \leq 50\%$ ，特别优选地， $45\% \leq C \leq 50\%$ 。
- [0377] 在一些实施方式中，在上述制剂、药物组合、组合物、用途、方法、或试剂盒中，所述肿瘤为常规化疗药物难治性恶性瘤体，优选地，所述难治性恶性瘤体包括或选自以下组之至少一种：化疗药物耐药瘤体、含不利微环境瘤体、停药

瘤体、尚无有效化疗药物的瘤体、常规化疗药物禁忌证或不宜证的患者携带的瘤体。

[0378] 在一些实施方式中，在上述制剂、药物组合、组合物、用途、方法、或试剂盒中，所述结节为包括以下非恶性细胞的至少一种的结节：结缔组织细胞、分泌腺细胞、上皮细胞的非恶性结节。

[0379] 在一些实施方式中，在上述制剂、药物组合、组合物、用途、方法、或试剂盒中，所述病变包括含非耐药恶性肿瘤细胞的瘤体。

附图说明

[0380] 图1 A-C：实施例1.1中二甲双胍盐酸盐、N,N-二甲基亚双胍和5-Fu分别施用含人肝癌耐5-Fu细胞(Bel-7409/5-Fu)的裸鼠肿瘤模型1小时(X、Y、Z)组后的样本瘤体HE染色病理分析(100×)。X：施用1.3%二甲双胍盐酸盐；Y：施用0.5% N,N-二甲基亚双胍；Z：施用0.25% 5-Fu(w/w)。

[0381] 图2 A-C：图1A-C中各HE染色图的放大图(400×)。

[0382] 图3：实施例1.1中二甲双胍盐酸盐、N,N-二甲基亚双胍和5-Fu分别施用含人肝癌耐5-Fu细胞(Bel-7409/5-Fu)的裸鼠肿瘤模型1小时(A-G)组后的样本瘤体

[0383] 图4：实施例4.2中患自发性皮质增生比格犬治疗效果(A：治疗前病变，B：治疗后病变)

[0384] 图5：实施例4.2中患自发性纤维瘤大鼠治疗效果(A：治疗前病变，B：治疗后病变)

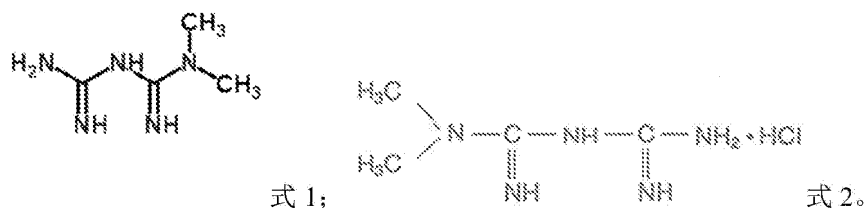
具体实施方式

[0385] 定义

[0386] 本申请中，术语“活性”是指化合物发挥特定生物学或药理学效应的能力。术语“活性形态”是指化合物提供特定活性的具体形式，例如与特定靶点结合并触发生物效应的具体形式。术语“活性成分”是指药物或配方中能够直接提供特定活性形态的化学实体。化合物的原始状态可能未必直接具有活性，例如，阿司匹林经水解生成的水杨酸为其活性形态，磺胺类药物需解离为游离态才能发挥抗菌作用。

[0387] 本申请中, 术语“常规二甲双胍”(在本申请中代号记为R')是指现有技术中使用的二甲双胍(Metformin)。该二甲双胍根据其主要特征(可以系统施用、且通过系统施用可以提供所需药理)来定义, 便只能是二甲双胍盐。例如, 在Sigma这样的主要供应商的目录中, 二甲双胍项目下的唯一化合物即二甲基双胍盐酸盐。任何以Sigma为货源的、或任何可用于细胞实验、或可系统施用(包括腹腔施用)、或与系统施用有相同药物机制的局部施用的二甲双胍, 都只能是二甲双胍盐。本申请中, 以最通常使用的“二甲双胍”, 即二甲基双胍盐酸盐, 作为常规二甲双胍药物的代表物。在现有技术中, 二甲双胍盐和二甲双胍经常互换地使用。

[0388] 本申请中, 术语“申请N-二甲基亚双胍”(在本申请中代号为R, 可与二甲双胍化合物互换地使用)是常规二甲双胍(二甲双胍盐)的一种区别化合物。按照国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)的方法, 称作N,N-二甲基亚双胍的二甲双胍化合物, 其化学式为 $C_4H_{11}N_5$, 简化结构式为 $H_3CNCNHCNCH_3$, 分子量为129.2(具体结果参见下式1)。而二甲双胍盐则为N,N-二甲基亚双胍与不同酸形成的盐类, 它们的化学式为 $C_4H_{11}N_5$ 不酸, 简化结构式为 $H_3CNCNHCNCH_3 \cdot$ 酸, 具体的IUPAC命名取决于其中所含的酸。例如, N,N-二甲基亚双胍与盐酸形成的盐, 其化学式为 $C_4H_{11}N_5$ 盐酸形成, 简化结构式为 $H_3CNCNHCNCH_3 \cdot HCl$, IUPAC命名为N,N-二甲基亚双胍盐酸盐, 分子量为165.6(见下式2)。



[0389] 不同的IUPAC标准命名对应于区别化学结构, N,N-二甲基亚双胍中的“N,N-dimethyl”表示分子中有两个甲基(CH_3-)分别连接在两个氮原子上, “biguanide”是指亚双胍(guanidine)的衍生物, 其中的胍基自由; 而N,N-二甲基亚双胍盐酸盐中的胍基吸附了一个氯离子, 形成了带有正电的二甲双胍离子和相对应的氯离子的离子对。其它二甲双胍盐也是如此。该结构区别还具体地体现在它们

的区别制备方法。N,N-二甲基亚双胍盐酸盐的制备较为便宜，N,N-二甲基亚双胍通常为以N,N-二甲基亚双胍盐酸盐为原料制备而来。

[0390] 实际上，当N,N-二甲基亚双胍进入体液例如血液时，它可以与其中的酸根形成二甲双胍盐，例如N,N-二甲基亚双胍中的胍基与氯离子(Cl⁻)结合为离子对，形成N,N-二甲基亚双胍盐酸盐。在现有技术的预期中，体外的上述结构区别并不会产生明显的生物活性差异，R与R'被视作药学等价物("pharmaceutical equivalent")。

[0391] 然而，本申请的实施例中的结果出人预料地表明，它们的这个结构区别在特定条件下产生了区别生物活性，即区别构效关系。根据这些结果，可以更完整地评价N,N-二甲基亚双胍和二甲双胍盐是否为不同活性成分。假设它们都通过系统施用进入体内，分散在血液中后具有相同形态，然后发挥相同作用，则为药学等价物，被视为同一活性成分。但如果它们通过局部施用进入体内，在特定溶液(例如水溶液)中具有不同活性形态，且不同形态可提供不同核心活性并且发挥不同作用，则它们并非药学等价物，需根据不同活性形态分别定义活性成分。

[0392] 实际上，N,N-二甲基亚双胍(R)在本申请的条件下具有区别于常规二甲双胍药物(其活性成分为R')的形态表现，其中所述R'的活性形态表现为在溶液中与酸完全复合的形式(显示为实施例5中可用于系统给药)；相反地，R的活性形态表现为在溶液中与酸复合较少，主要以极少或部分复合的形式存在(显示为实施例5中的不可用于系统给药、只能用于局部给药)，从而提供R'不能提供的活性(活性A)，活性A包括一过性局部作用。

[0393] 本申请中，术语“细胞反应性药物”(在本申请中代号为B)是指一类针对肿瘤细胞作用的抗肿瘤药物，主要通过调控肿瘤细胞的生长、分裂或死亡信号通路，干预肿瘤细胞的关键代谢和生物学过程，从而实现抗肿瘤效果。这类药物包括细胞毒药物和靶向抗肿瘤药物。术语“细胞毒药物”(在本申请中代号为B1)是指通过非特异性机制(直接破坏DNA、抑制RNA合成或干扰蛋白质聚合)杀伤肿瘤细胞的一类抗肿瘤药物。术语“靶向抗肿瘤药物”(在本申请中代号为B2)是指通过结合肿瘤细胞特异性靶点(如特定基因突变产物或异常表达的受体蛋白)来调控

细胞信号通路，从而选择性抑制肿瘤细胞生长或诱导其死亡的一类药物。细胞毒药物和靶向抗肿瘤药物通常为认为是区别很大的药物，但它们具有以下共同特性：通过干预肿瘤细胞的关键信号通路(如增殖、代谢、凋亡或DNA修复)来抑制肿瘤进展，从而面临共同问题：。

- [0394] 本申请中，术语“近中性或弱碱性钠盐”(简称为C)是指可用于注射，并且其水溶液在一定浓度范围内表现为近中性(pH 5.0–8.5)的钠盐化合物。这类钠盐包括但不限于以下几种：氯化钠、碳酸氢钠、磷酸二氢钠、乳酸钠、醋酸钠、等等。
- [0395] 本申请中，术语“免疫调节剂”是指是指可利用病变内释放的病变免疫物质或/和炎症信号来优化局部或/和全身免疫反应的物质，包括但不限于以下3类：生物大分子类免疫调节剂、免疫细胞类免疫调节剂、和疫苗类免疫调节剂。术语“生物大分子类免疫调节剂”(简称E1)是指以蛋白质或核酸为基础的免疫调节剂，其中基于蛋白质者的代表药物为免疫检查点抑制剂和细胞因子，基于核酸者的代表药物为TLR激动剂。术语“免疫细胞类免疫调节剂”(简称E2)是指通过免疫细胞移植或注射，直接或间接增强免疫反应的治疗方法中的细胞制品，如DC疫苗、NK细胞、CAR-T细胞。术语“疫苗类免疫调节剂”(简称E3)是指通过诱导特异性免疫或非特异性免疫增强，促进免疫反应的制剂，如病变免疫物质疫苗、溶瘤病毒疫苗、卡介苗。
- [0396] 本申请中，术语“制剂”(Formulation)是指将药物原料通过特定的工艺过程制备成的可以直接使用的药物产品，其可以是例如片剂、胶囊、注射剂、乳膏、悬浮液等。术语“优选制剂”(Optimized formulation)指的是通过系统研究和优选性评估，选用最适合的药物原料、辅料、制备工艺等，使得产品在药物的使用性能(最优选为口服，次之为其它系统施用)、疗效、稳定性、安全性等方面达到最佳状态的药物制剂。经过数十年的选择，局部施用制剂远非常规二甲双胍药物的优选制剂。
- [0397] 在本申请中,术语“方案”是指特定药物组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途。术语“本申请方案”是指本申请的基于R的药物组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，术语“对照方案”是指用于本申请方案对

照的药物组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，术语“二甲双胍常规方案”是指基于R'的方案(常用作对照方案)。适应证是方案的核心效应，也是其核心价值。

[0398] 在本申请中，术语“适应证”区别于“疾病或疾病症状”，后者是指一种异常生命活动过程，而前者则是指“适合于采用某一治疗措施的疾病或情况”(《辞海(1989版)》)，或“药物适用于某种疾病症状的范围”(全国科技名词委《药学名词(第二版)》)。总之，方案的适应证是指其适用于特定疾病或疾病症状的范围，基于其效果特性(Y)，以解决某种特定疾病(X)或其核心病理条件的临床需求，记作(X, Y)。本领域技术人员知道，效果特性(Y)是限定适用疾病或症状范围(X)的核心条件，必须具体、严格、明确而不致有误，本领域内各国权威机构对此均有规定。例如，中国国家食品药品监督管理总局(CFDA)在《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则(2006版)》中规定，“[适应证]应当根据该药品的用途，采用准确的表达方式，明确用于预防、治疗、诊断、缓解或者辅助治疗某种疾病(状态)或者证候。”其中药物或方法的效果特性(Y)决定其用途，例如分别为Y=预防、治疗、诊断、缓解或者辅助治疗，而Y在“治疗”这一领域内还可根据满足更精细的效果特性标准再细分，例如根据对特定效果的满足可以区别为：有效治疗、速效治疗、高效治疗、长效治疗、异质等效(方案)。

[0399] 在本申请中，术语“构-效关系”是指是指适应证(X, Y)与药物组成要素例如(α 、 β 、 γ)集合之间的关联关系。适应证是医药方案最本质和最有价值的特征药“效”集合，必要组成要素集合显然为其特征药“构”集合，而使得药“构”显示药“效”的药理条件限定了它们之间的关系，即 $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$ 。其中，Y为效果特性，包括相作性、量效性、疗效性(时效性、有效性、长效性)、异质适应性等；X为效果特性Y适合应用的病变范围； α 为满足适应证X所需效果特性Y的药物化学特征或集合，例如共用化学结构子集(A、B)； β 为药物中活性成分提供活性的条件，例如A的用量以及(A,B)的功能组合或协同作用条件，包括例如A、B的共用浓度阈值以及它们的协同浓度比区间等等； γ 为配方相容性(A的排它性等)，确保药物在特定条件下的稳定性和药效发挥。而关系f将

" 构 " 集合(α 、 β 、 γ)映射为 " 效 " 集合(X, Y), $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$, f 包括例如形成效所需的构的活性形态的施用方式。

[0400] 如前面 " 技术背景 " 中所述, 二甲双胍常规方案在敏感肿瘤细胞实验中的EC₅₀为mM级, 高出常规抗肿瘤药物(例如5-FU)百倍以上, 除安全性外并无可应用的活性优势及其效果特性(Y)优势。例如, 二甲双胍常规方案的适应证仅限于(X' = 敏感肿瘤, Y' = 有效但非速效、高效、和长效治疗), 而非通常扩大宣称的(X = 肿瘤, Y = 治疗)。如果将其适应证(X' , Y')推广至(X, Y), 临床上可能产生由于误用方案而耽误治疗时机的严重后果, 科学上则是对本领域技术人员的误导。

[0401] α 、 β 、 γ 的科学组合(α 、 β 、 γ)是实现药物预期效果(效)的关键, 反映为特定适应证(X,Y)的精确匹配。例如, R和R' 的(α 、 β 、 γ)差异包括: 提供活性形态的分子结构(α)不同(N,N-二甲基亚双胍vsN,N-二甲基亚双胍盐酸盐)、浓度阈值或用量溶解性(β)不同($Q_R/Q_{R'} < 50\%$ 以上), 以及药物制剂的稳定性(γ)不同(有vs无混合禁忌)。

[0402] 本申请方案通过提供新的药物组成要素集合(α 、 β 、 γ)和新的药理(f), 来产生新的治疗效果特性或(Y)及其适合用于治疗的疾病或病症(X), 即 $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$ 。

[0403] 效果特性(Y)的比较系统、评价方法和标准、相关定义如下。

[0404] 1.比较系统

[0405] 在本申请中, 术语 " 常规比较 " 是指将研究方案与当前已存在或技术预测期内的解决(常规方案)之间的比较, 评估研究方案在技术效果上是否超越常规方案的预期; 术语 " 进一步比较 " 是指在常规比较的基础上, 对多个研究方案进行深入评估, 通过细化和扩展比较, 进一步评估某一组合方案在技术效果上是否超越根据组分方案的预期。

[0406] 单药的常规比较主要是研究二甲双胍药物(R)与常规二甲双胍药物(R')比较。根据现有技术的教导, 二甲双胍药物之间没有结构差异, R与R' 被认为是相同活性组分, 预期具有相同药效。研究方案中的R的实际药效与R' 结果比较, 药

效相同即合乎预期，药效明显更强则超出预期，成为与前述教导冲突的超常规药物。

[0407] 组合的常规比较主要是研究组合R/Z与常规组合R'/Z比较。如上所述，根据现有技术的教导，预期为R/Z与R'/Z具有相同药效。研究方案中的R/Z的实际药效与R'/Z结果比较，药效相同即合乎预期，药效明显更强则超出预期，成为与前述教导冲突的超常规组合。

[0408] 在R成为超常规二甲双胍药物的条件下，研究组合R/Z与其中单药、尤其是R的比较，显然超出常规比较的预期范围，不再适用常规比较，只能在不同研究方案之间进行进一步比较。进一步比较根据单药结果的下述HSA法或Bliss法进行组合结果预期，研究方案中的R/Z的实际药效与预期药效比较，药效相同即合乎预期，药效更强则超出预期，成为进一步超常规组合。

[0409] 2.相作性

[0410] 共用方案中各活性组分(例如R与Z)之间的相互作用预期(拮抗、加和、协同)具有高度不确定性，这就是相作性。协同出现的概率远远小于非协同，其核心是超现有技术方案的相作性，这通常是共用方案研究的一个重要目的，也是一大技术难点和本质特征，还提供了在组合机制上的独特创新性的重要证据。

[0411] 在本申请中，以实施例中的小鼠试验为例，相作性的评价如下：

[0412] 在本申请中，以实施例的小鼠试验为例，量效性评价如下。

[0413] (1).计算相作性指标

[0414] 相作性指标为业内广泛使用的实际共用效果(q_1)与基于预测模型计算的预期共用效果(q_2)之比： $q=q_1/q_2$ 。

[0415] (2).一般评价

[0416] 当 $q>1$ 为协同，否则为非协同(可能为独立作用或拮抗作用(可能为独立作用或拮抗作用))。

[0417] (3).相对评价

[0418] (A).常规比较

- [0419] 在常规比较中， q_2 为根据现有技术预期的R/Z共用效果(R/Z与R'/Z同效)。评价标准为：当R/Z的实际效果(q_1)大于R'/Z，则 $q = q_1/q_2 > 1.0$ 为协同，否则为非协同。
- [0420] 该协同反映R替代R' (现有技术中的二甲双胍)与Z共用产生的超预期相作性，表现为超预期增效。例如，常规二甲双胍药物(R')与细胞反应性药物(B)的共用，预期为细胞性作用之间的相互作用；而本申请的N,N-二甲基亚双胍(R)与B的组合，提供的却是R的局部生物屏障功能减弱作用与B的细胞反应性抗肿瘤作用之间的相互作用，后者超出前者预期，这就是上述协同的超常规药理机制。
- [0421] (B).进一步比较
- [0422] R/Z组合在常规比较中为协同的情况下，进行进一步比较， q_2 为根据单药R和Z的药效的预期共用效果，其中的R为超现有二甲双胍技术方案预期的活性组分。该 q_2 的计算，为组合方案与单药方案之间的比较，既可用于常规比较，也可用于进一步比较，以下选用抗肿瘤动物试验中最常用的两种方法来进行。在本申请中，药物R和Z的实际单用效果分别记为 E_R 和 E_Z 。
- [0423] (a).最高单药效应模型(HSA)法
- [0424] HSA(Highest Single Agent)法是抗肿瘤动物实验中最广泛应用的方法之一，其核心思想是比较联合用药的实际效果(q_1)与单药最佳效果的预测值(q_2)，即 $q_2 = \max(E_R, E_Z)$ ，效果相同即合乎预期，效果更强则超出预期。评价标准为：当组合的实际药效(q_1)大于 $\max(E_R, E_Z)$ 为进一步协同，否则并非进一步协同。
- [0425] (B).Bliss法
- [0426] Bliss独立性模型(Bliss, C.I.(1939).The toxicity of poisons applied jointly. *Annals of Applied Biology*, 26(3), 585-615.)是抗肿瘤动物实验中另一种最广泛应用的方法，其核心假设是两种药物的效果相互独立且服从概率叠加原则： $q_2 = E_R + E_Z - E_R \times E_Z$ ，效果相同即合乎预期，效果更强则超出预期。评价标准为：当组合的实际效果(q_1)大于 q_2 为进一步协同，否则并非进一步协同。
- [0427] 在本申请中，术语“进一步协同”(方案)、“协同”(方案)、和“非协同”(方案)分别是指合乎以上进一步协同、协同、和非协同的评价标准的(方案)。

- [0428] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的药物组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出常规二甲双胍药物(R')与Z的组合(R'/Z组合)效果预期的协同组合，表现为R的一疗程用量(Q_R)为 $\leq 25\%$ 或 50% 的一疗程用量($Q_{R'}$)和Z的疗程用量不增加时，药物效应却明显增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少 100% 、和药物疗效指标之至少一种增强至少 25% 、或局部效-毒比提高至少 25% 。
- [0429] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出根据R单药和Z单药的HSA法或Bliss法效果预期的进一步协同组合，表现为R的一疗程用量(Q_R)不增加和Z的一疗程用量(Q_B)至少减少 20% 时，药物效应却增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少 10% 、和药物疗效指标之至少一种增强至少 10% 、或局部效-毒比提高至少 10% 。
- [0430] 在一个实施方案中，本申请的所述协同方案或或进一步协同方案，优选适用于需要R的瘤内屏障功能减弱作用与B的瘤内细胞反应性抗肿瘤作用之间的相互作用来产生更高疗效的瘤体，包括例如高度侵袭性瘤体、晚期瘤体、急剧恶化瘤体、难治性瘤体。
- [0431] 3.量效性
- [0432] 在本申请中，术语“量效性”是指药物的单位用量效应强度。方案显示的量效性预期，可以从强效到弱效到无效，具有高度不确定性。正常细胞与肿瘤细胞的差异并不大，抗肿瘤药物的有效用量与安全限量的差异通常不大，其强度预期通常不高，表现为在患者受益并不很多时便显示出严重副作用。提高量效性是方案研究的一个重要目的，也是一大技术难点和本质特征。如果新方案超过旧方案的量效性预期，不仅为超预期增效，还提供了在治疗机制或药物设计上的独特创新性的重要证据。
- [0433] 在本申请中，以实施例的小鼠试验为例，量效性评价如下。
- [0434] (1).量效性指标
- [0435] 在本申请中，术语“量效性指标”是指每单位药物(如每mmol或每毫克药物)在体内产生的特定药物效应(如治疗效果)的数值化表现，用于衡量药物疗效的最低

用量或其治疗效果(X)与最低用量或与之相关的最低施用频率的关系，通常为一个疗程的数量。

[0436] (2).相对评价

[0437] (A).常规比较

[0438] 单药比较：评价标准为：所述R用量减半($Q_R = 1/2Q_{R'}$)时，其药物效应中的至少一种提高至少30%；或R单药的实际量效性指标中的至少一种比R'单药提高至少50%或70%，则其量效性超现有技术预期(R与R'被视作为药学等价物)为强效。

[0439] 组合比较：评价标准为：当R/Z中至少一个的用量减半时，组合的药物效应中的至少一种提高至少30%；或R/Z中至少一个的实际量效性指标比R'/B中相应组分提高至少50%或70%，则该组合的量效性超现有技术预期(R与R'为药学等价物)为强效。

[0440] (B).进一步比较

[0441] 在进一步比较中，R/Z根据单药R和Z的量效性预期(HSA法)的共用量效性指标为其中的最低者。评价标准为：当R/Z为强效，且当R和Z中至少一个的用量减少10%时，组合的实际量效性指标比单药中的最高者提高至少10%或20%，则其量效性进一步超预期为进一步强效。

[0442] 在本申请中，术语“进一步强效”(方案)、“强效”(方案)、和“非强效”(方案)分别是指符合以上进一步强效、强效、和非强效评价标准的(方案)。

[0443] 在一个实施方案中，本申请方案的区别构-效关系可简单地表达为 $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$ ，其中所述区别适应症(X, Y)为所述R或R/Z的强效或进一步强效(Y)适用于、而所述R'或R'/Z的非强效不适用于的范围(X)：需要从低(用)量或低(频)次高效受益的局部病变患者；所述区别药理(f)主要包括所述R区别于R'的强效或进一步强效一过性局部作用；所述区别组成要素集合(α, β, γ)为由所述(X, Y)和f限定的强效或进一步强效组成要素选择及其范围。

[0444] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗局部病变的制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R为超出常规二甲双胍药物(R')效果预期的强效活性成分，表现为R一疗程用量(Q_R)为 $\leq 25\%$ 或 50% 的R'一疗程用量($Q_{R'}$)时，药物效

应却明显增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少100%、和药物疗效指标之至少一种增强至少25%、或局部效-毒比提高至少25%。

[0445] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出常规二甲双胍药物(R')与Z的组合(R'/Z组合)效果预期的强效组合，表现为R的一疗程用量(Q_R)为 $\leq 25\%$ 或 50% 的R'一疗程用量($Q_{R'}$)和Z的疗程用量不增加时，药物效应却明显增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少100%、和药物疗效指标之至少一种增强至少25%、或局部效-毒比提高至少25%。

[0446] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的进一步减量增效组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出根据R单药和Z单药的HSA法或Bliss法效果预期的进一步协同组合，表现为R的一疗程用量(Q_R)不增加和Z的一疗程用量(Q_Z)至少减少20%时，药物效应却增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少10%、和药物疗效指标之至少一种增强至少10%。

[0447] 在一个实施方案中，本申请的所述强效方案或进一步强效方案优选适用于需要尽可能强的量效性的方案来治疗的瘤体，包括例如高度侵袭性瘤体、晚期瘤体、急剧恶化瘤体、难治性瘤体。如果不选择本申请方案而选择上述对比方案，临床上可能产生由于误用方案(本应优选强效却选择了非强效)使药物用量增加药效却不高、从而丧失治疗时机的诸多风险。

[0448] 4.疗效性

[0449] 在本申请中，术语“疗效性”是指使目标疾病或症状产生显著治疗效果的能力，包括例如时效性、有效性、长效性、等。疗效性的高低受多种因素影响，具有高度不确定性(高疗效、低疗效、无疗效、等)。高疗效出现的概率最低，是药物开发的主要技术难点，也是一项方案创新的重要基础指标。在旧方案疗效预期不高(例如为非速效、非有效、或非持久)的情况下，如果新方案超该预期为速效、有效、或持久，这不仅为超预期增效，还提供了在治疗机制或药物设计上的独特创新性的重要证据。

[0450] 1).时效性

- [0451] 在本申请中，术语“时效性”是指使目标疾病或症状在治疗方案作用下显示效果(显效)的时间长短的能力，这是衡量治疗效果速度的重要指标。方案的时效性预期包括速效、非速效、等等，具有高度不确定性。肿瘤的病情通常发展很快，时效性预期(例如抗肿瘤药物)通常不高。速效出现的概率远远小于非速效，这是方案研究的一个重要目的，也是一大技术难点和本质特征。如果新方案超过旧方案并非速效的预期为速效，这不仅为超预期增效，还提供了在组合机制上的独特创新性的重要证据。
- [0452] 在本申请中，以实施例中的小鼠试验为例，时效性评价如下。
- [0453] (1).时效性指标
- [0454] 在本申请中，术语“时效性指标”是指显效时间，其中所述显效是指相对肿瘤增殖率($T/C\%$) $\leq 42\%$ (根据NCI相关指南)，所述显效时间为观测到显效之日。
- [0455] (2).相对评价
- [0456] (A).常规比较
- [0457] 单药比较：评价标准为：当R单药的实际显效时间比R'单药短至少25%或40%，则其时效性超现有技术预期(R与R'为药学等价物)为速效。
- [0458] 组合比较：评价标准为：当R/Z的实际显效时间比R'/Z短、或短至少25%或40%，则其时效性超现有技术预期(R/Z与R'/Z为药学等价物)为速效。
- [0459] (B).进一步比较
- [0460] 在进一步比较中，R/Z根据单药R和Z的时效性预期(HSA法)的共用时效性为其中的最快者。评价标准为：当R/Z的实际显效时间比R和Z单药最快者还短、或短至少10%或20%，则其时效性进一步超预期，为进一步速效。
- [0461] 在本申请中，术语“进一步速效”(方案)、“速效”(方案)、和“非速效”(方案)分别是指符合以上进一步速效、速效、和非速效评价标准的(方案)。时效性强的药物能够更好地结合其他治疗方式，提升组合潜力。
- [0462] 在一个实施方案中，本申请方案的区别构—效关系可简单地表达为 $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$ ，其中所述区别适应症(X, Y)为所述R或R/Z的速效或进一步速效(Y)适用于、而所述R'或R'/Z的非速效不适用于的范围(X)：需要在疾病进展中快速见效的局部病变患者；所述区别药理(f)主要包括所述R区别于R'的

速效或进一步速效一过性局部作用；所述区别组成要素集合(α 、 β 、 γ)为由所述(X, Y)和限定的速效或进一步速效组成要素选择及其范围。

- [0463] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗局部病变的制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R为超出常规二甲双胍药物(R')效果预期的减量速效活性成分，表现为R一疗程用量(Q_R)为 $\leq 25\%$ 或 50% 的R'一疗程用量($Q_{R'}$)时，药物效应却明显增加，包括药物时效性指标明显提高，表现为在小鼠试验中的显效时间(肿瘤增殖率 $< 42\%$ 之日)比所述R'降低至少 25% 。
- [0464] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出常规二甲双胍药物(R')与Z的组合(R'/Z组合)效果预期的减量速效组合，表现为R一疗程用量(Q_R)为 $\leq 25\%$ 或 50% 的R'一疗程用量($Q_{R'}$)和Z的疗程用量不增加时，药物效应却明显增加，包括药物时效性指标明显提高，表现为在小鼠试验中的显效时间(肿瘤增殖率 $< 42\%$ 之日)比所述R'/Z降低至少 25% 。
- [0465] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的进一步减量增效组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出根据R单药和Z单药的HSA法或Bliss法效果预期的进一步减量速效组合，表现为R一疗程用量(Q_R)不增加和Z的一疗程用量(Q_Z)至少减少 20% 时，药物效应却明显增加，包括药物时效性指标明显提高，表现为在小鼠试验中的显效时间(肿瘤增殖率 $< 42\%$ 之日)比所述R'降低至少 25% 。
- [0466] 在一个实施方案中，本申请的所述减量速效方案优选适用于需要尽可能强的量效性和尽可能高的速效性的方案来治疗的瘤体，包括例如高度侵袭性瘤体、晚期瘤体、急剧恶化瘤体、难治性瘤体、紧急症状需要快速减荷的肿瘤。如果选择二甲双胍常规方案而不选择本申请强效速效方案，临床上可能产生由于误用方案使药物用量增加药效却不高、显效时间也较长，从而丧失治疗时机的诸多风险。
- [0467] 2).有效性
- [0468] 在本申请中，术语“有效性”是指使目标疾病或症状得到抑制的能力。方案显示的有效预期，可以是高度有效、低有效(有效但还不是高度有效)、无效有用(无

效但有一定疗效)、和无预期(无效且无合理预期的疗效),具有高度不确定性。有效性预期通常不高,例如在抗肿瘤药物中,一线治疗药物的有效性预期通常为高度有效,二线治疗药物则多为低有效,而一、二线治疗药物之外仍可用者则几乎为无效有用(例如辅助治疗),大多数药物实际上为无预期。于是,高度有效出现的概率远远小于低有效,后者出现的概率又远远小于无效有用。有效性的提高是方案研究的一个重要目的,也是一大技术难点和本质特征。如果新方案超过旧方案的有效性预期,这不仅为超预期增效,还提供了在治疗机制或药物设计上的独特创新性的重要证据。

[0469] 在本申请中,以实施例的小鼠试验为例,有效性评价如下。

[0470] (1).计算有效性指标

[0471] 在本申请中,术语"有效性指标"是指抑瘤率或客观缓解率。有阴性对照组时,有效性指标为抑瘤率和瘤重;无阴性对照组时,有效性指标为客观缓解率(ORR)。后者将研究组的疗效区分为以下4级(RECIST指南)观察:靶病灶消失为完全缓解(CR);靶病灶体积减小30%为部分缓解(PR);靶病灶体积增加20%及以上为疾病进展(PD);靶病灶体积变化在PR和PD之间为疾病稳定(SE)。ORR为在预先确定的最短时间内(例如停药后N日)的CR与PR之和。

[0472] (2).一般评价

[0473] 有阴性对照组时,研究组的有效性评价标准为(CFDA《抗肿瘤药物药效学指导原则》):抑瘤率 $\geq 40\%$ 且与阴性对照组的瘤重差异经统计学处理 $P < 0.05$ 为有效,否则为无效。无阴性对照组时,常用的有效性评价标准为:当ORR为 $\geq 60\%$ 时为有效,否则为无效。

[0474] 对无效研究组,评价标准为:当抑瘤率为 $> 25\%$ 或客观缓解率为 $> 40\%$ 时为无效有用,否则为无(有效性)期望。

[0475] (3).相对评价

[0476] (A).常规比较

[0477] 单药比较:评价标准为:当R单药的实际抑瘤率或客观缓解率比R'单药提高至少25%或50%,则其有效性超现有技术预期(R与R'为药学等价物)为高效。

- [0478] 组合比较：评价标准为：当R/Z的实际抑瘤率或客观缓解率比R' /Z高至少10%或20%或40%，则其有效性超现有技术预期(R/Z与R' /Z为药学等价物)为高效。
- [0479] (B).进一步比较
- [0480] 在进一步比较中，R/Z根据R和Z单药的有效性预期(HSA法)的共用有效性为其中的最高者。评价标准为：当R/Z为高效，且其实际抑瘤率或客观缓解率比R和Z单药中的最高者高至少10%或20%，则其有效性超预期为进一步高效。
- [0481] 在本申请中，术语“进一步高效”(方案)、“高效”(方案)、“无效”(方案)、“无效有用”(方案)、“无期望”(方案)分别是指符合以上进一步高效、高效、无效、无效有用、无期望评价标准的(方案)。
- [0482] 在本申请中，术语“难治性肿瘤”是指某方案如细胞反应性药物或常规二甲双胍药物并不适用于有效治疗的肿瘤，包括该方案禁忌证或不宜证患者的肿瘤和非有效治疗适应证肿瘤。
- [0483] 在本申请中，术语“非适应证肿瘤”是指并非在某方案如细胞反应性药物或常规二甲双胍药物适用的入选范围的肿瘤，例如未入选权威机构发布的其可作为一线或二线治疗药物的肿瘤,包括无效有用瘤和无期望瘤，无效有用瘤包括例如微环境不利瘤，无期望瘤包括例如耐药瘤和停药瘤。
- [0484] 在本申请中，术语“耐药瘤”是指含特定抗肿瘤药物的耐药细胞或耐药组织(例如源自临床抗肿瘤药物或靶向药耐药患者的瘤体组织)的肿瘤，耐药瘤通常也对多种其它抗肿瘤药物失敏从而无效，从而成为难治性肿瘤。
- [0485] 在本申请中，术语“微环境不利瘤”是指含不利于抗肿瘤药物作用的微环境的肿瘤，例如动物试验中由肿瘤细胞和成纤维细胞混合物形成的瘤体、或源自临床高间质比瘤体组织(例如胰腺癌组织)的瘤体,这类微环境根据公知使得其中的肿瘤细胞对常规抗肿瘤药物的灵敏度明显下降，从而成为难治性瘤体。
- [0486] 在本申请中，术语“停药瘤”是指施用抗肿瘤药物后因任何原因停药的肿瘤。肿瘤用药停药的原因较多，包括患者身体状况不再适宜和药物治疗失效，而失效又包括任何原因的药物失敏。该失敏的机制较多，现有研究尚未能充分揭

示,涉及细胞层面(例如细胞耐药化)和组织层面(例如组织内渗透变得更困难),从而成为难治性瘤体。

- [0487] 在一个实施方案中,本申请方案的区别构—效关系可简单地表达为 $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$,其中所述区别适应症 (X, Y) 为所述R或R/Z的高效或进一步高效(Y)适用于、而所述R'或R'/Z的无效、无效有用、或无期望不适用于的范围(X):需要高效或进一步高效治疗的局部病变患者;所述区别药理(θ)主要包括所述R区别于R'的高效或进一步高效—过性局部作用;所述区别组成要素集合 (α, β, γ) 为由所述 (X, Y) 和限定的高效或进一步高效组成要素选择及其范围,其中所述X包括细胞反应性药物或常规二甲双胍药物难治性肿瘤。
- [0488] 在一个实施方案中,本申请提供一种用于治疗局部病变的制剂、方法、试剂盒、或用途,其中所述R为超出常规二甲双胍药物(R')效果预期的减量高效活性成分,表现为R一疗程用量(Q_R)为 $\leq 25\% - 50\%$ 的R'一疗程用量($Q_{R'}$)时,药物效应却明显增加,包括药物有效性指标明显提高,表现为在小鼠试验中的抑瘤率或客观缓解率比所述R'高出至少 $25\% - 50\%$ 。
- [0489] 在一个实施方案中,本申请提供一种用于治疗实体瘤的组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途,其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出常规二甲双胍药物(R')与Z的组合(R'/Z组合)效果预期的减量高效组合,表现为R一疗程用量(Q_R)为 $\leq 25\% - 50\%$ 的R'一疗程用量($Q_{R'}$)和Z的疗程用量不增加时,药物效应却明显增加,包括药物有效性指标明显提高,表现为在小鼠试验中的抑瘤率或客观缓解率比所述R'/Z高出至少 $10\%、20\%、30\%$ 或 40% 。
- [0490] 在一个实施方案中,本申请提供一种用于治疗实体瘤的进一步减量增效组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途,其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出根据R单药和Z单药的HSA法或Bliss法效果预期的进一步减量速效组合,表现为R一疗程用量(Q_R)不增加和Z的一疗程用量(Q_Z)至少减少 20% 时,药物效应却明显增加,包括药物有效性指标提高,表现为在小鼠试验中的抑瘤率或客观缓解率比所述单药中的最高者高至少 $10\% - 20\%$ 。
- [0491] 在一个实施方案中,本申请的所述减量高效方案优选适用于需要尽可能强的量效性和尽可能高的有效性的方案来治疗的瘤体,包括例如高度侵袭性肿瘤、晚

期肿瘤、急剧恶化肿瘤、耐药瘤、微环境不利瘤、停药瘤。如果选择二甲双胍常规方案而不选择本申请减量高效方案，临床上可能产生由于误用方案使药物用量增加有效性却不高，从而丧失治疗时机的诸多风险。

[0492] 3).长效性

[0493] 在本申请中，术语“长效性”是指使目标疾病或症状得到持久抑制或患者得到持久受益的能力。方案的长效性预期，可以是长效、非长效、等等，具有高度不确定性。肿瘤的生长通常难以控制，药效持久时间(例如抗肿瘤药物)大多不长，长效出现的概率远远小于非长效，这是方案研究的一个重要目的，也是一大技术难点和本质特征。如果新方案超过旧方案并非长效的预期为长效，这不仅为超预期增效，还提供了在治疗机制或药物设计上的独特创新性的重要证据。

[0494] 在本申请中，以实施例的小鼠试验为例，长效性评价如下。

[0495] (1).计算长效性指标

[0496] 在本申请中，术语“长效性指标”是指无进展时间或长期生存率(简称生存率)，无进展时间为施用第一日至观察到进展之日的天数，其中所述进展由相对肿瘤体积(RTV)评价，当 $RTV > 150\%$ 后一直递增直到终点则为进展；生存率为研究组在阴性对照组大多数死亡的时间(例如第30天)观察到的存活数量与入组数量之比，其中按照本惯例将瘤体积 $> 2000\text{mm}^3$ 者计作死亡事件。

[0497] (2).相对评价

[0498] 单药比较：在现有技术中，R与R'被视作药学等价物，预期具有相同长效性。评价标准为：当R单药的实际无进展时间或生存率比R'单药高出至少20%—40%，则其长效性超现有技术预期为长效。

[0499] 组合比较：如上所述，R/Z根据现有技术预期的长效性与R'/Z一致。评价标准为：当R/Z的实际无进展时间或生存率比R'/Z高至少20%—40%，则其长效性超现有技术预期为长效。

[0500] (B).进一步比较

- [0501] 在进一步比较中，R/Z根据单药R和Z的长效性预期(HSA法)的共用长效性为其中的最高者。评价标准为：当R/Z的实际无进展时间或生存率比R和Z单药中最高者高至少10%–20%，则其长效性进一步超预期，为进一步长效。
- [0502] 在本申请中，术语“进一步长效”(方案)、“长效”(方案)、和“非长效”(方案)分别是指符合以上进一步长效、长效、和非长效评价标准的(方案)。
- [0503] 在一个实施方案中，本申请方案的区别构—效关系可简单地表达为 $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$ ，其中所述区别适应症(X, Y)为所述R或R/Z的长效或进一步长效(Y)适用于、而所述R'或R'/Z的非长效不适用于的范围(X)：需要延长治疗效果的局部病变患者；所述区别药理(f)主要包括所述R区别于R'的长效或进一步长效—过性局部作用；所述区别组成要素集合(α, β, γ)为由所述(X, Y)和限定的长效或进一步长效组成要素选择及其范围。
- [0504] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗局部病变的制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R为超出常规二甲双胍药物(R')效果预期的减量长效活性成分，表现为R—疗程用量(Q_R)为 $\leq$ R'—疗程用量($Q_{R'}$)的25%–50%时，药物效应却明显增加，包括药物长效性指标明显提高，表现为在小鼠试验中的无进展时间或生存率比所述R'提高至少20%–40%。
- [0505] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出常规二甲双胍药物(R')与Z的组合(R'/Z组合)效果预期的减量高效组合，表现为R—疗程用量(Q_R)为 $\leq$ 25%–50%的R'—疗程用量($Q_{R'}$)和Z的疗程用量不增加时，药物效应却明显增加，包括药物长效性指标明显提高，表现为在小鼠试验中的无进展时间或生存率比所述R'/Z提高至少20%–40%。
- [0506] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的进一步减量增效组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出根据R单药和Z单药的HSA法或Bliss法效果预期的进一步减量速效组合，表现为R—疗程用量(Q_R)不增加和Z的一疗程用量(Q_Z)至少减少20%时，药物效应却明显增加，包括药物长效性指标提高，表现为在小鼠试验中的无进展时间或生存率比所述单药中的最高者提高至少10%–20%。

[0507] 在一个实施方案中，本申请的所述减量长效方案优选适用于需要尽可能强的量效性和尽可能持久的长效性的方案来治疗的瘤体，包括例如高度侵袭性肿瘤、晚期肿瘤、急剧恶化肿瘤、耐药瘤、微环境不利瘤、停药瘤。如果选择二甲双胍常规方案而不选择本申请强效长效方案，临床上可能产生由于误用方案使药物用量增加药效却不高、无进展时间也较短，从而丧失治疗时机的诸多风险。

[0508] 4).局部效-毒比

[0509] 在本申请中，术语“局部效-毒比”(简称效-毒比)是指药物局部给药时，其治疗效应(局部效性)与其毒性(局部毒性)之间的平衡关系。通常认为，经典化学消融剂(例如无水乙醇)产生所需局部效性与其局部毒性有一致性。提高效-毒比打破该一致性预期，这是方案研究的一个重要目的，也是一大技术难点和本质特征。如果新方案超过旧方案的效-毒比预期，不仅为超预期增效，还提供了在治疗机制或药物设计上的独特创新性的重要证据。

[0510] 在本申请中，以实施例的小鼠试验为例，效-毒比的研究主要在 $Z=C$ 的条件下进行，评价如下。

[0511] (1).效-毒比指标

[0512] 在本申请中，术语“效-毒比指标”是指等量药物局部应用后的所需疗效(X ，选自疗效性例如 $>40\%$ 的抑瘤率)与局部组织刺激反应(Y ，局部刺激评分)之比(X/Y)。当药物局部给药既不产生明显疗效(例如抑瘤率为 $<20\%$)又不产生明显局部刺激(例如评分 <1.0)时，其效-毒比指标在本申请中视作为接近零。

[0513] (2).相对评价

[0514] (A).常规比较

[0515] 评价标准为：当 R/C 中至少一个组分的用量比 R'/C 的相应用量减少 50% ，且其效-毒比指标(如 X/Y)提高至少 0.5 倍以上，则认为 R/C 的效-毒比超出现有技术预期(R/C 与 R'/C 为药学等价物)，为“高效-毒比”。

[0516] (B).进一步比较

[0517] 在进一步比较中，根据单药 R 和 C 的HSA法计算效-毒比预期值(q_2)。评价标准为：当 R/C 的实际效-毒比指标(q_1)与预期指标(q_2)之比($q=q_1/q_2$) >1 ，则其为进一步超预期的进一步高效-毒比。

- [0518] 在一个实施方案中，本申请方案的区别构-效关系可简单地表达为 $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$ ，其中所述区别适应症 (X, Y) 为所述R或R/C的高效-毒比或进一步高效-毒比(Y)适用于、而所述R'或R'/C因无效而不适用于的范围(X)：对局部刺激不耐受的局部病变患者；所述区别药理(f)主要包括所述R区别于R'的高效-毒比或进一步高效-毒比-过性局部作用；所述区别组成要素集合 (α, β, γ) 为由所述 (X, Y) 和限定的高效-毒比或进一步高效-毒比组成要素选择及其范围。
- [0519] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗局部病变的组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与C的组合为超出R'与C的组合效果预期的高效-毒比组合，表现为R/C的实际效-毒比指标(q_1)超过根据R和R'等效的预期指标(q_2)。
- [0520] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的进一步减量增效组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与C的组合为超出根据R单药和C单药的HSA法预期的进一步协同组合，表现为组合的实际效-毒比指标(q_1)超过根据单药R和C的预期指标(q_2)。
- [0521] 在一个实施方案中，本申请的所述高效-毒比方案或进一步高效-毒比方案优选适用于需要尽可能高的效-毒比的方案来治疗的患者或瘤体或瘤体部位，包括例如高度侵袭性瘤体、晚期瘤体、急剧恶化瘤体、难治性瘤体、或所述瘤体易漏药液的部位。如果不选择本申请方案而选择上述对比方案，临床上可能产生由于误用方案(本应优选尽可感高效-毒比却选择了相反)使得正常组织受损的诸多风险。
- [0522] 4.异质适应性
- [0523] 在本申请中，术语“异质适应性”是指方案在目标疾病或症状的异质区域(如不同组织或病灶)中表现出趋同性治疗效果(如速效、长效、高效)的能力。术语“可调节性”是指方案根据疾病状态(包括所述异质性)的动态变化或外部条件的变化，调整其治疗效果或施用参数的能力。方案的异质适应性或可调节性预期，可以是高度适应/高度可调节、一般适应/可调节、不适应/不可调节、等等，具有高度不确定性。

[0524] 恶性肿瘤的基本特征之一便是高度异质性，而常规抗肿瘤方案、包括二甲双胍常规方案通常存在异质适应性的问题。对于瘤体施用方案(例如无水乙醇方案)而言，也通常存在异质适应性的问题，很难做到因质施药。异质包括组织异质、空间异形、和安全异影响。总之，提高异质适应性或可调节性，这是抗肿瘤药物技术方案研究的一个重要目的，也是一大技术难点和一个本质特征。如果新方案超过旧方案的可调节性预期，这不仅为超预期增效，也能够不同条件下进行调整和优化，以适应临床个体化治疗所需灵活性和多样性，还提供了在治疗机制或药物设计上的独特创新性的重要证据。

[0525] 在本申请中，以实施例的小鼠试验为例，异质适应性/可调节性评价如下。

[0526] 1). 计算异质适应性/可调节性指标

[0527] 在本申请中，术语“异质适应性指标”或“可调节性指标”是指方案在不同组织或病灶(不同肿瘤、不同病变、等)中的治疗效果的差异，或相同组织或病灶中实现趋同目标治疗效果的局部施用参数可调节系数。这些系数均为可调节范围中的最高值与其阈值之比，包括局部施用浓度可调节系数(简称浓度可调节系数，例如 c_R 的最高值/阈值)、局部施用靶体积可调节系数(简称靶体积可调节系数， v_R 的最高值/阈值)、局部施用体积比可调节系数(简称体积比可调节系数，例如 $v_R/v_{靶}$ 的最高值/阈值)、局部施用单次用量可调节系数(简称次用量可调节系数，例如 $c_R \times v_R$ 的最高值/阈值)、局部施用点密度可调节系数(简称施用点密度可调节系数，例如 $n_i/v_{靶}$ 的最高值/阈值)、等等。

[0528] 2). 相对评价

[0529] (1). 常规比较

[0530] 单药比较：评价标准为：当 R' 单药对不同组织或病灶有效，或当 R 单药上述任一可调节系数的实际值比 R' 单药高至少100%或300%，则其异质适应性或可调节性超现有技术预期(R 与 R' 为药学等价物)为高度可调节。根据现有技术的教导 R' 单药对不同组织或病灶(不同肿瘤、不同病变、等)的治疗效果差异很大(仅限于极个别肿瘤)，且即使对其有效的极个别肿瘤， R' 的疗效为剂量依赖的、而非局部施用参数依赖的，其局部可调节系数不高。

- [0531] 组合比较：评价标准为：当R/Z对不同组织或病灶有效，或R/Z的上述任一可调节系数的实际值比R' /Z高至少100%或300%，则其异质适应性或可调节性超现有技术预期(R/Z与R' /Z为药学等价物)为高度可调节，否则为非高度可调节。
- [0532] (2).进一步比较
- [0533] 在进一步比较中，R/Z根据单药R和Z的可调节性预期(HSA法)的共用可调节性为其中的最高者。评价标准为：当R/Z的上述任一可调节系数的实际值比R和Z单药中最高者高至少20%，则其可调节性进一步超预期，为进一步高度可调节。
- [0534] 在本申请中，术语“进一步高度可调节”(方案)、“高度可调节”(方案)、“非高度可调节”(方案)分别是指符合以上进一步高度可调节、高度可调节、和非高度可调节评价标准的(方案)，它们分别提供进一步高度异质等效、高度异质等效、和非高度异质等效的药物效应。
- [0535] 在一个实施方案中，本申请方案的区别构—效关系可简单地表达为 $f: (\alpha, \beta, \gamma) \rightarrow (X, Y)$ ，其中所述区别适应症(X, Y)为所述R或R/Z的高度可调节或进一步高度可调节(Y)适用于、而所述R' 或R' /Z的非高度可调节不适用于的范围(X)：需要药物的异质适应性和可调节性来优化治疗方案的局部病变患者；所述区别药理(f)主要包括所述R区别于R' 的高度可调节或进一步高度可调节—过性局部作用；所述区别组成要素集合(α, β, γ)为由所述(X, Y)和限定的高度可调节或进一步高度可调节组成要素选择及其范围。
- [0536] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗局部病变的制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R为超出常规二甲双胍药物(R')效果预期的减量增效活性成分，表现为R—疗程用量(Q_R)为 $\leq R'$ —疗程用量($Q_{R'}$)的25%—50%时，药物效应却明显增加，包括至少一个药物可调节性指标明显提高，表现为在小鼠试验中以下可调节系数中的至少一个为提高100%以上：浓度可调节系数、靶体积可调节系数、体积比可调节系数、次用量可调节系数、施用点密度可调节系数。

- [0537] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出常规二甲双胍药物(R')与Z的组合(R'/Z组合)效果预期的减量增效组合，表现为R一疗程用量(Q_R)为 $\leq 25\% - 50\%$ 的R'一疗程用量($Q_{R'}$)和Z的疗程用量不增加时，药物效应却明显增加，包括至少一个药物可调节性指标明显提高，表现为在小鼠试验中以下可调节系数中的至少一个为提高100%以上：浓度可调节系数、靶体积可调节系数、体积比可调节系数、次用量可调节系数、施用点密度可调节系数。
- [0538] 在一个实施方案中，本申请提供一种用于治疗实体瘤的进一步减量增效组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途，其中所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出根据R单药和Z单药的HSA法或Bliss法效果预期的进一步减量增效组合，表现为R一疗程用量(Q_R)不增加和Z的一疗程用量(Q_Z)至少减少20%时，药物效应却明显增加，包括至少一个药物可调节性指标明显提高，表现为在小鼠试验中以下可调节系数中的至少一个比所述单药中的最高者提高至少10%–20%：浓度可调节系数、靶体积可调节系数、体积比可调节系数、次用量可调节系数、施用点密度可调节系数。
- [0539] 在一个实施方案中，其中所述R的局部施用浓度可调节系数(c_R 的最高值/阈值)为 >10 、50、100、或150，这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述浓度但仍保持其所述活性稳定，包括例如异质肿瘤的因质施药。
- [0540] 在一个实施方案中，其中所述R的局部施用靶体积可调节系数($v_{靶}$ 的最高值/阈值)为 >2 、10、50、或100，这使得所述R可选择不同 $v_{靶}$ 以因不同的治疗情况，包括例如异质肿瘤的因质施药。
- [0541] 在一个实施方案中，其中所述R的局部施用体积比可调节系数($v_R/v_{靶}$ 的最高值/阈值)为 >5 、10、或100，这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述体积比但仍保持其所述活性稳定，包括例如异质肿瘤的因质施药。
- [0542] 在一个实施方案中，其中所述R的局部施用单次用量可调节系数($c_{Ri} \times v_{Ri}$ 的最高值/阈值)为 >2 、6、或10，这使得所述R可选择不同单次用量以因不同的治疗情况，包括例如异质肿瘤的因质施药；和

- [0543] 在一个实施方案中, 其中所述R的局部施用点密度可调节系数($n_{ii}/v_{靶}$ 的最高值/阈值)为 >3 、10、50、或100, 这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述密度但仍保持其所述活性稳定, 包括例如异质肿瘤的因质施药。
- [0544] 在本申请中, 术语“微体积”或“微量”(方案)是指局部施用体积比高度可调节(方案)中 $v_{施用}/v_{靶}$ 为0.02–0.056、或0.02–0.10的方案, 否则为“常体积”(方案)。术语“高密度”(方案)是指局部施用点密度高度可调节(方案)中 $n_{ii}/V_{靶}$ 为每 $cm^3 \geq 1$ 或2点的方案, 否则为“常密度”(方案)。
- [0545] 在一个实施方案中, 本申请提供一种用于治疗实体瘤的制剂、方法、试剂盒、或用途, 其为局部施用体积高度可调节方案, 其中包括 $v_{施用}/v_{靶}$ 为0.02–0.056、或0.02–0.10的微体积施用。其适用于瘤内差异化施用或因质施药, 包括因形(形状异质性)施用、因组织(组织异质性)施用、或因安全风险(安全风险异质性)施用。
- [0546] 在一个实施方案中, 本申请提供一种用于治疗实体瘤的组合、药物组合物、制剂、方法、试剂盒、或用途, 其为局部施用点密度高度可调节方案, 其中包括 $n_{ii}/V_{靶}$ 为每 $cm^3 \geq 1$ 点的高密度施用。其适用于瘤内差异化施用或因质施药, 包括因形(形状异质性)施用、因组织(组织异质性)施用、或因安全风险(安全风险异质性)施用。
- [0547] 在一个实施方案中, 对于较大尺寸(例如长径 $>2cm$)病变、尤其是大尺寸(例如长径 $>3cm$)病变, 其中所述高度可调节包括因组织异质多点施用、因形态异质多点施用、或/和因安全风险异质多点施用, 其中所述多点是指施用点的数目为 >3 、 >5 、或10–200、且其中至少一点为微体积施用。
- [0548] 在一个实施方案中, 其中所述高度可调节包括在接近病变边缘处进行低浓度(R施用浓度 $\leq 3\%$)或/和微体积(R施用体积 $\leq 250 \mu l$)施用。
- [0549] 在一个实施方案中, 其中所述高度可调节包括在接近病变中心处进行高浓度(R施用浓度 $\geq 10\%$)或/和大体积(R施用体积 $\geq 1000 \mu l$)施用。
- [0550] 在一个实施方案中, 本申请的所述减量增效方案优选适用于需要尽可能强的量效性和尽可能高的可调节性的方案来治疗的异质性瘤体, 包括例如高度侵袭性肿瘤、晚期肿瘤、急剧恶化肿瘤、耐药瘤、微环境不利瘤、停药瘤。如果选择二甲双胍常规方案而不选择本申请强效长效方案, 临床上可能产生由于误用方

案使药物用量增加药效却不高、因质施药的可调节也不高，从而丧失治疗时机的诸多风险。

[0551] 如本文所用的其他术语旨在由它们在本领域中公知的含义来定义。

[0552] 5)在本申请中，术语“病变”是指身体在结构或功能上的局部异常，通常包含病变组织，组织又包含细胞。病变是疾病的一个局部表现。

[0553] 在本申请中，术语“介入”区别于常规注射，是指药物通过特定施用器械(例如穿刺针、注射针、导管、或其他)或其他介体(如身体自然孔道、微创切口)向病变局部输送治疗物质的施用(给药)方式，包括血管性介入(例如经血管灌注)和非血管性介入(例如经皮注射)。

[0554] 术语“常规注射”是指不排除、甚至主要是、或优选吸收注射的施用方式；术语“吸收注射”是指使得药物进入体内后被血液吸收的注射方式，包括例如静注、肌注、腹腔注射等。

[0555] 术语“常规注射安全性”是指常规注射的质量标准之一，即不在常规注射时产生局部副作用(例如局部刺激、局部组织损伤等)，因此其必须为具有例如等渗(透压)性、等张(度)性、等酸碱(pH4.5–9.0)性。

[0556] 在本申请中，术语“专用”是指不能在、甚至于严禁在指定用处之外使用，例如介入专用就是限于用于介入，并排除用于吸收注射。

[0557] 在本申请中，术语“药液”是指药物的可注射至人体并产生疗效的水溶液，包含活性成分及其含水溶媒。

[0558] 术语“组成”(或结构、简称为“构”)是指为提供特定功能(“效”)所必须的、而又不能按照公知知识选择的构成要素，包括例如活性成分、其辅剂、以及必须限定的其介入浓度。

[0559] 术语“浓度”是指溶液中指定组分的重量百分比浓度($W_{\text{组分}}/W_{\text{溶液}}$, %)或摩尔浓度重量($W_{\text{组分}}/M_{\text{组分}}/1\text{升}$)。

[0560] 术语“介入浓度”是指实施介入时(例如注射针孔或灌注管出口处)药液中的指定组分浓度。

- [0561] 在本申请中，术语“现有技术(的)”(或“常规(的)”(例如药物、注射液、注射剂、剂型、方法、用途、或反应)是指根据现有预测范围(的)(例如药物、注射液、注射剂、剂型、方法、用途、或反应)。
- [0562] 在本申请中，术语“一过性活性成分”区别于“持续性活性成分”，前、后者分别是指提供一过性作用和持续性作用的活性成分，前者例如化学消融剂，后者例如常规抗肿瘤药物(包括抗肿瘤药物)；术语“一过性作用”区别于“持续性作用”，前、后者分别是指活性成分一次性短暂地和连续较长期地保持在特定浓度所提供的的作用，它们所需作用时间分别为较短暂和较长期，它们分别为与药物代谢动力学(例如半衰期)无关和密切相关，它们分别为较快出现和较晚出现药物效应，前者例如化学消融，后者例如常规作用(包括细胞毒作用)。
- [0563] 在本发明的范围内，术语“肿瘤”是指以瘤体为病变症状的病变疾病，其可以是由于任何病理(恶性和非恶性)和处于任何阶段的肿瘤，包括例如按照肿瘤细胞类型进行分类的以下组：上皮细胞肿瘤、肉瘤、淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、胚细胞肿瘤；以及包括按照肿瘤细胞集中区所在的器官或组织来命名的肿瘤，包括例如按照以下器官或组织来命名的肿瘤：皮肤、骨、肌肉、乳腺、肾、肝、肺、胆囊、胰腺、脑、食道、膀胱、大肠、小肠、脾、胃、前列腺、睾丸、卵巢或子宫。
- [0564] 具体而言，所述恶性肿瘤包括例如乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、鼻咽癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、肠癌、口腔癌、食道癌、胃癌、喉癌、睾丸癌、阴道癌、子宫癌、卵巢癌、肉瘤等。
- [0565] 所述非恶性肿瘤包括例如乳腺肿瘤、胰腺肿瘤、甲状腺肿瘤、前列腺肿瘤、肝肿瘤、肺肿瘤、肠肿瘤、口腔肿瘤、食道肿瘤、胃肿瘤、鼻咽肿瘤、喉肿瘤、睾丸肿瘤、阴道肿瘤、子宫肿瘤、输卵管肿瘤、卵巢肿瘤等。
- [0566] 本申请药品是一种治疗药物，当其用于治疗实体瘤疾病时作为主要的治疗药物，还可与其它介入疗法、全身化疗、免疫疗法、光动力疗法、声动力疗法、手术干预或此类疗法的组合相组合施用，以进一步提高疗效。
- [0567] 根据本发明的一个方面，本发明提供一种二甲双胍(R)单药产品(R单药方案1)，具体为这样的制剂(本申请中简称“本申请R单药制剂”)，所述制剂包含N，

N-二甲基亚双胍和任选地溶媒，所述制剂不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，所述制剂含有的N,N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其介入或施用浓度，所述介入或施用浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C \leq 51\%$ ，优选地，为 $1\% - 50\%$ ，更优选地为 $3\% - 50\%$ 、 $5\% - 50\%$ 、或 $5\% - 30\%$ 。

- [0568] 本发明提供的专用于病变介入的R单药产品(R单药方案2)，包括二甲双胍药液(本申请中简称为“本申请R单药药液”)，其可为N,N-二甲基亚双胍的水溶液，其中所述水溶液不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，且所述N,N-二甲基亚双胍的药液浓度 $\{[W_{\text{二甲双胍}}/(W_{\text{二甲双胍}}+W_{\text{溶媒}})]\%$ 为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述介入浓度为 $0.5\% \leq C \leq N,N\text{-二甲基亚双胍最大溶解浓度(或饱和浓度)}$ 。
- [0569] 本发明提供一种专用于病变介入的二甲双胍单药药物(R单药方案3)(本申请中简称为“本申请R单药药物”)，其为N,N-二甲基亚双胍的水溶液，其中所述水溶液不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，且所述N,N-二甲基亚双胍的单药药液浓度 $\{[W_{\text{二甲双胍}}/(W_{\text{二甲双胍}}+W_{\text{溶媒}})]\%$ 为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述介入浓度为 $0.5\% \leq C \leq N,N\text{-二甲基亚双胍的最大溶解浓度}$ 。实际上，本申请R单药药物是其介入形态为本申请R单药药液的药物。
- [0570] 本发明提供一种专用于病变介入的二甲双胍R单药药物剂型(R单药方案4)(本申请中简称为“本申请R单药剂型”)，其为N,N-二甲基亚双胍的水溶液，其中所述水溶液不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，且所述N,N-二甲基亚双胍的R单药药液浓度 $\{[W_{\text{二甲双胍}}/(W_{\text{二甲双胍}}+W_{\text{溶媒}})]\%$ 为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述介入浓度为 $0.5\% \leq C \leq N,N\text{-二甲基亚双胍最大溶解浓度(饱和浓度)}$ 。实际上，本申请R单药剂型为方便本申请R药物以本申请药液介入病变的剂型。
- [0571] 在如上所述的制剂、药液、药物、和/或药物剂型中，介入浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C \leq 51\%$ ，优选地，为 $1\% - 50\%$ ，更优选地为 $3\% - 50\%$ 、 $3\% - 40\%$ 、 $5\% - 50\%$ 、 $5\% - 35\%$ 或 $5\% - 30\%$ 。
- [0572] 如上所述的制剂、药液、药物、和药物剂型用于介入治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节。

- [0573] 在如上所述的制剂中，所述制剂包含溶媒，优选地，所述溶媒为水，更优选地注射用水。
- [0574] 在如上所述的制剂、药液、药物、或药物剂型中，其不包括N,N-二甲基亚双胍的盐。
- [0575] 在如上所述的制剂、药液、药物、和/或药物剂型中，二甲双胍的施用或介入浓度(w/w)为 $\leq 51\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ ，或 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0576] 在如上所述的制剂、药液、药物、和/或药物剂型中，二甲双胍(R)的施用或介入浓度(w/w)为0.2%–51%、0.5–50%、1%–40%、5%–50%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、0.5%–10%、1%–5%，或 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0577] 在如上所述的制剂、药液、药物、和/或药物剂型中，酸性pH调节剂包括或选自盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、碳酸。
- [0578] 在本申请中，本申请的制剂、药液、药物、或本申请剂型简称为“本申请R单药药品”(R单药方案)。
- [0579] 本申请R单药药品为介入专用产品，并非通用注射剂，甚至于严禁用于常规注射(例如必须在使用说明书中说明)。
- [0580] 根据一个实施方式，本申请R单药药品中所述R单药药液为用于提供二甲双胍一过性作用的药液。
- [0581] 根据一个实施方式，本申请R单药剂型为低频速效介入专用剂型。二甲双胍药物的现有剂型为主要用于常频施用常效治疗的常频常效剂型，而且二甲双胍现有抗病变例如抗癌反应也不能提供低频速效、最多只能提供高频常效。相反地，本申请的低频速效介入专用剂型严禁用于高频注射(例如必须在使用说明书中说明)，并非常频常效注射剂型，前者必须提供后者未能预期的低频施用速效性。两者在上述构-效特征基础上差异进一步扩大：后者必须提供高频常效包括高频施用和在很长时间后才出现疗效的有益性和安全性，这必须由进一步满足高频长周期常规注射安全性(例如局部刺激最小化)的结构方案来实施；前者必

须提供低频速效性，这只能由更加背离常规注射安全性要求的结构方案($1.5\% \leq C_A < 10\%$)来实施。

- [0582] 根据一个实施方式，本申请的低频速效介入专用剂型在上述本申请R单药剂型适应证基础上进一步适用于不宜高频介入且不宜按常效治疗的患者，例如介入顺应性不特别好又急需疗效(不适于较长时间后仍无明显疗效，例如病情发展快或行姑息疗法)的患者。
- [0583] 根据一个实施方式，本申请R单药剂型为介入专用粉针剂，包含配制本申请药液所需的无菌粉体及其溶媒，其中所述无菌粉体包含N,N-二甲基亚双胍、且装于充惰性气体的容器；所述溶媒包括药学上可接受的载体例如溶剂或溶媒，所述溶剂为溶解N,N-二甲基亚双胍的试剂例如注射用水、且具有可将所述N,N-二甲基亚双胍溶解为本申请R单药药液所述浓度的体积。本发明的所述二甲双胍粉针剂严禁作为常规粉针剂使用。
- [0584] 根据本发明另一个方面，本发明提供N,N-二甲基亚双胍及其单药药液(R单药方案2)的用途，具体而言：
- [0585] 本发明提供本申请药液作为一过性作用物在制备本申请药物或本申请剂型中的用途(本申请中简称为“本申请R单药药液用途”)，其中所述药液用于提供所述N,N-二甲基亚双胍对病变组织及其所含细胞的一过性作用。
- [0586] 本发明提供N,N-二甲基亚双胍作为一过性活性成分在制备病变介入专用药液、专用药物、或专用剂型中的一种用途(本申请中简称为“本申请二甲双胍单药用途”)，其中所述N,N-二甲基亚双胍用于提供对病变组织及其所含细胞的一过性作用。
- [0587] 本发明提供一种处理病变内细胞的方法(本申请中简称为“本申请R单药细胞处理方法”)，包括以下步骤：将N,N-二甲基亚双胍介入专用药液介入病变或使病变与本发明的N,N-二甲基亚双胍接触，其中所述N,N-二甲基亚双胍作为一过性活性成分用于提供对病变组织及其所含细胞的一过性作用。
- [0588] 本发明提供一种处理病变的方法(本申请中简称为“本申请R单药病变处理方法”)，包括以下步骤：将N,N-二甲基亚双胍介入专用药液介入病变或使病变与本发明的N,N-二甲基亚双胍接触或将N,N-二甲基亚双胍施用于病变，其中所

述N,N-二甲基亚双胍作为一过性活性成分用于提供对病变组织及其所含细胞的一过性作用。实际上，本申请病变处理方法包含本申请细胞处理方法。

[0589] 本发明提供一种治疗病变疾病的方法(本申请中简称为“本申请R单药疾病治疗方法1”)，包括以下步骤：将N,N-二甲基亚双胍介入专用药液介入病变或使病变与本发明的N,N-二甲基亚双胍接触或将N,N-二甲基亚双胍施用于病变，其中所述N,N-二甲基亚双胍作为一过性活性成分用于提供对病变组织及其所含细胞的一过性作用。实际上，本申请R单药疾病治疗方法包括本申请R单药病变处理方法。

[0590] 本发明提供了治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节的方法本申请中简称为“本申请R单药疾病治疗方法2”)，包括向所述受试者介入或者施用如上所述的本申请R单药药品或制剂。

[0591] 在一些实施方式中，所述介入或施用可以是全身或局部的，优选地，所述施用或介入可包括肿瘤内施用或介入，优选地局部肿瘤内介入施用，优选地如局部注射施用或介入肿瘤或肿瘤微环境。

[0592] 在一些实施方式中，注射施用可包括输注、液体颗粒注射或植入。

[0593] 在一些优选的实施方式中，上述本发明所述的制剂适合应用于微体积施用或介入减小(Y)病变(X)的微体积施用，施用体积与靶体积之比($V_{\text{施用}}/V_{\text{靶}}$)约为0.02–0.056、0.02–0.10或0.02–0.34。

[0594] 在一些实施方式中，上述接触或介入或施用包括多(位)点接触或介入或施用，优选地，局部多点接触或介入。

[0595] 上述接触或施用可包括多(位)点接触或施用或介入，所述多点是指观察到总靶区药效评价为有效的微体积介入点数目明显高于所述常规二甲双胍药物，具体地，所述多点例如在靶区部位处的多个位点，例如 ≥ 5 、 ≥ 10 、 ≥ 20 、 ≥ 30 、 ≥ 50 个位点，例如至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个或更多个位点，例如10至20个、10–30个、10–40个、10–50个、20–30个、20–40个、20–50个、25–50个、30–50个或更多个位点，优选地，接触点或施用位点或介入点均匀分布、尤其是分布至常规介入之不能弥散之处。

- [0596] 在一些优选的实施方式中，其中当所述病变为 $\geq$ 约 3.5cm^3 、或最大尺寸 $\geq$ 约 2cm 时，所述多(位)点为 $\geq$ 5个位点，例如10、15、20、25、30、35个或50个位点。
- [0597] 在一些优选的实施方式中，上述接触或施用或介入可包括微量多(位)点接触或施用或介入，优选地，微量多点注射，所述微量针对尺寸大于 3cm 的病变而言包括 $5\mu\text{L}$ – $1000\mu\text{L}$ 的量，例如 $5\mu\text{L}$ – $500\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $250\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $50\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $25\mu\text{L}$ 、 $5\mu\text{L}$ – $20\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $10\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $20\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 、 $30\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $30\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $40\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $40\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、 $50\mu\text{L}$ – $200\mu\text{L}$ 、 $50\mu\text{L}$ – $100\mu\text{L}$ 、或 $50\mu\text{L}$ – $75\mu\text{L}$ 等。优选地，微量多(位)点接触或施用，更优选地，微量多(位)点注射。
- [0598] 在一些实施方式中，上述的治疗可持续至少一个疗程。所述一个疗程持续的时间可为约7–40天，例如约9至约37天，例如约15、20、25、27、28、29、30、31、32、33、34、或35天。
- [0599] 在一个实施方式中，在一个疗程中，接触或施用本发明的制剂可以是低频的，所述低频例如为施用约1–6次/疗程，优选地，为1–5次/疗程、为1–4次/疗程、为1–3次/疗程、或为1–2次/疗程。
- [0600] 在本申请中，本申请R单药药液用途或本申请二甲双胍单药的用途简称为本申请R单药用途；本申请R单药细胞处理方法、本申请R单药病变处理方法、或本申请R单药疾病治疗方法简称为本申请R单药处理方法；本申请R单药用途或本申请R单药处理方法简称为本申请R单药用途(或方法)；所述N,N-二甲基亚双胍提供的对病变组织及其所含细胞的一过性作用简称为本申请R单药作用。
- [0601] 在上述本申请R单药用途或本申请R单药细胞处理方法、本申请R单药病变处理方法、或本申请R单药疾病治疗方法简称为本申请R单药处理方法中，病变包括恶性细胞或/和非恶性细胞。
- [0602] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述病变为常规治疗无效或失效的病变，包括以下组之至少一种：常规治疗无效或失效的瘤体；非恶性结节。

- [0603] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述常规治疗无效或失效瘤体包括选自以下组之至少一种：化疗药物耐药瘤体、高间质比瘤体、常规化疗药物无效或失效的瘤体、化疗不利的患者。
- [0604] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述非恶性结节为包括以下非恶性细胞的至少一种的结节：结缔组织细胞、分泌腺细胞、上皮细胞。
- [0605] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述病变包含非耐药恶性肿瘤细胞的瘤体。
- [0606] 在本发明的上述用途和上述方法中，所述恶性肿瘤细胞为非二甲双胍细胞毒特异性的肿瘤细胞。
- [0607] 根据一个实施方式，本申请R单药用途(或方法)中所述药液为本申请R单药药液。
- [0608] 根据一个实施方式，本申请R单药药液为本申请R单药用途(或方法)中所述R单药药液。
- [0609] 根据一个实施方式，本申请R单药用途(或方法)中所述一过性作用包括一过性组织渗透作用和一过性细胞变形作用。
- [0610] 根据一个实施方式，所述细胞变形包括细胞有效变形。
- [0611] 在本申请中，术语“细胞变形”是指细胞形态(例如体积)的可观察的变化，其包括可逆和不可逆变形，其中的不可逆变形可发展为坏死；术语“细胞有效变形”是指能够使所述细胞组成的组织有效坏死的细胞变形。
- [0612] 根据一个实施方式，在本申请的上述方法中，所述R单药药液用量的选择方案为：基于病变体积的药液体积 $\times$ 一过性有效介入浓度。
- [0613] 根据一个实施方式，在本申请上述方法中，所述R单药药液浓度选择方案为： $\geq$ 一过性有效介入浓度。
- [0614] 根据一个实施方式，在本申请上述方法中，所述R单药药液使用频率选择方案为：一过性处理未及病变所需的次数。
- [0615] 本申请方法中的R单药药液使用方案突破甚至背离R'的现有方法。前、后者药液的用法分别为封闭式(介入)和开放式(可形成带药血液的任何注射方式、优选为吸收注射)，药液用量选择方案分别为(基于病变体积的药液体积 $\times$ 一过性有效

介入浓度)和(患者血量或体重或表面积×持续性血药有效浓度),药液浓度选择方案分别为 $\geq$ 一过性有效介入浓度和(安全性要求)优选较低浓度,药液使用频率选择方案分别为(一过性处理未及病变所须的数次)和(二甲双胍半衰期和持续性血药有效浓度所须的数十至数百次)。

- [0616] 本申请方法中的上述技术方案产生了超过其现有方法预期的技术效果,例如速效、单药有效、单次或低频有效、针对现有二甲双胍药物无效或不耐受的病变有效、等等。
- [0617] 根据一个实施方式,在本申请R单药药品或制剂或本申请用途(或方法)的所述药液中,所述N,N-二甲基亚双胍的浓度(C_R)为 $1.0\% \leq C_R \leq$ N,N-二甲基亚双胍最大溶解浓度(或饱和浓度)。
- [0618] 根据一个实施方式,在本申请R单药药品或R单药制剂或本申请R单药用途(或方法)的所述药液中,所述N,N-二甲基亚双胍的浓度(C_R)为 $3.0\% \leq C_R \leq$ N,N-二甲基亚双胍最大溶解浓度(或饱和浓度)。
- [0619] 根据一个实施方式,在本申请R单药药品或本申请R单药用途(或方法)的所述药液中,所述N,N-二甲基亚双胍的浓度(C_R)为 $5.0\% \leq C_R \leq$ N,N-二甲基亚双胍最大溶解浓度(或饱和浓度)。
- [0620] 根据一个实施方式,本申请R单药药品或本申请R单药用途(或方法)为所述N,N-二甲基亚双胍的速效药液、药物、剂型、用途、或方法。
- [0621] 根据一个实施方式,本申请R单药药品或本申请R单药用途(或方法)为所述N,N-二甲基亚双胍的低频施用液、药物、剂型、用途、或方法。本申请药品或本申请用途(或方法)
- [0622] 根据一个实施方式,本申请R单药药品或本申请R单药用途(或方法)的适应证[(Y, X),在本申请中简称为本申请适应证]为适合运用于治疗(Y)病变疾病或病变症状(X),其中所述病变含恶性细胞或/和非恶性细胞。
- [0623] 根据一个实施方式,在本申请适应证中,所述X为所述病变的体积,所述Y为有效或速效降低。
- [0624] 根据一个实施方式,在本申请适应证中,所述病变为二甲双胍常规作用既或有效、却非速效、低频有效、或/和微体积介入有效的病变。

- [0625] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述病变为二甲双胍常规作用虽可用作辅助治疗，但单独使用却无效的病变。
- [0626] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述病变为二甲双胍常规作用无效的病变。
- [0627] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述病变为常规作用无效或失效病变。
- [0628] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述病变为常规作用无效或失效病变包括或选自以下组之至少一种：常规化疗药物难治性瘤体、非恶性结节。根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述常规化疗药物难治性包括或选自以下组之至少一种：耐药瘤体、含不利微环境瘤体、停药瘤体。
- [0629] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述耐药瘤体为含耐药恶性肿瘤细胞的瘤体。
- [0630] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述耐药瘤体为含原发性耐药细胞的瘤体。
- [0631] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述耐药瘤体为含耐药微环境的瘤体。
- [0632] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述含耐药微环境的瘤体为含不利微环境瘤体。
- [0633] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述含不利微环境瘤体为非恶性细胞与恶性细胞的量比为 $\geq 43\%$ 的瘤体。
- [0634] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述化疗后无效或失效瘤体为经公认的一线或二线化疗药物治疗后无效或失效的瘤体。
- [0635] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述非恶性结节包括或选自以下非恶性细胞组之至少一种的结节：结缔组织细胞、分泌腺细胞、上皮细胞。
- [0636] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述结缔组织细胞包括或选自以下之至少一种：成纤维细胞、脂肪细胞、巨噬细胞。
- [0637] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述分泌腺细胞包括或选自以下之至少一种：乳腺细胞、甲状腺细胞、前列腺细胞。

- [0638] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述上皮细胞包括或选自角质细胞。
- [0639] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述病变包括或选自含敏感肿瘤细胞的瘤体。
- [0640] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述恶性肿瘤细胞包括或选自非二甲双胍细胞毒特异性的肿瘤细胞。
- [0641] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述含敏感肿瘤细胞的瘤体为常规二甲双胍药物不能有效治疗、尤其是速效的瘤体。本申请药品或本申请用途(或方法)能够提供常规二甲双胍药物或用途(或方法)所不能的技术效果，包括作用种类(一过性作用vs.持续性作用)、作用速度(速效vs.长效)、作用所需施用方法(低频vs.高频)，以适应其现有用途所不能适应的治疗需要(例如高药效、甚至于速效)。
- [0642] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述常规瘤体为常规化疗药物不能或不再能有效治疗的瘤体。
- [0643] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述X为不适用或不再适用于常规治疗的所述病变疾病或病变症状。
- [0644] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述X为需要速效治疗(不适于较长时间后仍无明显疗效，例如病情发展快或行姑息疗法)的所述病变疾病或病变症状。
- [0645] 根据一个实施方式，在本申请适应证中，所述Y为所述N,N-二甲基亚双胍药液对病变组织及其所含细胞的一过性作用产生的治疗、尤其是速效治疗。
- [0646] 在本发明的范围内，术语“肿瘤”是指以瘤体为病变症状的病变疾病，其可以是由于任何病理(恶性和非恶性)和处于任何阶段的肿瘤，包括例如按照肿瘤细胞类型进行分类的以下组：上皮细胞肿瘤、肉瘤、淋巴肿瘤、生殖细胞肿瘤、胚细胞肿瘤；以及包括按照肿瘤细胞集中区所在的器官或组织来命名的肿瘤，包括例如按照以下器官或组织来命名的肿瘤：皮肤、骨、肌肉、乳腺、肾、肝、肺、胆囊、胰腺、脑、食道、膀胱、大肠、小肠、脾、胃、前列腺、睾丸、卵巢或子宫。

- [0647] 具体而言，所述恶性肿瘤包括例如乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、鼻咽癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、肠癌、口腔癌、食道癌、胃癌、喉癌、睾丸癌、阴道癌、子宫癌、卵巢癌、肉瘤等。
- [0648] 所述非恶性肿瘤包括例如乳腺肿瘤、胰腺肿瘤、甲状腺肿瘤、前列腺肿瘤、肝肿瘤、肺肿瘤、肠肿瘤、口腔肿瘤、食道肿瘤、胃肿瘤、鼻咽肿瘤、喉肿瘤、睾丸肿瘤、阴道肿瘤、子宫肿瘤、输卵管肿瘤、卵巢肿瘤等。
- [0649] 根据一个实施方式，所述恶性细胞包括或选自常规二甲双胍药液单独无效的常规恶性细胞，例如肝癌细胞之外的癌细胞和肉瘤细胞。
- [0650] 根据一个实施方式，所述非恶性细胞包括或选自结缔组织细胞和器官组织细胞之至少一种。
- [0651] 根据一个实施方式，所述结缔组织细胞包括成纤维细胞。
- [0652] 根据一个实施方式，所述器官组织细胞包括或选自以下之至少一种：肝细胞、乳腺细胞、甲状腺细胞、皮肤细胞。
- [0653] 根据一个实施方式，本申请适应证中所述非恶性病变包括或选自以下组之至少一种：良性肿瘤、结节。
- [0654] 在本申请中，术语“结节”是指良性肿瘤以外的良性病变，包括例如增生(例如乳腺、甲状腺、甲状旁腺、前列腺等的增生)、囊肿、异常静脉团(例如痔疮等)、局部炎症发肿、微生物感染发肿等。所述痔疮包括内痔、外痔、混合痔。
- [0655] 在一个实施方式中，所述良性病变包括局部炎症、尤其是难治性炎症。在本发明的范围内，术语“局部炎症”是指局部部位的非肿瘤性发炎，包括例如变质性炎(alterative inflammation)、渗出性炎(exudative inflammation)和增生性炎，其可以是本领域技术人员已知的任意合适者，例如可以是包括以下一种或多种：关节炎、乳腺炎、胰腺炎、甲状腺炎、前列腺炎、肝炎、肺炎、肠炎、口腔炎、咽炎、牙周炎、食道炎、胃炎、胃溃疡、鼻炎、鼻窦炎、喉炎、气管炎、支气管炎、阴道炎、子宫炎、输卵管炎、卵巢炎等。
- [0656] 在一个实施方式中，所述良性病变包括皮肤病、尤其是难治性皮肤病。在本发明的范围内，术语“皮肤病”是指原生或继生在皮肤或皮肤附属器官的病变，其可以是本领域技术人员已知的任意合适者，例如可以是包括以下一种或

多种：皮肤癌、皮肤非恶性肿瘤、病毒性皮肤病(例如疱疹、疣、风疹、手足口病)、细菌性皮肤病(例如脓疱病、疖、麻风)、真菌性皮肤病(例如各种癣)、性传播疾病(例如梅毒、淋病及尖锐湿疣)、过敏性与自身免疫性皮肤病(例如接触性皮炎、湿疹、荨麻疹)、物理性皮肤病(例如日光性皮肤病、冻疮、鸡眼、手足皸裂、压疮)、结缔组织疾病(例如红斑狼疮)、色素障碍性皮肤病(例如雀斑、色素痣、各种斑)、皮肤附属器疾病(例如痤疮、酒渣鼻、脂溢性皮炎、斑秃、秃发、多汗症及臭汗症)。

[0657] 本发明提供了药物组合，所述药物组合包含二甲双胍(R)和组分(Z)，其中所述二甲基双胍的施用浓度(w/w)为0.2%–51%，优选地0.5%–50%，所述组分包括细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)。

[0658] 在一些实施方式中，所述药物组合可以用于治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节。

[0659] 在一些实施方式中，在所述药物组合中，所述肿瘤为适于瘤体施用的实体瘤。

[0660] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述R通过以下限定提供常规二甲双胍(活性成分为二甲双胍盐，简记为R')难以提供的特定活性，包括有效降低生物屏障功能的特定作用(简记为活性A)：

[0661] 1).瘤体施用；

[0662] 2).施用量为： $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$ ，

[0663] 式中， n_R 为R在一个疗程中的瘤体施用次数， $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且：

$$q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{Ri}} c_{R(ij)} \times v_{R(ij)},$$

[0664] 式中， n_{Ri} 为R在第i次施用时针点数目， $c_{R(ij)}$ 和 $v_{R(ij)}$ 分别为R在第i个进针点施用的浓度和体积，其中所述 $c_{R(ij)}$ (W/W)的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%，所述 $v_{R(ij)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $v_{\text{靶}(ij)}$)、体积阈值上限为3倍 $v_{\text{靶}(ij)}$ ；

[0665] —所述Z通过以下限定提供其关键控制步骤之一是穿过肿瘤组织屏障的特定抗肿瘤作用(简记为活性B)：

[0666] 1).瘤体施用或/和系统施用;

[0667] 2).施用量为:

$$Q_Z = \sum_{j=1}^{n_Z} q_{Z(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{Z'}} c_{Z(j')} \times v_{Z(j')},$$

[0668] 式中, n_Z 、 $q_{Z(j)}$ 分别为Z在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_Z$)施用量, $n_{Z'}$ 、 $c_{Z(j')}$ 、和 $v_{Z(j')}$ 分别为Z在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{Z'}$)施用时的浓度和体积;

[0669] —所述组合的类型为R的活性A和B的活性B的药物效应互相增强的协同组合。

[0670] 在一些实施方式中,在上述药物组合中,所述N,N-二甲基亚双胍(R)包括<30%,优选地 $\leq 5\%$ 二甲双胍盐(R'),或者不包括二甲双胍盐(R'),优选地, N,N-二甲基亚双胍(R)为粉针剂的形式。

[0671] 在一些实施方式中,在上述药物组合中,肿瘤选自所述组织屏障功能不利于所述Z对肿瘤细胞的抑制作用的肿瘤,优选为选自所述Z的难治性肿瘤,包括化疗药物耐药瘤、含不利微环境瘤、抗肿瘤药物停药瘤、尚无有效化疗药物的肿瘤、常规化疗药物禁忌证或不宜证的患者携带的肿瘤。

[0672] 在一些实施方式中,在上述药物组合中,肿瘤选自异质性肿瘤,其中所述异质性包括组织异质性、空间异形性、和安全异影响性之至少一种,所述异质性肿瘤为根据所述异质性将同类肿瘤的不同瘤体、或者同一瘤体的不同区域设立为不同靶区进行差别化施用有利于治疗的肿瘤。

[0673] 在一些实施方式中,在上述药物组合中,组分(Z)包括抗肿瘤药物,其选自其关键控制步骤之一是穿过肿瘤组织屏障的细胞反应性药物。

[0674] 在一些实施方式中,在上述药物组合中,细胞反应性药物包括细胞毒药物和靶向抗肿瘤药物。

[0675] 在一些实施方式中,在上述药物组合中,细胞毒药物包括DNA损伤剂、抗代谢药物、微管抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。

[0676] 在一些实施方式中,在上述药物组合中,DNA损伤剂的代表性化合物包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、异环磷酰胺、多柔比星。

- [0677] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，抗代谢药物的代表性化合物包括氟尿嘧啶、吉西他滨、甲氨蝶呤。
- [0678] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述微管抑制剂的代表性化合物包括紫杉醇、长春新碱。
- [0679] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，药剂包括或选自如下的至少一种：顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素、米托蒽醌、吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。
- [0680] 在一些实施方式中，在所述药物组合中，二甲基亚双胍(R)的施用浓度(w/w)可以为0.2%–51%、0.2%–50%、0.5–50%、0.5–45%、1%–45%、5%–45%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、0.5%–10%、1%–5%，或者 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0681] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述二甲基亚双胍(R)和组分(Z)可以同时、顺序地施用，优选地以一定的时间间隔施用。
- [0682] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述二甲基亚双胍(R)和组分(Z)可以瘤体施用，或者二甲基亚双胍(R)瘤体施用和一部分组分(Z)瘤体施用，另一部分组分(Z)系统例如腹腔施用，或者二甲基亚双胍(R)瘤体施用而组分(Z)系统例如腹腔施用。
- [0683] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述二甲基亚双胍(R)和组分(Z)可以同时或顺序地瘤体施用，或者二甲基亚双胍(R)和一部分组分(Z)同时或顺序地瘤体施用，另一部分组分(Z)同时或顺序地系统例如腹腔施用，或者二甲基亚双胍(R)瘤体施用的同时或顺序地组分(Z)系统例如腹腔或肠胃施用。
- [0684] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述二甲基亚双胍(R)和组分(Z)可以顺序地瘤体施用，或者二甲基亚双胍(R)和一部分组分(Z)顺序瘤体施用，另一部分组分(Z)顺序地系统例如腹腔施用，或者二甲基亚双胍(R)瘤体施用之前或之后组分(Z)系统例如腹腔施用。

- [0685] 在一些实施方式中，所述药物组合中的二甲基亚双胍(R)和组分(Z)均为瘤体施用(组合关系 I)；所述R与Z分别为瘤体施用和系统施用(组合关系 II)；或所述R和部分BZ瘤体施用、以及另一部分Z系统施用(组合关系 III)。
- [0686] 本发明还提供了这样的药物组合，其包含制剂 I 和制剂 II，其中所述制剂 I 包含N,N-二甲基亚双胍(R)或N,N-二甲基亚双胍(R)和组分(Z)，所述制剂 II 含Z但不含R，其中：
- [0687] 1)在所述制剂 I 中，所述N,N-二甲基亚双胍(R)包括 $\leq 5\%$ 或不包括N,N-二甲基亚双胍的盐；
- [0688] 2)所述制剂 I 和制剂 II 的共用方式为：
- [0689] 制剂 I 仅用于瘤内施用而不能用于系统施用，
- [0690] 制剂 II 可用于瘤内施用或/和系统施用；
- [0691] 3)所述制剂 I 和制剂 II 的共用量由Z与R的共用量限定：
- [0692] (1).R施用量为： $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$ ，
- [0693] 式中， n_R 为R在一个疗程中的瘤体施用次数， $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且：
- $$q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{Ri}} c_{R(i,j)} \times v_{R(i,j)}$$
- [0694] 式中， n_{Ri} 为R在第i次施用时施用点例如进针点数目， $c_{R(i)}$ 、和 $v_{R(i)}$ 分别为R在第ii个施用点例如进针点施用的浓度和体积，其中所述 $v_{R(i)} \leq 3$ 倍施用点ii的靶体积(简记为 $v_{\text{靶}(ii)}$)；
- [0695] (2).Z施用量为：
- $$Q_Z = \sum_{k=1}^{n_Z} q_{Z(k')} + \sum_{k'=1}^{n_{Z'}} c_{Z(k')} \times v_{Z(k')}$$
- [0696] 式中， n_Z 、 $q_{Z(j)}$ 分别为Z在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量， $n_{Z'}$ 、 $c_{Z(j')}$ 、和 $v_{Z(j')}$ 分别为Z在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{Z'}$)施用时的浓度和体积。
- [0697] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述组分Z包括或选自如下的至少一种：顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、

长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素、米托蒽醌、吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。

[0698] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述药物C包括或选自如下的至少一种：氯化钠、碳酸氢钠、磷酸二氢钠、乳酸钠、醋酸钠。

[0699] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述药物E包括或选自如下的至少一种：生物大分子类免疫调节剂如免疫检查点抑制剂、细胞因子、和TLR激动剂；免疫细胞类免疫调节剂；和疫苗类免疫调节剂如卡介苗。

[0700] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述R的混合禁忌为以下组之任一种：

[0701] 1)N,N-二甲基亚双胍的盐(R')；

[0702] 2)将所述R明显转化为R'的酸化剂，其中所述酸化剂包括酸性pH调节剂和其它酸性物质；

[0703] 3)与R的用量比(Q辅剂/QR)为>3.0、或>4.0的常规二甲双胍药物辅剂，包括其常规缓释剂型载体，例如凝胶载体和纳米载体；

[0704] 4)在强碱性水溶液中不稳定的辅剂，包括例如还原糖、纤维素、脂质体、卡波姆、聚乙二醇修饰的纳米载体，

[0705] 其中所述混合禁忌是指在配方、制备、制品和使用的全过程中均需避免与之混合。

[0706] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述共用方式包括；

[0707] 1)R和Z混合用于瘤内施用，

[0708] 2)R和Z分别用于瘤内施用，

[0709] 3)R和Z分别用于瘤内施用和系统施用，

[0710] 4)R和部分Z混合或分别用于瘤内施用、而其它Z用于系统施用。

[0711] 在一些实施方式中，在上述药物组合中，所述共用阈值为0.5%、1%、3.3%、5%、或10%。

- [0712] 根据本发明，提供了包含本发明的上述任意药物组合的药物组合物(本发明的组合物)和包含根据发明的任意上述药物组合或组合物的制剂(简称为本发明的R组合制剂)。
- [0713] 根据本发明，提供了N,N-二甲基亚双胍(R)和组分(Z)，其用于治疗肿瘤或结节的药物、药物组合或试剂盒中的用途(简称为本发明的R组合治疗用途1)。
- [0714] 根据本发明，提供了本发明的上述药物组合或组合物在制备治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节的药物、药剂组合或试剂盒中的用途(简称为本发明的R组合治疗用途2)。
- [0715] 在一些实施方式中，在上述本发明的R组合治疗用途中，所述二甲基亚双胍的施用浓度(w/w)为 $\leq 51\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ ，优选地 $\leq 10\%$ ，优选地 $\leq 5\%$ ，更优选地 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0716] 在一些实施方式中，上述本发明的R组合治疗用途中的二甲双胍(R)的施用浓度(w/w)为0.2%–51%、0.5–50%、1%–40%、5%–50%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、优选地0.5%–10%，优选地1%–5%，更优选地 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0717] 在一些实施方式中，上述本发明的R组合治疗用途中的N,N-二甲基亚双胍的盐的浓度(w/w)为 $\leq 30\%$ ，优选地 $\leq 20\%$ ，优选地 $\leq 10\%$ ，更优选地 $\leq 5\%$ ， $\leq 4\%$ ，或 $\leq 3\%$ ，更优选地 $\leq 2\%$ ，特别优选地 $\leq 1\%$ 如为1%或0.5%，最优选地为0%，即所述药物组合的R中不包含N,N-二甲基亚双胍的盐。
- [0718] 在一些实施方式中，本发明的R组合物包含N,N-二甲基亚双胍和任选地溶媒，所述组合物不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂，所述组合物含有的N,N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述施用或介入浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C_A \leq 51\%$ ，优选地，为1–51%、2–50%、3–50%、4–50%、5–50%、6–50%、7–50%、8–50%、9–50%、10–50%、15–50%、20–50%、25–50%、30–50%、35–50%、40–50%、1–40%、5–50%、10–40%、15–40%、20–40%、25–40%、30–40%、35–40%、或1–35%、5%–30%等等，或其间的任意值和范围，例如1.5%、2%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7.75%、8.85%、9.95%、10%、10.5%、11%、11.5%、

12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5%、15%、15.5%、16%、16.5%、17%、17.5%、18%、18.5%、19%、19.5%、20%、21%、21.5%、22%、22.5%、23%、23.5%、24%、24.5%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、45%、50%。

- [0719] 在一些实施方式中，所述组合物包含溶媒，如药学上可接受的载体，优选地，为水。
- [0720] 在一些实施方式中，所述组合物不包括N,N-二甲基亚双胍的盐。
- [0721] 在一些实施方式中，所述组合物中包含的N,N-二甲基亚双胍的盐的浓度(w/w)为 $\leq 25\%$ ，优选地 $\leq 10\%$ ，优选地 $\leq 5\%$ ，优选地 $\leq 4\%$ ，更优选地 $\leq 3\%$ ，更优选地 $\leq 2\%$ ，特别优选地 $\leq 1\%$ ，最优选地，为0%，即所述组合物不包含N,N-二甲基亚双胍的盐。
- [0722] 在一个实施方式中，所述附加剂包括酸性pH调节剂。
- [0723] 在一个实施方式中，其中所述酸度pH调节剂包括或选自盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、碳酸等。
- [0724] 在一些实施方式中，上述用途中的药物组合或组合物包括组分Z，所述Z包括或选自如下的至少一种：顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素、米托蒽醌、吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。
- [0725] 在一些实施方式中，在上述用途中的药物组合或组合物包括药物C，所述药物C包括或选自如下的至少一种：氯化钠、碳酸氢钠、磷酸二氢钠、乳酸钠、醋酸钠。
- [0726] 在一些实施方式中，在上述用途中的药物组合或组合物包括药物E，所述药物E包括或选自如下的至少一种：生物大分子类免疫调节剂如免疫检查点抑制剂、细胞因子、和TLR激动剂；免疫细胞类免疫调节剂；和疫苗类免疫调节剂如卡介苗。

- [0727] 根据本发明，提供了处理病变例如肿瘤或结节的细胞的方法(简称为本发明的R组合处理方法)，包括将本发明的上述药物组合、组合物施用或介入到所述病变、在病变组织中渗透、以及与组织内细胞接触。
- [0728] 根据本发明，还提供了治疗肿瘤或结节的方法(简称为本发明的R组合治疗方法1)，包括：将本发明的上述药物组合和组合物施用到所述肿瘤或结节，优选地，所述施用包括瘤体结节施用本发明的制剂，和/或，瘤体或结节施用所述二甲双胍以及瘤体内或系统施用所述药物。
- [0729] 根据本发明，提供了治疗受试者中的肿瘤的方法(简称为本发明的R组合治疗方法2)，包括向所述受试者施用本发明的上述药物组合或组合物。
- [0730] 在上述R组合治疗方法中，所述药物组合或组合物包括二甲基亚双胍和任选地溶媒，其中所述制剂不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，其中所述N,N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述介入浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C \leq 51\%$ ，优选地，为 $1\% - 50\%$ ，更优选地为 $3\% - 40\%$ 或 $5\% - 35\%$ 。
- [0731] 在一些实施方式中，所述药物组合或组合物可以包含溶媒，优选地，所述溶媒为水，更优选地注射用水。
- [0732] 在一些实施方式中，所述药物组合或组合物可以不包括二甲双胍盐。
- [0733] 在一些实施方式中，所述药物组合或组合物中所述二甲基亚双胍的浓度(w/w)可以为 $\leq 51\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ ，优选地 $\leq 10\%$ ，优选地 $\leq 5\%$ ，更优选地 $\leq 2\%$ 如 1% 、 0.75% 或 0.5% 。
- [0734] 在一些实施方式中，所述药物组合或组合物中所述二甲双胍(R)的浓度(w/w)可以为 $0.2\% - 51\%$ 、 $0.2\% - 50\%$ 、 $0.5\% - 50\%$ 、 $1\% - 40\%$ 、 $5\% - 50\%$ 、 $5\% - 40\%$ 、 $5\% - 30\%$ 、 $5\% - 25\%$ 、 $5\% - 20\%$ 、 $1\% - 30\%$ 、 $1\% - 25\%$ 、 $1\% - 20\%$ 、优选地 $0.5\% - 10\%$ ，优选地 $1\% - 5\%$ ，或者优选地 $\leq 2\%$ 如 1% 、 0.75% 或 0.5% 。
- [0735] 在一些实施方式中，所述酸性pH调节剂可以包括或选自盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸和碳酸。
- [0736] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述R包含在粉剂中。
- [0737] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述粉剂由包含R的干粉和溶媒组成。

[0738] 在一些实施方式中,在上述方法中,所述干粉为R干粉,所述溶媒为注射用水。

[0739] 在一些实施方式中,所述药物组合或组合物不包含可使得所述水溶液中的N,N-二甲基亚双胍(R)明显转化为二甲双胍盐的酸。

[0740] 在上述R组合治疗方法或R组合处理方法中,施用的药物组合或组合物包含二甲双胍(R)和组分(Z),其中所述二甲双胍的施用浓度为按重量/重量(w/w)计0.2%–51%,优选地0.5%–50%,所述组分包括细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)。

[0741] 在一些实施方式中,在上述R组合治疗方法或R组合处理方法中,所述药物组合中:

[0742] —所述R通过以下限定提供常规二甲双胍(活性成分为二甲双胍盐,简记为R')不能提供的活性(简记为活性A),包括有效降低生物屏障功能(简记为活性A1):

[0743] 1).瘤体施用;

[0744] 2).一疗程施用量为: $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$,

[0745] 式中, n_R 为R在一个疗程中的瘤体施用次数, $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且:

$$q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{Ri}} c_{R(i,j)} \times v_{R(i,j)},$$

[0746] 式中, n_{Ri} 为R在第i次施用时施用点数例如进针点数目, $c_{R(i,j)}$ 和 $v_{R(i,j)}$ 分别为R在第ii个施用点例如进针点施用的浓度和体积,其中所述 $c_{R(i,j)}$ (w/w) 的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%,所述 $v_{R(i,j)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $v_{靶(i,j)}$)、体积阈值上限为3倍 $v_{靶(i,j)}$;

[0747] —所述细胞反应性抗肿瘤药物(B)通过以下限定来提供所述细胞反应(简记为活性B),该反应的关键控制步骤之一是穿过上述生物屏障:

[0748] 1).瘤体施用或/和系统施用;

[0749] 2).一疗程施用量为:

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} q_{B(j)} + \sum_{j=1}^{n_B} c_{B(j)} \times v_{B(j)},$$

- [0750] 式中, Q_B 为 $\leq$ 在所述B的敏感肿瘤中的常规用量, n_B 、 $q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量, $n_{B'}$ 、 $c_{B(j')}$ 和 $v_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积;
- [0751] 一所述组合的类型为R的活性A和B的活性B的药物效应互相增强的协同组合。
- [0752] 在一些实施方式中, 所述N,N-二甲基亚双胍(R)包括 $<30\%$ (w/w), 优选地 $\leq 5\%$ 二甲双胍盐(R'), 或者不包括二甲双胍盐(R'), 优选地, N,N-二甲基亚双胍(R)为粉针剂的形式。
- [0753] 在一些实施方式中, 所述药物组合中的组分(Z)包括抗肿瘤药物, 其选自其关键控制步骤之一是穿过肿瘤组织屏障的细胞反应性药物(B)。
- [0754] 在一些实施方式中, 所述细胞反应性药物(B)包括细胞毒药物和靶向抗肿瘤药物。
- [0755] 在一些实施方式中, 所述细胞毒药物包括DNA损伤剂、抗代谢药物、微管抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。
- [0756] 在一些实施方式中, 所述DNA损伤剂的代表性化合物包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、异环磷酰胺、多柔比星。
- [0757] 在一些实施方式中, 所述抗代谢药物的代表性化合物包括氟尿嘧啶、吉西他滨、甲氨蝶呤。
- [0758] 在一些实施方式中, 所述微管抑制剂的代表性化合物包括紫杉醇、长春新碱。
- [0759] 在一些实施方式中, 所述靶向抗肿瘤药物包括小分子靶向抗肿瘤药物, 优选地, 激酶抑制剂。
- [0760] 在一些实施方式中, 所述激酶抑制剂包括吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。
- [0761] 在一些实施方式中, 在上述R组合治疗方法中, 所述组分Z包括或选自如下的至少一种: 顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素、米托蒽醌、吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。

- [0762] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述药物C包括或选自如下的至少一种：氯化钠、碳酸氢钠、磷酸二氢钠、乳酸钠、醋酸钠。
- [0763] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述药物E包括或选自如下的至少一种：生物大分子类免疫调节剂如免疫检查点抑制剂、细胞因子、和TLR激动剂；免疫细胞类免疫调节剂；和疫苗类免疫调节剂如卡介苗。
- [0764] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，二甲基亚双胍(R)的施用浓度(w/w)可以为0.2%–51%、0.2%–50%、0.5–51%、0.5–50%、0.5–45%、1%–45%、5%–45%、5%–40%、5%–30%、5%–25%、5%–20%、1%–30%、1%–25%、1%–20%、0.5%–10%、1%–5%，或者 $\leq 2\%$ 如1%、0.75%或0.5%。
- [0765] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)和阿霉素(DOX)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，且所述阿霉素(DOX)可以以0.025%–1%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度(w/w)施用，且所述阿霉素(DOX)以0.1%–1%的浓度施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和阿霉素(DOX)均瘤体施用。
- [0766] 在一个实施方式中，二甲双胍(R)以0.2%–50%的浓度(w/w)瘤体施用，所述阿霉素(DOX)以0.025%–1%的浓度(w/w)瘤体施用，且所述阿霉素(DOX)以0.05%–0.06%的浓度(w/w)系统施用，如腹腔施用。
- [0767] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)和异环磷酰胺(IFO)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述异环磷酰胺(IFO)可以以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–45%的浓度(w/w)施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，更优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度(w/w)施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.5%–10%的浓度(w/w)施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和异环磷酰胺(IFO)均瘤体施用。
- [0768] 在一个实施方式中，所述二甲基亚双胍(R)以5%–50%的浓度(w/w)瘤体施用，所述异环磷酰胺(IFO)以0.5%–10%的浓度(w/w)瘤体施用，且所述异环磷酰胺(IFO)以0.5%的浓度(w/w)系统施用，如腹腔或肠胃施用。

- [0769] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)和顺铂(DDP)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述顺铂(DDP)可以以0.01%–0.4%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.5%–50%的浓度(w/w)施用，且所述顺铂(DDP)以0.01%–0.04%的浓度(w/w)施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和顺铂(DDP)均瘤体施用。
- [0770] 在一个实施方式中，所述二甲基亚双胍(R)以0.5%–50%的浓度(w/w)瘤体施用，所述顺铂(DDP)以0.013%–0.4%的浓度(w/w)瘤体施用，且所述顺铂(DDP)以0.015%的浓度(w/w)瘤体系统施用，如腹腔施用。
- [0771] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)和5-氟尿嘧啶(5-FU)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述5-氟尿嘧啶(5-FU)可以以0.05%–9%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以0.2%–45%的浓度(w/w)施用，且所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.5%–9%的浓度(w/w)施用，更优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度(w/w)施用，且所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.9%–9%的浓度(w/w)施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和5-氟尿嘧啶(5-FU)均瘤体施用。
- [0772] 在一个实施方式中，所述二甲基亚双胍(R)以5%–45%的浓度(w/w)瘤体施用，所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.9%–9%的浓度(w/w)瘤体施用，并且所述5-氟尿嘧啶(5-FU)以0.5% (w/w)的浓度系统施用，如腹腔施用。
- [0773] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)、顺铂(DDP)和吉西他滨(GEM)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述顺铂(DDP)可以以0.05%–1%的浓度(w/w)施用，所述吉西他滨(GEM)可以以0.5–2%的浓度(w/w)，优选地以1%的浓度(w/w)施用，任选地，或者二甲基亚双胍(R)和顺铂(DDP)瘤体施用且吉西他滨(GEM)系统施用，如腹腔施用。
- [0774] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)、紫杉醇(PTX)和5-氟尿嘧啶(5-FU)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述5-氟尿嘧啶(5-FU)可以以0.1%–10%的浓度(w/w)施用，所述紫杉醇可以以0.02–1%的浓度(w/w)，优选地，以0.03%的浓度

(w/w)施用，任选地，二甲基亚双胍(R)和5-氟尿嘧啶(5-FU)瘤体施用且紫杉醇(PTX)系统施用，如腹腔施用。

- [0775] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)和奥希替尼，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述奥希替尼可以以0.05%–2%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)施用，且所述奥希替尼以0.15%的浓度(w/w)施用，任选地，所述二甲基亚双胍(R)瘤体施用，且所述奥希替尼系统施用，如腹腔施用。
- [0776] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)可以以0.2%–50%的浓度(w/w)施用，所述吉非替尼(GR)可以以0.1%–2%的浓度(w/w)施用，优选地，所述二甲基亚双胍(R)以1%–50%的浓度(w/w)施用，且所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)施用，任选地，所述二甲基亚双胍(R)瘤体施用，所述吉非替尼(GR)系统施用，例如腹腔施用。
- [0777] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)、顺铂(DDP)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)(系统，例如腹腔)施用，所述顺铂(DDP)以0.15%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用。
- [0778] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)、异环磷酰胺(IFO)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述异环磷酰胺(IFO)以1%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)(系统，例如腹腔)施用。
- [0779] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合包括二甲基亚双胍(R)、阿霉素(DOX)和吉非替尼(GR)，其中所述二甲基亚双胍(R)以5%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述阿霉素(DOX)以0.05%的浓度(w/w)(例如瘤体)施用，所述吉非替尼(GR)以0.5%的浓度(w/w)(系统，例如腹腔)施用。
- [0780] 在一些优选的实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述接触或施用或介入可包括微量多(位)点接触或施用或介入，优选地，微量多点注射，所述微量针对

尺寸大于3cm的病变而言包括5 μ L-1000 μ L的量，例如5 μ L-500 μ L、5 μ L-250 μ L、5 μ L-200 μ L、5 μ L-100 μ L、5 μ L-75 μ L、5 μ L-50 μ L、5 μ L-25 μ L、5 μ L-20 μ L、10 μ L-200 μ L、10 μ L-100 μ L、10 μ L-75 μ L、20 μ L-200 μ L、20 μ L-100 μ L、20 μ L-75 μ L、30 μ L-200 μ L、30 μ L-100 μ L、40 μ L-200 μ L、40 μ L-100 μ L、50 μ L-200 μ L、50 μ L-100 μ L、或50 μ L-75 μ L等。优选地，微量多(位)点接触或施用，更优选地，微量多(位)点注射。

[0781] 在一些实施方式中，上述的治疗可持续至少一个疗程。所述一个疗程持续的时间可为约7-40天，例如约9至约37天，例如约15、20、25、27、28、29、30、31、32、33、34、或35天。

[0782] 在一个实施方式中，在一个疗程中，接触或施用本发明的制剂可以是低频的，所述低频例如为施用约1-6次/疗程，优选地，为1-5次/疗程、为1-4次/疗程、为1-3次/疗程、或为1-2次/疗程。

[0783] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合中的二甲基亚双胍(R)和组分(Z)可以同时、顺序或间隔地施用。

[0784] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，药物组合中的二甲基亚双胍(R)和组分(Z)均为瘤体施用(组合关系 I)；所述R与Z分别为瘤体施用和系统施用(组合关系 II)；或所述R和部分Z瘤体施用、以及另一部分Z系统施用(组合关系 III)。

[0785] 在一些实施方式中，在上述方法中，所述肿瘤为适于瘤体施用的实体瘤。

[0786] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述肿瘤选自所述组织屏障功能不利于所述Z对肿瘤细胞的抑制作用的肿瘤，优选为选自所述Z的难治性肿瘤，包括非适应证肿瘤、耐药瘤、微环境不利瘤、停药瘤。

[0787] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述肿瘤选自异质性肿瘤，其中所述异质性包括组织异质性、空间异形性、和安全异影响性之至少一种，所述异质性肿瘤为根据所述异质性将同类肿瘤的不同瘤体、或者同一瘤体的不同区域设立为不同靶区进行差别化施用有利于治疗的肿瘤。

[0788] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述接触或施用包括多点接触或施用，优选地，微量多点接触或施用，更优选地，微量多点注射。

- [0789] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述制剂或药物组合适合应用于微体积施用或介入减小(Y)病变体积(X)，施用体积与靶体积之比($V_{\text{施用}}/V_{\text{靶}}$)约为0.02–0.056、0.02–0.10或0.02–0.34。
- [0790] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，当所述病变为 $\geq$ 约3.5cm³、或最大尺寸 $\geq$ 约2cm时，所述多点为 $\geq$ 5个点，例如10、15、20、25、30、35个或50个点。
- [0791] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述接触或施用是低频的，优选地，所述低频为1–6次/疗程，更优选地，为1–5次/疗程、为1–4次/疗程、为1–3次/疗程、或为1–2次/疗程。
- [0792] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，优选地，所述R的施用浓度 c_R 最高值为 $\geq$ 5%、 $\geq$ 10%、 $\geq$ 20%、或 $\leq$ 30%；所述施用点数 $>$ 3、10、15、20、25、30、35个或100个点。
- [0793] 在一些实施方式中，在上述R组合治疗方法中，所述二甲双胍R与组分Z可由一种或多种制剂提供，以及其中：
- [0794] 所述R与Z为瘤体内施用；
- [0795] 所述R与Z分别为瘤体内施用和系统施用；或
- [0796] 所述R和部分Z瘤体内施用、以及另一部分Z系统施用。
- [0797] 在一些实施方式中，在上述R/Z组合治疗方法中，所述R与Z的组合(R/Z组合)为超出常规二甲双胍药物(R')与Z的组合(R'/Z组合)效果预期的协同组合，表现为R的一疗程用量(Q_R)为 $\leq$ 25%或50%的R'一疗程用量($Q_{R'}$)和Z的疗程用量不增加时，药物效应却明显增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少100%、和药物疗效指标之至少一种增强至少25%，其中所述药物可调节性是指药物可向不同靶区提供差别化施用参数但仍保持疗效的性能。
- [0798] 在一些实施方式中，在上述R/Z组合治疗方法中，所述R/Z组合还为超出根据R单药和Z单药的HSA法或Bliss法效果预期的协同组合，表现为R的一疗程用量(Q_R)不增加和Z的一疗程用量(Q_B)至少减少20%时，药物效应却增加，包括药物可调节性指标之至少一种提高至少10%、和药物疗效指标之至少一种增强至少10%。

- [0799] 在一些实施方式中,在上述R或R/Z组合治疗方法中,所述药物可调节性指标包括以下局部施用参数可调节系数(可调节范围中的最高值与其阈值之比)之至少一种:
- [0800] 1).R的浓度可调节系数,其为 c_R 的最高值与阈值之比(c_R 的最高值/阈值),且其中可调节指标的提高幅度为所述系数的提高幅度,优选为所述系数提高至 >10 、 50 、 100 或 150 ,这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述浓度但仍保持其所述活性稳定,包括例如异质肿瘤的因质施药;
- [0801] 2).R的靶体积可调节系数,其为靶体积($v_{\text{靶}}$)的最高值与阈值之比($v_{\text{靶}}$ 的最高值/阈值),且其中可调节指标的提高幅度为所述系数的提高幅度,优选为所述系数提高至 >2 、 10 、 50 、或 100 ,这使得所述R可选择不同 $v_{\text{靶}}$ 以因不同的治疗情况,包括例如异质肿瘤的因质施药;
- [0802] 3).R的给药体积比可调节系数,其为给药体积(v_R)与其靶体积($v_{\text{靶}}$)之比的最大值与阈值之比($v_R/v_{\text{靶}}$ 的最高值/阈值),且其中可调节指标的提高幅度为所述系数的提高幅度,优选为所述系数提高至 >5 、 10 、或 100 ,这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述体积比但仍保持其所述活性稳定,包括例如异质肿瘤的因质施药;
- [0803] 4).R的单次用量可调节系数,其为单次用量($c_{Ri} \times v_{Ri}$)的最高值与阈值之比($c_{Ri} \times v_{Ri}$ 的最高值/阈值),且其中可调节指标的提高幅度为所述系数的提高幅度,优选为所述系数提高至 >2 、 6 、或 10 ,这使得所述R可选择不同单次用量以因不同的治疗情况,包括例如异质肿瘤的因质施药;和
- [0804] 5).R的给药点密度可调节系数,其为所述给药点密度($n_{ii}/v_{\text{靶}}$)的最高值与阈值之比($n_{ii}/v_{\text{靶}}$ 的最高值/阈值),且其中可调节指标的提高幅度为所述系数的提高幅度,优选为所述系数提高至 >3 、 10 、 50 、或 100 ,这使得所述R可向不同区域提供高度可变的所述密度但仍保持其所述活性稳定,包括例如异质肿瘤的因质施药。。
- [0805] 在一些实施方式中,在上述R或R/Z组合治疗方法中,所述药物疗效指标包括以下之至少一种:

- [0806] 1).时效性指标,表现为在小鼠试验中的显效时间(肿瘤增殖率 $\leq 42\%$ 之日),且其中所述疗效指标的增强幅度为所述显效时间的缩短幅度,这使得所述方案成为速效方案,尤其适用于需要快速减小瘤体尺寸的肿瘤;
- [0807] 2).有效性指标,表现为在小鼠试验中的抑瘤率或客观缓解率,且其中所述疗效指标的增强幅度为所述抑瘤率或客观缓解率的提高幅度,这使得所述方案成为高度有效方案,尤其适用于需要尽可能抑制瘤体尺寸的肿瘤;
- [0808] 3).长效性指标,表现为在小鼠试验中的无进展时间,且其中所述疗效指标的增强幅度为所述无进展时间的延长幅度,这使得所述方案成为长效方案,尤其适用于需要尽可能延长无进展时间的肿瘤。
- [0809] 根据本发明,提供了试剂盒,其包含如上所述本发明的制剂,和实施本发明的上述方法的说明书。
- [0810] 根据本发明,提供了试剂盒,包含如上所述本发明所述的药物组合或组合物,和实施如上所述本发明的处理或治疗方法的说明书。
- [0811] 在一个实施方式中,上述试剂盒进一步包括微体积介入装置,优选地,所述装置适用于微量多点接触或施用,优选地包括微量注射装置例如注射器。
- [0812] 在一个实施方式中,所述体积介入装置可以包括例如穿刺针、注射针、导管、或其他具有相同功能的装置。
- [0813] 根据本发明,本申请药品是一种治疗药物,当其用于治疗病变疾病时作为主要的治疗药物,还可与其它介入疗法、全身化疗、免疫疗法、光动力疗法、声动力疗法、手术干预或此类疗法的组合相组合施用,以进一步提高疗效。
- [0814] 本发明的有益效果
- [0815] 首先需要说明的是,由于所述R只能局部施用,不能如R'那样系统施用,本申请方案针对肿瘤而言仅限于适用于瘤体施用的患者。这类患者的治疗问题仍应当去解决,尽管瘤体施用目前在临床上占比不足1%。本方案为这类患者提供的有益效果如下:
- [0816] 1.本发明与二甲双胍现有技术比较:本发明的制剂中的活性成分为N,N-二甲基亚双胍(R)、而现有技术中的活性成分为二甲双胍盐(R')。R在局部施用后转化为R'之前的一过性时间之内,具有区别于后者的活性形态,表现为超现有技

术预期(R与R'为药学等价物)的减量增效。当R一疗程用量(Q_R)不足R'用量($Q_{R'}$)的25%–50%时,药物效应却明显增加,包括药物可调节性指标之至少一种提高至少100%、和药物疗效指标之至少一种增强至少40%。所述疗效指标包括显效时间、抑瘤率或客观缓解率、无进展时间,疗效提高使得所述R可解决R'所不能解决的以下问题:速效、高效、或/和长效。所述可调节性指标包括: c_R 的最高值/阈值、 v_{Ri} 的最高值/阈值、 v_R/v_{Ri} 的最高值/阈值、 $c_{Ri} \times v_{Ri}$ 的最高值/阈值、 n_{ii}/v_{Ri} 的最高值/阈值,可调节性提高使得所述R可解决R'所不能解决的以下问题:向不同肿瘤区域提供高度可变的所述施用参数,但仍保持其疗效稳定,包括例如异质肿瘤的因质施药。

[0817] 2.本发明与一过性局部作用药物(例如无水乙醇)的现有技术比较: 1).本发明中R的可溶浓度(例如51%)/阈值浓度(例如0.2%或0.5%)高出数十倍,解决了这类药物长期期待解决的可调节性指标不高的问题。2).本发明中R的一过性局部作用与其它药物(例如亚甲蓝)的局部作用的机理互补性更好,提供更好的协同作用。3).本发明中R的效-毒比更高,而且包含R和C(例如SB)的组合的效-毒比进一步大大提高,针对局部刺激敏感患者于是有了更优选的技术方案。

[0818] 3.本发明与二甲双胍(R')与B共用(R'/B)的现有技术比较: 本方案R与B的组合中R的上述一过性活性,即使在其不能完全致坏死的瘤组织中,也能提供R'所不能提供的降低生物屏障功能的作用,这有益于Z突破该关键控制步骤,反过来又有益于R在该区域内药效的发展。R与B的组合从而提供超现有技术预期(R/B与R'/B为药学等价物)的彼此增强的协同作用,表现为上述1中的R有益效果(所述减量增效)得以发挥、以及至少其中的疗效指标例如抑瘤率和无进展时间因与B的共用而较R进一步提高。本发明即使与R单药和细胞反应性抗肿瘤药物(B)比较,至少在B难治性肿瘤中,组合比单药中的最强者还进一步增效,表现为所述药物可调节性指标之至少一种提高至少10%、或/和药物疗效指标之至少一种增强至少10%。

[0819] 4.本发明与二甲双胍(R')与E共用(R'/E)的现有技术比较: 本方案R与E的组合中R的上述一过性活性,既使其不能完全致坏死的瘤组织中,也能提供R能所不能提供的有效释放病变免疫物质和炎症信号的作用,再加上前述有效降低生

物屏障功能的作用，有利于免疫细胞浸润，这些作用为E的作用提供了重要的基础和协同机制。R与免疫调节剂(E)组合从而提供超现有技术预期(R/E与R' /E为药学等价物)的彼此增强的协同作用,表现为R/E的有益效果(例如长期生存率)与R' /E相比提高50%以上。本方案既使与R单药和E单药比较，组合比单药中的最强效果者还进一步增效，表现为长期生存率提高至少25%。

[0820] 基于在下文中更详细描述的研究，尽管具体机理尚待进一步研究，本申请药品中的R显示出一过性作用、尤其是针对病变组织结构的一过性渗透作用，该作用使得药液能够到达组织内细胞并使其产生有效的形态变化，最终导致病变组织的有效破坏、或体积减小，也导致肿瘤细胞的直接受损。

[0821] 本发明的其他目的、优点和新颖特征对于本领域的普通技术人员来说，在考察以下实施例后将变得显而易见，这些实施例并非旨在是限制性的。此外，如上所述和在权利要求部分中要求保护的本发明各个实施方式和方面中的每一个在以下实施例中都会找到实验支持。

[0822] 实施例

[0823] 通过以下具体实施例对本发明作进一步的说明，但不作为对本发明的限制。在以下实施例中通过以下具体实施例对本发明作进一步的说明，但不作为对本发明的限制。在以下实施例中，所有的试验动物均依照相关法规及行业自律进行。

[0824] 以下具体实施例所用的细胞、材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

[0825] 在以下实施例中，除非另有说明，所用细胞均购自四川大学华西医院及其独资公司(四川康城生物科技有限公司)，其中的耐药细胞的耐药指数为4以上；所用供患者来源的异种移植模型(本申请中简称为PDX)的瘤体组织及其耐药性验证均由四川大学华西医院提供、并与华西医院合作进行相关实验。

[0826] 在以下实施例中，组织屏障功能降低剂的研究物为N,N-二甲基亚双胍(简写为R,CAS657-24-9)，其对比物为二甲双胍盐酸盐(简写为R'，CAS1115-70-4)，它们的原料均购自上海麦克林生化科技股份有限公司。所用N,N-二甲基亚双胍的干粉据供应商介绍为从二甲双胍盐酸盐中去除盐酸而制备，其纯度质量标准

为 $\geq 95\%$ (质检结果为95.02%), 经检测为无菌粉末, 在室温(25°C)快速搅拌下溶解后放置2小时未见析出的最高浓度为51%, 因而在本申请中以51% (w/w)代表N,N-二甲基亚双胍水溶液的最大溶解浓度。

- [0827] 在以下实施例中, 细胞反应性药物(简称为B)选用足够数量的代表性药物, 以充分显示它们的以下结果可以合理地扩展到这一类药物: 肿瘤组织屏障功能被同一化合物(R)降低, 这有利于任何代表性药物在肿瘤细胞层面的抗肿瘤反应的药物效应。B的代表性药物分别选自细胞毒药物(B1)和靶向抗肿瘤药物(B2), 它们的原料均购自上海麦克林生化科技有限公司和上海伟寰生物科技有限公司。
- [0828] 在以下实施例中, 细胞毒药物的代表性药物选自DNA损伤剂、抗代谢药物、微管抑制剂。其中, DNA损伤剂的代表性化合物包括: 顺铂(简称为DDP, CAS 15663-27-1)、卡铂(简称为CBP, CAS41575-94-4)、异环磷酰胺(简称为IFO, CAS3778-73-2)、多柔比星(简称为DOX, CAS23214-92-8); 抗代谢药物的代表性化合物包括: 氟尿嘧啶(简称为5-FU, CAS51-21-8)、吉西他滨(简称为GEM, CAS95058-81-4)、甲氨蝶呤(简称为MTX, CAS59-05-2); 微管抑制剂的代表性化合物包括: 紫杉醇(简称为PTX, CAS33069-62-4)、长春新碱(简称为VCR, CAS57-22-7)。
- [0829] 在以下实施例中, 靶向抗肿瘤药物的代表性药物的代表性药物选自激酶抑制剂、等等。其中, 激酶抑制剂的代表性化合物包括: 吉非替尼(Gefitinib, 简称为GR, 184475-35-2)、奥希替尼(Osimertinib, 简称为AZD9291, CAS1421373-65-0)、拉罗替尼(Larotrectinib, CAS223403-58-4)、培唑帕尼(Pazopanin, CAS444731-52-6)、曲妥珠单抗(Trastuzumab, 简称为HER, CAS180288-69-1)。
- [0830] 在以下实施例中, 免疫调节剂(E)选自如下的一种或多种: 生物大分子类免疫调节剂(简称为E1)、免疫细胞类免疫调节剂(简称为E2)、和疫苗类免疫调节剂(简称为E3)。E1选自免疫检查点抑制剂包括Anti-mouse PD-1(CD279)-InViVo(Selleck公司, 简称为RMP1-14)、细胞因子包括白细胞介素-15(简称为IL-15, CAS150801-17-9)、和TLR激动剂包括CpG ODN 1826(简称为CpG)。疫苗类免疫调节剂包括卡介苗(简称为BCG, 成都生物制品研究所公司)。
- [0831] 在以下实施例中, 亚甲蓝(CAS615-731-6)简记为MB。

- [0832] 在以下实施例1中，除非另有说明，试验动物均购自成都达硕生物科技有限公司，动物试验亦在该公司动物实验室进行。Balb/c裸鼠、Balb/c小鼠、和C57BL/6小鼠为5-6周龄、体重正常(18-22g)、饮食正常(非禁食)、无疾病(包括无代谢系统疾病或糖尿病)的健康动物。皮下移植瘤成瘤方法按药管当局颁发的试验指南(例如CFDA《抗肿瘤药物药效学指导原则》)进行，除非另有说明，在动物右侧腋部皮下进行移植瘤建模。除非另有说明，待病变长至所需体积(例如100-300mm³)，采用PEMS 3.2软件随机分为若干个组，每组6只动物。瘤内注射时使药液在瘤内尽可能均匀分布。试验观察、测量和分析的项目，包括一般状态、体重、摄食量、病变体积、瘤重、等。如无特殊说明，一般状态、体重、摄食量均未出现异常。皮下移植结节动物试验则按上述皮下移植肿瘤动物实验方法进行。
- [0833] 在以下实施例1中，实验结果(例如瘤重)采用均数±标准误(x±SEM)表示，两个实验动物组与组均数之间的差异采用统计学软件The SPSSAU project(2023)(SPSS AU.(version 23.0)[Online Application Softwar].Retrieved from <https://www.Spssau.Com>)进行检验来比较,检验水平为0.05。
- [0834] 瘤体积计算公式如下：
- [0835] 瘤体积(V)=1/2×a×b²，其中a表示瘤长，b表示瘤宽。
- [0836] 相对肿瘤体积(RTV)计算公式如下：
- [0837] $RTV = V_t / V_0$ ，其中V_t、V₀分别为在研究日(t)和随机分组日的瘤体积。
- [0838] 相对肿瘤增殖率(T/C%)计算公式如下：
- [0839] $T/C\% = [(T_t - T_0) / (C_t - C_0)] \times 100$ ，其中T_t、T₀和C_t、C₀分别为研究组和阴性对照组在研究日(t)和随机分组日的瘤体积。
- [0840] 抑瘤率计算公式如下：
- [0841] 抑瘤率Y(%)=(CW-TW)/CW×100%，其中TW为研究组的平均瘤重；CW为阴性对照组的平均瘤重。
- [0842] 在以下实施例1中，各种药物效应的评价标准如前所述。
- [0843] 实施例1 R研究：以耐药瘤为病变模型
- [0844] 在本实施例中，常规二甲双胍药物难治性病变模型(在本申请中简写为难治性病变)为常规抗肿瘤化疗药物(例如细胞毒药物和靶向抗肿瘤药物)耐药瘤体(本申

请中简写为耐药瘤体), 包括耐药肝癌瘤体、耐药肺癌瘤体、耐药胃癌瘤体、和耐药乳腺癌瘤体, 其中所述常规抗肿瘤化疗药物包括传统化疗药物(包括5-氟尿嘧啶、阿霉素、顺铂、紫杉醇、等)和靶向抗肿瘤药物(包括吉非替尼、奥西替尼、等)。

[0845] 实施例1.1耐药瘤个体研究

[0846] 一个试验中, 耐药瘤体为肝癌耐药瘤体, 含耐药细胞(人肝癌耐药细胞Bel-7402/5-Fu), 实验动物为裸鼠, 实验动物的成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之, 所述细胞的移植量为 10^6 个细胞/只, 移植方法为细胞悬浮液注射, 成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 178mm^3)并被随机分为群1(42只)和群2(18只), 群1进一步随机分为7个组(每组6只), 分别记为A、B、C、D、E、F、G组。群2在群1分组后第11日测量体积(瘤体平均体积为 828mm^3), 然后被随机分为3个组(每组6只), 分别记为X、Y、Z组。分组当日开始给药, 记为治疗第1日, 以此类推。各组动物所给药液均为水溶液, 按常规方法配置而成。

[0847] X-Z组的处理: 给药1次, 均为瘤内注射, 注射药液如下表所示, 注射量均为 $500\mu\text{l}$ /只。注射后1小时(t_1), 对各组动物进行安乐死解剖取出瘤体, 进行大体观察并取样进行病理分析。病理分析方法为常规的HE染色法。简言之, 对瘤体进行固定化处理, 然后按病理检验SOP程序进行脱水、修剪、包埋、切片、染色、封片等, 最后镜检, 光镜下观察肿瘤组织及细胞, 结果示于图1和表1。

[0848] A-G组的处理: 每天给药1次, 连续给药3天。5-Fu、二甲双胍盐酸盐和N,N-二甲基亚双胍的次给药最大量分别为0.4、4.2、和 $3.2(\text{mg}/\text{次}/\text{只动物})$ 。G、C组每只动物每日注射量分别为瘤内注射0.25%和0.5%N,N-二甲基亚双胍 $350\mu\text{l}$ (约2倍瘤体体积)、和腹腔注射1.3%二甲双胍盐酸盐 $230\mu\text{l}$ 、 $140\mu\text{l}$ 。其它各组均为瘤内注射如下表所示的药液, 给药体积=剂量/药物浓度。第15日(t_2), 对动物进行安乐死, 解剖出瘤体(图2)测定瘤重, 并以5-Fu为阴性对照物计算抑瘤率, 结果示于表1。

[0849] 表1

组别	瘤内给药 药物	t1 药效*	t2 药效	
			瘤重 (g, 均值±SEM)	抑瘤率(%)
Z	0.20% 5-Fu	—		
X	1.3%R'	+		
Y	0.5%R	++		
A	0.20% 5-Fu		0.75±0.11	—
B	1.3%R'		0.68±0.09	9.3
C	0.5% R		0.40±0.06	46.7
D	1% R		0.22±0.09	70.7
E	21.3% R		0.15±0.02	80.0
F	32% R		0.17±0.04	77.3
G	0.25% R		0.55±0.07	26.7

[0850] *：病理分析结果，采用常规的四级病变分级法，分别记录为正常(—)、轻微(+)、轻度(++)、中度(+++)、重度(++++)。

[0851] 如上表所示，给药1小时，以5-Fu(Z组)为阴性对照物，R(Y组)与2倍摩尔用量的R' (X组)比较，四级病变分级法结果分别为轻度细胞萎缩(++)和轻微细胞萎缩(+)。瘤体样本的病理分析可见瘤内细胞形态差异(图1)，Y、X、Z组分别为明显异常、不明显异常、和无异常，具体为Y组瘤内见明显异常的细胞体积缩小、细胞排列松散、和免疫细胞浸润。这些结果说明，R(Y组)与R' (X组)相比为明显减量增效，表现为R用量比R' 减少50%但效果(X，例如四级病变分级法结果)提高至少50%。

[0852] 如上表所示，给药第25日，R(D、E、F组)与R' (B组)比较为明显减量增效，表现为量效性指标(抑制率/mmol)提高至少100%、可调节性指标提高例如局部给药浓度可调节系数提高至 ≥ 30 、局部给药体积可调节系数提高至 ≥ 30 。这些结果显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分。

[0853] 此外，C、G组为R' 与R的混合给药组，其总用药量同于D组，但抑瘤率却更低。

[0854] 实施例1.2扩展到耐药瘤类

[0855] 一个试验中，耐药瘤体为耐药肺癌瘤体，含人肺癌耐药细胞A549/ADM，实验动物为裸鼠，所述瘤体为所述细胞的移植瘤。实验动物的成模方法如实施例1.

1，此处不再冗述。建模成功(常规化疗药物难治性瘤体，平均体积为 183mm^3)的动物入组并被随机分为4个组，分别记为A、B、C、D组。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。各组动物所给药液均为水溶液，不含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂(例如pH调节剂)，按常规方法配置而成。

[0856] 每天给药1次，连续给药3天。ADM、二甲双胍盐酸盐和N,N-二甲基亚双胍的给药剂量分别为0.05、4.6和3.5(mg/次/只动物)。给药体积=剂量/药物浓度。各组均为瘤内注射如下表所示的药液。第15日对动物进行安乐死解剖后测定瘤重，以R'为阴性对照物计算抑瘤率，结果示于下表。

[0857] 表2

组别	瘤内给药药物	瘤重 (g, 均值 $\pm$ SEM)	抑瘤率 (%)
A	1.3%R'	0.81 $\pm$ 0.20	0
B	0.8%R	0.25 $\pm$ 0.11	69.1%
C	1%R	0.23 $\pm$ 0.09	71.6%
D	0.05%ADM	0.76 $\pm$ 0.18	6.2%

[0858] R(B、C组)与R' (A组)比较，如上表所示的结果与实施例1.1一致，进一步显示R为超现有技术预期(R与R'为药学等价物)的减量增效活性成分，而且其适用于可瘤体给药的耐药瘤、而不限于其中所含肿瘤细胞及其所耐药物的具体种类。其中所述增效包括如实施例1.1中所述的疗效提高(高效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0859] 一个试验中，耐药瘤体为耐药胃癌瘤体，含耐药胃癌细胞MKN45/DDP，所述瘤体为所述细胞的移植瘤。实验动物的成模方法如实施例1.1，此处不再冗述。建模成功(平均体积为 197mm^3)的动物入组并被随机分为4个组，分别记为A、B、C、D组。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。各组动物所给药液均为水溶液，不含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂(例如pH调节剂)，按常规方法配置而成。

[0860] 每天给药1次，连续给药3天。DDP、二甲双胍盐酸盐和N,N-二甲基亚双胍的给药剂量分别为0.04、4.6和3.5(mg/次/只动物)。给药体积=剂量/药物浓度。第

15日对动物进行安乐死解剖后测定瘤重，以R'为阴性对照物计算抑瘤率，结果示于下表。

[0861] 表3

组别	瘤内给药药物	瘤重 (g, 均值±SEM)	抑瘤率 (%)
A	1.3%R'	0.89±0.22	0
B	0.8%R	0.24±0.10	73.0
C	1%R	0.21±0.09	76.4
D	0.04%DDP	0.86±0.18	3.4

[0862] R(B、C组)与R' (A组)比较，如上表所示的结果与实施例1.1一致，进一步显示R为超现有技术预期(R与R'为药学等价物)的减量增效活性成分，而且其适用于可瘤体给药的耐药瘤、而限于其中所含肿瘤细胞及其所耐药物的具体种类。其中所述增效包括如实施例1.1中所述的疗效提高(高效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0863] 实施例2、R研究：病变模型扩展到含不利微环境瘤

[0864] 在本实施例中，常规二甲双胍难治性病变模型为含不利微环境瘤体，包括含不利微环境的肝癌瘤体、乳腺癌瘤体、肉瘤瘤体、胰腺癌瘤体、等，分别由相应恶性肿瘤细胞和结缔组织细胞(成纤维细胞)的7:3混合物移植而成，明显区别于由100%肿瘤细胞生成的常规瘤体，因而有时也称作高间质比瘤体。众所周知，结缔组织细胞(例如成纤维细胞)及其产物(例如纤维)参与形成的微环境不利于化疗药物对其中的肿瘤细胞的作用，有时又被称作耐药微环境。例如，包含纤维网络的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)被认为是化疗药物输运至肿瘤细胞的关键屏障(陈洁等，细胞外基质在肿瘤发展及治疗中的作用，生命的化学，2022,42(3):385–393)：首先，丰富致密的纤维网络将药物阻挡在肿瘤血管周围，显著降低了药物扩散效率；此外，异常增加的ECM进一步压迫血管和淋巴管，导致肿瘤中心间质流体压力增高，阻碍了药物在间隙输运中的输送；最后，密集的ECM和TGF- β 可以激活成纤维细胞向CAF的转化，CAF一方面会加重基质硬化，另一方面CAF分泌的细胞因子可以介导耐药基因的表达。总之，含不利微环境瘤体使常规作用降敏，该类病变是常规抗肿瘤化疗药物、尤其是常规二甲双胍

药物(化疗敏感度较常用化疗药物更低)难治的,不适合用于有效、低频、速效、或/和微体积介入减小(Y)该类病变(X),在本实施例中甚至于还可被用作阴性对照物。

[0865] 实施例2.1含不利微环境瘤个例研究

[0866] 一个试验中,难治性瘤体的模型为含不利微环境肝癌瘤体,由70%小鼠肝癌细胞(H22)和30%小鼠成纤维细胞(3T3)的混合物生成,实验动物为小鼠,实验动物的成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之,细胞移植量为 10^6 个细胞量/只,移植方法为细胞悬浮液注射,成模部位为动物皮下。接种后第5日,出瘤率为100%,随机选择6只动物作为测试组,每日给药5-Fu,连续给药,10日后在观察到各组动物瘤体的3日体积增长率达125%以上时被视作该批动物建模(难治性瘤体)成功,然后将其它成模动物入组(瘤体平均体积为 141mm^3)并被随机分为14个组,分别记为A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N组。分组当日开始给药,记为治疗第1日,以此类推。各组动物所给药液均为水溶液,不含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂(例如pH调节剂),按常规方法配置而成。

[0867] 第1日开始给药,给药次数如下表所示(1次或6次),6次给药为每天给药1次,连续给药6天。L-赖氨酸(Lys)、氢氧化钠、5-Fu、二甲双胍盐酸盐、N,N-二甲基亚双胍、和甘氨酸的给药剂量分别为23.3、2.0、0.4、5.3、4.1、和4.1(mg/次/只动物)。给药体积=剂量/药物浓度。除M组为腹腔注射外,其余各组均为瘤内注射。第15日对动物进行安乐死解剖后测定瘤重,以5-Fu为阴性对照物计算抑瘤率,结果示于下表。

[0868] 表4

组别	药液	给药次数	瘤重 (g, 均值±S E M)	抑瘤率 (%)
A	7.3%Lys (500mM)	1	1.97±0.37	8.8
B	1.3%R' (78mM)	1	1.74±0.55	19.4
C	1.3%R'	6	1.58±0.42	26.9
D	0.62% NaOH (156mM)	1	1.31±0.53	39.4
E	0.62%NaOH	6	0.34±0.27	84.3
F	1%R(78mM)	1	0.61±0.32	51.8
G	1%R	6	0.16±0.16	92.6
H	5 %R	6	0.05±0.03	97.7
I	20%R	6	0.01±0.01	99.5
J	40%R	6	0.02±0.02	99.1
K	51%R	6	0.04±0.04	98.1
L	1R-HAc (pH11.5)	6	0.48±0.33	77.8
M	0.2% 5-Fu	1	2.16±0.31	0
N	1%R/1%甘氨酸	6	0.81±0.26	72.5

[0869] R(F至K组)与R' (B、C组)比较, 如上表所示的结果与实施例1一致, 进一步显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分, 而且其适用于可瘤体给药的肿瘤、而限于先前的耐药瘤。其中所述增效包括如实施例1.1中所述的疗效提高(高效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0870] R(F组)与赖氨酸、氢氧化钠(A、D组)比较, 抑制率也明显提高, 可调节性(给药浓度可调节系数为>50、给药体积可调节系数为>50)至少比赖氨酸提高100%以上, 适用于对异质性肿瘤的因质施药。R(G组)与R/酸化剂混合物各组(C、L、N组)比较, 抑瘤率高出15%(HAc)到200%(HCl)以上, 说明酸化剂为R的混合禁忌物。

[0871] 实施例2.2、扩展到含不利微环境瘤类

[0872] 一个试验中, 含不利微环境乳腺癌瘤体由70%小鼠乳腺癌细胞(4T1)和30%小鼠成纤维细胞(3T3)的混合物生成, 实验动物的成模方法如实施例2.1, 此处不再冗述。建模成功(难治性瘤体, 平均体积为282mm³)的动物入组并被随机分为3个

组, 分别记为A、B、C组。分组当日开始给药, 记为治疗第1日, 以此类推。各组动物所给药液均为水溶液, 不含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂(例如pH调节剂), 按常规方法配置而成。

[0873] 第1、2、和3日分别给药1次, 二甲双胍盐酸盐和N,N-二甲基亚双胍的给药剂量分别为5.9和4.5(mg/次/只动物)。给药体积=剂量/药物浓度。A、C组均为瘤内注射如下表所示的药效, B组瘤内注射0.5%N,N-二甲基亚双胍550 μ l(约2倍瘤体体积)和腹腔注射1.3%二甲双胍盐酸盐170 μ l。第9日对动物进行安乐死解剖后测定瘤重计算抑瘤率, 结果示于下表5。

[0874] 表5

组别	瘤内给药药物	瘤重 (g, 均值 $\pm$ SEM)	抑瘤率 (%)
A	1.3%R'	0.29 $\pm$ 0.05	0
B	0.5%R	0.17 $\pm$ 0.06	51.4%
C	1%R	0.14 $\pm$ 0.03	86.2%

[0875] R(B、C组)与R' (A组)比较, 如上表所示的结果与实施例1和3.1一致, 进一步显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分, 而且其适用于可瘤体给药的肿瘤、而不限于先前的耐药瘤。其中所述增效包括如实施例1.1中所述的疗效提高(高效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0876] 在以下实施例6-9中, 还有更多的R与R' 的比较研究。

[0877] 实施例3 R与细胞反应性抗肿瘤药物(B)共用的初步研究

[0878] 在本实施例中, R和R' 分别与化疗药组合进行对比研究, 同时也是以施用化疗药后的停药瘤体为病变模型的对比研究。

[0879] 实施例3.1以5-Fu为B代表物

[0880] 一个试验中, 研究用B为5-Fu, 肿瘤为肝癌, 含小鼠肝癌细胞(H22), 实验动物为小鼠, 实验动物的成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之, 细胞移植量为 10^6 个细胞/只, 移植方法为细胞悬浮液注射, 成瘤部位为动物皮下。接种后第4日, 出瘤率为100%, 并每日腹腔给药0.2%5-Fu(150 μ l/只), 连续给药4天, 之后7日起瘤体3日体积增长率达125%以上的动物入组(瘤体平均体积为298mm³),

将入组动物随机分为7个组，分别记为如下表所示的组别，各组靶体积(v_靶)分布中的最高值与最低值之比约为200%。

[0881] 分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。各组动物所给药液均为水溶液，按常规方法配置而成。第1日开始给药，每天给药1次，连续给药4天，5-Fu、二甲双胍盐酸盐和N,N-二甲基亚双胍的最大给药次剂量分别为0.4mg、5.3和5.1(mg/次/只动物)。最大给药体积=最大剂量/药物浓度。T组为腹腔注射，每次给药200 μl/只动物。C组每只动物每日注射量分别为瘤内注射0.35% N,N-二甲基亚双胍600 μl(约2倍瘤体体积)和腹腔注射1.3%二甲双胍盐酸盐200 μl。其它各组均为瘤内注射如下表所示的药液，A、B、D、E、F、G组每只动物每日注射量分别为410 μl、410 μl、410 μl、410 μl、25 μl、10 μl。第15日对动物进行安乐死解剖后测定瘤重，以5-Fu为阴性对照物计算抑瘤率，结果示于下表6。

[0882] 表6

组别	肿瘤内给药药物	瘤重(g, 均值±SEM)	抑瘤率(%)
T	0.2% 5-Fu	1.84±0.29	—
A	1.3%R'	1.43±0.63	22.3
B	1%R-HCl (pH7.4)	1.37±0.48	25.5
C	0.35%	1.17±0.44	36.4
D	0.5%R	0.78±0.36	57.6
E	1%R	0.53±0.35	71.2
F	20%R	0.26±0.25	85.9
G	51%R	0.21±0.16	88.6

[0883] 在上表中，R/B(D至G组)与R'/B(A组)相比为明显减量增效，表现为R用量比R'减少至少50%但抑制率(X)提高50%以上(例如D组)、或至少一个活性成分的量效性指标(抑制率/mmol)比R'/B提高至少100%(例如E至G组)。所述减量增效还包括可调节性指标提高，例如局部给药浓度可调节系数提高至≥10或100、局部给药体积可调节系数提高至≥10或200。这些结果显示R/B为超现有技术预期(R/B与R'/B为药学等价组合)的协同组合、甚至于为减量增效协同组合。

[0884] 此外，C组为R'与R的混合给药组，其总用量高于D组，但抑瘤率却更低。A、B、E组瘤内给药药物中的R'与R的混合摩尔量比(R'/R%)分别为100%、30.6%、0，它们的结果分别为无效、无效、和有效，这显示R'为R的混合禁忌。

[0885] 实施例3.2 B的扩展研究

[0886] 一个试验中，研究用B为IFO，肿瘤为乳腺癌，含小鼠乳腺癌细胞(4T1)，实验动物为小鼠，实验动物的成瘤方法如实施例3.1。接种后第4日，出瘤率为100%，每日腹腔给药1% IFO(150 μ l/只)，连续给药3天，之后8日起瘤体3日体积增长率达125%以上的动物入组(瘤体平均体积为328mm³)，并被随机分为3个组，分别记为A、B、C组。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。各组动物所给药液均为水溶液，不含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂(例如pH调节剂)，按常规方法配置而成。

[0887] 均为瘤内给药,每日1次，连续4天，二甲双胍盐酸盐和N,N-二甲基亚双胍的给药剂量分别为6.6和5.1(mg/次/只动物)。给药体积=剂量/药物浓度。第15日对动物进行安乐死解剖后测定瘤重计算抑瘤率，结果示于下表7。

[0888] 表7

组别	瘤内给药药物	瘤重 (g, 均值 $\pm$ SEM)	抑瘤率 (%)
A	1.3%R'	0.45 $\pm$ 0.02	0
B	1%R	0.14 $\pm$ 0.04	68.9%
C	51%R	0.17 $\pm$ 0.05	62.2%

[0889] 如上表所示的结果与实施例3.1一致，进一步显示R/B组合为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B与R'/B为药学等价组合)的协同组合，而且其中B选自任何以细胞性反应为主要抗肿瘤反应的DNA损伤剂、而限于实施例3.1中抗代谢药物。其中所述增效或协同包括如实施例3.1中所述的疗效提高(高效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0890] 在以下实施例6–9中，还有R和R'与化疗药物分别组合的更多研究。

[0891] 实施例4、R研究：病变模型扩展到非恶性病变

[0892] 在本实施例中，常规二甲双胍难治性病变模型为非恶性病变，其为不含恶性肿瘤细胞(更别说对二甲双胍敏感的肿瘤细胞)、而是含结缔组织细胞(成纤维细胞、

肌细胞、等)或/和器官细胞(皮肤角质细胞、乳腺细胞、甲状腺细胞)的病变,包括例如:富含器官细胞的器官结节(乳腺结节、甲状腺结节、肺腺结节)、富含结缔组织细胞的非恶性肿瘤(脂肪瘤、纤维瘤、等)、富含结缔组织细胞的结缔组织病变(类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎)和其它结节、等等。常规化疗药物、以及常规二甲双胍药物并不适合用于有效、低频、速效、或/和微体积介入治疗(Y)该类病变(X),后者在本实施例中还可被用作阴性对照物。

[0893] 实施例4.1以含成纤维细胞及其相关生成物的结节为病变模型的研究

[0894] 一个试验中,非恶性病变为含成纤维细胞及其相关生成物的结节,由小鼠成纤维细胞3T3成模,实验动物为小鼠,实验动物的成结节方法同于常规的皮下移植肿瘤方法。简言之,细胞移植量为 10^6 个细胞量/只,移植方法为细胞悬浮液注射,成模部位为动物皮下。建模成功(结节平均体积为 209mm^3)的动物入组并被随机分为6个组,分别记为A、B、C、D、E、F组。分组当日开始给药,记为治疗第1日,以此类推。各组动物所给药液均为水溶液,不含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂(例如pH调节剂),按常规方法配置而成。

[0895] 每天给药1次,连续给药4天。二甲双胍盐酸盐和N,N-二甲基亚双胍的次给药最大剂量分别为6.6和5.1mg/次/只动物。B组每只动物每日注射量分别为结节内注射0.25%N,N-二甲基亚双胍 $425\mu\text{l}$ (约2倍瘤体体积)和腹腔注射1.3%二甲双胍盐酸盐 $400\mu\text{l}$ 。其它各组均为瘤内注射如下表所示的药液。给药最大体积=最大剂量/药物浓度。A、C、D、E、F组每只动物每日注射量分别为 $510\mu\text{l}$ 、 $510\mu\text{l}$ 、 $510\mu\text{l}$ 、 $15\mu\text{l}$ 、 $10\mu\text{l}$ 。第15日对动物进行安乐死解剖后测定结节重,以二甲双胍盐酸盐为阴性对照物计算结节抑制率,结果示于下表8。

[0896] 表8

组别	结节内给药 药物	结节重 (g, 均值±SEM)	抑制率 (%)
A	1.3%R'	2.01 ± 0.40	—
B	0.25%R	1.47 ± 0.41	26.9

C	0.75%R	0.53±0.26	73.6
D	1%R	0.40±0.25	80.1
E	30%R	0.33±0.25	83.6
F	51%R	0.10±0.10	95.0

[0897] 出人意料地是，R(C至F组)与R' (A组)比较，如上表所示的抗结节结果结果与实施例1、2中的抗肿瘤结果一致，进一步显示R为超现有技术预期(R与R' 为药理学等价物)的减量增效活性成分，其中所述增效包括如实施例1、2中所述的疗效提高(高效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0898] 实施例4.2扩展到其它非癌病变

[0899] 一个试验中，非恶性病变为病理分析确定的乳头状增生(含皮肤角质细胞)，来自一只不宜手术的比格犬(体重9.5公斤)，该增生尺寸为 $54 \times 52 \times 26 \text{ mm}$ (图4A)，体积约为 73000 mm^3 ，增生结节坚硬，考虑用不同浓度药液多次介入。介入药液为水溶液，不含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂(例如pH调节剂)，按常规方法配置而成。第1天、第9天、和第17天分别各给药1次。第1次给药51%N,N-二甲基亚双胍水溶液1.5ml，分30点注射(尽量在结节中均匀分布，每点的 $V_{\text{靶}}$ 约为 2400 mm^3)，平均每点为 $50 \mu\text{ l}$ ($V_{\text{介入}}/V_{\text{靶}}$ 约为0.02)。第2次给药30%N,N-二甲基亚双胍水溶液2.5ml，分15点注射(尽量在结节中均匀分布，每点的 $V_{\text{靶}}$ 约为 1800 mm^3)，平均每点为 $167 \mu\text{ l}$ ($V_{\text{介入}}/V_{\text{靶}}$ 约为0.09)。第3次给药1%N,N-二甲基亚双胍水溶液25ml，分4点注射(尽量在结节中均匀分布)。第1次给药后37日，结节体积减小至 23600 mm^3 ，缩小68%以上(图3B)。

[0900] 一个试验中，非恶性病变为纤维瘤，来自1只大鼠，该瘤尺寸为长 $19 \times$ 宽 19 mm (图5A)， V 约为 3400 mm^3 。介入药液为水溶液，不含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的附加剂(例如pH调节剂)，按常规方法配置而成。第1天和第15天分别给药1次。第1次给药40%N,N-二甲基亚双胍水溶液 $120 \mu\text{ l}$ ，分4点注射(尽量在纤维瘤中均匀分布，每点的 $V_{\text{靶}}$ 约为 850 mm^3)，平均每点为 $30 \mu\text{ l}$ ($V_{\text{介入}}/V_{\text{靶}}$ 约为0.04)。第2次给药40%N,N-二甲基亚双胍水溶液 $120 \mu\text{ l}$ ，分4点注射(尽量在纤维瘤中均匀分布，每点的 $V_{\text{靶}}$ 约为 500 mm^3)，平均每点为 $30 \mu\text{ l}$ ($V_{\text{介入}}/V_{\text{靶}}$ 约为0.06)。第1次给药后32日，纤维瘤消失(图5B)。

- [0901] 实施例5：可系统给药性比较研究
- [0902] 在一个实验中，36只小鼠随机分作6组(每组6只)，分别为尾静脉注射2个组(A1、B1组)、腹腔注射2个组(A2、B2组)、和右下肢大腿肌肉注射2个组(A3、B3组)。两种注射液分别为0.65%二甲双胍盐酸盐水溶液(注射液A)和0.5% N,N-二甲基亚双胍水溶液(注射液B)，均为按常规方法配制。将注射液A(400 μ l/只动物)和B(400 μ l/只动物)分别尾静脉注射、腹腔注射、和右下肢大腿肌肉注射至相应A、B组小鼠体内。
- [0903] 给药后1小时，在尾静脉注射A1组未观察到(0/6)但在B1组观察到(6/6)尾静脉血管明显损伤，在右下肢大腿肌肉注射A3组未观察到(0/6)但在B3组观察到(6/6)肌肉有一定损伤。次日，在腹腔注射A2组未观察到(0/6)但在B2组观察到(3/6)动物死亡。这些结果说明，二甲双胍盐酸盐水溶液可以、而浓度 $\geq 0.5\%$ 的二甲双胍水溶液不可以用于系统给药。
- [0904] 实施例1-5的结果说明：
- [0905] 1.R只能用于局部给药、而不能用于系统给药，这大大地限制了其应用范围(适用于局部给药的病变)，然而：
- [0906] 2.局部给药的R与R'相比为抗肿瘤效应的减量增效，表现为R用量比R'减少至少50%但至少一种效果(X)提高50%以上(B组)、或R至少一项量效性指标(X/mmol)比R'提高至少100%(B、C组)。其中所述效果(X)包括疗效指标和可调节性指标，疗效指标提高例如抑制率提高50%以上，可调节性指标提高例如局部给药浓度可调节系数提高至 ≥ 10 或50或100、局部给药靶体积可调节系数提高至 ≥ 100 、局部给药体积可调节系数提高至 ≥ 10 或200。这些结果显示R为超现有技术预期(R与R'为药学等价物)的减量增效活性成分。以及
- [0907] 3.R相比于R'的减量增效在后者的多个难治性病变模型上均有显示，这不仅在治疗程度上而且在疗效性质上超现有技术预期(药学等价物R和R'具有相同的抗肿瘤特异性)，显示为完全不同的药理(R的一过性局部作用vsR'的细胞毒抗肿瘤作用)。以及
- [0908] 4.病理分析还显示，R与R'的局部给药相比，产生了更加扩大的肿瘤细胞间隙和更多的免疫细胞浸润(如T细胞、巨噬细胞等)，细胞间隙扩大使得渗透阻力

降低，而更多免疫细胞浸润表明肿瘤微环境的通透性增加，且免疫细胞可能分泌多种细胞因子和酶类，进一步破坏细胞间的紧密连接和细胞外基质，这些药物效应显然削弱肿瘤组织的屏障功能，为受困于该功能的药物提供了新的共用模式。局部给药的R与细胞反应性抗肿瘤药物(B)的共用(R/B)，于是显示为超现有技术预期(药学等价物R'/B及其抗肿瘤特异性)的减量增效共用。其较高抑瘤率还反应其直接杀伤组织和细胞，从而诱导病变相关抗原、危险信号分子(DAMPs)、和炎症信号的释放，这为其与免疫调节剂(E)的共用提供了有利条件。这些都为以下共用实施例进一步证实。

- [0909] 实施例6.R及其与B的药物组合的研究：B模型药物为DNA损伤剂
- [0910] 在本实施例中，细胞反应性抗肿瘤药物(B)的代表药物选自药监局批准的DNA抑制剂，分别为DNA损伤剂，其代表药物为以下之一种或多种：顺铂(金属络合物常用代表药物)、异环磷酰胺(烷化剂常用代表药物)、多柔比星(抗肿瘤抗生素常用代表药物)。
- [0911] 在本实施例中，所用实体瘤选自可瘤体给药的肿瘤，包括DNA损伤剂的敏感肿瘤和难治性肿瘤。DNA损伤剂难治性肿瘤，即通常不用作治疗方案、尤其是一线和二线方案的肿瘤，包括B的无效瘤和失效瘤。失效瘤包括例如DNA损伤剂的耐药瘤；无效瘤包括例如常规的胶质瘤、肝癌、胰腺癌、胃癌、黑色素瘤、结直肠癌，它们含对DNA损伤剂不敏感的肿瘤细胞，这些细胞具有高效DNA修复机制、抗氧化酶系统活跃、或药物外排能力较强等抗DNA损伤机制。
- [0912] 实施例6.1 R及其与B代表药物IFO的药物组合的研究
- [0913] 一个试验(与四川大学华西医院横向合作项目)中，研究用B为IFO，实体瘤为奥希替尼的耐药瘤，在试验中被证实对IFO敏感。实验动物为裸鼠，成瘤方法为常规的人源瘤组织皮下移植方法(PDX)。简言之，成模组织为源自人肺癌耐酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的耐药瘤组织，移植量为每只1个颗粒(直径约1mm)，移植方法为将该组织颗粒通过移植针植入，成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为323mm³)，并被随机分为4个组(每组5只)，分别记为如下表所示的组别，各组靶体积(v_靶)分布中的最高值与最低值之比为>400%。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液，均按

常规方法配置而成。其中包含N,N-二甲基亚双胍的药液均不包含任何添加剂，包括可将其转化为二甲双胍盐的pH调节剂，其因而已不再能用于常规给药。

[0914] 给药方式均为瘤内注射，所给药物、给药浓度如下表所示，每日给药1次，连续3次，给药体积($v_{\text{给药}}$)均为100 μL /次/只。

[0915] 每日测量瘤体体积一次，观察到相对肿瘤增殖率($T/C\%$) $<42\%$ 之日计为显效时间，观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至 $>150\%$ 之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间，第9日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率，结果示于表9。

[0916] 表9

组别	药物组成	显效时间 (日)	无进展时间 (日)	瘤重(g, 均值 $\pm$ SEM)	抑瘤率 (%)
A	生理盐水	—	—	2.04 $\pm$ 0.80	—
B	0.5%IFO	6	7	0.83 $\pm$ 0.46	59.3
C	5%R	4	>9	0.34 $\pm$ 0.15	83.3
D	5%R0.5%IFO	4	>9	0.00	100

[0917] 在上表中，与单药对比组(B、C组)比较，D组的实际抑瘤率 $k_1(100\%)$ 大于HSA法和Bliss法预期抑瘤率 k_2 ，它们分别为 $\max(\text{B组}, \text{D组})=83.3\%$ 、和 $\leq E_B + E_C - E_B \times E_C = 93.2\%$ ；其实际无进展时间 $k_1(>9\text{日})$ 大于HSA法和Bliss法预期 k_2 ，它们分别为 $(\max(R', B)=9\text{和}0)$ ，其显示为进一步高效和进一步长效。

[0918] 在以下试验和以下实施例的试验中，除非另有说明，所述R的给药次数均减少到2或1，以更好地研究它与Z的组合。

[0919] 一个试验中，研究用B为IFO，B难治瘤的代表瘤为IFO的不敏感瘤(胰腺癌)。实验动物为裸鼠，成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之，IFO不敏感细胞(人胰腺癌细胞株PANC-1)的移植量为 2×10^6 个细胞/只，移植方法为细胞悬浮液注射，成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为201 mm^3)并被随机分为17个组(每组6只)，分别记为如下表所示的组别，各组靶体积($v_{\text{靶}}$)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液，分别为如下表所示的瘤内给药的药液

I 和腹腔给药的药液 II,均按常规方法配置而成。其中包含N,N-二甲基亚双胍的药液不包含任何添加剂,即,不包含可将其转化为二甲双胍盐的pH调节剂,其因而已不再能用于常规给药。

[0920] A、E、Q组为瘤内给药4次,在第1、3、5、7日给药,200 μ l/次。B、F组为瘤内给药3次,在第1、3、5日给药,400 μ l/次。C、H组为瘤内给药2次,在第1、3日给药,10 μ l/次。D组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药2次在第1、3日,10 μ l/次;腹腔给药4次在5、7、9、11日,200 μ l/次。G、P组为瘤内给药2次,在第1、3日给药,100 μ l/次。I组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药如A组,腹腔给药5次在1、3、5、7、9日,200 μ l/次。J、K组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药分别如B、C组,腹腔给药均为4次在1、3、5、7日,200 μ l/次。L组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药如E组;腹腔给药2次在4、6日,200 μ l/次。M组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药如F组,腹腔给药3次在7、9、11日,200 μ l/次。N组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药如G组,腹腔给药4次在5、7、9、11日,200 μ l/次。O组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药2次在第1、3日,10 μ l/次;腹腔给药2次在5、7日,200 μ l/次。

[0921] 每2日测量瘤体体积一次,观察到相对肿瘤增殖率(T/C%)<42%之日计为显效时间,观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间,第15日对动物进行安乐死,解剖出瘤体,测定瘤重并计算抑瘤率,结果示于表10。

[0922] 表10

组别	药物、给药方式		用量 (Q)		疗效 (X)		
	瘤体给药的药液I	腹腔给药的药液II	Q_R 或 $Q_{R'}$	Q_B	显效时间 (日)	无进展时间 (日)	抑瘤率 (%)
A	2.5 %R'	—	0.12		> 15	3	9.4
B	0.2 %R	—	0.02		5	5	37.1
C	50 %R	—	0.08		5	13	62.7
D	5.0%IFO	0.5%IFO		5.00	> 15	3	21.4
E	2.5 %R' 0.5%IFO	—	0.12	4.00	> 15	3	25.1
F	0.2 %R 0.1%IFO	—	0.02	1.20	5	9	54.7
G	5 %R 0.5%IFO	—	0.08	1.00	3	> 15	85.4
H	45 %R 10%IFO	—	0.07	2.00	3	> 15	81.3
I	2.5 %R'	0.5%IFO	0.12	5.00	> 15	3	29.1
J	0.2 %R	0.5%IFO	0.02	4.00	5	9	61.3
K	50%R	0.5%IFO	0.08	4.00	5	> 15	87.5
L	2.5 %R' 0.375%IFO	0.5%IFO	0.12	5.00	> 15	5	31.8
M	0.2 %R 0.05 %IFO	0.5%IFO	0.02	3.60	5	13	79.2
N	5 %R 0.5%IFO	0.5%IFO	0.08	5.00	5	> 15	95.7
O	45 %R 10%IFO	0.5%IFO	0.07	4.00	3	> 15	91.6
P	3.35 %R 2.15 %R' 0.5%IFO	—	0.08	1.00	7	9	61.7
Q	生理盐水	—	0	0	—	—	—

[0923] * : Q_R 或 $Q_{R'}$ 的单位为mmol, Q_B 的单位为mg

[0924] 1.单药研究:

- [0925] 如上表所示的R单药结果与实施例1、2、4一致。例如，R(B、C组)与R' (A组)相比为明显减量增效，表现为用量比R' 减少至少75%但至少一种效果(X)提高50%以上(B组)。其中所述效果(X)包括疗效指标和可调节性指标，疗效指标提高例如显效时间缩短50%以上、抑制率提高50%以上、无进展时间延长50%以上，可调节性指标提高例如浓度可调节系数提高至 ≥ 100 或200、给药体积比可调节系数提高至 ≥ 100 或200。这些结果再度显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分。
- [0926] 抗肿瘤药物(B)单药代表组(D组)合乎B难治性肿瘤的预期，显示为无效(抑瘤率21.4%)，或 $Q_B < Q_{B0}$ (最低有效用量)。根据公知，B药效为剂量依赖的，可以合理地认为比 Q_B 更小的B单药组的抑瘤率不会更高。
- [0927] 2.组合的常规比较：
- [0928] 在上表中，R与B的组合结果与实施例3一致。例如，R/B(F至H、J至K、M至O组)与R' /B(E、I、L组)相比为明显减量增效，表现为例如R用量比R' 减少至少75%和B用量减少20%但至少一种效果(X)提高50%以上(F、J、M组)。所述效果(X)包括疗效指标和可调节性指标，疗效指标提高例如显效时间缩短50%以上、抑制率提高50%以上、无进展时间延长50%以上，可调节性指标提高例如R浓度可调节系数提高至 ≥ 100 或200、R给药体积比可调节系数提高至 ≥ 100 或200。这些结果再度显示R/B为超现有技术预期(R/B与R' /B为药学等价组合)的协同组合、甚至于为减量增效协同组合。
- [0929] 3.组合的进一步比较：
- [0930] 如上表所示的结果与实施例3一致。例如，R/B(F至H、J至K、M至O组)与R单药组(B组)和B单药组(E组)相比为减量增效，表现为例如B用量比B单药减少至少10%但至少一种效果(X)比最强单药还提高10%以上。其中所述效果(X)包括疗效指标和可调节性指标，疗效指标提高例如显效时间缩短10%以上、抑制率提高10%以上、无进展时间延长10%以上，可调节性指标提高例如B浓度可调节系数提高至少10%或20%、B给药体积比可调节系数提高至少10%或20%。
- [0931] 这些结果分别超过组合与组分比较的HSA法或Bliss法的预期(k_2)，即使其中的R已经是超二甲双胍现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的活性成分。以F组为

例，其实际抑瘤率 k_1 (54.7%)大于HSA法预期值 $k_2 = \max(\text{B组}, \text{D组}) = 37.1\%$ 、和 Bliss法预期值 $k_2 < E_B + E_D - E_B \times E_D = 50.6\%$ ；其实际无进展时间 k_1 (9日)大于HSA法和 Bliss法的预期值 k_2 ，它们分别为 $\max(\text{B组}, \text{D组}) = 5$ 日和 $E_B + E_D - E_B \times E_D < 9$ 日。这些结果再度显示R/B为进一步超预期(HSA法或 Bliss法)的进一步协同组合、甚至于为减量增效进一步协同组合。

[0932] 此外，E、P、G组瘤内给药药物的R'与R的混合摩尔量比(R'/R%)分别为100%、30.6%、0，它们与B的共用结果分别为25.1%、61.7%、和85.4%，这显示R'为R的混合禁忌。

[0933] 实施例6.1 R及其与B的药物组合研究：B扩展到DNA损伤剂类

[0934] 一个试验中，研究用B为DOX，B难治瘤为DOX的耐药乳腺癌。实验动物为裸鼠，成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之，耐药细胞(人乳腺癌细胞耐药株MCF-7/DOX)的移植量为 2×10^6 个细胞/只，移植方法为细胞悬浮液注射，成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 181mm^3)并被随机分为18个组(每组6只)，分别记为如下表所示的组别，各组靶体积($v_{\text{靶}}$)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液，分别为如下表所示的瘤内给药的药液Ⅰ和腹腔给药的药液Ⅱ，均按常规方法配置而成。其中包含N,N-二甲基亚双胍的药液不包含任何添加剂，包括可将其转化为二甲双胍盐的pH调节剂，其因而已不再能用于常规给药。

[0935] A、F、R组为瘤内给药4次，在第1、3、5、7日给药， $200\mu\text{l}$ /次。B、G、H组为瘤内给药3次，在第1、3、7日给药， $400\mu\text{l}$ /次。C、I组为瘤内给药2次，在第1、3日给药， $100\mu\text{l}$ /次。D、J组为瘤内给药2次，在第1、3日给药， $10\mu\text{l}$ /次。E组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药2次在第1、3日， $10\mu\text{l}$ /次；腹腔给药4次在5、7、9、11日， $200\mu\text{l}$ /次。K组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药如A组，腹腔给药6次在1、3、5、7、9、11日， $200\mu\text{l}$ /次。L、M、N组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药分别如B、C、D组，腹腔给药4次在1、3、5、7日， $200\mu\text{l}$ /次。O组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药如F组，腹腔给药2次在9、11日， $200\mu\text{l}$

/次。P、Q组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药分别如H、J组；腹腔给药2次在7、9日，200 μ l/次。

[0936] 每2日测量瘤体体积一次，观察到相对肿瘤增殖率(T/C%)<42%之日计为显效时间，观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间，第15日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率，结果示于表11。

[0937] 表11

组别	药物、给药方式		用量		疗效(X)		
	瘤体给药的药液I	腹腔给药的药液II	Q _R 或 Q _{R'}	Q _B	显效时间 (日)	无进展时间 (日)	抑瘤率 (%)
A	2.5%R'	—	0.12		>15	3	8.3
B	0.2%R	—	0.02		5	5	33.1
C	5%R	—	0.08		5	13	62.3
D	50%R	—	0.08		5	13	61.9
E	0.5%DOX	0.025%DOX	—	0.30	>15	3	16.1
F	2.5%R' 0.03%DOX	—	0.12	0.24	>15	3	17.5
G	0.1%R 0.0115%DOX	—	0.01	0.14	5	7	35.9
H	0.2%R 0.0115%DOX	—	0.02	0.14	5	9	45.3
I	5%R 0.05%DOX	—	0.08	0.10	3	>15	83.1
J	50%R 0.5%DOX	—	0.08	0.10	3	>15	81.7
K	2.5%R'	0.025%DOX	0.12	0.30	>15	3	29.3
L	0.2%R	0.025%DOX	0.02	0.20	5	9	55.8
M	5%R	0.025%DOX	0.08	0.20	5	>15	87.2
N	50%R	0.025%DOX	0.08	0.20	5	>15	88.3
O	2.5%R' 0.025%DOX	0.025%DOX	0.12	0.30	>15	5	31.4
P	0.2%R 0.0115%DOX	0.025%DOX	0.02	0.24	5	>15	86.3

Q	50%R 0.5%DOX	0.025%DOX	0.08	0.2 0	5	> 1 5	9 6 . 4
R	生理盐水	—	0	0	—	—	—

- [0938] * : Q_R 或 $Q_{R'}$ 的单位为mmol, Q_B 的单位为mg
- [0939] R单药异浓度组除B组以外各组均为有效, 说明R单药的有效给药浓度阈值为>0.2%。R/B组合中的R异浓度组除G组以外各组均为有效, 说明R的有效共用浓度阈值为>0.1%和 $\leq 0.2\%$ 。
- [0940] R(B、C、D组)与R' (A组)比较, R/B组合(G至J、L至N、P至Q组)与R' /B组合(F、K、O组)比较、以及与单药(B、C、D、E组)比较, 如上表所示的结果分别与实施例1、2、3、4、和6.1中的相应结果一致, 进一步显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分、R/B为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B与R' /B为药学等价组合)的协同组合、以及超根据R和B单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。而且其中B选自任何以细胞性反应为主要抗肿瘤反应的药物、而限于其具体DNA损伤剂种类。其中所述减量增效或协同包括如实施例6.1中所述的减量及疗效提高(速效、高效、或/和长效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。
- [0941] 以H组为例, 其实际抑瘤率 $k_1(45.3\%)$ 大于HSA法预期值 $k_2 = \max(\text{B组}, \text{E组}) = 3.1\%$ 、和Bliss法预期值 $k_2 < E_B + E_E - E_B \times E_E = 44.8\%$; 其实际无进展时间 $k_1(9\text{日})$ 大于HSA法和Bliss法的预期值 k_2 , 它们分别为 $\max(\text{B组}, \text{E组}) = 5\text{日}$ 和 $E_B + E_E - E_B \times E_E < 8\text{日}$ 。
- [0942] 一个试验中, 研究用B为DDP, B难治瘤的代表瘤为含DDP的不敏感瘤细胞、且微环境进一步降敏的肝癌。实验动物为裸鼠, 成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之, 小鼠肝癌细胞(鼠肝癌H22细胞株)和小鼠成纤维细胞的1: 1混合物, 移植量为 2×10^6 个细胞/只, 移植方法为细胞悬浮液注射, 成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 193mm^3)并被随机分为17个组(每组6只), 分别记为如下表所示的组别, 各组靶体积($v_{\text{靶}}$)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药, 记为治疗第1日, 以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液, 分别为如下表所示的瘤内给药的药液 I 和腹腔给药的药

液Ⅱ,均按常规方法配置而成。其中包含N,N-二甲基亚双胍的药液不包含任何添加剂,包括可将其转化为二甲双胍盐的pH调节剂,其因而已不再能用于常规给药。

[0943] A、F、R组为瘤内给药4次,在第1、3、5、7日给药,200 μ l/次。B、G组为瘤内给药3次,在第1、3、5日给药,400 μ l/次。C、H组为瘤内给药2次,在第1、3日给药,300 μ l/次。D、I组为瘤内给药2次,在第1、3日给药,10 μ l/次。E组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药2次在第1、3日,200 μ l/次;腹腔给药4次在5、7、9、11日,200 μ l/次。J组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药如A组,腹腔给药6次在1、3、5、7、9、11日,200 μ l/次。K、L、M组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药分别如B、C、D组,腹腔给药4次在1、3、5、7日,200 μ l/次。N组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药如F组,腹腔给药2次在9、11日,200 μ l/次。O组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药如G组,腹腔给药1次在9日,200 μ l/次。P、Q组为瘤内给药和腹腔给药,瘤内给药分别如H、I组,腹腔给药2次在5、7日,200 μ l/次。

[0944] 每2日测量瘤体体积一次,观察到相对肿瘤增殖率(T/C%)<42%之日计为显效时间,观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间,第15日对动物进行安乐死,解剖出瘤体,测定瘤重并计算抑瘤率,结果示于表12。

[0945] 表12

组别	药物、给药方式		用量		疗效 (X)		
	瘤体给药的药液 I	腹腔给药的药液 II	Q_R 或 $Q_{R'}$	Q_B	显效时间 (日)	无进展时间 (日)	抑瘤率 (%)
A	2.5% R'	—	0.12		>15	3	15.4
B	0.2% R	—	0.02		5	5	36.2
C	0.5% R		0.02		5	5	40.5
D	50% R	—	0.08		5	15	59.3
E	0.015% DDP	0.015% DDP		0.18	>15	3	25.7
F	2.5% R' 0.015% DDP	—	0.12	0.12	>15	3	29.3
G	0.2% R 0.0075% DDP	—	0.02	0.09	5	9	5 3.9
H	0.5% R 0.013% DDP	—	0.02	0.08	5	13	63.7
I	50% R 0.4% DDP	—	0.08	0.08	5	>15	85.7
J	2.5% R'	0.015% DDP	0.12	0.18	>15	5	29.5
K	0.2% R	0.015% DDP	0.02	0.12	5	11	57.4
L	0.5% R	0.015% DDP	0.02	0.12	5	13	66.3

M	50% R	0.015% DDP	0.08	0.12	5	>15	87.4
N	2.5% R' 0.015% DDP	0.015% DDP	0.12	0.18	>15	3	33.7
O	0.2% R 0.0075% DDP	0.015% DDP	0.02	0.12	5	13	70.6
P	0.5% R 0.013% DDP	0.015% DDP	0.02	0.14	5	>15	86.3
Q	50% R 0.4% DDP	0.015% DDP	0.08	0.14	5	>15	93.7
R	生理盐水	—	0	0	—	—	—

[0946] * : Q_R 或 $Q_{R'}$ 的单位为mmol, Q_B 的单位为mg

- [0947] R(B、C、D组)与R' (A组)比较, R/B组合(G至I、K至M、O至Q组)与R' /B组合(F、J、N组)比较、以及与单药(B、C、D、E组)比较, 如上表所示的结果分别与实施例1、2、3、4、和6.1中的相应结果一致, 进一步显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分、R/B为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B与R' /B为药学等价组合)的协同组合、以及超根据R和B单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。而且其中B选自任何以细胞性反应为主要抗肿瘤反应的药物、而限于其具体DNA损伤剂种类。其中所述减量增效或协同包括如实施例6.1中所述的减量及疗效提高(速效、高效、或/和长效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。
- [0948] 实施例7、R及其与B的药物组合的研究: B模型药物扩展至抗代谢药物
- [0949] 以下试验中, 抗代谢药物(B)的代表药物选自药监当局批准的抗代谢药物, 分别为氟尿嘧啶和吉西他滨。B难治性肿瘤选自抗代谢药物(B)的难治性肿瘤, 即通常不用作治疗方案、尤其是一线和二线方案的肿瘤, 包括B的无效瘤和失效瘤。抗代谢药物无效瘤包括例如常规的非小细胞肺癌、胰腺癌、黑色素瘤、等等, 它们含对抗代谢药物不敏感的肿瘤细胞, 这些细胞具有强大的药物代谢能力、活跃的DNA修复机制、等等。抗代谢药物失效瘤包括例如它的耐药瘤。很多细胞实验研究说明, 增加与这些细胞直接接触的B浓度、或使得它们的胞膜受损, 有利于药效提高。
- [0950] 实施例7.1 R及其与抗代谢药物代表药物5-Fu的药物组合的研究
- [0951] 一个试验中, 研究用B为5-Fu, B难治瘤的代表瘤为5-Fu的耐药瘤。实验动物为裸鼠, 成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之, IFO不敏感细胞(人结直肠癌细胞Fu耐药株sw620/Fu)的移植量为 1.5×10^6 个细胞/只, 移植方法为细胞悬浮液注射, 成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 227mm^3)并被随机分为17个组(每组6只), 分别记为如下表所示的组别, 各组靶体积(v靶)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药, 记为治疗第1日, 以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液, 分别为如下表所示的瘤内给药的药液 I 和腹腔给药的药液 II, 均按常规方法配置而成。其中包含N,N-二

甲基亚双胍的药液不包含任何添加剂，包括可将其转化为二甲双胍盐的pH调节剂，其因而已不再能用于常规给药。

[0952] A、F、Q组为瘤内给药4次，在第1、3、5、7日给药，200 μ l/次。B、G组为瘤内给药3次，在第1、3、5日给药，400 μ l/次。C、H组为瘤内给药2次，在第1、3日给药，100 μ l/次。D、I组为瘤内给药2次，在第1、3日给药，10 μ l/次。E组为瘤内给药2次和腹腔给药4次，瘤内给药在第1、3日，200 μ l/次；腹腔给药在5、7、9、11日，200 μ l/次。J组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药如A组，腹腔给药6次在1、3、5、7、9、11日，200 μ l/次。K、L组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药分别如B、D组，腹腔给药4次在1、3、5、7日，200 μ l/次。M组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药如F组，腹腔给药2次在9、11日，200 μ l/次。N组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药如G组，腹腔给药2次在7、9日，200 μ l/次。O、P组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药分别如H、I组，腹腔给药3次在5、7、9日，200 μ l/次。

[0953] 每2日测量瘤体体积一次，观察到相对肿瘤增殖率(T/C%)<42%之日计为显效时间，观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间，第15日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率，结果示于表13。

[0954] 表13

组别	药物、给药方式		用量		疗效 (X)		
	瘤体给药的药液I	腹腔给药的药液II	Q_R 或 $Q_{R'}$	Q_B	显效时间 (日)	无进展时间 (日)	抑瘤率 (%)
A	2.5% R'	—	0.12		>15	3	11.3
B	0.2% R	—	0.02		5	5	36.8
C	5% R	—	0.08		5	11	61.7
D	50% R	—	0.08		5	13	60.3
E	0.35%5-Fu	0.35%5-Fu	—	4.20	>15	3	21.4
F	2.5% R' 0.35%5-Fu	—	0.12	2.80	>15	3	17.5
G	0.2% R 0.05%5-Fu	—	0.02	0.60	5	9	53.6
H	5% R 0.9%5-Fu	—	0.08	1.80	5	>15	76.8
I	45% R 9.0%5-Fu	—	0.07	1.80	5	>15	75.2
J	2.5% R'	0.35%5-Fu	0.12	4.20	>15	3	26.4
K	0.2% R	0.35%5-Fu	0.02	2.80	5	9	52.6
L	50% R	0.35%5-Fu	0.08	2.80	5	15	73.4
M	2.5% R' 0.35%5-Fu	0.35%5-Fu	0.12	4.20	>15	3	32.7
N	0.2% R 0.05%5-Fu	0.35%5-Fu	0.02	2.70	5	>15	83.1
O	5% R 0.9%5-Fu	0.35%5-Fu	0.08	3.90	5	>15	91.7
P	45% R 9%5-Fu	0.35%5-Fu	0.07	3.90	5	>15	93.5
Q	生理盐水	—	0	0	—	—	—

[0955] * : Q_R 或 $Q_{R'}$ 的单位为mmol, Q_B 的单位为mg

[0956] R (B、C、D组)与 R' (A组)比较, R/B 组合(G至I、K至L、N至P组)与 R'/B 组合(F、J、M组)比较、以及与单药(B、C、D、E组)比较, 如上表所示的结果分别与实施例1、2、3、4、和6中的相应结果一致, 进一步显示 R 为超现有技术预期(R 与 R' 为药学等价物)的减量增效活性成分、 R/B 为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B 与 R'/B 为药学等价组合)的协同组合、以及超根据 R 和 B 单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。而且其中 B 选自任何以细胞性反应为主要抗肿瘤反应的药物、而限于其具体种类(进一步从DNA损伤剂扩大至抗代谢药物)。其中所述减量增效或协同包括如实施例6.1中所述的减量及疗效提高(速效、高效、或/和长效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0957] 实施例7.2 R 及其与 B 的药物组合研究: B 扩展到抗代谢药物类

[0958] 一个试验中, 研究用 B 为GEM, B 难治瘤为GEM的耐药瘤。实验动物为裸鼠, 成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之, GEM不敏感细胞(人胰腺癌细胞吉西他滨耐药株ASPC-1/GEM)的移植量为 1.5×10^6 个细胞/只, 移植方法为细胞悬浮液注射, 成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 191mm^3)并被随机分为16个组(每组6只), 分别记为如下表所示的组别, 各组靶体积(v 靶)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药, 记为治疗第1日, 以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液, 分别为如下表所示的瘤内给药的药液 I 和腹腔给药的药液 II, 均按常规方法配置而成。其中包含N,N-二甲基亚双胍的药液不包含任何添加剂, 包括可将其转化为二甲双胍盐的pH调节剂, 其因而已不再能用于常规给药。

[0959] A、P组为瘤内给药4次, 在第1、3、5、7日给药, $200\mu\text{l}$ /次。B组为瘤内给药3次, 在第1、3、5日给药, 分别为每次 $400\mu\text{l}$ 。C、D组为瘤内给药2次, 在第1、3日给药, 分别为每次 $200\mu\text{l}$ 和 $10\mu\text{l}$ 。E、F、G组为瘤内给药2次, 在第1、3日给药, 分别为每次 $200\mu\text{l}$ 、 $100\mu\text{l}$ 、和 $10\mu\text{l}$ 。H组为腹腔给药6次, 在1、3、5、7、9、11日, $300\mu\text{l}$ /次。I组为瘤内给药和腹腔给药, 瘤内给药如A组, 腹腔给药如H组。J、K、L组为瘤内给药和腹腔给药, 瘤内给药分别如B、C、D组, 腹腔给

药均为4次在1、3、5、7日，300 μ l/次。M、N、O组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药分别如E、F、G组，腹腔给药均为3次在5、7、9日，300 μ l/次。

[0960] 每2日测量瘤体体积一次，观察到相对肿瘤增殖率(T/C%)<42%之日计为显效时间，观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间，第15日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率，结果示于表14。

[0961] 表14

组别	药物、给药方式		用量		疗效(X)		
	瘤体给药的药液I	腹腔给药的药液II	Q_R 或 $Q_{R'}$	Q_{GEM}	显效时间(日)	无进展时间(日)	抑瘤率(%)
A	2.5% R'	—	0.12		>15	3	10.2
B	0.2% R	—	0.02		5	5	32.7
C	1% R	—	0.03		5	9	42.4
D	50% R	—	0.08		5	11	63.8
E	1% R 0.05%DDP	—	0.03		5	>15	71.4
F	5% R 0.03%DDP	—	0.08		5	>15	81.6
G	50% R 0.3%DDP	—	0.08		5	>1	79.2
H	—	1% GEM		18.00	>15	3	23.7
I	2.5% R'	1% GEM	0.12	18.00	>15	3	21.5
J	0.2% R	1% GEM	0.02	12.00	5	9	50.3
K	1% R	1% GEM	0.03	12.00	5	13	68.1
L	50% R	1% GEM	0.08	12.00	5	13	73.9
M	1% R	1% GEM	0.03	9.00	5	>15	85.2

	0.05%DDP						
N	5% R 0.03%DDP	1% GEM	0.08	9.00	5	>15	93.7
O	50% R 0.3%DDP	1% GEM	0.08	9.00	5	>15	95.1
P	生理盐水	—	0	0	—	—	—

[0962] *： Q_R 或 $Q_{R'}$ 的单位为mmol， Q_{GEM} 的单位为mg

[0963] R (B、C、D组)与 R' (A组)比较， R/B 组合(J、K、L组)与 R'/B 组合(I组)比较、以及与单药(B、C、D、H组)比较，如上表所示的结果分别与实施例1、2、3、4、6、和7.1中的相应结果一致，进一步显示 R 为超现有技术预期(R 与 R' 为

药理学等价物)的减量增效活性成分、R/B为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B与R'/B为药理学等价组合)的协同组合、以及超根据R和B单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。而且其中B选自任何以细胞性反应为主要抗肿瘤反应的药物、而限于其具体种类(进一步从DNA损伤剂、抗代谢药物扩大至抗微管药物)。其中所述减量增效或协同包括如实施例6.1中所述的减量及疗效提高(速效、高效、或/和长效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

- [0964] R瘤体给药和B部分腹腔给药和部分灌胃给药的研究组(M、N、O组)中的瘤体给药药物(E、F、G组药物)在前面的实施例中已显示为减量增效组合物。这些研究组相对于这些减量增效组合物进一步增效、尤其是抑瘤率提高。
- [0965] 实施例8 R及其与B的药物组合的研究：B模型药物扩展至抗微管药物
- [0966] 以下试验中，药物(B)选自紫杉醇，其使用最广泛，最具代表性。B难治性肿瘤选自抗微管药物的难治性肿瘤，即通常不用作治疗方案、尤其是一线和二线方案的肿瘤，包括B的无效瘤和失效瘤。抗微管药物无效瘤包括例如常规的肝癌、结直肠癌、黑色素瘤、胰腺癌、等，它们含对抗微管药物不敏感的肿瘤细胞，这些细胞具有微管动态稳态性改变、药物外排蛋白过表达等抗药机制。抗微管药物失效瘤包括例如它的耐药瘤。
- [0967] 一个试验中，研究用B为TAX，B难治瘤的代表瘤为TAX的耐药瘤。实验动物为裸鼠，成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之，GEM不敏感细胞(人卵巢癌细胞紫杉醇耐药株SKOV3/TAX)的移植量为 1×10^6 个细胞/只，移植方法为细胞悬浮液注射，成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 183mm^3)并被随机分为16个组(每组6只)，分别记为如下表所示的组别，各组靶体积($v_{\text{靶}}$)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液，分别为如下表所示的瘤内给药的药液 I 和腹腔给药的药液 II，均按常规方法配置而成。
- [0968] A、P组为瘤内给药4次，在第1、3、5、7日给药， $200\mu\text{l}$ /次。B组为瘤内给药3次，在第1、3、5日给药，分别为每次 $400\mu\text{l}$ 。C、D组为瘤内给药2次，在第1、3日给药，分别为每次 $200\mu\text{l}$ 和 $10\mu\text{l}$ 。E、F、G组均为瘤内给药2次，在第1、3日给药，分别为每次 $200\mu\text{l}$ 、 $100\mu\text{l}$ 、和 $10\mu\text{l}$ 。H组为腹腔给药6次，在1、

3、5、7、9、11日，200 μ l/次。I组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药如A组，腹腔给药如H组。J、K、L组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药分别如B、C、D组，腹腔给药4次在1、3、5、7日，200 μ l/次。M、N、O组为瘤内给药和腹腔给药，瘤内给药分别如E、F、G组，腹腔给药均为3次在7、9、11日，200 μ l/次。

[0969] 每2日测量瘤体体积一次，观察到相对肿瘤增殖率(T/C%)<42%之日计为显效时间，观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间，第15日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率，结果示于表15。

[0970] 表15

组别	药物、给药方式		用量		疗效 (X)		
	瘤体给药的药液I	腹腔给药的药液II	Q_R 或 $Q_{R'}$	Q_T Q_{AX}	显效时间 (日)	无进展时间 (日)	抑瘤率 (%)
A	2.5 %R'	—	0.12		> 15	3	11.4
B	0.2 %R	—	0.02		5	5	30.1
C	1 %R	—	0.03		5	7	43.7
D	50 %R	—	0.08		5	11	64.2
E	1 %R 0.1 %5-Fu	—	0.03		5	13	68.6
F	5 %R0.5 %5 -Fu	—	0.08		5	15	76.4
G	4.5 %R10 %5 -Fu	—	0.07		5	> 15	75.1
H	—	0.03 %TAX		0.36	> 15	3	26.1
I	2.5 %R'	0.03 %TAX	0.12	0.36	> 15	3	23.9
J	0.2 %R	0.03 %TAX	0.02	0.24	5	9	52.7
K	1 %R	0.03 %TAX	0.03	0.24	5	13	64.3
L	50 %R	0.03 %TAX	0.08	0.24	5	15	78.1
M	1 %R 0.1 %5-Fu	0.03 %TAX	0.03	0.18	5	> 15	81.2
N	5 %R0.5 %5 -Fu	0.03 %TAX	0.08	0.18	5	> 15	92.1
O	4.5 %R 10 %5 -Fu	0.03 %TAX	0.07	0.18	5	> 15	97.3
P	生理盐水	—	0	0	—	—	—

[0971] * : Q_R 或 $Q_{R'}$ 的单位为mmol, Q_{tox} 的单位为mg

[0972] R(B、C、D组)与R' (A组)比较, R/B组合(J、K、L组)与R' /B组合(I组)比较、以及与单药(B、C、D、H组)比较, 如上表所示的结果分别与实施例1、2、3、4、6、7、和8.1中的相应结果一致, 进一步显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分、R/B为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B与R' /B为药学等价组合)的协同组合、以及超根据R和B单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。而且其中B选自任何以细胞性反应为主要抗肿瘤反应的药物、而限于其具体种类(进一步从DNA损伤剂、抗代谢药物扩大至抗微管药

物)。其中所述减量增效或协同包括如实施例6.1中所述的减量及疗效提高(速效、高效、或/和长效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0973] R瘤体给药和B部分腹腔给药和部分灌胃给药的研究组(M、N、O组)中的瘤体给药药物(E、F、G组药物)在前面的实施例中已显示为减量增效组合物。这些研究组相对于这些减量增效组合物进一步增效、尤其是抑瘤率提高。

[0974] 实施例9 R及其与B的药物组合的研究：B模型药物扩展至靶向抗肿瘤药物

[0975] 以下试验中，药物(B)为靶向抗肿瘤药物，难治性肿瘤选自靶向抗肿瘤药物的难治性肿瘤，即通常不用作治疗方案、尤其是一线和二线方案的肿瘤，包括B的无效瘤和失效瘤。靶向无效瘤包括例如常规的胰腺癌、肝癌、结直肠癌、非小细胞肺癌(EGFR和ALK野生型)、三阴性乳腺癌、黑色素瘤、等，它们的肿瘤细胞缺乏有效靶点、肿瘤异质性高、等。靶向失效瘤包括例如它的耐药瘤。

[0976] 实施例9.1 R及其与靶向抗肿瘤药物代表药物奥希替尼(AZD9291)的组合

[0977] 一个试验(与四川大学华西医院横向合作项目)中，研究用B为奥希替尼，B难治瘤为酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的耐药瘤。实验动物为裸鼠，成瘤方法为常规的人源瘤组织皮下移植方法(PDX)。简言之，成模组织为源自人肺癌耐酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的耐药瘤组织，移植量为每只1个颗粒(直径约1mm)，移植方法为将该组织颗粒通过移植针植入，成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为323mm³)，并被随机分为4个组(每组5只)，分别记为如下表所示的组别，各组靶体积(v靶)分布中的最高值与最低值之比约为300%。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示，分别为如下表所示的瘤内给药的药液 I 和灌胃给药的药液 II，奥希替尼为悬浊液，其它药物为水溶液，均按常规方法配置而成。其中包含N,N-二甲基亚双胍的药液均不包含任何添加剂，包括可将其转化为二甲双胍盐的pH调节剂，其因而已不再能用于常规给药。

[0978] A、C、D组为瘤内给药3次，在第1、2、3日给药，每次100μl；B组为每日灌胃一次，直至终点，每次约200μl；E、F组为瘤内给药3次和每天灌胃1次，1、2、3日每日瘤内给药1次，每次100μl，灌胃每次约200μl，直至终点。

[0979] 每日测量瘤体体积一次，观察到相对肿瘤增殖率(T/C%)<42%之日计为显效时间，观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间，第7日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率，结果示于表16。

[0980] 表16

组别	瘤体给药的药液I	灌胃给药的药液II	显效时间 (1:)	无进展时间 (日)	抑瘤率 (%)
A	生理盐水		—	—	—
B	—	0.15%AZD9291	>7	0	4.2
C	5%R	—	4	>7	87.4
D	6.4%R'	—	>7	0	10.6
E	5%R	0.15%AZD9291	4	>7	95.8
F	6.4%R'	0.15%AZD9291	>7	0	15.3

[0981] R(C组)与R' (D组)比较，R/B组合(E组)与R' /B组合(F组)比较、以及与单药(B、C组)比较，如上表所示的结果分别与实施例1、2、3、4、6、7、和8中的相应结果一致，进一步显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分、R/B为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B与R' /B为药学等价组合)的协同组合、以及超根据R和B单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。而且其中B选自任何以细胞性反应为主要抗肿瘤反应的药物、而限于其具体种类(进一步从DNA损伤剂、抗代谢药物、抗微管药物扩大至靶向抗肿瘤药物)。其中所述减量增效或协同包括如实施例6.1中所述的减量及疗效提高(速效、高效、或/和长效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。

[0982] 实施例9.2组合中的B扩展到靶向抗肿瘤药物类

[0983] 一个试验中，研究用B为GR，B难治瘤的代表瘤为GR的耐药瘤。实验动物为C57BL/6小鼠，成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之，GR不敏感细胞(人肺腺癌细胞吉非替尼耐药株PC-9/GR)的移植量为 1×10^6 个细胞/只，移植方法为细胞悬浮液注射，成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为173mm³)并被随机分为16个组(每组6只)，分别记为如下表所示的组别。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物，分别为

如下表所示的瘤内给药的药液Ⅰ、腹腔给药的药液Ⅱ和灌胃给药的药液Ⅲ,GR为悬浊液,其它药物为水溶液,均按常规方法配置而成。

- [0984] A、P组为瘤内给药4次,在第1、3、5、7日给药,200 μ l/次。B组为瘤内给药3次,1、3、5日每日1次,分别为每次400 μ l。C、D组为瘤内给药2次,1、3日每日1次,分别为每次200 μ l、和10 μ l。E、F、G组为瘤内给药(5%R)2次和腹腔给药(0.5%IFO、0.05%DDP、0.05%DOX)4次,瘤内1、3日各1次(均为100 μ l/次),腹腔给药在1、3、5、7日各1次(分别为200 μ l、200 μ l、150 μ l/次)。H组为每日灌胃1次至14日,250 μ l/次。I组为瘤内给药和灌胃,瘤内给药如A组,灌胃如H组。J、K、L组为瘤内给药和灌胃,瘤内给药分别如B、C、D组,灌胃隔日1次(250 μ l/次)一共7次。M、N、O组为瘤内给药2次、腹腔给药4次、和灌胃7次,瘤内给药和腹腔给药分别如E、F、G组,灌胃隔日1次(250 μ l/次)一共7次。
- [0985] 每2日测量瘤体体积一次,观察到相对肿瘤增殖率(T/C%)<42%之日计为显效时间,观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间,第15日对动物进行安乐死,解剖出瘤体,测定瘤重并计算抑瘤率,结果示于表17。

- [0986] 表17

组别	药物、给药方式			用量		疗效 (X)		
	瘤体给药的药液I	腹腔给药的药液II	灌胃给药的药液III	Q_R 或 $Q_{R'}$	Q_{GR}	显效时间 (日)	无进展时间 (日)	抑瘤率 (%)
A	2.5% R'	—	—	0.12		>15	3	9.6
B	0.2% R	—	—	0.02		5	5	32.7
C	1% R	—	—	0.03		5	9	41.3
D	50% R	—	—	0.08		5	11	60.8
E	5% R	0.5%IFO	—	0.08		5	>15	82.3
F	5% R	0.05% DDP	—	0.08		5	>15	79.1
G	5% R	0.05% DOX	—	0.08		5	15	71.9
H	—	—	0.5%GR		17.5	>15	3	17.3
I	2.5% R'	—	0.5%GR	0.12	17.5	>15	3	16.9
J	0.2% R	—	0.5%GR	0.02	8.75	5	7	45.6
K	1% R	—	0.5%GR	0.03	8.75	5	11	61.5
L	50% R	—	0.5%GR	0.08	8.75	5	>15	72.6
M	5% R	0.5%IFO	0.5%GR	0.08	8.75	3	>15	91.2
N	5% R	0.05% DDP	0.5%GR	0.08	8.75	3	>15	93.1
O	5% R	0.05% DOX	0.5%GR	0.08	8.75	3	>15	94.6
P	生理盐水	—	—	0	0	—	—	—

[0987] *： Q_R 或 $Q_{R'}$ 的单位为mmol， Q_B 的单位为mg

[0988] R (B、C、D组)与 R' (A组)比较， R/B 组合(J、K、L组)与 R'/B 组合(I组)比较、以及与单药(B、C、D、H组)比较，如上表所示的结果分别与实施例1、2、3、4、6、7、8和9.1中的相应结果一致，进一步显示 R 为超现有技术预期(R 与 R' 为药学等价物)的减量增效活性成分、 R/B 为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B 与 R'/B 为药学等价组合)的协同组合、以及超根据 R 和 B 单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。

- [0989] R瘤体给药和B部分腹腔给药和部分灌胃给药的研究组(M、N、O组)中的瘤体给药药物(E、F、G组药物)在前面的实施例已显示为减量增效组合物。这些研究组相对于这些减量增效组合物进一步增效、尤其是抑瘤率提高。
- [0990] 一个试验中, 研究用B为曲耐珠单抗(TZB), 实验动物为裸鼠, 成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之, 人乳腺癌耐药细胞(BT-474/TR)的移植量为 1×10^6 个细胞/只, 移植方法为细胞悬浮液注射, 成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 196mm^3)并被随机分为10个组(每组6只), 分别记为如下表所示的组别, 各组靶体积($v_{\text{靶}}$)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药, 记为治疗第1日, 以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液, 均按常规方法配置而成。
- [0991] A至E组均为给药药液 I, 在第1、2日瘤内给药各一次, 每只每次给药体积分别为 $200\mu\text{L}$ 在、 $200\mu\text{L}$ 2、 $200\mu\text{L}$ 2、 $100\mu\text{L}$ 1、 $10\mu\text{L}$ 1。F组给药药液 II, 在第1、7日尾静脉注射各一次, 每次每只 $100\mu\text{L}$ 在。G至J组均为给药药液 I 和药液 II, 药液 I 给药分别如B至E组, 药液 II 给药如H组。
- [0992] 每2日测量瘤体体积一次, 观察到相对肿瘤增殖率($T/C\%$) $<42\%$ 之日计为显效时间, 观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至 $>150\%$ 之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间, 第15日对动物进行安乐死, 解剖出瘤体, 测定瘤重并计算抑瘤率, 结果示于表18。

[0993] 表18

组别	药物组成		药效		
	药液I	药液II	显效时间 (日)	无进展 时间(日)	抑瘤率 (%)
A	生理盐水	—	—	—	—
B	6.5%R'	—	>15	3	11.5
C	0.2%R	—	5	5	32.1
D	5%R	—	5	11	61.3
E	50%R	—	5	11	63.7
F	—	0.2%TZB	>15	3	13.6
G	6.5%R'	0.2%TZB	5	1	10.9
H	0.2%R	0.2%TZB	5	>15	43.1

I	5 % R	0 . 2 % T Z B	5	> 1 5	7 5 . 4
J	50%R	0 . 2 % T Z B	5	> 1 5	7 8 . 5

- [0994] R(C、D、E组)与R' (B组)比较, R/B组合(H、I、J组)与R' /B组合(G组)比较、以及与单药(C、D、E、H组)比较, 如上表所示的结果分别与实施例1、2、3、4、6、7、8和9.1中的相应结果一致, 进一步显示R为超现有技术预期(R与R' 为药学等价物)的减量增效活性成分、R/B为超根据二甲双胍现有技术预期(R/B与R' /B为药学等价组合)的协同组合、以及超根据R和B单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。而且其中B选自任何以细胞性反应为主要抗肿瘤反应的药物、而限于其具体种类(进一步从DNA损伤剂、抗代谢药物、抗微管药物扩大至靶向抗肿瘤药物)。其中所述增效或协同包括如实施例6.1中所述的疗效提高(速效、高效、或/和长效)和可调节性提高(高度可调节的有效给药浓度、体积、等等)。
- [0995] 实施例6-9中, R的用量(Q_R)(浓度为0.2—50%)与实施例1-9中一致, B的用量(Q_B)为≤治疗其敏感肿瘤的常规用量。
- [0996] 以上实施例中, N,N-二甲基亚双胍(R)针对不同动物(小鼠、大鼠、犬)的不同病变(肿瘤、结节)普适地显示出如前所述的一过性局部作用, 这使得有意义地降低病变内生物屏障功能成为可能, 这为与任何受此屏障功能降效的药物、尤其是细胞反应性药物的共用提供了协同作用基础。
- [0997] 细胞反应性药物(B)的代表药物从IFO开始, 扩展到DNA破坏剂类, 又扩展到抗代谢药物类, 再扩展到抗微管药物, 然后扩展到靶向抗肿瘤药物, 包括: 顺铂、多柔比星、异环磷酰胺、氟尿嘧啶、吉西他滨、紫杉醇、吉非替尼、奥希替尼、和曲妥珠单抗。它们的结构差异巨大, 包括小分子和大分子、化合物和抗体、等, 能够代表细胞反应性药物类的结构多样性。它们的抗肿瘤机制差异巨大, 包括DNA损伤剂、抗代谢药物、抗微管剂、激酶抑制剂、等, 能够代表细胞反应性药物类的机制多样性。它们有一个共同点, 那就是病变内生物屏障是药效的一个关键控制因素。
- [0998] 在这些实施例中, R与结构—机制多样性的上述代表药物的R/B组合的技术结果, 均超出根据二甲双胍现有技术的预期(R/B与R' /B为药学等价组合, R' /

B组合为细胞反应性药物的组合)、以及超出根据R和B单药的预期(HSA法或Bliss法)。R与B的组合产生的一致协同效果的广泛性,说明R与B的组合药理学机制具有共通性:它们各自的药物效应可以彼此增强。实际上,根据药理学公知,细胞反应性药物的共同控制通路为病变内生物屏障,而降低病变内生物屏障功能的药物对任何细胞反应性药物的活性形态穿过该共同控制通路有增强作用,这使得后者更易于进入瘤内组织与靶细胞接触从而提高药效,而这又有利于前者药物效应例如组织破坏的发展。

[0999] 因而,本申请组合中的B可以从上述代表药物的组合效果合理推断为适用于细胞反应性药物这一类,至少包括DNA损伤剂、抗代谢药物、抗微管药物、靶向抗肿瘤药物。更具体而言:

[1000] 1.根据该类上述代表药物的组合效果的一致性、甚至与类外靶向抗肿瘤药物代表药物的一致性,本申请组合中的细胞毒药物可以合理推断为适用于细胞毒药物这一类,至少包括DNA损伤剂、抗代谢药物、抗微管药物,其中:

[1001] 本申请组合中的DNA损伤剂可以从上述代表药物的组合效果合理推断为适用于DNA损伤剂这一类。本申请组合中的抗代谢药物可以从上述代表药物合理推断为适用于抗代谢药物这一类。本申请组合中的抗微管药物可以从上述代表药物合理推断为适用于抗微管药物这一类。

[1002] 2.根据该类上述代表药物的组合效果的一致性、甚至与类外细胞毒药物代表药物的一致性,本申请组合中的靶向抗肿瘤药物可以从上述代表药物的组合效果合理推断为适用于靶向抗肿瘤药物这一类,至少包括酪氨酸激酶抑制剂。

[1003] 实施例10.包含R和近中性或弱碱性钠盐(C)的药物组合的研究

[1004] 实施例10.1包含C的组合研究

[1005] 一个试验中,实验动物为BALB/c小鼠,局部刺激作用的模型为腿部肌肉组织,抗病变作用的模型为乳腺癌瘤体。成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法,乳腺癌4T1细胞的移植量为 1×10^6 个细胞/只,移植方法为细胞悬浮液注射,成模部位为动物皮下。正常小鼠与肿瘤建模成功(瘤体平均体积为 161mm^3)的动物分别入组为系列 I 和系列 II,并且各自被随机分为15个组(各为A至P组,每组6只),分别记为如下表所示的组别,不同系列的相同组别意味着对不同模型施用相同药

物。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液，均按常规方法配置而成。

[1006] 第1日，系列Ⅰ均为右后腿肌肉注射1次，注射量均为100均为肌次/只；系列Ⅱ均为瘤内注射，注射量均为200量均为次/只。系列Ⅰ于24小时对注射部位的局部刺激按常规的局部刺激评分(0-4分)方法评分，并计算评分均值(M)。系列Ⅱ于第7日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率(X)。M、X、和X/M的结果示于表19。

[1007] 表19

组别	药液组成		组织破坏评分 (M)	抑瘤率 (X)	效-毒比 (X / M)
	R或R'	C或其它			
A	—	生理盐水	0分	—	—
B	—	无水乙醇	3.6分	51.3%	14.3%/分
C	—	2.4%NaCl	0.3分	7.9%	≈0
D	—	3.0%SA	0.5分	13.1%	≈0
E	—	2.4%MS P	0.7分	10.9%	≈0
F	—	2.4%SB	0.6分	13.7%	≈0
G	2.6% R'	—	0.5分	11.7%	≈0
H	1%R	—	2.4分	42.1%	17.5%/分
I	2.6%	2.4%SB	0.9分	17.8%	≈0

	R'				
J	1%R	2.4%NaCl	2.4分	53.7%	22.4%/分
K	1%R	1.7%SA	2.3分	51.8%	22.5%/分
L	1%R	3.0%SA	2.4分	58.2%	24.2%/分
M	1%R	1.2%MS P	1.9分	44.3%	23.3%/分
N	1%R	0.5%SB	2.0分	45.3%	22.6%/分
O	1%R	1%SB	1.5分	41.3%	27.5%/分
P	1%R	4%SB	1.5分	53.7%	35.8%/分

[1008] 在上表中，生理盐水和无水乙醇分别为阴性和阳性对照物。

[1009] 1.单药研究：

[1010] 如上表所示，近中性钠盐单药的药效很弱(抑瘤率均为<20%)，未显示其治疗意义，其有效性与有毒性之比也就没有意义，它们的效-毒比指标于是均为≈0。R'实际上也是一种近中性盐，其效-毒比指标也为≈0。R单药显示有效(抑瘤率为>4

0%),而且与经典无水乙醇比较,其效-毒比指标提高50%以上,显示出相对较高的局部作用特异性,这超出局部作用的非特异性预期。这些结果再度显示R为超现有技术预期(R与R'为药学等价物)的减量增效(效-毒比)活性成分。

[1011] 2.组合的常规比较:

[1012] 在上表中,当R与C的量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0(J至P组)时,C对R明显减毒但不明显减效、或不增毒但有一定增效,表现为效-毒比或局部作用特异性因组合而提高。然而,R'/C(I组)中,C对R'既不能减毒、也不能增效,表现为效-毒比并不因组合而提高。这些结果再度显示R/C为超现有技术预期(R/C与R'/C为药学等价组合)的协同组合、甚至于为效-毒比协同组合。

[1013] 3.组合的进一步比较:

[1014] 在上表中,当R与C的量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0(J至P组)时,R/C组(J至P组)与R单药组(H组)和B单药组(C至F组)相比,为超过HSA法的效-毒比预期(k_2)的协同组合。以O组为例,其实际效-毒比 k_1 (27.5%/分)大于HSA法预期值 $k_2 = \max(H, F \text{ 组}) = 18.2\%/分$ 。这些结果再度显示R/C为进一步超预期(HSA法)的进一步协同组合、甚至于为效-毒比协同组合。

[1015] 以上实施例中,N,N-二甲基亚双胍(R)针对不同动物(小鼠、大鼠、犬)的不同病变(肿瘤、结节)普适地显示出如前所述的一过性局部作用,包括组织破坏作用。在本实施例中,所用近中性或弱碱性钠盐(C)包括:氯化钠、碳酸氢钠(简写为SB)、磷酸二氢钠(MSP)、乳酸钠(简写为Nal)、醋酸钠(简写为SA),它们在化学结构差异上能够覆盖近中性或弱碱性钠盐的主要类别。它们有一个共同点,那就是可以提供较弱的一过性局部作用,例如高渗作用。

[1016] 在本实施例中,R与结构多样性的上述代表药物的R/C组合的技术结果,均超出根据二甲双胍现有技术的预期(R/C与R'/C为药学等价组合)、以及超出根据R和C单药的预期(HSA法),尤其是效-毒比预期。R与C的组合产生的一致协同效果的广泛性,说明R与C的组合药理学机制具有共通性:它们各自的药物效应可以彼此增强。实际上,根据药理学公知,高渗作用可以提供高渗环境,这有可能增强瘤内药物、尤其是一过性局部作用药物的药效。这进一步说明R与R'

的本质差异。因而本申请组合中的C可以从上述代表药物的组合效果合理推断为适用于注射用近中性钠盐这一类。

[1017] 更加出人意料的是，SB使R的效-毒比大大提高，这超过现有技术关于近中性钠盐(C)的高渗作用预期(例如O组与K组具有相同效-毒比)。总之，本申请包含R与C的组合使得针对局部刺激敏感患者有了更优选的技术方案。

[1018] 实施例10.2扩展到包含R、B、C的组合研究

[1019] 一个试验中，以胰腺癌为B难治瘤的代表瘤。实验动物为裸鼠，成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之，5-Fu的不敏感细胞(人胰腺癌细胞株PANC-1)的移植量为 1×10^6 个细胞/只，移植方法为细胞悬浮液注射，成模部位为动物皮下。正常小鼠与肿瘤建模成功(瘤体平均体积为 159mm^3)的动物分别入组为系列I和系列II，并且各自被随机分为5个组(A、E、I、M、Q组)和20个组(A至T组)，均为每组6只，分别记为如下表所示的组别，不同系列的相同组别意味着对不同模型施用相同药物。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液，均按常规方法配置而成。

[1020] 系列I均为右后腿肌肉注射药液I，注射1次，注射量均为 $100\mu\text{l}$ /次/只。系列II均为瘤内注射药液I和系统给药药液II，瘤内给药体积均为 $200\mu\text{l}$ /次/只，系统给药分别为腹腔给药(IFO和5-Fu)和灌胃(奥希替尼)。腹腔给药在1、3、5、7日，共4次， $200\mu\text{l}$ /次/只。灌胃每日一次，共12次， $200\mu\text{l}$ /次/只。系列I在24小时对注射部位的局部刺激按常规的局部刺激评分(0-4分)方法评分，并计算评分均值(M)。系列II在15日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率(X)。M、X、和X/M的结果示于表20。

[1021] 表20

组别	药物		组织破坏评分 (M)	抑瘤率 (X)	效-毒比 (X / M)
	药液I	药液II			
A	(生理盐水)	—	0分	—	—
B	—	0.5% IFO	—	16.4%	—
C	—	0.4% 5-Fu	—	11.3%	—
D	—	0.3% AZD9291	—	7.9%	—
E	3% R	—	2.6分	60.7%	23.3% / 分
F	3% R	0.5% IFO	—	83.6%	—
G	3% R	0.4% 5-Fu	—	79.3%	—

H	3% R	0.3% AZD9291	—	71.8%	—
I	3% R / 1.5% SB	—	2.1分	61.4%	29.2% / 分
J	3% R / 1.5% SB	0.5% IFO	—	81.9%	—
K	3% R / 1.5% SB	0.4% 5-Fu	—	78.2%	—
L	3% R / 1.5% SB	0.3% AZD9291	—	72.6%	—
M	3% R / 3% SB	—	1.6分	58.3%	36.4% / 分
N	3% R / 3% SB	0.5% IFO	—	82.6%	—
O	3% R / 3% SB	0.4% 5-Fu	—	76.3%	—
P	3% R / 3% SB	0.3% AZD9291	—	70.8%	—
Q	3% R / 9% SB	—	1.5分	60.8%	40.5% / 分
R	3% R / 9% SB	0.5% IFO	—	84.5%	—
S	3% R / 9% SB	0.4% 5-Fu	—	77.9%	—
T	3% R / 9% SB	0.3% AZD9291	—	72.4%	—

[1022] 如上表所示, R/C和B的组合组(J至L、N至P、R至T组)与R和B的组合组(F至H组)的结果一致, 而后者在实施例6-9中显示为超二甲双胍现有技术预期(R/B与R' /B为药学等价物)的协同组合。进一步, R/C和B的组合组(J至L、N至P、R至T组)的结果还超过基于组分效果的HSA法或Blisse法的预期(k_2)。以N组为例, 其实际抑瘤率 k_1 (82.6%)大于HSA法预期值 $k_2 = \max(\text{B组}, \text{M组}) = 58.3\%$ 、和Bliss法

预期值 $k_2 = E_B + E_M - E_B \times E_M = 65.1\%$ 。这些结果再度显示R/C与R一致，其和B的组合为进一步超预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。

- [1023] 本实施例中，R的用量(Q_R)与实施例1-9中一致，C的用量(Q_C)为 $\leq$ 其常规用量，R与C的量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0。R/C与R显示出一致的一过性局部作用，同样使得有意义地降低病变内生物屏障功能成为可能。在本实施例中，细胞反应性药物(B)的代表药物分别为IFO、5-Fu和奥希替尼，它们能够代表细胞反应性药物类的化学结构多样性、抗肿瘤机制多样性(DNA损伤剂、抗代谢药物、靶向抗肿瘤药物)、和抗肿瘤反应关键控制步骤(病变内生物屏障)的一致性，能够覆盖整个B类药物。R/C和这些B代表药物的组合与实施例3、6、7、8、和9中的R和B的组合显示出一致的组合作用，都是超出根据二甲双胍现有技术预期的协同组合、以及超出根据单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。
- [1024] 与实施例9中所述一致，R/C与非常不同结构-机制的B的组合产生一致协同效果的广泛性，同样说明R/C与任何细胞反应性药物B的组合药理学机制具有共通性：它们各自的药物效应可以彼此增强。实际上，根据药理学公知，细胞反应性药物的共同控制通路为病变内生物屏障，而降低病变内生物屏障功能的药物对任何细胞反应性药物的活性形态穿过该共同控制通路有增强作用，这使得后者更易于进入瘤内组织与靶细胞接触从而提高药效，而这又有利于前者药物效应例如组织破坏的发展。
- [1025] 因而，本申请包含R和C和B组合中的B可以从上述代表药物的组合效果合理推断为适用于细胞反应性药物这一类，至少包括先前所述的DNA损伤剂、抗代谢药物、抗微管药物、靶向抗肿瘤药物。
- [1026] 实施例11包含R和亚甲蓝(D)的药物组合的研究
- [1027] 实施例11.1包含D的组合研究
- [1028] 一个试验中，实验动物为BALB/c小鼠，成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法，乳腺癌4T1细胞的移植量为 1×10^6 个细胞/只，移植方法为细胞悬浮液注射，成模部位为动物皮下。正常小鼠与肿瘤建模成功(瘤体平均体积为 184mm^3)的动物入组，并且被随机分为14个组(每组6只)，分别记为如下表所示的组别。各组靶体积($v_{\text{靶}}$)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药，

记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液，均按常规方法配置而成。其中Arg为精氨酸，MB为亚甲蓝。

[1029] A至H组和N组均为瘤内给药药液 I，在第1、3日给药，共2次，每次每只给药体积如下：B组为150 μ l，C、F组分别为75 μ l和10 μ l，H、N组均为100 μ l，，其余各组均为200 μ l。I至M组均为瘤内给药2次，在第1、3日给药，给药时先给药液 II，20分钟左右再给药液 I，药液 II 每次每只除J组为150 μ l外其它均为75 μ l，药液 I 给药分别如D至G组。

[1030] 每2日测量瘤体体积一次，观察到相对肿瘤体积(RTV)在自第1日起至>150%之后一直递增直至终点的那个观测日计为无进展时间，第15日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率，结果示于表21。

[1031] 表21

组别	药物组成		无进展时间 (日)	抑瘤率 (X)
	药液I	药液II		
A	生理盐水	—	—	—
B	0.5%MB	—	9	39.1%
C	1%MB	—	9	47.3%
D	3%R'	—	3	7.4%
E	1%R	—	9	41.7%
F	50%R	—	9	59.3%
G	2.5%R / 10%SB	—	9	56.7%
H	10%Arg	—	9	31.3%

I	3%R'	1%MB	9	42.1%
J	1%R	0.5%MB	>15	79.3%
K	25%R	1%MB	>15	81.6%
L	50%R	1%MB	>15	87.9%
M	10%Arg	1%MB	9	45.8%
N	2.5%R / 10%SB / 0.5%MB	—	9	79.3%

[1032] 1.组合的常规比较：

[1033] 在上表中，与R' /D(I组)相比，R/D和R/C/D为明显减量增效(J至O组)，表现为例如R用量比R' 减少至少50%但至少一种效果(抑瘤率)提高50%以上。这些

结果显示R/D和R/C/D均为超现有技术预期(R/D与R'/D、R/C/D与R'/C/D为药学等价组合)的协同组合、甚至于为减量增效协同组合。

[1034] 3.组合的进一步比较:

[1035] 在上表中,与组分组(B、C、E至H组)相比,组合组(J至L组、N组)的效果超过基于组分效果的HSA法或Bliss法的预期(k_2),既使其中的R已经是超二甲双胍现有技术预期(R与R'为药学等价物)的活性成分。以N组为例,其实际抑瘤率 k_1 (85.3%)大于HSA法预期值 $k_2 \leq \max(\text{B组}, \text{H组}) = 63.7\%$ 、和Bliss法预期值 $k_2 < E_B + E_H - E_B \times E_H = 77.9\%$ 。这些结果再度显示R/B为进一步超预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合、甚至于为减量增效进一步协同组合。此外,R与也含胍的Ag比较,前者(J组)为所述协同组合,而后者(M组)并非协同组合。

[1036] 实施例11.2扩展到包含B的组合研究

[1037] 一个试验中,以胰腺癌为B难治瘤的代表瘤。实验动物为裸鼠,成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之,人胰腺癌细胞株PANC-1的移植量为 1×10^6 个细胞/只,移植方法为细胞悬浮液注射,成模部位为动物皮下。肿瘤建模成功(瘤体平均体积为 183mm^3)的动物入组,并且被随机分为15个组(每组6只),分别记为如下表所示的组别。分组当日开始给药,记为治疗第1日,以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液,均按常规方法配置而成。

[1038] A至C组均为药液Ⅰ瘤内给药1次,在第1日给药,每只给药体积均为 100μ 内。D组瘤内给药1次,在第1日给药,给药时先给药液Ⅱ每只 75μ 只,20分钟左右再给药液Ⅰ每只 100μ 只。E至F组均为瘤内给药1次,在第1日给药,药液Ⅰ每只给药均为 10μ 只,然后药液Ⅱ在瘤体另一侧每只给药分别为 75μ 瘤和 10μ 1。G至H组均为在1、3、5、7日腹腔给药,共4次, 200μ G/次/只。I组为药液Ⅲ灌胃10次,每日一次,每次每只 200μ 胃。J至L组均为给药药液Ⅰ和药液Ⅲ,药液Ⅰ给药均如B组,药液Ⅲ给药分别如G、H、I组。M至O组均为给药药液Ⅰ、药液Ⅱ和药液Ⅲ,药液Ⅰ、药液Ⅱ给药均如D组,药液Ⅲ给药分别如G、H、I组。P组为给药药液Ⅰ和药液Ⅲ,药液Ⅰ给药如C组,药液Ⅲ给药如G组。Q至R组均为给药药液Ⅰ、药液Ⅱ和药液Ⅲ,药液Ⅰ、药液Ⅱ给药分别如E、F组,药液Ⅲ给药分别如G、H组。S至T组均为给药药液Ⅰ和药液Ⅱ1次,在第1日给药,药液Ⅰ

每只给药均为10 μ 只，然后药液Ⅱ在瘤体另一侧每只给药分别为10 μ 瘤和75 μ 7。第18日对动物进行安乐死，解剖出瘤体，测定瘤重并计算抑瘤率，结果示于表22。

[1039] 表22

组别	药物组成			抑瘤率 (X)
	药液I	药液II	药液III	
A	生理盐水	—	—	—
B	5 % R	—	—	41.3 %
C	5 % R / 10 % SB / 0.5 % MB	—	—	64.9 %
D	5 % R	1 % MB	—	68.4 %
E	50 % R	1 % MB	—	71.8 %
F	50 % R	5 % MB	—	73.9 %
G	—	—	0.5 % IFO	13.6 %
H	—	—	0.4 % 5-Fu	10.9 %
I	—	—	0.3 % 奥希替尼	7.1 %
J	5 % R	—	0.5 % IFO	71.3 %
K	5 % R	—	0.4 % 5-Fu	73.6 %
L	5 % R	—	0.3 % 奥希替尼	65.8 %
M	5 % R	1 % MB	0.5 % IFO	91.3 %
N	5 % R	1 % MB	0.4 % 5-Fu	90.9 %
O	5 % R	1 % MB	0.3 % 奥希替尼	87.6 %
P	5 % R / 10 % SB / 0.5 % MB	—	0.5 % IFO	87.4 %
Q	50 % R	1 % MB	0.5 % IFO	95.1 %
R	50 % R	5 % MB	0.4 % 5-Fu	93.8 %
S	50 % R	5 % IFO / 5 % MB	—	98.1 %
T	50 % R	5 % 5-Fu / 0.8 % MB	—	93.2 %

[1040] 如上表所示，包含R、B、和D的组合组(M至O组)与R和B的组合组(J至L组)的组合结果一致，而后者在实施例6-9中显示为超二甲双胍现有技术预期(R/B与R' /B为药学等价物)的协同组合。进一步，包含R、B、和D的组合组(M至T组)的

结果还超过基于组分组(B至I组)效果的HSA法或Bliss法的预期(k_2)。以R组为例, 其实际抑瘤率 k_1 (93.8%)大于HSA法预期值 $k_2 = \max(\text{F组}, \text{H组}) = 73.9\%$ 、和Bliss法预期值 $k_2 = E_F + E_H - E_F \times E_H = 76.7\%$ 。这些结果再度显示R/C与R一致, 其和B的组合为进一步超预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。

[1041] 以上实施例中, R的用量(Q_R)(浓度为1—50%)与实施例1—9中一致, 亚甲蓝(D)的用量(Q_D)(浓度为0.5—5%)为一过性局部作用有效用量。如实施例1—9, N,N-二甲基亚双胍(R)针对不同动物(小鼠、大鼠、犬)的不同病变(肿瘤、结节)普适地显示出如前所述的一过性局部作用, 包括组织破坏作用。MB显示出可以提供一过性局部作用。R与结构大不一样的D的组合的技术结果, 超出根据二甲双胍现有技术预期(R/D与R' /D为药学等价组合)、以及超出根据R和D单药的预期(HSA法或Bliss法), 说明R与D的药物效应可以彼此增强。这进一步说明R与R' 的本质差异。

[1042] 本实施例中, R/D或R/C/D与R显示出一致的一过性局部作用, 同样使得有意义地降低病变内生物屏障功能成为可能。在本实施例中, 细胞反应性药物(B)的代表药物分别为IFO、5—Fu和奥希替尼, 它们能够代表细胞反应性药物类的化学结构多样性、抗肿瘤机制多样性(DNA损伤剂、抗代谢药物、靶向抗肿瘤药物)、和抗肿瘤反应关键控制步骤(病变内生物屏障)的一致性, 能够覆盖整个B类药物。R/D或R/C/D和这些B代表药物的组合与实施例3、6、7、8、和9中的R和B的组合显示出一致的组合作用, 都是超出根据二甲双胍现有技术预期的协同组合、以及超出根据单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。

[1043] 与实施例6—10中所述R或R/C一致, R/D或R/C/D与非常不同结构—机制的B的组合产生一致协同效果的广泛性, 同样说明它们与任何细胞反应性药物B的组合药理学机制具有共通性: 它们各自的药物效应可以彼此增强。因而, 本申请包含R和D和B组合中的B可以从上述代表药物的组合效果合理推断为适用于细胞反应性药物这一类, 至少包括先前所述的DNA损伤剂、抗代谢药物、抗微管药物、靶向抗肿瘤药物。

[1044] 实施例12包含R与免疫调节剂(E)的药物组合研究: E为生物大分子类免疫调节剂

- [1045] 在本实施例中，所用E为生物大分子类免疫调节剂(E1)，如免疫检查点抑制剂、细胞因子、TLR激动剂。
- [1046] 实施例12.1包含免疫检查点抑制剂的组合研究
- [1047] 一个试验中，研究用B1为免疫检查点抑制剂(RMP1-14)，实验动物为C57BL/6小鼠，成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之，小鼠结肠癌MC38细胞的移植量为 1×10^5 个细胞/只，移植方法为细胞悬浮液注射，成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 104mm^3)并被随机分为10个组(每组8只)，分别记为如下表所示的组别，各组靶体积($v_{\text{靶}}$)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药，记为治疗第1日，以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液，均按常规方法配置而成。
- [1048] A至E组均给药药液 I，第1、2日瘤内给药各一次，每只每次给药体积除E组为 $10\mu\text{l}$ 第外其它组均为 $200\mu\text{l}$ 其。F组给药药液 II，第1、7日尾静脉注射各一次，每次每只 $40\mu\text{l}$ 第。G至J组给药药液 I 和药液 II，药液 I 给药分别如B至E组，药液 II 给药如H组。第30日根据观察结果(瘤体积 $>2000\text{mm}^3$ 者计作死亡事件)计算生存率，结果示于表23。

[1049] 表23

组别	药物组成		生存率 (%)
	药液I	药液II	
A	生理盐水	—	0
B	6.5 %R'	—	0
C	0.2 %R	—	25.0
D	1 %R	—	37.5
E	50 %R	—	50.0
F	—	0.1 %RMP1-14	0
G	6.5 %R'	0.1 %RMP1-14	0
H	0.2 %R	0.1 %RMP1-14	50.0
I	1 %R	0.1 %RMP1-14	62.5
J	50 %R	0.1 %RMP1-14	75.0

[1050] 1.单药研究:

[1051] 如上表所示R'与E单药(B、F组)均未能提供明显药效(生存率为0)，R单药(C至E组)与先前实施例所述的抑瘤效果一致,生存率比R'提高50%及以上。这些结果

再度显示R为超现有技术预期(R与R'为药学等价物)的减量增效(生存率)活性成分。

[1052] 2.组合的常规比较:

[1053] 在上表中,与R'/E(G组)相比,包含R和E的组合(H至J组)为明显减量增效,表现为例如R用量比R'减少至少50%但至少一种效果(生存率)提高50%以上。这些结果显示包含R和E的组合为超现有技术预期(R/E与R'/E为药学等价组合)的协同组合、甚至于为减量增效协同组合。

[1054] 3.组合的进一步比较:

[1055] 在上表中,与组分(C至F组)相比,包含R和E的组合(H至J组)的效果超过基于组分效果的HSA法或Bliss法的预期(k_2),既使其中的R已经是超二甲双胍现有技术预期(R与R'为药学等价物)的活性成分。以I组为例,其实际生存率 k_1 (62.5%)大于HSA法预期值 $k_2 \leq \max(\text{D组}, \text{F组}) = 37.5\%$ 、和Bliss法预期值 $k_2 = E_D + E_F - E_D \times E_F = 37.5\%$ 。这些结果再度显示R/B为进一步超预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合、甚至于为减量增效进一步协同组合。

[1056] 实施例12.2扩展到生物大分子类免疫调节剂

[1057] 一个试验中,研究用免疫调节剂E扩展到Toll样受体(TLR)激动剂,其公知的代表药物为CpG ODN 1826(简称为CpG),实验动物为C57BL/6小鼠,成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之,小鼠黑色素瘤B16—F10细胞的移植量为 1×10^5 个细胞/只,移植方法为细胞悬浮液注射,成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 109mm^3)并被随机分为12个组(每组8只),分别记为如下表所示的组别,各组靶体积($v_{\text{靶}}$)分布中的最高值与最低值之比约为200%。分组当日开始给药,记为治疗第1日,以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液,均按常规方法配置而成。

[1058] A至E组均给药药液 I,第1、2日瘤内给药各一次,每只每次给药体积除E组为 $10\mu\text{l}$ 外其它组均为 $200\mu\text{l}$ 。F组给药药液 I 和药液 II,第1、2日瘤内给药药液 I 各一次(每次每只 $10\mu\text{l}$),第1、4、7、10日腹腔给药药液 II 各一次(每次每只 $200\mu\text{l}$)。G组给药药液 III,3、5日瘤内给药药液 I 各一次,每只每次 $100\mu\text{l}$ 。H至K组给药药液 I 和药液 III,药液 I 给药分别如B至E组,药液 III 给药如G组。L组给

药液Ⅰ、药液Ⅱ和药液Ⅲ，药液Ⅰ和药液Ⅱ给药如F组，药液Ⅲ给药如G组。

第30日根据观察结果(瘤体积 $>2000\text{mm}^3$ 者计作死亡事件)计算生存率，结果示于表24。

[1059] 表24

组别	药物组成			生存率(%)
	药液Ⅰ	药液Ⅱ	药液Ⅲ	
A	生理盐水	—	—	0
B	3 % R'	—	—	0
C	1 % R	—	—	37.5
D	2.5 % R / 10 % S B	—	—	50.0
E	50 % R	—	—	50.0
F	50 % R	0.5 % I F O	—	50.0
G	—	—	0.1 % C p G	0
H	3 % R'	—	0.1 % C p G	0
I	1 % R	—	0.1 % C p G	50.0
J	2.5 % R / 10 % S B	—	0.1 % C p G	62.5
K	50 % R	—	0.1 % C p G	62.5
L	50 % R	0.5 % I F O	0.1 % C p G	75.0

[1060] 1.单药研究：

[1061] 如上表所示R上与E单药(B、G组)均未能提供明显药效(生存率为0)，R单药(C至E组)与先前实施例所述的抑瘤效果一致,生存率比R'提高50%以上。这些结果再度显示R为超现有技术预期(R与R'为药学等价物)的减量增效(生存率)活性成分。

[1062] 2.组合的常规比较：

[1063] 在上表中，与R'/E(H组)相比，包含R和E的组合(I至L组)为明显减量增效，表现为例如R用量比R'减少至少50%但至少一种效果(生存率)提高50%以上。这些结果显示包含R和E的组合为超现有技术预期(R/E与R'/E为药学等价组合)的协同组合、甚至于为减量增效协同组合。

[1064] 3.组合的进一步比较：

[1065] 在上表中，与组分(C至F组)相比，包含R和E的组合(I至L组)的效果超过基于组分效果的HSA法或Bliss法的预期(k_2)，即使其中的R已经是超二甲双胍现有技术

预期(R 与 R' 为药学等价物)的活性成分。以J组为例,其实际生存率 $k_1(62.5\%)$ 大于HSA法预期值 $k_2 \leq \max(\text{D组}, \text{G组}) = 50.0\%$ 、和Bliss法预期值 $k_2 = E_D + E_G - E_D \times E_G = 50\%$ 。这些结果再度显示包含 R 和 E 的组合为进一步超预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。

- [1066] 在一个实验中,使用细胞因子(IL-15)作为免疫调节剂,其与 R 的组合也产生了有类似结果,即类似的增效协同结果(包括抑瘤效果和生存率,结果未显示)。
- [1067] 本实施例中, R 的用量(Q_R)与实施例1-9中一致,生物大分子类免疫调节剂(E_1)的用量(Q_{E1})为 $\leq$ 其常规用量。 E 单药所用 Q_{E1} 未显示明显药效。 R 显示的一过性局部作用与实施例1-9中一致,表现为: 1).如前所述,有意义地降低病变内生物屏障功能,从而有利于免疫细胞浸润; 2).其较高抑瘤率还反映其直接杀伤瘤组织和肿瘤细胞,从而诱导病变免疫物质(例如坏死组织和细胞损伤释放的肿瘤相关抗原(TAA)和危险信号分子(DAMPs))和炎症信号的释放。这些药物效应(降低病变内生物屏障功能、释放病变免疫物质和炎症信号)为与任何可加强或受益于它们的生物大分子类免疫调节剂的共用提供了协同作用基础。
- [1068] 以上实施例中,生物大分子类免疫调节剂的代表药物从免疫检查点抑制剂扩展到细胞因子和TLR激动剂。根据公知,这些代表药物的结构分别为蛋白质(单克隆抗体、天然蛋白质或其修饰形式)和寡脱氧核苷酸(ODN),能够代表生物大分子类免疫调节剂的结构多样性;它们的主要机制分别为逆转免疫抑制、激活效应免疫细胞、增强抗原呈递,能够代表生物大分子类免疫调节剂的机制多样性。在本申请的组合中,它们有一个共同点,那就是可利用病变内释放的病变免疫物质和炎症信号来优化局部和全身免疫反应。
- [1069] 在以上试验中, R 和 E_1 的共用产生了超出根据二甲双胍现有技术预期(R/E_1 与 R'/E_1 为药学等价组合)的协同组合效果、以及超出根据单药预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合效果。
- [1070] 因而,本申请组合中的 E 可以从上述代表药物的组合效果合理推断为适用于免疫调节剂这一类,至少包括生物大分子类免疫调节剂,更至少包括其中的免疫检查点抑制剂、细胞因子、和TLR激动剂。
- [1071] 实施例13包含 R 与免疫调节剂(E)的药物组合研究: E 扩展到疫苗类(E_3)

[1072] 一个试验中, 研究用免疫调节剂扩展到疫苗类免疫调节剂(E3), 其公知的代表药物为卡介苗(BCG), 实验动物为BALB/c小鼠, 成瘤方法为常规的皮下移植肿瘤方法。简言之, 小鼠乳腺癌4T1细胞的移植量为 1×10^5 个细胞/只, 移植方法为细胞悬浮液注射, 成模部位为动物皮下。建模成功的动物入组(瘤体平均体积为 124mm^3)并被随机分为10个组(每组8只), 分别记为如下表所示的组别。分组当日开始给药, 记为治疗第1日, 以此类推。每组给药如下表所示的药物水溶液, 均按常规方法配置而成。

[1073] A至E组均给药药液 I, 第1、2日瘤内给药各一次, 每只每次给药体积除D组为 $10\mu\text{l}$ 外其它组均为 $200\mu\text{l}$ 。F组给药药液 I 和药液 II, 第1、2日瘤内给药药液 I 各一次(每次每只 $100\mu\text{l}$), 第1、4、7、10日腹腔给药药液 II 各一次(每次每只 $200\mu\text{l}$)。G组给药药液 III, 第2、9日尾静脉注射各一次, 每只每次给药 $1 \times 10^6\text{CFU}$ 。H至K组给药药液 I 和药液 III, 药液 I 给药分别如B至E组, 药液 III 给药如G组。L组给药药液 I、药液 II 和药液 III, 药液 I 和药液 II 给药如F组, 药液 III 给药如G组。第30日根据观察结果(瘤体积 $>2000\text{mm}^3$ 者计作死亡事件)计算生存率, 结果示于表25。

[1074] 表25

组别	药物组成			生存率(%)
	药液I	药液II	药液III	
A	生理盐水	—	—	0
B	3 % R'	—	—	0
C	1 % R	—	—	25.0
D	2.5 % R / 10 % SB	—	—	37.5
E	50 % R	—	—	37.5
F	5 % R	0.5 % IFO	—	50.0
G	—	—	$1 \times 10^6\text{CFU BCG}$	0
H	3 % R'	—	$1 \times 10^6\text{CFU BCG}$	0
I	1 % R	—	$1 \times 10^6\text{CFU BCG}$	50.0
J	2.5 % R / 10 % SB	—	$1 \times 10^6\text{CFU BCG}$	62.5
K	50 % R	—	$1 \times 10^6\text{CFU BCG}$	62.5
L	5 % R	0.5 % IFO	$1 \times 10^6\text{CFU BCG}$	75.0

[1075] 1.单药研究:

- [1076] 如上表所示R'与BCG单药(B、G组)均未能提供明显药效(生存率为0)，R单药(C至E组)与先前实施例所述的抑瘤效果一致,生存率比R'提高50%及以上。这些结果再度显示R为超现有技术预期(R与R'为药学等价物)的减量增效(生存率)活性成分。
- [1077] 2.组合的常规比较：
- [1078] 在上表中，与R'/E(H组)相比，包含R和E的组合(I至K组)为明显减量增效，表现为例如R用量比R'减少至少50%但至少一种效果(生存率)提高50%以上。这些结果显示包含R和E的组合为超现有技术预期(R/E与R'/E为药学等价组合)的协同组合、甚至于为减量增效协同组合。
- [1079] 3.组合的进一步比较：
- [1080] 在上表中，与组分(C至G组)相比，包含R和E的组合(I至L组)的效果超过基于组分效果的HSA法或Bliss法的预期(k_2)，即使其中的R已经是超二甲双胍现有技术预期(R与R'为药学等价物)的活性成分。以L组为例，其实际生存率 $k_1(75.0\%)$ 大于HSA法预期值 $k_2 \leq \max(\text{F组}, \text{G组}) = 50.0\%$ 、和Bliss法预期值 $k_2 = E_F + E_G - E_F \times E_G = 50.0\%$ 。这些结果再度显示包含R和E的组合为进一步超预期(HSA法或Bliss法)的进一步协同组合。
- [1081] 除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其他公开)均以其整体援引加入本文。

权利要求书

- [权利要求 1] 制剂，其包含N,N-二甲基亚双胍(简记为R)和任选地溶媒，其中所述制剂不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，其中所述N,N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其施用浓度，其中所述施用浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C_R \leq 51\%$ ，优选地，为 $1\% - 50\%$ ，更优选地为 $3\% - 50\%$ 或 $5\% - 30\%$ 。
- [权利要求 2] 专用于病变介入的制剂，其包含N,N-二甲基亚双胍(简记为R)和任选地溶媒，其中所述制剂不包含为满足细胞培养或常规注射安全性所需的酸性pH调节剂，其中所述N,N-二甲基亚双胍的浓度为 $\geq$ 其介入浓度，其中所述介入浓度(w/w)为 $0.5\% \leq C \leq 51\%$ ，优选地，为 $1\% - 50\%$ ，更优选地为 $3\% - 40\%$ 或 $5\% - 35\%$ ，优选地其用于介入治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节。
- [权利要求 3] 权利要求1-2中任一项所述的制剂，其中所述制剂包含溶媒，优选地，所述溶媒为水，更优选地注射用水。
- [权利要求 4] 权利要求1-3中任一项所述的制剂，其中所述制剂不包括二甲双胍盐和使得所述R明显转化为R'的酸。
- [权利要求 5] 权利要求1-3中任一项所述的制剂，其中所述制剂中所述N,N-二甲基亚双胍的浓度(w/w)为 $\leq 51\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ ，优选地 $\leq 10\%$ ，优选地 $\leq 5\%$ 。
- [权利要求 6] 权利要求1-3中任一项所述的制剂，其中所述制剂中所述N,N-二甲基亚双胍(R)的浓度(w/w)为 $0.5 - 50\%$ 、 $1\% - 40\%$ 、 $5\% - 50\%$ 、 $5\% - 40\%$ 、 $15\% - 50\%$ 、 $25\% - 50\%$ 、 $35\% - 50\%$ 。
- [权利要求 7] 权利要求1-7中任一项所述的制剂，其中所述酸性pH调节剂或酸包括或选自盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、磷酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、碳酸。
- [权利要求 8] 权利要求1-7中任一项所述的制剂，其中所述制剂由N,N-二甲基亚双胍(R)和水组成。

[权利要求 9]	权利要求1-8所述的制剂，其中所述制剂用于提供所述R的区别于常规二甲双胍制剂(其活性成分为R')的活性形态，其中所述R'的活性形态表现为在溶液中与酸完全复合的形式；而R的活性形态表现为在溶液中与酸复合较少，主要以极少或部分复合的形式存在。	细则 26, 19.02.2025
[权利要求 10]	权利要求1-9中任一项所述的制剂，其为用于药物组合的药物成分，其中所述药物组合还包含组分(Z)，其中所述Z选自以下组之至少一种：细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)、近中性或弱碱性钠盐(简记为C)、亚甲蓝类染料(简记为D)、免疫调节剂(简记为E)。	细则 26, 19.02.2025
[权利要求 11]	用于治疗局部病变疾病的药物组合，包含N,N-二甲基亚双胍(简记为R)和组分(Z)，其中所述N,N-二甲基亚双胍的施用浓度(w/w)为0.1%-51%，优选地0.2%-50%，所述组分(Z)包括选自以下组之至少一种：细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)、近中性或弱碱性钠盐(简记为C)、亚甲蓝类染料(简记为D)、免疫调节剂(简记为E)。	
[权利要求 12]	权利要求11所述的药物组合，其中所述N,N-二甲基亚双胍通过以下限定用于提供区别于常规二甲双胍药物(其活性成分为R')的活性形态： 1).不与使得所述R明显转化为R'的酸混合； 2).局部病变施用； 3).一疗程施用量为：$Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$， 式中，$Q_R < 50\%$或$25\%$的所述R'的等效使用量，$n_R$为R在一个疗程中的瘤体施用次数，$q_{R(i)}$为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、 且：$q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{n_{Ri}} c_{R(ij)} \times v_{R(ij)}$， 式中，$n_{Ri}$为R在第i次施用时施用点数例如进针点数目，$c_{R(ij)}$和$v_{R(ij)}$分别为R在第ii个施用点例如进针点施用的浓度和体积，其中所述$c_{R(ij)}$(W/W)的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%，所述	

$v_{R(ii)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $v_{靶(ii)}$)、体积阈值上限为3倍 $v_{靶(ii)}$,

其中所述R'的活性形态表现为在溶液中与酸完全复合的形式;而R的活性形态表现为在溶液中与酸复合较少,主要以极少或部分复合的形式存在的形态表现,从而通过该区别活性形态的一过性局部作用提供R'难以提供的活性(简记为活性A),包括以下之至少一种:有效降低生物屏障功能的作用(简记为活性A1)、有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2)、或/和在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(简记为活性A3)。

[权利要求 13]

权利要求11或12所述的药物组合,其为用于治疗实体瘤的药物组合,包含所述R和B,其中:

—所述R的活性A至少包括有效降低生物屏障功能(活性A1);
—所述细胞反应性抗肿瘤药物(B)通过以下限定来提供所述细胞反应(简记为活性B),该反应的关键控制步骤之一是穿过上述生物屏障:

- 1).瘤体施用或/和系统施用;
- 2).一疗程施用量为:

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} q_{B(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{B'}} c_{B(j')} \times v_{B(j')},$$

式中, Q_B 为 $\leq$ 在所述B的敏感肿瘤中的常规用量, n_B 、 $q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量, $n_{B'}$ 、 $c_{B(j')}$ 、和 $v_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积。

[权利要求 14]

权利要求11—13中任一项所述的药物组合,包含所述R、C、或/和D,其中:

—所述R的活性A至少包括有效损伤病变组织的作用(活性A2);
—所述C通过以下限定用于提供提高所述R的局部效-毒比的作用(简记为活性C):

- 1).与所述R混合施用；
 - 2).所述C与R的混合量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0；
- 所述D通过以下限定提供提高所述R的药物效应的药效：
- 1).病变施用，包括与所述R混合施用或分别施用；
 - 2).一疗程施用量 Q_E 为 $\leq$ 一过性局部作用有效用量。

[权利要求 15]

权利要求11-14中任一项所述的药物组合，包含所述R和E，其中：

—所述R的活性A至少包括有效降低生物屏障功能的作用(活性A1)、或/和在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(活性A3)；

—所述E通过以下限定用于提供受益于所述活性A1的效应的免疫调节作用、或/和利用所述活性A3的效应来优化局部或/和全身免疫反应的作用(简记为活性E)：

- 1).病变施用或/和系统施用；
- 2).一疗程施用量为：

$$Q_E = \sum_{k=1}^{n_E} Q_{B(k)} + \sum_{k'=1}^{n_{E'}} C_{E(k')} \times V_{E(k')},$$

式中， Q_E 为 $\leq$ 在所述E的抗病变应用中的常规用量， n_E 、 $Q_{B(k)}$ 分别为E在一个疗程中的系统施用次数及第k次($j=1, \dots, n_E$)施用量， $n_{E'}$ 、 $C_{E(k')}$ 、和 $V_{E(k')}$ 分别为E在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第k'次($k'=1, \dots, n_{E'}$)施用时的浓度和体积。

[权利要求 16]

权利要求1-10中任一项所述的制剂或权利要求11-15中任一项所述的药物组合，其中所述N,N-二甲基亚双胍(R)包括 $<30\%$ (w/w)，优选地 $\leq 5\%$ (w/w)的二甲双胍盐(R')，或者更优选地不包括二甲双胍盐(R')，任选地，N,N-二甲基亚双胍(R)为粉针剂的形式。

[权利要求 17]

权利要求11-16中任一项所述的药物组合，其中所述细胞反应性抗肿瘤药物包括或选自如下的至少一种：顺铂、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、异环磷酰胺、氮芥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨盐、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、

长春碱、长春地辛、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、柔红霉素、米托蒽醌、吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。

- [权利要求 18] 组合物，其包含权利要求1-10中任一项所述的制剂或根据权利要求11-17中任一项所述的药物组合。
- [权利要求 19] 制剂，其包含根据权利要求11-17中任一项所述的药物组合或权利要求18所述的组合物。
- [权利要求 20] N,N-二甲基亚双胍(简记为R)作为一过性活性成分在制备用于治疗肿瘤或结节的制剂、药物、药物组合或试剂盒中的用途。
- [权利要求 21] 权利要求1-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物或权利要求19所述的制剂在制备用于治疗受试者中的病变例如肿瘤或结节的药物、药物组合或试剂盒中的用途。
- [权利要求 22] 权利要求20或21所述的用途，其中所述N,N-二甲基亚双胍用于提供区别于常规二甲双胍药物(其活性成分为R')的形态表现，其中所述R'的活性形态表现为在溶液中与酸完全复合的形式；而R的活性形态表现为在溶液中与酸复合较少，主要以极少或部分复合的形式存在，从而通过该区别活性形态的一过性局部作用提供R'难以提供的活性(简记为活性A)，包括有效降低生物屏障功能的作用(简记为活性A1)、有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2)有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2)、或/和在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(简记为活性A3)。
- [权利要求 23] 一种处理病变内的细胞例如肿瘤或结节的细胞的方法，包括将权利要求1-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、或权利要求19所述的制剂中的所述N,N-二甲基亚双胍(R)施用或介入到所述病变、在病变组织中渗透、以及与组织内细胞接触并且杀伤所述细胞。

- [权利要求 24] 处理病变的方法，包括：将权利要求1-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、或权利要求19所述的制剂中的所述N,N-二甲基亚双胍(R)施用或介入到所述病变、在病变组织中渗透、以及与组织内的细胞接触并且杀伤细胞。
- [权利要求 25] 治疗受试者中的肿瘤的方法，包括：
向所述受试者中的所述肿瘤介入或施用权利要求1-10中任一项所述的制剂，或者，
向所述受试者中的所述肿瘤介入或施用权利要求1-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、或权利要求19所述的制剂中的所述N,N-二甲基亚双胍(R)、并向所述受试者系统施用和/或向所述瘤体介入或施用所述B、D、E中的一种或多种。
- [权利要求 26] 权利要求23-25中任一项所述的方法，其中所述介入或施用包括多点介入或施用，优选地，包括微量多点介入或施用，更优选地，包括微量多点注射。
- [权利要求 27] 权利要求23-26中任一项所述的方法，其中所述制剂适合以微体积施用或介入来减小病变体积，施用体积与靶体积之比($V_{\text{施用}}/V_{\text{靶}}$)约为0.02-0.056、0.02-0.10或0.02-0.34。
- [权利要求 28] 权利要求23-27中任一项所述的方法，其中当所述病变为 $\geq$ 约3.5cm³、或最大尺寸 $\geq$ 约2cm时，所述多点为 $\geq$ 5个点，例如10、15、20、25、30、35、50、或100个点。
- [权利要求 29] 权利要求20-28中任一项所述的方法，其中所述介入或施用是低频的，优选地，所述低频为1-6次/疗程，更优选地，为1-5次/疗程、为1-4次/疗程、为1-3次/疗程、或为1-2次/疗程。
- [权利要求 30] 权利要求23-29中任一项所述的方法，其中所述R与B可由一种或多种制剂提供，以及其中：
所述R与B为病变或瘤体内施用；

- 所述R与B分别为病变或瘤体内施用和系统施用；或
 所述R和部分B病变或瘤体内施用、以及另一部分B系统施用。
- [权利要求 31] 权利要求23-29中任一项所述的方法，其中所述R与C可由一种或多种制剂提供，并且其中所述R与C均为病变或瘤体内施用。
- [权利要求 32] 权利要求23-29中任一项所述的方法，其中所述R与D可由一种或多种制剂提供，并且其中所述R与D均为病变或瘤体内施用。
- [权利要求 33] 权利要求23-29中任一项所述的方法，其中所述R与E可由一种或多种制剂提供，以及其中：
 所述R与E均为病变或瘤体内施用；
 所述R与E分别为病变或瘤体内施用和系统施用；或
 所述R和部分E为病变或瘤体内施用、以及另一部分E系统施用。
- [权利要求 34] 权利要求1-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂或权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-33中任一项所述的方法，其中所述R不与足量R'或能将所述R转化为足量R'的酸化剂混合，其中所述足量是指使得所述R'与R的量比(R'/R)为 $\geq 1/3$ 的量。
- [权利要求 35] 权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-34中任一项所述的方法，其中所述N,N-二甲基亚双胍(R)通过以下限定用于提供区别于常规二甲双胍药物(其活性成分为R')的活性形态：
 1). 不与使得所述R明显转化为R'的酸混合；
 2). 局部病变施用；
 3). 一疗程施用量为： $Q_R = \sum_{i=1}^{n_R} q_{R(i)}$ ，
 式中， $Q_R < 50\%$ 或 25% 的所述R'的等效使用量， n_R 为R在一个疗程中的病变或瘤体施用次数， $q_{R(i)}$ 为R在第i次($i=1, \dots, n_R$)施用中的用量、且： $q_{R(i)} = \sum_{j=1}^{m_{R(i)}} c_{R(i,j)} \times v_{R(i,j)}$ ，

式中, n_{Ri} 为R在第i次施用时的施用点数例如进针点数目, $c_{R(i)}$ 和 $v_{R(i)}$ 分别为R在第i个施用点例如进针点施用的浓度和体积, 其中所述 $c_{R(i)}$ (W/V) 的浓度阈值为0.1%或0.2%、浓度阈值上限为51%; 所述 $v_{R(i)}$ 的体积阈值为1/800或1/300靶体积(简记为 $v_{靶(i)}$)、体积阈值上限为3倍 $v_{靶(i)}$,

其中所述R' 的活性形态表现为在溶液中与酸完全复合的形式; 而R的活性形态表现为在溶液中与酸复合较少, 主要以极少或部分复合的形式存在的形态表现, 从而通过该区别活性形态的一过性局部作用提供R' 难以提供的活性(简记为活性A), 包括以下之至少一种: 有效降低生物屏障功能的作用(简记为活性A1)、有效损伤病变组织的作用(简记为活性A2)、或/和在病变内有效释放病变免疫物质或/和炎症信号的作用(简记为活性A3)。

[权利要求 36]

权利要求35所述的用途或方法, 其中所述R和药物(Z)共用, 其中所述R的施用浓度(w/w)为0.1%–51%, 优选地0.2%–50%, 所述药物(Z)包括选自以下组之至少一种: 细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)、近中性或弱碱性钠盐(简记为C)、亚甲蓝(简记为D)、免疫调节剂(简记为E), 其中:

一所述细胞反应性抗肿瘤药物(B)通过以下限定来提供所述细胞反应(简记为活性B), 该反应的关键控制步骤之一是穿过上述生物屏障:

1). 病变施用或/和系统施用;

2). 一疗程施用量为:

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} q_{B(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{B'}} c_{B(j')} \times v_{B(j')},$$

式中, Q_B 为在所述B的敏感肿瘤中的常规用量, n_B 、 $q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量, $n_{B'}$ 、 $c_{B(j')}$ 和 $v_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积;

—所述C通过以下限定用于提供提高所述R的局部效-毒比的作用(简记为活性C):

- 1).与所述R混合施用;
- 2).所述C与R的混合量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0;

—所述D通过以下限定提供提高所述R的药物效应的药效:

- 1).病变施用, 包括与所述R混合施用或分别施用;
- 2).一疗程施用量 Q_E 为 $\leq$ 一过性局部作用有效用量所述C通过以下限定用于提供提高所述R的局部效-毒比的作用(简记为活性C):

- 1).与所述R混合施用;
- 2).所述C与R的混合量比(Q_C/Q_R)为0.5至4.0;

—所述D通过以下限定提供提高所述R的药物效应的药效:

- 1).病变施用, 包括与所述R混合施用或分别施用;
- 2).一疗程施用量 Q_E 为 $\leq$ 一过性局部作用有效用量,

—所述E通过以下限定用于提供受益于所述活性A1的效应的免疫调节作用、或/和利用所述活性A3的效应来优化局部或/和全身免疫反应的作用(简记为活性E):

- 1).病变施用或/和系统施用;
- 2).一疗程施用量为:

$$Q_E = \sum_{k=1}^{n_E} q_{B(k)} + \sum_{k'=1}^{n_{E'}} c_{E(k')} \times v_{E(k')},$$

式中, Q_E 为 $\leq$ 在所述E的抗病变应用中的常规用量, n_E 、 $q_{E(k)}$ 分别为E在一个疗程中的系统施用次数及第k次($j=1, \dots, n_E$)施用量, $n_{E'}$ 、 $c_{E(k')}$ 、和 $v_{E(k')}$ 分别为E在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第k'次($k'=1, \dots, n_{E'}$)施用时的浓度和体积。

[权利要求 37]

权利要求35或36所述的用途或方法, 其中所述R和细胞反应性抗肿瘤药物(简记为B)和免疫调节剂(简记为E)共用, 其中:

—所述细胞反应性抗肿瘤药物(B)通过以下限定来提供所述细胞反应(简记为活性B),该反应的关键控制步骤之一是穿过上述生物屏障:

1).病变施用或/和系统施用;

2).一疗程施用量为:

$$Q_B = \sum_{j=1}^{n_B} q_{B(j)} + \sum_{j'=1}^{n_{B'}} c_{B(j')} \times v_{B(j')},$$

式中, Q_B 为 $\leq$ 在所述B的敏感肿瘤中的常规用量, n_B 、 $q_{B(j)}$ 分别为B在一个疗程中的系统施用次数及第j次($j=1, \dots, n_B$)施用量, $n_{B'}$ 、 $c_{B(j')}$ 、和 $v_{B(j')}$ 分别为B在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第j'次($j'=1, \dots, n_{B'}$)施用时的浓度和体积,

—所述免疫调节剂(E)通过以下限定用于提供受益于所述活性A1的效应的免疫调节作用、或/和利用所述活性A3的效应来优化局部或/和全身免疫反应的作用(简记为活性E):

1).病变施用或/和系统施用;

2).一疗程施用量为:

$$Q_E = \sum_{k=1}^{n_E} q_{E(k)} + \sum_{k'=1}^{n_{E'}} c_{E(k')} \times v_{E(k')},$$

式中, Q_E 为 $\leq$ 在所述E的抗病变应用中的常规用量, n_E 、 $q_{E(k)}$ 分别为E在一个疗程中的系统施用次数及第k次($k=1, \dots, n_E$)施用量, $n_{E'}$ 、 $c_{E(k')}$ 、和 $v_{E(k')}$ 分别为E在一个疗程中的瘤体施用次数、以及第k'次($k'=1, \dots, n_{E'}$)施用时的浓度和体积。

[权利要求 38]

权利要求1-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂、权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-37中任一项所述的方法, 其中所述R包含在粉剂中。

[权利要求 39]

权利要求10所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂、权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-37中任一项所述的方法

法，其中所述细胞反应性抗肿瘤药物(B)包括细胞毒药物和靶向抗肿瘤药物。

- [权利要求 40] 权利要求39所述的药物组合、组合物、制剂、用途或方法，其中所述细胞毒药物包括DNA损伤剂、抗代谢药物或抗微管剂，其中DNA损伤剂包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、异环磷酰胺、多柔比星；所述抗代谢药物包括氟尿嘧啶、吉西他滨、甲氨蝶呤；所述抗微管剂包括紫杉醇、长春新碱。
- [权利要求 41] 权利要求39所述的药物组合、组合物、制剂、用途或方法，其中所述靶向抗肿瘤药物包括激酶抑制剂。
- [权利要求 42] 权利要求41所述的药物组合、组合物、制剂、用途或方法，其中所述激酶抑制剂包括吉非替尼、奥希替尼、拉罗替尼、培唑帕尼、曲妥珠单抗及其衍生物。
- [权利要求 43] 权利要求10所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂、权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-37中任一项所述的方法，其中所述近中性或弱碱性钠盐(C)包括：氯化钠、碳酸氢钠(简称为SB)、磷酸二氢钠(MSP)、乳酸钠(简称为NaI)、醋酸钠(简称为SA)。
- [权利要求 44] 权利要求10所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂、权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-37中任一项所述的方法，其中所述近中性或弱碱性钠盐(C)为碳酸氢钠(SB)。
- [权利要求 45] 权利要求10所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂、权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-37中任一项所述的方法，其中所述亚甲蓝类染料(D)包括亚甲蓝、专利蓝、异硫蓝和新亚甲蓝。

- [权利要求 46] 权利要求10所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂、权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-37中任一项所述的方法，其中所述亚甲蓝类染料(D)是亚甲蓝。
- [权利要求 47] 权利要求10所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂、权利要求20-22中任一项所述的用途或权利要求23-37中任一项所述的方法，其中所述免疫调节剂(E)包括生物大分子类免疫调节剂(简称为E1)、免疫细胞类免疫调节剂(简称为E2)、和疫苗类免疫调节剂(简称为E3)。
- [权利要求 48] 试剂盒，其包含权利要求1-10中任一项所述的制剂或权利要求11-20中任一项所述的药物组合，和实施根据权利要求23-37中任一项所述方法的说明书。
- [权利要求 49] 权利要求48所述的试剂盒，其进一步包括微体积介入装置。
- [权利要求 50] 权利要求49所述的试剂盒，其中所述微体积介入装置适用于微量多点接触或施用，优选地包括微量注射装置，其中所述微量为 $\leq 5\%$ 或 10% 靶体积的药物施用体积。
- [权利要求 51] 权利要求2-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂或权利要求20-22中任一项所述的用途、权利要求23-37中任一项所述的方法或权利要求或权利要求48-50中任一项所述的试剂盒，其中所述局部病变或肿瘤为常规化疗药物难治性恶性肿瘤，优选地，所述难治性恶性肿瘤包括或选自以下组之至少一种：化疗药物耐药瘤、含不利微环境瘤、抗肿瘤药物停药瘤、尚无有效化疗药物的肿瘤、常规化疗药物禁忌证或不宜证的患者携带的肿瘤。
- [权利要求 52] 权利要求2-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂或权利要求20-22中任一项所述的用途、权利要求23-37中任一项所

述的方法，其中所述结节为包含以下非恶性细胞的至少一种的结节：结缔组织细胞、分泌腺细胞、上皮细胞的非恶性结节。

[权利要求 53]

权利要求2-10中任一项所述的制剂、权利要求11-17中任一项所述的药物组合、权利要求18所述的组合物、权利要求19所述的制剂或权利要求20-22中任一项所述的用途、权利要求23-37中任一项所述的方法，其中所述病变包括实体瘤。