



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 1 853 250 B1**

(51)

Int. Cl.

*A61K 31/337 (2006.01)**A61K 31/555 (2006.01)**A61K 38/22 (2006.01)**A61K 31/7068 (2006.01)**A61P 35/00 (2006.01)*(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E006240	(73) Patendiomanik: Abraxis BioScience, LLC 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, CA 90025, US
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 1 853 250	(72) Leiutise autorid: DESAI, Neil, P. 11755 Wilshire Boulevard, 20th Floor, Los Angeles, California 90025, US
(30) Prioriteediandmed: 18.02.2005 US 654245 P	SOON-SHIONG, Patrick 149 South Barrington Avenue, 311, Los Angeles, California 90049, US
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 21.02.2006	(74) Patendivolinik: Enn Urgas Patendibüroo Turvaja OÜ Liivalaia 22, 10118 Tallinn, EE
(96) Euroopa patendi-taotluse number: 06735710.3	
(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev: 02.11.2011	
(97) Euroopa patendi number: EP 1 853 250	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 01.02.2012	
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 16.04.2012	
(54) Ravimainete ja kombinatsioonravi manustamise kombinatsioonid ja viisid	

RAVIMAINETE JA KOMBINATSIOONRAVI MANUSTAMISE KOMBINATSIOONID JA VIISID

LEIUTISE VALDKOND

Käesolev leiutis käsitleb meetodeid ja kompositsioone proliferatiivsete haiguste raviks, mis hõlmab taksaani ja vähemalt ühe teise terapeutilise aine ja muude terapeutiliste ainete samaaegset manustamist, samuti teisi proliferatiivsete haiguste raviks kasulikke ravimeetodeid. Eelkõige käsitleb leiutis nanoosakeste, mis sisaldavad paklitakseeli ja albumiini (nagu Abraxane™), kasutamist kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega või kiirgusega, mida võib kasutada vähiravis.

10 TAUST

Märkimisväärse hulga kasvajate puhul on ravimitele ja/või kiiritusravile saadava ravivastuse ebaõnnestumine tõsiseks probleemiks vähiravis. Tegelikult on see üks peamisi põhjuseid, miks paljud enamlevinud inimese vähivormid suudavad endiselt, vaatamata teatud edusammudele kemoterapia valdkonnas, tõhusale kemoterapeutilisele sekkumisele vastupanu osutada.

Vähktõbe on praegusel ajal ravitud eeskätt ühega kolmest või kombinatsiooniga kolmest raviviisist: kirurgiline operatsioon, kiiritusravi ja kemoterapia. Operatsioon on traditsiooniline lähenemine, mille puhul kehast eemaldatakse kogu kasvaja või osa sellest. Operatsioon on üldjuhul efektiivne ainult vähktõve varasemate staadiumite ravimisel. Kuigi operatsioon on mõnikord vähktõve eemaldamisel, mis on lokaliseeritud kindlasse kohta, paiknedes näiteks rinnas, käärsooles ning nahas, tõhus, ei saa seda kasutada kirurgidele kättesaamatutes kohtades paiknevate kasvajate puhul ega neoplastiliselt levivate seisundite, näiteks leukeemia, ravis. Üle 50% vähihaigetest indiviididest ei sobi ajal, mil neil haigus diagnoositi, enam tõhusa kirurgilise ravi kandidaatideks. Kirurgilised protseduurid võivad operatsiooni ajal vereringe kaudu kasvaja metastaase suurendada. Enamik vähihaigetest ei sure vähktõvesse diagnoosimise või operatsiooni ajal, vaid pigem metastaaside ja vähktõve kordumise tõttu.

Teised ravimeetodid on sageli samuti ebaefektiivsed. Kiiritusravi on efektiivne ainult indiviidide puhul, kellel esineb kliiniliselt lokaliseeritud haigus vähi varases ja

keskastme staadiumis, kuid ei ole efektiivne vähi hilistes, metastaasidega staadiumites. Üldjuhul suunatakse kiirgus inimese keha kindlale piirkonnale, mis sisaldab ebanormaalselt prolifereeruvat kudet, et suurendada kiirgusdoosi, mis neeldub ebanormaalses koes ning vähendada kiirgusdoosi, mis neeldub lähedalasuvas normaalses koes. Siiski on raske (kui mitte võimatu) manustada ravivat kiirgust ebanormaalsele koele selektiivselt. Seega on potentsiaalselt kahjulikele kiirgusdoosidele eksponeeritud kogu ravikuuri vältel ebanormaalse koe kõrval asuv normaalne kude. On ka mõni ravi, mille käigus on vaja eksponeerida kiirgusele kogu inimese keha protseduuris, mida nimetatakse „kogu keha kiiritamiseks“ ehk „TBI“-ks (*total body irradiation*). Seega on kiiritusravi meetodite tõhusus ebanormaalselt prolifereeruvate rakkude hävitamisel tasakaalustatud tsütotoksiliste toimetega lähedalasuvate normaalsete rakkude. Seetõttu on kiiritusravi meetodid kitsa terapeutilise indeksiga, mille tulemuseks on enamuse kasvajate puhul ebapiisav ravi. Ka kõige paremate kiiritusravi meetoditega võib kaasnedes kasvaja ebapiisav vähenemine, kasvaja taasteke, kasvaja koormuse suurendamine ning kiirgusele resistentsete kasvajate indutseerimine.

Kemoteraapia kujutab endast rakkude replikatsiooni või rakkude metabolismi katkestamist. Kemoteraapia võib olla tõhus, kuid sellel esineb tõsiseid kõrvaltoimeid, näiteks oksendamine, madal valgete vererakkude (*WBC*) tase, juuste väljalangemine, kaalulangus ja teised toksilised mõjud. Äärmuslikult toksiliste kõrvaltoimete tõttu ei saa paljud vähihaiged täielikku kemoteraapia kuuri edukalt lõpetada. Kemoteraapiast põhjustatud kõrvaltoimed mõjutavad oluliselt inimese elukvaliteeti ning võivad dramaatiliselt mõjutada indiviidi poolt ravi järgimist. Lisaks on kemoterapeutikumide kahjulikud kõrvaltoimed nende ravimite manustamisel tavaliselt seotud suurtest annustest põhjustatud toksilisusega, doosi mürgisuse piirmääraga (*DLT - dose-limiting toxicity*). Näiteks on mitmete vähivastaste ainete puhul, kaasa arvatud tsütotoksilised ained antimetaboliit 5-FU, metotreksaat ja kasvajakasvatajad antibiootikumid nagu doksorubitsiin, üheks doosi mürgisuse piirmääraks näitajaks mukosiit. Paljud nendest kemoteraapiast põhjustatud kõrvaltoimetest võivad juhtuda, kui nad on tõsised, vajada haiglaravi või valu talumiseks valuvaigisteid. Mõned vähihaiged surevad kemoteraapia tagajärjel, sest nad taluvad kemoteraapiat halvasti. Vähivastaste ravimite äärmuslikud kõrvaltoimed on põhjustatud nende ravimite halvast sihtmärgispetsiifilisusest. Ravimid liiguvad nii läbi inimese täiesti normaalsete kudede kui ka läbi soovitud sihtmärgiks

oleva kasvaja. Halb sihtmärgispetsiifilisus, mis põhjustab kõrvaltoimeid, vähendab ka kemoteraapia mõju, sest vaid murdosa ravimitest on täpselt suunatud. Kemoteraapia mõju vähendab veelgi vähivastaste ravimite lühike retentsiooniaeg sihtmärk-kasvaja sces.

- 5 Uudismoodustiste, kasvajate ja vähktõve raskuse ning ulatuse tõttu on olemas vajadus nende haiguste või häirete jaoks tõhusa ravi järele, millel ei oleks operatsiooni, kemoteraapia ja kiiritusraviga seotud puudusi.

Kemoterapeutikumide probleemid

- 10 Ravimresistentsuse probleem on põhjuseks, mis lisab kombineeritud kemoteraapiale tähtsust, sest ravi eemärgiks on nii vältida resistentsete rakkude tekkimist kui ka tappa juba olemasolevaid ravimresistentseid rakke.

- Ravimresistentsus on nimetus, mis on antud olukorrale, kui haigus ei reageeri ravimile või ravimitele. Ravimresistentsus võib olla sisemine, mis tähendab, et haigus pole kunagi ravimile või ravimitele reageerinud, või võib see olla omandatud, mis tähendab, et haigus ei reageeri enam ravimile või ravimitele, millele see haigus on eelnevalt reageerinud. Resistentsus mitme ravimi suhtes, multiravimresistentsus (MDR - *multidrug resistance*) on ravimresistentsuse erivorm, mida iseloomustab haiguse ristresistentsus rohkem kui ühe funktsionaalselt ja/või struktuurselt mitteseotud ravimi suhtes. Vähktõvega seotud ravimite multiresistentsust on kajastatud üksikasjalikult
- 15
- 20 järgnevas viidetes loetletud kirjetes (vt: "*Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs*," by Kuzmich and Tew, particularly section VII "*The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR)*," *Medical Research Reviews*, Vol. 11, No. 2, 185-217, (Section VII is at pp. 208-213) (1991); ja "*Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy*," by Georges, Sharom and Ling, *Advances in Pharmacology*, Vol. 21, 185-220 (1990).
- 25

- Ühte multiravimresistentsuse (MDR) vormi vahendab membraaniseoseline valk suurusega 170-180 kD, energiasõltuv väljavoolupump, mida nimetatakse P-glüko-proteiiniks (P-gp). On näidatud, et P-glükoproteiin mängib inimese mitmete vähkkasvajate puhul peamist rolli nii sisemises kui ka omandatud resistentsuses
- 30 hüdrofoobsete, looduslikult toodetud ravimite suhtes. Ravimite hulka, mis toimivad

substraatidena ning mis sellest tulenevalt kahjutustakse P-gp poolt, kuuluvad vinkalkaloidid (vinkristiin ja vinblastiin), antratsükliinid (adriamütsiin) ja epipodofüllotoksiinid (etoposiid). Kuigi P-gp-ga seotud MDR on kasvajaraku vastupanul kemoterapeutikumidele peamiseks determinandiks, on selge, et MDR fenomen on mitmekesine ning hõlmab mitmeid erinevaid mehhanisme.

Vähktõve kemoteraapias ja viirusvastases kemoteraapias on peamiseks komplikatsiooniks luuüdi rakkude kahjustamine või nende funktsiooni allasurumine. Täpsemalt öeldes kahjustab või hävitab kemoteraapia peamiselt põrnas või luuüdis leiduvaid vereloome tüvirakke, kahjustades uute vererakkude (granulotsüütide, lümfotsüütide, erütrotsüütide, monotsüütide, trombotsüütide jt) tootmist. Vähihaigete ravimine 5-fluorouratsiiliga vähendab näiteks leukotsüütide (lümfotsüütide ja/või granulotsüütide) arvu, mille tulemuseks võib olla vähihaigete inimeste suurenenud vastuvõtlikkus nakkushaiguste suhtes. Paljud vähihaiged surevad kemoteraapia järgselt nakkuste tagajärjel või muu vereloome puudulikkuse tagajärjel. Kemoterapeutikumid võivad põhjustada ka trombotsüütide alanormaalset formeerumist, mis tekitab kalduvust hemorraagiale. Erütrotsüütide tootmise inhibeerimine võib põhjustada aneemiat. Mõnedel vähihaigetel piirab vereloome süsteemi või teiste oluliste kudede kahjustamise oht tihti võimalust suurendada kemoterapeutikumide kemoteraapilist annust annuseni, mis oleks kasvjavastase või viirusvastase mõju saavutamiseks piisavalt hea. Korduvad või suurtes annustes kemoteraapia tsükliid võivad olla vastutavad tüvirakkude tõsise kahanemise eest, mis toob kaasa pikaajalisi raskeid vereloome järelhaigusi ja luuüdi reservi ammendumist.

Kemoteraapia kõrvaltoimete vältimine või kaitse kõrvaltoimete eest oleks vähihaigetele suureks kasuks. Eluohtlike kõrvaltoimete puhul on jõupingutused kemoterapeutikumide kõrvaltoimete vähendamiseks keskendunud annuse muutmisele ja kemoterapeutikumide manustamise graafikutele. Normaalsete rakkude arvu suurendamiseks erinevates kudedes enne kemoteraapia alustamist on kättesaadavaks muutunud teiste võimaluste, näiteks granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori (G-CSF - *granulocyte colony stimulating factor*), granulotsüüt-makrofaag-CSF (GM-CSF), epidermaalse kasvufaktori (EGF - *epidermal growth factor*), interleukiin 11, erütropoetiini, trombopoetiini, megakarüotsüütide arengu- ja kasvufaktori, piksikiinide (*pikykines*), tüvirakkude faktori, FLT-ligandi, samuti interleukiinide 1, 3, 6 ja 7 kasutamine (vt *Jimenez and Yunis*,

Cancer Research 52:413-415; 1992). Nende faktorite poolt pakutud kaitsemehhanismid, mis ei ole täielikult selgitust leidnud, on kõige tõenäolisemalt seotud normaalsete sihtmärkrakkude kriitilise arvu suurenemisega enne ravi tsütotoksiliste ainetega ning mitte rakkude ellujäämise suurenemisega pärast kemoteraapiat.

5 Kemoteraapiline sihtimine kasvaja raviks

Nii tahkete kasvajate kasv kui ka metastaasid on angiogeneesist sõltuvad (*Folkman, J. Cancer Res., 46, 467-73 (1986); Folkman, J. Nat. Cancer Inst., 82, 4-6 (1989); Folkman et al., "Tumor Angiogenesis," Chapter 10, pp. 206-32, in The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn et al., eds. (W. B. Saunders, 1995)*). On näidatud, et näiteks kasvavad, mis suurenevad diameetrini enam kui 2 mm, vajavad omaenda verevarustust ning selle saamiseks indutseerivad nad uute kapillaarsete veresoonte kasvu. Hiljem muutuvad need veresooned kasvaja osaks, varustades seda kasvuks vajalike toitainete ja kasvufaktoritega, samuti võimaldavad kasvajarakkudel siseneda vereringesse ning metastaseeruda eemalolevatesse kohtadesse, näiteks maksa, kopsu või luukoesse (*Weidner, New Eng. J. Med., 324(1), 1-8 (1991)*). Kasutades kasvajat kandvatel loomadel ravimitena angiogeneesi looduslikke inhibiitoreid, võivad need takistada väiksemate kasvajate kasvu (*O'Reilly et al., O'Reilly et al., Cell, 79, 315-28 (1994)*). Mõne protokolliga kohaselt võib selliste inhibiitorite kasutamine viia kasvaja taandarenemisele ja kasvu seiskumise olekusse isegi pärast ravi seiskamist (*O'Reilly et al., Cell, 88, 277-85 (1997)*). Lisaks võib teatud kasvajate puhul angiogeneesi inhibiitoritega varustamine võimendada kasvajate vastust teiste ravirežiimide (näiteks kemoteraapia) suhtes (vt nt *Teischer et al., Int. J. Cancer, 57, 920-25 (1994)*).

Valkude türosiinkinaasid katalüüsivad spetsiifiliste türosüüljääkide fosforüülimist erinevates rakkude kasvu ja diferentseerumisega seotud valkudes (*A. F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S. A. Courtneidge, Dev. Supp.1, 1993, 57-64; J. A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R. F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A. C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401*). Valgu türosiinkinaase saab laialt võttes klassifitseerida retseptorkinaasideks (näiteks EGFr, c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr) või mitte-retseptorkinaasideks (näiteks c-src, Ick, Zap70). On näidatud, et paljude nende kinaaside kohatu või kontrollimatu aktivatsioon, st valgu türosiinkinaasi aberrantne aktiivsus, mis ilmeb näiteks üle-

ekspressioonil või mutatsiooni tagajärjel, põhjustab rakkude kontrollimatut kasvu. Näiteks on epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR - *epidermal growth factor receptor*) kõrge aktiivsus seotud mitteväikeserakulise kopsuvähi, põievähi, pea- ja kaelavähiga ning c-erbB-2 kõrge aktiivsus rinnavähi, munasarjavähi, maovähi ja pankreasevähiga. Seega oleks eespool kirjeldatud kasvujate raviks kasulik inhibeerida valgu türosiinkinaase.

Kasvufaktorid on ained, mis indutseerivad rakkude proliferatsiooni, tavaliselt spetsiifiliste retseptoritega rakupinnal seondudes. Epidermaalne kasvufaktor (EGF) indutseerib erinevates rakkudes proliferatsiooni *in vivo* ning on rakkude kasvuks vajalik enamuse kultiveeritavate rakkude puhul. EGF retseptor on 170-180 kD suurune membraani toestav glükoproteiin, mis on tuvastatav mitmesugustes rakutüüpides. Retseptori ekstratsellulaarne N-terminaalne domeen on ülimalt glükosüleeritud ning seob EGFR külge selektiivselt seonduvad EGF antikehad. EGFR külge konkureerivalt seonduvaid aineid on kasutatud teatud vähivormide ravimiseks, kuna paljud mesodermaalse ja ektodermaalse päritoluga kasvujad üleekspressseerivad EGF retseptorit. Näiteks on näidatud, et EGF retseptorit üleekspressseeritakse paljudes glioomides, lamerakulistes kartsinoomides, rinna kartsinoomides, melanoomides, invasiivsetes põiekartsinoomides ja söögitoruvähi puhul. Püüded kasutada EGFR süsteemi kasvujatevastaseks raviks on üldiselt seotud EGFR vastaste monokloonsete antikehade kasutamisega. Lisaks on inimese primaarsete rinnanäärme kasvujate uuringud näidanud korrelatsiooni EGFR kõrge ekspresioonitaseme ja metastaaside olemasolu, proliferatsiooni suurema levikukiiruse ning lühema individuaalse elulemuse vahel.

Herlyn *et al* avaldasid Ameerika Ühendriikide patendis 5 470 571 (radiomärgistatud Mab 425 kasutamise EGFR-i ekspresseerivate glioomide raviks. Herlyn *et al* teatasid, et EGFR vastased antikehad võivad vähirakkude kasvu ja proliferatsiooni kas stimuleerida või inhibeerida. Teatatud on ka teistest EGFR suhtes spetsiifilistest monokloonsetest antikehadest, mis on efektiivsed teatud vähitüüpide raviks, kas üksinda või konjugeerituna tsütotoksilise ühendiga. Bendig *et al* avaldasid Ameerika Ühendriikide patendis 5 558 864 terapeutilised EGFR vastased monokloonsete antikehad, mis seonduvad konkureerivalt EGFR-ga. Heimbrook *et al* avaldasid Ameerika Ühendriikide patendis 5 690 928 *Pseudomonas*'e liikidest pärineva endotoksiiniga sulandatud EGF kasutamise põievähi raviks. Brown *et al* avaldasid Ameerika Ühendriikide patendis

5 859 018 meetodi selliste haiguste raviks, mida iseloomustab muu hulgas EGF-vahendatud rakuline hüperproliferaatsioon.

Kemoterapilise manustamise viisid

- Inimesi, kellel on diagnoositud vähktõbi, ravitakse vähirakkude tapmiseks kasvaja
- 5 esmases koldes või kaugemal olevates kohtades, kuhu vähktõbi on metastaseerunud, sageli kas ühe või mitme kemoterapeutikumiga. Kemoterapilist ravi rakendatakse, manustades tavaliselt kas üheainsa või mitme suurt annust või manustades neid erineva sagedusega nädalate kuni kuude vältel. Korduvad või suurte annustega kemoterapia tsüklid võivad olla vastutavad suurenenud toksilisuste ning tõsiste kõrvaltoimete eest.
- 10 Uute uuringute tulemused viitavad sellele, et metronoomne kemoterapia, tsütotoksiliste ainete väikestes annustes ja sagedas manustamine ilma pikemate ravimivabade perioodideta on suunatud kasvaja veresoontes aktiveeritud endoteliaalsetele rakkudele. Mitmed eelkliinilised uuringud on maksimaalse talutava annuse (MTD - *maximum tolerated dose*) vastega võrreldes näidanud metronoomsete režiimide suurepärast kasvajakavastast
- 15 mõju, tõhusaid antiangiogeenseid toimeid ning vähenenud toksilisust ja kõrvaltoimeid (nagu müelosuppressioon) (*Bocci, et al., Cancer Res, 62:6938-6943, (2002); Bocci, et al., PNAS, vol, 100(22):12917-12922, (2003); ning Bertolini, et al., Cancer Res, 63(15):4342-4346, (2003)*). Jäeb selgusetuks, kas kõik kemoterapeutilised ravimid avaldavad sarnast mõju või sobivad mõned selliste režiimide jaoks paremini kui teised.
- 20 Siiski paistab metronoomne kemoterapia olevat tõhus mõnede kemoterapiaga seotud vajakajäämistele ületamisel.

Kemoterapeutikumid

- Paklitakseel on osutunud ravile alluva munasarjavähi puhul märkimisväärselt antineoplastilisi ja vähivastaseid mõjusid avaldavaks ning on mitmete kasvajakavastast
- 25 puhul näidanud suurepärast kasvajakavastast aktiivsust, samuti inhibeerib see angiogeneesi, kasutatuna väga madalates annustes (*Grant et al., Int. J. Cancer, 2003*). Inimestele manustamisel seisneb probleem siiski paklitakseeli halvas veeslahustuvuses. Vesikeskkonnas lahustumatute või vähe lahustuvate ravimite kohaletoimetamine võib olla tõsiselt häiritud, kui suukaudne kohaletoimetamine ei ole tõhus. Seega vajavad
- 30 praegu kasutatavad paklitakseeli ravimvormid (näiteks Taxol®) ravimi lahustamiseks

Cremophor[®]-i. Cremophor[®]-i juuresolekut selle ravimvormi koostises on seostatud tõsiste, loomadel (*Lorenz et al., Agents Actions 7:63-67 (1987)*) ning inimestel (*Weiss et al., J. Clin. Oncol. 8:1263-68 (1990)*) esinevate ülitundlikkusreaktsioonidega ja sellest tulenevalt on vajalik indiviidide premedikatsioon kortikosteroididega (deksametasoon) ja antihistamiinidega. Samuti on teatatud, et ravimvormi vehiikuli Cremophor[®] EL 5 kliiniliselt vajalikud kontsentratsioonid Taxol[®]-is anulleerivad paklitakseeli antiangiogeense aktiivsuse, mistõttu võib oletada, et Cremophor[®] EL-s preparaati viidud ainet või teisi vähivastased ravimeid on vaja tõhusa metronoomse kemoterapia saavutamiseks kasutada ettenähtud annustest oluliselt suuremates annustes (*Ng et al., 10 Cancer Res., 64:821-824 (2004)*). Seega võib eelis, mis tuleneb väikestes annustes manustatava paklitakseeli soovimatute kõrvaltoimete puudumisest, võrreldes tavapärase MTD kemoterapiaga, kaduda. Vt ka USA patendipublikatsiooni nr 2004/0143004; WO00/64437.

Abraxane[™] on Cremophor[®] EL-vaba nanoosakeste albumiiniga seotud paklitakseel

15 Abraxane[™] puhul on näidatud ohutuse ja efektiivsuse märgatavat paranemist, võrreldes Taxol[®]-ga, nii eelkliinilistes mudelites (*Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004*) kui ka metastaatilise rinnavähiga indiviididel (*O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract #1122, Dec. 2003*). See on võimalik pindaktiivsete ainete (näiteks Cremophor[®] või Tween[®] 80, mida kasutatakse vastavalt Taxol[®] ja Taxotere[®] 20 koostises) puudumise tõttu Abraxane[™]-s ja/või albumiinil põhineva transpordimehhanismi, milles kasutatakse mikrovaskulaarsetes endoteelirakkude kaveoolides esinevat valku gp60, eelistatud rakendamise tõttu (*Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004*). Lisaks on näidatud, et nii Cremophor[®] kui ka Tween[®] 80 inhibeerivad tugevalt paklitakseeli seondumist albumiiniga, mõjutades seega tõenäoliselt albumiinil põhinevat 25 transporti (*Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004*). Patenditaotluses WO01/89522 on kirjeldatud ka paklitakseeli ja albumiini nanoosakesi.

IDN5109 (ortatakseel) on uus taksaan, praegusel ajal II faasi ravimuuringu staadiumis olev ravimikandidaat, mis on välja valitud ristresistentsuse puudumise tõttu kasvaja rakuliinides, mis ekspresseerivad multiravimresistentset fenotüüpi (MDR/Pgp), ning 30 P-glükoproteiini (Pgp) inhibeerimise tõttu (*Minderman; Cancer Chemother. Pharmacol. 2004; 53:363-9*). Oma hüdrofoobsuse tõttu on IDN5109 käesoleval ajal viidud

preparaati pindaktiivses aines Tween[®] 80 (sama vehiikul kui Taxotere[®]). Pindaktiivsete ainete cemaldamisel taksaani preparaatidest, näiteks albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakeste (Abraxane[™]) korral, näidati ohutuse ja efektiivsuse paranemist, võrreldes nende pindaktiivseid aineid sisaldavate vastetega (*O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract #1122, Dec. 2003*). Tween[®] 80 inhibeerib tugevalt ka taksaani, paklitakseeli seondumist albumiiniga, võimalik, et kahjustades albumiinil põhinevat gp60 retseptori kaudu toimuvat ravimi transporti mikrovaskulaarsetes endoteelirakkudes (*Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004*).

Kolhitsiini, mis on sügiskrookuse (*Colchicum autumnale*) peamine alkaloid ja Aafrika roniliilia (*Gloriosa superba*) alkaloid, kasvavavastasest aktiivsusest teatati esmakordselt 20. sajandi alguses. Selle struktuuri väljaselgitamine viidi lõpule röntgenkiirte uuringute ja mitmete üldsünteeside abil (vt *Shiau et al., J. Pharm. Sci. 1978, 67(3) 394-397*). Kolhitsiini peetakse mitootiliseks mürgiks, eriti tuumuse, soole ja vereloomel rakkudes, kus see toimib mitoosi käävimürgina (*spindle poison*) ja blokeerib kineesi. Arvatakse, et kolhitsiini mõju mitootilisele käävinidiistikule esindab erijuhtu selle toimetest struktuuri ja liikumisega seotud erinevatele organiseeritud süsteemidele, labiilsetele süsteemidele ja fibrillaarsüsteemidele.

Tiokolhitsiini dimeer IDN5404 valiti välja selle toime tõttu inimese munasarja rakuliini tsisplatiinile ja topotekaanile A2780-CIS ja A2780-TOP resistentsele alamliinile. Selle mõju oli seotud kahesuguse toimemehhanismiga, s.o mikrotoobulite aktiivsusega vinkaalkaloidides ning kamptotetsiinist erineva topomeraas I inhibeeriva toimega (*Raspaglio, Biochemical Pharmacology 69:113-121 (2005)*).

On leitud, et taksaani nanoosakeste kompositsioonid (näiteks albumiiniga seotud paklitakseel (Abraxane[™])) on teistest taksaanidest, nagu Taxol[®] ja Taxotere[®], märkimisväärselt vähem toksilised ning nende tulemused nii ohutuse kui ka efektiivsuse osas on oluliselt paremad.

Kombineeritud kemoterapia, milles kombineeritakse omavahel näiteks ühte või mitut kemoterapeutikumi või teisi ravimeetodeid, näiteks kombineeritakse omavahel kemoterapiat ja kiiritusravi või kirurgiat ja kemoterapiat, on leitud olevat edukam vastavalt ühest aineist koosnevast kemoterapeutikumist või üksikust raviviisist.

Teised viited hõlmavad järgnevaid publikatsioone: USA patendipublikatsioon nr 2006/0013819; USA patendipublikatsioon nr 2006/0003931, WO05/117986, WO05/117978 ja WO05/000900.

Proliferatiivsete haiguste, eriti vähktõve jaoks vajatakse tõhusamaid raviseid.

5 LEIUTISE LÜHIKOKKUVÕTE

Vastavalt käesolevale leiutisele on välja pakutud taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldav kompositsioon kasutamiseks kombinatsioonina vähemalt ühe muu kemoterapeutikumiga vähktõve raviks, kusjuures nimetatud kemoterapeutikum on valitud antimetaboliitide, plaatinal põhinevate ainete, alküülivate ainete, türosiinkinaasi inhihiitorite, antratsükliini antibiootikumide, vinka-alkaloidide, proteasoomi inhihiitorite, makroliidide, terapeutiliste antibiootikumide, antiangiogeensete ainete ja topoisomeraasi inhihiitorite seast. Mõnedes teostusvariantides sisaldab nanoosakesi sisaldav kompositsioon nanoosakesi, mis sisaldavad paklitakseeli ja albumiini (nagu Abraxane™). Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks plaatinal põhinev aine, näiteks karboplatiin.

Mõnedes teostusvariantides sisaldab nanoosakesi sisaldav kompositsioon nanoosakesi, mis sisaldavad paklitakseeli ja albumiini (nagu Abraxane™). Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks plaatinal põhinev aine, näiteks karboplatiin.

Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni (nimetatud ka „nanoosakesteks kompositsiooniks“) ja kemoterapeutikumi üheaegselt, kas siis samas kompositsioonis või erinevate kompositsioonidena. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni ja kemoterapeutikumi järgemööda, st nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni manustatakse kas enne või pärast kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides toimub nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine samaaegselt, st nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamise aeg kattuvad. Mõnedes teostusvariantides ei toimu nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine samaaegselt. Näiteks lõpetatakse mõnedes teostusvariantides nanoosakesi sisaldava kompositsiooni manustamine enne kemoterapeutikumi

manustamist. Mõnedes teostusvariantides lõpetatakse kemoterapeutikumi manustamine enne nanoosakesi sisaldava kompositsiooni manustamist.

Mõnedes teostusvariantides on esmavaliku ravis taksaaniks nanoosakeseline albumiiniga seotud paklitakseel, mida on kirjeldatud näiteks USA patendis nr 6 566 405 ning mis on
5 kaubanduslikult saadav nimetuse Abraxane™ all. Lisaks loetakse esmavaliku ravi taksaaniks ka nanoosakeselist albumiiniga seotud dotsetakseeli, mida on kirjeldatud näiteks USA patenditaotluse publikatsioonis 2005/0004002A1.

Samuti on siin kirjeldatud kombinatsioonravi kasutamiseks vähktõve ravis, mis hõlmab esmavaliku ravi, milles kasutatakse taksaani, ja teisest ravi, mis on valitud rühmast, kuhu
10 kuuluvad kemoterapeutikum ja kiiritus või nende kombinatsioon. Kombineeritud ravi võib rakendada ükskõik millisenä mitmetest viisidest, näiteks järgemööda või samaaegselt, ning kui manustamine toimub järgemööda, võib taksaani manustada enne või pärast teisest ravi, kuigi eelistatult manustatakse esmavaliku ravi, mis koosneb taksaanist, esimesena. Samuti tuleb mõista, et teisene ravi võib sisaldada rohkem kui
15 ühte kemoterapeutikumi.

Samuti on siin kirjeldatud metronoomseid ravirežiime. Seega on siin kirjeldatud meetodit nanoosakesi sisaldava kompositsiooni, mis sisaldab taksaani ja valgulisi kandjaid (näiteks albumiini), manustamiseks, kusjuures nanoosakeselist kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu vältel, intervall iga manustamise vahel ei ole pikem kui
20 üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% maksimaalselt talutavast annusest traditsioonilise annustamisrežiimi korral. Näiteks on siin kirjeldatud nanoosakesi sisaldava kompositsiooni, mis sisaldab paklitakseeli ja albumiini (nagu Abraxane™) manustamist, kusjuures nanoosakeselist kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu vältel ja intervall iga manustamise vahel ei ole pikem
25 kui üks nädal ning paklitakseeli annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% maksimaalselt talutavast annusest traditsioonilise annustamisrežiimi korral. Mõnedes teostusvariantides on taksaani (nagu paklitakseel, näiteks Abraxane™) annus ühe manustamise kohta väiksem kui ligikaudu 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24% või 25%
30 maksimaalselt talutavast annusest. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeselist kompositsiooni vähemalt ligikaudu 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (st iga

päev) nädalas. Mõnedes teostusvariantides on intervallid manustamiste vahel alla 7 päeva, 6 päeva, 5 päeva, 4 päeva, 3 päeva, 2 päeva või 1 päev. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeselist kompositsiooni perioodi vältel, mille pikkus on vähemalt 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 või 36 kuud.

- 5 Samuti on siin kirjeldatud meetodit nanoosakesi sisaldava kompositsiooni, mis sisaldab taksaani ja valgulist kandjat (näiteks albumiini), manustamiseks, milles taksaani manustatakse vähemalt ühe kuu vältel, kusjuures intervall manustamiste vahel ei ole pikem kui üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu $0,25 \text{ mg/m}^2$ kuni ligikaudu 25 mg/m^2 . Näiteks on siin kirjeldatud meetodit nanoosakesi sisaldava
- 10 kompositsiooni, mis sisaldab paklitakseeli ja albumiini (nagu Abraxane™) ning valgulist kandjat (näiteks albumiini), manustamiseks, milles paklitakseeli manustatakse vähemalt ühe kuu vältel, intervall iga manustamise vahel ei ole pikem kui üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu $0,25 \text{ mg/m}^2$ kuni ligikaudu 25 mg/m^2 . Mõnedes teostusvariantides on taksaani (nagu paklitakseel, näiteks Abraxane™) annus ühe
- 15 manustamise kohta väiksem kui ligikaudu 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22 või 25 mg/m^2 . Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni vähemalt ligikaudu 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (st iga päev) nädalas. Mõnedes teostusvariantides on intervallid manustamiste vahel alla 7 päeva, 6 päeva, 5
- 20 päeva, 4 päeva, 3 päeva, 2 päeva või 1 päev. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni perioodi vältel, mille pikkus on vähemalt 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 või 36 kuud.

- Leiutis käsitleb üldiselt nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni, mis sisaldab taksaani ja valgulist kandjat. Mõnedes teostusvariantides hõlmab nanoosakeste kompositsioon nanoosakesi, mis sisaldavad paklitakseeli ja albumiini. Mõnedes teostusvariantides on
- 25 paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsioon oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on albumiini massisuhe paklitakseeli suhtes kompositsioonis ligikaudu 18:1 või alla selle, näiteks 9:1 või alla selle. Mõnedes teostusvariantides on
- 30 paklitakseel albumiiniga kaetud. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseeli/albumiini kompositsioon on oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest

ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseel on kaetud albumiiniga. Mõeldavad on ka muud ülaltoodud omaduste kombinatsioonid. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsiooniks Abraxane™.

- 5 Nanoosakeste kompositsioonidel, mis sisaldavad teisi taksaane (nagu dotsetakseel ja ortatakseel), võib samuti esineda üks või mitu ülalpool toodud erijoontest.

Need ja teised käesoleva leiutise eripärad ja eelised saavad selgeks järgnevast üksikasjalikust kirjeldusest ja lisatud nõudluspunktidest. Tuleb aru saada, et siin erinevates teostusvariantides kirjeldatud omadustest võib ühte, mõnesid või kõiki

- 10 kombineerida, saades nii teisi käesoleva leiutise teostusvariante.

JOONISTE LÜHIKIRJELDUS

Joonisel 1A on näidatud ABI-007 mõju roti aordirõnga angiogeneesile. Joonisel 1B on näidatud ABI-007 mõju inimese endoteelirakkude proliferatsioonile. Joonisel 1C on näidatud ABI-007 mõju endoteelirakkude tuubuli moodustumisele.

- 15 Joonisel 2 on näidatud optimaalse annuse ABI-007 määramine metronoomseks manustamiseks. Näidatud on elujõuliste endoteeli eellasrakkude (CEP-d) ringlus Balb/cJ hiirte perifeerses veres vastusena ABI-007 suurenevatele annustele. Töötlemata – töötlemata kontrollproov; S/A - soolalahus/albumiin vehiikuli kontroll. Tulbad, keskmine \pm SH. *- oluliselt ($p < 0,05$) erinev töötlemata kontrollproovist.
- 20 Joonistel 3A ja 3B on näidatud ABI-007 ja taksooli, mida kasutati metronoomsel või MTD režiimil MDA-MB-231 (A) ja PC3 (B) kasvajat kandvatel SCID hiirtel, mõju kasvaja kasvule. Joonistel 3C ja 3D on näidatud ABI-007 ja taksooli, mida kasutati metronoomsel või MTD režiimil MDA-MB-231 (C) ja PC3 (D) kasvajat kandvatel SCID hiirtel, mõju kehakaalule.
- 25 Joonistel 4A ja 4B on näidatud muutused elujõuliste endoteeli eellasrakkude (CEP-d) tasemetes, mis ringlevad MDA-MB-231 (joonis 4A) ja PC3 (joonis 4B) kasvajat kandvate SCID hiirte perifeerses veres pärast töötlemist: A - soolalahus/albumiin; B - kremofoor EL kontroll; C - metronoomne taksool 1,3 mg/kg; D, E ja F - metronoomne ABI-007 vastavalt 3, 6 ja 10 mg/kg; G - MTD taksool; H - MTD ABI-007. Tulbad -

keskmine \pm SH. ^a - oluliselt ($p < 0,05$) erinev soolalahus/albumiin vehiikuli kontrollproovist. ^b - oluliselt ($p < 0,05$) erinev kremofoor EL vehiikuli kontrollproovist.

Joonisel 5A on näidatud kasvajasestest mikroveresoonte tihedus MDA-MB-231 (■) ja PC3 (□) siirdkudedes, mida töödeldi järgmiselt: A - soolalahus/albumiin; B - kremofoor EL kontroll; C - metronoomne taksool 1,3 mg/kg; D, E ja F - metronoomne ABI-007 vastavalt 3, 6 ja 10 mg/kg; G - MTD taksool; H - MTD ABI-007. Tulbad, keskmine \pm SH. Joonistel 5B ja 5C on näidatud korrelatsioon kasvajasestest mikroveresoonte tiheduse ja perifeerses veres olevate elujõuliste CEP-de arvu vahel MDA-MB-231 (joonis 5B) ja PC3 (joonis 5C) kasvajat kandvatel SCID hiirtel.

10 Joonisel 6 on näidatud metronoomsel või MTD režiimil kasutatud ABI-007 või taksooli mõjud fibroblastide kasvufaktori (bFGF) poolt indutseeritud angiogeneesi põhjal Matrigeli korgil, mis oli Balb/cJ hiirtele külje sisse naha alla süstitud. Töötlused: A - soolalahus/albumiin; B - kremofoor EL kontroll; C - metronoomne taksool 1,3 mg/kg; D, E ja F - metronoomne ABI-007 vastavalt 3, 6 ja 10 mg/kg; G - MTD taksool; H -
15 MTD ABI-007. Ilma bFGF-ta (-bFGF) implanteeritud Matrigeli kasutati negatiivse kontrollina. Tulbad, keskmine \pm SH.

Joonistel 7A ja 7B on näidatud nab-rapamütsiini, kombineerituna AbraxaneTM-ga, tsütotoksilist aktiivsust veresoonte silelihaste rakkudele. Tsütotoksilisus määrati värvimisel etiidium-homodimeer-1-ga (joonis 7A) või kaltseiniga (joonis 7B).

20 Joonisel 8 on näidatud nab-rapamütsiini, kombineerituna AbraxaneTM-ga, tsütotoksilist aktiivsust HT29 inimese käärsoole kartsinoomi siirdkoe mudelis.

Joonisel 9 on näidatud nab-17-AAG, kombineerituna AbraxaneTM-ga, tsütotoksilist aktiivsust H358 inimese kopsu kartsinoomi siirdkoe mudelis.

LEIUTISE ÜKSIKASJALIK KIRJELDUS

25 Käesolevas leiutises on välja pakutud kombinatsioonravi meetodid, mis hõlmavad esmavaliku ravi, mis kujutab endast taksaani ja albumiini sisaldavate nanoosakeste manustamist, kombineerituna teisese raviga, mis kujutab endast vähemalt ühe muu kemoterapeutikumi manustamist, või nende kombinatsioone. Samuti on siin kirjeldatud metronoomse ravi meetodeid.

Käesolev leiutis hõlmab avastust, et Abraxane™-i saab selle kasvjavastase aktiivsuse ja väiksema toksilisuse ning kõrvaltoimete tõttu manustada kombineerituna teiste terapeutiliste ravimitega ning seda saab kasutada ka metronoomses kemoterapias. Tänu oluliselt paranenud ohutuse profiilidele kompositsioonidel, mis sisaldavad ravimi/
5 kandjavalgu nanoosakesi (nagu Abraxane™), usume me, et kombinatsioonkemoterapia koos selliste nanoosakeste kompositsioonidega (nagu Abraxane™) on efektiivsem kui kombinatsioonkemoterapia koos teiste ravimitega. Seega peaksid nanoosakeste kompositsioonid (eriti paklitekseeli/albumiini nanoosakeste kompositsioon, näiteks Abraxane™), kasutatuna kombineerituna muude kemoterapeutikumidega, olema väga
10 tõhusad ning ületama proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) kirurgilise ravi, kiiritusravi ning kemoterapia puudujäägid.

Ühes oma teostusvariantidest seisneb käesolev leiutis esmavaliku ravi, mis hõlmab taksaani, näiteks Abraxane™, kasutamist kombineerituna teisese raviga, milleks on muu vähiravi kemoterapeutikum. Esmavaliku ravi, mis hõlmab taksaani, ja teisest ravi võib
15 rakendada vähktõbe põdevale imetajale kas järgemööda või neid võib manustada koos ning manustada isegi samaaegselt ühes ja samas farmatseutilises kompositsioonis.

Lisaks on leitud, et metronoomne annustamisrežiim on Abraxane™ kasutades efektiivsem kui sama ravimkompositsiooni traditsiooniline MTD annustamisgraafik. Leitud on ka, et selline Abraxane™ metronoomne annustamisrežiim on efektiivsem kui
20 Taxol® metronoomne annustamine.

Siinkirjeldatud kompositsioonid on üldjuhul kasulikud haiguste raviks, eriti proliferatiivsete haiguste raviks ning täpsemalt vähktõve raviks. Siin kasutatuna tähendab „ravi“ lähenemisviisi kasulike või soovitud kliiniliste tulemuste saamiseks. Käesoleva leiutise eesmärgil kuuluvad kasulike või soovitud kliiniliste tulemuste hulka,
25 kuid ei piirdu nendega, mis tahes üks või enam järgnevatest: ühe või mitme sümptomi leevendamine, haiguse ulatuse vähenemine, haigusseisundi stabiliseerumine (st mitte halvenemine), haiguse (näiteks metastaasi) leviku takistamine või edasilükkamine, haiguse esinemise või kordumise takistamine või edasilükkamine, haiguse progresseerumise edasilükkamine või aeglustamine, haigusseisundi paranemine ja
30 remissioon (osaline või täielik). „Ravi“ hõlmab ka proliferatiivse haiguse patoloogilise

tagajärje vähendamist. Leiutisekohased meetodid vaatlevad mis tahes üht või enamat neist ravi aspektidest.

Siinkasutatuna on „proliferatiivne haigus“ määratletud kui kasvaja haigus (kaasa arvatud healoomuline ja pahaloormuline) ja/või metastaasid, kus iganes kasvaja või metastaasid
5 lokaliseeruvad, eelkõige on kasvaja valitud rühmast, kuhu kuuluvad üks või mitu järgnevatest (ja mõnedes teostusvariantides on valitud neist koosnevast rühmast): rinnavähk, urogenitaalne vähk, kopsuvähk, maovähk, epidermoidne vähk, melanoom, munasarjavähk, pankrease vähk, neuroblastoom, kolorektaalvähk, pea- ja kaelavähk. Mõnedes teostusvariantides on proliferatiivseks haiguseks healoomuline kasvaja või
10 pahaloormuline kasvaja. Kui siin eelnevalt ja järgnevalt mainitakse kasvajat, kasvaja haigust, kartsinoomi või vähktõbe, eeldatakse ka metastaaside olemasolu esialgses organis või koes, kas alternatiivselt või lisaks, olenemata kasvaja ja/või metastaasi asukohast.

Termin „efektiivne kogus“ viitab siinkasutatuna ühendi või kompositsiooni kogusele, mis on piisav antud häire, seisundi või haiguse raviks, parandades, leevendades, vähendades ja/või edasi lükates selle ühte või mitut sümptomit. Viidates vähktõvele või
15 muule soovimatule rakkude proliferatsioonile, hõlmab efektiivne kogus kogust, mis on piisav, et põhjustada kasvaja kahanemist ja/või vähendada kasvaja kasvukiirust (näiteks maha suruda kasvaja kasvu) või vältida või edasi lükata soovimatut rakkude proliferatsiooni. Mõnedes teostusvariantides on efektiivseks koguseks kogus, mis on piisav arengu edasilükkamiseks. Mõnedes teostusvariantides on efektiivseks koguseks kogus, mis on piisav esinemise ja/või kordumise vältimiseks või edasilükkamiseks. Efektiivset kogust võib manustada ühe või mitme manustamiskorraga. Vähktõve puhul
20 võib ravimi või kompositsiooni efektiivne kogus: (i) vähendada vähirakkude arvu; (ii) vähendada kasvaja suurust; (iii) inhibeerida, takistada, mingil määral aeglustada ning eelistatult peatada vähirakkude infiltrerumist perifeersetesse organitesse; (iv) inhibeerida (st mingil määral aeglustada ning eelistatult peatada) kasvaja metastaase; (v) inhibeerida kasvaja kasvu; (vi) vältida või edasi lükata kasvaja esinemist ja/või kordumist; (vii) leevendada mõningal määral kasvajaga seotud sümptomit või
30 sümptomeid.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioon kasutamiseks primaarse kasvaja ravimise meetodis. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks metastaatilise vähktõve (see tähendab vähktõbe, mis on metastaseerunud primaarsest kasvajast) ravimise meetodis. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kaugelearenenud vähistaadiumi(te) ravimise meetodis. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks rinnavähi (mis võib olla HER2-positiivne või HER2-negatiivne), kaasa arvatud näiteks kaugelearenenud rinnavähk, IV staadiumi rinnavähk, lokaalselt kaugelearenenud rinnavähk ning metastaatiline rinnavähk, ravimise meetodis. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kopsuvähi, kaasa arvatud mitteväikeserakuline kopsuvähk (NSCLC, näiteks kaugelearenenud NSCLC), väikeserakuline kopsuvähk (SCLC, näiteks kaugelearenenud SCLC) ning kaugelearenenud tahke pahaloomuline kasvaja kopsus, ravimise meetodis. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks mis tahes munasarjavähi, pea- ja kaelavähi, mao pahaloomulise kasvaja, melanoomi (kaasa arvatud metastaatiline melanoom), kolorektaalvähi, pankrease vähi ning tahkete kasvajate (näiteks kaugelearenenud tahked kasvajad) ravimise meetodis. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud meetod rakkude proliferatsiooni ja/või rakkude migratsiooni vähendamiseks. Käesolevas leiutises on välja pakutud ka meetodid mis tahes siinkirjeldatud proliferatiivse haiguse arengu edasilükkamiseks.

Termini „indiviid“ all on mõeldud imetajat, kaasa arvatud inimene. Indiviidide hulka kuuluvad, kuid ei piirdu nendega, inimene, veis, hobune, kaslane, koerlane, näriline või primaat. Mõnedes teostusvariantides on indiviiduks inimene. Indiviidil (näiteks inimesel) võib olla kaugelearenenud haigus või vähem edasiarenenud haigus, näiteks madal kasvajakoomus. Mõnedes teostusvariantides on indiviidil proliferatiivne haigus (näiteks vähktõbi) varases staadiumis. Mõnedes teostusvariantides on indiviidil proliferatiivne haigus (näiteks kaugelearenenud vähktõbi) kaugelearenenud staadiumis. Mõnedes teostusvariantides on indiviid HER2-positiivne. Mõnedes teostusvariantides on indiviid HER2-negatiivne.

Meetodeid võib praktiseerida adjuvantravi tingimustes. „Adjuvantravi“ viitab raviprotsessile kliinilises keskkonnas, kus indiviidi anamneesis on olnud proliferatiivne haigus, eriti vähktõbi ning üldjuhul (kuid mitte tingimata) on ta ravile, mis hõlmab,

mittepiiravalt, operatsiooni (näiteks kirurgilist eemaldamist), kiiritusravi ja kemo-
teraapiat, reageerinud. Nende indiviidide proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) ajaloo
tõttu on neil indiviididel oht haiguse arengule. Ravi või „adjuvantravi“ rakendamine
viitab järgnevale ravirežiimile. Riskiaste (st kui indiviidi peetakse adjuvantravis „kõrge
5 riskiastmega“ või „madala riskiastmega“ indiviidiks) sõltub mitmetest teguritest, kõige
sagedamini haiguse ulatusest esmase ravimise ajal. Siin väljapakutud meetodeid võib
praktiseerida ka neoadjuvantravi tingimustes, st meetodit võib rakendada enne
esmast/lõplikku ravi. Mõnedes teostusvariantides on indiviidi eelnevalt ravitud.
Mõnedes teostusvariantides ei ole indiviidi eelnevalt ravitud. Mõnedes
10 teostusvariantides on raviks esmavaliku ravi.

On arusaadav, et siinkirjeldatud leiutise aspektid ja teostusvariandid hõlmavad
„koosneb“ ja/või „koosneb põhiliselt“ aspekte ja teostusvariante.

Kombinatsioonravi kemoterapeutikumiga

Käesolevas leiutises on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks indiviidi primaarse
15 kasvaja ravimise meetodites, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja
albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse
vähemalt ühe muu kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides on
taksaaniks mis tahes (ning mõnedes teostusvariantides on selles peamiselt) paklitakseel,
dotsetakseel ja ortatakseel. Mõnedes teostusvariantides sisaldab nanoosakeseline
20 kompositsioon Abraxane™. Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks mis
tahes (ja mõnedes teostusvariantides on see valitud rühmast, kuhu kuuluvad)
antimetaboliit (kaasa arvatud nukleosiidi analoogid), plaatinal põhinev aine, alküüliv
aine, türosiinkinaasi inhibiitor, antratsükliiline antibiootikum, vinka-alkaloid,
proteasoomi inhibiitor, makroliid ja topoisomeraasi inhibiitor.

25 Mõnedes teostusvariantides hõlmab ravi indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja
albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse
vähemalt ühe muu kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides on
paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm.
Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsioon
30 oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes

- teostusvariantides on albumiini massisuhe paklitakseeli suhtes kompositsioonis ligikaudu 18:1 või alla selle, näiteks 9:1 või alla selle. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseel albumiiniga kaetud. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseeli/albumiini kompositsioon on oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseel on kaetud albumiiniga. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsiooniks Abraxane™.
- 5
- 10 Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks indiviidi ravimise meetodites, mis hõlmavad indiviidile: a) efektiivse koguse Abraxane™ ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu kemoterapeutikumi manustamist. Eelistatud ravimikombinatsioonideks Abraxane™-ga järjestikuselt või samaaegselt manustamiseks on need, mille puhul üksikkomponente omavahel võrreldes on näha suuremat antiproliferatiivset aktiivsust, eriti kombinatsioonid, mis viivad proliferatiivsete kudede taandumisele ja/või proliferatiivsetest haigustest terveks ravimiseni.
- 15
- Siinkirjeldatud kemoterapeutikumideks võivad olla kemoterapeutilised ained ise, nende farmatseutiliselt aktsepteeritud soolad ning nende farmatseutiliselt aktsepteeritud estrid, samuti stereoisomeerid, enantiomeerid, ratseemilised segud ja muud sellised. Sellisel kirjeldatud kemoterapeutikumi või kemoterapeutikume võib manustada ka farmatseutilise kompositsioonina, mis sisaldab ainet (aineid), milles farmatseutiline kompositsioon sisaldab farmatseutiliselt aktsepteeritud kandjavehiikulit või muud sarnast.
- 20
- 25 Kemoterapeutikum võib olla nanoosakeste kompositsiooni koosseisus. Näiteks on mõnedes teostusvariantides välja pakutud meetod indiviidi vähktõve ravimiseks, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühte muud kemoterapeutilist ainet ja kandjavalgu (näiteks albumiini) sisaldava kompositsiooni manustamist. Mõnedes teostusvariantides hõlmab meetod indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli (nagu Abraxane™) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava
- 30

- kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühte muud kemoterapeutilist ainet ja kandjavalku (näiteks albumiini) sisaldava kompositsiooni manustamist. Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks mis tahes (ning mõnedes teostusvariantides on see valitud rühmast, kuhu kuuluvad) tiokolhitsiin või selle derivaadid (näiteks dimeerne tiokolhitsiin, kaasa arvatud näiteks nab-5404, nab-5800 ja nab-5801), rapamütsiin või selle derivaadid ning geldanamütsiin või selle derivaadid (näiteks 17-allüülaminogeldanamütsiin (17-AAG)). Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks rapamütsiin. Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks 17-AAG.
- 5
- 10 Siin on ära toodud võimalike kemoterapeutikumide tüüpiline ja mittepiirav nimekiri. Sobivate kemoterapeutikumide hulka kuuluvad näiteks vinka-alkaloidid, ained, mis takistavad mikrotuubulite moodustumist (näiteks kolhitsiinid ja selle derivaadid), antiangiogeensed ained, terapeutilised antikehad, EGFR vastu suunatud ained, türosiinkinaasi vastu suunatud ained (näiteks türosiinkinaasi inhibiitorid),
- 15 üleminekumetallide kompleksid, proteasoomi inhibiitorid, antimetaboliidid (näiteks nukleosiidi analoogid), alküülivad ained, plaatinal põhinevad ained, antratsükliini antibiootikumid, topoisomeraasi inhibiitorid, makroliidid, terapeutilised antikehad, retinoidid (näiteks kõik-trans retinoiinhapped või nende derivaadid), geldanamütsiin või selle derivaat (näiteks 17-AAG) ning teised hästi teadaolevad standardsed
- 20 kemoterapeutikumid.
- Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks ükskõik milline järgnevatest (ning mõnedes teostusvariantides on see valitud rühmast, kuhu kuuluvad): adriamütsiin, kolhitsiin, tsüklofosfamiid, aktinomütsiin, bleomütsiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin, epirubitsiin, mitomütsiin, metotreksaat, mitoksantroon, fluorouratsiil, karboplatiin,
- 25 karmustiin (BCNU), metüül-CCNU, tsisplatiin, etoposiid, interferoonid, kamptotetsiin ja selle derivaadid, fenesteriin, taksaanid ja selle derivaadid (nagu paklitakseel ja selle derivaadid, taksoteer ja selle derivaadid ja muud sellised), topotekaan, vinblastiin, vinkristiin, tamoksifeen, piposulfaan, nab-5404, nab-5800, nab-5801, irinotekaan, HKP, ortatakseel, gemtsitabiin, Herceptin®, vinorelbiin, Doxil®, kapetsitabiin, Alimta®,
- 30 Avastin®, Velcade®, Tarceva®, Neulasta®, lapatiniib, sorafeniib, selle derivaadid, teadaolevad kemoterapeutikumid ja muud sellised. Mõnedes teostusvariantides on

kemoterapeutikumiks tiokolhitsiini derivaati ja valgulist kandjat (näiteks albumiini) sisaldavaid nanoosakesi sisaldav kompositsioon.

Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks antineoplastiline aine, hõlmates, mittepiiravalt, karboplatiini, Navelbine[®] (vinorelbiin), antratsükliini (Doxil[®]),
5 lapatiniibi (GW57016), Herceptin[®], gemsitabiini (Gemzar[®]), kapetsitabiini (Xeloda[®]), Alimta[®], tsiplatiini, 5-fluorouratsiili, epirubitsiini, tsüklofosfamiidi, Avastin[®], Velcade[®] jne.

Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikum muude kasvaja kasvuga seotud faktorite, näiteks EGFR, ErbB2 (tuntud ka kui Herb), ErbB3, ErbB4 või TNF, antagonistiks. Mõnel puhul võib olla kasulik manustada indiviidile ka üht või enamat tsütokiini. Mõnedes teostusvariantides on raviaineks kasvu inhibeeriv aine. Sobivateks kasvu inhibeerivate ainete annusteks on sellised, mida praegu kasutatakse ning neid võib kasvu inhibeeriva aine ja taksaani kombineeritud toime tõttu (koostoime) vähendada.

Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks kemoterapeutiline aine, mis ei ole anti-VEGF antikeha, HER2 antikeha, interferoon ja HGF β antagonist.

Viide kemoterapeutikumile kehtib siin kemoterapeutikumi või tema derivaatide kohta ning antud leiutise kohaselt on teostusvariantides võimalikud ja hõlmatud mõlemad (aine; aine või derivaat/derivaadid). Kemoterapeutikumide või teiste keemiliste rühmade „derivaatide“ või „analoogide“ hulka kuuluvad, mittepiiravalt, ühendid, mis on kemoterapeutikumiga või keemilise rühmaga struktuurselt sarnased või kuuluvad kemoterapeutikumiga või keemilise rühmaga samasse keemiliste ühendite klassi. Mõnedes teostusvariantides säilitab kemoterapeutikumi või keemilise rühma derivaat või analoog kemoterapeutikumiga või keemilise rühmaga sarnased keemilised ja/või füüsikalised omadused (kaasa arvatud näiteks funktsionaalsus).

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodites indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse türosiinkinaasi manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodites indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli

ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse türosiinkinaasi manustamist. Sobivate türosiinkinaaside hulka kuuluvad näiteks imatiniib (Gleevec®), gefitiniib (Iressa®), Tarceva, Sutent® (sunitiniibmalaat) ja lapatiniib. Mõnedes teostusvariantides on türosiinkinaasi inhibiitoriks lapatiniib. Mõnedes teostusvariantides on türosiinkinaasi inhibiitoriks Tarceva. Tarceva on inimese I tüüpi epidermaalse kasvufaktori/epidermaalse kasvufaktori retseptori (HER1/EGFR - *human epidermal growth factor type 1/epidermal growth factor receptor*) inhibiitori väike molekul, mis III faasi kliinilises uuringus näidati suurendavat kaugelearenenud mitteväikeserakulise kopsuvähiga (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) indiviidide elulemust. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud rinnavähi raviks, kaasa arvatud metastaatilise rinnavähi raviks ning rinnavähi raviks neoadjuvantravi tingimustes. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud kaugelearenenud tahkete kasvaja raviks. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks EGFR-e ekspresseerivate kasvaja proliferatsiooni inhibeerimise meetodis imetajal, mis hõlmab selliste kasvajatega nakatatud imetajale Abraxane™ ja gefitiniibi manustamist, kusjuures gefitiniibi manustatakse pulseeriva annustamisega.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse antimetaboliidi (näiteks nukleosiidi analoogi, kaasa arvatud näiteks puriini ja pürimidiini analoogid) manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse antimetaboliidi manustamist. "Antimetaboliit" on aine, mis sarnaneb struktuurilt metaboliidile, kuid keha ei suuda seda produktiivsel moel kasutada. Paljud antimetaboliidid takistavad nukleiinhapete, RNA ja DNA tootmist. Antimetaboliidiks võib olla näiteks nukleosiidi analoog, kuhu kuuluvad, mittepiiravalt, asatsidiin, asatiopriin, kapetsitabiin (Xeloda®), tsütarabiin, kladribiin, tsütosiin-arabinosiid (ara-C, tsütosaar), doksifluridiin, fluorouratsiil (näiteks 5-fluorouratsiil), UFT, hüdroksüürea, gemtsitabiin, merkaptopuriin, metotreksaat, tioguaaniin (näiteks 6-tioguaaniin). Teiste

antimetaboliitide hulka kuuluvad näiteks L-asparaginaas (Elspa), dakarbasiin (DTIC), 2-deoksü-D-glükoos ja prokarbasiin (matulaan). Mõnedes teostusvariantides on nukleosiidi analoogiks ükskõik milline järgnevatest (ja mõnedes teostusvariantides on see valitud rühmast, kuhu kuuluvad): gemtsitabiin, fluorouratsiil ja kapetsitabiin.

5 Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud metastaatilise rinnavähi või lokaalselt kaugelearenenud rinnavähi raviks. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud kasutamiseks metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravimeetodis. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud rinnavähi raviks neoadjuvantravi tingimustes. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette

10 nähtud mis tahes NSCLC, metastaatilise kolorektaalvähi, pankrease vähi või kaugelearenenud tahke kasvaja raviks.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b)

15 efektiivse koguse alküüliva aine manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse alküüliva aine manustamist. Sobivate alküülivate ainete hulka kuuluvad, mittepiiravalt,

20 tsüklofosfamiid (Cytosan), kloorambutsiil, melfalaan, karmustiin (BCNU), tiotepa, busulfaan, alküülsulfonaadid, etüleenimiinid, lämmastiksinepi analoogid, estramustiin-naatriumfosfaat, ifosfamiid, nitrosouread, lomustiin ja streptosotsiin. Mõnedes teostusvariantides on alküülivaks aineks tsüklofosfamiid. Mõnedes teostusvariantides manustatakse tsüklofosfamiidi enne nanoosakeste kompositsiooni manustamist.

25 Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud varajases staadiumis rinnavähi raviks. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud rinnavähi raviks adjuvantravi või neoadjuvantravi tingimustes.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b)

30 efektiivse koguse plaatinal põhineva aine manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise

meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse plaatinal põhineva aine manustamist. Sobivate plaatinal põhinevate ainete hulka kuuluvad, mittepiiravalt, karboplatiin, tsisplatiin ja oksaliplatiin. Mõnedes teostusvariantides on plaatinal põhinevaks aineks karboplatiin. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud: rinnavähi (HER2-positiivne või HER2-negatiivne, kaasa arvatud metastaatiline rinnavähk ja kaugelearenenud rinnavähk); kopsuvähi (kaasa arvatud NSCLC, esimese rea NSCLC, SCLC ja kaugelearenenud pahaloomulised tahked kasvavad kopsus); munasarjavähi, pea- ja kaelavähi ning melanoomi (kaasa arvatud metastaatiline melanoom) raviks.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse antratsükliini antibiootikumi manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse antratsükliini antibiootikumi manustamist. Sobivate antratsükliini antibiootikumide hulka kuuluvad, mittepiiravalt, Doxil®, aktinomütsiin, daktinomütsiin, daunorubitsiin (daunomütsiin), doksorubitsiin (adriamütsiin), epirubitsiin, idarubitsiin, mitoksantroon, valrubitsiin. Mõnedes teostusvariantides on antratsükliini antibiootikumiks ükskõik milline järgnevatest (ja mõnedes teostusvariantides on see valitud rühmast, kuhu kuuluvad): Doxil®, epirubitsiin ja doksorubitsiin. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud varases staadiumis rinnavähi raviks. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud rinnavähi raviks adjuvantravi või neoadjuvantravi tingimustes.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vinka-alkaloidi manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini

sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse vinka-alkaloidi manustamist. Sobivate vinka-alkaloidide hulka kuuluvad näiteks, mittepiiravalt, vinblastiin, vinkristiin, vindesiin, vinorelbiin (Navelbine®) ja VP-16. Mõnedes teostusvariantides on vinka-alkaloidiks vinorelbiin (Navelbine®). Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud IV staadiumis rinnavähi ja kopsuvähi raviks.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse makroliidi manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse makroliidi manustamist. Sobivate makroliidide hulka kuuluvad näiteks rapamütsiin, karbomütsiin ja erütromütsiin. Mõnedes teostusvariantides on makroliidiks rapamütsiin või selle derivaat. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud tahke kasvaja raviks.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse topoisomeraasi inhibiitori manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse topoisomeraasi inhibiitori manustamist. Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks topoisomeraasi inhibiitor, mis hõlmab näiteks topoisimeraas I inhibiitorit ja topoisomeraas II inhibiitorit. Iseloomulike topomeraas I inhibiitorite hulka kuuluvad, mittepiiravalt, kamptotetsiin, näiteks irinotekaan ja topotekaan. Iseloomulike topomeraas II inhibiitorite hulka kuuluvad, mittepiiravalt, amsakriin, etoposiid, etoposiidfosfaat ja teniposiid.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse antiangiogeense aine manustamist. Mõnedes antud leiutise

5 teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™) ning b) efektiivse koguse antiangiogeense aine manustamist. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud metastaatilise rinnavähi raviks, rinnavähi raviks

10 adjuvantravi või neoadjuvantravi tingimustes, kopsuvähi (näiteks esmavaliku ravi kaugelearenenud NSCLC ja NSCLC) raviks, munasarjavähi raviks ning melanoomi (kaasa arvatud metastaatilise melanoomi) raviks.

Paljud antiangiogeensed ained on kindlaks tehtud ja erialaselt tuntud, sealhulgas need, mida on loetlenud Carmeliet ja Jain (2000). Antiangiogeensed ained võivad olla kas

15 looduslikud või mittelooduslikud. Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumiks sünteetiline antiangiogeenne peptiid. Näiteks on varem teatatud, et väikeste sünteetiliste proapoptootilise peptiidide antiangiogeenne aktiivsus hõlmab kahte funktsionaalset domeeni, millest üks on suunatud kasvaja mikroveresoontes CD13 retseptoritele (aminopeptidaas N) ja teine takistab mitokondrite membraani järgmisi sissetõmbeid

20 (*Nat. Med.* 1999, 5(9):1032-8). Teise põlvkonna dimeersel peptiidil CNGRC-GG-d(KLAKLAK)2, mille nimeks sai HKP (*Hunter Killer Peptide*), leiti olevat täiustatud kasvajakavastane aktiivsus. Seepärast on mõnedes teostusvariantides antiangiogeenseks peptiidiks HKP. Mõnedes teostusvariantides on antiangiogeenseks aineks aine, mis ei ole anti-VEGF antikheha (nagu Avastin®).

25 Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse proteasoomi inhibiitori (näiteks bortesomiib (Velcade)) manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid

30 kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni

(nagu AbraxaneTM) ning b) efektiivse koguse proteasoomi inhibiitori (näiteks bortesomiib (Velcade)) manustamist.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse terapeutilise antikeha manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu AbraxaneTM) ning b) efektiivse koguse terapeutilise antikeha manustamist. Sobivate terapeutiliste antikehade hulka kuuluvad, mittepiiravalt, anti-VEGF antikeha (nagu Avastin® (bevatsisumab)), anti-HER2 antikeha (nagu Herceptin® (trastusumab)), Erbitux® (tsetuksimab), CampathTM (alemtusumab), MyelotargTM (gemtusumab), Zevalin (ibritumomab-tiuksetaan, Rituxan (rituksimab) ja Bexxar (tositumomab). Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud HER2-positiivse rinnavähi raviks, kaasa arvatud kaugelearenenud rinnavähi raviks, metastaatilise rinnavähi raviks, rinnavähi raviks adjuvantravi tingimustes ja vähiraviks neoadjuvantravi tingimustes. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud mis tahes metastaatilise rinnavähi raviks, rinnavähi raviks adjuvantravi tingimustes ja neoadjuvantravi tingimustes, kopsuvähi (näiteks esimese rea kaugelearenenud NSCLC ja NSCLC) raviks, munasarjavähi raviks, pea- ja kaelavähi raviks ning melanoomi (kaasa arvatud metastaatiline melanoom) raviks. Näiteks on mõnedes teostusvariantides välja pakutud kompositsioonid HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi raviks indiviidil, kusjuures indiviidile manustatakse 125 mg/m² paklitakseli/albumiini nanoosakeste kompositsiooni (nagu AbraxaneTM) iga nädal kolme nädala jooksul (neljas nädal ravimita), samaaegselt koos Herceptin®-iga.

Mõnedes teostusvariantides manustatakse lisaks nanoosakeste kompositsioonis olevale taksaanile kahte või enamat kemoterapeutikumi. Need kaks või enam kemoterapeutikumi võivad (kuid mitte tingimata) kuuluda kemoterapeutikumide erinevatesse klassidesse. Siin on toodud ka näiteid sellistest kombinatsioonidest. Võimalikud on ka muud kombinatsioonid.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni, b) efektiivse koguse antimetaboliidi (näiteks nukleosiidi analoogi nagu gemtsitabiin) ning c) antratsükliini antibiootikumi (nagu epirubitsiin) manustamist. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu AbraxaneTM), b) efektiivse koguse antimetaboliidi (näiteks nukleosiidi analoogi nagu gemtsitabiin) ning c) antratsükliini antibiootikumi (nagu epirubitsiin) manustamist. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud rinnavähi raviks neoadjuvantravi tingimustes. Näiteks on välja pakutud mõnedes teostusvariantides kompositsioonid kasutamiseks lokaalse kaugelearenenud/põletikulise vähktõve ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile 220 mg/m² paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsiooni (nagu AbraxaneTM) manustamist iga kahe nädala tagant; 2000 mg/m² gemtsitabiini manustamist iga kahe nädala tagant ja 50 mg/m² epirubitsiini manustamist iga kahe nädala tagant. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks rinnavähi ravimise meetodis indiviidil adjuvantravi tingimustes, mis hõlmab indiviidile 175 mg/m² paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsiooni (nagu AbraxaneTM) manustamist iga kahe nädala tagant; 2000 mg/m² gemtsitabiini manustamist iga kahe nädala tagant ja 50 mg/m² epirubitsiini manustamist iga kahe nädala tagant.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni, b) efektiivse koguse plaatinal põhineva aine (nagu karboplatiin) ning c) terapeutilise antikeha (näiteks ant-HER2 antikeha (nagu Herceptin®) ja anti-VEGF antikeha (nagu Avastin®)) manustamist. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu AbraxaneTM), b) efektiivse koguse plaatinal põhineva aine (nagu karboplatiin) ning c) terapeutilise antikeha (näiteks ant-HER2 antikeha (nagu Herceptin®) ja anti-VEGF antikeha (nagu Avastin®)) manustamist. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioon

ette nähtud mis tahes kaugelearenenud rinnavähi, metastaatilise rinnavähi ravimiseks, rinnavähi ravimiseks adjuvantravi tingimustes ning kopsuvähi (kaasa arvatud NSCLC ja kaugelearenenud NSCLC) ravimiseks. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks metastaatilise rinnavähi ravimise meetodis indiviidil, mis

5 hõlmab indiviidile 75 mg/m² paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsiooni (nagu Abraxane™) ja karboplatiini, AUC=2, manustamist, kusjuures manustamine toimub kord nädalas kolme nädala vältel, neljas nädal jäetakse ravimita. Mõnedes teostusvariantides sisaldab ravi ligikaudu 2-4 mg/kg Herception® iganädalast manustamist.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja

10 ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni, b) efektiivse koguse plaatinal põhineva aine (nagu karboplatiin) ning c) vinka-alkaloidi (nagu Navelbine®) manustamist. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse

15 koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™), b) efektiivse koguse plaatinal põhineva aine (nagu karboplatiin) ning c) vinka-alkaloidi (nagu Navelbine®) manustamist. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud kopsuvähi ravimiseks.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid

20 kasutamiseks kasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni, b) efektiivse koguse alküüliva aine (nagu tsüklofosfamid) ning c) antratsükliilise antibiootikumi (nagu adriamütsiin) manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kasvaja ravimise

25 meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™), b) efektiivse koguse alküüliva aine (nagu tsüklofosfamid) ning c) antratsükliilise antibiootikumi (nagu adriamütsiin) manustamist. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud varases staadiumis rinnavähi ravimiseks. Mõnedes

30 teostusvariantides on kompositsioonid ette nähtud rinnavähi ravimiseks adjuvantravi või neoadjuvantravi tingimustes. Näiteks on välja pakutud mõnedes teostusvariantides kompositsioonid kasutamiseks indiviidi varases staadiumis rinnavähi ravimise meetodis,

mis hõlmab 260 mg/m² paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsiooni (nagu Abraxane™), 60 mg/m² adriamütsiini ja 600 mg/m² tsüklofosfamiidi manustamist, kusjuures manustamine toimub üks kord iga kahe nädala tagant.

Muud teostusvariandid on ära toodud tabelis 1. Näiteks on mõnedes teostusvariantides
5 välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks indiviidi kaugelearenenud rinnavähi ravimise meetodis, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™), b) efektiivse koguse karboplatiini manustamist. Mõnedes teostusvariantides hõlmab ravi täiendavalt indiviidile efektiivse koguse Herceptin® manustamist. Mõnedes
10 teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks metastaatilise rinnavähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™), b) efektiivse koguse gemtsitabiini manustamist. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kaugelearenenud mitte-
15 väikeserakulise kopsuvähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni (nagu Abraxane™), b) efektiivse koguse karboplatiini manustamist.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioon, mis sisaldab taksaani (nagu paklitakseel, dotsetakseel või ortatakseel) ja valgulist kandjat (näiteks albumiini)
20 sisaldavaid nanoosakesi (nagu Abraxane™) ning vähemalt ühte muud kemoterapeutikumi. Siinkirjeldatud kompositsioon võib sisaldada proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) ravimiseks efektiivset kogust taksaani ja kemoterapeutikumi. Mõnedes teostusvariantides on kemoterapeutikumi ja taksaani kompositsioonis etteantud suhtes, näiteks siinkirjeldatud massisuhetes. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja
25 pakutud sünergiline kompositsioon, mis koosneb efektiivsest kogusest taksaani (nagu paklitakseel, dotsetakseel või ortatakseel) nanoosakesi sisaldavast kompositsioonist ja efektiivsest kogusest vähemalt ühest kemoterapeutikumist.

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab taksaani ja valgulist kandjat (näiteks albumiini) sisaldavaid
30 nanoosakesi ja on ette nähtud kasutamiseks proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) ravimiseks, kusjuures nimetatud kasutamine hõlmab vähemalt ühe muu

kemoterapeutikumi samaaegset ja/või järjestikust manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud kemoterapeutikumi sisaldav farmatseutiline kompositsioon kasutamiseks proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) ravimiseks, kusjuures nimetatud kasutamine hõlmab taksaani ja valgulist kandjat (näitkes albumiini)

5 sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni samaaegset ja/või järjestikust manustamist. Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud taksaani sisaldavate nanoosakeste kompositsioonid ning kompositsioonid, mis sisaldavad vähemalt ühte muud kemoterapeutikumi kas samaaegseks ja/või järjestikuseks kasutamiseks proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) ravimiseks.

10 *Manustamisviisid*

Kompositsiooni, mis sisaldab taksaani sisaldavaid nanoosakesi (viidatud ka kui „nanoosakeste kompositsioonile“) ja kemoterapeutikumi võib manustada kas üheaegselt (s.o üheaegne manustamine) ja/või järgemööda (s.o järjestikune manustamine).

Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni ja

15 kemoterapeutikumi (kaasa arvatud siinkirjeldatud spetsiifilised kemoterapeutikumid) üheaegselt. Termin „üheaegne manustamine“ tähendab siinkasutatuna, et nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamisel ei ole ajaline eraldatus pikem kui 15 minutit, näiteks mitte enam kui 10 minutit, 5 minutit või 1 minut. Kui ravimeid manustatakse üheaegselt, võivad nanoosakestes olev ravim ja kemoterapeutikum olla

20 ühes ja samas kompositsioonis (st kompositsioon sisaldab mõlemat, nii nanoosakeste kompositsiooni kui kemoterapeutikumi) või erinevates kompositsioonides (st nanoosakesed on ühes kompositsioonis ja kemoterapeutikum teises kompositsioonis). Näiteks võivad taksaan ja kemoterapeutikum olla ühesainsas kompositsioonis, mis sisaldab vähemalt kahesuguseid erinevaid nanoosakesi, kusjuures osad kompositsioonis

25 olevatest nanoosakestest sisaldavad taksaani ja kandjavalku ning teised kompositsioonis olevad nanoosakesed sisaldavad kemoterapeutikumi ja kandjavalku. Leiutis peab selliseid kompositsioone võimalikuks ja hõlmab neid. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakestes ainult taksaan. Mõnedes teostusvariantides saab nanoosakeste kompositsioonis ja kemoterapeutikumis olevat ravimit ühendada taksaani ja/või

30 kemoterapeutikumi täiendavate annustega.

Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi järgemööda. Termin „järjestikuline manustamine“ tähendab siinkasutatuna, et nanoosakeste kompositsioonis ja kemoterapeutikumis oleva ravimi manustamisel on ajaline eraldatus pikem kui 15 minutit, näiteks 20 minutit, 30 minutit, 5 40 minutit, 50 minutit, 60 minutit või rohkem. Esimesena võib manustada nii nanoosakeste kompositsiooni kui ka kemoterapeutikumi. Nanoosakeste kompositsioon ja kemoterapeutikum on erinevates kompositsioonides, mis võivad olla koos kas samas pakendis või eraldi pakendites.

Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi 10 manustamine samaaegne, st nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamise ajad kattuvad üksteisega. Mõnedes teostusvariantides toimub nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine mitte-samaaegselt. Näiteks lõpetatakse mõnedes teostusvariantides nanoosakeste kompositsiooni manustamine enne kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides lõpetatakse 15 kemoterapeutikumi manustamine enne nanoosakeste kompositsiooni manustamist. Sellise kahe mitte-samaaegse manustamise vaheline aeg võib varieeruda kahest nädalast kaheksa nädalani, olles näiteks ligikaudu neli nädalat.

Ravimit sisaldava nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi annustamise sagedust võib ravikuuri jooksul kohandada, tuginedes manustamisel arsti otsusele. Eraldi 20 manustamise korral võib ravimit sisaldavat nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustada annustamisel erinevate sagedustega või erinevate intervallidega. Näiteks võib ravimit sisaldavat nanoosakeste kompositsiooni manustada kord nädalas, samas võib kemoterapeutikumi manustada suurema või väiksema sagedusega. Mõnedes teostusvariantides võib kasutada nanoosakeste kompositsiooni ja 25 kemoterapeutikumi sisaldavat ravimit püsivalt pidevalt vabastava preparaadina. Toimeaine pideva vabastamise saavutamiseks on tuntud erinevad preparaadid ja scadmed.

Nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi saab manustada, kasutades kas sama manustamisviisi või erinevaid manustamisviise. Mõnedes teostusvariantides (nii 30 üheaegsel manustamisel kui ka järjestikusel manustamisel) manustatakse nanoosakeste kompositsioonis olevat taksaani ja kemoterapeutikumi varem kindlaksmääratud suhtes.

Näiteks on mõnedes teostusvariantides nanoosakeste kompositsioonis oleva taksaani ja kemoterapeutikumi massisuhe ligikaudu 1:1. Mõnedes teostusvariantides võib massisuhe olla vahemikus ligikaudu 0,001 kuni ligikaudu 1 ja vahemikus ligikaudu 1000 kuni ligikaudu 1 või vahemikus ligikaudu 0,01 kuni ligikaudu 1 ja vahemikus 100 kuni 5 ligikaudu 1. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsioonis oleva taksaani ja kemoterapeutikumi massisuhe ligikaudu väiksem kui ükskõik milline järgnevatest suhetest: 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 ja 1:1. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsioonis oleva taksaani ja kemoterapeutikumi massisuhe ligikaudu suurem kui ükskõik milline järgnevatest 10 suhetest: 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Võimalikuks peetakse ka muid massisuhteid.

Taksaani ja/või kemoterapeutikumi jaoks vajalikud annused võivad (kuid mitte tingimata) olla väiksemad kui need, mida nõutakse tavaliselt, kui iga ainet manustatakse üksi. Seega manustatakse mõnedes teostusvariantides ravimit sisaldavat nanoosakeste 15 kompositsiooni ja/või kemoterapeutikumi subterapeutilises koguses. „Subterapeutiline kogus“ või „subterapeutiline tase“ viitavad kogusele, mis on väiksem kui terapeutiline kogus, see tähendab kogus, mida tavaliselt kasutatakse, kui nanoosakeste kompositsiooni ja/või kemoterapeutikumi manustatakse üksi. Vähendamine võib üldjoontes kajastuda antud manustamisel annustatud koguses ja/või kogu antud ajaperioodil annustatud 20 koguses (vähendatud sagedus).

Mõnedes teostusvariantides manustatakse piisavalt kemoterapeutikumi, mis võimaldab vähendada nanoosakeste kompositsioonis oleva ravimi annust, võrreldes sama taseme ravitoime saavutamiseks vajaliku tavapärase annusega vähemalt ligikaudu 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% või rohkem. Mõnedes teostusvariantides 25 manustatakse nanoosakeste kompositsiooni piisavalt nii, et see võimaldab vähendada kemoterapeutikumis oleva ravimi annust, võrreldes sama taseme ravitoime saavutamiseks vajaliku tavapärase annusega vähemalt ligikaudu 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% või rohkem.

Mõnedes teostusvariantides vähendatakse mõlema, nii nanoosakeste kompositsioonis 30 oleva taksaani kui ka kemoterapeutikumi annust, võrreldes nende vastavate tavapäraste annustega üksi manustamise korral. Mõnedes teostusvariantides manustatakse mõlemat,

nii nanoosakeste kompositsioonis olevat taksaani kui ka kemoterapeutikumi subterapeutiliselt, st vähendatud tasemel. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsiooni ja/või kemoterapeutikumi annus oluliselt väiksem kui kehtestatud maksimaalne talutav annus (MTD). Näiteks on nanoosakeste kompositsiooni ja/või kemoterapeutikumi annus väiksem kui umbes 50%, 40%, 30%, 20% või 10% MTD-st.

Kasutada võib siinkirjeldatud manustamise konfiguratsioonide kombinatsioone. Siinkirjeldatud kombinatsioonravi meetodeid võib kasutada kas monoterapiana või koos mõne teise raviviisiga nagu operatsioon, kiiritusravi, kemoterapia, immunoterapia, geeniterapia ja muu selline. Lisaks võib indiviid, kellel on suurem risk proliferatiivse haiguse arenemiseks, saada ravi haiguse arengu pärssimiseks ja/või edasilükkamiseks.

Eriala asjatundjatele on arusaadav, et kemoterapeutikumide sobivad annused on ligikaudu sellised, mida kliinilises ravis, kus kemoterapeutikumi manustatakse monoterapiana või kombineerituna koos teiste kemoterapeutikumidega, juba kasutatakse. Muudatused annustes sõltuvad tõenäoliselt ravitava seisundist. Nagu on ülalpool mõnedes teostusvariantides kirjeldatud, võib kemoterapeutikume manustada vähendatud tasemel.

Siinkirjeldatud nanoosakeste kompositsiooni saab indiviidile (näiteks inimesele) manustada erinevate manustamisteede kaudu, näiteks parenteraalselt, sealhulgas intravenoosselt, intraarteriaalselt, intraperitoneaalselt, intrapulmonaarselt, suu kaudu, inhalatsiooni teel, intravesikulaarselt, intramuskulaarselt, intratrahheaalselt, subkutaanselt, intraokulaarselt, intratekaalselt või transdermaalselt. Näiteks saab nanoosakeste kompositsiooni hingamisteede ravimiseks manustada inhalatsiooni teel. Kompositsiooni saab kasutada hingamisteede haiguste, näiteks kopsufibroosi, *bronchiolitis obliterans*'i, kopsuvähi, bronhoalveolaarse kartsinoomi ja muude selliste raviks. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni intravenoosselt. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni suu kaudu.

Nanoosakeste kompositsiooni manustamisel sõltub annustamise sagedus kombinatsioonravi laadist ning konkreetsest ravitavast haigusest. Annustamise

iseloomulike sageduste hulka kuuluvad, mittepiiravalt, iga nädal ilma pausita; iga nädal kolmel nädalal neljast; üks kord iga kolme nädala järel; üks kord iga kahe nädala järel; iga nädal kahel nädalal kolmest. Vt ka tabelit 1.

Taksaani annus nanoosakeste kompositsioonis varieerub sõltuvalt kombinatsioonravi
 5 laadist ning konkreetsest ravitavast haigusest. Annus peab olema piisav soovitud vastuse, näiteks konkreetse haiguse ravivastuse või profülaktilise vastuse, saavutamiseks. Taksaani (mõnedes teostusvariantides paklitakseeli) iseloomulik annus nanoosakeste kompositsioonis hõlmab, mittepiiravalt, ükskõik millist järgnevatest: ligikaudu 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m²,
 10 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m² ja 300 mg/m². Näiteks võib paklitakseeli annus nanoosakeste kompositsioonis olla vahemikus 100-400 mg/m² selle manustamisel 3-nädalase ajakava järgi või 50-250 mg/m² manustamisel iganädalase ajakavaga. Vt ka tabelit 1.

Nanoosakeste kompositsiooni (näiteks paklitakseeli/albumiini nanoosakeste
 15 kompositsiooni nagu Abraxane™) manustamise annustamise iseloomulike ajakavade hulka kuuluvad, mittepiiravalt, 100 mg/m², kord nädalas, ilma pausita; 75 mg/m² kord nädalas, 3 nädalal neljast; 100 mg/m², kord nädalas, 3 nädalal neljast; 125 mg/m², kord nädalas, 3 nädalal neljast; 125 mg/m², kord nädalas, 2 nädalal kolmest; 130 mg/m², kord nädalas, ilma pausita; 175 mg/m², üks kord iga kahe nädala järel; 260 mg/m², üks kord
 20 iga kahe nädala järel; 260 mg/m², üks kord iga 3 nädala järel; 180-300 mg/m², iga kolme nädala järel; 60-175 mg/m², kord nädalas, ilma pausita. Lisaks saab taksaani (üksi või kombinatsioonravis) manustada järgmise siinkirjeldatud metronoomse annustamisrežiimi põhjal.

Nanoosakeste kompositsiooni (nagu paklitakseeli/albumiini nanoosakeste
 25 kompositsiooni nagu Abraxane™) ja teiste ainete manustamisel kuuluvad annustamise iseloomulike ajakavade hulka kombinatsioonravis, mittepiiravalt, 125 mg/m² kord nädalas, kahel nädalal kolmest, pluss 825 mg/m² Xeloda® iga päev; 260 mg/m² üks kord iga kahe nädala järel, pluss 60 mg/m² adriamütsiini ja 600 mg/m² tsüklofosfamiidi, üks kord iga kahe nädala järel; 220-340 mg/m² üks kord iga kolme nädala järel, pluss
 30 karboplatiin, AUC=6, üks kord iga kolme nädala järel; 100-150 mg/m² kord nädalas, pluss karboplatiin, AUC=6, üks kord iga kolme nädala järel; 175 mg/m² üks kord iga

kahe nädala järel, pluss 2000 mg/m² gemtsitabiini ja 50 mg/m² epirubitsiini, üks kord iga kahe nädala järel; ja 75 mg/m² kord nädalas, kolmel nädalal neljast, pluss karboplatiin, AUC=2, kord nädalas, kolmel nädalal neljast.

5 Mõnedes teostusvariantides manustatakse taksaani nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 äratoodud annustamisrežiimile.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks rinnavähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 1 kuni 35 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine olla ükskõik milline tabelis 1 ridadel 1 kuni 35 äratoodud annustamiskeemist. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks metastaatilise rinnavähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 2, 4-8 ja 10-15 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 2, 4-8 ja 10-15 äratoodud annustamiskeemidest.

20 Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks indiviidi kauglearenenud rinnavähi ravimise meetodis, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 1 ja 16 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine olla mis tahes tabelis 1 ridadel 1 ja 16 märgitud annustamiskeemist. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks indiviidi IV staadiumis rinnavähi ravimise meetodis, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 real 3 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes

teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine olla selline, nagu on märgitud annustamisskeemis tabelis 1 real 3.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks rinnavähi ravimise meetodis indiviidil adjuvantravi tingimustes, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 18 kuni 24 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 18 kuni 24 äratoodud annustamisskeemidest.

10 Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks rinnavähi ravimise meetodis indiviidil adjuvantravi tingimustes, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 25 kuni 35 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib
15 nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 25 kuni 35 äratoodud annustamisskeemidest.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kopsuvähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b)
20 efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 36 kuni 48 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 36 kuni 48 äratoodud annustamisskeemidest.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks NSCLC
25 (kaasa arvatud kaugelearenenud NSCLC ja esimese rea NSCLC) ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 36-40 ja 42-43 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja
30 kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel

36-40 ja 42-43 äratoodud annustamisskeemidest. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks kauglearenenud pahaloomulise tahke kopsukasvaja ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 real 41 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt annustamisskeemile, mis on äratoodud tabelis 1 real 41. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks SCLC ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 real 48 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt annustamisskeemile, mis on ära toodud tabelis 1 real 48.

15 Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks munasarjavähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 49 kuni 52 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 49 kuni 52 äratoodud annustamisskeemidest.

25 Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks pea- ja kaelavähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 53 kuni 55 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 53 kuni 55 äratoodud annustamisskeemidest.

30 Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks tahke kasvaja (kaasa arvatud kauglearenenud tahke kasvaja) ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini

sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 56 kuni 59 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 56 kuni 59 äratoodud annustamisskeemidest.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks melanoomi (kaasa arvatud kauglearenenud melanoom) ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 60 kuni 63 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 60 kuni 63 äratoodud annustamisskeemidest.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks metastaatilise kolorektaalvähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 real 64 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt annustamisskeemile, mis on äratoodud tabelis 1 real 64.

Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud kompositsioonid kasutamiseks pankrease vähi ravimise meetodis indiviidil, mis hõlmab indiviidile: a) efektiivse koguse taksaani (nagu paklitakseel) ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni ning b) efektiivse koguse vähemalt ühe muu, tabelis 1 ridadel 65 kuni 66 äratoodud kemoterapeutikumi manustamist. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine toimuda vastavalt ükskõik millisele tabelis 1 ridadel 65 kuni 66 äratoodud annustamisskeemidest.

TABEL 1

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
1.	ABX + karboplatiin + Herceptin®	ABX: 100 mg/m ² päev 1, 8, 15, q4wk x 6 Karbo: AUC = 2 päeval 1, 8, 15, q4wk x 6 Herceptin®: 4 mg/kg nädalal 1, 2 mg/kg kõigil järgmistel nädalatel	Kaugelearenenud HER2+ rinnavähk	II faasi uuring: iganädalane annuse- tihedate nanoosakestena paklitakseel (ABI-007) karboplatiin™ koos Herceptin®-ga kui esimese või teise rea ravi kaugelearenenud HER2+ rinnavähi jaoks
2.	Ainult ABX (+Herceptin®)	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4	Metastaatiline rinnavähk	IT faasi uuring: iganädalane Abraxane™ monoteraapia esmavaliku MBC (pluss Herceptin® HER2+ patsientidel)
3.	ABX+ Navelbine® (±G-CSF)	L1: ABX: 80 mg/m ² Nav: 15 mg/m ² L2: ABX: 90 mg/m ² Nav: 20 mg/m ² L3: ABX: 100 mg/m ² Nav: 22,5 mg/m ² L4: ABX: 110 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² L5: ABX: 125 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² qwk kõigil tasemetel	IV staadiumi rinnavähk	I ja II faasi uuring: iganädalane ABX + Navelbine® koos G-CSF-ga või ilma G-CSF-ta, IV staadiumi rinnavähi jaoks
4.	ABX + Xeloda®	ABX: 125 mg/m ² qwk x 2/3 Xeloda®: 825 mg/m ² päeval 1-14, q3wk	Metastaatiline rinnavähk	II faas: esmavaliku ABX+ Xeloda® MBC uuring
5.	ABX + antratsükliin		Metastaatiline rinnavähk	I/II faasi uuring: ABX pluss Doxil® MBC jaoks pluss limiteeritud PK

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
6.	ABX+ gemitsitabiin	ABX: 125 mg/m ² Gem: 1000 mg/m ² qwk x 2/3	Metastaatiline rinnavähk	Randomiseeritud II faasi uuring: iganädalane nab (nanoosakeste albumiin-seotud)-paklitakseel (nab- paklitakseel) kombinatsioonis gemitsitabiiniga HER2-negatiivse metastaatilise rinnavähi patsientidel
7.	ABX+ lapatiniib		Metastaatiline rinnavähk	I/II faas: Abraxane™ + GW572016
8.	ABX + lapatiniib	ABX: 100 mg/m ² qwk x ¼ Lapatiniib: alates 1000 mg/päevas x 2 päeva	Metastaatiline rinnavähk	I faasi annuse suurendamise uuring: 2-päevase suukaudse lapatiniibi kemosensibiliseerimine pulsimeetodil, antud enne kord-nädalas intravenooset Abraxane™, kaugelearenenud tahkete kasvajatega patsientidele
9.	ABX +FEC (+Herceptin®)	ABX: 220 mg/m ² q2wk x 6, millele järgneb FEC: 4 tsüklit (+Herceptin® HER2+patsientidele)	Rinnavähk	Abraxane™ II faasi preoperatiivne uuring, järgneb FEC (+Herceptin® vajaduse korral) rinnavähi korral
10.	ABX+ karboplatiin + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² , qwk päeval 1, 8, 15 Karbo: AUC = 2, qwk päeval 1, 8, 15 Avastin®: 10 mg/m ² , q2wk	Metastaatiline rinnavähk (HER2-, ER-, PR-)	II faasi ohutuse ja taluvuse uuring: Abraxane™, Avastin® ja karboplatiini kolmekordselt, negatiivse metastaatilise rinnavähi patsientidele

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
11.	ABX+ Avastin®	ABX: 130 mg/m ² qwk + Avastin® vs ABX: 260 mg/m ² q2wk + Avastin® vs ABX: 260 mg/m ² q3wk + Avastin®	Metastaatiline rinnavähk	Kolme grupi II faasi uuring esmavaliku HER2-negatiivsetel MBC patsientidel
12.	ABX + Avastin®	ABX: 125 mg/m ² , qwk x 3/4 + Avastin®	Metastaatiline rinnavähk	Ühe grupi uuring esmavaliku MBS korral: Abraxane™ ja Avastin®
13.	ABX + Avastin®	ABX + Avastin®, qwk vs Taxol® + Avastin®, qwk	Metastaatiline rinnavähk	Randomiseeritud III faasi uuring esmavaliku ja teisese valiku MBC korral koos bioloogiliselt korreleeruvate analüüsidega
14.	ABX + Xeloda® + Lapatiniib		Metastaatiline rinnavähk	II faas: Abraxane™ kombinatsioonis Xeloda® ja lapatiniibiga metastaatilise rinnavähi korral
15.	ABX + gemitsitabiin	ABX: 3000 mg/m ² , päeval 1 q3wk Gem: 1250 mg/m ² päeval 1, 8 q3wk	Metastaatiline rinnavähk	Ühe grupi uuring: Abraxane™ ja gemitsitabiin esmavaliku MBS korral
16.	ABX + RAD001		Kaugelearenenud rinnavähk	I/II faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis RAD001-ga kaugelearenenud rinnavähi patsientidel
17.	ABX + Sutent®		Rinnavähk	I faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis Sutent®-ga

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
18.	ABX + AC + G-CSF (+ Herceptin®)	AC + G-CSF, q2wk x 4, millele järgneb ABX: 260 mg/m ² , q2wk x 4 (+ Herceptin® HER2+patsientidele)	Rinnavähk - adjuvantne ravi	Abraxane™ annuse-tihe adjuvantne kemoteraapia varases staadiumis rinnavähi korral
19.	ABX + AC + G-CSF (+ Herceptin®)	Annuse-tihe AC + G-CSF, millele järgneb ABX (+ Herceptin® HER2+patsientidele) qwk	Rinnavähk - adjuvantne ravi	II faasi adjuvantne pilootuurig: Abraxane™ rinnavähi korral
20.	ABX + AC	AC, millele järgneb ABX: 260 mg/m ² vs AC, millele järgneb Taxol® Rx pikkusega 16 nädalat	Rinnavähk - adjuvantne ravi	Adjuvantne annuse-tihe registreerimisuuring
21.	ABX + AC (+G-CSF)	AC q2wk, millele järgneb ABX: 260 mg/m ² +G-CSF, q2wk Rx pikkusega 16 nädalat	Rinnavähk - adjuvantne ravi	II faasi annuse-tihe adjuvantne pilootuurig: Abraxane™ rinnavähi korral
22.	ABX + AC (+ Avastin®)	Annuse-tihe AC, millele järgneb ABX (+ Avastin® HER2+patsientidel)	Rinnavähk - adjuvantne ravi	Adjuvantne pilootuurig rinnavähi korral
23.	ABX + AC	AC, millele järgneb ABX q2wk või q3wk	Rinnavähk - adjuvantne ravi	BIG uuring: annuse-tihe vs standardne adjuvantne kemoteraapia

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
24.	ABX (ABI-007) +AC+ Neulasta®	AC, millele järgneb ABX q2wk x 4	Rinnavähk - adjuvantne ravi	II faasi pilootuuring: annuse-tiheda režiimi ohutuse hindamine -AC x 4 => ABI-007 x 4 Q 2 nädalat + Neulasta® - antud adjuvantse kemoterapiiana varase rinnavähi kõrge riskiga naistele
25.	ABX +FEC (+Herceptin®)	ABX: 100 mg/m ² , qwk x 12, millele järgneb 5-FU: 500 mg/m ² , q3wk Epirubitsiin: 100mg/m ² (ilmaHerceptin®-ta) või Epirubitsiin: 75mg/m ² (koos Herceptin®-ga HER2+patsientidele) Tsüklofosfamiid: 500 mg/m ² , q3wk	Lokaalselt kaugelearenenud rinnavähk – neoadjuvantne ravi	II faasi uuring: neoadjuvantne kemoterapia, järjestikuselt iga nädal nanoosakeste albumiiniga seotud paklitakseel (Abraxane™), järgnes 5-fluorouratsiil, epirubitsiin, tsüklofosfamiid (FEC) lokaalselt kaugelearenenud rinnavähi korral
26.	ABX+ gemitsitabiin + epirubitsiin	Grupp 1: Neoadjuvant: Gem: 2000 mg/m ² , ABX: 175 mg/m ² , Epi 50 mg/m ² q2wk x 6 Grupp 2: Adjuvant: Gem: 2000 mg/m ² , ABX: 220 mg/m ² q2wk x 4	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	II faasi uuring: Annuse-tihe neoadjuvantne gemtsitabiin, epirubitsiin, ABI-007 (GEA) lokaalselt kaugelearenenud või põletikulise rinnavähi korral
27.	ABX+ Herceptin®	ABX: 260 mg/m ² , q2wk + Herceptin®, millele järgneb Navelbine® + Herceptin®	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	II faasi mitme keskusega neoadjuvandi uuring

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
28.	ABX+ karboplatiin (+ Herceptin®) +AC	TAC vs AC, millele järgneb ABX + karbo vs AC, millele järgneb ABX + karbo + Herceptin®	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	3 grupis randomiseeritud annuse-tihe neoadjuvantse kemoterapia II faasi uuring rinnavähi patsientidel
29.	ABX+ kapetsitabiin	ABX: 260 mg/m ² q3wk x 4 Xeloda® 850 mg/m ² päeval 1-14 q3wk x 4	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	Abraxane™ ja kapetsitabiini II faasi neoadjuvandi uuring lokaalselt kaugelearenenud rinnavähi patsientidel
30.	ABX + karboplatiin (+ Avastin®)	ABX qwk karbo qwk + Avastin® HER2+ patsientidel	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	Neoadjuvantse kemoterapia (NCT) I/II faasi uuring, iganädalane nanoosakeste paklitakseel (ABI-007, Abraxane™) kombinatsioonis karboplatiiniga ja Avastin®-ga kliinilises I-III etapis
31.	ABX + karboplatiin + Herceptin® + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² , qwk x 3/4 Karbo: AUC = 5 + Herceptin® + Avastin® 4-nädalane tsükkel x 6	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	II faasi uuring: iga- nädalane bevatsisumab, manustatud koos qwk trastusumabiga, ABI-007 ja karboplatiin operatsioonilise ravina HER2-neu geeni- amplifikatsiooniga rinnavähi kasvujate korral
32.	ABX + lapatiniib	ABX: 260 mg/m ² , q3wk Lapatiniib: 1000 mg/päev	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	Pilootne neoadjuvandi uuring koos ABI-007 (Abraxane™) ja GW572016 kombinatsiooniga

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
33.	ABX + kapetsitabiin	ABX: 200 mg/m ² q3wk x 4 Xeloda®: 1000 mg/m ² , päeval 1-14 q3wk x 4	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	Abraxane™ ja kapetsitabiini II faasi neoadjuvandi uuring lokaalselt kaugelearenenud rinnavähi korral
34.	ABX ± Avastin® + AC (+ G-CSF)	ABX qwk ± Avastin®, millele järgneb A qwk + C iga päev vs Taxol® qwk ± Avastin®, millele järgneb A qwk + C iga päev	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	III faasi uuring: Paklitakseel vs Abraxane™ koos Avastin®-ga või ilma Avastin®-ta kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklo- fosfamiidiga pluss G- CSF
35.	ABX + AC	ABX, millele järgneb AC	Rinnavähk – neoadjuvantne ravi	II faasi neoadjuvandi uuring koos geeniexpressiooni analüüsiga
36.	ABX + karboplatiin + Avastin®	ABX: 300 mg/m ² , q3wk Karbo: AUC = 6, q3wk Avastin®: 15 mg/kg 4 tsükli	Kaugelearenenud NSCLC esmavalik	Avatud II faasi uuring: Abraxane™, karboplatiin ja Avastin® kaugele- arenenud mitte-lame- rakulise mitteväikes- rakulise kopsuvähi patsientidel
37.	ABX + karboplatiin	L1: ABX: 225 mg/m ² L2: ABX: 260 mg/m ² L3: ABX: 300 mg/m ² Kohordid 1-4: ABX q3wk Kohordid 5-7: ABX qwk Kohort 8: 75 lisapatsienti Karbo fikseeritud näidul AUC = 6, q3wk	Kaugelearenenud NSCLC	II faasi toksilisuse piloottuuring: Abraxane™ ja karboplatiini kaugelearenenud mitteväikeserakulise kopsuvähi korral

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
38.	ABX + karboplatiin	Karbo: AUC = 6 + ABX vs Karbo: AUC = 6 + Taxol®: 225 mg/m ²	NSCLC esmavalik	III faasi registreerimisega -NSCLC esmavaliku ravi
39.	ABX + karboplatiin	ABX: 100 mg/m ² päeval 1, 8, 15 Karbo: AUC = 6, q4wk Muudatus: ABX: 125 mg/m ² päeval 1, 8, 15	NSCLC esmavalik	II faasi uuring: qwk Abraxane™ pluss karboplatiin, esmavaliku NSCLC korral
40.	ABX + karboplatiin + Avastin®	iga nädal	NSCLC	
41.	ABX + karboplatiin	Grupp 1: ABX: 100, 125, 150 mg/m ² päeval 1, 8, 15, q4wk Grupp 2: ABX 220, 260, 300, 340 mg/m ² q3wk Grupp 3: ABX 100, 125, 150 mg/m ² päeval 1, 8 Karbo: AUC = 6 kõigis gruppides	Kopsuvähk – kaugelearenenud pahaloolumulised tahked kasvajak	I faasi uuring: Karboplatiin ja Abraxane™ graafikuga igal nädalal ja igal kolmandal nädalal kaugelearenenud tahkete pahaloolumuliste kasvajatega patsientidel
42.	ABX + gemitsitabiin või ABX + Avastin®		NSCLC	Abraxane™ kombinatsioonis gemitsitabiiniga või Avastin®-ga
43.	ABX + gemitsitabiin		NSCLC	I faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis gemitsitabiiniga
44.	ABX + karboplatiin + Avastin®	ABX: 225, 260, 300 mg/m ² q3wk + Avastin®	Kopsuvähk	I/II faasi uuring: Abraxane™ ja karboplatiin AUC 6, pluss Avastin® (Standard 3+3, I faasi disain; FII: 40 patsienti)

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
45.	ABX + Alimta®	ABX: 220, 260, 300 mg/m ² q3wk Pemetreksed: 500 mg q3wk	Kopsuvähk	I/II faasi uuring: Abraxane™ + Alimta® teise rea NSCLC jaoks
46.	ABX + tsisplatiin		Kopsuvähk	I/II faasi uuring: Abraxane™ pluss tsisplatiin Phase kaugele- arenenud NSCLC korral
47.	ABX + Navelbine® + tsisplatiin		Kopsuvähk	I/II faasi uuring: Abraxane™, Navelbine® ja tsisplatiin kaugele- arenenud NSCLC raviks
48.	ABX + karboplatiin	ABX: 300 mg/m ² , q3wk Karbo: AUC =6 q3wk	SCLC	II faasi uuring: Abraxane™ ja karboplatiini intensiivses staadiumis väikese- rakulise kopsuvähi korral
49.	ABX + karboplatiin	ABX: 100 mg/m ² , qw x 3/4 Karbo: AUC = 6	Munasarjavähk	II faasi uuring: Abraxane™ + karboplatiin, korduva munasarjavähi korral
50.	ABX + karboplatiin	ABX: qwk ABX: qwk Carbo: AUC = 6 mõlemas grupis	Munasarjavähk	I faasi uuring: Abraxane™ pluss karboplatiin kaugelearenenud munasarjavähi raviks
51.	ABX + karboplatiin	ABX: TBD ABI- CA034 poolt vs Taxol® 175 mg/m ² Karbo: AUC = 6 mõlemas grupis	Munasarjavähk	Esimene rida, optimaalselt hajutatud (<i>debulked</i>), registreeritud uuring: Karbo AUC 6 + ABX vs Karbo + Taxol® 175 mg/m ² . Hindamiskriteerium: retsidiivivaba elulemus, elulemus

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
52.	ABX + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² , qwk x 3/4 Avastin®: 10 mg/m ² , q2wk	Munasarjavähk	II faasi uuring: Bevatsisumab koos Abraxane™-ga, korduva plaatina-resistentse primaarse epiteliaalse munasarja- või primaarse peritoneaalse kartsinoomiga patsientidel
53.	ABX + 5-FU + tsisplatiin	ABX: päeval 1 5-FU: 750 mg/m ² CIV x 5 tsisplatiin: 75 mg/m ² päeval 1, millele järgneb XRT/lõikus	Pea- ja kaelavähk	Mitteopereeritav lokaliseerunud pea- ja kaelavähk, II faas, Abraxane™ kombinatsioonis 5-FU ja tsisplatiiniga
54.	ABX + 5-FU + tsisplatiin	5-FU: 750 mg/m ² CIV x 5 tsisplatiin: 75 mg/m ² päeval 1 ± ABX päeval 1, millele järgneb XRT/lõikus	Pea- ja kaelavähk	Mitteopereeritav lokaliseerunud pea- ja kaelavähk, III faas, 5-FU ja tsisplatiin koos Abraxane™-ga või ilma Abraxane™-ta
55.	ABX + tsetuksimab		Pea- ja kaelavähk	II faasi mitmekeskuseline uuring: Abraxane™ kombinatsioonis tsetuksimabiga, esma- valiku ravi, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline pea- ja kaelavähk
56.	ABX+ rapamütsiin	ABX: 100mg/m ² , qwk Rapamütsiin: 5-40 mg, annuse suurendamine	Tahked kasvajak	I faasi uuring: Rapamütsiin kombinatsioonis Abraxane™-ga, kaugelearenenud tahkete kasvajate korral
57.	ABX+ satraplatiin		Tahked kasvajak	I faasi uuring: Abraxane™ ja satraplatiin

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
58.	ABX + gemitsitabiin	ABX: 180, 220, 260, 300, 340 mg/m ² , q3wk Gemitsitabiin: 1000 mg/m ² päeval 1 ja päeval 8	Kaugelearenenud tahked kasvajak	I faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis gemitsitabiiniga
59.	ABX + gefitiniib	ABX: 100 mg/m ² , qwk x 3/4 Gefitiniib alates 1000 mg/päevas x 2	Kaugelearenenud tahked kasvajak	I faas: Gefitiniibi annuse suurendamine, kemosensibiliseerimise pulss antud enne qwk Abraxane™
60.	ABX + Avastin®		Metastaatiline melanoom	II faasi uuring: Abraxane™ ja Avastin® metastaatilise melanoomi korral
61.	ABX+ Avastin®		Melanoom	Abraxane™ ja Avastin® pahaloomulise melanoomi patsientide ravina
62.	ABX + karboplatiin		Metastaatiline melanoom	II faasi uuring: Abraxane™ ja karboplatiin metastaatilise melanoomi korral
63.	ABX + sorafeniib + karboplatiin	ABX: qwk Sorafeniib: päeval 2-19 Karbo: AUC = 6 päeval 1	Metastaatiline melanoom	Phase II study of Abraxane™ kombinatsioonis karboplatiiniga ja sorafeniibiga, II faasi uuring metastaatilise melanoomi korral
64.	ABX + kapetsitabiin		Metastaatiline kolorektaalvähk (pärast oksaliplatiinil põhineva ravi ja irinotekaanil põhineva ravi ebaõnnestumist)	II faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis Xeloda®-ga, eelnevalt ravitud kaugelearenenud või metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
65.	ABC+ gemitsitabiin	iga nädal	Pankrease vähk	I faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis gemitsitabiiniga, pankrease vähi korral
66.	ABX + gemitsitabiin	ABX + Gem vs Gem	Pankrease vähk	III faasi registreeritud uuring pankrease vähi korral
67.	ABX + anti-angiogeensed ained			Abraxane™ kombinatsioonis anti-angiogeensete ainetega, nt Avastin®
68.	ABX + proteasoomi inhibiitorid			Abraxane™ kombinatsioonis proteasoomi inhibiitoritega, nt Velcade®
69.	ABX + EGFR inhibiitorid			Abraxane™ kombinatsioonis EGFR inhibiitoritega, nt Tarceva®

- Siinkasutatuna (näiteks tabelis 1): ABX on Abraxane™; GW572016 tähistab lapatiniibi; Xel on kapetsitabiin või Xeloda®; bevatsisumab on tuntud ka kui Avastin®; trastusumab on tuntud ka kui Herceptin®; pemetreksed on tuntud ka kui Alimta®; tsetuksimab on tuntud ka kui Erbitux®; gefitiniib on tuntud ka kui Iressa®; FEC tähistab 5-fluorouratsiili, epirubitsiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooni; AC tähistab adriamütsiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooni; TAC tähistab FDA poolt heaks kiidetud adjuvantset režiimi rinnavähi korral; RAD001 tähistab ofrapamütsiini derivaati; NSCLC tähistab mitteväikeserakulist kopsuvähki ja SCLC tähistab väikeserakulist kopsuvähki.
- 10 Siinkasutatuna (näiteks tabelis 1): AUC viitab kõveraalusel pindalale, q4wk tähendab annust iga 4 nädala järel, q3wk tähendab annust iga 3 nädala järel; q2wk tähendab annust iga 2 nädala järel; qwk tähendab iganädalast annust, qwk x ¾ tähendab

iganädalast annust 3 nädala vältel, neljas nädal ravimita; qwk x 2/3 tähendab iganädalast annust 2 nädala vältel, kolmas nädal ravimita.

Kombinatsioonravi koos kiiritusravi ja operatsiooniga

5 Kirjeldame ka meetodit proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) raviks, mis koosneb esimesest ravist, mis hõlmab taksaani (täpsemalt taksaani sisaldavate nanoosakeste) ja kandjavalgu manustamist ning teisest ravist, mis hõlmab kiiritusravi ja/või operatsiooni.

10 Kirjeldame ka meetodit, mis koosneb: a) esimesest ravist, mis hõlmab indiviidile kompositsiooni, mis sisaldab efektiivset kogust taksaani ja kandjavalgu (nagu albumiini) sisaldavaid nanoosakesi, manustamist ja b) teisest ravist, mis hõlmab kiiritusravi, operatsiooni või nende kombinatsiooni. Mõnedes teostusvariantides on taksaan kaetud kandjavalguga. Mõnedes teostusvariantides on teiseks raviks kiiritusravi. Mõnedes teostusvariantides on teiseks raviks operatsioon.

15 Meetod võib hõlmata: a) esimest ravi, mis hõlmab indiviidile paklitakseeli ja albumiini sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni manustamist ja b) teist ravi, mis hõlmab kiiritusravi, operatsiooni või nende kombinatsiooni. Mõnedes teostusvariantides on teiseks raviks kiiritusravi. Mõnedes teostusvariantides on teiseks raviks operatsioon. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsioon oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on albumiini massisuhe paklitakseeli suhtes kompositsioonis ligikaudu 18:1 või alla selle, näiteks 9:1 või alla selle. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseel albumiiniga kaetud. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseeli/albumiini kompositsioon on oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseel on kaetud albumiiniga. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakesteks kompositsiooniks Abraxane™.

30 Nanoosakeste kompositsiooni võib manustada enne kiiritusravi ja/või operatsiooni, pärast kiiritusravi ja/või operatsiooni või kiiritusravi ja/või operatsiooniga samaaegselt.

- Näiteks võib nanoosakeste kompositsiooni manustamine kiiritusravile ja/või operatsioonile eelneeda või järgneda intervallidega alates minutitest kuni nädalateni. Mõnedes teostusvariantides on ajaperiood esimese ja teise ravi vahel selline, et taksaan ja kiiritusravi/operatsioon on ikka veel võimelised rakule soodsat koosmõju avaldama.
- 5 Näiteks võib nanoosakeste kompositsioonis olevat taksaani (nagu paklitakseel) manustada vähem kui 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 tundi enne kiiritusravi ja/või operatsiooni. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni vähem kui 9 tundi enne kiiritusravi ja/või operatsiooni. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni vähem kui 1, 2, 3, 4, 5, 6,
- 10 7, 8, 9 või 10 päeva enne kiiritusravi/operatsiooni. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni koostises olevat taksaani (nagu paklitakseel) vähem kui 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108 või 120 tundi pärast kiiritusravi ja/või operatsiooni. Mõnedes teostusvariantides võib olla soovitatav raviperioodi oluliselt pikendada, nii et kahe ravi vaheline aeg oleks mitu päeva kuni mitu nädalat.
- 15 Siin on mõeldud kiirgust, mille alla kuulub näiteks γ -kiirgus, röntgenkiirgus (väline kiirgus) ja radioisotoopide suunatud kohtetoimetamine kasvajarakkudesse. Mõeldavad on ka muud DNA-d kahjustavad tegurid, näiteks mikrolainekiirgus ja UV-kiirgus. Kiirgust võib anda ühekordse doosina või väikeste dooside seeriana osadooside ajakava alusel. Siinmõeldud kiirguse kogus ulatub ligikaudu 1 kuni ligikaudu 100 Gy, kaasa
- 20 arvatud näiteks umbes 5 kuni umbes 80, umbes 10 kuni umbes 50 Gy või umbes 10 Gy. Ülddoosi võib kohaldada osadooside režiimina. Režiim võib näiteks sisaldada osadeks jaotatud individuaalseid doose 2 Gy ulatuses. Radioisotoopide doseerimise vahemikud on väga erinevad ning sõltuvad isotoobi poolestusajast ning emiteeritud kiirguse tugevusest ja tüübist.
- 25 Kui kiiritusravi hõlmab radioisotoopide kasutamist, võib isotoop olla konjugeeritud sihtmärgile suunatud ainega nagu terapeutiline antikeha, mis kannab radionukleotiidi sihtmärkkoeni. Sobivate radioisotoopide hulka kuuluvad, mittepiiravalt, astaat²¹¹,
¹⁴süsinik, ⁵¹kroom, ³⁶kloor, ⁵⁷raud, ⁵⁸koobalt, vask⁶⁷, ¹⁵²Eu, gallium⁶⁷, ³vesinik, jood¹²³,
 jood¹³¹, indium¹¹¹, ⁵⁹ioon, ³²fosfor, rceenium¹⁸⁶, ⁷⁵seleen, ³⁵väävel, tehneetsium^{99m} ja/või
- 30 ütrium⁹⁰.

Mõnedes teostusvariantides rakendatakse individile piisavalt kiirgust, et võimaldada nanoosakeste kompositsiooni koostises oleva taksaani (nagu paklitakseel) tavapärase annuse, mis on vajalik samal tasemel ravimõju saavutamiseks, vähendamist ligikaudu 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% või enam. Mõnedes teostusvariantides

5 manustatakse piisavalt nanoosakeste kompositsiooni koostises olevat taksaani, et võimaldada tavapärase kiirgusdoosi, mis on vajalik samal tasemel ravimõju saavutamiseks, vähendamist ligikaudu 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% või enam. Mõnes teostusvariandis vähendatakse mõlemat, nii nanoosakeste kompositsiooni koostises oleva taksaani (nagu paklitakseel) annust kui kiirgusdoosi,

10 võrreldes iga vastava tavapärase annusega/doosiga eraldi manustamise korral.

Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kiiritusravi kombineeritud manustamine anda täiendava efekti. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni koostises olev taksaan (nagu paklitakseel) ühekordselt annuses 90 mg/kg kohta ning kiirgust rakendatakse kord päevas viiel korral

15 doosis 80 Gy.

Siinkirjeldatud operatsioon kujutab endast resektsiooni, mille käigus eemaldatakse, töödeldakse ja/või hävitatakse füüsiliselt kõik või osa vähkkasvaja koest. Kasvaja resektsioon tähendab vähemalt osalist füüsilist kasvaja eemaldamist. Lisaks kasvaja resektsioonile hõlmab kirurgiline ravi laserkirurgiat, krüokirurgiat, elektrokirurgiat ja

20 mikrograafilist kirurgiat (Mohsi kirurgia). Mõeldavad on ka eemaldamine pindmise operatsiooni teel, eelvähi või normaalse koe eemaldamine.

Kiiritusravi ja/või operatsiooni võib läbi viia kemoterapeutikumide manustamisele lisaks. Näiteks võib individile kõigepealt manustada taksaani sisaldavat nanoosakeste kompositsiooni ja vähemalt ühte muud kemoterapeutikumi ning seejärel viia läbi

25 kiiritusravi ja/või operatsiooni. Alternatiivselt võib indiviidi kõigepealt ravida kiiritusraviga ja/või operatsiooniga, millele järgneb nanoosakeste kompositsiooni ning vähemalt ühe muu kemoterapeutikumi manustamine. Mõeldavad on ka muud kombinatsioonid.

Ülalpool avaldatud nanoosakeste kompositsioonide manustamine koos kemoterapeutikumi manustamisega on võrdselt kohaldatav nende kasutamisega koos kiiritusraviga ja/või operatsiooniga.

5 Mõnedes teostusvariantides manustatakse taksaani nanoosakeste kompositsiooni ja/või muud kemoterapeutikumi koos kiiritusraviga vastavalt ükskõik millisele tabelis 2 kirjeldatud annustamisrežiimile.

10 Kirjeldame ka meetodit NSCLC raviks indiviidil, mis hõlmab: a) esimest ravi, mis hõlmab indiviidile taksaani (nagu paklitakseel) sisaldavaid nanoosakesi ja albumiini sisaldava kompositsiooni manustamist ja b) teist ravi, mis hõlmab kiiritusravi, nagu on näidatud tabelis 2 ridadel 1 kuni 5. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine olla vastav ükskõik millisele tabelis 2 ridadel 1 kuni 5 äratoodud annustamiskeemidest.

15 Kirjeldame ka meetodit pea- ja kaelavähi raviks indiviidil, mis hõlmab: a) esimest ravi, mis hõlmab indiviidile taksaani (nagu paklitakseel) sisaldavaid nanoosakesi ja albumiini sisaldava kompositsiooni manustamist ja b) teist ravi, mis hõlmab kiiritusravi, nagu on näidatud tabelis 2 ridadel 6 kuni 9. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine olla vastav ükskõik millisele tabelis 2 ridadel 6 kuni 9 toodud annustamiskeemidest.

20 Kirjeldame ka meetodit pankrease vähi raviks indiviidil, mis hõlmab: a) esimest ravi, mis hõlmab indiviidile taksaani (nagu paklitakseel) sisaldavaid nanoosakesi ja albumiini sisaldava kompositsiooni manustamist ja b) teist ravi, mis hõlmab kiiritusravi, nagu on näidatud tabelis 2 real 10. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine olla vastav tabelis 2 real 10 toodud annustamiskeemile.

25 Kirjeldame ka meetodit pahaloomuliste maokasvajate raviks indiviidil, mis hõlmab: a) esimest ravi, mis hõlmab indiviidile taksaani (nagu paklitakseel) sisaldavaid nanoosakesi ja albumiini sisaldava kompositsiooni manustamist ja b) teist ravi, mis hõlmab kiiritusravi, nagu on näidatud tabelis 2 real 11. Mõnedes teostusvariantides võib nanoosakeste kompositsiooni ja kemoterapeutikumi manustamine olla vastav tabelis 2
30 real 11 toodud annustamiskeemile.

TABEL 2

Rea nr	Kombinatsioon	Režiim/Annus	Uuringu ravitüüp	Protokolli pealkiri
1	ABX + kiirgus		NSCLC	I/II faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis kiirgusega, I/II faasi uuring
2	ABX + karboplatiin + kiirgus		NSCLC	I/II faasi uuring: Abraxane™ ja karboplatiin kombinatsioonis kiirgusega
3	ABX + karboplatiin + kiirgus	1 tsükkel ABX/Karbo indutseerimine, järgneb 2 või 3 korda iga nädal pulsi-ABX + kiirgus	NSCLC	II faas: kiiritusravi koos kemoteraapiaga NSCLC korral
4	ABX + karboplatiin + kiirgus		NSCLC	Abraxane™ /karboplatiiniga indutseerimine, millele järgneb Abraxane™ + kiirgus III staadiumi A&B PS2 NSCLC patsientidel
5	ABX + karboplatiin + kiirgus	ABX qwk + karbo + kiirgus, järgneb ABX q3wk + karbo	NSCLC	II faasi uuring
6	ABX + kiirgus		Pea- ja kaelavähk	Abraxane™ kui radiosensibilisaator pea- ja kaelavähi korral
7	ABX + tsetuksimab + kiirgus		Pea- ja kaelavähk	I/II faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis tsetuksimabi ja kiirgusega
8	ABX + karboplatiin + 5-FU + hüdrosuurea + kiirgus	Indutseerimine: ABX 135 mg/m ² qwk + karbo: AUC = 2 järgneb samaaegne kemo radiatsioon: ABX: 100 mg/m ² 5-FU: 600 mg/m ² hüdrosuurea: 5000 mg BID	Pea- ja kaelavähk	I/II faasi uuring: indutseeritud kemoteraapia koos Abraxane™ ja karboplatiiniga, järgneb samaaegne fluorouratsiil, hüdrosuurea, Abraxane™ ja IMRT lokaalselt kaugelearenenud pea- ja kaelavähi puhul

9	ABX + karboplatiin + Eribitux® + kiirgus	ABX: 20-50 mg/m ² qwk x 7, annuse suurendamine Eribitux®: 400 mg/m ² päeval 7, 250 mg/m ² qwk x 7 Karbo: AUC = 1,5 qwk x 7 IMRT	Lokaalselt kaugele- arenenud pea- ja kaelavähk	I faasi uuring: Abraxane™ kombinatsioonis karboplatiini, tsetuksimabi ja IMRT-ga lokaalselt kaugelearenenud pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi korral
10	ABX + gemtsitabiin + kiirgus	qwk	Pankrease vähk	Randomiseeritud II faasi uuring: kord nädalas gemtsitabiin, Abraxane™ ja väliskiirgus lokaalselt kaugelearenenud pankrease vähi korral
11	ABX + tsisplatiin + kiirgus		Paha- loomulised maokasvajad	I/II faas: Abraxane™/ tsisplatiini ja kiirguse kombinatsioon eemaldatud mao/GEJ pahaloomuliste kasvajatega patsientidel

Mõnedes antud leiutise teostusvariantides on välja pakutud farmatseutilised kompositsioonid, mis sisaldavad nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani (nagu paklitakseel) ja kandjavalku (nagu albumiin), kasutamiseks proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) ravis, kusjuures nimetatud kasutamine hõlmab veel teist ravi, mille alla kuulub

5 kiiritusravi, operatsioon või nende kombinatsioon.

Metronoomne ravi

Kirjeldame ka metronoomset ravirežiimi. Siin on välja pakutud meetod individile kompositsiooni, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani (nagu paklitakseel, dotsetakseel või ortatakseel) ja kandjavalku (nagu albumiin), manustamiseks, mis

10 põhineb metronoomsel annustamisrežiimil. Need meetodid on rakendatavad ravimise meetodite, (kasvaja) arengu edasilükkamise meetodite ja muude siinkirjeldatud kliiniliste tingimuste ja konfiguratsioonide korral. Näiteks mõnedes teostusvariantides on need meetodid kasutatavad proliferatiivsete haiguste (nagu vähktõbi) raviks.

„Metronoomne annustamisrežiim“ tähendab siinkasutatuna taksaani sagedast

15 manustamist ilma pikemate pausideta annuses, mis on väiksem kehtestatud

maksimaalsest talutavast annusest traditsioonilises pausidega manustamisskeemis (järgnevalt on sellele viidatud kui „standardsele MTD skeemile“ või „standardsele MTD režiimile“). Metronoomse annustamise korral võib lõppkokkuvõttes kindla ajaperioodi jooksul manustada kumulatiivselt sama, madalama või kõrgema annuse kui standardse MTD skeemi kaudu. Mõnel juhul saavutatakse see ajavahemiku ja/või sageduse, mille vältel annustamisskeemi rakendatakse, pikendamisega/tõstmisega, vähendades samas iga annusega manustatavat kogust. Üldjuhul on taksaan, mida manustatakse vastavalt käesolevale leiutisele metronoomse annustamisrežiimi kaudu, individile paremini talutav. Metronoomset annustamist võib nimetada ka hooldavaks annustamiseks või krooniliseks annustamiseks.

Kirjeldame taksaani ja kandjavalku (näiteks albumiini) sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni manustamise meetodit, milles nanoosakeste kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu jooksul, kusjuures intervall kahe manustamise vahel ei ole pikem kui ligikaudu üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% selle traditsioonilisele annustamisrežiimile vastavast maksimaalselt talutavast annusest. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud meetod kompositsiooni, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad paklitakseeli ja kandjavalku (näiteks albumiini), manustamiseks, kusjuures nanoosakeste kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu jooksul ja intervall kahe manustamise vahel ei ole pikem kui ligikaudu üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% selle selle traditsioonilisele annustamisrežiimile vastavast maksimaalselt talutavast annusest.

Mõnedes teostusvariantides on taksaani (nagu paklitakseel) annus nanoosakeste kompositsioonis ühe manustamise kohta väiksem kui 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24% või 25% sama taksaani (nagu paklitakseel) MTD-st samas preparaadis traditsioonilise annustamisskeemi puhul. Traditsiooniline annustamisskeem viitab annustamisskeemile, mida üldjuhul rakendatakse kliinilises keskkonnas. Näiteks on traditsiooniline annustamisskeem Abraxane[™] jaoks kolme nädala skeem, st kompositsiooni manustatakse iga kolme nädala järel.

- Mõnedes teostusvariantides on taksaani (nagu paklitakseel) annustamine ühe manustamise kohta vahemikus ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% vastavast MTD väärtusest, kaasa arvatud näiteks ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 20%, ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 15%, ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 10%, ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 20% ja ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% vastavast MTD väärtusest. MTD väärtus taksaani jaoks, kui järgitakse traditsioonilist annustamisskeemi, on kas teada või saab kogunud erialaspetsialist seda kergesti kindlaks teha. Näiteks on Abraxane™ MTD väärtuseks juhul, kui manustamisel järgitakse traditsioonilist kolme nädala annustamisskeemi, ligikaudu 300 mg/m².
- 10 Kirjeldame ka meetodit kompositsiooni, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani ja kandjavalku (nagu albumiin), manustamiseks, mille puhul nanoosakeste kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu jooksul, kusjuures intervall kahe manustamise vahel ei ole pikem kui ligikaudu üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% selle maksimaalselt talutavast annusest. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud meetod kompositsiooni, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad paklitakseeli ja kandjavalku (nagu albumiin), manustamiseks, mille puhul nanoosakeste kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu jooksul, kusjuures intervall kahe manustamise vahel ei ole pikem kui ligikaudu üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% selle maksimaalselt talutavast annusest.
- 20 Mõnedes teostusvariantides on taksaani (nagu paklitakseel) annus igal manustamisel väiksem kui ligikaudu 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 25 ja 30 mg/m². Näiteks võib taksaani (nagu paklitakseel) annus olla vahemikus ligikaudu 0,25 mg/m² kuni ligikaudu 30 mg/m², ligikaudu 0,25 mg/m² kuni ligikaudu 25 mg/m², ligikaudu 0,25 mg/m² kuni ligikaudu 15 mg/m², ligikaudu 0,25 mg/m² kuni ligikaudu 10 mg/m² ja ligikaudu 0,25 mg/m² kuni ligikaudu 5 mg/m².
- 30 Nanoosakeste kompositsioonis oleva taksaani (nagu paklitakseel) annustamissageduste hulka kuuluvad, mittepiiravalt, järgnevad: ligikaudu kord nädalas, kaks korda nädalas, kolm korda nädalas, neli korda nädalas, viis korda nädalas, kuus korda nädalas või iga päev. Tavaliselt on intervall kahe manustamise vahel väiksem kui umbes kord nädalas, näiteks väiksem kui umbes 6, 5, 4, 3, 2 päeva või 1 päev. Mõnedes teostusvariantides on

intervall iga kahe manustamise vahel konstantne. Näiteks on võimalik manustamine kord päevas, kord kahe päeva tagant, kord kolme päeva tagant, kord nelja päeva tagant, kord viie päeva tagant või kord nädalas. Mõnedes teostusvariantides toimub manustamine kaks korda päevas, kolm korda päevas või veel sagedamini.

- 5 Siinkirjeldatud metronoomseid annustamisrežiime võib pikendada pikemaks ajaperioodiks, näiteks umbes kuu kuni umbes kolm aastat. Näiteks võib annustamisrežiime pikendada ajaperioodiks 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 ja 36 kuud. Annustamisskeemis üldjuhul pause ei ole.

- 10 Metronoomses režiimis manustatud taksaani (nagu paklitakseel) kumulatiivne annus võib olla suurem kui sama ajaperioodi vältel standardse MTD annustamisskeemi alusel manustatud taksaani annus. Mõnedes teostusvariantides on metronoomses režiimis manustatud taksaani kumulatiivne annus sama suur või väiksem kui sama ajaperioodi vältel standardse MTD annustamisskeemi alusel manustatud taksaani annus.

- 15 On arusaadav, et siinsed õpetused on toodud ainult näidetena ning et metronoomset annustamisskeemi saab siin toodud õpetuste alusel ja individuaalse standardse MTD skeemi põhjal rutiinselt kavandada ning nendes eksperimentides kasutatud annustamisrežiimi kasutatakse ainult ühe näitena võimalikest muudatustest annustamise intervallis ning kestuses, mis on standardses MTD skeemis tehtud optimaalse metronoomse annustamisrežiimini jõudmiseks.

- 20 Siinkirjeldatud metronoomset annustamisrežiimi võib kasutada proliferatiivse haiguse raviks kas monoteerapiana või kombineeritud ravina, näiteks siinkirjeldatud kombinatsioonravide kontekstis. Mõnedes teostusvariantides võib metronoomse ravi annustamisrežiimi kasutada kombinatsioonis või koos teiste standardsete MTD režiimide järgi manustatavate kehtestatud ravidega. Termin „kombinatsioonis või koos“ all
25 mõeldakse seda, et käesoleva leiutise metronoomset annustamisrežiimi rakendatakse kas samal ajal ravis üldjuhul kasutatava standardse MTD ravirežiimiga või induktsioonravi ravikuuride vahepeal, säilitamaks indiviidile induktsioonraviga saavutatud kasu, ning selle eesmärgiks on jätkata kasvaja kasvu inhibeerimist, samal ajal põhjendamatult ohtu seadmata indiviidi tervist või indiviidi võimet taluda järgmist induktsioonravi kuuri.

Metronoomse annustamisrežiimi võib sisse viia näiteks pärast esialgset lühiajalist MTD kemoterapia kuuri.

Siinkirjeldatud metronoomse annustamisrežiimi põhjal manustatud nanoosakeselisi kompositsioone võib indiviidile (nagu inimene) manustada erinevate manustamisviiside kaudu, näiteks parenteraalselt, sealhulgas intravenoosselt, intraarteriaalselt, intrapulmonaarselt, suu kaudu, inhalatsiooni teel, intravesikulaarselt, intramuskulaarselt, intratrahheaalselt, subkutaanselt, intraokulaarselt, intratekaalselt või transdermaalselt. Näiteks võib hingamisteede raviks manustada nanoosakeste kompositsiooni inhalatsiooni teel. Kompositsiooni võib kasutada hingamisteede haiguste, näiteks kopsufibroosi, *bronchiolitis obliterans*'i, kopsuvähi, bronhoalveolaarse kartsinoomi ja muude selliste ravimiseks. Mõnedes teostusvariantides manustatakse nanoosakeste kompositsiooni suukaudselt.

Allpool on ära toodud erinevad iseloomulikud teostusvariandid.

Kirjeldame ka meetodit kompositsiooni, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani ja kandjavalku (nagu albumiin), manustamiseks, mille puhul nanoosakeste kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu jooksul, kusjuures intervall kahe manustamise vahel ei ole pikem kui ligikaudu üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% selle traditsioonilisele annustamisrežiimile vastavast maksimaalselt talutavast annusest. Mõnedes teostusvariantides on taksaan kaetud kandjavalguga (nagu albumiin). Mõnedes teostusvariantides on taksaani annus manustamise kohta väiksem kui ligikaudu 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24% või 25% maksimaalselt talutavast annusest. Mõnedes teostusvariantides manustatakse taksaani vähemalt umbes 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (st iga päev) nädalas. Mõnedes teostusvariantides on intervallid kahe manustamise vahel väiksemad kui ligikaudu 7 päeva, 6 päeva, 5 päeva, 4 päeva, 3 päeva, 2 päeva ja 1 päev. Mõnedes teostusvariantides manustatakse taksaani perioodi vältel, mille pikkus on vähemalt 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 või 36 kuud.

Kirjeldame ka paklitakseeli ja kandjavalku (nagu albumiin) sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni manustamise meetodit, mille puhul nanoosakeste

kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu jooksul, kusjuures intervall kahe manustamise vahel ei ole pikem kui ligikaudu üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25% kuni ligikaudu 25% selle traditsioonilisele annustamisrežiimile vastavast maksimaalselt talutavast annusest. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsioon oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on albumiini massisuhe paklitakseeli suhtes kompositsioonis ligikaudu 18:1 või alla selle, näiteks 9:1 või alla selle. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseel albumiiniga kaetud. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseeli/albumiini kompositsioon on oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseel on kaetud albumiiniga. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsiooniks Abraxane™.

Kirjeldame ka meetodit kompositsiooni, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani ja kandjavalku (nagu albumiin), manustamiseks, mille puhul nanoosakeste kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu jooksul, kusjuures intervall kahe manustamise vahel ei ole pikem kui ligikaudu üks nädal ning taksaani annus igal manustamisel on ligikaudu 0,25 mg/m² kuni ligikaudu 25 mg/m². Mõnedes teostusvariantides on taksaan kaetud kandjavalguga (nagu albumiin). Mõnedes teostusvariantides on taksaani annus manustamise kohta väiksem kui ligikaudu 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22 ja 25 mg/m². Mõnedes teostusvariantides manustatakse taksaani vähemalt umbes 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (st iga päev) nädalas. Mõnedes teostusvariantides on intervallid kahe manustamise vahel väiksemad kui ligikaudu 7 päeva, 6 päeva, 5 päeva, 4 päeva, 3 päeva, 2 päeva ja 1 päev. Mõnedes teostusvariantides manustatakse taksaani perioodi vältel, mille pikkus on vähemalt 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 või 36 kuud.

Kirjeldame ka paklitakseeli ja kandjavalku (nagu albumiin) sisaldavaid nanoosakesi sisaldava kompositsiooni manustamise meetodit, mille puhul nanoosakeste kompositsiooni manustatakse vähemalt ühe kuu jooksul, kusjuures intervall kahe manustamise vahel ei ole pikem kui ligikaudu üks nädal ning taksaani annus igal

manustamisel on ligikaudu 0,25 mg/m² kuni ligikaudu 25 mg/m². Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakeste kompositsioon oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest (nagu 5 kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on albumiini massisuhe paklitakseeli suhtes kompositsioonis ligikaudu 18:1 või alla selle, näiteks 9:1 või alla selle. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseel albumiiniga kaetud. Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseeli/albumiini kompositsioon on oluliselt vaba (näiteks vaba) 10 pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor). Mõnedes teostusvariantides on paklitakseeli/albumiini nanoosakesed läbimõõduga keskmiselt mitte enam kui 200 nm ning paklitakseel on kaetud albumiiniga. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsiooniks Abraxane™.

Mõnedes teostusvariantides manustatakse Abraxane™ (või teisi paklitakseel/albumiini nanoosakeselisi kompositsioone) annuses ligikaudu 3 mg/kg kohta kuni ligikaudu 15 10 mg/kg kohta päevas. Mõnedes teostusvariantides manustatakse Abraxane™ annuses ligikaudu 6 mg/kg kohta kuni ligikaudu 10 mg/kg kohta päevas. Mõnedes teostusvariantides manustatakse Abraxane™ annuses ligikaudu 6 mg/kg kohta päevas. Mõnedes teostusvariantides manustatakse Abraxane™ annuses ligikaudu 3 mg/kg kohta päevas.

20 Kirjeldame ka kompositsioone, mis on ette nähtud kasutamiseks siinkirjeldatud metronoomse(te)s režiimi(de)s. Mõnedes teostusvariantides on välja pakutud taksaani ja kandjavalku (nagu albumiin) sisaldavaid nanoosakesi sisaldav kompositsioon, kusjuures nimetatud kompositsiooni manustatakse indiviidile metronoomse annustamisrežiimi nagu siinkirjeldatud annustamisrežiim, alusel.

25 Nanoosakeste kompositsioonid

Siinkirjeldatud nanoosakeste kompositsioonid hõlmavad nanoosakesi, mis sisaldavad (erinevates teostusvariantides sisaldavad peamiselt) taksaani (nagu paklitakseel) ja kandjavalku (nagu albumiin). Vees halvasti lahustuvate ravimite (nagu taksaan) nanoosakesi on käsitletud näiteks Ameerika Ühendriikide patentides nr 5 916 596; 30 6 506 405 ja 6 537 579 ning samuti Ameerika Ühendriikide patendipublikatsioonis nr

2005/0004002A1. Kuigi allpool toodud kirjeldus on spetsiifiline taksaani suhtes, on arusaadav, et sama kehtib ka teiste ravimite, näiteks rapamütsiini, 17-AAG ja dimeerse tiokolhitsiini kohta.

Mõnedes teostusvariantides sisaldab kompositsioon nanoosakesi, mille diameeter on keskmiselt mitte suurem kui 1000 nanomeetrit (nm), näiteks mitte suurem kui ligikaudu 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 ja 100 nm. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste keskmine diameeter mitte suurem kui ligikaudu 200 nm. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste keskmine diameeter mitte suurem kui ligikaudu 150 nm. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste keskmine diameeter mitte suurem kui ligikaudu 100 nm. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste keskmine diameeter mitte suurem kui ligikaudu 20 kuni ligikaudu 400 nm. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste keskmine diameeter mitte suurem kui ligikaudu 40 kuni ligikaudu 200 nm. Mõnedes teostusvariantides on nanoosakesed steriilselt filtreeritavad.

Siinkirjeldatud nanoosakesed võivad olla viidud kuiva preparaati (näiteks lüofiliseeritud kompositsioon) või suspendeeritud bioloogiliselt sobivas keskkonnas. Bioloogiliselt sobivate keskkondade hulka kuuluvad, mittepiiravalt, vesi, puhverlahus, soolalahus, puhverdatud soolalahus, aminohapete valikuliselt puhverdatud lahused, valkude valikuliselt puhverdatud lahused, suhkrute valikuliselt puhverdatud lahused, vitamiinide valikuliselt puhverdatud lahused, sünteetiliste polümeeride valikuliselt puhverdatud lahused, lipiide sisaldavad emulsioonid ja muud sellised.

Termin „valgud“ tähendab aminohapete mis tahes pikkusega (kaasa arvatud täispikkuses või fragmentidena) polüpeptiide või polümeere, mis võivad olla lineaarsed või hargnenud, sisaldada modifitseeritud aminohappeid ja/või olla katkestatud mitte-aminohapete poolt. Termin hõlmab ka aminohappe polümeeri, mida on loomulikult moel või sekkumise teel modifitseeritud: näiteks disulfiidsideme moodustumise, glükosüleerimise, lipiidimise, atsetüleerimise, fosforüülimise teel või mis tahes muu manipulatsiooni või modifikatsiooniga. Samuti kuuluvad selle termini hulka näiteks ühte või mitut aminohapete analoogi sisaldavad polüpeptiidid (kaasa arvatud näiteks mittelooduslikud aminohapped jne), samuti teised teadaolevad modifikatsioonid. Siinkirjeldatud valgud võivad olla looduslikud, st saadud või deriveeritud looduslikust

allikast (näiteks veri) või sünteetilised (näiteks keemiliselt sünteesitud või rekombinantse DNA meetodite abil sünteesitud).

Näited sobivatest kandjavalkudest hõlmavad valke, mida leidub tavaliselt vereplasmas ja mille hulka kuuluvad, mittepiiravalt, albumiin, immunoglobuliin, kaasa arvatud IgA, lipoproteiinid, apolipoproteiin B, alfa-happe glükoproteiin, beeta-2-makroglobuliin, türoglobuliin, transferiin, fibronektiin, faktor VII, faktor VIII, faktor IX, faktor X ja muud sellised. Mõnedes teostusvariantides on kandjavalguks mitte-verevalk, näiteks kaseiin, α -laktalbumiin, ja β -laktoglobuliin. Kandjavalgud võivad olla kas loodusliku päritoluga või sünteetiliselt valmistatud. Mõnedes teostusvariantides hõlmab farmatseutiliselt aktsepteeritav kandja albumiini, näiteks inimese seerumi albumiini. Inimese seerumi albumiin (HSA - *human serum albumin*) on väga hästi lahustuv globulaarvalk molekulmassiga M_r 65K ning see koosneb 585 aminohapest. HSA on plasmas kõige külluslikumalt leiduv valk ning annab 70-80% inimese plasma kolloidsest osmootsest rõhust. HSA aminohapete järjestus sisaldab kokku 17 disulfidsilda, ühte vaba tioli (Cys 34) ning üksikut trüptofaani (Trp 214). HSA lahuse intravenoosne kasutamine on näidustatud hüpovoleemilise šoki ennetuseks ja raviks (vt nt *Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)* ja *Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)*) ning koos vereülekandega neonataalse hüperbilirubineemia raviks (vt nt *Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)*). Mõeldavad on ka teised albumiinid, näiteks veise seerumi albumiin. Mitte-inimese albumiinide kasutamine võib olla sobiv näiteks juhtudel, kus neid kompositsioone kasutatakse imetajate jaoks, kes ei ole inimesed, näiteks veterinaarias (sealhulgas koduste lemmikloomade ja põllumajandusloomade jaoks).

Inimese seerumi albumiinil (HSA) on palju hüdrofoobseid seondumiskohti (rasvhapete jaoks on kokku kaheksa HSA endogeenset ligandi) ja HSA seob erinevaid taksaanide komplekte, eelkõige neutraalseid ja negatiivselt laetud hüdrofoobseid ühendeid (*Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)*). On välja pakutud, et HSA subdomeenides IIA ja IIIA asuvad kaks eriti kõrge afiinsusega seondumiskohta, millel on väga väljavenitatud hüdrofoobsed taskud, lüsiini ja arginiini laetud aminohappejääkidega pinna lähedal, mis toimivad polaarse ligandi tunnuste jaoks kinnituskohadena (vt nt *Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (198a)*, *Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999)*, *Kragh-Hansen, Dan. Med.*

Bull., 1441, 131-40 (1990), *Curry et al.*, *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), *Sugio et al.*, *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), *He et al.*, *Nature*, 358, 209-15 (199b) ja *Carter et al.*, *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)). On näidatud, et paklitakseel ja propofool seonduvad HSA-ga (vt nt *Paal et al.*, *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (200a), *Purcell et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1478(a), 61-8 (2000), *Altmayer et al.*, *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995) ja *Garrido et al.*, *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Lisaks on näidatud, et dotsetakseel seondub inimese plasmavalkudega (vt nt *Urien et al.*, *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996)).

Kompositsiooni koostises olev kandjavalk (nagu albumiin) toimib üldjuhul taksaani jaoks kandjana, st kompositsiooni koostises olev kandjavalk muudab taksaani vesikeskkonnas kergemini suspendeeritavaks või aitab suspensiooni säilitada, võrreldes kompositsioonidega, mis kandjavalku ei sisalda. Sel moel on taksaani lahustamiseks võimalik vältida toksiliste lahustite (nagu pindaktiivsed ained) kasutamist ning seeläbi vähendada indiviidile (nagu inimene) taksaani manustamisega seotud üht või enamät kõrvaltoimet. Seega on mõnedes teostusvariantides siinkirjeldatud kompositsioon oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest nagu kremofoor (kaasa arvatud Cremophor EL[®] (BASF)). Mõnedes teostusvariantides on nanoosakeste kompositsioon oluliselt vaba (näiteks vaba) pindaktiivsetest ainetest. Kompositsioon on „kremofoorist oluliselt vaba“ või „oluliselt vaba pindaktiivsetest ainetest“, kui kremofoori või pindaktiivse aine kogus kompositsioonis ei ole piisav, et põhjustada indiviidil nanoosakeste kompositsiooni manustamisel ühe või mitme kõrvaltoime avaldumist.

Siinkirjeldatud kompositsioonis oleva kandjavalgu kogus varieerub sõltuvalt kompositsiooni teistest komponentidest. Mõnedes teostusvariantides sisaldab kompositsioon kandjavalku koguses, mis on piisav taksaani stabiliseerimiseks vesisuspensioonis, näiteks stabiilse kolloidse suspensiooni vormis (nagu stabiilne nanoosakeste suspensioon). Mõnedes teostusvariantides on kandjavalku koguses, mis vähendab taksaani sadenemise määra vesikeskkonnas. Osakesi sisaldavates kompositsioonides sõltub kandjavalgu kogus ka taksaani nanoosakeste suuruselt ja tihedusest.

Taksaan on vesisuspensioonis „stabiliseeritud“, kui see jääb vesikeskkonnas suspendeerituks (näiteks ilma nähtava sadenemise ja settimiseta) pikema ajaperioodi

vältel, näiteks vähemalt aja ligikaudu 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 või 72 tunni vältel. Suspensioon on üldjuhul, kuid mitte tingimata, sobiv indiviidile (nagu inimene) manustamiseks. Suspensiooni stabiilsust hinnatakse üldjuhul (kuid mitte tingimata) säilitustemperatuuril (nagu toatemperatuur (näiteks 5 20-25 °C) või jahutatud tingimustes (näiteks 4 °C)). Näiteks on suspensioon säilitus-temperatuuril stabiilne, kui see ei eksponeeri palja silmaga nähtavat või mikroskoobis 1000-kordse suurendusega vaadatuna nähtavat helbelisust ega osakeste aglomeratsiooni umbes viieteistkümne minuti jooksul pärast suspensiooni valmistamist. Stabiilsust saab hinnata ka kiirendatud testimistingimustes, näiteks temperatuuril, mis on kõrgem kui 10 ligikaudu 40 °C.

Mõnedes teostusvariantides on kandjavalku koguses, mis on piisav taksaani stabiliseerimiseks vesisuspensioonis kindlal kontsentratsioonil. Näiteks on taksaani kontsentratsioon kompositsioonis ligikaudu 0,1 kuni ligikaudu 100 mg/ml, kaasa arvatud näiteks ligikaudu 0,1 kuni ligikaudu 50 mg/ml, ligikaudu 0,1 kuni ligikaudu 20 mg/ml, 15 ligikaudu 1 kuni ligikaudu 10 mg/ml, ligikaudu 2 mg/ml kuni ligikaudu 8 mg/ml, ligikaudu 4 kuni ligikaudu 6 mg/ml, ligikaudu 5 mg /ml. Mõnedes teostusvariantides on taksaani kontsentratsioon vähemalt ligikaudu 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml ja 50 mg/ml. Mõnedes teostusvariantides on 20 kandjavalku koguses, mis võimaldab vältida pindaktiivsete ainete (nagu kremofoor) kasutamist, nii et kompositsioon on pindaktiivsetest ainetest (nagu kremofoor) oluliselt vaba.

Mõnedes teostusvariantides on kompositsioon vedeliku vormis, mis sisaldab ligikaudu 0,1% kuni ligikaudu 50% (mass/maht) (näiteks ligikaudu 0,5% (mass/maht), ligikaudu 25 5% (mass/maht), ligikaudu 10% (mass/maht), ligikaudu 15% (mass/maht), ligikaudu 20% (mass/maht), ligikaudu 30% (mass/maht), ligikaudu 40% (mass/maht) või ligikaudu 50% (mass/maht)) kandjavalku. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioon vedeliku vormis, mis sisaldab ligikaudu 0,5% kuni ligikaudu 5% (mass/maht) kandjavalku.

30 Mõnedes teostusvariantides on kandjavalgu, näiteks albumiini ja taksaani massisuhe nanoosakeste kompositsiooni koostises selline, et see on piisav taksaani sidumiseks või

rakku transportimiseks. Juhul, kui kandjavalgu massisuhet taksaani suhtes on vaja teistsuguse kandjavalgu ja taksaani kombinatsiooni jaoks optimeerida, on kandjavalgu, näiteks albumiini, massisuhe taksaani suhtes (mass/mass) üldjuhul ligikaudu 0,01:1 kuni ligikaudu 100:1, ligikaudu 0,02:1 kuni ligikaudu 50:1, ligikaudu 0,05:1 kuni ligikaudu 20:1, ligikaudu 0,1:1 kuni ligikaudu 20:1, ligikaudu 1:1 kuni ligikaudu 18:1, ligikaudu 2:1 kuni ligikaudu 15:1, ligikaudu 3:1 kuni ligikaudu 12:1, ligikaudu 4:1 kuni ligikaudu 10:1, ligikaudu 5:1 kuni ligikaudu 9:1 või ligikaudu 9:1. Mõnedes teostusvariantides on kandjavalgu massisuhe taksaani suhtes ligikaudu 18:1 või alla selle, 15:1 või alla selle, 14:1 või alla selle, 13:1 või alla selle, 12:1 või alla selle, 11:1 või alla selle, 10:1 või alla selle, 9:1 või alla selle, 8:1 või alla selle, 7:1 või alla selle, 6:1 või alla selle, 5:1 või alla selle, 4:1 või alla selle ja 3:1 või alla selle.

Mõnedes teostusvariantides võimaldab kandjavalg kompositsiooni manustamist indiviidile (nagu inimene) ilma oluliste kõrvaltoimeteta. Mõnedes teostusvariantides on kandjavalgu (nagu albumiin) koguses, mis võimaldab taksaani manustamisel inimesele efektiivselt vähendada selle ühte või mitut kõrvaltoimet. Termin „vähendab inimesele taksaani manustamisel ühte või mitut kõrvaltoimet“ viitab ühe või mitme taksaani poolt põhjustatud ebasoovitava mõju, ning samuti vehiikulite poolt, mida kasutati taksaani kohtetoimetamiseks (näiteks lahustid, mis muudavad taksaanid sobivaks süstelahuses kasutamiseks), põhjustatud kõrvaltoimete vähendamisele, leevendamisele, kõrvaldamisele või vältimisele. Selliste kõrvaltoimete hulka kuuluvad näiteks müelotsupressioon, neurotoksilisus, ülitundlikkus, põletik, veeniärritus, flebiit, valu, nahaärritus, perifeerne neuropaatia, neutropeeniline palavik, anafülaktiline reaktsioon, veenitromboos, ekstravasatsioon ja nende kombinatsioonid. Need kõrvaltoimed on siiski ainult näitlikud ning vähendada saab ka teisi taksaaniga seotud kõrvaltoimeid või kõrvaltoimete kombinatsioone.

Mõnedes teostusvariantides sisaldab kompositsioon Abraxane™. Abraxane™ on paklitakseeli vorm, mis on stabiliseeritud inimese albumiiniga USP, mida saab süstitava füsioloogilise lahusega otse lahustada. Lahustatuna sobivas vesikeskkonnas, näiteks 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses või 5% dekstroosi süstelahuses, moodustab Abraxane™ paklitakseeli stabiilse kolloidse suspensiooni. Nanoosakeste keskmine suurus kolloidses suspensioonis on ligikaudu 130 nanomeetrit. Kuna HSA on vees vabalt lahustuv, võib Abraxane™ lahustada väga erinevates kontsentratsioonivahemikes alates

lahjendatud (0,1 mg/ml paklitakseeli) kontsentratsioonidest kuni kontsentreeritud (20 mg/ml paklitakseeli) kontsentratsioonideni, kaasa arvatud näiteks ligikaudu 2 mg/ml kuni ligikaudu 8 mg/ml, ligikaudu 5 mg/ml.

5 Nanoosakeste kompositsioonide valmistamise meetodid on tuntud. Näiteks võib taksaane (nagu paklitakseel) ja kandjavalku (nagu albumiin) sisaldavaid nanoosakesi valmistada suure nihkejõu tingimustes (näiteks sonikeerimine, kõrgsurve homogeniseerimine ja muud sellised). Sellised meetodid on kirjeldatud näiteks Ameerika Ühendriikide patentides nr 5 916 596; 6 506 405 ja 6 537 579 ning samuti Ameerika Ühendriikide patendipublikatsioonis nr 2005/0004002A1.

10 Lühidalt, taksaan (nagu dotsetakseel) on lahustatud orgaanilises lahustis ning lahust saab lisada inimese seerumi albumiini lahusele. Segu allutatakse kõrgsurve homogeniseerimisele. Seejärel saab orgaanilise lahusti aurustamise teel eemaldada. Saadud dispersiooni saab edasiselt lüofiliseerida. Sobivate orgaaniliste lahustite hulka kuuluvad näiteks ketoonid, estrid, klooritud lahustid ja muud tuntud lahustid. Näiteks
15 võivad orgaanilisteks lahustiteks olla metüleenkloriid ja kloroform/etanool (näiteks suhtega 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 või 9:a).

Teised komponendid nanoosakeste kompositsioonides

Siinkirjeldatud nanoosakesed võivad kuuluda muid aineid, abiaineid või stabilisaatoreid sisaldava kompositsiooni koostisse. Näiteks võib nanoosakeste negatiivse Zeta-
20 potentsiaali tõstmiseks lisada kindlaid negatiivselt laetud komponente. Selliste negatiivselt laetud komponentide hulka kuuluvad, mittepiiravalt, sapphapete sapisoolad, mille koostisse kuuluvad glükokoolhape, koolhape, kenodeoksükoolhape, taurokoolhape, glükokenodeoksükoolhape, taurokenodeoksükoolhape, litokoolhape, ursodeoksükoolhape, dehüdrokoolhape ja teised; fosfolipiidid, kaasa arvatud letsitiin (munarebu),
25 mis põhinevad fosfolipiididel ja mille hulka kuuluvad järgmised fosfatidüülkoliinid: palmitoüüloleoüülfosfatidüülkoliin, palmitoüüllinoleoüülfosfatidüülkoliin, stearoüüllinoleoüülfosfatidüülkoliin, stearoüüloleoüülfosfatidüülkoliin, stearoüülarahidoüülfosfatidüülkoliin ja dipalmitoüülfosfatidüülkoliin. Muude fosfolipiidide hulka kuuluvad:
30 L- α -dimüristoüülfosfatidüülkoliin (DMPC), dioleoüülfosfatidüülkoliin (DOPC), distearoüülfosfatidüülkoliin (DSPC), hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliin (HSPC) ja

muud seonduvad ühendid. Negatiivselt laetud pindaktiivsed ained või emulgaatorid on sobivad ka lisanditeks, näiteks naatriumkolesterüülsulfaat ja muud sellised.

Mõnedes teostusvariantides on kompositsioon sobiv manustamiseks inimesele. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioon sobiv manustamiseks imetajale, näiteks veterinaarses kontekstis koduloomadele ja põllumajandusloomadele. On mitmesuguseid sobivaid nanoosakeste kompositsioonide preparaate (vt nt Ameerika Ühendriikide patente nr 5 916 596 ja 6 096 331). Alljärgmised preparaadid ja meetodid on üksnes näitlikud ega ole mingil moel limiteerivad. Suukaudseks manustamiseks sobivad preparaadid võivad koosneda (a) vedelatest lahustest, nagu näiteks efektiivne kogus ühendit, mis on lahustatud lahjendites nagu vesi, soolalahus või apelsinimahla, (b) kapslitest, kotikestest või tablettidest, millest igaüks sisaldab kindlaksmääratud koguse toimeainet, mis esineb tahkel kujul või graanulitena, (c) sobivas vedelikus olevatest suspensioonidest ning (d) sobivatest emulsioonidest. Tableti vormid võivad sisaldada üht või mitut järgnevatest: laktoos, mannitool, maisitärklis, kartulitärklis, mikrokristalne tselluloos, kummiaraabik, želatiin, kolloidne ränidioksiid, kroskarmelloosnaatrium, talk, magneesiumstearaat, stearhape ja teised abiained, värvained, lahustid, puhverdavad ained, niisutavad ained, konservandid, lõhnaained ja farmakoloogiliselt sobivad abiained. Kotikeste vormid võivad toimeainet sisaldada maitse- ja lõhnaaines, tavaliselt sahharoosis ja kummiaraabikus või tragakantkummi, samuti sisaldavad pastillid toimeainet inertsel alusel, näiteks želatiinis ja glütseriinis või sahharoosis ja kummiaraabikus, emulsioonides, geelides ja muudes sarnastes, mis sisaldavad lisaks toimeainele näiteks muid tuntud abiaineid.

Näidete hulka sobivatest kandjatest, abiainetest ja lahjenditest kuuluvad, mittepiiravalt, laktoos, dekstroos, sahharoos, sorbitool, mannitool, tärklised, kummiaraabik, kaltsiumfosfaat, alginaadid, tragakantkummi, želatiin, kaltsiumsilikaat, mikrokristalne tselluloos, polüvinüülpürrolidoon, tselluloos, vesi, soolalahus, siirup, metüülselluloos, metüül- ja propüülhüdrosübensoaadid, talk, magneesiumstearaat ja mineraalõli. Preparaatidele võib täiendavalt lisada lubrikante, niisutavaid aineid, emulgeerivaid ja suspenderivaid aineid, magusaineid või maitse- ja lõhnaaineid.

Parenteraalseks manustamiseks sobivate preparaatide hulka kuuluvad isotoonilised ja steriilsed vesikeskkonnas ja mittevesikeskkonnas süstelahused, mis sisaldavad

- antioksidante, puhvreid, bakteritsiidseid aineid ja lahusteid, mis muudavad preparaadi vastuvõtja verega kokkusobivaks ning vesikeskkonnas ja mittevesikeskkonnas steriilsed suspensioonid, mis võivad sisaldada suspendeerivaid aineid, lahusteid, paksendavaid aineid, stabilisaatoreid ja säilitusaineid. Preparaadid võivad olla kas üheannuselistes või mitmeannuselistes suletud pakendites, näiteks ampullides ja vialides ning neid on võimalik hoida külmuivatatud (lüofiliseeritud) kujul, mis vajab vahetult enne kasutamist ainult steriilse vedelikuna abiaine, näiteks süstevec, lisamist. Ekstemporaalseid süstelahuseid ja suspensioone saab valmistada eespool kirjeldatud steriilsetest pulbritest, graanulitest ning tablettidest. Eelistatud on süstitavad preparaadid.
- 5
- 10 Mõnedes teostusvariantides on kompositsioon viidud preparaati nii, et pH oleks vahemikus ligikaudu 4,5 kuni ligikaudu 9,0, kaasa arvatud mis tahes pH vahemik ligikaudu 5,0 kuni ligikaudu 8,0, ligikaudu 6,5 kuni ligikaudu 7,5 ning ligikaudu 6,5 kuni ligikaudu 7,0. Mõnedes teostusvariantides on kompositsioon viidud preparaati nii, et pH oleks mitte väiksem kui ligikaudu 6, kaasa arvatud mitte väiksem pH väärtustest
- 15 ligikaudu 6,5, 7 või 8 (näiteks ligikaudu 8). Kompositsiooni saab valmistada ka nii, et see oleks vere suhtes isotooniline, lisades selleks sobivat toonilisuse modifikaatorit, näiteks glütserooli.

Komplektid

- Kirjeldame ka komplekte, mis on ette nähtud kasutamiseks käesolevates meetodites.
- 20 Komplekti kuuluvad üks või rohkem mahutit, mis sisaldavad taksaani sisaldavaid nanoosakeselisi kompositsioone (või üheannuselisi vorme ja/või tootartikleid) ning ja/või kemoterapeutilist ainet ning mõnedes teostusvariantides sisaldavad lisaks mis tahes siinkirjeldatud meetodi kohast kasutusjuhendit. Komplekt võib lisaks sisaldada indiviidi või ravi jaoks sobivat valiku kirjeldust. Leiutise komplektidega koos tarnitavad
- 25 kasutusjuhendid on tavaliselt kirjalikud juhised etiketil või pakendi infolehel (st komplekti kuuluval paberil), samuti on vastuvõetavad ka masinloetavad (st kasutusjuhendid, mis asuvad magnetilisel või optilisel andmekandjal) juhised.

- Mõnedes teostusvariantides sisaldab komplekt a) taksaani ja kandjavalku (nagu albumiin) sisaldavaid nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni, b) efektiivset kogust
- 30 vähemalt ühte muud kemoterapeutikumi ning c) kasutusjuhendit nanoosakeste ja

kemoterapeutikumide üheaegseks ja/või järjestikuseks manustamiseks proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) raviks. Mõnedes teostusvariantides on taksaaniks mis tahes paklitakseel, dotsetakseel või ortatakseel. Mõnedes teostusvariantides hõlmab komplekt nanoosakeste kompositsiooni, mis sisaldab a) paklitakseeli ja kandjavalku (nagu AbraxaneTM) sisaldavaid nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni, b) efektiivset kogust vähemalt ühte muud kemoterapeutikumi ning c) kasutusjuhendit nanoosakeste ja kemoterapeutikumide üheaegseks ja/või järjestikuseks manustamiseks proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) raviks.

Mõnedes teostusvariantides sisaldab komplekt a) taksaani ja kandjavalku (nagu albumiin) sisaldavaid nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni, b) vähemalt ühte muud kemoterapeutikumi ja kandjavalku (nagu albumiin) sisaldavaid nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni ning c) kasutusjuhendit nanoosakeste ja kemoterapeutikumide üheaegseks ja/või järjestikuseks manustamiseks proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) raviks. Mõnedes teostusvariantides sisaldab komplekt a) paklitakseeli ja kandjavalku (nagu AbraxaneTM) sisaldavaid nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni, b) vähemalt ühte muud kemoterapeutikumi ja kandjavalku (nagu albumiin) sisaldavaid nanoosakesi sisaldavat kompositsiooni ning c) kasutusjuhendit nanoosakeste ja kemoterapeutikumide üheaegseks ja/või järjestikuseks manustamiseks proliferatiivse haiguse (nagu vähktõbi) raviks.

Nanoosakesed ja kemoterapeutikumid võivad asuda eraldi mahutites või ühesainsas mahutis. On arusaadav, et komplekt võib sisaldada ühte eraldiseisvat kompositsiooni või kahte või enamat kompositsiooni, milles üks kompositsioon sisaldab nanoosakesi ja teine kompositsioon sisaldab kemoterapeutikumi.

Komplektid asuvad sobivas pakendis. Sobivate pakendite hulka kuuluvad, mittepiiravalt, viaalid, pudelid, purgid, painduvad pakendid (näiteks suletud Mylar või kilekotid) ja muud sellised. Komplektidesse võivad valikuliselt kuuluda täiendavad komponendid, näiteks puhvrid ja selgitav informatsioon.

Nanoosakeste kompositsioonidega seotud kasutusjuhised sisaldavad üldjuhul informatsiooni tulevaste ravise puutuva annustamise, annustamiskeemi ning manustamisviiside kohta. Mahutid võivad olla üheannuselised, hulgi pakitud (näiteks

multiannuselised pakendid) või alljaotiste annustena pakitud. Näiteks võivad komplektid olla ette valmistatud nii, et sisaldavad piisavates annustes siin avaldatud taksaane (näiteks taksaani), et tagada indiviidi efektiivne ravi pikema ajaperioodi vältel, milleks on näiteks mis tahes järgmine ajavahemik: üks nädal, 2 nädalat, 3 nädalat, 4 nädalat, 6
5 nädalat, 8 nädalat, 3 kuud, 4 kuud, 5 kuud, 7 kuud, 8 kuud, 9 kuud või rohkem. Komplektid võivad sisaldada ka mitmeid ühikuid taksaane ja farmatseutilisi kompositsioone ja kasutusjuhendeid ning olla pakendatud kogustes, millest piisab apteekides, näiteks haigla apteekides ja liitapteekides, ladustamiseks ja kasutamiseks.

10 Eriala asjatundjatele on arusaadav, et käesoleva leiutise piires ja vaimus on võimalikud erinevad versioonid. Leiutist on kirjeldatud edasi üksikasjalikumalt järgnevate mittepiiravate näidete kaudu. Järgnevad näited iseloomustavad leiutist, kuid loomulikult ei tohiks neid tõlgendada mis tahes viisil selle patendikaitse ulatust piiravatena.

NÄITED

15 **Näide 1. Reaktsiooni paranemine ja vähenenud toksilisus Abraxane™ korral võrreldes Taxol®-ga III faasi uuringus, milles Abraxane™ anti iga kolme nädala järel.**

Oluliselt vähenes neutropeenia ja ülitundlikkuse esinemissagedus, puudus vajadus steroididega premedikatsiooni järele, neuropaatia kestus oli lühem, infusiooniaeg lühem ja annus suurem.

20 ABI-007 (Abraxane™), esimest bioloogiliselt interaktiivset albumiiniga seotud nanoosakeste vormis paklitakseli võrreldi Cremophor®-l põhineva paklitakseliga (Taxol®) metastaatilise rinnavähiga (MBC - *metastatic breast cancer*) indiviididel. See III faasi uuring viidi läbi, et kinnitada eelkliinilisi uuringuid, mille tulemused näitasid
25 ABI-007 paremat efektiivsust ja vähenenud toksilisust, võrreldes Taxol®-ga. Indiviidid randomiseeriti 3-nädalastesse tsüklitesse, milles kasutati kas ABI-007 260 mg/m² (iv) 30 minuti jooksul ilma premedikatsioonita (n = 229) või Taxol® 175 mg/m² IV 3 tunni jooksul koos premedikatsiooniga (n = 225). ABI-007 puhul täheldati Taxol®-ga võrreldes märgatavalt kõrgemat ravivastust (33% vs 19%; p = 0,001) ning tunduvalt pikemat ajavahemikku kasvaja progresseerumiseni (23,0 vs 16,9 nädalat; HR = 0,75; p =
30 0,006). Indiviididel, kellele anti ABI-007, oli suundumus pikemale elulemusele (65,0 vs

55,7 nädalat; $p = 0,374$). Etteplancerimata analüüsi tulemused näitesid, et ABI-007 saanud indiviididel, kes said seda teise ravina või suurema rea ravina, paranes elulemus (56,4 vs 46,7 nädalat; HR = 0,73; $p = 0,024$). Vaatamata 49% suuremale paklitakseeli annusele oli ABI-007 grupis 4. astme neutropeenia esinemissagedus oluliselt väiksem (9% vs 22%; $p < 0,001$). ABI-007 grupis esines 3. astme sensoorset neutropeeniat sagedamini kui Taxol[®] grupis (10% vs 2%; $p < 0,001$), kuid see oli lihtsamini ravitav ja paranemine toimus märgatavalt kiiremini (keskmiselt 22 päeva) kui Taxol[®] grupis (keskmiselt 73 päeva). Vaatamata premedikatsiooni puudumisele ja lühemale manustamisajale ei esinenud ABI-007 grupi indiviididest mitte ühelgi raviga seotud tõsist (kolmanda või neljanda astme) ülitundlikkusreaktsiooni. Seevastu tekkisid Taxol[®] grupis vaatamata standardsele premedikatsioonile 3. astme ülitundlikkusreaktsioonid (valu rinnus: 2 indiviidil, allergiline reatsioon: 3 indiviidil). Protokollis kohaselt ei manustatud ABI-007 grupi indiviididele rutiinselt kortikosteroide ja antihistamiine, siiski rakendati premedikatsiooni oksendamise, lihasvalu/liigesevalu või anoreksia tekkimisel 18 indiviidile ABI-007 grupist (8%) 2% ravikuuri tsüklitest, samas sai 224 Taxol[®] grupi inimest (>99%) premedikatsiooni 95% ravikuuri tsüklitest. Ainus kliinilise keemia väärtus, mis oli kahe ravigrupi vahel märgatavalt erinev, oli Taxol[®] grupi indiviidide seerumis olev kõrgem glükoosisisaldus, kelle puhul teatati AE-na (*adverse effects* - kõrvaltoimed) sagedamini ka hüperglükeemiast (15 [7%] vs 3 [1%]; $p = 0,003$). Üldiselt täheldati selles indiviidide populatsioonis ABI-007 puhul suuremat efektiivsust ja soodsat ohutusprofiili kui Taxol[®] puhul. Paranenud terapeutiline indeks ja lahustilpõhinevate taksaanide puhul vajalik steroididega premedikatsiooni kõrvaldamine muudavad selle albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakeste kasutamise MBC ravis oluliseks edasiminekukuks.

25 Näide 2. Iganädalane Abraxane[™] ravikuur taksaan-resistentse metastaatilise rinnavähiga indiviididel

Hiljutises II faasi kliinilises uuringus näidati, et iganädalane Abraxane[™] (albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakesed) manustamise annuses 125 mg/m² tulemuseks oli pikaajaline kontroll haiguse üle metastaatilise rinnavähiga indiviididel, kelle haigus oli ravi ajal, milles kasutati Taxol[®] või Taxotere[®], progresseerunud (see tähendab indiviididel, kes on taksaan-resistentsed).

Abraxane™ usutakse esindavat esimest bioloogiliselt interaktiivset kompositsiooni, mis kasutab retseptorvahendatud (gp60) rada, mis on leitud olevat seotud kasvaja rakusiseste kõrgete toimeaine – paklitakseeli – kontsentratsioonide saavutamiseks. II faasi uuringus osales 75 taksaan-resistentse metastaatilise rinnavähiga indiviidi. Abraxane™ manustati infusiooniga kord nädalas 30 minuti jooksul kontsentratsioonis 125 mg/m² ilma steroidi/antihistamiini premedikatsioonita või G-CSF profülaktikata. Indiviidid said annuseid kolme nädala vältel (kord nädalas), millele järgnes 1 nädal puhkust (ravimita), ning seda korrati iga 28 päeva tagant. Erinevalt Taxol®-st või Taxotere®-st, mis sisaldavad detergente, mis võivad takistada kasvajapoolset omastamist, võib albumiiniga seotud nanoosakeste paklitakseeli toimemehhanism anda parema tulemuse, eriti sellises raskelt ravitavas indiviidide populatsioonis.

Täpsemalt näitasid andmed, et vaatamata kõrgele iganädalasele annusele 125 mg/m² selles eelnevalt paljuravitud ja varem taksaanile eksponeeritud indiviidide populatsioonis, pidid ainult 3 indiviidi 75-st (4%) perifeerse neuropaatia tõttu ravi Abraxane™-ga katkestama. Lisaks oli neist, kellel esines 3. astme perifeerne neuropaatia, 80%-l viivitusega ainult 1 või 2 nädalat võimalik ravi jätkata ning saada jätkuvalt vähendatud annuses Abraxane™ keskmiselt 4 lisakuud. Selline kiire paranemine oli kooskõlas meie vaatlustega III faasi uuringus – et ainult paklitakseelist (st ilma Cremophor®-ta) tingitud perifeerne neuropaatia paraneb võrreldes Taxol®-st indutseeritud perifeerse neuropaatiaga kiiresti. Need Abraxane™ kliiniliste uuringute kogemused annavad esimese kliinilise võimaluse hinnata kemoterapeutikumi, paklitakseeli enda mõju ilma lahustite poolt põhjustatud mõjudeta. Tuginedes nii II kui ka III faasi kogemustele, võimaldavad saadud andmed oletada, et Abraxane™-st põhjustatud perifeerne neuropaatia, arvestades selle kestust ja mõju indiviidile, ei ole võrreldav Taxol®-st või Taxotere®-st põhjustatud perifeerse neuropaatiaga.

Seoses Taxol® või Taxotere® kasutamisele järgnenud perifeerse neuropaatia kliiniliste kogemustega, lõpetas Abraxis Oncology hiljuti 200 onkoloogi küsitluse, milles uuriti, kui kaua nad arvasid aega võtvat Taxol®-st tingitud perifeerse neuropaatia paranemiseks ja/või lahendamiseks: 25% vastasid "7-12 kuud" ja 23% vastasid "ei lahendata kunagi"; Taxotere® kohta olid vastavad vastuseprotsendid 29% ja 7%. Need andmed on kooskõlas avaldustega Taxotere® ja Taxol® pakendi infolehtedel.

II faasi andmete analüüsi põhjal on näha Abraxane™ toimet selle halva prognoosiga indiviidide populatsiooni (87% vistseraalne (kopsu ja maksa) haigus, 69% >3 metastaatilised kohad, 88% kasvaja kasvu taksaanide manustamise ajal), taksaan-resistantsete metastaatilise rinnavähiga indiviidide haiguse suhtes. Vaatlused täheldati
5 haiguse kontrolli alla saamist 44%-l Taxotere®-resistentsetest indiviididest ja haiguse kontrolli alla saamist 39%-l Taxol®-resistentsetest indiviididest. Neist indiviididest, kelle haigus oli Taxotere® ainsa ravina saades progresseerunud metastaaside seisundisse (n=27), märgati ravivastust 19%-l pärast iganädalast Abraxane™ saamist. Neist indiviididest, kelle haigus oli Taxol® ainsa ravina saades progresseerunud metastaaside
10 seisundisse (n=23), märgati ravivastust 13%-l pärast iganädalast Abraxane™ saamist.

Abraxane™ leiti olevat hästi talutav, kui seda manustati üks kord nädalas 30 minuti jooksul ilma steroidideta või G-CSF profülaktikata: 4. astme neutropeenia = 3% (ilma G-CSF-ta); 4. astme aneemia = 1%; ei esine raskeid ülitundlikkusreaktsioone (vaatamata premedikatsiooni puudumisele). Selles palju ravimeid saanud indiviidide populatsioonis
15 raviti 75% indiviididest kord nädalas manustatava suure annuse 125 mg/m² Abraxane™-ga, mille puhul pole toksilisusest/kõrvaltoimetest tingitud annuse vähendamine vajalik. Indiviididest, kellel tekkis 3. astme sensoorne neuropaatia, suutsid 77% taas alustada vähendatud annusega (75-100 mg/m²) Abraxane™ ravi ning saada keskmiselt 12,2 (vahemik 1-28) Abraxane™ lisaannust. Oli märkimisväärne, et inimestest, kes jätkasid
20 Abraxane™ ravi, suutsid 80% (8 inimest 10-st) taas alustada ravimi manustamist 14 päeva jooksul pärast esimese või teise astme neuropaatiast paranemist. Need tulemused toetavad III faasi uuringus iga kolme nädala tagant kontsentratsioonis 260 mg/m² manustatud Abraxane™ puhul tehtud tähelepanekuid, mille puhul märgiti samuti kiiret paranemist (keskmiselt 22 päeva) neuropaatiast. Kokkuvõttes viitavad need kaks
25 kliinilist uuringut, et kui paklitakseeli antakse üksi, on tekkida võiv neuropaatia ilmselt lühiajaline ja seda on kerge ohjata.

Abraxane™ kasutab albumiini-paklitakseeli kompleksi veresoonest välja-transportimiseks ja selle kasvajasse sissetransportimiseks gp60 retseptoril põhinevat mikroveresoonte endoteliaalsete rakkude rada ning on näidatud, et Taxol®-i seda
30 mehhanismi kasutades ei transpordita. Lisaks üleekspresseeriti rinnakasvajate puhul albumiini siduvat valku SPARC, mis võib rolli mängida Abraxane™ kasvajasiseses akumulereerumise suurenemises. Väljapakutud mehhanism viitas sellele, et olles kord

kasvaja sees, seondub albumiini-paklitakseeli kompleks kasvajakudede rakupinnal asuva SPARC-ga ning internaliseeritakse mitte-lüsoosoomse mehhanismi kaudu kiiresti kasvajakku.

5 Lisaks inhibeerivad taksaani preparaatides tavapäraselt kasutatavad pindaktiivsed ained/lahustid nagu Cremophor[®], Tween[®] 80 ja TPGS tugevalt paklitakseeli seondumist albumiiniga, piirates sellega transendoteliaalset transporti. Esitatud täiendavad andmed näitavad MX-1 rinnanäärme kartsinoomiga siirdkoos võrdsete annuste puhul Abraxane[™] statistiliselt paranenud efektiivsust, võrreldes Taxotere[®]-ga.

10 Kokkuvõtteks võib öelda, et 75% inimestest raviti suurte annustega ilma annust vähendamata. Andmed näitavad, et kui albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakesi manustatakse monoravimina, ilma lahustita Cremophor[®], paraneb perifeerne neuropaatia kiiresti. Täiendavad andmed annaksid selgemat tõendust, et toimemehhanism võib mängida indiviidi ravitulemuste suurendamises olulist rolli.

15 **Näide 3. Abraxane[™] (ABI-007) toimib sünergistlikult koos suunatud antiangiogeensete proapoptoetiliste peptiididega (HKP) MDA-MB-435 inimese kasvaja siirdkudedes.**

Väikeste sünteetiliste proapoptoetiliste peptiidide, mis koosnevad kahest funktsionaalsest domeenist, millest üks sihhib kasvaja veresoonte CD13 retseptoreid (aminopeptidaas N) ning teine takistab mitokondriaalse membraani järgnevat
20 internaliseerimist, antiangiogeenset aktiivsusest on varem teatatud. Vt *Nat Med.* 1999 *Sep; 5(9):1032-8*. Leiti, et teise põlvkonna dimeerne peptiid, CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂, mida nimetatakse ka HKP (*Hunter Killer Peptide*), on täiustatud antitumoraalse aktiivsusega. Kuna antiangiogeensetel ainetel nagu Avastin[®] esineb
25 kombinatsioonis tsütotoksiliste ainetega, näiteks 5-fluorouratsiiliga, sünergiline toime, hindasime me antiangiogeense HKP ja Abraxane[™] (ABI-007), albumiini ja paklitakseeli nanoosakeste, mida vaskulaarses endoteeliumis transporditakse gp60 retseptori kaudu (Desai, SABCS 2003), kombinatsiooni MDA-MB-435 inimese rinnakasvaja siirdkudedes.

30 Meetodid: MDA-MB-435 inimese kasvaja siirdkoed loodi kasvaja mahus keskmiselt 100 mm³, hiired randomiseeriti 12-13 loomast koosnevatesse rühmadesse ning raviti

HKP-ga, Abraxane™-ga või HKP-ga ja Abraxane™-ga. HPK manustati i.v. (250 ug), üks kord nädalas 16 nädala vältel. Abraxane™ manustati i.v., kord päevas 5 päeva vältel kontsentratsioonis 10 mg/kg/päev ainult esimesel ravinädalal. Abraxane™-i manustatud annus oli oluliselt alla selle MTD (30 mg/kg/päev, iga päev x 5), takistamaks kasvaja täielikku taandarengut, nii et oleks võimalik märgata HKP mõju.

Tulemused: üheksateistkümnendal ravinädalal kahanes märgatavalt kasvaja maht, võrreldes kontrollrühma ($10,298 \text{ mm}^3 \pm 2,570$) ja HKP rühma ($4,372 \text{ mm}^3 \pm 2,470$; $p < 0,05$ vs kontroll) või ABI-007 rühmaga ($3,909 \text{ mm}^3 \pm 506$; $p < 0,01$ vs kontroll). ABI-007 ja HKP kombinatsioon vähendas kasvaja mahtu mõlema monoteeraapiaga võrreldes oluliselt ($411 \text{ mm}^3 \pm 386$; $p < 0,01$ vs Abraxane™ monoteeraapia või HKP monoteeraapia). Kõiki raviseid taluti hästi.

Järeldus: Abraxane™ (ABI-007), albumiini ja paklitakseeli nanoosakeste kombinatsioon vaskulaarse suunatud antiangiogeense dimeerse peptiidiga HKP (CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂) MDA-MB-435 inimese rinnakasvaja siirdkudedes puhul näitas kasvaja mahu märgatavat vähenemist, võrreldes kummagi aine monoteeraapiana kasutamisega. Meie tulemused viitavad asjaolule, et Abraxane™ kombinatsioon antiangiogeensete ainetega, nagu näiteks HKP või võibolla Avastin®, võib olla kasulik.

Näide 4. ABI-007 metronoomne ravi: nanoosakeste albumiiniga seotud paklitakseeli antiangiogeenne ja kasvajakasvavastane aktiivsus

20 Näide 4a

Meetodid: ABI-007 antiangiogeenset aktiivsust hinnati roti aordiringis, inimese nabavädi veeni endoteliaalsete rakkude (HUVEC - *human umbilical vein endothelial cell*) proliferatsioonil ja tuubuli moodustumise testides. ABI-007 optimaalne annus metronoomseks raviks määrati kasvajat mitte kandvate Balb/c liini hiirte perifeerses veres tsirkuleerivate endoteeli cellarakkude (CEP-d) tasemeid mõõtes ($n=5$ /grupis; annustamine: 1-30 mg/kg, i.p., iga päev x 7) voolutsütomeetri abil (vt *Shaked et al., Cancer Cell, 7:101-111 (2005)*). Järgnevalt hinnati ja võrreldi metronoomse (iga päev; i.p.) ja MTD (iga päev x 5,1 tsükkel; i.v.) ABI-007 ja Taxol® kasvajakasvavastaseid mõjusid inimese MDA-MD-231 rinnavähi ja PC3 eesnäärmevähi siirdkudesid kandvatel SCID liini hiirtel.

Tulemused: kontsentratsioonil 5 nM ($p < 0,05$) inhibeeris ABI-007 märgatavalt roti aordi mikroveresoonte loomulikku kasvu, inimese endoteliaalsete rakkude proliferatsiooni ja tuubuli moodustumist, vastavalt 53%, 24% ja 75%. ABI-007 optimaalseks annuseks metronoomse ravi jaoks hinnati CEP mõõtmiste tulemusel 6-10 mg/kg. Metronoomne

5 ABI-007 (6 mg/kg) supresseeris siirdkudede mudelis märgatavalt ($p < 0,05$) kasvaja kasvu, kuid Taxol[®] (1,3 mg/kg) mitte. Ei ABI-007 ega Taxol[®] ei indutseerinud metronoomselt manustatuna kaalulangust. Kuigi MTD ABI-007 (30 mg/kg) inhibeeris kasvaja kasvu efektiivsemalt kui MTD Taxol[®] (13 mg/kg), märgatavat kaalukadu eelnevaga võrreldes ei täheldatud. Huvitav on märkida, et metronoomse ABI-007

10 kasvjavastane mõju oli ligikaudu samasugune kui MTD Taxol[®] mõju.

Järeldus: ABI-007 on metronoomse manustamise korral tugeva antiangiogeense ja kasvjavastase aktiivsusega.

Näide 4b

Roti aordiringi test. Kaksteist koekultuuri plaati kaeti Matrigeliga (Collaborative

15 Biomedical Products, Bedford, MA) ning lasti geelistuda temperatuuril 37 °C 30 minuti jooksul 5% CO₂ juuresolekul. Rindkere aordid eemaldati 8- kuni 10-nädalastelt isastelt Sprague-Dawley rottidelt, lõigati 1 mm pikkusteks ristlõikudeks, asetati Matrigeliga kaetud plaatidele ning kaeti täiendava Matrigeliga. Pärast teise Matrigeli kihi paigaldamist kaeti aordiringid EGM-II-ga ning inkubeeriti üks öö temperatuuril 37 °C

20 5% CO₂ juuresolekul. EGM-II koosneb endoteliaalsete rakkude põhisoõtmest (EBM-II; Cambrex, Walkersville, MD) pluss endoteliaalsete rakkude kasvufaktoritest, toodetud *EGM-II Bulletkit*-na (Cambrex). Kultiveerimissööde vahetati seejärel 2% FBS, 0,25 µg/ml amfoteritsiin B ja 10 µg/ml gentamüsiiniga rikastatud EBM-II söötme vastu. Aordiringe töödeldi EBM-II-ga, mis sisaldas vehiikulit (0,9% soolalahus/albumiin),

25 karboksüamidotriasooli (CAI; 12 µg/ml) või ABI-007 (0,05-10 nM paklitakseel) 4 päeva vältel ning viiendal päeval pildistati. CAI-d, mida tuntakse antiangiogeense aineks, kasutati positiivse kontrollina kõrgemas kontsentratsioonis kui kliiniliselt saavutatav kontsentratsioon. Eksperimente korrati neli korda, kasutades neljalt erinevalt rotilt pärit aorte. Angiogeenne võrsumisala esitati ruutpikslitena ning kvantifitseeriti, kasutades

30 programmi Adobe Photoshop 6,0.

Nagu on näidatud joonisel 1A, inhibeeris ABI-007 vehiikuli kontrolliga võrreldes kontsentratsioonist sõltuval viisil märgatavalt roti mikroveresoonte loomulikku kasvu, saavutades statistilise tähtsuse ($p < 0,05$) kontsentratsioonil 5 nM (53% inhibitsioon) ja kontsentratsioonil 10 nM (68% inhibitsioon). Igas ABI-007 kontsentratsioonis olemasolev albumiini kogus üksi angiogeneesi ei inhibeerinud.

Endoteliaalsete rakkude proliferatsiooni test. Inimese nabaväädi veeni endoteliaalseid rakke (HUVEC; Cambrex) kasvatati EGM-II söötmes temperatuuril 37 °C 5% CO₂ juuresolekul. HUVEC külvati 12-süvendilistele plaatidele tihedusel 30000 rakku/süvend ning lasti üks öö kinnituda. Seejärel eemaldati aspireerimise teel kultiveerimissööde ning igasse süvendisse lisati värske kultiveerimissööde, mis sisaldas kas vehiikulit (0,9% soolalahus/albumiin) või ABI-007 (0,05-10 nM paklitakseel). 48 tunni möödudes rakud trüpsiinitsi ja loeti rakulugeja Coulter Z1 (Coulter Corp., Hialeah, FL) abil. Kõiki eksperimente korrati kolm korda.

Nagu on näidatud joonisel 1B, inhibeeris ABI-007 rakkude proliferatsiooni märgatavalt kontsentratsioonidel 5 nM ja 10 nM, vastavalt 36% ja 41%.

Endoteliaalsete rakkude toru formeerumise test. Kaheksa süvendiga lõikude kambrid kaeti Matrigeliga ja lasti geelistuda temperatuuril 37 °C 5% CO₂ juuresolekul 30 minuti jooksul. Seejärel külvati HUVEC rakud tihedusega 30000 rakku/süvend EGM-II söötmesse, mis sisaldas kas vehiikulit (0,9% soolalahus/albumiin) või ABI-007 (0,05-10 nM paklitakseel) ja inkubeeriti temperatuuril 37 °C 5% CO₂ juuresolekul 16 h vältel. Pärast inkubeerimist pesti lõike PBS-s, fikseeriti 100% metanoolis 10 sekundit ning värviti lahusega *DiffQuick solution II* (Dade Behring Inc., Newark, DE) 2 minuti vältel. Toru formeerumise analüüsimiseks pildistati igat süvendit digitaalselt, kasutades 2,5x suurendusega objektiivi. Läviväärtus oli seatud nii, et see maskeeriks värvunud torusid. Mõõdeti pikslite arv vastaval alal, kasutades selleks MetaMorph tarkvara (Universal Imaging, Downingtown, PA). Eksperimente korrati kolm korda.

Nagu on näidatud joonisel 1C, blokeeris ABI-007 toru formeerumist 75% mõlemal kontsentratsioonil, nii 5 nM kui ka 10 nM.

ABI-007 *in vivo* optimaalse bioloogilise annuse määramine, kasutades tsirkulcerivaid endoteliaalseid rakke (CEC-d) ja tsirkulcerivaid endoteeli eellasrakke (CEP-d). Kuue-

kuni kaheksanädalased emased Balb/cJ hiired randomiseeriti kaheksasse gruppi (n=5 igas grupis): töötlemata, töödeldud i.p. boolussüstidega, kas ravimvehiikuliga (0,9% soolalahus/ albumiin) või ABI-007-ga kontsentratsioonis 1, 3, 6, 10, 15 või 30 mg/kg paklitakseeli iga päev 7 päeva jooksul. Töötlemisperioodi lõpus võeti südame punktsiooni teel vereproovid, mis koguti EDTA-d sisaldavatesse vaakumtuubidesse (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). CEC-d ja CEP-d loeti nelja-värvi-voolutsütomeetri abil. CD45+ hematopoeetiliste rakkude välistamiseks kasutati CD45-spetsiifilisi monokloonseid antikehi. CEC-d ja nende CEP-de alamhulk tuvastati hiirlase loote maksa kinaas 1 endoteeli markereid /V-EGF retseptorit 2 (flk-1/VEGFR2), CD13 ja CD117 (BD Pharmingen, San Diego, CA) kasutades. CEC ja CEP loendamise täpsust häirivate võimalike trombotsüütide või rakutükkide välistamiseks viidi läbi tuumade värvimine (Procount; BD Biosciences, San Jose, CA). Pärast punaste vererakkude lüüsimist hinnati rakususpensioone voolutsütomeetriliselt FACSCalibur (BD Biosciences) abil, kasutades surnud rakkude, trombotsüütide ja rakutükkide välistamiseks seatud analüüsivärvavaid. CEC-de ja CEP-de protsendi analüüsimiseks tuvastati vähemalt 100000 juhtu/proovi kohta. CEC-de ja CEP-de absoluutarv arvutati seejärel protsendina CEC-de ja CEP-de loendamisvärvavates kogitud juhtudest, mis korrutati valgete vererakkude üldarvuga. Määrati värvunud rakkude protsendid ja neid võrreldi vastavate negatiivsete kontrollidega. Tehti kindlaks, et positiivne värvumine oli suurem kui mittespetsiifiline taustavärvumine. Elujõuliste vs apoptootiliste ja surnud rakkude loendamiseks kasutati 7-aminoaktinomütsiini D (7AAD).

Joonisel 2 on näidatud, et iga päev 7 päeva jooksul kontsentratsioonis 10-30 mg/kg i.p. manustatud ABI-007 vähendas kasvajat mittekandvatel Balb/cJ hiirtel märgatavalt CEP tasemeid. Siiski oli kontsentratsioonis 10-30 mg/kg manustatud ABI-007 seotud valgete vererakkude hulga märkimisväärse vähenemisega, mis viitab toksilisusele. Kuigi kontsentratsioonis 6 mg/kg manustatud ABI-007 poolt põhjustatud CEP tasemete vähendamine ei omanud statistilist tähtsust, ei olnud valgete vererakkude arvu vähenemine ilmne. Seetõttu jõuti järeldusels, et *in vivo* optimaalne bioloogiline annus metronoomselt manustatud ABI-007 jaoks oli vahemikus 3-10 mg/kg. Ühes uuringus ei vähendanud metronoomselt antud Taxol® kontsentratsioonis 1,3; 3; 6 või 13 mg/kg, manustatuna i.p. iga päev 7 päeva vältel, oluliselt elujõuliste CEP-de tasemeid, kuid kontsentratsioonis 30 mg/kg või rohkem manustatud metronoomne Taxol® põhjustas

tõsist toksilisust ja lõpuks hiirte suremust. Varem on teatatud, et Taxol® i.p. manustamine tavaliselt kliiniliselt kasutatavates annustes toob kaasa paklitakseeli takerdumise kõhuõõnes Cremophor® EL mitsellidesse ning seega on plasma paklitakseeli kontsentratsioon tähtsusetu (*Gelderblom et al., Clin. Cancer Res. 8:1237-41 (2002)*). See selgitab, miks Taxol® metronoomsed annused (1,3; 3; 6 ja 13 mg/kg), mis ei põhjustanud surma, ei suutnud muuta elujõuliste CEP-de tasemeid. Sellisel juhul ei erine kontsentratsioonis 1,3 mg/kg metronoomselt i.p. manustatud Taxol® ühelgi juhul kontsentratsioonis 13 mg/kg manustatud Taxol®-st. Seetõttu valiti järgmistes eksperimentides Cremophor® EL koguse minimeerimiseks paklitakseeli manustamise kohta madalam annus, 1,3 mg/kg.

Võrreldi metronoomset ja MTD ABI-007 ning metronoomset ja MTD Taxol®. Inimese eesnäärmevähi rakuliin PC3 ja inimese rinnavähi rakuliin MDA-MD-231 saadi Ameerika tüüpkultuuride kollektsioonist (*American Type Culture Collection*) (Manassas, VA). PC3 rakke (5×10^6) süstiti s.c. 6- kuni 8-nädala vanustele isastele SCID hiirtele ning MDA-MB-231 rakud (2×10^6) implanteeriti ortotoopselt emaste SCID hiirte piimanäärme rasvapatja. Kui primaarne kasvaja oli saavutanud mõõtmed ligikaudu 150-200 mm³, randomiseeriti loomad kaheksasse gruppi (n=5-10/grupis). Iga gruppi raviti kas 0,9% soolalahuse/albumiini - vehiikuli kontrolliga, Cremophor® EL - vehiikuli kontrolliga, metronoomse Taxol®-ga (1,3 mg/kg, i.p., iga päev), metronoomse ABI-007-ga (3, 6 või 10 mg/kg paklitakseeli, i.p., iga päev), MTD Taxol®-ga (13 mg/kg, i.p., iga päev x 5, 1 tsükkel) või MTD ABI-007-ga (30 mg/kg paklitakseeli, i.v., iga päev x 5, 1 tsükkel). Kasvaja ristlähimõõtu mõõdeti kord nädalas mõõtesirkliga ning arutati kasvajate mahud. Raviperioodi lõpus võeti kõikide gruppide hiirtelt südame punktsiooni abil vereproov. CEC-d ja CEP-d loeti siinkirjeldatud meetodil.

Metronoomselt manustatud ABI-007 (3, 6 ja 10 mg/kg), mida manustati i.p. iga päev 4 nädala vältel, inhibeeris märgatavalt ($p < 0,05$) nii MDA-MB-231 kui ka PC3 kasvajaid, kuid mitte Taxol® (1,3 mg/kg), mida manustati i.p. iga päev 4 nädala vältel) (joonis 3A ja joonis 3B). Ei metronoomselt manustatud ABI-007 ega Taxol® ei kutsunud esile mingit kaalulangust (joonis 3C ja joonis 3D). Kuigi MTD ABI-007 (30 mg/kg) inhibeeris kasvaja kasvu efektiivsemalt kui MTD Taxol® (13 mg/kg), ei täheldatud eelneva kaaluga võrreldes märgatavat, toksilisusele viitavat kaalulangust. Lisaks, kahel viiest MTD ABI-007-ga ravitud hiirest esines 6 päeva pärast viimase ravimiannuse

saamist ühes jäsemes halvatuse tunnuseid. Halvatus oli mööduv ning lahenes 24-48 tunni jooksul. Huvitav on märkida, et metronoomse ABI-007 kontsentratsioonil 6 mg/kg ja MTD Taxol® kasvjavastased toimed olid MDA-MB-231 siirdkoe mudelis ligikaudu samasugused (joonis 3A). Metronoomse ABI-007 annuse suurendamine kuni 10 mg/kg ei tundu põhjustavat kasvaja kasvu rohkem väljendunud inhibeerimist. Seevastu tekitab metronoomne ABI-007 kontsentratsioonil 10 mg/kg PC3 siirdkudesit kandvatel hiirtel suurema kasvjavastase vastuse kui kontsentratsioonidel 3 ja 6 mg/kg (joonis 3B).

Metronoomne ABI-007 vähendas MDA-MB-231 kasvajat kandvatel hiirtel annusest sõltuvalt märgatavalt elujõuliste CEP-de tasemeid (joonis 4A). Elujõuliste CEP-de tasemed näitasid PC3 kasvajat kandvatel hiirtel vastuseks metronoomsele ABI-007-le ka annusest sõltuvat vähenemist, kuid statistiline tähtsus saavutati ainult ABI-007 kontsentratsioonil 10 mg/kg (joonis 4B). Metronoomne Taxol® ei mõjutanud CEP-de tasemeid kummaski siirdkoe mudelis (joonis 4A ja joonis 4B).

Uuriti metronoomse ja MTD ABI-007 ning metronoomse ja MTD Taxol® mõju kasvajasestest mikroveresoonte tihedusele. Külmutatud MDA-MB-231 ja PC3 kasvajatest saadud 5 mikromeetri paksused lõigud värviti histoloogiliseks uurimiseks H&E-ga, kasutades eriala asjatundjatele teadaolevaid standardmeetodeid. Mikroveresoonte tuvastamiseks värviti lõike roti hiirevastase CD31/PECAM-1 antikehaga (1:1000, BD Pharmingen) ning seejärel kitse *Texas Red*-konjugeeritud rotivastane sekundaarne antikehaga (1:200, Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA). Diskreetse üksusena defineeriti üks mikroveresoon või üks värvunud CD31/PECAM-1d-positiivne rakk ning luumeni juuresolek ei olnud mikroveresoonena hindamiseks vajalik. Iga kasvaja MVD väljendati kolme kõige tihedamalt värvunud ala keskmise arvuna, mis identifitseeriti Zeiss AxioVision 3,0 fluorestsentsmikroskoobi pildistamissüsteemis 20x objektiiviga. Iga vehiikuli kontrollgrupi või iga ravigrupi kohta analüüsiti nelja kuni viit erinevat kasvajat.

MDA-MB-231 kasvajates näivad nii metronoomne ABI-007 kontsentratsioonidel 6 ja 10 mg/kg kui ka MTD ABI-007 mikroveresoonte tihedust (MVD) veidi vähendavat, kuigi statistilist tähtsust see ei omanud (joonis 5A). PC3 kasvajate puhul ilmnes, et metronoomne ABI-007 vähendab kontsentratsioonidel 3 ja 10 mg/kg MVD-d, kuid see ei omanud statistilist tähtsust (joonis 5A). Huvipakkuv on see, et MVD ja elujõuliste

CEP-de taseme vahel MDA-MB-231 mudelis esines oluline korrelatsioon (joonis 5B; $r=0,76$, $P=0,04$), kuid PC3 mudelis mitte (joonis 5C; $r=-0,071$, $P=0,88$).

Teostati angiogeneesi hindamine *in vivo*. Viidi läbi Matrigeli korgi perfusiooni test, kasutades väikeste modifikatsioonidega erialaspetsialistidele tuntud meetodikaid.

- 5 Lühidalt, päeval 0 süstiti s.c. 10 nädala vanuste emaste Balb/cJ hiirte külje sisse 500 ng/ml põhilise fibroblastide kasvufaktoriga (bFGF - *basic fibroblast growth factor*; R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) rikastatud 0,5 ml Matrigeli. Päeval 3 jaotati loomad juhuslikkuse alusel kaheksasse gruppi ($n = 5$ igas grupis). Iga gruppi raviti kas 0,9% soolalahuse/albumiini - vehiikuli kontrolliga, Cremophor® EL - vehiikuli
- 10 kontrolliga, metronoomse Taxol®-ga (1,3 mg/kg, i.p., iga päev), metronoomse ABI-007-ga (3, 6, või 10 mg/kg paklitakseeli, i.p., iga päev), MTD Taxol®-ga (13 mg/kg, i.v., iga päev x 5) või MTD ABI-007-ga (30 mg/kg paklitakseeli, i.v., iga päev x 5). Negatiivse kontrollina süstiti veel viiele sarnases vanuses emasele Balb/cJ hiirele ainult Matrigeli. Kümnendal päeval süstiti kõikidele loomadele i.v. 0,2 ml 25 mg/ml FITC-dekstraani
- 15 (Sigma, St Louis, MO). Seejärel koguti plasmaproovid. Matrigeli korgid eemaldati, inkubeeriti Dispasega (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) üks öö temperatuuril 37 °C ning seejärel homogeniseeriti. Fluorestsceerumise lugemised viidi läbi fluorestsentsi plaadilugejal FL600 (Biotech Instruments, Winooski, VT) abil. Angiogeneenne vastus väljendati Matrigel korgi fluorestsentsi suhtena plasma
- 20 fluorestsentsi suhtes.

- Metronoomne ABI-007 tundus kontsentratsioonidel 6 ja 10 mg/kg angiogeneesi vähendavat, kuid inhibitsioon ei omanud statistilist tähtsust (joonis 6). Angiogenees tundus olevat metronoomse ABI-007 kontsentratsioonil 3 mg/kg, MTD ABI-007, MTD ja metronoomse Taxol® puhul muutumatu, võrreldes vastavate vehiikulite kontrollidega
- 25 (joonis 6). Need vaatlused olid sarnased siinkirjeldatud kasvajasestest MVD-de tulemustega.

Näide 5. Nab-5109, nanoosakesteline albumiiniga seotud IDN5109 (nab-5109) näitab paranenud efektiivsust ja madalamat toksilisust kui Tween® preparaat (Tween®-5109, Ortataxel)

Meetodid: nab-5109 nanoosakesed valmistati *nab* tehnoloogiat kasutades ja neid iseloomustati laservalgushajumise abil. Nab-5109 ja Tween-5109 testiti Pgp+ DLD-1 (mis on teadaolevalt paklitakseeli ja dotsetakseeli suhtes resistentne - *Vredenburg et al*, *JNCI*93: 1234-1245, 2001) suhtes inimese käärsõole kartsinoomi siirdkude kandvatel karvututel hiirtel (n = 5/grupis) annustes 50 mg/kg (Tween[®]-5109, varem näidatud kui MTD) ja 75 mg/kg (nab-5109), mida anti iga kolme nädala tagant x 4, i.v.. Kasutati ka PBS ja inimese seerumi albumiini (HSA) kontrollgruppe.

Tulemused: Nab-5109 saadi keskmise suurusega nanoosakestena, Z_{Ave} =119 nm ja Zeta-potentsiaal = -32,7 mV. Nab-5109 lüofiliseeriti kuivaks pulbriks, mis soolalahuses kergesti lahustub. Kasvajad kandvatel hiirtel oli Tween[®]-5109 puhul märgatavalt suurem kaalulangus (50 mg/kg, 8,8% kaalulangus) (ANOVA, p<0,001) kui nab-5109 (75 mg/kg, 3,4% kaalulangus) puhul, mis viitab vaatamata 50% suuremale annusele nab-5109 oluliselt madalamale toksilisusele. Nab-5109 ja Tween[®]-5109 puhul esines märkimisväärt kasvaja allasurumine (ANOVA, p<0,0001 vs kontrollid) ning kasvaja kasvu edasilükkamine, vastavalt 36 ja 28 päeva nab-5109 (75 mg/kg) ja Tween[®]-5109 (50 mg/kg) puhul. Nab-5109 oli kasvaja kasvu allasurumisel efektiivsem kui Tween[®]-5109 (ANOVA, p=0,0001). PBS ja HSA kontrollgruppidel puudusid toksilisuse ja efektiivsuse osas erinevused.

Järeldus: nanoosakeseline albumiiniga seotud nab-5109 valmistati õnnestunult ning seda võib anda 50% suuremas annuses kui Tween[®]-5109, kusjuures toksilisus on vaatamata suuremale annusele madalam. Selles suuremas annuses, 75 mg/kg (iga kolme nädala tagant x 4), näitas nab-5109 Tween[®]-5109-ga võrreldes Pgp+ DLD-1 inimese käärsõole siirdkude kandvatel hiirtel märgatavalt paremat efektiivsust.

Näide 6. Nanoosakeselised albumiiniga seotud (*nab* - *nanoosakeste albumin bound*) dimeersed tiokolhitsiinid nab-5404, nab-5800 ja nab-5801: kasvjavastase aktiivsuse võrdlev hindamine vs Abraxane[™] ja irinotekaan

Meetodid: nanoosakeseliste kolhitsiinide valmistamiseks kasutati *nab* tehnoloogiat. Tsütotoksilisust hinnati *in vitro*, kasutades inimese MX-1 rinnakartsinoomi kultuure. *In vivo* kasvjavastast aktiivsust (inimese HT29 käärsõole kasvaja siirdkude) karvututel hiirtel võrreldi irinotekaaniga ja Abraxane[™] suhtes. Nab-kolhitsiinide ja irinotekaaniga

annuste tasemed olid 20 mg/kg, 30 mg/kg ja 40 mg/kg, mida anti iga kolme nädala tagant x 4, i.v. Abraxane™ annustati selle MTD-na, 30 mg/kg, mida anti iga päev x 5.

- Tulemused: hüdrofoobsed tiokolhitsiini dimeerid saadi nanoosakestena keskmise suurusega Z_{Ave} (nm) 119, 93, ja 84 vastavalt nab-5404, nab-5800 ja nab-5801 puhul.
- 5 Nanoosakeste suspensioonid steriliseeriti läbi 0,22 μm filtrite ning lüofiliseeriti. *In vitro* oli nab-5404 kolmest analoogist MX-1 suhtes kõige tugevama toimega ($p \leq 0,0005$, ANOVA), (IC_{50} (ug/ml): 18, 36 ja 77 vastavalt nab-5404, nab-5800 ja nab-5801 puhul), samuti HT29 siirdkoe suhtes *in vivo* ($p \leq 0,0001$, ANOVA). Kasvaja maht vähenes nab-5404 puhul annuste 40 mg/kg, 30 mg/kg ja 20 mg/kg korral vastavalt 93%, 79% ja 48%.
- 10 Seevastu vähenes kasvaja maht nab-5800 puhul ainult 31%, 16% ja 21% ning nab-5801 puhul 17%, 30% ja 23% vastavalt annuste 40 mg/kg, 30 mg/kg ja 20 mg/kg korral. Nab-5404 oli kõikidel annuste tasemetel efektiivsem kui irinotekaan ($p \leq 0,008$, ANOVA), kasvaja mahu supresseerimine oli irinotekaaniga puhul annuste 40 mg/kg, 30 mg/kg ja 20 mg/kg korral vastavalt ainult 48%, 34% ja 29%. Võrreldes Abraxane™-ga oli nab-
- 15 5404 efektiivsem samasugusel kaalulangusel põhineva samatoksilisuse doosi (ETD - *equitoxic dose*) osas ($p < 0,0001$, ANOVA). Kasvaja mahtu supresseeriti nab-5404 (40 mg/kg, iga 4 nädala tagant x 3) puhul 93% ja Abraxane™ (30 mg/kg, iga päev x 5) puhul 80% nende vastavas ETD-des.

- Järeldused: 3 hüdrofoobse dimeerse tiokolhitsiini (IDN5404, IDN5800, IDN5801)
- 20 muutmisel intravenoosseks manustamiseks sobivateks nanoosakesteks kasutati Nab tehnoloogiat. Nab-5404 oli nii *in vitro* kui ka *in vivo* suurema kasvajakasvatase aktiivsusega, võrreldes nab-5800 ja nab-5801-ga. Võrdsetes annustes oli nab-5404 tugevama toimega kui irinotekaan. Samatoksilisuse doosis, mis määratakse kaalulanguse alusel, oli nab-5404 tugevama toimega kui Abraxane™. Need andmed nõuavad nab-
- 25 5404 edasist uurimist.

Näide 7. Abraxane™ vs Taxotere®: toksilisuse ja efektiivsuse eelkliiniline võrdlus

- Meetodid: Abraxane™ ja Taxotere® toksilisust võrreldi annust uuringus karvututel hiirtel, kellele anti ravimeid skeemiga iga nelja nädala tagant x 3. Taxotere® annuste tasemed olid 7, 15, 22, 33 ja 50 mg/kg ning ABX annuste tasemed olid 15, 30, 60, 120 ja
- 30 240 mg/kg. Abraxane™ ja Taxotere® kasvajakasvatust toime võrdlemiseks kasutati

inimese MX-1 piimanäärme siirdkudedega karvututeid hiiri ja annust 15 mg/kg kord nädalas kolme nädala vältel.

Tulemused: hiirtel läbiviidud annustega uuringus oli Taxotere[®] maksimaalselt talutav annus (MTD) 15 mg/kg ning letaalne annus (LD₁₀₀) oli 50 mg/kg. Seevastu Abraxane[™] MTD oli vahemikus 120 ja 240 mg/kg ning LD₁₀₀ oli 240 mg/kg. Kasvaja uuringus oli Abraxane[™] võrdsetes annustes Taxotere[®]-ga kasvaja kasvu inhibeerimises efektiivsem (79,8% vs 29,1%, $p < 0.0001$, ANOVA).

Järeldus: nanoosakeste albumiin-seotud paklitakseel (Abraxane[™]) oli MX-1 kasvaja mudelis võrdsetes annustes testituna parem kui Taxotere[®]. Lisaks oli Abraxane[™] toksilisus märkimisväärselt madalam kui Taxotere[®] toksilisus, mis võimaldab Abraxane[™] annustada oluliselt kõrgemal tasemel. Need tulemused on sarnased tõhustatud terapeutilise indeksiga, mida on Abraxane[™] puhul Taxotere[®]-ga võrreldes täheldatud ning seetõttu võib arvata, et pindaktiivsete ainete kohalolu võib kahjustada transporti, kasvajavastast aktiivsust ning suurendada taksaanide toksilisust. Täiendavad kasvajamudelite uuringud Abraxane[™] ja Taxotere[®] võrdlemiseks on käimas.

Näide 8. Nanoosakeelise albumiiniga seotud tiokolhitsiini dimeeri (nab-5404) duaalne toime mehhanism tubuliini ja topoisomeraas-I suhtes: aktiivsuse hindamine *in vitro* ja *in vivo*

Meetodid: IDN5404 testiti tsütotoksilise aktiivsuse suhtes, kasutades MCF7-S rinnakartsinoomi ja selle multiravimresistentset varianti MCF7-R (pgp+). Selle tsütotoksilisust hinnati inimese kasvaja rakuliini pancelil NCI-60. Nanoosakeselist albumiin-seotud nab-5404 manustati i.v., kasutades erinevaid skeeme, SCID hiirtele, kellele oli s.c. implanteeritud inimese A121 munasarjakasvaja siirdkude.

Tulemused: MCF7 rakuliinide suhtes demonstreeris lähteühend, kolhitsiin, kasvaja kasvu inhibeerimist IC₅₀ väärtusel (50% kasvu inhibeerimise kontsentratsioon) MCF7-S rakkude jaoks $3,9 \pm 0,2$ nM. Resistentne variant MCF7-R demonstreeris IC₅₀ väärtust $66 \pm 8,6$ nM, ravimresistentsuse tõttu ligikaudu 17 korda kõrgemat väärtust. IDN5404 demonstreeris suurenenud aktiivsust mõlema rakuliini suhtes, IC₅₀ väärtustega vastavalt $1,7 \pm 0,1$ ja $40 \pm 3,8$ nM. Need tulemused kinnitasid inimese kasvaja rakuliini pancelil NCI 60 koos IDN5404-ga keskmist IC₅₀ väärtust $<10^{-8}$ M ning >10 kordset resistentsust

MCF7-S ja MCF7-R rakuliinides. COMPARE algoritm identifitseeris IDN5404 tubuliini sidujana sarnaselt vinka-alkaloididele, kinnitades sellega varasemaid tulemusi. *In vivo* A121 munasarjakasvaja siirdkoe suhtes oli nab-5404 efektiivsus ja toksilisus annusest ja manustamisskeemist sõltuv. Nanoosakeste nab-5404 oli hästi talutav ja võimeline esile
 5 kutsuma täielikku taandumist ning paranemist: kontsentratsioonil 24 mg/kg, manustatuna i.v. iga päev x 5, olid viis hiirt viiest pikaajalised ellujääjad (LTS -*long-term survivors*) ilma mingi tõendita kasvaja olemasolust. Siiski, annustamise suurendamine kuni 30 mg/kg tõi toksilisuse tõttu kaasa viis surma viiest. Manustamisskeem q3d x 4 tõi kontsentratsioonil 30 mg/kg kaasa LTS neljal hiirel viiest
 10 ning kontsentratsioonil 50 mg/kg surma toksilisuse tõttu viiel hiirel viiest. Kasutades skeemi q7d x 3, 40 mg/kg, oli tulemuseks LTS kolmel hiirel viiest ning kontsentratsioonil 50 mg/kg täheldati LTS-i neljal hiirel neljast.

Järeldused: duaalse toimemehhanismiga uus tiokolhitsiini dimeer IDN5404 demonstreeris aktiivsust pgp-ekspresserivates, tsisplatiini- ja topotekaani-resistentsetes
 15 rakuliinides. Nanoosakeste albumiiniga seotud nab-5404 oli aktiivne *in vivo* A121 munasarja siirdkoe suhtes.

Näide 9. Abraxane™ ja teiste ainete kombinatsioonide uuringud

Tänu Abraxane™ (ABX, nanoosakeste albumiiniga seotud paklitakseel) ülalpool märgitud kasulikele omadustele kasutati ja kasutatakse seda mitmetes uuringutes,
 20 erinevate manustamisviisidega ja skeemidega ning kombineerituna teiste onkoloogiliste ravimitega, samuti kombinatsioonis kiiritusraviga. Need uuringud on loetletud allpool.

Metastaatilise rinnavähi uuringute hulka kuuluvad:

Randomiseeritud II faasi uuring: kord nädalas Abraxane™ kombinatsioonis gemtsitabiiniga HER2-negatiivse metastaatilise rinnavähiga indiviididel	ABX 125, Gem 1000 mg/m ² , päev 1,8; q3wk	Hinnatakse ABX gemtsitabiini kombinatsiooni esmaavaliku MBC-s.
---	--	--

II faasi uuring: kord nädalas annuste tihed nanoosakeste paklitakseel (ABI-007) karboplatiin koos Herceptin®-ga esimese või teise rea ravina kaugelearenenud HER2-positiivse rinnavähi korral	ABX 100 mg/m ² , karbo AUC 2, mõlemad päev 1,8,15; Her 2 mg/kg (4 mg/kg nädalal a) q4wk x 6	Andmed on olulised ABX kombinatsioonide kasutamisel kombinatsioonis karboplatiiniga ja/või Herceptin®-ga. Kasulikud ka teiste kombinatsioonide jaoks.
Kord nädalas vinorelbini ja Abraxane™, koos G-CSF-gavõi ilma G-CSF-ta IV staadiumi rinnavähi korral: I-II faasi uuring	L1: ABX 80, Nav 15; L2: ABX 90, Nav 20; L3: ABX 100, Nav 22.5; LA: ABX 110, Nav 25; L5: ABX 125, Nav 25 qwk	ABX kombinatsioonis Navelbine®-ga esmavaliku MBC-s, mitmes keskuses tehtud uuring.
II faasi uuring: kord nädalas Abraxane™ monoteeraapia esmavaliku MBC korral (pluss Herceptin® Her2+ patsientidel)	ABX 125 mg/m ² Q3/4 nädalat	Suhteliselt suur II faasi uuring kord nädalas ABX monoteeraapia kontsentratsioonis 125 mg/m ² esmavaliku MBC-s.
I/II faasi uuring Abraxane™ pluss Doxil® MBC pluss piiratud PK korral	ABX + antratsükliin	
II faasi 3-grupi uuring esmavaliku MBC korral	ABX kord nädalas (130 mg/m ²) vs q2wk (260 mg/m ²) vs q3wk (260 mg/m ²)	ABX monoteeraapia režiimi optimeerimiseks MBC korral
II faasi 3-grupi uuring esmavaliku ja teise valiku MBC korral koos bioloogiliste korrelatsioonanalüüsidega	ABX kord nädalas vs ABX q3wk vs Taxol® kord nädalas	Randomiseeritud ABX MBC uuring oluliste andmete saamiseks: kord nädalas ABX vs kord nädalas Taxol®; kord nädalas ABX vs 3 korda nädalas ABX; pluss biomarkerite uuring (kaveoliin-1 ja SPARC).
I/II faasi Abraxane™ + GW572016	TBD	ABX ja GW572016 kombinatsioon (duaalne EGFR inhibiitor ja üks kõige paljulubavamaid uusi bioloogilisi aineid BC jaoks).

I faasi annuse suurendamise uuring: 2 päeva suukaudne gefitiniib, pulssmanustamisega kemosensibiliseerimine antud enne kord nädalas Abraxane™ kaugelearenenud tahkete kasvajatega indiviididel	Abraxane™ 100 mg/m ² kord nädalas, 3 nädalal neljast; gefitiniib alates 1000 mg/päev x 2 päeva	See I faasi uuring on 2 päeva gefitiniib pulssmanustamise, antud enne Abraxane™ manustamist, ohutuse ja talutavuse määramiseks
II faasi esmavaliku MBC uuring	Kord nädalas ABX (125 mg/m ² , 2 nädala vältel ja 1 nädal ilma) + Xeloda® 825 mg/m ² päev 1-14 q3wk	ABX ja Xeloda® kombinatsiooni hindamiseks esmavaliku MBC-s, kasutades 2 nädalat ravi ja 1 nädal ravita ABX režiimi.
II faasi pilootne adjuvantravi uuring: Abraxane™ rinnavähi korral	Annuse-tihe AC + G CSF --> kord nädalas ABX --> Avastin®	„Super-annuse-tihe“ pilootne adjuvantravi uuring
Abraxane™ annuse-tiheda adjuvantravi korral, kemoteeraapia varases staadiumis rinnavähi jaoks	AC q2wk x 4 + G CSF --> ABX q2wk x 4	Annuse-tiheda ABX režiimi pilootne adjuvantravi uuring – alternatiiv standardsele adjuvantrežiimile
II faasi pilootne adjuvantravi uuring: Abraxane™ rinnavähi korral	AC Q 2 nädalat --> ABX q2wk + G- CSF	Pilootne adjuvantravi uuring III faasi adjuvantravi uuringu ettevalmistamiseks

Rinnavähi uuringute hulka neoadjuvantravi tingimustes kuuluvad:

Annuse-tiheda neoadjuvantse gemtsitabiini, epirubitsiini, ABI-007 (GEA) II faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või põletikulise rinnavähi korral	Neoadjuvant: Gem 2000, Epi 60, ABX 175 mg/m ² , Neul 6 mg SC, kõik päeval 1 q2wk x 6 Adjuvant: Gem 2000, ABX 220, Neul 6 mg päeval 1 q2wk x 4	See neoadjuvandi uuring põhineb Euroopa GET andmetel, mis näitasid kõrget aktiivsust. Praeguses režiimis asendab ABX kas T või Taxol®-i.
II faasi preoperatiivne uuring, Abraxane™, millele järgneb FEC (+ vajaduse korral Herceptin®) rinnavähi korral	ABX 220 mg/m ² q2wk x 6, järgnevalt FEC x 4 (+Herceptin® Her2+ patsientidele)	

Ravim-ravim interaktsiooni eelkliiniline uuring	ABX + muud ained	
II faasi neoadjuvant	(ABX + Herceptin [®]), järgnevalt (Navelbine [®] + Herceptin [®])	
Randomiseeritud II faasi neoadjuvantse kemoterapia uuring rinnavähiga indiviididel	TAC vs AC, järgnevalt ABX+karbo vs AC, järgnevalt ABX+karbo+Herceptin [®]	AC, millele järgneb ABX/karbo või ABX/karbo/Herceptin [®] kombinatsioonide hindamiseks vs TAC (FDA poolt heakskiidetud adjuvantne BC režiim) neoadjuvantsetes tingimustes.
II faasi Abraxane [™] ja kapetsitabiini neoadjuvandi uuring lokaalselt kaugelearenenud rinnavähi korral	ABX: 200 mg/m ² päeval 1; Xel: 1000 mg/m ² päevadel 1-14; q3wk x 4	
II faasi neoadjuvantse kemoterapia (NCT) uuring nanoosakeste paklitakseeliga (ABI-007, Abraxane [™]) kliiniliselt (intaktse primaarse) IIA, IIB, IIIA, IIIB ja IV staadiumis oleva rinnavähiga naistel	ABX: 300 mg/m ² q3wk	

Kopsuvähi uuringute hulka kuuluvad:

Abraxane [™] monoterapia I/II faasi uuring esmavaliku kaugelearenenud NSCLC korral	ABX kord nädalas	ABX kombinatsioon karboplatiiniga, esimene II faasi uuring NSCLC-s.
Kord nädalas Abraxane [™] pluss karboplatiin II faasi uuring esmavaliku NSCLC korral	ABX: 125mg/m ² päevadel 1,8,15; karbo: AUC 6 päeval 1;q4wk	

Karboplatiini ja Abraxane™ I faasi uuring skeemiga kord nädalas ja iga kolme nädala tagant kaugelearenenud tahkete pahaloomuliste kasvajatega indiviididel	Grupp 1: ABX 100, 125, 150 mg/m ² päevadel 1,8,15 q4wk; Grupp 2: ABX 220, 260, 300 mg/m ² päeval q3wk t. Karbo AUC 6 mõlemas grupis	Selles 2 grupi I faasi uuringus saadakse olulisi andmeid ABX/karboplatiini kombinatsiooni kohta selle kombinatsiooni edasisteks uuringuteks mitmete haiguste puhul.
ABI 007 (Abraxane™) ja karboplatiini II faasi uuring kaugelearenenud mitteväikeserakulise kopsuvähi korral.	ABX tase(a): 225 mg/m ² ; tase(b): 260 mg/m ² ; tase(3):300 mg/m ² ; q3wk karbo fikseeritud AUC6-l q3wk	Selles II faasi NSCLC uuringus saadakse olulisi andmeid edasiseks III faasi registreeritud uuringuks kopsuvähi puhul
ABI 007 (Abraxane™) ja karboplatiini I faasi uuring	ABX iga 3 nädala tagant	
Abraxane™ + Alimta® I/II faasi uuring teise rea NSCLC jaoks	TBD	ABX ja Alimta® võib olla mittekattuvate toksilisuse profiilide tõttu paljulubav kombinatsioon
Abraxane™ pluss tsisplatiin I/II faasi uuring kaugelearenenud NSCLC-s		
Abraxane™, Navelbine® ja tsisplatiini I/II faasi uuring kaugelearenenud NSCLC raviks		
II faasi ABX monoteeraapia esmavaliku NSCLC -s	ABX 260 mg/m ² q3wk	Esimene ABX uuring NSCLC korral.
Abraxane™ monoteeraapia II faasi uuring teise rea NSCLC-s	Kohort 1: ABX q3wk; kohort 2: ABX kord nädalas. TBD annused	
Kord nädalas Abraxane™ ja karboplatiin I/II faasi uuring in kaugelearenenud NSCLC-s	Esimene rida	

Eesnäärme uuringute hulka kuuluvad:

Randomiseeritud II faasi uuring ABX kord nädalas vs Q3W esmavaliku HRP-s	100 mg/m ² kord nädalas vs 260 mg/m ² q3wk	
II faasi ABX esmavaliku eesnäärmevähi korral	Kord nädalas ABX	Kord nädalas ABX II faasi uuring esmavaliku HRPC-s
II faasi neoadjuvandi uuring	TBD	ABX neoadjuvandi uuring mitmes keskuses eesnäärmevähi korral pluss biomarkerite uuring.
II faasi ABX 100 mg kord nädalas pausideta		

Munasarjavähi uuringute hulka kuuluvad:

Abraxane™ II faasi uuring kaugelarenenud munasarjavähi (kolmas rida) raviks	TBD	
Abraxane™ pluss karboplatiin I faasi uuring kaugelarenenud munasarjavähi raviks	ABX kord nädalas + karboplatiin AUC 6	
Abraxane™/karboplatiin II faasi uuring korduva munasarjavähi korral		

Kemoradiatsiooni uuringute hulka kuuluvad:

Abraxane™ kombineerituna kiiritusraviga I/II faasi uuring NSCLC korral		
Abraxane™ kombineerituna kiiritusraviga		loomamudel
H&N (pea- ja kaelavähk)		TBD

Muude uuringute hulka kuuluvad:

ABX II faasi uuring püsiva või korduva emakakaela kartsinoomi raviks	125 mg/m ² päevadel 1,8,15 q28 päeva	
II faasi uuring eelnevalt ravitud (100 ABX) ja ravimata (150 ABX) metastaatilise melanoomi korral	26-->70	
II faasi uuring ABI-007 ainsa ravimina kasutamine mittehematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatete raviks		
Abraxane™ kombineerituna antiangiogeensete ainetega, näiteks Avastin®.		

Abraxane™ kombineerituna proteasoomi inhibiitoritega, näiteks Velcade®.	
Abraxane™ kombineerituna EGFR inhibiitoritega, näiteks Tarceva®.	
Kord nädalas gemtsitabiin, Abraxane™ ja väliskiirgus, randomiseeritud II faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud pankrease vähi korral	

Näide 10. Leiutisekohaste nanoosakeseliste ravimite kombinatsioon teiste ainete ja raviviisidega

Siinkirjeldatud leiutisekohaste nanoosakeseliste ravimite madalam toksilisus võimaldab seda kombineerida teiste onkoloogiliste ravimite ja raviviisidega, saades seejuures soodsama tulemuse. Need hõlmavad paklitakseeli, dotsetakseeli, teiste taksaanide ja nende analoogide, geldanamütsiinide, kolhitsiinide ja nende analoogide, kombretastatiinide ja nende analoogide, hüdrofoobsete pürimidiiniühendite, lomaivititsiinide ja nende analoogide, kaasa arvatud lomaivititsiini põhistruktuuriga ühendite, epotiloonide ja nende analoogide, diskodermoliidi ja selle analoogide ja muude sarnaste nanoosakeselisi vorme. Leiutisekohaseid ravimeid võib kombineerida paklitakseeliga, dotsetakseeliga, karboplatiiniga, tsisplatiiniga, teiste platiinidega, doksorubitsiiniga, epirubitsiiniga, tsüklofosfamiidiga, ifosfamiidiga, gemtsitabiiniga, kapetsitabiiniga, vinorelbiiniga, topotekaaniga, irinotekaaniga, tamoksifeeniga, kamptotetsiinidega, 5-FU-ga, EMP-ga, etoposiidiga, metotraksaadiga ja muude sarnastega.

Näide 11. Abraxane™ kombinatsioon karboplatiiniga ja Herceptin®-ga

On näidatud, et Taxol® ja karboplatiini kombinatsioon on metastaatilise rinnavähi vastu märkimisväärselt efektiivne. Nädalases graafikus võib Taxol®-i selles kombinatsioonis annustada kuni 80 mg/m². Suuremaid annuseid toksilisuse tõttu ei taluta. Lisaks on HER-2 positiivsetele indiviididele kasu suurem, kui nende ravirežiimi on kaasatud Herceptin®. See avatud II faasi uuring viidi läbi, et määrata kindlaks ABI-007 (Abraxane™) sünergeetiline ravitoime teiste ainetega. Praegune uuring algatati ABI-007/karboplatiini koos Herceptin®-ga ohutuse ja kasvajakasvatuse aktiivsuse hindamiseks HER-2 positiivse haigusega indiviididel. ABI-007 anti kombinatsioonis karboplatiiniga

ja Herceptin[®]-ga intravenoosselt kord nädalas indiviididele, kellel oli HER-2 positiivne kaugelearenenud rinnavähk. Kolmest indiviidist koosnev kohort sai ABI-007 annuses 75 mg/m² i.v., millele järgnes karboplatiini suunatud AUC = 2 kord nädalas ja Herceptin[®] infusioonina (4 mg/kg nädalal 1 ja 2 mg/kg kõigil järgnevatel nädalatel) ühe tsükli kohta. Indiviidid talusid ravimit väga hästi ning kõikideks järgmisteks nädalateks tõsteti ABI-007 annust 100 mg/m²-ni. Tänaseni on ravitud kuut indiviidi. Neljast indiviidist, keda ravivastuse suhtes hinnati, näitasid kõik 4 (100%) ravivastust. Tuleb märkida, et tänu Abraxane[™] madalamale toksilisusele võib paklitakseeli anda Taxol[®]-ga võrreldes suuremas üldkoguses, mis on neile indiviididele kasulik.

10 Näide 12. Abraxane[™] kombinatsioon karboplatiiniga

Taxol[®] ja karboplatiini kombinatsiooni puhul on näidatud märkimisväärset efektiivsust kopsuvähi korral. Veel üks uuring Abraxane[™] kombinatsioonis karboplatiiniga kolmenädalase graafiku alusel kopsuvähiga indiviididel on käimas.

Näide 13. Abraxane[™] kasutamine kombinatsioonis kiiritusraviga

15 Näide 13a

Abraxane[™] suurendab kombineerituna kliinilise kiiritusraviga ravitoimet ning vähendab normaalse koe toksilisust. Abraxane[™] kasutatakse kasvaja puhul kiiritusravi terapeutilise kasu suurendamiseks; kasvaja vastuse suurendamiseks ühe kiire ja fraktsioonidena (osadoosidest koosneva) kiirituse puhul; normaalse koe vastuse suurendamiseks kiiritusele, kiiritusravi terapeutilist indeksi tõstmiseks.

Kasutati laialdaselt uuritud hiirlase munasarja kartsinoomi, mida nimetatakse OCa-I. Kõigepealt ajastati maksimaalse kasvjavastase toime saavutamiseks optimaalne Abraxane[™] manutamise aeg kasvaja lokaalse kiiritamise suhtes. Kasvjad tekitati hiirte parempoolsesse tagumisse jalga kasvajarakkude i.m. süstimisega ning ravi alustati siis, kui kasvaja oli saavutanud suuruse 8 mm. Hiiri raviti 10 Gy ühekorde doosi kiiritusega, ühekorde annuse Abraxane[™]-ga või Abraxane[™] kombinatsioonraviga, mida anti erinevatel aegadel 5 päeva enne kuni 1 päev pärast kiiritamist. Abraxane[™] annus võrdus ligikaudu 1½ korda suurema annusega kui maksimaalselt talutav annus, mida kasutatakse paklitakseeli korral, annuses 90 mg/kg. Efektiivsuse tulemusnäitajaks oli

kasvaja kasvu edasilükkamine. Grupid koosnesid kõik 8 hiirest. Kasvajad tekitati ja raviti 1. eesmärgis kirjeldatud viisil. Efektiivsuse tulemusnäitajaks on kasvaja kasvu edasilükkamine. Kasvajaid kiiritati 5; 7,5 või 10 Gy, mida annustati kas ühekordse doosina või 1; 1,5 või 2 Gy osadoosidena kord päevas või viiel järjestikusel päeval.

5 Kuna Abraxane™ säilib kasvajas mitu päeva ja avaldab oma võimendavat mõju kõigil viiel osadoosi päeval, manustatakse Abraxane™ kiiritusrežiimi alguses üks kord. Et kliinilise kiiritusravi lõppeesmärgiks on saavutada kasvaja ravimine, määratakse Abraxane™ tõhusus kasvaja kiiritusega ravitavuse suurendamiseks. Kasutatakse sama skeemi, nagu on kirjeldatud kasvaja kasvu fraktsioneeritud edasilükkamise uuringus,

10 välja arvatud see, et viiel järjestikusel päeval iga päev antud dooside vahemik on 2 kuni 16 Gy (kokku kiirgusdoos 10 kuni 80 Gy). Järgnevalt kasvavad regresseeruvad ning hakkavad taas kasvama kuni 120 päeva pärast kiiritamist, kui TCD50 (kiirgusdoos, mis on vajalik, et saavutada kasvaja lokaalne ravi 50 protsendil loomadest) on määratud. Terapeutilise kasu saavutamiseks peab mis tahes kiirgust võimendav aine, kaasa arvatud

15 Abraxane™, suurendama kasvaja vastust kiirgusel rohkem, kui suureneb normaalse koe kiirguse tõttu tekkinud kahjustus. Hinnatakse kahju jejunumi limaskestale, väga proliferereeruvale taksaanide poolt mõjutatud koele. Määramaks krüpti epiteliaalsete rakkude ellujäämist hiirte kiirgusele eksponeeritud jejunumis, kasutatakse jejunumi mikrokoloonia testi. Hiired eksponeeritakse kogu keha kiiritamisele (WBI - *whole body*

20 *irradiation*) päevaste röntgenkiirte doosidega vahemikus 3 kuni 7 Gy viiel järjestikusel päeval. Hiiri ravitakse Abraxane™-ga, mis on samaväärne paklitakseeli annusega 80 mg/kg, manustatud intravenoosselt 24 tundi enne esimest WBI doosi ning surmatud 3,5 päeva pärast viimast WBI doosi. Jejunum valmistatakse ette histoloogiliseks hindamiseks ning loendatakse regenereeruvate krüptide arv jejunumi ristlõikudel.

25 Kiirguse ellujäämise kõverate konstrueerimiseks teisendatakse regenereeruvate krüptide arv ellujäänud rakkude arvuks.

Näide 13b

Selle uuringu eesmärgiks oli hinnata, kas ABI-007 (a) avaldab eraldi aina koostoimes sünergilist kasvajakasvatust aktiivsust hiirlase munasarja kartsinoomi OCa-1 suhtes ja (b)

30 võimendab kombineeritud ravirežiimis OCa-1 kasvajakasvatust kiirgusele, nagu on kirjeldatud eelmises näites, koos järgnevate modifikatsioonidega.

Oca-1 kasvaja rakud süstiti i.m. C3H hiire tagumisse jalga. Kui kasvajakas olid kasvanud suuruseni diameetriga keskmiselt 7 mm, alustati üht ravi, kas lokaalset kiiritust (10 Gy) kasvajat kandvasse jalga või ABI-007 90 mg/kg, i.v. või mõlemat. Optimaalse ravirežiimi määramiseks anti ABI-007 viiest päevast üheksa tunni enne kiiritamist, samuti 24 tundi pärast kiiritamist. Ravi tulemusnäitajaks oli kasvaja kasvu absoluutne edasilükkamine (AGD - *absolute tumor growth delay*), mida määratletakse kui erinevust päevades kasvaja kasvus diameetrist 7 mm kuni 12 mm, võrreldes ravitud ja ravimata kasvajakasvaja. Gruppide jaoks, mida raviti ABI-007 ja kiirguse kombinatsiooniga, arvutati võimendusfaktor (EF - *enhancement factor*) suhtena erinevuses päevades kasvaja kasvu puhul diameetrist 7 mm kuni 12 mm, mida oli ravitud kombinatsiooniga ning nende vahel, mida oli ravitud ainult ABI-007-ga kuni kasvaja AGD-ni, mida oli ravitud ainult kiirgusega. ABI-007 kiirgust võimendava mõju hindamiseks osadoosidega kiiritusrežiimil, mille tulemusnäitajaks on kasvaja ravi, viidi läbi TCD50 analüüs ja ravi analüüsiti 140 päeva pärast. 5 päeva fraktsioonide kiirguse ülddoos 5 kuni 80 Gy manustati kas eraldi või koos ABI-007-ga 24 tundi enne esimest kiirgusdoosi.

Monoteraapiana pikendas ABI-007 märgatavalt Oca-1 kasvaja kasvu edasilükkamist (37 päeva), võrreldes kuni 16 päevaga ravimata kasvaja puhul. ABI-007 oli monoteraapiana efektiivsem kui üks 10 Gy doos, mis tõi kaasa edasilükkamise 29 päeva. Kombineeritud ravirežiimides andis mis tahes ajal kuni 5 päeva enne kiirgust antud ABI-007 kasvajakasvaja täiendava lisaeefekti. Ravivaheliste intervallide 9h, 24 h ja 2, 3, 4 ja 5 päeva EF oli vastavalt 1,3, 1,4, 2,4, 2,3, 1,9 ja 1,6. Kui ABI-007 manustati pärast kiiritamist, oli kombineeritud kasvajakasvaja efekt väiksem kui lisandus. Kombineeritud ravil ABI-007 ja kiiritamisega oli samuti märkimisväärne mõju kasvaja ravile, viies ainult kiiritusega ravitud kasvaja TCD50 55,3 Gy kombineeritud raviga ravitudel 43,9 Gy-ni (EF 1,3).

Antud eksperiment demonstreeris, et ABI-007 omab monoteraapiana Oca-1 suhtes kasvajakasvaja aktiivsust ja suurendab kiiritusravi mõju, kui seda manustada mitu päeva varem. Nagu varem on näidatud paklitakseeli ja dotsetakseeli puhul, on kiiritusravi võimendamine tõenäoliselt mitme mehhanismi tulemus koos rakutsükli peatamisega G2/M faasides, mis on domineeriv lühikeste raviintervallide puhul, samuti koos kasvaja hapnikuga taasvarustamisega pikemate intervallide korral.

Näide 14. Abraxane™ ja türosiinkinaasi inhibiitorite kombinatsioon

Gefitiniibi pulseeriv annustamine kombinatsioonis Abraxane™ kasutamisega on kasulik EGFr-i ekspresseerivate kasvajate inhibeerimiseks. 120 karvutut hiirt nakatati BT474 kasvajarakkudega vähemalt 90 hiire saamiseks, kes kannaksid BT474 siirdkoe kasvajat ning need jaotati 18 eksperimendigruppi (igas grupis 5 hiirt). Grupi 1 hiired said kontrolli i.v. süstide kaudu. Kõik teised hiired said kord nädalas i.v. süstimise kaudu Abraxane™ kontsentratsioonis 50 mg/kg 3 nädala vältel. Grupp 2 sai ainult Abraxane™. Grupid 3, 4, 5, 6, 7, 8 said kord nädalas Abraxane™, millele eelnes 2 päeva gefitiniibi pulss-annustamist suurenevates annustes. Grupid 9, 10, 11, 12, 13 said kord nädalas Abraxane™, millele eelnes 1 päev gefitiniibi pulss-annustamist suurenevates annustes. Grupid 14, 15, 16, 17, 18 said kord nädalas Abraxane™ koos gefitiniibi igapäevase suurenevates annustes manustamisega. Gefitiniibi maksimaalset talutavat annust saab anda 1- või 2-päevase pulss-annustamisena, mis eelneb Abraxane™ manustamisele või pideva manustamisena koos Abraxane™-ga. Lisaks tehakse kasvajakasvatuste vastuste mõõtmisega kindlaks, kas annuse-vastuse suhe on olemas ja kas on parem 2 päeva pulss-annustamist või 1 päev pulss-annustamist. Neid andmeid kasutatakse optimaalse gefitiniibi annuse valimiseks pulss-annustamisel ja igapäevaselt pideva manustamisega koos Abraxane™-ga antava optimaalse gefitiniibi annuse valimiseks.

120 karvutut hiirt nakatati 90 kasvajat kandva hiire saamiseks BT474 kasvajarakkudega. Hiired jaotati 6 gruppi (15 hiirt igas grupis). Grupile 1 manustati kontrolli intravenoosete süstide kaudu. Grupp 2 sai Abraxane™ 50 mg/kg i.v. kord nädalas 3 nädala vältel. Grupp 3 sai suukaudselt gefitiniibi kontsentratsioonis 150 mg/kg/päev. Grupp 4 sai Abraxane™ 50 mg/kg koos igapäevase gefitiniibiga eelnevalt kindlaksmääratud annuses. Grupp 5 sai Abraxane™ 50 mg/kg, millele eelnes pulss-annustamisega gefitiniib eelnevalt kindlaksmääratud annuses ja kestusega. Grupp 6 sai kord nädalas ainult pulss-annustamisega gefitiniibi eelnevalt kindlaksmääratud annuses. Pärast kolm nädalat kestnud ravi jälgiti hiiri, kuni kontrollid saavutasid kasvaja lubatud maksimaalse suuruse.

Näide 15. II faasi uuring: kord nädalas annuse-tiheda *nab*[™]-paklitakseeli (Abraxane™), karboplatiini koos trastusumab[®]-ga kasutamine esmavaliku ravina kaugelearenenud HER-2 positiivse rinnavähi korral

Käesoleva uuringu eesmärgiks oli hinnata kord nädalas annuse-tiheda trastusumab/
Abraxane™/karboplatiini kasutamist esmavaliku tsütotoksilise ravina kaugelearenenud/
metastaatilise (IV staadiumi adenokartsinoom) HER-2-üleekspresseriva rinnavähiga
patsientidel, uurides (1) ohutust ja taluvust ja (2) objektiivse ravivastuse määra.

- 5 Trastusumab on monokloonne antikeha, tuntud ka kui Herceptin®, mis seondub erbB2 retseptori ekstratsellulaarse segmendiga.

Lühidalt, uuringusse olid kaasatud patsiendid, kes polnud hiljuti saanud tsütotoksilist
ravi ega kiiritusravi. Abraxane™ annuseid suurendati alates 75 mg/m² 30 minutit kestva
i.v. infusioonina päevadel 1, 8, 15 kuni 100 mg/m² järjestikuste tsüklitena vastavalt
10 standardsele 3 + 3 reeglile. Karboplatiini AUC = 2 anti 30-60 minutit kestva i.v.
infusioonina päevadel 1, 8, 15 ja esialgu 29-päevase tsükliks. Trastusumabi anti i.v.
30-90 minutit kestva infusioonina päevadel 1, 8, 15, 22 annuses 4 mg/kg nädalal 1 ja
2 mg/kg kõikidel järgmistel nädalatel.

Kaheksal patsiendil üheksast, kelle ravivastust hinnati, oli ravivastuse määr (kinnitatud
15 pluss kinnitamata) 63%, koos 38% stabiilse haigusega. Kõige levinumad toksilised
nähud olid neutropeenia (3. astme neutropeenia: 44%, 4. astme neutropeenia: 11%) ja
leukotsütopeenia (33%).

Need andmed viitavad sellele, et kombinatsioon trastusumab pluss Abraxane™ pluss
karboplatiin demonstreerisid kõrgetasemelist kasvajakavast aktiivsust koos
20 aktsepteeritava talutavusega esmavaliku ravina MBC jaoks.

Näide 16. II faasi uuring: kapetsitabiin pluss nab[™]-paklitakseel (Abraxane™) metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravina

Käesoleva II faasi uuringu eesmärk oli hinnata ohutust, efektiivsust (progresseerumise
aeg ja üldine elulemus) ning elukvaliteeti MBC patsientidel, kes olid saanud
25 kapetsitabiini kombineerituna Abraxane™-ga. Kapetsitabiin on fluoropürimidiini
karbamaat, tuntud ka kui Xeloda®, mis on osutunud efektiivseks MBC ravis
monoteraapiana ja kombinatsioonis taksaanidega.

Selles avatud ühe grupi uuringus anti Abraxane™ 125 mg/m² i.v. infusioonina päeval 1
ja päeval 8 iga 3 nädala tagant pluss kapetsitabiini 825 mg/m², mida anti suukaudselt

kaks korda päevas päevadel 1 kuni 14 iga 3 nädala tagant. Patsiendid olid HER-2/neu-negatiivsed ja oodatava elueaga mitte enam kui 3 kuud. Patsiendid ei olnud eelnevalt saanud kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks, ei olnud eelnevalt saanud kapetsitabiini ravi, ei olnud eelnevalt saanud fluoropürimidiini ravi ja adjuvantravi
5 tingimustes antud paklitakseeli kemoterapiat.

12 patsienti läbisid ohutuse analüüsid, mis lõpetati esimesel 6 patsiendil ning ravivastust hinnati pärast 2 tsüklit esimesel 8 patsiendil. Puudusid unikaalne või ootamatu toksilisus koos 4. astme toksilisusega või neuropaatiaga, mis oleks kõrgem kui 1. astme neuropaatia. Kinnitati ainult esimese kahe ravitsükli (esimene hindamispunkt)
10 ravivastuse andmed kuuel patsiendil. Kaks patsienti läbisid 6 tsüklit koos ühe osalise ravivastusega ja ühe stabiilse haigusseisundiga. Esimesel kaheksal patsiendil oli pärast kaht tsüklit 2 osalist ravivastust ja 4 stabiilset haigusseisundit.

Need tulemused näitavad, et kapetsitabiin ja kord nädalas Abraxane™ on efektiivsetes annustes otstarbekad ning praegusel hetkel ilma uudsete toksilisusteta. Abraxane™-ga
15 seotud toksilisus oli peamiselt kliiniliste tagajärgedeta neutropeenia ning kapetsitabiini puhul oli peamiseks toksilisuse ilminguks käe-jala sündroom.

Näide 17. Pilootturing: annuse-tiheda doksorubitsiini pluss tsüklofosfamiidi, millele järgneb nab-paklitakseel (Abraxane™), kasutamine varases staadiumis rinnavähi patsientidel

20 Selle uuringu eesmärgiks oli hinnata doksorubitsiini (adriamütsiini) pluss tsüklofosfamiidi, millele järgnes Abraxane™, toksilisust varases staadiumis rinnavähi korral.

Patsientidel oli opereeritav, histoloogiliselt kinnitatud rinna adenokartsinoom varases staadiumis. Patsientidele manustati doksorubitsiini (adriamütsiini) 60 mg/m² pluss tsüklofosfamiidi 600 mg/m² (AC) iga 2 nädala tagant 4 tsüklit, millele järgnes
25 Abraxane™ 260 mg/m² iga 2 nädala tagant 4 tsüklit.

30 patsienti said 4 tsüklit AC-d ja 27 29-st patsiendist said 4 tsüklit Abraxane™; 33% patsientidest said pegfilgrastiimi (Neulasta[®]) neutrofiilide vähesuse tõttu ANC (*absolute neutrophil count* - neutrofiilide koguarv) taastamiseks Abraxane™ manustamise ajal. Üheksal patsiendil (31 %) vähendati mitte-hematoloogilise toksilisuse tõttu Abraxane™

annust. Kokku oli 9 patsiendil teise astme ja 4 patsiendil kolmanda astme perifeerne neuropaatia (PN), PN paranes ≥ 1 astmeni keskmiselt 28 päeva jooksul.

Need tulemused näitavad, et annuse-tihe ravi doksorubitsiiniga (60 mg/m^2) pluss tsüklofosfamiidiga (600 mg/m^2) iga 2 nädala tagant 4 tsükli, millele järgnes annuse-tihe
 5 Abraxane™ (260 mg/m^2) iga 2 nädala tagant 4 tsükli, oli varajase rinnavähi patsientidele hästi talutav.

Näide 18. Kord nädalas nab-paklitakseeli (Abraxane™) kasutamine esmavaliku ravina metastaatilise rinnavähi patsientidel koos trastusumabiga, mis lisatakse HER-2/neu-positiivsetele patsientidele

10 Käesoleva uuringu eesmärk oli liikuda kord nädalas Abraxane-lt esmavaliku tingimustesse ning lisada HER2/neu-positiivsete patsientide jaoks trastusumab.

See II faasi avatud uuring hõlmas 20 HER2-positiivset ja 50 HER2-negatiivset patsienti, kellel oli lokaalselt kauglearenenud või metastaatiline rinnavähk. Abraxane™ anti kontsentratsioonis 125 mg/m^2 30 minutit kestnud i.v. infusiooni teel päevadel 1, 8 ja 15,
 15 millele järgnes nädal ravimita. Samaaegselt anti uuringu nendele patsientidele, kes olid HER2-positiivsed, trastusumabi. Primaarseks tulemusnäitajaks oli ravivastuse määr ja sekundaarseks tulemusnäitajaks olid aeg progresseerumiseni (TTP - *time to progression*), üldine elulemus (OS - *overall survival*) ja toksilisus.

„Ohutusgrupis“ (*safety population*) sai 23 patsienti käesoleva hetkeni keskmiselt 3
 20 tsükli Abraxane™. Kõige sagedasem raviga seotud kõrvaltoime oli 3. astme neutropeenia (8,7%) ilma 4. astme kõrvaltoimeteta. Ravile reageeris üks neljast hinnatavast patsiendist.

Näide 19. I faasi uuring: nab-paklitakseel (Abraxane™) ja karboplatiin

Käesoleva uuringu eesmärk oli määrata kindlaks Abraxane™ (nii kord nädalas kui ka
 25 iga 3 nädala tagant) koos karboplatiiniga AUC = 6 maksimaalne talutav annus ning võrrelda järjestikuse manustamise mõju farmakokineetikale (PK - *pharmacokinetics*).

Kaasatud patsiendid olid histoloogiliselt või tsütoloogiliselt dokumenteeritud pahaloomulise kasvajaga, mis pärast „standardravi“ progresseerus. Grupp 1 sai

5 Abraxane™ iga 3 nädala tagant annuse suurendamisega, mis põhines tsükli I toksilisusel (220, 260, 300, 340 mg/m²) iga 3 nädala tagant, millele järgnes karboplatiin AUC = 6. Grupp 2 sai iga nädal (päeval 1, 8, 15, millele järgnes 1 nädal ravimita) Abraxane™ (100, 125, 150 mg/m²), millele järgnes karboplatiin AUC = 6. Uuringu PK jaoks järgnes Abraxane™-le esimeses tsükli karboplatiin ja teises tsükli toimus manustamine vastupidises järjekorras, ning määrati PK tasemed esimese 6, 24, 48 ja 72 tunni möödudes.

10 Iga kolme nädala ajakava puhul olid kõige tavalisemateks ¼ astme toksilisteks (3/17 igaühe puhul) neutropeenia, trombotsütopeenia ja neuropaatia. Kord nädalas ajakava puhul oli kõige tavalisemaks neutropeenia (5/13) ¼ astme toksilisus. Parimateks vastusteks iga kolme nädala tagant suurima annuse 125 mg/m² (n = 6) manustamise järel olid 2 osalist vastust (pankreasevähk, melanoom) ja 2 stabiilset haigust (NSCLC). Parimateks vastusteks iga kolme nädala tagant suurima annuse 340 mg/m² (n = 5) manustamise järel olid 1 stabiilne haigus (NSCLC) ja 2 osalist vastust (SCLC, 15 söögitoru).

Need andmed viitavad Abraxane™ ja karboplatiini kombinatsiooni aktiivsusele. MTD oli kord nädalas manustamise korral 300 mg/m² ning manustamisel üks kord kolme nädala järel 100 mg/m².

20 **Näide 20. II faasi uuring: annuse-tiheda gemtsitabiini, epirubitsiini ja paklitakseeli (Abraxane™) (GEA) kasutamine lokaalselt kaugelearenenud/põletikulise rinnavähi korral**

25 Induktsiooni/neoadjuvantne ravirežiimi avatud II faasi uuring algatati enne lokaalset sekkumist. Ravirežiimiks oli gemtsitabiin 2000 mg/m² i.v. iga 2 nädala tagant 6 tsükli, epirubitsiin 50 mg/m² iga 2 nädala tagant 6 tsükli, Abraxane™ 175 mg/m² iga 2 nädala tagant 6 tsükli ja pegfilgrastiim 6 mg s.c. päeval 2 iga 2 nädala tagant. Pärast lokaalset sekkumist oli postoperatiivseks/adjuvantseks ravirežiimiks gemtsitabiin 2000 mg/m² iga 2 nädala tagant 4 tsükli, Abraxane™ 220 mg/m² iga 2 nädala tagant 4 tsükli ja pegfilgrastiim 6 mg s.c. päev iga 2 nädala tagant. Patsientide hulka kuulusid histoloogiliselt kinnitatud lokaalselt kaugelearenenud/põletikulise rinnaadenokartsinoomiga naised. 30

Näide 21. nab-rapamütsiini ja Abraxane™ kombinatsiooni tsütotoksiline aktiivsus vaskulaarsetes silelihasrakkudes

Vaskulaarsed silelihasrakud (VSMC - *vascular smooth muscle cells*) külvati 96-süvendiliste plaatide süvenditesse kasvavates kontsentratsioonides nab-rapamütsiini ja 0
5 μM , 1 μM , 10 μM või 100 μM Abraxane™ (ABI-007) juuresolekul. Nab-rapamütsiini ja Abraxane™ tsütotoksilise mõju hindamiseks värviti töödeldud VSMC-d etiidium-homodimeer-1-ga (Invitrogen, Carlsbad CA) ja analüüsiti punase fluorestsentsi tingimustes. Etiidium-homodimeer-1 on suure afiinsusega, fluorestseeruv nukleiinhappe värv, mis on nukleiinhapete värvimiseks võimeline läbima surnud rakkude kahjustatud
10 membraane. Nagu on näidatud joonisel 7A, on nab-rapamütsiini puhul näha annusest sõltuvat rakkude tapmist, mida näitab kasvav fluorestsents. Nab-rapamütsiini poolset rakkude tapmist Abraxane™ kontsentratsioonidel 1 μM või 10 μM ei võimendanud; siiski võimendas seda suuresti Abraxane™ kontsentratsioonil 100 μM (ANOVA, $p < 0,0001$). Joonisel 7A näidatud etiidium-homodimeer-1-ga värvunud rakud olid
15 eksponeeritud ka kaltseiinile. Kaltseiin AM (Invitrogen) on mittefluorestseeruv molekul, mis hüdrolüüsitakse mittespetsiifiliste tsütosoolsete esteraaside poolt fluorestseeruvaks kaltseiiniks. Elusad kaltseiin AM-le eksponeeritud rakud näitavad rohelist fluorestsentsi, kuna nad on võimelised fluorestsentsi produkti tekitama ja säilitama. Joonisel 7B on näidatud, et nab-rapamütsiin eksponeeris annusest sõltuvat tsütotoksilist aktiivsust, mida
20 näitab kaltseiiniga värvimisega vähenenud fluorestsentsi kogus. Selline fluorestsentsi vähenemine suurenes taas inkubeerimisel koos Abraxane™-ga annusest sõltuval viisil. ANOVA statistika andis Abraxane™ $p < 0,0001$ kõigil ravimikontsentratsioonidel.

Näide 22. nab-rapamütsiini ja Abraxane™ kombinatsiooni tsütotoksiline aktiivsus HT29 (inimese käärsoole kartsinoom) kasvaja siirdkoe suhtes

25 Karvututele hiirtele implanteeriti paremasse külge 10^6 HT29 rakku. Ravi alustati siis, kui kasvaja oli palpeeritav ning suurem kui 100-200 mm^3 . Hiired jaotati juhuslikkuse alusel 4 gruppi (n=8 igas grupis). Grupp 1 sai soolalahust 3 korda nädalas 4 nädala vältel, i.v.; grupp 2 sai Abraxane™ kontsentratsioonil 10 mg/kg, iga päev 5 päeva vältel, i.p.; grupp 3 sai nab-rapamütsiini kontsentratsioonil 40 mg/kg, 3 korda nädalas 4 nädala vältel, i.v.;
30 ja grupp 4 sai mõlemat, nii nab-rapamütsiini (40 mg/kg, 3 korda nädalas 4 nädala vältel, i.v.) kui ka Abraxane™ (10 mg/kg, iga päev 5 päeva vältel, i.p.). Nagu on näidatud

joonisel 8, oli kasvaja allasurumine Abraxane™ pluss nab-rapamütsiin kombinatsioonravi korral suurem kui kummaski monoteeraapia grupis.

Näide 23. nab-17-AAG ja Abraxane™ kombinatsiooni tsütotoksiline aktiivsus H358 (inimese kopsukartsinoom) kasvaja siirdkoe suhtes

- 5 Karvututele hiirtele implanteeriti paremasse külge 10^7 H358 rakku. Ravi alustati siis, kui kasvaja oli palpeeritav ning suurem kui 100-200 mm³. Hiired jaotati juhuslikkuse alusel 4 gruppi (n=8 igas grupis). Grupp 1 sai soolalahust 3 korda nädalas 4 nädala vältel, i.v.; grupp 2 sai Abraxane™ kontsentratsioon 10 mg/kg, iga päev 5 päeva vältel, i.p.; grupp 3 sai nab-17-AAG kontsentratsioon 80 mg/kg, 3 korda nädalas 4 nädala vältel, i.v.; ja
- 10 grupp 4 sai mõlemat, nii nab-17-AAG (80 mg/kg, 3 korda nädalas 4 nädala vältel, i.v.) kui ka Abraxane™ (10 mg/kg, iga päev 5 päeva vältel, i.p.). Nagu on näidatud joonisel 9, oli kasvaja allasurumine Abraxane™ pluss nab-17-AAG kombinatsioonravi korral suurem kui kummaski monoteeraapia grupis.

PATENDINÕUDLUS

1. Kompositsioon, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani ja albumiini, kasutamiseks kombinatsioonis vähemalt ühe muu kemoterapeutilise ainega vähiravis, kusjuures nimetatud kemoterapeutiline aine on valitud järgnevate seast:
- 5 antimetaboliidid, plaatinal põhinevad ained, alküülivad ained, türosiinkinaasi inhibiitorid, antratsükliilised antibiootikumid, vinka-alkaloidid, proteasoomi inhibiitorid, makroliidid, terapeutilised antikehad, antiangiogeensed ained ja topoisomeraasi inhibiitorid.
2. Nanoosakeste, mis sisaldavad taksaani ja albumiini, kasutamine kompositsiooni valmistamiseks, mis on ette nähtud vähiraviks, kombinatsioonis vähemalt ühe muu kemoterapeutilise ainega, kusjuures nimetatud kemoterapeutiline aine on valitud järgnevate seast: antimetaboliidid, plaatinal põhinevad ained, alküülivad ained, türosiinkinaasi inhibiitorid, antratsükliilised antibiootikumid, vinka-alkaloidid, proteasoomi inhibiitorid, makroliidid, terapeutilised antikehad, antiangiogeensed ained
- 15 ja topoisomeraasi inhibiitorid.
3. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures nimetatud muu kemoterapeutiline aine on kompositsiooni vormis, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad vähemalt ühte muud kemoterapeutilist ainet ja albumiini.
4. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2,
- 20 kusjuures taksaani doos nanoosakeste kompositsioonis on umbes 50 kuni umbes 250 mg/m², manustatuna iganädalase graafiku alusel.
5. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures taksaani doos nanoosakeste kompositsioonis on umbes 100-400 mg/m², manustatuna kolmenädalase graafiku alusel.
- 25 6. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 5, kusjuures taksaani doos nanoosakeste kompositsioonis on umbes 180-300 mg/m², manustatuna kolmenädalase graafiku alusel.

7. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 4, kusjuures taksaani doos nanoosakeste kompositsioonis on umbes 60 kuni umbes 175 mg/m², manustatuna iganädalase graafiku alusel ilma pausita.
8. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2,
5 kusjuures nimetatud kemoterapeutiliseks aineks on antimetaboliit.
9. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 8, kusjuures nimetatud antimetaboliidiks on gemtsitabiin, kapetsitabiin või fluorouratsiil.
10. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 9, kusjuures nimetatud antimetaboliidiks on gemtsitabiin.
- 10 11. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures nimetatud kemoterapeutiliseks aineks on plaatinal põhinev aine.
12. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 11, kusjuures nimetatud plaatinal põhinevaks aineks on tsisplatiin või karboplatiin.
13. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 12, kusjuures
15 nimetatud plaatinal põhinevaks aineks on karboplatiin.
14. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures the agent is the platinum-based agent carboplatin, kusjuures taksaani doos nanoosakeste kompositsioonis is 100-150 mg/m² weekly, ja kusjuures the amount of the carboplatin platinum-based agent is AUC=6 once every three weeks.
- 20 15. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures toimeaineks plaatinal põhinev aine karboplatiin, kusjuures taksaani doos nanoosakeste kompositsioonis on 200-340 mg/m² kord iga kolme nädala järel, ja seejuures on plaatinal põhinev aine karboplatiini kogus AUC=6, kord iga kolme nädala järel.
- 25 16. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures nimetatud türosiinkinaasi inhibiitoriks on lapatiniib.

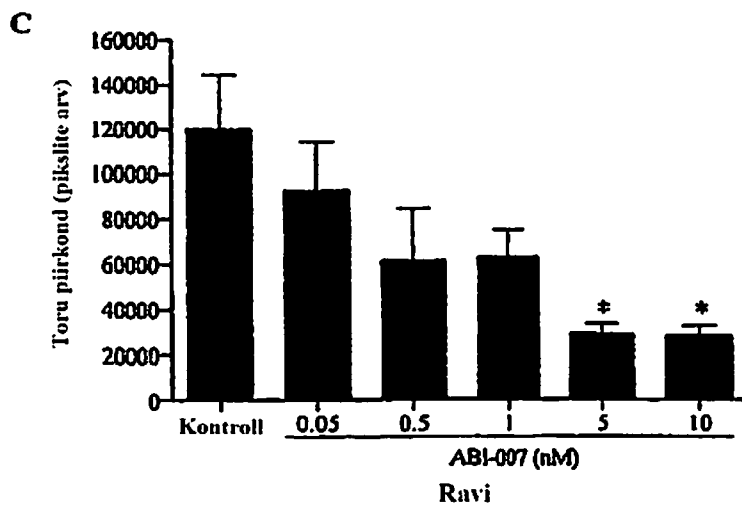
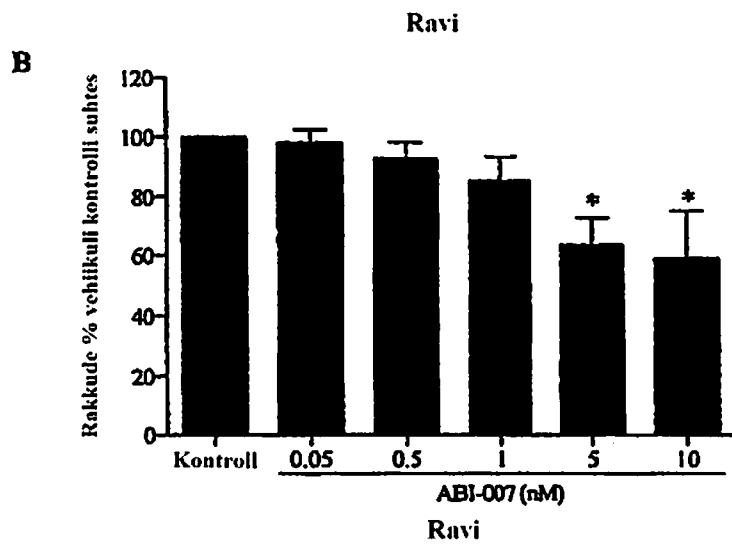
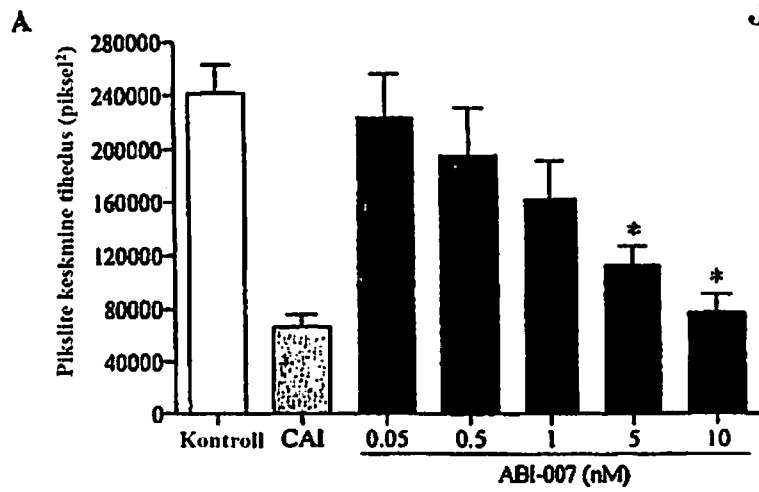
17. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures nimetatud kemoterapeutiliseks aineks on terapeutiline antikeha.
18. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 17, kusjuures nimetatud terapeutiliseks antikehaks on VEGF vastane antikeha.
- 5 19. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 18, kusjuures nimetatud anti-VEGF antikehaks on bevatsisumab.
20. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 9, kusjuures nimetatud antimetaboliidiks on kapetsitabiin.
21. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2,
10 kusjuures nimetatud kemoterapeutiliseks aineks topoisomeraasi inhibiitor.
22. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 21, kusjuures nimetatud topoisomeraasi inhibiitoriks on 17-AAG.
23. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures nimetatud kemoterapeutiliseks aineks on makroliid.
- 15 24. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 23, kusjuures nimetatud makroliidiks on rapamütsiin.
25. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures nimetatud kemoterapeutiliseks aineks on antratsükliiline antibiootikum.
26. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 25, kusjuures
20 nimetatud antratsükliiliseks antibiootikumiks epirubitsiin.
27. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktidest 11 kuni 13, kusjuures vähiks on kopsuvähk.
28. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kusjuures vähiks on rinnavähk, pankrease vähk või kopsuvähk.
- 25 29. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktidest 8 kuni 10, kusjuures vähiks on pankrease vähk.

30. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest, kusjuures kompositsiooni, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani ja albumiini, ja kemoterapeutilist ainet manustatakse üheaegselt.
31. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktidest 1 kuni 29, kusjuures kompositsioon, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani ja albumiini, ja kemoterapeutilist ainet manustatakse järgemööda.
32. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktidest 1 kuni 29, kusjuures kompositsioon, mis sisaldab nanoosakesi, mis sisaldavad taksaani ja albumiini, ja kemoterapeutilist ainet, manustatakse samaaegselt.
33. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest, kusjuures taksaaniks on paklitakseel.
34. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 33, kusjuures nanoosakeste kompositsioon on oluliselt vaba kremfoorist.
35. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktidest 1 kuni 32, kusjuures taksaaniks on dotsetakseel.
36. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest, kusjuures nanoosakeste keskmine diameeter kompositsioonis on suurem kui umbes 200 nm.
37. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest, kusjuures taksaani nanoosakeste kompositsioon on steriilselt filtreeritav.
38. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest, kusjuures albumiini ja taksaani massisuhe nanoosakeste kompositsioonis on umbes 18:1 kuni umbes 1:1.
39. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt nõudluspunktile 38, kusjuures albumiini ja taksaani massisuhe nanoosakeste kompositsioonis on umbes 15:1 kuni umbes 2:1.

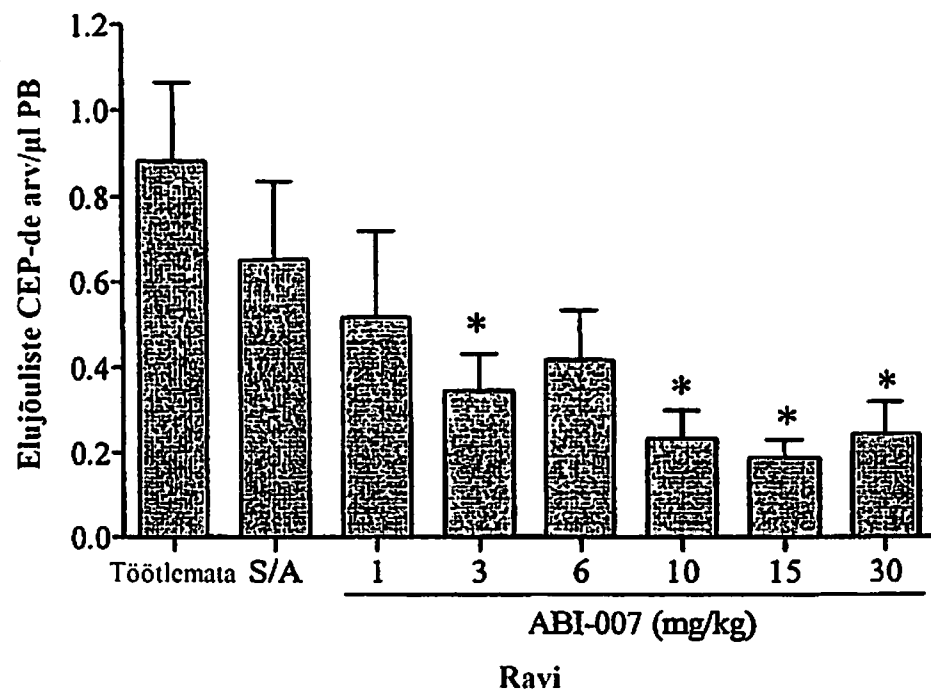
40. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest, kusjuures nanoosakesed, mis sisaldavad taksaani ja albumiini, kujutavad endast albumiiniga kaetud taksaani.

5 41. Kompositsioon kasutamiseks või kasutamine vastavalt ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest, kusjuures indiviidiks on inimene.

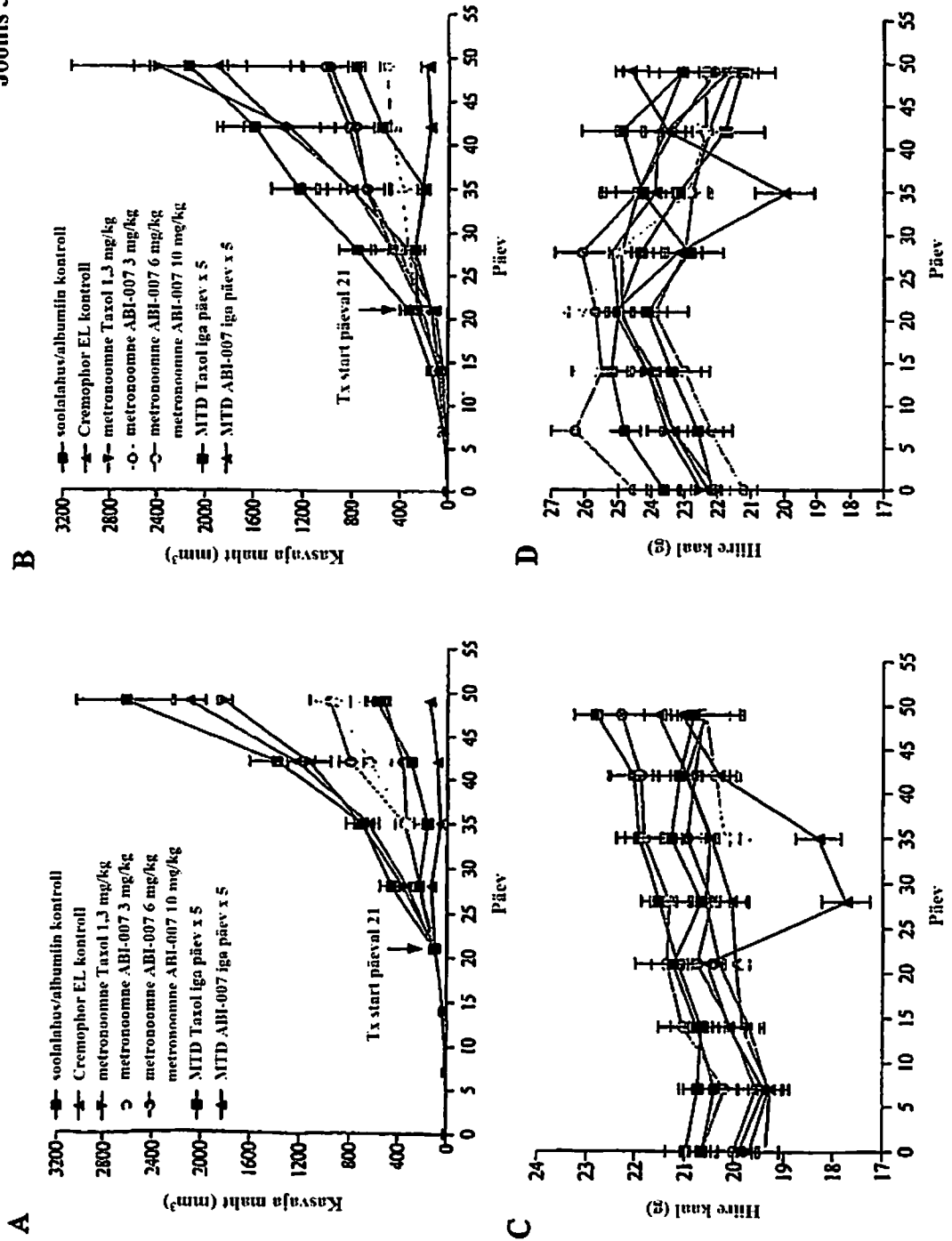
Joonis 1



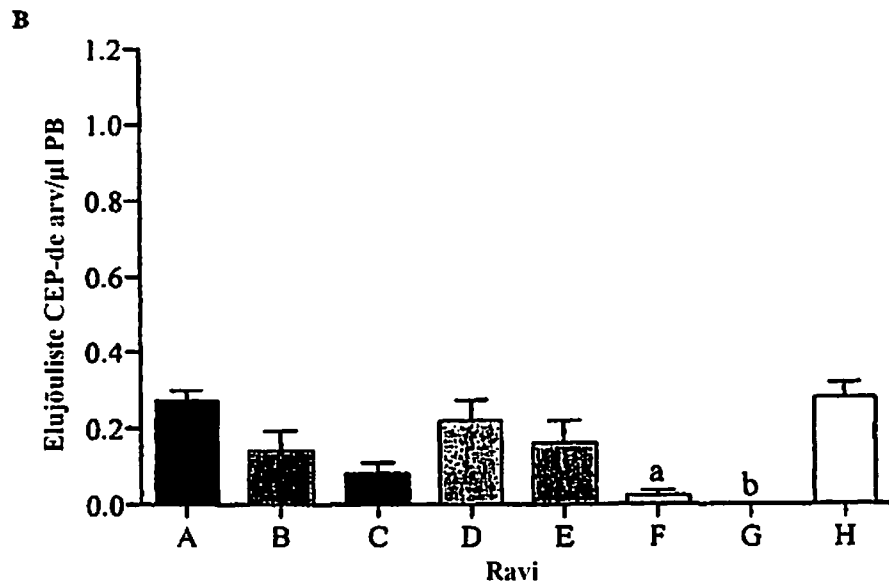
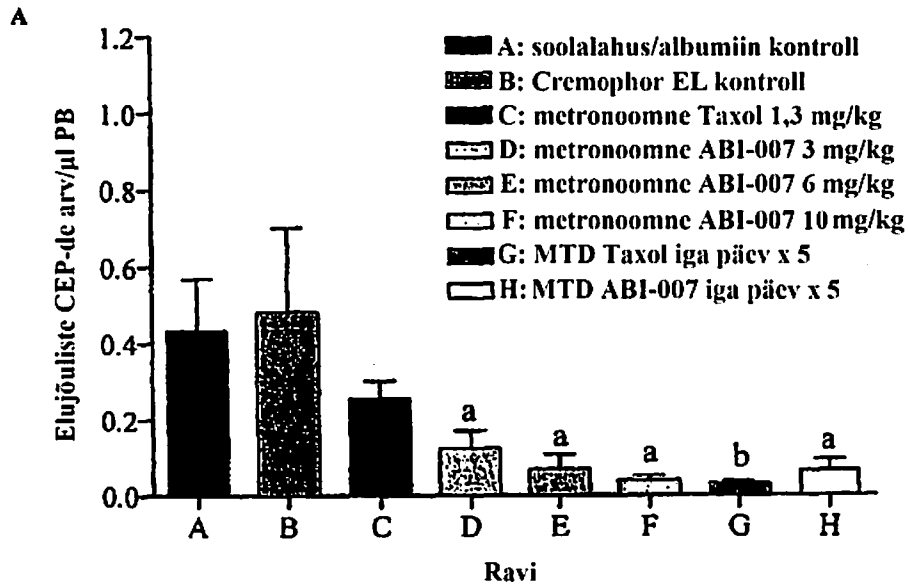
Joonis 2



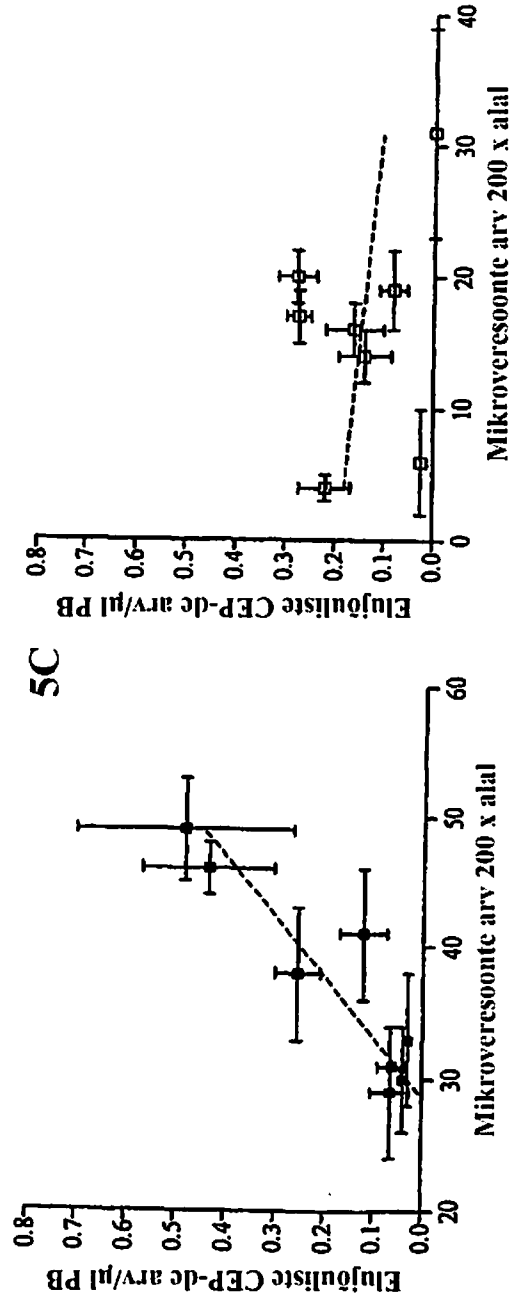
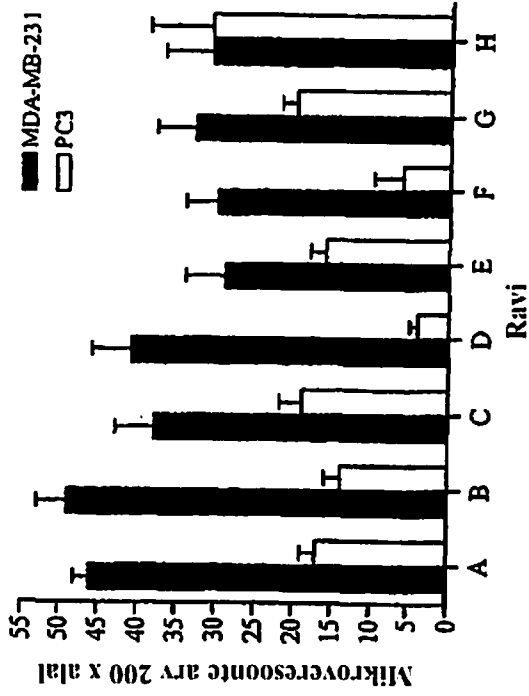
Joonis 3



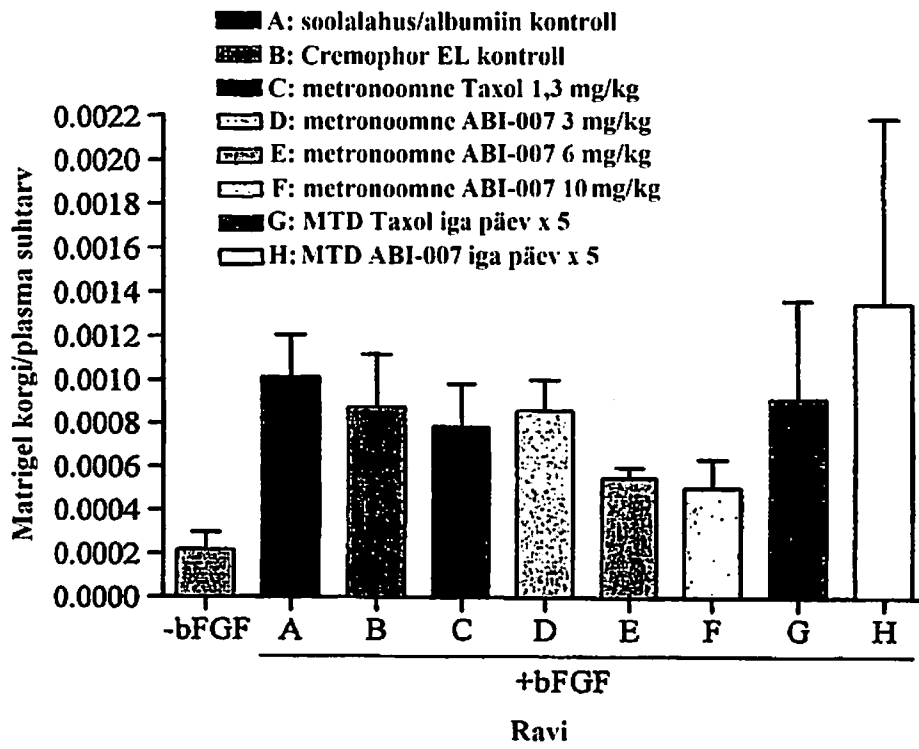
Joonis 4



Joonis 5

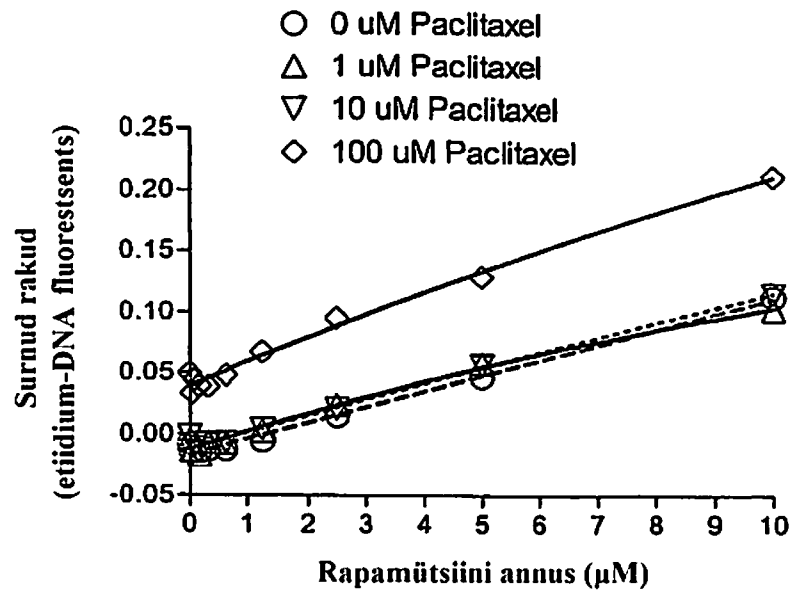


Joonis 6

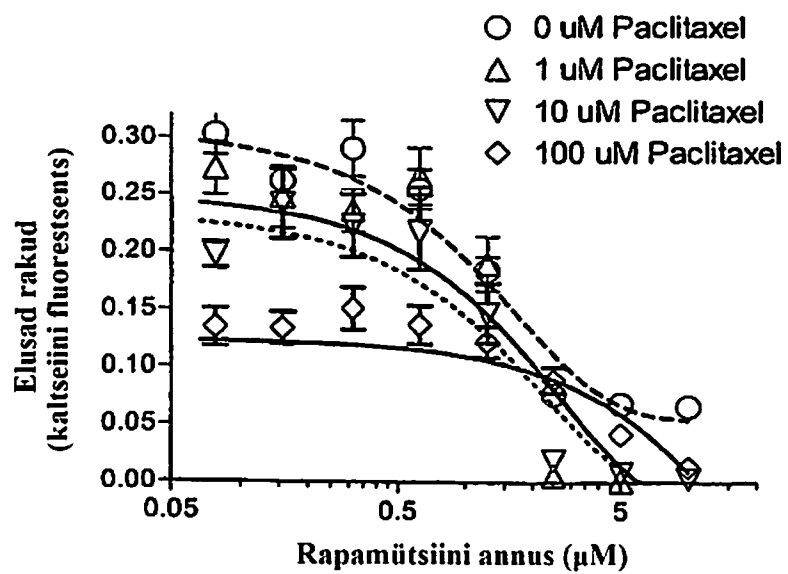


Joonis 7

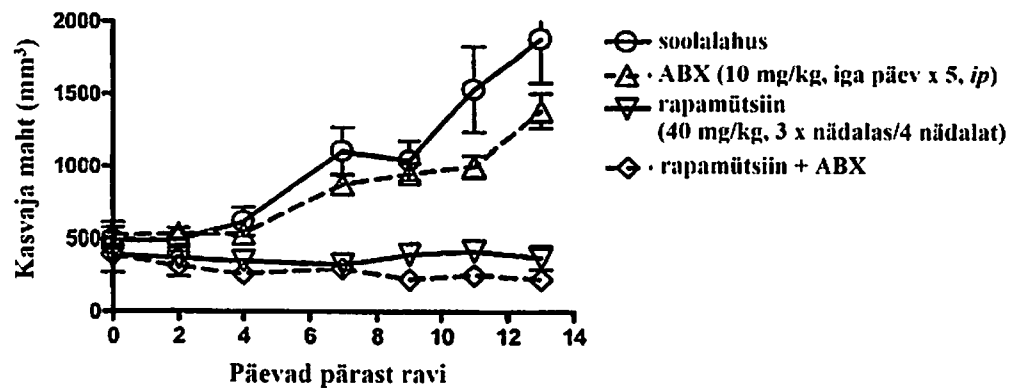
A



B



Joonis 8



Joonis 9

