

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191228** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.04

(54) ЛИПОСОМАЛЬНАЯ ВНУТРИБРЮШИННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ПОВЫШЕННОЙ СТЕПЕНЬЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ

(31) 62/755,026

(32) 2018.11.02

(33) US

(86) PCT/US2019/059655

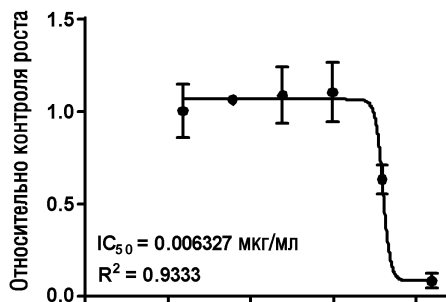
(87) WO 2020/093044 2020.05.07

(71) Заявитель:
ТЕЗОРКС ФАРМА, ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Оффелейн Майкл Дж., Венкатесан
Натараджан, Сварнакар Нитин К.,
Хонг Тереза Б., Бетагери Гуру В.,
Тхирукоте Рамачандран, Хатчинсон
Лининг Жу (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Описанное в настоящем документе изобретение относится к лечению новообразований путем внутрибрюшинного введения липосомальных композиций химиотерапевтических лекарственных средств. Описаны способы введения каплями липосомальных композиций химиотерапевтических средств на основе таксана и платины в брюшную полость субъекта для лечения злокачественной опухоли яичников или первичной злокачественной опухоли брюшины.



A1

202191228

202191228

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568975EA/011

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ ВНУТРИБРЮШИННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ПОВЫШЕННОЙ СТЕПЕНЬЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Область изобретения

[0001] Область настоящего изобретения относится к лечению новообразований яичников и брюшины.

Уровень техники

[0002] В 2014 году в США было выявлено 21980 новых случаев злокачественной опухоли яичников, при этом в Европейском союзе выявлено 65697 случаев. Поскольку простого скринингового теста для выявления злокачественной опухоли яичников не существует, только у 15% женщин, страдающих злокачественной опухолью яичников, при обследовании обнаруживается локализованное заболевание. Существуют и другие серьезные проблемы при лечении злокачественной опухоли яичников, включая тот факт, что у около 80% пациентов со злокачественной опухолью яичников развивается резистентность к лекарственному средству в процессе терапии.

[0003] В общем случае, стандарты ухода за больными со злокачественной опухолью яичников практически не изменились с 1970-х годов. Хотя обычная оптимальная хирургия и вспомогательная химиотерапия с паклитакселом и карбоплатином могут повысить выживаемость, у 70% пациентов, подвергшихся этой схеме лечения, рецидив возникает в течение 3 лет. Альтернативные возможные средства лечения, включая ингибитор ангиогенеза, бевацизумаб (Авастин®); ингибиторы поли-АДФ-рибоза-полимеразы (“PARP”), такие как олапариб (Lynparza®), рукапариб (Rubraca®) и нирапариб (Zejula®); и циторедуктивное оперативное вмешательство (CRS) плюс адъювантная химиотерапия (препарат на основе платины плюс паклитаксел) также не доказали свою надежность в перспективе и не лишены побочных эффектов, снижающих качество жизни, а также имеют высокую стоимость. Таким образом, существует острая потребность в дополнительных методах лечения злокачественной опухоли яичников.

[0004] Среди всех гинекологических видов злокачественной опухоли, самый высокий уровень смертности наблюдается на стадии III злокачественной опухоли яичников. Традиционная терапия стадии III злокачественной опухоли яичников представляет собой CRS и шесть циклов внутривенного (“IV”) введения паклитаксела карбоплатина/химиотерапии или, альтернативно, CRS, выполняемые после 3 циклов IV химиотерапии. Однако было показано, что при внутрибрюшинной химиотерапевтической доставке улучшается доставка лекарственного средства к поверхности брюшины и повышается общая выживаемость вследствие более эффективного устранения микроскопического заболевания брюшины, чем при IV химиотерапии. Действительно, поверхность брюшины является первичным местом рецидива заболевания после стандартного лечения злокачественной опухоли яичников, и было показано, что

комбинированное лечение с внутривенной и внутрибрюшинной химиотерапией увеличивает общую выживаемость после первичного CRS у пациентов со злокачественной опухолью яичников стадии III. Однако проблемы, связанные с перитонеальным катетером, ассоциированные с внутрибрюшинной доставкой химиотерапевтического средства, повышают требования к пациенту. В частности, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и почек препятствуют применению внутрибрюшинной инстилляций.

[0005] Тем не менее, на основе результатов трех многоцентровых рандомизированных клинических исследований фазы 3 было показано, что внутрибрюшинная химиотерапия превосходит стандартную внутривенную химиотерапию и первичное химиотерапевтическое лечение небольшого объема остаточной прогрессирующей эпителиальной злокачественной опухоли яичников. Препятствиями на пути к внедрению этого лечения и его внедрению в клиническую практику, по-видимому, являются проблемы токсичности, а также отсутствие технических знаний в отношении устройства для перитонеальной инфузии.

[0006] В 1978 году Dietrich et al. опубликовали рукопись, в которой представлено теоретическое исследование на модели, подтверждающее анализ внутрибрюшинной доставки противоопухолевых препаратов в качестве стратегии лечения злокачественной опухоли яичников, предполагающей, что опухоль, присутствующая в брюшной полости, может подвергаться воздействию цитотоксических лекарственных средств в концентрациях от 1 или до нескольких $\log$ больше при региональном лечении, чем можно было безопасно получить при системном введении лекарственного средства. Клинические исследования на раннем этапе фазы 1 подтверждают тот факт, что брюшная полость и злокачественная опухоль яичников может подвергаться воздействию значительно более высоких концентраций цитотоксических средств с известной активностью (например, в 10-20 раз для цисплатина и карбоплатина и больше, чем в 1000 раз для паклитаксела), чем это возможно при проведении системной терапии. Проведенные впоследствии исследования фазы 2, большинство из которых основывались на цисплатине, показали, что часть пациентов с небольшим объемом остаточной злокачественной опухоли яичников могла достичь хирургически подтвержденный полный ответ после внутрибрюшинной химиотерапии второй линии, когда это клиническое состояние не было достигнуто у того же самого человека после первичной химиотерапии с препаратом на основе платины. Кроме того, внутрибрюшинное введение цисплатина было связано со статистически значимым улучшением медианы общей выживаемости 49 по сравнению с 41 месяцем ($p=0,02$).

[0007] Паклитаксел также был протестирован для внутрибрюшинного применения в исследовании фазы 1, в котором ограничивающая дозу токсичность выражается в виде боли в животе. Второе испытание внутрибрюшинного введения паклитаксела продемонстрировало улучшенную переносимость еженедельного режима с применением низких доз. В последующем исследовании фазы 3 с использованием внутрибрюшинного

введения паклитаксела (60 мг/м^2 в неделю в течение 16 недель) у женщин с положительной контрольной лапаротомией и остаточными опухолевыми узлами меньше $0,5 \text{ см}$, 61% пациентов с микроскопическими остаточными опухолями достигли полного ответа при оперативном вмешательстве. Только у одной из 31 женщины с макроскопической остаточной злокачественной опухолью наблюдали полный ответ.

[0008] В другом исследовании фазы 3, изучающем внутрибрюшинную терапию на основе цисплатина, добавление внутрибрюшинного паклитаксела состояло из внутривенного введения паклитаксела в первый день (135 мг/м^2) в течение 24 часов, внутрибрюшинного введения цисплатины (100 мг/м^2) во второй день и внутрибрюшинного введения паклитаксела (60 мг/м^2) на восьмой день. Исследование контрольной группы и указанное исследование представляли собой стандартную 24-часовую внутривенную инфузию паклитаксела (135 мг/м^2) и цисплатина в день 2 (75 мг/м^2). Схема внутрибрюшинного лечения обеспечила статистически высоко значимое улучшение как показателей выживаемости без признаков прогрессирования заболевания (медиана, 24 против $18,3$ месяцев; $p=0,027$), так и показателей общей выживаемости (медиана, $65,6$ против $49,7$ месяцев; $p=0,017$).

[0009] Проведение внутрибрюшинной химиотерапии в конце оперативного вмешательства может устранить большинство из этих недостатков, сохраняя при этом свои преимущества. Имея это в виду, внутрибрюшинную гипертермическую химиотерапию ("HIPEC") оценивали в исследовании фазы 3, которое продемонстрировало эффект общей выживаемости у пациентов со злокачественной опухолью яичников III стадии, перенесших циторедуктивное оперативное вмешательство с и без Nuvaque®.(van Driel WJ et al.) В этом исследовании использовалась перфузия цисплатином в дозе 100 мг/м^2 при скорости потока 1 л/мин , при этом перфузат нагревали до 40°C . В конечном итоге, процедура HIPEC добавляет в общей сложности 120 минут к CRS-вмешательству.

[0010] Помимо удобства, преимущества монотерапии с HIPEC-процедурой, в процессе оперативного вмешательства, также включают время общей выживаемости, составляющее $11,8$ месяцев, по сравнению с одним CRS в сочетании с неoadъювантной внутривенной химиотерапией. HIPEC также оказала незначительное влияние на безопасность в отношении частоты послеоперационных осложнений, причем частота нежелательных явлений 3 или 4 степени и качество жизни, связанное со здоровьем, существенно не различались между группой HIPEC с оперативным вмешательством и группой, перенесшей оперативное вмешательство.

[0011] Учитывая преимущества, предлагаемые HIPEC по сравнению с другими стандартными схемами лечения злокачественной опухоли яичников, в настоящем изобретении описана внутрибрюшинная химиотерапия с повышенной степенью эффективности ("LEIPC") в качестве альтернативного подхода к проведению химиотерапии посредством внутрибрюшинной инстилляцией для лечения злокачественных опухолей яичников и брюшины, таких как, например, псевдомиксома брюшины. В LEIPC используются специальные липосомальные композиции химиотерапевтических

препаратов, таких как, но ими не ограничиваясь, паклитаксел, доцетаксел и цисплатин, улучшающие проникновение и повышающие переносимость внутрибрюшинной инстилляций химиотерапевтических средств. Преимущества LEIPC перед HIPEC и традиционными методами лечения злокачественных опухолей яичников включают улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания и общую эффективность при сокращении времени, которое пациент проводит в операционной. LEIPC также лучше переносится пациентами, чем HIPEC, и поскольку LEIPC-инстилляция может выполняться с использованием готовой к использованию закрытой системы упаковки, это позволяет избежать необходимости согласовывать терапию со специалистом по терапевтической онкологии или фармацевтом.

Сущность изобретения

[0012] Описанное в настоящем документе изобретение направлено на лечение новообразований путем внутрибрюшинного введения липосомальных композиций химиотерапевтических лекарственных средств. Соответственно, в вариантах осуществления изобретения, липосомальная композиция химиотерапевтического лекарственного средства вводится внутрибрюшинно субъекту, который нуждается в таком лечении, например, путем инстилляций липосомальной композиции в брюшную полость для лечения новообразования. В предпочтительных вариантах осуществления, способ и композиция по настоящему изобретению используются для лечения злокачественной опухоли яичников или первичной злокачественной опухоли брюшины, такой как псевдомиксома брюшины ("PMP").

[0013] Липосомальные композиции химиотерапевтических лекарственных средств, которые вводят в соответствии с изобретением, обычно получают путем гидратирования пролипосомальных порошковых дисперсий химиотерапевтического лекарственного средства и одного или нескольких липидных компонентов, как описано в заявках на патент США №№ 16/066836 и 16/348801 и их соответствующих аналогичных заявках РСТ, WO 2018/089759 и WO 2017/120586, которые полностью все включены в настоящий документ. Преимущества, предлагаемые липосомальными композициями по изобретению, в сравнении с обычными химиотерапевтическими средствами, включают увеличенное время воздействия после инстилляций и улучшенную доставку химиотерапевтических препаратов к целевым новообразованиям.

[0014] В различных вариантах осуществления, липосомы по изобретению состоят из химиотерапевтического средства, такого как, например, лекарственное средство на основе таксана или платины, первого фосфолипидного компонента и второго фосфолипидного компонента. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, липосомальная композиция включает паклитаксел, DMPG и DMPC с массовыми соотношениями (1):(1,43):(0,567), которые следует понимать в настоящем документе как также включающие приблизительные значения вышеуказанных соотношений, включая, например, (1):(1,4):(1,6) или (1):(1,4):(1,567).

[0015] Способы и композиции по настоящему изобретению также могут быть приведены в соответствие с наборами, которые, например, могут принимать форму систем закрытых упаковок, которые снижают сложность и требования к персоналу, ассоциированные с обычными протоколами доставки химиотерапевтических средств.

Краткое описание чертежей

[0016] На фиг.1A-C показаны результаты трех повторных анализов, соответственно, для определения кривых дозирования и IC_{50} доз для липосомальной композиции паклитаксела TSD-001 (Pac:DMPC:DMPG=1:1,43:0,567) против линий культивируемых клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR RFP в течение 72 часов. Средняя IC_{50} доза в анализах на фиг.1A-C= $7,449 \times 10^{-3} \pm 9,63 \times 10^{-4}$ мкг/мл.

[0017] На фиг.1A показана кривая дозирования для липосомальной композиции паклитаксела TSD-001 против линий культивируемых клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR RFP. (n=3 лунки/исследуемая концентрация); IC_{50} через 72 часа= $6,327 \times 10^{-3}$ мкг/мл).

[0018] На фиг.1B показана кривая дозирования для липосомальной композиции паклитаксела TSD-001 против линий культивируемых клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR RFP. (n=3 лунки/исследуемая концентрация; IC_{50} через 72 часа= $6,802 \times 10^{-3}$ мкг/мл).

[0019] На фиг.1C показана кривая дозирования для липосомальной композиции паклитаксела TSD-001 против линий культивируемых клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR RFP. (n=4 лунки/исследуемая концентрация; IC_{50} через 72 часа составляет $7,553 \times 10^{-3}$ мкг/мл).

[0020] На фигурах 2A-C показаны результаты трех анализов, соответственно, для определения кривых дозирования и IC_{50} доз для композиции паклитаксела Abraxane® (паклитаксел, связанный с альбуминовыми наночастицами) против линий культивированных клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR-RFP в течение 72 часов. Средняя IC_{50} доза анализов на фигурах 2A-C составляет $3,322 \times 10^{-2} \pm 2,21 \times 10^{-3}$ мкг/мл.

[0021] На фиг.2A показана кривая дозирования для композиции паклитаксела Abraxane® против линий культивированных клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR-RFP. (n=3 лунки/исследуемая концентрация; IC_{50} через 72 часа составляет $3,36 \times 10^{-2}$ мкг/мл).

[0022] На фиг.2B показана кривая дозирования для композиции паклитаксела Abraxane® против линий культивированных клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR-RFP. (n=4 лунки/исследуемая концентрация; IC_{50} через 72 часа составляет $3,308 \times 10^{-2}$ мкг/мл).

[0023] На фиг.2C показана кривая дозирования для композиции паклитаксела Abraxane® против линий культивированных клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR-RFP. (n=4 лунки/исследуемая концентрация; IC_{50} через 72 часа составляет $3,301 \times 10^{-2}$ мкг/мл).

[0024] На фигурах 3А-С показаны результаты трех анализов, соответственно, для определения кривых дозирования и доз IC_{50} для доксорубина HCl против линий культивируемых клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR RFP в течение 72 часов. Средняя IC_{50} доза анализов на фигурах 3А-С составляет $1,910 \times 10^{-1} \pm 8,353 \times 10^{-2}$ мкг/мл.

[0025] На фиг.3А показана кривая дозирования для доксорубина HCl против линий культивируемых клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR RFP. (n=3 лунки/исследуемая концентрация; IC_{50} через 72 часа = $1,703 \times 10^{-1}$ мкг/мл).

[0026] На фиг.3В показана кривая дозирования для доксорубина HCl против линий культивируемых клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR RFP. (n=3 лунки/исследуемая концентрация; IC_{50} через 72 часа = $1,322 \times 10^{-1}$ мкг/мл).

[0027] На фиг.3С показана кривая дозирования для доксорубина HCl против линий культивируемых клеток злокачественной опухоли яичников OVCAR RFP. (n=4 лунки/исследуемая концентрация; IC_{50} через 72 часа = $1,66 \times 10^{-1}$ мкг/мл).

Подробное описание

[0028] Описанное в настоящем документе изобретение направлено на лечение новообразований путем внутрибрюшинного введения липосомальных композиций химиотерапевтических лекарственных средств. Таким образом, изобретение относится к способам и применениям липосомальных композиций химиотерапевтических лекарственных средств для лечения новообразований путем контактирования клеток новообразования с липосомальными композициями, которые вводятся внутрибрюшинно. Соответственно, в вариантах осуществления изобретения, липосомальная композиция химиотерапевтического лекарственного средства вводится внутрибрюшинно субъекту для лечения новообразования. В таких вариантах осуществления, вводимая липосомальная композиция содержит эффективное количество химиотерапевтического лекарственного средства, которое находится в контакте с новообразованием в течение достаточного периода времени для лечения новообразования.

[0029] Новообразования. Новообразование представляет собой ткань, состоящую из клеток, которые растут атипичным образом. Соответственно, опухолевые заболевания характеризуются аномальным и неконтролируемым ростом клеток, что приводит к образованию новообразования. Термин “новообразование” является синонимом термина “опухоль”. Индивидуум, страдающий неопластическим заболеванием, определяется как имеющий, по крайней мере, одно новообразование. Новообразования могут быть доброкачественными и злокачественными. Доброкачественные опухоли остаются локализованными в виде дискретных образований. Злокачественная опухоль является метастатической, то есть может распространяться на другие части организма, в том числе через кровеносную и лимфатическую системы. Существует система классификации злокачественных тканей по степени злокачественности: от 1 степени (слабо злокачественная) до 4 степени (крайне злокачественная). Термин “злокачественное

новообразование” является синонимом термина “злокачественная опухоль” или тому подобного, такого как “раковая опухоль”.

[0030] В предпочтительных вариантах осуществления, способ по настоящему изобретению можно использовать для лечения злокачественной опухоли яичников. Примеры злокачественной опухоли яичников включают, но ими не ограничиваются, злокачественную эпителиальную опухоль яичников, злокачественную опухоль стромы полового канатика, злокачественное новообразование зародышевых клеток, опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом (LMP) и злокачественную опухоль маточных труб. Соответственно, способ по настоящему изобретению можно использовать для лечения злокачественной эпителиальной опухоли яичников, злокачественной опухоли стромы полового канатика, злокачественного новообразования зародышевых клеток, опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом (LMP) или злокачественной опухоли маточных труб.

[0031] В других предпочтительных вариантах осуществления, способ по настоящему изобретению можно использовать для лечения карциноматоза брюшины, который также может называться “первичная злокачественная опухоль брюшины”. Примеры карциноматоза брюшины включают, но ими не ограничиваются, карциноматоз яичников, колоректальную карциному, аппендикулярную карциному, карциному желудка, карциному поджелудочной железы, мезотелиому брюшины, муцинозную аденокарциному и псевдомиксому брюшной полости (“PMP”, форма опухоли, характеризующаяся чрезмерным накоплением муцина, секретируемого опухолевыми клетками, в брюшной полости). Соответственно, способ по настоящему изобретению можно использовать для лечения карциноматоза яичников, колоректальной карциномы, аппендикулярной карциномы, карциномы желудка, карциномы поджелудочной железы, мезотелиомы брюшины, муцинозной аденокарциномы или PMP.

[0032] Фактически, в предпочтительном варианте осуществления, способ по настоящему изобретению лечит PMP. Псевдомиксома брюшины (PMP) представляет собой форму злокачественной опухоли, характеризующуюся чрезмерным накоплением муцина, секретируемого опухолевыми клетками, в брюшной полости. Опухолевые клетки PMP в основном имеют аппендикулярное происхождение, хотя диссеминированные злокачественные опухоли толстой кишки, прямой кишки, желудка, желчного пузыря, тонкого кишечника, мочевого пузыря, легких, груди, поджелудочной железы и яичников также может способствовать заболеванию. Секретируемая муцинозная масса накапливается в брюшной полости, что вызывает повышенное внутреннее давление на пищеварительный тракт, что ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью вследствие нарушения питания.

[0033] Липосомальные композиции. Липосомальные композиции химиотерапевтических лекарственных средств, которые вводят в соответствии с изобретением, обычно получают путем гидратирования пролипосомальных порошковых дисперсий химиотерапевтического лекарственного средства и одного или нескольких

липидных компонентов, как описано в заявках на патент США №№ 16/066836 и 16/348801 и их соответствующих аналогичных заявках PCT, WO 2018/089759 и WO 2017/120586, которые все включены в настоящий документ полностью.

[0034] Химиотерапевтическое лекарственное средство по изобретению представляет собой любое средство, такое как, например, соединение, имеющее малую молекулу, которое может быть включено в липосомы, состоящие из молекул фосфолипидов и, необязательно, холестерина. Фосфолипиды представляют собой молекулы, которые имеют две основные области: область гидрофильной головки, состоящую из фосфата органической молекулы, и одну или несколько гидрофобных хвостов жирных кислот. Природные фосфолипиды обычно имеют гидрофильную область, состоящую из холина, глицерина и фосфата, и две гидрофобные области, состоящие из жирной кислоты. В случае, когда фосфолипиды помещают в водную среду, гидрофильные головки объединяются в линейную конфигурацию, причем их гидрофобные хвосты выровнены по существу параллельно друг другу. Вторая линия молекул затем выравнивается “хвост к хвосту” с первой линией, поскольку гидрофобные хвосты пытаются избежать водной среды. Для достижения максимального предотвращения контакта с водной средой, например, на краях бислоя, при этом минимизируя отношение площади поверхности к объему и поддерживая минимальную энергетическую конформацию, две линии фосфолипидов, известные как фосфолипидный бислой или ламелла, сводятся в липосому. При этом липосомы захватывают водную среду, и все что может быть растворено или суспендировано в ней, в ядре сферы.

[0035] Примеры фосфолипидов, которые можно использовать в липосомальной композиции, содержащей химиотерапевтическое лекарственное средство по настоящему изобретению, включают, но ими не ограничиваются, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), яичный фосфатидилхолин (egg-PC), соевый фосфатидилхолин (soy-PC), димиристоилфосфатидилглицерин натрия (DMPG), 1,2-димиристоилфосфатидовую кислоту (DMPA), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), дипальмитоилфосфат (DPP), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-глицерин (DSPG), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфатидовую кислоту (DSGPA), фосфатидилсерин (PS) и сфингомиелин (SM) или сочетания любых из вышеуказанных фосфолипидов.

[0036] Липосомы по изобретению, обычно, но не обязательно, представляют собой первый и второй фосфолипиды. Например, в предпочтительных вариантах осуществления изобретения, липосомы содержат: (A) химиотерапевтическое средство; (B) DMPC в качестве первого фосфолипида; и (C) DMPG в качестве второго фосфолипида. Например, предпочтительная липосомальная композиция по настоящему изобретению может содержать вышеуказанные компоненты (A), (B) и (C) в соотношениях масса/масса/масса (“массовое соотношение”) (A):(B):(C) в диапазоне (1):(1,3-4,5):(0,2-1,5) или в любых соотношениях указанного диапазона. Соответственно, в различных вариантах осуществления, массовые соотношения (A):(B):(C) могут составлять (1):(1,3, 1,4, 1,5, 1,6,

1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или 4,5):(0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5), или любое соотношение указанного диапазона.

[0037] В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения, липосомы, помимо того, что содержат: (A) химиотерапевтическое средство; (B) DMPC в качестве первого фосфолипида; и (C) DMPG в качестве второго фосфолипида, также содержат компонент (D) холестерин. Например, в других предпочтительных вариантах осуществления, липосомальная композиция по изобретению может содержать вышеуказанные компоненты (A), (B), (C) и (D) в массовых соотношениях (A):(B):(C):(D) в диапазоне (1):(1-4,5):(0,1-2,5):(0,1-2,0), или любых соотношениях указанного диапазона. Соответственно, в различных вариантах осуществления, массовые соотношения (A):(B):(C):(D) могут составлять (1):(1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или 4,5):(0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5):(0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0), или любое соотношение указанного диапазона.

[0038] В различных вариантах осуществления изобретения, вводимое химиотерапевтическое лекарственное средство в составе липосом представляет собой средство на основе таксана, например, но ими не ограничиваясь, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, тезетаксел, DJ-927, TPI 287, ларотаксел или ортатаксел и ДНА-паклитаксел. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, липосомы содержат (A) средство на основе таксана; (B) DMPC в качестве первого фосфолипида; и (C) DMPG в качестве второго фосфолипида.

[0039] Предпочтительные варианты осуществления липосомальных композиций паклитаксела по изобретению содержат: (A) паклитаксел; (B) DMPC в качестве первого фосфолипида; и (C) DMPG в качестве второго фосфолипида. Например, липосомальная композиция по изобретению может содержать вышеуказанные компоненты (A), (B) и (C) в массовых соотношениях (A):(B):(C) в диапазоне (1):(1,3-3,8):(0,2-1,5), или в любых соотношениях указанного диапазона. Соответственно, в различных вариантах осуществления, массовые соотношения (A):(B):(C) могут составлять (1):(1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7 или 3,8):(0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5), или любое соотношение указанного диапазона. Примеры таких композиций паклитаксела включают композиции, но ими не ограничиваясь, с массовыми соотношениями (A):(B):(C), составляющими (1):(3,15):(1); (1):(3,20):(1,05); (1):(3,25):(1,10); и в особенно предпочтительном варианте осуществления (1):(1,43):(0,567), которые также могут быть описаны в соотношениях, выраженных в округленных числах, например, (1):(1,4):(1,6) или (1):(1,4):(1,567).

[0040] Предпочтительные варианты осуществления доцетаксела липосомальных композиций по изобретению содержат: (A) доцетаксел; (B) DMPC в качестве первого

фосфолипида; и (C) DMPG в качестве второго фосфолипида. Например, липосомальная композиция по изобретению может содержать вышеуказанные компоненты (A), (B) и (C) в массовых соотношениях (A):(B):(C) в диапазоне (1):(1-2):(0,2-0,7), или любых соотношениях указанного диапазона. Соответственно, в различных вариантах осуществления, массовые соотношения (A):(B):(C) могут составлять (1):(1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0):(0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 или 0,7), или любое соотношение указанного диапазона. Примеры таких композиций паклитаксела включают, но ими не ограничиваются, композиции с массовыми соотношениями (A):(B):(C), составляющими (1):(3,15):(1); (1):(3,20):(1,05); (1):(3,25):(1,10); и, в особенно предпочтительном варианте осуществления, с массовым соотношением (1):(1,43):(0,567).

[0041] В различных других вариантах осуществления изобретения, вводимое химиотерапевтическое лекарственное средство в составе липосом представляет собой лекарственное средство на основе платины, обычно называемое “препараты платины”), такое как, но им не ограничиваясь, цисплатин, что является общепринятым названием цис-диамминдихлорплатина (II), и карбоплатин. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, липосомы содержат (A) препарат платины; (B) DMPC в качестве первого фосфолипида; и (C) DMPG в качестве второго фосфолипида. Например, липосомальная композиция по изобретению может содержать вышеуказанные компоненты (A), (B) и (C) в массовых соотношениях (A):(B):(C) в диапазоне (1):(2,5-4,5):(1-2,5), или любых соотношениях указанного диапазона. Соответственно, в различных вариантах осуществления, массовые соотношения (A):(B):(C) могут составлять (1):(2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или 4,5):(1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5), или любое соотношение указанного диапазона.

[0042] Предпочтительные варианты осуществления липосомальных композиций цисплатина по изобретению содержат: (A) цисплатин; (B) DMPC в качестве первого фосфолипида; и (C) DMPG в качестве второго фосфолипида. Таким образом, липосомальная композиция по изобретению может содержать вышеуказанные компоненты (A), (B) и (C) в массовых соотношениях (A):(B):(C), составляющих (1):(2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или 4,5):(1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5), или любое соотношение указанного диапазона. Примеры таких композиций цисплатина включают, но ими не ограничиваются, композиции с массовыми соотношениями (A):(B):(C), составляющими (1):(2,7):(1,2); или (1):(2,75):(1,21); или (1):(2,76):(1,22); или (1):(2,77):(1,2); или (1):(2,78):(1,22); или любое соотношение указанного диапазона.

[0043] Другие предпочтительные варианты липосомальных композиций цисплатина по настоящему изобретению содержат: (A) цисплатин; (B) DMPC в качестве первого фосфолипида; (C) DMPG в качестве второго фосфолипида и (D) холестерин. Например, липосомальная композиция по изобретению может содержать указанные выше компоненты (A), (B), (C) и (D) в массовых соотношениях (A):(B):(C):(D), составляющих

(1):(2,5-4,5):(1-2,5):(0,5-1), или любые соотношения указанного диапазона. Таким образом, липосомальная композиция по изобретению может содержать вышеуказанные компоненты (A), (B), (C), (D) в массовых соотношениях (A):(B):(C):(D), составляющих (1):(2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или 4,5):(1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5):(0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1,0), или любое соотношение указанного диапазона. Примеры таких композиций цисплатина включают, но ими не ограничиваются, композиции с массовыми соотношениями (A):(B):(C):(D), составляющими (1):(2,7):(1,2):(0,6); или (1):(2,75):(1,21):(0,65); или (1):(2,76):(1,22):(0,7); или (1):(2,77):(1,2):(0,75); или (1):(2,78):(1,22):(0,8); или (1):(2,78):(1,22):(0,9); или любое соотношение указанного диапазона.

[0044] Липосомальная композиция по изобретению может также включать, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают криопротектор, такой как маннит, крахмалы, лактозу (например, моногидрат лактозы), сахарозу, глюкозу, трегалозу и кремниевую кислоту.

Инстилляция

[0045] Липосомальные композиции по настоящему изобретению предназначены для внутрибрюшинного применения и могут быть введены способами, традиционно используемыми в данной области для инстилляции в брюшную полость. Это может быть осуществлено во время оперативного вмешательства, независимо от того осуществляется открытая или лапароскопическая операция на брюшной полости. Инстилляция липосомальных композиций может выполняться в гипертермических, нормотермических или изотермических условиях, как это будет сочтено целесообразным лечащим врачом на основании общепринятых определений этих условий в данной области.

[0046] Введение растворов, содержащих композиции по настоящему изобретению, может, например, включать: (а) введение катетера, например, катетера Тенкхоффа или аналогичного устройства, через брюшную стенку, чтобы его выходное отверстие находилось в брюшной полости в соответствующем месте, определяемом лечащим хирургом; (b) введение каплями подходящего объема соответствующей жидкости, содержащей композицию, которая будет использоваться в концентрации, определенной лечащим врачом; и (с) обеспечение выдерживания инстиллированной липосомальной композиции в течение, по крайней мере, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч или в течение любого количества времени в пределах этих указанных значений. В некоторых вариантах осуществления изобретения, липосомальная композиция вводится субъекту после циторедуктивного оперативного вмешательства (CRS) для удаления опухолей или узелков, превышающих в диаметре, например, около 5,0 мм. После CRS пациент может быть доставлен из операционного отделения в отделение по уходу после анестезии ("PACU") с внутрибрюшинным катетером, пережатым и готовым к стадии инстилляции. После завершения периода

внутрибрюшинного выдерживания, внутрибрюшинный катетер открывается, и липосомальная композиция дренируется из брюшной полости путем самотечного дренажа.

Эффективное количество

[0047] В общем случае, эффективное количество химиотерапевтического средства или липосомальной композиции, несущей химиотерапевтическое средство, в соответствии с описанным в настоящем документе изобретением, представляет собой такое количество, которое может демонстрировать терапевтический эффект в той степени, при которой ослабляется интенсивность заболевания, расстройства или состояния, подвергаемого лечению. Другими словами, эффективное количество липосомальной композиции по изобретению, которое вводят субъекту, содержит достаточное количество химиотерапевтического средства для оказания антипролиферативного терапевтического эффекта в отношении новообразования у субъекта. В одном из вариантов осуществления изобретения, химиотерапевтическое средство, доставляемое липосомальными композициями, вводимыми внутрибрюшинно, проникает глубже, чем 4 или 5 клеточных слоев под брюшиной, чтобы достичь опухолевые клетки, которые располагаются на глубине 2,5 мм ниже поверхности.

[0048] В некоторых вариантах осуществления, эффективное количество липосомальной композиции, описанной в настоящем документе, может быть таким количеством, которое достаточно для достижения желаемого эффекта в отношении злокачественной клетки или опухоли, включая, но не ограничиваясь, например, ингибирование метастазов, уменьшение размера опухоли, уменьшение объема опухоли, уменьшение васкуляризации солидной опухоли, уменьшение или устранение рецидива опухоли, уменьшение рецидива роста опухоли или уменьшение количества злокачественных клеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, эффективное количество липосомальной композиции по изобретению может представлять собой количество, которое содержит дозу химиотерапевтического средства, приводящую к уменьшению или ингибированию опухоли, выраженному в процентах, больше, чем около на 55%, около на 60%, около на 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или около 100%. Уменьшение опухоли может быть определено различными методами, известными в данной области, такими как, например, путем измерения размеров опухоли(ей) после удаления у субъекта, например, с помощью штангенциркуля, или, при нахождении в организме, с использованием методов визуализации, таких как ультразвуковое сканирование, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ).

[0049] В отношении злокачественной опухоли яичников, клеточный маркер, раковый антиген 125 ("CA-125"), является наиболее часто используемым биомаркером для обнаружения злокачественной опухоли яичников. (Nossov et al.) Фактически, около 90% женщин со злокачественной опухолью яичников на поздней стадии имеют повышенные уровни CA-125 в сыворотке крови, что делает CA-125 эффективным

инструментом для выявления злокачественной опухоли яичников после появления симптомов. (Gupta D et al.) Следовательно, мониторинг уровней СА-125 в сыворотке крови также используется для определения того, как злокачественная опухоль яичников отвечает на лечение (при этом продолжительность безрецидивной выживаемости коррелирует со скоростью падения СА-125) и для осуществления прогноза в отношении пациента после лечения. (Bast RC et al. и Göcze P et al.). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения, эффективное количество вводимой внутривнутрибрюшинно липосомальной композиции по изобретению коррелирует с количеством, ассоциированным с периодом полувыведения СА-125 меньше, чем 20 суток по сравнению с исходными уровнями СА-125 до проведения лечения.

[0050] Кроме того, эффективное количество липосомальной композиции или химиотерапевтического средства, описанное в настоящем документе, будет изменяться в зависимости от субъекта, которого подвергают лечению. Фактически, конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая: новообразование, которое подвергают лечению, и тяжесть неопластического заболевания; активность применяемого специфического химиотерапевтического средства; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения; продолжительность лечения; препараты, применяемые в сочетании или одновременно с конкретным используемым химиотерапевтическим средством; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

[0051] Внутривнутрибрюшинное введение липосомальных композиций, описанных в настоящем документе, может происходить как единичное событие, периодическое событие или в течение длительного периода лечения. Например, липосомальные композиции можно вводить однократно, еженедельно в течение 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель или 20 недель. В качестве другого примера, липосомальные композиции можно вводить каждые 1-9 недель, каждые 2-9 недель, каждые 3-9 недель, каждые 4-9 недель, каждые 5-9 недель, каждые 6-9 недель, каждые 7-9 недель, каждые 8-9 недель, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 6 недель, каждые 7 недель, каждые 8 недель или каждые 9 недель. Рядовой специалист, например, клиницист, поймет, что эти режимы являются типичными, и сможет разработать другие соответствующие периодические режимы. Например, липосомальная композиция по изобретению может вводиться через 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев или 8 месяцев после последнего лечения в соответствии с изобретением.

Наборы

[0052] Липосомальная композиция по изобретению, либо в жидкой, либо в порошковой форме, может быть предоставлена в наборе, подходящем для доставки описанных в настоящем документе липосомальных композиций посредством

внутрибрюшинной инстилляцией. Такие наборы могут быть в форме закрытой системы упаковки, содержащей липосомальную композицию и внутрибрюшинный катетер, а также, в некоторых вариантах осуществления, инструкции по введению. При поставке в виде набора, реагенты могут быть предоставлены в отдельных контейнерах, например, например, стерильная вода или физиологический раствор для добавления к лиофилизированной или другого типа пролипосомальной форме компонента липосомальной композиции, упакованного отдельно. Например, герметично закрытые стеклянные ампулы могут содержать лиофилизированный компонент и в отдельной ампуле стерильную воду, стерильный физиологический раствор или стерильный раствор, каждый из которых упакован в нейтральном нереагирующем газе, таком как азот. Ампулы могут состоять из любого подходящего материала, такого как стекло, органические полимеры, такие как поликарбонат, полистирол, керамика, металл или любой другой материал, обычно используемый для хранения реагентов. Другие примеры подходящих контейнеров включают бутылки, которые могут быть изготовлены из веществ, аналогичных ампулам, и обертки, которые могут состоять из внутренней части, ламинированной фольгой, например из алюминия или его сплава. Другие контейнеры включают пробирки, флаконы, колбы, бутылки, шприцы и т.п. Контейнеры могут иметь стерильное отверстие для доступа, например бутылка с пробкой, которую можно проткнуть иглой для подкожных инъекций. Другие контейнеры могут иметь два отделения, разделенных легко удаляемой мембраной, которая при удалении позволяет компонентам смешиваться. Удаляемые мембраны могут быть стеклянными, пластиковыми, резиновыми и т.п. В некоторых вариантах осуществления, наборы также могут иметь инструкции. Инструкции могут быть напечатаны на бумаге или другом носителе или могут поставляться в виде электронно-читаемого носителя. Подробные инструкции могут не быть физически связаны с набором; вместо этого пользователь может быть направлен на Интернет-сайт, указанный производителем или дистрибьютором набора.

Примеры

[0053] Пример 1. *Определение IC_{50} паклитаксела в человеческих клетках злокачественной опухоли яичников, обработанных TSD-001.* Использовали метод, основанный на анализе сульфородамина В (SRB), для определения ингибирующей концентрации (IC)₅₀ паклитаксела против клеток OVCAR3-RFP злокачественной опухоли яичниковых человека (Anticancer Inc.), обработанных TSD-001 липосомальной композицией паклитаксела (паклитаксел:DMPC:DMPG=1:1,43:0,567). Для использования в анализе, лиофилизированный TSD-001 восстанавливали в стерильной воде для инъекций до концентрации 6 мг/мл и затем последовательно разбавляли в среде для культивирования клеток RPMI (RPMI-1640 с L-глутамином, Corning). Выполняли три отдельных анализа кривой дозирования. В двух анализах, последовательные разведения TSD-001 изменялись от 0,05 мкг/мл до 0,391 нг/мл, и в третьем анализе последовательные разведения TSD-001 изменялись от 0,0128 мкг/мл до 2,147 нг/мл.

[0054] Последовательные разведения композиции паклитаксела Abraxane® (паклитаксел, связанный с альбуминовыми наночастицами) и доксорубицин HCl также получали для проведения сравнительных анализов кривой дозировки в клетках OVCAR3-RFP. Для этих анализов, лиофилизированный Abraxane® растворяли в среде RPMI до концентрации 1 мг/мл, и доксорубицин HCl растворяли в небольшом количестве ДМСО и разбавляли в среде RPMI до концентрации 1 мг/мл. Для Abraxane® проводили три отдельных анализа кривой дозировки. В одном анализе, последовательные разведения Abraxane® изменялись от 0,04 мкг/мл до 0,078 нг/мл. Во втором анализе, последовательные разведения Abraxane® изменялись от 0,04 мкг/мл до 8,39 нг/мл, а в третьем анализе последовательные разведения Abraxane® изменялись от 0,032 мкг/мл до 8,39 нг/мл. Для доксорубицина HCl, также выполняли три отдельных анализа кривой дозировки. В одном анализе, последовательные разведения доксорубицина HCl изменялись от 0,8 мкг/мл до 6,4 нг/мл. Во втором анализе последовательные разведения доксорубицина HCl изменялись от 1 мкг/мл до 0,013 нг/мл, и в третьем анализе последовательные разведения доксорубицина HCl изменялись от 0,5 мкг/мл до 67,11 нг/мл.

[0055] Клетки OVCAR3-RFP высевали на 96-луночные прозрачные с плоским дном планшеты из полистирола для тканевых культур (Corning) при плотности около 5×10^3 клеток/лунка в 200 мкл RPMI. Клетки инкубировали при 37°C и 5% CO₂ до полного прикрепления клеток к поверхностям лунок. Серийно разведенные препараты TSD-001, Abraxane® и доксорубицин HCl добавляли в лунки в трех или четырех повторностях, как указано в подписях к фигурам 1A-C, 2A-C и 3A-C в кратком описании чертежей изобретения. После 72-часового периода обработки композициями, среду аспирировали. Обработанные клетки фиксировали, осторожно добавляя 100 мкл 10% трихлоруксусной кислоты (ТСА) в каждую лунку и инкубируя планшеты при 4°C в течение 1 часа. После инкубации, планшеты промывали 4 раза водопроводной водой, не сливая воду непосредственно в лунки. Затем планшеты осторожно осушали с помощью бумажных полотенец и сушили на воздухе при комнатной температуре. После сушки в каждую лунку добавляли 100 мкл 0,057% (масса/об.) раствора SRB (сульфородамин-B) (SRB в 1% уксусной кислоте). Планшеты инкубировали при комнатной температуре в растворе SRB в течение 30 минут, а затем быстро промывали 5 раз 1% уксусной кислотой для удаления несвязанного красителя, а затем сушили на воздухе при комнатной температуре. Связанный с белком SRB обнаруживали путем добавления 200 мкл 10 mM раствора трис основания (pH 10,5) в каждую лунку с последующим помещением планшета(планшетов) в ротационный шейкер на 5 минут, чтобы позволить раствору трис растворить SRB. Планшеты считывали с использованием считывающего устройства для микропланшетов при поглощении 510 нм. Результаты вышеуказанных анализов представлены на фиг. 1A-C (TSD-001), 2A-C (Abraxane®) и 3A-C (доксорубицин).

[0056] Таблица 1 содержит средние значения IC_{50} , рассчитанные на основе объединенных данных для анализов TSD-001, Abraxane® и доксорубина, описанных выше, соответственно.

Таблица 1

Анализируемая композиция	Среднее IC_{50} (мкг/мл) против клеток OVCAR3-RFP (n≥5)
TSD-001 (TesoRx)	0,007449 ± 0,000963
Abraxane® (Celgene)	0,033224 ± 0,002213
Доксорубин HCl (Alfa Aesar)	0,190917 ± 0,083525

Ссылки

Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Knapp RC (Oct 1983). "A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer". The New England Journal of Medicine. 309 (15): 883-7. doi:10.1056/NEJM198310133091503. PMID 6310399.

Dedrick RL. Theoretical and experimental basis of intraperitoneal chemotherapy. Semin Oncol 1985; 12:suppl 4:1-6.

Göcze P, Vahrson H (Apr 1993). "[Ovarian carcinoma antigen (CA 125) and ovarian cancer (clinical follow-up and prognostic studies)]". Orvosi Hetilap (in Hungarian). 134 (17): 915-8. PMID 8479736.

Gupta D, Lis CG (2010). "Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature". Nutrition Journal. 9: 69. doi:10.1186/1475-2891-9-69. PMC 3019132 Freely accessible. PMID 21176210.

Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Janco JM, Reddy ST, Farias-Eisner R (Sep 2008). "The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125?". American Journal of Obstetrics and Gynecology. 199 (3): 215-23.

Willemien J. van Driel, et al. "Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer". New Eng. J. of Med. 378:230-240.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения новообразования у субъекта, включающий: внутрибрюшинное введение субъекту липосомальной композиции, содержащей химиотерапевтическое средство, в течение достаточного времени и в эффективном количестве для подавления роста новообразования.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что новообразование представляет собой злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль стромы полового канатика, карциноматоз яичников, злокачественное новообразование зародышевых клеток, опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом (LMP), злокачественную опухоль маточных труб или первичную злокачественную опухоль брюшины.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что новообразование представляет собой злокачественную опухоль яичников.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что злокачественная опухоль яичников представляет собой эпителиальную злокачественную опухоль яичников.

5. Способ по п.2, отличающийся тем, что новообразование представляет собой злокачественную опухоль брюшины.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что первичная злокачественная опухоль брюшины представляет собой псевдомиксому брюшины или муцинозную аденокарциному.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что химиотерапевтическое средство представляет собой лекарственное средство на основе таксана, причем липосомальная композиция содержит (а) лекарственное средство на основе таксана, (b) дипальмитоилфосфатидилхолин (DMPC) и (с) димиристоилфосфатидилглицерин натрия (DMPG) с массовыми соотношениями (а):(b):(с), составляющими (1):(1,3-4,5):(0,4-2,5).

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что лекарственное средство на основе таксана представляет собой паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, тезетаксел, DJ-927, TPI 287, ларотаксел, ортатаксел или ДНА-паклитаксел.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что лекарственное средство на основе таксана представляет собой паклитаксел.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что (а) паклитаксел, (b) DMPC и (с) DMPG находятся с массовыми соотношениями (а):(b):(с), составляющими (1):(1-2):(0,2-0,7).

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что (а) паклитаксел, (b) DMPC и (с) DMPG находятся с массовыми соотношениями (а):(b):(с), составляющими (1):(1,43):(0,57).

12. Способ по п.8, отличающийся тем, что лекарственное средство на основе таксана представляет собой доцетаксел.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что (а) доцетаксел, (b) DMPC и (с) DMPG находятся с массовыми соотношениями (а):(b):(с), составляющими (1):(1-2):(0,2-0,7).

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что (а) паклитаксел, (b) DMPC и (с) DMPG находятся с массовыми соотношениями (а):(b):(с), составляющими (1):(1,43):(0,57).

15. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что химиотерапевтическое

средство представляет собой препарат платины, причем липосомальная композиция содержит (a) препарат платины, (b) DMPC и (c) DMPG с массовыми соотношениями (a):(b):(c), составляющими (1):(2,5-4,5):(1-2,5).

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что препарат платины представляет собой цисплатин.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что (a) препарат на основе цисплатина, (b) DMPC и (c) DMPG с массовыми соотношениями (a):(b):(c), составляющими (1):(4,16):(2,27).

18. Способ по п.15, отличающийся тем, что композиция дополнительно содержит (d) холестерин, причем массовые соотношения (a):(b):(c):(d) составляют (1):(2,5-4,5):(1-2,5):(0,5-1).

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что композиция дополнительно содержит (d) холестерин, причем массовые соотношения (a):(b):(c):(d) составляют (1):(2,77):(1,12):(0,87).

20. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что время внутрибрюшинного воздействия составляет от 15 минут до 12 часов.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что липосомальная композиция дренируется из брюшной полости посредством самотечного дренажа.

22. Способ по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что способ выполняется, по крайней мере, каждые 1-9 недель.

23. Способ по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что способ выполняется еженедельно в течение 1-20 недель.

24. Способ по любому из пп.21-23, отличающийся тем, что способ в дальнейшем выполняется через 2-8 месяцев после последнего лечения.

25. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что способ выполняется при завершении циторедуктивного оперативного вмешательства.

26. Способ по любому из пп.1-25, отличающийся тем, что субъект также получает внутривенную химиотерапию.

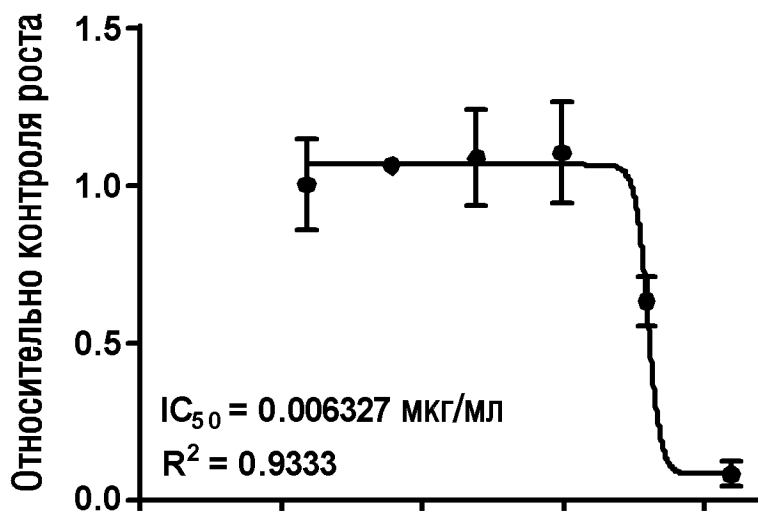
27. Способ по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что внутрибрюшинная инстилляционная липосомальной композиции выполняется с использованием закрытой упаковочной системы, включающей липосомальную композицию и внутрибрюшинный катетер.

28. Способ по любому из пп.1-27, отличающийся тем, что внутрибрюшинная инстилляционная липосомальной композиции осуществляется в гипертермических, нормотермических или изотермических условиях.

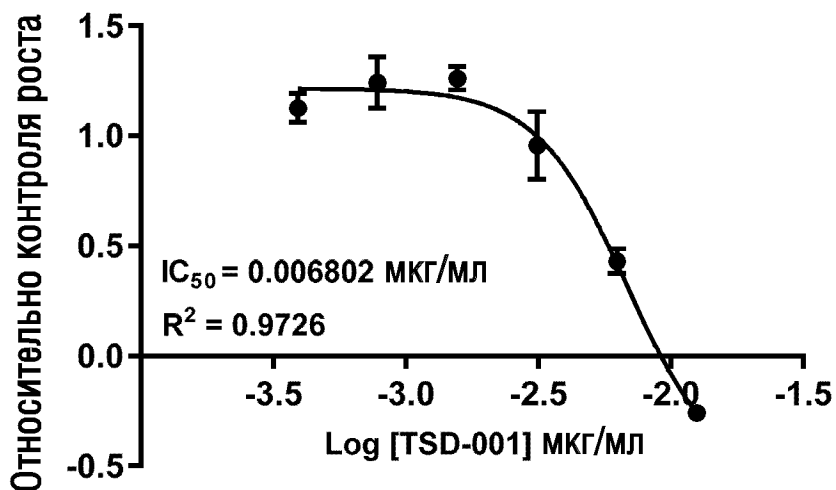
29. Набор, содержащий систему закрытой упаковки по п.27.

По доверенности

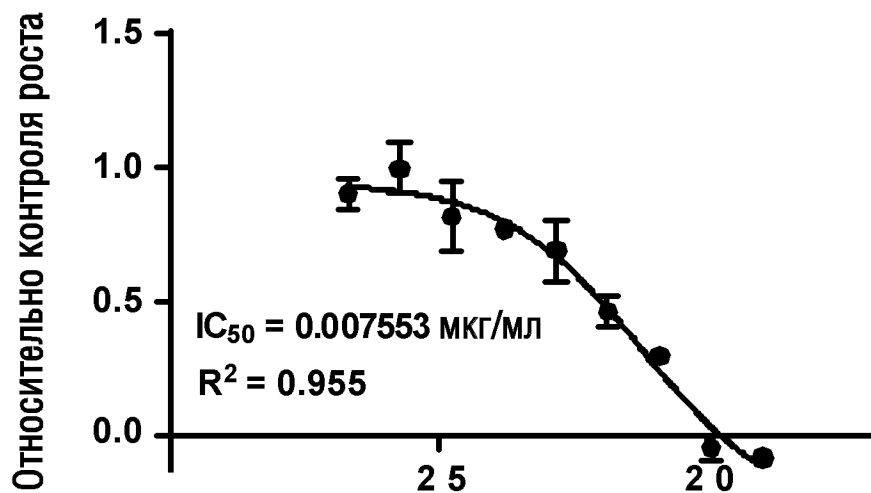
ФИГ.1А



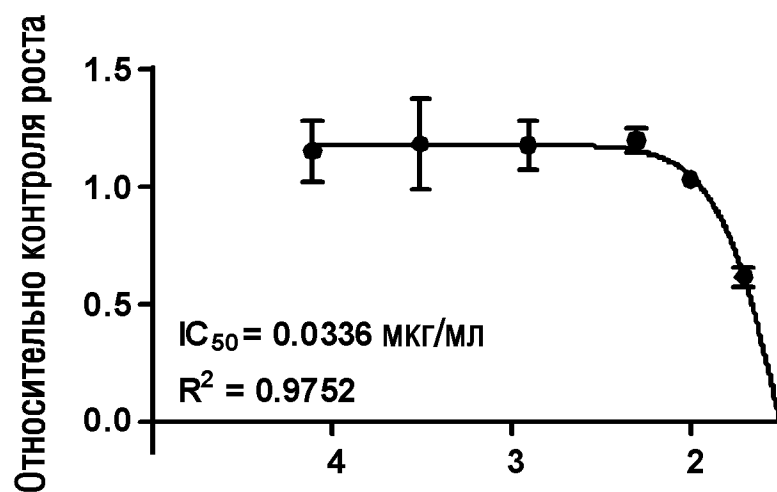
ФИГ.1В



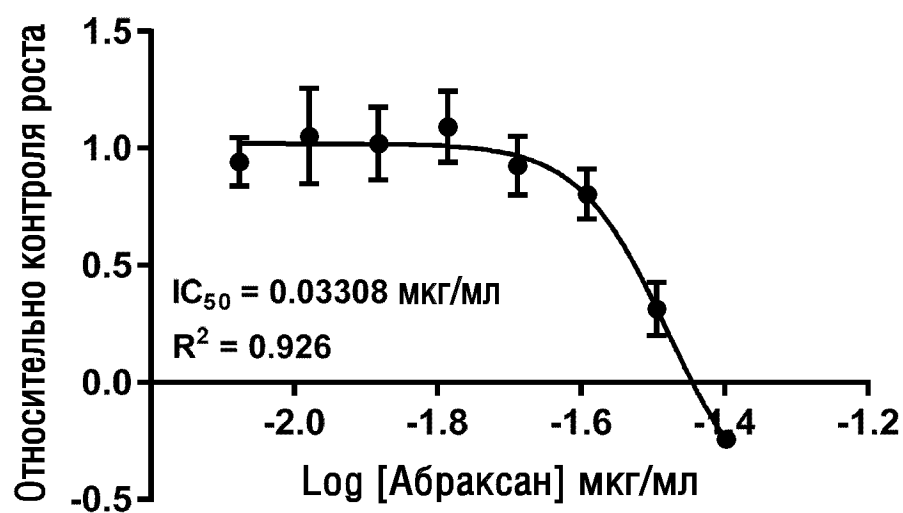
ФИГ.1С



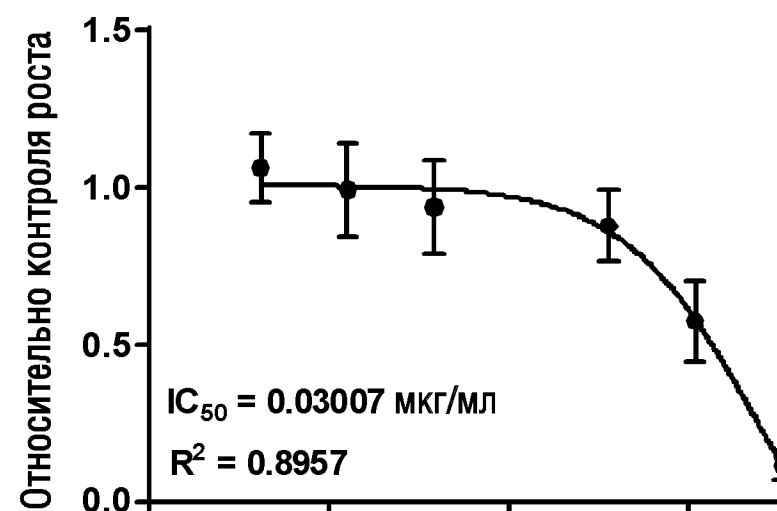
ФИГ.2А



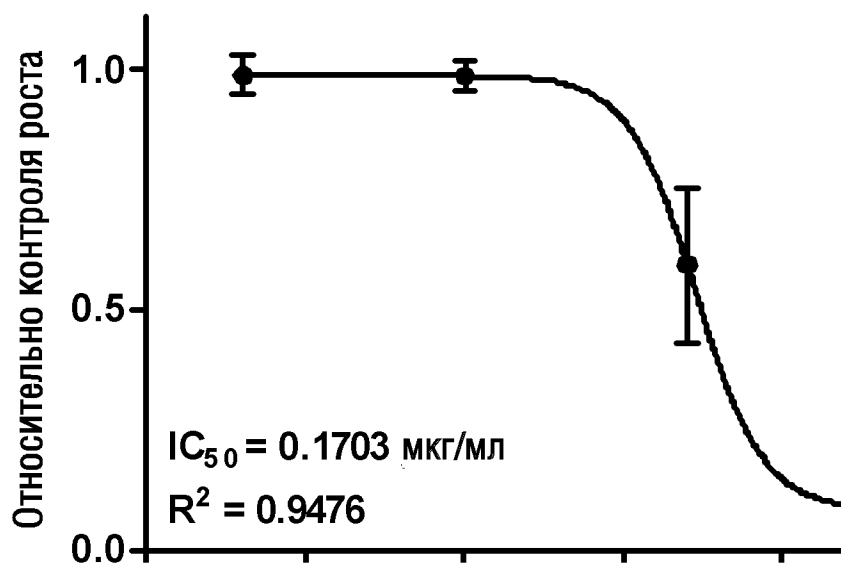
ФИГ.2В



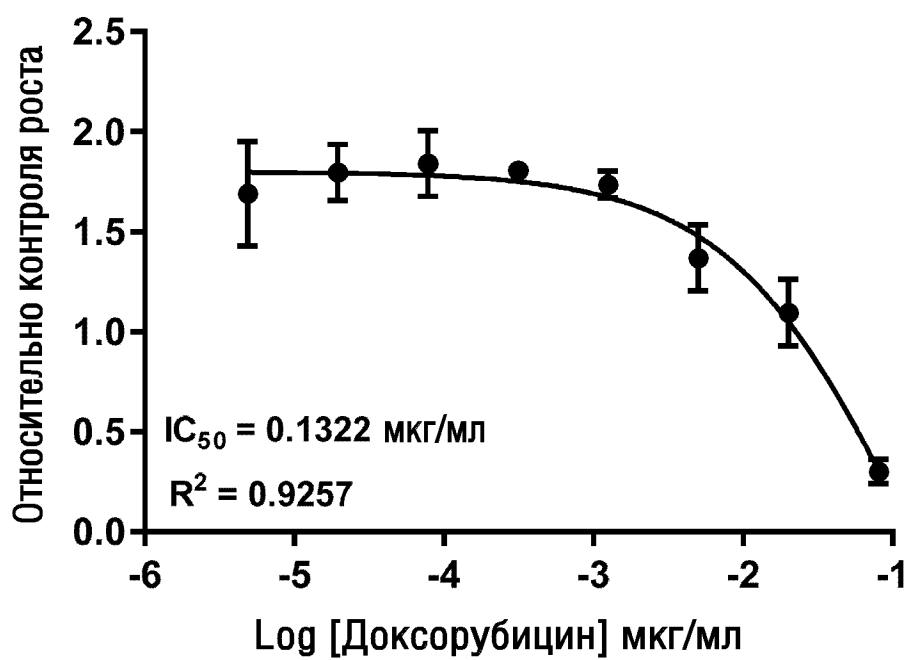
ФИГ.2С



ФИГ.3А



ФИГ.3В



ФИГ.3С

