

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043426**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.24

(21) Номер заявки
201891606

(22) Дата подачи заявки
2017.01.11

(51) Int. Cl. **A61K 31/397** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 35/14 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ И ВНУТРИВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ABDNAZ

(31) **62/277,236**

(32) **2016.01.11**

(33) **US**

(43) **2019.02.28**

(86) **PCT/US2017/012948**

(87) **WO 2017/123593 2017.07.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭПИСЕНТАРИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Оронски Брайан Т., Сцицински Ян,
Кэрон Скотт (US)**

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

(56) **US-A1-20140308260**

Fitch et al., Abstract WRM 267, "High resolution MS proves that the developmental cancer drug, RRx-001, alkylates the hemoglobin beta chain", 44th Western Regional Meeting of the American Chemical Society, 3-6 October 2013, Available from the Internet, <URL: http://acs wrm.org/wrm2013/files/Abstracts_SaturdayAM.pdf>, last retrieved 21 March 2017, whole document

Scicinski et al.: "Preclinical Evaluation of the Metabolism and Disposition of RRx-001, a Novel Investigative Anticancer Agent", Drug Metabolism and Disposition (2012), vol. 40, № 9, p. 1810-1816, whole document

View of NCT02489903 on 2015_07_02, "An Open-label, Three Stage, Three Arm Pilot Study of RRx-001 For Second Line or Greater Small Cell Lung Cancer, Third Line or Greater Non-Small Lung Cancer, and Second Line or Greater High Grade Neuroendocrine Tumors Prior to Re-administration of Platinum Based Doublet Regimens (TRIPLE THREAT)", available from the internet, <URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02489903/2015_07_02>, published 02 July 2015 according to ClinicalTrials.gov archive, last retrieved 22 March 2017, whole document

Cabrales et al.: "A look inside the mechanistic black box: Are red blood cells the critical effectors of RRx-001 cytotoxicity?", Medical Oncology (2016), vol. 33, № 7, article number 63, 7 pages, DOI: 10.1007/s12032-016-0775-3, published 26 May 2016, whole document

Oronsky et al.: "RRx-001: a systemically non-toxic M2-to-M1 macrophage stimulating and prosensitizing agent in Phase II clinical trials", Expert Opinion on Investigational Drugs (2017), vol. 26, № 1, p. 109-119, published 21 December 2016, whole document

(57) Изобретение относится к композициям и способам внутривенного введения 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ), включая препараты, содержащие цельную аутологичную кровь и ABDNAZ, которые могут быть быстро введены пациенту путем внутривенной инфузии без значительной боли в месте инфузии.

B1**043426****043426****B1**

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По данной заявке испрашивается преимущество и приоритет предварительной заявки на патент Соединенных Штатов Америки с регистрационным номером 62/277236, поданной 11 января 2016 г., содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область изобретения

Изобретение относится к композициям и способам для внутривенного введения 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ), включая препараты, содержащие цельную аутологичную кровь и ABDNAZ, которые можно быстро вводить пациенту путем внутривенной инфузии без значительной боли в месте инфузии.

Предпосылки изобретения

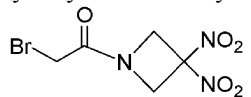
Злокачественное новообразование представляет собой серьезную проблему для здоровья, несмотря на многочисленные успехи в выявлении и лечении этого заболевания. Главные виды злокачественного новообразования, поражающие значительное число пациентов, включают рак предстательной железы, рак молочной железы и рак легких. Рак предстательной железы является наиболее распространенным видом рака у мужчин, по оценкам, с частотой 30% у мужчин в возрасте старше 50 лет. Более того, клинические данные свидетельствуют о том, что рак предстательной железы у человека имеет склонность к метастазированию в кости, и заболевание, по-видимому, неизбежно прогрессирует от андрогензависимого до резистентного к андрогенам состояния, что приводит к увеличению смертности пациентов. Рак молочной железы остается основной причиной смертности у женщин. Его совокупный риск относительно высок; в некоторых отчетах указывается, что примерно у одной из восьми женщин в возрасте 85 лет в Соединенных Штатах, как ожидается, будет развиваться какой-либо тип рака молочной железы. Также рак легких является основной причиной смертности от рака, и на долю немелкоклеточного рака легких (NSCLC) приходится около 80% таких случаев.

Варианты лечения больных злокачественным новообразованием часто включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, гормональную терапию или их комбинацию. Соединение ABDNAZ, описанное, например, в патентах США № 7507842, 8299053 и 8927527, было изучено в ряде клинических испытаний на применение в лечении злокачественного новообразования. Для внутривенной инфузии пациенту, страдающему от злокачественного новообразования, ABDNAZ обычно готовят в виде смеси с водой, диметилацетамидом и поли(этиленгликолем). При клинических испытаниях пациенты, получавшие вышеупомянутую смесь ABDNAZ путем внутривенной инфузии, жаловались на значительную боль в месте инфузии, вызванную смесью ABDNAZ. Значительная боль в месте инфузии, вызванная смесью ABDNAZ, диктует необходимость медицинскому персоналу снижать скорость, с которой смесь ABDNAZ вводится пациенту, иногда необходимое время инфузии составляет до восьми часов. Когда ABDNAZ использовался в сочетании с лучевой терапией, которая должна была быть проведена в тот же день, что и введение ABDNAZ, длительное время инфузии и медленная скорость введения в некоторых случаях ограничивали количество ABDNAZ, которое могло быть введено пациенту.

В настоящем изобретении предложен новый препарат, содержащий ABDNAZ, который можно быстро вводить пациенту без значительных болей в месте инфузии, и который имеет другие преимущества, описанные ниже.

Сущность изобретения

Изобретение относится к композициям и способам внутривенного введения 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ), включая препараты, содержащие цельную аутологичную кровь и ABDNAZ, которые можно быстро вводить пациенту путем внутривенной инфузии. Композиции и способы обеспечивают дополнительное преимущество, заключающееся в том, что быстрое введение препарата не приводит к какой-либо значительной боли в месте внутривенной инфузии, вызванную введением. Соединение ABDNAZ имеет следующую химическую структуру:



Препараты ABDNAZ содержат цельную кровь (предпочтительно цельную аутологичную кровь), ABDNAZ и антикоагулянт. Препараты и способы особенно полезны для введения ABDNAZ пациенту, страдающему от злокачественного новообразования. Препараты ABDNAZ могут быть введены внутривенно пациенту со скоростью, например, по меньшей мере 5, 10, 30 мл/ч или с более высокой скоростью. Быстрая скорость введения уменьшает время, необходимое для введения терапевтически эффективного количества ABDNAZ для лечения злокачественного новообразования, и имеет особые преимущества, когда пациенту необходимо вводить большие дозы ABDNAZ в течение того же дня, когда пациент получает лучевую терапию. Способы могут быть дополнительно охарактеризованы баллами боли, испытываемой пациентом в месте введения препарата ABDNAZ, где баллы боли, испытываемой пациентом, небольшие. Изобретение, описанное в целом, более подробно объяснено в аспектах и вариантах осуществления ниже и в подробном описании.

Один аспект изобретения относится к способу внутривенного введения препарата ABDNAZ паци-

енту, страдающему злокачественным новообразованием, для лечения злокачественного новообразования. Способ включает внутривенное введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества лекарственного препарата ABDNAZ, описанного в настоящем документе (например, препарата, содержащего цельную кровь, ABDNAZ и антикоагулянт), для лечения злокачественного новообразования. Препарат ABDNAZ может быть введен со скоростью, например, не менее 5 мл/ч или не менее 10 мл/ч. Способ обеспечивает преимущество в том, что позволяет быстро вводить ABDNAZ, не вызывая чрезмерной боли в месте введения препарата ABDNAZ, и такая боль может быть охарактеризована, например, показателем, что такая боль не превышает боль 1 балла.

Другой аспект изобретения относится к способу быстрого внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом, где способ включает внутривенное введение пациенту со скоростью, например, по меньшей мере 10 мл/ч, препарата ABDNAZ, описанного в настоящем документе (например, препарата, содержащего цельную кровь, ABDNAZ и антикоагулянт), где боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 2 баллов. Препарат ABDNAZ может быть дополнительно охарактеризован концентрацией ABDNAZ в препарате, например, когда препарат содержит ABDNAZ в концентрации, например, по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 20 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 100 мкг/мл или по меньшей мере 150 мкг/мл.

Другой аспект изобретения относится к внутривенному препарату, содержащему ABDNAZ для внутривенного введения пациенту, где препарат содержит

- (a) цельную кровь в количестве по меньшей мере 60% об./об. препарата;
- (b) полиэтиленгликоль в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате;
- (c) N,N-диметилацетамид в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате;
- (d) ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в препарате;
- (e) воду; и
- (f) антикоагулянт.

Внутривенные препараты подходят для использования в способах, описанных в настоящем документе, и обеспечивают преимущество быстрого введения пациенту путем внутривенной инфузии без значительных болей в месте введения.

Другой аспект изобретения относится к набору для внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту, страдающему злокачественным новообразованием, для лечения злокачественного новообразования. Набор включает

- (i) препарат, содержащий: ABDNAZ; и
- (ii) инструкции по внутривенному введению препарата ABDNAZ пациенту, страдающему злокачественным новообразованием, для лечения злокачественного новообразования, в соответствии с описанными в настоящем документе процедурами.

Одним из преимуществ этого набора является то, что он предоставляет препарат ABDNAZ, способный быстро вводиться пациенту путем внутривенной инфузии, не вызывая значительных болей в месте введения.

Другой аспект изобретения относится к набору для быстрого внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом. Набор включает

- (i) препарат, содержащий ABDNAZ; и
- (ii) инструкции по быстрому внутривенному введению препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом, в соответствии с описанными в настоящем документе процедурами.

Подробное описание

Изобретение относится к композициям и способам внутривенного введения 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ), включая препараты, содержащие аутологичную цельную кровь и ABDNAZ, которые можно быстро вводить пациенту путем внутривенной инфузии. Композиции и способы обеспечивают дополнительное преимущество, заключающееся в том, что быстрое введение препарата не приводит к значительной боли в месте внутривенной инфузии после введения.

Препараты ABDNAZ содержат цельную кровь (предпочтительно цельную аутологичную кровь), ABDNAZ и антикоагулянт. Композиции и способы особенно полезны для введения ABDNAZ пациенту, страдающему от злокачественного новообразования. Препараты ABDNAZ могут вводиться внутривенно пациенту со скоростью, например, по меньшей мере 5, 10, 30 мл/ч или с более высокой скоростью. Быстрая скорость введения уменьшает время, необходимое для введения терапевтически эффективного количества ABDNAZ для лечения злокачественного новообразования, и имеет особые преимущества, когда пациенту необходимо вводить большие дозы ABDNAZ в течение того же дня, когда пациент получает лучевую терапию. Способы могут быть дополнительно охарактеризованы баллами боли, испытываемой пациентом в месте введения препарата ABDNAZ, где баллы боли, испытываемой пациентом, небольшие. Различные аспекты изобретения изложены в разделах далее; однако аспекты изобретения, описанные в

одном конкретном разделе, не должны ограничиваться каким-либо конкретным разделом.

I. Терапевтические методы.

Изобретение относится к способам внутривенного введения 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ). Эти способы позволяют более быстро вводить ABDNAZ пациенту и избегать значительной боли в месте введения ABDNAZ. Различные особенности способов описаны в следующих разделах. Разделы расположены для удобства, и информация в одном разделе не ограничивается этим разделом, но может применяться к другим разделам.

Первый способ.

Один аспект изобретения относится к способу внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту, страдающему злокачественным новообразованием, для лечения злокачественного новообразования. Способ включает внутривенное введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества препарата ABDNAZ, содержащего цельную кровь, ABDNAZ и антикоагулянт, с целью лечения злокачественного новообразования. Цельная кровь предпочтительно представляет собой цельную аутологичную кровь.

Способ может быть дополнительно охарактеризован скоростью, с которой пациенту внутривенно вводят препарат ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 3 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 5 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 10 мл/ч.

Одним из преимуществ вышеуказанного способа является то, что он существенно уменьшает количество боли, испытываемой пациентом в месте введения ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления способ характеризуется тем, что боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 2 баллов. В некоторых вариантах осуществления боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 1 балла.

Второй способ.

Другой аспект изобретения относится к способу внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом. Способ включает внутривенное введение пациенту со скоростью по меньшей мере 3 мл/ч препарата ABDNAZ, содержащего цельную кровь, ABDNAZ и антикоагулянт, где боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 2 баллов. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 5 мл/ч.

Третий способ.

Другой аспект изобретения относится к способу быстрого внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом. Способ включает внутривенное введение пациенту со скоростью по меньшей мере 10 мл/ч препарата ABDNAZ, содержащего цельную кровь, ABDNAZ и антикоагулянт, где боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 2 баллов.

Одним из преимуществ вышеуказанного способа является то, что он существенно уменьшает количество боли, испытываемой пациентом в месте введения ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления способ характеризуется тем, что боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 1 балла.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от злокачественного новообразования.

Четвертый способ.

Другой аспект изобретения относится к способу внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом. Способ включает внутривенное введение пациенту со скоростью по меньшей мере 3 мл/ч препарата ABDNAZ, содержащего ABDNAZ, антикоагулянт и препарат крови, выбранный из группы, включающей эритроциты, плазму крови и цельную кровь. Способ может быть дополнительно охарактеризован тем, что боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 2 баллов. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 5 мл/ч, или по меньшей мере 10 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления препарат крови представляет собой эритроциты. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит популяцию эритроцитов, например, препарат ABDNAZ содержит эритроциты в количестве по меньшей мере примерно 2, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 или 45% от объема препарата ABDNAZ.

Типичные характеристики первого, второго, третьего и четвертого способов.

Вышеуказанные способы могут быть, кроме того, охарактеризованы дополнительными характери-

стиками, такими как скорость инфузии препарата ABDNAZ, концентрация ABDNAZ в препарате ABDNAZ, виды компонентов в препарате ABDNAZ, количество цельной крови в препарате ABDNAZ, объем препарата ABDNAZ, вводимого пациенту, и другие характеристики, как описано более подробно ниже.

Скорость инфузии препарата ABDNAZ.

Способ может быть дополнительно охарактеризован скоростью, с которой препарат ABDNAZ вводят пациенту. Соответственно в некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 30 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 60 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 90 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 120 мл/ч. В еще других вариантах осуществления препарат ABDNAZ внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 или 360 мл/ч. В еще других вариантах осуществления препарат ABDNAZ вводят внутривенно пациенту со скоростью в диапазоне от около 100 мл/ч до около 150 мл/ч, от около 150 мл/ч до около 200 мл/ч, от около 180 мл/ч до около 220 мл/ч, от около 200 мл/ч до около 250 мл/ч, от около 250 мл/ч до около 300 мл/ч, от около 275 мл/ч до около 325 мл/ч или от около 300 мл/ч до около 350 мл/ч.

Концентрация ABDNAZ в препарате ABDNAZ.

Способ может быть дополнительно охарактеризован концентрацией ABDNAZ в препарате ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 100 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 150 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 250 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 20 мкг/мл до около 200 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 200 мкг/мл до около 750 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 200 мкг/мл до около 400 мкг/мл, от около 400 мкг/мл до около 600 мкг/мл, от около 500 мкг/мл до около 700 мкг/мл или от около 600 мкг/мл до около 700 мкг/мл.

Примеры более конкретных препаратов ABDNAZ.

Примеры более конкретных препаратов ABDNAZ, которые могут быть использованы в способах, включают, например, препараты, содержащие цельную кровь, ABDNAZ, антикоагулянт и необязательно одно или нескольких из следующих: вода, полиэтиленгликоль и N,N-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ и антикоагулянта. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта и необязательно одного или нескольких из следующих: вода, полиэтиленгликоль и N,N-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта и необязательно одного или нескольких из следующих: вода, полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль и N,N-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта, воды, полиэтиленгликоля со средне-числовой молекулярной массой в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль и N,N-диметилацетамида. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта и необязательно одного или нескольких из следующих: вода, полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой примерно 400 г/моль и N,N-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта, воды, полиэтиленгликоля со средне-числовой молекулярной массой примерно 400 г/моль и N,N-диметилацетамида.

Антикоагулянт.

Способ может быть дополнительно охарактеризован видом и/или количеством антикоагулянта. Соответственно в некоторых вариантах осуществления антикоагулянт состоит из одного или нескольких из следующих: гепарин и цитратная соль. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянтом является раствор, содержащий цитратную соль щелочного металла, декстрозу и воду. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянт представлен в препарате ABDNAZ в количестве в диапазоне от около 0,1% мас./мас. до около 15% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянт представлен в препарате ABDNAZ в количестве в диапазоне от около 1% мас./мас. до около 10% мас./мас. В некото-

рых вариантах осуществления антикоагулянт представлен в препарате ABDNAZ в количестве в диапазоне от около 2% мас./мас. до около 8% мас./мас.

Количество цельной крови в препарате ABDNAZ.

Способ может быть дополнительно охарактеризован количеством цельной крови в препарате ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 30% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 40% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 50% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 60% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 75% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 90% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет от около 60% мас./мас. до около 99% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет от около 70% мас./мас. до около 95% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет от около 75% мас./мас. до около 90% мас./мас. препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления в препарате ABDNAZ содержится от около 5 мл до около 10 мл цельной крови, от около 10 мл до около 15 мл цельной крови в препарате ABDNAZ, от около 9 мл до около 11 мл цельной крови в препарате ABDNAZ, от около 10 мл до около 20 мл цельной крови в препарате ABDNAZ, от около 20 мл до около 30 мл цельной крови в препарате ABDNAZ, от около 30 мл до около 50 мл цельной крови в препарате ABDNAZ, от около 50 мл до около 70 мл цельной крови в препарате ABDNAZ или от около 70 мл до около 90 мл цельной крови в препарате ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления в препарате ABDNAZ содержится от около 90 мл до около 110 мл цельной крови. В некоторых вариантах осуществления в препарате ABDNAZ содержится от около 95 мл до около 105 мл цельной крови. В некоторых вариантах осуществления в препарате ABDNAZ содержится около 100 мл цельной крови.

Объем препарата ABDNAZ, вводимого пациенту.

Способ может быть дополнительно охарактеризован объемом препарата ABDNAZ, вводимого пациенту. Соответственно в некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 10 мл до около 200 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 10 мл до около 15 мл, от около 15 мл до около 20 мл, от около 20 мл до около 30 мл или от около 30 мл до около 50 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 50 мл до около 200 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 75 мл до около 150 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 90 мл до около 140 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 100 мл до около 140 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 100 мл до около 120 мл.

Временной режим введения препарата ABDNAZ.

Способ может быть дополнительно охарактеризован временным режимом введения препарата ABDNAZ пациенту. Соответственно в некоторых вариантах осуществления внутривенное введение препарата ABDNAZ начинают не позже чем через 1 ч после приготовления препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение препарата ABDNAZ начинают не позднее 30 мин после приготовления препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение препарата ABDNAZ начинают не позже чем через 20 мин после приготовления препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение препарата ABDNAZ завершают не позднее чем через примерно 6 часов после приготовления препарата ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение препарата ABDNAZ завершают не позднее чем через примерно 4 ч после приготовления препарата ABDNAZ.

Получение цельной крови для препарата ABDNAZ.

Способ необязательно может, кроме того, включать получение аликвоты цельной крови у пациента, и затем использование указанной аликвоты для получения препарата ABDNAZ для введения пациенту.

Локализация внутривенного введения.

Способ может быть дополнительно охарактеризован локализацией внутривенного введения пациенту. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение представляет собой центральное внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение представляет собой периферическое внутривенное введение.

Доза вводимого ABDNAZ.

Примеры дозированных количеств ABDNAZ представлены в виде количества миллиграмм ABDNAZ, которые вводятся пациенту в зависимости от площади поверхности пациента, измеренной в м². В некоторых вариантах осуществления доза ABDNAZ, вводимая пациенту, составляет от около 1 мг/м² до около 2 мг/м², от около 2 мг/м² до около 4 мг/м², от около 4 мг/м² до около 6 мг/м², от около 6 мг/м² до около 8 мг/м², от около 8 мг/м² до около 10 мг/м², от около 10 мг/м² до около 12 мг/м², от около 12 мг/м²

до около 14 мг/м², от около 14 мг/м² до около 16 мг/м², от около 16 мг/м² до около 18 мг/м², от около 18 мг/м² до около 20 мг/м², от около 20 мг/м² до около 25 мг/м², от около 25 мг/м² до около 30 мг/м², от около 30 мг/м² до около 35 мг/м², от около 35 мг/м² до около 40 мг/м², от около 40 мг/м² до около 45 мг/м², от около 45 мг/м² до около 50 мг/м², от около 50 мг/м² до около 60 мг/м² или от около 60 мг/м² до около 75 мг/м².

Доза ABDNAZ, вводимого пациенту, может быть дополнительно охарактеризована как количеством ABDNAZ, так и методом доставки, такой как внутривенная инфузия.

[illegible]

В более конкретных вариантах осуществления каждую дозу препарата, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, предоставляя ABDNAZ в количестве около 1,25 мг/м². В некоторых вариантах осуществления каждую дозу препарата, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, предоставляя ABDNAZ в количестве около 2,5 мг/м². В некоторых вариантах осуществления каждую дозу препарата, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, предоставляя ABDNAZ в количестве около 5 мг/м². В некоторых вариантах осуществления каждую дозу препарата, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, предоставляя ABDNAZ в количестве около 8,4 мг/м². В некоторых вариантах осуществления каждую дозу препарата, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, предоставляя ABDNAZ в количестве около 1 мг/м², около 1,5 мг/м², около 2 мг/м², около 2,5 мг/м², около 3 мг/м², около 3,5 мг/м², около 4 мг/м², около 4,5 мг/м², около 5 мг/м², около 5,5 мг/м², около 6 мг/м², около 6,5 мг/м², около 7 мг/м², около 7,5 мг/м², около 8 мг/м², около 8,5 мг/м², около 9 мг/м², около 9,5 мг/м², около 10 мг/м², около 12 мг/м², около 14 мг/м², около 16 мг/м², около 18 мг/м², около 20 мг/м², около 25 мг/м², около 30 мг/м², около 35 мг/м², около 40 мг/м², около 45 мг/м² или около 50 мг/м².

Мера боли на участке внутривенного введения.

Способ может быть дополнительно охарактеризован болью, испытываемой пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванной внутривенным введением препарата ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 2 баллов. В некоторых вариантах осуществления боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, не более 1 балла. Бальная шкала для оценки боли известна в данной области техники и колеблется от 0 до 5, при этом ноль означает отсутствие боли и пять означает интенсивную боль. Общее описание боли в баллах

приведено в таблице ниже.

Боль в баллах	Общее описание
0	Нет боли
1	Едва заметная боль
2	Слабая боль
3	Умеренная боль
4	Весьма болезненно
5	Интенсивная боль, которую очень трудно выдержать в течение более 5 минут.

Вид злокачественного новообразования.

Когда препарат ABDNAZ вводится пациенту, страдающему злокачественным новообразованием, для лечения злокачественного новообразования, способ может быть дополнительно охарактеризован видом злокачественного новообразования, подвергаемого лечению. Например, в некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, рак легких, рак печени, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак желудка, тестикулярный рак или рак матки. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак головного мозга. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой холангиокарциному или рак легких.

В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак легких представляет собой мелкоклеточный рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой лейкоз или лимфому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой В-клеточная лимфома или неходжкинскую лимфому.

Дополнительные примеры злокачественных новообразований, подвергаемых лечению, включают, например, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, лейкоз, рак легких, рак печени, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак антрального отдела желудка, тестикулярный рак и рак матки. В еще других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой васкуляризованную опухоль, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточный рак, меланому, глиому, нейробластому, саркому (например, ангиосаркому или хондросаркому), рак гортани, рак околоушной железы, рак желчных протоков, рак щитовидной железы, акральную лентигинозную меланому, актинический кератоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденоидную кистозную карциному, аденому, аденосаркому, аденосквамозную карциному, рак анального канала, рак ануса, аноректальный рак, астроцитарную опухоль, карциному бартолиновой железы, базальноклеточную карциному, билиарный рак, рак кости, рак костного мозга, бронхогенный рак, карциному бронхиальных желез, карциноид, холангиокарциному, хондросаркому, папиллому/карциному хориоидного сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, светлоклеточную карциному, рак соединительной ткани, цистаденому, рак пищеварительной системы, рак двенадцатиперстной кишки, рак эндокринной системы, опухоль энтодермального синуса, гиперплазию эндометрия, стромальную саркому эндометрия, эндометриоидную аденокарциному, рак эндотелиальных клеток, эпендимальный рак, рак эпителиальных клеток, саркому Юинга, рак глаз и орбиты, рак женских половых органов, фокальную нодулярную гиперплазию, рак желчного пузыря, рак антрального отдела желудка, рак дна желудка, гастриному, глиобластому, глюкагоному, рак сердца, гемангиобластому, гемангиоэндотелиому, гемангиому, аденому печени, аденоматоз печени, гепатобилиарный рак, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Ходжкина, рак подвздошной кишки, инсулиному, интраэпителиальную неоплазию, плоскоклеточную интерэпителиальную неоплазию, рак внутрисекреторных желчных протоков, инвазивную плоскоклеточную карциному, рак тощей кишки, рак суставов, саркому Капоши, рак таза, крупноклеточный рак, рак толстой кишки, лейомиосаркому, меланому типа злокачественного лентигио, лимфому, рак половых органов у мужчин, злокачественную меланому, злокачественные мезотелиальные опухоли, медуллобластому, медуллоэпителиому, менингеальный рак, мезотелиальный рак, метастатическую карциному, рак полости рта, мукоэпидермоидную карциному, множественную миелому, рак мышц, рак носа и носовых полостей, рак нервной системы, нейроэпителиальную аденокарциному, нодулярную меланому, неэпителиальный рак кожи, неходжкинскую лимфому, овсяноклеточный рак, олигодендроглиальный рак, рак полости рта, остеосаркому, серозную папиллярную аденокарциному, рак полового члена, рак глотки, опухоль гипофиза, плазмоцитому, псевдосаркому, бла-

стому легкого, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак органов дыхания, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, серозный рак, рак пазух носа, рак кожи, мелкоклеточный рак, рак тонкой кишки, рак мышечной ткани, рак мягких тканей, опухоль, секретирующую соматостатин, рак позвоночника, плоскоклеточную карциному, рак поперечно-полосатых мышц, субметотелиальный рак, поверхностно-распространяющуюся меланому, Т-клеточный лейкоз, рак языка, недифференцированный рак, рак мочеочника, рак уретры, рак мочевого пузыря, рак мочевой системы, рак шейки матки, рак матки, увеальную меланому, рак влагалища, сосочковую карциному, VIPoMy, рак вульвы, хорошо дифференцированную карциному или опухоль Вильмса.

Характеристика противоракового действия.

Когда препарат ABDNAZ вводят больному, страдающему злокачественным новообразованием, для лечения злокачественного новообразования, терапевтический способ можно дополнительно охарактеризовать противораковым действием лечения, таким как

- (i) уменьшением в размере по меньшей мере одной опухоли у пациента; и/или
- (ii) уменьшением числа опухолей у пациента.

Соответственно в некоторых вариантах осуществления терапевтический способ характеризуется по меньшей мере 20%-ным уменьшением в размере по меньшей мере одной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 35%-ное уменьшение в размере по меньшей мере одной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 50%-ное уменьшение в размере по меньшей мере одной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 60, 70, 80 или 90%-ное уменьшение в размере по меньшей мере одной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления имеется примерно 5-50, 10-50, 20-50, 5-75, 10-75, 20-75 или 50-90%-ное уменьшение в размере по меньшей мере одной опухоли у пациента.

Когда злокачественным новообразованием, подвергаемым лечению, являются метастазы в головном мозге, способ может быть дополнительно охарактеризован уменьшением числа и/или размеров метастазов в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 20%-ное уменьшение числа метастазов в головном мозге у пациента. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 35%-ное уменьшение числа метастазов в головном мозге у пациента. В еще других вариантах осуществления имеется по меньшей мере 50%-ное уменьшение числа метастазов в головном мозге у пациента. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 60, 70, 80 или 90%-ное уменьшение числа метастазов в головном мозге у пациента. В некоторых вариантах осуществления имеется примерно 5-50, 10-50, 20-50, 5-75, 10-75, 20-75 или 50-90%-ное уменьшение числа метастазов в головном мозге у пациента.

Пациенты, получающие лечение.

Терапевтический способ может быть дополнительно охарактеризован пациентом, получающим лечение. В некоторых вариантах осуществления пациентом является взрослый человек. В некоторых вариантах осуществления пациентом является ребенок.

В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает анемией или не имеет уменьшенного объема крови. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет по меньшей мере 95% от количества своего среднего дневного объема крови.

Форма ABDNAZ.

В некоторых вариантах осуществления пациенту может быть введена фармацевтически приемлемая соль ABDNAZ.

II. Примеры более конкретных препаратов ABDNAZ.

Одним примером более конкретного препарата является внутривенный препарат, содержащий ABDNAZ для внутривенного введения пациенту, содержащий

- a) цельную кровь в количестве по меньшей мере 60% об./об. препарата;
- b) полиэтиленгликоль в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате;
- c) N,N-диметилацетамид в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате;
- d) ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в препарате;
- e) воду; и
- f) антикоагулянт.

Другим примером более конкретного препарата является препарат, который по существу состоит из

- a) цельной крови в количестве по меньшей мере 60% об./об. препарата;
- b) полиэтиленгликоля в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате;
- c) N,N-диметилацетамида в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате;
- d) ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в препарате;
- e) воды; и
- f) антикоагулянта.

Другим примером более конкретного препарата является препарат, который состоит из

- a) цельной крови в количестве по меньшей мере 60% об./об. препарата;
- b) полиэтиленгликоля в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате;
- c) N,N-диметилацетамида в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате;

- d) ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в препарате;
- e) воды; и
- f) антикоагулянта.

Другим примером более конкретного препарата является внутривенный препарат, содержащий ABDNAZ для внутривенного введения пациенту, включающий

- a) продукт крови (например, эритроциты, плазма крови или цельная кровь) в количестве по меньшей мере 30% об./об. препарата;
- b) необязательно полиэтиленгликоль в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате;
- c) необязательно N,N-диметилацетамид в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате;
- d) ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в препарате;
- e) необязательно воду; и
- f) необязательно антикоагулянт.

Другим примером более конкретного препарата является внутривенный препарат, содержащий ABDNAZ для внутривенного введения пациенту, включающий

- a) цельную кровь в количестве по меньшей мере 30% об./об. препарата;
- b) полиэтиленгликоль (например, в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате);
- c) N,N-диметилацетамид (например, в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате);
- d) ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в препарате;
- e) воду; и
- f) антикоагулянт.

Другим примером более конкретного препарата является препарат, который по существу состоит из

- a) цельной крови в количестве по меньшей мере 30% об./об. препарата;
- b) полиэтиленгликоля (например, в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате);
- c) N,N-диметилацетамида (например, в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате);
- d) ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в препарате;
- e) воды; и
- f) антикоагулянта.

Примеры характеристик внутривенного препарата.

Внутривенный препарат может быть охарактеризован, например, видом полиэтиленгликоля, антикоагулянта, концентрацией ABDNAZ, количеством цельной крови и другими характеристиками, описанными в настоящем документе далее.

Полиэтиленгликоль.

Препарат может быть дополнительно охарактеризован видом полиэтиленгликоля в препарате ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликолем является полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликолем является полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой примерно 400 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль представлен в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 4 мкл/мл в препарате. В некоторых вариантах осуществления N,N-диметилацетамид представлен в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 2 мкл/мл в препарат.

Антикоагулянт.

Препарат может быть дополнительно охарактеризован видом антикоагулянта в препарате ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления антикоагулянт включает одно или несколько из следующих: гепарин и цитратная соль. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянтом является раствор, содержащий соль цитрата щелочного металла, декстрозу и воду.

Концентрация ABDNAZ.

Препарат может быть дополнительно охарактеризован концентрацией ABDNAZ в препарате ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 100 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 150 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапа-

зоне от около 10 мкг/мл до около 250 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 20 мкг/мл до около 200 мкг/мл.

Количество цельной крови.

Препарат может быть дополнительно охарактеризован количеством цельной крови в препарате ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 30% мас./мас. препарата. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 40% мас./мас. препарата. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 50% мас./мас. препарата. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 75% мас./мас. препарата. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет по меньшей мере 90% мас./мас. препарата. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет от около 60% мас./мас. до около 99% мас./мас. препарата. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет от около 70% мас./мас. до около 95% мас./мас. препарата. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь составляет от около 75% мас./мас. до около 90% мас./мас. препарата. В некоторых вариантах осуществления в препарате содержится от около 90 мл до около 110 мл цельной крови. В некоторых вариантах осуществления в препарате содержится от около 95 мл до около 105 мл цельной крови. В некоторых вариантах осуществления в препарате содержится около 100 мл цельной крови.

Вид одноразовой дозы внутривенного препарата.

Препарат может быть дополнительно охарактеризован объемом одноразовой дозы препарата ABDNAZ. Соответственно в некоторых вариантах осуществления препарат представлен в виде одноразовой дозы объемом в диапазоне от около 10 мл до около 200 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат представлен в виде одноразовой дозы объемом в диапазоне от около 10 мл до около 15 мл, от около 15 мл до около 20 мл, от около 20 мл до около 30 мл, от около 30 мл до около 40 мл или от около 40 мл до около 50 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат представлен в виде одноразовой дозы объемом в диапазоне от около 50 мл до около 200 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат представлен в виде одноразовой дозы объемом в диапазоне от около 75 мл до около 150 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат представлен в виде одноразовой дозы объемом в диапазоне от около 90 мл до около 140 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат представлен в виде одноразовой дозы объемом в диапазоне от около 100 мл до около 140 мл. В некоторых вариантах осуществления препарат представлен в виде одноразовой дозы объемом в диапазоне от около 100 мл до около 120 мл.

Характеристика болевого эффекта при внутривенном введении пациенту.

Препарат может быть дополнительно охарактеризован длительностью боли, испытываемой пациентом при внутривенном введении препарата ABDNAZ пациенту. Соответственно в некоторых вариантах осуществления препарат характеризуется тем, что боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения, вызванная внутривенным введением препарата пациенту со скоростью в диапазоне от 10 до 50 мл/ч, не более 2 баллов. В некоторых вариантах осуществления где препарат характеризуется тем, что боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения, вызванная внутривенным введением препарата пациенту со скоростью в диапазоне от 10 до 50 мл/ч, не более 1 балла.

В приведенном выше описании представлены различные аспекты и варианты осуществления изобретения. В патентной заявке конкретно рассматриваются все комбинации и перестановки аспектов и вариантов осуществления.

III. Наборы для использования в медицинских целях.

Другой аспект изобретения относится к набору для внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту, страдающему злокачественным новообразованием, для лечения злокачественного новообразования. Набор включает

- (i) препарат, содержащий ABDNAZ; и
- (ii) инструкции по внутривенному введению препарата ABDNAZ пациенту, страдающему злокачественным новообразованием, для лечения злокачественного новообразования, соответствующие процедурам, описанным в настоящем документе.

Еще один аспект изобретения относится к набору для быстрого внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом. Набор включает

- (i) препарат, содержащий ABDNAZ; и
- (ii) инструкции по быстрому внутривенному введению препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом, соответствующие процедурам, описанным в настоящем документе.

IV. Определения.

Для облегчения понимания настоящего изобретения ряд терминов и фраз определены ниже.

Термины, используемые в настоящем документе в единственном числе, означают "один или несколько" и включают множественное число, если это не противоречит контексту.

Как используется в настоящем документе, термин "пациент" относится к организмам, подвергае-

мым лечению способами по настоящему изобретению. Такими организмами предпочтительно являются млекопитающие (например, мыши, обезьяны, лошади, быки, свиньи, псовые, кошачьи и т.п.) и более предпочтительно люди.

Как используется в настоящем документе, термин "эффективное количество" относится к количеству соединения (например, соединения по настоящему изобретению), достаточному для достижения полезных или желаемых результатов. Эффективное количество может быть введено одним или несколькими введениями, нанесениями или дозированием, и оно не должно ограничиваться конкретным препаратом или способом введения.

Как используется в настоящем документе, термин "лечение" включает любое действие, например, ослабление, уменьшение, модулирование, улучшение или устранение, которое приводит к положительной динамике состояния, заболевания, расстройства и т.п. или к ослаблению его симптома.

Как используется в настоящем документе, термины "облегчить" и "облегчение" относятся к уменьшению тяжести состояния, например, к уменьшению степени тяжести, например, по мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95%.

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации активного агента с носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического использования *in vivo* или *ex vivo*.

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любым стандартным фармацевтическим носителям, таким как забуференный фосфатом солевой раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих агентов. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и адъювантов см., например, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к любой фармацевтически приемлемой соли (например, кислоты или основания) соединения по настоящему изобретению, которая, при введении субъекту способна предоставить соединение по настоящему изобретению или его активный метаболит или остаток. Как известно специалистам в данной области, "соли" соединений по настоящему изобретению могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-*p*-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую кислоту и т.п. Другие кислоты, такие как щавелевая, в то время как сами по себе они не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, используемых в качестве промежуточных продуктов, для получения соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Примеры оснований включают, но ими не ограничиваются, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния), аммиак и соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} -алкил и т.п.

Примеры солей включают, но ими не ограничиваются: ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфарат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, флукогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканат и т.п. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, присоединенные к подходящему катиону, такому как Na^+ , NH_4^+ и NW_4^+ (где W представляет собой C_{1-4} -алкильную группу) и т.п.

Для терапевтического использования соли соединений по настоящему изобретению рассматриваются как фармацевтически приемлемые. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

Термин "около", как используется в настоящем документе, когда он относится к измеряемой величине (например, массе, времени и дозе), предназначен для охвата колебаний, таких как ± 10 , ± 5 , ± 1 или $\pm 0,1\%$ от указанного значения.

В описании, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, или где процессы и способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии, предполагается, что, кроме того, существуют композиции по настоящему изобретению, которые состоят по существу или состоят из указанных компонентов, и что существуют процессы и способы в соответствии с настоящим изобретением, которые состоят по существу или состоят из перечисленных отдельных стадий процесса.

Как правило, процентный состав композиций представлен по массе, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то определяющим является предыдущее опре-

деление переменной.

Примеры

Описанное в целом настоящее изобретение будет более понятным со ссылкой на следующие примеры, которые включены просто для целей иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Пример 1. Внутривенное введение препарата ABDNAZ, образованного путем объединения цельной крови, ABDNAZ и антикоагулянта.

В рамках клинического испытания двенадцати взрослым пациентам внутривенно вводили препарат ABDNAZ, образованный путем объединения цельной крови, ABDNAZ (4 мг), антикоагулянта и некоторых других веществ, как описано более подробно ниже. Внутривенное введение препарата ABDNAZ проводили при начальной скорости потока 5 мл/мин. Процедура позволяла увеличить скорость потока, если это переносилось пациентом. Ни один пациент не сообщал о боли в месте инъекции. Дальнейшее описание экспериментальных процедур и результатов приведено ниже.

Часть I - экспериментальные процедуры.

В рамках клинического исследования двенадцати взрослым пациентам внутривенно вводили препарат ABDNAZ. Внутривенное введение представляло собой центральное венозное введение. Препарат ABDNAZ был получен следующим образом.

(1) У пациентов отбирали приблизительно 100 мл крови и затем объединяли с 1 мл аликвоты раствора ACD-A (который представляет собой антикоагулянтный раствор, содержащий цитрат натрия, такой как коммерчески доступный от Citra Labs) для получения раствора № 1.

(2) Раствор № 1 смешивали с 4 мл раствора, содержащего ABDNAZ (4 мг), полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой 400 г/моль (6% мас./мас.), диметилацетамид (3 мас.%) и воду для инъекций, с получением препарата ABDNAZ.

Препарат ABDNAZ пропускали через стерильный фильтр и вводили внутривенно пациенту с начальной скоростью потока 5 мл/мин. Скорость потока могла быть увеличена, если это переносилось пациентом. При скорости инфузии 5 мл/мин препарат ABDNAZ, имеющий объем 115 мл, мог быть введен внутривенно в течение примерно 23 мин.

Часть II - результаты.

Ни один пациент не сообщал о боли в месте инъекции.

Пример 2. Внутривенное введение препарата ABDNAZ, содержащего ABDNAZ, PEG-400, диметилацетамид и воду.

Водный раствор ABDNAZ внутривенно вводили 25 пациентам в рамках фазы I клинического исследования. Водный раствор содержал ABDNAZ (2 мг/мл), полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой 400 г/моль (6% мас./мас.), диметилацетамид (3% мас./мас.) и воду для инъекций. Пациентам вводили объем водного раствора ABDNAZ, достаточный для доставки дозы ABDNAZ в количестве 10, 16,7, 24,6, 33, 55 или 83 мг/м². Боль в месте инъекции, вызванная введением водного раствора ABDNAZ, наблюдалась у 84% пациентов. Первый пациент при получении водного раствора ABDNAZ путем центрального внутривенного введения в течение 20 мин для доставки дозы 10 мг/м² ABDNAZ испытывал боль в области инфузии и ощущение жжения в носоглотке такой высокой интенсивности, что пациент добровольно отказался от исследования. После этого использовали периферическую внутривенную доставку в локтевую область или область предплечья, и для проведения инфузии использовали более длительный период времени (например, от 2 ч до 8 ч при скорости потока 3,5 мл/ч, которую можно было установить выше или ниже на 0,5 мл/ч, исходя из способности пациента переносить инфузию). Дальнейшее описание экспериментальных процедур и результатов приведено ниже.

Часть I - экспериментальные процедуры.

В этом открытом исследовании 1 фазы по оценке безопасности эскалации дозы для человека использовалась конструкция эскалации дозы 3+3 для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики ABDNAZ. В исследование были включены пациенты University of California-San Diego Moores Cancer Center, La Jolla, CA, USA; и Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN, USA. Подходящие пациенты были старше 18 лет с гистологически подтвержденными распространенными солидными опухолями, для которых не существовало стандартного лечения. У всех пациентов показатель общего состояния Восточной кооперативной группы составлял 2 или менее, предполагаемая продолжительность жизни по мере 12 недель и адекватные лабораторные параметры (абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^6$ клеток на л, количество тромбоцитов $\geq 7,5 \times 10^6$ клеток на л, гемоглобин ≥ 90 г/л, общий билирубин в сыворотке $\leq 427,5$ мкмоль/л, концентрация аспартата аминотрансферазы и аланинаминотрансферазы $\leq 2,5$ раза верхнего нормального предела [ULN; < 5 раз ULN для участия в печени] и клиренс креатинина > 50 мл в минуту). Предшествующие противоопухолевые терапии должны были быть прекращены по меньшей мере за 6 недель до начала вмешательства, и у пациентов не могло быть показано никаких остаточных побочных эффектов предшествующих методов лечения. Пациенты должны были практиковать эффективную контрацепцию, получая ABDNAZ. У всех пациентов наблюдалось заболевание. Ключевыми критериями не включения были гипоальбуминемия (альбумин < 30 г/л), активные метастазы в мозг (хотя допускались

пациенты со стабильными метастазами в мозг), беременность или грудное вскармливание, любое другое клинически значимое заболевание или психическое расстройство, которое может повлиять на оценку соответствия или оценки конечных точек и одновременное использование любых других исследуемых препаратов.

Скрининговое обследование проводилось на клиническом участке менее чем за 16 дней до начала лечения и включало электрокардиограмму, анализ мочи, модифицированную шкалу Борга оценки одышки, пульсовую оксиметрию и радиографическое измерение опухоли. История болезни, физический осмотр, тест на беременность, общее состояние, полный анализ крови, общий биохимический анализ сыворотки и анализ мочи проводились в течение 16 дней после первого дозирования.

Протокол был рассмотрен и одобрен комиссиями по исследованиям Moores Cancer Center and the Sarah Cannon Research Institute. Все процедуры были выполнены в соответствии с принципами, установленными Хельсинкской декларацией. Пациенты дали письменное информированное согласие на все клинические и исследовательские аспекты исследования до включения в исследование, что проделывалось в соответствии с национальными и институциональными руководящими принципами.

Водный раствор ABDNAZ внутривенно вводили пациентам. Водный раствор содержал ABDNAZ (2 мг/мл), полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой 400 г/моль (6% мас./мас.), диметилацетамид (3% мас./мас.) и воду для инъекций. Пациентам вводили объем водного раствора ABDNAZ, достаточный для доставки дозы ABDNAZ в количестве 10, 16,7, 24,6, 33, 55 или 83 мг/м². Трем пациентам давали начальную дозу ADDNAZ 10 мг/м² перед эскалацией дозы (до 16,7, 24,6, 33, 55 и 83 мг/м²), по меньшей мере трем пациентам в дозовой когорте, предусматривая проведение 2-недельного периода наблюдения перед эскалацией дозы. Длительность инфузии дозировали до переносимости пациентом и варьировали между дозовыми когортами и пациентами. Однако для первого пациента в дозовой когорте водный раствор ABDNAZ 10 мг/м² вводили централизованно в течение 20 мин, и пациент испытывал боль в области инфузионного участка и ощущение жжения в носоглотке с такой высокой интенсивностью, что пациент добровольно удалялся из исследования. После этого использовали периферическую внутривенную доставку в локтевую область или область предплечья, и для проведения инфузии использовали более длительный период времени (например, от 2 до 8 ч при скорости потока 3,5 мл/ч, которую можно было установить выше или ниже на 0,5 мл/ч, исходя из способности пациента переносить инфузию). Периферическая внутривенная доставка лучше переносилась; у большинства пациентов наблюдалась заметная дозозависимая вазодилатация в предплечье и кратковременная легкая и умеренная боль. Для некоторых пациентов в когорте с наивысшей дозой (83 мг/м²) авторам настоящего изобретения приходилось разделять общую дозу и доставку ABDNAZ на двухнедельный режим. Три пациента в группе с наибольшей дозой и один пациент в предпоследней дозе (55 мг/м²) нуждались в снижении дозы до 33 мг/м² из-за локализованной боли от инфузии.

Часть II - результаты.

Боль в месте инъекции, главным образом, 1 и 2 балла, была самым распространенным побочным эффектом, связанным с лечением, которую испытывали 21 (84%) пациента. Другие распространенные побочные явления, связанные с ABDNAZ, включали опухание рук или отеки (восемь [32%] пациентов) и склерозирование вен (семь [28%] пациентов). Временные ограничения, связанные со сдерживанием инфузионной боли, вызванной ABDNAZ, приводили к максимально возможной дозе 83 мг/м². Связанные с ABDNAZ побочные явления, наблюдаемые во время исследования, перечислены в таблице ниже.

Неблагоприятное событие	Доза ABDNAZ 10 мг/м ² (n=6)		Доза ABDNAZ 16,7 мг/м ² (n=3)		Доза ABDNAZ 24,6 мг/м ² (n=3)		Доза ABDNAZ 33 мг/м ² (n=4)		Доза ABDNAZ 55 мг/м ² (n=3)		Доза ABDNAZ 83 мг/м ² (n=6)	
	Балл 1-2	Балл 3	Балл 1-2	Балл 3	Балл 1-2	Балл 3	Балл 1-2	Балл 3	Балл 1-2	Балл 3	Балл 1-2	Балл 3
Боль в месте инфузии	4 (67%)	0	3 (100%)	0	1 (33%)	0	3 (75%)	1 (25%)	3 (100%)	0	6 (100%)	0
Опухоль рук или отек	0	0	1 (33%)	0	0	0	1 (25%)	0	2 (67%)	0	4 (67%)	0
Склерозирование вен	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (33%)	0	5 (83%)	0
Одышка или свистящее дыхание	1 (17%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (33%)	0	3 (50%)	0
Покалывание или жжение во рту	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (67%)	0	2 (33%)	0

Включение посредством ссылки.

Полное описание каждого из патентных документов и научных статей, упомянутых здесь, включено в качестве ссылки для всех целей.

Эквиваленты.

Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от духа или его основных характеристик. Поэтому вышеприведенные варианты осуществления должны рассматриваться во всех отношениях иллюстративно, а не ограничивать описанное в настоящем документе изобретение.

Объем изобретения, таким образом, выражен прилагаемой формулой изобретения, а не приведенным выше описанием, и все изменения, которые входят в значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, должны быть ею охвачены.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий внутривенное введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества препарата 1-бромацетил-3,3-динитроазетидина (ABDNAZ), содержащего цельную кровь, ABDNAZ и антикоагулянт.
2. Способ по п.1, где цельная кровь является цельной аутологичной кровью.
3. Способ по п.1 или 2, где злокачественным новообразованием является солидная опухоль.
4. Способ по п.1 или 2, где злокачественным новообразованием является рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, холангиокарцинома, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, рак легких, рак печени, меланома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак желудка, тестикулярный рак или рак матки.
5. Способ по п.1 или 2, где злокачественным новообразованием является лейкоз или лимфома.
6. Способ по п.1 или 2, где злокачественным новообразованием является В-клеточная лимфома или неходжкинская лимфома.
7. Способ по любому из пп.1-6, где боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, составляет не более 2 баллов.
8. Способ быстрого внутривенного введения препарата ABDNAZ пациенту с одновременной минимизацией боли в месте инъекции, испытываемой пациентом, включающий внутривенное введение пациенту со скоростью по меньшей мере 10 мл/ч препарата ABDNAZ, содержащего цельную кровь, ABDNAZ и антикоагулянт, где боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, составляет не более 2 баллов.
9. Способ по п.8, где боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения препарата ABDNAZ, вызванная внутривенным введением препарата ABDNAZ, составляет не более 1 балла.
10. Способ по п.8 или 9, где пациент страдает от злокачественного новообразования.
11. Способ по п.10, где злокачественным новообразованием является солидная опухоль.
12. Способ по п.10, где злокачественным новообразованием является рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, холангиокарцинома, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, рак легких, рак печени, меланома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак желудка, тестикулярный рак или рак матки.
13. Способ по п.10, где злокачественным новообразованием является лейкоз или лимфома.
14. Способ по п.10, где злокачественным новообразованием является В-клеточная лимфома или неходжкинская лимфома.
15. Способ по любому из пп.1-14, где препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл.
16. Способ по любому из пп.1-14, где препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 1 мг/мл.
17. Способ по любому из пп.1-16, где препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта и необязательно одного или нескольких из следующих: вода, полиэтиленгликоль и N,N-диметилацетамид.
18. Способ по любому из пп.1-16, где препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта и необязательно одного или нескольких из следующих: вода, полиэтиленгликоль, имеющий средне-числовую молекулярную массу в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль, и N,N-диметилацетамид.
19. Способ по любому из пп.1-16, где препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта, воды, полиэтиленгликоля, имеющего средне-числовую молекулярную массу в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль, и N,N-диметилацетамида.
20. Способ по любому из пп.1-16, где препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта и необязательно одного или нескольких из следующих: вода, полиэтиленгликоль, имеющий средне-числовую молекулярную массу в диапазоне около 400 г/моль, и N,N-диметилацетамид.
21. Способ по любому из пп.1-16, где препарат ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ, антикоагулянта, воды, полиэтиленгликоля, имеющего средне-числовую молекулярную массу в диапазоне около 400 г/моль, и N,N-диметилацетамида.
22. Способ по любому из пп.1-21, где антикоагулянт содержит одно или несколько из следующих: гепарин и соль цитрата.
23. Способ по любому из пп.1-21, где антикоагулянт представляет собой раствор, содержащий соль

цитрата щелочного металла, декстрозу и воду.

24. Способ по любому из пп.1-23, где антикоагулянт представлен в препарате ABDNAZ в количестве в диапазоне от около 0,1% мас./мас. до около 15% мас./мас.

25. Способ по любому из пп.1-24, где цельная кровь составляет по меньшей мере 30% мас./мас. препарата ABDNAZ.

26. Способ по любому из пп.1-24, где цельная кровь составляет от около 60% мас./мас. до около 99% мас./мас. препарата ABDNAZ.

27. Способ по любому из пп.1-26, где в препарате ABDNAZ содержится от около 90 мл до около 110 мл цельной крови.

28. Способ по любому из пп.1-26, где в препарате ABDNAZ содержится от около 10 мл до около 20 мл цельной крови.

29. Способ по любому из пп.1-28, где препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 50 мл до около 200 мл.

30. Способ по любому из пп.1-28, где препарат ABDNAZ имеет объем в диапазоне от около 10 мл до около 20 мл.

31. Способ по любому из пп.1-30, где внутривенное введение препарата ABDNAZ начинают не позднее 1 ч после приготовления препарата ABDNAZ.

32. Способ по любому из пп.1-31, где внутривенное введение препарата ABDNAZ завершают примерно через 6 ч после приготовления препарата ABDNAZ.

33. Способ по любому из пп.1-32, дополнительно включающий получение аликвоты цельной крови у пациента и затем использование указанной аликвоты для получения препарата ABDNAZ для введения пациенту.

34. Способ по любому из пп.1-33, где внутривенное введение является центральным внутривенным введением.

35. Способ по любому из пп.1-33, где внутривенное введение является периферийным внутривенным введением.

36. Способ по любому из пп.1-35, где пациентом является взрослый человек.

37. Способ по любому из пп.1-35, где пациентом является ребенок.

38. Способ по любому из пп.1-37, где пациент не страдает анемией или не имеет уменьшенного объема крови.

39. Способ по любому из пп.1-37, где пациент имеет по меньшей мере 95% своего среднесуточного объема крови.

40. Способ по любому из пп.1-39, где боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения, вызванная внутривенным введением препарата пациенту со скоростью от около 10 мл/ч до около 50 мл/ч, не более 2 баллов.

41. Способ по любому из пп.1-40, где боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения, вызванная внутривенным введением препарата пациенту со скоростью от около 10 мл/ч до около 50 мл/ч, не более 1 балла.

42. Внутривенный препарат, содержащий ABDNAZ, для внутривенного введения пациенту, включающий

- a) цельную кровь в количестве по меньшей мере 60% об./об. препарата;
- b) полиэтиленгликоль в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате;
- c) N,N-диметилацетамид в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате;
- d) ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 1 мг/мл в препарате;
- e) воду; и
- f) антикоагулянт.

43. Внутривенный препарат по п.42, где препарат состоит из

- a) цельной крови в количестве по меньшей мере 60% об./об. препарата;
- b) полиэтиленгликоля в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в препарате;
- c) N,N-диметилацетамида в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в препарате;
- d) ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в препарате;
- e) воды; и
- f) антикоагулянта.

44. Внутривенный препарат по любому из пп.42, 43, где полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль.

45. Внутривенный препарат по любому из пп.42, 43, где полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль со средне-числовой молекулярной массой около 400 г/моль.

46. Внутривенный препарат по любому из пп.42-45, где антикоагулянт содержит одно или более из следующих: гепарин и соль цитрата.

47. Внутривенный препарат по любому из пп.42-45, где антикоагулянт представляет собой раствор, содержащий цитратную соль щелочного металла, декстрозу и воду.

48. Внутривенный препарат по любому из пп.42-45, где препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 20 мкг/мл.

49. Внутривенный препарат по любому из пп.42-47, где препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 1 мг/мл.

50. Внутривенный препарат по любому из пп.42-49, где цельная кровь составляет по меньшей мере 60% мас./мас. препарата.

51. Внутривенный препарат по любому из пп.42-49, где цельная кровь составляет от около 60% мас./мас. до около 99% мас./мас. препарата.

52. Внутривенный препарат по любому из пп.42-51, где в препарате содержится от около 90 мл до около 110 мл цельной крови.

53. Внутривенный препарат по любому из пп.42-51, где в препарате содержится от около 10 мл до около 20 мл цельной крови.

54. Внутривенный препарат по любому из пп.42-53, где препарат представлен в виде одноразовой дозы, имеющей объем в диапазоне от около 50 мл до около 200 мл.

55. Внутривенный препарат по любому из пп.42-53, где препарат представлен в виде одноразовой дозы, имеющей объем в диапазоне от около 10 мл до около 30 мл.

56. Внутривенный препарат по любому из пп.42-55, где в препарате полиэтиленгликоль находится в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 4 мкл/мл.

57. Внутривенный препарат по любому из пп.42-55, где в препарате N,N-диметилацетамид находится в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 2 мкл/мл.

