



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2155188 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.01.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.10.09
(86)	Europeisk søknadsnr	08768111.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.06.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.24
(30)	Prioritet	2007.06.01, US, 932750 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Abraxis BioScience, LLC, 11755 Wilshire Boulevard Suite 2100, Los Angeles, CA 90025, US-USA
(72)	Oppfinner	DESAI, Neil, P., 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2000, Los Angeles, CA 90025, US-USA SOON-SHIONG, Patrick, 149 South Barrington Avenue, 311, Los Angeles, CA 90049, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	FREMGANGSMÅTER OG SAMMENSETNINGER FOR BEHANDLING AV TILBAKEVENDENDE CANCER
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/089290 AL HOUSSEINI A ET AL: "A phase II, non-randomized study of abraxane plus carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer: Evaluation of the response and survival and progression-free survival" GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 108, no. suppl, 1 March 2008 (2008-03-01), pages s129-s130, XP001538568 ISSN: 0090-8258 ICON AND AGO COLLABORATORS: "Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial." LANCET (NORTH AMERICAN EDITION), vol. 361, no. 9375, 21 June 2003 (2003-06-21), pages 2099-2106, XP002496573 ISSN: 0099-5355 MICHA JOHN P ET AL: "Abraxane in the treatment of ovarian cancer: The absence of hypersensitivity reactions" GYNECOLOGIC ONCOLOGY, vol. 100, no. 2, February 2006 (2006-02), pages 437-438, XP002496574 ISSN: 0090-8258

FREMGANGSMÅTER OG SAMMENSETNINGER FOR BEHANDLING AV TILBAKEVENDENDE CANCER

KRYSSHENVISNING TIL RELATERTE PATENTSØKNADER

5

Denne søknaden krever å dra fordel av den provisoriske US-søknad nr. 60/932,750, inngitt 1. juni 2007.

TEKNISK OMRÅDE

10

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører sammensetninger til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av tilbakevendende cancer, særlig tilbakevendende eggstokkancer, omfattende administreringen av sammensetninger omfattende nanopartikler omfattende taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin).

15

BAKGRUNN

20

Eggstokkancer dannes i eggstokkvev (én av et par kvinnelige reproduksjonskjertler hvori ova, eller egg, dannes). De fleste eggstokkancere er enten epiteliale eggstokkarsinomer (cancer som begynner i cellene på overflaten av eggstokken) eller ondartede kjønnsceletumorer (cancer som begynner i eggceller). Ifølge National Cancer Institute er eggstokkancer den sjuende mest alminnelige canceren, med 20 180 anslåtte nye tilfeller i 2006, men er den fjerde mest dødelige, med 15 310 anslåtte dødsfall i 2006.

25

30

Et mulig genetisk bidrag til risiko for eggstokkancer er indikert ved den økte insidensen av denne cancertypen blant kvinner med en familiehistorie, og ved observasjonen av sjeldne familier hvori multiple familiemedlemmer rammes av eggstokkancer, i et mønster som er kompatibelt med autosomal dominant arv av cancermottagelighet. Formelle studier av familier (bindingsanalyse) har senere vist eksistensen av autosomal dominant predisposisjon for eggstokkancer og har ført til identifikasjonen av flere svært penetrante gener som årsak til arvet cancerisiko i mange cancerutsatte familier. Mutasjoner i

disse genene er sjeldne i den generelle populasjonen og anslås å representere ikke mer enn 5 % til 10 % av alle eggstokkcantertilfeller.

5 Selv om reproduksjons-, demografi- og livsstilsfaktorer påvirker risikoen for eggstokkcanter, er den største enkeltstående risikofaktoren for eggstokkcanter en familiehistorie med sykdommen. En stor metaanalyse av 15 publiserte studier anslo et oddsforhold (OR) på 3,1 for risikoen for eggstokkcanter assosiert med minst én nær slektning med eggstokkcanter.

10 Tross nylige forbedringer produserer ikke initial- eller førstelinjekjemoterapi en remisjon hos mer enn 70 % av pasienter med eggstokkcanter. Ca. 40–50 % av kvinnene som ikke oppnår en remisjon etter førstelinjekjemoterapi, vil videre oppleve en rekurrens av canter innenfor 3 år. Pasienter med tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercanter har generelt et dårlig resultat med
15 nåværende behandlinger. Det er et behov for en fremgangsmåte for virkningsfull behandling for pasienter med tilbakevendende eggstokkcancere. Behandlingene overkommer foretrukket manglene ved nåværende legemiddel- og transplantasjonsbehandlinger, slik som hypersensitivitetsreaksjoner på grunn av løsemiddelet/surfaktanten hvori legemidlene løses opp.

20 Mange antiproliferative middel løses opp i et løsemiddel/surfaktant som produserer hypersensitivitetsreaksjoner. Det er lagt ned mye arbeid i utviklingen av vannløselige prolegemiddel og derivater av antiproliferative middel med høyere hydrofilgrupper for å forbedre vannløselighet og således unngå behovet
25 for potensielt toksiske løsemiddel/surfaktanter. En annen fremgangsmåte for å løse problemet assosiert med antiproliferative middels dårlige vannløselighet er utviklingen av forskjellige formuleringer slik som nanopartikler, olje-i-vann-emulsjoner og liposomer. Abraxane® er for eksempel en nanopartikkelsammensetning av paklitaksel og albumin.
30 Nanopartikkelsammensetninger av i det vesentlige dårlig vannløselige legemiddel og anvendelser derav er beskrevet for eksempel i US-patentnr. 5,916,596; 6,096,331; 6,749,868; og 6,537,579; US-patentsøknad nr. US20030199425; og PCT-søknad nr. WO98/14174, WO99/00113, WO07/027941 og WO07/027819. Administrering av Abraxane® til en pasient med tilbakevendende
35 eggstokkcanter er beskrevet i Mida et al., Gynecologic Oncology, 100:437–438 (2006).

Administrering av paklitaksel pluss platinabasert kjemoterapi har vært beskrevet for kvinner med residiverende eggstokkancer (The Icon and Ago, Lancet, 361: 2099-106). Kombinasjonsbehandlingsfremgangsmåter for behandling av proliferative sykdommer (slik som en cancer) er beskrevet i WO 2006/089290 A1 omfattende en første behandling omfattende administrering til et individ av en virkningsfull mengde av et taksan i en nanopartikkelsammensetning, og en andre behandling som kan inkludere stråling, kirurgi, administrering av kjemoterapeutiske middel eller kombinasjoner derav. En ikke-randomisert fase II-studie av abraksan pluss karboplatin har vært utført hos pasienter med tilbakevendende platinasensitiv eggstokkancer eller primær bukhinne cancer (A1 Housseini et al, Gynecologic Oncology, 108: S129-S130 (2008)).

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, hvori individet har mottatt en tidligere kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. tre måneder før start av behandlingen, hvori taksanet er paklitaksel, og hvori bærerproteinet er albumin.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører videre i kombinasjon: (a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori taksanet er paklitaksel og hvori bærerproteinet er albumin, og (b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, hvori individet har mottatt en tidligere kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. tre måneder før start av behandlingen.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer) ved administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein (nedenfor omtalt som "taksannanopartikkelsammensetning"). Det er særlig beskrevet en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende

eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Den tilbakevendende canceren (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) er spesifikt platinasensitiv. Den tilbakevendende canceren (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) er alternativt platinaresistent. Den tilbakevendende canceren er alternativt en tilbakevendende lungecancer.

Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende gynekologisk cancer. I noen utførelsesformer er den tilbakevendende gynekologiske canceren en tilbakevendende eggstokkcancer (slik som en tilbakevendende epitelial eggstokkcancer). I noen utførelsesformer er den tilbakevendende gynekologiske canceren en tilbakevendende peritoneal cancer. I noen utførelsesformer er den tilbakevendende gynekologiske canceren en tilbakevendende eggledercancer (inkludert for eksempel papillære serøse adenokarsinomer, sarkomer og uroteliale karsinomer). Andre tilbakevendende gynekologiske cancere, slik som tilbakevendende ondartet blandet Müllersk tumor og serøs endo, kan også behandles.

Individet er spesifikt en kvinne som er ca. 40 til ca. 85 år gammel, inkludert for eksempel ca. 60 til ca. 70 år gammel. Individet har spesifikt en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-ytelsesstatus på 0–2 (slik som en hvilken som helst av 0, 1 eller 2) før administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt tidligere mottatt en cancerbehandling (slik som kjemoterapi) og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 3, 6 eller 9 måneder siden fullførelsen av tidligere kjemoterapi. Individet har spesifikt tidligere mottatt en cancerbehandling (slik som kjemoterapi) og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 12, 18, 24, 36 eller 48 måneder siden fullførelsen av tidligere kjemoterapi. Den tidligere kjemoterapien har spesifikt en annen virkemekanisme enn den for taksanet. Individet har spesifikt bare vært behandlet med platinabaserte middel før administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt bare vært behandlet med ett doseringsregime før administreringen av

taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt ikke tidligere vært behandlet med en taksanbasert behandling.

Individet har spesifikt tidligere mottatt en cancerbehandling (slik som
5 kjemoterapi) og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som
helst av 3, 6 eller 9 måneder før starten av fremgangsmåtene beskrevet heri.
Individet har spesifikt tidligere mottatt en cancerbehandling (slik som
kjemoterapi) og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som
helst av 12, 18, 24, 36 eller 48 måneder før starten av fremgangsmåtene
10 beskrevet heri. Individet viser spesifikt ikke et symptom på hypersensitivitet
(slik som nevropati) før starten av fremgangsmåtene beskrevet heri (slik som
innenfor 12, 9, 6, 5, 4, 3, 2 eller 1 måned før starten av fremgangsmåtene
beskrevet heri). Individet viser spesifikt ikke et symptom på hypersensitivitet
gjennom hele behandlingsperioden med fremgangsmåtene beskrevet heri.
15 Individet viser spesifikt ikke et symptom på hypersensitivitet ved fullføring av
behandlingen med fremgangsmåtene beskrevet heri.

Når fremgangsmåten spesifikt vedrører behandling av en tilbakevendende
eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer, kan individet bekreftes å ha en
20 eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer histologisk eller cytologisk. Individet
bestemmes spesifikt til å ha en eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer basert
på RECIST (responsevurderingskriterier i faste tumorer). Individet har spesifikt
et forhøyet blodnivå av cancerantigen 125 (CA-125, f.eks. et CA-125-nivå på
mer enn ca. 40, 50, 60, 70, 80 eller 90 enheter/ml, eller ca. 2x, 3x, 4x eller mer
25 av den øvre grensen for et normalt CA-125-nivå). Individet har spesifikt et
endret nivå av en markør som er indikativ for en eggstokk-, bukhinne- eller
eggledercancer.

Individet tilfredsstiller spesifikt minst to av kriteriene beskrevet ovenfor. I noen
30 utførelsesformer har individet for eksempel en målbar sykdom etter RECIST og
et forhøyet blodnivå av CA-125. Det bekreftes spesifikt at individet har en
eggstokkcancer histologisk eller cytologisk og bare har vært behandlet med
platinabaserte middel før administrering av nanopartikkelsammensetningene
beskrevet ovenfor. Individet tilfredsstiller spesifikt minst et hvilket som helst av
35 to, tre, fire, fem eller flere kriterier beskrevet ovenfor. Individet tilfredsstiller
spesifikt alle kriteriene beskrevet ovenfor.

Den tilbakevendende canceren (slik som tilbakevendende eggstokk cancer) er spesifikt platinasensitiv. Individet har for eksempel tidligere mottatt platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 3, 6 eller 9 måneder siden fullførelsen av den platinabaserte kjemoterapien. Individet har spesifikt tidligere mottatt tidligere platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 12, 18, 24, 36 eller 48 måneder siden fullførelsen av den platinabaserte kjemoterapien. Platinabasert kjemoterapi inkluderer behandling med karboplatin, cisplatin og oksaliplatin. I noen utførelsesformer er den platinabaserte kjemoterapien behandling med karboplatin.

Fremgangsmåtene beskrevet heri omfatter administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Taksannanopartikkelsammensetningen administreres spesifikt i kombinasjon med et annet kjemoterapeutisk middel (slik som et platinabasert middel). Taksannanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet (slik som et platinabasert middel) kan for eksempel administreres sekvensielt, samtidig eller parallelt. Det andre kjemoterapeutiske middelet (slik som platinabasert middel) administreres spesifikt i den samme sammensetningen som nanopartiklene omfattende taksan og bærerprotein. Det andre kjemoterapeutiske middelet (slik som platinabasert middel) kan også formuleres inn i en nanopartikkelsammensetning som beskrevet heri.

Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel. Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel. Egnede platinabaserte middel

inkluderer karboplatin, cisplatin og oksaliplatin. Det platinabaserte middelet er spesifikt karboplatin. Taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres spesifikt samtidig. Taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres spesifikt sekvensielt. Taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres spesifikt parallelt.

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk cancer hos et individ, omfattende administrering til individet av: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en primær bukhinne cancer hos et individ, omfattende administrering til individet av: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel.

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, for eksempel tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ omfattende administrering til individet av: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel, hvori taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres parallelt. Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel, hvori paklitakselnanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres parallelt.

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende

eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering (f.eks. intravenøst eller intraperitonealt) til individet av: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®), hvori mengden av paklitakselet i sammensetningen er minst ca. 40 mg/m² (inkludert for eksempel ca. en hvilken som helst av 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m² eller 200 mg/m²); b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel (slik som det platinabaserte middelet ved mengden av AUC3, AUC4, eller AUC6), hvori taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres parallelt. Fremgangsmåten omfatter spesifikt administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC6 hver fjerde uke i samme behandlingssyklus.

Fremgangsmåten omfatter spesifikt administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC5 hver fjerde uke i samme behandlingssyklus.

Fremgangsmåten omfatter spesifikt intravenøs administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og intravenøs administrering av et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC5 hver fjerde uke i samme behandlingssyklus. I noen utførelsesformer behandles individet med minst en hvilken som helst av ca. én, to, tre, fire, fem, seks, sju, åtte eller flere slike behandlingssykluser.

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av tilbakevendende eggstokkancer, omfattende intravenøs administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og intravenøs administrering av et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC5 (eller AUC6) hver fjerde uke i samme behandlingssyklus. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av primær bukhinnecancer, omfattende intravenøst administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og intravenøs administrering av et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC5 (eller AUC6) hver fjerde uke i samme behandlingssyklus.

Individet behandles spesifikt med minst en hvilken som helst av ca. én, to, tre, fire, fem, seks, sju, åtte eller flere slike behandlingssykluser.

5 Taksannanopartikkelsammensetningen administreres ikke spesifikt i kombinasjon med et platinabasert middel, dvs. taksannanopartikkelsammensetningen administreres enten i et monoterapidoseringsregime eller administreres i kombinasjon med et annet kjemoterapeutisk middel enn et platinabasert middel. Et platinabasert middel administreres ikke spesifikt til individet under tidsperioden hvori individet mottar 10 én eller flere doser av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet behandles ikke spesifikt med et platinabasert middel parallelt med administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen.

15 Taksannanopartikkelsammensetningen kan spesifikt administreres alene, dvs. taksannanopartikkelen administreres i et monoterapidoseringsregime. Mengden av taksannanopartikkelsammensetningen administrert alene er for eksempel tilstrekkelig til å resultere i en komplett respons hos individet. Mengden av taksannanopartikkelsammensetningen administrert alene er spesifikt tilstrekkelig til å resultere i en partiell respons hos individet. Mengden av 20 taksannanopartikkelsammensetningen administrert alene er spesifikt tilstrekkelig til å produsere en samlet responsrate på mer enn ca. en hvilken som helst av 40 %, 50 %, 60 % eller 64 % blant en populasjon av individer behandlet med taksannanopartikkelsammensetningen. Mengden av taksannanopartikkelsammensetning administrert alene er spesifikt tilstrekkelig til 25 å produsere klinisk fordel på mer enn ca. en hvilken som helst av 50 %, 60 %, 70 % eller 77 % blant en populasjon av individer behandlet med taksannanopartikkelsammensetningen.

30 Taksannanopartikkelsammensetningene beskrevet heri omfatter nanopartikler omfattende taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein. Taksanet er spesifikt paklitaksel, dosetaksel, ortataksel eller IDN5390. Bærerproteinet er spesifikt albumin, slik som humant serumalbumin. Vektforholdet mellom bærerproteinet og taksanet i taksannanopartikkelsammensetningen er mindre enn ca. 18:1 (inkludert for eksempel mindre enn ca. en hvilken som helst av 35 15:1, 12:1, 10:1, slik som 9:1).

- Nanopartiklene omfatter spesifikt taksanet overtrukket med et overtrekk omfattende bærerproteinet (slik som albumin). Overtrekket består spesifikt i det vesentlige av eller består av bærerproteinet. Minst en del av bærerproteinet i nanopartikkeldelen av taksannanopartikkelsammensetningen er spesifikt kryssbundet (f.eks. kryssbundet ved disulfidbindinger). Sammensetningens nanopartikler omfatter spesifikt minst 5 % (inkludert for eksempel minst en hvilken som helst av 10 %, 15 %, 20 % eller 25 %) av bærerprotein som er kryssbundet.
- Den gjennomsnittlige diameteren av nanopartiklene i sammensetningen er spesifikt ikke mer enn ca. 200 nm. Den gjennomsnittlige diameteren av partiklene er spesifikt mellom ca. 20 nm og ca. 400 nm (slik som ca. 40 nm til ca. 200 nm). Nanopartiklene er spesifikt sterilt filtrerbare. Taksanet i nanopartiklene er spesifikt amorft. Nanopartiklene er spesifikt i det vesentlige frie for polymere kjernematerialer. Nanopartiklene omfatter spesifikt en kjerne av taksan som i det vesentlige er fri for polymere materialer (slik som polymer matrise). Nanopartiklene i sammensetningen har spesifikt en fast kjerne. Nanopartiklene i sammensetningen har spesifikt en kjerne som ikke er vandig (dvs. annet enn vandig kjerne). Sammensetningens nanopartikler er spesifikt i det vesentlige fri for lipider. Nanopartiklene av sammensetningen er spesifikt fri for lipider.
- Sammensetningen omfatter spesifikt mer enn ca. 50 % (f.eks. mer enn ca. en hvilken som helst av 60 %, 70 %, 80 %, 90 % eller 95 %) av taksanet i nanopartikkelform. Vektprosentandelen av taksanet i nanopartikkeldelen av taksannanopartikkelsammensetningen er spesifikt minst ca. en hvilken som helst av 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % eller 95 % av den samlede vekten av nanopartikkeldelen av sammensetningen.
- Sammensetningen administreres spesifikt minst cirka en hvilken som helst av én gang hver tredje uke, én gang hver andre uke, én gang i uken, to ganger i uken, tre ganger i uken, fire ganger i uken, fem ganger i uken, seks ganger i uken eller daglig. Andre eksempler på doseringsfrekvenser inkluderer ukentlig, to av tre uker; ukentlig, tre av fire uker; og ukentlig, fire av fem uker. Sammensetningen administreres (med eller uten avbrudd i administreringssyklusene) spesifikt i minst ca. en hvilken som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller flere måneder.

Sammensetningen administreres spesifikt via hvilke som helst av intravenøse, intraperitoneale, orale eller inhalerbare veier. Nanopartikkelsammensetningen administreres spesifikt med premedisinering. Nanopartikkelsammensetningen administreres spesifikt uten premedisinering.

Dosen av taksanet i nanopartikkelsammensetningen vil avhenge av cancertypen som skal behandles, alvorlighetsgraden og cancerforløpet, individets kliniske historie og behandlende leges skjønn. Egnede doseringer av taksanet i taksannanopartikkelsammensetningene inkluderer ca. en hvilken som helst av 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 230 mg/m², 240 mg/m², 260 mg/m² og 300 mg/m². Eksempel på doseringsskjemaer for administrering av taksannanopartikkelsammensetningen (slik som paklitaksel-/albuminnanopartikkelsammensetning, f.eks. Abraxane®) inkluderer 260 mg/m², hver tredje uke; 60–150 mg/m², ukentlig, uten avbrudd og 60–150 mg/m², ukentlig, tre av fire uker. Taksanet kan i tillegg administreres ved å følge et metronomisk doseringsregime beskrevet heri. Fremgangsmåten omfatter spesifikt administrering av Abraxane® ved 260 mg/m² med 30 minutter IV-infusjon hver tredje uke.

Det beskrives også heri sammensetninger, kit og enhetsdoseringsformer som er egnet for fremgangsmåter beskrevet heri. I noen utførelsesformer er det for eksempel tilveiebrakt en sammensetning til anvendelse i behandlingen av en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), hvori sammensetningen omfatter nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Det tilveiebringes spesifikt en sammensetning til anvendelse i reduksjon av ett eller flere symptomer som skyldes en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), hvori sammensetningen omfatter nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Det tilveiebringes spesifikt en sammensetning til anvendelse i behandlingen av en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer) i kombinasjon med et platinabasert middel, hvori sammensetningen omfatter nanopartikler omfattende et taksan (slik som

paklitaksel), hvori sammensetningen omfatter nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Det tilveiebringes spesifikt en sammensetning til anvendelse i reduksjon av ett eller flere symptomer som skyldes en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), i kombinasjon med et platinabasert middel, hvori sammensetningen omfatter nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin).

Disse og andre aspekter og fordeler ifølge den foreliggende oppfinnelsen vil bli åpenbare fra den etterfølgende detaljerte beskrivelsen og de medfølgende kravene. Det skal forstås at én eller noen av eller alle egenskapene ved de forskjellige utførelsesformene beskrevet heri kan kombineres for å danne andre utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGEN

Figur 1a viser samlet overlevelse blant pasienter plottet med hensyn til måneder (x-akse) i forhold til andel av overlevelse (y-akse).

Figur 1b viser progresjonsfri overlevelse blant pasienter plottet med hensyn til måneder (x-akse) i forhold til andel uten progresjon (y-akse).

Figur 2 viser en sammenligning av plasmanivå av paklitaksel når *Nab*-paklitaksel administreres intraperitonealt eller intravenøst (log-log).

Figur 3 viser en sammenligning av plasmanivå av paklitaksel når *Nab*-paklitaksel administreres intraperitonealt eller intravenøst (log-lineær).

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, hvori individet har mottatt en tidligere kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. tre måneder før

start av behandlingen, hvori taksanet er paklitaksel, og hvori bærerproteinet er albumin.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører videre i kombinasjon: (a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori taksanet er paklitaksel og hvori bærerproteinet er albumin, og (b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, hvori individet har mottatt en tidligere kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. tre måneder før start av behandlingen.

Det beskrives heri fremgangsmåter for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer) omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Vi har spesifikt vist at en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein (nedenfor betegnet som en "taksannanopartikkelsammensetning"), særlig en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og albumin, nærmere bestemt en sammensetning omfattende nanopartikkelalbuminbundet paklitaksel ("*Nab*-paklitaksel"), var svært aktiv som et enkelt middel eller i kombinasjon med et platinabasert middel (karboplatin) hos pasienter med platinasensitiv tilbakevendende gynekologisk cancer, inkludert tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer. Den samlede responsraten for behandlingen var 64 %, og den kliniske fordelsraten var 77 %. Komplett respons ble oppnådd hos ca. 70 % pasienter behandlet med Abraxane® og karboplatin. Dette viser at en taksannanopartikkelsammensetning er særlig egnet (enten som et enkelt middel eller i kombinasjon med et platinabasert middel) til behandling av platinasensitiv tilbakevendende cancer, særlig tilbakevendende gynekologisk cancer.

Det beskrives heri følgelig en fremgangsmåte for behandling av en platinasensitiv tilbakevendende cancer omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning (slik som *Nab*-paklitaksel eller Abraxane®) omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). I et annet aspekt er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende

eggstokkancer (slik som platinasensitiv tilbakevendende eggstokkancer) omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning (slik som *Nab*-paklitaksel eller Abraxane®) omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin).

Definisjoner

"Sammensetningen" eller "sammensetninger" som anvendt heri, inkluderer og er anvendbare på sammensetninger ifølge oppfinnelsen. Det beskrives også heri farmasøytiske sammensetninger omfattende komponentene beskrevet heri.

Henvisning til "taksan" heri gjelder for et taksan eller dets derivater, og beskrivelsen betrakter og inkluderer følgelig alle disse variasjonene. Henvisning til "taksan" er for å forenkle beskrivelsen og er et eksempel. Taksaner inkluderer forbindelser som strukturelt ligner på eller er i den samme generelle kjemiske klassen, slik som paklitaksel (*dvs.* taxol), dosetaksel (*dvs.* taxotere) eller ortataksel, og farmasøytisk akseptable salter, derivater eller analoger av paklitaksel, dosetaksel og ortataxel. Taksaner er antimikrobielle middel som inhiberer cellereplikasjon ved å fremme sammenstillingen og stabiliseringen av mikrotubuliner fra tubulindimerer

Med mindre noe annet er klart angitt, betyr "et individ" som anvendt heri menneske.

"Behandling" eller "behandle" er som anvendt heri en fremgangsmåte for oppnåelse av gunstige eller ønskede resultater, inkludert kliniske resultater. I sammenheng med denne oppfinnelsen inkluderer gunstige eller ønskede kliniske resultater én eller flere av følgende: reduksjon av ett eller flere symptomer som skyldes sykdommen, reduksjon av sykdommens omfang, stabilisering av sykdommen (*f.eks.* forebygging eller forsinkelse av sykdomsforverrelse), forsinkelse eller bremsing av sykdomsprogresjonen, forbedring av sykdomstilstanden, reduksjon av dosen av ett eller flere andre medikamenter som kreves for å behandle sykdommen, økning av livskvaliteten og/eller forlengelse av overlevelse (inkludert samlet overlevelse og progresjonsfri overlevelse). Som beskrevet heri reduserer sammensetningen alvorlighetsgraden av ett eller flere symptomer assosiert med cancer ved minst ca. en hvilken som

helst av 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % eller 100 % sammenlignet med tilsvarende symptom hos samme individ før behandling eller sammenlignet med tilsvarende symptom hos andre individer som ikke mottar sammensetningen. "Behandling" innbefatter også en reduksjon av patologiske konsekvenser av cancer. Fremgangsmåtene beskrevet heri betrakter et hvilket som helst eller flere av disse aspekter ved behandling.

"Forsinkelse" av utvikling av cancer betyr som anvendt heri å utsette, hindre, bremse, sinke, stabilisere og/eller utsette utvikling av sykdommen. Denne forsinkelsen kan være av varierende varighet, avhengig av sykdomshistorien og/eller individet som behandles. Det er åpenlyst for fagmannen at en tilstrekkelig eller signifikant forsinkelse i realiteten kan innbefatte forebygging, dvs. at individet ikke utvikler sykdommen. En fremgangsmåte som "forsinker" utvikling av cancer er en fremgangsmåte som reduserer sannsynligheten for sykdomsutvikling i en bestemt tidsramme og/eller reduserer sykdomsomfanget i en bestemt tidsramme sammenlignet med at fremgangsmåten ikke anvendes. Slike sammenligninger er typisk basert på kliniske studier ved hjelp av et statistisk signifikant antall individer. Cancerutvikling kan være detekterbar ved hjelp av standard fremgangsmåter, slik som rutinemessige fysiske undersøkelser eller røntgenstråling. Utviklingen kan også bety sykdomsprogresjon som kan være initialt udetekterbar, og inkluderer forekomst og debut.

"Adjuvanssituasjon" betyr en klinisk situasjon hvori et individ har hatt en historie med eggstokk cancer, og generelt (men ikke nødvendigvis) har respondert på behandling som inkluderer kirurgi (f.eks. kirurgisk reseksjon), radioterapi og kjemoterapi. På grunn av deres cancerhistorie anses imidlertid disse individene for å ha risiko for utvikling av sykdommen. Behandling eller administrering i "adjuvanssituasjonen" betyr en etterfølgende behandlingsmåte. Risikograden (dvs. når et individ i adjuvanssituasjonen anses som "høyrisiko" eller "lavrisiko") avhenger av flere faktorer, vanligvis sykdomsomfanget ved første behandling.

"Neoadjuvanssituasjon" betyr en klinisk situasjon hvori fremgangsmåten skal utføres før den primære/definitive behandling.

Et "utsatt" individ er som anvendt heri et individ som er utsatt for å utvikle cancer. Et "utsatt" individ kan, men ikke nødvendigvis, ha detekterbar sykdom, og kan, men ikke nødvendigvis, vise detekterbar sykdom før fremgangsmåtene

for behandling beskrevet heri. "Utsatt" betegner at et individ har én eller flere såkalte risikofaktorer, som er målbare parametere som korrelerer med utvikling av cancer, som er beskrevet heri. Et individ som har én eller flere av disse risikofaktorene, har en høyere sannsynlighet for å utvikle cancer enn et individ uten disse risikofaktorene.

"Farmasøytisk aktiv forbindelse" betyr som anvendt heri en kjemisk forbindelse som induserer en ønsket effekt, f.eks. behandling, stabilisering, forebygging og/eller forsinkelse av cancer.

"Kombinasjonsbehandling" betyr som anvendt heri en første behandling som inkluderer nanopartikler omfattende nanopartikler omfattende et taksan (f.eks. paklitaksel) og et bærerprotein i kombinasjon med en andre behandling (f.eks. kirurgi eller et terapeutisk middel) som er nyttig for behandling, stabilisering, forebygging og/eller forsinkelse av cancer. Administrering i "kombinasjon med" en annen forbindelse inkluderer administrering i de samme eller forskjellige sammensetningene, enten sekvensielt, samtidig eller kontinuerlig. Kombinasjonsbehandlingen inkluderer spesifikt eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienter, ikke-farmasøytisk aktive forbindelser og/eller inerte stoffer.

Betegnelsen "virkningsfull mengde" betyr en mengde av et legemiddel som er virkningsfull for å behandle cancer hos pasienten. Den virkningsfulle mengden av legemiddelet kan redusere antallet kreftceller; redusere tumorstørrelsen, hemme (dvs. til en viss grad bremse og fortrinnsvis stoppe) kreftcelleinfiltrasjon i perifere organer; hemme (dvs. til en viss grad bremse og fortrinnsvis stoppe) tumormetastase; til en viss grad hemme tumorvekst; og/eller til en viss grad lindre én eller flere av symptomene assosiert med kreft. I den grad legemiddelet kan forhindre vekst og/eller drepe eksisterende cancerceller, kan det være cytostatisk og/eller cytotoxisk. Den virkningsfulle mengden kan forlenge progresjonsfri overlevelse (f.eks. som målt ved responsevurderingskriterier for faste tumorer, RECIST eller CA-125-endringer), resultere i en objektiv respons (inkludert en partiell respons eller en komplett respons), øke samlet overlevelsestid og/eller forbedre ett eller flere symptomer på cancer (f.eks. som vurdert ved FOSI).

Slik det forstås i teknikken, kan en "virkningsfull mengde" være i én eller flere doser, dvs. en enkelt dose eller multiple doser kan være påkrevd for å oppnå ønsket behandlingsendepunkt. En virkningsfull mengde kan vurderes i sammenheng med administrering av ett eller flere terapeutiske middel, og en nanopartikkelsammensetning (f.eks. en sammensetning inkludert et taksan (f.eks. paklitaksel) og et bærerprotein) kan anses å være gitt i en virkningsfull mengde hvis et ønskelig eller gunstig resultat i kombinasjon med ett eller flere andre middel kan oppnås eller er oppnådd.

Som beskrevet heri er mengden av sammensetningen en tilstrekkelig mengde til å redusere størrelsen på en tumor, redusere antallet av cancerceller eller redusere vekstraten for en tumor med minst ca. en hvilken som helst av 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % eller 100 % sammenlignet med den tilsvarende tumorstørrelsen, antallet av cancerceller eller tumorvekstraten hos det samme individet før behandling eller sammenlignet med den tilsvarende aktiviteten hos andre individer som ikke mottar behandlingen. Standard fremgangsmåter kan anvendes til å måle denne effektens størrelsesorden, slik som *in vitro*-assayer med renset enzym, cellebaserte assayer, dyremodeller eller testing på mennesker.

Betegnelsen "proteiner" betyr polypeptider eller polymerer av aminosyrer av en hvilken som helst lengde (inkludert full lengde eller fragmenter), som kan være uforgrenet eller forgrenet, omfatte modifiserte aminosyrer og/eller forstyrres av ikke-aminosyrer. Betegnelsen innbefatter også en aminosyrepolymer som er modifisert naturlig eller ved intervensjon, inkludert for eksempel disulfidbindingsdannelse, glykosylering, lipidering, acetylering, fosforylering eller en hvilken som helst annen manipulering eller modifikasjon. Denne betegnelsen inkluderer også for eksempel polypeptider inneholdende én eller flere analoger av en aminosyre (inkludert for eksempel unaturlige aminosyrer osv.) samt andre modifikasjoner kjent i teknikken. Proteinene beskrevet heri kan være naturlig forekommende, dvs. oppnådd eller avledet fra en naturlig kilde (f.eks. blod) eller syntetisert (f.eks. kjemisk syntetisert eller syntetisert ved rekombinante DNA-teknikker). Eksempel på bærerproteiner er beskrevet heri.

Betegnelsen "antimikrobielt middel" betyr som anvendt heri et middel som er i stand til å inhibere (f.eks. forsinke, redusere, bremse og/eller forebygge) veksten av én eller flere mikroorganismer. Signifikant mikrobiell vekst kan måles

eller angis ved atskillige måter som er kjent i teknikken, slik som én eller flere av følgende: (i) mikrobiell vekst i en sammensetning som er tilstrekkelig til å forårsake én eller flere bivirkninger hos et individ når sammensetningen administreres til individet; (ii) mer enn ca. 10 ganger økning i mikrobiell vekst over en viss tidsperiode (f.eks. over en 24-timers periode) ved ytre kontaminasjon (f.eks. eksponering for $10\text{--}10^3$ kolonidannende enheter ved en temperatur i området fra 20 til 25 °C). Andre tegn på signifikant mikrobiell vekst er beskrevet i US-patentsøknadnr. US20070117744 (U.S.S.N. 11/514,030, inngitt 30. august 2006).

"Sukker" inkluderer som anvendt heri monosakkarider, disakkarider, polysakkarider og derivater eller modifikasjoner derav. Egnede sukkere for sammensetninger beskrevet heri inkluderer for eksempel mannitol, sukrose, fruktose, laktose, maltose og trehalose.

"Farmasøytisk akseptabel" eller "farmakologisk kompatibel" betyr som anvendt heri et materiale som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket, f.eks. kan materialet inkorporeres i en farmasøytisk sammensetning administrert til en pasient uten å forårsake noen signifikante uønskede biologiske effekter eller interagere på en skadelig måte med noen som helst av de andre komponentene i sammensetningen hvori det inngår. Farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienter oppfyller foretrukket de påkrevde standardene for toksikologi- og produksjonstesting og/eller er inkludert i Inactive Ingredient Guide utarbeidet av US Food and Drug Administration.

"Overlevelse" betyr at pasienten forblir levende og inkluderer samlet overlevelse samt progresjonsfri overlevelse.

"Samlet overlevelse" betyr at pasienten forblir levende i en definert tidsperiode, slik som 1 år, 5 år osv. fra tidspunktet for diagnose eller behandling.

"Progresjonsfri overlevelse" betyr at pasienten overlever uten at canceren spres eller forverres.

"Forlengelse av overlevelse" betyr økning av samlet eller progresjonsfri overlevelse hos en behandlet pasient i forhold til en ubehandlet pasient (f.eks. i

forhold til en pasient som ikke er behandlet med en taksannanopartikkelsammensetning).

5 Henvisning til "ikke" betyr generelt som anvendt heri en verdi eller parameter "annet enn" en verdi eller parameter. Hvis et taksan ikke administreres, betyr det for eksempel at et annet middel enn et taksan administreres.

10 Henvisning til "cirka" en verdi eller parameter heri inkluderer (og beskriver) variasjoner som vedrører den verdien eller parameteren per se. Beskrivelse som henviser til "ca. X", inkluderer for eksempel beskrivelse av "X".

15 Som anvendt heri og i de vedlagte patentkravene inkluderer entallsformene "en", "eller", "den" og "det" flertallsformene med mindre sammenhengen klart tilsier noe annet. Det skal forstås at aspekter ved og variasjoner av oppfinnelsen beskrevet heri inkluderer "bestående" og/eller "bestående i det vesentlige av" aspekter og variasjoner.

Fremgangsmåter

20 Det beskrives heri fremgangsmåter for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) ved administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av

25 en tilbakevendende cancer hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein. Den tilbakevendende canceren er spesifikt platinasensitiv. Den tilbakevendende canceren er spesifikt platinaresistent. Den tilbakevendende canceren er spesifikt en hvilken som helst

30 av tilbakevendende eggstokkcancer, tilbakevendende bukhinne- eller eggledercancer, tilbakevendende, ondartet blandet Müllersk tumor og serøs endo.

35 Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein. Det

beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en platinasensitiv tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein. Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende eggstokk- 5 eggstokk- eller eggledercancer (slik som en tilbakevendende epitelial eggstokk- eller eggledercancer). Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende bukhinne- eller eggledercancer. Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende eggledercancer (inkludert for eksempel papillære serøse adenokarsinomer, sarkomer og uroteliale karsinomer). 10

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende 15 administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet tidligere har mottatt kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 3, 6 eller 9 måneder siden fullførelsen av tidligere kjemoterapi. Det 20 beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et 25 bærerprotein (slik som albumin), hvori individet tidligere har mottatt kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 12, 18, 24, 36 eller 48 måneder siden fullførelsen av tidligere kjemoterapi. Den tidligere kjemoterapien har spesifikt en annen virkemekanisme enn den for den taksanbaserte behandlingen. Individet har spesifikt bare vært 30 behandlet med platinabaserte middel før administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt bare vært behandlet med ett doseringsregime før administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt ikke tidligere vært behandlet med en taksanbasert behandling. 35

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende

eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet tidligere har mottatt platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 3, 6 eller 9 måneder siden fullførelsen av den platinabaserte kjemoterapien. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet tidligere har mottatt platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 12, 18, 24, 36 eller 38 måneder siden fullførelsen av den platinabaserte kjemoterapien. I noen utførelsesformer omfatter fremgangsmåten videre administrering til individet av en virkningsfull mengde av et platinabasert middel (slik som karboplatin). Sammensetningen omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein administreres spesifikt ikke i kombinasjon med et platinamiddel, dvs. sammensetningen omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein administreres enten alene eller i kombinasjon med et annet kjemoterapeutisk middel enn et platinabasert middel.

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, for eksempel tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet tidligere har mottatt kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 3, 6 eller 9 måneder før starten av behandlingsfremgangsmåten med taksannanopartikkelsammensetningen. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein

(slik som albumin), hvori individet har mottatt en tidligere kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 12, 18, 24, 36 eller 48 måneder før starten av behandlingsfremgangsmåten med taksannanopartikkelsammensetningen. Den tidligere kjemoterapien har spesifikt en annen virkemekanisme enn den for den taksanbaserte behandlingen. I noen utførelsesformer har individet bare vært behandlet med platinabaserte middel før administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt bare vært behandlet med ett doseringsregime før administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt ikke tidligere vært behandlet med en taksanbasert behandling.

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet tidligere har mottatt platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 3, 6 eller 9 måneder før starten av behandlingsfremgangsmåten med taksannanopartikkelsammensetningen. Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet tidligere har mottatt platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 12, 18, 24, 36 eller 38 måneder før starten av behandlingsfremgangsmåten med taksannanopartikkelsammensetningen. Fremgangsmåten omfatter spesifikt ytterligere administrering til individet av en virkningsfull mengde av et platinabasert middel. I noen utførelsesformer administreres ikke sammensetningen omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein i kombinasjon med et platinamiddel, dvs. sammensetningen omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein enten administreres alene eller administreres i kombinasjon med et kjemoterapeutisk middel andre enn et platinabasert middel.

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet ikke viser symptom på hypersensitivitet (slik som nevropati) før starten av behandlingsfremgangsmåten med taksannanopartikkelsammensetningen. Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet ikke viser et symptom på hypersensitivitet gjennom hele behandlingsperioden. Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori individet ikke viser symptomer på hypersensitivitet ved fullføring av behandlingen.

Sammensetningen omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein administreres spesifikt alene. Det tilveiebringes for eksempel en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori mengden av sammensetningen administrert til individet alene er virkningsfull for å resultere i en komplett respons hos individet. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som

paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori mengden av sammensetningen administrert til individet alene er virkningsfull for å resultere i en partiell respons hos individet.

5 Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende
eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende
administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning
omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et
10 bærerprotein (slik som albumin), hvori mengden av sammensetningen
administrert til individet alene er tilstrekkelig til å produsere en samlet
responsrate hos mer enn ca. en hvilken som helst av 40 %, 50 %, 60 % eller
64 % blant en populasjon av individer behandlet med sammensetningen. Det
tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende
15 cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende
eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende
administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning
omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et
bærerprotein (slik som albumin), hvori mengden av sammensetningen
20 administrert til individet alene er tilstrekkelig til å produsere klinisk fordel hos
mer enn ca. en hvilken som helst av 50 %, 60 %, 70 % eller 77 % blant en
populasjon av individer behandlet med sammensetningen.

Fremgangsmåten omfatter spesifikt administrering til individet av en virkningsfull
25 mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel
og albumin. Fremgangsmåten omfatter spesifikt administrering til individet av en
virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler
omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som
albumin), hvori gjennomsnittlig diameter av nanopartiklene i sammensetningen
30 er mindre enn ca. 200 nm. Fremgangsmåten omfatter spesifikt administrering til
individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende
nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein
(slik som albumin), hvori nanopartiklene omfatter taksan overtrukket med et
overtrekk omfattende bærerproteinet. Fremgangsmåten omfatter spesifikt
35 administrering til individet av en virkningsfull mengde av et *Nab*-paklitaksel (slik
som Abraxane®). Det tilveiebringes for eksempel en fremgangsmåte for
behandling av en platinasensitiv tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller

eggledercancer hos individet, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av *Nab*-paklitaksel eller Abraxane®.

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer (slik som en platinaresistent eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet av ca. 50 mg/m² til ca. 300 mg/m² (inkludert for eksempel ca. 260 mg/m²) *Nab*-paklitaksel eller Abraxane®. *Nab*-paklitaksel eller Abraxane® administreres spesifikt hver tredje uke. *Nab*-paklitaksel eller Abraxane® administreres intravenøst (slik som ved i.v.-infusjon over en periode på ca. 30 minutter eller mindre). *Nab*-paklitaksel eller Abraxane® administreres spesifikt intraperitonealt.

Fremgangsmåtene beskrevet heri er nyttige for en hvilken som helst eller flere av følgende (og kan i forskjellige utførelsesformer således oppnå og/eller inkludere en hvilken som helst eller flere av følgende): 1) reduksjon av ett eller flere symptomer som skyldes tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer); 2) økning av samlet responsrate for en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer); 3) økning av partiell responsrate for en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer); 4) økning av komplett responsrate for en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer); 5) forsinkelse av sykdomsprogresjon hos et individ med en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer); 6) økning av livskvaliteten hos et individ med tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer); 7) forlengelse av total overlevelse hos et individ som har tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer); og 8) forlengelse av progresjonsfri overlevelse hos et individ med tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer).

Det beskrives heri følgelig en fremgangsmåte for reduksjon av ett eller flere symptomer som skyldes en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for reduksjon av ett eller flere symptomer som skyldes en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av Nab-paklitaksel eller Abraxane®.

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for økning av responsrate for tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for økning av responsrate for tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av Nab-paklitaksel eller Abraxane®.

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for forsinkelse av sykdomsprogresjon hos et individ med tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for forsinkelse av sykdomsprogresjon hos et individ med tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstikk-, bukhinne- og eggledercancer), omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av Nab-paklitaksel eller Abraxane®.

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for forlengelse av overlevelse hos et individ som har tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk

- cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin). Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for forlengelse av overlevelse hos et individ som har tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer for eksempel eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer), omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av *Nab*-paklitaksel eller Abraxane®.
- Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori ett eller flere symptomer som skyldes den tilbakevendende canceren, er redusert.
- Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori individet har en partiell respons på behandling ved fullføring av mindre enn ca. en hvilken som helst av én, to, tre, fire, fem, seks, sju eller åtte behandlingssykluser. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori individet har en komplett respons på behandling ved fullføring av mindre enn ca. en hvilken som helst av én, to, tre, fire, fem, seks, sju eller åtte behandlingssykluser. Behandlingssyklusen er spesifikt fire uker. I noen utførelsesformer er behandlingssyklusen tre uker.
- Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori individet er sykdomsfri i minst ca. en hvilken som helst av 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 eller 24 måneder ved fullføring av behandlingen. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ,

omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori individet ikke viser et symptom som skyldes den tilbakevendende canceren i minst ca. en hvilken som helst av 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 eller 24 måneder ved fullføring av behandlingen. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori individet har et redusert CA-125-nivå (slik som et nivå under ca. en hvilken som helst av 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 % av nivået før behandlingen) ved fullføring av behandlingen. I noen utførelsesformer har individet et redusert CA-125-nivå i minst ca. en hvilken som helst av 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 eller 24 måneder ved fullføring av behandlingen.

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering (f.eks. intravenøst eller intraperitonealt) til individet av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaxel) og et bærerprotein (slik som albumin), hvori mengden av taksanet per administrering er minst ca. 50 mg/m² (slik som minst ca. en hvilken som helst av 70 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m² eller 260 mg/m²), og hvori ett eller flere symptomer som skyldes den tilbakevendende canceren, er redusert. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, omfattende administrering (f.eks. intravenøst eller intraperitonealt) til individet av en virkningsfull mengde av Abraxane®, hvori mengden av paklitaxel per administrering er minst ca. 50 mg/m² (slik som minst ca. en hvilken som helst av 70 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m² eller 260 mg/m²), og hvori ett eller flere symptomer som skyldes den tilbakevendende canceren, er redusert. Sammensetningen administreres spesifikt én gang hver tredje uke. Sammensetningen administreres spesifikt ukentlig. Sammensetningen administreres spesifikt tre av fire uker. Individet viser spesifikt ikke et symptom på hypersensitivitet (slik som nevropati) før starten av behandlingen. Individet viser spesifikt ikke et symptom på

hypersensitivitet gjennom hele behandlingsperioden. Individet viser spesifikt ikke et symptom på hypersensitivitet ved fullføring av behandlingen.

5 Taksannanopartikkelsammensetningen administreres spesifikt i kombinasjon med et annet kjemoterapeutisk middel (slik som et platinabasert middel). Taksannanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet (slik som et platinabasert middel) administreres for eksempel samtidig. Betegnelsen "samtidig administrering" betyr som anvendt heri at 10 taksannanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet administreres med en tidsavstand på ikke mer enn ca. 15 minutter, slik som ikke mer enn ca. en hvilket som helst av 10, 5 eller 1 minutt. Når legemidlene administreres samtidig, kan taksanet i nanopartiklene og det andre kjemoterapeutiske middelet være i samme sammensetning (f.eks. en sammensetning omfattende både nanopartiklene og det andre 15 kjemoterapeutiske middelet), eller i separate sammensetninger (f.eks. nanopartiklene er i én sammensetning, og det andre kjemoterapeutiske middelet er i en annen sammensetning). Taksanet og det andre kjemoterapeutiske middelet kan for eksempel være til stede i en enkelt sammensetning inneholdende minst to forskjellige nanopartikler, hvori noen av nanopartiklene i 20 sammensetningen omfatter taksanet og et bærerprotein, og noen av de andre nanopartiklene i sammensetningen omfatter det andre kjemoterapeutiske middelet og et bærerprotein. Bare taksanet er spesifikt i nanopartikler. Samtidig administrering av legemiddelet i nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet kan spesifikt kombineres med supplerende doser av 25 taksanet og/eller det andre kjemoterapeutiske middelet.

Nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet (slik som det platinabaserte middelet) administreres spesifikt sekvensielt. Betegnelsen "sekvensiell administrering" betyr som anvendt heri at taksanet i 30 nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet administreres med en tidsavstand på mer enn ca. 15 minutter, slik som mer enn ca. en hvilken som helst av 20, 30, 40, 50, 60 eller flere minutter. Enten nanopartikkelsammensetningen eller det andre kjemoterapeutiske middelet kan administreres først. Nanopartikkelsammensetningen og det andre 35 kjemoterapeutiske middelet er i separate sammensetninger, som kan være i samme eller forskjellige emballasjer.

Administreringen av nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet er spesifikt parallell, dvs. nanopartikkelsammensetningens administreringsperiode og den for det andre kjemoterapeutiske middelet overlapper hverandre.

5 Nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet administreres spesifikt i de samme behandlingssyklusene.

Doseringsfrekvensen for den legemiddelholdige nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet kan justeres i løpet av behandlingen, basert på administrerende leges bedømmelse. Ved separat administrering kan den legemiddelholdige nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet administreres ved forskjellige doseringsfrekvenser eller intervaller. Den legemiddelholdige nanopartikkelsammensetningen kan for eksempel administreres ukentlig, mens et kjemoterapeutisk middel kan administreres oftere eller sjeldnere. Formulering med vedvarende kontinuerlig frisetting av den legemiddelholdige nanopartikkelen og/eller det kjemoterapeutiske middelet kan spesifikt anvendes. Forskjellige formuleringer og anordninger for oppnåelse av vedvarende frisetting er kjent i teknikken.

10

15

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til individet a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel. Egnede platinabaserte middel inkluderer karboplatin, cisplatin og oksaliplatin. Det platinabaserte middelet er spesifikt karboplatin. Taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres spesifikt samtidig.

20

25

30

35 Taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet

administreres spesifikt sekvensielt. Taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres spesifikt parallelt.

5 Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende
eggstokk-cancer hos et individ, omfattende administrering til individet: a) en
virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler
omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som
albumin), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel. Det
10 tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av en primær
bukhinne-cancer hos et individ, omfattende administrering til individet av: a) en
virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler
omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et bærerprotein (slik som
albumin), og b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel.

15 Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende
cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende
eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende
administrering til individet: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning
omfattende nanopartikler omfattende et taksan (slik som paklitaksel) og et
20 bærerprotein (slik som albumin), og b) en virkningsfull mengde av et
platinabasert middel, hvori taksannanopartikkelsammensetningen og det
platinabaserte middelet administreres parallelt. Det tilveiebringes spesifikt en
fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som en
tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-,
25 bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende administrering til
individet: a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende
nanopartikler omfattende et paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®), og
b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel, hvori
paklitakselnanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet
30 administreres parallelt.

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende
cancer (slik som en tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende
eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) hos et individ, omfattende
35 administrering (f.eks. intravenøst eller intraperitonealt) til individet: a) en
virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler
omfattende et paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®), hvori mengden

av paklitakselet i sammensetningen er minst ca. 40 mg/m² (inkludert for eksempel ca. en hvilken som helst av 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m² eller 200 mg/m²); b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel (slik som det platinabaserte middelet ved mengden av AUC3, AUC4, eller AUC6), hvori taksannanopartikkelsammensetningen og det platinabaserte middelet administreres parallelt. Fremgangsmåten omfatter spesifikt administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC6 hver fjerde uke i samme behandlingssyklus. Fremgangsmåten omfatter spesifikt administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC5 hver fjerde uke i samme behandlingssyklus. Fremgangsmåten omfatter spesifikt intravenøs administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og intravenøs administrering av et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC5 hver fjerde uke i samme behandlingssyklus. Individet behandles spesifikt med minst en hvilken som helst av ca. én, to, tre, fire, fem, seks, sju, åtte eller flere slike behandlingssykluser.

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av tilbakevendende eggstokkancer, omfattende intravenøs administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og intravenøs administrering av et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC5 (eller AUC6) hver fjerde uke i samme behandlingssyklus. Det tilveiebringes spesifikt en fremgangsmåte for behandling av primær bukhinneccancer, omfattende intravenøst administrering av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende paklitaksel og et albumin (slik som Abraxane®) ved ca. 100 mg/m², tre av fire uker, og intravenøs administrering av et platinabasert middel (slik som karboplatin) AUC5 (eller AUC6) hver fjerde uke i samme behandlingssyklus. Individet behandles spesifikt med minst en hvilken som helst av ca. én, to, tre, fire, fem, seks, sju, åtte eller flere slike behandlingssykluser.

Individ med tilbakevendende cancer

Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende cancer (slik som tilbakevendende gynekologisk cancer, f.eks. tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer) hos et individ. En "tilbakevendende" cancer er én som har vokst på nytt, enten på det initiale stedet eller på et fjerntliggende sted, etter en respons på initial behandling. Tidsrommet mellom fullførelsen av initial behandling og utviklingen av tilbakevendende sykdom er spesifikt lengre enn ca. 3 måneder, inkludert for eksempel lengre enn ca. en hvilken som helst av 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 eller 11 måneder. Tidsrommet mellom fullførelsen av initiell behandling og utviklingen av tilbakevendende sykdom er spesifikt lengre enn ca. 12 måneder, inkludert for eksempel lengre enn ca. en hvilken som helst av 14, 16, 18, 20, 22, 24, 36 eller 48 måneder.

Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende gynekologisk cancer. "Gynekologisk cancer" betyr som anvendt heri en cancer som oppstår i de kvinnelige reproduksjonsorganene. Det inkluderer cancere i livmorhals, eggledere, eggstokker, livmor, vagina og vulva. Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende eggstokkcancer. Canceren er spesifikt epitelial eggstokkcancer. Eksempel på histologiske klassifikasjoner av epitelial eggstokkcancer inkluderer: serøse cystomer (f.eks. serøse godartede cystadenomer, serøse cystadenomer med proliferende aktivitet til epitelcellene og nukleære abnormaliteter, men med ingen infiltrativ destruktiv vekst, eller serøse cystadenokarsinomer), mucinøse cystomer (f.eks. mucinøse godartede cystadenomer, mucinøse cystadenomer med prolifererende aktivitet til epitelcellene og nukleære abnormaliteter, men med ingen infiltrativ destruktiv vekst, eller mucinøse cystadenokarsinomer), endometrioider tumorer (f.eks. endometrioider godartede cyster, endometrioider tumorer med prolifererende aktivitet til epitelcellene og nukleære abnormaliteter, men med ingen infiltrativ destruktiv vekst, eller endometrioider adenokarcinomer), klare celletumorer (mesonefroidtumorer) (f.eks. godartede klare celletumorer, klare celletumorer med prolifererende aktivitet til epitelcellene og nukleære abnormaliteter, men med ingen infiltrativ destruktiv vekst, eller klare cellecystadenokarsinomer), uklassifiserte tumorer som ikke kan tildeles til én av ovennevnte grupper, eller andre ondartede tumorer.

Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende kjønnselletumor i eggstokk. Eksempel på histologiske undertyper inkluderer dysgerminomer eller

- andre kjønnscelletumorer (*f.eks.* endodermale sinustumorer slik som hepatoide eller intestinale tumorer, embryonale karsinomer, olyembryomer, koriokarsinomer, teratomer eller blandede former av tumorer). Eksempel på teratomer er umodne teratomer, modne teratomer, faste teratomer og cystiske teratomer (*f.eks.* dermoide cyster slik som modne cystiske teratomer og dermoide cyster med ondartet transformasjon). Noen teratomer er monodermale og svært spesialiserte, slik som struma ovarii, karsinoid, struma ovarii og karsinoid eller andre (*f.eks.* ondartet nevroektodermal og ependymomer).
- 10 Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende bukhinne-cancer. Den tilbakevendende canceren er spesifikt en tilbakevendende eggledercancer (inkludert for eksempel papillære serøse adenokarsinomer, sarkomer og uroteliale karsinomer). Andre tilbakevendende cancere, slik som tilbakevendende ondartet blandet mulleriantumor og serøs endo, kan også behandles.
- 15 Rekurrens av eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer kan for eksempel bestemmes basert på bimanuelle bekkenundersøkelser, flere målinger av CA-125 eller andre tumormarkører, én eller flere bildediagnostiske studierevurderinger og second-look-laparotomi. Bildediagnostiske studier, slik som CT, PET eller en
- 20 CT/PET-kombinasjon, kan også anvendes. I noen utførelsesformer kan rekurrens av eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer bestemmes basert på responsevurderingskriterier i faste tumorer (RECIST).
- 25 "Individ" betyr som anvendt heri menneske. Individet er spesifikt en kvinne som er ca. 40 til ca. 85 år gammel, inkludert for eksempel ca. 60 til ca. 70 år gammel. Individet har spesifikt en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-ytelsesstatus på 0–2 (slik som en hvilken som helst av 0, 1 eller 2) før administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt tidligere mottatt en kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i
- 30 mer enn ca. en hvilken som helst av 3, 6 eller 9 måneder siden fullførelsen av tidligere kjemoterapi. Individet har spesifikt tidligere mottatt en kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 12, 18, 24, 36 eller 48 måneder siden fullførelsen av tidligere kjemoterapi. Den tidligere kjemoterapien har spesifikt en annen virkemekanisme enn den for taksanet. I
- 35 noen utførelsesformer har individet bare vært behandlet med platinabaserte middel før administreringen av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt bare vært behandlet med ett doseringsregime før administreringen

av taksannanopartikkelsammensetningen. Individet har spesifikt ikke tidligere vært behandlet med en taksanbasert behandling.

- 5 Når fremgangsmåten spesifikt er rettet mot behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer, bekreftes individet å ha en eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer histologisk eller cytologisk. Individet bestemmes spesifikt til å ha en eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer basert på RECIST. I noen utførelsesformer har individet spesifikt et forhøyet blodnivå av cancerantigen 125 (CA-125, f.eks. et CA-125-nivå på mer enn ca. 40, 50, 60, 10 70, 80 eller 90 enheter/ml, eller ca. 2x, 3x, 4x eller mer av den øvre grensen for et normalt CA-125-nivå). Individet har spesifikt et endret ekspresjonsnivå av en annen markør som er indikativ for en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer.
- 15 Individet som behandles, kan ha én eller flere risikofaktorer assosiert med en høyere sannsynlighet for å utvikle eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer. Disse risikofaktorene inkluderer alder, kjønn, rase, kosthold, tidligere sykdomshistorie, nærvær av forløpersykdom, genetiske (dvs. arvelige) vurderinger og miljøeksponering. Individet kan spesifikt være et menneske som 20 er genetisk eller på annen måte predisponert for å utvikle eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer, særlig tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer.
- 25 Individer med risiko for eggstokk-, bukhinne- og eggledercancer inkluderer for eksempel dem som har slektninger som har hatt denne sykdommen, og dem hvis risiko bestemmes ved analyse av genetiske eller biokjemiske markører. Individet kan for eksempel være et menneske som har et gen, en genetisk mutasjon eller polymorfisme assosiert med eggstokkkancer (f.eks. BRCA1 eller BRCA2) eller har én eller flere ekstra kopier av et gen assosiert med 30 eggstokkkancer (f.eks. én eller flere ekstra kopier av HER2-genet). Individet er spesifikt HER2-positivt. Individet er alternativt HER2-negativt. Eggstokkkanceren er spesifikt assosiert med basalcellenevus (Gorlin)-syndrom, multippel endokrin neoplasi type 1 (MEN1) eller arvelig ikke-polyposetykktarmscancer (HNPCC).
- 35 Individet tilfredsstiller spesifikt minst to av kriteriene beskrevet ovenfor. Individet har for eksempel en målbar sykdom ved RECIST og et forhøyet blodnivå av CA-125. Det bekreftes spesifikt at individet har en eggstokkkancer

histologisk eller cytologisk og bare har vært behandlet med platinabaserte middel før administrering av nanopartikkelsammensetningene beskrevet ovenfor. Individet tilfredsstiller spesifikt minst et hvilket som helst av to, tre, fire, fem eller flere kriterier beskrevet ovenfor. Individet tilfredsstiller spesifikt alle kriteriene beskrevet ovenfor.

I noen utførelsesformer er den tilbakevendende canceren platinasensitiv. Individet har for eksempel tidligere mottatt platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 3, 6 eller 9 måneder siden fullførelsen av den platinabaserte kjemoterapien. Individet har spesifikt tidligere mottatt tidligere platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. en hvilken som helst av 12, 18, 24, 36 eller 48 måneder siden fullførelsen av den platinabaserte kjemoterapien. I noen utførelsesformer er den tilbakevendende canceren en platinasensitiv eggstokkancer. I noen utførelsesformer er den tilbakevendende canceren en platinasensitiv bukhinne- eller eggledercancer. I noen utførelsesformer er den tilbakevendende canceren en platinasensitiv eggledercancer.

Den tilbakevendende canceren (slik som en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer) er spesifikt platinaresistent. "Platinaresistent" cancer betyr at individet med cancer har progresjon mens det mottar platinabasert kjemoterapi (dvs. pasienten er "platinarefraktær").

"Platinabasert kjemoterapi" betyr behandling med ett eller flere platinabaserte kjemoterapeutiske middel, eventuelt i kombinasjon med ett eller flere andre kjemoterapeutiske middel. Et "platinabasert kjemoterapeutisk middel" omfatter en organisk forbindelse som inneholder platina som en integrert del av molekylet. Disse midlene antas å inhibere cellevekst ved å danne reaktive platinakomplekser som danner intratråd- og intertråd-kryssbinding av DNA-molekyler og inhiberer DNA-syntese. Eksempel på platinabaserte kjemoterapeutiske middel inkluderer karboplatin, cisplatin og oksaliplatin. Den platinabaserte kjemoterapien omfatter spesifikt behandling med bare platinabaserte middel. I noen utførelsesformer omfatter den platinabaserte kjemoterapien behandling med karboplatin.

Dosering og administreringsmåte

Mengden av sammensetningen administrert til et individ (slik som et menneske) kan variere med den særlige sammensetningen, administreringsmåten og den særlige typen av tilbakevendende cancer som behandles. Mengden bør være

5 tilstrekkelig til å produsere en ønskelig gunstig effekt. Mengden av sammensetningen er for eksempel virkningsfull for å resultere i en objektiv respons (slik som en partiell respons eller en komplett respons). Mengden av taksannanopartikkelsammensetningen er for eksempel tilstrekkelig til å resultere i en komplett respons hos individet. Mengden av

10 taksannanopartikkelsammensetningen er for eksempel tilstrekkelig til å resultere i en partiell respons hos individet. Mengden av taksannanopartikkelsammensetningen administrert (f.eks. administrert alene) er spesifikt tilstrekkelig til å produsere en samlet responsrate på mer enn ca. en hvilken som helst av 40 %, 50 %, 60 % eller 64 % blant en populasjon av

15 individer behandlet med taksannanopartikkelsammensetningen. Responser for et individ på behandlingen ifølge fremgangsmåtene beskrevet heri kan bestemmes for eksempel basert på RECIST eller CA-125-nivå. Når CA-125 anvendes, kan en komplett respons for eksempel defineres som en tilbakegang til en normalområdeverdi på minst 28 dager fra forbehandlingsverdien. En

20 partikkelrespons kan defineres som en vedvarende over 50 % reduksjon fra forbehandlingsverdien.

Mengden av sammensetningen er spesifikt tilstrekkelig til å forlenge progresjonsfri overlevelse av individet (f.eks. som målt etter RECIST eller CA-125-enderinger). Mengden av sammensetningen er tilstrekkelig til å forlenge

25 samlet overlevelse av individet. Mengden av sammensetningen (f.eks. når den administreres sammen) er tilstrekkelig til å produsere klinisk fordel på mer enn ca. en hvilken som helst av 50 %, 60 %, 70 % eller 77% blant en populasjon av individer behandlet med taksannanopartikkelsammensetningen.

30

Mengden av taksanet (f.eks. paklitaksel) i sammensetningen er spesifikt under nivået som induserer en toksikologisk effekt (dvs. en effekt over et klinisk akseptabelt toksisitetsnivå) eller er på et nivå hvor en potensiell bivirkning kan styres eller tolereres når sammensetningen administreres til individet. Mengden

35 av sammensetningen er spesifikt nær en største tolerert dose (MTD) av sammensetningen etter det samme doseringsregimet. Mengden av

sammensetningen er spesifikt mer enn ca. en hvilken som helst av 80 %, 90 %, 95 % eller 98 % av MTD.

- 5 Mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) i sammensetningen er spesifikt inkludert i et hvilket som helst av følgende områder: ca. 0,5 til ca. 5 mg, ca. 5 til ca. 10 mg, ca. 10 til ca. 15 mg, ca. 15 til ca. 20 mg, ca. 20 til ca. 25 mg, ca. 20 til ca. 50 mg, ca. 25 til ca. 50 mg, ca. 50 til ca. 75 mg, ca. 50 til ca. 100 mg, ca. 75 til ca. 100 mg, ca. 100 til ca. 125 mg, ca. 125 til ca. 150 mg, ca. 150 til ca. 175 mg, ca. 175 til ca. 200 mg, ca. 200 til ca. 225 mg, ca. 225 til ca. 250 mg, 10 ca. 250 til ca. 300 mg, ca. 300 til ca. 350 mg, ca. 350 til ca. 400 mg, ca. 400 til ca. 450 mg eller ca. 450 til ca. 500 mg. Mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) eller derivat derav i den virkningsfulle mengden av sammensetningen (f.eks. en enhetsdoseringsform) er spesifikt fra ca. 5 mg til ca. 500 mg, slik som ca. 30 mg til ca. 300 mg eller ca. 50 mg til ca. 200 mg.
- 15 Konsentrasjonen av taksanet (f.eks. paklitaksel) i sammensetningen er spesifikt fortynnet (ca. 0,1 mg/ml) eller konsentrert (ca. 100 mg/ml), inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 0,1 til ca. 50 mg/ml, ca. 0,1 til ca. 20 mg/ml, ca. 1 til ca. 10 mg/ml, ca. 2 mg/ml til ca. 8 mg/ml, ca. 4 til ca. 6 mg/ml, ca. 5 mg/ml. Konsentrasjonen av taksanet (f.eks. paklitaksel) er 20 spesifikt minst ca. en hvilken som helst av 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml eller 50 mg/ml.
- 25 Eksempel på virkningsfulle mengder av et taksan (f.eks. paklitaksel) i nanopartikkelsammensetningen inkluderer ca. en hvilken som helst av 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 30 1000 mg/m² eller 1080 mg/m² av et taksan (f.eks. paklitaksel). Sammensetningen inkluderer spesifikt mindre enn ca. en hvilken som helst av 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m² eller 30 mg/m² av et taksan (f.eks. 35 paklitaksel). Mengden av taksanet (f.eks. paklitaksel) per administrering er spesifikt mindre enn ca. en hvilken som helst av 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m²,

10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m² eller 1 mg/m². Den virkningsfulle mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) i sammensetningen er spesifikt inkludert i et hvilket som helst av følgende områder: ca. 1 til ca. 5 mg/m², ca. 5 til ca. 10 mg/m², ca. 10 til ca. 25 mg/m², ca. 25 til ca. 50 mg/m², ca. 50 til ca. 75 mg/m², ca. 75 til ca. 100 mg/m², ca. 100 til ca. 125 mg/m², ca. 125 til ca. 150 mg/m², ca. 150 til ca. 175 mg/m², ca. 175 til ca. 200 mg/m², ca. 200 til ca. 225 mg/m², ca. 225 til ca. 250 mg/m², ca. 250 til ca. 300 mg/m², ca. 300 til ca. 350 mg/m² eller ca. 350 til ca. 400 mg/m². Den virkningsfulle mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) i sammensetningen er foretrukket ca. 5 til ca. 300 mg/m², slik som ca. 100 til ca. 150 mg/m², ca. 120 mg/m², ca. 130 mg/m² eller ca. 140 mg/m².

For et hvilket som helst av de ovennevnte aspektene inkluderer den virkningsfulle mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) i sammensetningen spesifikt minst ca. en hvilken som helst av 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg eller 20 mg/kg. Den virkningsfulle mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) i sammensetningen inkluderer spesifikt mindre enn ca. en hvilken som helst av 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg eller 1 mg/kg av et taksan (f.eks. paklitaksel).

Eksempel på doseringsfrekvenser inkluderer ukentlig uten avbrudd; ukentlig, tre av fire uker; én gang hver tredje uke; én gang annenhver uke; ukentlig, to av tre uker. Sammensetningen administreres spesifikt ca. én gang hver 2. uke, én gang hver 3. uke, én gang hver 4. uke, én gang hver 6. uke eller én gang hver 8. uke. Sammensetningen administreres spesifikt minst ca. en hvilken som helst av 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x eller 7x (dvs. daglig) i uken. Intervallene mellom hver administrering er spesifikt mindre enn ca. en hvilken som helst av 6 måneder, 3 måneder, 1 måned, 20 dager, 15 dager, 12 dager, 10 dager, 9 dager, 8 dager, 7 dager, 6 dager, 5 dager, 4 dager, 3 dager, 2 dager eller 1 dag. Intervallene mellom hver administrering er spesifikt mer enn ca. en hvilken som helst av 1 måned, 2 måneder, 3 måneder, 4 måneder, 5 måneder, 6 måneder, 8 måneder eller 12 måneder. Det er spesifikt ingen avbrudd i doseringsskjemaet. Intervallet mellom hver administrering er spesifikt ikke mer enn ca. en uke.

Administreringen av sammensetningen kan forlenges over en spesifikk forlenget tidsperiode, slik som fra ca. en måned opp til ca. sju år. Sammensetningen administreres spesifikt over en periode på minst ca. en hvilken som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 eller 84 måneder.

5 Taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav administreres spesifikt over en periode på minst én måned, hvori intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. en uke, og hvori dosen av taksanet (f.eks. paklitaksel) ved hver administrering er ca. 0,25 mg/m² til ca. 75 mg/m², slik som ca. 0,25 mg/m² til ca. 25 mg/m² eller ca. 25 mg/m² til ca. 50 mg/m².

10

Doseringen av et taksan (f.eks. paklitaksel) i en nanopartikkelsammensetning kan spesifikt være fra 5–400 mg/m² ved administrering etter et 3 ukers skjema, eller 5–250 mg/m² ved administrering etter et ukentlig skjema. Mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) er for eksempel ca. 60 til ca. 300 mg/m² (f.eks. ca. 260 mg/m²).

15

Andre eksempel på doseringsskjema for administrering av nanopartikkelsammensetningen (f.eks. paklitaksel/albuminnanopartikkelsammensetning) inkluderer 100 mg/m², ukentlig, uten avbrudd; 75 mg/m² ukentlig, 3 av fire uker; 100 mg/m², ukentlig, 3 av 4 uker; 125 mg/m², ukentlig, 3 av 4 uker; 125 mg/m², ukentlig, 2 av 3 uker; 130 mg/m², ukentlig, uten avbrudd; 175 mg/m², én gang hver 2 uke; 260 mg/m², én gang hver 2 uke; 260 mg/m², én gang hver 3 uke; 180–300 mg/m², hver tredje uke; 60–175 mg/m², ukentlig, uten avbrudd; 20–150 mg/m² to ganger i uken; og 150–250 mg/m² to ganger i uken. Sammensetningens doseringsfrekvens kan justeres i løpet av behandlingen basert på administrerende leges bedømmelse.

20

25

30

Individet behandles spesifikt for minst ca. en hvilken som helst av én, to, tre, fire, fem, seks, sju, åtte, ni eller ti behandlingssykluser.

35

Sammensetningene beskrevet heri muliggjør infusjon av sammensetningen til et individ over en kortere infusjonstid enn ca. 24 timer. Sammensetningen administreres for eksempel over en infusjonsperiode på mindre enn ca. en hvilken som helst av 24 timer, 12 timer, 8 timer, 5 timer, 3 timer, 2 timer, 1 time, 30 minutter, 20 minutter eller 10 minutter. I noen utførelsesformer administreres sammensetningen over en infusjonsperiode på ca. 30 minutter.

- Det beskrives heri en fremgangsmåte for behandling av cancer hos et individ ved parenteral administrering til individet (f.eks. et menneske) av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler som omfatter et taksan (f.eks. paklitaksel) og et bærerprotein (f.eks. albumin slik som humant serumalbumin). Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling av cancer hos et individ ved intravenøs, intraarteriell, intramuskulær, subkutan, inhalerende, oral, intraperitoneal, nasal eller intratrakeal administrering til individet (f.eks. et menneske) av en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler som omfatter et taksan (f.eks. paklitaksel) og et bærerprotein (f.eks. albumin slik som humant serumalbumin). Administreringsveien er spesifikt intraperitoneal. Administreringsveien er spesifikt intravenøs, intraarteriell, intramuskulær eller subkutan. Ca. 5 mg til ca. 500 mg, slik som ca. 30 mg til ca. 300 mg eller ca. 50 til ca. 500 mg, av taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav administreres per dose. Taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav er det eneste farmasøytisk aktive middelet for behandling av cancer som er i sammensetningen. Fremgangsmåten omfatter spesifikt intraperitoneal administrering av sammensetning omfattende nanopartikler som omfatter et taksan (f.eks. paklitaksel) og et bærerprotein (f.eks. albumin slik som humant serumalbumin) ved en dose på en hvilken som helst av ca. 60 mg/m², 80 mg/m², 100 mg/m², 125 mg/m² og 150 mg/m².
- En hvilken som helst av sammensetningene beskrevet heri kan administreres til et individ (slik som et menneske) via forskjellige veier, inkludert for eksempel intravenøs, intraarteriell, intraperitoneal, intrapulmonær, oral, inhalerende, intravesikulær, intramuskulær, intratrakeal, subkutan, intraokular, intratekal, transmukosal og transdermal. Formulering med vedvarende kontinuerlig frisetting av sammensetningen kan spesifikt anvendes. I én variasjon av oppfinnelsen kan nanopartikler (slik som albuminnanopartikler) av forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres ved en hvilken som helst akseptabel vei, inkludert oralt, intramuskulært, transdermalt, intravenøst, gjennom en inhalator eller andre systemer for luftbåren administrering og lignende.
- I noen utførelsesformer kan paklitakselholdig nanopartikkelsammensetning administreres med en annen terapeutisk forbindelse og/eller en annen behandling. Doseringsfrekvensen for den paklitakselholdige

- nanopartikkelsammensetningen og den andre forbindelsen kan justeres i løpet av behandlingen basert på administrerende leges bedømmelse. I noen utførelsesformer administreres de første og andre behandlingene samtidig, sekvensielt eller parallelt. Ved separat administrering kan den taksan (f.eks. paklitaksel)-holdige nanopartikkelsammensetningen og den andre forbindelsen administreres ved forskjellig doseringsfrekvens eller intervaller. Den taksan (f.eks. paklitaksel)-holdige nanopartikkelsammensetningen kan administreres ukentlig, mens en andre forbindelse kan administreres sjeldnere eller oftere. Formulering med vedvarende kontinuerlig frisetting av den taksanholdige partikkelen (f.eks. paklitakselholdig) og/eller den andre forbindelsen kan spesifikt anvendes. Forskjellige formuleringer og anordninger for oppnåelse av vedvarende frisetting er kjent i teknikken. En kombinasjon av administreringskonfigurasjonene beskrevet heri kan anvendes.
- 15 Når taksannanopartikkelsammensetningene administreres i kombinasjon med et annet kjemoterapeutisk middel, kan nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet administreres ved hjelp av samme administreringsvei eller forskjellige administreringsveier. Taksanet i nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet administreres spesifikt i et forhåndsbestemt forhold (både for samtidig og sekvensiell administrering). Vektforholdet mellom taksanet i nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet er ca. 1 til 1. I noen utførelsesformer kan vektforholdet være mellom ca. 0,001 til ca. 1 og ca. 1000 til ca. 1, eller mellom ca. 0,01 til ca. 1 og 100 til ca. 1. Vektforholdet mellom taksanet i nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet er spesifikt mindre enn ca. en hvilken som helst av 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 og 1:1. Vektforholdet mellom taksanet i nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet er spesifikt mer enn ca. en hvilken som helst av 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1.
- 35 Dosene påkrevd for taksanet og/eller det andre kjemoterapeutiske middelet kan (men ikke nødvendigvis) være lavere enn hva som normalt er påkrevd når hvert middel administreres alene. En subterapeutisk mengde av legemiddelet i nanopartikkelsammensetningen og/eller det andre kjemoterapeutiske middelet administreres således. "Subterapeutisk mengde" eller "subterapeutisk nivå" betyr en mengde som er mindre enn den terapeutiske mengden, dvs. mindre

enn mengden som normalt anvendes når legemiddelet i nanopartikkelsammensetningen og/eller det andre kjemoterapeutiske middelet administreres alene. Reduksjonen kan gjenspeiles med hensyn til mengden administrert ved en bestemt administrering og/eller mengden administrert over en bestemt tidsperiode (reduisert frekvens).

Tilstrekkelig kjemoterapeutisk middel administreres spesifikt for å muliggjøre reduksjon av den normale dosen av legemiddelet i nanopartikkelsammensetningen påkrevd for å gi samme behandlingsgrad ved minst ca. en hvilken som helst av 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % eller mer. Tilstrekkelig legemiddel i nanopartikkelsammensetningen administreres spesifikt for å muliggjøre reduksjon av den normale dosen av det andre kjemoterapeutiske middelet påkrevd for å gi samme behandlingsgrad ved minst ca. en hvilken som helst av 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % eller mer.

Dosen av både taksanet i nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet reduseres spesifikt sammenlignet med den tilsvarende normale dosen av hver når den administreres alene. Både taksanet i nanopartikkelsammensetningen og det andre kjemoterapeutiske middelet administreres spesifikt på et subterapeutisk, dvs. redusert, nivå. Dosen av nanopartikkelsammensetningen og/eller det andre kjemoterapeutiske middelet er spesifikt i det vesentlige mindre enn den etablerte største toksiske dosen (MTD). Dosen av nanopartikkelsammensetningen og/eller det andre kjemoterapeutiske middelet er for eksempel mindre enn ca. 50 %, 40 %, 30 %, 20 % eller 10 % av MTD.

Metronomiske behandlingsregimer

Det beskrives også heri metronomiske behandlingsregimer for en hvilken som helst av fremgangsmåtene for behandling og fremgangsmåtene for administrering beskrevet heri. Eksempel på metronomiske behandlingsregimer og anvendelsen av metronomiske behandlingsregimer er beskrevet nedenfor og beskrevet i U.S.S.N. 11/359 286, inngitt 21. februar 2006, publisert som US-publikasjon nr. 2006/0263434 (slik som dem beskrevet i paragrafene [0138] til [0157]). Nanopartikkelsammensetningen administreres spesifikt over en periode

på minst én måned, hvori intervallet mellom hver administrering ikke er på mer enn ca. en uke, og hvori dosen av taksanet (f.eks. paklitaksel) ved hver administrering er ca. 0,25 % til ca. 25 % av dens største tolererte dose ifølge et tradisjonelt doseringsregime. Nanopartikkelsammensetningen administreres

5 spesifikt over en periode på minst to måneder, hvori intervallet mellom hver administrering ikke er på mer enn ca. en uke, og hvori dosen av taksanet (f.eks. paklitaksel) ved hver administrering er ca. 1 % til ca. 20 % av dens største tolererte dose ifølge et tradisjonelt doseringsregime. Dosen av et taksan (f.eks., paklitaksel) per administrering er spesifikt mindre enn ca. en hvilken som helst

10 av 25 %, 24 %, 23 %, 22 %, 20 %, 18 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % eller 1 % av den største tolererte dosen. I noen utførelsesformer administreres sammensetningen minst ca. en hvilken som helst av 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x eller 7x (dvs. daglig) i uken. Intervallene mellom hver administrering er spesifikt mindre enn ca. en hvilken

15 som helst av 6 måneder, 3 måneder, 1 måned, 20 dager, 15 dager, 12 dager, 10 dager, 9 dager, 8 dager, 7 dager, 6 dager, 5 dager, 4 dager, 3 dager, 2 dager eller 1 dag. I noen utførelsesformer er intervallene mellom hver administrering mer enn ca. en hvilken som helst av 1 måned, 2 måneder, 3 måneder, 4 måneder, 5 måneder, 6 måneder, 8 måneder eller 12 måneder.

20 Sammensetningen administreres spesifikt over en periode på minst ca. en hvilken som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 eller 84 måneder.

Bærerproteiner

25 Det tilveiebringes også heri sammensetninger omfattende nanopartikler som omfatter et taksan, og et bærerprotein til anvendelse i fremgangsmåter for behandling, fremgangsmåter for administrering og doseringsregimer beskrevet heri. I noen utførelsesformer er bærerproteinet albumin. I noen utførelsesformer

30 er bærerproteinet humant serumalbumin.

Eksempel på egnede bærerproteiner inkluderer proteiner normalt påvist i blod eller plasma, som inkluderer albumin, immunglobulin inkludert IgA, lipoproteiner, apolipoprotein B, α -syreglykoprotein, β -2-makroglobulin,

35 tyroglobulin, transferin, fibronektin, faktor VII, faktor VIII, faktor IX, faktor X og lignende. I noen utførelsesformer er bærerproteinet et ikke-blodprotein, slik som

kasein, α -laktalbumin eller β -laktoglobulin. Bærerproteinene kan enten være av naturlig opprinnelse eller syntetisk fremstilt. Den farmasøytisk akseptable bæreren omfatter albumin, slik som humant serumalbumin (HSA). HSA er et svært løselig globularprotein av M_r 65K og består av 585 aminosyrer. HSA er det hyppigst forekommende proteinet i plasmaet og representerer 70–80 % av det kolloide osmotiske trykket av humant plasma. HSAs aminosyresekvens inneholder totalt 17 disulfidbroer, ett fritt tiol (Cys 34) og et enkelt tryptofan (Trp 214). Andre albuminer er betraktet, slik som bovint serumalbumin. Anvendelse av slike ikke-humane albuminer kan for eksempel være egnet i sammenheng med anvendelse av disse sammensetningene hos ikke-humane pattedyr, slik som veterinærdyr (inkludert kjæledyr og husdyr).

Humant serumalbumin (HSA) har multiple hydrofobe bindingssteder (til sammen åtte for fettsyrer, en endogen ligand av HSA) og binder et mangfold av legemiddel, spesielt nøytrale og negativt ladde hydrofobe forbindelser (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). To høyaffinitetsbindingssteder er foreslått i underdomenene IIA og IIIA i HSA, som er svært langstrakte hydrofobe lommer med ladde lysin- og argininrester nær overflaten, hvilke fungerer som bindingspunkter for polare ligandtrekk (se f.eks. Fehske et al., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687–92 (1981), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379–99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131–40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827–35 (1998), Sugio et al., *Protein. Eng.*, 12, 439–46 (1999), He et al., *Nature*, 358, 209–15 (1992) og Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153–203 (1994)).

Bærerproteinet (f.eks. albumin) i sammensetningen tjener generelt som bærer for taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav, dvs. bærerproteinet i sammensetningen gjør taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav enklere suspenderbare i et vandig medium eller bidrar til å opprettholde suspensjonen sammenlignet med sammensetninger ikke omfattende et bærerprotein. Dette kan unngå anvendelsen av toksiske løsemiddel for oppløsning av taksanet (f.eks. paklitaksel) og kan derved redusere én eller flere bivirkninger av administrering av taksanet (f.eks. paklitaksel) til et individ (f.eks. menneske). Sammensetningen er spesifikt i det vesentlige fri (f.eks. fri) for organiske løsemiddel eller surfaktanter. En sammensetning er "i det vesentlige fri for organisk løsemiddel" eller "i det vesentlige fri for surfaktant" hvis mengden av organisk løsemiddel eller surfaktant i sammensetningen ikke er tilstrekkelig til å

- forårsake én eller flere bivirkninger hos et individ når sammensetningen administreres til individet. Nanopartiklene i sammensetningen har spesifikt en fast kjerne. Nanopartiklene i sammensetningen har spesifikt en kjerne som ikke er vandig (dvs. annet enn vandig kjerne). Nanopartiklene av sammensetningen mangler spesifikt en polymer matrise. Nanopartiklene av sammensetningen er spesifikt filtersteriliserbare. Nanopartiklene i sammensetningen omfatter spesifikt minst ett kryssbundet bærerprotein. Nanopartiklene i sammensetningen omfatter spesifikt minst ti prosent av et bærerprotein som er kryssbundet.
- 10 Taksanet (f.eks. paklitaksel) "stabiliseres" i en vandig suspensjon hvis det forblir suspendert i et vandig medium (f.eks. uten synlig utfelling eller sedimentering) over en forlenget tidsperiode, slik som i minst ca. en hvilken som helst av 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 eller 72 timer. Suspensjonen er generelt, men ikke nødvendigvis, egnet til administrering til et
- 15 individ (f.eks. menneske). Suspensjonens stabilitet evalueres generelt (men ikke nødvendigvis) ved oppbevaringstemperatur, slik som romtemperatur (f.eks. 20–25 °C) eller under kjølige betingelser (f.eks. 4 °C). En suspensjon er for eksempel stabil ved en oppbevaringstemperatur hvis ingen flokkulering eller partikkelagglomerering er synlig for det blotte øye eller kan ses under optisk
- 20 mikroskop ved 1000 ganger, ca. femten minutter etter fremstilling av suspensjonen. Stabilitet kan også evalueres under akselererte testbetingelser, slik som ved en temperatur som er høyere enn ca. 40 °C.
- 25 Sammensetningen omfatter spesifikt nanopartikler omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående i det vesentlige av) et taksan (f.eks. paklitaksel) og et bærerprotein. Når taksanet (f.eks. paklitaksel) er i væskeform, omtales partiklene eller nanopartiklene også som dråper eller nanodråper. Taksan er spesifikt overtrukket med bærerproteinet. Partikler (slik som nanopartikler) av dårlig vannløselige farmasøytiske middel er beskrevet i for eksempel US-patent
- 30 nr. 5,916,596, 6,506,405 og 6,537,579 og også i US-patent US-patentsøknad nr. nr. 2005/0004002A1.
- 35 Mengden av bærerprotein i sammensetningen beskrevet heri vil variere avhengig av taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav, og andre komponenter i sammensetningen. Sammensetningen omfatter spesifikt et bærerprotein i en mengde som er tilstrekkelig til å stabilisere taksanet (f.eks. paklitaksel) i en vandig suspensjon, f.eks. i form av en stabil kolloidal suspensjon (f.eks. en stabil

suspensjon av nanopartikler). Bærerproteinet er spesifikt i en mengde som reduserer taksanets sedimenteringsrate (f.eks. paklitaksel) i et vandig medium. Mengden av bærerproteinet avhenger også av partiklenes størrelse og densitet i taksanet (f.eks. paklitaksel).

5

Taksanene i nanopartiklene er som beskrevet heri overtrukket med et bærerprotein, slik som albumin (f.eks. humant serumalbumin). I noen utførelsesformer er taksanet paklitaksel. Sammensetningen omfatter spesifikt mer enn ca. en hvilken som helst av 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % eller 10 99 % av taksanet eller derivatet derav i nanopartikkelform. I noen utførelsesformer utgjør taksanet eller derivatet derav mer enn ca. en hvilken som helst av 50 vekt-%, 60 vekt-%, 70 vekt-%, 80 vekt-%, 90 vekt-%, 95 vekt-% eller 99 vekt-% av nanopartiklene. Nanopartiklene er spesifikt i det vesentlige frie for polymere kjernematerialer. Taksanet i nanopartiklene er 15 spesifikt amorf. Taksanet anvendt til fremstilling av nanopartikkelsammensetningene er spesifikt i vannfri form. Bærerproteinet (slik som albumin) til et taksanvektforhold i taksannanopartikkelsammensetningen er spesifikt ca. en hvilken som helst av 18:1 eller mindre, 15:1 eller mindre, 14:1 eller mindre, 13:1 eller mindre, 12:1 eller mindre, 11:1 eller mindre, 10:1 eller 20 mindre, 9:1 eller mindre, 8:1 eller mindre, 7,5:1 eller mindre, 7:1 eller mindre, 6:1 eller mindre, 5:1 eller mindre, 4:1 eller mindre eller 3:1 eller mindre. Albuminet til taksanvektforholdet er spesifikt mellom ca. en hvilken som helst av 18:1 til 1:18, 10:1 til 1:10, 9:1 til 1:1, 8:1 til 1:1, 7,5:1 til 1:1, 7,1:1 til 1:1, 6:1 til 1:1, 5:1 til 1:1, 4:1 til 1:1 eller 3:1 til 1:1. Sammensetningen omfatter 25 spesifikt en stabil vandig suspensjon av partikler (f.eks. nanopartikler) omfattende et taksan og bærerprotein (slik som albumin, f.eks. partikler av paklitaksel overtrukket med albumin).

30

35

Sammensetningen omfatter spesifikt nanopartikler av en hvilken som helst form (f.eks. en sfærisk eller ikke-sfærisk form) med en gjennomsnittlig diameter på ikke mer enn ca. 1000 nanometer (nm), slik som ikke mer enn ca. en hvilken som helst av 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 100 nm, 90 nm, 80 nm, 70 nm, 60 nm eller 50 nm. I noen utførelsesformer er partiklenes gjennomsnittlige diameter ikke mer enn ca. 200 nm. Sammensetningen er spesifikt sterilt filtrerbar. Sammensetningen er spesifikt sterilt filtrert. Den gjennomsnittlige diameteren for partiklene er spesifikt ikke mer enn ca. 100 nm. Partiklenes gjennomsnittlige diameter er

spesifikt mellom ca. 20 til ca. 400 nm. Partiklenes gjennomsnittlige diameter er spesifikt mellom ca. 40 til ca. 200 nm. Partiklene er spesifikt sterilt filtrerbare. Sammensetningen omfatter spesifikt nanopartikler med en diameter på ca. en hvilken som helst av 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 100 nm, 90 nm, 80 nm, 70 nm, 60 nm eller 50 nm. Sammensetningen omfatter spesifikt nanopartikler med en diameter på mellom ca. en hvilken som helst av 50 nm og 150 nm, 50 nm og 75 nm, 50 nm og 100 nm, 75 nm og 100 nm, 100 nm og 125 nm, 125 nm og 150 nm, 100 nm og 150 nm, 150 nm og 175 nm eller 175 nm og 200 nm. Diameteren på ca. en hvilken som helst av 50 % eller mer, 65 % eller mer, 75 % eller mer, 80 % eller mer, 90 % eller mer, 95 % eller mer, 98 % eller mer, 99 % eller mer, 99,5 % eller mer eller 99,9 % eller mer av nanopartiklene kan spesifikt falle innenfor det spesifiserte området. Gjennomsnittlige diametere av nanopartiklene kan bestemmes ved fremgangsmåter som er kjent i teknikken, f.eks. laserlysspredning.

Nanopartiklene beskrevet heri kan være til stede i en tørr formulering (f.eks. frysetørket sammensetning) eller suspendert i et biokompatibelt medium. Egnede biokompatible medier inkluderer vann, bufrede vandige medier, saltløsning, bufret saltløsning, eventuelt bufrede løsninger av aminosyrer, eventuelt bufrede løsninger av proteiner, eventuelt bufrede løsninger av sukkere, eventuelt bufrede løsninger av vitaminer, eventuelt bufrede løsninger av syntetiske polymerer, lipidholdige emulsjoner og lignende.

Nanopartiklene omfatter spesifikt ikke en blod-uløselig gass, eller omfatter ikke gassfylte mikrobobler.

Bærerproteinet er spesifikt til stede i en virkningsfull mengde for å redusere én eller flere bivirkninger assosiert med administrering av taksan til et menneske sammenlignet med sammensetninger uten bærerprotein. Disse bivirkningene inkluderer myelosuppresjon, nevrotoksisitet, hypersensitivitet, inflammasjon, venøs irritasjon, flebitt, smerte, hudirritasjon, nevtropenisk feber, anafylaktisk reaksjon, hematologisk toksisitet og cerebral eller nevrologisk toksisitet, og kombinasjoner derav. Det beskrives heri en fremgangsmåte for reduksjon av hypersensitivetsreaksjoner assosiert med administrering av taksanet (f.eks. paklitaksel), inkludert for eksempel alvorlige hudutslett, neslefeber, ansiktsrødhet, dyspné, takykardi, pulmonal hypertensjon (f.eks. lymfom);

brystsmerter; svart, tjæreaktig avføring; generell sykdomsfølelse, kortpustethet; hovne kjertler; vekttap; gul hud og øyne, abdominalsmerter; uforklarlig nervøsitet; blodig eller uklar urin; bensmerter; frysninger; forvirrethet; kramper (anfall); hoste; redusert trang til å urinere; hurtige, langsomme eller uregelmessige hjerteslag; feber; økt trang til å urinere; økt tørst; tap av appetitt; smerte i nedre rygg eller side; humørendringer; muskelsmerter eller -kramper; kvalme eller oppkast; nummenhet eller prikking rundt lepper, hender eller føtter; smertefull eller vanskelig urinering; utslett; sår hals; sår eller hvite felter på lepper eller i munnen; opphovning i hender, ankler, føtter eller nederste del av bena; hovne kjertler; pustebesvær; uvanlig blødning eller sårdannelse; uvanlig tretthet eller svakhet; svakhet eller tunghet i bena; ulcus eller sår i huden; vektøkning; akne; forstoppelse; diaré; bevegelsesbesvær; hodepine; energitap eller svakhet; muskelsmerter eller -stivhet; smerte; risting eller skjelving; søvnvansker; neseblod; og/eller opphovning i ansiktet. Disse bivirkningene er imidlertid bare eksempel, og andre bivirkninger, eller kombinasjon av bivirkninger, assosiert med taksanet (f.eks. paklitaksel) kan være redusert. Bivirkningene kan være umiddelbare eller forsinket (slik som at de ikke oppstår før etter noen dager, uker, måneder eller år etter at behandlingen begynner).

Antimikrobielle middel i sammensetninger

Også som beskrevet heri inkluderer sammensetningene ifølge oppfinnelsen også et antimikrobielt middel (f.eks. et middel i tillegg til taksanet (f.eks. paklitaksel)) i en tilstrekkelig mengde til signifikant å inhibere (f.eks. forsinke, redusere, bremse og/eller forebygge) mikrobiell vekst i sammensetningen til anvendelse i fremgangsmåter for behandling, fremgangsmåter for administrering og doseringsregimer beskrevet heri. Eksempel på mikrobielle middel og variasjoner for anvendelsen av mikrobielle middel er beskrevet i U.S.S.N. 11/514 030, inngitt 30. august 2006 (slik som dem beskrevet i paragrafene [0036] til [0058]). Det antimikrobielle middelet er spesifikt et chelaterende middel, slik som EDTA, edetat, sitrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav eller blandinger derav. Det antimikrobielle middelet er spesifikt et polydentatchelaterende middel. Det antimikrobielle middelet er spesifikt et ikke-chelaterende middel, slik som et hvilket som helst av sulfitter, benzosyrer, benzylalkohol, klorbutanol og paraben. Et annet antimikrobielt middel enn

taksanet beskrevet ovenfor er ikke inneholdt eller anvendt i fremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåtene for administrering og doseringsregimene beskrevet heri.

5 ***Sukkerholdige sammensetninger***

Også som beskrevet heri inkluderer sammensetningene et sukker til anvendelse i fremgangsmåtene for behandling beskrevet heri. Sammensetningene ifølge oppfinnelsen inkluderer spesifikt både et sukker og et antimikrobielt middel til anvendelse i fremgangsmåtene for behandling beskrevet heri. Eksempel på sukkere og variasjoner for anvendelsen av sukkere er beskrevet i U.S.S.N. 11/514 030, inngitt 30. august 2006 (slik som dem beskrevet i paragrafene [0084] til [0090]). Sukkeret fungerer spesifikt som en rekonstitusjonsenhancer som forårsaker at en frysetørket sammensetning løses opp eller suspenderes i vann og/eller vandig løsning hurtigere enn den frysetørkede sammensetningen ville løst seg opp uten sukkeret. Sammensetningen er spesifikt en væskesammensetning (f.eks. vandig sammensetning) oppnådd ved rekonstitusjon eller resuspensjon av en tørr sammensetning. Konsentrasjonen av sukker i sammensetningen er spesifikt mer enn ca. 50 mg/ml. Sukkeret er spesifikt i en mengde som er virkningsfull for å øke stabiliteten til taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav i sammensetningen sammenlignet med en sammensetning uten sukkeret. Sukkeret er i en mengde som er virkningsfull for å forbedre sammensetningens filtrerbarhet sammenlignet med en sammensetning uten sukkeret.

De sukkerinnholdende sammensetningene beskrevet heri kan ytterligere omfatte ett eller flere antimikrobielle middel, slik som de antimikrobielle midlene beskrevet heri eller i U.S.S.N. 11/514,030, inngitt 30. august 2006. I tillegg til ett eller flere sukkere kan andre rekonstitusjonsenhancere (slik som dem beskrevet i US-patentsøknad nr. 2005/0152979) også tilsettes i sammensetningene. I noen utførelsesformer er ikke et sukker inneholdt eller anvendt i fremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåte for administrering og doseringsregimene beskrevet heri.

35 ***Stabiliseringsmiddel i sammensetninger***

Også som beskrevet heri inkluderer sammensetningene ifølge oppfinnelsen også et stabiliseringsmiddel til anvendelse i fremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåtene for administrering og doseringsregimene beskrevet heri. Sammensetningene beskrevet heri inkluderer spesifikt et antimikrobielt middel

5 og/eller et sukker og/eller et stabiliseringsmiddel til anvendelse i fremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåtene for administrering og doseringsregimene beskrevet heri. Eksempel på stabiliseringsmiddel og variasjoner for anvendelsen av stabiliseringsmiddel er beskrevet i U.S.S.N. 11/513 756, inngitt 30. august 2006 (slik som dem beskrevet i paragrafene

10 [0038] til [0083] og [0107] til [0114]). Det beskrives også heri sammensetninger og fremgangsmåter for fremstilling av et taksan (f.eks. paklitaksel) som bevarer de ønskelige terapeutiske effektene og forblir fysisk og/eller kjemisk stabile ved eksponering for visse betingelser, slik som forlenget oppbevaring, forhøyet temperatur eller fortynning for parenteral administrering.

15 Stabiliseringsmiddelet inkluderer for eksempel chelaterende middel (f.eks. sitrat, eplesyre, edetat eller pentetat), natriumpyrofosfat og natriumglukonat. Det beskrives også heri farmasøytiske formuleringer av et taksan (f.eks. paklitaksel) omfattende sitrat, natriumpyrofosfat, EDTA, natriumglukonat, sitrat og natriumklorid, og/. Det beskrives også heri en sammensetning av et taksan,

20 hvori taksanet (f.eks. paklitaksel) anvendt for fremstilling av formuleringen er i en vannfri form før den inkorporeres i sammensetningen.

I noen utførelsesformer er ikke et stabiliseringsmiddel inneholdt eller anvendt i fremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåte for administrering og

25 doseringsregimene beskrevet heri.

Farmasøytiske sammensetninger og formuleringer

Sammensetningene beskrevet heri kan anvendes i fremstillingen av en

30 formulering, slik som en farmasøytisk formulering, ved kombinasjon av nanopartikkelsammensetningene beskrevet med en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipienter, stabiliseringsmiddel eller annet middel som er kjent i teknikken, til anvendelse i fremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåtene for administrering og doseringsregimene beskrevet heri. For å øke stabilitet ved

35 økning av det negative zeta-potensialet for nanopartikler kan visse negativt ladde komponenter tilsettes. Slike negativt ladde komponenter inkluderer

gallesalter, gallesyrer, glykokolsyre, kolsyre, kenodeoksykolsyre, taurokolsyre, glykokenodeoksykolsyre, taurokenodeoksykolsyre, litokolsyre, ursodeoksykolsyre, dehydrokolsyre og andre; fosfolipider inkludert lekitin (eggeplomme)-baserte fosfolipider som inkluderer følgende fosfatidylkolin:

5 palmitoyloleoylfosfatidylkolin, palmitoyllinoleoylfosfatidylkolin, stearoyllinoleoylfosfatidylkolin, stearoyloleoylfosfatidylkolin, stearoylarakidoylfosfatidylkolin og dipalmitoylfosfatidylkolin. Andre fosfolipider inkludert L- α -dimyristoylfosfatidylkolin (DMPC), dioleoylfosfatidylkolin (DOPC), distearoylfosfatidylkolin (DSPC), hydrogenert soyafofatidylkolin (HSPC) og

10 andre relaterte forbindelser. Negativt ladde surfaktanter eller emulgatorer er også egnet som additiver, f.eks. natriumkolesterylsulfat og lignende.

Sammensetningen er spesifikt egnet til administrering til et menneske. Det er mange forskjellige egnede formuleringer av sammensetningen ifølge

15 oppfinnelsen (se for eksempel US-patent nr. 5,916,596 og 6,096,331). Formuleringer som er egnet til oral administrering, kan omfatte (a) flytende løsninger, slik som en virkningsfull mengde av forbindelsen løst opp i tynnere, slik som vann, saltløsning eller appelsinsaft, (b) kapsler, doseposer eller tabletter, hver inneholdende en forhåndsbestemt mengde av den aktive

20 ingrediensen, som faststoffer eller granulater, (c) suspensjoner i en egnet væske, (d) egnede emulsjoner, og (e) pulvere. Tablettformer kan inkludere én eller flere av laktose, mannitol, maisstivelse, potetstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, akasie, gelatin, kolloidalt silisiumdioksid, kroskarmellosenatrium, talkum, magnesiumstearat, stearinsyre og andre eksipienter, fargestoffer,

25 tynnere, buffermiddel, fuktemiddel, konserveringsmiddel, smakstilsetningsmiddel og farmakologisk compatible eksipienter. Sugetablettformer kan omfatte den aktive ingrediensen i en smak, vanligvis sukrose og akasie eller tragant, foruten pastiller omfattende den aktive ingrediensen i en inert base, slik som gelatin og glyserin, eller sukrose og akasie,

30 emulsjoner, geler og lignende inneholdende, foruten den aktive ingrediensen, slike eksipienter som er kjent i teknikken.

Formuleringer som er egnet til parenteral administrering, inkluderer vandige og ikke-vandige, isotonisk sterile injeksjonsløsninger, som kan inneholde

35 antioksidanter, buffere, bakteriestater og soluter som gjør formuleringen kompatibel med blodet hos den tiltenkte mottageren, og vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan inkludere suspensjonsmiddel,

oppløsningsmiddel, fortykningsmiddel, stabiliseringsmiddel og konserveringsmiddel. Formuleringene kan presenteres i forseglede beholdere for enhetsdoser eller multidoser, slik som ampuller og glass, og kan oppbevares frysetørket (lyofilisert), hvilket bare krever tilsetning av de sterile flytende eksipientfremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåtene for administrering og doseringsregimene beskrevet heri (dvs. vann) for injeksjon, umiddelbart før anvendelse. Provisoriske injeksjonsløsninger og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granulater og tabletter av den art som ble beskrevet tidligere. Injiserbare formuleringer er foretrukket.

Det beskrives også heri formuleringer av nanopartikkelsammensetninger omfattende taksanet (f.eks paklitaksel) eller derivatet derav og en bærer som er egnet til administrering ved inhalering til anvendelse i fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen. Formuleringer egnet til aerosol administrering omfatter sammensetningen ifølge oppfinnelsen inkludert vandige og ikke-vandige, isotoniske sterile løsninger, som kan inneholde antioksidanter, buffere, bakteriostater og soluter, samt vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan inkludere suspensjonsmiddel, løsemiddel, fortykningsmiddel, stabiliseringsmiddel og konserveringsmiddel, alene eller i kombinasjon med andre egnede komponenter, som kan dannes til aerosole formuleringer som skal administreres via inhalering. Disse aerosolformuleringene kan plasseres i trykksatte akseptable drivmiddel, slik som diklordifluormetan, propan, nitrogen og lignende. De kan også formuleres som legemiddel for ikke-trykksatte fremstillinger, slik som i et tåkeapparat eller et forstøvningsapparat.

Sammensetningen er spesifikt formulert til å ha en pH fra ca. 4,5 til ca. 9,0, inkludert for eksempel pH på fra ca. 5,0 til ca. 8,0, ca. 6,5 til ca. 7,5 og ca. 6,5 til ca. 7,0. pH-en for sammensetningen er spesifikt formulert til ikke mindre enn ca. 6, inkludert for eksempel ikke mindre enn ca. en hvilken som helst av 6,5, 7 eller 8 (f.eks. ca. 8). Sammensetningen kan også fremstilles til å være isotonisk med blod ved tilsetning av en egnet tonisitetmodifikator, slik som glyserol.

Nanopartiklene kan innkapsles i en hard eller myk kapsel, kan presses til tabletter eller kan inkorporeres med drikke eller mat eller på annen måte inkorporeres i kostholdet. Kapsler kan formuleres ved å blande nanopartiklene med en inert farmasøytisk tynner og innsette blandingen i en hard gelatinkapsel med egnet størrelse. Hvis myke kapsler er ønsket, kan en slurry av

nanopartiklene med en akseptabel vegetabilsk olje, lett petroleum eller annen inert olje innkapsles ved maskin i en gelatinkapsel.

Det tilveiebringes også enhetsdoseringsformer omfattende sammensetningene og formuleringene beskrevet heri. Disse enhetsdoseringsformene kan oppbevares i en egnet emballasje i enkelte eller multiple enhetsdoseringer, og kan også ytterligere steriliseres og forsegles. Den farmasøytiske sammensetningen (f.eks. en doserings- eller enhetsdoseringsform av en farmasøytisk sammensetning) kan for eksempel inkludere (i) nanopartikler som omfatter et taksan (f.eks. paklitaksel) og et bærerprotein og (ii) en farmasøytisk akseptabel bærer. Den farmasøytiske sammensetningen inkluderer spesifikt også én eller flere andre forbindelser (eller farmasøytisk akseptable salter derav) som er nyttige for behandling av cancer. Mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) i sammensetningen er spesifikt inkludert i et hvilket som helst av følgende områder: ca. 5 til ca. 50 mg, ca. 20 til ca. 50 mg, ca. 50 til ca. 100 mg, ca. 100 til ca. 125 mg, ca. 125 til ca. 150 mg, ca. 150 til ca. 175 mg, ca. 175 til ca. 200 mg, ca. 200 til ca. 225 mg, ca. 225 til ca. 250 mg, ca. 250 til ca. 300 mg, ca. 300 til ca. 350 mg, ca. 350 til ca. 400 mg, ca. 400 til ca. 450 mg eller ca. 450 til ca. 500 mg. Mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) eller derivat derav i sammensetningen (f.eks. en doserings- eller enhetsdoseringsform) er spesifikt fra ca. 5 mg til ca. 500 mg, slik som ca. 30 mg til ca. 300 mg eller ca. 50 mg til ca. 200 mg av taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav. Bæreren er spesifikt egnet til parental administrering (f.eks. intravenøs administrering). Taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav er spesifikt det eneste farmasøytisk aktive middelet for behandling av cancer som er inneholdt i sammensetningen.

Det beskrives heri en doseringsform (f.eks. en enhetsdoseringsform) for behandling av cancer omfattende (i) nanopartikler som omfatter et bærerprotein og et taksan (f.eks. paklitaksel), hvori mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) eller derivat derav i enhetsdoseringsformen er fra ca. 5 mg til ca. 500 mg, og (ii) en farmasøytisk akseptabel bærer. I noen utførelsesformer inkluderer mengden av taksanet (f.eks. paklitaksel) eller derivatet derav i enhetsdoseringsformen ca. 30 mg til ca. 300 mg.

Det tilveiebringes også anordninger omfattende sammensetningene, formuleringene og enhetsdoseringsformene beskrevet heri i egnet emballasje til

anvendelse i fremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåte for administrering og doseringsregimene beskrevet heri. Egnede emballasje for sammensetningene beskrevet heri er kjent i teknikken og inkluderer for eksempel glass (slik som forseglede glass), beholdere (slik som forseglede beholdere), ampuller, flasker, krukker, fleksibel emballasje (f.eks. forseglede Mylar- eller plastposer) og lignende. Disse anordningene kan videre steriliseres og/eller forsegles.

Kit

10

15

20

25

30

Det beskrives også heri kit omfattende sammensetningene, formuleringene, enhetsdoseringene og anordningene beskrevet heri til anvendelse i fremgangsmåtene for behandling, fremgangsmåtene for administrering og doseringsregimene beskrevet heri. Kit beskrevet heri inkluderer én eller flere beholdere omfattende taksan (f.eks. paklitaksel)-holdige nanopartikkelsammensetninger (formuleringer eller enhetsdoseringsformer og/eller anordninger), og omfatter spesifikt ytterligere anvisninger til anvendelse ifølge en hvilken som helst av fremgangsmåtene for behandling beskrevet heri. Kitet omfatter spesifikt i) en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan (f.eks. paklitaksel) og et bærerprotein (slik som albumin) og ii) anvisninger for administrering av nanopartiklene og de andre kjemoterapeutiske midlene samtidig og/eller sekvensielt, for behandling av cancer. Mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) i kitet er inkludert i et hvilket som helst av følgende områder: ca. 5 mg til ca. 20 mg, ca. 20 til ca. 50 mg, ca. 50 til ca. 100 mg, ca. 100 til ca. 125 mg, ca. 125 til ca. 150 mg, ca. 150 til ca. 175 mg, ca. 175 til ca. 200 mg, ca. 200 til ca. 225 mg, ca. 225 til ca. 250 mg, ca. 250 til ca. 300 mg, ca. 300 til ca. 350 mg, ca. 350 til ca. 400 mg, ca. 400 til ca. 450 mg eller ca. 450 til ca. 500 mg. Mengden av et taksan (f.eks. paklitaksel) i kitet er spesifikt fra ca. 5 mg til ca. 500 mg, slik som ca. 30 mg til ca. 300 mg eller ca. 50 mg til ca. 200 mg. I noen utførelsesformer inkluderer kitet én eller flere andre forbindelser (dvs. én eller flere andre forbindelser enn et taksan) som er nyttige for cancer.

35

Anvisninger som leveres med kitet beskrevet heri, er typisk skrevne anvisninger på en etikett eller et pakningsvedlegg (f.eks. et papirark inkludert i kitet), men maskinlesbare anvisninger (f.eks. anvisninger på en magnetisk eller optisk

lagringsplate) er også akseptable. Anvisningene for anvendelsen av nanopartikkelsammensetningene inkluderer generelt informasjon om dosering, doseringsskjema og administreringsvei for den tiltenkte behandlingen. Kitet kan videre omfatte en beskrivelse av seleksjon av et egnet individ eller behandling.

5

Det beskrives også heri kit omfattende sammensetninger (eller enhetsdoseringsformer og/eller anordninger) beskrevet heri og kan ytterligere omfatte anvisninger for fremgangsmåter for anvendelse av sammensetningen, slik som anvendelser nærmere beskrevet heri. Kitet beskrevet heri omfatter spesifikt emballasjen beskrevet ovenfor. I andre utførelsesformer omfatter kitet beskrevet heri emballasjen beskrevet ovenfor og en andre emballasje omfattende en buffer. Det kan videre omfatte andre materialer som er ønskelige fra et handels- eller brukerperspektiv, herunder andre buffere, tynnere, filtre, nåler, sprøyter og pakningsvedlegg med anvisninger for utførelse av hvilke som helst av fremgangsmåtene beskrevet heri.

10

15

For kombinasjonsbehandlinger beskrevet heri kan kitet inneholde anvisninger for administrering av de første og andre behandlingene samtidig og/eller sekvensielt for virkningsfull behandling av cancer. De første og andre behandlingene kan være til stede i separate beholdere eller i en enkelt beholder. Det skal forstås at kitet kan omfatte én distinktiv sammensetning eller to eller flere sammensetninger hvori én sammensetning omfatter en første behandling og én sammensetning omfatter en andre behandling.

20

25

Det kan også tilveiebringes kit som inneholder tilstrekkelige doseringer av taksanet (f.eks. paklitaksel) som beskrevet heri for å tilveiebringe virkningsfull behandling for et individ i en forlenget periode, slik som en hvilken som helst av 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 6 uker, 8 uker, 3 måneder, 4 måneder, 5 måneder, 6 måneder, 7 måneder, 8 måneder, 9 måneder eller mer. Kit kan også inkludere multiple enhetsdoser av taksan (f.eks. paklitaksel)-sammensetninger, farmasøytiske sammensetninger og formuleringer beskrevet heri og anvisninger for anvendelse og pakket i tilstrekkelige mengder til oppbevaring og anvendelse på apoteker, f.eks. sykehusapoteker og tilknyttede apoteker. Kitet omfatter spesifikt en tørr (f.eks. frysetørket) sammensetning som kan rekonstitueres, resuspenderes eller rehydreres for generelt å danne en stabil vandig suspensjon av nanopartikler omfattende et taksan (f.eks. paklitaksel) og albumin (f.eks. et taksan (f.eks. paklitaksel) overtrukket med albumin).

30

35

Kitet beskrevet heri befinner seg i egnet emballasje. Egnert emballasje inkluderer glass, flasker, krukker, fleksibel emballasje (f.eks. forseget Mylar- eller plastposer) og lignende. Kit kan eventuelt tilveiebringe ytterligere komponenter slik som buffere og interpretativ informasjon.

Fremgangsmåter for fremstilling av sammensetningene

Fremgangsmåter for fremstilling av sammensetninger inneholdende bærerproteiner og dårlig vannløselige farmasøytiske middel er kjent i teknikken. Nanopartikler inneholdende dårlig vannløselige farmasøytiske middel og bærerproteiner (f.eks. albumin) kan for eksempel fremstilles under betingelser med høye skjærekrefter (f.eks. sonikasjon, høytrykkshomogenisering eller lignende). Disse fremgangsmåtene er beskrevet i for eksempel US-patent nr. 5,916,596, 6,506,405 og 6,537,579 og også i US-patent nr. nr. 2005/0004002A1.

Kort fortalt løses taksanet (f.eks. paklitaksel) opp i et organisk løsemiddel. Egnede organiske løsemiddel inkluderer for eksempel ketoner, estere, etere, klorerte løsemiddel og andre løsemiddel som er kjent i teknikken. Det organiske løsemiddelet kan være metylenklorid, kloroform/etanol eller kloroform/t-butanol (f.eks. i et forhold på ca. en hvilken som helst av 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, eller 9:1 eller i et forhold på ca. en hvilken som helst av 3:7, 5:7, 4:6, 5:5, 6:5, 8:5, 9:5, 9,5:5, 5:3, 7:3, 6:4 eller 9,5:0,5). Løsningen tilsettes i et bærerprotein (f.eks. humant serumalbumin). Blandingen utsettes for høytrykkshomogenisering (f.eks. ved hjelp av en Avestin, APV Gaulin, Microfluidizer™ slik som en Microfluidizer™ Processor M-110EH fra Microfluidics, Stansted eller Ultra Turrax-homogenisator). Emulsjonen kan sirkuleres gjennom høytrykkshomogenisatoren i mellom ca. 2 til ca. 100 sykluser, slik som ca. 5 til ca. 50 sykluser eller ca. 8 til ca. 20 sykluser (f.eks. ca. en hvilken som helst av 8, 10, 12, 14, 16, 18 eller 20 sykluser). Det organiske løsemiddelet kan deretter fjernes ved fordamping ved hjelp av egnet utstyr kjent for dette formålet, inkludert roterende fordampere, fallende filmfordampere, tørkede filmfordampere, spraytørkere og lignende som kan drives i satsvis modus eller i kontinuerlig drift. Løsemiddelet kan fjernes ved redusert trykk (slik som ved ca. en hvilken som helst av 25 mm Hg, 30 mm Hg,

40 mm Hg, 50 mm Hg, 100 mm Hg, 200 mm Hg eller 300 mm Hg). Mengden av tid anvendt til å fjerne løsemiddelet under redusert trykk kan justeres basert på formuleringens volum. For en formulering produsert på for eksempel en 300 ml skala kan løsemiddelet fjernes ved ca. 1 til ca. 300 mm Hg (f.eks. ca. en hvilken som helst av 5–100 mm Hg, 10–50 mm Hg, 20–40 mm Hg eller 25 mm Hg) i ca. 5 til ca. 60 minutter (f.eks. ca. en hvilken som helst av 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 25 eller 30 minutter).

Om ønskelig kan løsning av humant albumin tilsettes i dispersjonen for å justere det humane serumalbuminet til taksanforholdet (f.eks. paklitakselforholdet) eller for å justere konsentrasjonen av taksanet (f.eks. paklitaksel) i dispersjonen. Løsning av humant serumalbumin (f.eks. 25 vekt-%) kan for eksempel tilsettes for å justere det humane serumalbuminet til et taksanforhold (f.eks. paklitakselforhold) til ca. en hvilken som helst av 18:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7,5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1 eller 3:1. Løsning av humant serumalbumin (f.eks. 25 vekt-%) eller en annen løsning tilsettes for eksempel for å justere konsentrasjonen av et taksan (f.eks. paklitaksel) i dispersjonen til ca. en hvilken som helst av 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml eller 50 mg/ml. Dispersjonen kan filtreres serielt gjennom flere filtre, slik som en kombinasjon av 1,2 µm og 0,8/0,2 µm filtre; kombinasjonen av 1,2 µm, 0,8 µm, 0,45 µm og 0,22 µm filtre; eller kombinasjonen av hvilke som helst andre filtre som er kjent i teknikken. Den oppnådde dispersjonen kan videre frysetørkes. Nanopartikkelsammensetningene kan dannes ved hjelp av en satsvis prosess eller en kontinuerlig prosess (f.eks. produksjonen av en sammensetning i stor skala).

Om ønskelig kan en andre behandling (f.eks. én eller flere forbindelser som er nyttige for behandling av cancer), et antimikrobielt middel, sukker og/eller stabiliseringsmiddel også inkluderes i sammensetningen. Dette ytterligere middelet kan enten blandes med taksanet (f.eks. paklitaksel) og/eller bærerproteinet under fremstilling av taksanet (f.eks. paklitaksel) / bærerproteinsammensetningen, eller tilsettes etter at taksanet (f.eks. paklitaksel) / bærerproteinsammensetningen er fremstilt. I noen utførelsesformer blandes middelet med taksanet (f.eks. paklitaksel) / bærerproteinsammensetningen før frysetørking. I noen utførelsesformer tilsettes

middelet i det frysetørkede farmasøytiske middelet /
 bærerproteinsammensetningen. Når tilsetningen av middelet endrer
 sammensetningens pH, justeres spesifikt pH-en i sammensetningen generelt
 (men ikke nødvendigvis) til en ønsket pH. Eksempel på pH-verdier for
 5 sammensetningene inkluderer for eksempel området fra ca. 5 til ca. 8,5.
 Sammensetningens pH justeres til ikke mindre enn ca. 6, inkludert for eksempel
 ikke mindre enn en hvilken som helst av ca. 6,5, 7 eller 8 (f.eks. ca. 8).

Med mindre annet defineres, har alle tekniske og vitenskapelige betegnelser
 10 anvendt heri samme betydning som for fagmannen i den teknikken som denne
 oppfinnelsen gjelder.

EKSEMPLER

Eksemplene, som bare er ment som eksempel ifølge oppfinnelsen og derfor ikke
 bør anses for å begrense oppfinnelsen på noen måte, beskriver og forklarer også
 aspekter og variasjoner ved oppfinnelsen beskrevet ovenfor. Det er lagt ned
 arbeid i å sikre nøyaktighet med hensyn til anvendte tall (f.eks. mengder,
 temperatur osv.), men noen forsøksfeil og -avvik bør forklares. Med mindre noe
 20 annet er angitt, er deler vektdeler, molekylvekt er gjennomsnittlig molekylvekt,
 temperatur er i grader celsius og trykk er ved eller nær atmosfærisk trykk.

Eksempel 1: Eksempelfremgangsmåte for dannelsen av nanopartikkelsammensetninger med paklitaksel og albumin.

25 Dette eksempelet tilveiebringer formuleringer av paklitaksel/albumin.
 Sammensetningene ble fremstilt i det vesentlige som beskrevet i US-patent Nr.
 5,439,686 og 5,916,596. Kort fortalt ble paklitaksel løst opp i et organisk
 løsemiddel (slik som metylenklorid eller en kloroform/etanol-blanding), og
 30 løsningen ble tilsatt i en human serumalbuminløsning. Blandingen ble
 homogenisert i 5 minutter ved lav o/min for å danne en råemulsjon, og deretter
 overført til en høytrykkshomogenisator. Emulgeringen ble utført ved 9000–
 40 000 psi, mens emulsjonen ble resirkulert i minst 5 sykluser. Det resulterende
 systemet ble overført til en rotasjonsfordamper, og det organiske løsemiddelet
 35 ble hurtig fjernet ved 40 °C ved redusert trykk (30 mm Hg) i 20–30 minutter.
 Dispersjonen ble deretter ytterligere frysetørket i 48 timer. Den resulterende

kaken ble rekonstituert til den opprinnelige dispersjonen ved tilsetning av sterilt vann eller saltløsning, som eventuelt kan inneholde ytterligere antimikrobielle middel.

5 **Eksempel 2: Evaluering av effekt av nanopartikkelalbuminbundet paklitaksel (Nab-paklitaksel) i behandlingen av platinasensitive pasienter med tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer**

10 Det primære formålet med denne studien var å bestemme den objektive responsraten hos platinasensitive pasienter med tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer. Studien evaluerte også den progresjonsfrie overlevelsen, samlet overlevelse, livskvalitet under behandling og behandlingens sikkerhet og toksisitet for denne pasientpopulasjonen.

15

Evaluert pasientpopulasjon

Pasienter var kandidater til inkludering i denne studien hvis hun oppfylte alle følgende kriterier: hadde histologisk eller cytologisk bekreftet epitelial cancer i
 20 eggstokk, eggleder eller bukhinne (et hvilket som helst stadium, grad 2–3 hvis stadium 1), hadde målbar sykdom etter RECIST eller forhøyet CA-125 (> 70) i fravær av målbar sykdom, hadde mottatt tidligere platinabasert kjemoterapi, var ansett som platinasensitiv (dvs. med et behandlingsfritt intervall > 6 måneder siden fullførelse av platinabasekjemoterapi), hadde en ECOG-ytelsesstatus (PS)
 25 0–2, hadde en tilstedeværende, eksisterende perifer nevropati som var mindre enn eller lik grad 1 og hadde undertegnet et IRB (Institutional Review Board)-godkjent skriftlig informert samtykke. Pasienter ble utelukket fra denne studien hvis hun oppfylte et hvilket som helst av følgende kriterier: hadde tidligere ubehandlet stadium 1, grad 1-sykdom, var kjemoterapinaive, hadde mottatt mer
 30 enn ett tidligere regime eller tidligere regime som ikke var platinabasert, hadde ikke-epitelial sykdom, hadde ikke-målbar sykdom med CA-125 mindre enn eller lik 70, hadde mottatt et taksan innenfor 6 måneder etter registrering eller en hvilken som helst tidligere behandling med Nab-paklitaksel.

35

Behandlingsplan

Premedisinering ble administrert etter behandlende leges skjønn. Pasienter mottok 260 mg/m² Nab-paklitaksel (Abraxane®) administrert IV under en 30 minutters periode på dag 1 av hver 21-dagers syklus. Suksessive sykluser ble initiert hver 3. uke og ble fortsatt til det var tegn på sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller til 6 sykluser. Hos pasienter hvis eneste sykdomsmål var en forhøyet CA-125, ble opptil 3 behandlingssykluser administrert etter behandlende leges skjønn før respons ble vurdert. Pasienter som oppnådde en CR, kunne ha mottatt ytterligere 2 sykluser etter behandlende leges skjønn, og derfor var CR-pasienter egnet til å motta høyst 8 sykluser.

Vurderinger

Baseline: Komplette sykehistorie og fysisk undersøkelse, vurdering av ECOG-ytelsesstatus og perifer nevropati, CBC, CMP, CA-125, graviditetstest (om nødvendig), klinisk og radiologisk vurdering av sykdomssteder, urinalyse, ECG og utfylling av FACT-O-livskvalitetsspørreskjema ble bestemt.

Under behandling (før starten av hver syklus): kort sykehistorie og fysisk undersøkelse, vurdering av ECOG-ytelsesstatus og perifer nevropati, CBC, CMP, CA-125, graviditetstest (om nødvendig), klinisk og radiologisk vurdering av tumorrespons, vurdering av andre sykdomssteder, toksisitetsvurderinger og utfylling av FACT-O-livskvalitetsspørreskjema. Disse samme vurderingene ble utført samtidig med at pasientene avsluttet studiebehandling og hver 3. måned i til sammen 18 måneder etter siste dose. Responser ble vurdert etter RECIST-kriterier, CA-125-kriterier eller begge. Se Therasse P. et al., J. NCI 95:205–16 (2000). Responsvurdering ved hjelp av RECIST fulgte de alminnelig anvendte definisjonene.

Ved hjelp av CA-125 ble en komplett respons definert som en tilbakevendelse til en normalområdeverdi minst 28 dager etter forbehandlingsverdien. Se Rustin et al. Clin. Cancer Res. 10(11):3919–26 (2004). En partiell respons ble definert som en vedvarende over 50 % reduksjon fra den forhåndsbehandlede verdien. Stabil sykdom ble definert som en vedvarende mer enn 50 % økning i CA-125 over 28 dager i fravær av en hvilken som helst ny klinisk målbar sykdom, etter en tilstrekkelig utprøving av behandling. Progressiv sykdom ble definert som en vedvarende over 50 % økning i CA-125 eller utvikling av ny klinisk målbar

sykdom etter en tilstrekkelig utprøving av behandling. En økning ble målt fra nadir (den laveste CA-125-verdien siden registrering).

- 5 Pasienter som seponerte på grunn av bivirkninger, PD, manglende overholdelse osv., ble bare fulgt opp for overlevelse, ytterligere behandling, sted og dato for tilbakefall eller progresjon. Bivirkningsdata ble samlet i 30 dager etter siste dose.

Pasientegenskaper

- 10 Flertallet av registrerte pasienter hadde rekurrens av sykdommen mer enn 12 måneder etter tidligere platinabasert kjemoterapi.

Tabell 1: Pasientegenskaper.

Antall registrerte individer	47
Alder (år)	
Median	65.4
Område	42-84
	Antall og prosentandel (%) av individer
Rase	
Hvit	41 (87,2)
Svart	1 (2,1)
Latinamerikansk	3 (6,4)
Asiatisk	1 (2,1)
Indisk	1 (2,1)
ECOG-ytelsesstatus*	
0	38 (80,8)
1	9 (19,2)
Tidligere behandling **	
Tidligere kjemoterapi mer enn eller lik 12 måneder	43 (91,5)
Tidligere kjemoterapi mindre enn eller lik 12 måneder	4 (8,5)
Kirurgi	44 (93,6)

Sted for primærsykdom	
Epitelial eggstokk	37 (78,7)
Eggleder	1 (2,1)
Bukhinne	9 (19,2)
Histologisk grad	
GX (kan ikke vurderes)	1 (2,1)
G1 (veldifferensiert)	4 (8,5)
G2 (moderat differensiert)	9 (19,2)
G3 (dårlig differensiert)	23 (48,9)
Manglende/ukjent	10 (21,3)
* Vurdert før første behandling	
** Individer kan ikke ha mer enn ett tidligere kjemoterapiregime.	

Status

5

Tabell 2: Pasientstatus.

Samlet antall individer	47
	Antall og prosentandel (%) av individer
Status	
Levende	44 (93,6)
Død	3 (6,4)
Dødsårsak	
Progressiv sykdom	3
Årsak til seponering	
Normal fullførelse	30 (63,8)
Toksisitet	1 (2,1)
Etter pasientens anmodning / pasienten trakk samtykket	2 (4,2)
Utprøverbeslutning	3 (6,4)

Årsak til seponering	
Rekurrens	10 (21,3)
Annet (koronar bypass-operasjon)	1 (2,1)
Totalt mottatte sykluser	
Median	6.0
Område	1-8

Respons på behandling

- 5 Samlede responsrater ble beregnet ved hjelp av enten RECIST eller CA-125 eller begge, ORR (CP+PR) var 63,2 %. Tre pasienter var ikke evaluerbare, to ble funnet å være ukvalifisert etter behandlingsstart, og én pasient ble aldri behandlet. Samlet overlevelse og progresjonsfri overlevelse ble plottet med hensyn til henholdsvis måneder (x-akse) til andel overlevende eller andel ikke-progressert (y-akse). Se figur 1a og 1b.

Tabell 3: Pasientrespons

Samlet antall av egnede/behandlede individer		44	
Beste respons	N (%)	95 % CI	
Komplett respons	14 (31,8)		(18,1, 45,6)
Partiell respons	14 (31,8)		(18,1, 45,6)
Stabil sykdom	14 (31,8)		(18,1, 45,6)
SD mer enn eller lik 6 måneder	6		
SD mindre enn 6 måneder	8		
Progressiv sykdom	2 (4,5 %)		(0, 10,7)
Klinisk fordel	34 (77,3)		
Ikke-evaluerbar	3		
Responstid (måneder)			

Tabell 3: Pasientrespons				
Samlet antall av egnede/behandlede individer		44		
Beste respons	N (%)		95 % CI	
Median	1.8			
Område	0.6 - 3.4			
Responsvarighet (måneder)				
Median	6.5			
Område	2.7 - 13.2			
95 % CI	6,6, NA			

Tabell 4: Beste respons.

Beste respons	Etter RECIST	Etter CA- 125	Etter RECIST og CA- 125
Komplett respons	1	6	7
Partiell respons	4	3	7
Stabil sykdom	5	2	7
SD mer enn eller lik 6 måneder	3	0	3
SD mindre enn 6 måneder	2	2	4
Progressiv sykdom	1	0	1
Klinisk fordel	8	9	17

Behandlingstilknnyttet toksisitet > grad 3

5

Det ble behandlet 56 pasienter. Grad 3-nevropati forekom hos 8,7 % av pasientene.

Tabell 5: Behandlingsrelatert grad 3–4-toksisitet hos flere enn eller lik 2 % av pasientene

10

Bivirkning	Grad 3	Grad 4	Totalt	Total %
Hematologisk				

Bivirkning	Grad 3	Grad 4	Totalt	Total %
Hematologisk				
Leukopeni	6	0	6	13,0 %
Neutropeni	6	5	11	23,9 %
Ikke-hematologisk				
Abdominal smerte			1 0 1	2,2 %
Diaré			1 0 1	2,2 %
Utmattelse			1 0 1	2,2 %
Nevropati			4 0 4	8,7 %
Lungebetennelse			1 0 1	2,2 %
Øvre luftveisinfeksjon			1 0 1	2,2 %
Generalisert svakhet			1 0 1	2,2 %

Tabell 6: Insidenser av alopesi

Alopesi	
Grad 1	5 (10,8 %)
Grad 2	35 (76,1 %)

Anslått livskvalitet

- 5 Livskvalitetsspørreskjemaet (FACT-O) ble fylt ut ved baseline og før hver syklus. Samlet målt livskvalitet sank fra baseline ved behandlingsstart. Som målt ved spørreskjemaet var de store bidragsyterne til den initiale reduksjonen i livskvalitet vurderingene av funksjonelt, sosialt og fysisk velvære. Alle målinger forbedret seg ved fullførelsen av behandling og returnerte til baseline.

10

Konklusjon

15

Nab-paklitaxsel var svært aktiv som et enkelt middel hos pasienter med platinasensitiv tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer. ORR var 64 %, og den kliniske fordelsraten var 77 %. Toksisitetene var akseptable og håndterbare.

Eksempel 3: Evaluering av effekt av Nab-paklitaksel pluss karboplatin i behandlingen av pasienter med tilbakevendende platinasensitiv eggstokk- eller primær bukhinneccancer

5

Denne åpne, ikke-randomiserte studien ble utformet for å bestemme effekten og sikkerheten av nab-paklitaksel (en 130-nm albuminbundet partikkelform av paklitaksel) pluss karboplatin hos pasienter med metastatisk eggstokk- eller primær bukhinneccancer etter platinabasert kjemoterapi.

10

Fremgangsmåter

15

Egnede pasienter måtte enten ha målbar sykdom (basert på RECIST-kriterier) eller CA-125 nivåer før behandling > 2 ganger den øvre normale grensen i fravær av målbar sykdom. Pasienter måtte også ha god ytelsesstatus, tilstrekkelig lever-/nyrefunksjon, perifer nevropati $< \text{grad } 1$ og forventet levetid > 6 måneder. Pasienter kan ha mottatt tidligere kjemoterapi for eggstokkccancer, inkludert taksanholdige regimer, forutsatt at behandlingen ble fullført minst 6 måneder før registrering. Nab-paklitaksel 100 mg/m^2 ble administrert IV i 30 minutter på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag. Karboplatin AUC 6 ble administrert IV i 1–2 timer på dag 1 hver 28. dag. Behandling fortsatte i 6 sykluser (eller lenger i fravær av uakseptabel toksisitet). Planlagt prøvestørrelse var 43 pasienter (39 evaluerbare). Effekt ble bestemt ved endringer i tumorstørrelse hos pasienter med målbar sykdom eller endringer i CA-125-nivåer hos dem med ikke-målbar sykdom.

25

Resultater

30

Per dags dato er det registrert 10 pasienter hvorav 2 fullførte 2 behandlingssykluser; begge pasientene hadde en 50 % reduksjon i sin sykdom (partiell respons). Én pasient hadde grad 4-nevropeni; grad 3-hematologiske hendelser var nevropeni (2 pasienter), trombocytopeni (3) og anemi (1). Alvorlig hodepine og alvorlig kvalme ble rapportert hos 2 pasienter hver; alle 4 hendelser krevde medisinerings.

35

Konklusjoner

5 Innledende resultater indikerte at nab-paklitaksel 100 mg/m² pluss karboplatin AUC 6 vil ha antitumoraktivitet hos pasienter med tilbakevendende platinasensitiv eggstokk- eller primær bukhinne cancer, og at behandling later til å være veltolerert.

Eksempel 3B: Abraxane® pluss karboplatin hos pasienter med tilbakevendende platinasensitiv eggstokk- eller primær bukhinne cancer: Evaluering av responsen og overlevelsen og progresjonsfri overlevelse

15 Målet med denne studien var å evaluere effektiviteten av Abraxane® pluss karboplatin i behandlingen av pasienter med tilbakevendende platinasensitiv eggstokk- eller primær bukhinne cancer.

Fremgangsmåter

20 Pasienter med tilbakevendende platinasensitiv eggstokk- eller primær bukhinne karsinom med målbare eller biologiske tegn på sykdom fikk Abraxane® 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15, og karboplatin AUC 5 på dag 1, hver 28. dag, intravenøst i seks sykluser. I denne studien av pasienter med fremskreden eggstokk cancer ble en foreløpig dataanalyse utført for de første 29 av de 43 pasientene som hadde fullført seks behandlingssykluser. Pasienter ble evaluert med hensyn til sikkerheten, tolerabiliteten og antitumoreffekten av intravenøs 25 Abraxane® pluss karboplatin. Effekt ble målt som endringer fra baseline i tumorstørrelse målt ved CT ved hjelp av RECIST-kriterier, overlevelse, progresjonsfri overlevelse og rekurrensfri overlevelse under behandling og etter studie. Sikkerhet og tolerabilitet ble overvåket gjennom bivirkninger og kliniske laboratorieverdier samt fysiske undersøkelser under dosering av 30 studielegemiddel.

Resultater

35 26 av 29 pasienter fullførte seks kjemoterapisykluser. Komplette respons ble oppnådd hos 20 av 29 (68,9 %) pasienter. Partiell respons basert på CT-

evaluering ble oppnådd hos 4 av 29 (13,8 %) pasienter. Hos én av 29 (3,4 %) pasienter økte tumorstørrelsen etter den andre syklusen, for så å bli redusert. To av 29 (6,8 %) pasienter hadde progresjon og seponerte behandling: Den ene (1/29, 3,4 %) avbrøt behandling sekundært til karboplatintoksisitet, og den andre (1/29, 3,4 %) pasienten avbrøt behandling sekundært til alvorlig trombocytopeni. Abraxane® pluss karboplatin kan anvendes til effektivt å behandle tilbakevendende platinasensitiv eggstokk- eller primær bukhinneccancer.

Eksempel 4: Sammenligning av farmakokinetikk av intravenøs og intraperitoneal

Formålet med denne studien var å sammenligne farmakokinetikken ved intravenøs og intraperitoneal administrering av Nab-paklitaksel. For intravenøs administrering fikk 20 rotter administrert Abraxane® ved 50 mg/kg. Dosevolum på 10 ml/kg ble administrert intravenøst via halevenen. Blod ble tappet ved følgende intervaller for LC/MS/MS-analyse av paklitaksel: 0,0, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 h. For intraperitoneal administrering fikk 3 rotter administrert Abraxane® ved 50 mg/kg. Dosevolum på 10 ml/kg ble administrert intraperitonealt. Blod ble tappet ved følgende intervaller for LC/MS/MS-analyse av paklitaksel: 0,0, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 h.

Resultater

Plasmanivået av paklitaksel ble målt ved LC/MS/MS-analyse (figur 2 og figur 3). Som angitt i tabell 7 førte intraperitoneal administrering til en langsom absorpsjon av paklitaksel i sirkulasjonen hvorpå $t_{\max}$ inntraff ved ~ 3 h. De terminale halveringstidene for paklitaksel ved intraperitoneal eller intravenøs administrering var omtrent like. Systemisk eksponering etter IP-administrering var ~ 50 % av IV (over 72 h), hvilket indikerer betydelig lokal intraperitoneal eksponering av legemiddel, spesielt i den tidlige fasen (0–4 h) etter administrering. Det kan være vedvarende eksponering i mer enn 72 h; denne studien ble imidlertid avsluttet ved 72 h.

Tabell 7: Farmakokinetiske parametere av intravenøs og intraperitoneal

HL (h)	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC last (h*ng/ml)	AUC inf (h*ng/ml)	%-AUC ekstrapolert	F (%)
-----------	----------------	-----------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------	-------

	HL (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC last (h*ng/ml)	AUC inf (h*ng/ml)	%-AUC ekstrapolert	F (%)
IP (N=3)	6,31 ± 0,20	3,33±1,16	3207 ± 717	26 233 ± 3848	26 770 ± 3904	2,0 ± 1,2	53
IV (N=20)	7,96 ± 4,05	0,083 ± 0,000	25 060 ± 3573	50 038 ± 6134	50 146 ± 6137	0,2 ± 0,1	

Eksempel 5: Intraperitoneal administrering av Abraxane® i tilbakevendende Müllersk cancer

5 Intraperitoneal behandling for tilbakevendende sykdommer er et område som krever ytterligere studie. Formålet med dette forsøket er å bestemme sikkerheten, effekten og største tolerable dose av Nab-paklitaxel når det administreres intraperitonealt.

10 ***Fremgangsmåter***

En fase I-doseeskaleringsutprøving utføres med 6 pasienter per kohort for å tilveiebringe tilstrekkelige farmakokinetiske datapunkter. Doseringene eksaleres hver 4. uke slik at den kumulative toksisiteten av ukentlig behandling kan
15 evalueres. Når MTD er nådd, behandles ytterligere 10 pasienter for å oppnå ytterligere informasjon om tolerabiliteten ved denne dosen kontinuerlig (eller ¾ uker) samt innledende informasjon vedrørende effekt.

Intraperitoneal dosering av Abraxane® begynner på 60 mg/m². Doser økes som
20 følger: Dosenivå 1: 60 mg/m², dosenivå 2: 80 mg/m², dosenivå 3: 100 mg/m², dosenivå 4: 125 mg/m² og dosenivå 5: 150 mg/m². Ti pasienter legges til på DLT, og studien forventes å øke til ca. 30–40 pasienter.

Pasientpopulasjon

25

Pasienter inkluderes i studien hvis de oppfyller følgende kriterier: har tilbakevendende Müllersk cancer (eggstokk, bukhinne, eggleder, ondartet

- blandet Müllersk tumor, serøs endo), har sykdom < 1 cm ved CT/MRI eller SLO, som viser tilstrekkelig hem/hepatisk/nyrefunksjon og PS 0–1. Pasienter utelukkes basert på oppfyllelse av følgende kriterier: har en tarmobstruksjon (eller forestående), eksisterende intraabdominal infeksjon, har signifikante lokulasjoner/adhesjoner eller andre kontraindikasjoner til IP-portplassering, eksisterende nevropati > grad 1, har ekstraperitoneal sykdom eller viser manglende evne til å tolerere IV-paklitaksel og dosetaksel, hvilket antyder taksanallergi.
- 5

Patentkrav

5 **1.** Sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, hvori individet har mottatt en tidligere kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. tre måneder før start av behandlingen, hvori taksanet er paklitaksel, og hvori bærerproteinet er albumin.

10 **2.** Sammensetningen til anvendelse ifølge krav 1, hvori den tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercanceren er platinasensitiv.

15 **3.** Sammensetningen til anvendelse ifølge krav 1, hvori sammensetningen omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein administreres alene.

20 **4.** Sammensetningen til anvendelse ifølge kravene 1 til 3, hvori fremgangsmåten omfatter ytterligere administrering av en virkningsfull mengde av et platinabasert middel.

20 **5.** I kombinasjon:

(a) en virkningsfull mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein, hvori taksanet er paklitaksel, og hvori bærerproteinet er albumin, og

25 (b) en virkningsfull mengde av et platinabasert middel,
til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av tilbakevendende eggstokk-, bukhinne- eller eggledercancer hos et individ, hvori individet har mottatt en tidligere kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. tre måneder før start av behandlingen.

30 **6.** Kombinasjonen til anvendelse ifølge krav 5, hvori sammensetningen omfattende nanopartikler og det platinabaserte middelet administreres sekvensielt, samtidig eller parallelt.

7. Kombinasjonen til anvendelse ifølge krav 5, hvori det platinabaserte middelet er karboplatin.

5 **8.** Sammensetningen eller kombinasjonen til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori individet har mottatt en tidligere platinabasert kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall på mer enn ca. 12 måneder siden fullførelsen av den platinabaserte kjemoterapien.

10 **9.** Sammensetningen eller kombinasjonen til anvendelse ifølge et hvilken som helst av de foregående kravene, hvori nanopartiklene i sammensetningen har en gjennomsnittlig diameter på mindre enn ca. 200 nm.

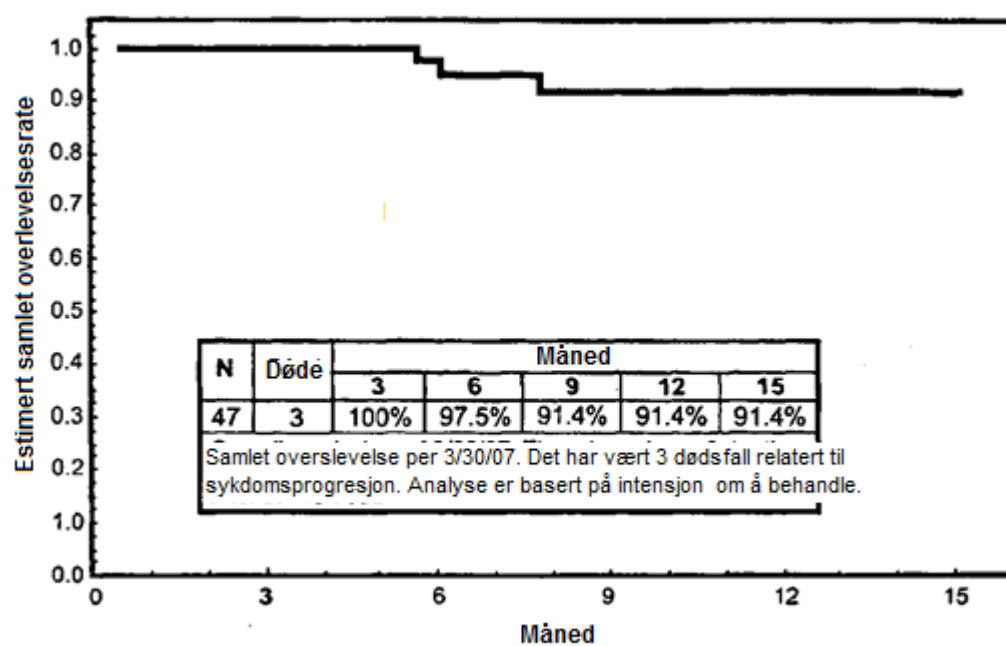
15 **10.** Sammensetningen eller kombinasjonen til anvendelse ifølge krav 9, hvori sammensetningen omfattende nanopartikler omfattende et taksan og et bærerprotein er Nab-paklitaksel.

20 **11.** Sammensetningen til anvendelse ifølge krav 1 eller kombinasjonen til anvendelse ifølge krav 5, hvori individet har mottatt en tidligere kjemoterapi og har et behandlingsfritt intervall i mer enn ca. 6 måneder før starten av behandlingen.

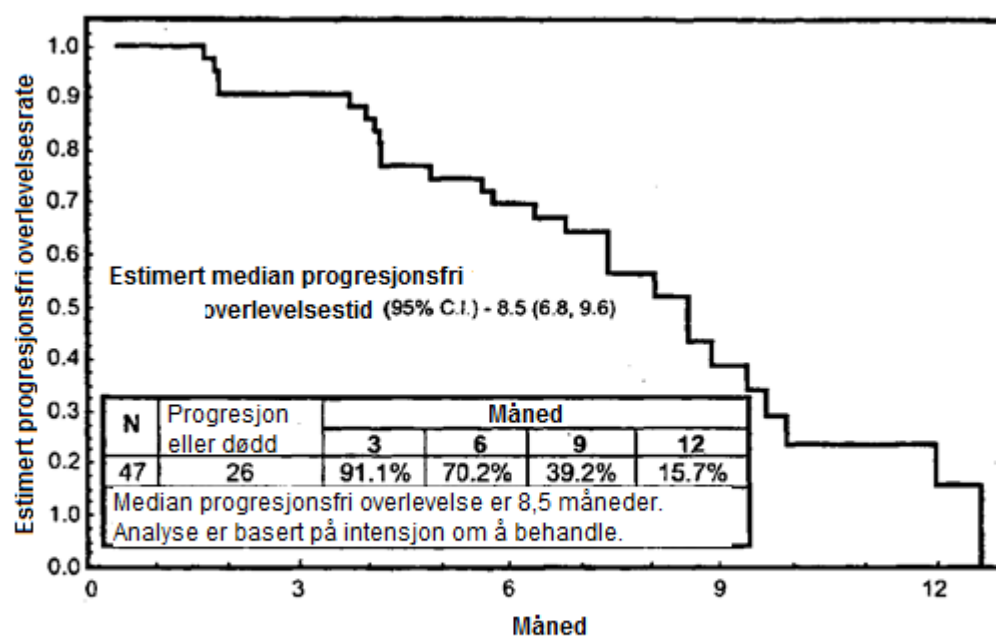
25 **12.** Sammensetningen eller kombinasjonen til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori individet ikke viser et symptom på hypersensitivitet før starten av behandlingen.

13. Sammensetningen eller kombinasjonen til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori individet ikke viser et symptom som skyldes den tilbakevendende canceren ved fullførelse av behandlingen.

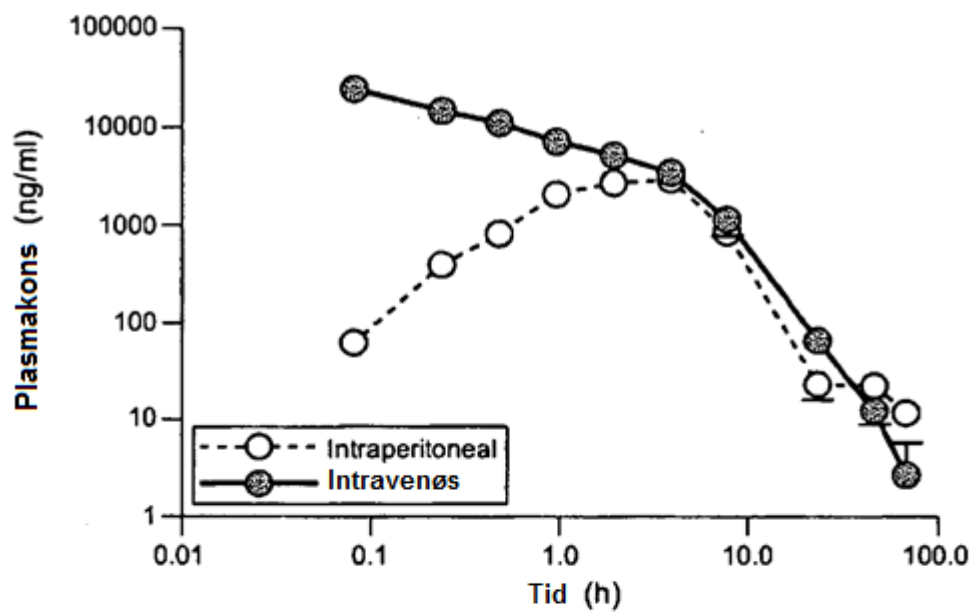
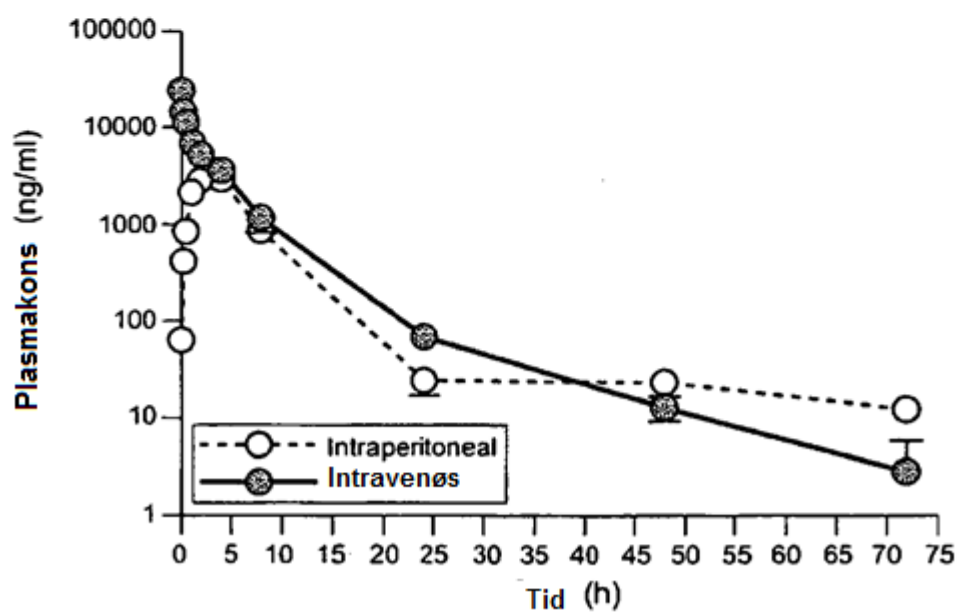
30 **14.** Sammensetningen eller kombinasjonen til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori individet har et redusert CA-125-nivå ved fullførelse av behandlingen.



FIGUR 1A



FIGUR 1B

**Figur 2****Figur 3**